

# 東京 肝臓のひろば

平成 25 年(2013 年)10 月号 第 196 号

特定非営利活動法人 東京肝臓友の会

〒161-0033 東京都新宿区下落合 3-14-26-1001  
電話 (03) 5982-2150 振替 00120-6-40564  
FAX (03) 5982-2151 口座名 東京肝臓友の会  
<http://www.tokankai.com>



学童疎開のあったころ ～上野駅～ きりえ・佐藤廣士さん

# PBC・AIHの 治療の現状



銭谷先生

東京慈恵会医科大学大学院教授  
総合健診・予防医学センター センター長  
銭谷 幹男 先生

【日時】2013年7月7日(日) 13:00～14:30

【場所】東京都難病相談・支援センター



## はじめに

去る7月7日(日)、東京都難病相談・支援センターで行われたPBC・AIHの講演録を掲載いたします。銭谷先生には、「講演の後、たくさん質問に丁寧に回答いただきました。なお、掲載にあたり銭谷先生にご監修をいただきました。紙面にて厚く御礼申し上げます。

皆さん、こんにちは。ただいまご

として捉えるだけでなく、免疫病態を含めて理解することが重要です。深く物事を考えないとうまくいきません。

紹介いただきました銭谷です。今日の話とは違うのですが、こういう暑いときには熱中症になる方が非常に多いですね。先ほど水分を摂ってくださいというお話がありました。汗からは、水分だけではなく塩分も出ます。お水だけ飲んでみると塩が足りなくなると、血液は薄くなり、喉の渇きを訴えなくなります。結果的に水分摂取不足から脱水になります。水が足りなくて、体を冷やす血液が流れないからオーバーヒートして、熱が出て熱中症になる。汗をかいたら、その分の塩分を補うことも大事です。「汗＝水分」と単純に考えるのはいけません。今日お話をする自己免疫性肝疾患の病気も、簡単に「肝臓の病気」

自己免疫性肝疾患には、自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性肝硬変(PBC)と、最近よく言われる原発性硬化性胆管炎(PSIC)という大きな3つの病気があります。PSICは日本では少ないのであまり話題になっていませんが、非常に難病です。今は、進んでしまうとほぼ移植しか治療方法がありません。これについてもいずれはお話ししなければならぬと思います。患者さんの数ではPBCが一番多くて、次が自己免疫性肝炎です。今日最初にご自己免疫性肝炎のお話をし、次にPBCのお話をしようと思えます。

# 自己免疫性肝炎(AIH)

## (1) 診断

自己免疫性肝炎というのは、皆さんご存じのように、日本では中年女性に起こる原因不明の肝炎です。放っておくとどんどん進んで肝硬変になります。肝硬変が進むとC型肝硬変と一緒に、肝がんになることも多いし、静脈瘤がきたり腹水が溜まるといいういゆる肝不全症状を生じる病態へと進行することとなります。

なぜ起こるのかということについて私たちは研究をしているのですが、いまだにその原因がわかりません。従って、原因を除くという根本的治療ができません。例えば細菌やウイルスが異物として外から入ってくると、本来は体の免疫が働いて排除しますし、抗菌薬、抗ウイルス薬を用いることで原因の排除が可能です。ところが免疫が狂って、自分の細胞に向かってしまうものでは狂った自己の免疫機能を調整する必要があります。リウマチとか膠原病と一緒に、その免疫機能

の失調は複雑な過程をとり、また、その調節を強制的に行うと、元来生命維持に必要な免疫機構を傷害するという危険もあるわけです。

免疫というのは必ず特異性があります。例えばインフルエンザのワクチンを打ったら結核にもかからない、というわけではなく、1つのワクチンは1つの病名のものにしか効きません。免疫の異常が起こると、特定なものだけが壊れます。自己免疫性肝炎というのは、その相手が肝細胞なのです。普通は自分の細胞に向かっては何もしないはずなのに、間違って自分の肝細胞を壊していく。肝細胞が壊れていくときにリンパ球が働くので、自己免疫性肝炎の患者さんの肝生検をしてみると、リンパ球が浸潤して肝臓を壊しています。リンパ球の中には免疫グロブリンを作る形質細胞という免疫担当細胞が非常に多いので、血液中の免疫グロブリンを測ると非常に高いのが特徴となります。

もう一つは、自己免疫性肝炎に特異的とはいえないのですが、自己に反応するため抗核抗体や抗平滑筋抗体という自己抗体がよく出ます。

我が国ではこの片方あるいは両方で診断される方が90%以上です。けれども「抗核抗体が出るから自己免疫性肝炎だ」とはなりません。例えばC型肝炎で肝硬変になって活動性がある人からも抗核抗体は出るし、60歳を過ぎた女性の15~20%は自己抗体が陽性です。頻度が多い特徴的な自己抗体ですが、抗核抗体が出たからといって、自己免疫性肝炎とすぐ診断はできません。

一方の抗平滑筋抗体は、抗核抗体に比べれば自己免疫性肝炎に特徴があります。陽性頻度は抗核抗体に比べて低いので、診断能は落ちます。抗平滑筋抗体が出ていてほかの肝炎の原因がない場合、自己免疫性肝炎がかなり疑われます。免疫の異常なので、リウマチと同じように免疫グロブリンが異常に高くなる特徴もあります。

## (2) ステロイドによる治療

治療は免疫を是正、つまり自己に對して起こっている異常な免疫を抑制することにより行います。一般的には免疫抑制薬を使います。最近では免疫抑制薬にもいろいろ

### ●もくじ

講演「PBC・AIHの治療の現状」..... 2  
 講師：東京慈恵会医科大学大学院 教授 銭谷 幹男 先生  
 ジコメン・メディカル(医療情報)No.17 ..... 8  
 「PBC・AIH交流会」の報告..... 21  
 講演「検査値から肝臓病を学ぼう」..... 25  
 講師：長崎医療センター 臨床研究センター長 八橋 弘 先生

東京肝臓友の会 活動日誌(8月、9月) ..... 39  
 「B型肝炎部会」の報告 ..... 39  
 書籍紹介..... 40  
 「第2回世界・日本肝炎デーフォーラム」参加報告... 42  
 「街頭キャンペーン」のお知らせ..... 42  
 .....  
 情報BOX ..... 43  
 各患者会からの行事案内、講演会・相談会・交流会のご案内

種類があつて、リンパ球のT細胞を抑える薬や特徴的なお薬がいろいろ出ています。しかし自己免疫性肝炎では、細胞を壊すリンパ球も亢進しているし、免疫グロブリンも上がって自己抗体も出るので、いわゆる免疫のT細胞系、B細胞系、要するに細胞性免疫も液性免疫も両方ともおかしくなっています。ですから両方に効く薬がいいということとで、結構副作用があることから使用をためらう方が多いのですが、昔ながらの副腎皮質ステロイドを使います。それは免疫全般に効くからです。

最近の移植などでは、拒絶反応を起こすT細胞だけを抑えればいいので特異的な免疫治療をします。その部分にしか効かないからあまり副作用が起りませんが、自己免疫性肝炎は、免疫の異常が非常に幅広くて特異的な薬だけではなかなか効かないので、免疫全体を抑える副腎皮質ステロイドが一般的には臨床で使われます。非常によく効きます。うまく使うと、あつという間に正常化して非常によくなります。

しかし狂った免疫を是正してい

るだけで、なぜ狂ったかを治しているわけではありませんから薬がやめられません。見かけ上の血液検査は非常によくなるので、あつかも治ったように見えますが、起こった症状を是正しているだけで、免疫異常の本質は治していません。だからなかなか薬は切れません。

我が国では中年女性に多いと言いましたが、副腎皮質ステロイドは副作用があります。にきびが出る、ひげが生えてくる、骨粗鬆症になる、胃潰瘍がでやすい、糖尿病になりやすいとかいろいろ副作用があります。今はこれらが起こるのは前もってわかっていますから、予防ができます。糖尿病になりやすかつたら食事療法をしますし、もともと糖尿病の素質がある人には、糖の吸収を抑える薬を予防的に使う。骨粗鬆症がある場合は、骨塩定量をする。骨が壊れにくくなるために破骨細胞を阻害する薬も出ていますし、カルシウムを適宜補うこともできます。ですからステロイドはうまく使えば非常にいいお薬です。

海外では、1回飲むと肝臓で9割が代謝されるという第2世代のス

テロイドがあります。そのブデソニドという薬は9割が肝臓で代謝されるので肝臓だけに効くのです。肝臓以外への副作用が出なくて非常にいいお薬です。しかし残念ながら保険適用になっていません。ずいぶん前から要望は出していますが、患者さんが少ないから商売にならないのか、なかなか先に進みません。

ブデソニドは非常にいい薬ですが、肝臓の病気がうんと進むと代謝できなくなり、肝臓で9割代謝されるので、初期には使えますが、肝硬変や肝臓の線維化がある方には使えません。進んだときはブデソニドが使えないことが難しいところです。同じステロイド剤で副作用がないからいいと言つても、先ほどの熱中症の話ではありませんが、単純には割り切れません。副作用がなくて肝臓だけに非常に効いても、代謝する肝臓が悪くなると今度は逆に使いにくい。要するに肝臓で代謝されないものが全身にそのまま回ってしまうので、治療効果は出ないし、副作用はかえって出るので、医師のさじ加減や病態の把握が非常に大事な薬です。リウマ

チなどの場合には肝臓が悪くないので非常に使いやすいのですが、肝臓が悪い場合、我が国で使えるようになるかどうかはなかなかわかりません。

### (3) アザチオプリンによる治療

一般的に自己免疫性肝炎は、診断が確定すれば、治療方策は教科書どおりに進みます。副作用を注意しながらきちんとステロイドを使つていけば、異常になった免疫を抑えて必ず経過はよい。きちんと治療できていれば、病気がない方と同じ生命予後が得られることが全国集計で明らかになっています。

ですから簡単だと思つのですが、実は副腎皮質ステロイドの効かない人が少数います。お酒に強い人と弱い人がいるように、外から与えたコレステロール骨格を持つ副腎皮質ステロイドが同じ代謝を受けるわけではありません。薬の代謝が違う人がいるわけです。通常は効くのですが、効かない人がいます。そういう場合には、これも我が国の保険は通っていないのですが、アザチオプリンというお薬を使い

ます。

このアザチオプリンはやはり免疫抑制薬です。副作用として、非常に少ない頻度ですが骨髄抑制と催奇性(奇形を生むこと)があります。

だから妊娠する可能性があるときには使えません。ただし海外では使っています。奇形が生まれたのはネズミの実験だけです。ヒトで奇形のお子さんが生まれた事実は報告されていませんが、それは誰も確認できないことです。「これを使ってみてちょうだい」とは誰も言いませんから永遠に謎です。だから妊娠可能性があるときにはアザチオプリンという薬は我が国では使いません。

もう一つ、骨髄抑制があるので、使って1〜2カ月後に急に白血球が減って扁桃腺が腫れることがあります。非常に少ないです。これがない人は、ステロイドの副作用が強い人には、ステロイドの量を減らしてアザチオプリンをうまく使って治療ができます。保険を通らないのが1つの問題ですが、いろいろ書けばたぶん通していただけると思いますし、そんなに高いお薬ではありません。うまく使うとステロ

イドも減らして治療できるのが現状です。

#### (4) 診断指針の変更

自己免疫性肝炎は、実は診断が難しい。というのは特徴的なマーカーがないからです。自己抗体のうち、抗核抗体はほかの肝疾患でも出ると言いました。多少特異性が高い抗平滑筋抗体も、頻度が高いわけではありませんから診断が難しい。免疫グロブリンが高くなるとも言いましたが、肝硬変の人はみんな免疫グロブリンが高いですからA I Hかどうか分からない。

要するに、既知の原因で、例えばウイルス性肝炎ではないかどうか。あるいは肝炎ウイルス以外のEBウイルスやサイトメガロウイルスやアデノウイルスで肝障害が起こる方もいらつしゃいます。それから薬物性肝障害というのを聞きになったこともあると思います。最近ではサプリメントや食品添加物や防腐剤で肝障害になる方もいらつしゃいます。これらを全部否定しないと自己免疫性肝炎かどうかはわからないので、診断が一番難し

いのです。

しかも最近困ったことに、今まで高いのがA I Hの特徴とされていた免疫グロブリンについて、あまり高くない症例が増えてきています。以前は25グラム以上あったら自己免疫性肝炎と言ったのですが、10年前に2グラムになって、一昨年全国集計したらIgGは2グラムを切っていました。「正常の1倍あったら自己免疫性肝炎を考えましょう」と診断指針がどんどん変わっています。

今年の暮れに厚生労働省の診断指針の変更があります。今までのガンマグロブリンが非常に高く抗核抗体が高いという典型的な診断だけではなくなってきました。つまりガンマグロブリンもあまり高くないし抗核抗体も陰性だけでも、生検したら自己免疫性肝炎のような免疫学的な形質細胞の浸潤を伴う慢性肝炎があり、ほかの薬物性肝炎や肝炎ウイルスの感染が考えられない病態も非常にあることがわかってきました。そこで診断指針を変えます。そうすると、今までは「何だかわからない肝障害」と言われていた人の何%かは実は自

己免疫性肝炎だったかもしれない、ということになります。だから診断数は増えるかもしれません。

#### (5) ウルソによる免疫抑制効果

では、免疫グロブリンも高くなると、自己抗体も出ないという軽い人に免疫抑制薬を使わないといけないのでしょうか。ほかに原因がなくして肝細胞が免疫学的に壊れるのですから、原則的には免疫抑制薬を使うことになると思います。しかし実は非常に軽い、トランスアミンアーゼ(GOT/GPT)がほぼ正常か50〜60ぐらい上がっている人には、PBCで使うウルソ(UDCA)を600ミリグラム使うと、結構よくなると予後もいいのです。これは我が国からだけ発信されています。医療経済的な問題で、海外ではまだ認められていません。

我が国は保険医療で、しかもウルソは非常に安いのですが、海外ではウルソが非常に高くてステロイドが非常に安い。安いステロイドが効くとわかっていのに、わざわざ高い薬を使って検討しようとする海外の人はいないので、わからない