

# 肝臓病教室ニュース

茨城県肝疾患診療連携拠点病院 東京医大茨城医療センター



## 第 33 回肝臓病教室を開催しました

肝臓病教室で取り上げたテーマについて、教室での内容や質問に対する回答を掲載しています。

コロナウイルス感染の影響で、WEB (YouTube 動画講義)開催が続いていましたが、8月20日(土)感染予防対策を万全にとり、事前登録による会場参加での教室開催を試みました。第33回の肝臓病教室は、参加できない方のために、後日9月1日～9月12日期间限定で、YouTube 動画配信も行いました。今後の開催方法も創意工夫し、多くの方に参加して頂けるように検討していきたいと考えています。

今回のテーマは、「**自己免疫性肝疾患とその治療**」でした。当センター消化器内科 教授 池上 正 先生より「**自己免疫性肝疾患を学ぼう**」、薬剤部 薬剤師 鈴木 一志 先生より「**ステロイドと上手に付き合う方法**」について講演して頂きました。池上先生のお話は、**自己免疫性肝炎だけでなく、原発性胆汁性胆管炎や原発性硬化性胆管炎**についてもお話をして頂きました。また、鈴木先生のお話は、**ステロイドの特徴や注意すべき副作用症状、飲み方の注意など**についてお話をして頂きました。

自身の身体免疫が、肝炎の病気を発生させてしまうこと、その治療はステロイド剤が有効であ

るが、飲み方を間違えると病状悪化や他の病気の発症に繋がることなどがわかりましたね。

正しい知識を持つことで、有効な治療経過に繋がれることも理解できたと思います。

難しい病気でも、諦めずに私達と一緒に治療に向き合っていきましょう！！

肝臓病教室の内容から、今後の治療や日常生活について、参考にさせていただければと思います。

肝疾患相談支援センター 担当: 會田美恵子

第33回肝臓病教室のテーマは

「**自己免疫性肝疾患とその治療**」でした。

「**自己免疫性肝疾患を学ぼう**」

東京医科大学茨城医療センター消化器内科  
教授 池上 正

免疫というのは、細菌やウイルスに対する防御反応です。自己と非自己を識別して、非自己であるものに対して攻撃をしてこれを排除していく仕組みとも言えます。がん細胞について

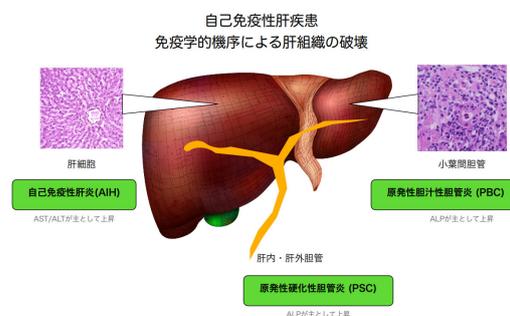
も、自己の細胞とは異なるので、これを排除する(=がん免疫といいます)仕組みがあり、このシステムを活性化させることでがん治療を行う免疫チェックポイント阻害剤の使用がさまざまな種類のがんに対して一般的に行われています。

自己と非自己の識別は巧妙な仕掛けで調節されていますが、何かしらの原因でこれが狂ってしまうことがあり、この場合免疫機構が暴走して、自己の細胞に対しても攻撃を始めてしまう状態があり、これを自己免疫と呼んでいます。自己免疫が原因で起こる病気の代表例は関節リウマチなどの膠原病ですが、肺に起こる特異性間質性肺炎や、潰瘍性大腸炎などのような炎症性腸疾患などもよく知られています。体の隅々まで免疫機構は存在するので、全身のあらゆる臓器が攻撃の対象となる可能性があります。なぜ自己免疫が起こるのか、またなぜ特定の臓器のみが攻撃対象となるのかわかっていない部分もまだまだ多く、治療法としては免疫抑制といって免疫力を低下させて免疫の暴走を止めるのが一般的です。

肝臓や胆管に免疫学的な機序で破壊が起こるのが今日のテーマの自己免疫性肝疾患ですが、肝細胞が主たる標的となる自己免疫性肝炎、肝小葉間の胆管(顕微鏡でないと見えないレベルの胆管ですね)が標的となる原発性胆汁性胆管炎、肝内・肝外の胆管が標的となる原発性硬化性胆管の3つが知られています。一つずつ説明していきましょう。

**自己免疫性肝炎 (Autoimmune-Hepatitis: AIH)** は中年以降の女性に起こることが多い病気で、肝細胞が主たる攻撃の標的になり破壊されます。肝細胞に含まれている AST や ALT が血液中に増加します。また、疾患特異的なマーカーとして、抗核抗体が陽性であることや、

抗体成分である免疫グロブリンのうち IgG が増加することが知られています。症状は特徴的なものではなく、倦怠感などが発見の契機になることがあります。ほとんどの患者さんは健康診断などで肝機能異常を指摘され受診し、発見されることが多いと思います。近年急性に発症し、肝不全を起こすようなパターンの自己免疫性肝炎の報告が増えており、この場合には上記のマーカーなどの増加は見られないことも多く、診断に悩むことが多いのが実際です。治療としては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤を使用するのが一般的で、よく反応しますが、適切な治療が行われないと比較的早期に肝硬変・肝不全に至ることがあり注意が必要です。一方適切な治療が行われた場合の生命予後は、自己免疫性肝炎のない一般の日本人のものと変わらないという報告がされています (Yoshizawa K. Hepatology 2012)。副腎皮質ホルモンや免疫抑制剤を長期にわたって使用することがほとんどであり、これは中止後の再燃により予後が悪化することが知られているからです。副腎皮質ホルモンは安全性の高い薬ですが、特徴的な副作用が知られており、これをマネジメントしながら治療を継続する必要があります。薬剤師の鈴木さんの講演内容も参考になさってください。



**原発性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary Cholangitis: PBC)**は肝組織内の肝小葉間にある胆管が自己免疫の標的になる疾患と考えられています。胆管が破壊されることで胆汁が流れなくなることが多く、胆管細胞に多く含まれる ALP や  $\gamma$  GTP の値が高くなることが特徴的です。疾患特異的なマーカーとして抗ミトコンドリア抗体が陽性になることが知られています。症状はないことも多いのですが、かゆみを訴えてくる患者さんがいます。ほとんどの場合、検査結果の異常のみで受診し診断されることが多く、無症候性 PBC と言われています。治療は、胆汁の流れを改善し、刺激性の強い胆汁成分を中和する作用のあるウルソデオキシコール酸を内服します。この薬剤を使用して ALP や  $\gamma$  GTP を正常化し続けることが可能な患者さんの生命予後は一般集団と変わりはありませんが、一方、放置すると肝硬変に至ることがあります。また、ウルソデオキシコール酸は副作用の少ない薬ですが、時々吐き気や下痢などが理由で内服できない患者さんがおります。また内服しているにもかかわらず反応が鈍い方もいて、そのような患者さんにはフィブрат系薬剤という、もともと中性脂肪の値を下げるために開発された薬剤を使用してもらうこともあります。この病気も自己免疫性肝炎と同様、他の自己免疫性疾患を合併していることが多く、よく知られるものとして慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群などがあります。

**原発性硬化性胆管炎 (Primary Sclerosing Cholangitis: PSC)**は今日お話した3つの自己免疫性肝疾患の中では頻度は低いのですが、やや厄介です。病変は肝臓の内外のやや太い胆管が障害を受け、線維性の狭窄を起こす病気です。思春期から 20 歳代までの若年者と、60 歳代に発症頻度のピークがふたつあ

り、特に若い患者さんでは炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎やクローン病)の合併が多いことが知られています。他の二つの病気のように血液検査である程度判断できる特異的なマーカーはなく、MRI や内視鏡による胆道造影などの画像検査が診断の決め手になります。胆管の狭窄があることから、その末梢に胆管炎を起しやすく、発熱や腹痛を繰り返すことがあります。胆管炎を起しやすい箇所が明らかな場合は、胆道内視鏡によるステント留置などが行われますが、複数箇所が狭窄していることも多く、またステントのメンテナンスの問題もあり、なかなかこの方法で解決できないことが多いです。繰り返す胆管炎の結果肝臓の働きが低下し、肝不全に至った場合の治療選択肢は肝移植になりますが、移植後再発の問題が指摘されています。通常はウルソデオキシコール酸が投与されたりすることが多く、肝機能データを改善することが知られていますが、長期的な予後を改善するかどうかについては定まった見解はありません。

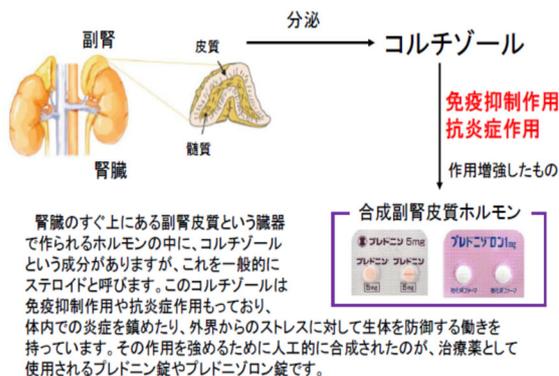
これらの疾患の診断は肝生検などの専門的な検査法が必要となることも多く、また治療の方針決定も診断の結果で異なってきますので、きちんとした診断をつけるためにも、肝臓専門医への受診をぜひお勧めします。また、これらの疾患はいわゆる難病(特定疾患)に指定されており、症状の強い方や経済的負担の大きい方については、申請の上難病指定を受け経済的負担を軽減する方法があります。詳しくは肝炎医療コーディネーターにお問い合わせください。



## 「ステロイドと上手につき合う方法」

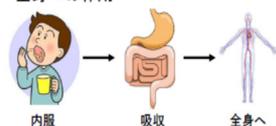
薬剤部 薬剤師 鈴木 一志

### 【 ステロイドって何ですか？ 】



### 【ステロイド内服薬の特徴】

全身への作用



作用が多い

- ・免疫抑制作用
  - ・抗炎症作用
  - ・胃酸分泌促進
  - ・脂肪代謝
  - ・骨・カルシウムの代謝
  - ・中枢神経直接作用
- 期待する効果
- 副作用

内服したプレドニン錠は、胃で攪拌されて主に小腸で吸収されます。血流に乗り全身の細胞に運ばれるので、全身の組織に作用します。ステロイド薬は副腎皮質より分泌されるホルモンとほぼ同一なので、様々な生理作用を示します。免疫を抑えることで、肝臓の炎症を鎮める作用が期待できますが、同時に副作用が問題になるので、それに対して策を講じる必要があります。

### 【 注意すべき副作用 】

自己免疫性肝炎の鎮静化をうまくコントロールするには、ステロイド薬の継続的な服用が必要です。長期に渡るステロイド薬の服用では、副作用の出現が問題となります。ステロイドと

の上手な付き合い方とは、ステロイドによる副作用の症状や特徴を知ること、副作用出現の予防や対策を講じられるように準備をしておくことです。

### 《 易感染症 》

ステロイドには免疫を抑える作用があるので、外界から侵入してくる細菌やウイルスに対する抵抗力が低下しています。用量依存的に感染にかかるとリスクが高まりますが、プレドニン 10 mg/日未満になると感染症発症率は増加しないといわれています。対策としては手洗いうがい、マスク着用などの基本的な感染症対策を徹底すること。プレドニンの量が多いうちは人が多い場所に極力行かないこと。抗菌薬としてST 合剤(バクタ)を服用することで感染症を予防していきます。合剤(バクタ)を服用することで感染症を予防していきます。

### 《 消化性潰瘍 》

ステロイドには胃酸分泌を亢進、胃粘膜の分泌抑制作用があるため、胃に対する負担が大きくなります。NSAIDs 併用により消化性潰瘍のリスクが高まるのでロキソニンやボルタレンを服用している方は注意が必要です。消化性潰瘍のリスクが高い方には併用薬として胃酸分泌を抑える薬(ランソプラゾール)や粘液を分泌させる薬(レバミピド)の服用が必要になります。

### 《 骨粗鬆症 》

ステロイドには腸からの食事由来のカルシウムの吸収を抑制する作用と骨形成に関わる骨芽細胞の働きを抑える作用があります。それに

より骨が脆くなり骨折の危険度が上昇します。対策としては定期的に骨密度を測定すること、カルシウムを多く含む食品を摂取すること、適度な運動を心掛けることです。治療薬は骨密度を増やす薬剤としてビスホスホネート製剤(ボナロン®錠)、活性型ビタミンD3製剤(アルファロール®カプセル)などがあります。

### 《 高血糖 》

ステロイドには血糖を下げるホルモンであるインスリンの分泌を抑える作用、インスリンを効きにくくする作用があります。糖尿病の治療中の方や以前に高血糖の指摘を受けた方は、高頻度で血糖コントロールが不良になります。朝の空腹時血糖は正常ですが、夕から寝る前にかけて血糖値が上昇する傾向があります。対策としては適切な食生活や運動習慣を実践すること、場合によっては血糖降下薬の内服やインスリン治療が導入されるケースがあります。

### 【 自己判断での中止はダメ！ 】

### 《 病態の再燃 》

ステロイドの使用により病態が安定しています。副作用が出てしまったから、体調が良くなったからとの理由で勝手に内服を中止してしまうと、病状が悪化してしまいます。漸減できていたステロイドを増量して、治療を再開することになるので、自己判断で中止しないようにしましょう。

### 《 ステロイド離脱症候群 》

ステロイドを継続的に服用していると副腎皮質からのコルチゾールの分泌が低下してしまいます。この状態でステロイド薬の服用を止め

てしまうと、体内のコルチゾール量が減ってしまい、倦怠感、発熱、低血圧、低血糖、食欲不振などの症状が出現してしまいます。場合によっては、命に関わる状況にもなりますので、指示通りに服用を続けていくようにしましょう。

### 【 Q&Aコーナー 】

**Q1: 自己免疫性疾患ということで、コロナワクチンや予防接種(インフルエンザ)などは心配しないで受けても問題ないですか？**

**A1:** 自己免疫性肝炎の方で、免疫抑制剤やステロイドを多く使用している方は、抗体ができないのではないかと問題があります。基本的には、プレドニン(一般名プレドニゾロン)10 mg程度であれば、ワクチン接種しても抗体が作られると考えられています。また、自己免疫性肝炎の患者さんがワクチン接種により副反応が強くなった、という報告はなく、基本的には、できる範囲でワクチン接種していただいた方が良いと思います。(池上先生)

**Q2: ステロイド剤を服用した場合、一生飲み続けるようになりますか。**

**A2:** プレドニン 2.5 mg位をずっと飲んでいてもいます。免疫抑制の意味で言うと、1 mg、2 mgで本当に効果があるのか疑問に感じる方もいるかもしれませんが、実際には薬を切ると数年してから数値が動く方がおります。自己免疫性肝炎のコントロールが出来なくなり肝不全や肝硬変に進んでいくほうが心配ですので、継続して服用していただいた方が良いと思います。プレドニン 2.5 mg位の量では、副作用のレベルとしてはかなり減ってきますが、それでも長

期投与により骨密度の低下や、筋肉量の減少などの問題があり、特に高齢の方の場合は注意を払う必要があると思います。上記の副作用の問題などもあり、プレドニンの量を徐々に減らしてアザチオプリンを用いることがあります。副作用のコントロールができない患者さんや、長期のプレドニン服用によるデメリットが大きい患者さんに対して使用しています。(池上先生)

**Q3: 糖尿病もあり、薬を服用している場合、講義の中でロキソニンとかアセトアミノフェンの話がでていたが、服用しすぎると腎臓に負担がかかってしまうのでしょうか。**

**A3:** ロキソニンに関しては、腎臓の機能を低下させることがあります。毎日継続的に使用していると、腎臓の機能を低下させてしまうことになるので、痛みがあるときにだけ限定的に使うというような対応が必要になってきます。アセトアミノフェンに関しては、腎臓への負担はかからないと言われています。腎臓低下のある方などは、アセトアミノフェンを痛み止めとして使っていることが多いです。(鈴木先生)

**Q4: 自己免疫性肝炎の検査について知りたい。**

**A4:** 血液検査で肝機能の状態、AST/ALTがコントロールできているかどうかを見ていると思います。また、年に1回くらいは、画像検査(エコー検査等)や年齢が増してきたら骨密度の検査をされた方が良いと思います。自己免疫性肝炎はB型・C型肝炎と違って、肝臓がんの発生率は低いとわかっていますが、0ではないためスクリーニングしていく必要があります。基本的

には、データが安定しているかを定期的に専門医に診て頂く形で良いと思います。(池上先生)

**Q5: 自己免疫性肝炎で薬や漢方薬などを使う時に注意することはありますか。**

**A5:** 特にこの薬で悪いということはありません。病状があり漢方薬を使う時もあると思います。主治医と相談して薬を使うのであれば構いません。友人からの勧めなどで服用するサプリメントなどは、時々肝障害が起きることがあります。肝臓が悪いと診断された患者さんは、病気の先が見えないので、色々な物を試したくなるのもわかります。しかし、普通の方よりも肝臓での薬物代謝が悪いので、トライすることは控えて欲しいです。特に漢方薬については、安全性が高いと思っている方が多いと思いますが、それなりに薬物性肝障害の発生が知られており、使用する時は主治医に相談することが必要です。(池上先生)

**Q6: 最近の自己免疫性肝炎に関する治験で希望が持てる新しい薬の話はありますか。**

**A6:** 原発性硬化性胆管炎(PSC)に関しては特効がないこともあって、世界的にも治験が進んでいますが、まだ決め手になる薬剤はなさそうです。(池上先生)

薬に関しては、色々情報不足で服用に至らないことも起こり得る為、分からない場合は、かかりつけ医や普段利用している調剤薬局、入院中であれば薬剤師に聞いて頂ければと思います。

(鈴木先生)

## 第 34 回 肝臓病教室について

第 34 回肝臓病教室も感染対策を十分にとり、**ライブ開催**を予定しています。また、教室の様様を**後日 YouTube 配信**いたします。

(令和5年4月8日(土)～17日(月))

開催日:令和5年3月18日(土) 13:30～

**事前登録が必要**となります。

開催の詳細については**ホームページ**または**院内の掲示**でご確認下さい。

第 34 回目教室のテーマは

～ **肝細胞がんの薬物療法** ～

「変わった！肝細胞がんの薬物療法」 講師:消化器内科 教授池上 正 先生と「**外来通院で薬物療法を続けるために**」 講師:外来化学療法センター看護師 戸田 香織 先生です。

ご不明な点については、下記までご連絡ください。

東京医科大学茨城医療センター

総務課 担当 若松

電話:代表(029)-887-1161



肝臓病教室は、患者さんやそのご家族だけでなく、**どなたでも**肝臓病についての理解を深めていただくことを目的として開催しています。また、肝臓病診療に関わるさまざまな医療スタッフや地域肝炎医療コーディネーターとのコミュニケーションの場と考えています。

**みなさん、是非ご参加ください**

肝疾患に関するご相談を対応させていただきます。

どなたでもご利用いただけます。

直接来院していただくか、お電話でご相談ください。

ご相談は、**無料**です。

受付時間:平日(月～金) 10:00～16:00

(土・日曜日、祝日などの休診日を除く)

問い合わせ先: **029-887-1222**

東京医科大学茨城医療センター

総合相談支援センター肝疾患相談窓口

