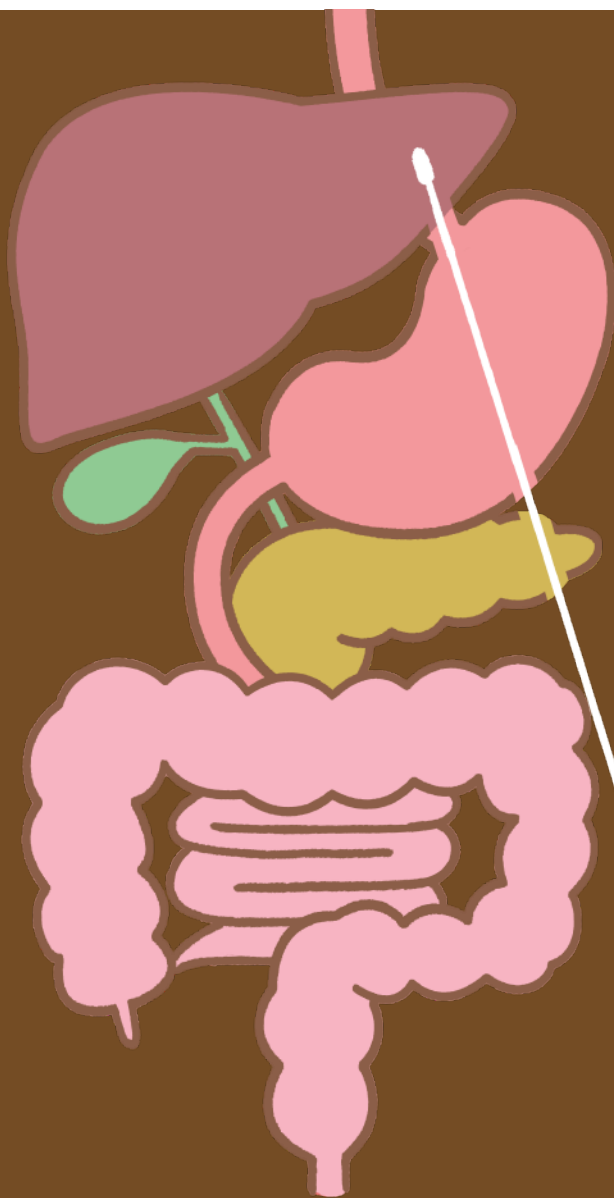


患者さんと
ご家族のための



肝硬変 ガイド 2023

編集 日本消化器病学会
日本肝臓学会



肝硬変
について
お話しします



Q1

肝硬変とはどんな病気ですか？

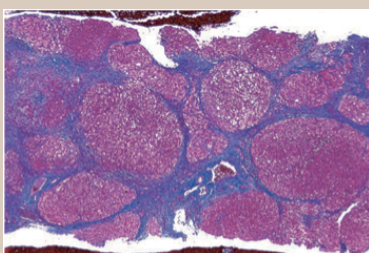
肝硬変とは、B型・C型肝炎ウイルス感染、多量・長期の飲酒、過栄養、自己免疫などにより起こる慢性の肝障害（慢性肝炎）が徐々に進行して肝臓が硬くなった状態をいいます。肝障害が起こると肝細胞が壊れ、壊れた部分を補うように線維質が蓄積して肝臓のなかに壁ができていきます。

肝臓は再生力のある臓器ですが、肝硬変になると再生力が低下します。壁に囲まれた肝細胞は、結節のなかである程度以上増えると壁に邪魔されて、それ以上増えることができなくなるために、最終的に肝臓は硬く小さくなります。肝臓に流れ込む血管の一つに腸から栄養を運ぶ門脈という血管があります。肝硬変では、肝臓のなかを血液がスムーズに流れなくなり、こうした門脈などの血管の流れが滞ります。

肝臓に入らなくなった門脈の血液は、体のあちこちにできる短絡路（シャント）を作り、肝臓を通らずに他の静脈に流れてしまいます。例えば食道や胃粘膜の下にできるシャントより血管が不均等に膨れる食道・胃静脈瘤を形成します。血管が大きく膨れてくると血管の壁に弱いところができ、ついに壁に穴が開くと大出血を起こして血を吐いたり（吐血）、胃に溜まった血液が黒い便となって排出（下血）されたりして、貧血やショックの原因となります。

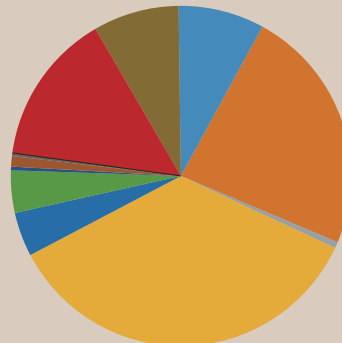
肝硬変では、全体の肝細胞機能が低下するために、腹水、肝性脳症、黄疸、出血傾向など、さまざまな症状が現れてきます。このうち黄疸、腹水、肝性脳症が認められる肝硬変を「非代償性肝硬変」と呼び、症状のないものを「代償性肝硬変」と呼びます。

肝硬変の組織像



肝臓には線維の壁（青色の部分）で囲まれたたくさんの結節がみられます

肝硬変の成因



■ B型肝炎	8.1%
■ C型肝炎	23.4%
■ B型+C型	0.4%
■ アルコール性	35.4%
■ NASH	14.6%
■ 胆汁うっ滞型	4.4%
■ 自己免疫性	4.2%
■ うっ血性	0.7%
■ 代謝性	0.3%
■ 薬物性	0.2%
■ 特殊な感染症	0.0%
■ 原因不明	8.2%

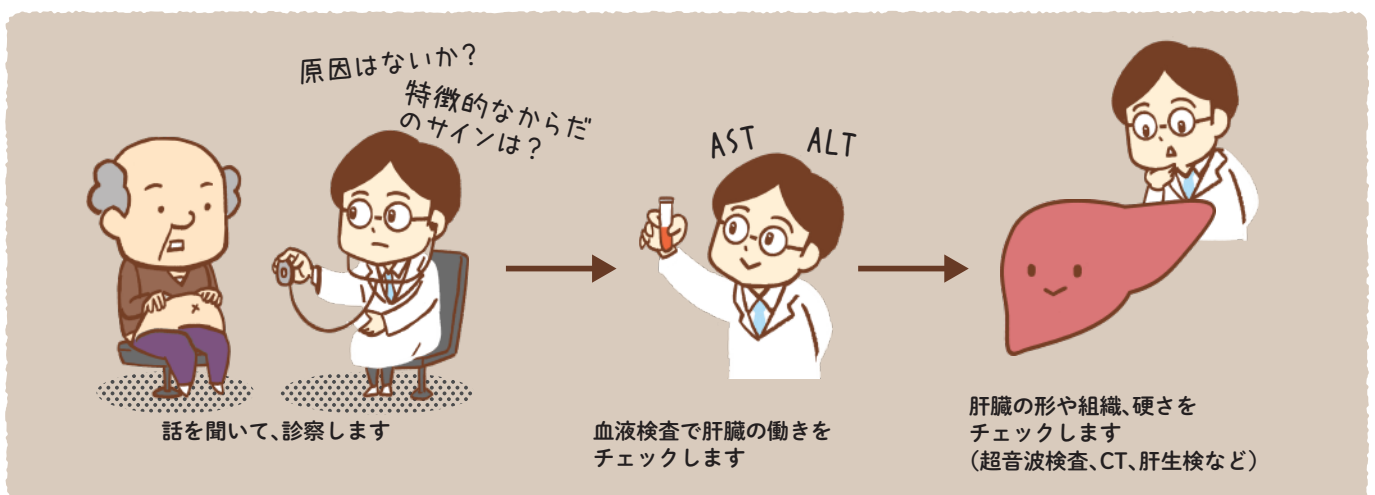
Q2

肝硬変の診断や定期的検査はどのようにされるのですか？

肝硬変を診断するには、まず大量の飲酒や過去に受けた輸血、糖尿病など肝硬変になる原因がないか話を聞き、みぞおちに硬い肝臓が触れる、左の肋骨の下に腫れた脾臓が触れる、お腹に水が溜まって膨らんでいる、お腹の表面に沿って走る血管が見える、胸にクモが這うような(あるいは星芒状の)赤い斑点がある、眼球の結膜が黄色いなどの肝硬変に特徴的なサインがないかを診察します。

次に、血液検査で肝臓の働きが弱っていないかを確認します。肝臓には蛋白質や脂質を合成する働きや、物質を処理して体外に排泄する働きなどがあります。合成する働きが弱くなると、血中のアルブミンや総コレステロールの値が低下し、血液を凝固させる蛋白も少なくなり、血液が固まりにくくなります。処理する働きが低下すると、ビリルビンという色素の血中濃度や肝臓の硬さを示すヒアルロン酸値などが上昇し、また腫れた脾臓は血小板を破壊して減少させます。これらの検査値はいろいろな条件に影響され、単独で肝硬変と診断することは不可能なので、いくつかの検査を組み合わせで診断に用います。

肝硬変になった肝臓は、表面がでこぼこしていて、左葉が大きく右葉が小さくなります。腹部超音波検査で肝臓の形や不均一な内部構造になっていないかをチェックします。腹水や腫れた脾臓も超音波検査で確認できます。CTでも同様のことがわかります。また、内視鏡検査で食道や胃の静脈が太くなる静脈瘤がみえた場合は肝硬変の診断の助けとなります。



これまで肝硬変の診断においてもっともよいのは、肝臓に針を刺して組織の一部を採取して、顕微鏡で線維の増え方を観察する肝生検とされてきました。一方、最近では超音波エラストグラフィなど 体の表面にセンサーをあてて肝臓の硬さを測定する新しい診断機器が次々と開発されています。これらの検査を状況に応じて取捨選択し、得られた検査結果を総合して肝硬変の診断を行っています。肝硬変には肝がんが合併しやすいので、定期的に超音波検査や CT あるいは MRI で肝がんの有無をチェックします。小さいうちに肝がんを見つければ治療が可能です。肝硬変の原因により肝がんの合併頻度が異なるので、検査の間隔も異なります。また、定期的に血液検査を行い、肝がんのマーカーとされる AFP や PIVKAIIなどを肝機能とともに調べます。医師の指示に従って、これらの定期的な検査を受けてください。

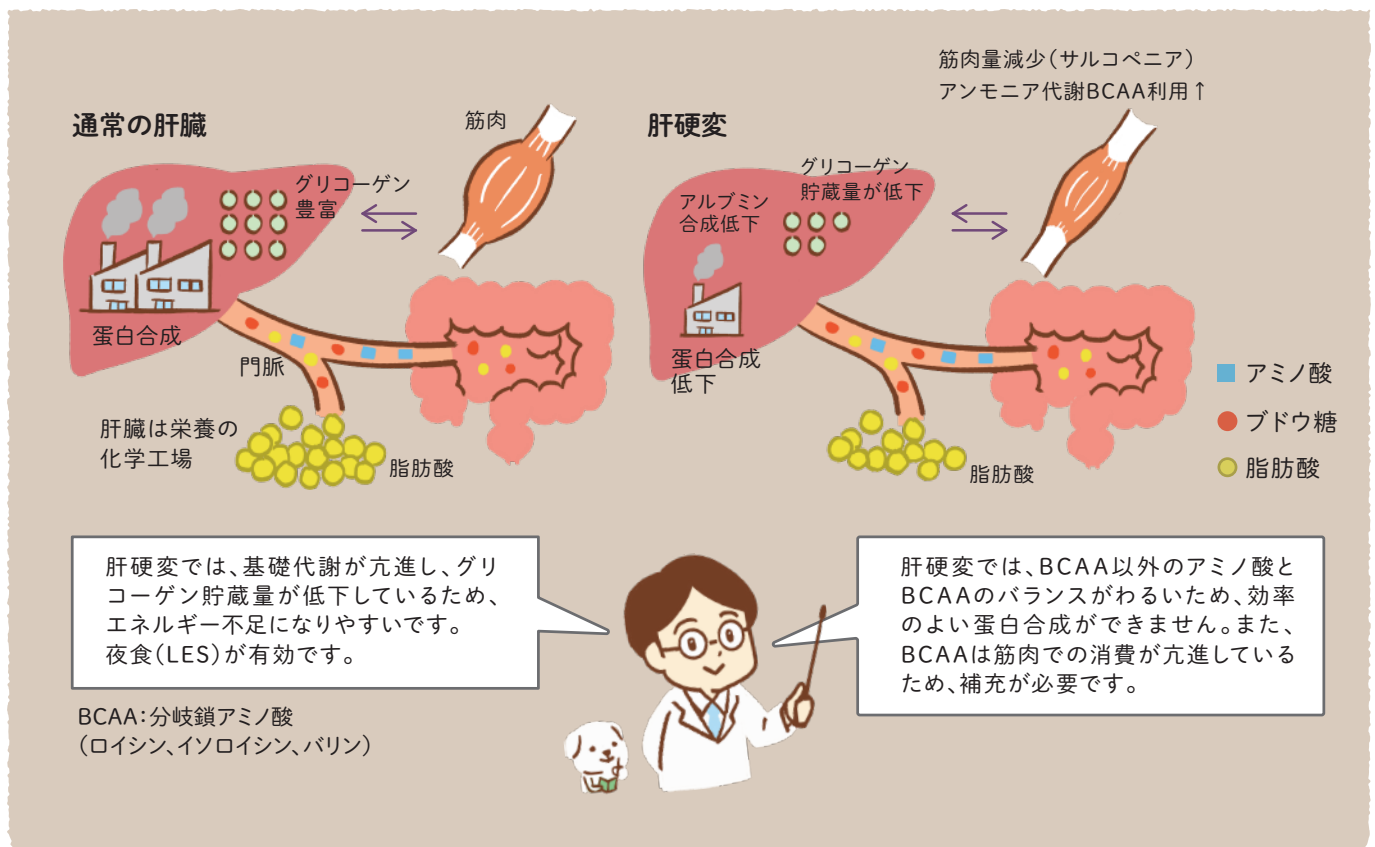


Q3

肝硬変の生活面ではどんな注意が必要ですか？

栄養と運動について

肝臓は体内の化学工場であり、蛋白質の合成やエネルギーの貯蔵などのさまざまな役割を担っています。肝臓の機能が低下している肝硬変患者さんは、蛋白質とエネルギーの不足を特徴とした低栄養状態に陥りやすいといわれています。その結果、栄養状態の指標である血液中のアルブミン値が低下し、むくみや腹水などの症状が出現しやすくなります。また、低栄養状態が続くと筋力の低下や筋肉の萎縮(サルコペニア)を引き起こしやすくなります。肝硬変の病状を改善し、生活の質(QOL)を高めるために栄養と運動療法が重要です。



1) 血液検査のアルブミン値を見てみましょう

肝硬変の患者さんは、栄養状態の指標である血液中のアルブミン値が低下しやすい状態にあります。とくにアルブミン値が 3.5 g/dL 以下の患者さんは、適切な食事量と十

分な蛋白質の摂取を心がけるとともに、塩分を控えめにすることが重要です。また、食事の回数を1日4～5回に分ける分割食や、約 200 kcal の夜食（就寝前補食（late evening snack：LES））をとる栄養療法が勧められています。これは、肝硬変患者さんのエネルギー不足（飢餓状態）を改善するための治療です。とくに LES は就寝中に起こる長時間の飢餓状態の改善に有用です。そのため、LES は就寝中のこむら返り（有痛性筋痙攣）や健康感の改善効果もあることが知られています。このように、分割食や LES は肝硬変患者さんの重要な栄養療法ですが、自己判断で行うと肥満になり、かえって病状を悪化させる可能性もあります。そのため、これらの栄養療法は主治医や管理栄養士の指導のもとで行ってください。



2) 分岐鎖アミノ酸 (branched chain amino acid: BCAA) とは？

肝硬変患者さんでは蛋白質の合成に重要な BCAA が不足しています。そのため、分割食や LES を行っても栄養状態が改善しない場合は、BCAA を補う薬物治療が勧められています。これまでの研究から、BCAA を補充することで肝硬変患者さんの血中アルブミン値が上昇することが明らかになっています。また、BCAA の補充により、免疫力の改善や肝がんの予防、さらには寿命の延長などさまざまな効果が得られることが報告されています。

3) 握力を測定してみましょう

筋力の低下と筋肉の萎縮（サルコペニア）は肝硬変患者さんの寿命に関わる重要な合併症です。筋肉は蛋白質の合成やアンモニアの解毒を行うことから第二の肝臓とも呼ばれ、肝硬変患者さんでは筋肉を維持することが重要です。握力が男性 28 kg 未満、女性 18 kg 未満の場合にはサルコペニアの可能性があるため、CT などによる筋肉量の測定について主治医に相談されることをお勧めします。

4) 体を動かしましょう

サルコペニアを防ぐためには適度な運動が必要です。サルコペニアの予防や改善には筋肉トレーニング（レジスタンストレーニング）が効果的ですが、ウォーキングなど軽い汗をかく程度の有酸素運動でも効果があることが報告されています。運動能力は

個人差が多いため、運動のメニューは主治医と相談しながら決めるのがよいでしょう。ただし、黄疸や腹水を認める場合には安静が必要です。また、肝硬変患者さんは心臓病、骨粗鬆症や骨折などにも留意する必要があります。さらに、運動により食道・胃静脈瘤破裂の危険性が高まる可能性があるため、運動療法を開始する前には主治医にご相談ください。

5) 食生活を見直しましょう

近年、肥満を伴った肝硬変患者さんが増えています。肥満は肝がんの発症を増やすため、食事は適切な量をバランスよくとることが重要です。また、飲酒を控えるとともに、清涼飲料水などに含まれている果糖のとりすぎにも注意が必要です。さらに、肝硬変の患者さんは、生の魚介類の摂取によりビブリオ・バルニフィカス菌感染による敗血症などの重篤な状態になることがあります。とくに黄疸、腹水、肝性脳症がある非代償性肝硬変の場合にはその危険性が高いため、魚介類を食べる際には十分に加熱をして下さい。一方、コーヒーは肝硬変の進展や肝がんの発症を抑えることが報告されており、肝硬変患者さんに有用な食品と考えられています。

適度な運動を
心がけよう



6) 睡眠について

肝硬変患者さんは睡眠障害をきたす場合があります。その原因の一つとして眠りを調節するホルモン（メラトニン）の乱れがあるといわれています。肝硬変の状態によっては眠りを調節する脳のシステムが入眠導入薬に対して過敏になっていることがあるため、不用意な睡眠薬の服用は慎むべきです。さらにかゆみやこむら返り（有痛性筋痙攣）も不眠の原因になることがあり、これらの症状に対する治療により睡眠障害が改善する場合があります。

7) 便秘について

肝硬変患者さんは、便秘をきたす場合があります。便秘は肝性脳症（脳機能の低下）の原因となるため、軟かい便が毎日出ることが望ましいといわれています。便秘改善のために野菜など食物繊維の豊富な食品を摂取しましょう。また、適度な運動やお腹のマッサージも便秘の改善に有効といわれています。

Q4

B型肝炎ウイルスはどのように診断し、治療するのですか？

B型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者の自然経過

ウイルス (HBV) に出産時ないし乳幼児期に感染すると、9割以上は持続感染に移行します。当初はHBVに対する体の免疫反応が起きず共存状態が続きます (免疫寛容状態)。そのうち約9割は若年～青年期に一過性の肝炎を起こしたのちに、HBVの量が自然に減少して肝炎がおさまります。この状態を非活動性キャリアと呼び、原則として治療は必要ありません。しかしながら、残りの約1割ではHBV量が減らず、肝炎が続きます。この状態が慢性肝炎です。

慢性肝炎は、抗ウイルス薬による治療が必要です。治療をせずに肝炎が続くと次第に肝臓に線維化が起き、年率約2%の確率で肝硬変にいたります。このHBV感染による肝硬変を「B型肝炎硬変」といいます。

B型肝炎硬変の診断

B型肝炎硬変の診断のためには、HBV感染の確認と、肝硬変の判定をします。まずはHBs抗原検査で判定し、陽性であれば次にHBV DNA検査を行います。肝硬変の診断方法は原因にかかわらず同じです (Q1、Q2参照)。HBs抗原陽性、HBV DNA陽性の肝硬変であることが確認できれば、B型肝炎硬変と診断されます。

HBV感染があっても、免疫寛容状態や非活動性キャリアでは治療の適応とはなりません。しかしながら、肝炎が持続するB型慢性肝炎や、B型肝炎硬変では抗ウイルス治療が必要です。とくにB型肝炎硬変で治療をしないと、肝機能が極めて低下した肝不全になったり、また肝がんを発症するリスクがありますので、積極的な治療が推奨されています。

B型肝炎ウイルス (HBV) 感染 → 肝硬変



B型肝炎硬変が進行すると生命を維持できないような肝不全状態にいたります

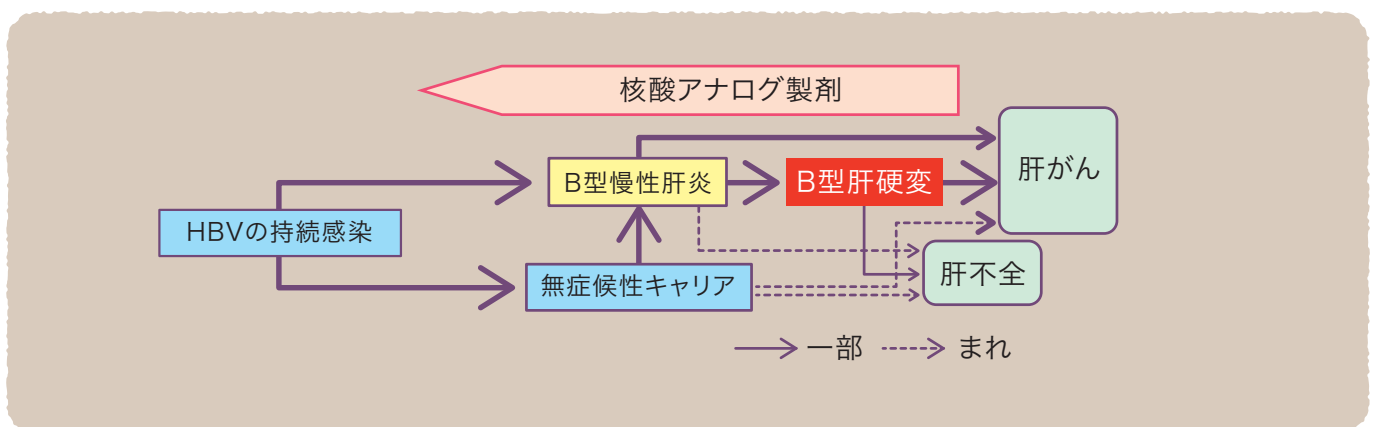
B 型肝炎の治療

HBV に対する抗ウイルス治療には、注射薬のインターフェロンと内服薬の核酸アナログ製剤があります。そのうちインターフェロンは B 型肝炎に使用すると副作用が強く出る懸念があるため使用すべきではなく、核酸アナログ製剤による治療が推奨されています。

核酸アナログ製剤は、内服を続けることで HBV の増殖を強力に抑える効果があります。HBV の増殖が抑えられると肝炎が落ち着き、肝臓の線維化が改善しますので、肝不全に進行したり、肝がんを発症するリスクを減らすことができます。一方で内服を中止すると、高い確率で HBV が再度増えてしまい、重症の肝炎や肝不全につながりますので、期間を決めずに継続して内服することが必要です。自己判断で中止してはいけません。

核酸アナログ製剤には、ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の 5 種類がありました。アデホビルは令和 4 年に販売が中止されたため、現在は 4 種類の薬剤が使用できます。そのうちエンテカビル、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル・アラフェナミドは、薬剤が効きにくい耐性が出現しにくいいため、これから治療を開始する場合には第一選択薬として推奨されます。ラミブジンは世界で最初に使用できるようになった核酸アナログ製剤です。ラミブジンを以前から継続して使用している場合には、今後の治療法について専門医に相談してください。いずれの核酸アナログ製剤も 1 日 1 錠を内服します。エンテカビルは空腹時の内服が原則ですが、テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル・アラフェナミドフマル酸塩は食事とは関係なく内服できます。

腎機能が低下している場合、骨減少症・骨粗鬆症がある場合、妊娠している場合、今後妊娠を希望する場合には、薬剤の特性に合わせて最適な治療薬を選びます。核酸アナログ製剤を内服していて副作用が出た場合や、継続して内服していても HBV DNA が陰性にならない、あるいは再上昇する場合には、薬剤の変更や併用が必要になります。このような場合には、専門医に相談してください。



Q5

C型肝炎はどのように診断し、治療するのですか？

C型肝炎の診断

肝硬変は肝がんを発症するリスクの高い疾患ですが、肝硬変のなかでもC型肝炎ウイルス(HCV)感染による肝硬変(C型肝炎)は、もっとも肝がんになる可能性が高いことが知られています。とくに高齢、男性、飲酒歴のあるC型肝炎患者さんは肝がんのリスクが高いため、より注意が必要です。また肝がんにならなくても、肝硬変が進展して肝不全に陥ると腹水や肝性脳症、消化管出血などを合併し、生活の質が低下するばかりでなく、死にいたることも少なくありません。したがってC型肝炎では、抗ウイルス療法によってHCVを排除することが重要です。

肝硬変の原因がHCV感染であることは、血液検査でHCV抗体を検出し、さらに血中のHCV遺伝子(HCV RNA)を検出することで診断できます。HCVにはいくつかの遺伝子型がありますが、日本におけるHCV遺伝子型は1型または2型がほとんどです。肝硬変の病態には肝臓の機能(予備能)が保たれていて、黄疸、腹水、肝性脳症などの症状が現れない代償性肝硬変と、これらの症状を認める非代償性肝硬変があります。また肝硬変の重症度はChild-Pugh分類を用いてクラスA、B、Cの3段階で評価しますが、代償性肝硬変はグレードA、非代償性肝硬変はクラスBとCにあたります。肝硬変の進行度(代償期か非代償期か)に応じて適切な治療を選択する必要があります。

C型肝炎の治療

●経口抗ウイルス薬

C型肝炎代償性肝硬変に対する抗ウイルス治療として、かつてはペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が行われてきましたが、2014年に登場した経口抗ウイルス薬によってC型肝炎の治療は大きく変わりました。経口抗ウイルス薬はインターフェロンに比べ副作用が少ないため、これまではインターフェロンの治療ができなかった高齢者や一部の非代償性肝硬変患者さんも、安心して治療を受けることができます。また経口抗ウイルス薬は治療効果も高く、患者さんにとっての利便性も高い

在では C 型肝硬変治療の第一選択になっています。一方、経口抗ウイルス薬の種類によっては、腎機能が悪い患者さんには使用できない、他の薬剤との併用ができない(併用禁忌または慎重投与)などの注意点があるため、専門的知識と経験によってお薬を選択する必要があります。

●C 型代償性肝硬変患者さんの治療(経口抗ウイルス療法の治療歴がない患者さん)

現在、C 型代償性肝硬変(HCV 遺伝子 1 型および 2 型)に対する経口抗ウイルス療法としては、レジパスビル・ソホスブビル配合剤、グレカプレビル・ピブレンタスビル配合剤、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤(いずれも 12 週間服用)の 3 種類の治療薬が第一選択になります。通常、HCV に対する抗ウイルス治療の効果判定は、治療終了 12 ～ 24 週後の時点で血中 HCV RNA が陰性化している(検出されない)ことで著効と判断されますが、上記のいずれの治療薬はインターフェロンによる前治療歴の有無にかかわらず(インターフェロン治療が不成功であっても)、9 割以上の著効率を示す(HCV を排除できる)ことが報告されています。ただし、レジパスビル・ソホスブビル配合剤とソホスブビル・ベルパタスビル配合剤は、重度の腎機能障害や透析患者さんでは使うことができません。

●C 型代償性肝硬変患者さんの治療(経口抗ウイルス療法が不成功であった患者さん)

初回に行った経口抗ウイルス療法の内容を評価して、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤とリバビリンの併用療法(24 週間服用)またはグレカプレビル・ピブレンタスビル配合剤の投与(12 週間服用)を行います。とくに HCV 遺伝子 1 型で初回の経口抗ウイルス療法が不成功であった患者さんでは、HCV の遺伝子に変異が生じることで経口抗ウイルス薬の治療効果が低くなることが知られています。治療前に遺伝子変異を調べるなど、専門医に相談して慎重に治療薬を選択する必要があります。

●C 型非代償性肝硬変患者さんの治療(すべての遺伝子型)

2019 年より、Child-Pugh 分類グレード B の C 型非代償性肝硬変に対する治療として、ソホスブビル・ベルパタスビル配合剤(12 週間服用)の投与が行えるようになりました。この経口抗ウイルス療法によって、9 割以上の患者さんで HCV が消失することが確認されています。一方、同薬の Child-Pugh 分類グレード C(とくに Child-Pugh スコア 13～15 点)の患者さんに対する安全性は十分に検証されていません。C 型非代償性肝硬変に対

●さいごに

経口抗ウイルス薬により HCV が排除されれば、肝機能検査の ALT 値は正常化し、肝臓が元気になる（肝予備能が改善する）症例も多くみられます。しかし肝硬変が進行していると、HCV を排除しても肝予備能は改善しない場合もあるため、非代償期に移行する前にできるだけ早く抗ウイルス療法を行うことが重要です。また HCV が排除された場合でも、あとから肝がんを発症する例があるため、治療後も定期的に肝機能検査や画像診断（超音波検査、CT、MRI など）を受けること（経過観察）が必要です。経口抗ウイルス薬は高額なお薬ですが、治療には公費による医療費助成制度があります。自己負担額として月額 10,000 ～ 20,000 円で治療を受けることができます（2023 年 3 月現在）。手続きについては都道府県の窓口または保健所でお尋ねください。

●経口抗ウイルス療法が行えない場合

抗ウイルス療法で HCV の排除ができず ALT 値の異常が続く患者さんでは、ウルソデオキシコール酸の服用やグリチルリチン製剤（SNMC）の静脈内注射により ALT 値を下げる治療法が必要です。これにより発がんリスクを抑えることが示されています。また、非代償性肝硬変のために抗ウイルス療法を行えなかった患者さんには、上記に加えて適宜、特殊アミノ酸製剤、利尿薬など肝不全に対する治療を行います。

専門医による代償性または非代償性肝硬変の診断
HCV 遺伝子型 1 型または 2 型

↓ 治療方法の決定

都道府県の窓口・保健所などで医療費助成の手続き
所定の申請書・専門医による診断書などを提出

↓ 審査に 1～2 ヶ月かかる

経口抗ウイルス薬による治療開始 :12 週間

↓ 経過観察

治療後 12 週および 24 週での判定

↓ 経過観察

治療後の経過観察、定期的な画像診断



Child-Pugh分類

評点	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度(I,II)	時々昏睡あり(III以上)
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン(mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
血清アルブミン(g/dL)*	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
プロトロンビン時間活性値(%)	70超	40~70	40未満
国際標準値(INR)**	1.7未満	1.7~2.3	2.3未満

* 血清ビリルビン値は,胆汁うっ滞(PBC)の場合は,40mg/dL未満を1点とし,10,0mg/dL以上を3点とする.

** INR:international normalizes ratio

各項目のポイントを加算し,その合計点で分解する

class A	
class B	
class C	

Pugh RN et al. Br J Surg 1973;60:646-649を参考に作成)

Q 6

肝炎ウイルスによらない肝硬変はどのように診断し、治療するのですか？

完成した肝炎ウイルスによらない肝硬変、いわゆる非B非C型の肝硬変では、肝の線維化を改善する根本的な治療法はありませんので、肝障害が見つかったときにそれ以上障害が進まないように原因に応じた対応をすることが大切です。

アルコール性肝硬変

この病気は、普段からアルコールを多量に、しかも長期に飲んでいる人に起こる肝硬変です。B型・C型肝炎、および後述の自己免疫性肝硬変、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎ではないことを血液検査等で確認することが必要です。アルコール量として、男性では、日本酒を1日に3～5合を20年間続けると肝硬変になるとされています。女性ではその半量でも起こります。診断には飲酒量の評価が重要ですが、お酒好きの人は本当の飲酒量をいわないことも多いので、家族や周りの人に確認することが必要です。予防には、肝硬変になる前に好きなお酒をやめるのが最善ですが、依存症になるとなかなかやめられないのが特徴です。アルコール依存症の人に対し、飲酒量低減薬「ナルメフェン」が使用されることもあります。

非アルコール性脂肪肝炎による肝硬変

最近、飲酒量が多くないのに肝硬変になる人が増えています。食べ過ぎや運動不足のために脂肪肝から脂肪性肝炎となり、さらに肝硬変へと変化するもので、肝臓のメタボリック症候群といわれています。診断は(なかなか)むずかしく、血液検査等でウイルス性肝硬変、自己免疫性肝硬変、原発性胆汁性胆管炎、原発性硬化性胆管炎のいずれでもないことを確認し、さらに飲酒歴がなく、肥満や糖尿病を伴っていることが特徴です。本症の予防あるいは進行抑制のためには、脂肪肝が見つかった時点で適切なダイエット(食事療法)と運動療法を行うことが必要です。

自己免疫性肝硬変

この病気は、血液検査でALT値異常に加えて抗核抗体(ANA)、抗平滑筋抗体、抗LKM

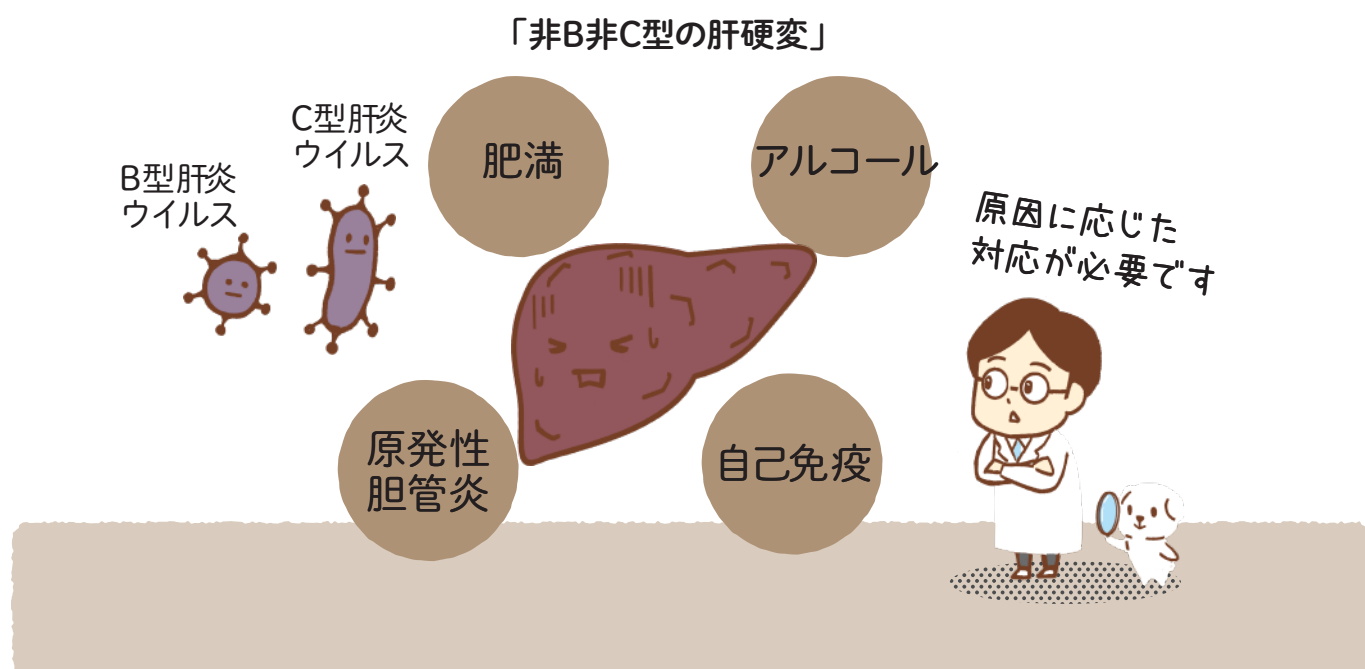
抗体など自己抗体が陽性であること、IgGが多いことで診断され、女性に多いのが特徴です。自分の肝臓の成分に免疫細胞が反応してしまうために起こりますので、肝生検で採取した組織の顕微鏡検査で病気の活動性がわかります。ステロイド薬(プレドニゾン)を服用することによって改善が期待できます。

原発性胆汁性胆管炎

この病気は、血液検査で胆汁の流れが滞ったときに変化する血液中ALP、 γ -GTPなどの胆道系酵素の上昇に加えて、抗ミトコンドリア抗体(抗M2抗体)が陽性でIgMが多いことで診断されます。全身のかゆみで発見されることもあります。胆汁が流れる胆管の内側を覆う細胞が壊れる自己免疫性の病気で、肝生検で採取した組織を顕微鏡で調べるとわかります。病気の進行は、通常ウルソデオキシコール酸の服用によって抑えることができます。進行すると肝硬変へ進展し、黄疸や腹水等の症状が出てきます。

原発性硬化性胆管炎

この病気は、胆道造影検査で肝臓のなかの胆管が細いところと太いところできて数珠のようになった所見から診断されます。原発性胆汁性胆管炎と同様に胆道系酵素が上昇し、かゆみが出ることがあります。胆汁が流れる胆管の周りに硬い線維が玉ねぎのように巻きついてしまうのが特徴で、肝生検で採取した組織を顕微鏡で調べるとわかります。病気の進行を止められる治療法はまだありませんが、ウルソデオキシコール酸などが使われることがあります。肝移植が根本的な治療となります。



Q7

食道静脈瘤、胃静脈瘤はどのように診断し、治療するのですか？

食道・胃静脈瘤の診断

消化管から肝臓へ栄養を運ぶ静脈が門脈であり、肝臓内の血流が障害されるために門脈の内圧（門脈圧）が異常に高くなっている状態を門脈圧亢進症といいます。門脈圧亢進症の原因の約90%が肝硬変であり、これに伴って食道・胃静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、脾腫、貧血、腹水、肝不全、肝性脳症などが起こります。血液検査（肝機能検査など）、内視鏡検査、各種画像検査（腹部超音波検査、腹部CT、腹部MRIなど）により診断を確定することができます。とくに、食道静脈瘤や胃静脈瘤は内視鏡所見から出血リスクの程度を把握できます。

食道静脈瘤の治療

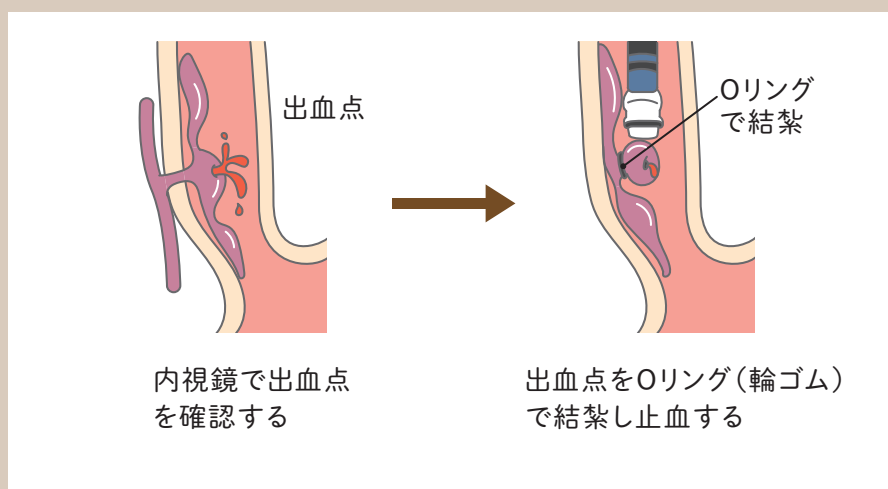
食道・胃静脈瘤の治療法には、薬物療法（βブロッカーなど）やバルーン圧迫止血法などの保存的治療、内視鏡治療、IVR治療（放射線診断技術を応用した治療）などがあります。

食道静脈瘤の治療は、内視鏡治療が第一選択です。内視鏡治療として、静脈瘤に薬剤を注入する硬化療法と浮き出た血管を縛ってしまう食道静脈瘤結紮術があります。硬化療法は特殊な薬剤（5%エタノールアミンオレート：EO、1%エトキシスクレロール：AS）を用います。食道静脈瘤に針を刺し、硬化剤（EO）を注入して静脈瘤とその供給路を血栓化して閉塞させるEO法と、残存した細い静脈瘤に対して硬化剤（AS）を静脈瘤周囲に注入し、静脈瘤を壊死・脱落させるAS法とを併用することで再発の少ない治療が達成できます。さらに再発させない方法として、1週後にアルゴンプラズマ凝固法（APC）による地固め法を追加すると有用な場合があります。これは下部食道の粘膜を全周性に焼灼して人工的な潰瘍を作る方法で、この潰瘍が治癒すると粘膜から粘膜下層に密な線維化が起こり、厚くなった線維組織が食道静脈瘤の発生を防ぎます。

一方、食道静脈瘤結紮術とは、食道静脈瘤にできるだけ多くのOリング（小さな輪ゴム）をかけて静脈瘤を壊死・脱落させる治療法です。簡便な治療法ですが、静脈瘤への血管を閉塞できないため治療後の再発が多く、定期的な観察が重要です。

食道静脈瘤から出血している場合は、まず輸液・輸血を行います。出血が著しい場合はチューブを挿入してバルーンを膨らませて圧迫止血をします。出血量が少ない場合は、内視鏡検査で出血源を診断したうえで内視鏡治療を行います。まず、静脈瘤の出血点をOリング1つで結紮して一時的に止血します。

出血リスクの高い食道静脈瘤からの出血予防には薬物療法（βブロッカー）が有効です。ただし、肝臓の機能が不良の場合は適応になりません。欧米では食道静脈瘤に対する第一選択の治療法はβブロッカーの投与ですが、日本では内視鏡治療が行われています。



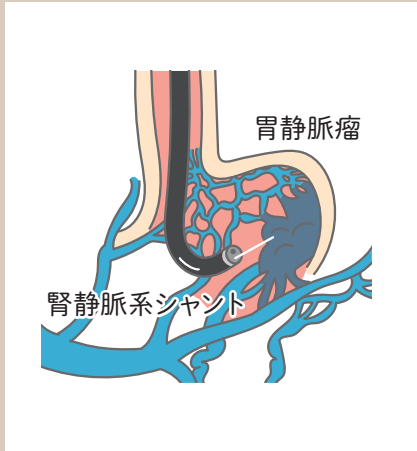
胃静脈瘤の治療

胃静脈瘤の治療法として、主に組織接着剤（ヒストアクリルなど）を用いた内視鏡治療（組織接着剤注入法）とIVR（画像下治療）を応用した治療法であるバルーン下逆行性静脈的塞栓術（BRTO）が行われています。

内視鏡的に組織接着剤を静脈瘤内に注入することで瞬時に止血できるため、胃静脈瘤出血例に対する第一選択の治療法は組織接着剤注入法であることが広く認められています。

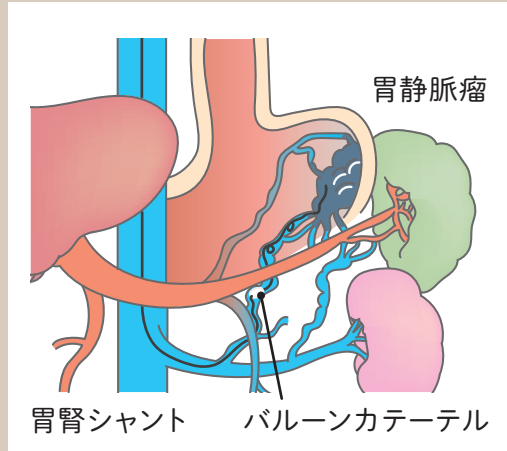
BRTOは、バルーンカテーテルの先端に付いた風船で胃腎シャントを塞ぎ、逆行性に硬化剤（EO）を注入し治療する方法です。一般的に、胃静脈瘤がある場合は、その排血路が胃静脈瘤と左腎静脈とのシャント（胃腎シャント）を形成することが多いため、この治療ができます。胃腎シャントが存在し肝予備能が良好な場合にはこの方法がよい適

内視鏡治療(組織接着剤注入法)



胃静脈瘤に組織接着剤を注入して閉塞する

バルーン閉塞下逆行性静脈的塞栓術(B-RTO)



胃腎シャントをバルーンカテーテルの風船で塞ぎ、胃静脈瘤に逆行性に硬化剤(EO)を注入し、胃静脈瘤を閉塞する。

Q 8

肝硬変の腹水はどのように診断し、治療するのですか？

腹水の成因と診断

正常な肝臓は自己再生能力の高い臓器ですが、B型・C型肝炎やアルコールによる障害、脂肪肝や自己免疫性疾患による慢性炎症が続くと慢性肝炎いずれは肝硬変へといたります。肝硬変状態になると、文字通り「肝臓が硬く」なりますので、それまで他の臓器から大量の血液を受け入れて処理していましたが、血液を受け入れることができなくなってしまいます。そうすると受け入れられなくなってしまった血液の一部が腹水となり腹腔内に漏れ出してしまい、お腹が張ってきます。腹水の診断にあたっては、まず腹部の診察や腹部超音波検査で腹水の存在を確かめ、採取した血液や腹水を検査して、原因を調べます。腹水は肝硬変のほか、腹膜炎、がん、腎不全、心不全などでも腹水が溜まることもあり、CT検査やMRI検査などが必要になる場合もあります。

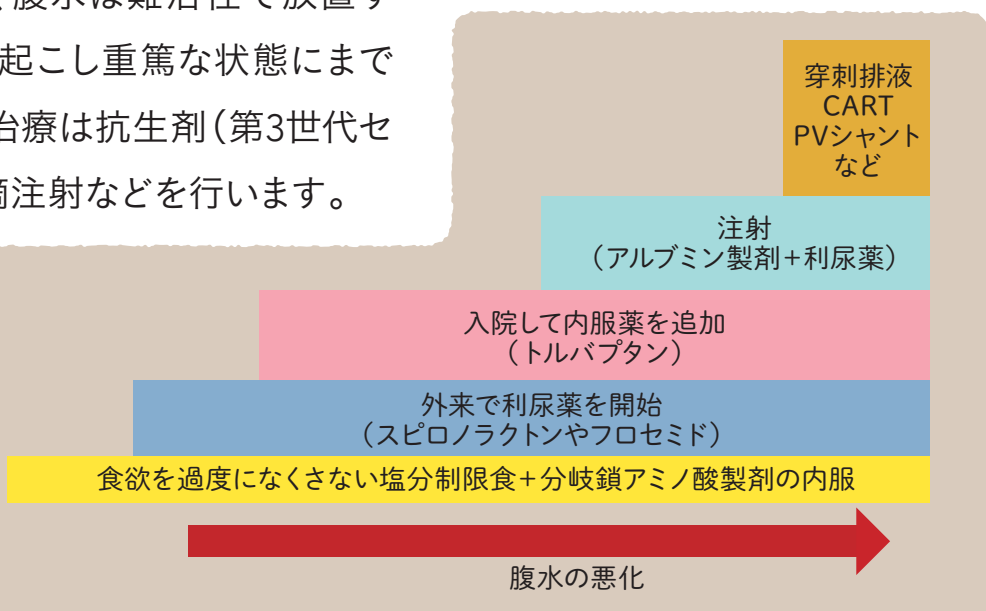
肝硬変の腹水は淡黄色で、蛋白やアルブミンの濃度が低く無菌性ですが、ときに感染を合併することもあります（特発性細菌性腹膜炎といいます）。この場合は腹水中の白血球が増加します。感染を合併すると重篤な状態にいたることがあるので、迅速な診断と抗菌薬の投与が必要です。

腹水の治療

まず栄養療法として、食欲を過度になくさない程度の塩分制限食（5～7g/日）や分岐鎖アミノ酸製剤の内服を行います。そして利尿薬としては、アルドステロン（抗アルドステロン薬）を用い、フロセミド（ループ利尿薬）を適宜加えます。ともに少量から始めますが、効果が不十分なら、腎機能の悪化に注意しながら段階的に量を増やします。それでも効果が不十分な場合は、腎機能が正常なうちに腎臓で水の吸収に関わるホルモンをブロックするトルバプタン（バソプレシンV2受容体拮抗薬）を開始します。このトルバプタンは入院のうえで開始することが原則となっており、アルブミン製剤投与や利尿薬静脈投与に先立って用いられます。このトルバプタン投与でも効果が不十分な場合、腎機能が保たれている場合は、血中のアルブミン濃度が下がると、水分を血管内に引きつける力が弱まり、腹水が溜まりやすくなるため、血液成分の一種であるアルブミン製剤

に加えて利尿薬を静脈投与します。これでも効果不十分な場合やトルバプタンで腎機能が悪化するような難治性腹水には、腹水の穿刺排液を行います。腹部超音波検査で腹水の存在を確かめて針を刺し、ゆっくりと排液します。急速に排液すると循環血液量が急に減って、循環不全（血圧低下など）や腎機能悪化を起こすため、大量の穿刺排液（通常5L以上）のときはアルブミン製剤を静脈投与します。また、腹水中にはアルブミンなどの成分がありますので、排液した腹水を濾過器に通して細菌や細胞を除去した後、穿刺腹水を濃縮して点滴静注することがあります（腹水濾過濃縮再静注法やCARTといいます）。腹水中の蛋白（アルブミンや凝固因子など）を再利用することで、アルブミン製剤の投与を減らせることがあります。

穿刺排液でコントロールできない難治性腹水には腹腔・頸静脈シャント（PVシャント）や経頸静脈肝内門脈大循環シャント（TIPS）を行うことがあります。PVシャントは腹水の溜まった腹腔と頸静脈の間に逆流防止弁を取り付けたカテーテルを留置し、自動的に腹水を頸静脈に注入するもので、腹水が軽減するとともに、腎機能や利尿薬に対する反応性が改善します。肝機能が比較的よい例や肝性脳症、消化管出血を伴わない例では効果的ですが、出血傾向、腹膜炎、敗血症、心不全などの合併症が高頻度に発現し、シャント閉塞が起こりやすいという問題があります。約半数で難治性腹水が改善し、退院できるというメリットは大きいですが、生命期間を延長するものではありません。TIPSは頸静脈からカテーテルを挿入し、肝臓のなかで門脈まで刺し進め、圧の高くなった門脈の血液を圧の低い肝静脈に流すシャントを作る手技ですが、わが国では保険適用外の治療です。このように現在でも進行した難治性腹水例の根治療法は、肝移植といえるでしょう。なお特発性細菌性腹膜炎は進行した肝硬変で腸管の細菌が腹水中に移行して起こるもので、腹水は難治性で放置すると敗血症や腎不全を起こし重篤な状態にまでいたることもあります。治療は抗生剤（第3世代セフェム系抗菌薬）の点滴注射などを行います。



Q9

肝性脳症はどのように診断し、治療するのですか？

肝性脳症の診断

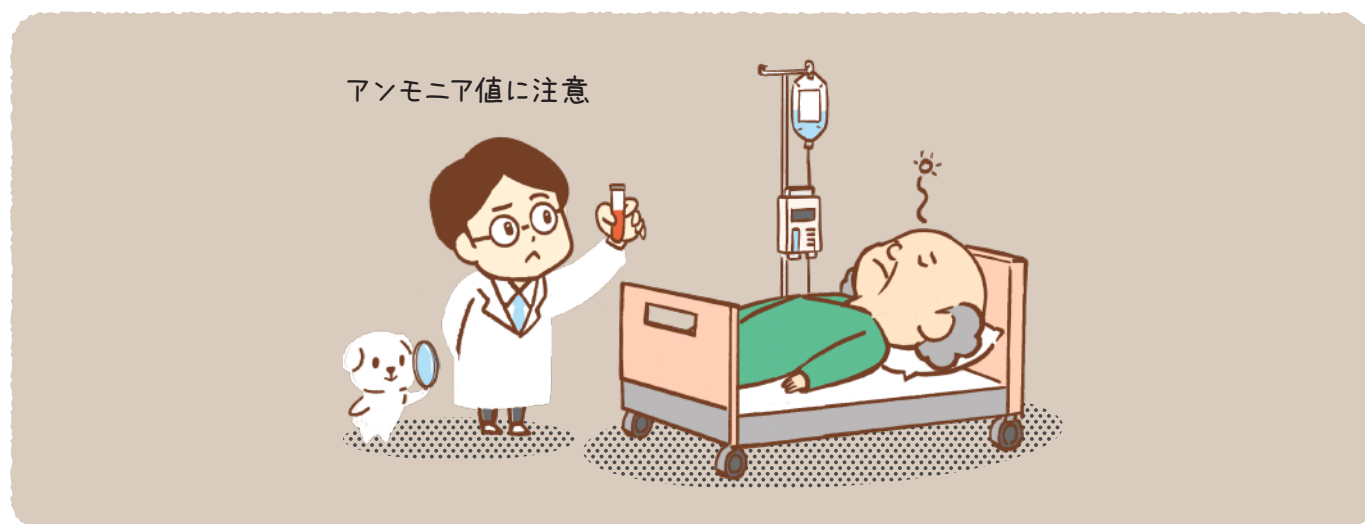
肝性脳症とは、肝臓の働きが低下して本来脳には届かないような物質が脳に入り込むことにより脳神経機能が低下してさまざまな意識障害が出ることを指します。肝性脳症は、見た目ではほとんどわからない程度の肝性脳症から昏睡状態にいたるまでさまざまな程度の意識障害を起こします。認知能や判断能などの障害も起こります。肝臓の働き、とりわけ物質代謝の極端な低下によることが多く、急性肝障害によるものと慢性肝障害によるものとに大別します。慢性肝障害による肝性脳症のほとんどは肝硬変によるものです。診断は背景となる肝疾患が存在して血漿アンモニア値(下記)が上昇するなどの典型例では容易ですが、特殊な検査をしないと判定できない場合もあるので、専門医が判断します。肝性脳症の症状がはっきりしない場合でも自動車運転シミュレーターなどの成績が落ちている場合もあり、しっかりと評価を受けることは大切です。

肝性脳症の治療

食事に含まれる蛋白質は腸内細菌によって分解され、その過程でアンモニアが産生されます。このアンモニアは腸管から吸収される他の栄養素と同じように門脈に入り肝臓に運ばれます。正常では肝臓がアンモニアを代謝・分解して全身への影響はないように処理しますが、肝硬変のように代謝能が落ちている場合や、肝臓を迂回して全身循環に戻るシャントができてしまった場合、アンモニア濃度は上昇してしまいます。その他の有毒物質も同様に本来分解されるはずのものが肝硬変になると処理されずに脳に届くため肝性脳症が引き起こされます。肝性脳症の指標として用いられるのは血漿アンモニア値です。実際の脳症の症状と血漿アンモニア値には時間的なずれが生じることがありますが、臨床的にはアンモニア値が高くなり過ぎないように、アンモニア値を目安にして薬物療法や食事療法を行います。昏睡のときは蛋白質の負荷をなくすため特殊なアミノ酸の点滴を行います。また腸内細菌からのアンモニア産生を抑制する合成二糖類や腸管から吸収されにくい抗菌薬を服用します。脱水や、感染症、

消化管出血、便秘などにより肝性脳症が増悪することもあり、肝硬変患者さんではこのような誘因をできるだけ避けるように注意します。食事療法としては昏睡時以外には極端な蛋白質制限をしないようにします。長期の蛋白質制限食によって筋肉量が低下すると、肝硬変患者さんの長期成績に悪影響を与えることがわかってきたためです。

Q3に記載されているBCAAは、肝性脳症そして肝硬変患者さんによくみられるサルコペニアにも効果があります。



Q10

肝硬変の予後はどのように判断して、対処するのですか？

予後の判断

肝硬変の三大死因は、肝機能の低下（肝不全）、食道・胃静脈瘤の破裂、肝がんです。これらの状態が予後と大きくかかわります。さらに感染症も重大な予後悪化因子となります。肝硬変が進行すると肝機能が低下して黄疸、腹水、肝性脳症などの症状がみられるようになり、免疫能の低下も加わって感染症を招きやすくなります。一般に、肝機能を評価することで、肝硬変の進行の程度が判断でき、合併症の発生リスクや予後などを予想することができます。肝機能を評価する指標にChild-Pugh分類があり、ABCの3段階で評価しますクラスCは肝機能がもっともわるく予後不良です。

肝不全に対する治療

- ・ 肝不全の進行を防ぐには、肝障害の原因除去がもっとも大切です。B型・C型肝炎ウイルスには抗ウイルス療法を（Q4・Q5参照）、アルコール性肝硬変では禁酒、脂肪肝ではダイエットや運動療法を行います（Q6参照）。

肝硬変による合併症に対する治療

- ・ 腹水：安静と塩分制限が基本ですが、改善がなければ利尿薬による薬物治療を行います。低アルブミン血症がある場合は、アルブミン製剤の点滴投与を行うこともあります。薬物治療が効かない場合は、腹水穿刺排液、腹水濾過濃縮再静注法、腹腔・頸静脈シャント（PVシャント）などが検討されます（Q8参照）。
- ・ 肝性脳症：主な誘因として、消化管出血、蛋白の過剰摂取、便秘、感染症、鎮痛薬や利尿薬の使用などがあり、誘因を除くことが大切です。脳症発症時には肝不全用分岐鎖アミノ酸製剤の点滴投与が行われ、改善後は肝不全用経口栄養剤の内服や合成二糖類や難吸収性抗菌薬の内服治療などが行われます（Q9参照）。
- ・ 栄養療法：栄養状態の悪化や骨格筋筋肉量の低下（サルコペニア）は予後と関連します。食事療法や分岐鎖アミノ酸製剤の内服により、良好な栄養状態を保つことが大切です（Q3参照）。

食道・胃静脈瘤の治療

- ・ 肝硬変では門脈圧が上昇し、肝臓以外のところに血液が流れ、食道・胃静脈瘤が形成されます。静脈瘤は徐々に増大し、最終的に破裂して大量出血を起こすので、破裂前に見つけて、内視鏡やカテーテルを用いた予防的治療を行うことが大切です（Q7参照）。
- ・ 血小板数の低下は出血傾向を引き起こし、日常生活や治療上の妨げとなるため、部分的脾動脈塞栓術や脾臓摘出術を行うことがあります。また、肝がんや静脈瘤などの治療前にはルストロンボパグの内服により一時的に血小板数を増やす治療を行うことがあります。

肝がんに対する治療

- ・ 肝がんは、がんの増大や他臓器への転移により、肝機能および全身状態を悪化させるため、予後を悪化させます。定期的な腹部超音波検査で肝がんを早期に発見し、治療することが大切です。
- ・ 主な治療には、外科切除、ラジオ波焼灼療法、カテーテルを用いて抗がん薬や塞栓物質を注入する肝動脈化学塞栓療法、カテーテルを体内に埋め込み持続的に抗がん薬を注入する動注化学療法、アテゾリズマブ+ベバシズマブ、デュルバルマブ+トレメリマブ、レンバチニブといった全身薬物療法などがあり、がんの状態に応じて治療法が選択されます。

肝不全や肝がんに対する肝移植

- ・ 内科的治療では改善が見込めない、肝不全が進行した肝硬変患者さんが肝移植の対象となります。肝がんを合併している場合は、一定の条件を満たす必要があります。
- ・ 肝移植には、生体肝移植と脳死肝移植があります。日本では2020年末の時点で生体肝移植は約9,760人が受け、脳死肝移植は約658人が受けています。2010年の臓器移植法の改正後より脳死肝移植の実施数は増加していますが、日本ではドナー（肝臓の提供者）が不足しているため、肝移植を希望しても必ず受けられるわけではありません。肝硬変患者さんに対する肝移植後の予後は、5年生存率は約80%、10年生存率は約75%と報告されています。

また、肝がん患者さんに対する肝移植後の予後は、5年生存率は約70%、10年生存率は63%と報告されています。

日本消化器病学会ガイドライン委員会

担当理事	糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科
副担当理事	磯本 一	鳥取大学消化器腎臓内科学
委員長	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
委員	島田 光生	徳島大学消化器・移植外科学
	福田 眞作	弘前大学消化器血液内科学
	田妻 進	JR 広島病院
	宮島 哲也	梶谷綜合法律事務所

日本肝臓学会ガイドライン統括委員会

委員長	四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野	
委員	竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	
	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科	
	榎本 信幸	山梨大学第一内科	
	清水 雅仁	岐阜大学消化器病態学	
	建石 良介	東京大学医学部附属病院消化器内科	
	谷合麻紀子	東京女子医科大学消化器内科	
	オブザーバー	徳重 克年	東京女子医科大学消化器内科
	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	
	長谷川 潔	東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学肝胆膵外科人工臓器・移植外科	
	田中 篤	帝京大学内科学講座	
黒崎 雅之	武蔵野赤十字病院消化器科		

肝硬変診療ガイドライン委員会

作成委員長	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	
作成副委員長	名越 澄子	埼玉医科大学総合医療センター	
委員	赤羽たけみ	奈良県立医科大学消化器・代謝内科	
	浅岡 良成	帝京大学内科学講座	
	上野 義之	山形大学内科学第二	
	小川 浩司	北海道大学消化器内科	
	川口 巧	久留米大学内科学消化器内科	
	黒崎 雅之	武蔵野赤十字病院消化器科	
	坂井田 功	セントヒル病院消化器内科学	
	清水 雅仁	岐阜大学消化器病態学	
	谷合麻紀子	東京女子医科大学消化器内科	
	寺井 崇二	新潟大学消化器内科学	
	西川 浩樹	大阪医科薬科大学消化器内科	
	日浅 陽一	愛媛大学消化器・内分泌・代謝内科学	
	日高 央	北里大学消化器科学	
	評価委員長	竹原 徹郎	大阪大学消化器内科学
	評価副委員長	持田 智	埼玉医科大学消化器・肝臓内科
	委員	齋藤 英胤	北里大学北里研究所病院肝センター
		徳重 克年	東京女子医科大学消化器内科
作成協力者	坂牧 僚	新潟大学消化器内科学	
	白木 亮	中濃厚生病院消化器内科	
	瀬川 誠	山口大学医学部附属病院漢方診療部	
	高見 太郎	山口大学消化器内科学	
	守屋 圭	奈良県総合医療センター消化器内科	

患者さんご家族のための肝硬変ガイド 2023

2023年11月10日発行

編集 一般財団法人 日本消化器病学会

一般社団法人 日本肝臓学会

©Japanese Society of Gastroenterology, The Japan Society of Hepatology, 2023