

原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

原発性胆汁性肝硬変 (Primary Biliary Cirrhosis: PBC) は、中高年の女性に好発する慢性進行性の胆汁うつ滯性肝疾患です。自己免疫機序による小葉間胆管炎が初期病変で、しだいに線維化が進行し究極的には肝硬変、肝不全にいたる自己免疫性肝疾患です。PBC の診断には、抗ミトコンドリア抗体 (AMA) の存在と肝組織での慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC) の存在が重要とされています。

AMA の対応抗原は、その局在や対応疾患の違いによって M1-M9 の亜型に分類され、最も PBC に特異的で高頻度にみられる抗体は抗 M2 抗体であると報告されています。

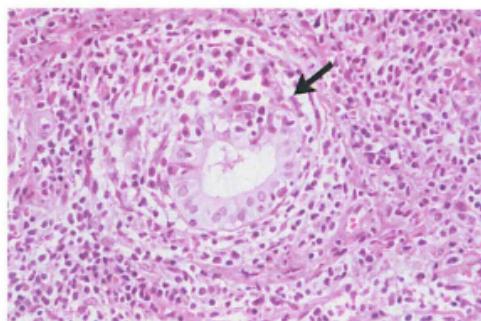
臨床的特徴

約 70% が無症候性。有症状例の初発症状は皮膚搔痒感、黄疸が多い。



PBC の腹腔鏡像
(増悪時)

赤色紋理が出現しており、実質の炎症、壊死を疑わせます。



PBC の胆管像

PBC に特徴的な CNSDC。組織学的には PBC と診断できる。胆管が細胞浸潤 (矢印) によって障害されています。

写真提供：東京女子医科大学 橋本悦子先生

関連自己抗体

自己抗体	疾患、病態との関連	MBL 関連製品	診断基準
抗ミトコンドリア抗体 (AMA)	PBC で特異的かつ高率(90%以上)に出現。AMA の中で、抗ミトコンドリア M2 抗体は、最も PBC に特異的で高率に出現。	CLEIA 法 ステイシア MEBLux™ テスト ミトコンドリア M2 ELISA 法 MESACUP™-2 テスト ミトコンドリア M2 IIF 法 フルオロ AID-1 テスト	◎
抗核抗体	ANA 陽性で PBC と診断される症例の多くは無症候性。	CLEIA 法 ステイシア MEBLux™ テスト ANA ELISA 法 MESACUP™ ANA テスト IIF 法 フルオロ HEPANA テスト	
抗セントロメア抗体	無症候性 PBC で高率に検出される。	CLEIA 法 ステイシア MEBLux™ テスト CENP-B ELISA 法 MESACUP™-2 テスト CENP-B	

原発性胆汁性肝硬変の診断基準

「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（平成 22 年度）

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つ滯性肝疾患である。中高年女性に好発し、皮膚搔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。臨床上、症候性(symptomatic) PBC(sPBC) と無症候性(asymptomatic) PBC (aPBC) に分類され、皮膚搔痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症など肝障害に基づく自他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 2 mg/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, γGTP) 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

慢性胆汁うつ滯に伴い、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。シエーグレン症候群、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つ滯、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

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(2012年)

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つ滯所見(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。

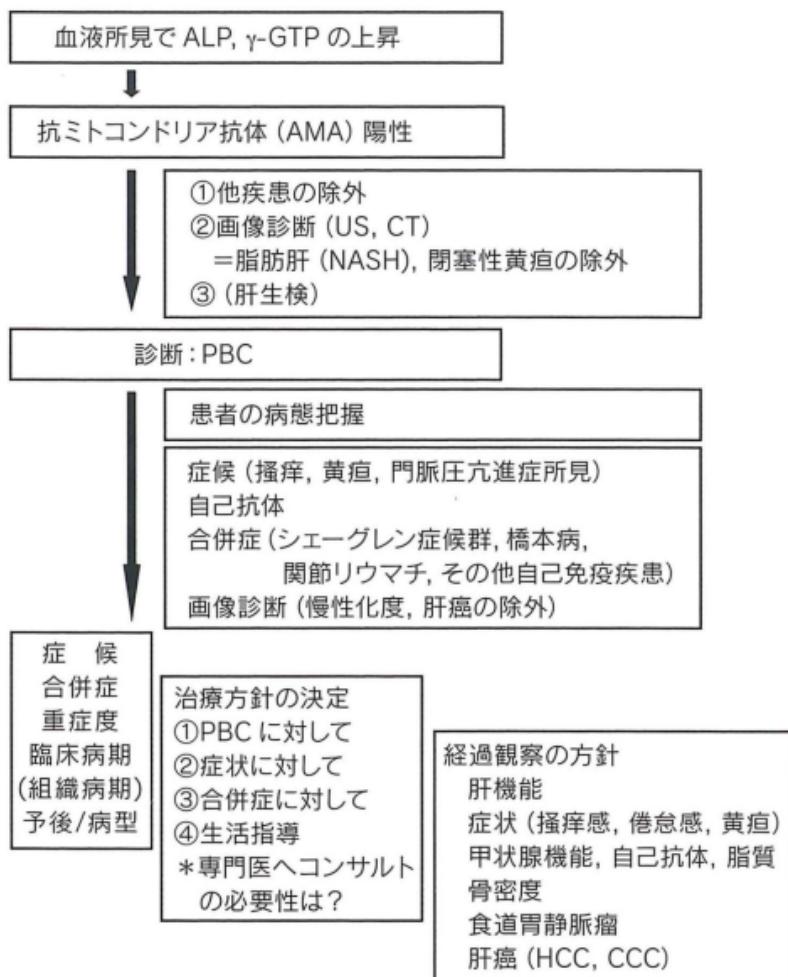
2. 肝組織像が得られない場合:

- 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。

出典: 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
原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012)

PBC 診断、治療方針決定のための手順

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 (2012)



出典: 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.
原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診療ガイドライン (2012)

治療・患者管理

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 (2012)

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, 胆汁うつ滞, 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.

(次ページへつづく)

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に增量できる(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まで增量できる。

- 2) ベザフィブラー(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。

出典: 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
原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(2012)