

「肝臓内科レター第45号」発行にあたって

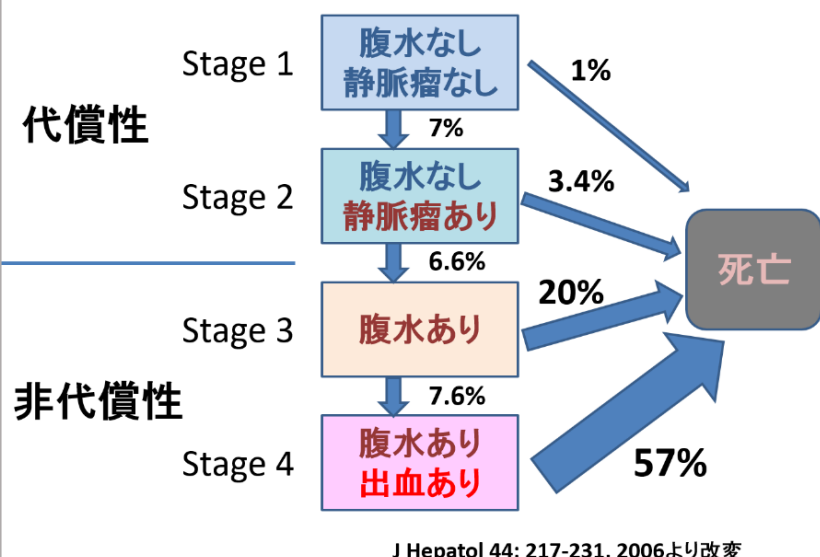
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方にはいつも大変お世話になっております。先月号には間に合いませんでしたので、改めまして台風21号と北海道の震災に被災された方々にお見舞いを申し上げます。

今回からは、肝硬変の合併症で、まず腹水から述べていきたいと思っております。

＜腹水貯留が意味するもの—腹水の有無による肝硬変の分類と予後＞

腹水と静脈瘤による肝硬変の分類と1年後の予後予測



腹水は肝硬変の合併症として最も多いもので、肝性脳症や黄疸などに先駆けて最初に出てくることが多く、代償性肝硬変を経過観察した場合、10年間で約半数に出現すると言われております (Clin Gastroenterol Hepatol 4;1385-1394:2006)。

前号のChild Pugh分類の表の一部にも引用しましたが、2006年の欧州肝臓学会(EASL)の機関誌Journal of Hepatologyに肝硬変の生命予後について118編の論文のデータを解析したシステマティックレビューが掲載されており、これが、発表時点までの肝硬変の自然経過と予後因子に関する集大成になっています(J

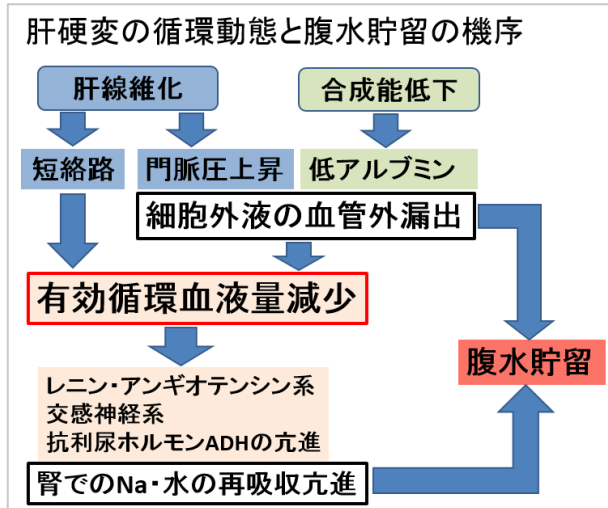
Hepatol 44:217-231:2006)。この中で腹水の有無で肝硬変を分類し、予後について解析されていたので紹介したいと思います。

これは、著者自身による2つの研究の1,649人の経過から作成されたものですが、ヨーロッパの研究であることや、1980年代の研究も含まれており、肝硬変の原因やウイルス肝炎の比率、肝炎や静脈瘤の治療内容なども現在の日本と大きく異なるため、予後予測のパーセントの数値はあくまで参考値として考えて下さい。

Child Pugh分類が一般化していることもあって、この分類が主流になることはないと思いますが、ビリルビン、アルブミン、プロトロンビンなどの採血データも不要で、腹水の有無で代償性と非代償性の2つに分け、それぞれを静脈瘤と消化管出血(静脈瘤破裂以外も含む)の有無で分けると予後に差がある、という単純明快さは良いと思います。

ちなみに、このシステマティックレビューには、飯塚病院肝臓内科スタッフの所属教室である九州大学第三内科の肝臓研究室で、以前定期的に行われていた肝硬変の予後解析についての研究論文が2本引用されています(Gastroenterol Jpn 22:599-606:1987, J Gastroenterol Hepatol 9:154-161:1994)。当時の諸先輩方は、近年の、多数の研究論文を集計解析するメタ解析やシステマティックレビューがさかんになる状況は想像されなかったと思いますが、地道にきちんと集計解析・報告を行ってれば、誰かが見つけて利用してくれる時代になったということであり、われわれも励みにしていきたいと思っております。

<肝硬変における循環動態と腹水貯留の機序—有効循環血液量の減少>



肝の線維化でグリソン鞘(門脈域)が締めあげられ門脈圧が上昇すると、血管内に水分を保持するアルブミン濃度の低下もあるため、門脈系の血管から漏出する血漿(細胞外液)が増加します。線維化は中心静脈周囲にも生じており、類洞内の血液が肝静脈に流出する抵抗になるため内圧が上昇し、正常時より多くの細胞外液がリンパ液として漏出します(肝リンパ生成の亢進)。門脈圧が上がると消化管はうっ血して浮腫を生じ、腸内細菌由来のエンドトキシンが流入するため、血管内皮がこれに反応して一酸化窒素 NO を産生します。NO は、狭心症薬のニトログリセリンの血管拡張作用を担う代謝産物でもあります、強い血管拡張作用があり、全身のいた

るところで末梢循環の手前の短絡路も広げてしまうので、短絡路を流れる血流が増えることで、末梢組織に有用な「有効循環血液量」が減少してしまいます。

この「有効循環血液量の減少」は、非代償性肝硬変の病態を把握するうえで重要な核心部分の一つです。「有効循環血液量の減少」は血液循環が維持できなくなることにつながる生命維持への危機ですから、これに対処する防御反応として塩と水を体に保持する機構(レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系や交感神経系、抗利尿ホルモン ADH(バゾプレッシン)などの神経性・体液性因子を介するしくみ)が働き、腎臓での塩と水の再吸収が亢進するため、結果として腹水が貯留してくることになります(肝臓 43:84-93:2002、日門食会誌 4:284-2894:1998、日消誌 114:8-19:2017)。

<腹水の治療—塩分制限は重要?>

肝硬変に伴う腹水・浮腫の治療の基本として、塩分制限が重視されていますが、私自身の経験から言えば、入院中にいかに厳密に塩分制限をおこなっても、調味料や梅干し・ふりかけの持ち込みは絶えませんし、退院後は自宅で元の食事内容に戻る患者さんがほとんどであるのが現実です。塩分制限だけで利尿剤処方を回避できそうな下腿浮腫例などに対してはわりと厳しく指導しますが、腹水が難治化してきた患者さんなどでは、制限の結果、食事摂取量が落ちて栄養状態が悪化したり低 Na 血症になったりすることの方が問題になることもあるため、過剰な摂取でない限りは塩分制限にはあまりこだわらなくなっています。

2015年の肝硬変診療ガイドラインでは、「肝硬変に伴う腹水に対して減塩食は有効か?」という設問に対しての回答は、「軽症-中等症例では有効と判断され、食欲を損なわない程度の緩やかな食塩摂取制限を加えることを提案する。難治例では減塩食の有効性は証明されていない」としており、塩分制限に否定的(!)な近年の研究が複数あることも挙げられています(日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2015, 南江堂)。

<腹水の治療—利尿剤 スピロラクトンとフロセミド>

肝硬変に伴う腹水・浮腫治療の中心は利尿剤ですが、強力な利尿剤であるループ利尿薬であるフロセミド単独の有効率は 50%程度にとどまることがわかっており(Gastroenterology84;1051-1055:1983)、複数の比較対象試験でフロセミドなどのループ利尿薬よりも奏効率が高かったスピロラクトン(抗アルドステロン薬)がヨーロッパのガイドラインでは第一選択薬になっており、奏効しない時にループ利尿薬を加える、となっています(Gut55(Suppl VI);vi1-12:2006)。前述のように肝硬変ではレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系が亢進していることが背景としてあるので、スピロラクトンが理にかなって良く効くということです。日本の 2015

年の肝硬変診療ガイドラインでは「外来での初回治療はスピロラクトン単剤療法でも可能であるが、高用量の利尿薬投与時や入院加療時には、重篤な副作用を防ぐ意味で併用療法を行うことを提案する」としており、日本での最大用量はスピロラクトン 100mg、フロセミド 80mg が一般的とされています。

推奨とは言いませんが、私自身のスピロラクトン（抗アルドステロン薬）とループ利尿薬の投与法を述べておくと、フロセミド 10-20mg とスピロラクトン 25-50mg 程度を大体 2 : 5 の比で細粒で一包化して処方しています。細粒で一包化の理由は、錠剤で別々に処方すると、薬の種類が多いと自己調節する患者さんは結構おられるので、スピロラクトンは即効性がないことと副作用の女性化乳房の影響で、「のんでも効かん」「ちちが痛くなる」と言ってフロセミドしか服用しなくなるケースが多かったためです。ちなみにこの 2 剤の比はアメリカ肝臓学会 AASLD のガイドライン (www.aasld.org) と同じですが、血清 K 値などの結果次第で調節します。

用量が少ないと思われるかもしれませんが、これについては、私の経験年数が長くなるにつれ次第に減ってきた感じがあります。統計をとっていないのであくまで印象ですが、私が担当している患者さんが高齢化してきたことに影響されているのではないかと考えています。その証拠にと言いましょうか、近年久しぶりに 40 歳代でフロセミド 60-80mg+スピロラクトン 100mg を問題なく長期間継続できた症例がありました（その後ウイルス肝炎治療で利尿剤が全く不要になり、原疾患治療が最重要であることも改めて確認されました）。

肝硬変で腹水貯留をきたしている例では、もともと有効循環血液量が減少しており、利尿剤はそこからさらに塩分・水分を絞るため、利尿をかけるほど、血管内脱水＝有効循環血液量の減少は強くなります。これに対応して塩分・水分を保持するために、結果的にレニン・アンジオテンシン系を始めとする内分泌系がさらに亢進し、利尿剤治療への抵抗性の大きな原因になります（日消誌 105;1597-1604:2008）。腎機能を維持できる有効循環血液量の限界が利尿剤治療の限界を決めているわけなので無理はできないのです。利尿剤抵抗性が生じるとさらに利尿剤が増量されることがありますが、これは肝硬変患者に対しては危険な対処であり、高容量のフロセミドは以前から腎障害を生じる危険が指摘されています（*Gastroenterology* 93;234-241:1987）。最新の欧米のコンセンサスでは、肝硬変患者に急性腎障害 AKI を生じた場合の予後は不良であることから、AKI への対処としてまず利尿剤の中止を求めています（*Gut* 64;531-537:2015）。

思い返すと四半世紀前は肝硬変患者さんたちも皆若く、50～60 歳代が中心で、大体の腹水は利尿剤で一旦はコントロールできる印象だったのですが、現在では 70～80 歳代が増えたためか、見かけ上の腎機能が問題ないようでも、投与後すぐに腎機能が悪化したり肝性脳症を生じたりして減量せざるを得ないケースが多くなりました。要するに、多少腹水が溜まっても腎機能が維持されているほうが、全身状態としては安定して推移しやすく予後も良いようだ、という経験が重ねて刷り込まれた結果として、私の利尿剤の処方量が減少してきたということだと思います。

次号では、腎保護を重視した利尿薬治療として期待されている新規の利尿剤トルバプタン(サムスカ)を中心に述べたいと思います。

□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	●				●