

デルタクリニック平成24年 第1回 勉強会

「肝硬変 (1)」

平成24年3月17日(土)午後2時～4時

<肝硬変とは>

肝臓が再生結節(偽小葉)と線維性隔壁により、びまん性に置換された病変である。
肝硬変は全ての進行性慢性肝疾患の終末像であり、肝機能低下と門脈圧亢進をしめす。

<肝硬変の病因>

- 1、ウイルス性: HBV 20%, HCV 65%
- 2、アルコール 10%
- 3、その他: 5%

原発性胆汁性肝硬変、日本住血吸虫症、心臓性肝硬変
ウイルソン病、自己免疫性肝炎、ヘモクロマトーシス、
続発性胆汁性肝硬変、薬物性肝硬変、
栄養障害(NASH、低栄養、過栄養)
原因不明の肝硬変もある。

<門脈圧亢進>

門脈は 胃・腸・脾臓・脾臓・胆嚢からの血液を肝臓に運ぶ血管であり、肝細胞の周辺を
取り巻くように分布した後、肝静脈血から大循環系に流入する。
肝硬変になると、肝臓に流れる門脈血液量が減少するため門脈圧が上昇し、肝臓を経ず、
直接大循環系に流入するようになる。
これを側副血行路と呼ぶ。(食道静脈瘤、脾腫など)

<肝硬変の症状>

1. 自覚症状 : 特徴的なものはないが
全身倦怠感、腹部膨満感、食欲不振、体重減少などの不定愁訴。
2. 他覚症状 :
 - 1) 肝右葉萎縮と肝左葉の代償性腫大
 - 2) 内分泌失調: 顔面毛細血管の拡張、手掌紅斑、くも状血管腫、体毛減少
性欲減退、睾丸萎縮、女性化乳房(男性)、月経異常、ニキビ(女性)
 - 3) 肝機能低下・門脈圧亢進: 黄疸、鼻出血、消化管出血、腹水、浮腫、脾腫
腎不全、腹部静脈怒張、痔、肝性脳症

高度の肝機能障害と門脈圧亢進によって生じる黄疸、腹水、神経症状(肝性脳症)、
腎不全、出血傾向、などを伴う病態を肝不全と呼ぶ。

<肝性脳症>

ステージ	精神症状	参考事項
I	睡眠-覚醒リズムの逆転、多幸気分、時に抑うつ状態、だらしなく、気に止めない態度。	retrospectiveにしか判定できない場合が多い。
II	指南力(時、場所)障害、物を取り違える、異常行動(例;お金を撒く、化粧品を捨てる)、時に傾眠傾向、無礼な言動があったりするが医師の指示に従う態度を見せる。	興奮状態がない、尿・便失禁ない、羽ばたき振戦あり。
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度を見せる。嗜眠状態(ほとんど眠っている)。外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、または従えない(簡単な命令には応じうる)	羽ばたき振戦あり、(患者の協力が得られる場合)指南力は高度に障害。
IV	昏睡(完全な意識の消失)、痛み刺激に反応する。	刺激に対して払いのける動作、顔をしかめる等が見られる。
V	深昏睡、痛み刺激にも全く反応しない。	

<肝硬変の臨床分類>

1. 非代償性 : 黄疸、腹水、消化管出血、意識障害をなどの肝不全症状を伴うもの。
2. 代償性 : 上記症状を伴わないもの。

<肝硬変の検査成績>

1. 血液一般検査 : 貧血、白血球減少、血小板減少
2. 肝機能検査 : ビリルビンの上昇、ICGの遅延、総胆汁酸の上昇、アルブミンの減少、AST・ALTの上昇、フィシャー比の低下、アンモニアの上昇、総コレステロールの低下、プロトロンビン(ヘパプラスチン)活性の低下、繊維化マーカー(ヒアルロン酸・IV型コラーゲン・IV型コラーゲン7S・PIIIp)の上昇
3. 画像診断 : 超音波、CT (正常肝;肝内のエコー像は均一で、辺縁は鋭で血管がよく見)(肝硬変;右葉萎縮と左葉の代償性腫大、肝内脈管不明瞭、肝表面凹凸、肝辺縁の鈍化)
MRI、血管造影、腹腔鏡

<主な肝不全症状の原因>

1. 肝機能の低下 : 凝固たんぱくの減少、分岐鎖アミノ酸の減少(芳香族アミノ酸の増加)
アンモニアの増加、アルブミンの減少、
2. 門脈圧の亢進 : 脾機能亢進(血小板の減少)、側副血行路の形成

<肝硬変における栄養障害 (三大栄養素)>

1. たんぱく質 : アルブミン合成能の低下による膠質浸透圧の低下と門脈圧亢進により浮腫や腹水をきたす。
アンモニア処理能の低下とアミノ酸代謝異常により、肝性脳症を引き起こす
2. 糖質 : グリコーゲンの貯蔵の低下により、エネルギー源が不足する。
インスリンの働きが减弱し、インスリン抵抗性となる。(HOMA-Rの上昇)
* 2.5以上はインスリン抵抗性
3. 脂質 : コレステロール・胆汁酸の合成低下により、細胞膜の危弱化や脂質の消化吸収能が低下。

<肝予備能検査>

蛋白代謝 : アルブミン、コリンエステラーゼ、アンモニア、アミノ酸、
プロトロンビン(Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ) 活性、
ヘパプラスチン(Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ) テスト

糖質代謝 : 血糖、インスリン、HOMA-R

脂質代謝 : HDLコレステロール、LDLコレステロール、総胆汁酸

<肝硬変における腹水の有無別にみた アルブミン値とコリンエステラーゼ値>

アルブミン3.5 g/dl以下、コリンエステラーゼ150 IU/L 以下では腹水が溜まりやすい。

<肝硬変とアンモニア値、フィッシャー比>

重症の肝硬変では、たんぱく質摂取によって、腸管で発生したアンモニアの肝臓での処理能力が低下するために、血中アンモニアが上昇する。

加えて肝細胞で代謝される芳香族アミノ酸(AAA; フェニールアラニン、チロシン)が高値となり、骨格筋で代謝される分岐鎖アミノ酸(BCAA; バリン、ロイシン、イソロイシン)が低下すると(フィッシャー比; BCAA/AAAの低下)肝性脳症を発症する。

＜肝硬変における肝性脳症の有無別にみた アンモニアとフィッシャー比＞

フィッシャー比 1以下、アンモニア値 200以上で肝性脳症多い。

＜インスリン抵抗性＞

肝臓の糖質代謝は、インスリンに依存している。インスリンは糖質の肝細胞への取り込みやグリコーゲンの合成及び分解を促進する。(インスリンシグナル伝達経路)

肝硬変ではインスリンシグナル伝達系に障害が生じ、インスリンの働きが低下してインスリン抵抗性となる。インスリン抵抗性の指標はHOMA-Rで表される。

$$\begin{aligned} * \quad \text{HOMA-R; } & \text{空腹時血糖} \times \text{空腹時インスリン} \div 405 = 1.6 \text{以下 正常} \\ & 2.5 \text{以上はインスリン抵抗性} \end{aligned}$$

＜C型肝炎における肝癌 メカニズム＞

C型肝炎では、発癌にインスリン抵抗性や肝内鉄の増加が密接に関与することが明らかにされている。

＜肝臓における脂質代謝＞

肝臓はコレステロールを合成し、リポ蛋白(LDLコレステロール、HDLコレステロールなど)として血中に分泌し、全身の細胞膜構成脂質となっている。余剰の脂質は肝臓へと戻り循環している。

一方、胆汁酸に変換し胆管を経て小腸に排出され、食物由来の脂質の消化吸収を行なった後、腸肝循環する。

糖質からのエネルギーが欠乏すると、脂質がエネルギー源になる。

※ 肝硬変における血清コレステロール値は 慢性肝炎に比べ低値になっている。

＜肝硬変の死因＞

1. 慢性肝不全 約 10 %
2. 消化管出血 約 10 %
3. 肝細胞癌 約 80 %

＜まとめ＞

肝硬変は全ての進行性慢性肝疾患の終末像である。肝硬変になると肝不全や肝細胞癌を高率に合併する。

肝細胞障害の程度、肝病変の進展度を把握し、肝代謝(予備)能を評価することが重要。

※ 次回は「肝硬変2(治療)」についてお話する予定。

<参加者質疑応答>

Q1. 門脈圧亢進症かを調べる血液検査はあるか。

A1. 血液検査ではわからない。指標として血小板が低値を示すと脾臓が腫れている、という予測はできるが、血小板減少性紫斑病など他の疾患の可能性もある。
CT、エコーなどの画像診断を行う事が必要。

Q2. 高蛋白、低鉄食で一番いいものは？

A2. 鉄分の少ないタンパク質(とうふ・ささみなど)がよい。

Q3. お腹がすく、何を食べれば良いか？

A3. 腹8分目、お腹がすいているのは健康な証拠。

Q4. 癌になりやすい人はいるか？

A4. 家族性、栄養代謝が関係していることが明らかにされている。
毒(アルコール・サプリメント)をとらないことが大切。

B型: 癌遺伝子が分かっている

C型: 癌遺伝子が分からないが、インスリン抵抗性が密接に関係することが明らかにされている。

Q5. 母子感染について知りたい。

A5. C型の母子感染はB型に比べると少ないが、C型でも母子感染はある。(約10%)

C型は感染しても小児での発症は少ない。

治療が進んであと10年位で治療法が確立すると予測。

B型は感染すると若く発症することが多い。早く検診などの注意を促す。

赤ちゃんにワクチン接種をして母子感染を予防する。