

「肝臓内科レター第96号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

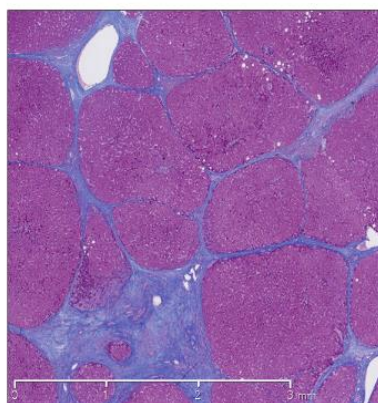
明けましておめでとうございます。先生方の益々のご健勝をお祈りしますとともに、今年も何卒よろしくお願ひ申し上げます。今月号も肝疾患のまとめ編で、先月号の「肝炎」に続いて「肝硬変」についてです。

<肝硬変-総論・Child-Pugh 分類・ALBI スコア>

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)

・肝硬変は慢性肝炎の持続によって肝臓に「線維化」が進んで肝臓が硬くなった状態で、肝組織の形態や正常な血行動態が損なわれる。肝硬変＝病気で傷んでしまった肝臓、なので肝硬変自体を治す薬はなく、原因疾患の治療ないしは肝臓移植しかない。

・臨床の現場でよく使われる肝硬変の程度の分類は Child-Pugh 分類 (略して Child 分類)。Child A は無症状で薬も不要、Child B は症状が薬で消失、Child C は治療しても症状が残存。

・もともと血液検査の結果で肝硬変の患者さんの予後が一番よく表しているのは「アルブミン」と言われていた。近年、手術や薬物療法 (化学療法) の際に問題になる肝臓の予備能の指標として ALBI スコアという「アルブミン」と「ビリルビン」から計算する数値が有用だとわかってきたので、臨床の現場でも使用されるようになるかもしれない。

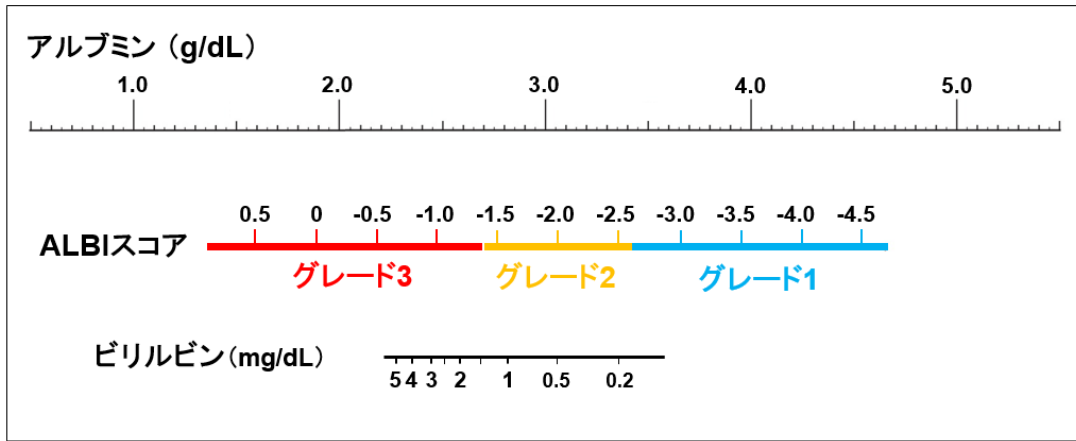
肝硬変のChild-Pugh分類

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%

「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

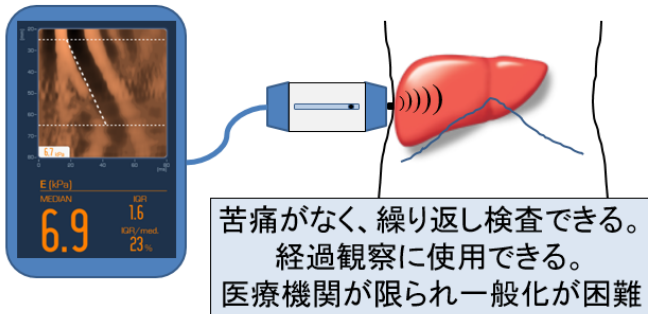
ALBIグレード計算図表



JCO33: 550-558, 2015 を参考に作成

<肝硬変-フィブロスキャン・Fib-4 index・非代償期・腹水>

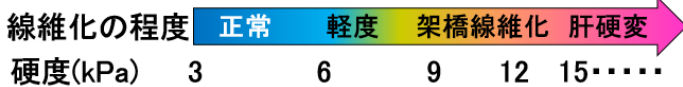
肝硬度測定検査「フィブロスキャン」



・肝臓の線維化の程度＝肝臓の硬さをフィブロスキャンという装置で測定できるようになった。正常な肝臓の硬さは 3-6kPa。7kPa くらいからは正常とは言えず、12.5kPa 以上を肝硬変と判断する。最も硬い人で 50kPa くらいの数値になる。もっと硬い肝臓もあるかもしれないが、そのような場合はだいたい腹水が溜まってしまっているため測定できないことが多い。

・年齢と AST・ALT・血小板数で計算される Fib-4 index は肝臓の線維化を評価する目安として使用できる。

・肝硬変になっても身体症状が出現していない状態のものは代償性肝硬変、症状があるものを非代償性肝硬変と呼ぶ。症状は腹水→肝性脳症→黄疸の順で出ることが多い。腹水の出現は肝硬変患者の予後が不良な状況まで進行したことを意味している。

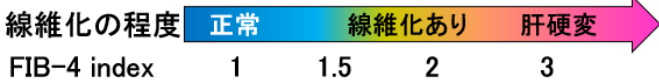


採血結果と年齢で線維化を推測する「Fib-4 index」

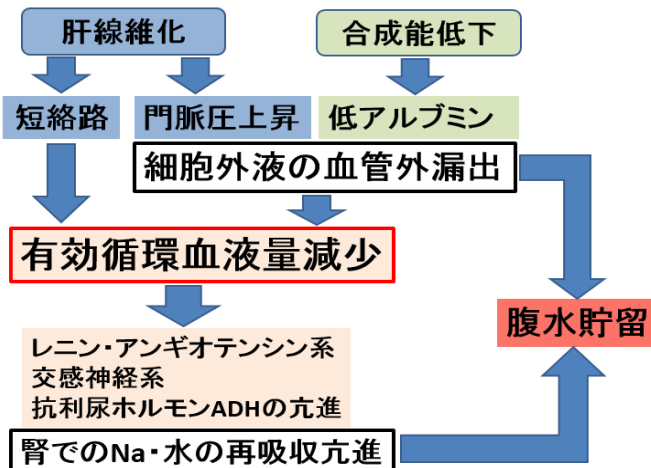
算出方法

$$\left(\text{AST (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)} \right) / \left(\text{血小板数 (10}^9\text{/L)}^* \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}} \right)$$

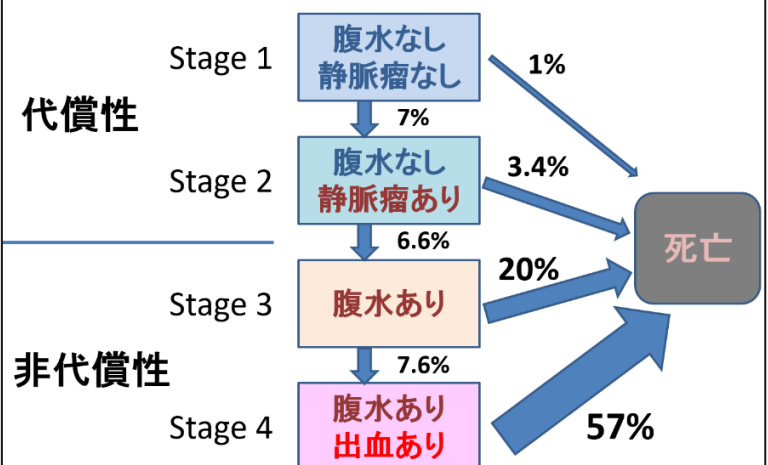
*0.1万/μL



肝硬変の循環動態と腹水貯留の機序



腹水と静脈瘤による肝硬変の分類と 1年後の予後予測



J Hepatol 44: 217-231, 2006より改変

＜肝硬変-アンモニア代謝-肝性脳症-特発性細菌性腹膜炎-食道静脈瘤＞

肝性脳症の重症度分類-日本と欧米の違い

犬山分類	症候の概要	West Haven criteria	症候の概要
I	潜在性 (retrospective)	Minimal	脳症テスト*の異常
II	失見当識	Grade I	注意散漫
III	興奮・せん妄・嗜眠	Grade II	失見当識
IV	昏睡	Grade III	傾眠・混乱・異常行動
V	深昏睡	Grade IV	昏睡

脳症テスト*: Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)、Critical Flicker Frequency (CFF)、Electroencephalogram (EEG)など

日消誌104:344-351, 2007 J Hepatol 61: 642-59, 2014をもとに著者作成

・アミノ酸にはアミノ基 (-NH₂) があるので、分解 (異化) されていくと必ずアンモニア (NH₃) が発生する。動物であるかぎり体内でのアンモニアの発生は避けられないが、アンモニアは脳などへの毒性があるので発生するとすぐに処理する必要がある。

・哺乳類のアンモニアの代謝経路は、肝臓の尿素回路と、筋肉や脳にあるグルタミン合成経路の2つだが、後者も結局はグルタミンで肝臓に運ばれて尿素回路に回って処理される。

・肝硬変では有効に働ける肝細胞が減るので肝臓の尿素回路の働きも少なくなりアンモニアの処理能力が低下する。

・肝硬変の人たちは筋肉量が減少する「サルコペニア」になりやすい。

・肝硬変は肝類洞を通過しない無効な短絡路の血流量が増えていく病気でもあり、食道静脈瘤のような門脈大循環短絡路が出現する。ただでさえ弱っていく肝臓に加えて、肝臓をスルーしてしまう血流量が増えるので、あわせてアンモニア処理能力は低下していく。

初回入院肝性脳症の概要 ならびに主な誘因・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
肝臓の既往 有:無	19:36

主な誘因・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
腹水穿刺後 (CART含む)	3	消化管出血	5
その他の便秘・脱水	12	末期肝不全 (肝臓)	3
		感染症・炎症	2
		(肝臓の) 分子標的薬	2
合計	26	睡眠導入剤	2
		膈ヘルニア嵌頓	1
合計	26	合計	29

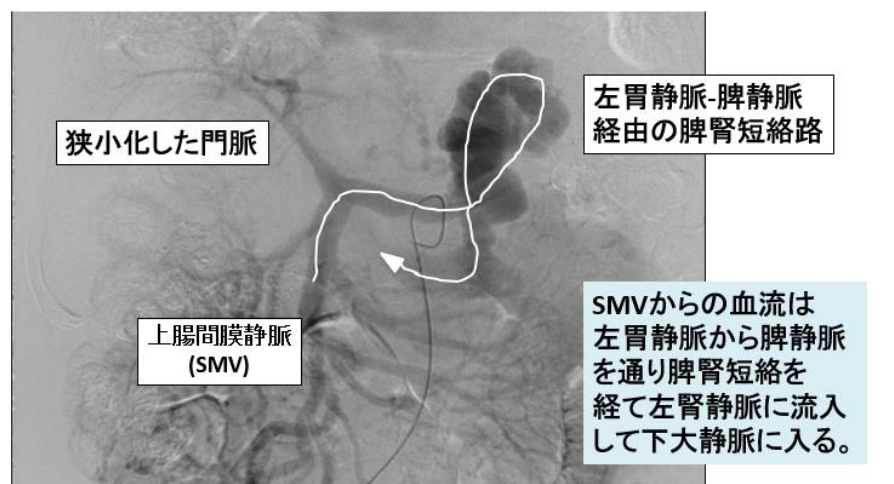
・このような状況を背景にして、便秘 (大便が滞留している間にウレアーゼ産生菌が増殖する) や消化管出血 (腸内の血液がアンモニアの窒素源になる) などで腸内でのアンモニア産生量が増えると肝性脳症を発症する。

・肝臓の働きが悪化すると、肝臓でしか代謝されない芳香族アミノ酸 (メチオニンなど) の血中濃度が相対的に上昇し、分岐鎖アミノ酸 (バリン、ロイシン、イソロイシン) は、筋肉などでエネルギーやグルタミン酸の供給源となってアンモニア処理に使われるために相対的に減少し血中フィッシャー比 (分岐鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸モル比) の低下によって、脳内神経伝達に異常が生じる。

・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。

・分岐鎖アミノ酸製剤 (商品名アミノレバン) の点滴とグリセリン浣腸が、まず行わ

門脈-大循環短絡手術例の門脈造影所見



飯塚病院肝臓内科症例

れる対処。この2つで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る。

・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うので、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。

・肝性脳症は短絡路の血流が多いことで発症しやすくなる。これは特別にシャント脳症（猪瀬型脳症）という。これに対してはB-RTOやシャント離断術が行われる。

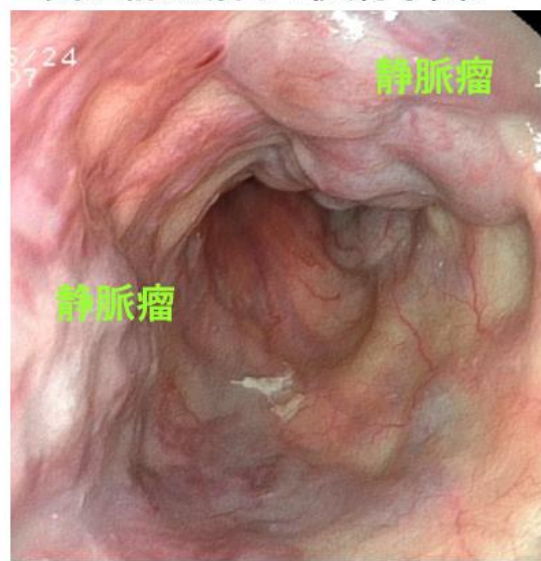
・腹水・脳症・黄疸以外に肝硬変でよくみられるのは食道静脈瘤破裂などによる消化管出血（吐血・下血）とむくんだ腸管から細菌が体内に入り込んでおきる感染症（特発性細菌性腹膜炎など）。

・特発性細菌性腹膜炎 SBP は発症すると抗生剤投与で一旦は軽快することが多いが、予後不良の徴候であり多くは1年以内に死亡する。難治性腹水、静脈瘤からの出血などと並んで肝臓移植が必要な徴候の一つ。

飯塚病院肝臓内科での特発性細菌性腹膜炎(2007-2014年)

項目		
男性:女性		28:10
平均年齢(平均値±標準偏差)		68.5±10.8
肝臓合併 有:無		20:18
腹水中好中球数(中央値、/μL)		946 [94-26672]
1ヵ月後死亡率		22.2% (8/36)
12ヵ月後死亡率		75% (27/36)
腹水培養陽性率		45.1% (14/31)
原因肝疾患	アルコール性	11
	C型(C型+アルコール性)	15(4)
	B型(B型+アルコール性)	2(1)
	アルコール以外の非B非C	8
	原発性胆汁性胆管炎	1
	自己免疫性肝炎	1
	胆管癌	1

食道静脈瘤(内視鏡写真)



次号では「肝細胞癌」についてまとめます。

肝臓内科 外来担当医師

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●		●	
矢田 雅佳	●	○/●		●	●
田中 紘介		●	●		○/●
栗野 哲史	○/●		●		●
黒坂 一輝				○/●	
長澤 滋裕			○/●		
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:00