

# β アドレナリン遮断薬と非代償性肝硬変

Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis [J hepatology 66, 2017; 849-859.](#)

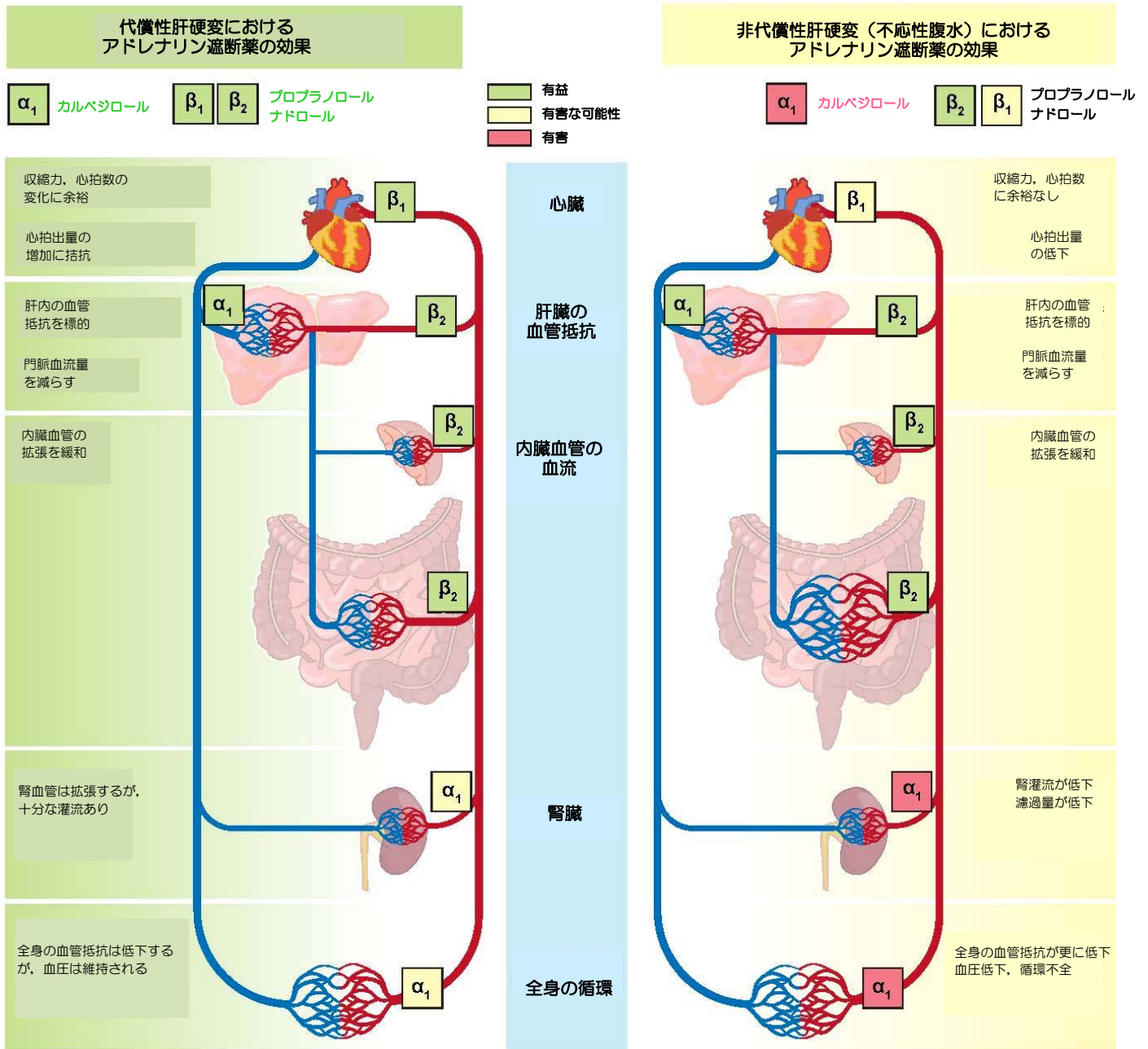


図 1. 代償性、非代償性肝硬変におけるアドレナリン遮断薬の効果

## 病態生理

NSBB<sup>#1</sup>は心拍数を低下させ、腹部内臓血管の拡張を阻害することによって、血行力学的効果を発揮するので、その効果は循環過剰負荷状態<sup>#2</sup>の重症度に左右される。これは、循環過剰負荷状態が顕著な患者において（例えば難治性腹水）、NSBBによってHVPGがよりの低下しやすいことを示唆する。代償性肝硬変と比べて、非代償性肝硬変の患者は心拍数が増加しているため、同じ目標心拍数を達成するのに、より高用量のNSBBが必要かもしれない。この場合、内臓血流に対する有益な効果と、全身の血行動態に対する有害な効果の、両方の作用が現れる。

例えば、腹水大量排液後の循環血漿量の減少、静脈瘤の大量出血、特発性細菌性腹膜炎（SBP）などの心臓保護が重要な状況では、たびたび全身の循環不全が進行して、急性腎障害や他の臓器不全に至る。進行した肝硬変における全身および腎の灌流を維持する上で、 $\beta$ アドレナリンを介した心拍出量の増加が不可欠であるが、NSBBはこれを損なう可能性がある。交感神経系はSBPの時に体循環を十分維持する上で重要な役割を果たす。肝腎症候群にノルアドレナリンの投与が有益なこと、低血圧が起きた時にNSBBは間接的に腎機能に有害なことは、この証拠である。

## 診断および予後のバイオマーカー

肝疾患の進行とHVPGの増大に伴って、SNSが活性化し、やがて循環過剰負荷状態がより顕著になる。HVPGを測定する以外に、NSBB治療の血行力学的な効果を非侵襲的に計る方法はない。しかしHVPGを測定する機会は限られているため、NSBBの投与量は通常、標的心拍数（例えば60bpmまたは50～55bpm）を達成することで調節する。この方法では、（難治性）腹水を有する患者のような、循環過剰負荷状態がより顕著な患者で、NSBBの投与量が多くなってしまいう可能性がある。

一般に、NSBBは腹水患者に有害な影響はないという証拠が増えている。しかし、難治性腹水や全身循環不全の兆候がある患者において、NSBBの投与はリスクと効果を比べて決定する必要がある。重度の低Na血症、低血圧または低心拍出量、血清Crの上昇は、

---

#1 non-selective  $\beta$ -blocker

#2 hyperdynamic circulatory state

予後の悪い非代償性肝硬変であることを示しており、NSBBの減量ないし（一時的な）中止を検討する場合がある。したがって、最新のBaveno VIコンセンサス（2015）では、以下の場合にはNSBBを減量ないし中止すべきとしている。

- 難治性腹水
- (i) 収縮期血圧<90mmHg
- (ii) 血清Cr>1.5mg/dL
- (iii) 低Na血症<130mmol/L

最近のデータによると、心収縮機能不全はMELDスコアが高い患者でより多く、NSBBは非常に重篤な肝障害の患者（すなわちMELDスコア>25）では心収縮能を低下させる危険がある。

#### キーポイント

腹水自体はNSBB治療の禁忌ではない。

NSBB治療は非血行力学的効果も併せ持つ。NSBBの非血行力学的効果のバイオマーカーとして、腸管通過時間やバクテリアル・トランスロケーションの指標が役に立つ可能性がある。

### エビデンスに基づいた現在の治療

NSBB治療の静脈瘤出血の一次予防の絶対リスク低下は-10%である（治療しない場合に比べて、初回の静脈瘤出血を10%減らす）。したがって、2年以内に1回の出血を防ぐためには10人の患者の治療が必要である（NNT<sup>#3</sup>）。中程度の静脈瘤に限るとNSBBによる一次予防の絶対リスク減少は-16%であり、NNTは6人である。

一方、静脈瘤出血の二次予防（再出血）の絶対リスク低下は-21%であり、NNTはわずか5人である。二次予防でNSBB治療は死亡率を-7%減少させ、NNTは14人である。

<sup>#3</sup> Number needed to treat 治療が必要な患者数

このように、1回の静脈出血を回避するためのNNTは、一次予防では10回であるのに対し、二次予防では5回であり、NSBBは一次予防よりも二次予防でより有益である。

## まだ判明していない課題

### NSBBは、腹水を伴う肝硬変患者に有効かつ安全か？

腹水のある肝硬変患者の静脈瘤出血または再出血を予防する上で、NSBBの有効性と安全性を評価した前向き研究はまだない。

### NSBBはSBPの発症・再発を予防するか？

NSBB治療によりバクテリアル・トランスロケーションが軽減する可能性が示唆されている。さらにNSBBは、肝硬変患者におけるバクテリアル・トランスロケーションの減少と血管内皮細胞の機能不全を緩和して、抗炎症効果を発揮する可能性がある。最近の研究によると、プロプラノロールは肝硬変の炎症による血管内皮細胞の疲弊を予防できることが示唆されている。しかし、こうしたNSBBの非血行力学的、抗炎症性作用については、それぞれのバイオマーカーを含めた研究がさらに必要である。

### NSBBを開始する時の最適な投与量調節法は何か？

以下のようなプロプラノロールの投与量調節が推奨される。

- 第1週：朝、夕方にプロプラノロール20mg
- 第2週：朝20mg、夕方40mg
- 第3週：40mg（朝夕）
- 第4週（十分に認容できる場合）：朝40mg、昼食時20～40mg、夕方40mg。

我々の経験では、プロプラノロール<80mg/日ではかなりの患者で血行力学的な反応が得られないが、80～120mg/日は一般にほとんどの患者で十分認容でき、より高い血行力学的反応が得られる。大量腹水の患者には、カルベジロールよりもプロプラノロールが好ましい。

## NSBBは低血圧では禁忌か？

### キーポイント

昇圧薬を必要とするような敗血症，特発性細菌性腹膜炎，肝腎症候群では，NSBBは中断しなければならない。

### キーポイント

大量腹水，または不応性腹水でも，低用量プロプラノロール（1日 $\leq 80\text{mg}$ ）は安全かつ効果的と思われる。

## どのような場合，NSBBを中止するべきか？

動脈血圧を維持するのにテルリプレシンや昇圧剤が必要な場合，肝腎症候群，敗血症や出血性ショックでは，NSBB治療の中止を勧める。腎機能障害および低血圧がない場合，低用量のプロプラノロール（ $\leq 80\text{mg}/\text{日}$ ）は安全と思われるが，カルベジロールは一般に大量または難治性腹水患者では避けるべきである。

## 非代償性肝硬変におけるβアドレナリン遮断薬：様々な臨床場面における推奨

臨床場面	推奨
非代償性肝硬変	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓移植の適応があるか検討する。</li> </ul>
初めて腹水が出現 (一次予防)	<ul style="list-style-type: none"> <li>まだ未検の場合は、食道静脈瘤の検査をする。</li> <li>中～大の静脈瘤：施設の特性や患者の希望によって、NSBBかEVLを開始する。</li> <li>腹水自体はNSBBの禁忌ではない。</li> <li>大量の腹水や不応性腹水では、大量のNSBB (&gt;80mg/日) やカルベジロールは避ける。</li> </ul>
静脈瘤出血と腹水 (二次予防)	<ul style="list-style-type: none"> <li>静脈瘤出血はガイドラインに従って治療する。</li> <li>EVLとNSBBの併用による二次予防を確実に施行する。</li> <li>腹水自体はNSBBの禁忌ではない。</li> <li>静脈瘤出血、肝腎症候群、ショックで昇圧剤や血管作動薬を投与する場合、NSBBは中止する。回復したらNSBBの再開を試みる。</li> <li>適切なNSBB治療中に静脈瘤が出血した場合、NSBBの臨床不応例と考えて、TIPSの適応を検討する。</li> </ul>
血圧低下の悪化 NSBB不耐性	<ul style="list-style-type: none"> <li>血圧を低下させる他の原因の治療（例えば、感染症）。</li> <li>NSBBの減量または中止と、血圧の監視。</li> <li>カルベジロールをプロプラノロールに変更する。</li> <li>低アルブミン血症 (&lt;2.5g/dL) では、アルブミン輸血を検討する。</li> <li>一次予防の場合、NSBBをEVLに変更する。</li> <li>二次予防の場合、NSBBを低用量して、維持を試みる。</li> </ul>
NSBB不耐性	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝硬変患者の2割以下がNSBB不耐性である。</li> <li>低用量のNSBBで開始（プロプラノロール40mg/日、カルベジロール6.25mg/日）。ゆっくと増量する。</li> <li>カルベジロールをプロプラノロールに変更するか、低用量のプロプラノロール (≤80mg/日) を使用する。</li> <li>一次予防の場合、NSBBをEVLに変更する。</li> <li>二次予防の場合、TIPSを検討する（特に大量ないし不応性腹水の場合）。</li> </ul>
不応性腹水	<ul style="list-style-type: none"> <li>次の場合、NSBBは中止する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) 収縮期圧 &lt; 90mmHg</li> <li>(ii) Cr &gt; 1.5mg/dL</li> <li>(iii) Na &lt; 130mEq/L</li> </ul> </li> <li>一次予防の場合、NSBBをEVLに変更する。</li> <li>二次予防の場合、NSBBを低用量して、維持を試みる。</li> <li>カルベジロールは避ける。プロプラノロールは低用量 (≤80mg/日) を使用する。</li> <li>TIPSの適応を検討する。</li> </ul>
特発性細菌性腹膜炎	<ul style="list-style-type: none"> <li>次の場合、NSBBは減量ないし中止する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) 収縮期圧 &lt; 90mmHg</li> <li>(ii) Cr &gt; 1.5mg/dL</li> <li>(iii) Na &lt; 130mEq/L</li> </ul> </li> <li>敗血症性ショックで昇圧剤や血管作動薬を要する場合、NSBBは中止し、急性腎障害や肝腎症候群の発症に注意する。</li> <li>一次予防の場合、NSBBをEVLに変更する。</li> <li>二次予防の場合、様態が安定したら、低用量からNSBBの再投与を試みる。</li> <li>カルベジロールは避ける。プロプラノロールは低用量 (≤80mg/日) を使用する。</li> <li>特発性細菌性腹膜炎の再発に対する抗生剤の予防投与を行う。</li> </ul>
急性腎障害 肝腎症候群	<ul style="list-style-type: none"> <li>利尿剤の中止、急性腎障害/肝腎症候群の診断のためにアルブミン輸血による容量増加。</li> <li>昇圧剤や血管作動薬を要する場合、NSBBは中止。</li> <li>急性腎障害/肝腎症候群から離脱したら、低用量からNSBBの再投与を試みる。</li> <li>TIPSの適応を検討する。</li> </ul>



**非選択的 $\beta$ 遮断薬は acute-on-chronic 肝不全患者の全身性炎症反応の程度と生存率を改善する** Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. J Hepatol 64, 2016, 574-582.

ACLF<sup>#4</sup>を発症した肝硬変患者において、NSBBの継続的な投与が安全であり、その使用が生存率の改善に関係していると、本研究は示した。つまり、腹水、SBP、アルコール性肝炎の患者においてNSBBの有害作用は確認できなかった。NSBBが有効なメカニズムは、ACLFの重要な病態生理学的障害である全身性炎症反応の調節であるが、詳細な研究が更に望まれる。NSBBは肝硬変患者にとって安全、安価、効果的な治療法であり、ACLFを発症した場合に死亡率を下げるので、将来新たな研究結果が出現するまでは、この薬物を止めるのは慎重にするべきである。

発症時および院内フォローアップ時の両時点で、WBCとCRPの低下で見た全身性炎症反応の程度が、NSBBによって低下することが、改善のメカニズムである可能性が高い。この結果が示唆するのは、肝硬変の進行中におけるNSBB治療が、その後のACLFの重症度を低下させ、より進んだステージへの悪化を防ぎ、死亡率を下げる、ことである。

交感神経系は敗血症における免疫細胞不全に影響することが知られているが、これが関与している可能性がある。詳細なメカニズムはまだ明らかでないので、この仮説は将来の研究で検証する必要がある。NSBBはさらに、腸管運動の亢進、バクテリアル・トランスロケーションの軽減を介して、全身性炎症を緩和する可能性がある。バクテリアル・トランスロケーションは末梢の臓器を後に起きる炎症性傷害に感作するといわれる。NSBBはこの意味で、感受性の高い患者における腎不全と肝性脳症の発生率を下げると示唆される。これがNFLXとリフキシマを用いた選択的消化管除菌療法の理論的根拠である。

本研究で使用されたNSBBは、特定の禁忌がない限り、ほとんどの患者で1日あたり40mg(20-80)のプロプラノロール相当であった。これは以前のほとんどの研究よりも低用量であることに

---

#4 acute-on-chronic liver failure, acute-on-chronic 型肝不全（肝硬変の最重症ステージ）

留意することが重要である。ACLFにおけるNSBBの効果は、プロプラノロールと他のNSBBの結果に差がないので、 $\beta$ 遮断薬一般の作用であると思われる。低用量、すなわち40mg未満の患者をさらに分析すると、炎症反応または死亡率に関する効果に関して、40mg以上の用量と比較して有意差は認められなかった。低用量のNSBBが有益なメカニズムの詳細は不明である。進行した肝硬変に対するNSBBの非血行力学的な有益効果が低用量でも認められるかに関しては、さらに研究が必要である。逆に、高用量NSBBを処方した患者で平均動脈圧はより高かったが、心拍数は同等であり、高用量が平均動脈圧に悪影響を及ぼさない場合は有害でないことが示された。

ACLFの発症後も約50%の患者がNSBBを継続し、少数の患者で減量した(10.3%)。NSBBを継続した患者の28日および90日の死亡率は、NSBBを中止した患者よりも有意に低かった。この効果は、WBCやCRPなどの全身性炎症反応のマーカーの差とは無関係であった。NSBBを続けた患者では心拍数は低かったが、平均動脈圧は同等であった。

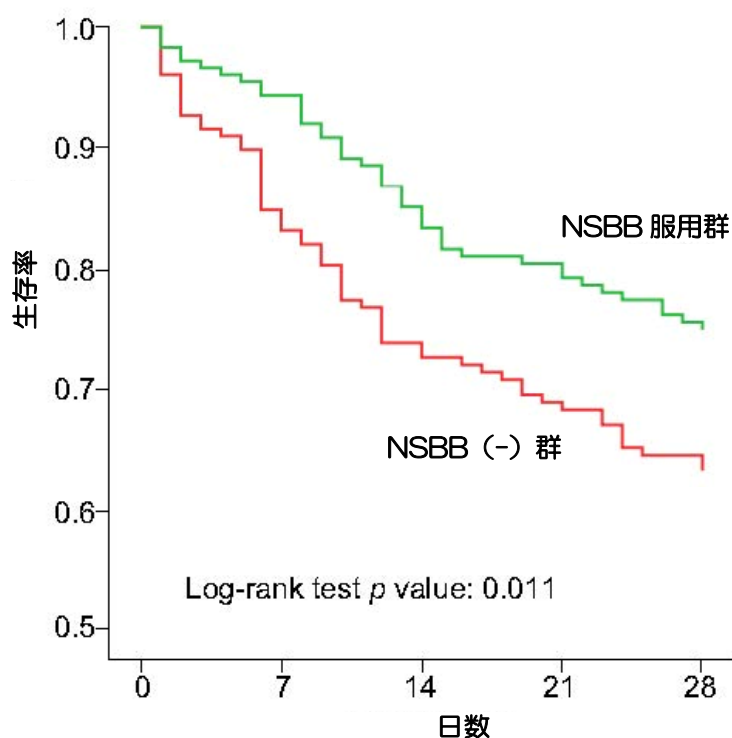


図. ACLF 診断後 28 日の生存曲線-非選択的  $\beta$  遮断薬の服用歴別



## 肝硬変と非選択的 $\beta$ 遮断薬 Beta blockers in cirrhosis: The window re-opens. J Hepatol 64, 2016, 532-534.

EVLは局所療法であり、NSBBとは違って、門脈圧亢進の病態生理に作用しない。実際、NSBBによる門脈圧の低下は、静脈瘤出血の減少のみならず、肝硬変の他の合併症（腹水、脳症）や生存率の改善にも関係している。

肝硬変の病態生理で優勢なメカニズムはそれぞれのステージで異なり、病状の悪い患者の方がよりNSBBの効果がある。代償性肝硬変の主なメカニズムは門脈圧亢進症である。非代償性肝硬変では、内臓と全身血管の拡張であり、これはNSBBの作用部位でもある。不応性腹水に代表される「さらなる」代償不全のステージで、この循環障害はより顕著になる。このステージでは、心拍出量とある程度の血圧が維持されることが、臓器灌流の点で重要である。

本研究では、肝硬変の最も重篤なステージである急性肝不全の患者（ACLF）においても、NSBBの効果が見られることが分かった。このステージの主な病態メカニズムは、全身性炎症反応であり、血管拡張の悪化、多臓器不全、高い短期死亡率（28日間）を認める。不顕性感染（バクテリアル・トランスロケーション）と顕性感染が、ACLFの重要な先行因子である。

この研究では、NSBBの門脈圧低下以外の画期的な作用、つまりACLFにおける免疫調節効果とバクテリアル・トランスロケーション軽減効果が見られるか、調べた。交感神経系が活性化した患者、特に腹水を伴う患者では、腸管通過時間が遅延し、病原性腸内細菌の過剰な増殖につながる。さらに、ノルエピネフリンは大腸菌や他のグラム陰性細菌の腸管内での増殖を増加させ、細菌叢を変化させる。動物実験と肝硬変患者で示唆されたように、NSBBは腸管通過を加速することによってバクテリアル・トランスロケーションを減少させる。