

肝臓疾患分野

原発性胆汁性肝硬変（PBC）

1. 概要

肝内小型胆管の慢性非化膿性破壊性胆管炎（CNSDC）および胆管消失により慢性胆汁うっ滞をきたし、最終的には肝硬変にいたる疾患。中年以降の女性に好発し、血中自己抗体である抗ミトコンドリア抗体（AMA）・抗 pyruvate dehydrogenase（PDH）抗体が高頻度に出現する。

2. 疫学

PBC は中高年の女性に多い疾患で、年間推定発生患者数は 500 人であり、約 50,000-60,000 の患者がいると推定される。近年増加傾向にある。

3. 原因

自己免疫機序が考えられており、免疫複合体あるいは胆管細胞表面抗原に感作された細胞障害性 T リンパ球による胆管障害が想定されているが、未だ詳細は不明。

4. 症状

皮膚掻痒感が自覚症状となる症例（症候性 PBC）が多く、病期が進行すると黄疸や門脈圧亢進症状（食道静脈瘤、腹水、肝性脳症、脾腫）などの肝障害に基づく自他覚症状を呈するようになる。最近では、検診時肝機能検査値の異常をきっかけとしてみつける無症候性 PBC が増えている。

5. 合併症

高脂血症による皮膚黄色腫、脂溶性ビタミン欠乏による骨粗鬆症、低頻度ではあるが肝癌を合併する。

6. 治療法

進行例を除けば、ウルソデオキシコール酸（UDCA）が第 1 選択。UDCA で正常化しない場合ベザフィブラートの併用が有効である場合がある。

7. 研究班

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

肝臓疾患分野

自己免疫性肝炎

1. 概要

中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される。診断にあたっては、肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫疾患の基づく肝障害を除外する。

2. 疫学

好発年齢は50～60歳代であり、男：女＝1：6と女性に多い。
わが国での患者数は約1万人と推定されている。

3. 原因

発症原因は不明であるが、肝細胞障害の発現と持続に自己免疫機序が関与していると想定されている。

4. 症状

初発症状としては、全身倦怠感、食欲不振、黄疸など。自覚症状に乏しく偶然の機会に発見されることもある。

5. 合併症

肝外の自己免疫疾患を合併することも多く、頻度の高いものとして、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、関節リウマチがある。原発性胆汁性肝硬変や原発性硬化性胆管炎を合併することもある。

6. 治療法

免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが奏功することが多い。重症例ではステロイドパルス療法が行われる。劇症肝炎や重症肝炎例では肝移植も考慮する。

7. 研究班

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

肝臓疾患分野

劇症肝炎

1. 概要

劇症肝炎とは、肝炎ウイルス感染、薬物アレルギー、自己免疫性肝炎などが原因で、正常の肝臓に短時間で広汎な壊死が生じ、進行性の黄疸、出血傾向及び精神神経症状（肝性脳症）などの肝不全症状が出現する病態である。「初発症状出現から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎」と定義され、この期間が10日以内の急性型と11日以降の亜急性型に分類される。また、肝性脳症出現までの期間が8～24週の症例は遅発性肝不全（LOHF: late onset hepatic failure）に分類される。研究班は2011年に「急性肝不全」の診断基準を発表した。この基準では「正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの」と定義される。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がⅠ度までの「非昏睡型」と、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。従って、劇症肝炎は「急性肝不全：昏睡型」の中で、成因が組織学的に肝炎像を呈する症例と見なすことができる。

2. 疫学

成人の劇症肝炎の年間発生数は1972年の調査では約3,700人と推定されたが、近年は減少傾向にあり、2005年の調査では約400人と推定されている。なお、厚生労働省の研究班の実施している全国調査では年間100例前後の症例が登録されており、1990年以降の年間発生数はほぼ一定と推定される。一方、LOHFの発生頻度は劇症肝炎の1/10で、年間発生数は約50例と考えられている。

3. 原因

劇症肝炎、LOHFの成因は、ウイルス性、薬物性、自己免疫性、成因不明例と分類される。また、ウイルス性はA、B、C、E型およびその他に分類されるが、この中でB型はさらに急性感染例とキャリア例に分類される。ウイルス性で最も多いのはB型であり、全体の約40%を占めている。急性感染例とキャリア例が5:3の比率で見られる。なお、2004年以降はB型の既往感染例（HBs抗原陰性、HBc抗体ないしHBs抗体が陽性）がリツキシマブ、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制・化学療法を受けた後に、HBVの再活性化を生じて劇症化する症例が報告されるようになっている。薬物性と自己免疫性例は何れも全体の10%程度であり、成因不明例も未だ全体の約30%と多い。

4. 症状

急性肝炎と同様に急性期には消化器症状（悪心、嘔吐、食思不振、心窩部不快感など）、発熱、全身倦怠感などを認める。劇症肝炎では黄疸が持続し、しかも高度であることが多い。昏睡Ⅱ度出現時に見られる症候で最も多いのは黄疸と羽ばたき振戦であり、全国集計では前者は97%、後者は74%で観察される。発熱、肝性口臭、腹水、頻脈及び肝濁音界消失が40～60%、呼吸促迫と下腿浮腫が20～30%で観察される。病型との関連では、腹水、下腿浮腫は急性型に比して亜急性型とLOHFで高率に観察されるのに対して、発熱、頻脈などSIRS（全身性炎症反応症候群：systemic inflammatory response syndrome）に関連する症候は急性型における頻度が高い。

5. 合併症

劇症肝炎、LOHFは高率に全身の合併症を併発し、多臓器不全（MOF：multiple organ failure）に陥る場合もある。合併症ではDICと感染症が約40%で最も多く、腎不全と脳浮腫は約30%、消化管出血は約20%に併発していた。

6. 治療法

急性肝炎重症型と診断された時点で、成因に対する治療と肝庇護療法をできるだけ速やかに実施するのが望ましい。劇症肝炎、LOHFと診断された場合は血漿交換および血液濾過透析を併用した人工肝補助療法を開始する。肝移植適応ガイドライン（日本急性肝不全研究会、1996年）および難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班が作成したスコアシステム（2010年）を用いて初回の予後予測を行い、死亡が予測される場合は生体部分肝移植を考慮する。平成22年以降は、臓器移植法の改正により、脳死肝移植の実施数も増えている。A、B型の急性感染例では、肝壊死進展防止の目的で抗凝固療法を実施する。B型キャリア例ではエンテカビルなどの核酸アナログ製剤を投与するが、その効果出現には数日を要するため、インターフェロンを併用した抗ウイルス療法を実施するのが望ましい。なお、B型急性感染例でも肝壊死が持続している場合や、肝炎ウイルスマーカーからキャリア例との鑑別が困難な症例では、同様に抗ウイルス療法を実施すべきである。一方、自己免疫性や薬物性の症例では副腎皮質ステロイドをパルス投与する。本療法は肝庇護や過剰免疫の抑制の目的でも有用であり、ウイルス性や成因不明例でも実施される場合がある。全身管理および合併症に対する治療も重要である。

7. 研究班

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

肝臓疾患分野

肝内結石症

1. 概要

肝内胆管にビリルビンカルシウム石を主体とする結石を有する疾患。

2. 疫学

肝内結石症は我が国を含めた東アジアに頻度の高い疾患であるが、近年、減少傾向にある。我が国の全胆石症の0.6～1.7%に相当し、全国で約2000人の患者がいると推定される。男女差はなく、中高年者に多い。

3. 原因

発生原因は不明だが、肝内胆管における胆汁うっ滞とそれに伴う細菌感染、環境因子などの関与が推定されている。

4. 症状

結石が胆汁の流れを妨げることにより、腹痛や発熱、黄疸などの症状が出現する。

5. 合併症

繰り返す胆管炎や胆道癌の発生が見られる。また、結石を除去しても再発することが少なくない。

6. 治療法

結石が存在する肝葉の切除や内視鏡による結石除去術が行われる。

7. 研究班

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究