



患者さんとご家族のための

編集 日本消化器病学会  
協力学会：日本肝臓学会

# 肝硬変ガイド



肝硬変

についてお話しします



# Q1

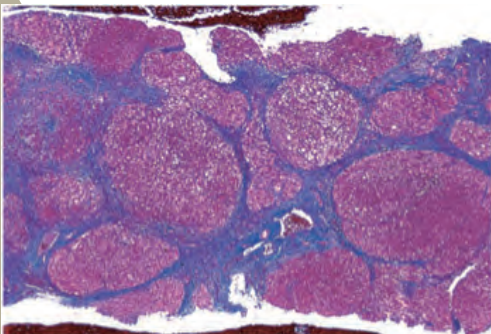
## 肝硬変とはどんな病気ですか？

肝硬変とは、B型・C型肝炎ウイルス感染、多量・長期の飲酒、過栄養、自己免疫などにより起こる慢性肝炎や肝障害が徐々に進行して肝臓が硬くなった状態をいいます。慢性肝炎が起こると肝細胞が壊れ、壊れた部分を補うように線維質が蓄積して肝臓のなかに壁ができていきます。肝細胞は壁のなかで再生して増えるため、最終的に壁に囲まれた結節を作ります。肝臓がこのようなたくさんの結節の集まりに変化したものが肝硬変です。

壁に囲まれた肝細胞は、結節の中である程度以上増えると壁に邪魔されて、それ以上増えることができなくなるために、最終的に肝臓は硬く小さくなります。肝臓に流れ込む血管の一つに腸から栄養を運んだり、脾臓や胃などの臓器から血液を運ぶ門脈という血管があります。肝硬変では、肝臓のなかを血液がスムーズに流れなくなり、こうした門脈などの血管の流れが滞ります。

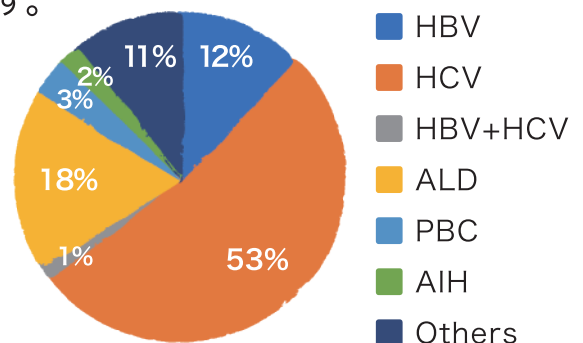
流れにくくなった門脈の血液は、体のあちこちにできる短絡路(シャント)を通して肝臓を通らずに他の静脈に流れてしまいます。この一つが、食道や胃粘膜の下にできるシャントで、血管が不均等に膨れる食道・胃静脈瘤を形成します。血管が大きく膨れてくると血管の壁に弱いところができ、ついに壁に穴が開くと大出血を起こして血を吐いたり(吐血)、胃に溜まった血液が黒い便となって排出(下血)されたりして、貧血やショックの原因となります。

肝硬変では、血液が十分に肝臓に流れ込まなくなったり、全体の肝細胞機能が低下するために、腹水、肝性脳症、黄疸、出血傾向など、さまざまな症状が現れてきます。このうち黄疸、腹水、肝性脳症が認められる肝硬変を「非代償性肝硬変」と呼び、症状のないものを「代償性肝硬変」と呼びます。



### 肝硬変の組織像

肝臓には線維の壁(青色の部分)で囲まれたたくさんの結節がみられます



### 肝硬変の成因

HBV: B型肝炎ウイルス感染による肝硬変

ALD: アルコール性肝硬変

PBC: 原発性胆汁性胆管炎による肝硬変

AIH: 自己免疫性肝硬変

Others: その他の肝硬変

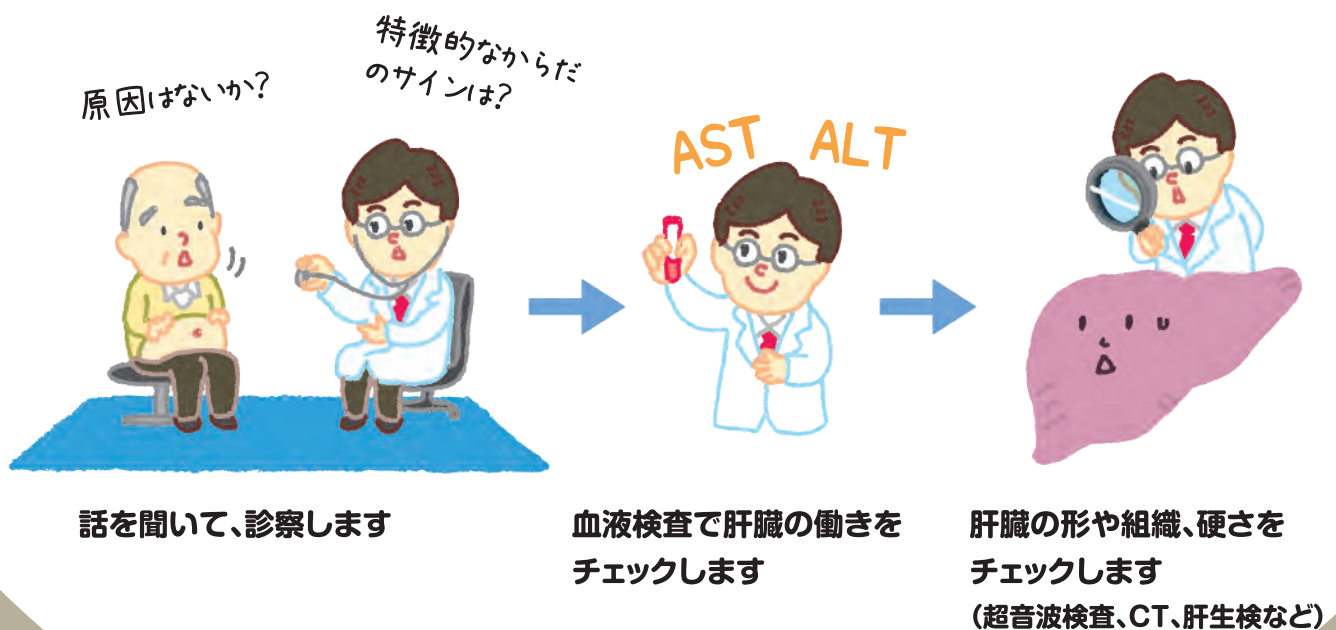
# Q2

## 肝硬変の診断や定期的検査は どのようにされるのですか？

肝硬変を診断するには、まず大量の飲酒や過去に受けた輸血、糖尿病など肝硬変になる原因がないか話を聞き、みぞおちに硬い肝臓が触れる、左の肋骨の下に腫れた脾臓が触れる、お腹に水が溜まって膨らんでいる、お腹の表面に沿って走る血管が見える、胸にクモが這うような(あるいは星芒状の)斑点がある、眼球の結膜が黄色いなどの肝硬変に特徴的なサインがないかを診察します。

次に、血液検査で肝臓の働きが弱っていないかを確認します。肝臓には蛋白質や脂質を合成する働きや、物質を処理して体外に排泄する働きなどがあります。合成する働きが弱くなると、血中のアルブミンや総コレステロールの値が低下し、血液を凝固させる蛋白も少なくなり、血液が固まりにくくなります。処理する働きが低下すると、ビリルビンという色素の血中濃度や肝臓の硬さを示すヒアルロン酸値などが上昇し、また腫れた脾臓は血小板を破壊して減少させます。これらの検査値はいろいろな条件に影響され、単独で肝硬変と診断することは不可能なので、いくつかの検査を組み合わせで診断に用います。

肝硬変になった肝臓は、表面がでこぼこしていて、左葉が大きく右葉が小さくなります。腹部超音波検査で肝臓の形や不均一な内部構造になっていないかをチェックします。腹水や腫れた脾臓も超音波検査で確認できます。CTでも同様のことがわかります。また、内視鏡検査で食道や胃の静脈が太くなる静脈瘤がみえた場合は肝硬変の診断の助けとなります。



これまで肝硬変の診断においてもっともよいのは、肝臓に針を刺して組織の一部を採取して、顕微鏡で線維の増え方を観察する肝生検とされてきました。一方、最近ではフィブロスキャンをはじめとして体の表面にセンサーをあてて肝臓の硬さを測定する新しい診断機器が次々と開発されています。これらの検査を状況に応じて取捨選択し、得られた検査結果を総合して肝硬変の診断を行っています。

肝硬変には肝がんが合併しやすいので、定期的に超音波検査やCTあるいはMRIで肝がんの有無をチェックします。小さいうちに肝がんを見つければ治療が可能です。肝硬変の原因により肝がんの合併頻度が異なるので、検査の間隔も異なります。また、定期的に血液検査を行い、肝がんのマーカーとされるAFPやPIVKAIIなどを肝機能とともに調べます。医師の指示に従って、これらの定期的な検査を受けてください。

肝がんが合併しやすいので  
各種検査を受けていただきます





# Q3

## 肝硬変の生活面ではどんな注意が必要ですか？

### 栄養について

肝硬変患者さんは蛋白質とエネルギーの不足に伴う低栄養状態にあると考えられています。そのため、血液中のアルブミン値が低下し(低アルブミン血症)、むくみや腹水、肝性脳症、糖尿病、筋肉減少(サルコペニア)などの症状が出現しやすくなります。これらの症状を防ぎ、生活の質(QOL)を高めるためには栄養療法が重要です。

栄養療法は以下の2つの点が大切です。

#### 1)蛋白質の栄養障害があるか？ 血液中のアルブミン値に注目

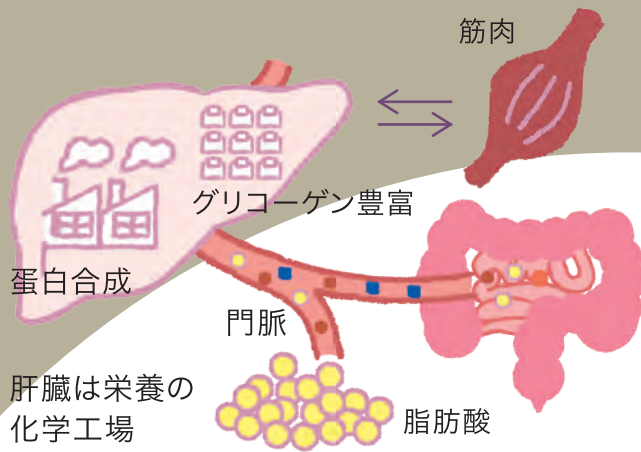
肝硬変では蛋白質の合成が低下し、血液中のアミノ酸のバランスがわるくなることが知られています。血液中のアルブミン値は低下し、ロイシン、イソロイシン、バリンといった分岐鎖アミノ酸(BCAA)の血液中の濃度が低下します。分岐鎖アミノ酸の内服が、血液中のアルブミン値上昇に役立ちます。とくに血液中のアルブミン値が3.5g/dL以下の患者さんには、この分岐鎖アミノ酸による治療が勧められています。最近、分岐鎖アミノ酸内服が肝がんをできにくくすることが報告されています。さらに、分岐鎖アミノ酸のさまざまな作用が明らかになり、糖代謝、脂質代謝、免疫の働きにより影響があることも報告されています。

#### 2)エネルギー不足があるか？

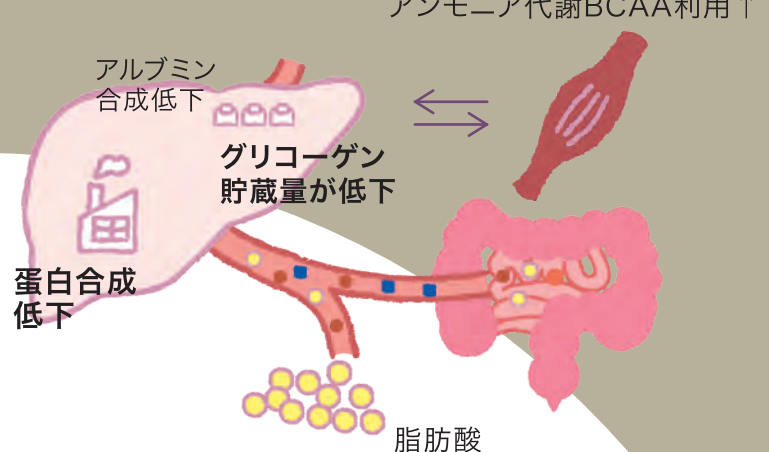
もう一つ重要な点は、安静時のエネルギー源となるグリコーゲンが不足し、安静時に必要なエネルギー供給源としての糖質の利用が減り、脂質の利用が増えることです。そのため、食事を摂取しないと、すぐにエネルギー不足(飢餓)になってしまいます。肝硬変患者さんでは8時間絶食すると、健康な人が2～3日間絶食するのと同じ状態になるといわれています。そのため、エネルギー不足にならないように、1日4回以上の分割食や就寝前の夜食(late evening snack:LES)が勧められています。しかし、自己判断では過剰に摂取しがちとなり、肥満になるとかえってわるい影響が出ますので、主治医と管理栄養士の管理のもとで行ってください。

エネルギー不足の正確な評価は、特殊な医療器具が必要なため、どの医療施設でも評価ができるわけではありませんが、上腕筋の周囲長や自覚症状、握力などで簡単に評価することができます。

## 通常の肝臓



## 肝硬変



■ アミノ酸 ■ ブドウ糖 ■ 脂肪酸



肝硬変では、BCAA以外のアミノ酸とBCAAのバランスがわるいため、効率のよい蛋白合成ができません。また、BCAAは筋肉での消費が亢進しているため、補充が必要です。

肝硬変では、基礎代謝が亢進し、グリコーゲン貯蔵量が低下しているため、エネルギー不足になりやすいです。夜食(LES)が有効です。

BCAA: 分岐鎖アミノ酸  
(ロイシン、イソロイシン、バリン)

## 食生活について

最近、生活習慣の欧米化で、肥満を伴った肝硬変患者さんが増えています。肥満は肝がんの発症を増やすことが明らかになっています。食生活はバランスよく、エネルギー不足にならない程度に、病態に合わせて行うことが重要です。肝硬変では糖尿病の合併が多いので、糖尿病の程度に応じた食事療法が必要です。

また、肝硬変が進行した場合、つまり、黄疸、腹水、肝性脳症がある非代償性肝硬変の場合、刺身などの生食は重篤な感染症になることがあるため避けることが望ましく、とくにビブリオ菌感染症には注意が必要です。

## 運動について

以前は、肝硬変では安静が推奨されていましたが、最近では骨格筋筋肉量の減少(サルコペニア)を防ぎ、肥満にならないために運動療法は有用と考えられています。黄疸、腹水、肝性脳症のある非代償性肝硬変では無理はできません、代償性

肝硬変の患者さんには適度な運動が勧められています。疲れない、運動しながら会話できる、軽い汗をかく、という程度の運動を毎日30分くらい継続することが大切です。ただし最近、肝硬変患者さんも高齢の方が多いので、この場合、心疾患や整形外科的な疾患には十分留意する必要があります。個々の状態に幅があるため、肝機能や体力に応じた運動の強さを主治医と相談しながら決めるのがよいでしょう。

## 睡眠について

肝硬変では睡眠障害を訴えられる患者さんがいます。その原因の一つとして眠りを調節するホルモン(メラトニン)や食欲調節のホルモン(レプチン)の日内変動の乱れがあるためといわれています。さらに肝硬変による皮膚のかゆみや病気に対する不安感も不眠の原因となりえます。

肝硬変の程度によっては眠りを調節する脳のシステム(GABA-ベンゾジアゼピン系)が入眠導入薬に対して過敏になっていることがあるため、不用意な睡眠薬の服用は慎むべきです。また、昼間の活動レベルに合わせて夜の睡眠を考える必要があります。昼寝も推奨されますが、長時間(1時間以上)の昼寝は夜間の不眠の原因となります。

かかりつけ医や主治医と相談し、睡眠に対して正しい理解を持ち、不眠が連日続かないように工夫しましょう。

不用意な  
「睡眠薬」の服用は  
慎みましょう



眠れない...



# Q4

## B型肝炎硬変はどのように診断し、治療するのですか？

### B型肝炎硬変の診断

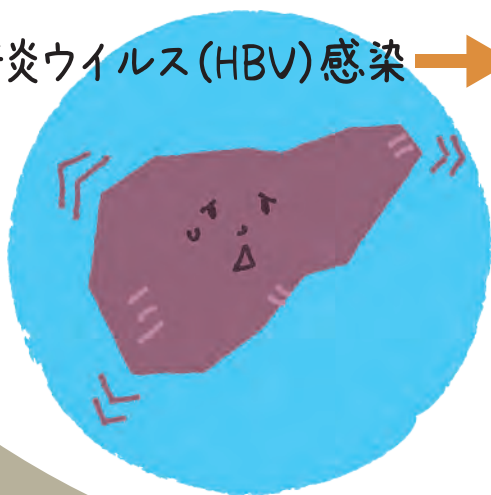
B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者のなかには、肝臓に炎症(いわゆる肝炎)が生じ、それに伴って肝細胞の破壊と肝臓の線維化が起こる患者さんがいます。この炎症が持続している状態が慢性肝炎で、そのまま炎症が続くと、肝臓の線維化が進み、やがては肝硬変にいたります。このHBV感染による肝硬変を「B型肝炎硬変」といいます。

HBV感染の有無は、まずHBs抗原検査で判定されます。HBs抗原陽性が持続すれば、HBV持続感染者と判定します。HBV持続感染者のなかで、血中にウイルス量(HBV DNA量)が多く検出される患者さんは、肝炎や肝線維化が進行しやすく、B型肝炎硬変や肝がんになる可能性が高くなります。肝硬変と診断され(Q1、Q2参照)、HBs抗原陽性であれば、ほとんどがB型肝炎硬変と診断されます。

B型肝炎硬変が進行すると肝臓の機能が低下し、生命を維持できないような肝不全状態にいたります。また、肝線維化が進行すれば、B型慢性肝炎と比較して肝がんを発症するリスクが高まります。

### 「B型肝炎硬変」

B型肝炎ウイルス(HBV)感染 → 肝硬変



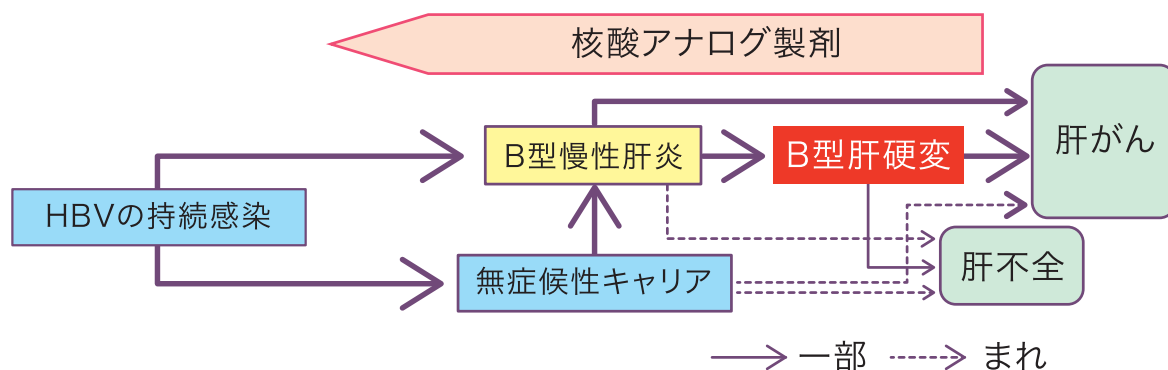
B型肝炎硬変が進行すると  
生命を維持できないような  
肝不全状態にいたります





## B型肝炎硬変の治療

HBV感染が持続しても、ウイルス量が少なく、肝炎がない場合は治療の適応とはなりません。肝不全や肝がんのリスクが高いB型慢性肝炎やB型肝炎硬変では抗HBV作用のある核酸アナログ製剤の内服治療が推奨されます。一方、インターフェロンはB型慢性肝炎にも使用されることがありますが、B型肝炎硬変に進行したものには推奨されていません。日本では、B型慢性肝炎およびB型肝炎硬変に対して抗HBV作用のある内服薬として、ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル(テノホビルは薬剤の構造の違いから2種類)の5種類の核酸アナログ製剤が医療保険のもとで使用できます。これらの核酸アナログ製剤は、HBVの増殖を抑え、肝炎を鎮静化させ、さらに肝硬変では肝線維化の改善を促します。また、抗ウイルス薬治療により、病状の改善や生存期間の延長、およびB型肝炎硬変患者さんの肝がんを抑制することが期待できます。



HBVに対して核酸アナログ製剤を用いる場合には、薬剤耐性の出現が問題となります。薬剤耐性とは、HBVの遺伝子変異を起こし、薬剤が効きにくい性質を獲得することをいいます。薬剤耐性があると薬剤使用にもかかわらずウイルスは減少せず、ときには逆に増殖して、肝炎が増悪することがあります。薬剤耐性の遺伝子変異は薬剤ごとに異なり、薬剤耐性が出現する頻度も異なっています。主にB型慢性肝炎を対象とした試験結果から、エンテカビルとテノホビルは薬剤耐性が出現しにくいといわれています。このため、B型肝炎硬変では病状の進展度にかかわらず、エンテカビルもしくはテノホビルが第一選択薬として推奨されます。なお、ラミブジンやアデホビルはエンテカビルやテノホビルより先に保険診療下に使用可能となった薬剤ですが、以前からラミブジンやアデホビルを継続して使用している場合や、薬剤耐性変異が出現した場合は、今後の治療法について専門医に相談してください。

エンテカビルは通常は1錠(0.5mg)を1日1回内服します。空腹時の内服が原則で、食間や睡眠前に内服します。ラミブジン(100mg)、アデホビル(10mg)やテノホビル(テノホビルジソプロキシフマル酸塩300mg、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩25mg)は1日1錠で、食事とは関係なく内服できます。なお、腎機能が低下している場合は、投与量や投与間隔の調整が必要となることがあります。

# Q5

## C型肝炎はどのように診断し、治療するのですか？

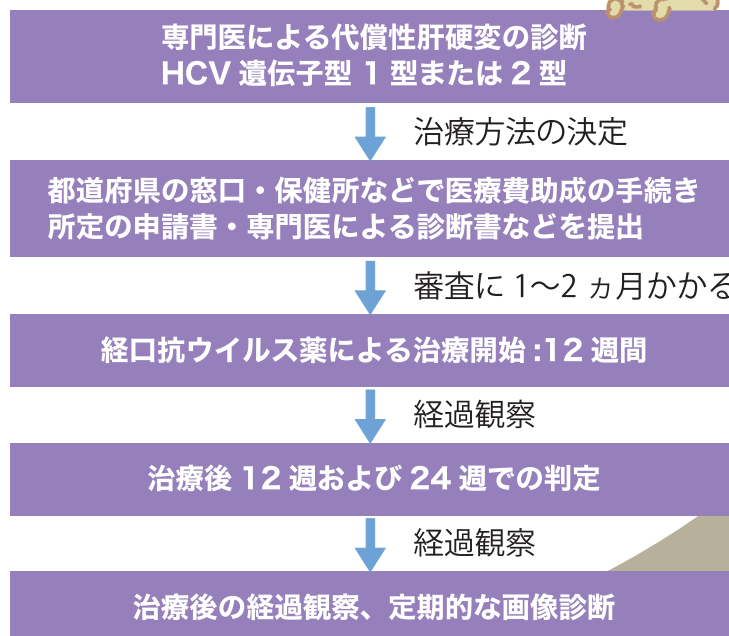
### C型肝炎の診断

肝硬変は肝がんになるリスクの高い疾患ですが、肝硬変のなかでもC型肝炎ウイルス（HCV）感染による肝硬変（C型肝炎）がもっとも肝がんになる可能性が高く、とくに高齢、男性、飲酒歴のあるC型肝炎の患者さんはリスクが高いとされています。また、肝がんにならなくても肝硬変が進展して肝不全に陥ると腹水や肝性脳症、消化管出血などを合併し、生活の質が低下するばかりでなく、死にいたることも少なくありません。肝硬変の原因がHCV感染であることは、血液検査でHCV抗体を検出し、さらに血中のHCV遺伝子（HCV RNA）を検出することで確認することができます。HCVにはいくつかの遺伝子型がありますが、日本におけるHCV遺伝子型は1型または2型がほとんどで、遺伝子型により抗ウイルス治療薬の選択が異なってきます。

### C型肝炎の治療

#### ●インターフェロンと経口抗ウイルス薬

症状のないC型肝炎代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療として、かつてはペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が行われてきました。これによりHCVを排除することで、肝機能の改善、肝線維化の軽減に加えて、肝がんの合併や肝不全への進展を



抑制する効果が報告され、生存期間も伸びることが明らかになっています。しかし、インターフェロン療法は副作用が強く、血小板減少をきたした肝硬変患者さんでは使用困難であり、強い副作用のために治療を継続できない患者さんも少なくありませんでした。

2014年7月からインターフェロンを用いない経口抗ウイルス薬（ダクラタスビル・アスナプレビル24週間の併用療法）が医療保険下で使えるようになりました。経口抗ウイルス薬はインターフェロンに比べ副作用が少なく、治療効果が高く、さらに新しい治療薬が年々開発されており、現在ではC型肝炎治療の第一選択になっています。

しかし、C型肝炎のすべてに経口抗ウイルス薬が使えるわけではありません。肝硬変の病態には肝臓の機能（予備能）が保たれていて症状が現れない代償性肝硬変と、黄疸、腹水、肝性脳症の症状をもつ非代償性肝硬変がありますが、経口抗ウイルス薬の治療対象になるのはこのうちの代償性肝硬変に限られます。非代償性肝硬変では安全性と治療効果が確認されておらず、経口抗ウイルス薬を医療保険下で使用することはできません。代償性肝硬変と判断されるのは重症度分類であるChild-Pugh分類（Q10参照）のグレードAのみであり、グレードBとCには抗ウイルス治療は行えません。従来のpegインターフェロンとリバビリンの併用療法についても同様です。

### ●HCV遺伝子1型の代償性肝硬変患者さんへの治療

経口抗ウイルス薬はHCV遺伝子型ごとに用いる薬剤が異なります。HCV遺伝子型1型の代償性肝硬変に対する経口抗ウイルス療法としては、ソホスブビル・レジパスビル配合剤、エルバスビル・グラゾプレビル併用療法、グレカプレビル・ピブレンタスビル配合剤（いずれも12週間服用）の3種類の治療薬が第一選択になります。通常、HCVに対する抗ウイルス治療の効果判定は、治療終了12～24週後の時点で血中HCV RNAが陰性化している（検出されない）ことで著効と判断されますが、上記のいずれの治療薬でもインターフェロンによる前治療歴の有無にかかわらず9割以上の著効率が報告されています。ただし、ソホスブビル・レジパスビル配合剤は重度の腎機能障害や透析患者さんでは使うことができません。経口抗ウイルス薬によってはHCVにある種の遺伝子変異があると効果が低くなることが知られています。治療前に調べるなど、専門医に相談してください。

### ●HCV遺伝子2型の代償性肝硬変患者さんへの治療

HCV遺伝子型2型のC型代償性肝硬変の経口抗ウイルス治療にはソホスブビル・リ

バビリン併用療法、グレカプレビル・ピブレンタスビル配合剤、ソホスブビル・レジパスビル配合剤(いずれも12週間服用)が保険承認されています。ソホスブビル・リバビリン併用療法の著効率は国内の臨床試験で90%以上と報告されていますが、副作用としてリバビリンによる溶血性貧血があり、動物実験では妊娠中に服用すると胎児に奇形が起きるリスクが報告されています。治療中は避妊が必要で、また貧血の程度によりリバビリンの服用量を適宜加減することになります。また、ソホスブビル・リバビリン併用療法とソホスブビル・レジパスビル配合剤は重度の腎障害のある方や透析患者さんでは使うことができません。

代償性肝硬変に対する経口抗ウイルス治療はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法に比べて治療効果が高く、副作用は軽く、患者さんにとっての利便性も高いことから、今では治療法の第一選択となっています。しかし、経口抗ウイルス薬の種類によっては他の薬剤との併用ができない(併用禁忌または慎重投与)など、専門的知識と経験が必要です。

経口抗ウイルス薬によりHCVが排除されればインターフェロン治療と同様に肝機能検査のALT値は正常化します。しかし、HCVが排除されても肝線維化の改善、肝がん発現抑制、生命予後の改善効果については、この治療法が導入されて間もないことからまだ確立されたデータがありません。これまでのインターフェロン治療によりHCVが排除された場合でもあとから肝がんが発現する例があり、少なくとも治療後5年間以上にわたる肝機能検査、画像診断(超音波検査、CT、MRI)や消化管内視鏡検査などによる定期的な経過観察が必要です。経口抗ウイルス治療によりHCV RNAが陰性化した場合でもこれと同様またはそれ以上の長期にわたる経過観察・定期的画像診断が必要です。

経口ウイルス薬は高額な薬剤ですが、治療には公費による医療費助成制度があり、自己負担月額10,000～20,000円で治療を受けることができます(2019年3月現在)。手続きについては都道府県の窓口または保健所でお尋ねください。

## ●経口抗ウイルス療法が行えない場合

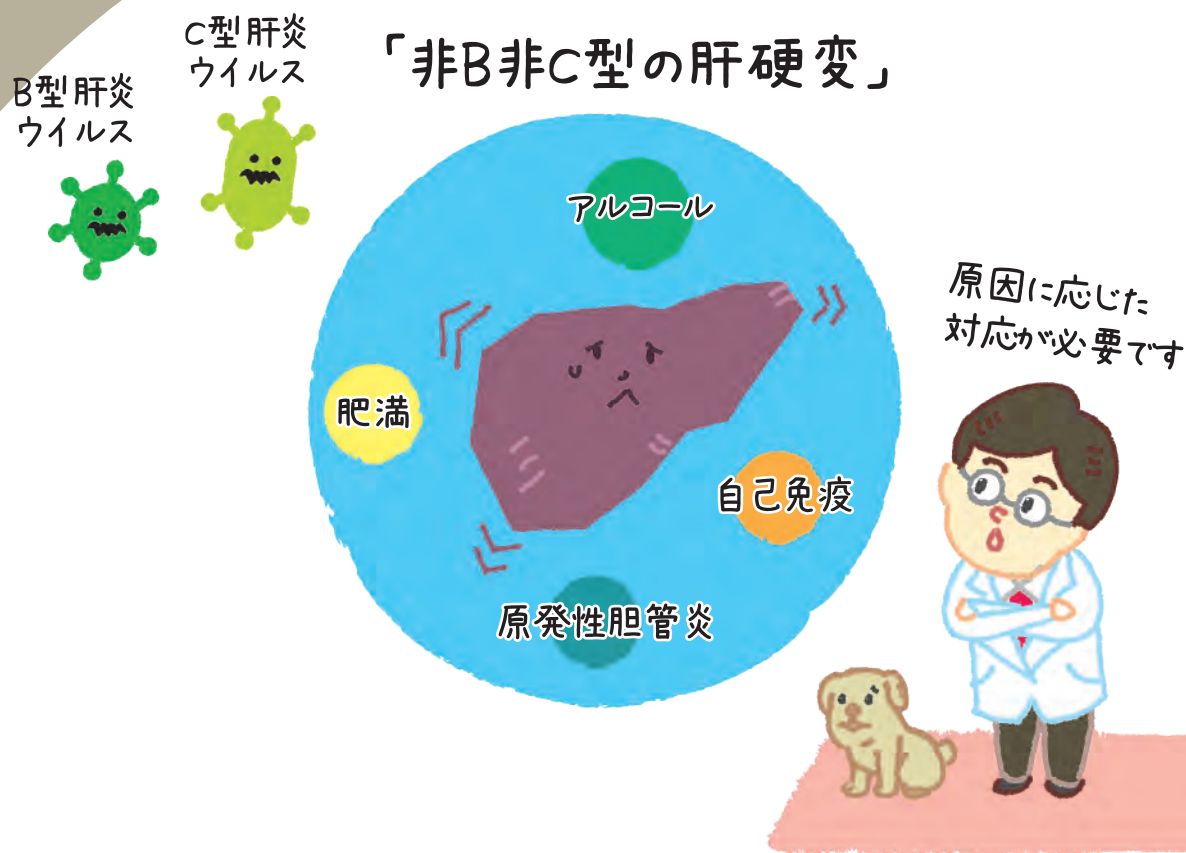
抗ウイルス療法でHCVの排除ができずALT値に異常が続く患者さんでは、ウルソデオキシコール酸の服用やグリチルリチン製剤(SNMC)の静脈内注射によりALT値を下げる治療法が必要です。これにより発がんリスクを抑えることが示されています。また、非代償性肝硬変のために抗ウイルス療法を行えなかった患者さんには、上記に加えて適宜、特殊アミノ酸製剤、利尿薬など肝不全に対する治療を行います。



# Q6

## 肝炎ウイルスによらない肝硬変はどのように診断し、治療するのですか？

完成した非B非C型の肝硬変では、肝の線維化を改善する根本的な治療法はありませんので、肝障害が見つかったときにそれ以上障害が進まないように原因に応じた対応をすることが大切です。



### アルコール性肝硬変

この病気は、普段からアルコールを多量に、しかも長期に飲んでいる人に起こる肝硬変です。B型・C型肝炎、および後述の自己免疫性肝硬変、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎ではないことを血液検査で確認することが必要です。アルコール量として、男性では、日本酒を1日に3～5合を20年間続けると肝硬変になるとされています。女性ではその半量でも起こります。診断には飲酒量の評価が重要ですが、お酒好きの人は本当の飲酒量を言わないことも多いので、家族や周りの人に確認することが必要です。予防には、肝硬変になる前に好きなお酒をやめる以外に方法はありませんが、依存症になるとなかなかやめられないのが特徴です。

## 肥満と関連する肝硬変

最近、飲酒量が多くないのに肝硬変になる人が増えています。食べ過ぎや運動不足のために脂肪肝から脂肪性肝炎となり、さらに肝硬変へと変化するもので、肝臓のメタボリック症候群といわれています。診断は(なかなか)むずかしく、血液検査でウイルス性肝硬変、自己免疫性肝硬変、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎のいずれでもないことを確認し、さらに飲酒歴がなく、肥満や糖尿病を伴っていることが特徴です。本症の予防あるいは進行抑制のためには、脂肪肝が見つかった時点で適切なダイエットと運動療法を行うことが必要です。

## 自己免疫性肝硬変

この病気は、血液検査でALT値異常に加えて抗核抗体(ANA)、抗平滑筋抗体、抗LKM抗体など自己抗体が陽性であること、IgGが多いことで診断されます。自分の肝臓の成分に免疫細胞が反応してしまうために起こりますので、肝生検で採取した組織の顕微鏡検査でわかります。慢性肝炎の時期であれば、ステロイド薬(プレドニゾロン)を服用することによって改善が期待できます。

## 原発性胆汁性胆管炎

この病気は、血液検査で胆汁の流れが滞ったときに変化する血液中ALP、 $\gamma$ -GTPなどの胆道系酵素の上昇に加えて、抗ミトコンドリア抗体(抗M2抗体)が陽性でIgMが多いことで診断されます。全身のかゆみで発見されることもあります。胆汁が流れる胆管の内側を覆う細胞が壊れる自己免疫性の病気で、肝生検で採取した組織を顕微鏡で調べるとわかります。病気の進行は、通常ウルソデオキシコール酸の服用によって止めることができます。進行すると肝硬変へ進展し、黄疸が出てきます。

## 原発性硬化性胆管炎

この病気は、胆道造影検査で肝臓のなかの胆管が細いところと太いところができ数珠のようになった所見から診断されます。原発性胆汁性胆管炎と同様に胆道系酵素が上昇し、かゆみが出ることがあります。胆汁が流れる胆管の周りに硬い線維が玉ねぎのように巻きついてしまうので、肝生検で採取した組織を顕微鏡で調べるとわかります。病気の進行を止められる治療法はまだありませんが、ウルソデオキシコール酸などが使われることがあります。

# Q7

## 食道静脈瘤、胃静脈瘤はどのように診断し、治療するのですか？

### 食道・胃静脈瘤の診断

消化管から肝臓へ栄養を運ぶ静脈が門脈であり、肝臓内の血流が障害されるために門脈の内圧(門脈圧)が異常に高くなっている状態を門脈圧亢進症といいます。門脈圧亢進症の原因の約90%が肝硬変であり、これに伴って食道・胃静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、脾腫、貧血、腹水、肝不全、肝性脳症などが起こります。血液検査(肝機能検査など)、内視鏡検査、各種画像検査(腹部超音波検査、腹部CT、腹部MRIなど)により診断を確定することができます。とくに、食道静脈瘤や胃静脈瘤は内視鏡所見から出血リスクの程度を把握できます。

### 食道静脈瘤の治療

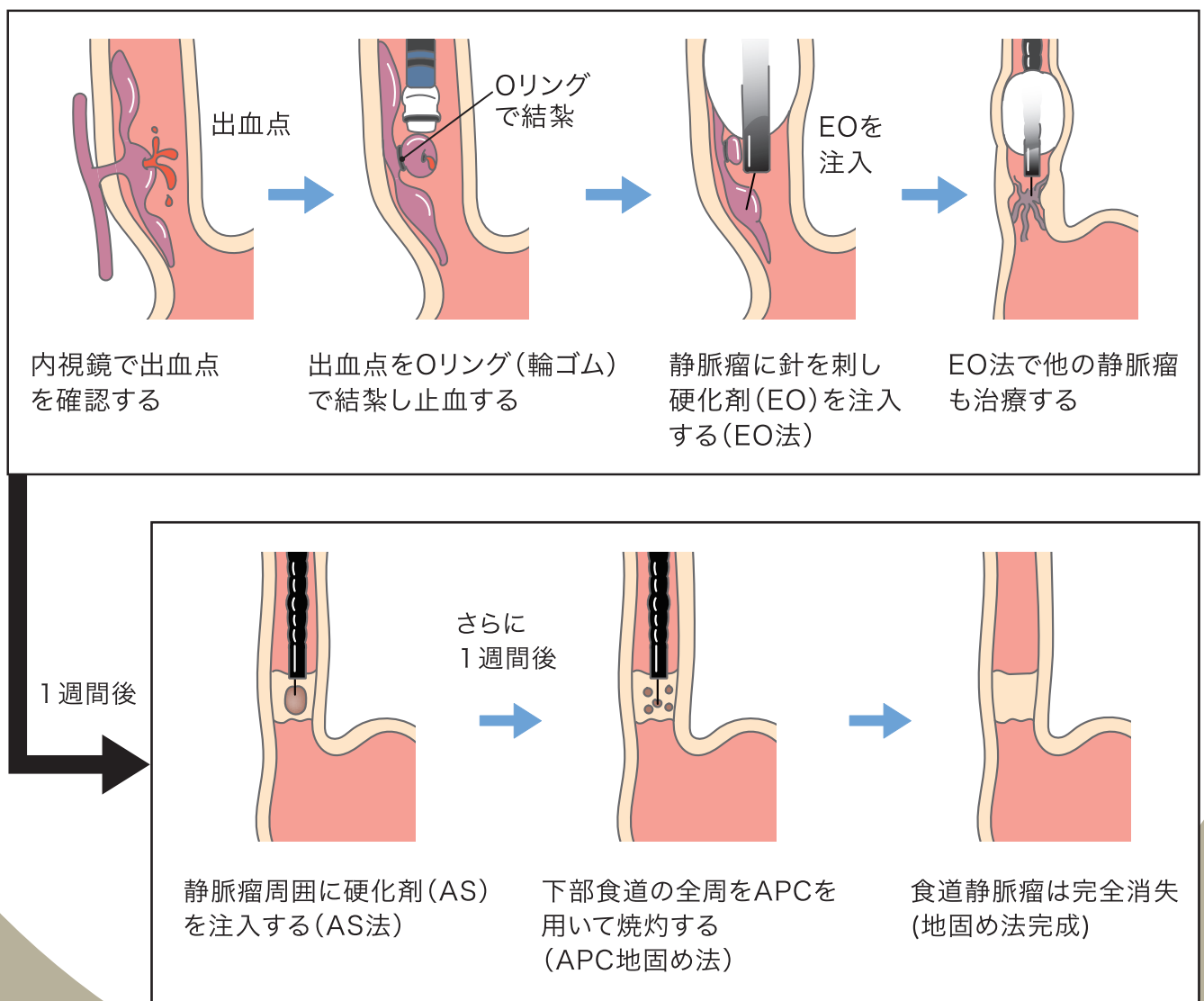
食道・胃静脈瘤の治療法には、薬物療法( $\beta$ ブロッカーなど)やバルーン圧迫止血法などの保存的治療、内視鏡治療、IVR治療(放射線診断技術を応用した治療)などがあります。

食道静脈瘤の治療は、内視鏡治療が第一選択です。内視鏡治療として、静脈瘤に薬剤を注入する硬化療法と浮き出た血管を縛ってしまう食道静脈瘤結紮術があります。硬化療法は特殊な薬剤(5%エタノールアミンオレート:EO、1%エトキシスクレロール:AS)を用います。食道静脈瘤に針を刺し、硬化剤(EO)を注入して静脈瘤とその供給路を血栓化して閉塞させるEO法と、残存した細い静脈瘤に対して硬化剤(AS)を静脈瘤周囲に注入し、静脈瘤を壊死・脱落させるAS法とを併用することで再発の少ない治療が達成できます。さらに再発させない方法として、1週後にアルゴンプラズマ凝固法(APC)による地固め法を追加すると有効です。これは下部食道の粘膜を全周性に焼灼して人工的な潰瘍を作る方法で、この潰瘍が治癒すると粘膜から粘膜下層に密な線維化が起こり、厚くなった線維組織が食道静脈瘤の発生を防ぎます。

一方、食道静脈瘤結紮術とは、食道静脈瘤にできるだけ多くのOリング(小さな輪ゴム)をかけて静脈瘤を壊死・脱落させる治療法です。簡便な治療法ですが、静脈瘤への血管を閉塞できないため治療後の再発が多く、定期的な観察が重要です。食道静脈瘤から出血している場合は、まず輸液・輸血を行います。出血が著しい場合はチューブを挿入してバルーンを膨らませて圧迫止血をします。出血量が少ない

場合は、内視鏡検査で出血源を診断したうえで内視鏡治療を行います。まず、静脈瘤の出血点をOリング1つで結紮して一時的に止血、次にEO法を行います。1週間後に内視鏡検査でEO法が困難になっていたらAS法を行います。ただし、肝予備能が不良な場合には硬化療法は禁忌であり、食道静脈瘤結紮術による治療が主体となります。術後の再発が多いため、術後にAS法を追加する、あるいはAS法後にさらに地固め法を追加し、再発を防止します。

出血リスクの高い食道静脈瘤からの出血予防には薬物療法( $\beta$ ブロッカー)が有効です。ただし、肝臓の機能が不良の場合は適応になりません。欧米では食道静脈瘤に対する第一選択の治療法は $\beta$ ブロッカーの投与ですが、日本では内視鏡治療が行われています。





## 胃静脈瘤の治療

胃静脈瘤の治療法として、主に組織接着剤(ヒストアクリルなど)を用いた内視鏡治療(組織接着剤注入法)とIVR(画像下治療)を応用した治療法であるバルーン下逆行性静脈的塞栓術(B-RTO)が行われています。

内視鏡的に組織接着剤を胃静脈瘤内に注入すると、組織接着剤が血液に触れた瞬間に重合して、組織接着剤の重合体(ポリマー)が形成されて胃静脈瘤内は組織接着剤で置き換わります。胃静脈瘤出血例の場合は、組織接着剤を静脈瘤内に注入することで瞬時に止血できるため、胃静脈瘤出血例に対する第一選択の治療法は組織接着剤注入法であることが広く認められています。

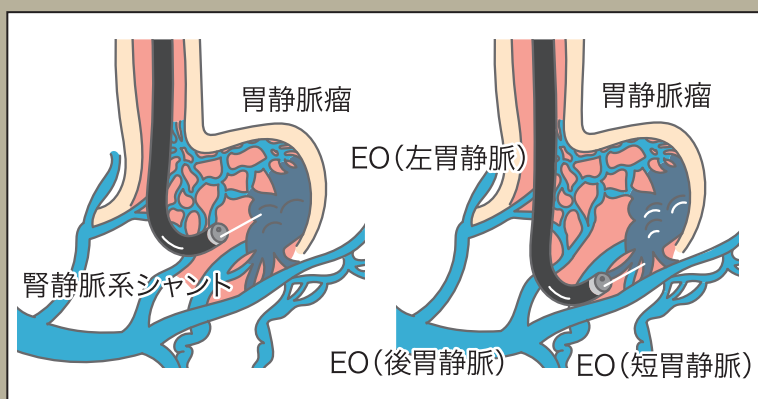
B-RTOは、バルーンカテーテルの先端に付いた風船で胃腎シャントを塞ぎ、逆行性に硬化剤(EO)を注入し治療する方法です。一般的に、胃静脈瘤がある場合は、その排血路が胃静脈瘤と左腎静脈とのシャント(胃腎シャント)を形成することが多いために、この治療ができます。胃腎シャントが存在し肝予備能が良好な場合にはこの方法がよい適応となります。

胃静脈瘤出血例を内視鏡治療で止血した後は、そのまま続けて内視鏡治療でその供血路まで閉塞するか、またはB-RTOが選択されます。出血既往がなく、出血リスクの高い胃静脈瘤に対する予防的治療法は施設によって異なり、内視鏡治療か、B-RTOが選択されているのが現状です。

### 組織接着剤注入法と硬化剤注入法の併用療法

組織接着剤注入法

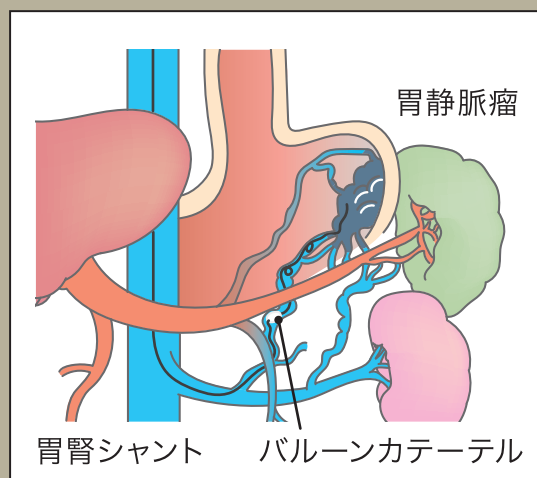
硬化剤注入法(EO法)



胃静脈瘤に組織接着剤を注入して閉塞する

胃静脈瘤の供給路に硬化剤(EO)を注入し、供給路を閉塞する

### バルーン閉塞下逆行性静脈的塞栓術(B-RTO)



胃腎シャントをバルーンカテーテルの風船で塞ぎ、胃静脈瘤に逆行性に硬化剤(EO)を注入し、胃静脈瘤を閉塞する。

# Q8

## 肝硬変腹水はどのように診断し、治療するのですか？

### 腹水の診断

肝硬変では腹部に体液が異常に溜まって腹水となり、お腹が張ってくる場合があります。診断にあたっては腹部の診察や超音波検査でまず腹水の存在を確かめ、採取した血液や腹水を検査して、原因を調べます。腹水は肝硬変のほか、腹膜炎、がん、腎不全、心不全などで溜まることがあり、CTやMRIが必要になる場合もあります。

肝硬変の腹水は淡黄色で、蛋白やアルブミンの濃度が低く、細菌や多数の細胞はみられません。ときに特発性細菌性腹膜炎を合併することがあり、この場合は腹水中の白血球が増加します。特発性細菌性腹膜炎を合併すると死にいたることがあるので、迅速な診断と抗菌薬の投与が必要です。

### 腹水の治療

合併症のない肝硬変腹水の場合、安静を保ち、食事は塩分を抑えた薄味の味付けとして、余分な食塩摂取を控えます。利尿薬としては抗アルドステロン薬を用い、ループ利尿薬を適宜加えます。ともに少量から始めて、効果が不十分なら腎機能や血清ナトリウム、カリウムの変化に注意しながら段階的に量を増やし、静脈注射に切り替えることもあります。低ナトリウム血症は水分がナトリウム以上に溜まって血液が薄まることで起こります。腎臓で水の吸収にかかわるホルモンをブロックするV2受容体拮抗薬が開発されました。これは大量腹水例や利尿薬抵抗例に対して、利尿薬の注射に先立って用いられます。また、血中のアルブミン濃度が下がると、水分を血管内に引きつける力が弱まり、腹水が溜まりやすくなるため、アルブミンの静脈注射を行うことがあります。

特発性細菌性腹膜炎は進行した肝硬変で腸管内細菌が腹水中に移行して起こり、放置すると敗血症や腎不全を起こします。第3世代セフェム系抗菌薬の点滴注射が第一選択ですが、脳症や腎障害を伴わない例ではニューキノロン系抗菌薬の投薬治療を行います。肝硬変のアルブミン低下による腹水はアルブミンの補充で軽減するため、腎機能障害例には抗菌薬にアルブミンの静脈注射を併用することが欧米で推奨されています。

利尿薬に抵抗する難治性腹水には穿刺排液を行います。針を下腹部に刺し、ゆっくりと排液します。急速に廃液すると循環血液量が急に減って、ショックや腎不全を起こすため、大量の排液が必要と予測されるときはアルブミンなどの血漿増量剤を併用します。また、濾過器を通して細菌や細胞を除去した後、穿刺腹水を濃縮して点滴静注することがあります(腹水濾過濃縮再静注法)。腹水中の蛋白の再利用により、アルブミンの需要を節減できるメリットがあります。

穿刺排液でコントロールできない難治性腹水には経頸静脈肝内門脈大循環シャント(TIPS)あるいは腹腔・頸静脈シャント(PVシャント)を行うことがあります。TIPSは頸静脈からカテーテルを挿入し、肝臓の中で門脈まで刺し進め、圧の高くなった門脈の血液を圧の低い肝静脈に流すシャントを作る手技で、門脈圧が急に下がることから欧米では難治性腹水例の56～92%で劇的な効果を示すとされています。しかし、肝性脳症が起こりやすく、肝不全や心不全が進むおそれもあり、肝硬変が進行して肝臓が小さくなった萎縮肝では手技が困難なことから保険診療下で行うことはできません。

PVシャントは腹水の溜まった腹腔と頸静脈の間に逆流防止弁を取り付けたカテーテルを留置し、自動的に腹水を頸静脈に注入するもので、腹水が軽減するとともに、腎機能や利尿薬に対する反応性が改善します。肝機能が比較的よい例や肝性脳症、消化管出血を伴わない例では効果的ですが、出血傾向、腹膜炎、敗血症、心不全などの合併症が高頻度に発現し、シャント閉塞が起こりやすいという問題があります。約半数で難治性腹水が改善し、退院できるというメリットは大きいですが、生命期間を延長するものではありません。

現在、進行した難治性腹水例では肝移植が唯一の根治療法といえるでしょう。

### バイタルサインに注意



# Q9

## 肝性脳症はどのように診断し、治療するのですか？

### 肝性脳症の診断

肝性脳症とは、肝臓の働きが低下して本来脳には届かないような物質が脳に入り込むことにより脳神経機能が低下してさまざまな意識障害が出ることを指します。肝性脳症は、見た目ではほとんどわからない程度の肝性脳症から昏睡状態にいたるまでさまざまな程度の意識障害を起こします。認知能や判断能などの障害が起こります。肝臓の働き、とりわけ物質代謝の極端な低下によることが多く、急性肝障害によるものと慢性肝障害によるものとに大別します。慢性肝障害による肝性脳症のほとんどは肝硬変によるものです。

### 肝性脳症の治療

食事に含まれる蛋白質は腸内細菌によって分解され、その過程でアンモニアが産生されます。このアンモニアは腸管から吸収される他の栄養素と同じように門脈に入り肝臓に運ばれます。肝臓がアンモニアを代謝・分解して全身への影響はないように処理しますが、肝硬変のように肝細胞が障害を受けて代謝能が落ちている場合や、肝臓を迂回して直接アンモニアが全身循環に戻るシャントができてしまった場合、アンモニアの血中濃度は上昇してしまいます。その他の有毒物質も同じように本来分解されるはずのものが肝硬変になると処理されずに脳に届くため、いろいろな有毒物質により肝性脳症が引き起こされます。その診断の指標として用いられるのは血漿アンモニア値です。実際の脳症の症状と血漿アンモニア値には時間的なずれが生じることがありますが、臨床的にはアンモニア値が高くなり過ぎないように、アンモニア値を目安にして薬物療法や食事療法を行います。昏睡のときは蛋白質の負荷をなくするため特殊なアミノ酸の点滴を行います。また腸内細菌からのアンモニア産生を抑制する二糖類や抗菌薬を服用します。脱水や、感染症、消化管出血、便秘などにより肝性脳症が増悪することもあり、肝硬変患者さんではこのような誘因をできるだけ避けるように注意します。食事療法としては昏睡時以外には極端な蛋白質制限をしないようにします。長期の蛋白質制限食によって筋肉量が低下すると、肝硬変患者さんの長期成績に悪影響を与えることがわかってきたためです。



# Q10

## 肝硬変の予後はどのように判断して、対処するのですか？

### 予後の判断

肝硬変の三大死因は、肝機能の低下（肝不全）、食道・胃静脈瘤の破裂、肝がんです。これらの状態が予後と大きくかかわります。さらに感染症も重大な予後悪化因子となります。肝硬変が進行すると肝機能が低下して黄疸、腹水、肝性脳症などの症状がみられるようになり、免疫能の低下も加わって感染症を招きやすくなります。一般に、肝機能を評価することで、肝硬変の進行の程度が判断でき、合併症の発生リスクや予後などを予想することができます。肝機能を評価する指標にChild-Pugh分類があり、ABCの3段階で評価します。グレードCは肝機能がもっともわるく予後不良です。さらに腎機能の評価を加味したMELDスコアは肝移植前の予後の判断に用いられます。



### 対処法

#### 肝不全に対する治療

- ・ 肝不全の進行を防ぐには、肝障害の原因除去がもっとも大切です。B型・C型肝炎ウイルスには抗ウイルス療法を（Q4・Q5参照）、アルコール性肝硬変では禁酒を行います（Q6参照）。

#### 肝硬変による合併症に対する治療

- ・ 腹水：安静と塩分制限が基本ですが、改善がなければ利尿薬による薬物治療を行います。低アルブミン血症がある場合は、アルブミン製剤の点滴投与を行うこともあります。薬物治療が効かない場合は、腹水穿刺排液、腹水濾過濃縮再静注法、腹腔・頸静脈シャント（PVシャント）、経頸静脈肝内門脈大循環シャント（TIPS）などが検討されます（Q8参照）。
- ・ 肝性脳症：主な誘因として、消化管出血、蛋白の過剰摂取、便秘、感染症、鎮痛薬や利尿薬の使用などがあり、誘因を除くことが大切です。脳症発症時には肝不全用分岐鎖アミノ酸製剤の点滴投与が行われ、改善後は肝不全用経口栄養剤の

内服や合成二糖類や難吸収性抗菌薬の内服治療などが行われます(Q9参照)。

- ・栄養療法: 栄養状態の悪化や骨格筋筋肉量の低下(サルコペニア)は予後と関連します。食事療法や分岐鎖アミノ酸製剤の内服により、良好な栄養状態を保つことが大切です(Q3参照)。

食道・胃静脈瘤の治療(Q7参照)

- ・肝硬変では門脈圧が上昇し、肝臓以外のところに血液が流れ、食道・胃静脈瘤が形成されます。静脈瘤は徐々に増大し、最終的に破裂して大量出血を起こすので、破裂前に見つけて、予防的に内視鏡治療を行うことが大切です。
- ・血小板数の低下は出血傾向を引き起こし、日常生活や治療上の妨げとなるため、部分的脾動脈塞栓術や脾臓摘出術、エルトロノボパグの内服により血小板数を増やす治療を行うことがあります。

## 肝がんに対する治療

- ・肝がんは、がんの増大や他臓器への転移により、肝機能および全身状態を悪化させるため、予後を悪化させます。定期的な腹部超音波検査で肝がんを早期に発見し、治療することが大切です。
- ・主な治療には、ラジオ波焼灼療法、カテーテルを用いて抗がん薬や塞栓物質を注入する肝動脈化学塞栓療法、カテーテルを体内に埋め込み持続的に抗がん薬を注入する動注化学療法、分子標的治療薬のソラフェニブの内服治療などがあり、がんの状態に応じて治療法が選択されます。

## 肝不全や肝がんに対する肝移植

- ・内科的治療では改善が見込めない、肝不全が進行した肝硬変患者さんが肝移植の対象となります。肝がんを合併している場合は、一定の条件を満たす必要があります。
  - ・肝移植には、生体肝移植と脳死肝移植があります。日本では2015年末の時点で生体肝移植は約8,000人が受け、脳死肝移植は約300人が受けています。2010年の臓器移植法の改正後より脳死肝移植の実施数は増加していますが、日本ではドナー(肝臓の提供者)が不足しているので、肝移植を希望しても必ず受けられるわけではありません。肝硬変患者さんに対する肝移植後の予後は、5年生存率は約75%、10年生存率は約66%と報告されています。
- また、肝がん患者さんに対する肝移植後の予後は、5年生存率は約70%、10年生存率は61%と報告されています。

## Child-Pugh分類

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度	時々昏睡あり
腹水	なし	少量	中等量
血清アルブミン(g/dL)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン時間(%)※	70超	40～70	40未満
血清ビリルビン(mg/dL)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超

グレードA:5～6点、グレードB:7～9点、グレードC:10～15点

※80超、50～80、50未満とする場合もあります。

プロトロンビン時間	(%)	70超	40～70	40未満
	(INR)	1.7未満	1.7～2.3	2.3超

## MELDスコア

MELDスコア =  $9.57 \times \log_e(\text{血清クレアチニン}) + 3.78 \times \log_e(\text{血清ビリルビン}) + 11.2 \times \log_e(\text{プロトロンビン時間 INR}) + 6.43$

## 統括委員会

委員長	三輪 洋人	兵庫医科大学内科学消化管科
副委員長	荒川 哲男	大阪市立大学
委員	上野 文昭	大船中央病院
	木下 芳一	製鉄記念広畑病院
	西原 利治	高知大学消化器内科
	坂本 長逸	日本医科大学、医療法人社団行徳会
	下瀬川 徹	みやぎ県南中核病院企業団
	白鳥 敬子	東京女子医科大学消化器内科
	杉原 健一	光仁会 第一病院
	田妻 進	広島大学総合内科・総合診療科
	田中 信治	広島大学内視鏡診療科
	坪内 博仁	鹿児島市立病院
	中山 健夫	京都大学健康情報学
	二村 雄次	愛知県がんセンター
	野口 善令	名古屋第二赤十字病院総合内科
	福井 博	奈良県立医科大学
	福土 審	東北大学大学院行動医学分野・東北大学病院心療内科
	本郷 道夫	公立黒川病院
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器内科
	森實 敏夫	日本医療機能評価機構
	山口直比古	日本医学図書館協会個人会員
	吉田 雅博	国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科
	芳野 純治	大名古屋ビルセントラルクリニック
	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器内科
オブザーバー	菅野健太郎	自治医科大学

## 肝硬変診療ガイドライン委員会

作成委員長	福井 博	奈良県立医科大学
副委員長	齋藤 英胤	慶應義塾大学消化器内科
委員	上野 義之	山形大学内科学第二講座
	宇都 浩文	宮崎医療センター病院消化器・肝臓病センター
	小原 勝敏	福島県立医科大学消化器内視鏡先端医療支援講座
	坂井田 功	山口大学消化器病態内科学
	渋谷 明隆	北里大学医療管理学
	清家 正隆	大分大学肝疾患相談センター
	名越 澄子	埼玉医科大学総合医療センター消化器内科・肝臓内科
評価委員長	坪内 博仁	鹿児島市立病院
副委員長	森脇 久隆	岐阜大学
委員	加藤 章信	盛岡市立病院
	橋本 悦子	東京女子医科大学消化器病センター
	道堯浩二郎	愛媛県立中央病院 消化器病センター
	村脇 義和	鳥取県済生会境港総合病院
作成協力者	大重彰彦	国立病院機構指宿医療センター消化器科
	小田耕平	藤元総合病院消化器内科
	瀬川 誠	山口大学医学部附属病院医療人育成センター
	馬渡誠一	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学

## 患者さんご家族のための 肝硬変ガイド

2019年4月25日発行

編集 一般財団法人日本消化器病学会

© The Japanese Society of Gastroenterology, 2019