

「肝臓内科レター第49号」発行にあたって

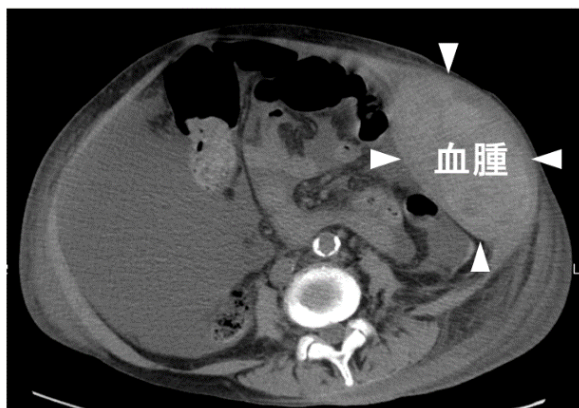
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

先生方には平素より大変お世話になっております。先日新年を迎えたばかりですが、あっというまに1月が終わってしまいました。さて今回は、利尿剤が奏功しない難治性腹水の治療法について触れていきたいと思っております。

## <大量腹水穿刺>

大量の腹水が貯留すると腹圧の上昇で食事摂取不良となり、横隔膜も挙上して呼吸苦も出現し、さらに腎静脈圧の上昇から利尿不良になります。症状緩和のためには腹水穿刺排液が必要ですが、かつては大量の腹水を一度に抜いてはいけないと言われていました。現在、欧米では大量腹水穿刺排液+アルブミン点滴が、利尿剤抵抗性大量腹水の第一選択の治療手技とされ、日本のガイドラインでも推奨されています（日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン 2015）。腹水穿刺の部位はエコーフリースペースの大きさで選びますが、モリソン窩・マックバーニー一点付近・恥骨上2-4横指の下腹部正中が多く、排液量は10Lを超えることもありますが、多くは2~8L程度です。治療の合併症としては、発生時間が早い順に①出血、②肝性脳症、③腎機能悪化を始めとする循環不全(Paracentesis-induced circulatory dysfunction: PICD)、④体液喪失による消耗・衰弱、が挙げられます。

### 腹水穿刺(左のモリソン窩を穿刺)による腹壁出血



①の出血に関しては、動静脈がある腹直筋部の穿刺は一般に避けるように言われますが、肝硬変の腹水貯留患者の多くは腹直筋が菲薄化してわかりにくく、腹壁内の動脈もエコーで確認困難なため、確率は低いとはいえ一定の割合で左図のように動脈を損傷することがあります。また、腹壁が緊満していないと、腹膜が伸びて貫通できずに針先が腹腔の奥に達し、腹腔内の動脈を損傷する可能性があります。注意が必要です。

②の肝性脳症に対しては完璧な対策はなく、処置後の監視がむしろ重要で、外来での穿刺排液後に帰宅させる場合は、家族に十分に説明を行っておく必要があります。③については、腹水は細胞外液が血管外に漏出したものであるのと同時に、腹水からも血管内に戻る循環となっているため、大量の腹水を排液した場合には血管内に戻る細胞外液がなくなると血管内脱水が急速に進み、腎前性腎不全を生じレニン・アンギオテンシン系が亢進してしまいます (PICD)。この防止には血漿増量が必要で、何を投与したら良いかについての臨床試験は多数行われてきました。結論として、高張食塩水や代用血漿などを含めた比較試験のメタ解析では、低 Na血症や死亡率まで見るとやはりアルブミンが最善という結果が報告されています (Hepatology 55:1172-1181:2012)。

④は貯留速度が非常に速い症例では、頻回の穿刺排液を行っていくと1~2か月で目に見えて消耗・衰弱が進んでいきます

## <腹水濾過濃縮再静注 CART(Cell-free concentrated ascites infusion therapy)>

腹水濾過濃縮再静注は、穿刺した腹水をバッグに集め、濾過フィルターで除菌・除細胞したあと、濃縮フィルターで水分・電解質のみ通過させて蛋白を濃縮し、これを点滴する治療です。アルブミンのかわりに、腹水中の蛋白を再利用するわけです。飯塚病院では、以前は機材を扱う業者に依頼してバッグに貯めた腹水を濾過濃縮し

## 飯塚病院肝臓内科の2018年CART症例

年間のべ人数	261人
実人数	24人
男性:女性	13:11
平均年齢	68.6歳

背景肝の内訳 ( )内は肝癌合併	
アルコール	10(2)人
B型	3(3)人
C型	6(5)人
PBC	1(0)人
特発性門脈圧亢進症	1(0)人
その他(不明)	3(1)人

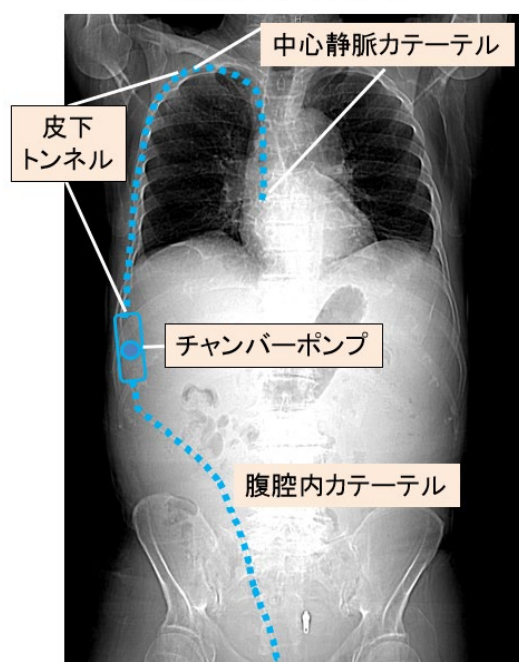
でもらっていました。腹水が大量だと途中でフィルターがつまり、全量処理出来ずかなりの腹水が廃棄されていましたが、2006年から院内の臨床工学技士(ME)が対応してくれるようになり、できるだけ全量を患者さんに戻そうという意欲もあって、濾過濃縮の手技が向上し、現在では血性腹水など条件が不良でない限り、ほとんどの場合腹水を廃棄せず全量使用できるようになっています。例えば、直近でCARTを施行した私の患者さんでは、約9Lの腹水を穿刺排液し、444mlに濾過濃縮して点滴静注されていました。

CARTは保険適応上、2週間の間隔があれば施行が認められており、事実上1泊入院が必要なのと機器のコストなど医療費はかさみますが、アルブミン使用量を減らすことができると、利尿剤不応に対して投与量を増やした結果、腎機能が悪化したりするよりも全身状態の維持を行いやすくなるので、飯塚病院肝臓内科では次第に症例が増加しています。

## <腹腔-静脈シャント Denver shunt>

CARTはコストはともかく安全で簡便な方法ですが、肝線維化の進行や、合併した肝癌の影響で腹水貯留速度が非常に速くなると週2回以上の頻回の穿刺排液が必要となり、CARTを繰り返すことも困難になります。肝臓移植が可能ならばベストですが、そうでなければアルブミンの使用に制限がある現状では体液喪失による消耗・衰弱が避けられません。腹腔-静脈シャントは、腹腔から中心静脈にカテーテルを留置して腹水を直接血管内に戻すシステムです。以前に使用されていたLeVeen shunt(腹腔内圧が中心静脈圧より高い圧較差のみを利用する)が改良された、手押しポンプのチャンバーを加えたDenver shuntの埋め込みが保険診療で可能です(肝臓58:91-96:2017)。日本消化器病学会の肝硬変診療ガイドライン2015のこの件についてのステートメントは「重篤な合併症が高頻度に発生し予後改善はないが、症状の改善には有用であり、入院期間は短縮する。他に治療手段のない難治性腹水では、慎重な評価とインフォームドコンセントののちに本法を試みることを提案する。」でした。飯塚病院での症例を表に記しますが、まさにこのステートメントの通りです。

Denver shunt症例図



## 飯塚病院のDenver shunt埋め込み症例(1998-2013年)

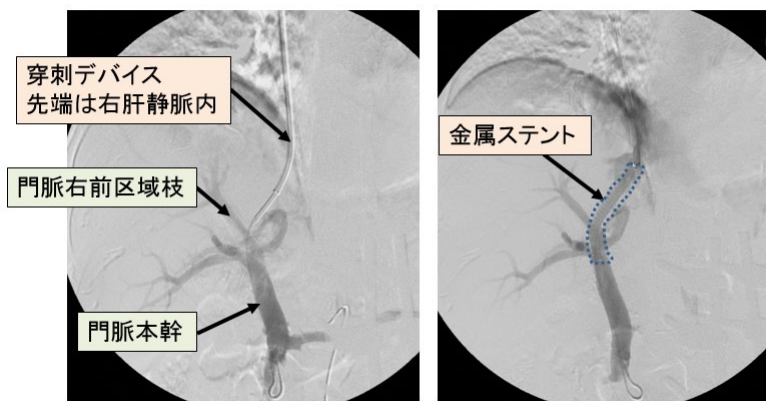
	症例	背景肝	導入理由	転帰
1	50代男性	C型	CART等での対処困難	2か月後シャント閉塞再手術→感染→4.5ヶ月後胃静脈瘤破裂→肝腎不全で死亡
2	60代男性	C型	CART等での対処困難	1か月後菌血症→2か月後肝腎不全で死亡
3	50代男性	NASH	LeVeen shunt閉塞	3年後に肝癌発症、腎不全とCRP上昇あり死亡
4	60代男性	B型	CART等での対処困難	2か月後敗血症でshunt抜去→2年後肝癌死亡
5	60代女性	原因不明	CART等での対処困難	8ヶ月で7回の菌血症で死亡(4つの菌種)
6	50代男性	C型+ALC	CART等での対処困難	4ヶ月後肝不全で死亡
7	60代男性	ALC 肝癌合併	CART等での対処困難	3か月後にE.coli菌血症→shunt閉塞し抜去→E.coli菌血症→DICで死亡
8	60代男性	C型 肝癌合併	CART等での対処困難	半年後にshunt閉塞→感染・DIC→再留置→MRSA菌血症→腎不全
9	60代男性	C型+ALC 肝癌合併	CART等での対処困難	埋め込み1か月後下血・全身状態悪化し死亡
10	70代男性	C型 肝癌合併	CART等での対処困難	埋め込み後5日で敗血症・DICを生じ死亡
11	80代男性	原因不明	CART等での対処困難	転院
12	70代女性	NASH	CART等での対処困難	埋め込み後2週でDICを発症され死亡

略語 ALC: アルコール性 CART: 腹水濾過濃縮再静注 DIC: 播種性血管内凝固症候群

## <経頸静脈肝内門脈静脈短絡術 TIPS(Transjugular intrahepatic portosystemic shunt)>

TIPS は内頸静脈から穿刺デバイスを肝静脈まで挿入し、肝実質を貫通して門脈を穿刺し、門脈と肝静脈の短絡路を形成して門脈圧を低下させる治療法で、欧米では肝移植までの繋ぎとして一般的に行われています。合併症としては、消化管からの門脈血を大循環に流すので当然ですが肝性脳症の頻度が高くなることが知られています。欧米のガイドラインでは前項の腹腔・静脈シャントは合併症が多いことからすでに推奨されなくなっており、大容量の腹水穿刺が頻繁に必要とされる患者に対して、TIPS は生命予後を改善する治療ではないが、適応を考慮されるべきとされています (J Hepatol 53:397-417:2010)。

### 経頸静脈肝内門脈静脈短絡術TIPS



肝静脈から門脈枝を穿刺

金属ステント留置後の造影

### TIPS自験例(他院に施行以来した症例を含む)

症例	背景疾患	導入理由	初期合併症	転帰
60代女性	C型肝硬変 肝左葉切除後 (肝内結石)	CART等での 対処困難 食道静脈瘤	肝性脳症 右心不全	1年3か月後 肝癌発症 1年8ヶ月後 ステント閉塞 1年10ヶ月後 肝腎不全で死亡
60代女性	C型肝硬変 慢性腎不全 (Cr 1.2mg/dL)	著明な 消化管浮腫 菌血症頻発	肝性脳症 腎不全 肺水腫	4か月後に難治性消化管出血(易出血性の十二指腸の毛細血管拡張)から腎不全・肝性脳症増悪し死亡

ただし手技の難易度から、日本では保険診療にならなかつたおらず、2013年までは先進医療として扱われていました。現在は先進医療のリストからもはずれており、施行には各施設で倫理委員会を通す必要があると思われます。なお、穿刺キット(RUTLAS:COOK社)は従来から認可されて販売されており、手技を施行すること自体は可能でした。

自験例の1例目は当時 TIPS を行われていた下関中央病院放射線科の長岡榮先生(現長岡内科・画像診断クリニック院長)に紹介して施行していただいたものです。治療効果は期待どおりで、脳症対策は必要でしたが週2~3回の腹水穿刺排液を行って衰弱していく状況から脱却し、全身状態を横ばいで維持できていました。2例目は消化管のうっ血・浮腫が著明で門脈圧を低下させることが病状回復に必須と考えられ、十分なインフォームドコンセントのうえ、当院画像診療科の了承・立ち合いのもと、長岡先生に当院で施行していただきました。初期合併症を乗り越えて退院できたのですが、その後の転帰は残念ながら不良でした。

飯塚病院肝臓内科では、Denver shunt もしくは TIPS 施行例が5年以上ない状態が続いています。しかしながら、腹水穿刺+アルブミン投与や CART などの一般的な治療で対処しきれなくなる難治性腹水は一定の割合で出現しており、その対処を考えた場合、肝臓移植への繋ぎという意味では難しいですが、欧米のように TIPS がより一般的に施行できる環境になることが望ましいと思われます。

飯塚病院肝臓内科では、Denver shunt もしくは TIPS 施行例が5年以上ない状態が続いています。しかしながら、腹水穿刺+アルブミン投与や CART などの一般的な治療で対処しきれなくなる難治性腹水は一定の割合で出現しており、その対処を考えた場合、肝臓移植への繋ぎという意味では難しいですが、欧米のように TIPS がより一般的に施行できる環境になることが望ましいと思われます。

次号では肝硬変に伴う細菌感染症、特に特発性細菌性腹膜炎などについて述べたいと思います。

	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	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30