

薬物治療

自己免疫性肝炎

原発性胆汁性肝硬変

県立加古川医療センター 薬剤部

自己免疫性肝炎の薬物治療

副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤)

免疫抑制剤

ウルソ



副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤)

- 副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤) **プレドニン(プレドニゾロン)** (飲み薬)の投与が第一選択である。
- 人の身体の副腎皮質という組織から分泌されているホルモンを薬として化学的に合成したもの
- 治療に使う場合は、人が分泌している量(1日5mg)よりも大量に使う
- 0.5~1.0mg/体重1kgあたり(30~40 mg/日)で開始する。
- 肝機能(AST,ALT)やIgGの改善を確認しながら、1~2週ごとに約20%または5mgずつ減量していく
- 肝機能(AST,ALT)が正常化しても肝臓の組織内の炎症反応は必ずしも並行して改善するわけではないので、服薬を長く続けることが大切である

副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤)の作用

■ 抗炎症作用・抗アレルギー作用・免疫抑制作用

免疫の異常、アレルギー・炎症性のあるさまざまな病気に効果をあらわす

自己免疫性肝炎にも効果がある

■ ホルモン作用(生理代謝作用)

人間の生命維持に重要な糖代謝・蛋白代謝・脂質代謝等に深く関わっている

多彩な副作用の原因



抗炎症・抗アレルギー・免疫抑制作用はどのようにあらわれる？

ステロイドは、全身の組織(臓器)にあるステロイド受容体に結合する



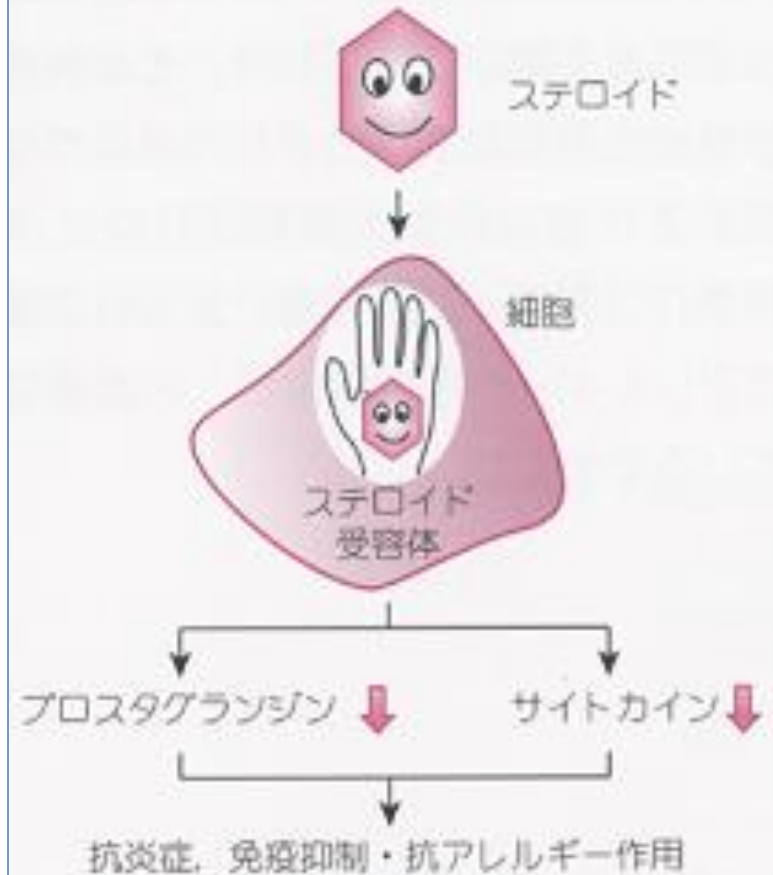
ステロイドを結合した受容体はその組織ごとに異なる蛋白質を増加・減少させる



白血球や血管の細胞では、免疫異常や炎症を引き起こす物質であるサイトカインとプロスタグランジンが減少する



免疫異常・炎症が沈静化する



ステロイドの ホルモン作用

薬として用いると、各作用が
増強し、副作用が出る

- 糖代謝に対する作用 → 血糖値の上昇
- 蛋白代謝への作用 → 筋力低下、皮膚が薄くなる
- 脂質代謝への作用 → 脂肪肝・高脂血症
ムーンフェイス、肩・うなじへの脂肪沈着
- 電解質に対する作用 → 高血圧
- 骨、軟骨に対する作用 → 骨粗鬆症
- 胃・腸に対する作用 → 消化性潰瘍
- 血液に対する作用 → 免疫機能の低下
- 神経系に対する作用 → 不眠、精神変調



重大な副作用

| 種類 | 発症頻度(%) | 種類 | 発症頻度(%) |
|-------------|----------|-----------|---------|
| 免疫不全による易感染性 | 2.9~25.0 | 高脂血症・動脈硬化 | 不明 |
| 消化性潰瘍 | 2.0~10.0 | 高血圧 | 20.0 |
| 高血糖・糖尿病 | 5.0~10.0 | 筋力低下 | 7.0 |
| 精神変調 | 1.6~7.5 | 白内障 | 不明 |
| 骨粗鬆症 | 0.6~2.7 | 緑内障 | 不明 |
| 無菌性骨壊死 | 4.0 | | |

(頻度は文献により異なる)

- * 緑内障:ステロイドが房水の正常な流出を傷害し、眼圧が上昇するため
- * 白内障:ステロイドが水晶体細胞の構成成分の水を増加させ、水晶体線維混濁のため
- * 無菌性骨壊死:主に大腿骨頭。ステロイドによる動脈硬化・骨粗鬆症による

軽い副作用

| 種類 | 発症頻度(%) | 種類 | 発症頻度(%) |
|----------------|---------------|-------|---------|
| 満月様顔貌(ムーンフェイス) | 12.4~ 24.2 | 頭痛 | 1.6~3.2 |
| ざ瘡(ニキビ様皮疹) | 9.4~14.8 | 食欲亢進 | 0.8~2.3 |
| 体重増加 | 3.9~9.2 | 月経異常 | 不明 |
| 浮腫 | 2.7~5.9 | 白血球増多 | 不明 |
| 発汗異常 | 4.2~5.1 | 多毛 | 2.0~3.5 |
| 不眠 | 1.2~4.1 | | |

(頻度は文献により異なる)



ステロイド剤の副作用への対処法 その1

- 免疫不全による易感染性⇒日和見感染症

バクタ（合成抗菌薬）の少量内服（2錠を週に2回）
手洗い・うがいの励行

- 消化性潰瘍

胃粘膜保護剤、胃酸分泌抑制剤

- 糖尿病

食事療法、経口血糖降下剤・インスリン注射

- 不眠・精神変調

不眠に対して：夕の投与量を少なめにする

睡眠導入剤、精神安定剤、精神科医との連携



ステロイド剤の副作用への対処法 その2

■ 骨粗鬆症

ビタミンD製剤（カルシウム吸収促進）

ビタミンK製剤（骨形成を促進、骨吸収を抑制し、
骨密度と骨強度を高める）

ビスフォスフォネート製剤（骨吸収を抑えて、骨量を増やす）

* 骨形成：骨を作ること／骨吸収：骨を溶かすこと

■ 高血圧症

降圧剤

■ 高脂血症

高脂血症治療剤

■ 白内障・緑内障

定期的な眼科受診

眼圧が高い（緑内障）場合： β 遮断点眼剤、ステロイド減量



ステロイド剤の服用時の注意点

- 👉 ステロイド剤の服用は不可欠なものであり、副作用のリスクは避けられない
- 👉 副作用の多くは減量とともに改善あるいは消失する
- 👉 ステロイド剤の増減は決して自己判断で行わない
- 👉 減量は使用した期間が長いほど慎重に行う。副腎機能を徐々に復活させるためと、減量による病気の再燃を防ぐため
- 👉 副作用には重篤なものも含まれるので、原疾患以外の症状が出現した場合（体調に変化があった場合）は、直ちに主治医に知らせ、早期に適切な処置を求める
- 👉 大切なのは、どのような効果や副作用があるのかを患者さんが知っておくことです。それを知っておけば、副作用が起こっても、早めに見つけて早めに対処できる



免疫抑制剤 (飲み薬)

| 一般名 | 商品名 |
|---------|------------------|
| アザチオプリン | イムラン |
| シクロスポリン | サンディミュン ネオーラル |
| タクロリムス | プロGRAF |

- 免疫にかかわっている細胞の活性化を抑えて、異常な免疫反応を抑える
- 副腎皮質ホルモンの効果が不十分、あるいは副作用のため使用できない場合に使用する
- 多くは、効果が発揮されるまでに時間がかかる(遅効性)
- 主な副作用: 感染症、骨髄抑制、貧血、白血球減少、生殖器障害(不妊)



ウルソ(飲み薬)

- 軽症例や副腎皮質ホルモンの減量中止のために、追加投与の場合もある。



原発性胆汁性肝硬変(PBC)の薬物治療



原発性胆汁性肝硬変(原疾患)への治療

ウルソ

合併症への治療

- 高脂血症
フィブラート系薬剤
- 皮膚掻痒
イオン交換薬、抗ヒスタミン剤
- 骨粗鬆症
ビスフォスフォネート製剤
- 脂溶性ビタミン吸収障害
脂溶性ビタミン(注射剤)
- 食道静脈瘤
胃酸分泌抑制剤



ウルソ



- もともと肝臓から作られる「胆汁(胆汁酸)」の一成分、ウルソデオキシコール酸(UDCA)
- 商品名:ウルソ 等
- UDCA(13~15mg/体重1kgあたり、通常600mg/日)が主な治療である
- 肝細胞保護作用:PBCでは胆汁うっ滞により、疎水性胆汁酸(肝毒性高い)が増え、肝細胞障害が起こる。疎水性胆汁酸をUDCAに置き換え、疎水性胆汁酸が減り、肝細胞を保護する。肝機能値(ALT、AST)が改善する。
- 利胆作用:胆汁の分泌が増加する
- 免疫調節作用:サイトカイン(炎症反応に関わる物質)の産生抑制
- 副作用:軟便、下痢、吐き気、胸やけなど
(100人に2~3人程度)

フィブラート系薬剤

薬品名：ベザトールSR、ベザテートSR



- 成分名：ベザフィブラート
- 高脂血症治療薬。
- ウルソの効果不十分な場合にウルソと併用（1回200mg、1日2回）
- 保険適応外であるが、PBCへの有効性・安全性について臨床試験実施中
- PPAR（ペロキシゾーム増殖剤活性化受容体）を介した作用
- リン脂質の胆汁排泄作用：胆汁中へのリン脂質の分泌を促進し、疎水性胆汁酸をミセル化（疎水性の低下）させ、胆管細胞障害作用が抑制される。肝機能値（ALT, γ GTP, ALP）改善
- 抗炎症作用と免疫調節作用：サイトカイン（炎症反応に関わる物質）の産生抑制
- 副作用：筋肉痛、脱力感、血清クレアチニンキナーゼの上昇等の筋障害

イオン交換薬

薬品名: コレバイン錠、コレバインミニ

- 胆汁うっ滞⇒胆汁酸の血中濃度が上昇し、皮膚表面に胆汁酸が蓄積⇒ヒスタミンの遊離⇒皮膚搔痒感(かゆみ)
- 分解・吸収を受けない薬。腸管内で、胆汁酸を吸着する作用がある。吸着したまま便と一緒に排泄し、皮膚の胆汁酸も減ってかゆみが和らぐ
- 速効性はない。効果発現に1～2週間必要
- 服用時間厳守(朝・夕食前)
理由: 食事由来コレステロールを吸着するので

抗ヒスタミン剤

薬品名: アレグラ、アレジオン、ザジテン他多数

- ヒスタミンH1受容体に働いて、ヒスタミンの作用を抑制し、皮膚のかゆみを抑える
- 一般的に蕁麻疹などのかゆみを伴う皮膚疾患やアレルギー性鼻炎、花粉症などに広く使われる

脂溶性ビタミン(注射)の補充

- 胆汁うっ滞(胆汁が腸管へ流れない)
⇒腸管での脂溶性ビタミンの吸収障害
- 各ビタミンの働き
ビタミンD:小腸でのカルシウム、リンの吸収促進
ビタミンK:肝臓において、血液凝固因子の生成に関与
骨の形成促進に関与
ビタミンA:夜盲症(ヤモウショウ)、皮膚や粘膜の乾燥に関与

ビスフォスフォネート製剤

薬品名:ボナロン、フォサマック、ベネット、アクトネル

- 骨粗鬆症の治療に用いる
- 骨吸収(骨を溶かす)を抑えて、骨量を増やし骨を折れにくくする
- 服薬方法:朝起床時、座位で30分、水で服薬

胃酸分泌抑制剤

薬品名：オメプラゾール、タケプロン、パリエット、
ファモチジン、ガスター 等

- PBCでは高頻度に、食道胃静脈瘤が生じやすい。
- 肝硬変が進行すると、門脈圧が高まるため、その上流にあたる胃や腸で血流のうっ滞が起こります。胃や腸の粘膜が赤く腫れたり(潰瘍)、時に出血もみられる
- 胃酸の分泌を抑え、胃や腸の粘膜を保護することで、潰瘍を治療し、食道や胃の静脈瘤が破れるのを予防する

