

# 原発性胆汁性胆管炎（PBC）の診療ガイドライン（2023年）

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

2023年3月

## はじめに (2011年版)

原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis: PBC) は病因が未だ解明されていない慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。1851年に Addison & Gull 1)によって初めて記載され、1950年 Ahrens ら 2)によって “Primary biliary cirrhosis” と命名された。病理組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC) と肉芽腫の形成を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死によって小葉間胆管が破壊・消滅することにより慢性進行性に胆汁うっ滞を呈する。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、究極的には肝硬変から肝不全を呈する。臨床的には胆汁うっ滞に伴う掻痒感、および自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibody: AMA) の陽性化を特徴とし、中年以後の女性に多い。臨床症状も全くみられない無症候性 PBC の症例も多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。本症は種々の免疫異常とともに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。しかし、発症の契機となるものは何か、組織障害の機序は何であるのか、現在なお明らかにされていない。

治療薬として、いまだ完全寛解をもたらす薬物の開発はみられないが、ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid; UDCA) が 1980 年代後半から使用し始められ、現在では第一選択薬となっている。PBC は稀少疾患であり、UDCA を対象とした臨床試験以外はエビデンスレベルが高いランダム化比較試験は多くは行われていない。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。

本診療ガイドラインでは、我が国の実情も踏まえ、我が国の一般内科医、消化器・肝臓医、肝臓専門医が PBC 患者の診療にあたって参考にすべき指針をまとめたものである。

2011年3月

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  
(班長：坪内博仁)

利益相反：作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべき COI は有しない。

### 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 (班長：坪内博仁)

#### 原発性胆汁性肝硬変分科会 (分科会長：中沼安二)

石橋大海, 上野義之, 上本伸二, 江川裕人, 向坂彰太郎, 國土典宏, 下田慎治, 滝川 一,  
中牟田誠, 西原利治, 廣原淳子, 前原喜彦, 松崎靖司, 宮川 浩

#### 診断基準ワーキンググループ (グループ長：中沼安二)

西原利治, 滝川 一, 向坂彰太郎, 廣原淳子, 宮川 浩, 恩地森一

#### 治療ワーキンググループ (グループ長：滝川 一)

上野義之, 宮川 浩, 西原利治, 松崎靖司

#### PBC 調査研究班分科会『診療ガイドラインの作成 WG』

(グループ長：石橋大海)

下田慎治, 上野義之, 向坂彰太郎, 銭谷幹男, 中牟田誠, 江川裕人, 前原喜彦

#### 『診療ガイドラインの作成 WG』作業部会

石橋大海, 小森敦正, 下田慎治, 中村 稔, 上野義之, 向坂彰太郎, 竹山康章, 銭谷幹男, 小池和彦,  
中牟田誠, 福嶋伸良, 江川裕人, 調 憲, 副島雄二, 原田憲一, 田中 篤, 森實敏夫

## 2017 追補にあたって

2016 年は原発性胆汁性胆管炎 (Primary biliary cholangitis: PBC) 元年となった。1950 年に命名された後、長らく原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis: PBC) として用いられた病名が、世界共通に変更されたためである。

今回の診療ガイドライン改訂はこの病名変更とともに、2011 年版発行後、A) エビデンス総体の変化があり見直しが必要なクリニカルクエスチョン (CQ)、B) 新たに追加が必要な CQ、計 5 個を選定し、2011 版を追補する形式で行われた。具体的には UDCA 治療の効果判定、ならびに効果が得られない場合の対応について、さらに病理診断について、旧 CQ に対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また本邦で保険収載された新しい止痒剤についての CQ も追加した。

2011 年版作成後、ガイドラインにおける推奨のエビデンスレベルとグレードの決定が、GRADE システムによって作成されることが世界標準となり、本研究班による AIH 診療ガイドライン (2014) も同システムで作成されている。今回の追補 CQ についてもこれを踏襲した結果、作成システムの異なる CQ と推奨形式がガイドラインの中で併存することとなったが、今後の改定に際しては、GRADE システムへの全変更を予定している。

UDCA で効果が不十分な PBC に対して、昨年 FDA が obeticholic acid を認可したことから、PBC 診療も新時代に入ることが予想される。数年の間に大きな変化が到来することも見据えた上で、PBC 診療ガイドライン全改定の橋渡しになる追補版であればと願っている。

2017 年 3 月

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班  
(班長：滝川一)

**利益相反：**作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべき COI は有しない。

**厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班  
(班長：滝川一)**

**原発性胆汁性肝硬変分科会** (分科会長：田中篤)

原田憲一(研究分担者)、小森敦正、向坂彰太郎、下田慎治、寺井崇二、  
中村稔、松崎靖司、廣原淳子、橋元悦子、吉治仁志(研究協力者)

**『診療ガイドラインの作成 WG』作業部会**

小森敦正、下田慎治、竹山康章、田中篤、谷合麻紀子  
中村稔、浪崎正、松崎靖司、廣原淳子、橋元悦子、原田憲一、本田彰、山際訓

## 2023 追補にあたって

今回の診療ガイドライン改訂は、2017 版のクリニカルクエスチョンを、推奨を伴うクリニカルクエスチョン(CQ)とバックグラウンドクエスチョン(BQ)に区別した上で、2017 年版発行後、エビデンス総体に大きな変化があり見直しが必要な CQ のみ計 2 個を選定し、2017 版を追補する形式で行われた。具体的には UDCA 治療に効果が得られない場合の対応について、旧 CQ に対して新たなエビデンスを追加し、解説内容を改定している。また各 BQ/CQ の解説文に関しても、2011 年版発行後 PBC 診療体系の変化を鑑み、必要な更新を行っている。

今回の追補版においても、作成システムの異なる CQ と推奨形式がガイドラインの中で併存することとなったが、次回の改定に際しては、CQ の見直しと GRADE システムへの全変更を予定している。

2023 年 3 月

厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班  
(班長：田中篤)

**利益相反：**作業に関わった者は、本診療ガイドラインに関わる開示すべき COI は有しない。

**厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班  
(班長：田中篤)**

**原発性胆汁性胆管炎分科会** (分科会長：小森敦正)

江川裕人(研究分担者), 荒瀬吉孝, 上田佳秀, 梅村武司, 川田一仁, 菊池健太郎, 釘山有希, 小木曾智美,  
下田慎治, 薛徹, 谷合麻紀子, 寺井崇二, 仲野 俊成, 中村稔, 浪崎正, 古川祥子, 本多彰, 安田諭,  
横山圭治, 吉治仁志(研究協力者)

**『診療ガイドラインの作成 WG』作業部会**

荒瀬吉孝, 梅村武司, 川田一仁, 菊池健太郎,  
小森敦正, 下田慎治, 谷合麻紀子, 寺井崇二, 仲野俊成,  
浪崎正, 本多彰, 安田諭, 横山圭二

謝辞：肝移植に関する解説文の更新に関しては、調査研究班 長谷川潔(研究分担者), 赤松延久  
(研究協力者)両先生にご協力いただいた。

## 目次

### ■本診療ガイドラインの作成法(2011年版)

### ■2017年追補版の作成法(2017年版)

### ■2023年追補版の作成法(2023年版)

## I. 診断・病態把握

1. 診断(原発性胆汁性胆管炎の診断基準)
2. 鑑別・除外診断
3. 症候・合併症の把握
4. 病理診断
5. 病期診断
6. 重症度診断
7. 病型・予後診断

## II. 治療・患者管理

1. 基本方針
2. 患者指導
3. 薬物治療
4. 各種病態における治療
5. 肝移植
6. 症候・合併症の対策
7. 経過観察
8. 専門医への紹介のタイミング

### ■ PBC 診断, 治療方針決定のための手順

### ■ PBC 診断, 診療方針決定のためのサマリーシート

### ■ 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 診療のクリニカルクエスチョン

## I. 基本的事項

- BQ I -1: 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) とはどんな疾患か?
- BQ I -2: 病因はどのように考えられているか?
- BQ I -3: 患者は日本に何人くらいいるか?
- BQ I -4: どのような人が罹りやすいのか?
- BQ I -5: 遺伝するか?
- BQ I -6: どのような症状が生じるか?
- BQ I -7: PBC の臨床検査データの特徴は?
- BQ I -8: どのような治療法があるか?
- BQ I -9: どのような経過をたどるか?

## II. PBC の診断

CQ II-1: PBC の診断における肝生検の意義は？ (2017 追補)

BQ II-2: PBC の診断に画像診断は必要か？

## III. PBC の薬物治療

### 1. UDCA

CQ III-1-1: UDCA の効果は確認されているか？

CQ III-1-2: UDCA 投与のリスクは？

CQ III-1-3: UDCA はいつからどのような患者に投与したらよいか？

CQ III-1-4: UDCA はどのような量でいつまで投与したらよいか？

CQ III-1-5: UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか？ (2017 追補)

CQ III-1-6: UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか？ (2023 追補)

### 2. Bezafibrate 追加基準

CQ III-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？ (2023 追補)

CQ III-2-2: Bezafibrate 投与のリスクは？

### 3. 副腎皮質ステロイド, その他の薬物

CQ III-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？

BQ III-3-2: 副腎皮質ステロイド投与のリスクは？

CQ III-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

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

CQ IV-1-2: 抗ヒスタミン薬は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？

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

CQ IV-1-4: Narlfurafin は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？ (2017 追補)

### 2. 骨粗鬆症の治療

CQ IV-2-1: 骨粗鬆症に対する治療の開始時期は？

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

CQ IV-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？

### 3. 乾燥症候群の治療

CQ IV-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

CQ V-1-1: 患者の経過観察には何を指標としたらよいか？

CQ V-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？

CQ V-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？

CQ V-1-4: PBC 患者の経過観察で特に気を付けることは？

CQ V-1-5: 妊娠を望む患者にはどのように対応したらよいか？

CQ V-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

CQV-2-1: 肝臓専門医への紹介時期はいつがよいか？

CQV-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

CQVI-1-1: 肝移植時期は何を指標としたらよいか？

CQVI-1-2: 脳死移植と生体肝移植で移植時期が異なるか？

CQVI-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？

CQVI-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

CQVI-2-1: 術後の再発はどのような実態か？

CQVI-2-2: 術後の再発を防ぐ方法はあるか？

CQVI-2-3: PBC 患者への移植後に特に注意することは何か？

CQVI-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(2011年版)

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たらすと結果が得られた。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りに意見を交換し、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



## ■2017年追補版の作成法

追補 CQ のエビデンスとなる文献については、PBC 診療ガイドライン(2011年)発行後、2011.4-2016.4 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。文献検索の結果は、キーワードによる検索 (①) を行った後、アブストラクトで一次スクリーニング (②) を行った。その後内容を吟味して二次スクリーニングを行い、CQ に対する答え、推奨度、エビデンスの強さの根拠となった主な論文 (③) を選択した。

作成案は WG 作業部会で意見を交換し、コンセンサスを得た。最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する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。

## ■2023年追補版の作成法

追補 CQ のエビデンスとなる文献については、2012.11-2022.11 の間に発表された英語の原著論文を PubMed-Medline 及び Cochrane Library にてキーワード検索した。文献検索の結果は、キーワードによる検索 (①) を行った後、アブストラクトで一次スクリーニング (②) を、その後内容を吟味して二次スクリーニングを実施し、CQ に対する答え、推奨度、エビデンスの強さの根拠となった主な論文 (③) を選択した。

作成案は WG 作業部会で意見を交換し、投票により推奨決定を行った。多数の投票が特定の方向に賛成であり、委員会メンバー(13人)のうち20%以下(2人)が反対の方向に投票された(中立的な投票も含む)場合、多数の投票が得られた案(特定の診療を実施すること、もしくは実施しないこと)を推奨とした。特定の推奨を強いとするためには、委員会メンバーの70%以上(10人)が強いと投票するものとした。

最終案は、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班に所属する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、医療の進歩とともに定期的に改訂する必要がある。

## エビデンスの強さと推奨のグレード分類

エビデンスの強さと推奨度の分類は GRADE システムに順じ、「Minds (<http://minds.jcqh.c.or.jp/>)診療ガイドライン作成の手引き」(2014年)に沿った形で記載した。

エビデンスの強さ：エビデンスの総体の強さを評価・統合

A (強)、B (中)、C (弱)、D (非常に弱い) の4段階で評価  
推奨度：

1. (強い)、2. (弱い)の2段階で記載

# I. 診断・病態把握

## 1. 診断

### 原発性胆汁性胆管炎の診断基準 (平成 27 年度)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班  
原発性胆汁性胆管炎分科会

#### 概 念

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis, 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s<sub>2</sub>PBCと呼び, それ未満をs<sub>1</sub>PBC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,  $\gamma$  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, $\gamma$ -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「原発性胆汁性胆管炎の診断基準（平成27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）   |  |
|---|--|
| <p><b>抗ミトコンドリア抗体（AMA）間接蛍光抗体法：</b>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。</p>   |  |
| <p><b>ELISA法：</b>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-oxo acid dehydrogenase complexに属する分岐鎖アミノ酸脱水素酵素（BCOADC-E2）、オキシ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り、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たELISA法が用いられていた抗ミトコンドリアM2抗体として測定されていたが、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.）</p> |  |

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<br>閉塞性黄疸 |
| 2)           | 免疫異常を伴う疾患             | 自己免疫性肝炎，薬物性肝障害   |
| 3)           | 高ALP， $\gamma$ -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) 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。

### 3) PBC-AIH オーバーラップ症候群(肝炎型PBC)

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搔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

| <u>PBCの症候</u>              | <u>合併症</u>          |
|----------------------------|---------------------|
| 1) 無症状                     | 1) 胆汁うっ滞に基づく合併症     |
| 2) 全身倦怠感                   | ・骨粗鬆症               |
| 3) 胆汁うっ滞に基づく症状             | ・高脂血症               |
| ・皮膚搔痒(皮膚引っ掻き傷)             | 2) 肝障害・肝硬変に基づく合併症   |
| ・黄疸                        | ・門脈圧亢進症(食道静脈瘤、脾腫)   |
| 4) 肝障害・肝硬変に基づく症状           | ・肝細胞癌               |
| ・吐血・下血(食道静脈瘤破裂)            | ・腹水                 |
| ・腹部膨満                      | ・肝性脳症               |
| ・意識障害                      | 3) 免疫異常、他の自己免疫疾患の合併 |
| 5) 免疫異常、合併した他の自己免疫疾患に基づく症状 | ・シェーグレン症候群          |
| ・乾燥症候群、など                  | ・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見られ、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(cholate stasis)、マロリ一体、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<br>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、<br>C. オルセイン陽性顆粒沈着<br>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 8-1 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 <b>garland-shaped regenerative nodules</b> と線維性隔壁がみられる. 高度の <b>ductopenia</b> 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):肝障害に基づく自覚症状を欠く

症候性PBC(sPBC):肝障害に基づく自覚症状を有し、

s1PBC 総ビリルビン値2.0mg/dl未満のもの

s2PBC 総ビリルビン値2.0mg/dl以上のもの

\*肝障害に基づく自覚症状:黄疸, 膚搔痒感, 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「PBCの組織診断」を参照。

## 6. 重症度診断

◇PBCは慢性に緩徐に経過し、急性障害は呈さないで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   | Grade1~2 | Grade3~4 |

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。

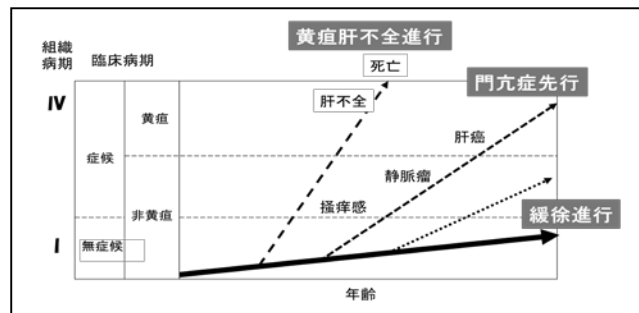
表9. PBCの経過からみた病型

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 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、本邦ではいまだ実用化されておらず、研究目的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。

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

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  $\lambda$  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  $\lambda$  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、高度の搔痒感など、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。

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

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。

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。

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投与を投与されるも生化学的治療反応が得られず、効果判定基準により生命予後が良好でないと予想される症例に対しては、bezafibrate併用を検討する（推奨度：1, エビデンスの強さB）（2023追補）。

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

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 (bezafibrate; ベザトール®)

腎機能正常なUDCA無効例に対して1日400mgが併用投与される。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（合併す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. 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す、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900mgに増量も可能である。②それでも効果が不十分な場合は、脂質代謝異常改善薬であるbezafibrateの併用を検討する。併用により血液生化学検査(胆道系酵素)の改善が期待される。長期予後改善との関連も報告されている。副作用として、bezafibrateや同種薬効を有するfenofibrateに横紋筋融解症がみられ、さらにfenofibrateでは肝障害の発現頻度が高い。1日投与量は腎機能正常例では400mg(例ベザトールSR<sup>®</sup>, 一回200mg, 1日2回)である。Bezafibrate, fenofibrateともに、脂質異常症に対しては保険適応があるが、PBCに対してはない。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。

## 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) 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。

## 5 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) 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<br>or LKM<br>or SLA   | $\geq 1 : 80$<br>$\geq 1 : 40$<br>positive | 2            |
| IgG  | > Upper normal limit                       | 1            |
|  | > 1.1 times Upper normal limit             | 2            |
| Liver histology<br>(evidence of hepatitis is a<br>necessary condition) | Compatible with AIH                        | 1            |
|  | Typical AIH                                | 2            |
| Absence of viral hepatitis   | Yes  | 2            |
| Total points   | $\geq 6 :$                                 | probable AIH |
|  | $\geq 7 :$                                 | definite AIH |

**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。血清胆汁酸の増加など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こともある。

掻痒の軽減には抗ヒスタミン薬や、陰イオン交換樹脂 (コレスチラミン, コレスチミド) が用いられる。陰イオン交換樹脂投与の際は、ウルソ投与の前後に 2~4 時間空けることが望ましい。

ナルフラフィン は PBC を含む慢性肝疾患に伴う皮膚掻痒症に対して保険適応のある新しい止痒剤である (推奨度: 2, エビデンスの強さ C) (2017 追補)。

## 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、bezafibrate 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, $\gamma$ -GTP, PT) | 3~6 ヶ月毎               |
| 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 ヶ月毎, 肝硬変では 3~6 ヶ月毎 |

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 ヶ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,  $\gamma$ -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搔痒感、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 ヶ月から 6 ヶ月毎) 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。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。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 (1~2 年毎) な上部内視鏡検査が必要である。肝線維化の進行、肝硬変への進展の除外と診断目的で、腹部超音波検査 (3~12 ヶ月毎) を行う。肝硬度測定は非侵襲的な肝線維化診断に有用である。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 (腹部超音波検査, CT) が必要である。

## 8. 専門医への紹介のタイミング

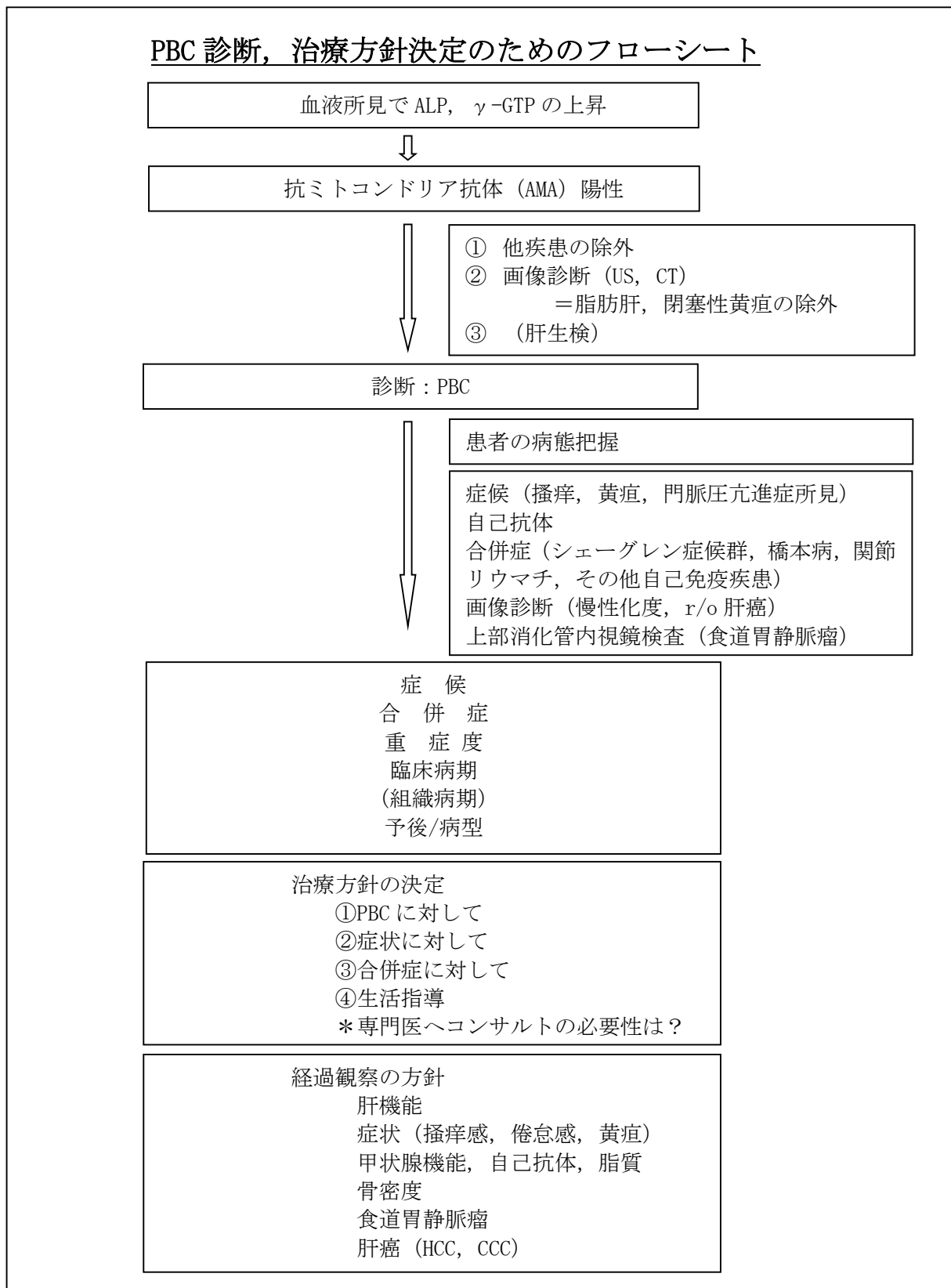
●専門的な判断や治療が必要な場合には肝臓専門医に相談することが望ましい（表 12）（エビデンスレベル 6，推奨度 B）。

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 の効果（ALP， $\gamma$ -GTP の低下）が不十分なとき（投与開始後半年-1 年後）
- 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, 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, $\gamma$ -GTP _____ IU/L  |
| 重症度, 病型  | AMA (陽性 (_____ 倍 (IF)), 陰性, _____ 単位 (ELISA))   |
|          | Alb _____ g/dl, AST _____ IU/L, ALT _____ IU/L, PT _____ %, _____ (INR)<br>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 _____ $\mu$ g/dl, TSH _____ $\mu$ 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),<br>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<br>乾燥症候群, 関節痛, 甲状腺機能低下症状   |
| 画像診断     | 閉塞性黄疸 (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, 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 ( )<br>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)<br>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)<br>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 ( )<br>肝癌 (HCC, CCC) |
| 特記事項     |   |
| 治療方針     |   |
| PBC      | UDCA (600mg/日, 900mg/日), ベサフィブレート (200mg/日, 400mg/日), 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     |   |

## ■ 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 診療のクリニカルクエスト

### I. 基本的事項

#### BQ I-1: 原発性胆汁性胆管炎(PBC)とはどんな疾患か?

◆解説: 原発性胆汁性胆管炎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(胆管炎), 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 Cholangitis 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。

#### BQ 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。

#### BQ I-3: 患者は日本に何人くらいいるか?

◆解説: 2018年に厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」が行った全国疫学調査によると, 全国の PBC 患者数は推定約 37,000 名、人口 10 万人当たりの有病率は 33.8 であった。2004 年に行った全国疫学調査では有病率 11.6 であり, 14 年間でおよそ 3 倍に増加し, ほぼ欧米なみとなっている。男女比は 2004 年に約 1:7 であったが, 2018 年には約 1:4.3 であり, 相対的に男性患者が増加している。好発年齢は女性 50 歳代, 男性 60 歳代である。

#### BQ I-4: どのような人が罹りやすいのか?

◆解説: 男女比は約 1:4.3 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。

#### BQ 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。

#### BQ 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 患者において皮膚掻痒感である。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、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。

#### BQ 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。

#### BQ 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 bezafibrate も胆道系酵素の低下作用が認められており、長期予後改善との関連も報告されている。

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、抗ヒスタミン薬や、1) 陰イオン交歓樹脂（コレステラミン、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。2) ナルフラフィン、PBC を含む慢性肝疾患に伴う皮膚掻痒症に対して保険適応のある止痒剤である。

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、現在多くの薬が使用されている。

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。

**BQ I -9：どのような経過をたどるか？**

◆解説：歴史的には原因不明の胆汁性肝硬変として診断されていたので、2015年までは原発性胆汁性肝硬変と呼ばれていた。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らず胆管炎の状態に留まっている。このため2016年からは全世界で病名が原発性胆汁性胆管炎に変更された。しかしながら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。

同じ原発性胆汁性胆管炎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

### CQ II-1 : PBC の診断における肝生検の意義は? (追補 2017)

A : 診断基準を考慮すると、AMA 陰性 PBC など非定型例の診断と鑑別に肝生検は必要である。また、本邦から提唱されている Nakanuma 分類を用いることで活動度および病期診断と予後の推定も可能である。

推奨度：2，エビデンスの強さ C (追補 2017)。

◆解説: Nakanuma 分類による組織学的評価は PBC の病態を正確に判定でき、従来の Scheuer 分類、Ludwig 分類に較べて予後をよく判定できる有用な分類であることが確認されつつある。なお、正確な評価には HE 染色、線維染色の他に、あまり汎用されていないオルセイン染色による慢性胆汁うっ滞の程度を判定する必要がある。

根拠となる文献

1. Evaluation of histological staging systems for primary biliary cirrhosis: correlation with clinical and biochemical factors and significance of pathological parameters in prognostication.  
Chan AW1, Chan RC, Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan HL, To KF.  
Histopathology. 2014 Aug;65(2):174-86. doi: 10.1111/his.12384. Epub 2014 Mar 14.
2. Evaluation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis in comparison with classical systems.  
Kakuda Y1, Harada K, Sawada-Kitamura S, Ikeda H, Sato Y, Sasaki M, Okafuji H, Mizukoshi E, Terasaki S, Ohta H, Kasashima S, Kawashima A, Kaizaki Y, Kaneko S, Nakanuma Y.  
Hum Pathol. 2013 Jun;44(6):1107-17. doi: 10.1016/j.humpath.2012.09.017. Epub 2013 Jan 11.
3. Application and validation of a new histologic staging and grading system for primary biliary cirrhosis.  
Harada K, Hsu M, Ikeda H, Zeniya M, Nakanuma Y.  
J Clin Gastroenterol. 2013 Feb;47(2):174-81. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827234e4.

### BQ 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

##### CQIII-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。

##### CQIII-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

##### CQIII-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,  $\gamma$ -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。

#### CQIII-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

#### CQIII-1-5 : UDCA の効果判定はどのようにしたらよいか？ (追補 2017)

A : UDCA 投与 1 年(前)後の臨床検査値と臨床背景を用いて効果(生化学的治療反応)を評価し、臨床経過および予後を予測することが望ましい。

##### ◆推奨度 : 1, エビデンスの強さ A (追補 2017).

◆解説 : PBC の長期生命予後が、UDCA 投与後の臨床検査値および臨床背景と関連することが報告されている。UDCA 投与の生化学的治療反応は、Globe score や UK-PBC risk score (投与 1 年後)、Ehime score (投与 0.5 年後) 等を用いて判定することができる。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」でも、Globe score の有用性に関する多施設検証研究が進行中である。

検索式 ; primary biliary cirrhosis[Mesh] AND (therapy OR treatment) AND prognosis NOT (case reports OR case report OR Editorial OR Letter)  
primary biliary cholangitis [Mesh] AND (therapy OR treatment) AND prognosis NOT (case reports OR case report OR Editorial OR Letter) (2011.4-2016.4)

##### 根拠となる文献

1. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients with Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy.  
Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, et al; Global PBC Study Group.  
Gastroenterology. 2015 Dec;149(7):1804-1812. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.061.
2. The UK-PBC risk scores: Derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis.  
Carbone M, Sharp SJ, Flack S et al; UK-PBC Consortium.  
Hepatology. 2016 Mar;63(3):930-50. doi: 10.1002/hep.28017.



**CQIII-1-6 : UDCA で効果が得られない場合はどうしたらよいか? (追補 2023)**

**A1 :** UDCA600mg の投与であれば、900mg に増量してもよい。

**A2 :** UDCA を投与されるも生化学的治療反応が得られず、効果判定基準により生命予後が良好でないと予想される症例に対して、bezafibrate 併用を検討する。

**◆推奨度：1，エビデンスの強さ B (追補 2023)。**

**◆解説：**併用により血液生化学検査(胆道系酵素)の改善が期待される。また長期予後改善との関連も報告されている。導入後は併用治療の効果を判定した上で継続の是非を判断し、1年以上の併用により生化学的反応が得られない症例は、新規“胆汁酸毒性軽減剤”への変更(新規臨床試験への参加など)、追加なども検討できる。同種同効薬として fenofibrate(peroxisome proliferator activator receptor  $\alpha$ ;PPAR  $\alpha$  agonist), pemafibrate (PPAR  $\alpha$  modulator) があるが、少数例では bezafibrate から pemafibrate の変更も報告されている。

本邦で bezafibrate は高脂血症にのみ保険適応があるため、高脂血症を合併しない PBC に対しては、臨床研究として投与することが適切である。

検索式; Bezafibrate OR Fenofibrate AND primary biliary cholangitis AND (outcome OR observational cohort study) NOT (case reports OR case report OR editorial OR reviews OR comment) Corrected by the removal of exploratory study (2012.11-2022.11)

根拠となる文献

1. Efficacy and Safety of Bezafibrate Alone or in Combination with Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary Cholangitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Khakoo NS, Sultan S, Reynolds JM, and Levy C. Dig Dis Sci. 2022 Sep 30. doi: 10.1007/s10620-022-07704-4. Online ahead of print.
2. Safety of fibrates in cholestatic liver diseases. Carrion AF, Lindor KD, Levy C. Liver Int. 2021 Jun;41(6):1335-1343. doi: 10.1111/liv.14871.
3. UK-wide Multicenter Evaluation of Second-line Therapies in Primary Biliary Cholangitis. Abbas N, Culver EL, Thorburn D et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Aug 9: S1542-3565(22)00738-8. doi: 10.1016/j.cgh.2022.07.038. Online ahead of print.
4. Obeticholic Acid and Fibrates in Primary Biliary Cholangitis: Comparative Effects in a Multicentric Observational Study. Reig A, Álvarez-Navascués C, Vergara M et al. Am J Gastroenterol. 2021 Nov 1;116(11):2250-2257. doi: 10.14309/ajg.0000000000001343.
5. Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T et al. J Hepatol. 2021 Sep;75(3):565-571. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.010.

**A3 :** 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

CQIII-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？ (追補 2023)

A : QIII-1-6 (追補 2023) を参照

◆**推奨度** : 1, **エビデンスの強さ** B (追補 2023).

◆**解説** : QIII-1-6 (追補 2023) を参照.

BQIII-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、その他の薬物

CQIII-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。

BQIII-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.

**CQIII-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: Methotrexate 他下記の薬物がPBCに有効であるとの報告が少数例によって検討されている.

- 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

#### CQIV-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．両薬とも本邦では PBC に対する保険適応はない．

#### CQIV-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．

#### CQIV-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 meta-analyses により高いレベルで有効性が報告されている．しかしながら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．

#### CQIV-1-4 : Nalfurafine は PBC 患者の皮膚掻痒症に有効か？(追補 2017)

A : ナルフラフィン は，PBC を含む慢性肝疾患に伴う皮膚掻痒症に対して保険適応のある止痒剤である．ただし臨床試験における投与期間は 12 週であり，PBC 患者に対する長期効果は不明である．

◆推奨度：2, エビデンスの強さ C.

◆解説：PBC 患者の掻痒感に対する多施設前向き観察研究により，投与 12 週後の患者報告アウトカム(PBC40, VAS)改善が報告されている(Yagi M et al. J Gastroenterol 2018; 53:1151-1158).

検索式; primary biliary cirrhosis [Mesh] AND (Nalfurafine ) (2011.4-2016.12)

根拠となる文献

1. Efficacy of nalfurafine hydrochloride in patients with chronic liver disease with refractory pruritus: A randomized, double-blind trial.

Kumada H, Miyakawa H, Muramatsu T, Ando N, Oh T, Takamori K, Nakamoto H. Hepatol Res. 2017; 47:972-982

## 2. 骨粗鬆症の治療

### CQIV-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 6). 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 7) (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。

### CQIV-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。

### CQIV-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 1b, 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

CQIV-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

#### CQV-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 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 2.0 mg/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.

#### CQV-1-2: 疾患の進展を把握するには何を指標としたらよいか?

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 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①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

**CQV-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 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。

◆根拠となる論文：

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

**CQV-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 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。

◆参考論文

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



### CQV-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 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。

### CQV-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 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を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。

#### ◆参考文献：

- 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

### CQV-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 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的な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。

CQV-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 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 6 mg/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, PaO<sub>2</sub> が 50mmHg になると移植後の予後がきわめて悪くなるので, PaO<sub>2</sub> 60mmHg (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

#### CQVI-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 をこえる黄疸, 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 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 をこえる黄疸, 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が移植の適応となる. 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, 重度の感染症(血流感染)や悪性腫瘍などの重篤な合併症のないこと, 全身状態が肝移植術に耐術可能であることが条件である.

#### 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 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<sup>9</sup>** 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。

◆エビデンスレベル 2b, 推奨度 B.

◆解説：本邦の症候性 PBC 141 例を解析し、血清ビリルビン値と AST/ALT の 2 つを変数とする独自の予後予測式 Logistic モデルであり、これ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る。したがって、本予測式によって 6 ヶ月後の死亡確率が 50% 以上になったときに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 B.

◆解説：非代償性肝硬変に対する肝移植の基準は全世界的に疾患の区別なく、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。欧米のデータベース研究において MELD スコア 15 を超えると肝移植によるベネフィットが有意に高いことが示されており、MELD スコア 15 以上が PBC における脳死肝移植の基準となっている。また、ヨーロッパ肝臓学会では MELD12 以上は肝移植のコンサルトが必要としている。日本においても、2019 年 5 月より日本臓器移植ネットワークによる肝グラフト幹旋に MELD システムが導入された。すなわち、Child C をみたく PBC 症例が脳死肝移植に登録可能であり、登録後は MELD スコアの高い順に選定・幹旋される。本邦の脳死ドナー不足もあり、実臨床においては MELD スコア 30 程度まで達して初めて脳死肝グラフト幹旋を受けられる場合が多い。

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あるので、可能であれば、移植までに短くともおおむね 1 ヶ月の準備期間があることが望ましい。本邦の脳死肝移植の適応は Child-Pugh C 以上であることが必要であるが、生体肝移植においては Child-Pugh B 相当の肝硬変であっても、顕性黄疸、食道静脈瘤破裂や難治性腹水などの非代償性の徴候を示す症例や、繰り返す胆管炎や制御不能な掻痒感などの症状が顕著な症例は肝移植の適応となる。非代償性肝硬変症例においては MELD15 点以上、Child-Pugh C、あるいは Child-Pugh B or MELD  $\geq$ 12 かつ非代償性要素ありの症例は肝移植のオプションを提示し、患者が希望する場合の移植施設への紹介を推奨する。

### CQVI-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 C.

◆解説：本邦においては全肝移植の 80%以上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。先述の通り，脳死肝移植と生体肝移植において医学的な肝移植適応時期に差異はないが，本邦では生体ドナーが存在する場合は生体肝移植のほうが門戸は広く，救命の可能性が高い。すなわち日本では生体肝移植のほうが早い時期に肝移植可能であり，救命率も高い。

本邦では 1997 年の臓器移植法成立以降もなかなか脳死ドナーの増加をみななかったが，改正臓器移植法が施行された 2010 年に 30 例と著明に増加し，2015 年には初めて年間 50 例を超えた。さらに 2017 年に 69 例と増加，2018 年は 60 例と若干の低下を認めたが，2019 年は 88 例と過去最多であった。新型コロナウイルスの蔓延の結果をうけた 2020 年は前年と比べ脳死ドナー数は減少し，2021 年も同様の傾向であったが，2021 年終盤はドナー数の増加がみられ，2022 年は 86 例に達した。今後も脳死ドナーの増加が見込まれ，本邦でも脳死肝移植による PBC 患者の救命率は上がることが予想される。従って非代償性要素を有する PBC 患者においては，認定施設<sup>注 1)</sup>に受診をすすめ，生体肝移植・脳死移植の説明を受けるべきである。

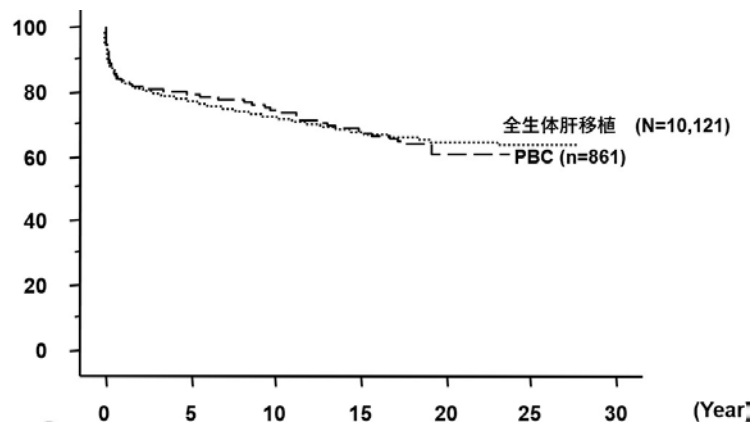
注 1)：2023 年 2 月現在，23 の脳死肝移植施行施設が認定されている（日本臓器移植ネットワーク・ホームページ <http://www.jotnw.or.jp/jotnw/facilities/04.html#c>）。

### CQVI-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 年生存率は脳死肝移植で 87%、生体肝移植で 74%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 B.

◆解説：日本における PBC に対する生体肝移植 861 例の成績は，1 年生存率 84%，3 年生存率 82%，5 年生存率 80%，10 年生存率 74%と良好である。脳死肝移植 54 例では 1 年生存率 98%，3 年生存率 96%，5 年生存率 96%，10 年生存率 87%とさらに良好である。図 1 に日本肝移植学会 2022 年全国集計による PBC の生体肝移植生存曲線を，全生体肝移植症例と比して示す。



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剤ではプロ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。

#### CQVI-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 B.

◆解説 : 肝移植学会の肝移植症例登録報告によれば 2021 年末までの PBC 生体肝移植症例 (n=861) の 1 年, 5 年, 10 年生存率は 84.3%, 79.9%, 74.0%であった。UNOS (United Network for Organ Sharing) のデータによれば, 米国における PBC に対する脳死肝移植後の 1 年, 5 年, 10 年生存率は 85%, 78%, 72%であり, ヨーロッパ registry のデータでは 1, 5, 10 年生存率は 86, 80, 71%である。従って日本の生体肝移植の成績は欧米の脳死肝移植のそれと同等である。症例数は少ないが, 本邦の PBC に対する脳死肝移植の成績は前述の通りさらに良好である。

## 2. 肝移植後患者の管理

#### CQVI-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 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。

#### CQVI-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 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。

#### CQVI-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 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。

CQVI-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 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 各年度研究報告書
- 3) 厚生労働省 難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/>

#### 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.
- 3) Taylor SL, Dean PJ, Riely CA. Primary autoimmune cholangitis. An alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Am J Surg Pathol. 1994; 18(1):91-9.
- 4) Michieletti P, Wanless IR, Katz A, et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. Gut 1994;35(2):260-5.

### 4. Overlap 症候群

- 1) Klöppel G, Seifert G, Lindner H, et al. Histopathological features in mixed types of chronic aggressive hepatitis and primary biliary cirrhosis. Correlations of liver histology with



mitochondrial antibodies of different specificity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373:143-60.

- 2) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis–autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28(2):296-301.
- 3) Czaja AJ. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360-65.
- 4) Lohse AW, zum Buschenfelde KH, Franz B, et al: Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 1999;29:1078-84.
- 5) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(1):169-76.
- 6) Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, et al. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2):345-53.
- 7) Tanaka A, Harada K, Ebinuma H, et al. Primary biliary cirrhosis - autoimmune hepatitis overlap syndrome: a rationale for corticosteroids use based on a nation-wide retrospective study in Japan, submitted. 2011

### III. 発症病理

#### 1. 発症，組織障害機序

- 1) Van de Water J, Turchany J, Leung PS, et al. Molecular mimicry in primary biliary cirrhosis. Evidence for biliary epithelial expression of a molecule cross-reactive with pyruvate dehydrogenase complex-E2. *J Clin Invest* 1993; 91:2653-64.
- 2) Tsuneyama K, Van De Water J, Van Thiel D, et al. Abnormal expression of PDC-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:1440-6.
- 3) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al. HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; 181:1835-1845.
- 4) Harada K, Ozaki S, Gershwin ME, et al. Enhanced apoptosis relates to bile duct loss in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 26:1399-405.
- 5) Shigematsu H, Shimoda S, Nakamura M, et al. Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among mitochondrial autoantigens. *Hepatology* 2000; 32:901-909.
- 6) Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al. Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis: is *Propionibacterium acnes* involved in granuloma formation? *Hepatology*. 2001;33:530-6.
- 7) Matsumura S, Kita H, He XS, et al. Comprehensive mapping of HLA-A0201-restricted CD8 T-cell epitopes on PDC-E2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1125-34.
- 8) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003;38:1250-7.
- 9) Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, et al. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124:1915-1925.
- 10) Kikuchi K, Lian ZX, Yang GX, et al. Bacterial CpG induces hyper-IgM production in CD27(+) memory B cells in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;128:304-12.
- 11) Mao TK, Lian ZX, Selmi C, et al. Altered monocyte responses to defined TLR ligands in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:802-8.
- 12) Takii Y, Nakamura M, Ito M, et al. Enhanced expression of type I interferon and toll-like

receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005;85:908-20.

- 13) Sasaki M, Ikeda H, Yamaguchi J, et al. Telomere shortening in the damaged small bile ducts in primary biliary cirrhosis reflects ongoing cellular senescence. *Hepatology*. 2008;48:186-95.
- 14) Shimoda S, Miyakawa H, Nakamura M, et al. CD4 T-cell autoreactivity to the mitochondrial autoantigen PDC-E2 in AMA-negative primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*. 2008 Sep;31(2):110-5.
- 15) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31:257-262.
- 16) Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, et al. Apoptosis and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49:871-879.
- 17) Shimoda S, Harada K, Niino H, et al. CX3CL1 (fractalkine): a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:567-75.

## 2. 遺伝因子と環境因子

- 1) Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun*. 1999;13(1):171-8.
- 2) Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansari AA, Keen CL, Gershwin ME. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:8-15.
- 3) Leung PS, Quan C, Park O, et al. Immunization with a xenobiotic 6-bromohexanoate bovine serum albumin conjugate induces antimicrobial antibodies. *J Immunol*. 2003 May 15;170(10):5326-32.
- 4) Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology*. 2003 Nov;38(5):1250-7.
- 5) Abdulkarim, AS, Petrovic LM, Kim WR, et al. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*?. *J Hepatol* 2004; 40:380-4
- 6) Sood S, Gow PJ, Christie JM, et al. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia: high prevalence in migrant populations. *Gastroenterology*. 2004;127: 470-5.
- 7) Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004; 127:485-92.
- 8) Invernizzi P, Miozzo M, Battezzati PM, et al. Frequency of monosomy X in women with primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2004;363:533-535.
- 9) Selmi C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Genetics and geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: following the footprints to disease etiology. *Semin Liver Dis* 2005;25:265-280.
- 10) Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005; 42:1194-202.
- 11) Ala A, Stanca CM, Bu-Ghanim M, et al. Increased prevalence of primary biliary cirrhosis near superfund toxic waste sites. *Hepatology* 2006; 43:525-31.
- 12) Zein CO, Beatty K, Post AB, Logan L, Debanne S, McCullough AJ. Smoking and increased severity of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis: A cross validated retrospective assessment. *Hepatology* 2006; 44:1564-71.
- 13) Leung PS, Park O, Tsuneyama K, et al. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J Immunol* 2007; 179:2651-57.
- 14) Poupon R, Ping C, Chretien Y, et al. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008; 49:1038-45.
- 15) McNally RJ, Ducker S, James OF. Are transient environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis? Evidence from space-time clustering analysis. *Hepatology* 2009; 50:1169-74.
- 16) Hirschfield GM, Liu X, Xu C, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants. *N Engl J Med* 2009; 360:2544-555.
- 17) Hirschfield GM, Liu X, Han Y, et al. Variants at IRF5-TNPO3, 17q12-21 and MMEL1 are

associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42:655-57.

- 18) Liu X, Invernizzi P, Lu Y, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2010; 42:658-660.
- 19) Juran BD, Lazaridis KN. Update on the genetics and genomics of PBC. *J Autoimmun.* 2010 Nov;35(3):181-7.

### 3. 動物モデル

- 1) Wakabayashi K, et al. IL-2 receptor alpha(-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1240-1249.
- 2) Irie J, et al. NOD.c3c4 congenic mice develop autoimmune biliary disease that serologically and pathogenetically models human primary biliary cirrhosis. *J Exp Med* 2006; 203: 1209-1219.
- 3) Oertelt S, Lian ZX, Cheng CM, et al. Anti-mitochondrial antibodies and primary biliary cirrhosis in TGF-beta receptor II dominant-negative mice. *J Immunol.* 2006 Aug 1;177(3):1655-60.

### 4. 抗ミトコンドリア抗体, 抗 gp210 抗体

- 1) Gershwin ME, Rowley M, Davis PA, et al. Molecular biology of the 2-oxo-acid dehydrogenase complexes and anti-mitochondrial antibodies. *Prog Liver Dis* 1992; 10:47-61.
- 2) Nishio A, Coppel R, Ishibashi H, et al. The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14:535-47.
- 3) Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Hepatology Res.* 2007;37 Suppl 3:S406-11

## IV. 経過と予後予測

### 1. 経過

- 1) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, et al. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1986;6: 1279-1284.
- 2) Mahl TC, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994; 20:707-13.
- 3) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996; 348:1399-402.
- 4) Mattalia A, Quaranta S, Leung PS, et al. Characterization of antimitochondrial antibodies in health adults. *Hepatology* 1998; 27:656-661.
- 5) Springer J, Cauch-Dudek K, O'Rourke K, et al. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol* 94:47-53, 1999.
- 6) Nakano T, Inoue K, Hirohara J, et al. Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC). *Hepatology Res.* 2002;22:250-260.
- 7) Prince M, Chetwynd A, Newman W, et al. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123:1044-1051.
- 8) Takeshita E, Kumagi T, Matsui H, et al. Esophagogastric varices as a prognostic factor for the determination of clinical stage in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2003;38(11):1060-5.
- 9) Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? *Semin Liver Dis* 2005; 25(3):321-6.
- 10) Murata Y, Abe M, Furukawa S, et al. Clinical features of symptomatic primary biliary cirrhosis initially complicated with esophageal varices. *J Gastroenterol.* 2006;41(12):1220-6.

- 11) Abe M, Onji M. Natural history of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;38:639-45.
- 12) Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, et al. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2009; 136:1281-1287.

## 2. 肝組織の進展と発癌

- 1) Locke GR 3rd, Therneau TM, Ludwig J, et al. Time course of histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23:52-6.
- 2) Drebber U, Mueller JJ, Klein E, et al. Liver biopsy in primary biliary cirrhosis: clinicopathological data and stage. *Pathol Int* 2009; 59:546-54.
- 3) Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 1997; 26:1138-42.
- 4) Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, et al. Incidence of cancer in primary biliary cirrhosis: the Mayo experience. *Hepatology* 1999; 29:1396-98.
- 5) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35:1172-78.
- 6) Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, et al. Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:259-64.

## 3. 予後予測

- 1) United Network for Organ Sharing. Annual Report <http://www.unos.org/>
- 2) Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10:1-7.
- 3) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patients visits. *Hepatology* 1994; 20: 126-34.
- 4) Liermann Garcia RF, Evangelista GC, McMaster P, et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis: reterospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-27.
- 5) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Living donor living transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transplant Int* 2005; 18:794-799.
- 6) Cholongitas, E, Marelli L, Shusang V, et al. A systemic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplant* 2006; 12: 1049-61.
- 7) Charatcharoenwittaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 1236-45.
- 8) 日本肝移植研究会. 日本肝移植研究会症例登録 (2008年) . *移植* 2009; 44: 559-571.
- 9) Montano AJ, Wasilenko S, Bintner J, et al. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transpl* 2010; 10: 852-58.
- 10) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, et al. Risk Factors and Prediction of Long-term Outcome in Primary Biliary Cirrhosis. *Intern Med* 2011;50(1):1-10.

## 4. 自己抗体と予後

- 1) Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis* 2008; 12:261-76; vii.
- 2) Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:1116-22.
- 3) Parveen S, Morshed SA, Nishioka M. High prevalence of antibodies to recombinant CENP-B

in primary biliary cirrhosis: nuclear immunofluorescence patterns and ELISA reactivities. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:438-45.

- 4) Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:257-65.
- 5) Invernizzi P, Podda M, Battezzati PM, et al. Autoantibodies against nuclear pore complexes are associated with more active and severe liver disease in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2001; 34:366-72.
- 6) Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 98:431-7, 2003.
- 7) Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H, et al. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study. *J Autoimmun* 2003; 20:247-54.
- 8) Wesierska-Gadek J, Penner E, Battezzati PM, et al. Correlation of initial autoantibody profile and clinical outcome in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43:1135-44.
- 9) 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* 2005; 42:386-92.
- 10) Nakamura M, Takii Y, Ito M, et al. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2006; 26:138-45.
- 11) 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* 2007; 45:118-27.
- 12) Nakamura M, Komori A, Ito M, et al. Predictive role of anti-gp210 and anticentromere antibodies in long-term outcome of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 3:S412-9.
- 13) Nakamura M, Yasunami M, Kondo H, et al. Analysis of HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with primary biliary cirrhosis (PBC): The HLA-DRB1 polymorphism determines the relative risk of antinuclear antibodies for disease progression in PBC. *Hepatol Res* 2010; 40:494-50.

## V. PBCの薬物治療

### 1. UDCA

- 1) 和田達郎、神代龍吉、谷川久一、他. 原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の効果, *臨牀と研究* 1987 ; 64(8):2590
- 2) 和田達郎、神代龍吉、谷川久一, 原発性胆汁性肝硬変に対するウルソデオキシコール酸の長期投与による効果. *TOKYO TANABE QUARTERLY* 1989 ; 臨時増刊 : 39-46
- 3) Poupon R, Chrétien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987;1(8537):834-6.
- 4) Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Gluud C, Burroughs AK. Ursodeoxycholic acid and primary biliary cirrhosis: EASL and AASLD guidelines. *J Hepatol*. 2009;51(6):1084-5
- 5) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Gershwin ME. Guidelines for Therapy of Autoimmune Liver Disease. *Semin Liver Dis* 2007; 27(2): 214-26

### UDCA Randomized control study

- 6) Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324(22):1548-54.
- 7) Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(19):1342-7.
- 8) Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker V, et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*

- 1994;19(5):1149-56.
- 9) Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994;106(5):1284-90.
  - 10) Combes B, Carithers RL Jr, Maddrey WC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22(3):759-66.
  - 11) Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1996;110(5):1515-8.
  - 12) Kilmurry MR, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, et al. Is the Mayo model for predicting survival useful after the introduction of ursodeoxycholic acid treatment for primary biliary cirrhosis? *Hepatology* 1996;23(5):1148-53.
  - 13) Eriksson LS, Olsson R, Glauman H, et al. Ursodeoxycholic acid treatment in patients with primary biliary cirrhosis. A Swedish multicentre, double-blind, randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(2):179-86.
  - 14) Parés A, Caballería L, Rodés J, et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2000;32(4):561-6.
  - 15) Papatheodoridis GV, Hadziyannis ES, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: final results of a 12-year, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2063-70.
  - 16) Combes B, Luketic VA, Peters MG, et al. Prolonged follow-up of patients in the U.S. multicenter trial of ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(2):264-8.
  - 17) Jorgensen R, Angulo P, Dickson ER, Lindor KD. Results of long-term ursodiol treatment for patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2647-50.
  - 18) Chan CW, Gunsar F, Feudjo M, et al. Long-term ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a follow-up to 12 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):217-26.
  - 19) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128:297-303.
  - 20) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006 130(3):715-20.

#### **UDCA Cohort study**

- 21) van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996; 25(6):887-94.
- 22) van Hoogstraten HJ, Hansen BE, van Buuren HR, et al. Prognostic factors and long-term effects of ursodeoxycholic acid on liver biochemical parameters in patients with primary biliary cirrhosis. Dutch Multi-Centre PBC Study Group. *J Hepatol* 1999;31(2):256-62.
- 23) Poupon RE, Bonnand AM, Chrétien Y, Poupon R. Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 1999;29(6):1668-71.
- 24) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
- 25) Parés A, Caballería L, Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2006;130(3):715-20.
- 26) ter Borg PC, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR; Dutch PBC Study Group. Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2044-50.

### UDCA Meta-analysis

- 27) Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997;113(3):884-90.
- 28) Goulis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic-acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999 25;354(9184):1053-60.
- 29) Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD000551.
- 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.
- 31) Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(8):1799-807.

### UDCA の投与量の設定

- 32) van de Meeberg PC, Wolfhagen FH, Van Berge-Henegouwen GP, et al. Single or multiple dose ursodeoxycholic acid for cholestatic liver disease: biliary enrichment and biochemical response. *J Hepatol* 1996;25(6):887-94.
- 33) 戸田剛太郎, 田中直見, 池田有成, 他 : ウルソデオキシコール酸 (UR-PBC 錠) の原発性胆汁性肝硬変に対する臨床効評価—用量設定試験, *肝胆膵* 1998; 37 : 443-60
- 34) Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999; 30(5):830-5.
- 35) Verma A, Jazrawi RP, Ahmed HA, et al. Optimum dose of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1069-76.
- 36) Angulo P, Jorgensen RA, Lindor KD. Incomplete response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: is a double dosage worthwhile? *Am J Gastroenterol* 2001;96(11):3152-7.

### 2. Bezafibrate, Fenofibrate

- 1) Nakai S, Masaki T, Kurokohchi K, et al. Combination therapy of bezafibrate and ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a preliminary study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(1):326-7.
- 2) Kurihara T, Niimi A, Maeda A, et al. Bezafibrate in the treatment of primary biliary cirrhosis: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95(10):2990-2.
- 3) Miyaguchi S, Ebinuma H, Imaeda H, et al. A novel treatment for refractory primary biliary cirrhosis? *Hepatogastroenterology* 2000;47(36):1518-21.
- 4) Ohmoto K, Mitsui Y, Yamamoto S. Effect of bezafibrate in primary biliary cirrhosis: a pilot study. *Liver*. 2001;21(3):223-4.
- 5) Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, et al. Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2004;29(4):216-22.
- 6) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, et al; Study Group of Intractable Liver Diseases for Research on a Specific Disease, Health Science Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38(6):557-64.
- 7) Ohira H, Sato Y, Ueno T, Sata M. Fenofibrate treatment in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2147-9.
- 8) Dohmen K, Mizuta T, Nakamuta M, et al. Fenofibrate for patients with asymptomatic

primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2004;10(6):894-8.

### 3. その他の薬物

- 1) Neuberger J, Christensen E, Portmann B, et al. Double blind controlled trial of d-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26(2):114-9.
- 2) Dickson ER, Fleming TR, Wiesner RH, et al. Trial of penicillamine in advanced primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1985 18;312(16):1011-5.
- 3) Christensen E, Neuberger J, Crowe J, et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985;89(5):1084-91.
- 4) Hoofnagle JH, Davis GL, Schafer DF, P et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91(6):1327-34.
- 5) Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, et al. A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1986;315(23):1448-54.
- 6) Wiesner RH, Ludwig J, Lindor KD, et al. A controlled trial of cyclosporine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1990;322(20):1419-24.
- 7) Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. Three-year results. *J Hepatol* 1992;15(3):336-44.
- 8) Lombard M, Portmann B, Neuberger J, et al. Cyclosporin A treatment in primary biliary cirrhosis: results of a long-term placebo controlled trial. *Gastroenterology.* 1993;104(2):519-26.
- 9) Wolfhagen FH, van Hoogstraten HJ, van Buuren HR, et al. Triple therapy with ursodeoxycholic acid, prednisone and azathioprine in primary biliary cirrhosis: a 1-year randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 1998;29(5):736-42.
- 10) Hendrickse MT, Rigney E, Giaffer MH, et al. Low-dose methotrexate is ineffective in primary biliary cirrhosis: long-term results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1999;117(2):400-7.
- 11) Battezzati PM, Zuin M, Crosignani A, et al. Ten-year combination treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis: a double-blind, placebo-controlled trial on symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(9):1427-34.
- 12) Gong Y, Glud C. Colchicine for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD004481.
- 13) Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41(4):747-52.
- 14) Talwalkar JA, Angulo P, Keach JC, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of primary biliary cirrhosis in patients with an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(2):168-71.
- 15) Combes B, Emerson SS, Flye NL, et al. Methotrexate (MTX) plus ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42(5):1184-93.

### 4. Overlap 症候群の治療

- 1) Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44(2):400-6.

## VI. 合併症の薬物治療

### 1. 皮膚癢痒症

- 1) Van Itallie TB, Hashim SA, Crampton RS, et al. The treatment of pruritus and hypercholesteremia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine. *N Engl J Med* 1961; 265:469-74.



- 2) Datta DV, Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966;50:323-32.
- 3) Khurana S, Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trial. *Liver Int* 2006;26:943-8.
- 4) Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of bile acid binding agent, opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1528-36.
- 5) Rishe E, Azarm A, Bergasa NV. Itch in primary biliary cirrhosis: a patients' perspective. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(1):34-7.

## 2. 骨粗鬆症

- 1) 骨粗鬆症の予防と診療ガイドライン 2006年版 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 ライフサイエンス出版
- 2) Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50:i1-i9
- 3) Guañabens N, Perés A, Ros I, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74.
- 4) Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis.: randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004;126:A671.
- 5) Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138(7):2348-56.

## 3. 乾燥症候群

- 1) Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjögren Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:284-91.

## Ⅶ. 肝移植

- 1) 小幡 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, ed. 肝移植適応基準: 国際医書出版 1991; 13-25.
- 2) 日本肝移植研究会. 日本肝移植研究会症例登録 (2008年). 移植 2009;44: 559-71.
- 3) UNOS. Annual Report. <http://www.unos.org>
- 4) Murray KF, Carithers RL Jr; AASLD. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1407-32.
- 5) Markus BH, Dcikson E, Grambsch P, et al. Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 1709
- 6) Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14: 296-300.
- 7) Murtaugh PA, Dickson ER, Van Dam GM, et al. Primary biliary cirrhosis: prediction of short-term survival based on repeated patient visits. *Hepatology* 1994;20: 126-34.
- 8) Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1998;28: 33-8.
- 9) Wiesner RH. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: predicting outcomes with natural history models. *Mayo Clin Proc* 1998;73: 575-88.
- 10) Rust C, Rau H, Gerbes AL, et al. Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow-up. *Digestion* 2000;62: 38-43.
- 11) Lazaridis KN, Lindor KD. Management of primary biliary cirrhosis: from diagnosis to end-

- stage disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2: 94-8.
- 12) Angulo P, Dickson ER. The timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14: 657-68.
  - 13) Liermann Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33: 22-7.
  - 14) Hasegawa K, Sugawara Y, Imamura H, et al. Living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 50 patients in a single center. *Transpl Int* 2005;18: 794-99.
  - 15) Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006 Jul;12: 1049-1061.
  - 16) Morioka D, Egawa H, Kasahara M, et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of living donor liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13: 80-90.
  - 17) Charatchoenwitthaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, et al. Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13: 1236-45.
  - 18) Jacob DA, Bahra M, Schmidt SC, et al. Mayo risk score for primary biliary cirrhosis: a useful tool for the prediction of course after liver transplantation? *Ann Transplant* 2008;13: 35-42.
  - 19) Schreuder TC, Hubscher SG, Neuberger J. Autoimmune liver diseases and recurrence after orthotopic liver transplantation: what have we learned so far? *Transpl Int* 2009;22: 144-52.
  - 20) Montano-Loza AJ, Wasilenko S, Bintner J, Mason AL. Cyclosporine A protects against primary biliary cirrhosis recurrence after liver transplantation. *Am J Transplan* 2010;10: 852-8.