内科学の展望 (第9回)

一肝疾患について一

C 2. 肝硬変

鳥取大学医学部第二内科

平山 千里

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1981—LIVER DISEASES—

C 2. LIVER CIRRHOSIS

Chisato HIRAYAMA, MD

The Second Department of Medicine, Tottori University School of Medicine, Yonago

肝硬変は非可逆的肝病変による重症の肝疾患であり、臨床的には進行性の経過をとると考えられている。従つてその治療の目標としては、まず原因と思われる因子を除き、病変の進行を可及的に抑制することにある。次にその重症度に応じた具体的対策をたてる必要がある。すなわち、代償性、非代償性にわけ、代償性肝硬変で活動性病変があればそれを非活動性とし、病変の進行を可及的に抑制する。非代償性肝硬変に対しては、対症療法によりその生存期間の延長をはかる。本稿では肝硬変の内科的治療について、我々の経験を中心として述べることにする。

基本療法

肝硬変の成因のうち、最も重要なのはアルコールとウイルスである。図1は最近10年間に教室で経験した肝硬変110例をアルコール性、非アルコール性に分類しその予後調査を行なつたものであるが、アルコール性肝硬変の予後が比較的良好であり、これは欧米での報告をおよそ一致する。この理由としては、アルコール性肝硬変患者の一部は禁酒し、または減酒するためではないかと考えられる。

非アルコール性肝硬変の原因としては、本邦では肝炎ウイルスがまず問題となる。現在各種の抗ウイルス薬のうち、慢性肝疾患に対してはインターフェロン (IF) とアデニンアラビノシド

図1. 肝硬変患者の生存率

(AraA) などによる臨床的治験が行なわれている。たとえば、HBs抗原陽性患者にIFまたはAraAを投与すると、血中のDNAポリメラーゼ活性が低下し、HBs抗原量も或程度低下すると報告されている。ただ確実な効果は未だえられていないこと、また製品の不安定性、副作用などの点から臨床的応用までにはなお時間を要するものと考えられる。

肝硬変の対症療法のうち基本となるのは安静と栄養改善である。肝硬変では肝血流量が減少し、肝に対する酸素の供給が不十分となつているが、運動によつて肝の血流量はさらに減少する。また運動は筋肉におけるブドウ糖の消費を増加させるが、その結果生成された乳酸は肝に流入する。すなわち、運動は肝細胞の代謝機能を負荷すること

になる。以上のような理由から、肝硬変患者では多少とも安静が必要となってくる。具体的に安静をどの程度とらせればよいかを決めるのは困難であるが、常識的には、代償性肝硬変では患者の自覚症状や肝機能を悪化させない程度の社会的活動を行なわせる方針をとる。具体的には、食事後2時間安静をとらせる。当然のことであるが、非代償性肝硬変は入院加療が必要である。

アルコール性肝硬変では、栄養不良状態が成立しているので、禁酒と同時に栄養価の高い食餌を与える。たとえばアルコール性肝硬変患者は入院だけで臨床症状、検査所見の改善がみられる。非アルコール性肝硬変ではアルコール性肝硬変ほど栄養不良状態は成立してないが、潜在的な蛋白、脂質摂取量の低下がみられる場合が多いので、アルコール性肝硬変に準じた食事療法を行なう。

アルコール性肝硬変では血清のビタミンB₁、葉酸などが低下し非アルコール性肝硬変では、ビタミンA、Eなどが低下している場合が多い。従つて、ビタミン剤を投与するとすれば、総合ビタミンがよい。そのほか古くから臓器製剤が投与されている。本邦における二重盲検試験の成績によると、肝抽出液、肝水解物のいずれも慢性肝疾患の肝機能の改善に或程度有効である。肝抽出液は筋注、静注製剤、肝水解物は経口薬として市販されているので、ビタミン剤と同時に与える方がよい。その他各種の肝庇護薬のうちから適当に1~2薬選択して与える。

ステロイドホルモン

副腎皮質ホルモン(CS)はその抗炎症作用、免疫抑制作用、線維化抑制作用などによつて肝の間葉性反応を抑制し、逆に肝実質に対してはその合成能を亢進することが知られている。従つて、CSは慢性活動性肝炎には第一選択的な治療薬である。ただ肝硬変では活動性病変を欠く場合もあり、また誘導しうる肝実質機能が存在しない場合もある。その他副腎皮質ホルモンの副作用が出現しやすいなどの理由から、現時点ではその正確な評価は困難である。

我々は1967年に肝硬変の予後調査を行なつた

図2. 副腎皮質ホルモン治療による肝硬変生存率の変動

が、その際CS療法を行なつた群が行なわなかつた群に比べ生存率が高い所見をえた(図2)。この場合の肝硬変症例の85%は非アルコール性であり、67%が代償性肝硬変であつた。この場合CS療法はプレドニゾロンで10~20mg、1~2カ月間行なつたものである。

その後、肝硬変に対するCSの二重盲検試験の成績がコペンハーゲンから報告された。この成績によると、CSは非アルコール性代償性肝硬変の5年生存率を上昇させることがわかつた。ただ、北欧の非アルコール性肝硬変は自己免疫や薬物によるものが多いこと、また、CSの投与期間が長いなどの特徴があり、我々の成績と直接比較することは困難である。最近香港からHBs抗原陽性の慢性活動性肝炎(内40%は肝硬変を伴う)に対するCSの二重盲検試験の成績が報告された。すなわち、CSはγグロブリンなどを減少させるが、生存率は逆に短縮するといわれる。この理由の一つに重篤な副作用の出現があげられている。

以上のような成績から考えると、CS療法の対象となる肝硬変は、1) 非アルコール性、2) 代償性、3) 活動性であることが前提となるが、HBs抗原陽性の症例に対しては慎重を期す必要がある。一般に肝硬変患者では消化性潰瘍や糖尿病などの合併症をもつ場合が多いので、これらの症例に対しては特に注意しなくてはならない。従つて

図3. 肝硬変患者蛋白合成 (in vitro) におよぼす蛋白同化ホルモンの治療効果

CS療法の対象となる肝硬変はきわめて限定されてくる。ただCS療法により自覚症状, 肝組織像, 肝機能などの改善を来す症例があることも事実である。これらの症例には, 比較的少量のCSを投与するのも一つの方法であろう。

一般に肝硬変患者, とくにアルコール性肝硬変患者では低アンドロジェン, 高エストロジェン状態にあり, その結果男性患者では, インポテンス, 女性乳房, またくも状血管などをみる場合がある。これらの症例にテストステロン, または非アルキル化蛋白同化ホルモン (AS) を投与すると, インポテンス, 食欲が改善され, 窒素代謝の改善をみると報告されている。ただ肝硬変患者では, テストステロンから, アンドロステネジオン, エストロン, エストラジオールへの転換系が亢進しているので, テストステロンの投与も効率はよくない。

我々はさきにASを肝硬変患者に投与し, 肝における蛋白合成能をin vitroで検討したが, アミノ酸のとりこみやアルブミンの合成能を改善する効果がみとめられた(図3)。従つて, 内分泌失調のみられる肝硬変患者に対しては, ASを投与するのも一つの方法である。ただASとテストステロンとの優劣については, 今後の正確な検討を必要とするものと思う。

腹 水

腹水の成因としては, 門脈圧亢進, 低アルブミン血症およびナトリウム, 水の蓄積をあげることができる。これらの要因のうち, 内科的治療の目標となるのは, ナトリウム, アルブミンのコントロールである。いうまでもなく腹水患者ではまず安静をとらせ, 栄養改善を行なうが, これだけで5%の症例は腹水が消失し, さらに食塩制限を行なうと20%の症例は腹水が消失すると報告されている。

一般に腹水患者では10mEqのナトリウム, すなわち尿中に1g以下の食塩が排泄されるにすぎないので, その他の排泄を考慮にいれると食事のナトリウムは20mEq程度に制限する必要がある。ただ日本人はこのような厳重な食塩制限は不可能な場合が多いので, 100mEq, すなわち6g程度の食塩を与え, これに利尿薬を併用する。いずれにせよ腹水患者では治療中尿量, ナトリウム排泄量を正確に記録しておく必要がある。

一般に肝硬変患者は, 二次性高アルドステロン症を併発しているので, 利尿薬としてはまずスピロノクトンを与え, これで利尿が認められなければ, クロロサイアザイドまたはフロセミドを併用投与する。スピロノラクトンは長期投与により女性乳房を来すことがあるが, これは可逆的であり, また男性ホルモンの投与でコントロールできて, 一方クロロサイアザイド, またはフロセミドの併用投与により大量の利尿をみると, 循環血漿量の減少や電解質異常を来す場合があるので, 注意しなくてはならない。

これらの利尿薬に治療抵抗性の腹水患者には, 1日10~15gのアルブミンを輸液すると, 利尿を認める場合がある。一般にアルブミンは血液膠質浸透圧を上昇させる作用があるが, もつと重要なのは有効循環血漿量, 特に腎の循環血漿量を増加させ, その結果, レニン, アンジオテンシン, アルドステロン系を抑制する点である。一般に治療抵抗性の腹水患者では, さらに腎機能の低下がみとめられ, 事実腎プロスタグランディン生成も低下している。ただプロスタグランディン投与が尿量を増加させるか否かは不明である。

図4. 非代償性肝硬変患者の臨床経過(781100, 62才, 男)

以上の内科的治療でコントロールできない腹水患者には腹腔穿刺を行なうが、水、電解質、蛋白などが失われること、また門脈血流の変動を来す点などに注意しなくてはならない。一般に腹水の最大吸収量は1日900ml程度であるので、穿刺量は1L以内にとどめる方がよい。採取した腹水を静脈内に輸液すると腹水を再利用でき、また利尿効果をみる場合がある。腹水を自動的に透析濃縮し、再輸液する装置も発売されている。ただ腹水中にはエンドトキシン、アンモニアなど非透析性物質がふくまれている。従つてこれらの装置を用いても、大量の腹水の再輸液は電解質異常、肝性脳症を来す場合があるので(図4)、1日1~2Lにとどめる必要がある。

肝性脳症

肝硬変にみられる精神神経症状は、いわゆる門脈大循環性脳症に属している。すなわち肝実質機能障害と門脈大循環短絡によつて消化管内の中毒性物質が大循環に入り、脳機能を障害するものである。中毒性物質と考えられるのは、アンモニアのほか、アミン、アミノ酸または脂肪酸などがあげられる。肝性脳症に対しては、臨床的に次のような対策をたてる。まず、1) 増悪因子となる薬物、たとえば中枢神経作用薬の投与を中止する。2) 生体内における中毒性の物質の生成または吸収を抑制する。3) 吸収された中毒性物質の除去、希釈、また中枢神経系への吸収を抑制する。4) 中毒性物質の代謝促進、拮抗物質を投与するなどである。

肝性脳症の基本療法は当然安静と栄養改善である。たとえば安静によりある程度血液アンモニア濃度は低下するが、これは安静による肝機能の庇護による点が大い。たとえば筋肉はその収縮により、乳酸のほか、アンモニアを発生することも念頭に入れる必要がある。次に食餌蛋白を制限すると、血液アンモニアは多少とも低下する。正常の窒素代謝を維持するに必要な蛋白量は、0.5g/kgであるので、食事蛋白は20~30g程度とし、具体的投与量は血液アンモニアでモニターする。

次に消化管においてはアンモニアのほか、アミン、脂肪酸などが生成され、吸収されているので、消化管の機械的清浄化をはかる。とくに重要なのは便秘をさけ、消化管出血では止血をはかるとともに浣腸などを行なう。肝硬変に伴う肝性脳症に広く用いられているのは、ラクツロースである。たとえばラクツロース30~90mlを投与すると、精神神経症状、脳波の異常が改善し血液アンモニアの減少をみる場合が多い(図5)。ラクツロースは非吸収性の二糖類であり、はじめ浸透圧下剤として開発された。しかし、その後ラクツロースは、乳酸菌により分解され乳酸を生成するため、消化管内のpHを低下させアンモニアの吸収を抑制し、またグラム陰性菌を減少させる作用などがわかつたものである。

図5. 肝性脳症に対する治療薬物の臨床効果

非吸収性抗生物質、たとえばネオマイシン 1.5～3gを経口投与すると、消化管内の細菌叢が減少し、アンモニア、アミンの生成が低下するため、精神神経症状や脳波の改善がみられる(図5)。ただその長期投与により菌交替現象による細菌性腸炎、吸収不良症候群、さらに腎障害、聴力障害などを来す難点がある。

一方ハイドロオキサム酸は尿素と分子構造が類似しているため、ウレアーゼと選択的に結合し尿素の分解を抑制する。たとえばニコチノハイドロオキサム酸を1.2g経口投与すると血液アンモニアの低下とともに、精神神経症状、脳波所見の改善がみられる(図5)。従つてハイドロオキサム酸は肝性脳症の治療薬として登場する可能性がある。

次に血液中の有毒物質の希釈、除去、中枢神経系への吸収を抑制する目的で各種の輸液のほか血漿交換、肝補助装置の応用などが試みられている。一般に肝性脳症時にはブドウ糖を主体とする輸液が行なわれているが、これはカロリー補給のほか、中毒性物質の希釈、脳への吸収を抑制するなどの

作用をもっている。また利尿薬により低カリウム血症を来すと、アルカロージスとなりアンモニアの脳内吸収が亢進するので電解質異常を看視し、たえずその補正を行なう必要がある。

肝性昏睡時には、血液中の中毒性物質を機械的に排除する目的で血漿交換、肝補助装置などを使用する場合があるが、これらの方法は肝硬変に伴う肝性脳症にも応用することができる。ただこれらの方法は問題点も多く、仮りに行なうとしても、急性肝不全が適応であろう。すなわち急性肝不全に対し、芳香族アミノ酸の脳内吸収を抑制する目的で、分枝アミノ酸を強化した混合アミノ酸液を補給する試みもある。しかし本薬1 lは蛋白質40gに相当するので、肝硬変に伴う肝性脳症に対しては慎重を期す必要がある。

最後に脳内にとりこまれた有毒物質の除去、また拮抗の目的で多くの試みが行なわれている。たとえば脳内のアンモニアは α ケトグルタル酸、グルタミン酸などと結合し、グルタミンとして脳から遊離する。事実高アンモニア血症では脳のグルタミン酸濃度は低下している。肝性脳症患者にグルタミン酸を輸液すると、一過性に意識の改善をみる場合がある。ただグルタミン酸も最終的にはアンモニアとなることを念頭におく必要がある。一方肝性脳症ではアミン、たとえばチラミン、オクトパミンなど偽性神経伝達因子が脳内に蓄積するため、ドパミン、エピネフリンなど神経伝達因子の作用を障害している可能性がある。事実肝性脳症患者にレボドパを投与すると、一過性に精神神経症状が改善し、またドパミンレセプターのアゴニストであるプロモクリプチンを投与すると、精神神経症状や脳波の改善をみる場合があると報告されている。

文 献

- 1) 平山千里：肝硬変の治療。診断と治療 68：62, 1980。
- 2) 平山千里：肝疾患、ステロイドおよび抗ステロイド療法。医学のあゆみ 115：698, 1980。
- 3) 平山千里：肝硬変治療の現況。日本医師会雑誌 86：393, 1981。