

clinical question 2015年12月14日  
J Hospitalist Network

# 肝硬変による 難治性腹水の治療

筑波総合診療グループ

筑波メディカルセンター病院 総合診療科

作成者：高橋弘樹

監修：廣瀬由美



GP team  
TSUKUBA

分野：消化器  
テーマ：治療

# 症例：66歳 女性

## 【現病歴】

61歳時から原発性胆汁性肝硬変のため消化器内科通院中。64歳時から肝性脳症、大量腹水貯留で複数回入院歴あり。ここ半年で2回腹部膨満のため腹水穿刺排液を施行されており、その頻度は増加してきている。今回も数日前から腹部膨満感、食欲不振、労作時呼吸困難感をきたして受診した。肝硬変に伴う腹水の増悪と診断された。

## 【既往歴】

61歳 原発性胆汁性肝硬変、食道静脈瘤（硬化療法後）

## 【内服薬】

ウルソ<sup>®</sup>、グリチロン<sup>®</sup>、モニラック<sup>®</sup>、アミノレバン<sup>®</sup>、ネキシウム<sup>®</sup>  
ラシックス<sup>®</sup> (40mg/day)、アルダクトンA<sup>®</sup> (100mg/day)

## 【現症】

意識清明、BT 36.5°C、PR 80bpm、BP 102/70 mmHg、RR 18/min  
腹部は著明に膨満・緊満している。圧痛なし。羽ばたき振戦なし。

# 検査所見

## 【血液検査所見】

WBC	5200	/ $\mu$ L	Na	134	mEq/L
Hb	11.1	g/dL	Cl	97	mEq/L
Plt	$8.9 \times 10^4$	/ $\mu$ L	K	3.7	mEq/L
PT	16.2	sec	GOT	40	IU/L
	57.2	%	GPT	14	IU/L
APTT	44.8	sec	$\gamma$ GTP	14	IU/L
TP	7.2	g/dL	ALP	358	IU/L
Alb	2.2	g/dL	LDH	282	IU/L
BUN	16	mg/dL	T-Bil	2.2	mg/dL
Cre	0.63	mg/dL	NH3	61	$\mu$ g/dL

## 【腹水検査所見】

細胞数	50	/ $\mu$ L	LDH	51	mg/dL
(リンパ球	80	% )	糖	131	mg/dL
TP	1.1	g/dL	培養	陰性	
Alb	0.4	g/dL	細胞診	Class1 × 3	

→ 漏出性腹水。 Serum Ascites Albumin Gradient 1.8 >1.1 → 門脈圧亢進あり。

# Clinical Question

肝硬変患者において、

Q1. 腹水貯留に対する

Initial therapy は何が適切か？

Q2. 難治性腹水に対する治療は

何があるか？ 適応はどうか？

主な参考文献：

UpToDate®

Ascites in adults with cirrhosis: Initial therapy

Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites

AMERICAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF LIVER DISEASES



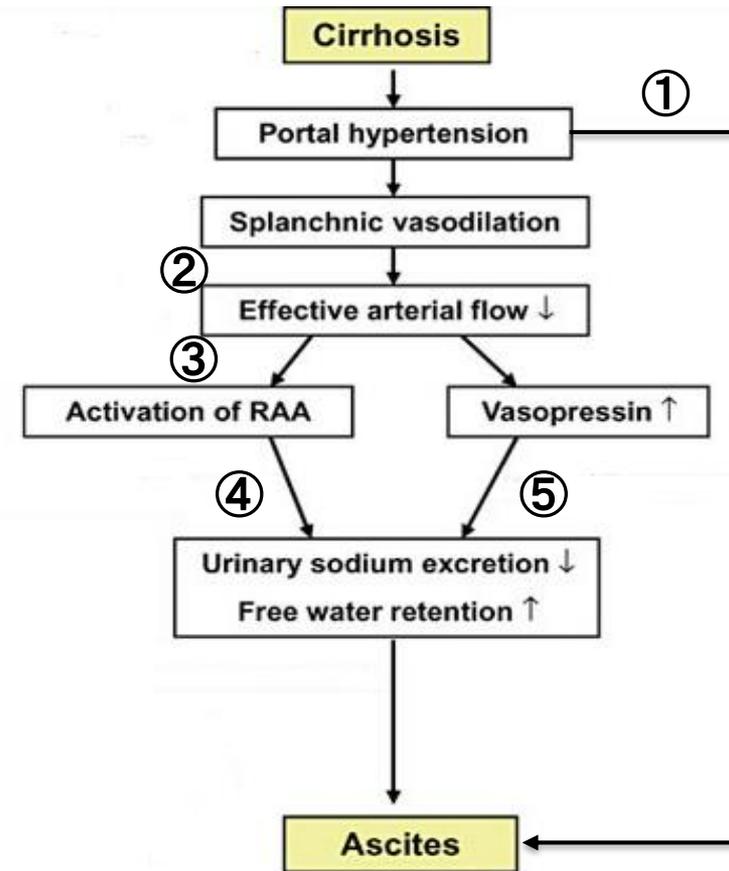
PRACTICE GUIDELINE

Management of Adult Patients  
with Ascites Due to Cirrhosis:  
Update 2012

注)今回用いた引用文献の多くは、肝硬変の原因疾患は問わず肝硬変全体としてアウトカムを検討しており、本CQにおいても肝硬変の原因疾患は問わないこととする。

# 【肝硬変による腹水の病態生理】

- ① 類洞内静水圧、門脈圧の亢進により、腹水が出現。
- ② 加えてNOなど血管拡張因子の分泌が亢進。末梢血管拡張により、有効循環血漿量が低下する。
- ③ これに対し神経体液性の代償反応が惹起されるが、特にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が著しく亢進。
- ④ 腎血流は低下し、尿細管からのNa・水の再吸収が促進される。Na・水の排泄は低下し、体液が貯留する。
- ⑤ さらにADH分泌も亢進し水が貯留。



⇒腹水の増悪をきたす。

# 【 Q1. Initial therapyは何が適切か？ 】

- ✓ 塩分制限
- ✓ 利尿薬
- ✓ 中止すべき薬剤

# 【 Initial therapy : 塩分制限】

Na摂取量が排泄量を上回ると体液貯留、即ち腹水増悪に繋がる。Na排泄の低下している肝硬変患者では、通常より厳格な塩分摂取制限が必要である。

- Na 88mEq/day (Na 2000mg/day $\equiv$ NaCl 5g/day) 以下の制限により、10%の症例で負のナトリウムバランスを達成できる。

• Medical treatment of ascites in cirrhosis. J Hepatol 1993;17(Suppl 2):S4-9

- 塩分制限により、利尿薬の投与量減少、腹水の早期減少、入院期間の短縮が得られる。

• Salt or no salt in the treatment ascites : a randomized study. Gut 1986;27:705-709

# 【 Initial therapy: 利尿薬】

尿からのNa排泄を促すため利尿薬を使用する。

- 利尿薬の第1選択は抗アルドステロン薬である**スピロノラクトン**。
- 併用として**フロセミド**も勧められる。

スピロノラクトン 100mg + フロセミド 40mg から開始が望ましい。  
最大スピロノラクトン 400mg + フロセミド 160mg まで増量可能。  
しかし、それまでに合併症（低Na血症や肝性脳症など）を起し  
増量困難な例も多い。

• Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. Gastroenterol 1983;84:961-8

• Diuresis in the ascitic patient: a randomized controlled trial of three regimens. J Clin Gastroenterol 1981;3 Suppl 1:73

## 本邦においては・・・

スピロノラクトンの少量投与から開始して、効果がなければフロセミドを併用し、両者を静注投与に切り替えて増量する方法が一般的である。利尿薬使用量の上限は確定していないが、スピロノラクトン150～200mg、フロセミド120mgあたりが妥当と考えられる。  
(日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン2012より)

# 【Initial therapy: 中止すべき薬剤】

- **NSAIDs**: 腎血流低下をきたし、利尿薬への反応性も低下する。
  - Renal function abnormalities, prostaglandins, and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis with ascites. An overview with emphasis on pathogenesis. Am J Med 1986; 81:104
- **降圧薬**: 肝硬変患者の多くは血圧低下傾向にあり、低血圧は生命予後を悪化させる。薬剤による過度の降圧は避けるべき。
  - Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. Gastroenterology. 1988 Feb;94(2):482-7.

## 特に下記の2薬剤

**β遮断薬**: 食道静脈瘤の出血は防ぐが、難治性腹水を伴う肝硬変患者の生存率を悪化させる。

- Deleterious effects of beta blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. Hepatology 2010;52:1017

**ACE-I, ARB**: 腹水を伴う肝硬変患者ではRAA系が過亢進となっており、これらの使用は妥当のようにも思われるが、実際には使用により過度の血圧低下や腎機能低下を来すことが多く、使用は控えることが推奨される。

- Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Disease Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 Hepatology 2013 ;57:1651

# 難治性腹水

## 【定義】

- 適切な塩分摂取制限と、利尿薬投与によっても改善されない腹水貯留。
- 腹水の穿刺排液を行っても、すぐに再貯留してしまう。
- NSAIDsの使用がないことが条件。

# 【Q2. 難治性腹水の治療・適応は？】

- ✓ 穿刺排液
- ✓ 内科的治療
- ✓ 外科的治療

# 【難治性腹水の治療：穿刺排液】

腹水貯留による膨満感や呼吸困難感を改善する。

- 穿刺後の循環動態の悪化等が懸念されてきたが、大量の穿刺排液でも安全性は高いとされている。

4～6L/日の穿刺排液(毎日40gのアルブミン補充あり)を繰り返して全量排液した群と、利尿薬群とのRCTでは、穿刺排液群で(肝性脳症を主とした)合併症が少なく、生存率に差はなかった。穿刺排液後の心・腎・肝機能も変化はみられなかった。

• Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. Gastroenterology.1987 Aug;93(2):234-41.

- 穿刺の量は、**2週間毎に8L**が目安。

(※ $\text{Na} \leq 88\text{mEq/日}$ の塩分制限がなされ、尿中 $\text{Na}$ 排泄が $0\text{mEq}$ 、かつ(血中 $\text{Na}$ 濃度)=(腹水 $\text{Na}$ 濃度)= $130\text{mEq/L}$ と仮定すると、計算上 $\text{Na}$ バランスをマイナスにするためには8L/2週の腹水排液が必要。)

- アルブミン液によるボリューム置換の必要性

→ **5L以下は不要**。それ以上では排液量(L)に対し**6～8g/L**のアルブミン補充が勧められる。

• Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. Am J Gastroenterol. 1997;92(3):394.

• Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. Hepatology. 2012;55(4):1172.

# 【難治性腹水の治療：穿刺排液】

本邦においては・・・

腹水の大量穿刺排液法に有用性はあるが、欧米の報告のようにいきなり全量排液するのではなく、当初は1L程度から初めて徐々に排液量を増やしていくのが望ましい。  
(日本消化器病学会 肝硬変診療ガイドライン2012より)

- 腹水濾過濃縮再静注法

(CART: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy)

- 欧米のガイドラインでは触れられていない。
- 腹水全量排液アルブミン置換と比べ生存率、腹水再発率に有意差なし。但し、副作用として発熱、一過性の血小板、フィブリノーゲンの減少がみられる。また、特発性細菌性腹膜炎が疑われる場合は避けるべき。

• Reinfusion of concentrated ascetic fluid versus total paracentesis ; a randomized prospective trial.

Dig Dis Sci 1997;42:1708-14

- 難治性腹水に対する腹水濾過濃縮再静注法(CART)の現況－特に副作用としての発熱に影響する臨床的因子の解析. 肝胆膵 2003;46:1054-1059

# 内科的治療

- ✓ V2受容体拮抗薬 (Vaptans)
- ✓ ミドドリン

# 【内科的治療：V2受容体拮抗薬（Vaptans）】

腎集合管のバソプレッシンV2受容体に拮抗的に作用することで、水利尿を行う。

- 現時点ではcontroversialだが、難治性腹水に対する治療のオプションとして肯定的な報告も増えてきている。
- 4種のVaptansによるRCTを収集したメタ解析では、腹水の減少に効果を認める一方、副事象や生存率に有意差はなかった。

The treatment of vasopressin V2-receptor antagonists in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Gastroenterol(2015)15:65

- 比較的費用負担は高い。  
(薬価:トルバプタン(サムスカ®)7.5mg 1錠 = 1660.3円)

# 【本邦で利用可能なVaptans:トルバプタン】

- 2013年9月、適応に「肝硬変による体液貯留」が追加された。
- 薬剤性肝障害の報告があり、FDAでは肝疾患患者への投与を推奨していない。

• <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda-docs/label/2013/022275s009lbl.pdf>

- また、肝硬変患者に対する長期的な投与成績の報告は未だなく、有効性・安全性を示す明確なエビデンスは不十分。

→ 近年のretrospectiveな観察研究では、約6ヶ月間以内の観察で難治性腹水の改善効果を示し、肝障害を含め重度の有害事象はみられないとする報告が多い。

• Efficacy of tolvaptan in patients with refractory ascites in a clinical setting. World J Hepatol 2015 Jun 28;7(12):1685-93

• Clinical Efficacy of Tolvaptan for treatment of refractory ascites in liver cirrhosis patients. World J Hepatol 2014 August 28;20(32):11400-05

今後前向きな研究報告が待たれる

# 【内科的治療:ミドドリン】

肝硬変患者は血圧の低い傾向にあり、MAPを上昇させ腎血流が増加することで、腹水の改善に寄与すると考えられる。

- (塩分制限と利尿薬による)標準治療単独群と、ミドドリン追加群とのRandomized pilot studyでは、腹水のコントロール、生命予後においてミドドリン追加群の優越性が示された。
  - Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. J Hepatol. 2012 Feb;56(2):348-54. Epub 2011 Jul 13.
- 欧米のガイドラインでは投与が推奨(AASLDではClass IIa, Level B)されており、**内科的治療のオプションとして検討に値する。ただし国内では保険適応がない。**

# 外科的治療

- ✓ TIPS ( Transjuglar intrahepatic portosystemic stent-shunt )
- ✓ PV (pritoneovenous) シヤント
- ✓ 肝移植

# 【外科的治療:TIPS】

Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt

肝内に門脈-肝静脈のシャントを形成する血管内治療。

＜適応基準(American Association for the Study of Liver Diseasesによる)＞

- ・ 頻回の穿刺排液でも症状が改善しない患者にのみ適応
- ・ Child-Pugh AまたはB
- ・ MELD score < 18
- ・ 65歳以下
- ・ 介護者の存在
- ・ 心機能正常(EF > 60%)
- ・ 重度の肝性脳症や中枢神経疾患の既往がない

穿刺排液との比較では、TIPSは腹水貯留による症状の再燃を減少させ(89% VS 43%)、非肝移植生存率は高かった。(36ヶ月で29% VS 39%)

一方、肝性脳症の平均発症回数が上昇(0.6 VS 1.1)した。

※肝性脳症がコントロールできない症例は、シャント閉鎖が可能

Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology. 2007;133(3):825.

→ 適応に当てはまる患者では、専門医への紹介を検討する。

# 【外科的治療：PV shunt】

Peritoneovenous shunt (LeVeen shunt / Denver shunt)

- TIPSに比べ、長期予後やシャント閉塞率などの点で劣る。
- 術後合併症（DIC、敗血症など）も多い。
- そのため、適応となる患者は非常に限られる。  
(TIPSの適応がなく、かつ安全に腹腔穿刺ができない患者)

TIPS versus peritoneovenous shunt in the treatment of medically intractable ascites: a prospective randomised trial  
Ann Surg 2004;239:883

# 【外科的治療：肝移植】

- 唯一の根本的治療。
- 適応判断の目安にはMELDスコアなどが用いられるが、他にも様々な要素から判断する必要性があり、肝硬変の原疾患によっても異なる。
  - 適応の判断は複雑で専門医に委ねるべきと考えられ、本CQでは詳しく触れず、成書に譲る。腹水などの合併症を伴う肝硬変患者では、いずれのセッティングでも一度専門医への受診を勧めるべきと考える。
- 肝移植を行うとしても、**長期の待機時間**を要するため、それまで前述した他の治療を並行して行う必要がある。

# 今回の症例では・・・

- 塩分制限と利尿薬（スピロラクトン、フロセミド）の使用によっても再貯留してしまう**難治性腹水と判断**した。
- これまで数ヶ月に一回穿刺排液を行ってきたが、**より頻回な穿刺排液**が必要となった。単回の排液量は5L以下に留めた。  
今後より大量の腹水排液＋アルブミン置換も検討する。
- 内科的治療のオプションとして**トルバプタン**を提示。明確な効果が保証されていないことや、費用負担について**インフォームドコンセント**を得たうえで、トルバプタンの投与を開始した。
- MELD Score 15点だが、Child-Pugh C であり、TIPSの適応はないと判断した。

# Take Home Message

- 難治性腹水に対しては、**穿刺排液**を行いつつ、**V2受容体拮抗薬**および**ミドドリン**の投与を検討してよい(保険適応はトルバプタンのみ)。
- 穿刺排液が頻回となり、QOLが著しく障害されている患者では専門医とともに**TIPS**、**肝移植**などの外科的療法を検討する。