

PBCの進展は各人によって異なるが、大きく分けて3型に分類される(表9, 図1)。多くは長い期間の無症候期を経て徐々に進行するが(緩徐進行型)、黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現する症例(門脈圧亢進症型)と早期に黄疸を呈し、肝不全に至る症例(黄疸肝不全型)がみられる。肝不全型は比較的若年の症例にみられる傾向がある。

MEMO : 抗セントロメア抗体, 抗 gp210抗体と PBC の生命予後

PBCでは抗ミトコンドリア抗体のほか、同時に抗セントロメア抗体、抗核膜抗体(抗 gp210抗体)、抗 multiple nuclear dot 抗体(抗 sp100抗体)等数種の抗核抗体が陽性化する。

抗セントロメア抗体：約20~30%のPBC症例に陽性となる。陽性例はむしろ生命予後はよいが、黄疸出現以前に門脈圧亢進症を呈する症例に高率に陽性化することが示されている。

抗 gp210抗体：核膜孔の構成成分のひとつである gp210蛋白に対する自己抗体である。PBCの約20~30%の症例で陽性化し、疾患特異性が高い(特異度はほぼ100%)。抗 gp210抗体はPBCの臨床経過の予測因子として有用であることが複数の報告で示されている。抗 gp210抗体陽性症例は、肝組織にて陰性症例と比べて interface hepatitis の程度が強く、経過中あるいはUDCAによる治療後も抗 gp210抗体価が持続高値の症例は予後が不良であることが示された。しかし、まだ実用化はされておらず限られた研究機関でのみ測定可能である。

(Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. J Hepatol 42:386-392, 200, Nakamura M, Kondo H, Mori T, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45:118-127, 2007.)

◇血清総ビリルビン

予後予測因子としては最も重要な因子である。

Mayoの予後予測式(Updated版)では、年齢、血清ビリルビン、アルブミン値、プロトロンビン時間、浮腫・腹水の有無、利尿薬の有無が、日本肝移植適応研究会で作成されたLogisticモデルでは血清総ビリルビン値(T. Bil)、GOT/GPT比が、また、MELD Scoreでは血清クレアチニン値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間が重要な因子として計算式に取り入れられている。共通して重要な因子は血清総ビリルビン値である。

血清総血清ビリルビン値が2.0mg/dlになると約10年、3.0mg/dlになると約5年、6.0mg/dl以上になると約2年以下の余命であるとされる。血清総ビリルビンが6.0mg/dl以上になると肝移植が考慮される。

◇Mayo Clinicの予後予測式

PBCの予後予測に世界的に使用されている。Updated版が初版のNatural History Modelよりも短期予後を予測するには優れている。

MEMO : The Updated Natural History Model for PBC

年齢、血清ビリルビン、アルブミン値、プロトロンビン時間、浮腫の有無、利尿薬の有無からなる予後予測式である。

$R=0.051(\text{age})+1.209 \log_e(\text{bilirubin})-3.304 \log_e(\text{albumin})+2.754 \log_e(\text{prothrombintime 秒})+0.675 \log_e(\text{edema})$

edema : 0=no edema without diuretics, 0.5=edema without diuretics therapy or edema resolved with diuretic therapy, 1=edema despite diuretic therapy

ホームページ上で24ヵ月後までの生存率が瞬時に計算可能である

(<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel2.html>).

(Grambsch PM, et al. Application of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model to Mayo liver transplant patients. Mayo Clin Proc 1989 64(6):699-704.

Murtaugh PA, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. Hepatology 1994 20(1 Pt 1):126-34.)

II. 治療・患者管理

1. 基本方針

◇現在、UDCA が第一選択薬である。進行した症例では、肝移植が唯一の救命手段となる。

根治的治療法は確立されていない。現在、ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) のPBC 進展抑制効果が確認され第一選択薬であるが、進行したPBC では病勢の進展を止めることは難しい。治療で改善がなく、病態が進行すれば肝移植が唯一の治療手段となる。自己免疫性疾患、胆汁うっ滞、肝硬変に関連して生じる症候、合併症に対しての予防・治療が必要である。

2. 患者指導

◇多く (70~80%) の患者は肝硬変には至っていない。

病名は「肝硬変」となっているが、現在は早期に診断することができるようになり、またUDCA が進展を遅らせる効果もあることから、現在診断されている多く (70~80%) の患者は肝硬変には至っていない。無症候性PBC の患者は、無症候性にとどまる限り予後は一般集団と変わらない。無症候性PBC では日常生活に特別の制限はない。症候性PBC では症候、今後起こりうる合併症、肝予備能に応じた生活指導、食事指導が必要となる。

3. 薬物治療

● UDCA が胆道系酵素の低下作用のみでなく、組織の改善、肝移植・死亡までの期間の延長効果が複数のランダム化二重盲検試験で確認されている (エビデンスレベル 1a, 推奨度 A)。

● UDCA は、通常一日600mg が投与される。効果が悪い場合は900mg に増量できる (エビデンスレベル 2a, 推奨度 B)。

● UDCA 投与で抵抗する例へはベザフィブラートの投与 (400mg/日) が有効な症例もみられる (エビデンスレベル 2a, 推奨度 B)。

1) ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA)

1日600mg の投与が標準とされ、効果が少ない場合は900mg まで増量できる。

2) ベザフィブラート (ベザトール®)

UDCA とは作用機序が異なることから、併用投与が望ましいとされる。UDCA 無効例に対して1日400mg が投与される。ただし、現在、ベザフィブラートは高脂血症患者に対して用いることができるがPBC には保険適用外である (高脂血症に対して使用可)。

3) プレドニゾロン

通常のPBC に対する副腎皮質ステロイドの投与は、病態の改善には至らず、特に閉経後の中年女性においては骨粗鬆症を増強する副作用が表面に出てくるので、むしろ禁忌とされている。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎所見が優位である場合は、副腎皮質ステロイドが投与される。ただし、肝炎症状が安定化したらUDCA 単独に切り替えることが望まれる。

4. 各種病態における治療

1. PBC に対する治療

1) 症候性PBC

ウルソデオキシコール酸 (UDCA) の有効性は複数のランダム対照試験 (RCT) で確認されており、第一選択薬とされている (エビデンスレベル 1a, 推奨度 A)。投与量は、欧米ではガイドラインでも体重 kg あたり13~15mg/日の投与が推奨されているが、我が国では通常、成人1日600mg を3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の1日最大投与量は900mg とする。通常、分3で投与するが、分1、分2でも効果は変わらないとされており、1日量として600mg 以上投与されることが重要である。我が国で行われた臨床試験で、日本人PBC 患者にUDCA600mg/日を48~132週間投与し肝機能改善効果の検討が行われた結果、「改善」以上の改善率

◇日本肝移植適応研究会で作成された回帰式

Logistic 回帰により得られた式より 6 ヶ月後の死亡確率を計算して、その値が50%以上の症例を移植適応とする。

日本における脳死肝移植適応委員会の PBC の移植適応指針では、日本肝移植適応研究会で作成された Logistic モデルによって算出された「6 ヶ月後の死亡確率」が50%以上になったときに肝移植の適応時期とされている。

MEMO：日本肝移植適応研究会の予後予測式

Logistic 回帰により得られた回帰式より 6 ヶ月後の死亡確率を計算して、その値が50%以上の症例を移植適応とする。6 ヶ月後の死亡確率の求め方はまず λ 値を求める。

$$\lambda = -4.333 + 1.2739 \times \log_e(\text{T. Bil 値}) + 4.4880 \times \log_e(\text{GOT/GPT})$$

この λ 値を Logistic 回帰式に代入する。

$$6 \text{ ヶ月後の死亡確率}(\%) = 1 / (1 + e^{-\lambda}) \times 100$$

なお、難治性食道・胃静脈瘤、高度の掻痒感など、著しく日常生活が阻害されている症例はその適応を急ぐ。

(木幡裕, 橋本悦子. 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応. In: 市田文弘, 編集. 肝移植適応基準: 国際医書出版 1991; 13-25.)

◇MELD (model for endstage liver disease) スコア

末期肝不全に用いられる。

末期肝不全の重症度の評価には Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Score が用いられる。MELD Score は肝腎症候群があれば高値となり、肝移植術後の合併症にも関連するとされる。肝腎症候群の発生前に移植適応を決定することが望ましい。

MEMO：MELD (model for endstage liver disease) スコア

血清クレアチニン値、総ビリルビン値、プロトロンビン時間の INR 値によって計算される。
MELD Score = $(0.957 \times \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 \times \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643) \times 10$
透析有の場合は、クレアチニンが自動的に4.0mg/dlと入力される。

上記 score 値が25以上の場合、緊急肝移植の適応とする報告がある。

Mayo Clinic のホームページにて計算可能である

(<http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html>).

(Kamath PS, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001 Feb;33(2):464-70.)

は81.8% (27/33例)であったことから、体重にかかわらず、600mgが標準的な投与量とされている。(エビデンスレベル2a, 推奨度B)。UDCAは血液生化学データだけでなく、肝組織像の改善をもたらし、肝移植/死亡までの期間を延長するという成績も得られているが、病期が進み、黄疸が高度になると効果はみられないとされている。究極的には肝移植が必要となる(エビデンスレベル1, 推奨度B)。

UDCAで効果が得られない場合は、①UDCA600mgの投与であればまずは900mgに増量する。②それでも効果が不十分な場合は、Bezafibrateの併用を考慮する。ただし、Bezafibrateは高脂血症に対して保険適応があるが、PBCに対しての適応はない。③ALTが高値である場合は、PBC-AIHオーバーラップ症候群の診断が得られれば副腎皮質ステロイドを考慮する。脂質代謝異常改善薬であるBezafibrateの効果については日本からの発信であり、英文報告を含め、既に複数の報告がみられるが、まだ海外のガイドラインには取り上げられていない。UDCAとは作用機序が異なることから併用で作用は相加的となる。Fenofibrateについても効果有りとの報告がみられる。副作用として、BezafibrateもFenofibrateも横紋筋融解症がみられ、特にFenofibrateでは肝障害の発現頻度が高いので、PBC患者に投与する場合は、まずはUDCAを用い、治療効果が少ない場合にBezafibrateを追加して用いるようにすることが望ましい。1日投与量は400mg(ベザトールSR[®], 一回200mg, 1日2回)が推奨される。但しBezafibrateは脂質異常症に対しては保険適応があるが、PBCに対しては適応はない。

2) 無症候性PBC

PBCの診断が確定したごく軽度のALPの上昇の患者に対して治療を開始すべきか否かについてはエビデンスはなく、コンセンサスは得られていない。診断がついたらUDCAを直ぐに投与すべきであるとする考え方もある一方、患者の負担と医療費および少ないながらも副作用のことを考えるとある程度のレベルに達するまでは経過をみてよいのではないかとする考え方もある。ガイドラインでは、ALPが一定のレベル(正常上限の1.5倍)を超えている患者には直ぐに投与を開始し、それ以下の患者では3-4カ月に1度肝機能を測定し胆道系酵素がそのレベルに達した時点で投与を行うことが推奨されている(エビデンスレベル6, 推奨度C1)。また、AST, ALTが異常値を呈する症例は肝炎性の変化の可能性があり進行性であることが推測されるので、異常値がみられる時点でUDCAの投与を開始したがよいと思われる。

3) 早期PBC

血液生化学の異常も表れていない時期であり、治療は必要とせず、1~2年に1度の経過観察を行う。PBCの病因が解明され、根本的な治療薬が開発されると、この時期で発症を予防することができるようになるかも知れない。

4) 自己免疫性胆管炎(Autoimmune cholangitis, Autoimmune cholangiopathy: AIC)

UDCAの効果がみられない場合は、副腎皮質ステロイドの投与が奏効する。プレドニゾロンは漸減し、維持療法の段階ではUDCAに切り替えることが望ましい。

5) AMA陰性PBC

肝組織の病理診断でPBCの診断が確定したらPBC典型例と同様に対処する。

6) PBC-AIHオーバーラップ症候群の治療

- AIHの病態を併せ持つPBC-AIHオーバーラップ症候群(診断基準参照)と診断され、「表10. PBC-AIHオーバーラップ症候群-ステロイド投与のための診断指針」を満足すれば、ステロイド治療の適応と診断され、副腎皮質ステロイドの投与が推奨される(エビデンスレベル2b, 推奨度B)。
- 肝炎症状が安定化したらUDCA単独に切り替えることが望まれる(エビデンスレベル3, 推奨度C1)。

表10. PBC-AIH オーバーラップ症候群－ステロイド投与のための診断指針

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（2011年）

PBC-AIH オーバーラップ症候群と考えられる症例のうち、以下の2項目を同時に満たす症例に対しては、ウルソデオキシコール酸に加えて副腎皮質ステロイドの投与を推奨する。

- 1) 厚労省の診断基準（平成22年度版）により PBC と診断される症例。
- 2) IAIHG の simplified criteria (2008) により probable/definite AIH と診断される症例。ただし、病理（Liver histology）に関しては、中沼らによる PBC 病期分類（2009）の肝炎スコア（HA）を用い、肝炎スコア 0-1（HA 0-1）を 0 point, 肝炎スコア 2（HA 2）を 1 point, 肝炎スコア 3（HA 3）を 2 point として計算する。（中沼らによる PBC 病期分類はその項を参照のこと）

MEMO : AIH 国際診断基準（簡易版）（2008）

Simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis

Variable	Cut off	Points
ANA or SMA	≥ 1 : 40	1
ANA or SMA or LKM or SLA	≥ 1 : 80 ≥ 1 : 40 positive	2
IgG	> Upper normal limit	1
	> 1.1 times Upper normal limit	2
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH	1
	Typical AIH	2
Absence of viral hepatitis	Yes	2
Total points	≥ 6 :	probable AIH
	≥ 7 :	definite AIH

(Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology. 2008 Jul;48(1):169-76.)

5. 肝移植

●胆汁うっ滞性肝硬変へと進展した場合は、もはや内科的治療で病気の進展を抑えることができなくなるため、肝移植が唯一の救命法となる（エビデンスレベル 1, 推奨度 B）。

総ビリルビン値の持続的上昇がみられる症例、肝硬変が完成し難治性胸腹水や肝性脳症などがみられる症候性 PBC、食道胃静脈瘤破裂を繰り返す症例、皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下を認める症例には移植が考慮される。ただし、脳死移植が少ない現在、生体肝移植で行われることが多いため、誰でも本治療を受けられるとは限らない。

肝移植適応時期の決定は、Mayo (updated) モデルや日本肝移植適応研究会のモデルが用いられている。UDCA の普及に伴い PBC の生命予後が延長している（病型・予後診断の項参照）。

□移植後の管理

免疫抑制薬を投与し、術後合併症、拒絶反応、再発、感染に留意し、経過を追う。移植後の PBC の再発はグラフト機能不全の重要な原因のひとつである。我が国の代表的施設における 5 年再発率は 0～33% とされている。

6. 症候・合併症の対策

●胆汁うっ滞，合併する自己免疫性疾患，肝障害・肝硬変に伴う症候が生じ，これらの症候・合併症の予防，対処が必要となる（エビデンスレベル1，推奨度A）。

1) 皮膚掻痒症

本症に最も特徴的な症候であり，黄疸が出現する以前の時期にも出現する。血清胆汁酸や内因性オピオイドの増加が原因として推測されているが，明らかな機序は未だ不明である。日中より夜間に増悪することが多く，肝障害が進行するに従って軽減する例が多い。

掻痒の軽減にはコレステラミン（コレステミド），抗ヒスタミン薬が用いられる。コレステラミン（コレステミド）投与の際は，ウルソ投与の前後に2～4時間空けることが望ましい。

2) 骨粗鬆症

胆汁酸の分泌低下による脂溶性ビタミンの吸収障害に加え，特に本症が中年以降の閉経後の女性に多く，骨粗鬆症の合併率が高いため，対応が必要とされる。

十分量のカルシウム（1000-1200mg/日）およびVitamin D（魚やキノコ類に豊富）の摂取と体重負荷運動が推奨され，その上で薬剤治療が開始される。薬剤としては，ビスフォスフォネート製剤，活性型vitaminD3製剤やvitaminK2製剤が用いられる。

3) 脂質異常症

胆汁うっ滞のため高コレステロール血症を呈しやすい。身体所見として，眼瞼周囲に眼瞼黄色腫が見られる。PBCに伴う脂質異常症に特異な治療法はないが，ベザフィブラートはPBCに対する効果も同時に期待できる。

4) 乾燥症候群

シェーグレン症候群の合併は多いことから，SS-A抗体，SS-B抗体の測定や，角膜びらんの有無のチェック，口唇生検なども必要に応じて実施し診断を得る。

眼症状に対しては人工涙液をまず用い，効果が見られない場合はピロカルピン塩酸塩，塩酸セベメリンが眼科医の指導のもとで用いる。口腔症状に対してはまず人工唾液を試みて，効果がなければピロカルピン塩酸塩，塩酸セベメリンを用いる。

7. 経過観察

●観察項目を定期的に測定し，併発する病態把握，合併症の予防，門脈圧亢進症や肝癌等の合併症の早期の検出を心がける（表11）（エビデンスレベル3，推奨度B）。

表11. PBC患者の経過観察項目（いずれも病期に応じて観察間隔は異なる）

1) PBCの活動度・進行度の評価

①肝機能検査（Alb, T.Bil, AST, ALT, ALP, γ -GTP, PT）
3～6ヵ月毎

2) 合併症の評価

②甲状腺機能(TSH) 1年毎
③骨密度測定 2～4年毎
④上部消化管内視鏡検査 1～2年毎
⑤腹部超音波検査とAFP測定 12ヵ月毎，肝硬変では3～6ヵ月毎

無症候性PBCは無症候性PBCに留まる限りは予後は良いが，10年の経過で25%は症候性へ移行する。胆道系酵素が正常値の1.5倍を超える，あるいはALT値が異常値であればUDCAを投与する。そうでなければ，3～4ヵ月に一度の経過観察にて胆道系酵素が正常値の1.5倍を超えるようであれば開始する。活動性，進行性の評価には胆道系酵素（ALP， γ -GTP）と共に，血清総ビリルビン値が重要である。

症候性PBCでは，胆汁うっ滞に伴う皮膚掻痒感，骨粗鬆症等の合併症対策が重要になる。シェーグレン症候群，慢性甲状腺や関節リウマチ，その他の自己免疫疾患を合併しやすいので，肝機能検査

(3ヵ月から6ヵ月毎)とともに、甲状腺ホルモン(年毎)、骨密度測定(2~4年毎)を行う。また、黄疸が出現しなくても食道胃静脈瘤が出現している可能性があるため、病期に応じて定期的(年に1~2度)の上部内視鏡検査が必要である。肝硬変の存在、もしくは疑われる場合は、腹部超音波検査とAFPの測定(6~12ヵ月毎)、合併した他の自己免疫性疾患への対策もそれぞれの疾患に応じて行う。肝癌発生の高リスクは、肝硬変、高年齢、男性患者とされている。進行した症例では、肝癌の発生を念頭におき、腫瘍マーカーの測定と画像検査(エコー、CT)が必要である。

8. 専門医への紹介のタイミング

- 専門的な判断や治療が必要な場合には肝臓専門医に相談することが望ましい(表12)(エビデンスレベル6, 推奨度B)。

表12. 専門医への相談が推奨される時

- 1) 最初の診断の確定、特に非定型例の診断および病態把握、病型診断
 - 2) 治療方針の決定
 - 3) UDCAで効果(ALP, γ -GTPの低下)が思わしくないとき
 - 4) 症候性PBCになった場合はその時点で一度
 - 5) 総ビリルビン値が5mg/dl以上を呈した時点
- (肝移植を考慮し肝移植専門医に相談する。患者自身の準備のためにも、時機を逸しない説明が必要である。)

■ PBC 診断, 治療方針決定のための手順

PBC 診断, 治療方針決定のためのフローシート

血液所見で ALP, γ -GTP の上昇



抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性



- ① 他疾患の除外
- ② 画像診断 (US, CT)
= 脂肪肝, 閉塞性黄疸の除外
- ③ (肝生検)

診断: PBC



患者の病態把握

症候 (搔痒, 黄疸, 門脈圧亢進症所見)
自己抗体
合併症 (シェーグレン症候群, 橋本病, 関節リウマチ, その他自己免疫疾患)
画像診断 (慢性化度, r/o 肝癌)

症候
合併症
重症度
臨床病期
(組織病期)
予後/病型

治療方針の決定

- ① PBC に対して
 - ② 症状に対して
 - ③ 合併症に対して
 - ④ 生活指導
- * 専門医へコンサルトの必要性は?

経過観察の方針

肝機能
症状 (搔痒感, 倦怠感, 黄疸)
甲状腺機能, 自己抗体, 脂質
骨密度
食道胃静脈瘤
肝癌 (HCC, CCC)

■ PBC 診断, 診療方針決定のためのサマリーシート

基本検査データ	
基本	性別: 男, 女. 年齢 _____ 歳
	T.Bil _____ mg/dl, ALP _____ IU/L, γ -GTP _____ IU/L
	AMA (陽性 (_____ 倍 (IF)), 陰性, _____ 単位 (ELISA))
重症度, 病型	Alb _____ g/dl, AST _____ IU/L, ALT _____ IU/L, PT _____ %, _____ (INR)
	抗核抗体(陰性,陽性), 抗セントロメア抗体(陰性,陽性), 抗gp210抗体(陰性,陽性)
合併症	T.Chol _____ mg/dl, freeT4 _____ μ g/dl, TSH _____ μ U/ml
	抗SS-A抗体(陰性,陽性), 抗SS-B抗体(陰性,陽性), RF(陰性,陽性), 抗TPO抗体(陰性,陽性),
	AFP _____ ng/dl, PIVKA II _____ mAU/ml, CEA _____ ng/ml
症候	皮膚掻痒, 倦怠感, 皮膚黄色腫, 骨粗鬆症
	黄疸, 食道静脈瘤, 浮腫・腹水, 肝細胞癌, 脳症
	乾燥症候群, 関節痛, 甲状腺機能低下症状
画像診断	閉塞性診断(なし, あり), 局所性病変(なし, あり)
病理診断	確実, compatible, 否定的
特記事項	
診断	
PBC	確実, 疑い PBC-AIHOverlap 症候群
臨床病期	aPBC, s1PBC, s2PBC
組織病期	I期, II期, III期, IV期(Nakanuma, Scheuer)
重症度	Child-Pugh (PBC) Score (), Grade A, B, C
予後病型	Mayo リスクスコア (R) (), MELD スコア () 1) 緩徐進行型, 2) 門脈圧亢進型, 3) 肝不全型
症候	掻痒感(軽度, 中等度, 高度), 乾燥症状(軽度, 中等度, 高度) 全身倦怠感(軽度, 中等度, 高度)
合併症	食道胃静脈瘤(軽, 中等, 高), 腹水(軽, 中等, 高), 脳症(軽, 中等, 高) 脂質異常症(無, 軽度, 高度), 乾燥症候群(無, 軽度, 高度), 骨粗鬆症(無, 軽度, 高度), シェーグレン症候群, 橋本病, 関節リウマチ, その他() 肝癌(HCC, CCC)
特記事項	
治療方針	
PBC	UDCA (600mg/日, 900mg/日), ベザフィブレート 400mg, PSL _____ mg/日
症状に対して	
合併症に対して	
肝移植	当面必要なし, 将来可能性大, 移植専門医へのコンサルトが勧められる
特記事項	

■原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診療のクリニカル ケースション

I. 基本的事項

Q I-1: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) とはどんな疾患か?

◆解説: 原発性胆汁性肝硬変では慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。肝内小葉間の小胆管が免疫学的な機序により破壊され、このため、胆汁が肝臓内にうっ滞するために胆汁中の成分であるビリルビンが血管内に逆流して全身の組織に黄色いビリルビンが沈着し、その結果、黄疸が生じる。肝臓では、炎症とうっ滞した胆汁により次第に肝細胞が破壊されて線維に置換され、徐々に肝硬変へと進行する。典型的な症例では、肝臓の働きが高度に低下して、黄疸、腹水貯留、意識障害(肝性脳症)を生じて肝不全の状態まで進行する。

本疾患は英語では Primary Biliary Cirrhosis といい、頭文字をとって PBC と呼ばれる。症候性 PBC と無症候性 PBC に分類され、皮膚のかゆみ、黄疸、食道胃静脈、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自覚症状を有する場合は症候性 PBC と呼び、これらの症状を欠く場合は無症候性 PBC と呼ばれる。

Q I-2: 病因はどのように考えられているか?

◆解説: 本疾患発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の一つである AMA が特異的かつ高率に陽性化し、また、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群等の自己免疫性疾患や膠原病を合併しやすいことから、病態形成には自己免疫学的機序が考えられている。組織学的にも、肝臓の門脈域、特に障害胆管周囲は免疫学的機序の関与を示唆するような高度の単核球の浸潤がみられ、胆管上皮細胞層にも単核球細胞浸潤がみられる。免疫組織学的に、浸潤細胞は T 細胞優位である。また、小葉間胆管上皮細胞表面には HLA クラス II 抗原の異所性発現がみられ、クラス I 抗原の発現が増強している。さらに、接着因子の発現がみられるとともに、AMA (抗 PDC-E2 抗体など) が認識する分子が小葉間胆管上皮細胞表面に存在するなど、自己免疫反応を特徴づける所見が認められることより、胆管障害機序には免疫学的機序、とりわけ T 細胞 (細胞傷害性 T 細胞) が重要な役割を担っていることが想定されている。

Q I-3: 患者は日本に何人くらいいるか?

◆解説: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の全国調査によると、男女比は約 1:7 であり、最頻年齢は女性 50 歳代、男性 60 歳代である (図 1)。1974 年わずか 10 名程度であった発生数が 1989 年以後 250~300 名前後を推移している (図 2)。年次別有病者数も年々増加し 2007 年には 5,000 人弱となった (図 3)。特定疾患治療研究事業で医療費の助成を受けている PBC 患者数 (症候性 PBC) は 2008 年度は約 16,000 人であった (特定疾患医療受給者証交付件数、平成 21 年 3 月 31 日現在)。これに基づくと、無症候性の PBC を含めた患者総数は約 50,000~60,000 人と推計される。日本人総人口を 1 億 3 千万人 (国勢調査) とすると、人口 100 万対 600 人、患者がみられる 20 歳以上 (1 億 3 百万人) のみを対象とすると人口 100 万人対 750 人となる。

図 1. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の年齢構成および性別

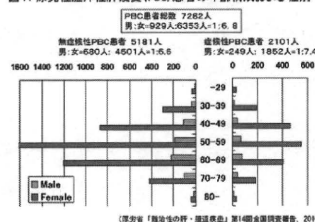


図 2. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者 年次別発生数

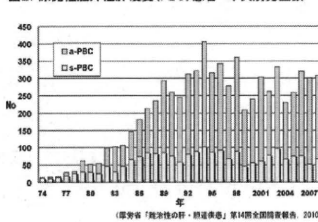
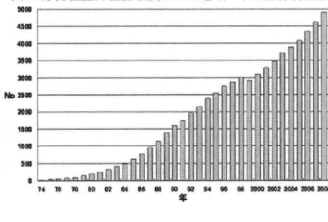


図 3. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者 年次別有病者数



Q I-4: どのような人が罹りやすいのか？

- ◆解説：男女比は約1：7で，20歳以降に発症し，50～60歳代に最も多くみられる．中年以降の女性に多い病気である．

Q I-5: 遺伝するか？

- ◆解説：通常はPBCの患者の子供が同じPBCになることはない．しかし，同一親族内（親子，姉妹等）にPBCの患者がみられるといういくつかの報告例がある．また，一卵性双生児でも一方の児がPBCであれば他の児もPBCである確率が高いという研究があることから，糖尿病や高血圧，がんがそうであるように，PBCも遺伝的背景をベースに環境因子が関与して発症する病気であると言われている．

Q I-6: どのような症状が生じるか？

- ◆解説：現在PBCの診断を受けておられる多く（70～80%）の患者は自覚症状はなく，無症候性PBCである．表れる症状としては，多くのPBC患者において皮膚瘙痒感である．患者まず皮膚に痒みが現れ，数年後に黄疸が出現するようになる．疲労感は，我が国ではあまり注目されていないが，欧米ではPBCの最も一般的な症状と考えられており，20-70%の症例が疲労症状を有していると報告されている．疲労症状の程度は年齢・性別，PBCの進行度や黄疸の有無，血液生化学検査値などとは関連がなく，むしろ心理的因子との関連が強いことが示唆されている．

病気が進行し黄疸が続き胆汁性肝硬変という状態になると，他の原因（肝炎ウイルスやアルコール）による肝硬変と同様に，浮腫・腹水や肝性脳症が生じるようになる．また本疾患は，食道胃静脈瘤が他の原因による肝障害よりも生じやすく，この静脈瘤の破裂による吐血や下血ではじめてこの病気であることが分かることもある．また，高齢の患者が多くなったこともあり，肝がんの併発がみられることもある．一方，PBCでは発熱や腹痛がみられることはまずない．

Q I-7: PBCの臨床検査データの特徴は？

- ◆解説：本疾患の本態は画像では捉えることのできない細小な肝内小型胆管の障害である．したがって，ALP・γ-GTPなど胆道系酵素優位の肝機能障害パターンを示す一方，画像検査上は胆管の拡張・狭窄がないこと，すなわち，慢性胆汁うっ滞を反映した検査データが特徴的である．さらに，自己抗体のひとつ，抗ミトコンドリア抗体（antimitochondrial antibodies; AMA）はPBCに対する疾患特異性が極めて高いため，上記の2点に加えてAMAが陽性であればPBCの診断はほぼ確定する．AMAの他，抗セントロメア抗体（anticentromere antibodies; ACA）や抗核膜孔抗体（抗gp210抗体）等の抗核抗体が約50～60%の症例で陽性化する．さらに本症では，免疫グロブリン分画のうちIgMが高値となり特徴的であるが，診断における感度・特異度はさほど高くはない．進行例では他の肝疾患同様γグロブリン分画が上昇する．

Q I-8: どのような治療法があるか？

- ◆解説：本疾患に対する治療は，PBCそのものに対する治療と，PBCに伴って生じる症状や合併症，およびPBCの進行に伴って生じる肝障害（肝硬変）によって生じる症候に対しての治療に大別できる．

PBCそのものに対する治療としては，まだ根治的治療法は確立されていないが，UDCA（ウルソ®）が進展を抑え，肝移植ないしは死亡までの期間を延長することが複数のランダム化2重盲検

試験で証明されており、標準薬として使用されている。高脂血症に対して用いられているベザフィブラートも胆道系酵素の低下作用が認められている。

PBCの胆汁うっ滞によって生じる特徴的なかゆみに対しては、1) 抗ヒスタミン薬、2) コレスチラミン、コレスチミドが使用される。本薬は胆汁成分を腸内で吸着する働きがある。ただし他の薬物の吸収が滞ることがあるので、服用時間を守る必要がある。ビタミンDの吸収障害による骨粗鬆症に対しては、活性化ビタミンDの他、現在多くの薬が開発されている。

本疾患が進行して肝硬変に至った場合は、他の原因による肝硬変に対する治療と基本的には同じである。食道胃静脈瘤が出血の危険性が高いと判断される場合は予防的に内視鏡下治療を行う。内科的治療を行ってもなおその効果がみられない場合、肝移植治療を検討する。我が国では脳死移植の機会はまだ限られているので、身内に肝臓提供者がいる場合は生体部分肝移植がなされる。肝臓提供者がない場合は、脳死肝移植の登録が必要となる。

Q I-9: どのような経過をたどるか?

◆解説: 「肝硬変」という文字が病名に付けられているが、実際に肝硬変に至っている患者は約1割の方である。歴史的には、肝硬変まで進んで初めて原因不明の胆汁性肝硬変として診断されていたので、病名に「肝硬変」が付けられている。最近では、診断するための検査の開発や病気についての知識が広まったために、症状がない、あるいは軽い時期に診断されることがほとんどであり、多くの患者は肝硬変には至っていない。しかし、胆管の炎症は年余にわたって経過し、一部の患者では次第に皮膚掻痒感、黄疸が出現し、食道静脈瘤、腹水、肝性脳症など、肝障害に基づく症状が出現する。このような肝障害に基づく症状を有している場合症候性PBCと呼び、それらの症候を欠く場合を無症候性PBCと呼ぶ。

同じ原発性胆汁性肝硬変という病名であっても、全ての患者が同じように進行していくわけではない。全く症状のない無症候性PBCの約70%以上の患者が10年以上病状が進行せず経過する。いったん黄疸が現れても、その進行の程度は緩やかで、高度の黄疸に至るまで数年を要する。ウルソがPBCに使用されるようになって、この病気の進行は以前に比べて明らかに改善している。

II. PBC の診断

Q II-1 : PBC の診断に肝生検は必要か？

A : PBC の診断に肝生検所見は重要であるが、他の疾患の鑑別がなされており、AMA 陽性の慢性進行性の胆汁うっ滞所見という典型的臨床所見が揃っていれば必ずしも必要としない。しかし、非定型例、AMA 陰性例の診断、組織学的病期、病型、活動性等の総合的診断には肝病理組織所見は重要である。

◆解説：PBC の診断は、肝組織像が得られない場合は、他の疾患が除外できて、PBC に矛盾しない臨床像及び経過（慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患）を呈し、①血液所見で6か月以上持続する胆汁うっ滞所見（胆道系酵素（ALP, γ -GTP）の上昇）がみられ、②抗ミトコンドリア抗体（AMA）（間接蛍光抗体法）または抗ミトコンドリアM2抗体（ELISA 法による）陽性であれば、診断することができる。しかし、肝病理組織所見は病型、疾患の進展（病期）の判断のために、また、他の疾患を鑑別するために重要であり、肝生検組織があることが望ましい。

Q II-2 : PBC の診断に画像診断は必要か？

A : PBC に特異的な画像診断はないが、閉塞性黄疸および肝癌他の疾患の鑑別のために必要である。

◆解説：PBC に特異的な画像所見（超音波検査、CT、MRI）はなく、PBC の確定診断を行うために画像診断は必要としない。しかし、胆汁うっ滞の原因としての閉塞性黄疸等の除外診断を行うには重要な検査であり、PBC の診断前には必ず施行する必要がある。

Ⅲ. PBC の薬物治療

1. UDCA

QⅢ-1-1 : UDCA の効果は確認されているか？

A : UDCA の効果はランダム化比較試験 (RCT) を含む多くの臨床試験で確認されている。

◆エビデンスレベル 1a, 推奨度 A

◆解説 : UDCA は肝機能検査値の改善とともに, 複数の RCT で, 組織学的にも進行を遅延させる効果が認められ, 肝移植までの期間や死亡までの期間の延長が確認されている。しかし, 進行した黄疸例での効果は期待しがたい。

メタアナリシスの一例

文献30) Shi J, Wu C, Lin Y, et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006;101 (7):1529-38.

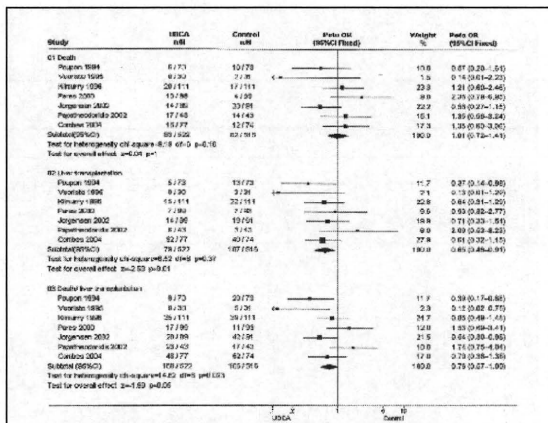


Figure 1. Effects of UDCA on clinical events in trials including extended follow-ups.

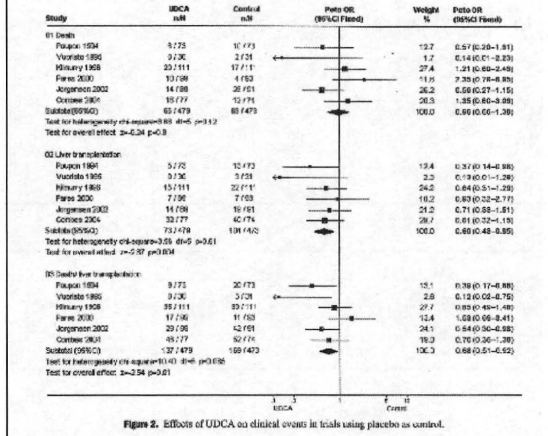


Figure 2. Effects of UDCA on clinical events in trials using placebo as control.

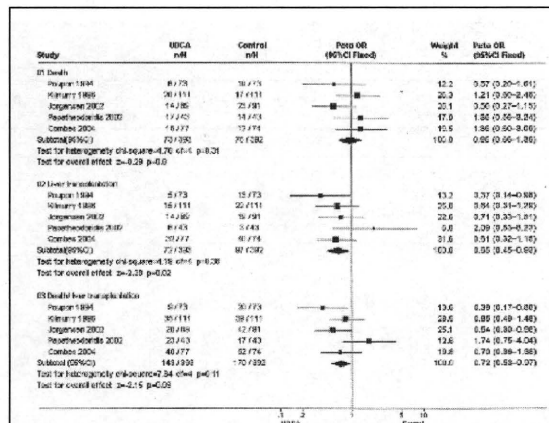


Figure 3. Effects of UDCA on clinical events in long-term trials.

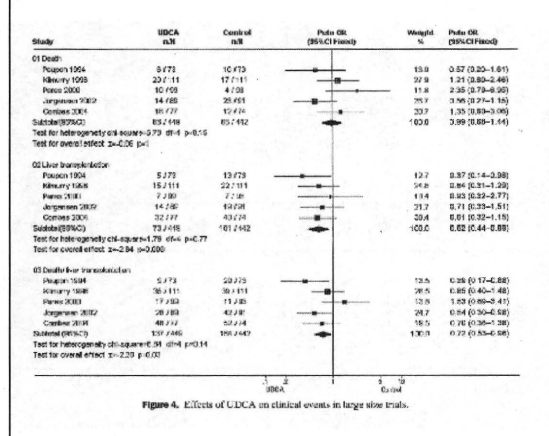


Figure 4. Effects of UDCA on clinical events in large size trials.

QⅢ-1-2：UDCA 投与のリスクは？

A：副作用としては、主に消化器症状（下痢、軟便、便秘、吐き気、嘔吐、腹痛、胃不快感、胸やけ、食欲不振）や過敏症（かゆみ、じんましん、発疹など）などであり、重篤なものは報告されていない。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 A

◆解説：総症例数6,495例中336例（5.17%）467件の副作用が報告されている。主な副作用は下痢176件（2.71%）、そう痒25件（0.38%）、腹痛24件（0.37%）、悪心23件（0.35%）、発疹21件（0.32%）、便秘20件（0.31%）、胃不快感19件（0.29%）、胸やけ16件（0.25%）、嘔吐8件（0.12%）、食欲不振8件（0.12%）、AST（GOT）上昇8件（0.12%）、ALT（GPT）上昇8件（0.12%）等であった（C型慢性肝疾患における肝機能の改善に係る効能追加承認時。前記総症例中には次記に示す原発性胆汁性肝硬変、C型慢性肝疾患の効能追加承認時の症例を含む）。なお、添付文書には重大な副作用として間質性肺炎が記載されているが、頻度は不明である。

また、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいとされている〔動物実験（ラット）で妊娠前及び妊娠初期の大量（2000mg/kg/日）投与により胎仔毒性（胎仔吸収）が報告されている〕。

◆引用資料：

医薬品情報・検索 イーファーマ <http://www.e-pharma.jp/allHtml/2362/2362001F2149.htm>
ウルソ錠添付文書

QⅢ-1-3：UDCA はいつからどのような患者に投与したらよいか？

A：胆道系酵素（ALP, γ -GTP）が正常値の1.5倍以上がみられたとき、AST, ALT が異常値を呈するとき、または肝組織像にて肝炎性の変化を確認した時点から治療開始する。

◆エビデンスレベル 6, 推奨度 C1

◆解説：投与時期に関しては必ずしもコンセンサスは得られていない。診断がついたら UDCA を直ぐに投与すべきであるとする考え方もあるが、果たしてごく軽度の ALP の上昇の患者にも投与したがよいか長期的なエビデンスはない。患者の負担と医療費および少ないながらも副作用のことを考えるとある程度のレベルに達するまでは経過をみてよいのではないかとする考え方もある。ALP が一定のレベル（正常上限の1.5倍）を超えている患者には直ぐに投与を開始し、それ以下の患者では観察してそのレベルに達した時点で投与を行うことがよいと思われる。しかし、AST, ALT が異常値を呈する症例は肝炎性の変化の可能性があり進行性であることが推測されるので、異常値がみられる時点で UDCA の投与を開始したがよいと思われる。

QⅢ-1-4：UDCA はどのような量でいつまで投与したらよいか？

A：通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。増量する場合の1日最大投与量は900mgとする。原則として終生投与する。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説：通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。増量する場合の1日最大投与量は900mgとする。通常、分3で投与するが、分1、分2でも効果は変わらないとされており、1日量として600mg以上投与されることが重要である。我が国で行われた臨床試験で、日本人PBC患者にUDCA600mg/日を48～132週間投与し肝機能改善効果の検討が行われた結果、「改善」以上の改善率は81.8%（27/33例）であったことから、体重にかかわらず、

600mg が標準的な投与量とされている。欧米においては、ガイドライン等でも13-15mg/kgの投与が勧められており、それに比較し日本人ではやや少ない投与量になっている。

投与期間についてのエビデンスはないが、原因に対する治療薬ではないため、原則として終生投与すべきものと思われる。

◆根拠となる文献：

戸田剛太郎 他：肝胆膵 1998；37(3)：443-460

QIII-1-5：UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか？

A1：T.Bil, ALP 等の低下の程度でいくつかの判定基準が提唱されているが、「厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班平成22年度報告書では、以下の定義が推奨されている。

反応良好 good response	血清 ALT, ALP, IgM 値が、治療開始後2年以内に正常化
反応普通 fair response	〃 治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以下
反応不良 poor response	〃 治療開始後2年経過した時点で正常上限の1.5倍以上

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説：PBC に対する薬物の治療効果判定のエンドポイントとして、以下の項目が挙げられる。

- 1) 血液生化学項目の改善：特に ALP, γ -GTP, AST, ALT, T.Bil 値の低下。
- 2) 肝組織所見の改善：胆管炎・肝炎の活動性の低下, 肝線維化所見の改善。
- 3) 肝移植または死亡までの期間。

UDCA の治療効果判定として、欧米からの報告では、Poupon Criteria (2008) および Barcelona criteria (2006) が提唱されている。

- 1) Poupon Criteria (Hepatology 2008;48)：UDCA 投与1年後における T.Bil \leq 1.0mg/dl, ALP \leq 3xULN (正常上限), AST \leq 2xULN。
- 2) Barcelona criteria (Gastroenterology 2006;130)：ALP の低下が40% 以上。
- 3) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班平成22年度報告書,2011.3

QIII-1-6：UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか？

A1：① UDCA600mg の投与であれば、まずは900mg に増量する。②それでも効果が不十分な場合は、Bezafibrate の併用を考慮する。ただし、Bezafibrate は高脂血症に対して保険適応があるが、PBC に対しての適応はない。③ ALT が高値である場合は、副腎皮質ステロイドを考慮する。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説：UDCA の投与量は、欧米においては、ガイドライン等でも13-15mg/kgの投与が勧められているが、それに比較し日本人では体重の多少にかかわらず600mg とやや少ない量が設定されている。900mg に増量して効果をみる。

脂質代謝異常改善薬である Bezafibrate の効果については日本からの発信であり、英文報告を含め、既に複数の報告がみられるが、まだ海外のガイドラインには取り上げられていない。UDCA とは作用機序が異なることから併用で作用は相加的となる。Fenofibrate についても効果有りと報告がみられる。副作用として、Bezafibrate も Fenofibrate も横紋筋融解症がみられ、特に Fenofibrate では肝障害の発現頻度が高いので、PBC 患者に投与する場合は、まずは UDCA を用い、治療効果が少ない場合に Bezafibrate を追加して用いるようにすることが望ましい。

トランスアミナーゼ値が高値の場合は、下記 A2を参照のこと。

A2：トランスアミナーゼ値が高値の場合は、AIH とのオーバーラップ症例の可能性を考慮し、2008年の国際 AIH グループ (IAIHG) の Simplified criteria が高得点の場合には副腎皮質ステロイド併用を試みる。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説：PBC-AIH オーバーラップ症候群の項で述べられているように、トランスアミナーゼ値が高値の場合は、AIH とのオーバーラップ症例の可能性を考慮し、診断を行うことが重要である。PBC-AIH オーバーラップ症例の診断が得られたら、肝炎としての活動性にもよるが、プロドニゾロン量で20~40mg から始めて漸減する。UDCA も同時に始めて、UDCA は漸減することなく継続して投与する。

2. Bezafibrate 追加基準

QⅢ-2-1：Bezafibrate はどのような患者にどのように投与したらよいか？

A：UDCA 投与で効果不十分な症例、特に胆道系酵素に対する効果が不十分な症例に対して Bezafibrate 投与を検討する。

◆エビデンスレベル 2b, 推奨度 B

◆解説：1日投与量は400mg (ベザトール SR[®], 一回200mg, 1日2回) が推奨される。但し Bezafibrate は脂質異常症に対しては保険適応があるが、PBC に対しては適応はない。

QⅢ-2-2：Bezafibrate 投与のリスクは？

A：妊婦は禁忌であり、腎機能障害の患者には慎重投与する、横紋筋融解症の発症に注意が必要である。

◆解説：注意したいのは横紋筋融解症である。まれな副作用であるが、とくに腎臓の悪い人、高齢の人は注意が必要である。また、別のスタチン系のコレステロール低下薬といっしょに服用すると起こりやすい。足のふくらはぎなどにおける筋肉痛の出現、手足のしびれ・けいれん、手足の脱力、歩行困難、赤褐色尿に注意する。ほか、アナフィラキシー様症状 (じんま疹、全身発赤、顔や喉の腫れ、息苦しい (ゼーゼー))、重い皮膚症状 (高熱、高度の発疹・発赤、唇や口内炎、のどが痛い、水疱、目の充血)、腹痛、吐き気、食欲不振、脱力感、性欲の低下等が報告されている。また、特異な副作用として胆石や肝障害も認められる。ワルファリン、フルバスタチン、グリベンクラマイドなどとの相互作用が報告されている。

3. 副腎皮質ステロイド

QⅢ-3-1：副腎皮質ステロイド投与はどのような患者が適応となるか？

A：PBC-AIH Overlap 症候群で UDCA や Bezafibrate で十分な効果が得られない症例で考慮される。

◆エビデンスレベル 2a, 推奨度 B

◆解説：PBC に対する副腎皮質ステロイドは肝機能検査値の改善は得られるものの、副作用である骨粗鬆症の増悪・進展が危惧され、単独では長期的な効果はむしろ禁忌とされている。しかし、明らかな PBC-AIH オーバーラップ症候群への投与は ALT, AST の改善に有効である。PBC-AIH オー

バーラップ症候群の診断は、国際診断基準簡易版のスコアを参考にする。UDCA や Bezafibrate で十分な効果が得られない時点より投与を考慮する。このような症例では、肝組織で実質炎が強く、トランスアミナーゼ値に変動がみられる。副腎皮質ステロイドの投与量は、当初は1日量0.5mg/Kg以下の少量投与が推奨されている。

QⅢ-3-2：副腎皮質ステロイド投与のリスクは？

A：感染症，消化性潰瘍，精神神経症状，骨粗鬆症，副腎機能不全等に注意する必要がある。特に骨量の低下した症例では病的骨折の出現に注意が必要である。

◆解説：副腎皮質ステロイドの副作用のエビデンスレベルは高い。満月様顔貌，座瘡等を生じるため，特に女性は美容的理由で服薬コンプライアンスが低下している可能性があり，留意が必要である。

QⅢ-3-3：他の薬物で効果が確認されているものはあるか？

A：ランダム化2重盲検比較試験で効果が証明された薬物はない。

◆エビデンスレベル 2a, 2b, C 推奨度 C1

◆解説：エビデンスレベルは高くないが，Methotrexate 他下記の薬物がPBCに有効であるとの報告がなされている。比較的骨量に対する影響が少ないとされる Budesonide 併用療法の有用性が今後期待される。

- 1) Azathioprine
- 2) Budesonide
- 3) Chlorambucil
- 4) Colchicine
- 5) Ciclosporin
- 6) Methotrexate
- 7) Mycophenolate mofetil
- 8) Penicillamine
- 9) UDCA, prednisolone, azathioprine 併用

IV. 合併症の薬物治療

1. 皮膚掻痒症

QIV-1-1: CholestyramineはPBC患者の皮膚掻痒症に有効か？

A: Cholestyramine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効であり，第一選択薬となりうる。

◆エビデンスレベル 2 a, 推奨度 A

◆解説：非吸収性塩基性陰イオン交換樹脂末である Cholestyramine は PBC における掻痒症に対する第一選択薬となる。腸管内の胆汁酸を吸着することで掻痒感の改善をもたらすとされる。EBM の時代よりかなり前から広く使用されているため，エビデンス自体は乏しい。朝食前後の投与から開始する。ウルソ投与患者では，ウルソと Cholestyramine との結合による効果減弱を避けるため数時間の間隔を置く。本邦では，同じ陰イオン交換樹脂である Cholestimide も経験的に使用される。

QIV-1-2: 抗ヒスタミン薬は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

A: 夜間の不眠に対しては有効となる可能性がある。

◆エビデンスレベル 5, 推奨度 C1

◆解説：抗ヒスタミン剤は，その使いやすさから本邦では頻用される傾向にあるが，PBC の掻痒症に関する evidence は非常に乏しい。夜間の不眠に対しては，その鎮静作用により効果が期待される。

QIV-1-3: Rifampicin は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

A: Rifampicin は PBC 患者の皮膚掻痒症に対して効果が期待できる。

◆エビデンスレベル 1 a, 推奨度 B

◆解説：抗結核薬である rifampicin については，ふたつの metaanalyses により高いレベルで有効性が報告されている。しかし肝障害をはじめとする様々な副作用出現の可能性があり，使用には注意が必要である。150～300mg の 2 回投与が行われる。

2. 骨粗鬆症の治療

QIV-2-1: 骨粗鬆症に対する治療の開始時期は？

A: 骨密度測定における T score が -1.5 以下の場合には骨折予防のために治療開始が望ましい。

◆エビデンスレベル 4, 推奨度 C1

◆解説：骨粗鬆症の評価については，骨粗鬆症の予防と診療ガイドラインに準じて行う。躯幹骨二重エックス線吸収法が骨密度測定法の中では最適な検査である。骨密度測定は 1 年から 5 年に一度の定期的測定が望ましい。

骨粗鬆症の予防と診療ガイドラインにおいては，以下の如く薬物治療開始基準が設定されている。

1. 脆弱性既存骨折がない場合

①腰椎，大腿骨，橈骨，または中手指の骨密度が YAM（若年成人平均値）70%未満

② YAM70%以上80%未満の閉経後女性及び50歳以上の男性で、現在の喫煙、アルコール多飲、大腿骨頸部骨折の家族歴の3つのうち、いずれか1つを有する場合

2. 脆弱性既存骨折がある場合（男女とも50歳以上）

このクリニカルクエスチョンの Answer では、上記の基準より早めの治療開始を推奨となる（T score -2.5 がほぼ YAM70%、T score -1.5 がほぼ YAM80%）。高齢、BMI 低値、組織学的進行などの危険因子を持つ PBC 患者においては特に薬物治療の開始を考慮すべきであろう。

QIV-2-2：Bisphosphonate 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

A：Bisphosphonate 製剤の alendronate は PBC 患者の骨密度改善に有効である。

◆エビデンスレベル 1 b，推奨度 A

◆解説：Bisphosphonate 製剤の alendronate に関しては、placebo や etidronate よりも骨密度の改善をもたらしたことが示されている。しかし、骨折を抑制したという結果は得られていない。週1回投与が毎日投与よりも望ましい。食道静脈瘤硬化療法などによる食道狭窄例には禁忌である。

QIV-2-3：活性型 vitaminD3製剤や vitaminK2製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

A：PBC 患者に関してのエビデンスは乏しいが、骨粗鬆症に対して効果が期待できる。

◆エビデンスレベル 1 b，推奨度 C1

◆解説：活性型 vitaminD3製剤や vitaminK2製剤については PBC に関するデータは非常に乏しいが、本邦ではこれまで PBC に対して頻用されている。骨粗鬆症そのものには有効性が証明されており、骨粗鬆症の予防と診療ガイドラインでは alendronate が推奨度 A に対して、両薬剤は推奨度 B とされている。

3. 乾燥症候群の治療

QIV-3-1：塩酸 cevimeline と pilocarpine 塩酸塩は PBC 患者の口腔乾燥症に有効か？

A：PBC 患者の口腔乾燥症についてのエビデンスは無いが、口腔乾燥症自体への効果は期待できる。

◆エビデンスレベル 6，推奨度 B

◆解説：塩酸 cevimeline と pilocarpine 塩酸塩は Sjögren 症候群の口腔乾燥症に対して保険適応となっており、発汗、消化器症状などといった副作用に注意しながら使用する。