

## 肝癌の治療

一般に癌に対する治療としては、抗癌剤の投与や放射線療法などが考えられるが、肝癌では一般の抗癌剤が効きにくいことに加え、背景の肝硬変を悪化させることが多いために、抗癌剤の全身投与（内服・静注）はあまり行なわれていない。

ここでは、特に肝癌の治療として一般的で特徴的な治療法について述べる。

肝癌に対する治療法（肝切除、RFA、TACEまたはTAEなど）が、それぞれどのような長所・欠点をもっているかを知り、臨機応変に選択・変更していくことが重要である。すなわち、どの治療が最もよいかという考え方ではなく、あらゆる手段を有効に適用して、

個々の症例ごとに治療していくという集学的治療こそが重要である（表2）。

以下に、主な治療法の実際について、詳しく述べる。

## 肝切除

肝切除は、開腹して外科的に肝癌を除去することであり、最も十分に癌細胞を取り除くことができる方法である。

### 肝切除の適応と禁忌

#### 1. 適応

単発であれば、他の内科的治療を行なった場合よりも、よい予後が得られる。

表2 肝癌に対する各種治療法の長所と限界

| 治療法           | 長所                                                                                                                                                   | 限界（欠点）                                                                                                                                               |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肝切除           | <ul style="list-style-type: none"> <li>最も根治的</li> <li>肝表面の肝癌は治療が容易</li> <li>大型単発肝癌では成績良好</li> </ul>                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>麻酔、手術の危険がやや高い</li> <li>重症肝硬変では困難</li> <li>深部の肝癌では侵襲大</li> <li>侵襲の大きさの割に再発率が高い</li> <li>多発肝癌の治療は不可能</li> </ul> |
| 局所治療（PEI、RFA） | <ul style="list-style-type: none"> <li>治療の侵襲が少ない</li> <li>深部肝癌では切除より侵襲が小さい</li> <li>安価で技術的に容易</li> <li>初期小型肝癌で最適な治療</li> <li>重症肝硬変でも施行できる</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>切除よりわずかに再発例が多い</li> <li>肝表面では治療やや困難</li> <li>大型肝癌では治療困難</li> <li>多発肝癌の治療は困難</li> </ul>                        |
| TACE（TAE）     | <ul style="list-style-type: none"> <li>治療対象（適応）が広い</li> <li>治療の危険性が少ない</li> <li>重症肝硬変でも施行できる</li> <li>多発・大型肝癌でも治療できる</li> <li>切除後再発例にも有効</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>完全壊死が得にくい</li> <li>反復治療が必要</li> <li>初期高分化肝癌に無効</li> <li>門脈閉塞例では治療できない</li> <li>治療途中から効果不良になることがある</li> </ul>  |

## NOTE

### 肝癌の再発と予防

肝癌の再発は、外科切除のみならず、すべての治療法に共通する問題であるが、次のようなとらえ方がある。

#### ●肝内転移による再発

肝癌は早期に肝内転移をきたしやすい。切除前にすでに肝内転移したものが、小さすぎて画像検査などが診断できずに取り残された場合、成長して新たな発癌として観察されることがありうる。

#### ●新規の発癌

肝硬変という発生母地があるゆえに、経過中に次の発癌として、新規に発癌することがありうる。今後は、同時性多発（肝癌発見時にすでに多発している）や異時性多発（新規の発癌が時間の経過に伴い、次々に起こる）の肝癌という考え方も含めて、肝癌症例の最も妥当な治療法を確立していかなければならないだろう。

3cm 以上の大型肝癌は、肝切除以外の治療法の場合、大きく予後が異なるため、成績のよい切除が勧められる。

それ以下の小型であれば、治療リスクの少ないラジオ波焼灼療法（RFA）を中心とした局所治療が、多くの施設で第一の治療法として選択される。

また、基礎疾患が肝硬変ではなく慢性肝炎の場合には、肝癌の再発率が低いため、より根治的な肝切除を考慮する。

## 2. 禁忌

最近では、早期診断の方法が確立したと同時に、安全な外科切除の技術が進歩したため、通常の肝切除で手術死亡することはほとんどない。

ただし、腹水があったり、肝性脳症を繰り返すなど肝機能が悪い場合には、手術死亡の危険が高いため、外科治療を避ける。

多発した肝癌は、手術をしても再発しやすく、特に両葉に転移している場合や、明らかに2個以上の肝内転移が考えられる場合には、手術以外の方法を考えることが多い。

## 手術式の考え方

術式には、系統的領域切除と非系統的部分的切除がある（図7）。

### 1. 系統的領域切除

肝内転移の取り残しに由来する再発を防ぐ目的で行なう。

肝癌は門脈を介して肝内に転移することが多いため、画像では検出できない程度の肝内転移の存在を想定して、門脈走行に基づく区域に沿って大きめに切除する。

### 2. 非系統的部分的切除

肝機能をできるだけ温存する目的で行なう。

直径2～3cm以下で肝表面にあったり、また高分化型癌で肝内転移も起こしにくい肝癌に対しては、門脈の走行や解剖学的な区域を意識せずに、小さく肝臓を切除する。

## 術前術後管理

### 1. 患者への説明

手術の侵襲はあるものの、最も根治性の高い治療であることを理解してもらう。

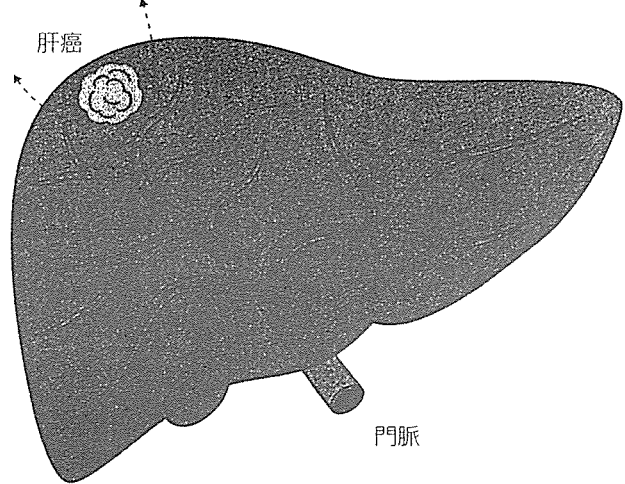
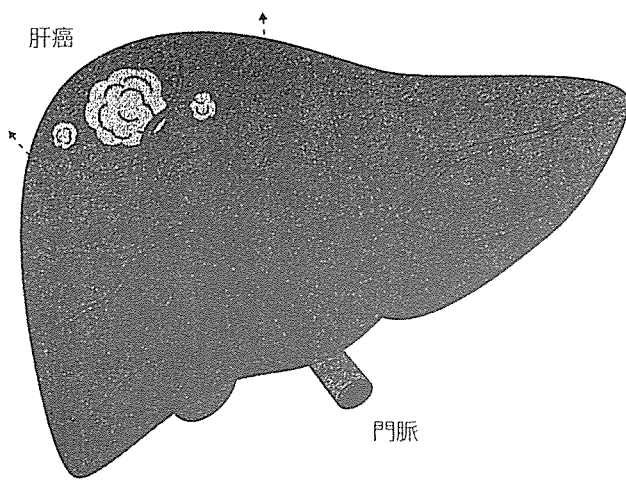
### 2. 術後に起こりうる合併症

- 腹腔内出血：切除後早期の合併症としては、切除部分の出血が最も重大である。再開腹手術で止血を行なうことも多い。術後48時間以内の血圧低下、脈拍増加、尿量減少（乏尿）を見逃さないように注意する。
- 術後感染：肺炎や菌血症に対しては、抗生物質投与を主とする治療を行なうが、横隔膜下膿瘍など特殊な場合には、ドレナージなどの外科的処置を要することもある。発熱、咳、痰、呼吸困難、持続する腹痛で感染症の発症を疑う。
- 肝不全：内科的な集中治療が必要である。羽ばたき振戦などの肝性脳症の徴候や、腹水の増強などに注意して観察する。
- 手術死亡：最近では、症状のない代償期の肝硬変から発癌した症例における、1区域程度の肝切除での手術死亡はほとんどない。

## 肝切除の治療効果

肝切除の後には、かなり高率に再発がみられる。しかし、単発であれば、再切除やRFAのような治療により、再び肝癌の除去を図ることもできる。

----- は門脈分岐に基づく解剖学的な区域を示す



#### 系統的(亜)区域切除

- 門脈に沿った解剖区域ごと肝癌を切り取り，肝内転移の取り残しによる再発を防ぐ。

#### 非系統的部分肝切除

- 肝細胞をできるだけ多く残すことで，肝機能を温存する。

図7 肝切除の方法

また，多発例であっても，TACE (TAE) を反復して治療することにより，長期の生存も可能である。

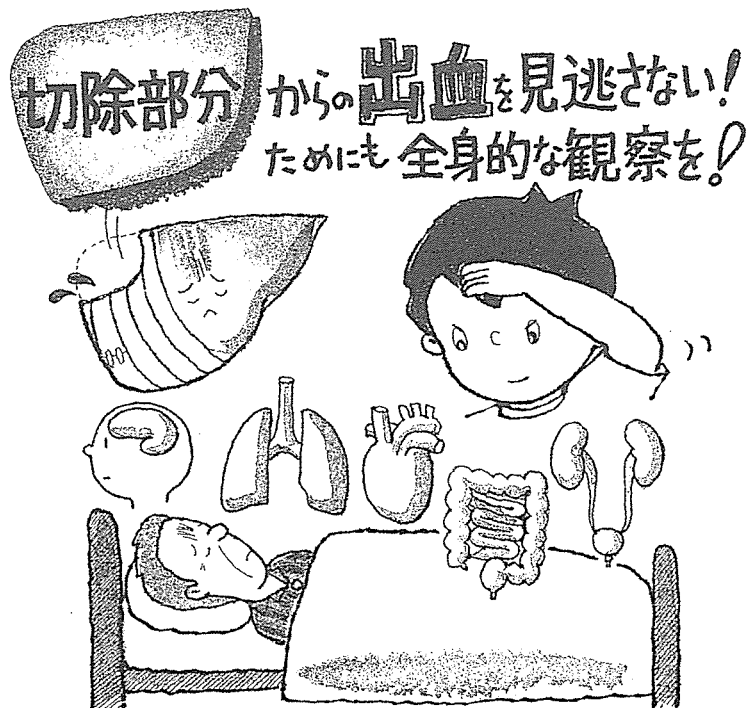
すなわち，切除後再発は少ないが，「さまざまな治療を行ないつつ，患者は担癌生存している」というのが肝癌治療の現状である。

#### 1. 肝切除後の再発率

切除後の再発率は，筆者の施設では1年27%，2年44%，3年57%，4年71%，5年73%，7年78%であった。手術時の患者背景からその再発率を比較すると，門脈浸潤の有無，肝癌の多発性，肝癌の分化度が再発率を左右する。

#### 2. 肝切除後の生存率

筆者の施設での肝切除後の生存率は1年97%，2年87%，3年78%，4年65%，5年



55%, 6年45%, 7年39%, 10年34%であった。肝癌切除後の生存期間を左右する最も大きな要因は、組織学的分化度と肝癌多発性である。

再発率とあわせてみても、高分化型肝癌であるほど長期生存が期待でき、また、単発肝癌での生存期間の長いことがわかっている。

## 局所治療

局所治療は、腹部超音波診断機器の普及と進歩とともに、1983年に経皮的エタノール注入療法(PEI)が開発された。PEIはその後開発された超音波映像下に行なわれる種々の局所治療の原点といえる治療である。

その後、いくつかあるPEIの欠点を克服すべく、挿入した針からマイクロ波やラジオ

波を発生させて腫瘍を熱凝固させる治療法が開発された。従来から外科領域で使用されていたマイクロ波を経皮的に応用した経皮的マイクロ波凝固療法(PMCT)が、1994年に発表された。

また、経皮的にラジオ波熱凝固療法(RFA)が小型肝癌に良好な治療効果が得られるとの報告があり、日本でも1999年以降多くの施設で施行されている。

RFAはPMCTより1回の治療あたりで獲得する壊死範囲が大きいという理由から、PMCTを凌駕する勢いで導入されている。

そこで、以下に局所治療の原点であるPEIおよび現在の局所治療の主流であるRFAについて詳しく述べる。

### 経皮的エタノール局注療法(PEI)

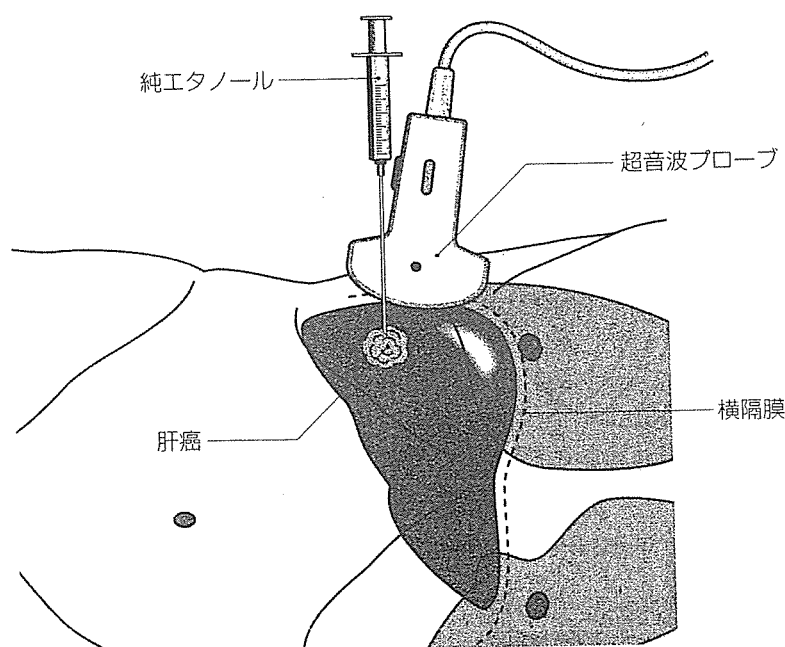
経皮的エタノール局注療法(PEI, PEIT)は、超音波下で肝癌に穿刺した針からエタノールを注入して、肝癌組織を固定・壊死に陥らせる治療法である(図8)。

超音波下で、腫瘍の目的部位に22ゲージ程度の細い針を直接穿刺する。穿刺の瞬間は、患者に呼吸を止めてもらう。針が穿刺できたら、ゆっくりエタノール(純アルコール)を2~5mL注入する。1回の治療の際に数本の針を指して合計10~20mL程度まで注入することもある。

### PEIの適応

PEIは一般的に、直径2~3cm以下の小型肝癌で3~5個程度の場合に適応とされている。さらに個数が少なければ、これ以上の大きさでも注入回数を十分に行なえば、良好な壊死が得られる。

しかし、近年は後述するラジオ波焼灼術が



●呼吸によって臓器が動くと、穿刺目標もつられて動いてしまうので、穿刺の瞬間は患者に呼吸を止めてもらう。

図8 エタノール局注療法(PEI)の方法

局所治療の主流となり、PEI はラジオ波治療のリスクが高い病変などに限られてきている。

## ■ PEI の術前術後管理

### 1. 患者への説明

患者に治療手技の内容を十分説明し、治療中の協力が得られるようにしておく。

特に、穿刺の際に呼吸をすると、横隔膜につられて肝が動いてしまうため、腫瘍に対して確実な穿刺を行なうためには呼吸を 10 秒間程度止めることを練習してもらう。

また、エタノールを注入することにより疼痛が起こるが、数分以内に治まることなどの説明も行ない、不安感を除くようにしておく。前投薬は、過緊張など特別なことがない限り必要がない。

また、アルコールを直接注入しても大丈夫な体質かどうか、問診にて情報を得る。たとえば、おちょこ 1 杯の酒でも身体が受け付けられないような体質の人では行なうことができない。

### 2. 術後の観察

治療後数時間は床上安静とする。その後、通常の安静度とし、食事を開始する。

背景の肝疾患の状態が肝硬変であったり、行なわれた PEI の手技によっては、肝膿瘍予防のため必要に応じて抗生物質の投与が行なわれることもある。

また、以下の副作用が起こりうるので、注意する。

- 一過性の疼痛：エタノールの量が多かったり、薬液が肝表面に漏出することが原因である。
- 胆管炎：エタノールが胆管に流入すると、胆汁が胆管内で凝固してしまい、閉塞性黄疸や胆管炎をきたすことがある。黄疸、発熱、腹痛持続の症状に注意する。

- 非癌部の壊死：エタノールが門脈に流入すると、ねらった肝癌部以外の部分の壊死を引き起こす。持続して発熱がみられた場合に疑う。

- 肝機能の悪化：肝萎縮や腹水の貯留をきたすことがある。

- 腹腔内出血：高度の肝硬変（ビリルビンが 5mg/dL を超えたり、腹水を伴う）では、肝に穿刺した針穴から出血をきたすことがある。

## ■ PEI の治療効果

PEI 施行ごとに、CT により腫瘍が完全壊死に陥ったか否かを確認する。

PEI 治療から 1 か月後では、90%以上の症例で完全壊死が得られる（図 9）。

完全壊死に至らない例は、PEI 治療に伴う副作用のために治療を中断した症例か、門脈血流の状態や技術的な理由で治療継続を断念する例である。



●治療前の造影 CT。  
直径約 2cm の肝癌が右葉にみられる（→）。



●PEI3 回施行後の造影 CT。  
肝癌は完全壊死に陥り、低吸収域となっている（→）。

図 9 高度肝硬変症例に行なわれた PEI の効果

## 1. PEI 後の再発率

PEI 開始時の腫瘍径が大きいほど、再発率が高い。

副作用のために PEI を中断した例を除いて、治療後長期の再発率をみると、1 年 32%、2 年 50%、3 年 75%、4 年 75%、5 年 88% に肝癌再発がみられた。

## 2. PEI 施行開始後の生存率

筆者の施設では、外科的肝切除を行なえない重症肝硬変患者を対象にすることが多いので、PEI 開始 1 年後の生存率は 88%、2 年後は 71%、3 年後は 57%、4 年後 44%、5 年 44% とやや不良である。

ほかに、PEI 施行開始後の生存期間に影響する要因は、以下の 2 つと考えられる。

- 背景である肝硬変の重症度：代償期である

か否か。

- 多発性か否か：多発であれば生存率が低下する。

## ■ 経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA)

ラジオ波とは電磁波の一種で、電気メスで用いられているように、高周波電流を流すことによって肝癌組織を熱凝固する作用がある。

ラジオ波凝固療法は、この原理を利用して皮膚の局所麻酔と注射で行なう鎮痛薬を使用しながら、直径 2～3mm の電極を肝癌組織に刺入し、電極に通電しラジオ波を発生させ、そのエネルギーで腫瘍局所を 100℃ まで加温し、肝癌を切り取らずに腫瘍を凝固させる治療法である (図 10)。

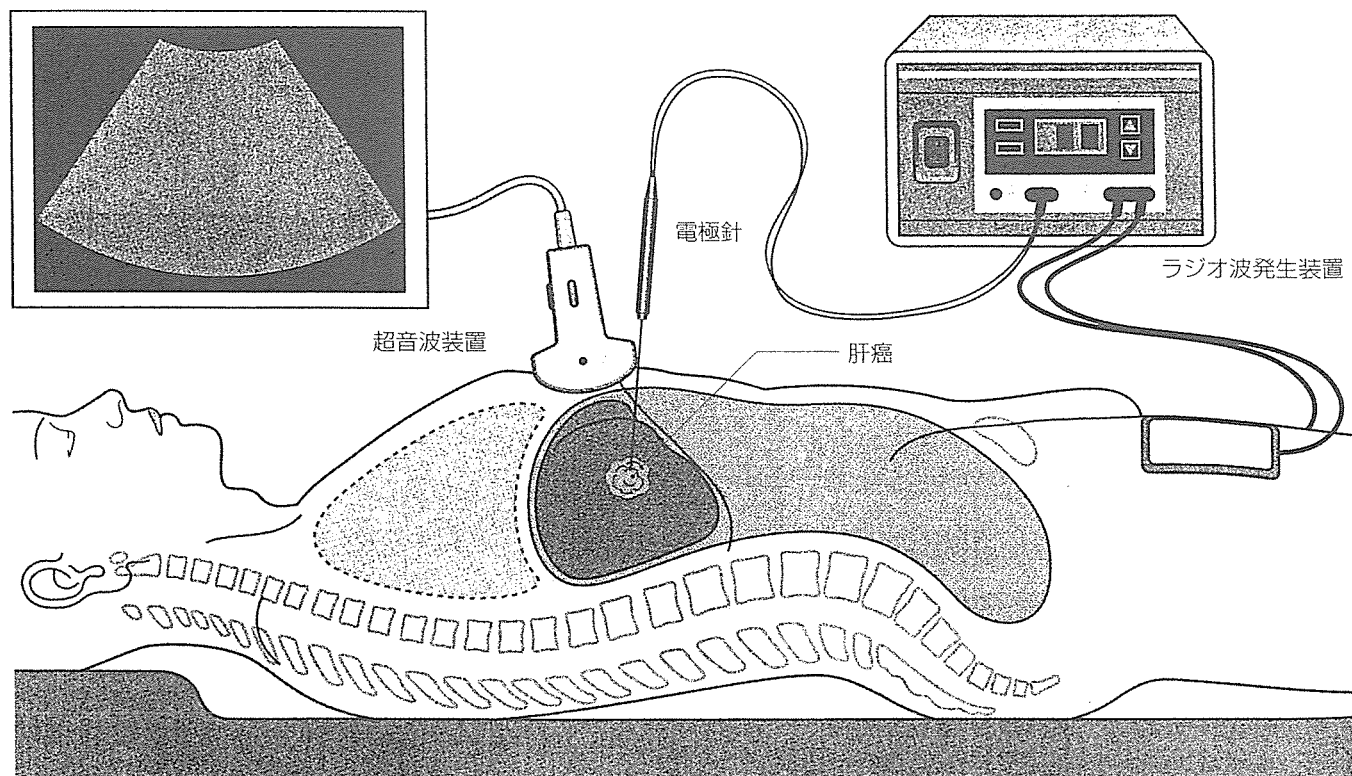


図 10 経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) の方法

## ■ RFA の適応

一般的には 3cm、3 個以下、あるいは最大径 5cm 以下単発の腫瘍が適応基準とされているが、3cm 以上の肝細胞癌で局所遺残なく根治的制御が得られるかどうかははっきりしていない。

## ■ RFA の術前術後管理

### 1. 患者への説明

全身麻酔や皮膚を切り開く処置がなく、もともと肝臓病がある人にも、身体的に少ない負担で行なえる治療であることを理解してもらう。

ただ、全身麻酔をかけないため、通電中は腹痛・背部痛・右肩痛が出ることがあり、これに対しては痛み止めの注射を行なうことなどの説明をする。

ラジオ波凝固療法は、腫瘍内部に直径 2～3mm の電極針を刺し、大腿部に貼った大きなシール状の電極との間に高周波電流を流すことにより、腫瘍部分を 100℃ 近くまで加熱して凝固壊死させる治療で、普通は 40～60 分くらいの時間がかかると説明する。

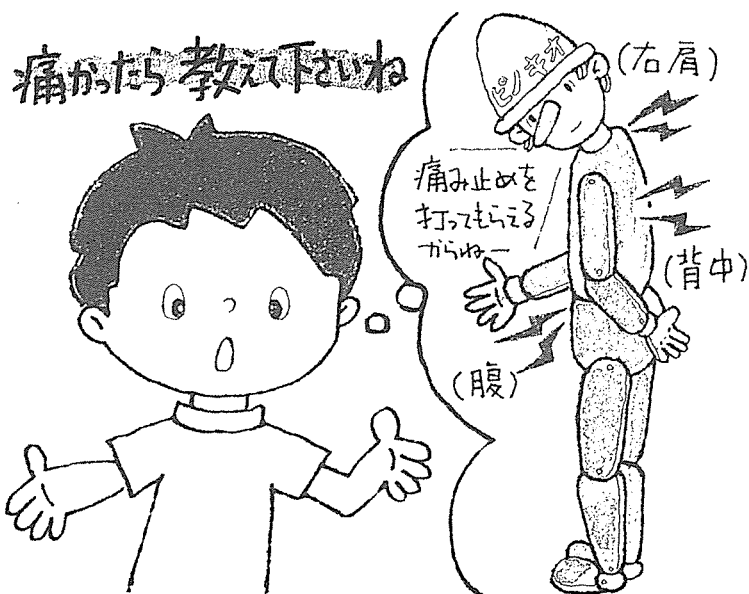
### 2. 術後の観察

治療後数時間は床上安静とする。その後、通常の安静度とし、食事を開始する。

PEI と同様に背景の肝疾患の状態が肝硬変であったり、行なわれた RFA の手技によっては、肝膿瘍予防のために、必要に応じて抗生物質の投与が行なわれることもある。

以下の副作用が起こりうるので、注意する。

- 一過性の疼痛：通電中は腹痛・背部痛・右肩痛が出ることがある。
- 腹腔内出血：高度の肝硬変では、電極を刺した後に、肝臓の表面から出血することがあ



る。通常は少量で治療を要さないが、時には輸血を必要とすることがある。治療後の急激な血圧低下、気分不快などの症状に注意する。

- 一過性の肝機能悪化：電極針が肝臓の血管や胆管などを損傷すると、一時的な AST・ALT の上昇や黄疸が出ることもある。胆管を損傷した場合、まれに胆汁膿瘍を起こすことがある。
- 腸管穿孔・胆嚢穿孔：治療部の近くに胃・腸・胆嚢があると、熱の影響で腸管穿孔や胆嚢穿孔の合併症を起こす可能性がある。
- 皮膚熱傷：大腿などに貼った対極板の場所に軽いやけどが生じることがある。

## ■ RFA の治療効果

RFA 施行ごとに、CT により腫瘍が完全壊死に陥ったか否かを確認する。

局所再発率は、治療直後の CT 判定で壊死範囲が腫瘍全周囲 5mm 以上ある場合が 0.8%、ない場合が 18.2%である。

## 1. RFA 後の再発率

治療後長期の再発率をみると、1 年 25%、2 年 51%、3 年 62%、4 年 73%に肝癌再発がみられた。

## 2. RFA 施行開始後の生存率

累積生存率は、RFA 開始後 1 年 98.2%、2 年後 90.4%、3 年後 85.5%、4 年後 80.2%で、肝切除術との差はない。

RFA 治療後の生存期間を左右する最も大きな要因は、以下の 2 点である。

- 腫瘍マーカー（AFP、PIVKA- II）高値

- 肝癌多発性：多発であれば生存率が低下する。

## 肝動脈塞栓術 (TACE または TAE)

肝臓は肝動脈と門脈の 2 系統の血流を受けており、その割合は 1:3 であるとされている。しかし、進行した肝癌は肝動脈のみの血流を受け、門脈血流には依存しない。

この特性を利用したのが肝動脈塞栓術

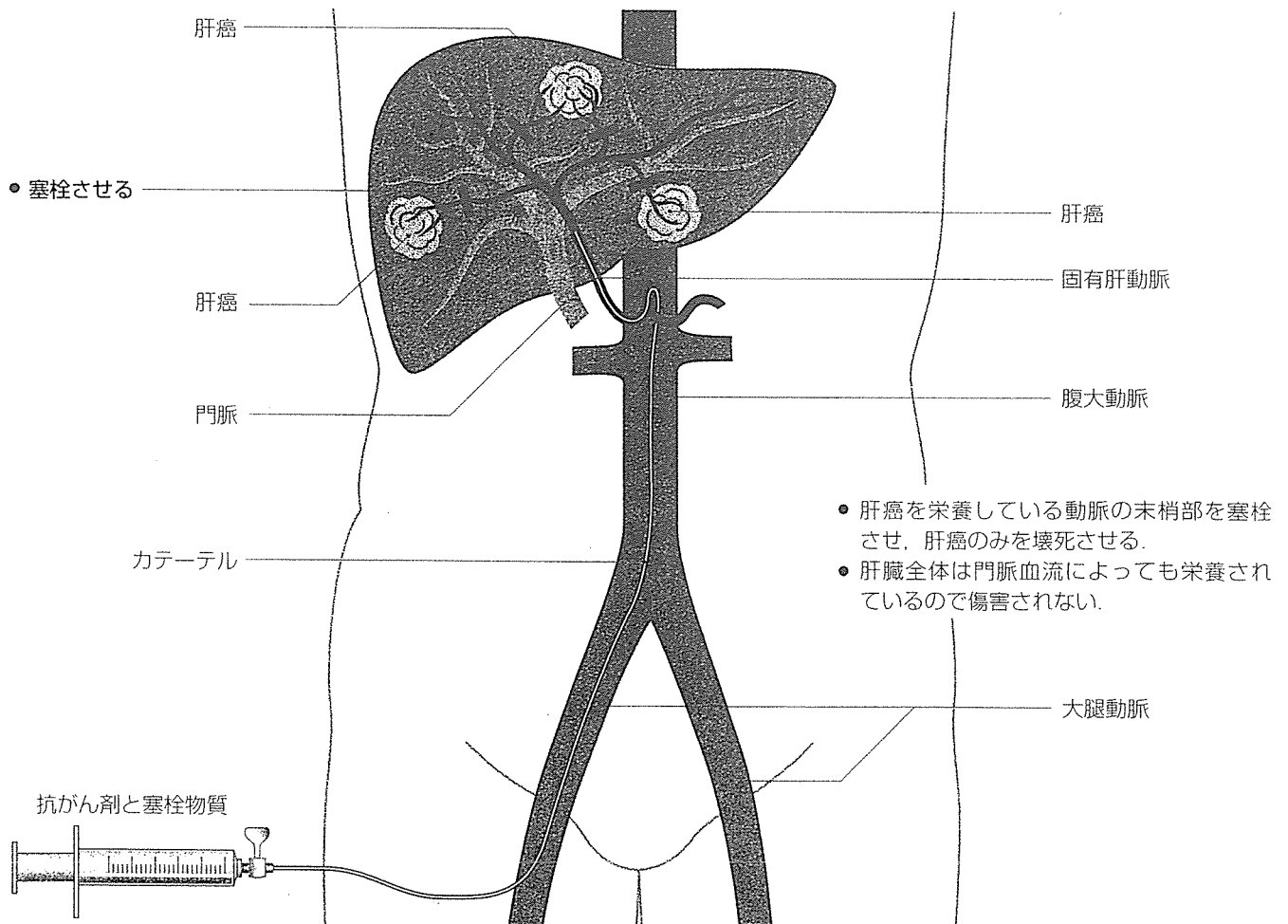


図 11 肝動脈塞栓術（TACE / TAE）の方法

(TACE または TAE) で、肝細胞癌を栄養している肝動脈の末梢部を塞栓することにより、他の肝細胞を損傷させずに腫瘍のみを壊死に陥らせる (図 11)。

切除後の再発肝癌や、肝機能が悪くて肝切除などが行なえない症例に対しても、広く行なわれている治療法である。

## ■ TACE (TAE) の適応と禁忌

### 1. 適応

基本的には、肝切除や局所療法といった根治療法が優先されるが、いずれもが適応とならず、TACE (TAE) のほうが優れているとされる肝癌症例が適応の対象となる (表 3)。

その他、さまざまな理由で肝癌が進行してほかの治療が困難となった症例にも、施設ごとの基準に基づいて、広く TACE (TAE) が施行される。

### 2. 禁忌

一般的に、肝硬変の重症度と門脈腫瘍栓の状態により、禁忌の基準が定められている場合が多い。

特に以下の 2 例では、治療を強行すると肝不全に陥る危険が高いため、避けるべきである。

- ・ 門脈本幹が閉塞している例。
- ・ 重症肝硬変例 (総ビリルビン値が 3mg/dL 以上)。

## ■ TACE (TAE) の実際

経皮的なセルジンガー法でのカテーテル操作により、固有肝動脈よりも末梢動脈から塞栓物質を注入する。塞栓物質として最も一般的なものは、ゼラチンスポンジ細片である。

最近では、マイクロカテーテルの進歩によ

表 3 TACE (TAE) の適応

- ・ 肝癌が両葉に多発している症例
- ・ 大型で肝機能が不良の症例
- ・ ほかの治療後に再発した症例
- ・ 肝切除や局所治療の困難な症例 (癌が肝門部や画像診断上の死角に存在するなど)
- ・ 肝癌に限れば外科的切除の対象であるが、重大な全身疾患の合併症のある症例
- ・ 高齢者

り、肝動脈の第 3～5 次分枝と、より末梢にまで選択的にカテーテルを誘導することが容易になった。

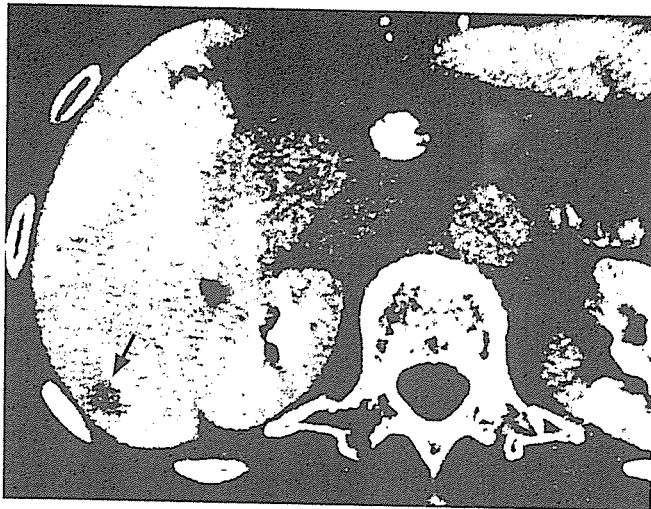
### 1. TACE (TAE) の応用

末梢肝動脈に、やや大量のリピオドール (油性造影剤) を限局的に注入する方法が、優れた効果を示す (区域性リピオドール TAE: 図 12, セメント療法)。

## ■ 術前術後管理

### 1. 術前の処置

- ・ 腹水のある症例に対して: 利尿薬・アミノ酸製剤でできるだけ腹水を除去する。腹水除去によりかえって肝性昏睡となる高度進行肝硬変症例では、ふだんの体重より 1～2kg 程度多め (腹水のたまっている状態) として行なう。
- ・ 食道静脈瘤のある症例に対して: 術後に静脈瘤破裂による吐血をきたすことがあり、TACE (TAE) と食道静脈瘤硬化療法のどちらを優先したほうがよいかを検討する。
- ・ 糖尿病・腎障害などの合併例: 内科的に最良のコントロール状態としておく。



●治療前の造影 CT 像。  
直径約 1.5cm の小型肝癌がみられる (←)。



●治療後の造影 CT 像。  
肝癌を含む亜区域にはリピオドールと TAE の効果により、完全な梗塞巣 (◀で囲まれた部分) が形成され、肝癌は完全壊死に陥っている。

図 12 区域性リピオドール TAE

## 2. 術後の観察

発熱、腹痛、全身倦怠感、食欲不振・嘔吐などの消化器症状に注意する。

- 肝機能検査上の一時的な悪化：しばしばみられ、アルブミンの低下、ビリルビンの上昇、腹水の顕性化などのほか、肝性脳症を誘発する

ることもある。

- 疼痛：TACE (TAE) 後の塞栓そのものによる。ペンタゾシン (ソセゴン®、ペンタジン®) や塩酸ベチジン (オピスタン®) などの鎮痛薬を投与する。
- 急性胆嚢炎・胆管炎：塞栓物質が胆嚢動脈や胆管動脈などへ流入した結果、起こりうる。TACE (TAE) 後に抗生物質を投与して予防する。
- 胃十二指腸潰瘍：塞栓物質が胃十二指腸動脈などへ流入した結果、起こりうる。術直後から抗潰瘍薬 ( $H_2$  ブロッカーやプロトンポンプ阻害剤) の投与を行なう。
- 急性脾炎、脾梗塞。
- 食道静脈瘤の悪化や破裂。

**消化器症状に注意!**



## ■ TACE (TAE) の治療効果

画像上で完全壊死が得られた状態を「著効」という。完全に著効が得られない場合は、繰

り返し施行することを前提としている治療法なので、「再発」という表現はしない。

筆者の施設での成績では、第1回目のTACE (TAE) の後に著効が得られた症例が15%、70%以上の壊死となった症例が52%あり、合わせて約2/3の症例に良好な効果が得られた。このうち著効が達成できなかった症例に対して、反復してTACE (TAE) を施行したところ、最終的に29% (約1/3) が著効を達成できた。

初回のTACE (TAE) 後から、繰り返し施行した後の著効率がほぼ2倍に増加したことから、TACE (TAE) を繰り返して行なうことの意義は明らかである。

## 1. 生存率

初回TACE (TAE) 後の累積生存率は、1年83%、2年59%、3年45%、4年30%、5年19%、7年7%であった。

TACE (TAE) 後の生存率に関連する要因を調べてみると、以下の4点が生存期間に影響する。

- TACE (TAE) 治療により著効となったか。
- 肝硬変の重症度。
- 肝癌が門脈浸潤しているか否か。
- 腫瘍径が大きいか。

つまり、TACE (TAE) への反応性がよく、背景となる肝硬変が軽く、進行肝癌でない症例では、より長期の生存が望むことができる。

# 自己免疫性肝疾患

鈴木義之\*

## OUTLINE

自己免疫性肝疾患は、自己免疫現象を主たる原因として引き起こされる病気であり、その障害の部位により、代表的な3疾患がある。日本では、B型、C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患が多く、自己免疫性肝疾患はまれである。

しかしながら、最近では、生活環境の変化や、診断技術、知識の普及に伴い、診断される患者数は増加傾向にある。

欧米の症例と比べ、遺伝的素因の違いから、日本の自己免疫性肝疾患は独自の特徴を持っている可能性もあり、新しい診断、治療の方法が模索されている。

Key Words : 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎, プレドニゾロン, 副腎皮質ホルモン, UDCA, 抗ミトコンドリア抗体

自己免疫性肝疾患の代表的疾患として、自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis : AIH), 原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis : PBC), 原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis : PSC) の三つがあげられる。この三疾患においては、病気の発症機序に自己免疫現象がかかわっているという共通点はあるものの、病態、治療の面では異なるものである。

## I. 自己免疫性肝炎 (AIH)

自己免疫性肝炎とは自己の肝細胞に対する

\*すずきよしゆき：虎の門病院消化器科

免疫応答によって、肝組織が障害され、炎症が引き起こされる疾患である。女性に多く、無症状で経過することが多いが、ときに慢性活動性肝炎の様相を呈し急速に肝硬変に進行することがある。免疫抑制薬、特に副腎皮質ステロイド治療が奏効する<sup>1-4)</sup>。しかし、再燃することもあり、経過観察が重要である。診断基準 (後述) がいくつか定められているが、診断は困難であることもある。急性発症し、中には劇症肝炎へと進行することもあり、黄疸や肝酵素の急激な変化には注意を要する。ウイルス性の慢性肝炎に比べ、肝細胞癌の合併は非常に少ない。

自己免疫性肝炎と確診される症例はあまり多くなく、また、特徴的な症状等もないため診断に苦慮することが多い。このため診断基準が作られ、診断の一助となっている。近年

AIHに特徴的なHLAも解明されつつあり、HLA-DR2, DR3, DR4が関与しているとの報告も多い<sup>5,6)</sup>。

### ●疾患の概念●

中年以上の女性に好発し、肝障害の明らかな原因は不明だが、発症・進展に自己免疫反応が関与すると考えられている慢性肝疾患である。

### ●疫学●

日本では比較的稀な疾患であり、欧米にみられるAIHとは遺伝的素因が異なることから年齢分布、治療反応性に違いがみられる。男女比は1:7で女性に多い病気で、平均発症年齢は、50歳代前半である。

### ●症状●

特徴的な症状はないが、倦怠感や黄疸が出現し受診することが多い。ほかにも食思不振、関節痛、発熱、皮膚発疹、レイノー症状などを主訴とすることもある。

### ●検査●

## 1 生化学的検査

### a. AST, ALTの上昇

持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) の上昇がみられる。一般に、ウイルス性慢性肝炎に比し、血清トランスアミナーゼは高値で、300IU/l以上の上昇を示すことが多い。ときに急性肝炎様の急峻な血清トランスアミナーゼの上昇で発症することもある。

### b. 高 $\gamma$ グロブリン血症

血清 $\gamma$ グロブリン、あるいはIgG値の上昇 (2g/dl以上)、膠質反応 (ZTT, TTT) の高値がみられる。

### c. 赤沈亢進

約60%に30mm/h以上の赤沈亢進を認める。

### d. 自己抗体

日本では多くの場合、抗核抗体が高力価陽性を示す (80倍以上)。抗核抗体と共に抗平滑筋抗体や抗DNA抗体が同時に陽性を示すことも多い。また、抗核抗体陰性で抗平滑筋抗体のみが陽性である症例や、抗肝腎ミクロゾーム抗体のみ、あるいは抗肝可溶性抗原抗体のみが陽性の症例も認められるが特異的な抗体は無い。

## 2 腹腔鏡所見

肝表面所見では広範壊死、溝状陥凹と出血様の赤色紋理が、肝硬変では大きな再生結節と溝状陥凹が特徴的である。

## 3 病理学的所見

各診断基準にもあるように著明な形質細胞浸潤と肝細胞壊死所見が目立つ活動性の慢性肝炎、肝硬変、ときに急性肝炎像を呈する。壊死炎症は小葉内を中心とする事が多く、典型例では小葉内の広範な壊死が特徴的である。

### ●診断●

自己免疫性肝炎 (AIH) の診断は、困難をきわめることが多くまたone pointのみでは確定診断に至らず、経過を追うことによって

表1. 自己免疫性肝炎診断基準<sup>5)</sup>

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>概念</b><br>女性に好発し，早期に肝硬変への進展傾向を示す慢性活動性肝炎であり，その病因としては自己免疫性機序が関与し，ウイルス，アルコール，薬物などは除外される．コルチコステロイドが著効を奏する．                                                                                                                                                                         |
| <b>I. 主要所見</b><br>1 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ活性の上昇<br>2 血清γ-グロブリン値が2.5g/dl以上またはIgG値が2,500mg/dl以上<br>3 自己抗体の陽性：(a)または(b)<br>(a) LE細胞現象陽性 <sup>*1</sup><br>(b) 抗核抗体陽性またはLE test陽性 <sup>*2</sup><br>4 IgM anti-HAV陰性，HBs抗原陰性かつanti-HBc陰性または低力価<br>5 C型肝炎ウイルス関連マーカーが原則として陰性 <sup>*3</sup> |
| <b>II. 副所見</b><br>1 発熱，関節痛，発疹などの全身症状を認める<br>2 膠原病を含む自己免疫疾患の合併 <sup>*4</sup><br>3 検査所見：(a)または(b)<br>(a) 赤沈の促進（30mm/時以上）<br>(b) CRP陽性                                                                                                                                               |
| <b>III. 組織学的所見</b><br>著明な形質細胞浸潤と肝細胞壊死所見が目立つ活動性の慢性肝炎，肝硬変である <sup>*5</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| <b>診断</b><br>1 Iのすべての項目およびⅢを満足する場合を確定とする．<br>2 Iのすべての項目を満足する場合は自己免疫性肝炎が疑われ，Iのすべての項目を満足し，さらにⅡのうち1項目を認めた場合は自己免疫性肝炎がきわめて疑わしい．                                                                                                                                                        |

\*1 自己免疫性肝炎のうちLE細胞現象陽性の場合ルポルド肝炎と呼ぶこともある．

\*2 抗核抗体陰性で肝腎マイクロソーム1抗体陽性の自己免疫性肝炎が報告されている．

\*3 C型肝炎ウイルスマーカー陽性の症例も除外するものではない．

\*4 SLEが疑われる場合は，Ⅲを満たすこと，尿タンパクが陰性であることを確認する．

\*5 ときに急性肝炎の像を示す例がある．

初めて診断がつくことも多い．さらに，国際診断基準もこの10年間に2回改訂され，本邦独自のものも同様に改訂されている．診断基準に合致しない症例でも疑わしい症例は経過を観察する必要がある．

## 1 日本における診断基準

日本では，欧米に比べHCV感染者が多く，また疾患感受性遺伝子も異なることにより独自の基準が用いられてきた．1992年に診断

基準，1996年に診断指針が「難治性の肝炎」調査研究班より提案されており表1，2にそれを示す．

## 2 国際診断基準

1992年にイギリスのBrightonで会議を行い，International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) が作られた．その翌年，meeting reportとして最初の診断基準がdescriptive systemとscoring systemの形でHepatologyに

表2. 厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班 自己免疫性肝炎分科会自己免疫性肝炎の診断指針 (1996)

## I 概念

中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される<sup>\*1</sup>。診断にあたっては肝炎ウイルス<sup>\*2</sup>、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫性疾患にもとづく肝障害を除外する。免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏する<sup>\*3</sup>。

## II 主要所見

- 1 血中自己抗体（特に抗核抗体、抗平滑筋抗体など）が陽性。
- 2 血清γグロブリン値またはIgG値の上昇（2g/dl以上）。
- 3 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常。
- 4 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性<sup>\*2</sup>
- 5 組織学的に肝細胞壊死所見およびpiecemeal necrosisを伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤を認める。ときに急性肝炎像を呈する。

## III 診断

上記の主要所見1から4より、自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検査を行い、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する。

## IV 治療指針

- 1 診断が確定した例では原則として免疫抑制療法（プレドニゾロンなど）を行う
- 2 プレドニゾロン初期投与量は十分量（30mg/日以上）とし、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。
- 3 C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては国際診断基準（scoring system）でのスコアが高い症例ではステロイド治療が望ましい。  
国際診断基準でのスコアが低い症例ではインターフェロン治療も考慮される。  
しかし、その実施にあたっては投与前のウイルス学的検索を参考に適応を決定する。  
投与開始後は血中ウイルス量、肝機能を測定し、明らかな改善がみられない場合には速やかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する。

\*1 本邦ではHLA-DR4陽性症例が多い。

\*2 本邦ではC型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある。

\*3 HCV感染が明らかな症例では、インターフェロン治療が奏効する例もある。

発表された。その後、1999年に薬剤性肝障害やPBCおよびPSCといった胆道系疾患を除外するために改訂がなされJournal of Hepatologyに掲載された<sup>7)</sup>。表3に、1999年の revised scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitisを示す。

## ●治療・処置●

いわゆる自己免疫反応を抑えるために免疫抑制療法特に副腎皮質ステロイド（プレドニ

ゾロン）が治療の第一選択となる。この副腎皮質ステロイドは自己免疫性肝炎に対して効果を示す事が多く、ほとんどの症例において血清AST、ALTは速やかに正常化し、この治療効果によって診断が確定されることもある。一般的にはプレドニゾロンが使用される。通常30から40mg/日で開始し、血清AST、ALTの改善を確認しながらゆっくりと減量する。肝酵素が正常化しても肝組織内の炎症反応は続いており、投与は長く続けることが大

表3. 自己免疫性肝炎の国際診断基準

| 検査項目/特徴                 | 点数        | 注釈  |
|-------------------------|-----------|-----|
| 性 女性                    | 2         |     |
| ALP : AST (またはALT) 比    |           |     |
| < 1.5                   | 2         | *1  |
| 1.5 ~ 3.0               | 0         |     |
| < 3.0                   | -2        |     |
| 血清グロブリンまたはIgG値の正常上限値との比 |           |     |
| >2.0                    | +3        |     |
| 1.5 ~ 2.0               | +2        |     |
| 1.0 ~ 1.5               | +1        |     |
| < 1.0                   | 0         |     |
| ANA,SMA または LKM-1       |           |     |
| >1 : 80                 | +3        | *2  |
| 1 : 80                  | +2        |     |
| 1 : 40                  | +1        |     |
| < 1 : 40                | 0         |     |
| AMA陽性                   | -4        |     |
| 肝炎ウイルスマーカー              |           |     |
| 陽性                      | -3        | *3  |
| 陰性                      | +3        |     |
| 薬剤服用歴                   |           |     |
| あり                      | -4        | *4  |
| なし                      | +1        |     |
| 平均飲酒量                   |           |     |
| < 25g/日                 | +2        |     |
| >60g/日                  | -2        |     |
| 肝組織所見                   |           |     |
| Interface hepatitis     | +3        |     |
| 著しい形質細胞優位な浸潤            | +1        |     |
| 肝細胞のロゼット形成              | +1        |     |
| 上記所見のすべてを欠く             | -5        |     |
| 胆管病変                    | -3        | *5  |
| 他の病変                    | -3        | *6  |
| 他の自己免疫疾患の合併             | +2        | *7  |
| 付加的検査項目                 |           | *8  |
| 他の自己抗体陽性                | +2        | *9  |
| HLADR3 あるいは DR4         | +1        | *10 |
| 治療に対する反応性               |           |     |
| 著効                      | +2        | *11 |
| 再燃                      | +3        |     |
| 総合点数による評価               |           |     |
| 治療前 AIH 確診例             | >15 点     |     |
| 治療前 AIH 疑診例             | 10 ~ 15 点 |     |
| 治療後 AIH 確診例             | >17 点     | *12 |
| 治療後 AIH 疑診例             | 12 ~ 17 点 |     |

\*1 ALP : AST (orALT) 比はこれらの測定値をそれぞれの正常上限値 (upper normal limits : unl) で除した値とする。

例 :  $(\text{IU/l ALP} \div \text{unl ALP}) \div (\text{IU/l AST} \div \text{unl AST})$

\*2 抗体力価はげっ歯目動物組織片や Hep-2 細胞を用いた間接蛍光抗体法で測定する。小児では低力価のことが多く (特に LKM-1), 小児の低力価陽性は最低 +1 とする。

\*3 A 型, B 型および C 型肝炎ウイルス関連マーカーを測定する (例 : IgMHA 抗体, HBs 抗原, IgMHBc 抗体, HCV 抗体および HCVRNA)。これら肝炎ウイルスマーカーがいずれも陰性でも, 病因にウイルス感染が疑われれば, サイトメガロウイルス, EBウイルスなどの肝炎に関連したウイルスマーカーを測定する。

\*4 肝障害性が知られているものあるいは疑われる薬剤を最近服用したか, あるいは服薬歴があるかを確認する。

\*5 胆管病変とは PBC や PSC に認められる典型的な胆管病変 (すなわち, 十分な生検肝組織における肉芽腫性胆管炎または, 胆管減少を伴う高度な胆管周囲の線維化) および銅/銅関連蛋白の沈着を伴う門脈周囲肝実質の胆管の変化 (いわゆる細胆管炎を伴う門脈周囲の胆管増生)。

\*6 他の病因を示唆する重要な組織学的特徴およびその合併が認められる。

\*7 患者本人あるいは 1 親等以内での他の自己免疫疾患の合併

\*8 付加的検査項目は, 他の自己抗体および HLADR3 あるいは DR4 (測定可能な場合のみ算定) の点数の加算は, 血清 ANA, SMA および LKM-1 が陰性の患者にのみ適応される。

\*9 他の自己抗体とは測定方法が確立され, AIH との関連に関する成績が報告されたものである。すなわち, pANCA 抗体, LCI1 抗体, SLA 抗体, ASGPR 抗体, LP 抗体, スルファチオド抗体などである。

\*10 HLADR3 と DR4 は, 主に北ヨーロッパ白人種および日本人に関連する。他の HLA クラス II 抗原でもその人種において AIH との関連を示す証拠が報告されれば 1 点を割り当ててよい。

\*11 治療効果判定はどの時期に評価してもよく, 治療効果の点数は初診時の算定に加算する。

\*12 治療効果の判定は表 4 (原著論文では, Table7) に示す。

表4. 治療効果判定の定義

**著効**

次の一方あるいは両者を示すもの：臨床症状が著明に改善し、1年以内に血清AST、ALT、ビリルビン、免疫グロブリン値が完全正常化し維持療法で6カ月以上正常が持続、あるいはこの間の生検肝組織所見の炎症がごくわずかであるもの

または、

次の一方あるいは両者を示すもの：臨床症状が著明に改善し、全ての肝機能検査が治療開始1カ月で少なくとも50%改善し、6カ月以内の漸減療法中に血清ASTあるいはALT値が正常上限値の2倍未満を持続する、あるいは1年以内の生検肝組織所見の炎症がごくわずかであるもの。

**再燃**

次の一方あるいは両者を示すもの：上記で定めた著効の後、症状の再出現の有無に関係せず、血清ASTかALT値が正常上限値の2倍以上に上昇、または生検肝組織所見が活動性病変を示すもの

または

上記で定めた著効の後、血清ASTかALT値のいずれかの上昇を伴い、免疫抑制薬の増量あるいは再投与を必要とするほど高度な自覚症状の再出現をきたしたものの。

切である。再燃をきたさないために、維持量は血清AST、ALTの正常化をみて決定する。あせらず、ゆっくり減量する必要がある。

しかしながら、再燃してしまった例では、プレドニゾロンの増量が必要となる。さらに重症化の危険が懸念される場合（肝酵素の急激な上昇、黄疸の出現など）は思い切って40mg以上まで増量したほうがよい。また、アザチオプリンなどを併用する事も考慮する。軽症例では、ウルソデオキシコール酸（UDCA）を最初に投与すると効果的であるとの報告もあり、UDCAの併用によりプレドニゾロンの減量が可能ともいわれているが、明確な結果はでていない。又、C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては、国際診断基準でのスコアの高い症例はプレドニゾロン治療が望ましい。そのスコアが低い症例では、インターフェロン治療を考慮する。プレドニゾロン治療例の10年生存率は60%であり、非治療例の10年生存率は25%と報告されており、両者間に有意差がある。さらに、免疫抑制療法が奏功してい

る場合には組織学的にも改善がみられるといった特徴がある。本疾患を疑った場合には積極的に治療を行っていくべきと考える。

**● 予防・予後 ●**

発症を予防する方法は今のところない。そのため本疾患を疑ったら自己抗体やイムノグロブリンを早めに測定し、早期診断することが重要となる。治療が奏功していても進行する症例もあり、また寛解しない患者もほとんどが肝硬変となるので、食道静脈瘤の出現にも留意する。まれではあるが肝癌の合併もある。

経過中に他の自己免疫疾患を合併する（甲状腺疾患、膠原病、PBC-AIH overlap syndromeやPSCの合併もある）こともあり、肝胆道系酵素の変動や自他覚症状に十分注意する。また、プレドニゾロンが長期になることが多いため、糖尿病、胃潰瘍、骨粗鬆症、易感染症などの合併症に留意する。

## Ⅱ. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

原発性胆汁性肝硬変とは、肝外胆管系の閉塞を伴わず、長期にわたり黄疸が持続し、数年の経過で門脈圧亢進症状をきたす疾患である<sup>8)</sup>。女性に多く、以前は皮膚掻痒感を主訴に診断される症候性 (symptomatic) PBCが大半で、予後も非常に悪かったが、最近では無症候性 (asymptomatic) PBCも多数診断されるようになった。また、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) が著効を示すことが多く、予後が向上している。しかし肝硬変に移行し、黄疸が出現した症例では依然予後は不良なため、日本でも保険による移植が認められており、最近では移植例も増えている。

日本では、比較的まれな疾患と考えられていたが、本症に関する知識の普及とともに診断される症例数も増えている。本症の中には皮膚掻痒感や黄疸などの臨床症状を欠く例があり、これら無症候性PBCでは無症候のまま数年以上を経過することもあり、最近では、このような症例が増えている。

### ●疾患の概念●

中年の女性に好発し、AIHと同様に明らかな病因は不明であるが、自己免疫現象の関与が考えられている。抗ミトコンドリア抗体といった特異的な自己抗体があることや、組織学的にも特徴があることより診断は容易である<sup>9, 10)</sup>。

### ●発生病序●

病因は不明であるが、血中に抗ミトコンドリア抗体 (anti mitochondrial antibody : AMA) が陽性であること、自己免疫疾患の

合併が多いことなどから、自己免疫現象の関与が考えられている。

### ●分類●

PBCとは、肝外胆管系の閉塞を伴わず、長期にわたり黄疸が持続し、数年の経過で門脈圧亢進症状をきたす疾患である。臨床的には、無症候性 (a-PBC) と症候性 (s-PBC) に分けられ、s-PBCは、皮膚掻痒感を伴うs1-PBCと、病期が進んで黄疸を伴ったs2-PBCにさらに分けられる。

### ●疫学●

男女比は圧倒的に女性に多く、80%以上が女性である。日本では、比較的まれな疾患と考えられていたが、本症に関する知識の普及と共に症例数も増えている。最近では、早期発見例が増えたため、無症候性PBCで診断される例が多くなり、その比は約2:1となっている。発症時の年齢は無症候性PBCでは50歳代にピークがあり、症候性では40歳代に発症する例が多いとされている。

### ●症状●

従来は、初発症状として約50%の症例で黄疸に先行する皮膚掻痒感がみられ、臨床症状により診断されることが多かった。しかし、近年では、検診等で肝胆道系酵素の異常を指摘され、ウイルスマーカーが陰性であれば次に自己抗体を測定するといった順で診断がなされていくことが多いため、掻痒感を欠く症例も多い。本疾患では、高頻度に食道静脈瘤の形成がみられる。肝細胞癌を併発することは少ないとされてきたが、最近の傾向をみると、その頻度は上がってきている。

## ● 検査 ●

## 1 生化学的検査

## a. 肝・胆道系酵素, ビリルビン値の上昇

臨床所見を欠く a-PBC では, 血液学的所見から本疾患を疑わねばならない. 検査所見としては, 初期に血清ビリルビン値が上昇していなくても, 血清 ALP,  $\gamma$ -GTP などの胆道系酵素や血清総コレステロール値の上昇がみられる. s2-PBC では, 血清ビリルビンは発症時には平均約 4mg/dl 程度であるが, 経過とともに増加していく. AST, ALT も高値となるが, 他の慢性肝疾患に比べると低く 150 ~ 200IU/l 以下のことが多い.

## b. 赤沈亢進

赤沈亢進, 血清 IgM 高値もみられる.

## c. 自己抗体

特異的な所見として, 血中抗ミトコンドリア抗体が陽性となることであり, 陽性頻度は 90% 位でその力価も高いことが多いとされている. さらに, 最近では抗ミトコンドリア抗体は M1 から M9 まで分けられ, M2 抗体が本疾患に特異性が高く, このうちの一つのコンポーネントである抗 PDH 抗体が一般的には測定可能である.

## 2 腹腔鏡所見

肝表面所見ではなだらかな起伏性変化があり, 症候性 PBC においては, 赤色パッチが特徴的である.

## 3 病理組織学的所見

特徴的なのは, 中等大の小葉間胆管, 隔壁胆管にみられる炎症性の破壊像である. その周囲には小円形細胞, 形質細胞の集簇性浸潤がみられ, いわゆる慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis: CNSDC) の像を呈する. 病変の進行とともに線維増殖を伴い, 次第に小葉間胆管は消失し, 肝硬変へと移行する. しかしながら, CNSDC は診断的価値の高い病変であるが, 本症の全例にみられるものではないので, 注意が必要である.

## ● 診断 ●

本症は抗ミトコンドリア抗体といった特異的な自己抗体があることや, 組織学的にも特徴があることより診断は容易である. 厚生省の難治性の肝炎調査研究班による診断基準を表 5 に示す. 黄疸は出現すると, 消褪することなく漸増していく. 肝は中等度に腫大し, しばしば脾腫も認める. 病状が進行すると, 腹水, 浮腫, 食道静脈瘤など, 門脈圧亢進の症状をみるようになる. なお本症と鑑別すべき疾患としては, 慢性薬剤性肝内胆汁うっ滞があげられる. 例えば, クロルプロマジン, サルファ剤などによって長期間遷延する黄疸がみられるが, これらでは AMA は陰性である. 合併症としては, 黄色腫のほかに脂肪便, 骨病変がある. 骨病変は胆汁酸の分泌障害に伴うビタミン D, Ca の吸収障害によると考えられ, 骨粗鬆症をきたすので注意が必要である.

表5. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診断基準<sup>15)</sup>**概念**

中年以後の女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。なお、皮膚掻痒感、黄疸など肝障害に基づく自覚症状を欠く場合があり、無症候性 (asymptomatic) PBCと呼び、無症候性のまま数年以上経過する場合がある。

**1. 検査所見**

黄疸の有無にかかわらず、血沈の促進、血清中の胆道系酵素 (ALP など)、総コレステロール、IgM の上昇を認める。抗糸粒体抗体 (AMA) または抗pyruvatedehydrogenase (PDH) 抗体が高頻度に陽性で、高力価を示す。

**2. 組織学的所見**

肝組織像では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronicnonsuppurativedestructivecholangitis : CNSDC) あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。

**3. 合併症**

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群・慢性関節リウマチ・慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

**4. 鑑別**

慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞・肝内型原発性硬化性胆管炎・成人性肝内胆管減少症など。

**診断** 以下のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。

- 1) 組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。AMAまたは抗PDH抗体が陰性例もまれに存在する。
- 2) AMAまたはPDH抗体が陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの。
- 3) 組織学的検索の機会はないが、AMAまたはPDH抗体が陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの。

**● 治療 処置 ●****1 ウルソデオキシコール酸 (UDCA)**

第一選択薬である。1987年Pouponらによる報告以来、本疾患に対する有効性、安全性共に認められており、容量設定試験の結果600mg/日で投与されている。UDCAは、コレステロール胆石溶解剤として用いられてきたが、古くから漢方では“熊胆：くまのいとして知られており、胆石症や慢性肝臓病の治療に使用されてきた。胆汁酸の一種で、胆汁を

流れやすくし肝臓の細胞を保護する働きがあり、現在重症の黄疸の方を除いたほとんどの患者さんに使われている。副作用も下痢以外ほとんど認められず、長期にわたって飲むことが可能である。諸外国における長期投与効果も認められており、肝移植への移行率を低下させることができるとされている。肝生検により、診断が確定した場合には肝機能の改善を目指して本剤の投与を開始する。

**2 コルヒチン**

もともと痛風の発作時に使用されてきた