

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？

QⅢ-1-2 : UDCA 投与のリスクは？

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？

QⅢ-1-4 : UDCA はどのような量でいつまで投与したらよいか？

QⅢ-1-5 : UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか？

QⅢ-1-6 : UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか？

2. Bezafibrate

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？

QⅢ-2-2 : Bezafibrate 投与のリスクは？

3. 副腎皮質ステロイド, 他の薬物

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？

QⅢ-3-2 : 副腎皮質ステロイド投与のリスクは？

QⅢ-3-3 : 他の薬物で効果が確認されているものはあるか？

Ⅳ. 合併症の薬物治療

1. 皮膚掻痒症の治療

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

QⅣ-1-2 : 抗ヒスタミン薬は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

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

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？

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

QⅣ-2-3 : 活性型 vitamin D3 製剤や vitamin K2 製剤は PBC 患者の骨粗鬆症に有効か？

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？

Ⅴ. PBC 患者の経過観察

1. 経過観察項目

QⅤ-1-1 : 患者の経過観察には何を指標としたらよいか？

QⅤ-1-2 : 疾患の進展を把握するには何を指標として観察したらよいか？

QⅤ-1-3 : 予想される合併症の把握のために注意すべきことは？

QⅤ-1-4 : PBC 患者の経過観察で特に気を付けることは？

QⅤ-1-5 : 妊娠を望む患者にはどう対応したらよいか？

QⅤ-1-6 : 妊娠した患者の管理で注意すべきことは？

2. 専門医へのコンサルテーション時期

QⅤ-2-1 : 肝臓専門医への紹介時期はいつがよいか？

QⅤ-2-2 : 肝臓移植医へのコンサルテーション時期はいつがよいか？

VI. 肝移植適応基準

1. 肝移植の適応決定, 実施時期

QVI-1-1 : 肝移植時期は何を指標としたらよいか？

QVI-1-2 : 脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？

QVI-1-3 : PBC に対する肝移植後の成績は他の疾患と比較して悪いか？

QVI-1-4 : 脳死肝移植と生体肝移植で術後の成績に差があるか？

2. 肝移植後患者の管理の仕方

QVI-2-1 : 術後の再発はどのような実態か？

QVI-2-2 : 術後の再発を防ぐ方法はあるか？

QVI-2-3 : PBC 患者への移植後に特に注意することは？

QVI-2-4 : PBC 患者の予後を改善するための方法は？

■本診療ガイドラインの作成法

本診療ガイドラインは、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医等、PBC 患者の診療にあたっている医師を対象として作成した。エビデンスとなる文献の検索については、PBC の治療、合併症の治療、経過観察、肝移植時期と移植医へのコンサルト時期については、PubMed-MEDLINE で Clinical Trial, RCT, Meta-Analysis, 01/1998~12/2009, "Primary biliary cirrhosis" とそれぞれの項目名で English 文献の検索を行った。その結果、UDCA に関する臨床試験を除いて、エビデンスレベル 1b 以上のものはみられなかった。特に日本からの論文はみられなかった。治療薬の UDCA については、1987 年の Poupon らの Lancet の論文を嚆矢に、多くのランダム化比較試験、メタアナリシスが行われた。その結果、血液生化学値の改善のみでなく、死亡、肝移植までの期間をエンドポイントとした予後の改善ももたらすとの結果が得られた。主要な論文は巻末に示した。実際に、UDCA の PBC 治療への適応開始前と後では、PBC 患者の予後も大きく変わった。2009 年には、それを踏まえた PBC、あるいは慢性胆汁うっ滞性肝疾患の診療ガイドラインが、それぞれ米国肝臓学会 AASLD、ヨーロッパ肝臓学会 EASL より発表された。本診療ガイドでは、それらのガイドラインも参考にしながら、よりエビデンスレベルが高い、より Impact Factor が高い文献を参考にして、我が国の実情も考慮したガイドライン作りを行った。作成案は作業チーム間で頻繁に意見を交換し、コンセンサスを得て、最終案は研究班員全員に送付して、コメントを募り修正を加えてコンセンサスを得た。

本診療ガイドラインは、検査法、治療法の進歩と共に定期的に改定する必要がある。2, 3 年に 1 度は必要と考えられるが、大きく診療体系が変わるような時には、即刻改訂すべきである。

エビデンスレベルと推奨のグレード分類

●で示した推奨文の最後に記載のエビデンスレベルと推奨のグレード分類は下記の出典に拠った。

(医療情報サービス Minds (マインズ) <http://minds.jcqh.or.jp/>)

■エビデンスレベル

- 1a ランダム化比較試験のメタアナリシス
- 1b 少なくとも一つのランダム化比較試験
- 2a ランダム割付を伴わない同時コントロールを伴うコホート研究 (前向き研究)
- 2b ランダム割付を伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
- 3 ケース・コントロール研究 (後ろ向き研究)
- 4 処置前後の比較などの前後比較、対照群を伴わない研究
- 5 症例報告、ケースシリーズ
- 6 専門家個人の意見 (専門家委員会報告を含む)

■推奨のグレード分類

- グレード A : 行うよう強く勧められる
- グレード B : 行うよう勧められる
- グレード C1 : 行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない
- グレード C2 : 科学的根拠がないので、勧められない
- グレード D : 行わないよう勧められる

I. 診断・病態把握

1. 診断

原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成 22 年度)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
原発性胆汁性肝硬変分科会

概念

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, 以下 PBC) は, 病因・病態に自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。中高年女性に好発し, 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。临床上, 症候性 (symptomatic) PBC (sPBC) と無症候性 (asymptomatic) PBC (aPBC) に分類され, 皮膚掻痒感, 黄疸, 食道胃静脈瘤, 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, sPBC と呼ぶ。これらの症状を欠く場合は aPBC と呼び, 無症候のまま数年以上経過する場合がある。sPBC のうち 2mg/dl 以上の高ビリルビン血症を呈するものを s₂PBC と呼び, それ未満を s₁PBC と呼ぶ。

1. 血液・生化学検査所見

症候性, 無症候性を問わず, 血清胆道系酵素 (ALP, γ GTP) の上昇を認め, 抗ミトコンドリア抗体 (antimitochondrial antibodies, 以下 AMA) が約 90% の症例で陽性である。また, IgM の上昇を認めることが多い。

2. 組織学的所見

肝組織では, 肝内小型胆管 (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 (chronic non-suppurative destructive cholangitis, 以下 CNSDC) を認める。病期の進行に伴い胆管消失, 線維化を生じ, 胆汁性肝硬変へと進展し, 肝細胞癌を伴うこともある。

3. 合併症

慢性胆汁うっ滞に伴い, 骨粗鬆症, 高脂血症が高率に出現し, 高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴うことがある。シェーグレン症候群, 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. 鑑別診断

自己免疫性肝炎, 原発性硬化性胆管炎, 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 成人肝内胆管減少症など

診断

次のいずれか 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。
- 2) AMA 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 が陽性で, しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの

●PBC の診断には表 1 に示す 3 項目が鍵となる (エビデンスレベル 1)。

表 1. PBC 診断の鍵となる 3 項目

- | |
|---|
| ①血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見 (ALP, γ -GTP の上昇)
②抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陽性所見 (間接蛍光抗体法または ELISA 法による)
③肝組織学像で特徴的所見 (慢性非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC), 肉芽腫, 胆管消失) |
|---|

●診断は「原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成 22 年度)」にある「診断」に則って行う (エビデンスレベル 1, 推奨度 A)。

1. 肝組織像が得られる場合 :
 - 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.
 - 2) AMA 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.
2. 肝組織像が得られない場合 :
 - 3) AMA が陽性で, しかも臨床像及び経過から PBC と考えられるもの
すなわち, 表 1 に示される 3 項目のうち①②の 2 項目が揃う場合.

MEMO : 抗ミトコンドリア抗体 (間接蛍光抗体法, ELISA 法)

抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 間接蛍光抗体法 : PBC 症例の 90%以上に検出され, 診断的意義が高い. 検出は一般にはラットの胃壁・腎細胞の凍結切片を抗原とした間接蛍光抗体法が用いられる.

ELISA 法 : AMA の対応抗原は局在や化学的性質などから, M1 から M9 の 9 つの亜分画に分類され, このうち M2 抗原が PBC に特異性が高い. M2 抗原はミトコンドリア内膜に存在し, イムノブロット法にて 70kDa, 50kDa, 47kDa, 40kDa の 4 つの蛋白が証明されている. この中で 70kDa の蛋白は M2 分画の大部分を占め, その本態はピルビン酸脱水素酵素複合体 (PDC: pyruvate dehydrogenase complex) の E2 component (PDC-E2) であることが明らかにされている. さらに, 2-acid dehydrogenase complex に属する分岐鎖アミノ酸脱水素酵素 (BCOADC-E2), オキソグルタル酸脱水素酵素 (OGDCE) も PBC に特異的な M2 抗体の対応抗原である. これらの分子に対する抗体は, 我が国では従来ウシ心筋ミトコンドリア分画を抗原として, ELISA 法で測定されていたが, 現在は, 上記 3 つの主要対応抗原を含有した組み換え蛋白を抗原とした ELISA 法による測定が用いられている.

(Gershwin ME, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. Prog Liver Dis 10:47-61, 1992.)

2. 鑑別・除外診断

●慢性の胆汁うっ滞性肝疾患および自己抗体を含む免疫異常を伴った疾患という観点から鑑別診断が挙げられる (表 2) (エビデンスレベル 1)。

●画像診断 (超音波, CT) で閉塞性黄疸を完全に否定しておくことが重要である (エビデンスレベル 1, 推奨度グレード A)。

表 2. PBC の鑑別診断

1)	胆汁うっ滞性肝疾患	肝内胆汁うっ滞 : 慢性薬物性肝内胆汁うっ滞, 原発性硬化性胆管炎, IgG4 関連硬化性胆管炎, 成人肝内胆管減少症 閉塞性黄疸
2)	免疫異常を伴う疾患	自己免疫性肝炎, 薬物性肝炎
3)	高 ALP, γ -GTP 血症	肝腫瘍性病変, 骨病変, 甲状腺機能亢進症, 脂肪性肝障害

□特殊な病態

●診断基準に示されるような典型的な所見は呈していないが、PBC の亜型と考えられる病態が存在する。典型例とは治療方針は異なる病態もあるので、認識して正しく診断する必要がある。

1) 早期 PBC (early PBC)

症状や血液生化学の異常が出現する以前から AMA は陽性を呈し、肝組織の病理学的変化も始まっていることが観察されており、早期 PBC と称されている。治療は必要とせず、経過観察を行う。

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

臨床的には PBC の像を呈しながら AMA は陰性、抗核抗体 (ANA) が高力価を呈する病態に対し、1987 年に Brunner & Klinge* によって最初に Immunocholangitis という名称で提唱された。その後同様の病態に対し、autoimmune cholangiopathy*、primary autoimmune cholangitis、autoimmune cholangitis 等の名称で提唱されたが、現在では PBC の亜型とする考え方が一般的である。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。

3) AMA 陰性 PBC

AMA は陰性であるが、血液所見で慢性の胆汁うっ滞像がみられ、肝組織像で PBC に典型的な像が得られる場合は PBC と診断される。PBC の診断がなされた症例のうち約 10% は AMA 陰性である。AMA は陰性であるが、自己反応性 T 細胞はミトコンドリア抗原に反応しているとされる。PBC 典型例と同様に対処する。

4) PBC-AIH オーバーラップ症候群

PBC の特殊な病態として、肝炎の病態を併せ持ち ALT が高値を呈する本病態がある。副腎皮質ステロイドの投与により ALT の改善が期待できるため、PBC の亜型ではあるが、PBC の典型例とは区別して診断する必要がある。

3. 症候・合併症の把握

多く (7~8 割) の症例は病初期の無症候の時期に診断され、無症候のまま長い期間経過する。症候性 PBC と呼ばれる病期に進展すると、種々の症候が生じる。PBC の症候は、1) 胆汁うっ滞に基づく症候、2) 肝障害・肝硬変およびそれらに随伴する病態、および 3) 免疫異常あるいは合併した他の自己免疫疾患に基づく症候に分けて考えられる (表 3)。

胆汁うっ滞に基づく皮膚掻痒は本症に特徴的である。胆汁うっ滞が持続すると、黄疸や、脂質異常症に伴う皮膚黄色腫、骨粗鬆症による骨病変や骨折が出現する。また、食道・胃静脈瘤等の肝硬変に伴う症候が出現する。PBC は他の原因による肝疾患と比較して、門脈圧亢進症状は肝硬変に至らずとも出現しやすい。他の自己免疫疾患の合併としては、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、関節リウマチの合併が多い。合併した他の自己免疫性疾患が表面に出て、PBC 自体は無症候で隠れて存在する症例も多い。予後は合併する疾患に左右される症例もあるため、合併症の把握は重要である。

表 3. PBC の症候、合併症

PBC の症候	合併症
1) 無症状 2) 全身倦怠感 3) 胆汁うっ滞に基づく症状 ・皮膚掻痒 (皮膚引っ掻き傷) ・黄疸 4) 肝障害・肝硬変に基づく症状 ・吐血・下血 (食道静脈瘤破裂) ・腹部膨満 ・意識障害 5) 免疫異常、合併した他の自己免疫疾患に基づく症状 ・乾燥症候群、など	1) 胆汁うっ滞に基づく合併症 ・骨粗鬆症 ・高脂血症 2) 肝障害・肝硬変に基づく合併症 ・門脈圧亢進症 (食道静脈瘤、脾腫) ・肝細胞癌 ・腹水 ・肝性脳症 3) 免疫異常、他の自己免疫疾患の合併 ・シェーグレン症候群 ・関節リウマチ ・慢性甲状腺炎 (橋本病)、など

4. 病理診断

1) PBC の病理所見

◇自己免疫機序を反映する肝内胆管病変が PBC の基本的肝病理病変であり, 肝内小型胆管が選択的に, 進行性に破壊される。その結果, 慢性に持続する肝内胆汁うっ滞性変化が出現し, 肝細胞障害, 線維化, 線維性隔壁が 2 次的に形成される。

インターフェイス肝炎が種々の程度に多くの症例でみられ, PBC の壊死炎症反応を反映している。これに関連して肝細胞障害・壊死, 肝線維化が加わる。そして, 胆汁うっ滞性および肝炎性の肝細胞障害により, 肝細胞壊死が進行し, 進行性の門脈域や肝小葉内肝線維化, そして肝硬変へと進展すると考えられる。

①胆管病変: PBC の特徴的な胆管病変は, 肝内小型胆管, 特に小葉間胆管にみられる慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis ; CNSDC) と進行性の胆管消失である。非乾酪化型の類上皮肉芽腫が門脈域内にしばしば見られる。肉芽腫を伴う胆管障害は肉芽腫性胆管炎と呼ばれ, PBC に診断価値が高い。

CNSDC では, 障害胆管周囲に高度のリンパ球, 形質細胞浸潤がみられ, 胆管上皮層内にリンパ球の侵入がみられる。CNSDC の障害胆管の上皮は好酸性に腫大し, いわゆる細胞老化の所見がみられる。また, CNSDC とまでは言えないが, 明瞭で軽度の慢性胆管炎や炎症所見は乏しいが胆管上皮の種々の障害像もしばしばみられる。胆管消失は, 門脈域内で胆管と伴走している肝動脈枝を基準に観察すると判定的に理解しやすい。病期の進行とともにほとんどの小葉間胆管は肝内から消失する。

②肝実質病変: PBC の初期では, 肝実質に軽度の非特異的な肝炎性変化がみられる。次第にインターフェイス肝炎を伴う肝炎性の病変と慢性に経過する胆汁うっ滞性変化が出現する。

胆汁うっ滞性変化は不可逆性の胆管破壊・胆管消失が進行した結果として生じ, 非定型的細胆管増生, 銅顆粒やオルセイン陽性顆粒の沈着, 胆汁栓, 肝細胞の風船状の腫大 (choleate stasis), マロリー体, 網状変性が発生し, 胆汁性肝線維症および胆汁性肝硬変へと進展する。また, 門脈域周辺部 zone 1 の肝細胞の小型化 (small cell dysplasia に類似) もしばしばみられ, PBC の診断に役立つ。これと同時に, PBC の多くの症例で, インターフェイス肝炎や肝小葉炎などの自己免疫性肝炎に類似する慢性活動性肝炎様の変化が出現し, 進行性の肝線維化や肝硬変への進展に関連する。

2) 組織学的病期分類

◇PBC の組織学的病期分類には Nakanuma らの分類が推奨される。

PBC では肝内の部位により病理組織像が異なることが知られている。そのため, 肝針生検ではサンプリングエラーの問題が常につきまとい, 従来使用されてきた Scheuer 分類, Ludwig 分類による病期分類には限界がある。そのため, 病変の不均一な分布によるサンプリングエラーを最小限にするように工夫された中沼らによる新しい分類 (2009 年) (表 4, 5, 6) を使用することが望まれる。

表 4. PBC の組織病期

1 期: Stage 1 (S1) (no progression)
2 期: Stage 2 (S2) (mild progression)
3 期: Stage 3 (S3) (moderate progression)
4 期: Stage 4 (S4) (advanced progression)
非進行期: 炎症性病変が門脈域に限局, 軽度, 中等度; 中間的な段階, 高度進行期; 肝硬変。

表 5. PBC の組織学的病期分類 (中沼安二ら, 2006, 厚労科研班会議, 2010)

表 5-1 PBC 組織病期評価のための組織病変とスコア

A. 線維化	Score	B. 胆管消失	Score
門脈域での線維化がないか, あるいは線維化が門脈域に限局	0	胆管消失がない	0
門脈域周囲の線維化, あるいは不完全な線維性隔壁を伴う門脈域線維化	1	1/3 以下の門脈域で胆管消失をみる	1
種々の小葉構造の乱れを伴う架橋性線維化	2	1/3-2/3 の門脈域で胆管消失をみる	2
再生結節と高度の線維化を伴う肝硬変	3	2/3 以上の門脈域で胆管消失をみる	3

表 5-2 線維化 (A) と胆管消失 (B) スコアの合計による病期診断 (Staging)

Stage	A. 線維化, B. 胆管消失 各スコアの合計
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1-2
Stage 3 (moderate progression)	3-4
Stage 4 (advanced progression)	5-6

※オルセイン染色がある場合は C. オルセイン陽性顆粒沈着の程度を評価に加える.

表 5-3 オルセイン染色の評価を加えた病期診断 (Staging)

C. オルセイン陽性顆粒沈着	Score
陽性顆粒の沈着なし	0
1/3 以下の門脈域の周辺肝細胞 (少数) に陽性顆粒の沈着をみる	1
1/3-2/3 の門脈域の周辺肝細胞 (種々の程度) に陽性顆粒の沈着をみる	2
2/3 以上の門脈域の周辺肝細胞 (多数) に陽性顆粒の沈着をみる	3

Stage	A. 線維化, B. 胆管消失, C. オルセイン陽性顆粒沈着 各スコアの合計
Stage 1 (no progression)	0
Stage 2 (mild progression)	1-3
Stage 3 (moderate progression)	4-6
Stage 4 (advanced progression)	7-9

表 6. PBC の壊死炎症反応の活動度

表 6-1 胆管炎の活動度 Cholangitis activities (CA)

胆管炎がない, あるいは軽度の胆管上皮障害をみる	CA0 (no activity)
軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を 1 カ所にみる	CA1 (mild activity)
軽度ではあるが明瞭な慢性胆管炎を 2 カ所以上にみる	CA2 (moderate activity)
CNSDC を少なくとも 1 カ所にみる	CA3 (marked activity)

表 6-2 肝炎の活動度 Hepatitis activities (HA)

インターフェイス肝炎がない, 小葉炎はないか, 軽微	HA0 (no activity)
インターフェイス肝炎が 1/3 以下の門脈域の周辺肝細胞 (10 個以下) にみられる. 軽度~中等度の小葉炎をみる	HA1 (mild activity)
インターフェイス肝炎が 2/3 以上の門脈域の周辺肝細胞 (10 個前後) にみられる. 軽度~中等度の小葉炎をみる	HA2 (moderate activity)
半数以上の門脈域の多くの周辺肝細胞にインターフェイス肝炎をみる. 中等度~高度の小葉炎, あるいは架橋性, 帯状の肝細胞壊死をみる	HA3 (marked activity)

(Hiramatsu K, Aoyama H, Zen Y, et al. Proposal of a new staging and grading system of the liver for primary biliary cirrhosis. *Histopathology*. 2006 ; 49 : 466-78.)

(Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, et al. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens : Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010 Mar ; 60 (3) : 167-74.)

MEMO : PBC の病理所見と組織学的病期分類

□PBC の活動度・病期分類

- 1) **Scheuer 分類** : PBC に特徴的な肝・胆管病変を基に 1～4 期に分類されている。
 1 期 ; CNSDC, 2 期 ; 非定型的細胆管増生, 3 期 ; 線維化, 癭痕, 4 期 ; 肝硬変期。
 2) **Ludwig 分類** : 慢性肝炎の概念が病期分類に取り入れられている。
 1 期 ; 門脈域の炎症 (Portal hepatitis), 2 期 ; インターフェイス肝炎 (Periportal hepatitis),
 3 期 ; 線維性隔壁形成, 架橋性壊死 Septal (Bridging) fibrosis), 4 期 ; 肝硬変期 (Cirrhosis)。
 3) **Nakanuma らの分類** : PBC では肝内の部位により病理組織像が異なることが知られている。
 そのため, 肝針生検ではサンプリングエラーの問題が常につきまとうが, 本分類は, 活動度と病期の両方を取り入れた PBC の新しい病期・活動度分類である。

Scheuer の組織学的病分類 (Scheuer PJ, 1967)

I 期	Florid bile duct lesion	胆管周囲にはリンパ球, 形質細胞, 好酸球の浸潤がみられ, 胆管上皮は腫大し, 不整形となり, 好酸性を増す。胆管腔も不整形となり, 基底膜の断列像, 胆管の破壊像がみられる。また, 肉芽腫を認め, 特徴的な所見を呈する (florid bile duct lesion)。
II 期	Ductular proliferation	胆管は消失し, 小胆管の増生を認める。
III 期	Scarring, septal fibrosis and bridging	門脈域からの線維の進展が認められる。piecemeal necrosis も認められるようになる。
IV 期	Cirrhosis	肝硬変期

(Scheuer PJ: Primary biliary cirrhosis. Proc R Soc Med, 1967; 60: 1257-1260.
 Scheuer PJ. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. 1998;73:179-83.)

Ludwig の組織学的病分類 (Ludwig et al, 1978)

I 期	Portal hepatitis	門脈域にはリンパ球の他, 好中球, 好酸球等の炎症細胞の浸潤がみられる。小葉間胆管上皮には, 胆管の変性・破壊像, また肉芽腫が認められ, florid duct lesion という特徴的な所見を呈する。肝実質の変化はないか, あっても軽微である。
II 期	Periportal hepatitis	炎症細胞浸潤はさらに増強し, 炎症所見は門脈周辺の肝実質まで及ぶ。胆管は消失, 胆管上皮の増生をみとめる。肉芽腫を伴った胆管炎所見はさらに高頻度にみられるようになる。
III 期	Septal (bridging) fibrosis	Stage 2 の所見は存続するが, 門脈域からの線維の進展像が明瞭になる。肉芽腫を伴う胆管炎所見はむしろ減少するが, 胆管消失は増強する。
IV 期	Cirrhosis	胆汁性肝硬変の所見に特徴的な garland-shaped regenerative nodules と線維性隔壁がみられる。高度の ductopenia は顕著となる。肉芽腫を伴う胆管炎所見は軽減し, 門脈域は単に胆管消失の所見を呈するようになる。

(Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis. Virchows Arch A Pathol Anat Histol. 1978 22:379(2):103-12).

5. 病期診断

1) 臨床病期分類

◇PBCの臨床病期は肝障害に基づく自他覚症状の有無によって無症候性PBC (aPBC) と症候性PBC (sPBC) に分けられ, sPBCはさらに, 血清ビリルビン値が2.0mg/dl未満のs₁PBCと2.0mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈するs₂PBCに分けられる(表7).

表7. PBCの臨床病期

無症候性PBC (aPBC) : 肝障害に基づく自他覚症状を欠く
症候性PBC (sPBC) : 肝障害に基づく自他覚症状を有し,
s ₁ PBC 総ビリルビン値 2.0mg/dl 未満のもの
s ₂ PBC 総ビリルビン値 2.0mg/dl 以上のもの
* 肝障害に基づく自他覚症状 : 黄疸, 膚掻痒感, 食道胃静脈瘤, 腹水, 肝性脳症など

aPBCは非進行期(I期), sPBCは進行期(うちs₁PBCは非黄疸進行期(II期), s₂PBCは黄疸進行期(III期)とみなすことができる.

2) 組織学的病期分類

前項「2) 組織学的病期分類」を参照.

6. 重症度診断

◇PBCは慢性の経過で緩徐に進行し, 急性悪化を来すことなく長期に肝予備能が保たれる. そのため, 重症度は症候性PBCに進展した場合に評価され, 血清ビリルビン値(Bil)をPBC用に修正したChild-Pugh分類が用いられる(表8).

表8. PBCの重症度分類

- 1) 無症候性PBC (aPBC)
 - 2) 症候性PBC (sPBC) (PBC用Child-Pugh分類の適用)
- PBC用Child-Pugh分類

Score	1	2	3
Bil (mg/dl)	1 ~ 4	4 ~ 10	>10
Alb (g/dl)	3.5 <	2.8 ~ 3.5	<2.8
PT (%)	70% <	40 ~ 70%	<40%
INR	<1.7	1.7 ~ 2.3	>2.3
腹水	なし	軽度	中等度
脳症	なし	Grade 1 ~ 2	Grade 3 ~ 4

Grade A : 5 ~ 6点 Grade B : 7 ~ 9点 Grade C : 10 ~ 15点

7. 病型・予後診断

◇PBCの進展は大きく緩徐進行型、門脈圧亢進症先行型、黄疸肝不全型の3型に分類される。

表9. PBCの経過からみた病型

- | |
|---------------------------------------|
| 1) 緩徐進行型
2) 門脈圧亢進症先行型
3) 黄疸肝不全型 |
|---------------------------------------|

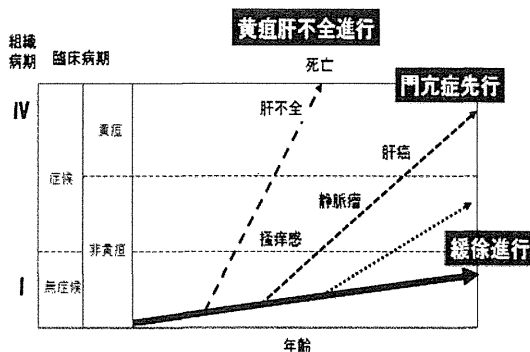


図1. PBCの自然経過

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, 2005.)

(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。

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

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 ヶ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.)

◇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」が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 end stage 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 end stage 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。

$MELD\ Score = (0.957 * \ln(\text{Serum Cr}) + 0.378 * \ln(\text{Serum Bilirubin}) + 1.120 * \ln(\text{INR}) + 0.643) * 10$ 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。

本スコアは 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.)

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 単独切り替えることが望まれる。

4. 各種病態における治療

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化対照試験 (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 13~15 mg/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 UDCA 600mg/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。

(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はなく、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、①UDCA 600mg 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。

2) 無症候性 PBC

軽度の ALP の上昇を呈する PBC 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 の投与を開始した方がよいと思われる。

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を試みる。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) IAHG 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 (HA2) を 1 point、肝炎スコア 3 (HA3) 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	Cutoff	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	1
ANA or SMA or LKM or SLA	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ 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 vitamin D3 製剤や vitamin K2 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ので、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 ヶ月毎)。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) が不十分の場合 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

