

■ 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, free T4 _____ 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-AIH Overlap 症候群
臨床病期	aPBC, s1PBC, s2PBC
組織病期	I 期, II 期, III 期, IV 期 (Nakanuma, Scheuter)
重症度	Child-Pugh(PBC) Score (), Grade A, B, C
予後	Mayo リスクスコア (R) (), MELD スコア ()
病型	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), ヘキサフィブレート 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 5000 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 16000 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。

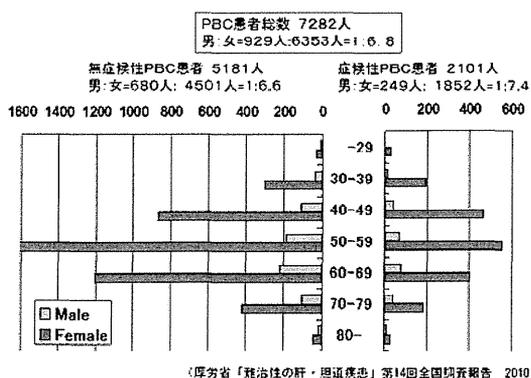


図1. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者の年齢構成および性別

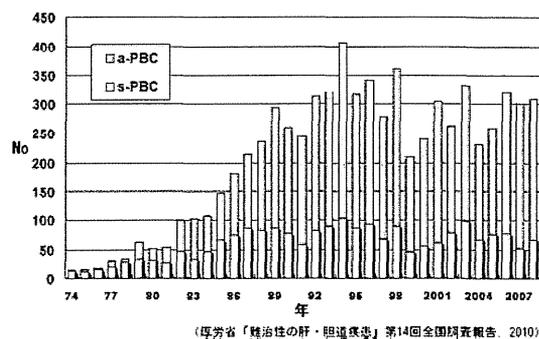


図2. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 患者 年次別発生数

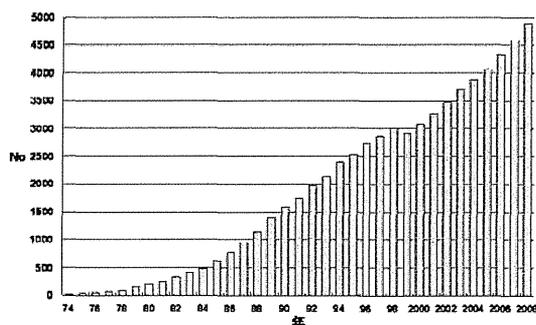


図3. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者 年次別有病者数

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考えられる。

Q I-6: どのような症状が生じるか?

◆解説: 現在PBCの診断を受けている多く(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患者において皮膚癢痒感である。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・γGTP 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・狭窄所見がないこと、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二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、コレステミドが使用される。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て、諸条件がマッチしてドナーになることができた場合は生体部分肝移植がなされる。肝臓提供者がいない場合は、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ヵ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。

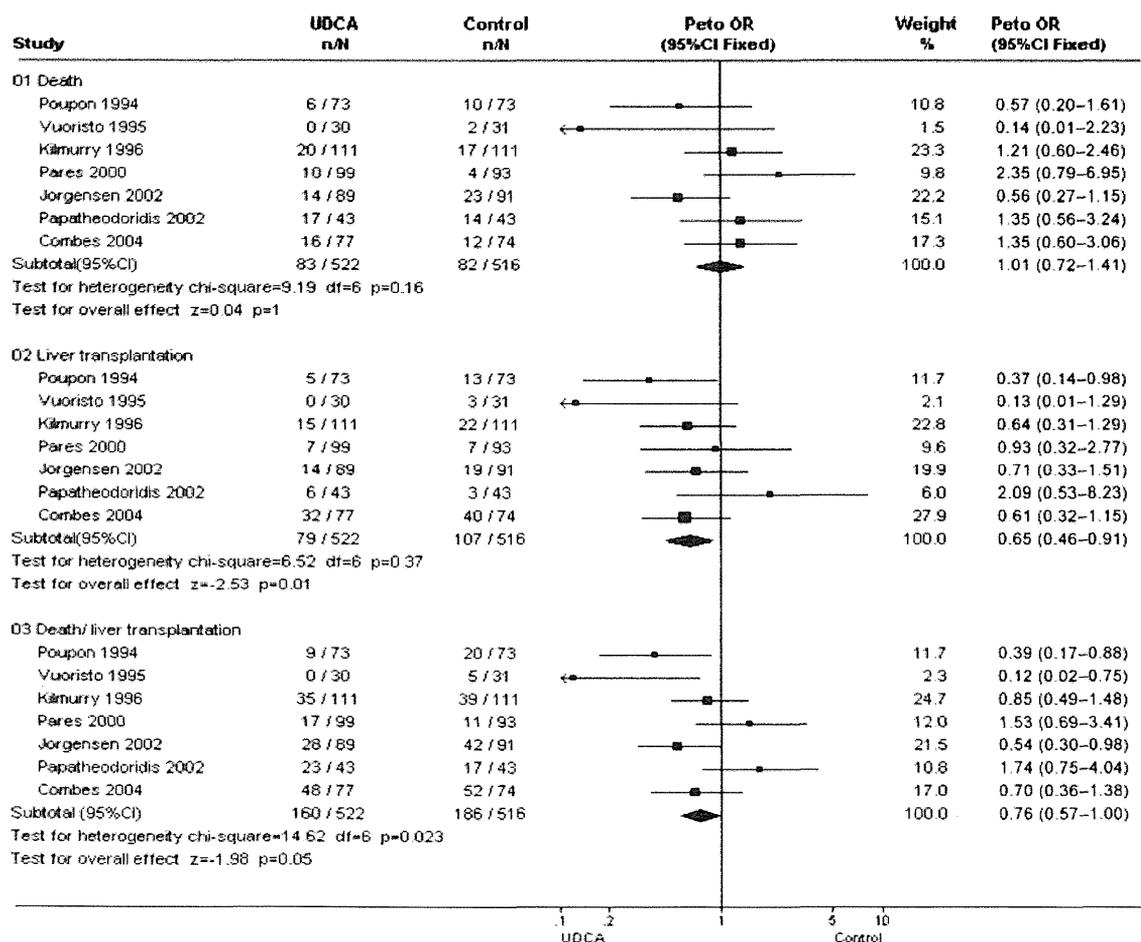
◆エビデンスレベル 1a, 推奨度 A

◆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.

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



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型慢性肝炎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型慢性肝炎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倍に上昇がみられたとき、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方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の投与を開始した方がよいと思われる。

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。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 ALP, ALT, 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 : 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、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。

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 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, 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？

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. 皮膚掻痒症の治療

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 2a, 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 1a, 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

②YAM 70% 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が推奨される（T score -2.5 がほぼ YAM 70%，T score -1.5 がほぼ YAM 80%）。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 1b, 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 vitamin D3 製剤や vitamin K2 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 1b, 推奨度 C1

◆解説 : 活性型 vitamin D3 製剤や vitamin K2 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。

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?

A: PBC 患者の経過観察には①PBC 自体の観察と②PBC の合併症の観察が必要である。II. 治療, 患者管理の項で示しているように, 以下の項目についての観察は共通に必要なものである。

- 1) 症候: PBC の進行, 肝障害の進展, 合併症の併発
- 2) 肝機能検査
- 3) 甲状腺機能 (甲状腺ホルモン, TSH)
- 4) 骨粗鬆症の評価: 骨密度測定
- 5) 食道・胃静脈瘤の評価: 上部消化管内視鏡検査
- 6) 肝癌の早期発見: 腹部超音波検査と AFP の測定

◆エビデンスレベル 3, 推奨度: グレード B

◆解説: PBC の長期予後を規定するものとして, 肝臓自体の病態と, 合併症の 2 点に留意する必要がある。前者の把握に関しては Mayo リスクスコアなどが有用である。また, 合併症として特に生命予後に直接影響するものとして門脈圧亢進症と肝細胞癌があり, いずれも肝硬変となった場合は注意が必要である。

アメリカ肝臓病学会の推奨は以下の通りである。

- | | |
|--|----------|
| 1) 肝機能検査 | 3~6 ヶ月毎 |
| 2) 甲状腺ホルモン (TSH) | 1 年毎 |
| 3) 骨密度測定 | 2~4 年毎 |
| 4) 総ビリルビンが 2.0mg/dL 以上の場合, 血中ビタミン A, D, K | 1 年毎 |
| 5) 肝硬変もしくは Mayo のリスクスコアが 4.1 以上の場合上部消化管内視鏡検査 | 1~3 年毎 |
| 6) 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 |

◆参考論文:

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291.

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?

A: PBC 自体の進展を把握するには, 上記の肝病変と合併症に留意する必要があるが, 肝病変自体の評価には前述の Mayo リスクスコアの算出に必要な①総ビリルビン, ②プロトロンビン時間, ③アルブミンが臨床検査として重要で, その他にも MELD スコアの算出に必要なクレアチニンも肝移植を検討する際には有用である。また, ウルソデオキシコール酸による治療後は①ALP, ②総ビリルビン, ③AST が重要である。

◆エビデンスレベル: 2b (一部 2a), 推奨度: グレード A

◆解説: PBC の肝病変の予後の把握に関しては Mayo リスクスコアなどが有用でありその算出に必要な臨床検査は①総ビリルビン, ②プロトロンビン時間, ③アルブミンである。肝病変が進展した場合には, 肝移植を考慮することになるが, その時期を判断する際には他の肝疾患同様に MELD スコアが有用である。その算出には①総ビリルビン, ②プロトロンビン時間 (INR), ③クレアチニンが必要となる。一方, PBC の治療としてウルソデオキシコール酸が用いられるが, その治療に対する反応性を評価するものとして, ①ALP が重要とされ, その追試験で①ALP の他に, ②総ビリルビン, ③AST の変化についても重要であるとされた。

◆参考論文:

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291.
- 2) Pares A, Caballeria L, Rodes J. Gastroenterology 2006; 130: 715—720.
- 3) Cpechot C, Abenavoli L, et al. Hepatology 2008; 48: 871—877.

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？

A：PBCには肝病変の進展に比して門脈圧亢進が強く出る病型もあり注意が必要である。特に自覚症状が生じない合併症の把握のためには前述の甲状腺ホルモン(TSH)、骨密度測定、血中ビタミンA、D、Kの測定、上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査とAFPの測定などが定期的に検査される必要がある。

◆推奨度：グレードA

◆解説：PBCの肝疾患の進展と無関係に合併症が全面に出る病型もあることが多く報告されており、PBC患者では合併症の把握も重要である。特に、生命予後に直接影響する食道・胃静脈瘤と肝細胞癌については自覚症状が早期には出現しないために積極的なスクリーニング検査を定期的に行う必要がある。

◆参考文献：

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291.
- 2) European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237.

QV-1-4：PBC患者の経過観察で特に気を付けることは？

A：合併症は肝疾患の病期と無関係に生じる可能性があることを認識しておくこと。また、患者のQOLに著しく影響を与える掻痒感や、易疲労感は肝機能検査などでは評価しにくいことを理解すること。
また、PBCの予後自体が非常に長期にわたることが多いため、病態の進展を把握しにくいことに留意する。さらに、PBCの長期にわたる合併症として留意すべきものとして、①掻痒感、②代謝性骨疾患、③吸収不良、④ビタミン欠乏症、⑤甲状腺機能低下症、⑥貧血、などがある。

◆推奨度：グレードA

◆解説：前述のようにPBCの予後規定因子としてはPBCの肝病変、PBCにまつわる合併症が重要であるが、それ以外にも患者のQOLに大きな影響を与える要素も考慮する必要がある。特に、掻痒感や易疲労感は通常の肝機能検査では評価できない。併存することが多いSicca症候群での乾燥症もQOLを大きく損なう。また、疾患自体が長期にわたることより、自覚症状が生じにくい合併症の検査も定期的に行われる必要がある。

◆参考文献

- 1) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291.
- 2) European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237.

QV-1-5：妊娠を望む患者にはどう対応したらよいか？

A：無症候性PBCの患者で妊娠を避ける必要はない。症候性PBCにおいては、掻痒感、黄疸の増強や食道静脈瘤の悪化・破裂の危険性が増す可能性がある。

◆エビデンスレベル5、推奨度：グレードC1

◆解説：一般的に肝硬変患者では妊娠が成立しにくいとされているが、病期の早いPBCの場合は一般人と変わらず妊娠が成立すると思われる。無症候性PBCの患者で妊娠を避けた方がよいとのエビデンスはない。症候性PBCにおいては、黄疸の増強や食道静脈瘤の悪化、破裂の危険性が増すことが報告されており、控えた方がよい。

QV-1-6 : 妊娠した患者の管理で注意すべきことは？

A : 妊娠している可能性のある婦人または特に妊娠の最初の時期では UDCA, Bezafibrate のいずれも投与は中止する。3 期では、胆汁うっ滞に対して必要であれば UDCA は投与可能である。

妊娠により PBC の胆汁うっ滞が増悪し、掻痒感が増強する可能性がある。進行した、あるいは既に肝硬変となっている PBC 患者では、他の肝硬変患者同様のモニターを必要とし、妊娠第 2 期には食道・胃静脈瘤のスクリーニングのため上部消化管内視鏡検査の施行が望まれる。

◆エビデンスレベル 5, 推奨度 : グレード C1

◆解説 : PBC の患者で妊娠が病気にどのように影響するかは定かではないが、PBC 患者において妊娠が成立した場合、PBC 自体が寛解したという報告と、増悪したという報告がある。また、エストロゲンが胆汁うっ滞を促進する可能性があり、実際 PBC 患者で妊娠により掻痒感が出現し出産後も持続したという報告もある。したがって、エビデンスレベルは定まっていないが、妊娠により PBC の胆汁うっ滞が増悪する可能性があることと認識しておくことが必要である。

一方、妊娠が成立した場合には、他の肝硬変患者の妊娠と同様のモニターが必要で、とりわけ循環血漿量が増加する妊娠第二期以降には食道・胃静脈瘤の有無についてのスクリーニング検査が望まれる。門脈圧亢進症に対するβ遮断薬の使用は、妊娠した PBC 患者におけるエビデンスレベルが高い研究はないものの安全と考えられている。分娩第 2 期はなるべく短くするように努める。

UDCA は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投与により胎仔毒性(胎仔吸収)が報告されている]。Bezafibrate については、禁忌とされている。経過を十分に観察しながら対処することとなる。

◆参考論文 :

- 1) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology. 2000; 31: 1005-13.
- 2) Lindor, KD, Gershwin, ME, Poupon, R, et al. AASLD. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50: 291.

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？**

A : 確定診断を下す時、あるいは症候性 PBC になった場合は、その時点で一度コンサルトする。PBC-AIH オーバーラップ症候群症例などの非定型 PBC 症例は早めの紹介が望まれる。

◆エビデンスレベル : 6 推奨度 : グレード A

◆解説 : AST, ALT が高い症例、UDCA 投与にても ALP の正常化がみられない非定型の症例は専門医への紹介が望ましい。症候性 PBC とは、皮膚掻痒感、骨粗鬆症、胃食道静脈瘤の出現である。

QV-2-2 : 肝移植医へのコンサルテーション時期はいつがよいか？

A : 総ビリルビン値が 5mg/dl 以上を呈した時点で肝移植を考慮し肝移植専門医に相談する。患者自身の心構えのためにも、時機を逸しない説明が必要である。

◆エビデンスレベル 4, 推奨度 : グレード B

◆解説 : 教科書では PBC に限らず肝移植時期として血清総ビリルビン値 10mg/dl が一般的であるが、5mg/dl を超えると急速に上昇するので、コンサルテーション時期は 5mg/dl が適切と考えられる。ただし、ヨーロッパ肝臓病学会 (EASL) のガイドラインでは 6mg/dl である。肝性脳症、QOL の著しい低下などが加わるとコンサルトした方がよい。肝肺症候群の合併患者は、PaO₂ が 50mmHg になると移植後の予後がきわめて悪くなるので、PaO₂ 60 mmHg (動脈血酸素飽和度 90%) でのコンサルトが望ましい。

◆参考論文 :

- 1) European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol 2009; 51: 237-267.

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?

A: 我が国においては, 下記の 2 方法が使用されている.

- 1) 次の (I), (II) いずれにも該当する時期に紹介するのが望ましい.
 - I. Child-Pugh 分類の合計点数が 8 点以上の状態に至った場合.
 - II. (a~h) のうち, 1 項目以上が認められるもの.
 - a) 血清総ビリルビン値が 5.0mg/dl 以上
 - b) 肝性脳症
 - c) 門脈圧亢進症による消化管出血
 - d) 難治性胸腹水
 - e) 特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群
 - f) 肝癌合併
 - g) 不眠を訴えるほどの強い掻痒感
 - h) 高度の全身倦怠感, 骨そしょう症などによる QOL の著しい低下
- 2) スコア化された基準としては以下が推奨される.
 - ① Mayo リスクスコア: 7.8 以上
 - ② 日本肝移植適応研究会モデル 6 ヶ月後の死亡確率が 50% 以上
 - ③ MELD スコアが 15 以上

1) 一般的な肝移植適応基準

Child-Pugh 分類 B の後半すなわち合計点数 8 点以上に加え, 下記の所見がみられるとき.

- 1) 門脈圧亢進症による食道・胃静脈瘤出血などの合併.
- 2) 肝不全症状 (5mg/dl を超える黄疸, 難治性胸腹水や食道静脈瘤, 肝性脳症, 難治性腹水) や特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群などの合併.
- 3) 高度の全身倦怠感や皮膚掻痒が強く, 著しい QOL の低下.
- 4) 重篤な合併症のないこと, などが条件となる.

◆エビデンスレベル: 6, 推奨度: グレード: A

◆解説: 一般的には Child C および, Child-Pugh 分類 B の後半すなわち合計点数 8 点以上に加え, 門脈圧亢進症による食道・胃静脈瘤出血などの合併や, 肝不全症状 (5mg/dl を超える黄疸, 難治性胸腹水や食道静脈瘤, 肝性脳症, 難治性腹水) や特発性細菌性腹膜炎, 肝腎症候群, 肝肺症候群などの合併所見がみられるときに移植の適応となる. しかし, 肝予備能の低下のみならず, 高度の全身倦怠感や皮膚掻痒が強く著しい QOL の低下も適応とみなされている. ただし, いずれも肺や腎臓等他臓器に臓器不全, 感染症や悪性腫瘍などの重篤な合併症のないことが条件である.

2) Mayo Clinic の予後予測式 (The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis) が Mayo リスクスコア 7.8 を超えた状態

◆エビデンスレベル: 2b, 推奨度: グレード B

◆解説: PBC に関しては様々な予後予測式が報告されている. 最も代表的なものが Mayo の予後予測式 (The Updated Natural History Model for Primary Biliary Cirrhosis) である. 年齢, ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間, 浮腫から計算される. この Mayo リスクスコアが 7.8 を超えると肝移植後の生存率が低下し医療費も増大するので, Mayo リスクスコアが 7.8 になる前の移植が推奨されている. 一方で, Mayo リスクスコアが 7.8 を超えても移植後成績は悪化しないが, 保存的加療下の生存率は低下すると報告されている. 移植医へのコンサルテーション時期としては Mayo リスクスコア 7.8 位が適切と考えられる.

3) 日本肝移植適応研究会モデル Logistic モデルによって算出された6ヵ月後の死亡確率が50%以上になったときが肝移植の適応時期とされている。

◆エビデンスレベル：2b, 推奨度：グレード B

◆解説：現在日本の脳死移植適応基準には日本肝移植適応研究会モデルが参考にされている。これは、Logistic モデルによって算出された6ヵ月後の死亡確率が50%以上になったときが肝移植の適応時期とするものである。日本の脳死肝移植の重症度評価（軽度から重症にかけて、1, 3, 6, 9点に評価される）では、この6ヵ月後の死亡確率50%~70%が3点、70%以上が6点となっている。日本の脳死移植の現状では、6点以上の重症症例に臓器が配分されている。生体肝移植では50%以上になった時点で肝移植が可能である。したがって、6ヵ月後の死亡確率が50%以上になったときがコンサルテーションの時期と考えてよい。

4) MELD スコアは 15 点以上

◆エビデンスレベル：2b, 推奨度：グレード B

◆解説：米国では疾患の区別なく、肝移植時の肝不全重症度の評価に Model for End-Stage Liver Disease (MELD) スコアが用いられる。MELD スコアは総ビリルビン値とプロトロンビン時間 (INR) とクレアチン値から算出される (MEMO 参照)。肝不全だけでなく腎機能不全があれば MELD スコアが高値となる。MELD スコアが20点を超えると1年累積生存率が約50%となる。また MELD スコアは移植成績に相関し、MELD スコアが高くなるほど移植後の予後は悪い。日本からの単施設からの報告では、25以上で有意に成績が低下している。ヨーロッパ肝臓学会では MELD 12 以上は肝移植のコンサルトが必要としている。一般的に生体肝移植症例の平均 MELD スコアは15程度であるので、コンサルテーション時期は MELD スコア 12 が適切であろう。

補足

●原則：遅いより早めが良い

移植患者の状態が重篤であれば移植手術が困難になり、肝移植後に感染症などの合併症が多くなり、成功率が低下するとともに医療費が高くなる。一方、肝移植の周術期死亡が少なからずあるのが現実である。したがって、移植時期は患者の QOL と予後予測と肝移植成績の兼ね合いで勘案される。生体肝移植であれば臓器提供候補者があれば迅速な移植が可能であるが、ドナーの安全を確保するための医学的準備だけでなくドナーの社会復帰に必要な社会的準備と移植施設における倫理委員会などの準備が必要になるので、可能であれば、移植までに短くともおおむね1ヵ月の準備期間があることが望ましい。脳死移植であれば、脳死移植申請に必要な追加検査や申請手続きだけでなく、脳死臓器提供が少ない現状では待機期間を見越した早めの紹介が望ましい。

さらに、主治医が患者に肝移植のオプションを呈示する時期は、心の準備という点で、肝移植医へのコンサルテーション時期より早目がよい。

QVI-1-2: 脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？

A: 基本的には脳死肝移植と生体肝移植で移植時期に違いはない。

◆エビデンスレベル：6, 推奨度：グレード C

◆解説：本邦においては全肝移植の98.8%が生体肝移植という世界的に見て特殊な状況であり、脳死肝移植中心の欧米とは若干異なるアプローチが必要である。

・本邦では1997年の臓器移植法成立以来、脳死肝移植は2010年11月現在、85例にすぎないが、2010年7月に改正臓器移植法が施行され、8月から11月1日までの間に16例の脳死臓器提供があり、17例の肝移植がおこなわれた。年間80例程度まで増加するという試算もあり、生体肝移植が不可能な場合も脳死肝移植登録をすることで、肝移植の機会が増加する可能性がある。認定施設^{注1)}に受診をすすめ、脳死移植の登録することを考慮すべきである。

注1)：2010年11月現在、21の脳死肝移植施行施設が認定されている(日本臓器移植ネットワーク・ホームページ <http://www.jotnw.or.jp/jotnw/facilities/04.html#c>)。

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？

A : 10 年生存率 72% と比較的良好である。他疾患と比較して変わらない。

◆エビデンスレベル : 2b, 推奨度 : グレード B

◆解説 : 日本における PBC に対する生体肝移植の成績は, 1 年生存率 78%, 3 年生存率 77%, 5 年生存率 76%, 10 年生存率 72% と比較的良好で安定している。図 1 に日本肝移植研究会 2008 年全国集計から引用した胆汁うっ滞性肝疾患の生体肝移植生存曲線を示す。

PBC の肝移植術後管理は基本的には肝移植共通のものである。つまり, 1) 一般的外科手術後侵襲に対する管理, 2) 免疫抑制 (拒絶反応対策を含む), 3) 感染症対策である。PBC 特有の管理としては術後再発を視野に入れた免疫抑制剤の使用法と骨粗鬆症に対する対策であろう。

現時点では, カルシニューリン阻害薬はプロGRAF よりサイクロスポリン使用例の方が再発症例が少なく, プレドニンを維持した方が, 再発が少ないとする報告がある。また再発を診断するためにはフォローアップ肝生検が必要であるが予後改善に貢献するエビデンスはない。

骨粗鬆症は QOL を低下させる深刻な合併症である。専門医への定期的受診がのぞましい。

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？

A : 両者に差はない。

◆エビデンスレベル : 2b, 推奨度 : グレード B

◆解説 : 肝移植研究会の肝移植症例登録報告によれば 2008 年末までの PBC 症例 (n=463) の 1 年, 5 年, 10 年生存率は 80.9%, 76.5%, 72.6% であった。脳死体肝移植 (3 例) では現在のところ生存率 100% である。UNOS (United Network for Organ Sharing) のデータによれば, 米国における胆汁うっ滞性疾患 (n=823) の脳死体肝移植後の 1 年, 5 年, 10 年生存率は 91.5%, 81.6%, 69.0% である。これらのデータをみると脳死肝移植の方が短期的には約 10% 良いが, 長期的にはあまり差はない。施設によっては生体肝移植でも 5 年生存率 85% と良好な成績を報告している例もあり, 現時点では同等の成績と考えられる。

2. 肝移植後患者の管理**QVI-2-1 : 術後の再発はどのような実態か？**

A : 一般的に PBC の術後再発率は脳死肝移植では約 10%, 生体肝移植では術後 5 年で 5~20%, 10 年の累積再発率は 20~30% とされている。

◆エビデンスレベル : 2b, 推奨度 : グレード B

◆解説 : PBC 再発の確定診断は, 組織学的診断であるが, 慢性拒絶などとの鑑別が難しく, 診断は容易でない。しかし, 例え再発がみられた場合も無症候性のことが多く, 予後に影響しないといわれている。

QVI-2-2 : 術後の再発を防ぐ方法はあるか？

A : 現在のところ再発の予防および治療に有効な治療法は存在しない。

◆エビデンスレベル : 2b, 推奨度 : グレード C

◆解説 : 再発後のウルソデオキシコール酸の投与について肝機能改善効果はあるが生存率には影響しないとする報告がある (2b, 推奨度 : グレード C)。

免疫抑制剤では, サイクロスポリンの方がタクロリムスペースの免疫抑制より再発が少ないとする報告が多く, 比較的受け入れられている (2b, 推奨度 : グレード B)。

ステロイドについては, 明確なエビデンスはないが, 少量長期投与することが多い。

QVI-2-3 : PBC 患者への移植後に特に注意することは何か？

A : 通常の免疫抑制剤以外特殊な管理は必要としないが, PBC 患者では以下の 2 点に特に注意が必要である.

- 1) PBC 再発
- 2) 骨密度の低下 (病的骨折のリスク)

◆エビデンスレベル : 1b, 推奨度 : グレード B

◆解説 : PBC 再発に関しては前述. PBC などの胆汁うっ滞性疾患患者では術前より, 骨粗鬆症・病的骨折などの骨病変を合併することも多い. 骨粗鬆症の頻度は一般人口の 4.4 倍のリスクとされている. 移植後はステロイドの影響も相まって病的骨折の発症に注意が必要である. 骨密度は移植後 6 ヶ月間は術前よりさらに低下した後, 術後約 1 年で術前のレベルに復帰し, 以後漸増するため術直前から術後 1 年以内は特に注意が必要である. 術後の骨粗鬆症に対するビスホスホネート等の予防投与効果についてはエビデンスがない.

QVI-2-4 : PBC 患者の予後を改善するための方法は？

A : 適切な移植時期の選択が最も重要と考えられる.

◆エビデンスレベル : 2b, 推奨度 : グレード B

◆解説 : PBC の再発, 骨密度の低下などは直接的には移植成績には関連しないと考えられている.

■参考文献

I. PBC の全般的なガイドライン

1. 厚生労働省研究班研究成果

- 1) 戸田剛太郎, 大西三朗. 原発性胆汁性肝硬変の診断基準 (平成 16 年度). 肝臓 2005; 46: 233.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金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」班編: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2011 年), 2011.
- 3) 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班編: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイド, 文光堂, 東京, 2010. 10.
- 4) 厚生労働省 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/>
- 5) 厚生労働科学研究費補助金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 各年度研究報告書
- 6) 医療情報サービス Minds (マインズ) ホームページ <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/PBC/pbc2012.pdf>
- 7) 中沼安二, 石橋大海, 滝川 一, 坪内博仁: PBC の新しい病期・活動度分類の提案, 日消誌 108 (11): 8・1817—1822, 2011.

2. 海外のガイドライン

- 1) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. Hepatology 2000; 31 (4): 1005—13.
- 2) Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. Hepatology 2009; 50 (1): 291—308.
- 3) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J Hepatology 2009; 51: 237—267.

3. 代表的 Review

- 1) Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 2005; 353 (12): 1261—73. Erratum in: N Engl J Med 2006 Jan 19; 354 (3): 313.
- 2) Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. J Hepatol 2010; 52 (5): 745—58.

II. 疾患概念

1. PBC

- 1) Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG, et al. Primary biliary cirrhosis. Medicine (Baltimore). 1950; 29: 299—364.
- 2) Rubin E, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am J Pathol. 1965; 46: 387—407.

2. 早期 PBC

- 1) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? Hepatology 1986; 6: 1279—84.
- 2) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OF. Natural history of early primary biliary cirrhosis. Lancet 1996; 348: 1399—402.

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

- 1) Brunner G, Klinge O. A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis). Dtsch Med Wochenschr 1987 18; 112 (38): 1454—8.
- 2) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology. 1993; 18 (1): 10—5.