

総 説

原発性胆汁性肝硬変の治療戦略 Treatment Strategies for Primary Biliary Cirrhosis

本 多 彰
Akira HONDA

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター
Joint Research Center, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

【要旨】 原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC) は、抗ミトコンドリア抗体の出現を特徴とし、自己免疫性の機序が想定されている胆汁うっ滞症である。しかし、プレドニゾロンの治療効果は乏しく、病気の進行予防効果が証明されている薬剤は、今のところ胆汁酸製剤のウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA) のみである。UDCA で効果が不十分な場合、海外ではブデソニドが追加されるのに対して、我が国ではベザフィブラートが追加されることが多い。いずれもランダム化二重盲検比較試験で効果が証明されるに至っていないが、臨床的には胆汁うっ滞の改善を認める。いまだ病因が解明されず根治療法が確立していない難病であるが、早期発見と早期治療によって門脈圧亢進症や肝不全への進展を阻止できる可能性があり、日常診療で見落としてはならない疾患のひとつである。

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, PBC と略す) は中高年の女性に好発し、抗ミトコンドリア抗体 (antimitochondrial antibodies, AMA と略す) の出現を特徴とする慢性進行性の胆汁うっ滞症である。病因は不明であるが、AMA の他に抗核抗体の上昇や、しばしば他の自己免疫性疾患の合併も認めることから、PBC の病因・病態にも自己免疫学的な機序が関与しているものと考えられている。1980 年頃までは、本疾患の特徴的な初発症状である皮膚掻痒感を発端に診断される例が多かったが、それ以降は健診等で胆汁うっ滞を指摘されて無

症候性のうちに診断される例が増加している。厚生労働省調査研究班の全国調査では、2008 年度の段階で我が国の総患者数は 5-6 万人と推定されている。毎年 250 人前後の新規発生があり、現在その約 80% が無症候性である¹⁾。

1. PBC の病態・診断・治療・予後

1.1. PBC の病態

本疾患の基礎をなす病態は、慢性進行性の胆汁うっ滞である。これは病理組織学的に、肝内小型胆管 (小葉間胆管および隔壁胆管) に原因不明の慢性非化膿性破壊性胆管炎が出現することによって起こる。進行すると肝内小型胆管は消失して線維化し、

平成 27 年 2 月 10 日受付、平成 27 年 4 月 16 日受理

キーワード：原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis)、ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid)、ベザフィブラート (bezafibrate)

(別冊請求先：〒 390-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1 東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 本多 彰)
TEL : 029-887-1161 (内線 7454) FAX : 029-887-9113

胆汁排泄ができなくなるため胆汁性肝硬変に至る。PBC の進展には 1) 長期の無症候期を経て徐々に進行する「緩徐進行型」、2) 黄疸を呈することなく食道静脈瘤が比較的早期に出現し、しばしば肝細胞癌の発生も認められる「門脈圧亢進症型」、3) 早期に黄疸を呈し肝不全に至る「黄疸肝不全型」と 3 つの病型があることが知られている²⁾。

これらの肝硬変に基づく病態のほかに、PBC では皮膚掻痒症、脂質異常症、骨粗鬆症などの胆汁うっ滞に基づく病態や、自己免疫疾患の合併を認めることがある。皮膚掻痒感を引き起こす原因物質の有力候補としては、リゾホスファチジン酸が挙げられている。これはリン脂質の誘導体であり、オートタキシンと呼ばれる酵素(リゾホスホリパーゼ D)によって生成される。胆汁うっ滞では血中オートタキシン濃度が何らかのメカニズムによって誘導されて上昇していることが報告されている³⁾。脂質異常症でしばしば認められるのは高コレステロール血症であるが、無症候性の段階ではそれほど明らかではない。しかし、進行に伴い胆汁中へのコレステロール、胆汁酸(コレステロールの異化産物)の分泌ができなくなり、高コレステロール血症が目立ってくる。また、胆汁酸は脂質の消化・吸収に必要な界面活性物質であり、胆汁酸の分泌減少は消化管からのビタミン D などの脂溶性ビタミン吸収を低下させ、骨粗鬆症の原因となる。

合併する自己免疫疾患として我が国で報告されているものは、Sjögren 症候群(PBC 患者の 12.5%)、橋本病(6.6%)、関節リウマチ(3.6%)、Raynaud 現象(3.2%)、強皮症(2.6%)、潰瘍性大腸炎(0.2%)などであるが¹⁾、病因・病態からみた PBC との関連性はまだわかっていない。

1.2. PBC の診断

PBC の診断は、患者を診たときに本疾患を疑うことができれば比較的容易である。PBC の診療ガイドライン⁴⁾には、PBC 診断の鍵となる 3 項目が示されている。① 血液所見で慢性の胆汁うっ滞所見(ALP, γ GTP の上昇)、② AMA 陽性、③ 肝組織像で特徴的所見(慢性非化膿性破壊性胆管炎、肉芽腫、胆管消失)の 3 つであるが、これらを基に作成された診断基準を表 1 に示す。AMA は PBC 患者の約 90% で陽性になる一方で、他の疾患での陽性率が低いことから、AMA 陽性の場合には必ずしも肝生検は必要なく、専門医でなくても診断可能である。

表 1 PBC の診断基準

- 次のいずれか 1 つに該当するものを PBC と診断する。
- 1) 組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎を認め、検査所見が PBC として矛盾しないもの。
 - 2) 組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎は認めないが、PBC に矛盾しない組織像で、AMA 陽性のもの。
 - 3) 組織は得られないが、AMA 陽性で、臨床像と経過から PBC と考えられるもの。

AMA にはミトコンドリアに対する自己抗体すべてを蛍光抗体法(immunofluorescence)で検出する方法(AMA-IF)と、ミトコンドリアに対する自己抗体を M1 ～ M9 までの亜分画に分け、PBC に最も特異性が高い M2 分画を酵素免疫測定法(ELISA, CLEIA など)で定量する方法(AMA-M2)とがある。M2 分画は、糖代謝において解糖系と TCA サイクルを繋ぐ重要な酵素、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ複合体の E2 サブユニットに対する自己抗体である。一般に AMA-M2 のほうが感度・特異度共にやや優れているため、まず AMA-M2 を測定することが望ましいが、AMA-IF のみ陽性の症例も 3 ～ 5% 程度存在する⁵⁾。一方、AMA-M2 も AMA-IF も共に陰性の症例が 10% 程度存在することに注意が必要である。このような症例では、抗核抗体陽性(PBC の約 50% で陽性)や IgM の上昇がある程度参考になる。しかし AMA 陰性症例の確定診断には、最終的に肝生検が必要である。

1.3. PBC の治療

表 2 に PBC 治療の概要を示す。原因不明の疾患であり根治療法は確立していないが、肝硬変への進行予防を目的として表 2 に記されるような薬剤の投与が行われている。今のところランダム化二重盲検

表 2 PBC 治療の概要

- I. 薬物治療
 - (1) PBC の進行予防を目的に
 - ① ウルソデオキシコール酸 (600-900 mg/day)
 - ② ベザフィブラート (400 mg/day)
 - ③ プデソニド
 - ④ プレドニゾロン (PBC/AIH オーバーラップ時)
 - ⑤ オベティコール酸
 - (2) PBC の合併症に対して
 - ① 皮膚掻痒症: コレスチラミン、リファンピシン
 - ② 骨粗鬆症: ビスホスホネート、活性型 Vit D3
 - ③ 脂質異常症: ベザフィブラート、エゼチミブ
 - ④ Sjögren 症候群: 人工涙液、人工唾液
- II. 肝移植

比較試験で病理組織学的にも病気の進行予防効果が証明されている薬剤は、胆汁酸製剤のウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid, UDCA と略す) のみであり、世界的に PBC 治療の第一選択薬とされている⁶⁾⁷⁾。しかし、UDCA で胆汁うっ滞改善効果が不十分な例もしばしば認められる。そのような症例に対する第二選択薬として、海外ではブデソニドが追加されることが多いが⁸⁾、我が国ではベザフィブラートを併用することが多い⁹⁻¹¹⁾。いずれも UDCA に対して相加的な胆汁うっ滞改善効果を認めるが、病理組織学的あるいは長期予後の改善効果はいまだ証明されていない。

黄疸に対して古来より用いられている漢方薬の茵陳蒿湯が、PBC にも有効か否かを検討した報告がある¹²⁾。それによると、未治療の無症候性 PBC に対して胆汁うっ滞改善効果はなく、黄疸を有する 4 例の UDCA + ベザフィブラート併用治療症例に追加投与した場合には、1 例でのみ持続的な生化学的改善効果が認められた。以上より、現時点で茵陳蒿湯の PBC に対する有効性のエビデンスは不十分である。

多くの自己免疫疾患に治療効果があるプレドニゾロンは PBC に対しては有効性が乏しく、むしろ骨粗鬆症の悪化が危惧されるために原則禁忌である。しかし、胆道系酵素 (ALP, γ GTP) のみならずトランスアミナーゼ (AST, ALT) の上昇も伴う PBC-自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH と略す) オーバーラップ症候群の場合には、UDCA、ベザフィブラートに続く第三選択薬としてプレドニゾロンが投与され、有効性が認められている。

一方、肝硬変まで進展した症例では薬物療法によって病勢の進行を食い止めることは難しく、最終的には肝移植が唯一の救命手段となる。

1.4. PBC の予後

PBC の病名には「肝硬変」という言葉がついているが、近年では約 80% の患者が肝硬変に至る前の無症候性の時期に診断されている。薬物療法によって無症候性にとどまる限り、予後は一般集団と変わらないと言われている¹³⁾。無症候性で診断された場合の 5 年、10 年、20 年生存率が 98%、93%、82% であったのに対して、症候性 (皮膚掻痒感、黄疸、食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症などを伴うもの) の場合にはそれぞれ 80%、66%、50% であったと報告されている¹⁾。PBC 患者の死因としては、肝

不全が 53%、消化管出血が 13%、肝細胞癌が 2.3% で、残りは肝臓以外の原因である¹⁾。

PBC の病態のところで概説したように、PBC には「緩徐進行型」、「門脈圧亢進症型」、「黄疸肝不全型」と 3 つの病型が存在する。患者の多くは緩徐進行型であり、薬物治療の予後改善効果も期待できる。しかし、他の 2 つの病型の場合には比較的速いスピードで病態が進行して症候性となり、薬物治療に対する反応も十分ではないことが知られている。無症候性の時期にこれらの病型や予後を予測することを目的に研究が行われた結果、抗核抗体のうち抗セントロメア抗体が陽性の症例は門脈圧亢進症型になりやすく、抗 gp210 抗体が陽性の症例は黄疸肝不全型になりやすいことが報告されている¹⁴⁾。

2. UDCA の作用機序

ヒトの肝臓はコール酸 (cholic acid, CA)、ケノデオキシコール酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) という 2 種類の胆汁酸を生合成し、これらを一次胆汁酸と呼ぶ (図 1)。一次胆汁酸が腸管に分泌されると一部が腸内細菌による代謝を受け、CA からはデオキシコール酸 (deoxycholic acid, DCA)、CDCA からはリトコール酸 (lithocholic acid, LCA) や UDCA などの二次胆汁酸が作られる。腸管内の一次および二次胆汁酸は、回腸末端から能動的に再吸収されて肝臓に戻り、腸肝循環をしている。胆汁酸は脂肪の

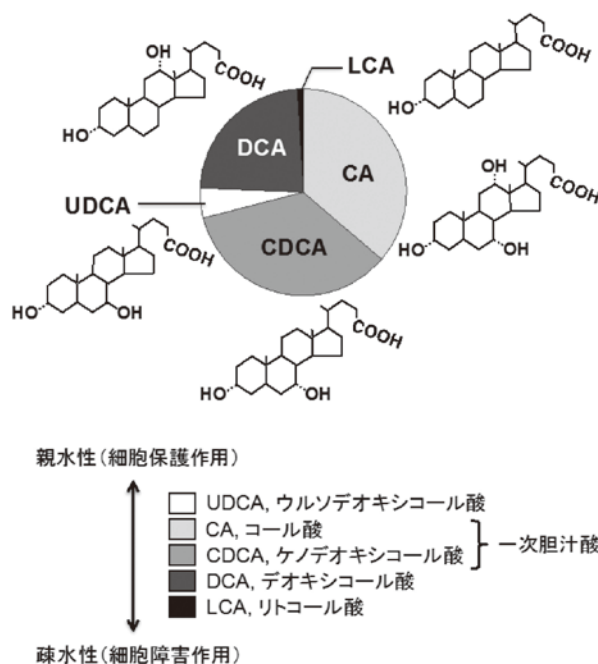


図 1 ヒト胆汁の胆汁酸組成と各胆汁酸の親水性比較

消化吸収に必要な界面活性物質であり、疎水性の構造を持つものは細胞障害性が強いことが知られている。UDCA は他の胆汁酸に比べると親水性であり、肝細胞および胆管細胞の保護作用があるが¹⁵⁾、健康人の胆汁中には 5% 程度しか存在しない。しかし、UDCA を 600 mg/day 経口投与すると、他の胆汁酸との置換作用によってその比率は 50% 以上に増加する。

一方、これまでの研究で UDCA は、肝細胞から毛細胆管へ胆汁酸とリン脂質を分泌するトランスポーターの bile salt export pump (BSEP) と multidrug resistance protein 3 (MDR3)、さらに肝細胞から血液中に胆汁酸を排泄する類洞側の multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) を活性化することが報告されている¹⁶⁾。これらのメカニズムは不明であるが、少なくとも後述の核内レセプターをリガンドとして直接活性化するのではないとされている。UDCA は置換による保護作用とトランスポーターの活性化による利胆作用という 2 つのメカニズムによって、肝および胆管細胞を保護し、胆汁うっ滞を改善しているものと考えられる (図 2)。

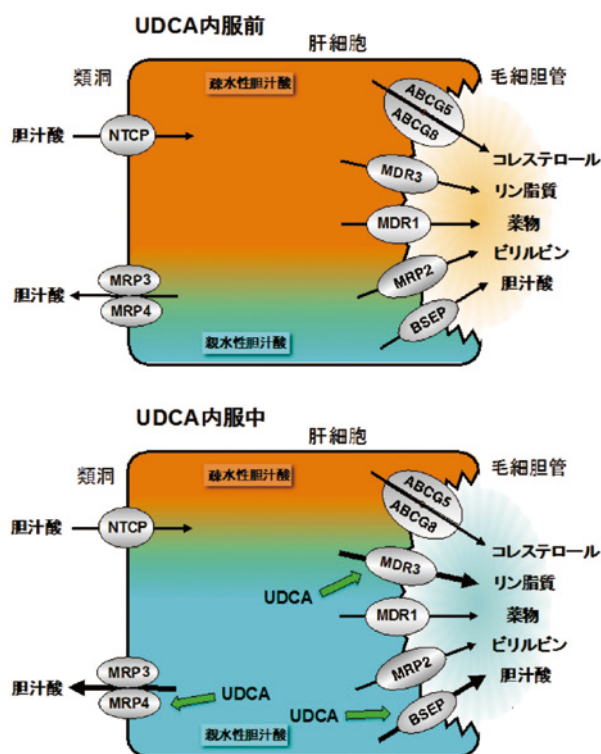


図 2 UDCA による胆汁酸置換と利胆作用

NTCP, Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide; MRP, multidrug resistance-associated protein; ABC, ATP-binding cassette transporter; MDR, multidrug resistance protein; BSEP, bile salt export pump

3. ベザフィブラートの作用機序

高脂血症薬のベザフィブラートが PBC 患者の胆汁うっ滞改善に有効である可能性は、1999 年に高知大学の岩崎らによって最初に報告された⁹⁾。しかし、作用機序が明らかでなかったこと、フィブラート系薬剤の副作用として胆石の発生が報告されていること、同時期にブデソニドの有効性が報告されたことなどから⁸⁾、欧米では第二選択薬としてブデソニドが使われ、ベザフィブラートはほとんど使用されてこなかった。一方、我が国ではブデソニドの内服薬が販売されていないことから、必然的にベザフィブラートが第二選択薬となり、その有効性に関する報告が積み重ねられてきた。

最近我々は、ベザフィブラートが従来から考えられてきた peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) のリガンドであるのみならず、pregnane X receptor (PXR) とのデュアルリガンドであること、さらに PXR は PPARs の標的遺伝子であるため、デュアルリガンドは PXR の活性化を相乗的に高めることを明らかにした¹⁷⁾。図 3 に示すように、PPARs と PXR が共に活性化されると ① 肝の胆汁酸以外の排泄トランスポーター活性の促進と胆汁酸の取り込みトランスポーター活性の抑制、② 胆汁酸合成の抑制による肝の負荷軽減と UDCA 比率の上昇、③ CYP3A4 の誘導による疎水性胆汁酸の親水化という 3 つの現象が起こる。これらは UDCA の作用機序とは異なるものであり、UDCA の胆汁うっ滞改善効果に相加的な効果を与える。

また、PPARs や PXR の活性化は、nuclear factor- κ B (NF- κ B)、tumor necrosis factor- α 、interleukin-1 α などの遺伝子発現を抑制し、炎症を抑制する効果も報告されており¹⁸⁾¹⁹⁾、ベザフィブラートが PBC に対して有効である理由のひとつかもしれない。

一方、欧米で懸念されている胆石の発生については、胆汁酸合成の抑制とコレステロール排泄の促進がその理由と考えられる²⁰⁾。しかし、胆石溶解剤としても使われている UDCA が胆汁のコレステロール飽和度を著明に低下させる作用があることから¹⁵⁾、ベザフィブラートと UDCA の併用療法では胆石発生の危険性はかなり低くなると推測される。ベザフィブラートは PBC の脂質異常症改善にも効果があることから、UDCA との併用を前提とすれ

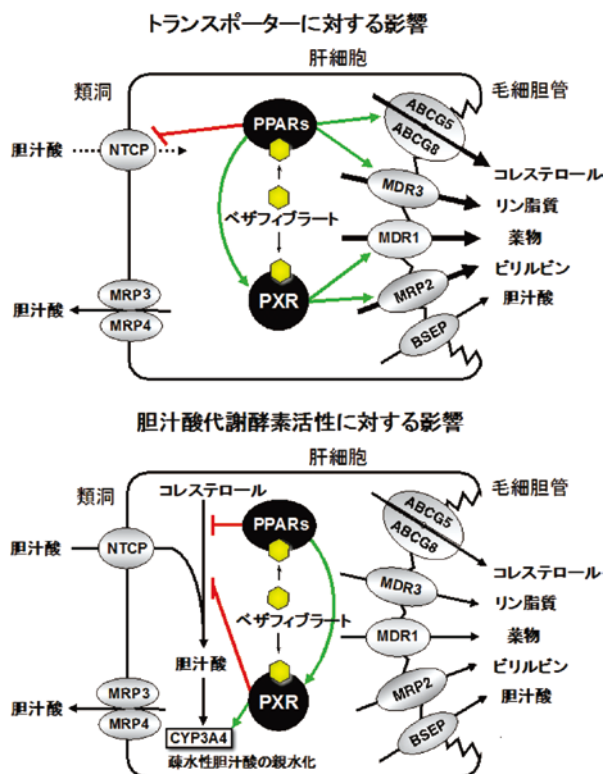


図3 ベザフィブラートによる胆汁うっ滞改善作用
PPARs, peroxisome proliferator-activated receptors; PXR, pregnane X receptor; CYP, cytochrome P450

ば有効性のほうが危険性をはるかに上回ると考えられる。

4. ブデソニドの作用機序

ブデソニドは海外においてPBCの第二選択薬として経口投与で用いられている。我が国ではパルミコート®という名前で喘息治療用の吸入薬のみが販売されているため、原則的に内服用としては使用できない。本薬剤はプレドニゾロンと類似の構造を持つステロイドであり、glucocorticoid receptor (GR)の合成リガンドである。プレドニゾロンとの違いのひとつは、腸管から吸収されると肝のCYP3A4による初回通過効果を受けて、多くが非活性型の16 α -ヒドロキシプレドニゾロンまたは6 β -ヒドロキシブデソニドに代謝されることである。従って、PBCで特に懸念される骨粗鬆症など全身への副作用が少ないことになる。

それではなぜプレドニゾロンはPBCに効果が乏しいのにブデソニドは有効なのであろうか？ その理由はまだ明らかになっていないが、筆者はブデソニドがプレドニゾロンのような単なるGRのリガン

ドではなく、GR/PXRのデュアルリガンドであることが原因ではないかと考えている²¹⁾。すなわち、PBCの治療にGRの活性化はあまり有効ではなく、ベザフィブラートと同様にPXRの活性化が重要な役割を演じているのではないかと推測される。

5. オベティコール酸の作用機序

最近のトピックスは、PBCの新しい治療薬オベティコール酸 (obeticholic acid, OCA と略す) の臨床試験が進んでいることである。同薬剤は胆汁酸CDCAの6 α 位の炭素にエチル基を付けたもので、別名6 α -エチルCDCAと呼ばれる合成胆汁酸である(図4)。胆汁酸のうち疎水性のものは核内レセプター farnesoid X receptor (FXR) のリガンドであり、FXRを介して胆汁酸の肝細胞への取り込み、生合成、分泌をフィードバック制御している。OCAは自然界に存在するどの胆汁酸よりも強力なFXRのリガンドであることから、肝細胞中の胆汁酸を減少させ、胆汁うっ滞を改善させる効果が期待される。実際にUDCAで効果が不十分なPBC患者にOCAを投与した臨床試験では、胆汁うっ滞の有意な改善を認めている²²⁾。しかし、副作用として痒みが出現する頻度が高く、実臨床でベザフィブラートやブデソニドよりも使われるようになるかは、今のところ疑問である。

また最近、OCAが非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者の病理組織所見を有意に改善するとの臨床試験結果も報告された²³⁾。これもFXRの活性化による脂肪酸合成の抑制と異化の亢進、線維化の抑制作用などを利用したものである。

6. おわりに

PBCは原因不明の難病であり、その病因を明らかにすることが治療戦略上最も重要と考えられる。しかし、病因が明らかでない現時点においては、様々な対症療法を組み合わせる胆汁うっ滞と胆管炎を抑

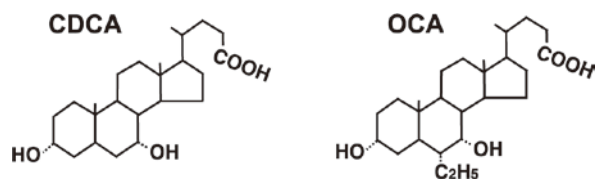


図4 ケノデオキシコール酸 (CDCA) とオベティコール酸 (OCA) の構造比較

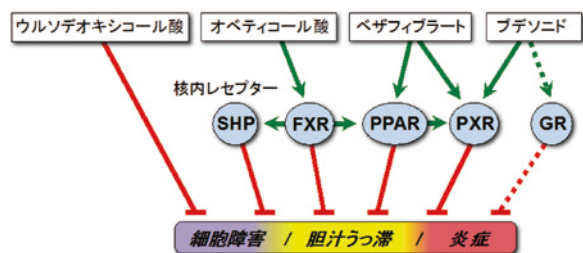


図5 ウルソデオキシコール酸 (UDCA) と核内レセプターのリガンドによる PBC の治療戦略
SHP, small heterodimer partner; FXR, farnesoid X receptor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; PXR, pregnane X receptor; GR, glucocorticoid receptor

えていく必要がある。図5に示すように現在の治療は、1) UDCA の置換作用と胆管作用で肝・胆管細胞の保護と胆汁排泄を促し、2) 様々な核内レセプターのリガンドを用いて胆汁うっ滞を改善し、炎症を沈静化させることを目指している。PBC は早期発見と早期治療によって門脈圧亢進症や肝不全への進展を阻止できる可能性があり、日常診療で見落としはならない疾患のひとつである。

文 献

- 1) 廣原淳子：原発性胆汁性肝硬変全国調査（第30報）。厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究。平成21年度 総括・分担研究報告書 58-62, 2010
- 2) Ishibashi H, Komori A, Shimoda S, Ambrosini YM, Gershwin ME, Nakamura M: Risk factors and prediction of long-term outcome in primary biliary cirrhosis. *Intern Med* **50**: 1-10, 2011
- 3) Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP: Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* **60**: 399-407, 2014
- 4) 原発性胆汁性肝硬変（PBC）診療ガイドライン（2012年）。厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
- 5) 三浦 亮、田中 篤、深水雅子、高森頼雪、宮川 浩、廣原淳子、仲野俊成、中沼安二、坪内博仁、滝川 一：原発性胆汁性肝硬変が疑われる症例における抗ミトコンドリア抗体測定～IFとM2のどちらを用いるべきか～。肝臓 **51**: 531-533, 2010
- 6) Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, Guldutuna S, Hubner K, Hellstern A, Gatzert M, Leuschner M: Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology* **97**: 1268-1274, 1989
- 7) Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R: A

multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* **324**: 1548-1554, 1991

- 8) Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, Ackermann H, Happ J, Leuschner U: Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* **117**: 918-925, 1999
- 9) Iwasaki S, Tsuda K, Ueta H, Aono R, Ono M, Saibara T, Maeda T, Onishi S: Bezafibrate may have a beneficial effect in pre-cirrhotic primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* **16**: 12-18, 1999
- 10) Itakura J, Izumi N, Nishimura Y, Inoue K, Ueda K, Nakanishi H, Tsuchiya K, Hamano K, Asahina Y, Kurosaki M, Uchiyama M, Miyake S: Prospective randomized crossover trial of combination therapy with bezafibrate and UDCA for primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* **29**: 216-222, 2004
- 11) Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S, Zeniya M, Kaneko S, Onji M, Ishibashi H, Sakaida I, Kuriyama S, Ichida T, Onishi S, Toda G: The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* **38**: 557-564, 2008
- 12) 明石雅博、田中 篤、小森園康二、上垣佐登子、後藤英晃、菅尾利彦、根来真一郎、森澤嘉彦、三神昌樹、高柳もとえ、栗原裕子、笹本貴広、北条 誠、高森頼雪、相磯光彦、滝川 一：原発性胆汁性肝硬変に対する茵陳蒿湯の生化学的改善効果の検討。診療と新薬 **44**: 10-13, 2007
- 13) Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R: The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* **128**: 297-303, 2005
- 14) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **45**: 118-127, 2007
- 15) Ikegami T, Matsuzaki Y: Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* **38**: 123-131, 2008
- 16) Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Fickert P, Diczfalussy U, Gumhold J, Silbert D, Fuchsbecher A, Benthin L, Grundstrom R, Gustafsson U, Sahlin S, Einarsson C, Trauner M: Complementary stimula-

- tion of hepatobiliary transport and detoxification systems by rifampicin and ursodeoxycholic acid in humans. *Gastroenterology* **129** : 476-485, 2005
- 17) Honda A, Ikegami T, Nakamuta M, Miyazaki T, Iwamoto J, Hirayama T, Saito Y, Takikawa H, Imawari M, Matsuzaki Y : Anticholestatic effects of bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis treated with ursodeoxycholic acid. *Hepatology* **57** : 1931-1941, 2013
- 18) Wallace K, Cowie DE, Konstantinou DK, Hill SJ, Tjelle TE, Axon A, Koruth M, White SA, Carlsen H, Mann DA, Wright MC : The PXR is a drug target for chronic inflammatory liver disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* **120** : 137-148, 2010
- 19) Li MD, Yang X : A retrospective on nuclear receptor regulation of inflammation : lessons from GR and PPARs. *PPAR Res* **2011** : 742785, 2011
- 20) Raedsch R, Plachky J, Wolf N, Simonis G : Biliary lipids, lithogenic index and biliary drug concentrations during etofibrate and bezafibrate treatment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* **20** : 113-118, 1995
- 21) Zimmermann C, van Waterschoot RA, Harmsen S, Maier A, Gutmann H, Schinkel AH : PXR-mediated induction of human CYP3A4 and mouse Cyp3a11 by the glucocorticoid budesonide. *Eur J Pharm Sci* **36** : 565-571, 2009
- 22) Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon S, Mayo M, Kowdley KV, Vincent C, Bodenheimer HC Jr, Parés A, Trauner M, Marschall HU, Adorini L, Sciacca C, Beecher-Jones T, Castelleo E, Böhm O, Shapiro D : Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* **148** : 751-761, 2015
- 23) Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarthy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E ; for the NASH Clinical Research Network : Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT) : a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **385** : 956-965, 2015