

令和3年度長崎市難病医療講演会
2021年11月19日

原発性胆汁性胆管炎

市川辰樹

長崎みなとメディカルセンター 消化器内科

原發性胆汁性肝硬化

Primary Biliary Cirrhosis



原發性胆汁性胆管炎

Primary Biliary Cholangitis

「原発性胆汁性肝硬変」の患者の70-80%が「無症候性」で、その多くは肝硬変にまで進展していない。このため、多くの「原発性胆汁性肝硬変」症例は、臨床的、病理学的にも肝硬変ではなく、病名は疾患の病態、進展度を正確に反映せず、患者も自分の病像を誤解して、社会生活にも必要以上の負担をかける結果となっていた

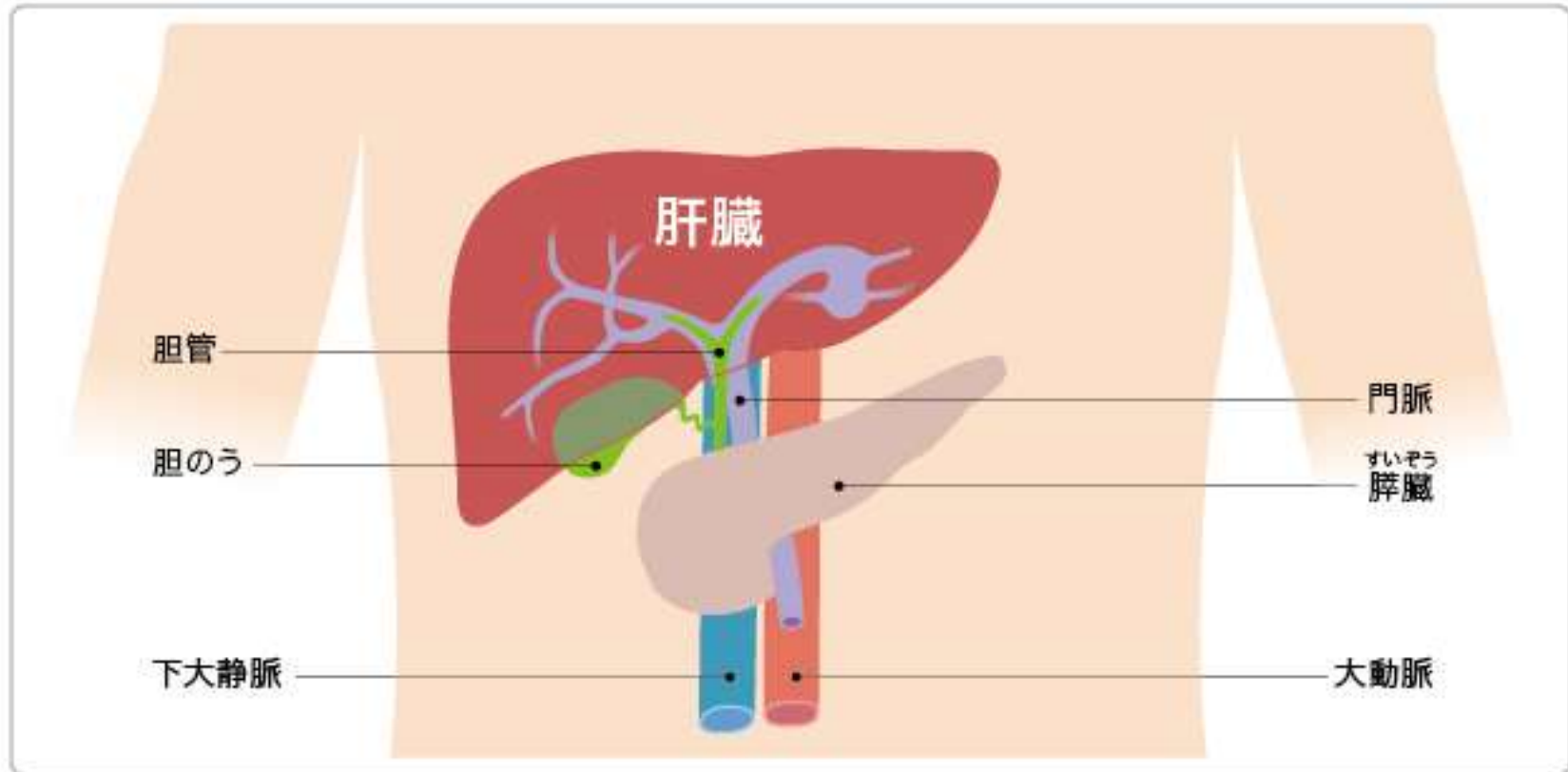
ヨーロッパ肝臓学会とアメリカ肝臓病学会は、2014年から2015年にかけて相次いで、“primary biliary cirrhosis (PBC)”の病名を変更し、“primary biliary cholangitis (PBC)”と呼称することを決議

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班は、2016年1月に日本消化器病学会と日本肝臓学会に対して、「原発性胆汁性肝硬変」の病名を「**原発性胆汁性胆管炎**」に変更する要望を提出した。

PBC診断で重要な3項目

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

肝臓



肝臓の働き

栄養の代謝と貯蔵

毒(アルコール、健康食品)の代謝

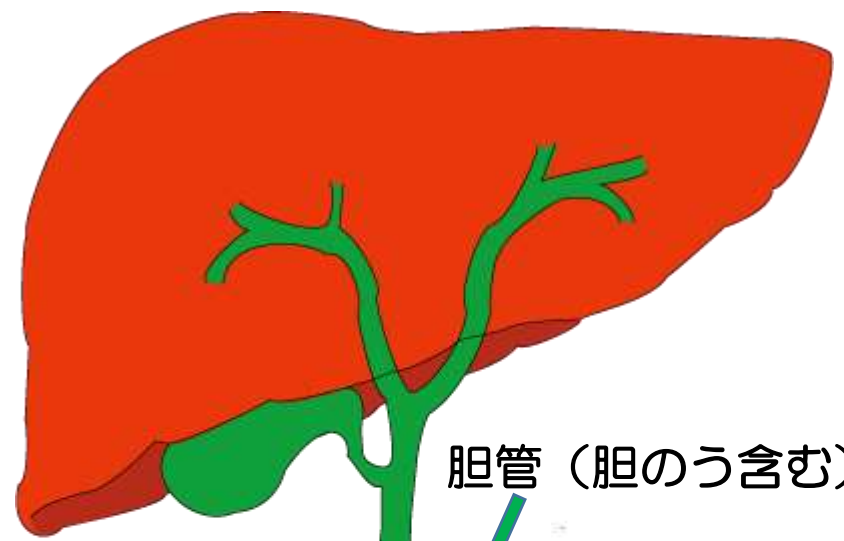
感染の予防

解剖

肝臓

右

左



胆管 (胆のう含む)

十二指腸

毛細胆管

小葉間胆管

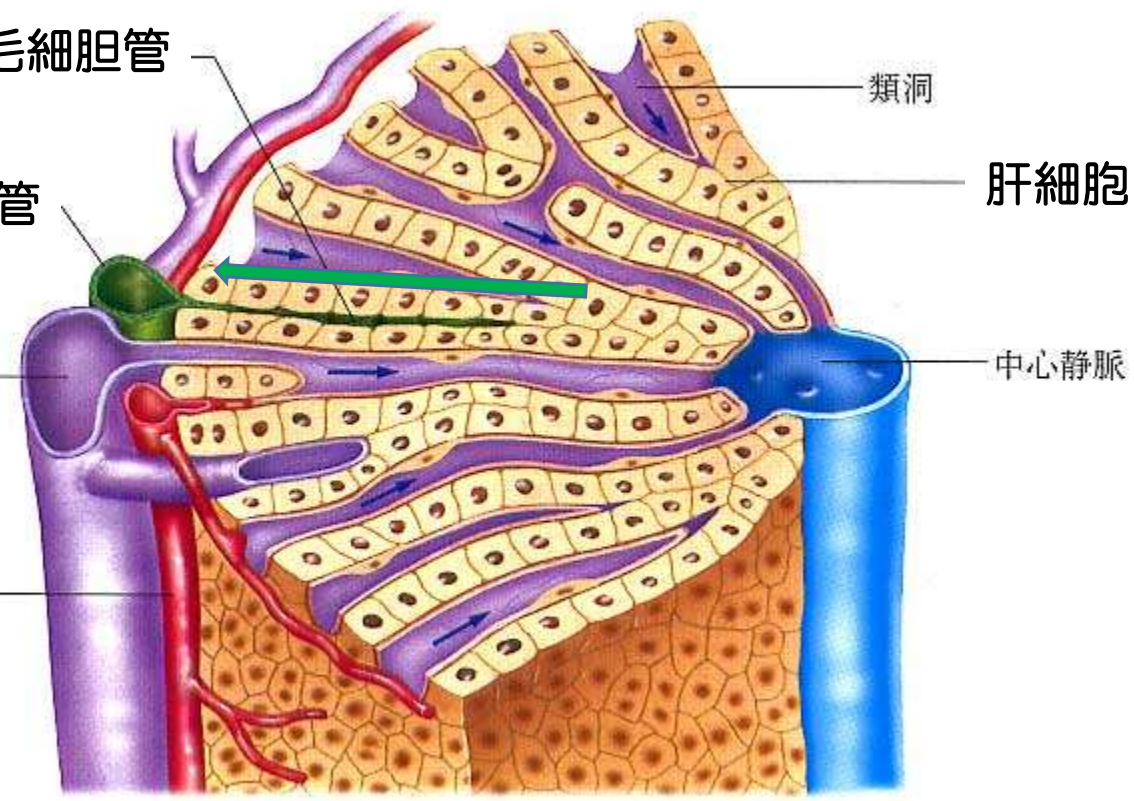
類洞

肝細胞

中心静脈

門脈

肝動脈



1.どのような病気ですか？

原発性胆汁性胆管炎という病気は、肝臓の中のととても細い**胆管が壊れる病気**です。

英語ではPrimary Biliary Cholangitisといい、頭文字をとって**PBC**と呼ばれています。

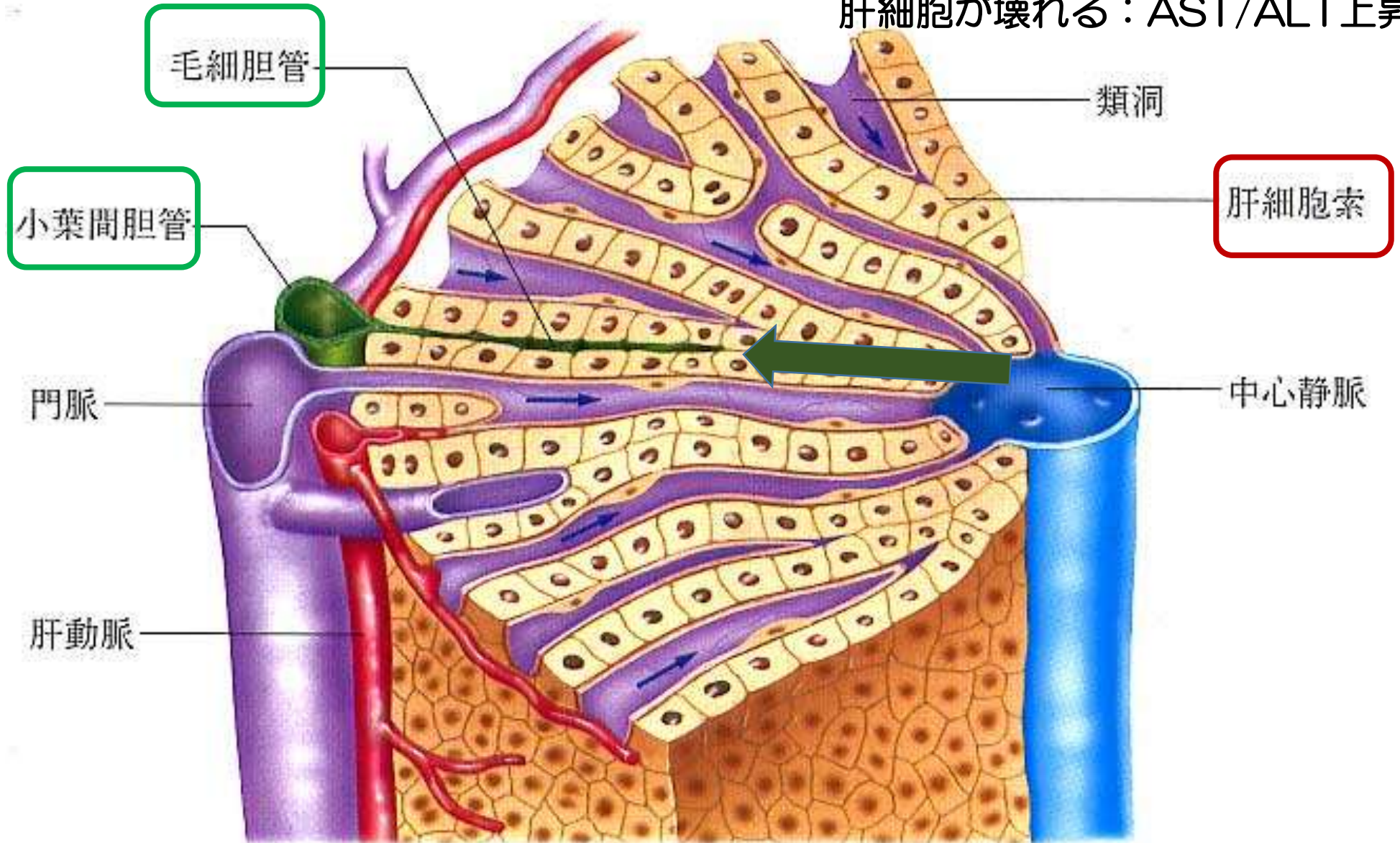
肝臓の中のととても細い胆管が壊れるため、胆汁の流れが通常よりも少し滞ってしまい、血液検査をすると**ALP**や**γGTP**などの胆道系酵素が通常よりもかなり高い数値になります。

さらに、血液の中に**抗ミトコンドリア抗体**

(AMA) という自己抗体が検出されるのがPBCの特徴です。

胆管が壊れる（胆汁うっ滞）：ALP/ γ GTP上昇

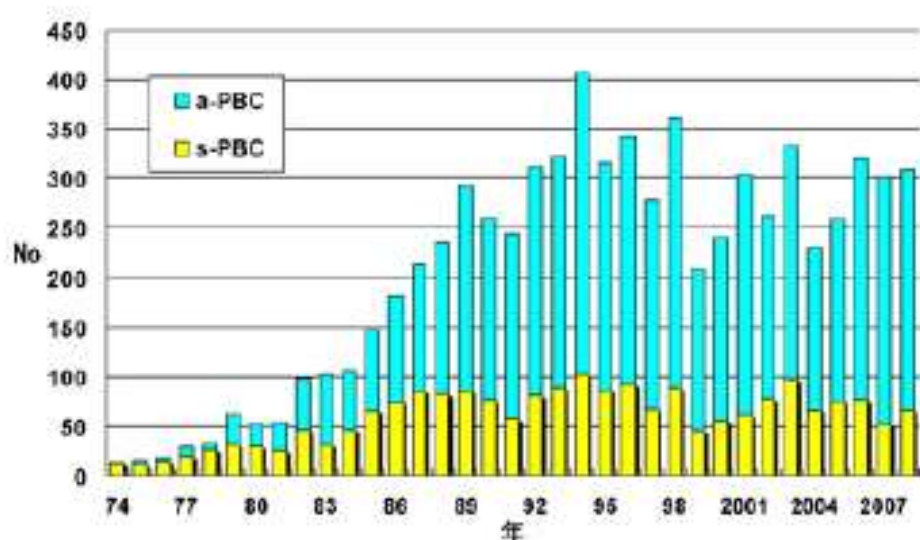
肝細胞が壊れる：AST/ALT上昇



2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

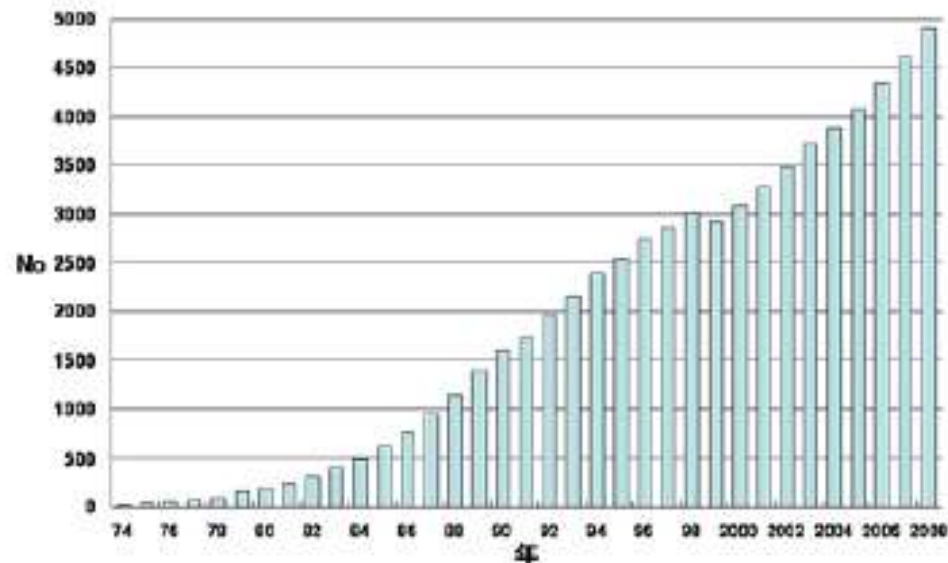
研究班が2018年に行った調査によると、PBCと診断される患者さんは全国でおよそ37,000人と推定されますが、その数は年々増加しています。ただ、増加しているのは比較的軽症の患者さんで、重症の方が増えているわけではありません。

図2. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者 年次別発生数



(厚生省「難治性の肝・胆道疾患」第14回全国調査報告, 2010)

図3. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)患者 年次別有病者数



3. この病気はどのような人に多いのですか

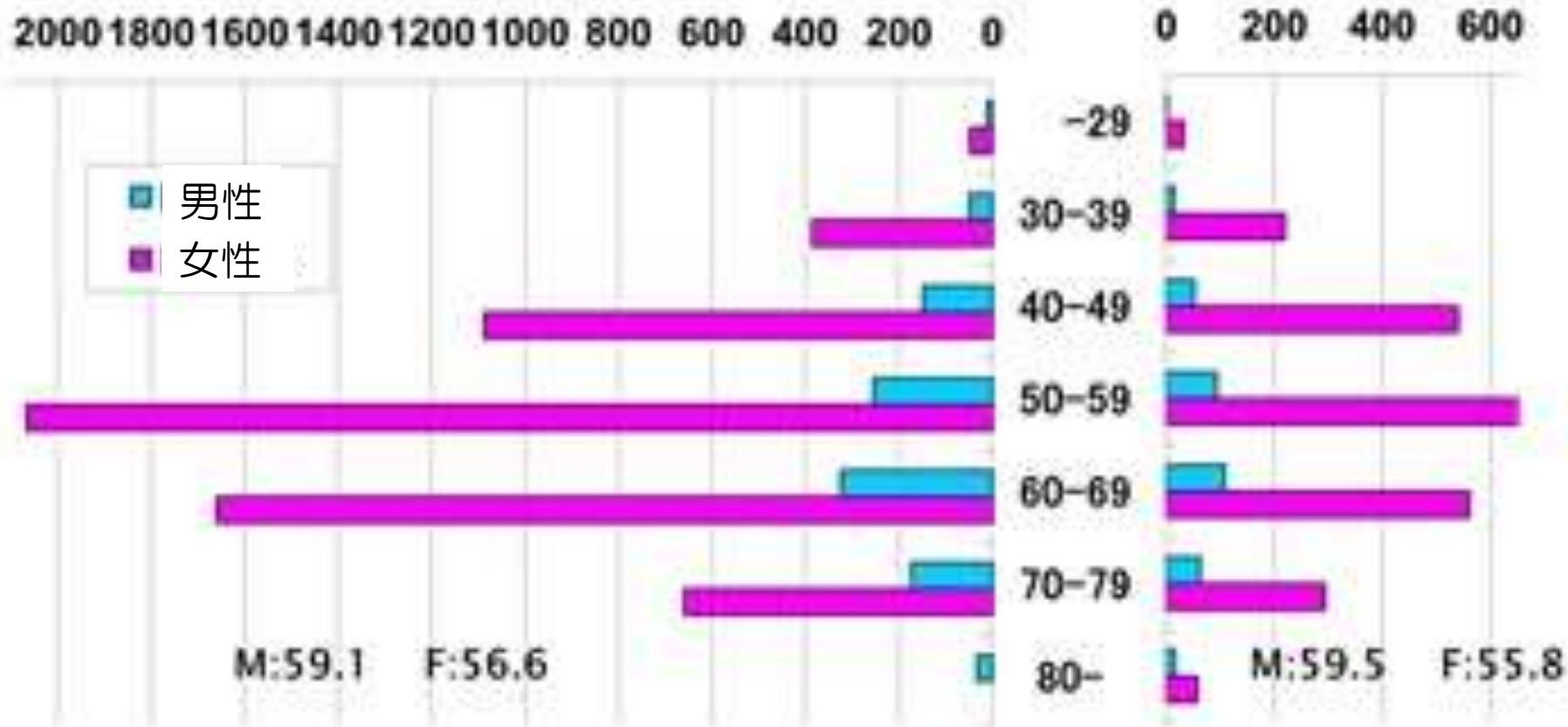
中年以降の**女性**に多い病気です。
男女比は約1：4で、20歳以降に
発症し、**50～60歳**に最も多くみ
られます。子どもが発症すること
はまずありません。

無症狀性 PBC (n=7005)

M:F=994:6011

症狀性 PBC (n=2733)

M:F=353:2380



質問

1.PBC、PBC+AIHは全国、長崎市で何名くらいでしょうか。
また予後など

解説

概算で

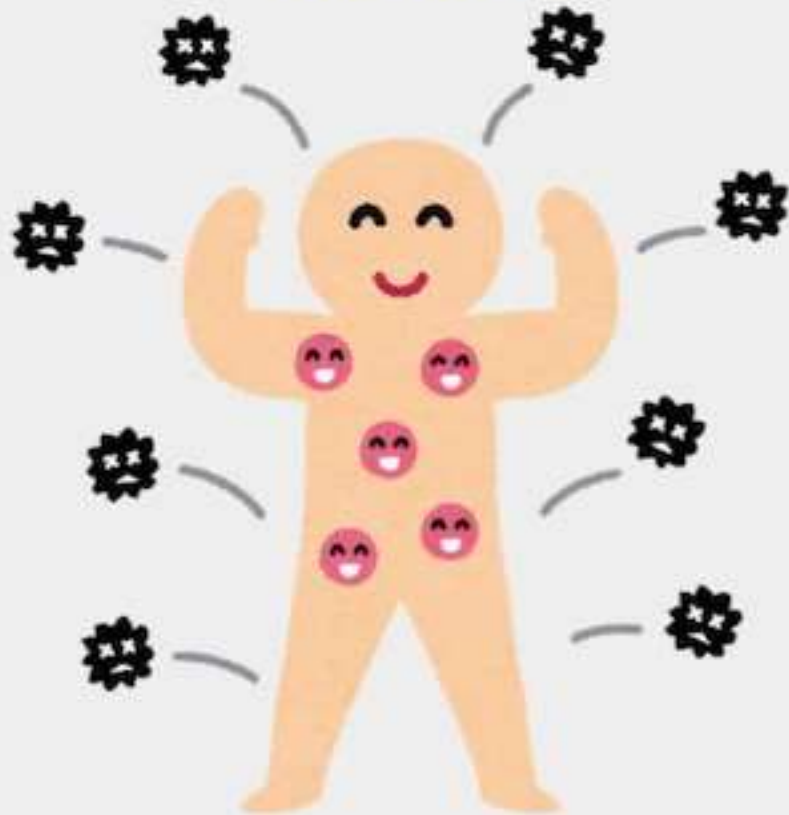
PBC: 成人人口100万あたり750人

AIH: 同230人

4. この病気の原因はわかっているのですか

この病気の原因はまだわかっていませんが、胆管が壊れる原因として免疫反応の異常、すなわち、**自己免疫**反応が関与する自己免疫疾患であることが、国内外の研究で明らかになりつつあります。PBCでは、自己免疫反応によって胆管が攻撃されると考えられています。

本来の姿



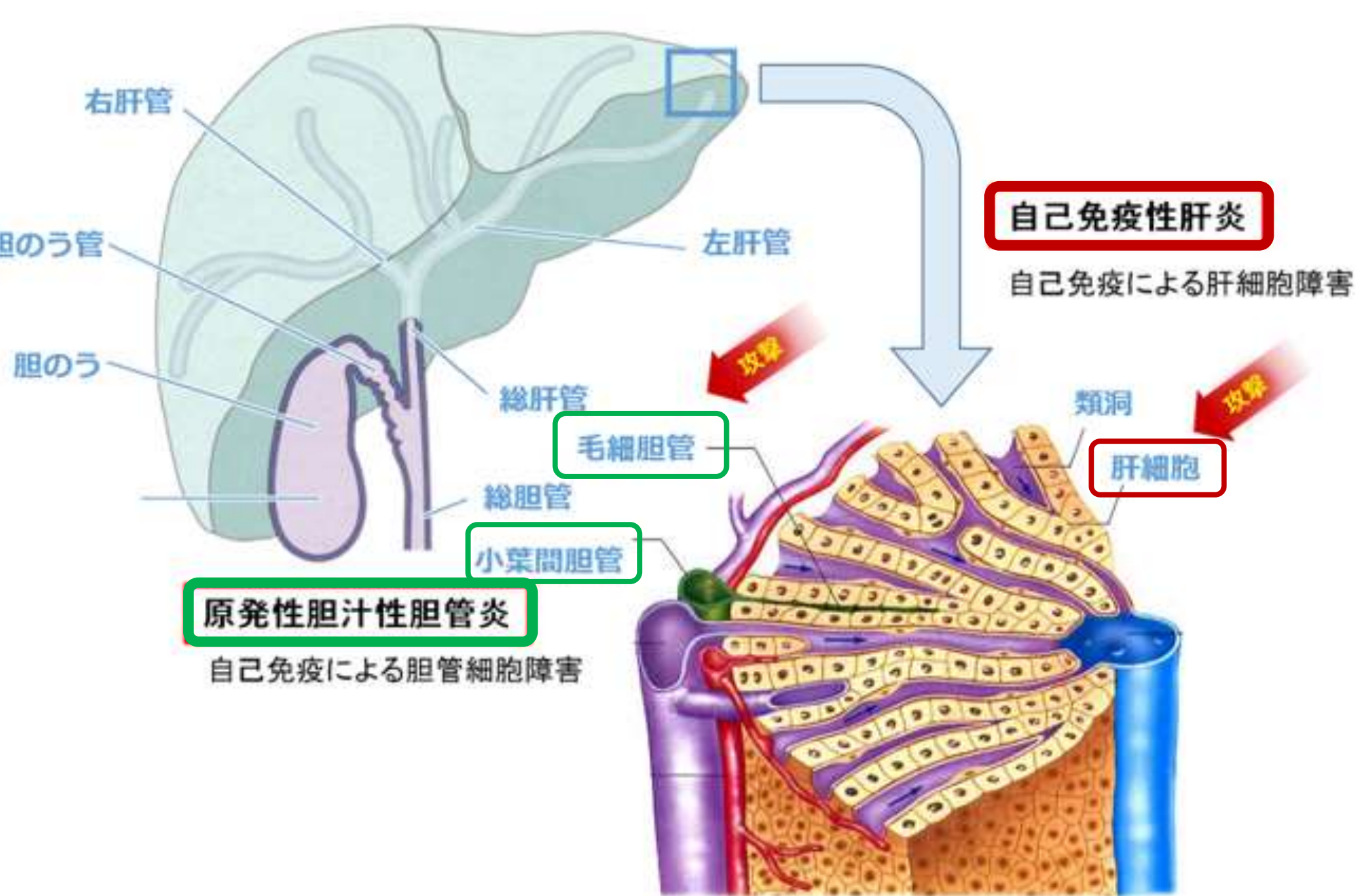
免疫は体外から来る
ウイルスなどを排除する

自己免疫疾患



免疫が体の臓器などを
攻撃する

PBCは自分の免疫が自分の肝臓を攻撃する



5. この病気は遺伝するのですか

PBCの患者さんの子供が同じPBCになることはほとんどありません。

しかし、同一親族内（親子、姉妹等）ではPBCの患者さんの頻度が比較的高いことなどから、糖尿病や高血圧、癌がそうであるように、PBCの発症にはやはり遺伝の影響があると考えられます。

国内外の研究により、PBCの発症に關与している遺伝子がいくつか見出されています。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

現在PBCと診断される方の多くはまだ病気が進行しておらず、肝硬変へ至っていません(無症候性: aPBC)。

この段階であれば肝臓の中の胆汁の流れは多少滞ってはいるもののまだまだ十分に保たれていますし、肝臓の働きも正常ですので、自覚症状はほとんどありません。

ただ、このような軽い段階の方でも、およそ30%程度の患者さんは中等度から重度の皮膚のかゆみを自覚しておられることが分かっています。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

この段階でPBCと診断されず、治療が行われない場合、さらに進行していきます（**症候性: sPBC**）。すなわち、肝臓の中の小さな胆管がさらに破壊され、胆汁の流れが一層悪くなります。すると、胆汁に含まれる成分が血液中に逆流するため**全身の強いかゆみ**が起こります。また、**食道・胃静脈瘤**という合併症も起こります。強い**疲れ**やすさや**だるさ**を感じることもあります。

肝臓の中では胆管だけではなく肝細胞も破壊され、徐々に**肝硬変**へと進行します。

また、食物中のビタミンDを吸収するために必要な胆汁が流れにくくなるため、ビタミンDが吸収されにくくなり、特に閉経期の女性では**骨粗鬆症**が進行しやすくなります。また、やはり胆汁が流れにくくなる結果血中**コレステロール**が上昇し、目の周りに脂肪が沈着する**眼瞼黄色種**ができることもあります。

6. この病気ではどのような症状がおきますか

さらに肝臓の働きが低下すると、**黄疸**、**浮腫**（むくみ）や腹水、肝性脳症を発症して肝不全となり、肝移植を行わない限り救命できない状態に陥ってしまうこともあります。一部の患者さんでは**肝臓癌**ができることもあります。

一方、自己免疫を起こしやすい体質の方では胆管だけではなく他の組織・細胞も自己免疫によって攻撃されることがあるため、PBCには**他の自己免疫疾患**がしばしば合併することが知られています。日本ではPBCの約15%の方に涙や唾液が出にくくなり、口や眼が乾燥する**シェーグレン症候群**、約5%に**関節リウマチ**、**慢性甲状腺炎**が合併するとされており、これら他の自己免疫疾患の症状が目立つ場合もあります。

質問

- 1.家事をする時、長く立っていると足、腰が痛くなりきつい。
- 2.深夜、寝ている時、足が攣り、足踏みをすると痛みも治まるが（1日置き位に）寝不足でいつも体がきつい感有る。
- 3.痒いとき（特に背部）があるが、この病気の症状なのか。
- 4.全身がかゆみで精神的につらいです。何か良い方法はないですか。最近鼻血も出ますが、病気と関係ありますか。
- 5.いま長大で腎検査の検査待ちの状態。胆管炎の病名がつく少し前から腎機能が徐々に悪くなり、eGFRが40%~50%で台所に立つのがつらくなり、腰から下肢にかけてのだるさ、むくみあり、検査に至った。これらの症状（だるさ、むくみ）は薬の影響か、胆管炎の影響なのか分からない。
- 6.胆管炎の症状として、口の中に血まめみみたいなものができる、舌が荒れる、また唾液が甘い、にがい、渋いと感じる症状はあるか

解説

肝疾患が進行すると

倦怠感、こむらがえり、むくみ、味覚障害が起きてくる

とくにかゆみはPBCで有名な症状

鼻出血も肝疾患では多い症状

PBCが他の肝疾患と違う点

自己免疫疾患である可能性が高いため他の臓器にも疾患あるかも

シェーグレン症候群（唾液腺）

甲状腺機能低下症（甲状腺）

関節リウマチ（関節）

自己免疫性肝炎（肝細胞）

PBCが他の肝疾患と同じ点は

進行すれば肝硬変、肝がんになる

質問

1. 今年に入って症状が悪化しており、気管支喘息も胆管炎の診断後より発症した。毎月、咳等の症状で受診している状況。
2. 関節の痛みはあるか。
3. かゆみ、くもりといった目の違和感があるが、これも症状であるか。シェーングレーンの検査では何もなかった。
4. 目の乾燥と口内炎で、入れ歯が痛いので食事があまり摂れなくて困っています。歯科には通っています。
5. 原発性胆汁性胆管炎を患っている事で、他に発症しやすい病気と予防法

解説

ほかの自己免疫性疾患との合併は多い

喘息は不明

関節炎、目の違和感、口内炎、は他の自己免疫性疾患を除外する

自己免疫疾患は予防法不明

7. この病気にはどのような治療法がありますか

PBCの治療は、胆汁の流れを良くして肝硬変への進行を抑えるという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に対しての治療に大別できます。

1) PBCそのものに対する治療としては、**ウルソデオキシコール酸**という薬に胆汁の流れを促進し病気の進行を抑える働きがあることが分かり、現在PBCに対して世界中で使われています。ウルソデオキシコール酸だけで十分に肝機能障害が改善しない場合、わが国では**ベザフィブラート**という薬がしばしば使われます。ベザフィブラートはPBCに対する使用は正式には認められてはいませんが、私たち研究班はベザフィブラートとウルソデオキシコール酸との併用によって、PBCの長期予後が改善されている可能性を確認しています。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

2) PBCに伴って生じる症状や合併症に対しての治療としては、まず強い**かゆみ**に対して抗ヒスタミン薬が使われます。最近では肝臓病で起こるかゆみに対する新しい薬（ナルフラフィン塩酸塩）が開発されており、PBCのかゆみについても一定の効果が認められています。ビタミンDの吸収障害による**骨粗鬆症**に対しては、ビスホスホネート製剤やデノスマブなど多くの薬が開発されています。

7. この病気にはどのような治療法がありますか

3) PBC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と同じ治療を行います（食道・胃静脈瘤、腹水、肝性脳症の治療）。

しかし、これら様々な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**治療を検討します。身内に肝臓を提供する方がいらっしゃる場合は生体部分肝移植が行われます。また、脳死肝移植を受けられる方も少しずつ多くなってきていますが、この場合脳死肝移植の登録が必要となります。いずれにしても肝移植治療にあたっては、主治医によく相談された上で専門の施設に紹介してもらうことをお勧めします。PBCの場合、肝移植を行った後の経過は良好です。

質問

- 1.現在シェーグレン症候群とPBCを別々の病院で受診しています。PBCに関しては、ウルソを毎日3回2ずつ飲んでいますが、最近、肝機能の数値が少しですが上昇しました。それに関する先生方の見解が違うので少し不安です。自己免疫性肝炎を合併しているのでしょうか。
- 2.他の病気（クローン病）もあるもので、薬が多いです。数値は安定してますが、体調が大体悪く感じます。睡眠薬や痛み止めを減らしたいのですが、中々手放せません。飲んでいる薬が多いと早く進行してしまうのでしょうか。
- 3.ウルソを長期間服用すると、お腹がゆるく（下痢）なりやすくなりますか。

解説

PBCが進行する可能性はあり、治療しても肝障害増悪する例ある
飲んでいる薬が多いと進行するわけではない
ウルソにも副作用があるが多いわけではなく、下痢は起こる

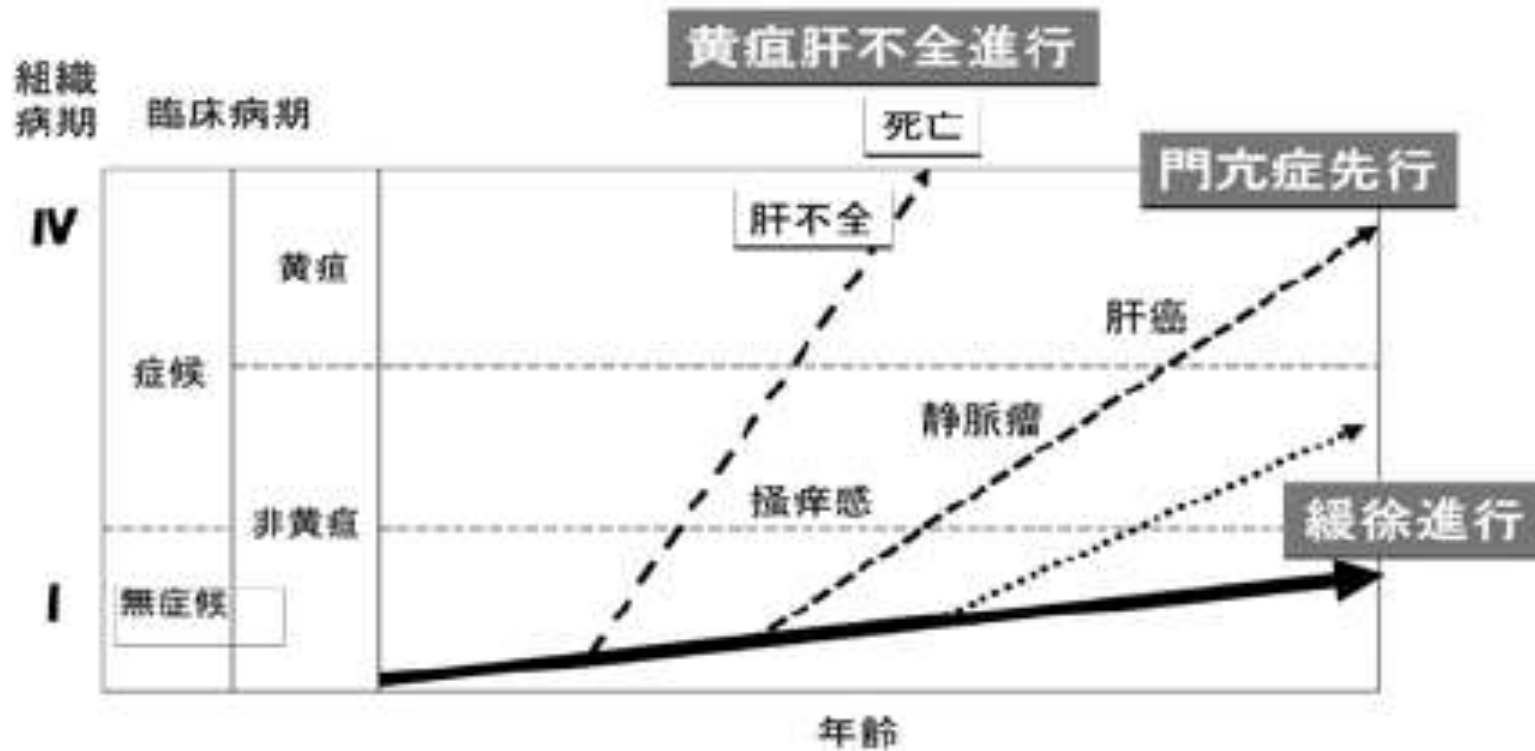
8. この病気はどのような経過をたどるのですか

ウルソデオキシコール酸が使用されるようになってから、PBCの経過は明らかに改善しました。ほとんど症状のない無症候性PBCの患者さんでは、これらの薬を飲み続けていただくことによって、病気のない方と同じく日常生活を送り天寿を全うすることができるようになっています。

ウルソデオキシコール酸の効果が十分でない場合でも、上記のようにベザフィブラートを併用することによって、病気が進行し悪化してしまうことはかなり少なくなっています。

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



質問

- 1.一度この病気になると一生続くのでしょうか。肝機能検査では、ウルソのみですっと正常内です。
- 2.平均的に、（病状は）どのような経過をたどるのか。

解説

PBCは進行するタイプと、薬によく反応するタイプに分けられる経過に合わせた治療が必要

9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

ほとんど症状がなく、血液検査だけに異常がみられるという**無症候性PBC**の方は、薬を飲み続けていただければ日常生活の中で特別の注意は必要ありません。**安静にする必要はありません**し、お仕事も普通にさせていただいて結構です。むしろ最近では、**肥満に注意**していただくため、**食事のエネルギー制限や適度な運動が必要**な方が増えています。ただ、薬の服用を止めてしまうと病気の進行が進む可能性がありますので、病院への定期的な通院と薬の服用は続けてください。

病気が進行して肝硬変の状態に至ってしまった場合には、食事や運動など日常生活の中でもう少しきめ細かい注意が必要になりますので、主治医の先生とよくご相談してください。

原因からみた肝がんの予防

HCVの治療 治癒率98% 治癒後発がんリスクあり

HBVの治療 HBV減らすことができる 男性、高齢、血小板低値、アルブミン低値

禁酒

PBCの治療 ウルソ内服の継続

脂肪肝の治療 7-10%ダイエット PBCに脂肪肝合併あり

ダイエットでの注意点

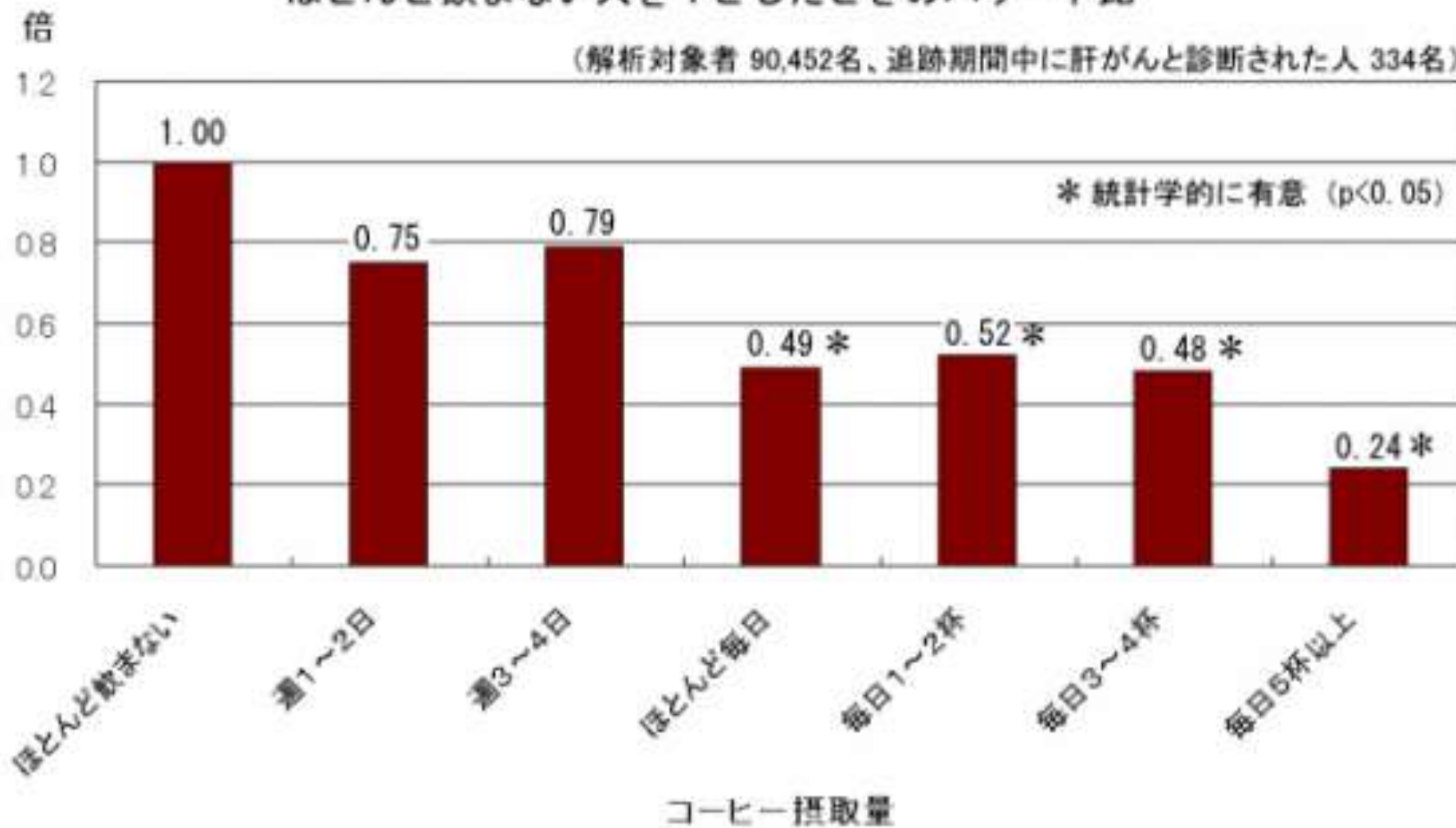
脂肪だけではなく筋肉まで減少してしまう

サルコペニア

コーヒーには肝がん予防効果がありそう

コーヒー摂取量と肝がんの発生率との関連（男女計）
ほとんど飲まない人を1としたときのハザード比

（解析対象者 90,452名、追跡期間中に肝がんと診断された人 334名）



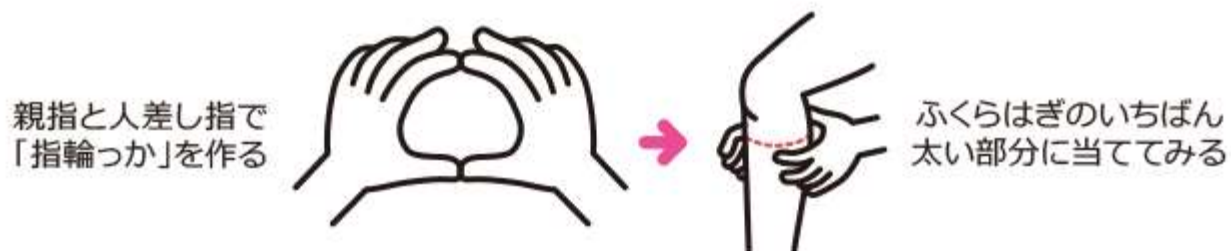


※BIA：バイオインピーダンス法
DXA：2 強度 X 線吸収法

出典：サルコペニアのアルゴリズム (AWGS)
を元に作図

サルコペニアの確認方法（指輪っかテスト）

● 指輪っかテスト



困めない



ちょうど困める



隙間ができる

低い

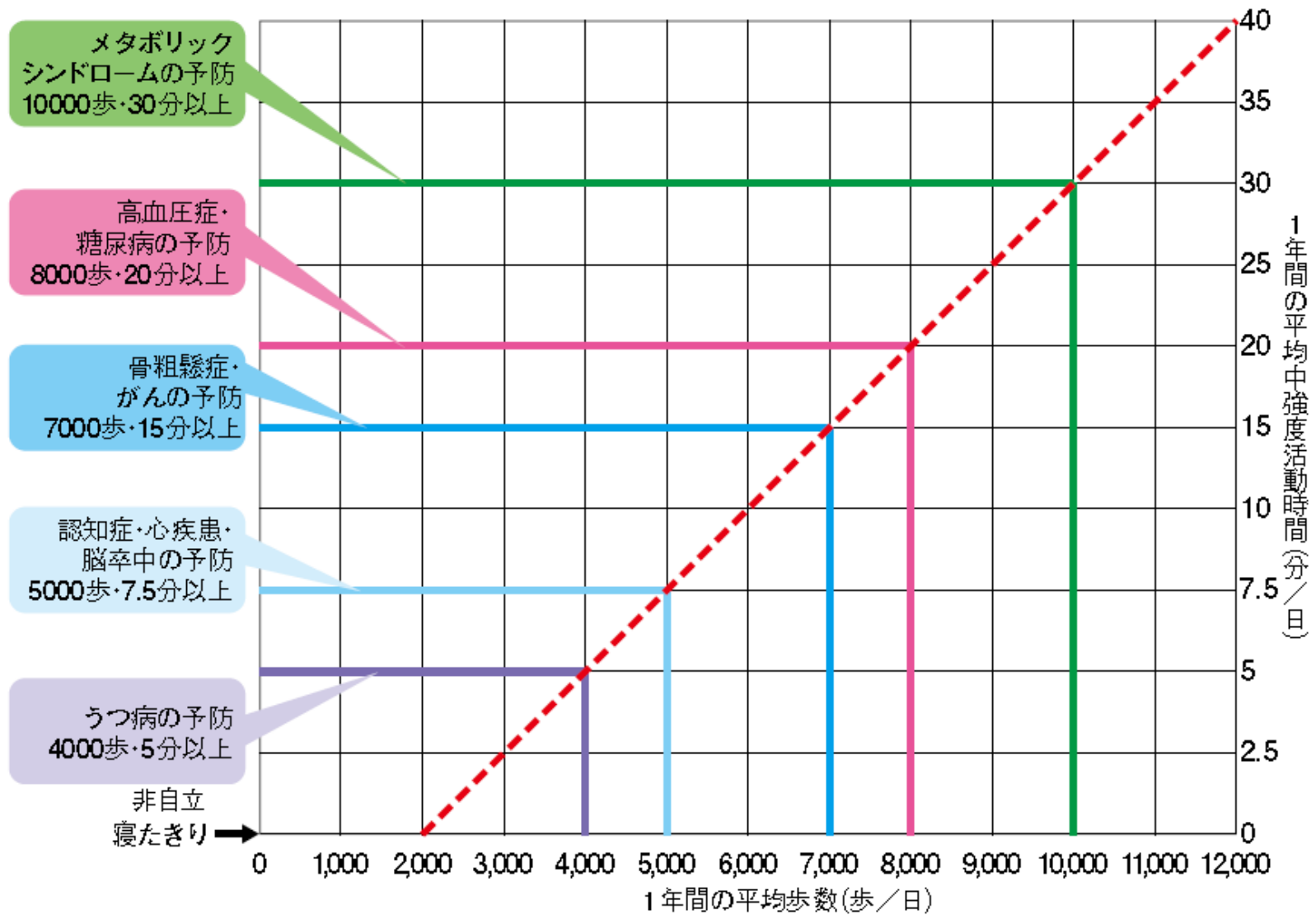
高い

サルコペニアの危険度

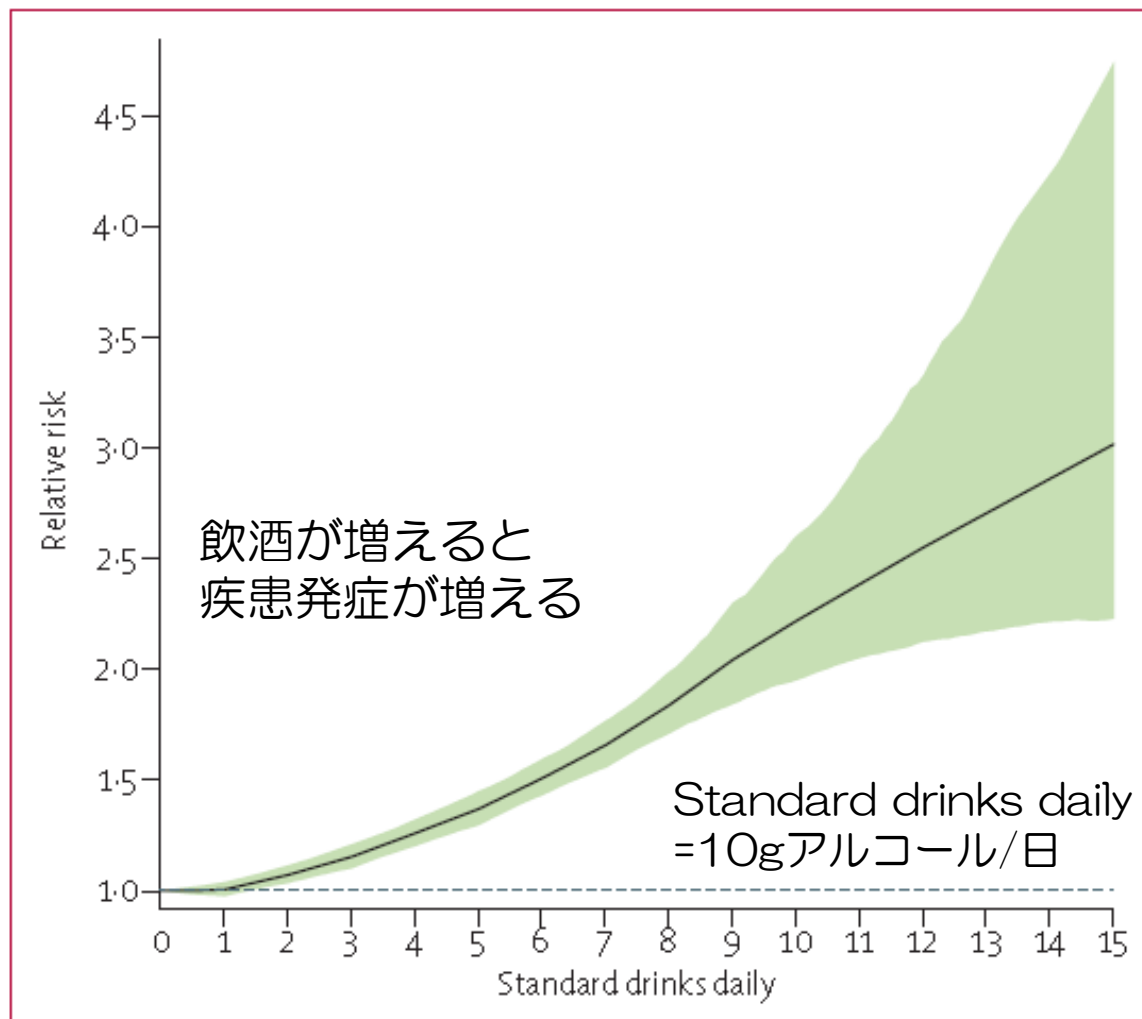
在宅介護のお悩みを栄養で解決！

(図3) 中之条研究のデータから得られた各病気の予防ライン。1日8000歩・中強度活動時間20分の歩行が生活習慣病や認知症を予防し、健康づくりに効果的とされる。(中之条研究より)

■病気の予防ライン (1日平均歩数・中強度の活動時間)

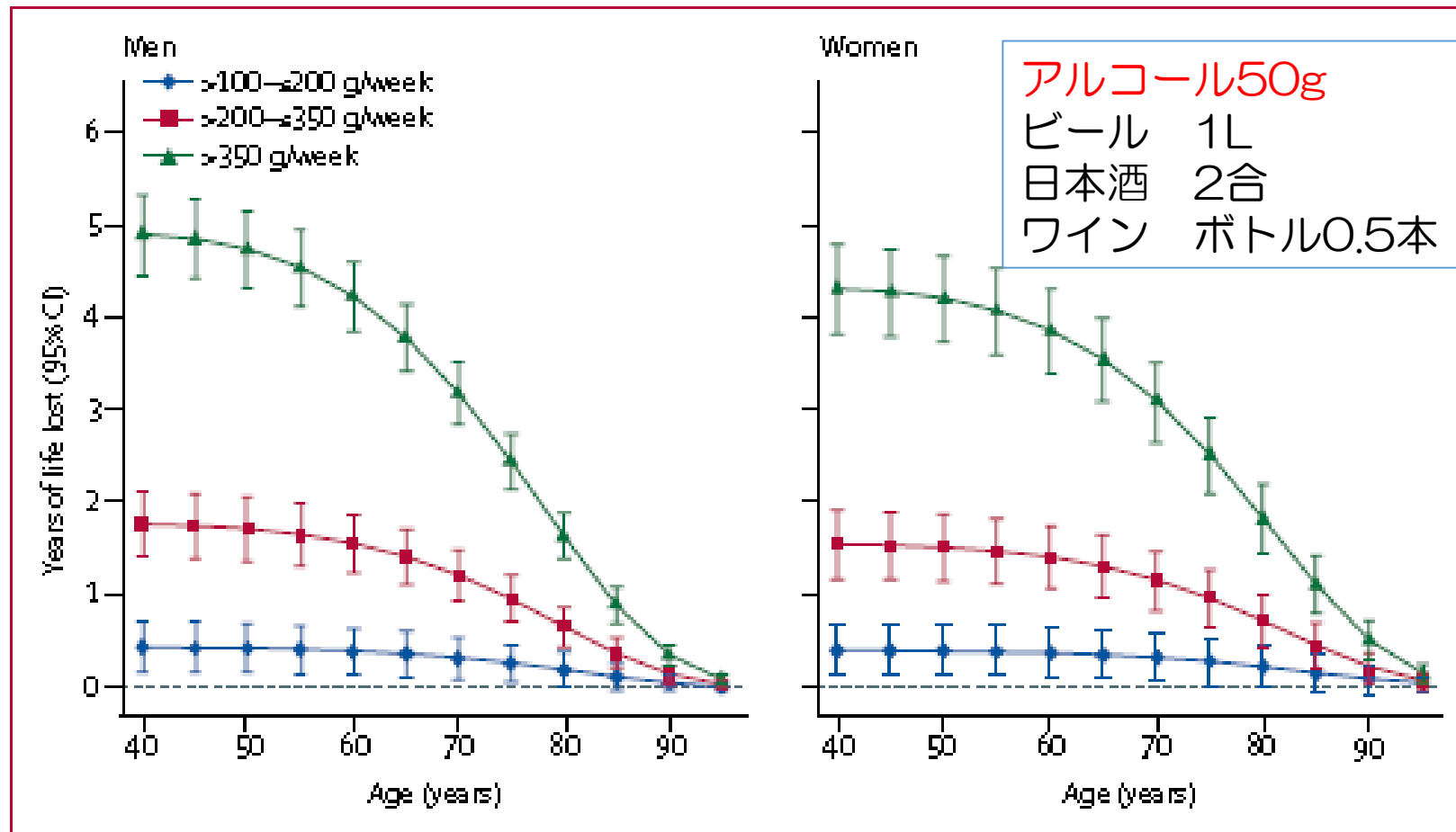


アルコールに適量はあるのか？



アルコールに適量はあるのか？

0-100g (56g) /週のアルコール摂取なら死亡のリスクは増えない



肝がんの予防

PBCの治療を継続する

コーヒーは肝がん予防になる可能性あり

筋肉を落とさないための運動

飲酒はさける

質問

1.食事で食べていいもの、余り食べない方がいいのか。

解説

肝硬変になると塩分制限必要、たんぱく質の量も調整が必要
一般的に肥満に注意しバランスよく食べて、しっかり動く
サルコペニアにならないように注意
禁酒がのぞましい
サプリは中止がのぞましい
コーヒーはよい可能性あり
食事療法は行う際主治医に確認必要

原発性胆汁性胆管炎 (PBC)

PBCとは慢性の肝疾患

原因は不明だが自己免疫の関与

無症候性で進行しない例もある

他の慢性肝疾患同様に肝硬変、肝がんに至る例もある

ウルソデオキシコール酸内服をする

運動をして、アルコールを減らす生活