

## 原発性胆汁性肝硬変（PBC）

東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科教授

銭谷 幹 男

（聞き手 山内俊一）

原発性胆汁性肝硬変（PBC）について以下の点をご教示ください。

- ・ AMAの感受性、特異度
- ・ AIHとの合併、あるいは鑑別
- ・ UDCAの投与開始時期、投与量、投与中止時期
- ・ ベザフィブレードの有効性
- ・ 垂分類における抗セントロメア抗体測定的位置づけ

<岡山県開業医>

**山内** 銭谷先生、質問の病気は昔からよく知られてはいるのですが、概念としてどんなものかということをごく簡単にご説明願えますか。

**銭谷** 中年の女性に多く起こる肝内胆汁うっ滞です。最終的には黄疸で胆汁性の肝硬変になるという病気で、原因が不明で、いまだにはっきりした治療法がないということでいろいろ問題になっていると思います。

**山内** 私のイメージでは、これはいろいろな病態が、ピンキリといいますか、非常に軽症から重症までであるなどという印象もあるのですが。

**銭谷** 大きく分けて臨床的には無症

候性と症候性に分かれて、症候性というのはかゆみがあるとか、一般的には黄疸があるとか、あるいは生化学的に胆道系酵素、肝機能検査が悪いというような病態がある人は症候性、そうではない方は無症候性。無症候性の方は非常に予後がいい。無治療でも比較的長くそのままの状態が続くということが知られています。

**山内** 肝硬変という名前が非常におどろおどろしく出てくるのですが、軽い方もいらっしゃるということですね。

**銭谷** ほとんどの症例が肝硬変ではなくて、病態の最後が肝硬変であるというふうにご理解いただきたいと思い

ます。

**山内** さて、診断になってまいりませんが、昔から有名な抗ミトコンドリア抗体（AMA）ですね。

**銭谷** 抗ミトコンドリア抗体は間接蛍光抗体法とELISA法と2つの方法で今測られます。ELISA法というのは、抗ミトコンドリア抗体の抗原を精製してつくったもので、非常に感度がいい。特異度は約98%。感度も90%以上です。ですから、ELISA法で測れば抗ミトコンドリア陽性の患者さんはほとんどつかまる。ただし、立体的に異なる抗原を持っている人がいるので、わずかですが、2～3%の方はELISA法でつかまらない。こういう場合には間接蛍光抗体法でやる。あと、10%の症例は抗ミトコンドリア抗体が陰性です。

**山内** 非専門医の場合にはELISA法をルーチンで使うことで構わないとみてよしいわけですね。

**銭谷** はい。特異度も高いので、まずELISA法をやっていただきたいと思います。

**山内** この疾患概念に絡むのですが、質問にあります自己免疫性肝炎（AIH）というのがありますがけれども、こういうものとの合併というのはあるのでしょうか。

**銭谷** これはけっこう多くて、以前はオーバーラップ症候群ということで、PBCと自己免疫性肝炎のオーバーラップ症候群ということで非常に注目され

たのですが、最近ではオーバーラップというよりは、主たる病変が必ずあるはずだ。PBCで肝細胞傷害、炎症が強い肝炎型になるもの、自己免疫性肝炎で胆管傷害を伴うものと考えるのが正しくなっています。ですから、今はオーバーラップというよりは、PBCで肝炎型を呈す症例がある。肝炎型を呈す場合には肝細胞傷害がメインになってくるので、自己免疫性肝炎に準じた治療をするということが一般的になってきています。

**山内** 一種の亜分類ですね。亜分類における抗セントロメア抗体の位置づけといった質問もあるのですが、このあたりはいかがでしょうか。

**銭谷** 以前、PBCは対応抗原の抗ミトコンドリアの格好で亜分類するということがあったのですが、これは臨床的にほとんど意味がないということになっています。ただ、抗ミトコンドリア陽性の患者さんの中で抗セントロメア抗体が陽性の人とGP-210抗体というものが陽性になる、2つの群があるということが最近わかってきました。

抗セントロメア抗体が陽性の方はPBCの中で門脈圧亢進症が強くなる。将来、食道静脈瘤ができたり、脾機能亢進症が強くなったりという人が多い。GPT-210抗体が陽性の方は肝硬変になっていって肝不全に陥ることが多いということがあるので、この2つの抗体

を測ることによってPBCを臨床的に2つに分けることが可能になってきています。

**山内** この2つの抗体は、発症間もなく出てきているものなのでしょうか。

**銭谷** セントロメア抗体は発症間もなく出ますけれども、GPT-210抗体は経過中に出てくることが多い。ただ、GPT-210抗体はまだ一般的に測れないので、なるべく早めに測れるように計画されています。専門医のところ、大学とか基幹病院では測れますけれども、一般の検査室ではまだ測れないと思います。

**山内** 早くわかるようになったらいいですね。

**銭谷** そうですね。

**山内** 次に治療の話ですが、王道としてはどういったものがなされているのでしょうか。

**銭谷** 治療自体は、皆さんご存じのように、ウルソ（UDCA）を使うのです。使用にあたって、ではどの人を治療するかというのが一番問題になりますけれども、先ほど言いましたように、無症候性という人がいます。PBCで抗ミトコンドリア抗体が陽性で、組織学的にも間違いないのだけれども、生化学所見、胆道系酵素が全く動いていないという方はすぐには治療対象にはならないと思います。ですが、肝機能検査で異常を認める場合には治療対象になる。

一般的にはウルソを使うわけですが、このときに注意するのは、1日、一般的に600mg必要で、それより少ないときはあまり効果がない。量が問題です。体重が多い人はどうなのだという話もありますけれども、日本人の一般的な方なら通常600mgをやると胆道系酵素の改善が見られる。もちろん、これは直接的にPBCの病態を治しているわけではないので、あくまでも生化学的検査の改善ですが、これを続けることによって進行が遅れて、予後の改善がよくなるということが日本の全国集計でも確認されています。

**山内** 治療開始の目安ですが、これはいかがなのでしょう。

**銭谷** まず一番問題になるのは、胆汁うっ滞が主たる病態ですから、胆道系酵素が1.5倍以上あった場合は必ず適応。

**山内** 正常上限の1.5倍ということですね。

**銭谷** はい。肝細胞傷害のGOT、GPTが異常値になる。これも1.5倍とか何倍とか、いろいろいわれていますけれども、僕はGOT、GPTが異常値なら治療を開始したほうがいいと思っています。細胞傷害があるので、結果的には将来進行していく可能性が高いと思うので、やはり治療適応だと思っています。

**山内** タイミングもかなり大事ということですが、一方、フォローアップ

していった諸酵素の値が下がってきたときの投与中止時期はいかがですか。

**銭谷** 一般的には、原因療法ではないので、胆汁うっ滞はずっと続くわけです。ですから、UDCAは終生続ける必要があるというふうに私は考えています。やめられない。ただ、問題は、生化学検査を改善するのに役立つといわれますけれども、中には効かない人もいるわけです。そういうときにどうするかという対応はまた問題になると思います。

**山内** 質問の一つにベザフィブレードの有効性というものがありますが、これはいかがなのでしょう。

**銭谷** それが今言った話で、胆道系酵素の改善がUDCAだけではなかなか得られないという方がいらっしゃるわけです。この方に、高脂血症の治療薬であるベザフィブレードを使いますと、胆汁の分泌がよくなって胆道系酵素がよく下がるということが最近わかりました。ですから、UDCAを使っていて、胆道系酵素の減少あるいは正常化があまり著明でないという方には、ベザフィブレード400mg、1日2回に分けて投与していただくと、下がる方がほとんどです。

このベザフィブレードが出たので、胆道系酵素の改善は以前にも増してよくなってきた。これはわが国で発信された治療法なのですけれども、わが国の全国集計でベザフィブレードを使っ

て長期間見ていくと、進行も遅れるし、予後もいいのではないかということがわかってきています。

**山内** 比較的最近始まった治療法ですか。

**銭谷** そうですね。この5～6年でかなり普及してきていると思います。

**山内** 保険はいかがですか。

**銭谷** これが問題で、PBCに対するベザフィブレードは通っていないのですけれども、高脂血症がある方が多いので、そういうかたちで使っている方がほとんどだと思います。保険適用が認められればいいのですけれども、PBCの患者さんで二重盲検をやるとかいうのは、患者さんのところで非常に難しいことがあるので、臨床の多くの例を集めたうえで、将来的には認められるように努力したいと考えております。

**山内** 最後に、諸酵素の値、検査値が下がるということはお聞きしたのですが、全体としての予後、特に肝硬変ですが、このあたりはいかがなのでしょう。

**銭谷** 肝硬変になってからの予後、特に黄疸が3とか5とかに上がってからの予後は非常に悪いので、その場合はほとんど移植に頼らざるを得ません。ウルソを使って安定している場合は、病気の無い方と予後はほとんど同じであろうということが全国集計で確認されています。

**山内** そうすると、確定するのは難

しいですが、予防効果もあるのではな  
いかというのはかなり高い確率でいえ  
るということですね。

**銭谷** そうです。きちんと診断して、  
早めに治療を開始していただければ、

予後の改善は十分得られると考えてい  
ます。

**山内** 非常に勇気づけられる成績か  
と思います。どうもありがとうございます。  
ました。