

追補内容のお知らせ

『肝硬変診療ガイドライン』(2020年11月)

- 書籍刊行後、とくに①新薬の登場、②保険適用の変更、③重要な新規エビデンスの発表等により書籍の記載内容に追補が必要と考えられる部分について作成委員会において検討を行い、ここにその内容をお知らせします。
- ガイドラインの出版においては、作成時点でのエビデンスに基づき慎重かつ厳密に作成を行っていますが、出版後の薬剤動向や新規エビデンスの発表により、その記載内容が実臨床と一致しなくなる場合もあります。また、ガイドラインの内容は、一般論として臨床現場の意思決定を支援するものであることを理解の上、活用ください。

[最終更新日：2022年3月18日]

【BQ 1-1】

肝硬変の原因や病態はどのようなものか？

回答草案

肝細胞の壊死・脱落と再生の過程で、線維化と肝類洞の毛細血管化を生じることによって成立する。肝実質細胞の減少、線維化と構造改築による血流障害、門脈-大循環シャント形成、などにより、門脈圧亢進、腹水、肝性脳症、肺障害、心障害、腎障害、血清ナトリウム低下などを引き起こす。さらに肝細胞癌発生の危険性が高い。わが国の肝硬変の成因別頻度は C 型肝炎が最多であるが近年減少傾向にあり、NASH など非 B 非 C の頻度が増加傾向にある。

解説

肝硬変は、肝臓全体に再生結節が形成され、再生結節を線維性隔壁が取り囲む病変と定義され、肝疾患の終末像である。病因は慢性ウイルス性肝炎、アルコール性肝疾患、自己免疫性肝疾患が代表的疾患であり、肝細胞が慢性に、持続的に傷害されることに起因するが、劇症肝炎などで肝細胞に広範壊死が生じたあとに結節性再生が起り肝硬変に進展する場合もある。肝機能がよく保たれ臨床症状がほとんどない代償性肝硬変と肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など肝不全に起因する症状が出現する非代償性肝硬変に分類される¹⁾。一般に Child-Pugh B 以上 (Child-Pugh score 7 点以上) または過去に非代償性肝硬変の既往・治療歴がある場合に非代償性肝硬変としている²⁾が、ガイドラインなどで明確な指針は示されていない。表 1 に肝硬変の機能的分類を示した。

わが国の 2018 年の肝硬変成因別調査^{3,4)}では、B 型肝炎 11.5%，C 型肝炎 48.2%，B 型+C 型 0.7%，アルコール性 19.9%，NASH 6.3%，胆汁うっ滯型 3.4%，自己免疫性 2.7%，うっ血性 0.4%，代謝性 0.2%，薬物性 0.06%，特殊な感染症 0.01%，原因不明 6.6% と C 型肝炎が最多である⁴⁾が、2008 年の調査では C 型肝炎 60.9%，アルコール性 13.6%，NASH 2.1% であった⁵⁾。C 型肝炎による肝硬変の比率が減少しており、アルコール性や NASH の比率が増加している。近年、肥満や糖尿病などの代謝異常を組み入れ基準とした metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) が脂肪肝の新概念として提唱された⁶⁾が、NAFLD から MAFLD への変更には今後の研究と国際的な協議が必要である。

肝硬変では、門脈圧亢進により側副血行路が生じる⁷⁾。食道、胃や直腸に生じた静脈瘤は出血の危険性があり、出血は致死的な結果をもたらすことがある⁸⁾。門脈圧亢進は、脾腫の原因となり、そのため汎血球減少症を引き起こす⁹⁾。また、実質細胞の低下によると考えられるが、ホルモンなどの代謝異常が生じる¹⁰⁾。

門脈圧亢進と血清アルブミンの低下などにより腹水が生じ^{11~13)}、腹水貯留は有効循環血漿量低下を招き腎血流が低下する。これによりレニン・アンジオテンシン系の亢進、キニン・カリクレイン系の低下、腎交感神経亢進やバソプレシンの増加が生じて血清ナトリウム低下など、体液・電解質異常を引き起こす^{14~20)}。

腸内細菌により産生されるアンモニアなどの毒性物質は門脈から肝臓に流入するが、門脈-大循環シャントの形成に伴い、肝で代謝されない毒性物質が血液脳関門を通過して大脳機能の障害を引き起こし、肝性脳症をきたす^{21~23)}。

腸内細菌叢の変化による dysbiosis や腸管透過性の亢進が生じ^{24~26)}、これは肝性脳症や特発性細菌性腹膜炎などの易感染性などと関連している。

また、末期肝硬変では、NO の産生が亢進する一方で多くの血管収縮因子が増強し、腎皮質

血管の攣縮により腎内血行動態の不安定状態と腎血流分布異常が生じる^{27,28)}。この可逆性・機能性の腎障害は急性腎障害（AKI）または肝腎症候群と呼ばれる^{29,30)}。また、NO 産生亢進に関連して肺血管床の血管拡張・血管新生が起り、肺障害（換気血流不均衡）を生ずると考えられ、肝肺症候群と呼ばれる^{31,32)}。さらに末期肝硬変では、心筋障害をきたすことがある^{33,34)}。その発生機序の詳細は不明であるが、交感神経系の亢進などにより hyperdynamic な循環系となり、心臓への負荷が大きくなることが考えられている³⁵⁾。

さらに、肝硬変では肝細胞癌の発生の危険性が高く、最も大きな死亡原因となっている。

表1 機能的分類

1) 代償性肝硬変

- 肝機能がよく保たれており、臨床症状はほとんどない。
- 肝脾腫、クモ状血管腫、手掌紅斑、食道静脈瘤などが存在していても、無症候性の場合は代償性とする。

2) 非代償性肝硬変

- 肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など、肝不全に起因する症状が出現する。
- 治療を行わない状態で分類し、治療後に無症候性となった症例も非代償性とする。
- 現在あるいは以前に非代償性肝硬変であることを次のいずれかの基準で判定する。
Child-Pugh score 7点（分類B）以上
「非代償性肝硬変の対象医療行為」*の治療歴を現在あるいは以前に有する。

*: 膜腔穿刺、胸水・腹水過過濾再注入法、内視鏡的食道・胃静脈瘤結紮術などの肝不全および肝硬変合併症に対する治療。（腹水・肝性脳症・低栄養に対する内服柔治療などを含むものとする）

文献

- 1) 日本肝臓学会（編）. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2019, 文光堂, 東京, 2019
- 2) 「肝がん研究の推進及び肝がん患者等への支援のための最適な仕組みの構築を目指した研究」成果報告.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku-2019/05-Shingikai-10905750-Kenkoukyoku-Kanentaisakuuishinshitsu/0000197783.pdf>
- 3) 西口修平（監修）. 肝硬変の成因別実態 2018, 医学図書出版, 東京, 2019（ケースシリーズ）
- 4) Enomoto H, Ueno Y, Hiasa Y, et al. Transition in the Etiology of Liver Cirrhosis in Japan: A Nationwide Survey. J Gastroenterol 2020; 55: 353-362 (ケースシリーズ)
- 5) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. J Gastroenterol 2010; 45: 86-94 (ケースシリーズ)
- 6) Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al: A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 73: 202-9, 2020
- 7) Sudhamshu KC, Matsutani S, Maruyama H, et al. Doppler study of hepatic vein in cirrhotic patients: correlation with liver dysfunction and hepatic hemodynamics. World J Gastroenterol 2006; 12: 5853-5858 (ケースシリーズ)
- 8) Sharma BC, Sarin SK. Hepatic venous pressure gradient in cirrhosis: role in variceal bleeding, non-bleeding complications and outcome. Asian J Surg 2006; 29: 113-119 (ケースシリーズ)
- 9) 星野 博, 多羅尾和郎, 伊藤義彦, ほか. 代償性肝硬変症の成因による肝臓と脾臓の容積に関する研究—CTscan による測定結果. 日本消化器病学会雑誌 1988; 85: 2577-2582 (ケースシリーズ)
- 10) Gluud C. Testosterone and alcoholic cirrhosis: epidemiologic, pathophysiologic and therapeutic studies in men. Dan Med Bull 1988; 35: 564-575

- 11) Ginès P, Fernandez-Esparrach G, Arroyo V. Ascites and renal functional abnormalities in cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 365-385
- 12) Gerbes AL. Pathophysiology of ascites formation in cirrhosis of the liver. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 360-364
- 13) Kashani A, Landaverde C, Medici V, et al. Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management. *QJM* 2008; 101: 71-85
- 14) Salerno F, Guevara M, Bernardi M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010; 30: 937-947
- 15) John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 3197-3205
- 16) Cardenas A, Arroyo V. Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 607-622
- 17) Palmer BF. Pathogenesis of ascites and renal salt retention in cirrhosis. *J Investig Med* 1999; 47: 183-202
- 18) Levy M. Pathogenesis of sodium retention in early cirrhosis of the liver: evidence for vascular overfilling. *Semin Liver Dis* 1994; 14: 4-13
- 19) Rector WG Jr, Hossack KF. Pathogenesis of sodium retention complicating cirrhosis: is there room for diminished "effective" arterial blood volume? *Gastroenterology* 1988; 95: 1658-1663 (ケースシリーズ)
- 20) Epstein M. Pathogenesis of renal sodium handling in cirrhosis: a reappraisal. *Am J Nephrol* 1983; 3: 297-309
- 21) Moriwaki H, Shiraki M, Iwasa J, et al. Hepatic encephalopathy as a complication of liver cirrhosis: an Asian perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 858-863
- 22) Haussinger D, Schliess F. Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. *Gut* 2008; 57: 1156-1165
- 23) Gerber T, Schomerus H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs* 2000; 60: 1353-1370
- 24) Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014; 513: 59-64
- 25) Bajaj JS, Hylemon PB, Ridlon JM, et al. Colonic mucosal microbiome differs from stoolmicrobiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G675-G685
- 26) Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G168-G175
- 27) Newell GC. Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 183-190
- 28) Arroyo V, Ginés P, Rimola A, et al. Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites: an overview with emphasis on pathogenesis. *Am J Med* 1986; 81: 104-122
- 29) Ginès P, Sort P. Pathophysiology of renal dysfunction in cirrhosis. *Digestion* 1998; 59 (Suppl 2): 11-15

- 30) EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406-460 (ガイドライン)
- 31) Sussman NL, Kocher R, Fallon MB. Pulmonary complications in cirrhosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2011; 16: 281-288
- 32) Moller S, Krag A, Henriksen JH, et al. Pathophysiological aspects of pulmonary complications of cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 419-427
- 33) Al-Hamoudi WK. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16: 145-153
- 34) Moller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy: a pathophysiological review of circulatory dysfunction in liver disease. *Heart* 2002; 87: 9-15
- 35) Moller S, Henriksen JH. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis: pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 785-794

【BQ3-4】

肝硬変患者に推奨されるエネルギー・蛋白質摂取量は？

回答草案

エネルギー摂取量は、耐糖能異常のない場合 25～35kcal/kg(標準体重)/日、蛋白質必要量は、蛋白不耐症がない場合 1.0～1.5g/kg/日(BCAA 製剤を含む)を基本とする。

解説

通常、肝硬変患者では安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure : REE) は増加し、個人間のばらつきも大きいことが報告されている。2019 年の ESPEN および EASL のガイドライン^{1), 2)}では、可能であれば間接熱量測定を使用して REE を評価することが推奨されている。総エネルギー消費量は REE の約 1.3 倍であり、エネルギー摂取量設定の目安となる。具体的には、肥満がない場合、エネルギー摂取量は 35kcal/kg(実体重)/日が基準となる。飢餓状態を短くするために、1 日 3～5 回の食事（分割食）と就寝前軽食（LES）が推奨されている。

蛋白質は、栄養障害のない代償性肝硬変患者の場合は 1.2g/kg(実体重)/日、栄養障害やサルコペニアを合併する肝硬変患者の場合は 1.2g～1.5g/kg(実体重)/日を摂取する必要がある。肝性脳症時の蛋白質制限は、窒素平衡を負に傾け蛋白の分解を促進するため推奨されていない。分岐鎖アミノ酸製剤（BCAA）には、経腸栄養製剤と顆粒製剤があるが、経腸栄養製剤の適応は、肝不全の既往を有する肝硬変患者の栄養サポートである。顆粒製剤の適応は、肝硬変患者における低アルブミン血症であり、経口食によって十分な蛋白質摂取ができない場合に考慮される。

本邦の肝発癌抑制を視野に入れた肝硬変の栄養療法のガイドライン³⁾では、エネルギー必要量は食事摂取基準を目安にして 25～35kcal/kg(標準体重)/日、ただし耐糖能異常のある場合 25kcal/kg(標準体重)/日とされている。また分割食(1 日 4 回)として、約 200kcal の LES が推奨されている。蛋白質必要量は、蛋白不耐症がない場合は 1.0～1.5g/kg/日(BCAA 製剤を含む)、蛋白不耐症がある場合は 0.5～0.7g/kg/日+BCAA 高含有肝不全用経腸栄養剤とされている。

本邦における 769 名の肝硬変患者を対象としたコホート研究において、本ガイドラインで提唱された「フローチャート 2：栄養療法」が死亡リスクを層別化し、栄養療法の開始基準として適切であることが報告されている⁴⁾。

文献

- 1) Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. Clin Nutr 2019;38:485-521 (ガイドライン)
- 2) European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol. 2019;70:172-193 (ガイドライン)
- 3) Suzuki K, Endo R, Kohgo Y, et al. Guidelines on nutritional management in Japanese patients with liver cirrhosis from the perspective of preventing hepatocellular carcinoma. Hepatol Res. 2012;42:621-626 (ガイドライン)
- 4) Hanai T, Nishimura K, Miwa T, et al. Usefulness of nutritional therapy recommended in the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021;56:928-937 (コホート)

【CQ3-5】

どのような C 型肝硬変患者に対して、DAA は有用か？

推奨草案

予後不良の場合を除き、C型肝硬変患者に対して DAA の投与を推奨する。

解説

C 型肝硬変に対する治療目標は、HCV 排除により肝臓の炎症、線維化進展を抑制することにより肝発癌・肝不全を減少させ、生命予後を改善することである。インターフェロン治療では、肝硬変は慢性肝炎に比して安全性、治療効果ともに劣りウイルス排除が困難であった¹⁾。本邦において 2014 年以降インターフェロンフリーの直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antivirals : DAA) が承認となり、代償性肝硬変においても慢性肝炎と同様に、安全かつ高い治療効果で HCV 排除が可能となった^{2~7)}。さらに、HIV 共感染⁸⁾、腎機能障害/透析^{9~11)}、肝移植後 C 型肝炎再発¹²⁾といった併存症を有する代償性 C 型肝硬変に対しても DAA により高い治療効果と安全性が報告された。治療に際しては、併用薬との薬剤相互作用を確認するとともに、HCV ゲノタイプなども考慮して DAA が選択されるべきである。注意すべき点として、NS5B ポリメラーゼ阻害薬ソホスブビルは腎排泄であり高度腎機能障害 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²)・透析症例に対しては本邦においては禁忌であり、また非代償性肝硬変などの重度肝障害患者においては NS3/4A プロテアーゼ阻害薬も血中濃度が上昇するために禁忌である。このように C 型肝硬変に対する DAA プロトコールは、肝機能、腎機能、併存合併症、併用薬を考慮して選択することを推奨する。

2019 年に C 型非代償性肝硬変に対してソホスブビルと NS5A 複製複合体阻害薬ベルパタスビル併用療法の治療効果が国内第 III 相試験にて確認¹³⁾され承認となった。これにより本邦においても C 型非代償性肝硬変へも DAA が可能となった。しかし、この試験では Child-Pugh score 13 点以上の非代償性肝硬変は除外されたため、同症例に対する本邦でのエビデンスはない。さらに、市販後の報告においても非代償性肝硬変 82 例中、3 例は治療を中止し、2 例に肝疾患関連死を認めていることから¹⁴⁾、治療は専門家によって慎重に行われるが望まれる。

DAA 治療による発癌抑制に関しては、IFN 治療と同程度の肝発癌抑制効果が得られるに否定的な報告もあるが^{15,16)}、IFN と同様に発癌抑制効果があるとする報告が集積されつつある^{17,18)}。

最近、C 型慢性肝疾患に対する DAA による前向きでの予後改善効果の解析結果が報告された。約 1 万例の C 型慢性肝疾患に対する前向きコホート研究（観察期間中央値 33 カ月）により、DAA 治療群は DAA 非治療群と比較して 3 年後の肝発癌および死亡リスクが有意に低下することが報告された。さらに肝硬変に限定したサブ解析ではその抑制効果がより顕著であった¹⁹⁾。

このように C 型肝硬変に対する DAA は有用であり、重篤な肝病態または全身の合併疾患により予後改善を見込めない場合を除き、DAA の投与を推奨する。

文献

- 1) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982 (コホート)
- 2) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014; 59: 2083-2091 (コホート)
- 3) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients

- with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 645-653 (ランダム)
- 4) Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol* 2017; 52: 520-533 (ランダム)
 - 5) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, et al. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat* 2014; 21: 762-768 (ケースシリーズ)
 - 6) Toyoda H, Chayama K, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 2 hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2018; 67: 505-513 (ランダム)
 - 7) Chayama K, Suzuki F, Karino Y, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 557-565 (ランダム)
 - 8) Naggie S, Cooper C, Saag M, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015; 373: 705-713 (ケースシリーズ)
 - 9) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2016; 51: 733-740 (ケースシリーズ)
 - 10) Gane E, Lawitz E, Pugatch D, et al. Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment. *N Engl J Med* 2017; 377: 1448-1455 (ケースシリーズ)
 - 11) Roth D, Nelson DR, Bruchfeld A, et al. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the CSURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537-1545 (ランダム)
 - 12) Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol* 2017; 52: 986-991 (ケースシリーズ)
 - 13) Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol* 2019; 54: 87-95 (ランダム) [検索期間外文献]
 - 14) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol*. 2021; 56: 67-77 (コホート)
 - 15) Mettke F, Schlevogt B, Deterding K, et al. Interferon-free therapy of chronic hepatitis C with direct-acting antivirals does not change the short-term risk for de novo hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 516-525 (コホート)
 - 16) Reig M, Marino Z, Perello C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCVrelated HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65: 719-726 (ケースシリーズ)

- 17) Li DK, Ren Y, Fierer DS, et al. The short-term incidence of hepatocellular carcinoma is not increased after hepatitis C treatment with direct-acting antivirals: An ERCHIVES study. *Hepatology* 2018; 67: 2244-2253 (コホート)
- 18) Nagata H, Nakagawa M, Asahina Y, et al. Effect of interferon-based and -free therapy on early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2017; 67: 933-939 (コホート)
- 19) Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after directacting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019; 393: 1453-1456 (コホート)
- [検索期間外文献]

【FRQ 3-1】

アルコール性肝硬変について禁酒以外の治療法はあるか？

回答草案

減酒による“ハームリダクション”が提唱されているが、肝硬変患者に対する有用性は今後の検討課題である。

解説

アルコール性肝硬変の治療の基本は禁酒であり禁酒が継続できれば予後は改善されるが、断酒ができず難渋する症例が多い。断酒補助剤であるジスルフィラム、アカンプロサート、ナルトレキソンは断酒率を上げるが、現在のところ、これらいずれの薬剤もアルコール性肝硬変患者に対する治験は行われていない。ジスルフィラムは肝毒性があり重篤な肝障害のある患者には禁忌である。ナルトレキソンは肝毒性があるため、アルコール性肝障害患者への使用は勧められておらず、また、日本では保険承認が得られていない。日本人のアルコール依存症患者を対象としたアカンプロサートの有効性を評価する二重盲検 RCT で、アカンプロサートの有効性が示されたが、投与 24 週間後の断酒率はプラセボ群で 36.0%，アカンプロサート投与群で 47.2% と断酒成功率は半分に満たなかった¹⁾。

近年、アルコール依存症治療において、すぐに断酒できない場合は飲酒量を減らすことから始め、飲酒による害をできるだけ減らすという“ハームリダクション”の概念が提唱されている²⁾。

二重盲検 RCT で、飲酒量低減薬であるナルメフェンは心理社会的治療と併用することで、飲酒量低減効果を認めたと報告されている³⁾。さらに、同試験を延長した 48 週間の長期投与でも、ナルメフェンの安全性、忍容性および有効性が示されている⁴⁾。フィブロスキャン 6 kPa 以上の肝硬度上昇あるいは脂肪肝を伴うアルコール依存症患者において、ナルメフェン投与 12 週間で、有意差は認められなかったが肝硬度や脂肪肝の改善傾向があったとの報告がある⁵⁾。ナルメフェンの投与に関する診療報酬の算定について、2021 年 10 月に厚生労働省は、受講が必要な研修は日本アルコール・アディクション医学会および日本肝臓学会が主催する「アルコール依存症の診断と治療に関する e-ラーニング研修」も該当するとした。現在のところ、アルコール性肝硬変患者を対象とした減酒およびナルメフェンの効果についての報告はなく今後の検討課題である。

文献

- 1) Higuchi S; Japanese Acamprosate Study Group. Efficacy of acamprosate for the treatment of alcohol dependence long after recovery from withdrawal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan (Sunrise Study). *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 181-188 (ランダム)
- 2) 日本アルコール・アディクション医学会ほか（監修）。新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに基づいたアルコール依存症の診断治療の手引き、第 1 版、2018
- 3) Miyata H, Takahashi M, Murai Y, et al. Nalmefene in alcohol-dependent patients with a high drinking risk: Randomized controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 697-706 (ランダム) [検索期間外文献]
- 4) Higuchi S, Takahashi M, Murai Y, et al. Long-term safety and efficacy of nalmefene in Japanese patients with alcohol dependence. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74: 431-8 (ランダム)

- 5) Mueller S, Luderer M, Zhang D, et al. Open-label Study with Nalmefene as Needed Use in AlcoholDependent Patients with Evidence of Elevated Liver Stiffness and/or Hepatic Steatosis. *Alcohol* 2020; 55: 63-70 (ケースシリーズ) [検索期間外文献]

【CQ 4-8】

腹水を伴う重症肝硬変症例に対して予防的抗菌薬投与は有用か？

回答草案

感染のリスクに応じて予防的に抗菌薬を投与することを提案する。ただし、予防的抗菌薬投与は保険適用外である。

解説

腹水を伴う重症肝硬変症例に対する予防的抗菌薬投与に関する 10 辺の RCT を対象としたメタアナリシスが報告された¹⁾。ノルフロキサシンとプラセボの RCT が 4 編^{2~5)}、シプロフロキサシンとプラセボの RCT が 2 編^{6,7)}、ノルフロキサシンとシプロフロキサシン⁸⁾あるいはリファキシミン⁹⁾の RCT が 1 編ずつ、ノルフロキサシンとスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤の RCT が 2 編である^{10,11)}。プラセボとの比較において、ノルフロキサシンとシプロフロキサシンは中等度の quality evidence で SBP の発症を有意に抑制し、リファキシミンは quality evidence は低いものの、SBP の発症を有意に抑制した。生命予後においては、ノルフロキサシンのみが有意性が示された。SBP 以外の感染について、有意な抑制効果を示した薬剤は認められなかった¹⁾。薬剤の投与期間は 6 カ月あるいは 12 カ月で設定されており、抗菌薬の投与期間について定まった見解はないのが現状である¹²⁾。フルオロキノロンに関する 4 編の RCT を対象としたメタアナリシスでは、フルオロキノロン予防投与により SBP や重症感染症、死亡は有意に抑制されたとしている¹³⁾。また、重症肝硬変症例を対象としたリファキシミンと他の抗菌薬あるいはプラセボを比較したメタアナリシスでは、SBP 発症に関してオッズ比が 0.45 (95%CI 0.16~1.27, p=0.13) (vs. 他の抗菌薬) および 0.34 (95% CI 0.11~0.99, p=0.049) (vs. プラセボ) であった¹⁴⁾。最新のシステムティックレビューでは、肝硬変患者の SBP の 2 次予防においては、リファキシミンの方がノルフロキサシンより有用であると報告している¹⁵⁾。

近年の国内外のガイドラインでは、予防的抗菌薬投与は感染症併発の高リスク群に対して推奨されている^{16~19)}。したがって、腹水を伴う重症肝硬変症例、上部消化管出血を伴う肝硬変症例や SBP の既往のある肝硬変症例においては SBP の発症あるいは再燃抑制のための予防的抗菌薬投与が望まれる（本邦では予防的抗菌薬投与は保険収載されていない）が、耐性菌の出現などの監視を厳格に行うべきである。ノルフロキサシンとプラセボの耐性菌出現に関する比較検討では、ノルフロキサシン投与群から分離された 13 種のグラム陰性桿菌のうち 11 種がキノロン系抗菌薬に耐性であったのに対して、プラセボ群から分離された 6 種のグラム陰性桿菌のうちキノロン系抗菌薬に耐性であった菌は 1 種であった (p=0.01)²⁾。また、耐性菌は主に尿中から検出されている²⁾。どの抗菌薬が最適かについては明確な結論は出ていない^{14, 20)}。腹水消失など、臨床経過が改善した場合、予防的抗菌薬投与は耐性菌の出現を防ぐ観点からも中止すべきである²⁾。

また、キノロン系抗菌薬は痙攣などの特徴的な副作用や交叉耐性があるため、注意を要する²¹⁾。

文献

- 1) Facciorusso A, Papagiouanni I, Cela M, et al. Comparative Efficacy of Long-term Antibiotic Treatments in the Primary Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Liver Int 2019; 39: 1448-1458 (メタ) [検索期間外文献]

- 2) Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824 (ランダム)
- 3) Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998; 29: 430-436 (ランダム)
- 4) Moreau R, Elkrief L, Bureau C, et al. Effects of Long-term Norfloxacin Therapy in Patients with Advanced Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018; 155: 1816-1827.e9 (ランダム)
- 5) Novella M, Solà R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25: 532-536 (ランダム)
- 6) Terg R, Fassio E, Guevara M, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008; 48: 774-779 (ランダム)
- 7) Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995; 22 (4 Pt 1): 1171-1174 (ランダム)
- 8) Yim HJ, Suh SJ, Jung YK, et al. Daily Norfloxacin vs. Weekly Ciprofloxacin to Prevent Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1167-1176 (ランダム)
- 9) Assem M, Elsabaawy M, Abdelrashed M, et al. Efficacy and safety of alternating norfloxacin and rifaximin as primary prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites: a prospective randomized open-label comparative multicenter study. *Hepatol Int* 2016; 10: 377-385 (ランダム)
- 10) Lontos S, Shelton E, Angus PW, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014; 15: 260-267 (ランダム)
- 11) Alvarez RF, Mattos AA, Corrêa EB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 256-262 (ランダム)
- 12) Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013; 57: 1651-1653 (ガイドライン)
- 13) Loomba R, Wesley R, Bain A, et al. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 487-493 (メタ)
- 14) Goel A, Rahim U, Nguyen LH, et al. Systematic review with meta-analysis: rifaximin for the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 1029-1036 (メタ)

- 15) Pimentel R, Gregório C, Figueiredo P. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: systematic review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021; 84: 333-342 (メタ)
- 16) Fagioli S, Colli A, Bruno R, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol* 2014; 60: 1075-1089
- 17) Fukui H, Saito H, Ueno Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016; 51: 629-650 (ガイドライン)
- 18) EASL clinical Practice Guideline. Decompensated cirrhosis. <https://easl.eu/publication/management-of-patients-with-decompensated-cirrhosis/> (2020 年 10 月 1 日閲覧) (ガイドライン)
- 19) Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012; 61: 297-310 (ガイドライン)
- 20) Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD002907 (メタ)
- 21) 大曲貴夫. キノロン系抗菌薬の使い方. 抗菌薬適正使用 生涯教育テキスト, 日本化学療法学会 (編), 2013: p.85-100

【CQ 4-9】

肝硬変に伴う難治性腹水に対して、腹水濾過濃縮再静注法（CART）は有用か？

回答草案

腹水穿刺排液アルブミン静注と同程度に有用な可能性があり、治療することを提案する。

解説

腹水濾過濃縮再静注法（cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy : CART）は、穿刺腹水をあらかじめ用意した回収用袋に集め、濾過器を通して除菌、除細胞したあと、濃縮して点滴静注することにより、腹水中の蛋白を再利用する手技である。穿刺腹水を濾過濃縮して再静注する試みは 1970 年代に始まり、現在まで機器に改良が加えられてきた。本法は、従来の再静注法や腹腔・静脈シャント（P-V シャント）に比べて安全性に優れ、効果は腹水全量排液アルブミン静注法と同等で 2 年間の観察期間中に生存率や大量腹水再発率に差はみられなかったという¹⁾（フローチャート 4 参照）。施行後に若干血圧低下をきたすことはあるが、肝機能、腎機能、凝固動態、血小板数などには有意な影響を及ぼさない^{2~4)}。また、患者の QOL を改善することに加えて¹⁾、アルブミンの需要を節減できるという大きな利点がある。一方、再静注により中心部の血流量を増やすことはできるが、末梢血管拡張が著しい進行肝硬変では腎機能やナトリウム排泄能を改善する効果は乏しいとされている⁵⁾。また、機器のコストが高く、手技に手間がかかることも問題で⁶⁾、一過性の血小板、フィブリノーゲンの減少、発熱をみることがある。アレルギーの既往症や過敏症反応の経験のある患者では十分に監視しながら行う。

腹水エンドトキシンが濃縮されることを留意すべきであり、腹水エンドトキシン高値例や特発性細菌性腹膜炎（SBP）の疑診例に加えて、制御困難である高度の肝性脳症や顕性黄疸および血性腹水を伴う症例などには本法の施行は好ましくない^{7,8)}。腹水処理速度（濾過、濃縮速度）が速すぎると発熱しやすいうことから、腹水処理は 1,000~2,000 mL/hr 程度とし、濾過濃縮腹水静注は 100~150 mL/hr 程度で実施することが推奨されている⁹⁾。近年、88 例中肝硬変患者を 16 例（18%）含む腹水患者において、CART は腹水穿刺廃液に比べて血清アルブミン値を有意に増加させたとの報告¹⁰⁾や非代償性肝硬変に伴う腹水患者において CART は安全に実施され血清アルブミン値が有意に増加したと報告されているが¹¹⁾、少数例の報告であり、CART の有用性や安全性について、十分なエビデンスは得られていない。

そこで、わが国では 2018 年から利尿薬抵抗性の有腹水患者を対象として、大量腹水穿刺排液および CART それぞれの有効性を比較する前向き観察臨床研究（UMIN000033221）が開始されている。

文献

- 1) Graziotto A, Rossaro L, Inturri P, et al. Reinfusion of concentrated ascitic fluid versus total paracentesis: a randomized prospective trial. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1708-1714 (ランダム)
- 2) Bernardi M, Rimondi A, Gasbarrini A, et al. Ascites apheresis, concentration and einfusion for the treatment of massive or refractory ascites in cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 289-295 (ケースシリーズ)
- 3) Borzio M, Romagnoni M, Sorgato G, et al. A simple method for ascites concentration and reinfusion. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1054-1059 (ケースシリーズ)
- 4) Kozaki K, Iinuma M, Takagi T, et al. Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for decompensated liver cirrhosis. *Ther Apher Dial* 2016; 20: 376-382 (ケースシリーズ)

- 5) Bernardi M, Gasbarrini A, Trevisani F, et al. Hemodynamic and renal effects of ascites apheresis, concentration and reinfusion in advanced cirrhosis. *J Hepatol* 1995; 22: 10-16 (ケースシリーズ)
- 6) Zaak D, Paquet KJ, Kuhn R. Prospective study comparing human albumin vs. reinfusion of ultrafiltrateascitic fluid after total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 5-10 (ケースコントロール)
- 7) Fukui H, Uemura M, Tsujii T. Pathophysiology and treatment of cirrhotic ascites. *Liver Cirrhosis Update*, Yamanaka M, Toda G, Tanaka T (eds), Elsevier, Amsterdam, 1998: p.63-76
- 8) Fukui H, Kawaratani H, Kaji K, et al. Management of refractory cirrhotic ascites: challenges and solutions. *Hepat Med* 2018; 10: 55-71
- 9) 高松正剛, 宮崎浩彰, 片山和宏, ほか. 難治性腹水症に対する腹水濾過濃縮再静注法 (CART) の現況—特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. *肝胆膵* 2003; 46: 663-669 (ケースシリーズ)
- 10) Yamada Y, Inui K, Hara Y, et al. Verification of serum albumin elevating effect of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for ascites patients: a retrospective controlled cohort study. *Sci Rep.* 2019;9: 10195 (ケースシリーズ)
- 11) Ito T, Hanafusa N, Soneda N, et al. Safety and efficacy of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy against cirrhotic ascites in comparison with malignancy-related ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36: 3224-3232 (コホート)

【CQ 4-10】

肝硬変に伴う腹水に対するバソプレシン V2 受容体拮抗薬の推奨される投与時期は？

回答草案

既存の利尿薬治療に抵抗性を示す腹水患者には、スピロノラクトン（25～50mg/日）やフロセミドなどのループ利尿薬（20～40mg/日）を增量せず、腎機能が温存された早期の段階でのトルバプタンの投与を開始することを推奨する。

解説

肝硬変患者における腹水貯留は、有効循環血液量の減少に伴うレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAA 系）や交感神経系の活性化、抗利尿ホルモンの分泌増加によるナトリウムと水の排出制限が関与している。わが国における現在の肝硬変の腹水に対する治療戦略は、①塩分摂取を減らすこと、②抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンを第一選択薬として用いること、③追加治療で用いるフロセミドの使用量は少量にとどめ、腎機能保護に努めること、④これらの利尿薬で効果不十分な場合は、腎機能が温存された早期の段階でのトルバプタンの投与を開始することの 4 点に集約できる。すなわち、従来のナトリウム利尿薬治療に加え、水利尿薬であるトルバプタンを腎機能が良好な早期の段階に導入することで、腎機能の温存とトルバプタン反応性を高めることを図ることを特徴としている（フローチャート 4 参照）。トルバプタンは、「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留」に対して効能承認を取得しており、導入の基準として、エキスパートオピニオンを反映した「慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド」には、スピロノラクトン 50 mg およびフロセミド 20 mg 投与しても肝性浮腫の改善がない場合と記載されている。この戦略による短期の有効性と安全性は、すでにトルバプタンの国内治験^{1,2)}も含めた多くの報告で示されている。また、予後の改善に寄与するとする報告が最近あり、注目されている^{3~6)}。

フロセミドによる強制利尿は、交感神経系、RAA 系、抗利尿ホルモンの分泌を活性化し、糸球体濾過率を低下させ、腎障害や電解質異常を引き起こす⁷⁾。さらに、腎不全を合併した肝硬変患者では、死亡リスクが約 7 倍に増加することや⁸⁾、従来の利尿薬治療を受けた肝硬変患者の 51% で急性腎障害を発症し、腎障害合併者では生存率が低いことが報告されている⁹⁾。トルバプタンの腎機能への影響については、開始 14 日後の血清クレアチニン値の 0.3 mg/dL 以上の増加が 13.7% で、減少は 48.7% で認められたこと、さらに、腎機能の悪化は高用量のスピロノラクトンや治療開始時の不良な腎機能と関連することが市販後調査で報告されている²⁾。さらに、高用量のループ利尿薬がサルコペニアを進行させ、生存率を悪化させるとの報告が最近あり、注目されている¹⁰⁾。

一方、トルバプタンは血清アルブミン濃度に依存せず、純粋な水利尿を促進するため電解質異常は起こしにくく、神経ホルモン因子や RAA 系を賦活化せず、腎血流量や糸球体濾過率を減少させない¹¹⁾。また、トルバプタンが水利尿作用を発揮する際、フロセミドとトルバプタンは腎臓の間質浸透圧の低下に関して同じメカニズムを共有しているため、高用量のフロセミドはトルバプタンの不応性をもたらす可能性がある¹¹⁾。したがって、トルバプタンを早期に導入し、フロセミドの投与を少量にとどめることは、腎保護とトルバプタンの抵抗性を防ぐ観点から重要な治療戦略である。

既存の利尿薬が効果不十分な場合に、フロセミド增量か、トルバプタン導入かの選択に関しては、トルバプタン導入のほうが、フロセミド增量より、より高い有効性が得られるとの報告がなされた¹²⁾。また、従来の利尿薬治療が効果不十分でトルバプタンを追加した患者を対象と

した後ろ向きでの検討で、フロセミド併用群と非併用群を比較したところ、非併用群のほうが有効性が高かったとする報告¹³⁾がある。また、トルバプタン不応性を示した患者に対し、フロセミドを減量した群で BUN とクレアチニン値が低下し、予後も良好であるとの報告もある¹⁴⁾。現在、トルバプタンは入院下で既存の利尿薬との併用での治療開始が前提で保険適用されているが、フロセミドの使用法のあり方も含めた最適な治療戦略の構築が今後の課題である。

文献

- 1) Sakaida I, Kawazoe S, Kajimura K, et al. Tolvaptan for improvement of hepatic edema: A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res* 2014; 44: 73-82 (ランダム)
- 2) Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, et al. Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study). *J Gastroenterol*. 2020; 55: 800-810 (コホート)
- 3) Bellos I, Kontzoglou K, Psyrra A, et al. Tolvaptan Response Improves Overall Survival in Patients with Refractory Ascites: A Meta-Analysis. *Dig Dis*. 2020; 38: 320-328 (メタ)
- 4) Nakai M, Suda G, Kubo A, et al. Durable response without recurrence to Tolvaptan improves long-term survival. *J Gastroenterol* 2020; 55: 1150-1161 (コホート)
- 5) Hosui A, Tanimoto T, Okahara T, et al. Early Administration of Tolvaptan Can Improve Survival in Patients with Cirrhotic Ascites. *J Clin Med*. 2021; 10: 294 (コホート)
- 6) Hiramine Y, Uto H, Mawatari S, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis and the effect of tolvaptan in patients with hepatic ascites. *J Gastroenterol*. 2021; 56: 54-66 (コホート)
- 7) Ginés P, Arroyo V, Quintero E, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987; 93: 234-241 (ランダム)
- 8) Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810-818 (メタ)
- 9) Umemura T, Joshita S, Shibata S, et al. Renal impairment is associated with increased risk of mortality in patients with cirrhosis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14475 (コホート) [検索期間外文献]
- 10) Hanai T, Shiraki M, Miwa T, et al. Effect of loop diuretics on skeletal muscle depletion in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2019; 49: 82-95 (コホート) [検索期間外文献]
- 11) Mori T, Ohsaki Y, Oba-Yabana I, et al. Diuretic usage for protection against end-organ damage in liver cirrhosis and heart failure. *Hepatol Res* 2017; 47: 11-22
- 12) Uojima H, Hidaka H, Nakayama T, et al. Efficacy of combination therapy with natriuretic and aquaretic drugs in cirrhotic ascites patients: A randomized study. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 8062-8072 (ランダム)
- 13) 則武秀尚, 松永英里香, 太田和義, ほか. 肝性浮腫に対するトルバプタンの治療効果に係わる因子の検討. *臨床薬理* 2016; 47: 17-20 (ケースコントロール)
- 14) Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al. Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1231-1235 (コホート) [検索期間外文献]

【FRQ 4-1】

肝硬変に伴う腹水に対するバソプレシン V2 受容体拮抗薬の効果予測因子はあるか？

回答草案

トルバプタンの早期反応性の予測因子として、BUN 値や腎機能を反映する尿中ナトリウム排泄量・濃度などの指標がある。

解説

2018 年にトルバプタンの肝性浮腫治療の有効性判定基準として、「トルバプタン投与後 1 週間の時点で 1.5 kg 以上の体重減少が得られ、臨床症状（浮腫、呼吸困難、腹部膨満感）の改善が認められたもの」を有効とする基準が提案された¹⁾。それ以前は各施設独自の評価基準に基づき報告されてきた^{1~26)}。反応率は 60% 前後（36~75%）の報告が多く、反応性予測因子として、BUN などの腎機能関連因子、血清ナトリウム（Na）濃度、尿中 Na 濃度、肝臓関連因子、血管作動性因子、治療開始後の尿量や浸透圧の変化量、アクアポリン（AQP）2 などが報告されている。

腎機能関連指標としては、BUN^{1,2,4~9,21)}、血清クレアチニン値^{2,4,9,10)}、BUN/クレアチニン比⁶⁾、eGFR^{2,11)}、尿 Na 量^{5,14)}、尿 Na 濃度^{7,8,16)}、尿 Na/K 比^{6,15)}、血清 Na 濃度^{8,11~13)}などがある。特に、BUN 低値が良好な反応性の予測指標とする報告は多い。BUN 高値は、有効循環血液量の低下（underfilling）を反映していると推測され、そのカットオフ値（mg/dL）は、20²¹⁾、25.2¹⁾、26⁷⁾、26.9⁸⁾、28.2⁵⁾、29⁴⁾、BUN/Cre 比 17.5 未満⁶⁾ と様々である。また、血管作動性因子である血清レニン活性、血漿アルドステロン濃度⁸⁾なども underfilling を反映した指標と考えられる。

尿中 Na 排泄量は、尿中 Na 排泄量が多いと反応性が良好であり、カットオフ値（mEq/日）は 42.5¹⁴⁾、51⁵⁾ と報告されている。尿中 Na 濃度は、尿中 Na 濃度が高いと反応性が良好であり、カットオフ値（mEq/L）は 25¹⁶⁾、39⁷⁾ と報告されている。尿中 Na/K 比が高いと反応性良好であり、カットオフ値は 2.51⁵⁾、3.09⁶⁾ と報告されている。尿中 Na 排泄量は腎の Na 排泄能やミネラルコルチコイド活性を反映していると考えられる。また、BUN/Cre 比 < 1.75 と尿中 Na/K 濃度比 ≥ 3.09 の組み合わせを有用とする報告もある⁶⁾。

血清 Na 濃度は、血清 Na 濃度が低いと反応性が低下するとの報告がみられ、カットオフ値は 140mEq/L¹¹⁾、134mEq/L¹³⁾ としている。Hayashi らは血清 Na 濃度（mEq/L）が 130 未満、130~135、135 以上での反応率が 20%、66%、58% と血清 Na 濃度が低いほど反応性が低下している¹²⁾。

肝臓関連指標としては、Child Pugh score^{10,23)}、HVPG²⁰⁾（hepatic venous pressure gradient、カットオフ値 190 mmH₂O）や食道静脈瘤²¹⁾、CRP^{10,19,26)} や血清可溶性 CD14¹⁹⁾、肝細胞癌^{22,23)} が報告され、肝病態の進行と反応性不良との関連が指摘されている。

トルバプタン投与後の指標としては、4 時間後の尿浸透圧の減少率^{4,13)}、1 日目の自由水クリアランス¹⁷⁾、4・8 時間後の尿中 AQP2/Cre 比と尿浸透圧¹⁸⁾、6 時間後の尿中 AQP2 と AQP2/Cre 比¹⁹⁾、3、4 日目の血清 Na 濃度の上昇²⁵⁾などがあり、尿中 AQP2 と尿浸透圧の変化の相関が報告されている¹⁸⁾。また、フロセミドの併用²⁵⁾ や投与量²⁶⁾、年齢²⁾なども報告されている。さらに近年、メタ解析では体重、BUN、CRP が有意に独立した予測因子とされている²⁷⁾。また、ゲノムワイド関連解析により、SVEP1 variant が予測因子であることも明らかにされた²⁸⁾。このように、多くの因子が報告されているものの、エビデンスは不十分であり、至適カットオフ値の設定も含めた今後の検討が必要である。

文献

- 1) Hiramine Y, Uojima H, Nakanishi H, et al. Response criteria of tolvaptan for the treatment of hepatic edema. *J Gastroenterol* 2018; 53: 258-268 (コホート)
- 2) Sakaida I, Terai S, Nakajima K, et al. Predictive factors of the pharmacological action of tolvaptan in patients with liver cirrhosis: a post hoc analysis. *J Gastroenterol* 2017; 52: 229-236 (コホート)
- 3) Sakaida I, Terai S, Kuroasaki M, et al. Effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with edema: Interim results of post-marketing surveillance of tolvaptan in liver cirrhosis (START study). *Hepatol Res* 2017; 47: 1137-1146 (コホート)
- 4) Iwamoto T, Maeda M, Hisanaga T, et al. Predictors of the Effect of Tolvaptan on the Prognosis of Cirrhosis. *Intern Med* 2016; 55: 2911-2916 (コホート)
- 5) Atsukawa M, Tsubota A, Kato K, et al. Analysis of factors predicting the response to tolvaptan in patients with liver cirrhosis and hepatic edema. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1256-1263 (コホート)
- 6) Kogiso T, Yamamoto K, Kobayashi M, et al. Response to tolvaptan and its effect on prognosis in cirrhotic patients with ascites. *Hepatol Res* 2017; 47: 835-844 (コホート)
- 7) 野口隆一, 瓦谷英人, 吉治仁志, ほか. 難治性胸・腹水におけるトルバプタノン治療効果に関する検討. *日本門脈圧亢進症学会雑誌* 2015; 21: 217-221 (コホート)
- 8) Kawaratani H, Fukui H, Moriya K, et al. Predictive parameter of tolvaptan effectiveness in cirrhotic ascites. *Hepatol Res* 2017; 47: 854-861 (コホート)
- 9) Chishina H, Hagiwara S, Nishida N, et al. Clinical Factors Predicting the Effect of Tolvaptan for Refractory Ascites in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Dig Dis* 2016; 34: 659-664 (コホート)
- 10) Hiramine Y, Uto H, Imamura Y, et al. Efficacy of vasopressin V2 receptor antagonist tolvaptan in treatment of hepatic edema. *Hepatol Res* 2017; 47: 542-557 (コホート)
- 11) Tahara T, Mori K, Mochizuki M, et al. Tolvaptan is effective in treating patients with refractory ascites due to cirrhosis. *Biomed Rep* 2017; 7: 558-562 (コホート)
- 12) Hayashi M, Abe K, Fujita M, et al. Association between the Serum Sodium Levels and the Response to Tolvaptan in Liver Cirrhosis Patients with Ascites and Hyponatremia. *Intern Med* 2018; 57: 2451-2458 (コホート)
- 13) Arase Y, Kagawa T, Tsuruya K, et al. Impaired Renal Function May Not Negate the Efficacy of Tolvaptan in the Treatment of Cirrhotic Patients with Refractory Ascites. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 45-54 (コホート) [検索期間外文献]
- 14) Uojima H, Kinbara T, Hidaka H, et al. Close correlation between urinary sodium excretion and response to tolvaptan in liver cirrhosis patients with ascites. *Hepatol Res* 2017; 47: E14-E21 (コホート)
- 15) Komiya Y, Kuroasaki M, Nakanishi H, et al. Prediction of diuretic response to tolvaptan by a simple, readily available spot urine Na/K ratio. *PLoS One* 2017; 12: e0174649 (コホート)
- 16) Tajiri K, Tokimitsu Y, Ito H, et al. Survival Benefit of Tolvaptan for Refractory Ascites in Patients with Advanced Cirrhosis. *Dig Dis* 2018; 36: 314-321 (コホート)

- 17) Miyaaki H, Nakamura Y, Ichikawa T, et al. Predictive value of the efficacy of tolvaptan in liver cirrhosis patients using free water clearance. *Biomed Rep* 2015; 3: 884-886 (コホート)
- 18) Nakanishi H, Kurosaki M, Hosokawa T, et al. Urinary excretion of the water channel aquaporin 2 correlated with the pharmacological effect of tolvaptan in cirrhotic patients with ascites. *J Gastroenterol* 2016; 51:620-627 (コホート)
- 19) Nakai M, Ogawa K, Takeda R, et al. Increased serum C-reactive protein and decreased urinary aquaporin 2 levels are predictive of the efficacy of tolvaptan in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2018; 48: E311-E319 (コホート)
- 20) Nakagawa A, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Usefulness of portal vein pressure for predicting the effects of tolvaptan in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5104-5113 (コホート)
- 21) 託間義隆, 宮武宏和, 岩堂昭太, ほか. 難治性腹水合併肝硬変患者における Tolvaptan の効果予測因子の検討. *肝臓* 2016; 57: 684-687 (コホート)
- 22) Miyazaki M, Yada M, Tanaka K, et al. Efficacy of tolvaptan for the patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 5379-5385 (コホート)
- 23) Yamada T, Ohki T, Hayata Y, et al. Potential Effectiveness of Tolvaptan to Improve Ascites Unresponsive to Standard Diuretics and Overall Survival in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 829-835 (コホート)
- 24) Sagawa E, Okubo H, Ando H, et al. Plasma concentration and efficacy of tolvaptan in cirrhotic patients with refractory ascites. *J Pharmacol Sci* 2019; 139: 373-376 (コホート) [検索期間外文献]
- 25) 則武秀尚, 松永英里香, 太田和義, ほか. 肝性浮腫に対するトルバプタンの治療効果に関わる因子の検討. *臨床薬理* 2016; 47: 17-20 (コホート)
- 26) Kida Y. Positive Response to Tolvaptan Treatment Would Be a Good Prognostic Factor for Cirrhotic Patients with Ascites. *Dig Dis* 2019; 37: 239-246 (コホート) [検索期間外文献]
- 27) Bellos I, Kontzoglou K, Perrea DN. Predictors of tolvaptan short-term response in patients with refractory ascites: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35: 182-191 (メタ)
- 28) Kawaratani H, Sawai H, Onishi M, et al. A genome-wide association study identifying SVEP1 variant as a predictor of response to tolvaptan for cirrhotic ascites. *Liver Int.* 2021; 41: 2944-2953 (コホート)

【CQ4-12】

不顕性肝性脳症に対して治療は必要か？

回答草案

背景肝の状況が悪化している、肝性脳症以外の非代償性肝硬変の症状があるといった高リスクを有する不顕性肝性脳症の症例には治療を提案する。

解説

肝性脳症は肝硬変症の合併症として重要なものであり、その症状は非特異的な神経学的あるいは精神的な異常を呈するものから昏睡にいたる幅広いものである。肝性脳症自体は、急性肝不全や門脈大循環シャントなどでも生じるため、欧米のガイドラインでは肝性脳症を成因により3つのカテゴリーで分類している（表1）。また、その肝性脳症の昏睡度分類についても表2のように分類されている。肝性脳症のうちミニマル肝性脳症（minimal hepatic encephalopathy: MHE）と不顕性肝性脳症（covert hepatic encephalopathy: CHE）の診断は数種の神経生理学的検査と心理検査を熟練した試験者のもので行う必要がある。欧米のガイドラインでのcovert（不顕性）にはMHEとWHCのgrade 1の肝性脳症を含むものとされる¹⁾。診断には、定量的精神神経機能検査（記号追跡試験、光や音に対する反応時間、WAIS（Wechsler adult intelligence scale）式成人方知能検査など）や、電気生理学的神経検査である脳波、大脳誘発電位（聴覚、視覚）などを組み合わせる。特にCHEの診断には、不顕性肝性脳症の特徴として、知識、数唱、単語といった言語性の認知能力は比較的保たれるのに対し、動作性の認知能力の低下が目立つことから、WAIS値の検査の積木試験（block design test）、符号試験（digit symbol test）さらに数字追跡試験（number connection test AまたはB；NCT-A, NCT-B）の3項目を実施し、どれか1項目に異常を示す場合を不顕性肝性脳症と判断されることが多い。定量的精神神経機能検査の一つであるStroop testは比較的簡便であり臨床現場で用いやすいものであるが、これについて日本人のCut offが提唱される報告が多施設研究でなされた²⁾。 MHEやCHEを診断することは、予後の推察や患者のQOLを評価するうえで重要である。慢性肝疾患の50%にこれらを認めたという報告³⁾、さらにわが国の肝硬変患者の約30%がMHEの診断基準を満たしたとの報告もある⁴⁾。MHEとCHEについては、表1のような重なりがありわかりにくく点もあるために、将来的にはCHEにまとめられる可能性もある。なお、わが国で以前より使用されている肝性脳症の分類（犬山分類）はWHCのGrade IからIVまでの昏睡度を5段階（I～V）にしたものである。わが国の身体障害者手帳制度の肝機能障害の認定では、犬山分類を用いたChild-Pugh分類での肝性脳症項目の2点（軽度：I～II）及び3点（昏睡：III度以上）が対象となっている。

MHEやCHEに対する肝性脳症の臨床試験も行われているが、ほとんどの試験は6ヵ月未満のものであり、長期の経過を反映しているものではない。しかも少数例やオープン試験が多い。介入方法も非吸収性合成二糖類、リファキシミンなど様々である。多くの試験は認知能の改善を報告しているが、その診断方法もまちまちである¹⁾。非吸収性合成二糖類の投与により、最初の顕性肝性脳症のエピソードまでの期間が延長したとの報告もあるが、あくまで少数例でのものである⁵⁾。また、リファキシミンの投与により、QOLや運動シミュレーターでの成績が向上したという報告もある^{6),7)}。さらにヨーグルトなどのプロバイオティクスがMHEに有効であったとする報告もある^{8)～10)}。しかし、MHEやCHEの診断法自体がまだ統一化されておらず、介入方法や評価方法も異なるために、欧米のガイドラインでは現状で肝性脳症のうち、治療対象となるのはOHEと一部のCHEとし、すべてのMHEやCHEを一般的な予防治療の対

象としていない¹⁾。本ガイドラインでも明らかな高リスクな因子（背景肝の状況が悪化している、肝性脳症以外の非代償性肝硬変の症状があるなど）が存在しないMHEとCHEに対する一般的な予防投与は推奨するにいたらないものとする。

表1 肝性脳症の分類

分類	要因
A	急性肝不全に起因するもの
B	主に門脈-大循環シャント・バイパスに起因するもの
C	肝硬変症に起因するもの

(Vilstrup H, et al. Hepatology 2014; 60: 715-735¹⁾を参考に作成)

表2 肝性脳症の昏睡度分類

WHC	ISHEN	説明	提唱される基準	コメント
	異常なし	<ul style="list-style-type: none"> ○神経・心理機能検査正常 ○臨床症状なし 	<ul style="list-style-type: none"> ○神経・心理検査実施して正常 	
Minimal		<ul style="list-style-type: none"> ○心理もしくは神経生物学的試験で異常を示す ○臨床的には神経精神症状なし 	<ul style="list-style-type: none"> ○確立した心理テストもしくは神経心理テストで異常を示す ○臨床症状なし 	○普遍的な診断基準なし
Grade 1	Covert (不顕性)	<ul style="list-style-type: none"> ○わずかな注意欠如 ○多幸感もしくは不安 ○注意力の持続短縮 ○足し算あるいは引き算が不良 ○睡眠リズムの変化 	<ul style="list-style-type: none"> ○時間空間認識能は保たれているが、患者本来のものと比べて臨床検査もしくは診察で認知・行動低下が存在する 	○臨床症状は通常再現性に乏しい
Grade II		<ul style="list-style-type: none"> ○無気力・無関心 ○時間の認識障害 ○顕著な性格変化 ○不適切な振る舞い ○失調症 ○固定姿勢保持困難（羽ばたき振戻） 	<ul style="list-style-type: none"> ○時間の認識障害（少なくとも次の3つを間違う：日付、曜日、月、季節、年） ○その他のあげた症状を伴うこともある 	○臨床症状は様々だが、ある程度再現性ある
Grade III	Overt (顕性)	<ul style="list-style-type: none"> ○傾眠～半昏睡 ○刺激に反応あり ○錯乱 ○全般的な見当識障害 ○奇妙な行動 	<ul style="list-style-type: none"> ○空間の認識障害（少なくとも次の3つを間違う：国、地方、市町村、場所） ○その他のあげた症状を伴うこともある 	○臨床症状はある程度再現性あり
Grade IV		○昏睡	<ul style="list-style-type: none"> ○痛覚刺激にも無反応 	○昏睡状態で再現可能

WHC: West Heaven Criteria, ISHEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

註：日本の犬山シンポジウムの昏睡度分類はWHCのGrade IからIVに該当し、この部分をI～Vまでの5段階に分けるものとなっている。わが国の身体障害者手帳制度の肝機能障害の認定では、これを用いたChild-Pugh分類での肝性脳症項目の2点（軽度：I～II）および3点（昏睡：Ⅲ度以上）が対象となっている。
(Vilstrup H, et al. Hepatology 2014; 60: 715-735¹⁾を参考に作成)

文献

- 1) Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, Weissborn K, Wong P. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology 2014;60:715-35 (ガイドライン)

- 2) Kondo Y, Iwasa M, Kawaratani H, et al. Proposal of Stroop test cut-off values as screening for neuropsychological impairments in cirrhosis: A Japanese multicenter study. *Hepatol Res*. 2021;51:674-681 (非ランダム)
- 3) Lauridsen MM, Jepsen P, Vilstrup H. Critical flicker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: a comparative study of 154 patients with liver disease. *Metab Brain Dis* 2011;26:135-139 (ケースコントロール)
- 4) Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, et al. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study. *Hepatol Res* 2013;43:452-8 (非ランダム)
- 5) Sharma P, Sharma BC, Agrawal A, et al. Primaryprophylaxis of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: an open labeled randomized controlled trial of lactulose versus no lactulose. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1329-1335 (ランダム)
- 6) Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, et al. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307-316 (ランダム)
- 7) Bajaj JS, Heuman DM, Wade JB, et al. Rifaximin improves driving simulator performance in a randomized trial of patients with minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2011;140: 478-487 (ランダム)
- 8) Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707-1715 (ランダム)
- 9) Saji S, Kumar S, Thomas V. A randomized double blind placebo controlled trial of probiotics in minimal hepatic encephalopathy. *Trop Gastroenterol* 2011;32:128-132 (ランダム)
- 10) Mittal VV, Sharma BC, Sharma P, et al. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23: 725-732 (ランダム)

【CQ 4-18】

サルコペニアは肝硬変患者の病態・予後に影響するか？

回答草案

肝硬変患者においてサルコペニアは病態・予後に影響するので評価することを推奨する。

解説

骨格筋における蛋白質の合成と分解の均衡は老化による身体機能の低下とともに崩れ、日常生活に悪影響を及ぼす^{1, 2)}。骨格筋量は老化により進行性に減少することが知られており、骨格筋量の減少は50歳以上で年率1%程度、日常生活の活動レベルが低下している高齢者ではさらに骨格筋量の年減少率が高率となる^{3, 4)}。肝硬変患者においては、平均的日本人高齢者の約2倍筋肉量の年減少率が高いことが示されている⁵⁾。サルコペニアとは骨格筋量および筋力または身体機能が低下した状態のことである。加齢によって骨格筋量および筋力または身体機能が低下した病態を一次性サルコペニア、炎症性疾患、悪性腫瘍、腎疾患、呼吸器疾患、心疾患や肝疾患などの基礎疾患によって骨格筋量および筋力または身体機能が低下した病態を二次性サルコペニアと定義している⁶⁾。また、サルコペニアの前段階をプレサルコペニアと称することもある。

肝硬変にはいたっていない慢性肝炎レベルの患者におけるサルコペニアには、高齢による一次性サルコペニアの関与が考えられることに留意が必要である。肝疾患患者がサルコペニアに陥るメカニズムには、加齢の他に、蛋白・エネルギー低栄養(protein-energy malnutrition: PEM)、蛋白合成と分解にかかるシグナル伝達、ミオスタチンなどのサイトカイン、性ホルモンなどの様々な要因の関与が報告されている^{7~9)}。分岐鎖アミノ酸(branched chain amino acid: BCAA)は必須アミノ酸のなかでも蛋白同化作用を強く有する^{10, 11)}。ヒトの筋蛋白質中の必須アミノ酸におけるBCAAの割合は約35%といわれており、骨格筋における蛋白合成に対するBCAAの役割は大きい^{10, 11)}。肝硬変患者において血液中のBCAA濃度が低下した状態では、筋肉量が年齢によらず減少しやすいことが示されている。BCAAにはイソロイシン、バリン、ロイシンの3種が含まれるが、なかでもロイシン(構造式, C6H13NO2)の濃度が低下した状態では骨格筋における蛋白同化がうまく機能しなくなる¹¹⁾。

一方、本邦から報告されている肝疾患におけるサルコペニアと予後との関連についての検討の大半において、サルコペニア合併例は非合併例と比較して生存率が有意に低下すると報告されており、サルコペニアは肝疾患における予後不良因子であると考えられる¹²⁾。特に肝細胞癌に対する外科手術症例において、サルコペニア合併例は術後の合併症が増加することが報告されている¹³⁾。海外からの報告でも同様に、肝疾患においてサルコペニアは予後不良因子となることが報告されている^{7, 14, 15)}。海外では、肝移植待機中患者でのサルコペニアの合併は、MELDスコアと同様に移植待機中の死亡に強くかかわることが報告されている¹⁶⁾。また、サルコペニアは肝硬変関連の合併症のリスクを高め、予後に影響する^{7, 14)}。一方、脂肪量の増加を伴うサルコペニア(サルコペニア肥満)が肝硬変患者における予後不良因子であるとして注目を集めている¹⁷⁾。

本邦から提唱された肝疾患に特化したサルコペニア判定基準と、諸外国のサルコペニア判定基準にはいくつかの相違点がある。2010年に発表された欧州の基準では、65歳以上を対象に、歩行速度が0.8m/秒未満であれば筋肉量を測定し、低下があればサルコペニアと診断し、歩行速度が0.8m/秒以上であっても、握力が低下していれば筋肉量を測定し、低下があればサルコペニアと診断することとされた(2019年改訂版発表)^{18, 19)}。2014年に発表されたアジアの基

準では、各国で定義する 60 あるいは 65 歳以上の高齢者を対象とし、握力と歩行速度を測定し、両者もしくはいずれかの低下があれば筋肉量を測定し、筋肉量の低下も認める症例がサルコペニアと診断することとされた（2020 年改訂版発表）^{20,21)}。一方、2016 年に日本肝臓学会から提唱された肝疾患に特化したサルコペニア判定基準では、肝疾患が蛋白エネルギー低栄養（年齢に関係なく起こりうる）などに起因する二次性サルコペニアをきたしうることから年齢制限を除外し、日常診療において歩行速度を測定する困難さから歩行速度の測定が撤廃され、筋力の評価には握力のみを用いることとされた¹²⁾。さらに肝疾患において CT を頻用することから、筋肉量の測定において CT での基準値が設定され、筋肉量の評価に BIA 法と CT 法（L3 レベルの骨格筋量）を用いることとされた。その後、日本肝臓学会サルコペニア判定基準ワーキンググループにより、肝疾患におけるサルコペニアと生命予後の関連が検討され、握力が独立した予後因子であることが示され、握力の基準値が男性で 26 kg から 28 kg へ改訂された（女性は変更なし）。（https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/sarcopenia.html）²²⁾

日本肝臓学会が提唱する肝疾患に特化したサルコペニア判定基準（第 2 版）（表 1、図 1）と、諸外国の判定基準を比較した表 2（測定方法と基準値を記載）を示す。また、改訂版 EWGSOP2 は、SARC-F #1 を用いたスクリーニング法を推奨し¹⁹⁾、改訂版 AWGS は、下腿周囲長の測定や SARC-F をスクリーニング法として推奨している²¹⁾。特に改訂版 AWGS においては、筋肉量の測定が困難な施設においてもサルコペニアの診断が可能な改訂内容となっている²¹⁾。日本サルコペニア・フレイル学会は、指輪つか法^{#2} をサルコペニアのスクリーニング法として推奨しており（http://jssf.umin.jp/jssf_guideline2017.html），肝疾患においてもその有用性が報告されている²³⁾。

#1：荷物の持ち運び、移動、立ち上がり、階段のぼり、転倒回数によって評価する問診方法。各項目において 3 段階に評価（0, 1, 2 点）し、合計点が 4 点以上でサルコペニア疑診とされる。

#2：両手の親指と人差し指で作った輪（指輪つか）を用いた方法。ふくらはぎの一番太い部分が、指輪つかよりも小さく隙間ができれば、サルコペニアである可能性が高い。

表 1 日本肝臓学会が提唱するサルコペニアの判定基準（第2版）

JSH	
CT	男性: 42 cm ² /m ²
	女性: 38 cm ² /m ²
BIA	男性: 7.0 kg/m ²
	女性: 5.7 kg/m ²
握力	男性: <28 kg
	女性: <18 kg

BIA：生体電気インピーダンス法
(日本肝臓学会(編). 肝疾患におけるサルコペニア判定基準(第2版)
資料 p.1, 2021
<https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh-guidelines/sarcopenia> より許諾を得て転載)

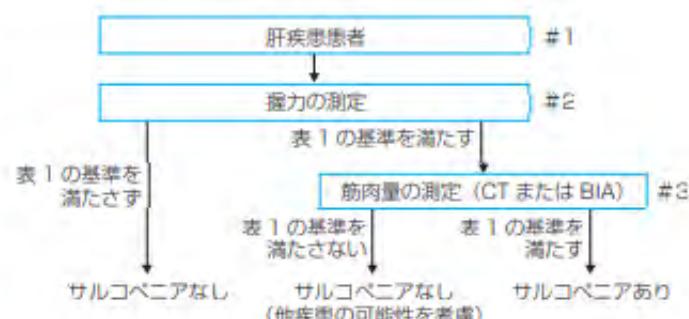


図 1 肝疾患のサルコペニア判定基準（第2版）

(日本肝臓学会(編). 肝疾患におけるサルコペニア判定基準(第2版)
資料 p.1, 2021
<https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh-guidelines/sarcopenia> より許諾を得て転載)

表2 本邦と諸外国のサルコペニア判定基準

基準	測定方法	EWGSOP	JSH	AWGS
筋肉量	DXA 法	男性 : 7.26 kg/m ²		男性 : 7.0 kg/m ²
		女性 : 5.5 kg/m ²		女性 : 5.4 kg/m ²
	BIA 法	男性 : 8.87 kg/m ²	男性 : 7.0 kg/m ²	男性 : 7.0 kg/m ²
		女性 : 6.42 kg/m ²	女性 : 5.7 kg/m ²	女性 : 5.7 kg/m ²
筋力	CT 法 (L3 レベル での骨格筋量)		男性 : 42 cm ² /m ²	
			女性 : 38 cm ² /m ²	
	握力	男性 : 30 kg ¹⁾ 女性 : 20 kg ²⁾	男性 : 26 kg ³⁾ 女性 : 18 kg	男性 : 26 kg ⁴⁾ 女性 : 18 kg
	歩行速度	0.8 m/sec		0.8 m/sec ⁵⁾

1) 2019年に 27 kg に改訂, 2) 2019年に 16 kg に改訂, 3) 2021年に 28 kg に改訂,

4) 2020年に 28 kg に改訂, 5) 2020年に 1.0 m/sec に改訂.

文献

- 1) Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1231-1233
- 2) Thompson DD. Aging and sarcopenia. J Musculoskeletal NeuronalInteract 2007; 7: 344-345
- 3) Sousa-Victor P, Muñoz-Cánores P. Regenerative decline of stem cells in sarcopenia. Mol Aspects Med 2016; 50: 109-117
- 4) Blau HM, Cosgrove BD, Ho AT. The central role of muscle stem cells in regenerative failure with aging. Nat Med 2015; 21: 854-862
- 5) Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res 2016; 46: 743-751 (ケースコントロール)
- 6) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing 2014; 43: 748-759 (メタ)
- 7) Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, et al. Review article: sarcopenia in cirrhosis - aetiology, implications and potential therapeutic interventions. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 765-777
- 8) Nishikawa H, Enomoto H, Ishii A, et al. Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8: 915-925 (ケースコントロール)
- 9) Dasarathy S. Myostatin and beyond in cirrhosis: all roads lead to sarcopenia. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2017; 8: 864-869
- 10) Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. Biochem Biophys Res Commun 2004; 313: 405-409

- 11) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E381-E387 (ランダム)
- 12) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, et al. Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016; 46: 951-963 (ガイドライン)
- 13) Kaido T, Hamaguchi Y, Uemoto S. Significance of preoperative sarcopenia to liver surgery. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019; 8: 59-62 [検索期間外文献]
- 14) Kim G, Kang SH, Kim MY, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0186990 (メタ)
- 15) Nachit M, Leclercq IA. Emerging awareness on the importance of skeletal muscle in liver diseases: time to dig deeper into mechanisms! *Clin Sci (Lond)* 2019; 133: 465-481 [検索期間外文献]
- 16) Kahn J, Wagner D, Homfeld N, et al. Both sarcopenia and frailty determine suitability of patients for liver transplantation-A systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Transplant* 2018; 32: e13226 (メタ)
- 17) Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M, et al. Sarcopenic obesity in cirrhosis-The confluence of 2 prognostic titans. *Liver Int* 2018; 38: 1706-1717
- 18) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423 (ガイドライン)
- 19) Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019; 48: 16-31 (ガイドライン) [検索期間外文献]
- 20) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 95-101 (ガイドライン)
- 21) Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 300-307.e2 (ガイドライン) [検索期間外文献]
- 22) Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, et al. Reduced handgrip strength predicts poorer survival in chronic liver diseases: A large multicenter study in Japan. *Hepatol Res*. 2021; 51(9): 957-967 (コホート)
- 23) Hiraoka A, Izumoto H, Ueki H, et al. Easy Surveillance of Muscle Volume Decline in Chronic Liver Disease Patients Using Finger-Circle (Yubi-Wakka) Test. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2019; 10: 347-354 [検索期間外文献]

【CQ 4-19】

肝硬変に合併するサルコペニアに有用な治療はあるか？

回答草案

運動療法と栄養療法を提案する。

解説

サルコペニアは肝硬変症例における予後不良因子であり、様々な介入が試みられている。肝硬変に合併したサルコペニアへの治療介入には、①栄養介入、②運動介入、③栄養および運動介入、④薬物療法、⑤経頸静脈肝内門脈大循環シャント術（TIPS）などがあげられる¹⁾。

栄養介入について、174 例の非代償性肝硬変患者を対象とした Marchesini らの報告では、BCAA 製剤投与群は他の栄養介入群に比し、BIA 法で評価した体組成に有意な改善は認められなかった²⁾。一方、116 例の肝性脳症の既往のある肝硬変患者を対象とした Les らの RCT の報告では、BCAA 製剤投与群では、マルトデキストリン投与群に比し、肝性脳症と骨格筋量が有意に改善した³⁾。Hanai らの後ろ向き研究の報告では、サルコペニアを合併した肝硬変患者では BCAA 製剤投与群のほうが生命予後は良好であった⁴⁾。運動療法については、検索した 4 編の RCT いずれにおいても 8 週間から 14 週間の運動療法によりサルコペニアは改善するとしている^{5~8)}。

ただし、これら 4 編の RCT には Child-Pugh C の患者は含まれておらず、現時点では ChildPugh C の患者に対する運動介入は勧められない。さらに長期的な運動介入のアウトカムは明らかにされてはおらず、また特に高齢の肝硬変患者においては運動介入に伴う転倒のリスクなどが高くなることや静脈瘤を有する肝硬変患者への運動介入は静脈瘤破裂などのリスクにつながることから、十分な病態の評価と安全性への配慮のもとで運動介入を行うべきである。栄養および運動介入については、Román らのプラセボ対象の RCT において、ロイシンによる栄養療法および運動介入のサルコペニアへの有用性が報告されている⁹⁾。本邦からも、RCT ではないものの、BCAA 製剤と運動介入のサルコペニア改善効果が報告されている^{10, 11)}。栄養療法と運動療法のどちらを優先させるかについては明確な結論は出ていない。薬物介入に関し、非臨床のレベルでは高アンモニア血症の改善がサルコペニアの改善につながる可能性が示唆されている¹²⁾。L-カルニチンが高アンモニア血症の改善を介してサルコペニアの改善につながるとの臨床研究が報告されている（カルニチン製剤の効能効果はカルニチン欠乏症）が、後ろ向き研究である¹³⁾。

ホルモン補充療法に関する RCT については、男性肝硬変患者を対象としたテストステロン補充療法の有用性を報告した 1 編のみである¹⁴⁾。また近年、非代償性肝硬変患者における 12 ヶ月間のビタミン D 製剤投与に関する RCT 結果が報告された。ビタミン D 製剤投与群（16 例）は対照群（17 例）と比較して、骨格筋量、握力ともに有意な改善を認めた。¹⁵⁾ TIPS については、サルコペニアが改善したとする海外からの報告はあるものの、RCT はなく、本邦からの RCT の報告もない^{16~18)}。

文献

- 1) Naseer M, Turse EP, Syed A, et al. Interventions to improve sarcopenia in cirrhosis: A systematic review. *World J Clin Cases* 2019; 7: 156-170 (メタ) [検索期間外文献]
- 2) Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1792-1801 (ランダム)

- 3) Les I, Doval E, García-Martínez R, et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1081-1088 (ランダム)
- 4) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 2015; 31: 193-199 (ケースコントロール)
- 5) Román E, García-Galcerán C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PLoS One* 2016; 11: e0151652 (ランダム)
- 6) Zenith L, Meena N, Ramadi A, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1920-1926.e2 (ランダム)
- 7) Macías-Rodríguez RU, Ilarraza-Lomelí H, Ruiz-Margáin A, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e180 (ランダム)
- 8) Ma M, Thompson R, Paterson I, et al. Home Exercise Training Improves Exercise Capacity in Cirrhosis Patients: Role of Exercise Adherence. *Sci Rep* 2018; 8: 99 (ランダム)
- 9) Román E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1966-1975 (ランダム)
- 10) Nishida Y, Ide Y, Okada M, et al. Effects of home-based exercise and branched-chain amino acid supplementation on aerobic capacity and glycemic control in patients with cirrhosis. *Hepatol Res* 2017; 47: E193-E200 (コホート)
- 11) Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1416-1423 (コホート)
- 12) Kumar A, Davuluri G, Silva RNE, et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology* 2017; 65: 2045-2058
- 13) Hiramatsu A, Aikata H, Uchikawa S, et al. Levocarnitine Use Is Associated With Improvement in Sarcopenia in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun* 2019; 3: 348-355 (ケースコントロール) [検索期間外文献]
- 14) Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, et al. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 906-913 (ランダム)
- 15) Okubo T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Skeletal Muscle Volume and Strength in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis Undergoing Branched Chain Amino Acids Supplementation: A Prospective, Randomized, Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021; 13: 1874 (ランダム)
- 16) Plauth M, Schütz T, Buckendahl DP, et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism. *J Hepatol* 2004; 40: 228-233 (コホート)

17) Tsien C, Shah SN, McCullough AJ, et al. Reversal of sarcopenia predicts survival after trans jugular intrahepatic portosystemic stent. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25: 85-93 (コホート)

18) Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. World J Gastroenterol 2010; 16: 348-353 (コホート)

【CQ 4-20】

肝硬変に合併する筋痙攣に有用な治療はあるか？

回答草案

病態に応じて芍薬甘草湯、カルニチン製剤、BCAA 製剤、亜鉛製剤を選択することを提案する。

解説

肝硬変患者に筋痙攣が出現することはよく知られており、筋痙攣は睡眠障害などの QOL を低下させる原因となる^{1~3)}。筋痙攣の原因は脱水、電解質異常、耐糖能異常、アミノ酸代謝異常などがいわれている^{4, 5)}。特に肝硬変が進展すると必須アミノ酸であるメチオニンが異化されにくくなり、メチオニン利用不足からタウリンやカルニチンの生成が低下し、筋痙攣を起こしやすくなるといわれている。本邦における慢性肝疾患患者に対する全国調査では、671 例の肝硬変患者のうち、51.8%の患者が 3 カ月以内に筋痙攣を経験していた⁶⁾。また、Child B または C 患者における利尿剤の使用は筋痙攣の頻度と関連するので注意が必要である⁷⁾。肝硬変に合併した筋痙攣に関するいくつかの臨床試験結果が報告されており、以下海外からの報告と本邦からの報告に分けて概説する。

海外においては、Lee らの 31 例の肝硬変患者を対象とした無作為化比較試験では、キニジン硫酸塩投与群はプラセボ群と比較して筋痙攣を有意に改善した⁸⁾。Vidot らの報告によると、30 例の肝疾患患者を対象とした二重盲検無作為化比較試験において、タウリン 1 日 2 g 投与群はプラセボ群と比較して、筋痙攣の回数、持続時間、重症度はいずれにおいても有意な改善を認めた⁴⁾。Elfert らの報告では、100 例の肝硬変患者を対象とした無作為化比較試験において、GABA 作動薬の一種であるバクロフェン 1 日 30 mg 投与群はプラセボ群に比し、筋痙攣の持続時間、重症度が有意に改善した⁹⁾。Abd-Elsalam らの報告では、100 例の C 型肝硬変患者を対象とした無作為化比較試験において、骨格筋痙攣弛緩薬の一種であるメトカルバモール投与群はプラセボ群に比し、筋痙攣の持続時間、出現頻度が有意に改善した¹⁰⁾。ただし、キニジン硫酸塩やバクロフェン、メトカルバモールは肝硬変に対する保険収載は本邦ではない。タウリンは健康飲料水などに多く含まれる。亜鉛製剤が肝硬変患者の筋痙攣に有用であるとの報告もある¹¹⁾。Chandok らの 9 例の肝硬変患者を対象とした無作為化比較試験（クロスオーバー試験）の報告では、ビタミン E の筋痙攣に対する有効性は否定されている¹²⁾。

本邦においては、芍薬甘草湯、カルニチン製剤、BCAA 製剤、亜鉛製剤などが、肝硬変に伴う筋痙攣に対して一般的に用いられているのが現状である^{3, 13~18)}。各薬剤の効能効果は、芍薬甘草湯が「急激に起こる筋肉の痙攣を伴う疼痛、筋肉・関節痛、胃痛、腹痛」、カルニチン製剤が「カルニチン欠乏症」、BCAA 製剤が「肝性脳症を伴う慢性肝不全患者の栄養状態の改善」または「食事摂取量が十分にもかかわらず低アルブミン血症を呈する非代償性肝硬変患者の低アルブミン血症の改善」、亜鉛製剤が「胃潰瘍」または「低亜鉛血症」である。筋痙攣を伴う肝硬変患者に対する芍薬甘草湯の有効性を評価する二重盲検無作為化比較試験では、芍薬甘草湯投与群のほうがプラセボ群と比較して筋痙攣の持続時間や痛みの程度の改善が有意に良好であった¹⁸⁾。

Nakanishi らの前向き試験の報告では、カルニチン製剤を 1 日 1,200 mg 投与した肝硬変患者（23 例）は、1 日 900 mg 投与した肝硬変患者（19 例）よりも筋痙攣の消失率が有意に高率（43.5% vs. 10.5%）であり、42 例中 80%以上の症例において筋痙攣の改善を認めた¹³⁾。Hidaka らの報告では、37 例の肝硬変患者を対象とした無作為化比較試験において、BCAA 顆

粒製剤就寝前投与群のほうが、日中投与群よりも下肢の筋痙攣の頻度が有意に低下した¹⁴⁾。Hiraoka らの BCAA 製剤投与中の肝硬変患者 18 例を対象とした前向き研究では、L-カルニチン（1,000 mg/日）および運動の追加（2,000 steps/日）により筋痙攣の合併症が有意に改善した¹⁵⁾。その他、late evening snack (LES) としての BCAA 製剤、あるいはビタミン D 製剤が肝硬変患者の筋痙攣に有用であるとの報告も散見されるが、十分な検証はなされていない¹⁶⁾⁻¹⁹⁾。一方、Hiraoka らの 289 例の肝硬変患者を対象としたコホート研究では、160 例（55.4%）が筋痙攣を伴っており、治療を受けた 82 例のうち、カルニチン製剤の使用頻度が最も高く（66 例、80.5%），筋痙攣に対する治療介入が有意に QOL を改善させたとしている³⁾。また、432 例の肝疾患患者を対象としたコホート研究では、112 例（25.9%）が筋痙攣を合併しており、女性、糖尿病、腎疾患の合併が筋痙攣にかかわる有意な因子であったと報告している²⁰⁾。

2014 年に発表された海外からのシステムティックレビューでは、18 の対象研究のうち無作為化比較試験はわずか 3 研究しかなく、使用した薬剤も多種であった¹⁾。また、2015 年以降質の高いメタアナリシスやシステムティックレビューは存在せず、エビデンスレベルの高い結論は現時点では出せない。

文献

- 1) Vidot H, Carey S, Allman-Farinelli M, et al. Systematic review: the treatment of muscle cramps in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 221-232 (メタ)
- 2) Ghabril M, Jackson M, Gotur R, et al. Most Individuals With Advanced Cirrhosis Have Sleep Disturbances, Which Are Associated With Poor Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 1271-1278.e6 (コホート)
- 3) Hiraoka A, Yoshiji H, Iwasa M, et al. Clinical features of liver cirrhosis patients with muscle cramping: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 1557-1562 (コホート)
[検索期間外文献]
- 4) Vidot H, Cvejic E, Carey S, et al. Randomised clinical trial: oral taurine supplementation versus placebo reduces muscle cramps in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 704-712 (ランダム)
- 5) Sawada Y, Kawaratani H, Kubo T, et al. Effect of furosemide on muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 76-81 (コホート) [検索期間外文献]
- 6) Iwasa M, Karino Y, Kawaguchi T, et al. Relationship of muscle cramps to quality of life and sleep disturbance in patients with chronic liver diseases: A nationwide study. *Liver Int* 2018; 38: 2309-2316 [検索期間外文献]
- 7) Sawada Y, Shiraki M, Iwasa M, et al. The effects of diuretic use and the presence of ascites on muscle cramps in patients with cirrhosis: a nationwide study. *J Gastroenterol*. 2020; 55(9): 868-876 (コホート)
- 8) Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J Hepatol* 1991; 12: 236-240 (ランダム)
- 9) Elfert AA, Abo Ali L, Soliman S, et al. Randomized placebo-controlled study of baclofen in the treatment of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1280-1284 (ランダム)

- 10) Abd-Elsalam S, Arafa M, Elkadeem M, et al. Randomized-controlled trial of methocarbamol as a novel treatment for muscle cramps in cirrhotic patients. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019; 31: 499-502 (ランダム) [検索期間外文献]
- 11) Kugelmas M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. J Am Coll Nutr 2000; 19: 13-15 (コホート)
- 12) Chandok N, Tan P, Uhanova J, et al. A pilot study of vitamin E for the treatment of cirrhotic muscle cramps. Liver Int 2011; 31: 586-587 (ランダム)
- 13) Nakanishi H, Kurosaki M, Tsuchiya K, et al. L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients With Cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 1540-1543 (ランダム)
- 14) Hidaka H, Nakazawa T, Kutsukake S, et al. The efficacy of nocturnal administration of branched-chain amino acid granules to improve quality of life in patients with cirrhosis. J Gastroenterol 2013; 48: 269-276 (ランダム)
- 15) Hiraoka A, Kiguchi D, Ninomiya T, et al. Can L-carnitine supplementation and exercise improve muscle complications in patients with liver cirrhosis who receive branched-chain amino acid supplementation? Eur J Gastroenterol Hepatol 2019; 31: 878-884 (コホート) [検索期間外文献]
- 16) Ichikawa T, Naota T, Miyaaki H, et al. Effect of an oral branched chain amino acid-enriched snack in cirrhotic patients with sleep disturbance. Hepatol Res 2010; 40: 971-978 (コホート)
- 17) 熊田卓, 桐山勢生, 曽根康博, ほか. EBMに基づいた消化器疾患の漢方治療 3. 肝硬変の「こむら返り」に対する芍薬甘草湯の効果. 日本東洋医学雑誌 2003; 54: 536-538
- 18) 熊田 卓, 熊田博光, 与芝 真, ほか. TJ-68 ツムラ芍薬甘草湯の筋痙攣（肝硬変に伴うもの）に対するプラセボ対照二重盲検群間比較試験. 臨床医薬 1999; 15: 499-523 (ランダム)
- 19) Okajima, T, Hosaka, H. Use of 1(alpha) - hydroxy vitamin D for management of muscle cramps in patients with liver cirrhosis. J Med Soc Toho Univ 1994; 40: 515-522 (コホート)
- 20) Murata A, Hyogo H, Nonaka M, et al. Overlooked muscle cramps in patients with chronic liver disease: in relation to the prevalence of muscle cramps. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019; 31: 375-381 (コホート) [検索期間外文献]

【BQ 6-1】

非代償性肝硬変に対する肝移植は予後を改善するか？

回答草案

肝移植は非代償性肝硬変の予後を改善する。

解説

非代償性肝硬変の予後と非代償性肝硬変に対する肝移植の予後を比較する RCT は存在しないが、コホート研究からは予後を改善すると考えられる。

肝移植施行例と非施行例を比較した研究としては、2001 年から 2003 年に肝移植待機リストに載った 12,966 例の肝硬変について肝移植施行例、非施行例の予後を比較したコホート研究がある。MELD score 14 点未満では 14 点以上の患者と比較し 1 年生存率はむしろ低く、MELD score 18 点以上で肝移植による生存改善効果が現れ、score の上昇とともにこの効果が増すと報告された¹⁾。さらに、2001 年から 2006 年の肝移植待機リストに載った 38,899 例の肝硬変患者について、MELD score が 12 点以上で肝移植による生存改善効果が得られるが、9~11 点では有意差がなく、6~8 点ではむしろ有益性がないことが報告された²⁾。本邦でも 79 例の非移植肝硬変患者と 30 例の移植患者の生存率を MELD score 別に検討し、MELD score が 15 点未満では非移植群が有意に高く ($p=0.0232$)、MELD score が 15 点以上では移植群が有意に高かった ($p=0.0181$) と報告されている³⁾。

肝移植施行例と非施行例を比較した研究ではないが、本邦においての現状は次のように報告されている。2019 年までの本邦における肝移植症例登録報告⁴⁾によると、肝細胞性疾患を対象とした肝移植は、脳死肝移植 135 例、生体肝移植 1,930 例が登録された。レシピエントの 1 年および 5 年患者生存率は、脳死肝移植で 89.2%、82.9%，生体肝移植で 85.4%，79.0% であった。

非施行例の予後を解析した報告として、本邦における移植待機患者の後ろ向き観察研究がある⁵⁾。2007~2015 年に脳死肝移植登録された Child-Pugh C の成人肝硬変患者 1,014 名が対象となったが、Child-Pugh score 每の 1 年生存率は 75.1% (10 点)、60.5% (11 点)、54.3% (12 点)、34.4% (13 点)、18.5% (14~15 点)、MELD score 每の 1 年生存率は、74.2% (≤ 15 点)、63.4% (16~20 点)、40.8% (21~25 点)、19.8% (≥ 26 点) であった。

すべての非代償性肝硬変に対して肝移植の RCT を行うことは不可能であり、コホート研究の成果と現実に進められている肝移植全体の成績から判断すると、肝移植は非代償性肝硬変の予後を高めると考えられる。しかし、本邦で主に施行されている生体肝移植は、様々な倫理的問題も含んでいるため、その適応に関しては個々の症例において慎重に検討されるべきである。

文献

- 1) Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005; 5: 307-13 (コホート)
- 2) Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, et al. Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation. Liver Transpl. 2009; 15: 1808-1813 (コホート)
- 3) Ishigami M, Honda T, Okumura A, et al. Use of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score to predict 1-year survival of Japanese patients with cirrhosis and to determine who will benefit from living donor liver transplantation. J Gastroenterol. 2008; 43: 363-368 (コホート)

- 4) 江口晋, 梅下浩司, 大段秀樹, 他. 日本肝移植研究会肝移植症例登録報告 移植 2020; 55: 245-260 (ケースシリーズ)
- 5) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. *Hepatol Res*. 2017; 47: 1155-1164 (ケースシリーズ)

CQ6-2

C型肝硬変に対する肝移植前後の抗ウイルス療法を行すべきか？

推奨草案

肝移植後の抗ウイルス療法は、C型肝炎再発に対し有用であり、行うことを推奨する。肝移植前の抗ウイルス療法により肝機能が改善する可能性があるが、長期予後は不明である。

解説

1) C型肝硬変に対する肝移植後の抗ウイルス療法

肝移植後のC型肝炎に対する治療は以前からIFNベースの治療が行われていたが、SVR率は低く、副作用、拒絶等の問題もあった。現在では高い安全性とSVR率が期待できるIFNフリーのDAAが主流となっている。現在本邦で使用可能なレジメンと免疫抑制剤との併用で禁忌となっている薬剤の組み合わせは、グラゾプレビルとシクロスボリンである。併用注意は、グレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠とシクロスボリン、グラゾプレビルとタクロリムス水和物の併用である。

肝移植後のC型肝炎再発は80%以上と高率で、約3分の1が5年以内に肝硬変に進展し、グラフト肝生存率や患者の予後に直結する¹⁾。移植後の抗ウイルス治療によりSVRが得られた患者の予後は有意に良好であるという報告より^{2,3)}、肝移植後のC型肝炎再発に対する抗ウイルス療法は必須である。肝移植後のC型肝炎再発に対する抗ウイルス療法は、欧米を中心としたDAAレジメンの多くが、本邦で保険適用なレジメンと異なるため、留意を要する。2019年4月時点において本邦で使用可能なレジメンによる治療成績は以下のとおりである。ゲノタイプ1型に対するソホスブビル/レジパスビル配合錠については、本邦における54例の検討⁴⁾、海外における46例の検討⁵⁾がある。本邦での検討においては、1例が治療開始4週後に肺炎で死亡したが、治療完遂例は海外の検討も含め全例SVRが得られた。グラゾプレビル+エルバスビル併用療法については、本邦における19例の検討⁶⁾、海外における肝移植後高度腎機能障害併存の3例に対する検討⁷⁾があるが、いずれもタクロリムス濃度の調整を行いながら全例でSVRを達成している。さらに、汎ゲノタイプに対するレジメンとして、海外におけるグレカプレビル/ピブレンタスビル配合錠での80例の検討⁸⁾があり、12週投与にてSVR 98% (78/80)であった。ゲノタイプ3aの患者が1例ウイルス学的非著効となり、1例がSVR判定時に未来院であった。このように、いずれのレジメンでも肝移植後のC型肝炎再発に対してDAAは有効で、安全に治療完遂できている。

2) C型肝硬変に対する肝移植前の抗ウイルス療法

近年DAAの安全性が高いことから、海外で肝移植待機中の非代償性肝硬変に対する使用が増えている。肝移植前に抗ウイルス治療を行う利点として、肝機能改善により肝移植自体が不要になる可能性があること、肝移植後のHCV再感染予防、肝移植自体を受けることが出来ない場合の治療法となりえることである。欠点として、結果的に肝移植を受ける機会を逃す可能性があること、QOLの改善が得られない場合があること、高発癌リスクの残存があげられる。肝移植登録患者に対するDAA療法によりMELDスコア<16点の群では49.0%、16~20点の群では18.4%、>20点の群では15.4%で肝移植適応外まで予備能が改善したと報告されており⁹⁾、短期的には肝機能の改善が期待できるが、長期的な予後、QOLの改善やウイルス排除後の発癌リスクは不明である。

2019年にソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の治療効果が確認され¹⁰⁾承認となった。これにより本邦においても肝移植を検討するような非代償性肝硬変へのDAA療法が可能となった。

しかし、この試験における Child-Pugh C は 20 例（配合錠 10 例、リバビリン併用 10 例）と少數であり、Child-Pugh 13 点以上は含まれていない。SVR は配合錠 80%，リバビリン併用 70% で、Child-Pugh C で SVR を得られた 15 例のうち 5 例（33%）が治療終了後 12 週で Child-Pugh B に改善した。市販後の解析でも Child-Pugh C でソホスブビル/ベルパタスビル配合錠により SVR を得られた 13 例のうち、1 例（9%）が治療終了後 12 週で Child-Pugh A へ、3 例（27%）が Child-Pugh B に改善した¹¹⁾が、長期予後は不明である。海外でのソホスブビル/ベルパタスビル配合錠の非代償性肝硬変を対象とした第Ⅲ相試験（ASTRAL-4）も Child-Pugh B が対象である¹²⁾。死亡例の報告もあることから、投与の場合には肝臓専門医により慎重に導入されることが望ましい。

文献

- 1) Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol* 2013; 58: 1028-1041 (メタ)
- 2) Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N, et al. Outcomes of living donor liver transplantation for hepatitis C virus-positive recipients in Japan: results of a nationwide survey. *Transpl Int* 2014; 27: 767-774 (ケースコントロール)
- 3) Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852-858 (コホート)
- 4) Ueda Y, Ikegami T, Akamatsu N, et al. Treatment with sofosbuvir and ledipasvir without ribavirin for 12 weeks is highly effective for recurrent hepatitis C virus genotype 1b infection after living donor liver transplantation: a Japanese multicenter experience. *J Gastroenterol* 2017; 52: 986-991 (ケースシリーズ)
- 5) Elfeki MA, Abou Mrad R, Modaresi Esfeh J, et al. Sofosbuvir/Ledipasvir Without Ribavirin Achieved High Sustained Virologic Response for Hepatitis C Recurrence After Liver Transplantation: Two-Center Experience. *Transplantation* 2017; 101: 996-1000 (ケースシリーズ)
- 6) Miuma S, Miyaaki H, Soyama A, et al. Utilization and efficacy of elbasvir/grazoprevir for treating hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatol Res* 2018; 48: 1045-1054 (ケースシリーズ) [検索期間外文献]
- 7) Martin MT, Koppe S. Elbasvir/Grazoprevir Use in Postliver Transplantation Patients on Hemodialysis. *Transplantation* 2017; 101: 2088-2091 (ケースシリーズ)
- 8) Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2018; 68: 1298-1307 (ケースシリーズ)
- 9) Belli LS, Berenguer M, Cortesi PA, et al. Delisting of liver transplant candidates with chronic hepatitis C after viral eradication: A European study. *J Hepatol* 2016; 65: 524-531 (ケースシリーズ)
- 10) Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol* 2019; 54: 87-95 (ランダム) [検索期間外文献]
- 11) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, et al. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C

virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. J

Gastroenterol. 2021; 56: 67-77 (コホート)

12) Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients With Decompensated Cirrhosis. N Engl J Med 2015; 373: 2618-2628 (ケースシリーズ)

【CQ6-3】

非ウイルス性肝硬変に対して肝移植は有用か？

推奨草案

非ウイルス性肝硬変に対する肝移植は有用であり、検討することを推奨する。

解説

本邦における1992年～2019年までの肝移植報告¹⁾によると、肝移植実施総数は10,038例であったが、生体肝移植が9,443例と依然として大半を占めていた。非ウイルス性肝硬変に対する脳死/生体肝移植は、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）が18例/148例、アルコール性肝硬変が21例/363例、自己免疫性肝炎（AIH）が12例/128例、原発性胆汁性胆管炎（PBC）が46例/797例、原発性硬化性胆管炎（PSC）が43例/274例であった。脳死/生体肝移植後の5年患者生存率は、NASHが61.8%/80.3%，アルコールが82.0%/79.5%，AIHが100.0%/80.2%，PBCが94.1%/79.6%，PSCが97.7%/73.4%であり、ウイルス性であるHBVが79.7%/81.3%，HCVが90.3%/71.3%と同等の治療成績であった。

European Liver Transplant Registry (ELTR)による1988年～2016年までの肝移植報告²⁾によると、肝移植実施総数は146,782例であったが、生体肝移植はわずか8,421例であった。非ウイルス性肝硬変に対する5年患者生存率は、NASH 75%，アルコール 74%，AIH 77%，PBC 80%，PSC 80%であった。米国のUnited Network for Organ Sharing (UNOS)のデータを用いた1994年～2009年までの肝移植報告³⁾によると、肝移植実施総数は54,687例であったが、生体肝移植は2,695例であった。非ウイルス性肝硬変に対する5年患者生存率は、NASH 84.1%，アルコール 79.4%，PBC 88.4%，PSC 87.4%であった。

非ウイルス性肝硬変における肝移植のRCTは報告されていないが、本邦のChild-Pugh Cで移植待機リストに登録された患者の1年生存率は、NASHが57.1%，アルコールが59.9%，AIHが63.5%，PBCが39.8%，PSCが58.8%と、その予後は極めて不良と報告⁴⁾されている。本邦においてはいまだに生体肝移植が主体であり、倫理的な問題はあるものの、非ウイルス性肝硬変への肝移植は諸外国と比較しても劣らない成績である。肝移植適応時点で他の治療オプションがないことからも、非ウイルス性肝硬変に対する肝移植は有用と考えられる。アルコールの場合、肝移植後の再飲酒が問題となる。本邦におけるアルコール性肝硬変に対する肝移植後の解析では22.9%に再飲酒を認め、移植前禁酒期間が18ヶ月未満であることが再飲酒のリスク因子であった⁵⁾。そのため、アルコール性肝硬変の脳死登録には申請時に18ヶ月以上の禁酒を医療機関が確認していることが必要である。

AIHやPBC、PSCについての肝移植は移植後の再発が問題となる。AIHの移植後再発は血清ALTの再上昇、免疫グロブリン、自己抗体価の上昇があり、ウイルス性肝炎や拒絶反応が否定され、組織学的にAIH再発に矛盾しなければ診断されるが、再発自体の診断が非常に困難とされる⁶⁾。AIHの移植後再発は約16-43%⁷⁻¹⁰⁾、PBCの移植後再発は3-5年で約10-50%¹¹⁻¹⁴⁾、PSCの移植後再発は3-5年で約20%¹¹⁾¹⁵⁾と報告されている。近年PSCの再発に対する再移植が増加しており、本邦におけるPSCに対する初回移植後のグラフト生着率は、1年81.9%，5年70.6%，10年50.1%，15年35.2%であった。同様に移植後の再発が知られているPBCのグラフト生着率は、1年82.9%，5年78.7%，10年73.2%，15年66.0%であり、PSCのグラフト生着率が有意に低い（再発率が高い）ことが報告されている¹⁾。

表1 肝移植における累積患者生存率

		患者 数	累積生存率 (%)					
			1年	3年	5年	10年	15年	20年
NASH	日本(生体) ¹⁾	148	86.3	83.6	80.3	67.4	-	-
	日本(脳死) ¹⁾	18	86.9	77.2	61.8	61.8	-	-
	Adam ²⁾	705	86	-	75	54	-	-
	Singal ³⁾	1,368	88.8	85.4	84.1	83.9	-	-
アルコール	日本(生体) ¹⁾	363	85.6	83.1	79.5	62.3	52.3	44.8
	日本(脳死) ¹⁾	21	90.2	82.0	82.0	54.7	-	-
	Adam ²⁾	24,005	85	-	74	58	43	31
	Singal ³⁾	8,940	88.6	83.0	79.4	73.2	-	-
AIH	日本(生体) ¹⁾	128	82.0	80.2	80.2	77.4	71.9	71.9
	日本(脳死) ¹⁾	12	100.0	100.0	100.0	-	-	-
	Adam ²⁾	2,843	86	-	77	68	57	48
	Singal ³⁾	-	-	-	-	-	-	-
PBC	日本(生体) ¹⁾	797	83.8	8.12	79.6	74.2	68.7	60.4
	日本(脳死) ¹⁾	46	97.8	94.1	94.1	85.5	85.5	-
	Adam ²⁾	5,688	87	-	80	71	58	45
	Singal ³⁾	3,052	90.2	86.7	84.4	79.0	-	-
PSC	日本(生体) ¹⁾	274	82.8	77.9	73.4	59.5	48.0	40.1
	日本(脳死) ¹⁾	43	97.7	97.7	97.7	89.5	29.8	-
	Adam ²⁾	5,663	89	-	80	71	60	46
	Singal ³⁾	3,854	93.4	89.7	87.4	83.2	-	-

文献

- 1) 江口晋, 梅下浩司, 大段秀樹, 他. 日本肝移植研究会肝移植症例登録報告 移植 2020; 55: 245-260 (ケースシリーズ)
- 2) Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. Transpl Int. 2018; 31: 1293-1317 (ケースシリーズ)
- 3) Singal AK, Guturu P, Hmoud B, et al. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. Transplantation. 2013; 95: 755-760 (ケースシリーズ)
- 4) Genda T, Ichida T, Sakisaka S, et al. Survival in patients with Child-Pugh class C cirrhosis: Analysis of the liver transplant registry in Japan. Hepatol Res. 2017; 47: 1155-1164 (ケースシリーズ)
- 5) Egawa H, Ueda Y, Kawagishi N, et al. Significance of pretransplant abstinence on harmful alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic cirrhosis in Japan. Hepatol Res. 2014; 44: E428-E436 (ケースシリーズ)
- 6) Faisal N, Renner EL. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation. World J Hepatol. 2015; 29: 2896-2905 (メタ)

- 7) Molmenti EP, Netto GJ, Murray NG, et al. Incidence and recurrence of autoimmune/alloimmune hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2002; 8: 519-526 (ケースシリーズ)
- 8) El-Masry M, Puig CA, Saab S. Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int*. 2011; 31: 291-302 (メタ)
- 9) Campsen J, Zimmerman MA, Kam I, et al. Liver transplantation for autoimmune hepatitis and the success of aggressive corticosteroid withdrawal. *Liver Transpl*. 2008; 14: 1281-1286 (ケースシリーズ)
- 10) Devlin J, Donaldson P, Williams R, et al. Recurrence of autoimmune hepatitis following liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995; 1: 162-165. (ケースシリーズ)
- 11) Gautam M, Cheruvattath R, Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2006; 12: 1813-1824 (メタ)
- 12) Hashimoto E, Shimada M, Ludwig J, et al. Disease recurrence after living liver transplantation for primary biliary cirrhosis: a clinical and histological follow-up study. *Liver Transpl*. 2001; 7: 588-595 (ケースシリーズ)
- 13) Sylvestre PB, Batts KP, Wiesner RH, et al. Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl*. 2003; 9: 1086-1093 (ケースシリーズ)
- 14) Sanchez EQ, Levy MF, Byers D, et al. The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2003; 76: 1583-1588 (ケースシリーズ)
- 15) Campsen J, Zimmerman MA, Kam I, et al. Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl*. 2008; 14: 181-185 (ケースシリーズ)