

## 原 著

## 当施設における肝性脳症に対するリファキシミン使用の現状

岩本拓也, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学 (内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 肝性脳症, 肝硬変, 予後

## 和文抄録

## 背 景

【背景】肝性脳症の原因は主に肝実質機能障害に伴う代謝能低下と門脈圧亢進に伴う門脈-大循環シャントによる。治療の基本となるのはアンモニアを中心とした中毒物質の除去と、アミノ酸などの代謝の是正である。近年、難吸収性抗菌薬であるリファキシミンが使用可能となった。今回我々は、リファキシミンの使用状況、およびその治療効果を検討することとした。【方法】対象は2016年9月から2019年11月までに当院で肝性脳症に対してリファキシミンを投与された60例の肝硬変患者とした。患者背景や肝性脳症に対する有効性と安全性を検討した。【結果】併用薬は分岐鎖アミノ酸製剤 (88%), ラクツロース (75%), レボカルニチン製剤 (42%), 亜鉛製剤 (6.7%) であった。カナマイシン硫酸塩からの切り替え症例においても良好な成績が得られていた。血清アンモニア濃度は、リファキシミン投与1ヵ月後にはおよそ半減しており、それ以降も良好なコントロールが得られていた。肝性脳症の再燃はリファキシミン投与開始から100日以内に集中していた。顕在性脳症再燃は高齢者、Child-Pughスコア高値症例、門脈-体循環シャント合併例で多くみられた。【結語】当科におけるリファキシミン投与の現状を調査した結果、肝性脳症に対する有効性と安全性が確認できた。

肝硬変は代償期から非代償期に移行すると不可逆的で、肝予備能低下・門脈圧亢進・門脈-大循環短絡形成によって黄疸・腹水・肝性脳症・食道胃静脈瘤などの肝不全症状を呈する。肝硬変の自覚症状は肝細胞機能障害と門脈圧亢進により生じるもので、代償性肝硬変患者においては軽度の全身倦怠・易疲労感・脱力感・食欲不振などの非特異的症状が認められるのみであるが、非代償期ではこれらの症状の増悪と腹水による腹部膨満、静脈瘤破裂による吐血、門脈血栓症、脾機能亢進症、脳症による意識障害などが生じる。肝性脳症の原因は主に肝実質機能障害に伴う代謝能低下と門脈圧亢進に伴う門脈-大循環シャントによる。治療の基本となるのはアンモニアを中心とした中毒物質の除去と、アミノ酸などの代謝の是正である。腸管内で発生するアンモニアなどの中毒物質の大半は食事蛋白に由来するため、肝硬変患者では蛋白の過剰摂取に伴い容易に脳症を発症する。そのため治療の基本となるのは食事の蛋白質制限や便通コントロールである。近年ではレボカルニチンや難吸収性抗菌薬、亜鉛製剤の使用も可能となり治療の幅は広がっている<sup>1)</sup>。リファキシミンは、グラム陽性菌、グラム陰性菌、好気性菌および嫌気性菌に対して有効性を示し、腸管で吸収されないリファマイシン系抗菌薬である。リファマイシン系抗菌薬としては、既にリファンピシン (リファジン他) やリファブチン (ミコブチン) などが結核治療薬として広く臨床使用されているが、肝性脳

症への適応はリファキシミンが初となる。既に海外では2016年5月までに、米国や欧州連合 (EU) など世界68の国または地域で承認されており、長期間の有効性や安全性の報告がある<sup>2)</sup>。日本国内からも phase II, III 他施設トライアルの結果からその有効性と安全性が報告されている<sup>3)</sup>。そこで今回我々は、当施設におけるリファキシミンの使用状況、および

その治療効果を検討し、その有効性と安全性を確認することとした。

## 方 法

対象は2016年9月から2019年11月までに当院で肝性脳症に対してリファキシミンを投与された60例の

表1 リファキシミン投与60例の患者背景

項目	
症例数	60
年齢 (歳)	67.9±11.4
性別 (男 : 女)	37 : 23
Child-Pugh class (A/B/C)	6/39/15
Child-Pugh score	8.5±1.6
血清BUN (mg/dL)	17.5±10.7
血清Creatinin (mg/dL)	1.16±1.36
eGFR (mL/min)	67.4±32.1
血中アンモニア ( $\mu$ mol/L)	101.6±46.1
肝硬変の成因 (HCV/HBV/Alcohol/NASH/Others)	17/8/17/8/10
食道胃静脈瘤 (合併あり/なし)	43/17
肝細胞癌 (合併あり/なし)	27/33
門脈-体循環シャント (合併あり/なし)	17/43

Data are shown as a number or mean  $\pm$  SD.

BUN, blood urea nitrogen; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH; nonalcoholic steatohepatitis

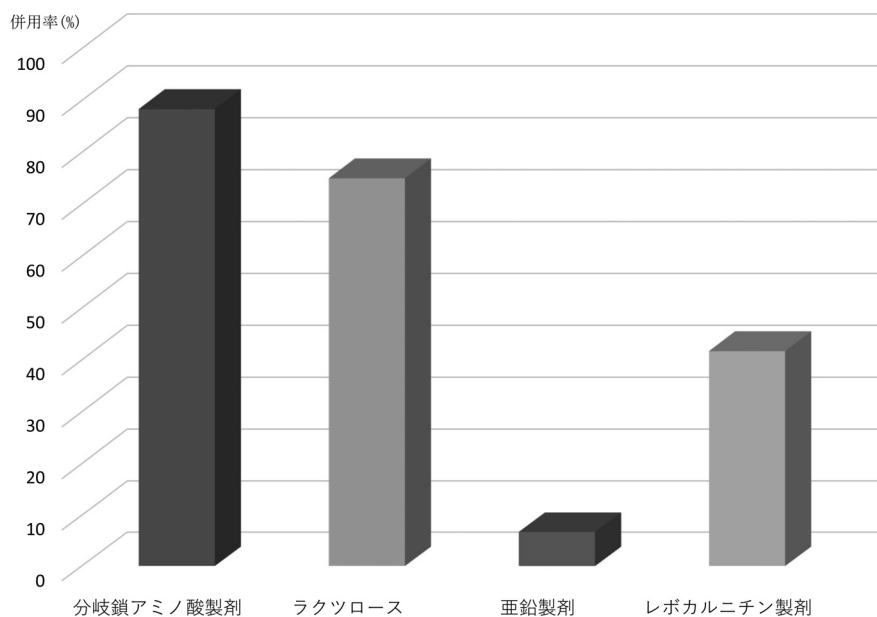


図1 薬ごとの併用割合

肝硬変患者とした。患者背景や肝性脳症に対する有効性や安全性を検討した。患者背景は表1に示す。Fisher's exact test やMann-Whitney U-test, Scheffe検定を2群間比較に用いた。予後解析にはKaplan-Meier method (log-rank test) を用いた。統計解析はJMP® 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。本研究は院内倫理委員会規定に則り行われた (承認番号 H30-027-2)。

結 果

リファキシミンは年間およそ20例で使用されていた。肝性脳症に対する併用薬としては分岐鎖アミノ酸製剤 (88%), ラクツロース (75%), レボカルニチン製剤 (42%), 亜鉛製剤 (6.7%) が投与されていた (図1)。難吸収性抗菌薬であるカナマイシン硫酸塩からの切り替え症例とリファキシミン新規導入例とで比較検討を行った。2群間の背景には明ら

表2 カナマイシン硫酸塩からの切り替え症例, 非切り替え症例との比較

項目	リファキシミン新規導入群	カナマイシン硫酸塩からの切り替え群	P value
症例数	53	7	
年齢 (歳)	68.5±10.4	63.4±17.1	0.47
性別 (男:女)	32:21	5:2	0.57
Child-Pugh score	8.4±1.6	8.9±1.6	0.49
血清BUN (mg/dL)	17.8±11.2	14.5±5.7	0.23
血清Creatinin (mg/dL)	1.18±1.44	0.98±0.55	0.48
eGFR (mL/min)	66.9±32.0	71.8±34.5	0.73
血中アンモニア (μmol/L)	102.3±48.6	95.8±8.9	0.40
肝硬変の成因 (HCV/HBV/Alcohol/NASH/Others)	15/9/15/6/8	2/0/2/2/1	0.21
肝細胞癌 (合併有り/なし)	25/28	2/5	0.35
門脈-体循環シャント (合併有り/なし)	12/41	5/2	0.73
顕在性脳症 (出現あり/なし)	8/45	3/4	0.08

Data are shown as a number or mean ± SD.

BUN, blood urea nitrogen; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH; nonalcoholic steatohepatitis

血中アンモニア濃度 (μmol/L)

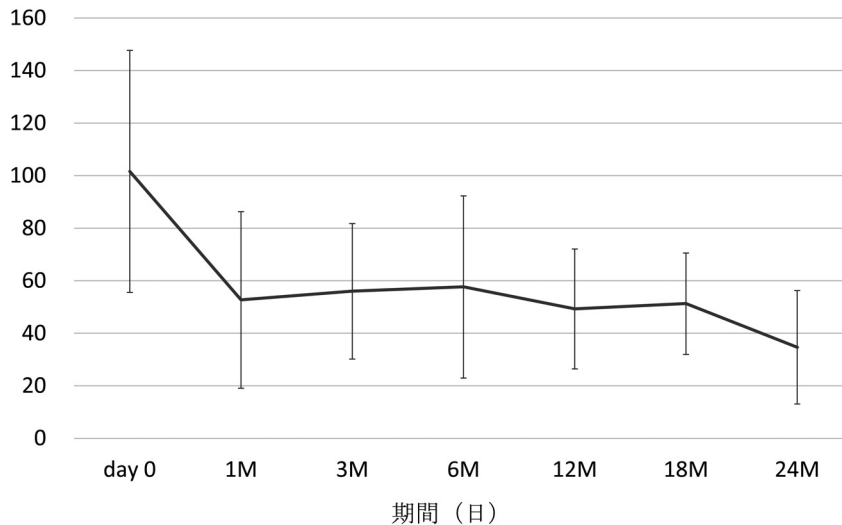


図2 平均血清アンモニア濃度の推移

かな有意差は認められなかったが (表2), 顕在性脳症の出現はカナマイシン硫酸塩からの切り替え症例, 特にカナマイシン硫酸塩の投与量が高容量の2250mg/day投与症例で起こりやすい傾向にあり, 切り替え群で顕在性脳症が出現した3例はいずれもカナマイシン硫酸塩の高容量投与症例であった. 血清アンモニア濃度は, リファキシミン投与1ヵ月後にはおよそ半減しており, それ以降も良好なコントロールが得られていた (図2). 顕在性脳症はリフ

ァキシミン投与開始から100日以内に集中していた (図3). 顕在性脳症の再燃は高齢者, Child-Pughスコアの高値症例, 門脈-体循環シャント合併症例で多く認められた (表3). 今回の対象症例では, リファキシミンに起因すると考えられる明らかな合併症は認められなかった.

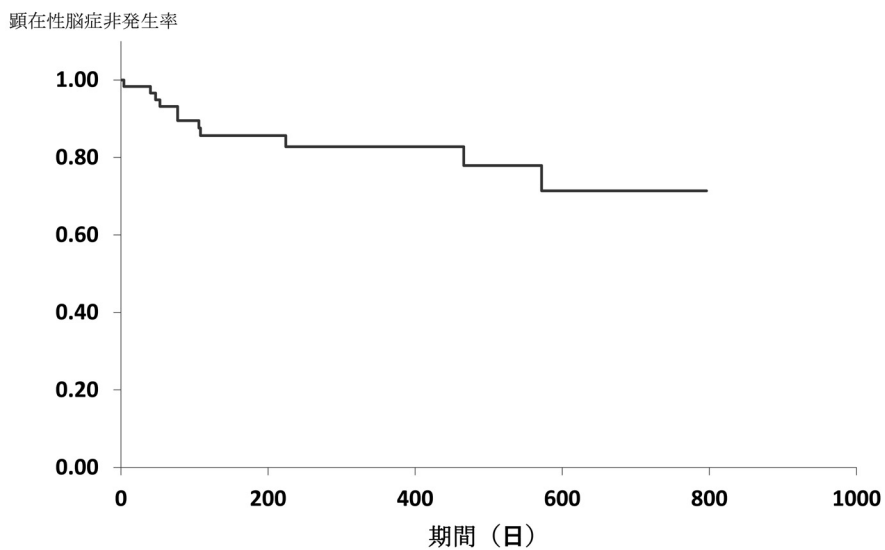


図3 顕在性脳症非発生率

表3 顕在性脳症の出現症例 (Overt HE+) と非出現症例 (Overt HE-) での比較

項目	Overt HE-	Overt HE+	P value
症例数	49	11	
年齢 (歳)	66.7 ± 11.9	72.9 ± 6.9	0.03
性別 (男 : 女)	30 : 19	7 : 4	0.88
Child-Pugh score	8.2 ± 1.6	9.5 ± 1.6	0.03
血清BUN (mg/dL)	17.9 ± 11.5	15.5 ± 6.2	0.32
血清Creatinin (mg/dL)	1.21 ± 1.50	0.94 ± 0.25	0.24
eGFR (mL/min)	69.0 ± 33.8	60.3 ± 22.3	0.30
血中アンモニア (μmol/L)	102.9 ± 48.4	96.0 ± 34.3	0.60
肝硬変の成因 (HCV/HBV/Alcohol/NASH/Others)	16/7/12/6/7	1/1/5/2/2	0.53
肝細胞癌 (合併有り/なし)	22/27	5/6	0.97
門脈-体循環シャント	11/38	6/5	0.03

Data are shown as a number or mean ± SD.

BUN, blood urea nitrogen; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; NASH; nonalcoholic steatohepatitis

## 考 察

肝性脳症には、古くから合成二糖類であるラクチトールやラクツロースが使用されてきた。Als-Nielsenらのメタアナリシスにおいてプラセボ投与や無治療との比較において非吸収性合成二糖類には脳症改善効果があることが報告されているが、この検討では死亡率減少効果は認められなかった<sup>4)</sup>。また、肝性脳症に対するラクチトールの効果は排便回数の増加と関連することが知られており<sup>5)</sup>、便秘状況をみながら適切にコントロールする必要がある。しかしながら、強い甘みによる不耐性が生じること、薬効により生じる激しい下痢や腹痛などの消化器症状のため長期服薬が困難になることなどが要因となり、服薬アドヒアランスの低下が問題であった<sup>6)</sup>。一方、アミノ酸代謝異常に対して、分岐鎖アミノ酸顆粒製剤や肝不全用経腸栄養剤も広く使用されており、肝性脳症の意識障害に対しては分岐鎖アミノ酸輸液製剤の投与が行われるが、その効果は肝の重症度に左右されることが明らかになっている<sup>7)</sup>。これまで難治性の肝性脳症に対してカナマイシン硫酸塩が使用されてきたが、保険適応ではないという問題点があった。そのような状況下で、リファキシミンは2016年に日本国内で保険適応が承認され使用可能となったため、今回の症例ではカナマイシンからの切り替え症例が含まれていた。リファキシミンの効果に関して、リファキシミン使用群とプラセボ群との比較で、肝性脳症の再発を58%軽減したほか<sup>8)</sup>、5年間の長期投与でも肝硬変患者の生存率を改善したことが報告されている<sup>9)</sup>。最近の報告においてリファキシミン投与後にアンモニア値コントロール不良となるのは、巨大な門脈体循環シャントを有した症例であるという報告もなされており<sup>10)</sup>、今回の検討の結果と同様といえる。したがって、シャント性脳症に対してはバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（B-RTO）の適応を考えるべきであると考え。今回当院におけるリファキシミンの使用状況や治療効果を調査した。重篤な副作用の出現なく、良好に血清アンモニア濃度はコントロールされていた。今回の検討は単施設、後ろ向き研究であり、今後は多施設での前向き研究などによって、日本国内におけるリファキシミンの有効性や安全性を検証していくべきと考える。

## 結 語

当科におけるリファキシミン投与の現状を調査した結果、良好な肝性脳症コントロールが得られており、重篤な合併症の出現はなく、その有効性と安全性が確認された。今後症例数を蓄積し、長期成績や予後に与える影響などを調査する必要があると考える。

## 引用文献

- 1) 岩本拓也, 坂井田功. 門脈圧亢進症の合併症に対する薬物療法. 日消誌 2019 ; 116 : 386-394.
- 2) Hudson M, Schuchmann M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin : a review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 31 : 434-450.
- 3) Suzuki K, Endo R, Takikawa Y, Moriyasu F, 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.
- 4) Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 18 : 4.
- 5) Trovato GM, Catalano D, Carpinteri G, Runcio N, et al. Effects of lactitol [correction of lactilol] on hepatic encephalopathy and plasma amino-acid imbalance. *Recenti Prog Med* 1995 ; 86 : 299-303.
- 6) Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, et al. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1012-1017.
- 7) Suzuki K, Kato A, Iwai M. Branched-chain amino acid treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2004 ; 30S : 25-29.
- 8) Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, et al. Rifaximin treatment in hepatic

encephalopathy. *N Engl J Med* 2010 ; **362** : 1071-1081.

- 9) Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, et al. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; **28** : 450-455.
- 10) Nishida S, Hamada K, Nishino N, Fukushima D, et al. Efficacy of long-term rifaximin treatment for hepatic encephalopathy in the Japanese. *World J Hepatol* 2019 ; **11** : 531-541.

## Current Status of Rifaximin Treatment for Hepatic Encephalopathy at Our Hospital

Takuya Iwamoto and Isao Sakaida

Department of Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

### SUMMARY

**【Background】** Causes of hepatic encephalopathy are mainly due to decreased metabolic capacity associated with hepatic parenchymal dysfunction and portosystemic shunt associated with portal hypertension. The basis of treatment is the removal of toxic substances, mainly ammonia, and

the correction of metabolism of amino acids. In recent years, rifaximin, poorly absorbed antibiotics became available. This time, we decided to investigate the use of rifaximin and its therapeutic effects.

**【Methods】** The subjects were 60 cirrhosis patients who received rifaximin for hepatic encephalopathy in our hospital from September 2016 to November 2019. We investigated the efficacy and safety of patients with hepatic encephalopathy.

**【Results】** Concomitant drugs were branched chain amino acid preparation (88%), lactulose (75%), levocarnitine preparation (42%), and zinc preparation (6.7%). Good results were also obtained in patients switching from kanamycin sulfate. Serum ammonia concentration was approximately halved one month after rifaximin administration, and good control was obtained thereafter. Relapse of hepatic encephalopathy was concentrated within 100 days from the start of rifaximin administration. Overt encephalopathy relapse was more common in the elderly, patients with high Child-Pugh scores, and patients with portosystemic shunt.

**【Conclusion】** The current state of rifaximin administration in our department, the efficacy and safety for hepatic encephalopathy were confirmed.