



2021年4月1日放送

肝硬変診療ガイドライン 2020 を踏まえて

山形大学 消化器内科学
教授 上野 義之

昨年肝硬変の診療ガイドラインが5年ぶりに改訂されました。今回のガイドラインは日本消化器病学会から発刊された初版から数えると第三版にあたり、今回より日本消化器病学会と日本肝臓学会の二学会からの合同診療ガイドラインとなります。

肝疾患関連死は、我が国においては年間3万人程度おられると推定されており、その多くは肝臓癌です。しかし、肝臓癌の多くは肝硬変を背景としているため、その他の肝不全などを加えると肝硬変による死亡は大きな問題であります。しかも肝臓癌の治療を行なうときには、背景にある肝臓の予備能を考慮することになっているため、肝硬変の状態をコントロールすることは極めて大きな意味があります。

このような背景のもとで今回の改訂は進められてきましたが、前回の5年前の改訂と大きな変化をまずご紹介しておきたいと思えます。まず、基本方針として前回同様にエビデンスに基づく科学的根拠をできるだけ明確にして、そのエビデンスの質と強度によって推奨程度を定めましたが、できるだけ前回策定後に明らかになった根拠を採用し、また現在世界的に使用されている海外のガイドラインともできるだけ考え方や基準と同一にしています。すなわち、グローバルな基準をできるだけ採用することにより、我が国の臨床医の先生方も海外のものとの類似性や相違点を理解しやすいものとしています。もちろん、我が国固有の背景に由来するものも整理していますが、その背景をできるだけ本文に解説して彼我の違いを明確にする努力をしています。また体裁としてもいくつかの臨床クエスチョンについては、すでに根拠や推奨が一般的な診療として定着しているものをバックグラウンドクエスチョンとして整理しています。これについては、新しいエビデンスを求めるものでなく、一般的に実施すべきものであると理解して良いと思えます。

さて今回の改訂で大きな変化についてこれから概説したいと思います。

まず、ウイルス性肝疾患に由来する肝硬変に対する原因療法、すなわち抗ウイルス療法についてご紹介したいと思います。5年前の前版のガイドラインでは、C型肝炎に対する治療薬はインターフェロンを用いたものしか存在しておりませんでした。しかし、この5年間に肝硬変症に対しても経口薬での抗C型肝炎治療が可能となっており、しかも従前のインターフェロンを基本薬とした治療法に比べて、有効率も極めて高い、しかも副作用も少ない、患者さんの治療中のQOLも妨げない、など非常に優れたものが普及しています。また肝硬変の状態に関しても代償性肝硬変のみならず、非代償性肝硬変にも適用がある治療法が導入されたため、すごく進行した末期肝硬変以外のC型肝炎ウイルスによる肝硬変症については標準治療として積極的に治療を推奨するものとなっています。また、B型肝炎ウイルス感染に由来する肝硬変に対する抗ウイルス療法についても、できるだけ長期に用いても変異ウイルスの出現を生じにくい、しかも長期の安全性に優れた治療薬を用いるように改訂されました。

またサルコペニアという全身の筋肉量が減少していく合併症についても、その概念も紹介しています。その過程で重要となる栄養評価と栄養療法についても紹介しています。前回のもので非蛋白呼吸商といった特殊な検査を用いたものを紹介していましたが、今回の改訂では一般臨床で計測しやすいパラメーターを用いて栄養状態の評価をしやすいものに改訂しています。

また、肝硬変の合併症についても肝性腹水、肝性脳症という頻度の高い合併症に対する治療を改訂すると同時に、門脈血栓症、門脈性肺高血圧症といった新しい合併症についても触れています。同様にそう痒症や、筋けいれん・こむら返りといったQOLを損ねる合併症についても記載しています。このうち代表的な内容として肝性腹水と肝性脳症について今日はこちらをご紹介します。

まず、肝性腹水についてお話ししたいと思います。腹水は非代償性肝硬変症の代表的な合併症ですが、従前の肝性腹水に対する治療方針と異なるものとして、「腎保護」の考え方を明確に打ち出している点が特長として挙げられると思います。すなわち、腹水が貯留したあと、これまでは既存の利尿薬、その代表的な薬剤として抗アルドステロン薬とループ利尿薬がありますが、その薬剤用量を腹水の量に応じて上げるものがこれまでのガイドラインの考え方でした。しかし、これらの薬剤、とりわけループ利尿薬の量を増やしてしまうと、腎機能悪化をかえって来たしてしまうことが多く、その場合長期的な患者さんの予後は悪くなるという結果を避ける必要があることを明確に記載しています。すなわち、むやみに既存の利尿薬を増量するのではなく、日本では保険適用となっているトルパブタンを使用するなどしてできるだけ腎臓に負担のかけない治療選択をするように記載されているわけですね。その意味ではアルブミン補充や、難治性の腹水に関しては大量腹水穿刺や、腹水濃縮還元療法などもその立ち位置を治療アルゴリズムに紹介しています。是非この「腎保護」

の考え方については、一般臨床の先生方にもご理解を深めていただきたいと思います。

また、肝性脳症についても今回の改訂ポイントを紹介したいと思います。まず、肝性脳症の基本的な治療薬として、ラクツロース・ラクチトールなどの合成二糖類を第一選択薬として紹介しています。これについては、確立した考え方として定着しているということでバックグラウンドクエスチョンに移行しています。さらに前回のガイドラインでは弱い推奨にとどまっていた腸管非吸収性抗菌薬についてはエビデンスレベルの高い強い推奨をもって基本的な治療として行なうように改訂しています。この背景としては腸管非吸収性抗菌薬が前回のガイドライン作成時には実臨床で用いることが我が国ではできなかったということがあります。しかし、この5年間に日本からも海外からもこの治療薬リファキシミンの有効性と安全性、しかも長期の成績も蓄積してきたことが評価され、今回の強い推奨となったわけです。前述の合成二糖類と非吸収性抗菌薬との直接比較試験についてはまだ十分な根拠はないために、今のところどちらも大切な基本薬として紹介していますが、世界のガイドラインを参照しても現状では今回の日本の改訂ガイドラインに近い記載となっています。したがってこの優越については結論が出るのはもう少し先になると思います。また前回のガイドラインでは推奨レベルがついていなかった亜鉛製剤とカルニチン製剤の投与についても今回のガイドラインでは改訂されています。いずれの治療薬も我が国を含めて有効性や安全性についての報告がなされていますが、未だに強いレベルのエビデンス、と確信できないということで弱い推奨にとどまっています。これらについても今後の臨床研究の結果を待ちたいと思います。さらに「不顕性肝性脳症についても治療をすべきか」という点についても、新規のクリニカルクエスチョンとして紹介していますが、海外のガイドライン同様にルーティンで全ての不顕性肝性脳症に対して治療を導入するというのではなく、あくまでも個々の症例ベースでリスクを勘案した上で肝性脳症の予防治療を考える、という書き方になっています。ここでいうリスクとは背景肝の悪化による新規の肝性脳症発症を主に念頭に置いています。患者さんが自動車運転などを行っている場合に考慮すべき社会的リスクについても今後は考慮すべき論点だと思います。認知症の運転ドライバーについては、社会的にも制限が受け入れられています。肝性脳症のような潜在的なリスクについてはまだ社会的なコンセンサスを得ていないのが現状だと思います。

このようにまだまだ解決していない、すなわち将来の臨床研究によって結論が期待されるものについては今回の改訂ガイドラインではフューチャーリサーチクエスチョンとして、その考え方を整理したものを紹介しています。代表的なものに、アルコール性肝硬変症における「ハームリダクション」の概念があります。これまで、アルコール性肝硬変症に対しては「禁酒」が唯一の治療法として紹介されていましたが、アルコール量の「総量」を減らすことによりアルコール性肝硬変症のさまざまな合併症を含めた予後の改善を図る、ということが欧米から近年報告されています。これについては、まだ我が国では長期的な成績や課題が整理されていないとして、フューチャーリサーチクエスチョンとしています。また、腸

内細菌のトピックについてもまだ結論が出ていない項目が多いのが今回の作成時での考え方です。

このように前回のガイドラインと比べて今回の肝硬変診療ガイドライン 2020 ではいくつかの大きなトピックについてさまざまな変更がなされています。今後も 5 年ごとに刊行物としての改訂を行ないますが、大きな変化についてはネット上で改訂を発信する予定です。皆様にも注目していただき、日々の臨床に生かしていただければと思います。