

「肝臓内科レター第52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。年号も令和に改まりましたが、平成と同様によりしくお願い申し上げます。今回は、飯塚病院の肝性脳症の集計結果と治療です。

<肝性脳症症例の集計結果-誘引・背景について>

2014～2018年の5年間で、肝硬変があり肝性脳症と診断された飯塚病院肝臓内科の入院症例は、のべ126人でした。このうち、繰り返し入院をはずして、初回の肝性脳症入院に限定すると55症例になりました。カルテから、各症例の主な「誘引・背景」を抽出してみたのですが、「誘引・背景」の項目を決めて分類するのは、結構難しいことがわかりました。

検索してみても、肝性脳症の誘引を調べて集計した研究報告は少なく、日本語の文献が1つだけでした（日消誌 104;352-356:2007）。おそらく、分類が難しく、突っ込みどころが多くなるのが避けられないので、あえてまとめる人がいないのだらうと思います。

初回入院肝性脳症の概要 ならびに主な誘引・背景

(飯塚病院肝臓内科2014-2018年)

概要	
男性:女性	35:20
年齢(歳,平均±SD)	69±11
肝癌の既往 有:無	19:36

主な誘引・背景と例数 (1症例あたり1つずつ抽出)			
便秘・脱水		便秘・脱水以外	
利尿剤開始or増量	11	不明	14
		消化管出血	5
腹水穿刺後(CART含む)	3	末期肝不全(肝癌)	3
		感染症・炎症	2
その他の便秘・脱水	12	(肝癌の)分子標的薬	2
		睡眠導入剤	2
		臍ヘルニア嵌頓	1
合計	26	合計	29

ということで、飯塚病院肝臓内科の入院症例での肝性脳症の誘引・背景を見てみると、「便秘・脱水」が半数近くでした。「便秘・脱水」に至る経緯では、経験上、利尿剤導入直後や腹水穿刺排液後に多い印象があったので、これらの症例数を表示しました。その他の「便秘・脱水」の原因には、怠薬、草むしり、外出、透析後、などさまざまなものがありました。

ついでながら述べますと、非代償性肝硬変での腹水と肝性脳症の併存への対処について、欧米には「wet and wise」 rather than 「dry and demented」意識すれば「絞って脳症より腹水がまし」という標語があります。腹水があっても自宅

で過ごせますが、肝性脳症では難しくなるので利尿・除水はほどほどに、という意味です。

意外な結果として、消化管出血は高頻度で重症が多い印象があったのですが、今回の集計では重症度Vの1例(消化管うっ血が強く慢性的な出血があった症例)とIIIの1例以外はIIが3例のみでした。理由を考えてみると、例えば食道静脈瘤破裂で胃内に急速に血液が貯留して吐血した場合、来院と緊急内視鏡での止血処置までの時間が短ければ小腸に血液があまり流れず、抗生剤投与も必ず行われるため、腸内のウレアーゼ産生菌が増殖しにくく、脳症になりにくいのかもかもしれません。なお、上部消化管出血を伴う肝硬変患者への抗生剤投与については、抗生剤 vs プラセボの12個の研究論文(1241症例)を統合したメタ解析があり、肝性脳症発症の予防効果は解析されていませんが、死亡率(相対リスク比 0.79、95%信頼区間 0.63-0.98)・再出血(相対リスク比 0.53、95%信頼区間 0.38-0.74)などが減少することがわかっています (Aliment Pharmacol Ther 34:509-518:2011)。

<肝性脳症の重症度・アンモニア値・治療に要した日数・年齢層による差異>

初回入院肝性脳症のアンモニア値と経過(飯塚病院肝臓内科2014-2018年)

重症度 (犬山分類)	人数	血中アンモニア値 ($\mu\text{g/dL}$, 平均 \pm SD)	覚醒までの日数 (中央値(範囲))	入院日数 (中央値(範囲))
I	5	154 \pm 48	1(1-11)	9.5(2-46)
II	37			
III	10			
IV	2	191 \pm 47	4(2-7)	17(11-33)
V	1			
全例	55	163 \pm 50	2(1-11)	12(2-46)

年齢層別の肝性脳症の重症度、アンモニア値、入院日数

年齢層	人数	重症度 (犬山分類 I/II/III/IV/V)	血中アンモニア値 ($\mu\text{g/dL}$, 平均 \pm SD)	入院日数 (中央値(範囲))
70歳未満 (37-69歳)	28	3/20/4/0/1	168 \pm 50	9.5(2-36)
70歳以上 (70-86歳)	27	2/17/6/2/0	158 \pm 50	14(2-46)

(飯塚病院肝臓内科2014-2018年)

はじめての肝性脳症症例の集計でしたので、いくつかのことを確認してみました。まず脳症の重症度と血中アンモニア値の関係については、重症例で高めでしたが、統計学的な有意差はありませんでした。覚醒や退院までの日数も、同様に統計学的に有意ではありませんが、重症例のほうが長くなる傾向でした。

また若年だと、血中アンモニアが 300 $\mu\text{g/dL}$ 以上に上昇していても、失見当識を生じずに結構耐える印象があり、高齢者のほうが比較的低い血中アンモニア濃度で発症するのではないかと思っていましたが、今回の集計では、どんな年齢で 2 群に分けてもアンモニア値に有意差はありませんでした。ただ、有意ではないのですが、70 歳以上の高齢者には重症度 III/IV がやや多く、年齢が病態に与える影響はそれなりにある

ように思われました。また、入院日数も高齢者で長くなる傾向でしたが、これには病態の重症度以外に、認知症や介護環境の調整のため、という要因のある症例が加わっている影響があります。

<肝性脳症の治療-急性期の対処では十分な排便が最重要>

急性期の肝性脳症の治療は、①アンモニアの発生源である大便の排除、②血中フィッシャー比(分岐鎖アミノ酸 BCAA/芳香族アミノ酸 AAA モル比)の低下を是正、の 2 つが重要です。①に対しては、以前は微温湯で 2~3 倍に希釈した合成二糖類(ラクツロースなど)を大量に(200~500ml 程度)注腸していましたが、経験的には通常のグリセリン浣腸でも十分に奏功して手間もかからないため、今ではほとんど行わなくなっています。②のための分岐鎖アミノ酸製剤(アミノレバン®など)の点滴とグリセリン浣腸が、まず行われる対処です。上の表の「覚醒までの日数」にあるように、この 2 つの組み合わせで II 度の肝性脳症ならばほぼ当日中に覚醒させることができます。

分岐鎖アミノ酸製剤点滴のみでは、一旦覚醒しても大腸内に大便が残っていると、ウレアーゼ産生菌が増殖してアンモニアがすぐに上昇してしまいます。従って、急性期の対処としては、十分に排便させることが最も重要であり、グリセリン浣腸や合成 2 糖類注腸で十分に排便がない場合には、数年に 1 度くらい、大腸ファイバーで腸内を洗浄してもらうことがあります。

<肝性脳症の治療-再燃の予防-合成 2 糖類・リファキシミン・分岐鎖アミノ酸>

急性期をしのいで肝性脳症から回復すると、再燃の予防が必要になります。理屈としても、急性期同様に①アンモニアの発生を抑える、②フィッシャー比を上げる(分岐鎖アミノ酸 BCAA を増やす)の 2 つが重要ですが、再燃予防に関しては①が柱で②は補助的です。①のためには、まず合成 2 糖類(ラクツロースなど)を投与します。合成 2 糖類は浸透圧性下剤としての作用と腸内 PH を下げアンモニア産生菌の発育を抑制する作用があります(三和化学研究所ラグノスゼリー®添付文書)。近年のメタ解析(24 の比較対象試験 1487 症例)では、脳症だけ

でなく生存率も改善した(相対リスク比 0.59、95%信頼区間 0.40-0.87)と報告されていました(Cochrane Database Syst Rev. CD003044:2016)。

ただ、変な甘さや腹部不快(ゴロゴロ、張る)・下痢などで、どうしても息薬が多くなる(「冷蔵庫にいっぱいあります!」)のと、例えば合成2糖類のシロップ60ml分3×28日分は1680mlで、持って帰るのにかなり重たいのが欠点です。また、十分な排便が得られずに下剤を追加することも多く、場合によっては家族や訪問看護師に週2~3回の定期的な浣腸をお願いすることもあります。

合成2糖類単独で肝性脳症の再燃が防止できないことも多いので、追加するのが非吸収性抗生物質です。従来は保険適応がないカナマイシンを使用していましたが、2016年末からリファキシミン(リフキシマ®)が「肝性脳症による高アンモニア血症」に適応となりました。合成2糖類と比べて息薬が少ないことや、便中でアンモニアを作る菌の増殖を抑えているため、排便に神経質にならずに済むことが利点です。また、後ろ向き研究ですが、リファキシミンにも肝細胞癌のない非代償性肝硬変患者の死亡リスクを低下させるという報告があります(Aliment Pharmacol Ther 46;845-855:2017)。1錠の薬価はカナマイシンの5倍ですが、保険適応の威力もあり次第にカナマイシンを駆逐しつつあります(表)。

②のフィッシャー比を上げるための、経口の分岐鎖アミノ酸製剤BCAA(リーバクト®、アミノレバンEN®等)は、前述のように補助的なもので、直接的な脳症予防効果が実感されることはなかなかありません。今回のわれわれの症例は骨格筋量を測定できていないのですが、骨格筋量低下状態「サルコペニア」と肝性脳症の有無の相関を調べた6つの研究論文のメタ解析では、サルコペニアと肝性脳症の存在が関連している(オッズ比2.74、95%信頼区間1.87-4.01)と報告されています(J Formosan Med Assoc. 118;833-842:2019)。また、経口でのBCAA補充は、肝性脳症の再発頻度は改善しないものの、非顕性肝性脳症や筋肉量を改善することが報告されています(Am J Gastroenterol 106;1081-1088:2011)。肝硬変は低栄養・サルコペニアになりやすく、骨格筋量の低下を防止することは、肝性脳症の症例の予後改善につながると考えられるため、日本のガイドラインではBCAAの使用が推奨されています(日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン2015)。

今回は門脈-大循環短絡路(シャントもしくはバイパス)による肝性脳症の治療を中心に述べたいと思います。

肝性脳症入院数・脳症対策処方された症例数の推移

		2014	2015	2016	2017	2018
肝性脳症入院数		27	23	27	27	39
外来で 処方された 症例数	ピアーレシロップ	28	60	55	55	72
	カナマイシン	45	42	30	31	19
	リファキシミン	0	0	0	8	25

(飯塚病院肝臓内科2014-2018年)

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	○/●
宮崎 将之	○/●		●		●
田中 紘介		●	○/●	●	
森田 祐輔	●				○/●(10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間(○初診・●再診) 8:00~11:30