

Clinical Question 2015/3/30  
JHospitalist Network

# 肝性脳症の診断と治療

東京医療センター 総合内科 レジデント 水野綾  
監修 スタッフ 森川日出男 山田康博

分野: 消化器  
領域: 診断・治療

# 症例 80歳女性

## ※現病歴

数日前から亡くなった夫が立っていると大声を出したり、夜間徘徊が目立つようになった。

受診当日朝、自室で倒れているところを発見され、救急搬送となった。

※既往歴：C型慢性肝炎

※内服：緩下剤

※生活歴：ADL自立、never smoker

## ※経過

- 来院時はJCS 100の意識障害あり。
- 採血でNH<sub>3</sub> 130と高値を認める事から、肝性脳症による意識障害の診断で、BCAA製剤(アミレバン®)点滴を施行。
- 意識レベルの改善を認めた。

# Clinical Question

## Q1. 肝性脳症の診断

- Q. NH<sub>3</sub>高値＝肝性脳症の診断として良いのか？
- Q. 臨床症状と身体所見は？

## Q2. 急性肝性脳症の治療

- Q. BCAA製剤の点滴が第1選択なのだろうか？

# 肝性脳症のガイドライン

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases



## AASLD PRACTICE GUIDELINE

### **Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver**

Hendrik Vilstrup,<sup>1</sup> Piero Amodio,<sup>2</sup> Jasmohan Bajaj,<sup>3,4</sup> Juan Cordoba,<sup>5†</sup> Peter Ferenci,<sup>6</sup> Kevin D. Mullen,<sup>7</sup>  
Karin Weissenborn,<sup>8</sup> and Philip Wong<sup>9</sup>

# 肝性脳症の定義

## *Definition of HE*

*Hepatic encephalopathy is a brain dysfunction caused by liver insufficiency and/or PSS; it manifests as a wide spectrum of neurological or psychiatric abnormalities ranging from subclinical alterations to coma.*

**(Hepatology. 2014;60:715-735)**

肝不全もしくは門脈全身シャント障害による脳機能障害

# Q1.NH3高値＝肝性脳症？

UpToDate®

## Hepatic encephalopathy in adults: Clinical manifestations and diagnosis

- NH3は主に肝で代謝
- 代謝されないNH3が蓄積される事による神経毒性で症状が出現
- NH3は肝性脳症の原因ではある
- NH3が上昇する病態は他にもある
- 診断には使えない 除外にもならない

## Differential diagnosis of hyperammonemia

	高アンモニア血症をきたす病態
Reye's syndrome	
Gastrointestinal bleeding	
Renal disease	
Urinary tract infection with a urease-producing organism (eg <i>Proteus mirabilis</i> )	
Ureterosigmoidostomy	・上部消化管出血
Shock	・ショック
Severe muscle exertion/heavy exercise	・尿素サイクル障害
Cigarette smoking	・腎障害
Transient hyperammonemia in newborns	・ウレアーゼ産生菌による尿路感染症
Certain inborn errors of metabolism (urea cycle defects and organic acidurias)	
Any cause of porto-systemic shunting of blood	・門脈全身シャント
Parenteral nutrition	・激しい運動
After high-dose chemotherapy	・喫煙者
Drugs such as:	・静脈栄養
Valproic acid	・サリチル酸中毒
Barbiturates	・バルプロ酸
Narcotics	・利尿剤
Diuretics	
Alcohol	
Salicylate intoxication	

※抜粋



# Q1.NH3高値＝肝性脳症？

JAMA Diagnostic Test Interpretation

## Serum Ammonia Level for the Evaluation of Hepatic Encephalopathy (JAMA 2014;6:634)

- 肝性脳症のスクリーニング、評価にもならない
- 急性肝障害におけるNH3測定は重症度や脳浮腫と相関しているかもしれない。
- 慢性肝障害で定期的にNH3を測るエビデンスなし
- 肝性脳症の治療経過フォローでNH3測定も意味なし

# Answer.

## NH3高値≠肝性脳症

- NH3は診断の一助
- NH3のみでは診断にならない
- 低値でも除外できない
- 診断には結局・・・  
丁寧な問診と診察が重要

# 肝性脳症の臨床症状

- 精神症状

意識：自発性低下、日中傾眠、動作緩慢

知能：構成失行

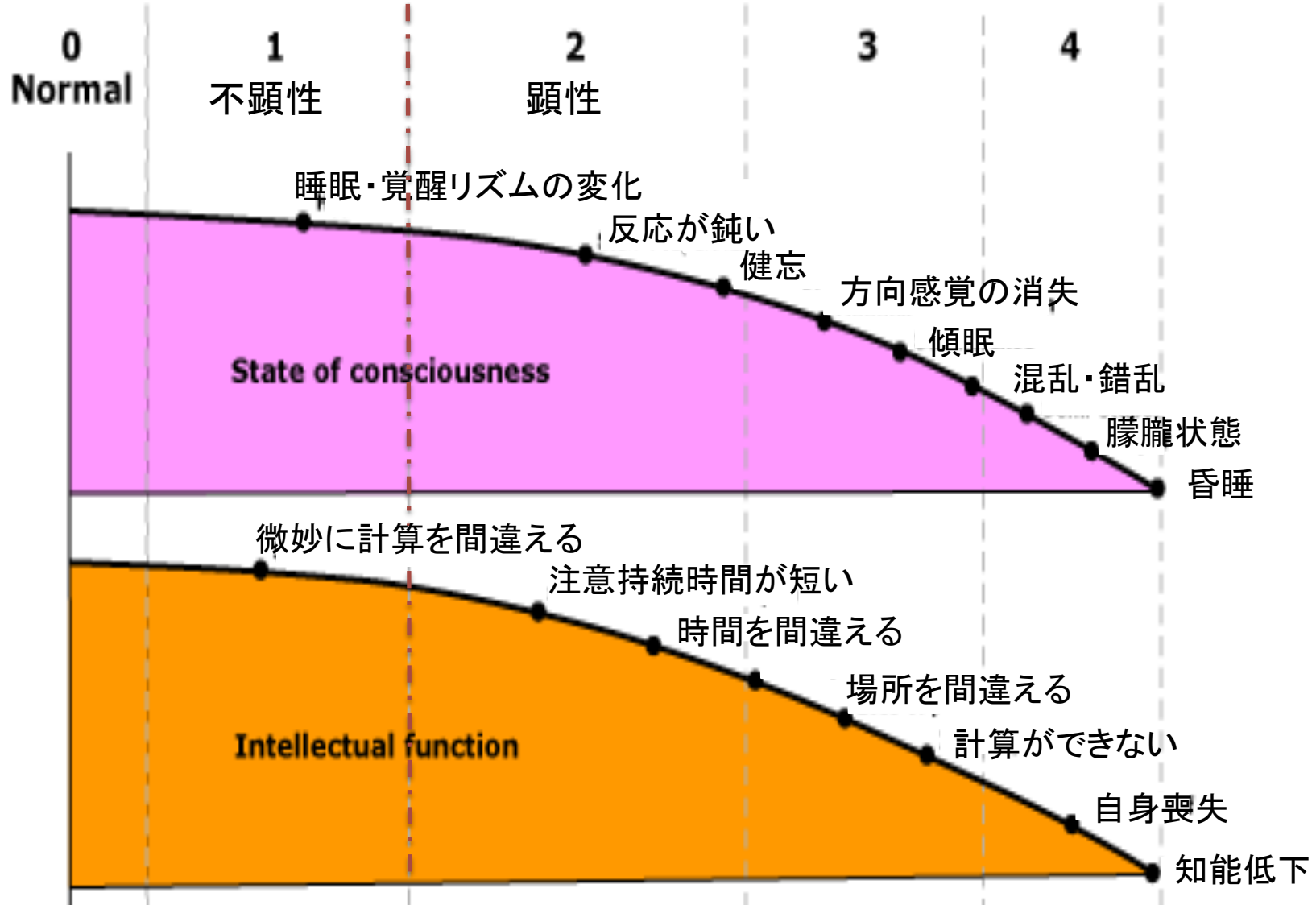
性格：イライラ・子供っぽい、無関心

- 神経症状

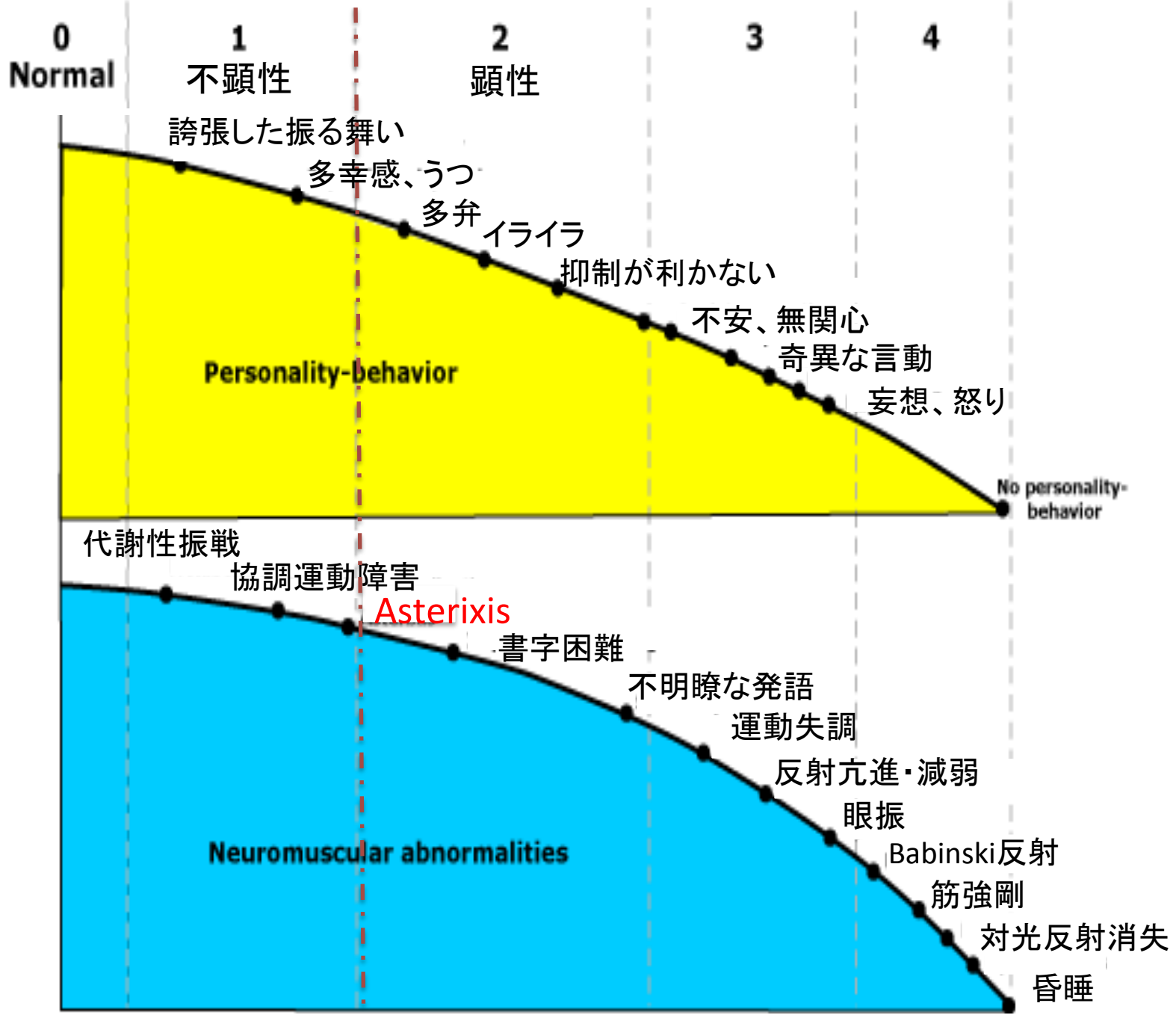
運動：筋強剛、振戦、asterixis

反射：初期は反射亢進、昏睡になると消失

# 肝性脳症の昏睡度



\* 精神症状や神経所見は刻一刻と変化する



# 肝性昏睡の分類

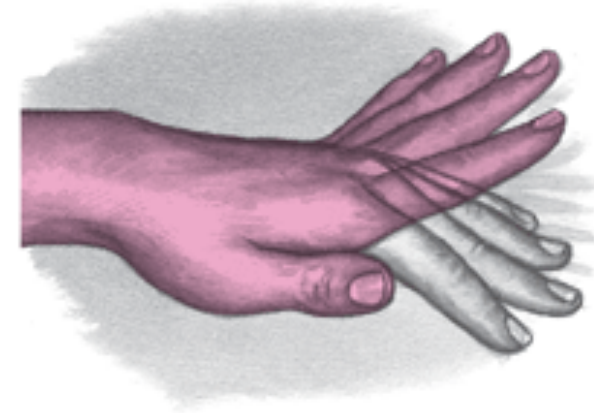
WHC INCLUDING MHE	ISHEN	臨床症状	示唆する所見
正常		肝性脳症を示唆する所見なし	検査正常
minimal	不顕性	精神検査ではわずかな異常あり	精神状態、神経学的所見に異常
Grade I	顕性	多幸感、うつ、睡眠障害	すこし時間や場所がわからない
Grade II		<b>Asterexis</b> 、失行、性格変化	時間がわからない
Grade III		錯乱、傾眠	場所がわからない
Grade IV		昏睡	痛み刺激にも反応しない

WHC: West Haven Criteria

ISEN: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism

# Asterixisとは??

- Asterixis=固定姿勢保持困難
- 両上肢を水平挙上させ、両手関節を伸展位に保持させた際の間歇的かつ不規則な脱力
- その様子が羽ばたいている様に見える事から言われていたflapping tremorと同義
- Asterixis出現したら、  
顕性の肝性脳症



# 他の意識障害との除外診断

**Table 4. Differential Diagnosis of HE**

---

*Overt HE or acute confusional state*

Diabetic (hypoglycemia, ketoacidosis, hyperosmolar, lactate acidosis)

Alcohol (intoxication, withdrawal, Wernicke)

Drugs (benzodiazepines, neuroleptics, opioids)

Neuroinfections

Electrolyte disorders (hyponatremia and hypercalcemia)

Nonconvulsive epilepsy

Psychiatric disorders

Intracranial bleeding and stroke

Severe medical stress (organ failure and inflammation)

*Other presentations*

Dementia (primary and secondary)

Brain lesions (traumatic, neoplasms, normal pressure hydrocephalus)

Obstructive sleep apnea

---

Hyponatremia and sepsis can both produce encephalopathy *per se* and precipitate HE by interactions with the pathophysiological mechanisms. In end-stage liver disease, uremic encephalopathy and HE may overlap.



# 検査は鑑別診断次第

採血：電解質・血糖・肝機能・腎機能・NH<sub>3</sub>・アルコール

検尿：尿路感染症

胸部レントゲン：肺炎

腹部超音波：肝形態評価・腹水・胆道系感染

各種培養検査：感染症

頭部画像検査：外傷・脳卒中

# 肝性脳症の治療

- 基本は誘因の除去と栄養療法

- \* 誘因

- 蛋白質の過剰摂取 → 蛋白制限食
- 静脈瘤破裂や潰瘍からの出血
- 感染症
- 便秘異常 → 便秘コントロール
- 鎮静・鎮痛薬(ベンゾジアゼピン系)の過剰投与
- 利尿剤の過剰投与
- 電解質異常(低Na・K) → 補正

# 肝性脳症の治療

- 薬物療法

- まずはlactuloseかlactitol

- (lactulose 30-40ml/回×2-3回/日、1日2-3回軟便が出る程度)

- 48時間経過しても改善ないならrifaximin追加

- BCAA製剤についても記載あり

**Hepatic encephalopathy in adults: Treatment**

UpToDate®

## Q2. BCAA製剤は第一選択？

- BCAA製剤静注は肝性脳症の精神症状を速やかに改善させるというmeta analysisあり

Critical evaluation of the role of branched chain amino acids in liver disease .

*Recent Advances in Hepatology, Thomas JC, Jones EA (Eds), Churchill Livingstone, New York 1986. p.137.*

- 日本消化器学会ではevidence level IV

# **Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy (Review)**

Cochrane database 2015

P:急性・慢性肝性脳症の合計827人

I:BCAA製剤静注か経口投与

C:lactuloseか抗菌薬か窒素同量含量製剤か

(AASLD guideline記載の治療法)

O:急性肝性脳症への有用性、死亡率、

QOL(嘔吐など)、副作用

T:16RCTによるSystematic review

- BCAA製剤静注は急性肝性脳症の神経症状に対して有用 (RR 0.73, 95%CI 0.61 to 0.88)

※但し、過去のRCTは規模が小さかったり、studyによっては死亡率を増やしたという結果も出ている。

BCAA製剤 VS 既存の治療(lactuloseやrifamixin)の直接比較がないため、現時点では推奨度は低い。

- 死亡率は有意差なし
- QOL(嘔吐などの症状)、副作用も有意差なし

Answer.

BCAA製剤はfirst choiceではない

- 肝性脳症の治療の原則は、  
誘因の除去
- 薬物療法のfirst choiceは  
lactuloseかlactitol
- BCAA製剤は効果があるかも??  
➡現時点ではcontroversial

# Take home message

- \* 肝性脳症の診断や除外をNH<sub>3</sub>のみで行ってはいけない
- \* 診断には詳細な病歴と身体所見が大事
- \* 急性期治療にlactuloseを