



当院における非代償性肝硬変による肝性脳症に対するリファキシミンの治療効果と QOL に与える効果

京都第一赤十字病院 消化器内科*

西村 健／藤井秀樹／植原知暉／土井はるな／黄 哲久／村上瑛基／
安田知代／中野貴博／石破 博／稲田 裕／中津川善和／山田真也／
戸祭直也／佐藤秀樹／奥山祐右／木村浩之

● 要旨

肝性脳症は患者の生活の質 (quality of life : QOL) を著しく低下させるとともに肝硬変症の予後不良因子として知られ、その改善と再発を予防することが重要である。肝性脳症の起因物質であるアンモニアの腸内細菌からの産生を抑えるため 2016 年にリファキシミンが日本において承認された。リファキシミンの実臨床における有効性と QOL 改善効果について単一施設での検討を行った。リファキシミンを処方し、その投与前後半年の経過が追える 29 例を検討した。短期効果をリファキシミン単独追加群で検討すると開始前、開始後 1 回目 (中央値 14 日) でアンモニア値 131 (最小 92 - 最大 264) $\mu\text{g/mL}$ が、124 (65-197) $\mu\text{g/mL}$ と有意に改善した ($p = 0.001$)。長期効果は全症例で開始時 147 (89-284) $\mu\text{g/mL}$ に対して、1 カ月後 77.5 (25-247) $\mu\text{g/mL}$ 、3 カ月後 102 (17-207) $\mu\text{g/mL}$ 、6 カ月後 73 (14-222) $\mu\text{g/mL}$ と有意に低下した ($p < 0.001$)。リファキシミン開始前半年間と後半年間の肝性脳症入院回数、分枝鎖アミノ酸 (BCAA) 注射液の投与回数は有意に低下した ($p = 0.001$, $p = 0.005$)。リファキシミンを長期投与し持続的にアンモニア値を下げることにより、肝性脳症による入院回数や BCAA 注射液の点滴に通う回数が減ることが示唆された。肝硬変患者の QOL の向上につながると期待される。

キーワード：肝性脳症，リファキシミン，アンモニア値，QOL

緒 言

肝硬変は、種々の原因によって生じる慢性肝疾患の終末病変である。黄疸や腹水、肝性脳症などの肝機能不全や食道・胃静脈瘤などの門脈圧亢進がおもな症状である。

肝不全症状のひとつである肝性脳症は、精神神経機能異常により患者の生活の質 (quality of life : QOL) を著しく低下させる。精神神経症状にはごく軽度のものから深昏睡に至るものまで幅広い症状

が含まれ、スケール評価としてもっぱら犬山シンポジウムによる分類 (I ~ IV 度)¹⁾ が広く用いられている。また肝性脳症は肝硬変症の予後不良因子として知られており²⁾、肝性脳症の改善とその再発を予防することが重要である。

肝性脳症は肝の解毒・代謝能低下あるいは門脈大循環短絡に伴って門脈内の昏睡起因物質が大循環に流入するために起きる代謝性脳症である。代表的なものはアンモニアであり、小腸粘膜のグルタミナーゼあるいは腸内細菌のウレアーゼにより産生され腸管から門脈へ流入する。肝硬変になると、尿素回路機能の低下により門脈へ流入したアンモニアが肝細

* : 〒 605-0981 京都市東山区本町 15-749

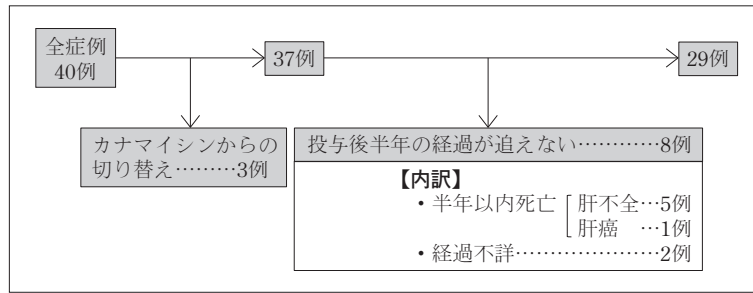


図1 分析症例の選択

表1 リファキシミン開始時の臨床背景と基本統計量

性別 (男性), 例数 (%)	19 (65.5)
年齢, 歳, 中央値 [最小 - 最大]	69 [39-88]
Alb, g/dL, 中央値 [最小 - 最大]	2.8 [2.1-3.7]
Tbil, mg/dL, 中央値 [最小 - 最大]	1.7 [0.4-14.0]
PT, %, 中央値 [最小 - 最大]	58 [42-101]
NH3, $\mu\text{g}/\text{dL}$, 中央値 [最小 - 最大]	147 [89-284]
基礎疾患, 例数 (%)	C型肝炎 9 (31.0)
	アルコール 12 (41.4)
	その他 8 (27.6)
腹水, 例数 (%)	なし 19 (65.5)
	少量 6 (20.7)
	中等量以上 4 (13.8)
肝細胞癌合併, 例数 (%)	9 (31.0)
Child-Pugh, 例数 (%)	A 1 (3.4)
	B 18 (62.1)
	C 10 (34.5)

n = 29

胞で解毒されず、体循環に高濃度で循環する。このアンモニアが脳内に蓄積し、グルタミン代謝される際に過剰に産生されたグルタミンが、アストロサイトの膨化、浮腫を来すことで脳症が発症するメカニズムが考えられている^{3,4)}。

従来、腸内細菌によるアンモニア産生を抑制するために腸管から吸収されにくい抗菌薬の硫酸カナマイシンなどが使用されてきたが、保険適応外であった。リファキシミンはラクツロースとの併用で推奨されており、日本でも肝性脳症における高アンモニア血症への有効性と安全性が示され⁵⁾、2016年に保険収載された。実臨床においてもその安全性と有効性が示されてきている⁶⁾。

本研究では、リファキシミンの実臨床における有効性とQOL改善効果について単一施設での検討を行った。

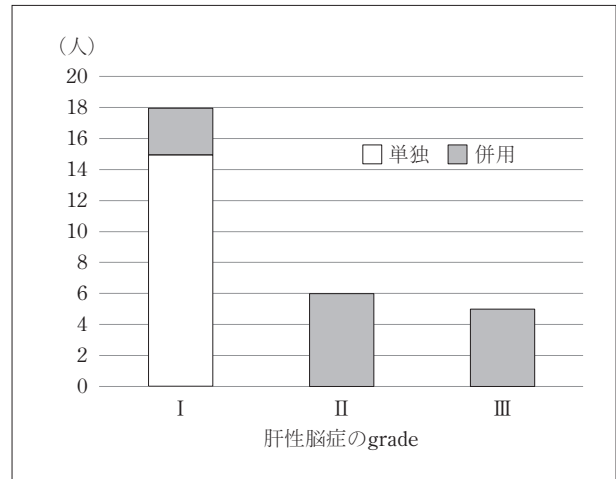


図2 肝性脳症の grade とリファキシミン開始時のBCAA注射液の使用

表2 リファキシミン併用薬

合成二糖類	28 (96.5)
経口BCAA製剤	21 (72.4)
肝不全用栄養剤	12 (41.4)
カルニチン製剤	6 (20.7)

n = 29, 例数 (%), 重複あり

対象と方法

当科において、非代償性肝硬変の肝性脳症に対して、2017年1月から2019年6月にリファキシミン投与を開始した40症例のうち、カナマイシンからの切り替えの3症例、半年以内死亡6症例（肝不全死5例、肝癌死1例）、転院などで経過が追えない2症例を除く29例を対象とした（図1）。肝性脳症の評価は犬山シンポジウムによる分類を使用した。

臨床背景は、基礎疾患、リファキシミン開始時の肝細胞癌合併の有無、腹水貯留を検討した。血液生化学検査値はリファキシミン開始時、アンモニア値

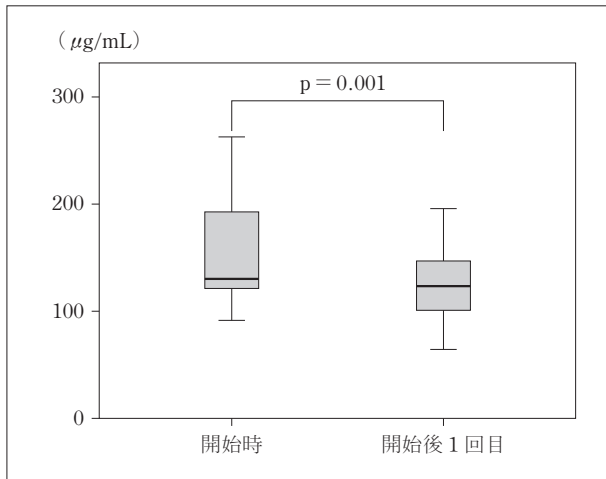


図3 リファキシミン単独追加群のNH3値 (15症例)

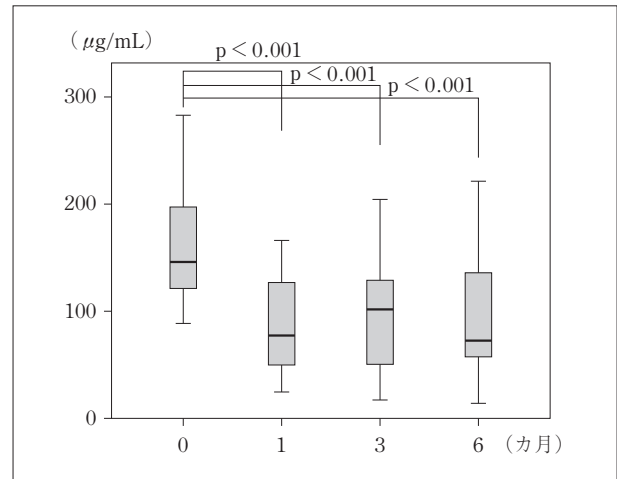


図4 リファキシミン単独追加群のNH3値 (29症例)

についてはリファキシミンの治療効果を検討するため、開始後1回目の測定時、1カ月後、3カ月後、6カ月後で検討した。

QOLの評価として、日常生活が制限される肝性脳症での入院回数と、脳症に対する分枝鎖アミノ酸(BCAA)注射液の投与回数を、リファキシミン投与開始前後半年間で比較検討した。

統計解析ソフトはIBM SPSS Statistics version 23 (IBM, Armonk, NY, USA)を使用した。検査値間の比較には χ^2 乗検定, Mann-WhitneyのU検定, Wilcoxon符号順位検定を用いた。

なお、本研究は京都第一赤十字病院の倫理委員会において承認された。各対象患者に対してはオプトアウトによる研究不参加の機会を保障した。

結 果

1. 患者背景

リファキシミン開始時の臨床背景を表1に示す。男性が19例(65.5%)、年齢は69(最小39-最大88)歳であった。基礎疾患はC型肝炎が9例(31.0%)、アルコール12例(41.4%)、その他8例(27.6%)で、B型肝炎を基礎とする症例はなかった。肝細胞癌の合併は9例(31.0%)に認められた。アンモニア値は147(89-284) $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。肝機能としてはアルブミン値2.8(2.1-3.1) g/dL 、総ビリルビン値1.7(0.4-14.0) mg/dL 、プロトロンビン時間58(42-101)%であった。Child-Pugh分類はAが1例、Bが18例、Cが10例であった。

開始時の肝性脳症は、I度が18例、II度が6

例、III度が5例であった。リファキシミン開始時にBCAA注射液を併用した症例は、I度では3例(16.7%)、II度、III度では全例であった(図2)。リファキシミン開始時の併用薬を表2に示す。合成二糖類は28例(96.5%)で使用されており、1例は合成二糖類による下痢症状が強く、リファキシミン開始前に使用を中止していた。経口BCAA製剤は21例(72.4%)で、肝不全用栄養剤は12例(41.4%)、カルニチン製剤は6例(20.7%)で使用されていた。

2. リファキシミンの効果

リファキシミン開始時、開始後のアンモニア値を検討した。リファキシミンのみ追加した15症例において、リファキシミン短期的な効果を、開始時と開始後1回目のアンモニア値で比較した。1回目は中央値14(1-70)日で測定した。開始時131(92-264) $\mu\text{g}/\text{mL}$ が、開始後1回目124(65-197) $\mu\text{g}/\text{mL}$ と有意に改善した($p=0.001$)(図3)。リファキシミンの長期的な効果については全症例で開始後1カ月、3カ月、6カ月のアンモニア値を比較した。開始時147(89-284) $\mu\text{g}/\text{mL}$ に対して、1カ月後77.5(25-247) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3カ月後102(17-207) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6カ月後73(14-222) $\mu\text{g}/\text{mL}$ と有意に低下した($p<0.001$)(図4)。

リファキシミン開始前半年間と開始後半年間の肝性脳症による入院回数は、開始前0回17例、1回10例、2回1例、3回1例、開始後0回27例、1回2例であった。1例のみ0回から1回に増加する症例を認めたが、全体では有意に入院回数が減少し

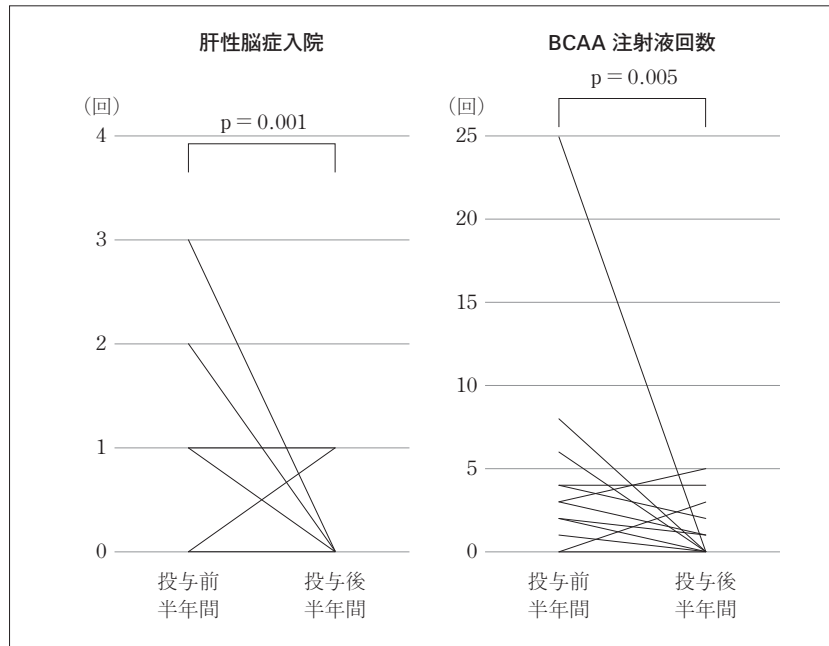


図5 リファキシミン開始前後半年間の肝性脳症入院回数とBCAA注射液回数

た (図5左)。リファキシミン開始前半年間のBCAA注射液の投与回数は、0回6例、1回7例、2回8例、3回2例、4回2例、6回1例、8回2例で、かかりつけ医で定期的に25回投与されていた症例が1例あった。開始後半年間では0回23例、1回2例、2、3、4、5回が各1例であった。回数が増加した症例は2例あり、0回から3回、3回から5回になった (図5右)。0回が3回になった症例は、消化管出血で入院し絶食となった際に、リファキシミンが一時中断されており、その間に脳症が出現しBCAA注射液投与されていた。また3回が5回になった症例は、飲酒を継続しており、半年間で肝機能がさらに低下していた。

なお、観察期間内で副作用は認められなかった。

考 察

本検討では、肝性脳症の grade I の症例では、リファキシミンを単独に追加することで短期的にアンモニア値を下げる事ができた。肝性脳症の grade が高い症例ではリファキシミン開始時にBCAA注射液を併用することが多く、その後リファキシミンを継続することによって1カ月後、3カ月後、6カ月後と安定したアンモニア値を維持することができた。

日本人に対するリファキシミンの第II、III相臨床

試験では、12週までのアンモニア値の持続低下がみられた⁵⁾。本研究では、リファキシミンを継続することで、1カ月後、3カ月後、さらには6カ月後と、開始時に比べて有意にアンモニア値の低下が維持された。実臨床においては、臨床試験での12週より長期的に使用することで、長期にわたりアンモニア値を下げる効果が見られると考えられる。

Bassらは299人の検討で、リファキシミンは肝性脳症が改善した群でプラセボ群に比べて6カ月間の顕性脳症の再発を有意に抑制した (HR 0.50, 95% CI 0.28-0.64, p < 0.001) と報告している⁷⁾。この研究では合成2糖類が90%以上の症例で併用されていた。我々の検討でも、下痢の副作用で使用できなかった1例を除くすべての症例で合成二糖類による治療が先行されていた。他にも経口BCAA製剤、肝不全用栄養剤、カルニチン製剤が投与されており、それら治療薬において効果不十分な症例にリファキシミンを追加することの有用性が示された。

骨格筋の成長を阻害するミオスタチンはアンモニアによって誘導されるため、肝硬変例ではミオスタチンとアンモニア値は正の相関を示す⁸⁾。また、アンモニアは肝臓の尿素サイクルにおいて代謝されるほかに、骨格筋においても代謝されることが知られている。肝硬変患者では、骨格筋におけるアンモニア代謝の比重が増し、結果、BCAAが消費され血

中BCAAが低下する。骨格筋量の維持や増量に重要な役割をはたすBCAAの減少により、肝硬変患者は筋肉量の減少をきたしサルコペニアにおちいりやすいとされている^{9)~11)}。高アンモニア血症が持続するとサルコペニアにつながり、サルコペニアがさらに高アンモニア血症を引き起こすという悪循環が生じる。したがって、高アンモニア血症を持続的に制御することで、BCAAの消費が減少し、サルコペニアの進行を抑える可能性が考えられる。

本研究のlimitationとして、経過中の肝機能低下による要因を除くため、ならびに一定期間の入院回数、BCAA注射液の投与回数を検討するために、半年以上の経過を迫る肝機能が安定した症例に限定したことがある。半年以内に死亡するような末期肝不全に対するリファキシミンの効果については、改めて検討する必要がある。

結 論

今回の検討で、リファキシミンを長期投与し持続的にアンモニア値を下げることにより、肝性脳症による入院回数やBCAA注射薬の点滴に通う回数が減ることが示された。このことは肝硬変患者のQOLの向上につながると期待される。

利 益 相 反

本研究に関して、開示すべき利益相反関係にある企業はない。

文 献

- 1) 犬山シンポジウム記録刊行会：A型肝炎・劇症肝炎，中外医学社，東京，1982.
- 2) Wong RJ, Gish RG, Ahmed A: Hepatic encephalopathy

is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2014; **20**: 1454-1461.

- 3) Lockwood AH, et al: Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; **11**: 337-341.
- 4) Cordoba J, et al: The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of ¹H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *J Hepat* 2001; **35**: 598-604.
- 5) Suzuki K, Endo R, Takikawa Y, et al: Efficacy and safety of rifaximin in Japanese patients with hepatic encephalopathy: A phase II/III, multicenter, randomized, evaluator-blinded, active-controlled trial and a phase III, multicenter, open trial. *Hepatol Res* 2018; **48**: 411-423.
- 6) 柴崎充彦ら：日本人肝硬変患者における肝性脳症へのリファキシミンの有効性と安全性の検討. *肝臓* 2020; **61**: 1-10.
- 7) Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al: Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1071-1081.
- 8) Nishikawa H, et al: Elevated serum myostatin level is associated with worse survival in patients with liver cirrhosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017; **8**: 915-925.
- 9) Dasarathy S: Cause and management of muscle wasting in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2016; **32**: 159-165.
- 10) Sinclair M, Gow PJ, Grossmann M, Angus PW: Review article: sarcopenia in cirrhosis—etiology, implications and potential therapeutic interventions. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; **43**: 765-777.
- 11) 日本肝臓学会，サルコペニア判定基準作成ワーキンググループ：肝疾患におけるサルコペニアの判定基準（第1版）. *肝臓* 2016; **57**: 353-368.