

肝臓疾患分野

自己免疫性肝炎

1. 概要

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH) は、慢性に経過し、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が関与していると考えられる肝炎で、中年以降の女性に好発する。原則的には既知の肝炎ウイルス、アルコール、薬物による肝障害、及び他の自己免疫疾患に基づく肝障害は除外される。また、治療に際し免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏す。最近、急性肝炎様に発症する症例の存在が明らかとなっている。

2. 疫学

発症年齢は 60 歳を中心とする一峰性で、多くは中年以降の発症であるが、最近発症年齢が高齢化している。男女比は約 1 : 6 で女性に多い。

3. 原因

病因は解明されていないが、日本人では 60% の症例で HLA-DR4 陽性、欧米では HLA-DR3 と HLA-DR4 陽性例が多いことから何らかの遺伝的素因が関与していると思われる。また、ウイルス感染 (A 型肝炎ウイルス、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、麻疹ウイルス) や一部の薬剤が発症の誘因として報告されている。

4. 症状

初発症状としては倦怠感が 60% と最も多く、黄疸 (35%)、食思不振 (27%) がこれに次ぐ。またウイルス性慢性肝炎では通常ない関節痛、発熱を初発とするものがそれぞれ約 15% にみられる。また、合併する他の自己免疫疾患による症状を初発症状とするものもある。

5. 合併症

自己免疫疾患あるいは膠原病の合併はおよそ 1/3 の症例でみられ、合併頻度の高いものとしては慢性甲状腺炎 (9% 程度)、シェーグレン症候群 (7% 程度)、関節リウマチ (3% 程度) がある。身体症候としては、他のウイルス性慢性肝炎、肝硬変と異なることはない。

6. 治療法

治療目標は血清トランスアミナーゼ (AST [GOT]、ALT [GPT]) の持続正常化である。第一選択薬はプレドニゾンである。血清トランスアミナーゼと IgG の改善を指標にする。2 年間以上血清トランスアミナーゼと IgG が正常内で推移すればプレドニゾンの中止も検討可能であるが、治療を中止した症例の 80% で再燃がみられ、60% の症例は 1 年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要であり、また低用量のプレドニゾンを維持量として継続する症例が多い。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効であるが、現段階では保険適用がない。アザチオプリン投与時には、血液障害 (汎血球減少、貧血、無顆粒球症、血小板減少)、感染症、肝障害などに注意が必要である。プレドニゾン漸減時や軽度の再燃時には、ウルソデオキシコール酸を併用することで血清トランスアミナーゼの持続正常化を得られる場合がある。急性肝不全 (劇症肝炎・遅発性肝不全) 例ではステロイドパルス療法が行われるが、感染症 (特に、真菌感染) に対する十分な注意が必要である。また、急性肝不全例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。

7. 研究班

難治性の肝・胆道疾患調査研究班

肝臓疾患分野

原発性胆汁性肝硬変

1. 概要

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) は慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じ、最終的には肝硬変から肝不全を呈する。中年以後の女性に多い。近年では臨床症状も全くみられない無症候性 PBC の症例が多く、このような症例は長年無症状で経過し予後もよい。事実、病名には「肝硬変」とあるが、PBC と診断された症例の大多数は実際には肝硬変まで進行していない。このため海外では病名の変更が議論されている。

2. 疫学

中高年の女性に多い疾患で、年間推定発生患者数は 500 人、全国で約 50,000~60,000 人の患者がいると推定される。近年増加傾向にある。

3. 原因

発症の原因はまだ不明であるが、自己抗体の一つである抗ミトコンドリア抗体 (Anti-mitochondrial antibodies: AMA) が特異的かつ高率に陽性化し、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の関与が考えられている。また、PBC を多発する家系が存在し、発症に遺伝的因子が関連していると考えられる。

4. 症状

病初期は長期間無症状であるが、中期・後期になると本疾患に特徴的である胆汁うっ滞に基づく皮膚そう痒感が出現してくる。無症候性 PBC では合併した自己免疫性疾患の病態・症状が表面に出ていることも多い。特徴的な身体所見として、そう痒感に伴う掻き疵や高脂血症に伴う眼瞼黄色腫がみられる症例もある。肝臓は初期に腫大していることが多く、進行すれば、萎縮し、黄疸と共に、胃食道静脈瘤や腹水など、肝硬変に伴う症状が現れる。門脈圧亢進症を来しやすく、胃食道静脈瘤は肝硬変に至る前に出現することがある。

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がみられる。またシェーグレン症候群や関節リウマチ、慢性甲状腺炎など他の自己免疫疾患を合併することも少なくない。進行した場合には肝癌を合併することもある。

6. 治療法

確立した根治的治療法はないため対症療法にとどまるが、病期・病態に応じた対策が必要である。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) が現在第 1 選択薬とされており、初期から投与される。90%の症例では胆道系酵素の低下がみられるが、進行した症例では効果が期待できない。UDCA とともに、高脂血症薬のひとつであるベザフィブラートも有効であり、頻用されているが、本症に対しての保険適用はない。PBC-AIH オーバーラップ症候群で肝炎の病態が強い場合は副腎皮質ホルモンが併用される。症候性 PBC では、胆汁うっ滞に基づく症状、特にそう痒、高脂血症とビタミン D の吸収障害による骨粗鬆症に対する治療が必要である。肝硬変に進展した場合は、腹水、肝性脳症等の合併症に対する対応が必要となる。病期が進むと肝移植の適応となる。移植成績は、5年で約 80%と優れている。脳死移植が少ない我が国では既に生体部分肝移植が定着しており、移植成績も欧米の脳死肝移植例と同様に良好である。

7. 研究班

難治性の肝・胆道疾患調査研究班

肝臓疾患分野

原発性硬化性胆管炎

1. 概要

原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) は肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の慢性炎症疾患である。胆管炎、AIDS の胆管障害、胆管悪性腫瘍 (PSC 診断後および早期癌は例外)、胆道の手術や外傷、総胆管結石、先天性胆道異常、腐食性硬化性胆管炎、胆管の虚血性狭窄、floxuridine 動注による胆管障害や狭窄に伴うものは2次性硬化性胆管炎として除外される。また、自己免疫性膵炎に伴うものを含めて、IgG4 関連硬化性胆管炎も除外される。

2. 疫学

2012 年の全国アンケート調査によれば、頻度は男性にやや多く、発症年齢は 20 歳と 60 歳代の 2 峰性である。肝内肝外胆管両方の罹患例が多く、潰瘍性大腸炎の合併を 34%に、胆管癌の合併を 7.3%に認めた。

3. 原因

自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変と同様に免疫学的異常によると考えられているが、詳細は不明である。炎症性腸疾患の合併が多いことから、腸内細菌叢異常と病因との関連が示唆されている。

4. 症状

全国調査によれば、黄疸が 28%に、掻痒感が 16%に認められている。

5. 合併症

潰瘍性大腸炎やクローン病など炎症性腸疾患の合併がことに若年発症の症例で多い。診断時、また経過中に胆管癌を合併することがある。

6. 治療法

ウルソデオキシコール酸やベザフィブラートは ALP や γ -GTP 値を低下させるが、予後を改善するかについては不明である。局所的狭窄に対するバルーン拡張や一時的なドレナージなどの内視鏡的治療が有用のこともある。進行例では、肝移植が唯一の救命法であり、生体部分肝移植が行われる。脳死肝移植が少ない本邦では生体肝移植が主に行われているが、生体肝移植後に PSC の再発率が高い可能性がわが国から報告されている。

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

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、正常の肝臓に短期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。わが国では、「初発症状出現から8週以内にプロトロン時間が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。

先行する慢性肝疾患が認められる症例は劇症肝炎から除外するが、B型肝炎ウイルス（HBV）の無症候性キャリアが急性増悪した場合はこれに含めている。また、リンパ球浸潤などの肝炎像が見られる疾患に限定しており、薬物中毒、術後肝障害、急性妊娠脂肪肝など肝炎像の認められない場合は劇症肝炎から除外している。正常の肝臓に障害が生じて、8週以内にプロトロン時間 INR が1.5以上となる症例は「急性肝不全」と診断するが、劇症肝炎は「急性肝不全」の「昏睡型」で、その成因から肝炎像を呈すると考えられ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50例と考えられている。

3. 原因

2010～12年の発症例に関する全国調査では、ウイルス性は全体の39%を占めており、病型別では急性型の48%、亜急性型の29%であった。ウイルス性はB型が最も多く、急性感染例とキャリア例の比は約6:5であった。急性型では急性感染例が25%、亜急性型ではキャリア例が19%を占めており、B型キャリア例の54%は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎であり、既往感染者からの発症（*de novo* B型肝炎）がその58%を占めていた。

ウイルス性以外では、薬物性が14%、自己免疫性が8%、成因不明が34%を占めていた。薬物性は急性型、亜急性型のいずれの病型でもみられたが、自己免疫性は亜急性型が多かった。

4. 症状

劇症肝炎では、肝性脳症を除くと特徴的な臨床症状はない。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。一般に急性肝炎では黄疸が出現するとこれらの臨床症状は軽快することが多いが、劇症肝炎では強い臨床症状が持続することが多い。

5. 合併症

劇症肝炎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。合併症では感染症、腎不全およびDICが約40%で最も多く、脳浮腫が約20%、消化管出血は約15%に併発していた。

6. 治療法

劇症肝炎の治療で最も重要なのは、成因に対する治療と肝庇護療法によって肝壊死の進展を阻止することである。このため1次医療機関と肝臓専門医の病診連携が重要で、急性肝炎重症型と診断された症例は、専門機関へ移送して可及的速やかに治療を開始すべきである。昏睡 II 度以上の肝性脳症を併発して劇症肝炎と診断された場合は、血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法を開始する。また、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リングシステムおよび埼玉医科大学が開発したデータマイニングのシステムを用いて予後予測を行い、死亡と予測された場合に肝移植を実施する。

成因に基づいた治療法と肝庇護療法は可及的早期から実施するのが望ましい。末梢血血小板数が減少している症例では、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、テノホビルなどの核酸アナログ製剤を投与するが、その効果発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する場合や、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短期間大量に投与する（ステロイドパルス療法）。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。

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

特発性門脈圧亢進症

1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃腸症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、門脈血栓などの症候を示す。

2. 疫学

厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査の結果では、都会に比し農村地域にやや多い傾向がみられる。また、食生活では、欧米型より日本型の場合にやや多発傾向がある。男女比は約1:3、発症のピークは40~50歳代で、平均年齢は49.4歳（男性41.7歳、女性51.9歳）である。

3. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス）との関連についてはPCR法を用いた最近の詳細な検討の結果否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。特発性門脈圧亢進症においてはT細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。また、本症患者の末梢血リンパ球及び脾臓細胞で、 $V\beta 9$ T細胞レセプター（TCR）をもつT細胞が有意に増加していることが報告されている。また、 $V\beta 9$ 陽性T細胞を直接活性化するスーパー抗原が存在することが最近分かってきており、本症病因の解明に期待が持たれている。さらに、本症患者の血清中のCTGF（connective tissue growth factor）値が高値を示すことが報告されており、本症の病因として注目されている。

4. 症状

門脈圧が上昇すると、脾臓が大きくなり腹水がたまることがある。さらに、門脈圧の上昇により門脈血の一部が肝臓に向かわずに他の方向に逃げるようになる。このようにしてできた新しい血液の流通経路を側副血行路と総称する。この側副血行路のために腹壁の静脈が怒張し、食道や胃に静脈瘤が高頻度に生じる。脾臓が大きくなると脾機能亢進という状態になり、貧血をきたすようになる。血小板も低下し、出血した時に血液が止まりにくくなる。また、静脈瘤の圧が上昇すると、静脈の血管がその圧に耐えきれなくなり、破裂・出血し、吐血・下血等の症状が出現する。

5. 合併症

門脈圧亢進症に伴う食道・胃静脈瘤、脾機能亢進による血球減少が主な合併症である。

6. 治療法

特発性門脈圧亢進症の治療対象は、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤と異所性静脈瘤、脾機能亢進に伴う汎血球減少症である。

I. 食道静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、内視鏡的静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。

2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術、ないしはその併用療法を考慮する。

3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、または予防手術、ないしはその併用療法を考慮する。

4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術（ハッサブ手術）」を考慮する。

II. 胃静脈瘤に対しては

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、第 I 項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。

2. 孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合はバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（B-RT0）などの血管内治療や緊急手術も考慮する。

3. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、B-RT0 などの血管内治療、または待期手術（ハッサブ手術）を考慮する。

4. 未出血の症例では、胃内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、血管内治療、または予防手術を考慮する。

5. 手術方法としては「脾摘術および胃上部の血行遮断術（ハッサブ手術）」を考慮する。

III. 異所性静脈瘤に対しては

1. 異所性静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は血管内治療や緊急手術を考慮する。

2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、血管内治療、または待期手術を考慮する。

3. 未出血の症例では、内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、血管内治療、または予防手術を考慮する。

IV. 脾腫・脾機能亢進症に対して

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球 3,000 以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか 1 項目）で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分的脾動脈塞栓術ないし脾摘術を考慮する。

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

バッド・キアリ症候群

1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。

我が国では、肝部下大静脈の閉塞、特に膜様の閉塞による発症例が多い。原因の明らかでない一次性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな二次性バッド・キアリ症候群とがある。二次性バッド・キアリ症候群の原因としては、肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。肝静脈のみの閉塞例はキアリ病とも称されるが、肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる疾患とは区別される。

2. 疫学

本症の病因は明らかでない例が66%と多く、我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では85%と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例はアジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。

3. 原因

本症の発生は広岡のアランティウス静脈管の異常をもとに発症するとする先天的血管形成異常説が考えられてきた。最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患を有することが多く、70%と報告するものもある。基礎疾患としては、血液疾患（真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髓線維症）、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎（ベーチェット病、全身性エリテマトーデス）、血液凝固異常などの血栓を生じやすい疾患に多い。

4. 症状・合併症

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄による症状、及び門脈圧亢進による症状

5. 治療法

肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄による症状、及び門脈圧亢進による症状を改善することが治療目標となる。また、門脈圧亢進による症状が主である症例に対しては食道胃静脈瘤に対する治療を行う。進行例では肝移植の適応となる。

6. 研究班

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班