

「肝臓内科レター第44号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

台風はまだまだ飛んできますが暑さはやわらいできましたようです。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回からは、肝硬変とその合併症について述べていきます。

## ＜肝硬変の肝臓におきていることー肝小葉構造の改築と血行動態の変化＞

肝硬変は慢性肝疾患の終末像で、組織学的には、「広範な線維化と再生結節を伴う肝小葉構造の改築を来した病変」と定義されています（日内会誌 80;1568-71:1991）。線維性結合組織に囲まれた再生結節では、正常の肝小葉のグリソン鞘（肝動脈・門脈・胆管が走る、いわゆる門脈域）と中心静脈の正常な位置関係が失われるので、肝小葉構造が改築されると表現され、偽小葉と呼ばれます。この「肝小葉構造の改築」が肝硬変の全ての症状のもとになります。

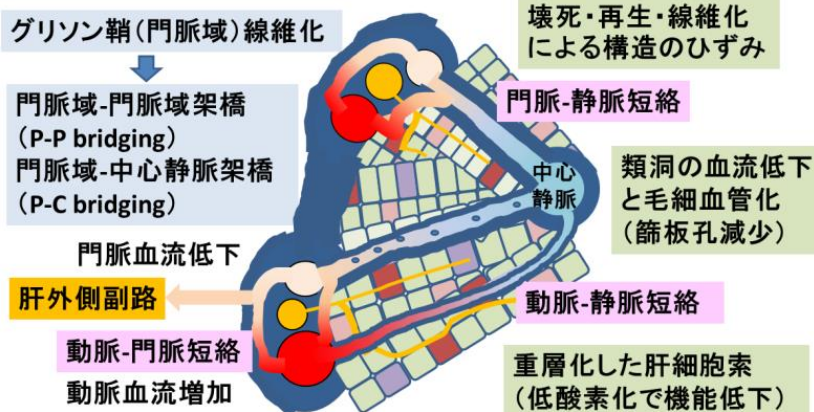
正常の肝小葉では、肝動脈と門脈からの血流は、肝臓独特の末梢血管である類洞に流入し、これらの全ての血流がスムーズに肝静脈から流出します。類洞は通常の末梢血管よりも太く、血液と肝細胞間の物質交換効率を高くするために、類洞内皮細胞には篩板孔という穴が無数に開いており、門脈と中心静脈の圧較差が小さいためゆっくりと流れています（日本医事新報社 人体の正常構造と機能 IV 肝・胆・膵 pp10-11, 2017）。

肝疾患によって肝細胞が壊死・脱落すると、これを補うために肝細胞が不規則に再生し、同時に組織の損傷修復機

転によって線維化が起きます。線維化が進むと線維の束によって組織が固く締め付けられてひずんでいき、周囲の同様な再生結節による圧迫も加わって、内圧が低い門脈、静脈は押しつぶされ流量が低下します。

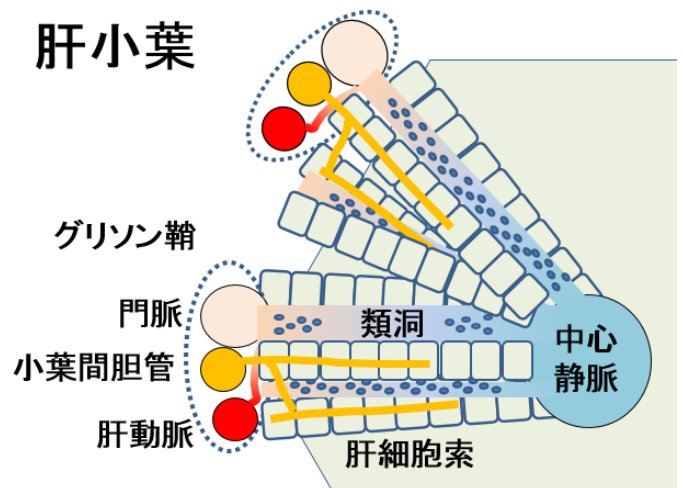
特に門脈血は動脈血に押し負けて類洞に流入しづらくなり、食道静脈瘤に代表される肝外の側副血行路に迂回することで循環を保つようになります。

### 肝線維化の進行による小葉の変化



- ・門脈・静脈が圧排され類洞血流は低下する。
- ・短絡路による肝には無効な血流が増加する。

### 肝小葉

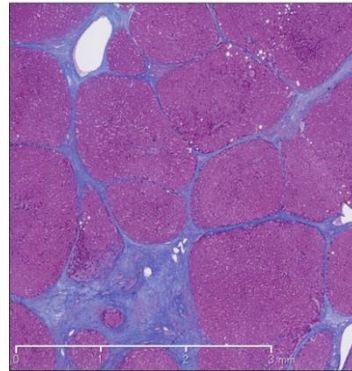


肝内の短絡（シャント）を通る血流は類洞を通らないため、酸素や栄養素が肝細胞に届かない無効な血流となります（日内会誌 80;1568-71:1991）。肝細胞索も不規則再生で重層化して血流が届きにくい低酸素になりやすくなり、さらに、類洞の形状も毛細血管化して肝細胞と物質のやりとりをするための篩板孔も減少します（病理と臨床 13;309-314:1995）。

これらによって肝の合成能、代謝・排泄能が次第に損なわれていきます。

## <肝硬変の診断には、まず慢性肝疾患を疑う必要がある>

### 肝硬変に至った肝臓と病理組織像(剖検例と切除例)



#### 肝全体に及ぶびまん性の病変 肉眼的結節の形成

#### 間質性隔壁の形成 肝小葉構造の改築 (偽小葉形成)

ようなことが、頻繁に生じているのではないかと想像されます。この点を改善していくには、先月までしつこく書いてきた Fib-4 index が広く普及することが有効な対策になるはずだと期待しています。

慢性肝疾患の存在がわかって初めて、画像検査・生化学検査などが行われて肝硬変かどうかについても診断されるのですが、結構判断が難しい症例があります。これは、肝予備能が良好で症状もない、線維化は進行しているにもかかわらず肝硬変かどうかの境界上の場合に多いのですが、このような場合は、慢性肝疾患の診断が確定して治療・対処がなされていけば、肝硬変かどうかを厳密に診断する必要性はさほどありません。

肝硬変の診断に関して最も重要なことは、まずは慢性肝疾患があるのではないか、という疑いを持つことですが、症状や肝機能異常が目立たない場合には、意外なほど難しいと思われれます。B 型肝炎や C 型肝炎であれば検診などの機会に抗原・抗体を採血すれば簡単に診断できますが、非アルコール性脂肪性肝障害 NAFLD などの生活習慣病関連の肝疾患では、思いもよらずに肝硬変・肝癌になっていたという

## <肝硬変の分類>

検査で肝硬変と診断されると次は分類です。肝硬変の分類には、原因疾患による分類 (B 型肝炎硬変、C 型肝炎硬変、アルコール性、など)、病理学的な分類、肝臓の働き (予備能) による分類があります。原因疾患が重要なのは当然として、実際の臨床でより使用されるのは、肝予備能による分類です。

### 肝硬変のChild-Pugh分類

スコア	1点	2点	3点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
総ビリルビン (mg/dL)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
プロトロンビン活性 (%)	>70	40-70	<40
PT-INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3

Child-Pugh 分類	合計点	1年生存率	2年生存率
A	5-6点	95%	90%
B	7-9点	80%	70%
C	10-15点	45%	38%

左は 50 年以上にわたって改良されつつ使われてきた肝硬変の Child-Pugh 分類です。脳症の「軽度」「ときどき昏睡」や、腹水の「少量」「中等量」の解釈については、われわれは、投薬で症状が解消されるものを 2 点、投薬でも解消できないものを 3 点にしています。ただ、普段の診療では点数を計算しなくても、症状なく投薬不要なら A、投薬で症状が解消できれば B、投薬しても症状が解消できなければ C、と考えれば、だいたい当たると思います。

他に、良く使用される用語として、保険診療でも使用される代償性 (代償期)・非代償性 (非代償期) 肝硬変、があります。腹水、脳症、黄疸などの肝不全症状がないものを代償性、あるものを非代償性に分ける単純な分類ですが、厚生労働省はこの 2 つの

「原発性肝癌取り扱い規約第6版(2015年)」(金原出版)

および J Hepatol 44: 217-231, 2006 をもとに作成

境界が Child-Pugh の何点なのか、ということについては明示していません。おそらく、保険病名としては、適切に上手に使用してください、ということなのでしょう。

## <「肝硬変=肝小葉の改築」に対する治療>

前述のように、肝硬変は原因疾患の持続による肝小葉構造の改築で成立しているため、「肝硬変の治療」の中で最も重要かつ効果的なものは元になる原因疾患の治療です。ウイルス性肝硬変であれば、抗ウイルス療法以外に肝線維化を抑制・改善する治療法はありません。ウイルス肝炎治療や禁酒などで肝臓の炎症が治まると、肝組織内の線維が減少して門脈や静脈への圧迫が軽減され、血行動態が改善するため肝予備能が改善します（日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2015, 南江堂）。

原因疾患の治療ということでは、例えば B 型肝炎では非代償性肝硬変でもウイルス増殖を抑制して肝予備能の改善が期待できる核酸アナログ投与が認められています。C 型肝炎では、近年導入された経口抗ウイルス薬 DAA 治療は、現時点では代償性肝硬変までが保険診療の対象ですが、非代償性肝硬変に対する新薬（ソフォスブビル・ペルパタスビル）の海外での第三相試験の良好な成績がすでに発表されており（NEJM 373;2618-28:2015）、国内の治験も好成績であったことが本年 6 月の日本肝臓学会総会で報告され（肝臓 59 suppl. (1) A424:2018）、製造承認申請も出されている状況です。

## <究極の肝硬変治療-肝臓移植について>

このような原因疾患に対する治療の可否・成果にかかわらず、肝予備能が極めて不良で他に治療法がなければ肝臓移植を考える必要があります。進行性の肝疾患の末期で余命 1 年以内と推定され、おおむね 70 歳までならば、肝臓移植が保険診療として受けられる可能性があるためです。年齢・身体条件、本人・家族の意思や臓器提供者（ドナー）確保の問題などで、移植が不可能な患者さんが圧倒的に多いのですが、移植が受けられて順調に経過すると驚くほどの状態の改善が得られます。非代償性肝硬変から一気に正常肝になるので当たり前とは知っていても、目の当たりにするとインパクトが大きな治療です。

ただし、日本では肝臓移植は年間 400 例以上施行されていますが、このほとんどが生体肝移植です。これは世界的にも特異な状況で、例えば米国では 2016 年だと 7,841 例の肝移植が行われ、そのほとんどが死体肝移植（脳死または心停止ドナーからの肝移植）です。肝臓移植が必要な症例は日本では年間 2,000 例超発生していると概算されているので、絶対的に脳死ドナーが不足していることが、生体肝移植のドナーの負担と並んで、大きな問題となっています（日本移植学会 2017 臓器移植ファクトブック）。

このように肝硬変という疾患本体に対する治療というものは、原因疾患の治療か肝臓移植しかないため、これら以外で「肝硬変の治療」と言われているものは、実際には肝硬変の合併症に対する治療・対処がほとんど、ということになります。肝硬変の合併症として挙げられるものには、Child-Pugh 分類のスコアに含まれる脳症、腹水、黄疸の 3 つの肝不全症状に加えて、食道（胃）静脈瘤、肝腎症候群、肝肺症候群、栄養障害（サルコペニア）、出血傾向、特発性細菌性腹膜炎などがあります。

次号以降は、これらについて述べていきたいと思えます。

### □外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00～11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●