

—特集「慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(6)」—



肝硬変について

高見 太郎

山口大学大学院医学系研究科消化器内科学

はじめに

慢性肝臓病は、B型・C型肝炎ウイルス、脂肪性肝疾患、多量飲酒などにより、知らないうちに進行して肝硬変、そして肝がんに至る。世界では推定3億5,400万人が肝炎ウイルスに感染しているが、約90%は感染していることに気づかず、30秒に1人が肝炎ウイルス関連の病気で亡くなっている。なかでもC型肝炎ウイルスに対しては、直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals : DAA）を8～12週間内服するだけで95%以上C型肝炎ウイルスを排除できるようになっている。そのため日本では感染者数は減少しているものの、いまだ未治療のC型肝炎ウイルス陽性者は約70万人いると推定されている。従って「肝炎検査の受検～専門医療機関への受診～排除療法の受療」の推進が重要である。一方、脂肪性肝疾患や多量飲酒に伴う肝硬変・肝がんの割合は増加してきていることから、我々の活動としては、肝炎ウイルス治療均てん化に加えて脂肪性肝疾患やアルコール対策も重要になっている。そこで2023年に日本肝臓学会では、慢性肝臓病の早期発見・早期治療を推進するべく「奈良宣言2023」を発出した。この「奈良宣言2023」では、慢性肝臓病の早期発見・早期治療を推進する方針が打ち出されている。これには肝炎ウイルスだけでなく、脂肪性肝疾患や多量飲酒による肝硬変・肝がんのリスクにも焦点を当てている。具体的には検診等でALT>30であった場合、「かかりつけ医を受診～かかりつけ医でアセスメント～必要に応じて消化器内科へ紹介～消化器内科で精密検査」という流れを啓蒙している。肝硬変症は代償期であれば、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だが、非代償期となるとこれらの症状の増悪、腹水による腹部膨満、静脈瘤破裂による吐下血、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てくる。非代償性B型肝炎硬変症に対しては核酸アナログ製剤による肝炎ウイルス制御が行われ、非代償性C型肝炎硬変症に対しても直接作用型抗ウイルス剤によるHCV排除療法も保険適応となった。これらの原因除去

療法による生命予後延長が期待されるが、肝線維化や肝発癌リスクの残存が懸念されていることから、慎重なフォローアップが必要である。そこで本稿では、慢性肝臓病の終末像である肝硬変について概説する。

1. 病因と病態

組織学的に偽小葉が形成されたものが肝硬変で、肝硬変の病因は様々だ。B型・C型肝炎ウイルス、アルコール、脂肪性肝疾患、自己免疫性疾患、胆汁うっ滞、代謝性（ヘモクロマトーシスやウィルソン病など）、薬物性などがあり、慢性的に肝臓に炎症が生じることで肝組織の線維化は進行し、組織学的に偽小葉を形成した肝硬変に至る。病因の変遷としては、C型肝炎ウイルスが減り、アルコールが最も多くなり、MASLD（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患）に起因する肝硬変も増加している¹。初期は症状のない代償期だが進行して非代償期になると、腹水、黄疸、肝性脳症、食道胃静脈瘤などが発症し、生命予後に大きく関わるようになる。近年、肝硬変に対する薬物治療は進歩したが、非代償性肝硬変に対する根本的な治療法は肝移植しかないのが現状である。

次に肝硬変に至る肝線維化がどのように進行するのかについて概説する。肝線維化は、肝星細胞がコラーゲンやエラスチンなどの細胞外基質（extracellular matrix : ECM）を産生することで進行する。通常、この肝星細胞は類洞の間隙であるディッセ腔に存在し、正常肝では非活性型の静止状態で脂肪滴内にビタミンAを貯蔵する機能を持っている²。肝障害が生じると障害肝細胞やクッパー細胞（肝常在性マクロファージ）などから活性酸素種や炎症性サイトカインが放出されることにより肝星細胞は活性化される。活性化肝星細胞は筋線維芽細胞様細胞へと形質転換しECM物質を産生ようになる。また自ら炎症性サイトカインを分泌することで活性化状態を維持しながらTissue inhibitor of metalloproteinases（TIMPs）を産生することで肝線維溶解に働くMatrix metalloproteinases（MMPs）を阻害することによりECMを蓄積させる。

臨床所見・ 生化学的検査	評点		
	1	2	3
血清ビリルビン(mg/dL)	1~2	2~3	>3
血清アルブミン (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	なし	軽度	中等度~
脳症	なし	I~II	III~
プロトロンビン活性 (%)	>70	40~70	<40
国際標準比 (INR)	<1.7	1.7~2.3	>2.3
分類 (クラス) A~C	5~6	7~9	10~15

図1 Child-Pugh 分類

さらに TGF- β 1 などを自ら分泌することで静止期の肝星細胞を活性化させる³。一方、マクロファージは線維化と線維溶解の双方に関与しており、単純にはマクロファージを2つに分類することは難しいともいわれているが、一般的には炎症性マクロファージはM1、抗炎症性マクロファージはM2と分類される⁴。肝障害初期は肝常在性マクロファージであるクッパー細胞が肝星細胞を活性化させるトリガーとなり、その後は、ケモカインに反応した骨髄由来マクロファージ（いわゆるM1マクロファージ）が肝組織に遊走浸潤してサイトカインなどを放出することにより肝星細胞が活性化され、肝線維化が進展する。一方、機序は十分解明されていないが、肝障害が落ち着き炎症性のM1マクロファージが抗炎症性のM2マクロファージへと極性変化することによりM2マクロファージからのMMPsにより肝線維は減少していく。このように肝臓には線維産生と線維溶解の両方の機構が備わっているが、慢性肝障害により線維産生が優位な状態が続くことで肝硬変になってしまうのだ。

2. 肝予備能の評価

肝硬変の肝予備能を評価する指標としてChild-Pughスコア、MELD (Model for End-Stage Liver Disease) スコア、ALBI (Albumin-Bilirubin) スコアなどがある。Child-Pughスコアは、シンプルかつ即時的に予後を把握可能な肝機能評価法として、広く使用されている。Child-Pughスコアは、1964年にChildとTurcotteによって肝切除術のリスク評価のために提案され、1972年にPughらによって現在の形（5項目、3段階）に改良された（図1）。八橋らは、2009年10月1日から2010年9月30日までの肝硬変267例の累積生存率は1年目95.8%、2年目91.8%、3年目87.3%で、Child-Pugh分類別の3年目の累積生存率はChild-Pugh分類A（5~6点）93.5%、B（7~9点）71.0%、C（10~15点）30.7%と報告している⁵。またMELDス

コアは、血液生化学的検査データ（総ビリルビン、PT-INR、クレアチニン）と透析治療の有無を用いたスコアリングシステムで、12歳以上の肝硬変および肝移植登録者における肝予備能の診断に用いられている⁶。ALBIスコアは、血液生化学的検査データ（総ビリルビンとアルブミン）を用いたスコアリングシステムで、肝細胞癌の治療法を選択する際に用いられている。通常スコアは3つのグレード（1~3）に分類されるが、グレード2を2aと2bに分けた4つのグレード（1, 2a, 2b, 3）のmodified ALBI (mALBI) グレードも広く使用されている⁷。

3. 肝移植の適応

Child-Pugh 10~15点（分類C）の非代償性肝硬変は肝移植の適応となるが、“末期”になってからの準備では、移植時期を逸する恐れがある。そのため可能であればChild-Pugh分類Bの段階から肝移植の選択肢を提示し、コンサルトを開始することが望ましい。詳しくは、小生も作成メンバーとして参画した日本肝臓学会ホームページ「流れがわかる肝移植」をご参照いただきたい(<https://www.jsh.or.jp/medical/transplant/>)。

4. 合併症と治療

肝硬変の治療の基本は原因を除去することだが、肝予備能の改善が十分でなかったり肝発癌リスクが残存したり課題は多くある。特に非代償性肝硬変では蛋白合成能が低下し、グリコーゲン貯蔵量も減少するため、蛋白質・エネルギー低栄養状態（protein energy malnutrition ; PEM）に陥り、二次性サルコペニアになる。蛋白低栄養をアルブミン値（3.5 g/dL未満）、エネルギー低栄養を間接熱量計での非蛋白呼吸商（0.85未満）で評価すると、62%の患者がエネルギー低栄養状態、70%の患者が蛋白低栄養状態で、両者を満たすPEMは50%と報告されている⁸。非蛋白呼吸商の測定は一般診療では困難なため、当科でALBIスコアとの相関を検討したところ、ALBIスコアのマイナス2.18が非蛋白呼吸商（0.85未満）に相当することがわかり⁹、簡便にPEM症例を拾い上げることができるようになった。難治性腹水に対する利尿薬は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系が亢進している病態を鑑み、抗アルドステロン薬が第一選択である。効果不十分な場合はループ利尿薬の追加が一般的だが、ループ利尿薬投与は腎機能悪化を招く。そのため早期にバソプレシンV2受容体拮抗薬（トルバプタン）を入院にて導入することが多く、我々はトルバプタン治療効果と生命予後が相関することを報告して

いる¹⁰。その他にも肝性脳症、門脈血栓症、皮膚掻痒症、脾機能亢進に伴う血小板減少などに対する新規薬剤も上市されている。そこで以下は、臨床で比較的多く遭遇する合併症について概説する。

1) 難治性腹水

肝硬変に起因する腹水は、低アルブミン血症による血漿膠質浸透圧の低下、門脈圧亢進による腸間膜静脈やリンパのうっ滞、有効循環血漿量減少による二次性高アルドステロン血症などが複雑に関与して生じる。腹水に対する初期治療としては、食欲を落とさない程度の塩分制限や分岐鎖アミノ酸（BCAA）投与だが、治療効果不十分であれば利尿薬を投与する。肝硬変ではRAA系が亢進していることを鑑み抗アルドステロン薬を第一選択薬としループ利尿薬は少量使用にとどめる。そして腎機能が温存されているうちにパソプレシンV2受容体拮抗薬（トルバプタン）を入院のうへ導入することにより、腎機能の温存を図りつつ腹水を制御することが重要だ。上記治療でのコントロールが不良である場合は、腹水穿刺排液やCARTを考慮する。

【検査】

腹水の存在診断は身体所見や画像検査（腹部エコー検査やCTなど）で可能。治療方針決定に際して感染症や癌性腹膜炎に伴う腹水貯留の除外が必要。肝硬変においては特発性細菌性腹膜炎（Spontaneous bacterial peritonitis；SBP）を併発している可能性があるため腹水中の好中球数増加（ $250/\text{mm}^3$ 以上）の有無を確認する必要がある。SBPと診断した場合は通常の腹水治療に加えて広域抗菌薬の併用が必須。また門脈血栓による門脈圧亢進に伴う腹水も原因として考えられるため腹部エコー検査や造影CTでの門脈血栓も確認する。門脈血栓と診断した場合には出血リスクを考慮しつつ、抗凝固薬による治療も必要となる（後述あり）。また腹水試験穿刺で得られた腹水を用いて、総蛋白、アルブミン濃度測定、細胞数算定、細菌培養なども行う。腹水の原因を推定する指標として「血清と腹水のアルブミン濃度差〔血清アルブミン濃度－腹水アルブミン濃度（serum-ascites albumin gradient；SAAG）〕」があり、SAAGが 1.1 g/dL 以上の場合は漏出性、 1.1 g/dL 未満の場合は滲出性と判断する。

【治療の流れ】¹¹

1. BCAA 製剤投与や塩分制限（約5～7g：食欲を損なわない程度）などの栄養療法を基本
コントロール不良な場合に利尿薬による薬物療法を

行う。肝硬変に伴う腹水にはRAA系の亢進が関与しているため、利尿薬は抗アルドステロン薬を第一選択とする。ループ利尿薬は優れた利尿効果があるが低ナトリウム血症による血管内脱水から腎機能低下を起こすため、使用量は最小限（上限フロセミド 20 mg/日 ）にとどめる。

2. 治療効果不良の場合

既存利尿薬は増量せず入院のうへトルバプタンを導入する¹²。トルバプタンは低アルブミン血症であってもナトリウムを保持（血管内浸透圧を保持）したまま、集合管に作用し「水のみ」を尿として出す薬剤である。そのためRAA系を活性化させず、腎血流量や糸球体濾過率を減少させない。このため腎機能への影響が少なく、低アルブミン血症でも利尿効果が期待できる。

3. 低アルブミン血症を伴う症例において

適宜アルブミン製剤も併用することが望ましい。利尿薬にアルブミン製剤を併用することで利尿薬単独での治療と比較して腹水再発を予防し全生存率が改善することが報告されている¹³。

4. トルバプタン不耐および不応の場合

腹腔穿刺による腹水穿刺排液が必要となる。腹水穿刺排液の際、一度に大量の排液を行うと腹水再貯留に伴い穿刺後の循環不全（Paracentesis-induced circulatory dysfunction；PICD）を来し腎機能悪化や肝性脳症を誘発する可能性がある。そのため大量腹水穿刺排液時のアルブミン投与は、循環不全を予防するとともに患者の生命予後を改善すると報告されている¹⁴。EASLガイドラインでは5L以上の大量腹水穿刺排液時は 8 g/L のアルブミン投与が推奨されており¹⁵、本邦でも症状詳記を記載することで5L以上の大量腹水穿刺排液時には 8 g/L のアルブミン製剤を投与することが可能となった。また穿刺腹水を除菌・除細胞した後、濃縮して点滴静注することにより、腹水中の蛋白を再利用する腹水濾過濃縮再静注法（Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy；CART）も有効である¹⁶⁻¹⁸。

5. サルコペニア

加齢、慢性疾患、栄養不良などにより骨格筋量・筋力・身体機能が低下した状態をいう。もともとは1989年にRosenbergが「加齢による筋量低下」として提唱したが、現在では加齢に限らず慢性疾患（肝硬変、糖尿病、がんなど）に伴う二次性サルコペニアも重要視

されている。特に肝硬変に伴う PEM はサルコペニアを誘発するため、肝硬変は二次性サルコペニアとなるおもな疾患といえる。本邦においてもサルコペニア合併肝硬変が予後不良であることが明らかになり、臨床的重要性が広く認知されている¹⁹。治療としては BCAA 製剤や就寝前軽食摂取 (Late evening snack ; LES) および分割食が推奨されている。また、サルコペニア進行を抑止するための肝臓リハビリも注目されている。

6. 肝性脳症

肝臓で解毒されるべき神経毒素 (脳症起因物質) が肝臓での解毒機能を免れて全身に循環したために引き起こされた代謝性の脳症である。AASLD/EASL のガイドラインでは肝性脳症は 3 つのタイプに分類されている。タイプ A は急性肝不全による肝性脳症、タイプ B は門脈-大循環シャント (Portosystemic shunt ; PSS) による肝性脳症、タイプ C は肝硬変症に伴う脳症だ^{20, 21}。アンモニアは生体内で消化管、腎臓、筋肉、脳において産生されるが、血中アンモニア濃度の上昇はおもに消化管内で産生されたアンモニアによると考えられている。消化管内のアンモニアは、食べ物に含まれる窒素が腸内細菌のウレアーゼにより分解されることで産生され²²、また小腸粘膜に存在するグルタミナーゼによりグルタミンからもアンモニアが産生される²³。特に肝硬変では、胆汁酸の分泌低下、腸管粘膜浮腫、門脈圧亢進症などの様々な要因が複合的に作用し、腸内細菌は量的・質的異常を来し dysbiosis の状態にある。腸内細菌、特に *Streptococcus salivarius* は腸管内でのアンモニア産生を介して肝性脳症の発症に関与することが報告されている²⁴。そして消化管内で産生されたアンモニアは門脈血に入り肝臓へと運ばれる。健常人では肝細胞の尿素回路により尿素に代謝され腎臓から尿中に排泄されるが、肝硬変ではアンモニア代謝能が低下しているため血中アンモニア値が上昇する。一方、骨格筋はグルタミン合成酵素を有しており、グルタミン酸とアンモニアよりグルタミンを合成する反応においてアンモニアを解毒する。Hanai らは 120 名の肝硬変患者を対象に精神神経機能検査を施行し、サルコペニアが潜在性肝性脳症に関与することを報告しているように²⁵、サルコペニアはアンモニア解毒能の低下により肝性脳症の発症に関与している。

【治療：タイプ B 門脈-大循環シャント (PSS) によるもの】

肝硬変の多くは門脈圧亢進症を合併しており、なか

でも最大径 8 mm 以上の PSS (おもに脾腎シャント) 合併症例においては肝性脳症 (とくに持続性・再発性脳症) の発生率が有意に高いことがわかっている。PSS による肝性脳症 (シャント性脳症) は、肝機能 (とくに代謝能) が維持されているにもかかわらず、腸管由来のアンモニアを豊富に含有する腸間膜静脈血の多くが種々の PSS を介して大循環へと循環することによって生じる特殊な病態で、難治性脳症症例では高頻度 (46~71%) に PSS を合併すると報告されている。以前から脳症の責任血管に対してシャント結紮術や経皮経肝のシャント塞栓術などが施行されてきたものの、その侵襲性の高さから近年では孤立性胃静脈瘤 (Gastric varix ; GV) に対する治療法として保険収載されているバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration ; BRTO) が応用されるようになってきている。Saad らは、脳症に対する BRTO に関して全症例で脳症の消失あるいは軽減が認められ、臨床的成功率を 100% と報告している²⁶。しかしながら本邦においてはシャント性脳症に対する BRTO はいまだ保険収載されていないためデータ蓄積が急務である。

【治療：タイプ C 肝硬変症に伴うもの】

頻度としては肝硬変症に伴う脳症が多く、栄養治療やサルコペニア対策、便通コントロールや過度な蛋白摂取をしないなどが基本となる。これまで非吸収性合成二糖類 (ラクツロース) が多く使用されてきたが、難吸収性リファマイシン系抗菌薬 (リファキシミン) の長期投与の有用性が報告されている²⁷。さらには亜鉛製剤やカルニチン製剤はアンモニア解毒に働く尿素回路を促進させることが報告されており、これら欠乏状態にある肝硬変には補充することが推奨される。

7. 脾機能亢進に伴う血小板減少症

脾機能亢進に伴う血小板減少症 (一般的に 5 万/ μ L 以下) の治療法として、脾臓摘出術や部分的脾動脈塞栓術あるいは血小板輸血が挙げられる。また待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者の血小板減少症に対して、トロンボポエチン受容体作動薬 (ルストロンボパグやアバトロンボパグマレイン酸塩) を観血的手技施行予定日の 10~13 日前に開始することも推奨されている。

8. 門脈血栓症

急性期 (一般的に発症 6 カ月未満) の門脈血栓症は治療対象とされる。また発熱の持続や門脈圧亢進症状

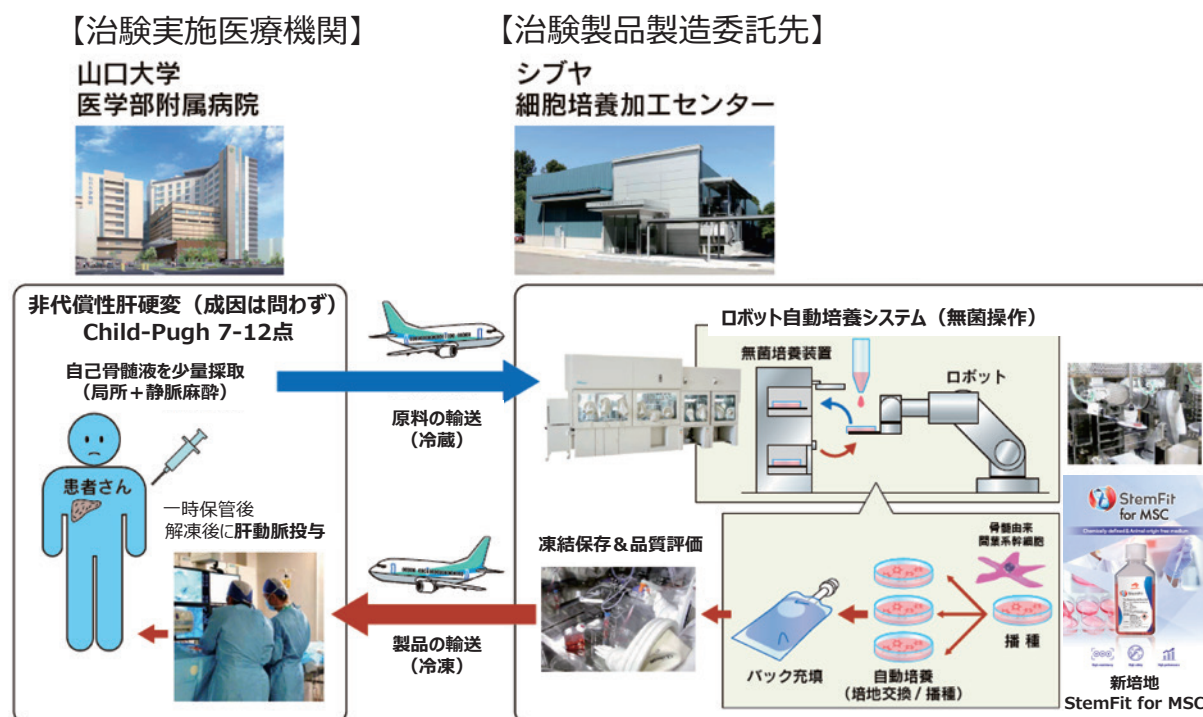


図2 自己完結型肝硬変再生療法

の増悪が認められる場合などは、より迅速に治療を開始することが望まれる。治療の基本は抗凝固療法ですが、門脈血栓症の保険適応を有するのはアンチトロンビン製剤のうち献血ノンスロン注のみで、本邦ではエドキサバントシル酸塩水和物は保険適応外となっている。

9. その他の治療（再生医療について）

これまでに肝臓領域の再生医療としては、比較的経過が緩やかな先天性代謝異常や肝硬変を対象に開発研究が進められてきた。肝細胞移植に始まり、体性幹細胞（造血幹細胞や間葉系幹細胞）、多能性幹細胞（ES細胞やiPS細胞）、最近では低分子化合物によるリプログラミングで誘導される肝前駆細胞（CLIP細胞）²⁸など多様な細胞源が開発されている。なかでも間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell；MSC）は中胚葉由来の体性幹細胞で、骨髄、脂肪、臍帯・胎盤などに存在する。増殖力に富み、凍結保存が可能であること、免疫原性が低く同種（他家）移植が可能であることが利点となり、臨床で広く用いられており多数の治験が進行している。MSCはおもに抗炎症性サイトカインや成長因子などの液性因子を介した免疫調節や組織修復促進により作用すると想定されており、組織修復に関する多様な作用が注目されている。我々も、非代償性肝硬変を対象に自己骨髄MSCの肝動脈投与療法²⁹につ

いて医師主導治験「自己完結型肝硬変再生療法（jRCT2063200014）」（図2）を実施しており、現在進行中の治験において複数の症例で肝予備能や線維化の改善効果（長期経過でChild-Pugh分類Cから分類Aへの改善を含む）も経験している。

おわりに

肝硬変の成因は様々だが、近年はアルコールや代謝機能異常による脂肪性肝疾患が増えている。肝硬変の合併症に対する薬剤は多く上市されているが、症状のある非代償期から改善できない症例も多く経験する。このようなアンメットメディカルニーズを解決するような再生療法を含む新規治療法の開発も求められている。

Conflict of Interest：研究費（澁谷工業株式会社）

文 献

- Enomoto H, Akuta N, Hikita H, et al: Etiological changes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma-complicated liver cirrhosis in Japan: Updated nationwide survey from 2018 to 2021. *Hepatol Res* 2024; 54: 763-772.
- Zhang M, Serna-Salas S, Damba T, Borghesan M, Demaria M, Moshage H: Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives. *Mech Ageing Dev*

- 2021; 199: 111572.
3. Bataller R, Brenner DA: Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209–218.
 4. Murray PJ: Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol* 2017; 79: 541–566.
 5. 八橋 弘, 山崎一美, 阿比留正剛ほか: 肝硬変患者の生命予後の検討: Chird-Pug 分類別. 厚生労働科学研究費用補助金(障害者対策総合研究事業)分担研究報告書. 肝臓機能障害の認定基準に関する検討会(第1回). 2015年5月1日.
 6. 市田隆文, 玄田拓哉, 平野克治: わが国における脳死肝移植医療の現状と問題点. *肝臓* 2015; 56: 79–87.
 7. 平岡 淳: 肝臓における ALBI スコアを用いた予後予測. *肝臓* 2016; 57: 312–319.
 8. Tajika M, Kato M, Mohri H, et al: Prognostic value of energy metabolism in patients with viral liver cirrhosis. *Nutrition* 2002; 18: 229–234.
 9. Kotoh Y, Saeki I, Yamasaki T, et al: Albumin-bilirubin score as a useful predictor of energy malnutrition in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Nutr* 2021; 40: 3585–3591.
 10. Iwamoto T, Maeda M, Saeki I, et al: Analysis of tolvaptan non-responders and outcomes of tolvaptan treatment of ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34: 1231–1235.
 11. Yoshiji H: Management of cirrhotic ascites: Seven-step treatment protocol based on the Japanese evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatol Res* 2023; 18. <https://doi.org/10.1111/hepr.13937>.
 12. Sakaida I, Terai S, Kurosaki M, Okada M, Hirano T, Fukuta Y: Real-world effectiveness and safety of tolvaptan in liver cirrhosis patients with hepatic edema: results from a post-marketing surveillance study (START study). *J Gastroenterol* 2020; 55: 800–810.
 13. Caraceni P, Riggio O, Angeli P, et al: Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 2417–2429.
 14. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012; 55: 1172–1181.
 15. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018; 69: 406–460.
 16. Hanai T, Kawaratani H, Nagano J, et al: Cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy versus large-volume paracentesis for the treatment of cirrhotic patients with refractory ascites: A multicenter prospective observational study. *Hepatol Res* 2023; 53: 238–246.
 17. Namisaki T, Tsuji Y, Kitade M, et al: Endotoxin Activity Reflects an Increase in Body Temperature in Cirrhotic Patients With Ascites Undergoing Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy. *In Vivo* 2022; 36: 1477–1484.
 18. Yorioka N, Namisaki T, Shibamoto A, et al: Changes in Coagulation and Fibrinolytic Factors in Patients With Cirrhotic Refractory Ascites Undergoing Cell-free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy: A Retrospective Observational Study in Japan. *In Vivo* 2023; 37: 1226–1235.
 19. Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Moriya K, Hino K, Nishiguchi S: Japan Society of Hepatology guidelines for sarcopenia in liver disease (1st edition): Recommendation from the working group for creation of sarcopenia assessment criteria. *Hepatol Res* 2016; 46: 951–963.
 20. American Association for the Study of Liver D, European Association for the Study of the L. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014; 61: 642–659.
 21. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al: 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. *Hepatology* 2014; 60: 715–735.
 22. Wijdicks EF: Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016; 375: 1660–1670.
 23. Kang DJ, Betrapally NS, Ghosh SA, et al: Gut microbiota drive the development of neuroinflammatory response in cirrhosis in mice. *Hepatology* 2016; 64: 1232–1248.
 24. Zhang Z, Zhai H, Geng J, et al: Large-scale survey of gut microbiota associated with MHE Via 16S rRNA-based pyrosequencing. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1601–1611.
 25. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, et al: Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2017; 47: 1359–1367.
 26. Saad WE, Simon PO, Jr., Rose SC: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 299–315.
 27. Kawaratani H, Namisaki T, Kondo Y, et al: Real-World Setting of Efficacy and Safety of 3 Years of Rifaximin Administration in Japanese Patients with Hepatic Encephalopathy: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med* 2025; 14: 1358.
 28. Katsuda T, Matsuzaki J, Yamaguchi T, et al: Generation of human hepatic progenitor cells with regenerative and metabolic capacities from primary hepatocytes. *Elife* 2019; 8: e47313.
 29. Nishimura T, Takami T, Sasaki R, et al: Liver regeneration therapy through the hepatic artery infusion of cultured bone marrow cells in a canine liver fibrosis model. *PLoS One* 2019; 14: e0210588.

(受付: 2025年7月5日)

(受理: 2025年7月9日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。