

## 長期経過加療中の非肝硬変期に肝細胞癌を合併した 原発性胆汁性胆管炎の2例

杉浦 亜弓<sup>1)</sup> 城下 智<sup>1)2)\*</sup> 山下 裕騎<sup>1)</sup> 木村 岳史<sup>1)</sup>  
山崎 智生<sup>1)</sup> 藤森 尚之<sup>1)</sup> 小松 通治<sup>1)</sup> 松本 晶博<sup>1)3)</sup>  
小林 翔太<sup>4)</sup> 梅村 武司<sup>1)2)</sup> 田中 榮司<sup>1)</sup>

- 1) 信州大学医学部内科学第二教室消化器内科
- 2) 信州大学次世代医療研究センター
- 3) 信州大学医学部附属病院肝疾患診療相談センター
- 4) 信州大学医学部附属病院臨床検査部

### Two Cases of Primary Biliary Cholangitis with Hepatocellular Carcinoma in a Non-cirrhotic Stage

Ayumi SUGIURA<sup>1)</sup>, Satoru JOSHITA<sup>1)2)</sup>, Yuki YAMASHITA<sup>1)</sup>, Takefumi KIMURA<sup>1)</sup>  
Tomoo YAMAZAKI<sup>1)</sup>, Naoyuki FUJIMORI<sup>1)</sup>, Michiharu KOMATSU<sup>1)</sup>, Akihiro MATSUMOTO<sup>1)3)</sup>  
Shota KOBAYASHI<sup>4)</sup>, Takeji UMEMURA<sup>1)2)</sup> and Eiji TANAKA<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Research Center for Next Generation Medicine, Shinshu University*
- 3) *Consultation Centers for Hepatic Diseases, Shinshu University Hospital*
- 4) *Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital*

We describe two primary biliary cholangitis (PBC) cases with hepatocellular carcinoma (HCC) in a non-cirrhotic stage. Case 1: A 61-year-old woman was diagnosed as having PBC by anti-mitochondrial antibody (AMA) positivity. She was complicated with HCC at the age of 80, as confirmed by imaging studies along with elevation of tumor markers. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) therapy did not prevent a recurrence and she died at 82 years of age. A liver specimen at autopsy revealed Nakanuma stage 3 PBC with HCC dissemination. Case 2: A 61-year-old woman was diagnosed at Nakanuma stage 3. She was complicated with HCC for 10 years in a non-cirrhotic stage but cured by TACE therapy. Clinicians should bear in mind that patients with an advanced but non-cirrhotic stage of PBC may become complicated with HCC. Further studies are needed to clarify the risk factors of HCC development in non-cirrhotic PBC. *Shinshu Med J* 66: 39–49, 2018

(Received for publication August 18, 2017; accepted in revised form October 3, 2017)

**Key words**: primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis, hepatocellular carcinoma, non-cirrhotic stage of the liver, ursodeoxycholic acid

原発性胆汁性胆管炎, 原発性胆汁性肝硬変, 肝細胞癌, 非肝硬変, ウルソデオキシコール酸

### I はじめに

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は肝内小型胆管が自己

免疫学的な機序によって破壊され, 慢性の胆汁うっ滞により緩徐に進行する自己免疫性肝疾患である<sup>1)</sup>。原因は不明であるが, 遺伝因子<sup>2-4)</sup>と環境因子<sup>5)6)</sup>が発症や病態進展に関与していると考えられている。また, 2016年より, 原発性胆汁性肝硬変から, 原発性胆汁性胆管炎へ病名が変更された<sup>7)</sup>。ウルソデオキシコール

\* 別刷請求先: 城下 智 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第二教室  
E-mail: joshita@shinshu-u.ac.jp

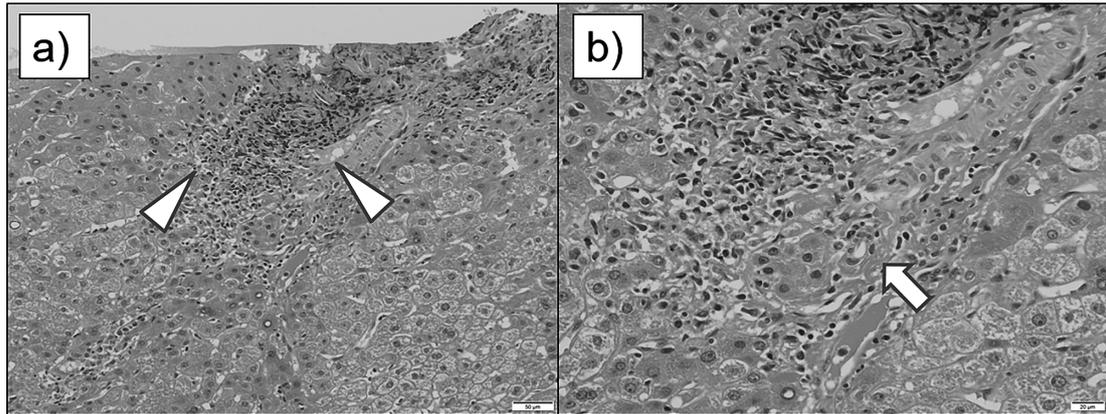


Fig. 1

Tissue sections from case 1 obtained by liver biopsy in 1996. Specimens revealed lymphocyte infiltration (arrowheads) in the portal area (a) and chronic non-suppurative destructive cholangitis with bile duct proliferation (b) (Hematoxylin & Eosin staining).

酸 (UDCA) 治療は, PBC の予後を改善したが, 病態進展する症例は少なからず存在し<sup>8)</sup>, 肝細胞癌 (HCC) を合併することもある<sup>9)</sup>。PBC の肝発癌例は, Scheuer 分類のステージⅣ期であることが多いが, ステージⅠ期やⅡ期での肝発癌例も報告がある<sup>10)</sup>。

今回我々は, PBC の長期経過加療中の非肝硬変期に HCC を合併した 2 症例を経験したので報告する。

## Ⅱ 症 例

症例 1 : 82 歳, 女性。

主訴 : 経口摂取困難。

既往歴 : 19 歳時に虫垂炎の手術加療と 78 歳時に両側人工膝関節置換術を受けた。68 歳時に甲状腺機能亢進症の診断でメルカゾール内服治療と, その後, 橋本病の診断でチラージンの内服加療を受けた。

生活歴 : 喫煙歴 3-4 本/日を 60 年間。飲酒歴はなかった。アレルギー歴と輸血歴はなかった。

現病歴 : 60 歳時に胸痛を主訴に当院を受診した際の血液検査にて, ALP 559 U/L (基準値 : 115-330 U/L),  $\gamma$ -GTP 105 U/L (同 : 9-27 U/L) を指摘され, 61 歳時に当科を紹介受診した。この際, 抗ミトコンドリア抗体は陰性であったが, 抗核抗体 80 倍 (Speckled 型), IgM 272 mg/dL (同 : 35-220 mg/dL) であった。6 カ月の経過で, ALP 719 U/L,  $\gamma$ -GTP 135 U/L であった。原発性硬化性胆管炎の鑑別を目的に施行した, 内視鏡的逆行性胆道膵管造影検査では, 胆管に不整狭窄像は認めなかった。その後も, 肝機能障害は改善しなかったため, 62 歳時に腹腔鏡下肝生検を施行した。門脈域に炎症細胞浸潤 (Fig. 1a) と胆管消

失および細胆管の増生を認め (Fig. 1b), chronic non-suppurative destructive cholangitis with bile duct proliferation の所見であった。PBC と診断し, UDCA 300 mg/日の内服加療を開始した。63 歳時には, 抗平滑筋抗体 320 倍, 抗核抗体 1,280 倍 (Speckled 型) であり, 76 歳時には, 抗ミトコンドリア M2 抗体が 13.9 Index (基準値 < 7.0 Index) と陽性化した。

80 歳時の腹部超音波検査にて, 肝の S5 に 20 mm の低エコー腫瘤性病変を認めた。腹部単純 CT 検査では, 肝右葉肝表直下に径 20 mm の結節影を認め, 造影早期に濃染し, 後期に低濃度化する典型的な HCC を示唆する所見であった。また血液検査では  $\alpha$ -フェトプロテイン (AFP) 33.0 ng/mL (同 < 10.0 ng/mL), PIVKA-II 45 mAU/mL (同 < 39 mAU/mL) であった (Table 1)。肝障害度は Child A (5 点) であり, 手術療法も検討されたが, 本人が希望されなかったため肝動脈化学塞栓術 (TACE) を施行した。血管造影検査では, S5 に腫瘍濃染を認め, 門脈造影下 CT にて造影欠損し, 経動脈性門脈造影下 CT で濃染および被膜濃染を呈する結節を認め, HCC と診断した。エピルビシンと血管塞栓用ビーズを用いて TACE を施行した。治療 1 カ月後の腹部 CT 検査では, 新規および再発・残存病変を認めなかった。

その後, 81 歳時に, 肝の S1 に, AFP の上昇 (71.8 ng/mL) を伴う HCC の再発病変を認めた。肝障害度は Child A であり, この病変に対し, エピルビシンとヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステルを用いた TACE を施行した。局所制御は不可能であり, AFP 133.9 ng/mL (L3 分画 : 25.1 %) へ上昇した。全身状態の

Table 1 Laboratory data in two cases

Case 1	PBC diagnosis	HCC diagnosis	admission	Case 2	PBC diagnosis	HCC diagnosis
Plt ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	23.0	12.2	25.4	Plt ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	14.2	16.4
PT% (%)		83.3	78.9	PT% (%)	88.0	94.5
Alb (g/dL)	4.2	3.5	2.2	Alb (g/dL)	4.2	3.8
ALP (U/L)	692	326	1715	ALP (U/L)	393	455
GGT (U/L)	130	38	311	GGT (U/L)	56	145
AST (U/L)	59	39	402	AST (U/L)	72	73
ALT (U/L)	44	18	158	ALT (U/L)	72	66
T-Bil (mg/dL)	0.4	0.66	9.2	T-Bil (mg/dL)	0.71	0.5
D-Bil (mg/dL)	0.1		6.2	D-Bil (mg/dL)	0.15	0.1
FANA	$\times 320$	$\times 80$	$\times 40$	FANA	$\times 640$	$\times 640$
AMA	(-)			AMA	(-)	
AMA-M2 (Index)		14.5	16.8	AMA-M2 (Index)	8	18.6
T-AFP (ng/mL)		33	69652	T-AFP (ng/mL)	3.9	157.5
AFP L3 (%)			58.3	AFP L3 (%)		58.4
PIVKA-II (mAU/ml)		45	236611	PIVKA-II (mAU/ml)		14
HA (ng/mL)		234	1876	HA (ng/mL)		151
4C7S (ng/mL)		7.2	10	4C7S (ng/mL)		7.3
M2BPGi (C.O.I)			2.6	M2BPGi (C.O.I)		2.4
HBsAg (C.O.I)	0.1			HBsAg (C.O.I)	0.1	
HBcAb (C.O.I)	0.5			HBcAb (C.O.I)	0.3	
HCV-Ab (C.O.I)	0.2			HCV-Ab (C.O.I)	0.1	

Abbreviations : Plt, platelet ; PT%, prothrombin time activity ; Alb, Albumin ; ALP, alkaline phosphatase ; GGT, gamma-glutamyl transferase ; AST, aspartate aminotransferase ; ALT, alanine aminotransferase ; T-Bil, total- bilirubin ; D-Bil, direct- bilirubin ; FANA, fluorescent antinuclear antibody ; AMA, anti-mitochondrial antibody ; AMA-M2, anti-mitochondrial M2 antibody ; T-AFP, total-alpha fetoprotein ; AFP L3, alpha fetoprotein lectin-3 fraction ; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II ; HA, hyaluronic acid ; 4C7S, type IV collagen 7S ; M2BPGi, Mac-2 Binding Protein Glycosylation isomer ; HBsAg, hepatitis B surface antigen ; HBcAb, anti-hepatitis B core antigen ; HCV-Ab, hepatitis C antibody ;

増悪により、外来で支持緩和療法を行った。9カ月後に施行した腹部 CT 検査では、肝の S5-8 を中心に (Fig. 2a), 両葉にわたって単純 CT にて低吸収を呈し、造影早期に濃染し、後期相で多数の結節状低吸収域を認め、多発性 HCC の所見を認めた。また門脈右前上区域枝 (P8) には広範な腫瘍栓形成を認めた (Fig. 2b, c)。腫瘍マーカーも AFP 6,260 ng/mL, L3 分画 36.4 %, PIVKA-II 3,793 mAU/mL と上昇した (Table 1)。

徐々に経口摂取が不可能になったため、当科へ入院した。入院時の血液検査 (Table 1) では、総ビリルビン 9.2 mg/dL, アルブミン 2.2 g/dL, と肝不全が進行し、AFP 69,652 ng/mL, L3 分画 58 %, PIVKA-II 236,611 mAU/mL と腫瘍マーカーも上昇していた。腹部超音波検査では右葉を占拠する HCC (Fig. 2d) と、腹水の貯留を認めた。入院後、徐々に傾眠傾向と

なり、下腿浮腫や呼吸状態も徐々に増悪した。第24病日に、肝不全にて永眠された。初診からは、21年の経過であった。患者家族への説明と同意を得て、剖検を行った。

剖検所見：肉眼所見では、肝臓の両葉に HCC と考えられる暗赤色や褐色あるいは黄白色の結節を広範囲に多数認めた (Fig. 3a)。脾腫や食道静脈瘤は認めず、門脈圧亢進症は指摘出来なかった。

組織学的所見：肝臓には、充実性増殖を呈する細胞異型の高度な HCC を広範囲に認め、門脈浸潤を伴っていた。腫瘍細胞は、Hep Par 1 陽性であった (Fig. 3b)。背景肝は、門脈域ではリンパ球主体の中等度の慢性炎症細胞浸潤と、細胆管の増生を認め (Fig. 3c)、胆汁うっ滞もみられた。一部で架橋形成を伴う線維化を認めたが、硬変肝ではなかった (Fig. 3d)。これらの所見より、病理組織学的には、Nakanuma 分類<sup>(11)(12)</sup>

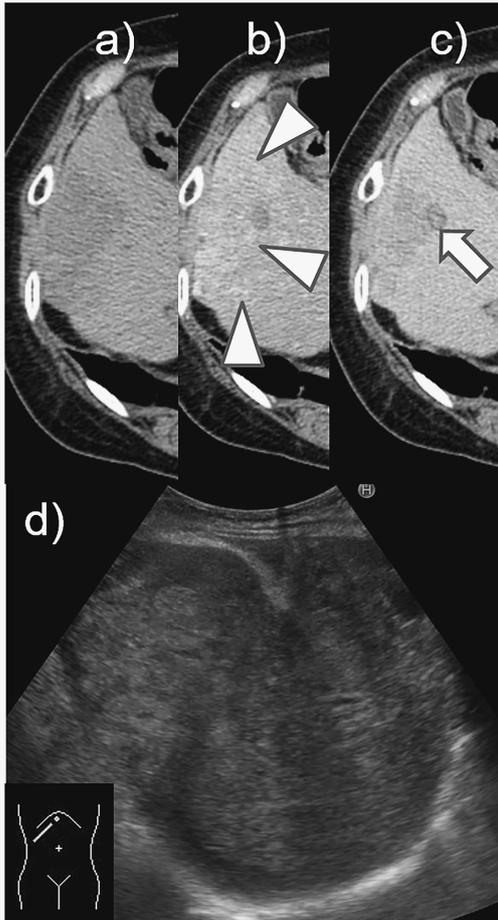


Fig. 2

Non-enhanced computed tomography (CT) depicted a low-density lesion (a) in the superior segment (S8) of the liver (arrowheads) that was enhanced in early phase (b) and washed out late phase (c) contrast-enhanced CT. A portal tumor thrombus was also detected by contrast-enhanced CT (arrows).

Ultrasonography showed poorly marginated hyperechoic mosaic pattern tumors occupying the right lobe of the liver (d).

ではステージ3, Scheuer ステージⅢ<sup>13)</sup>のPBCと考えられた。

剖検時, HCCは肝臓の広範囲に浸潤しており, HCCによる死亡と判断した。

症例2: 72歳, 女性。

主訴: なし (TACE 施行目的)。

既往歴: 70歳時にうつ病と診断された。

生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒は機会飲酒であった。アレルギー歴と輸血歴はなかった。

現病歴: 50歳頃から健康診断で肝機能障害を指摘されていたが精査を受けたことはなかった。60歳時に口腔乾燥症状が出現し, シェーグレン症候群と診断された。61歳時から倦怠感を認めるようになり, 近医を受診したところ, AST 155 U/mL, ALT 168 U/mL,  $\gamma$ -GTP 201 U/L, ALP 462 U/Lと肝機能障害を指摘された。抗ミトコンドリア M2抗体は陽性であり, 抗核抗体は640倍 (Discrete-Speckled型)であった (Table 1)。慢性肝炎患における肝機能の改善を目的として UDCA 600 mg/日の内服を開始したところ, 倦怠感は改善

し AST 73 U/mL, ALT 74 U/mL,  $\gamma$ -GTP 60 U/L, ALP 358 U/Lと肝機能障害も改善傾向であった。腹腔鏡下肝生検を施行したところ, 組織学的には門脈域にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認め (Fig. 4a), 小葉間胆管は一部に重層化と変性を認め, 非化膿性破壊性胆管炎の像を認めた (Fig. 4b)。また, 胆管消失像も認めたことから, PBCと診断した。Nakanuma分類ではステージ3であり, Scheuer ステージⅢであった (Fig. 4c)。

64歳時に, 肝逸脱酵素の上昇を認めたため, 再度肝生検を施行した。初回と同様の所見であり, interface hepatitis やロゼット形成など明らかでなく, AIHを示唆する所見は認めなかった。前回の肝生検所見に比して, 病態進展なく, Nakanuma分類ではステージ3であり, Scheuer ステージⅢであった (Fig. 4d)。

71歳より, 抑うつ状態が増悪し, UDCAの内服が不可能となり, 肝胆道系酵素は上昇した。

72歳時の腹部超音波検査にて, 肝のS6に低エコー腫瘤を認め, 腹部造影CT検査所見より, HCCと診断した (Fig. 5a-c)。肝障害度はChild Aであったが

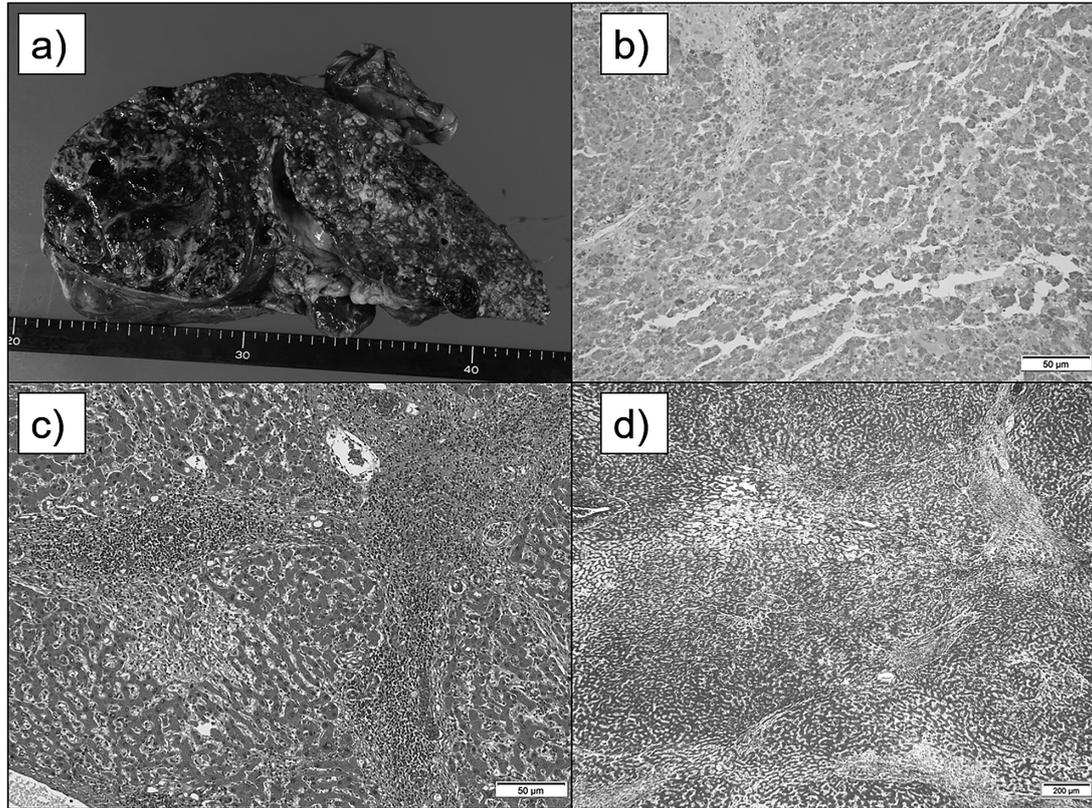


Fig. 3

- a) Autopsied liver revealed almost entire replacement with white and dark red tumor cells.
- b) Tumor cells were immunohistopathologically stained with hepatocytes (immunostaining with anti-Hep Par1 antibody (OCH1E5, DAKO)).
- c) Tissue specimen showed lymphocyte inflammation in the portal area with non-suppurative destructive cholangitis, which confirmed the diagnosis of primary biliary cholangitis (Hematoxylin & Eosin staining).
- d) Azan-Mallory staining demonstrated moderate hepatic fibrosis with portal-portal bridging but no cirrhosis that was consistent with Nakanuma stage 3 and Scheuer stage III classification.

(Table 1), 手術加療の希望はなく、複数病変が示唆されたため、局所治療は非適応であり、エピルピシン塩酸塩と血管塞栓用ビーズを用いて、TACEを施行した。1カ月後の治療効果判定のCTでは、HCCの局所制御は良好であった。治療半年後も、再発・新規病変を認めていない。

### III 考 察

PBCの全国調査の報告では、本邦における有病者数は無症候性を含めると、約50,000～60,000人と推定されている<sup>14)</sup>。2000年ころまでは、PBCの主な死因は肝不全と消化管出血であり、病態進展例が多かったが、2000年以降は、疾患特異的抗ミトコンドリア抗体の発見と早期の診断およびUDCA治療介入により、有病者数は増加し、長期生存例も増加している<sup>15)16)</sup>。

一方で、報告により頻度は異なるものの、PBC患者の0.76～5.9%がHCCを合併すると報告されている<sup>17)–19)</sup>。C型慢性肝炎においては血中HCV-RNA持続陰性化(sustained virological response: SVR)が得られた症例でSVR後5年、10年の発癌率はそれぞれ2.3～8.8%、3.1～11.1%とされ<sup>20)</sup>、B型慢性肝炎においてはHBs抗原消失例でも10.2%と報告されており<sup>21)</sup>、PBC患者におけるHCC合併は、他のウイルス性肝疾患治療奏功例と比較しても低値と考えられる。

PBC患者におけるHCC合併のリスク因子として、Shibuyaら<sup>22)</sup>による本邦の解析では、発症時の年齢、男性、輸血歴が挙げられている。海外においても同様の報告がなされており、年齢、男性、線維化などがリスク因子とされている<sup>23)–26)</sup>。また、Haradaら<sup>9)</sup>は、HCC合併のリスク因子について、男女別に臨床病理

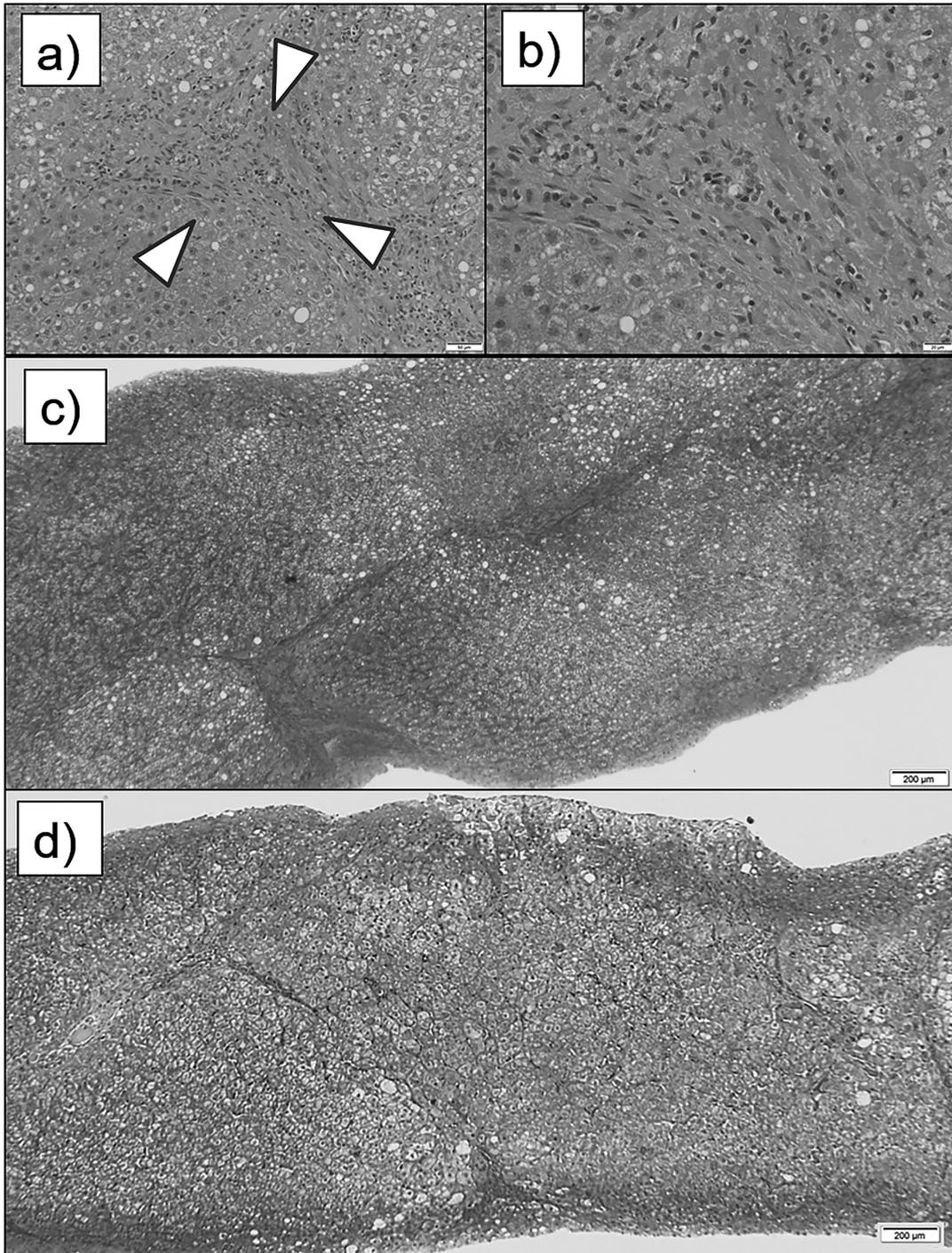


Fig. 4

Tissue sections from case 2 obtained by liver biopsy. Lymphocyte infiltration was observed in the portal area (arrowheads) (a) and small bile duct (b) and suggested chronic non-suppurative destructive cholangitis. (Hematoxylin & Eosin staining). Moderate fibrosis in the liver (c) was evident that was consistent with Nakanuma stage 3 and Scheuer stage III classification (Azan-Mallory staining). Tissue section obtained 3 years later showed no disease progression but moderate fibrosis in the liver (d) that was consistent with Nakanuma stage 3 and Scheuer stage III classification (Azan-Mallory staining).

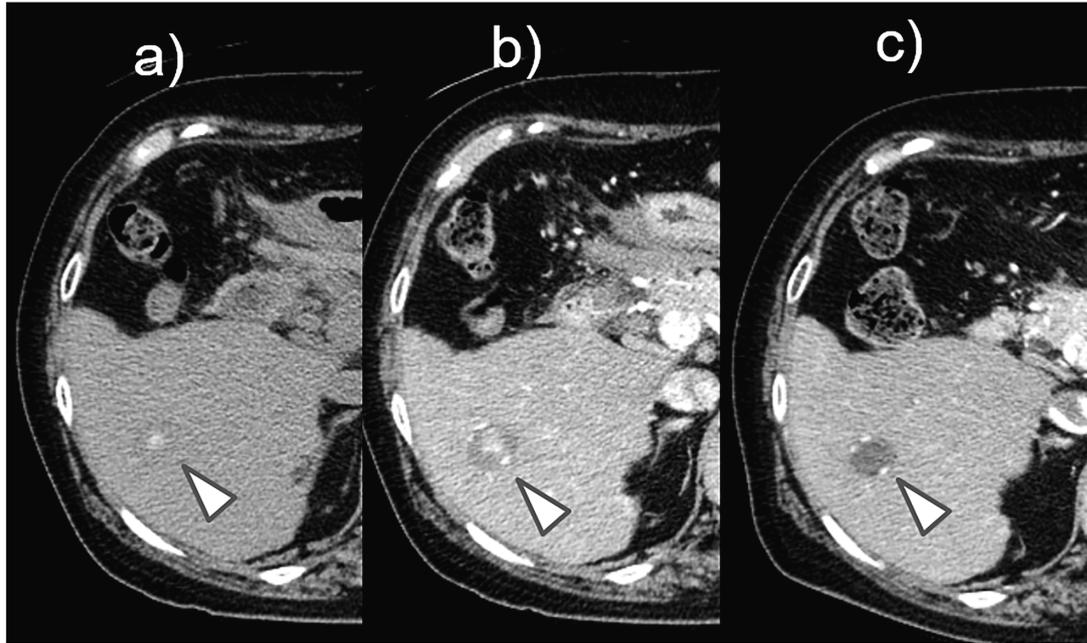


Fig. 5

Pre-contrast enhanced computed tomography (CT) depicted a low-density lesion (a) in liver segment #6 (arrowhead) that was enhanced in early phase (b) and washed out in delayed phase (c) CT.

学的事項を多変量解析し、女性では PBC 診断時の組織学的病期分類が HCC 合併のリスク因子であるが、男性では独立したリスク因子はなかったと報告している。

PBC の剖検例の報告は少ないが、本邦では、1991 年に円山ら<sup>27)</sup>が統計的観察を行っており、4 年間での剖検 15,910 例の中で、PBC の診断に至ったものは 166 例 (0.1%) であった。そのなかで、HCC の合併例は 8 例 (4.22%) であり、PBC において HCC を合併することは比較的稀である。「原発性胆汁性肝硬変」「原発性胆汁性胆管炎」と「肝細胞癌」をキーワードに医学中央雑誌で検索したところ、本邦における HCC 合併 PBC に対する肝切除例は、29 症例が報告されていた。それらの中で、PBC の組織学的病期が判断できる 20 症例についての詳細を Table 2<sup>28)-41)</sup>に示す。性別は男性が 10 例、女性が 10 例であった。PBC の 90% が女性例であることを考慮すると、男性例は HCC 合併リスクが高いと考えられる。また、肝切除時の Scheuer 分類ではステージ I 期が 3 例、II 期が 6 例、III 期が 3 例、IV 期が 8 例であった。既報の如く、女性では III~IV 期の進行例が多くみられるが、II~III 期での発癌報告例も認められる。本報告の 2 症例においても、Scheuer 分類ではステージ III 期、また、Nakanuma 分類のステージ 3 期であり、肝硬変までには至っていなかった

が HCC を合併した。しかしながら、臨床病期は進行期<sup>11)</sup>であり、線維化進展を示唆する症例では、HCC 合併を念頭に置いたサーベイランスを行うべきであると思われる。また、非肝硬変進展例における、HCC 合併のリスク因子について今後更なる症例の蓄積と検討が必要である。

また、HCC 合併のリスク因子として年齢も挙げられる<sup>23)</sup>。20 症例の年齢の中央値は 71.5 歳であり、また本邦の全国調査においても男性 73 歳、女性 72 歳と報告されており<sup>9)</sup>、高齢者では HCC 合併に注意が必要であると考えられる。本症例においても 2 症例共に 80 歳、72 歳と高齢での HCC 合併であった。診断時の年齢は、全国調査においては、男性 68 歳、女性 62 歳と報告されており、およそ 10 年以上の経過で HCC を合併することがあると考えられる。本報告の 2 症例はそれぞれ、初診から 21 年、12 年の経過観察中に HCC を合併していた。PBC の長期経過治療例では、HCC の合併を念頭においた定期的なサーベイランスが必要である。

#### IV 結 語

PBC における HCC 合併は稀であるが、男性、年齢、病期進行例はリスク因子となる。PBC では長期観察例が多く、高齢や線維化の進行する病期進展例が存在する。その中で女性の非肝硬変症例においても、

Table 2 Primary biliary cholangitis complicated with hepatocellular carcinoma

Year	Author	Age	Sex	PBC stage	Child-Pugh	ANA	AMA	AMA-M2 (U/ml or Index)	AFP (ng/mL)	AFP L3 (%)	PIVKA-II (mAu/mL)
1992	Sano <sup>28</sup>	71	M	II		2.8	×10		6.1		
1993	Yano <sup>29</sup>	68	F	IV	A	3+	×80		<10		
1996	Wakai <sup>30</sup>	69	F	II	A		×320		8.4		<0.06
1999	Morimoto <sup>31</sup>	74	F	II		×5120	×160		23.9		0.22
2000	Iwamoto <sup>32</sup>	49	M	II	A	×320	×320	148.6	13.7		23
2003	Sunagawa <sup>33</sup>	72	F	IV		×320	×320		4.2		632
2005	Kadokawa <sup>34</sup>	75	M	I	A	×160	×320	149.4	3.6		465
2007	Yamanaka <sup>35</sup>	79	M	II	A				51,600	53.3	9,160
2008	Watanabe <sup>36</sup>	65	F	IV							
2009	Oohata <sup>37</sup>	68	M	IV	A	-	+		11.9	3.7	74
2010	Takashima <sup>38</sup>	78	M	IV	B	×80	×80		12,670	22.5	108
2013	Mochizuki <sup>39</sup>	71	M	III	A						
		66	F	IV	B						
		65	M	I	A						
2014	Sasaki <sup>40</sup>	58	F	III							
		62	F	IV							
		68	F	III							
		76	M	I							
2015	Fuji <sup>41</sup>	74	M	IV	A				62.7		21
	Case 1	82	F	III	C	×40		16.8	69,652	58.3	236,611
	Case 2	72	F	III	A	×640		18.6	157.5	58.4	14

Abbreviations: PBC, Primary biliary cholangitis; HCC, hepatocellular carcinoma; ANA, antinuclear antibody; AMA, antimitochondrial antibody; AMA-M2, anti-mitochondrial M2 antibody; AFP, alpha fetoprotein; AFP L3, alpha fetoprotein lectin-3 fraction; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II;

HCC 合併があることを念頭に診療にあたるべきであり、今後症例の更なる蓄積と検討により、PBC の HCC 合併のリスクを明らかにする必要がある。

本症例の要旨は日本消化器病学会第60回甲信越支部例会にて報告した。

## 文 献

- Carey EJ, Ali AH, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 386: 1565-1575, 2015
- Joshita S, Umemura T, Tanaka E, Ota M: Genetic Contribution to the Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis. *J Immunol Res*: 3073504, 2017
- Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamura M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsuhashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M: Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet* 26: 650-659, 2017

- 4) Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsushashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H: Genome-wide association study identifies TNFSF15 and POU2AF1 as susceptibility loci for primary biliary cirrhosis in the Japanese population. *Am J Hum Genet* 91: 721-728, 2012
- 5) Amano K, Leung PS, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME: Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* 174: 5874-5883, 2005
- 6) McNally RJ, James PW, Ducker S, James OF: Seasonal variation in the patient diagnosis of primary biliary cirrhosis: further evidence for an environmental component to etiology. *Hepatology* 54: 2099-2103, 2011
- 7) 田中 篤, 滝川 一, 三輪 洋, 下瀬川徹, 持田 智, 小池 和: PBCの病名変更: 「原発性胆汁性肝硬変」から「原発性胆汁性胆管炎」へ. *肝臓* 57: 309-311, 2016
- 8) Joshita S, Umemura T, Ota M, Tanaka E: AST/platelet ratio index associates with progression to hepatic failure and correlates with histological fibrosis stage in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 61: 1443-1445, 2014
- 9) Harada K, Hirohara J, Ueno Y, Nakano T, Kakuda Y, Tsubouchi H, Ichida T, Nakanuma Y: Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: national data from Japan. *Hepatology* 57: 1942-1949, 2013
- 10) 藤 智, 松川 啓, 塩崎 滋, 藤原 康, 佐藤 太, 二宮 基: 肝切除を施行した原発性胆汁性肝硬変に発生した肝細胞癌の1例. *日臨外会誌* 76: 1766-1771, 2015
- 11) Nakanuma Y, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Nonomura A, Uehara T, Sano K, Kondo F, Fukusato T, Tsuneyama K, Ito M, Wakasa K, Nomoto M, Minato H, Haga H, Kage M, Yano H, Haratake J, Aishima S, Masuda T, Aoyama H, Miyakawa-Hayashino A, Matsumoto T, Sanefuji H, Ojima H, Chen TC, Yu E, Kim JH, Park YN, Tsui W: Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 60: 167-174, 2010
- 12) 石橋大海, 中沼安二, 上野義之, 江川裕人, 小池和彦, 小森敦正, 向坂彰太郎, 下田慎治, 調 憲, 銭谷幹男: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の診療ガイドライン(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. *肝臓* 53: 633-686, 2012
- 13) Scheuer P: Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* 60: 1257-1260, 1967
- 14) 廣原淳子, 仲野俊成, 關壽人, 岡崎和一, 中沼安二, 坪内博仁: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)全国調査にみる本邦PBCの病態と予後の変遷. *日消誌* 110: 8-15, 2013
- 15) Imam MH, Silveira MG, Sinakos E, Gossard AA, Jorgensen R, Keach J, DeCook AC, Lindor KD: Long-term outcomes of patients with primary biliary cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10: 182-185, 2012
- 16) Silveira MG, Suzuki A, Lindor KD: Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 48: 1149-1156, 2008
- 17) Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 96: 1160-1163, 2001

- 18) Harada K, Nakanuma Y: Prevalence and risk factors of hepatocellular carcinoma in Japanese patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 44: 133-140, 2014
- 19) Nakano T, Inoue K, Hirohara J, Arita S, Higuchi K, Omata M, Toda G: Long-term prognosis of primary biliary cirrhosis (PBC) in Japan and analysis of the factors of stage progression in asymptomatic PBC (a-PBC). *Hepatology* 22: 250-260, 2002
- 20) 日本肝臓学会: C型肝炎治療ガイドライン 2016
- 21) Ahn SH, Park YN, Park JY, Chang HY, Lee JM, Shin JE, Han KH, Park C, Moon YM, Chon CY: Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. *J Hepatol* 42: 188-194, 2005
- 22) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, Shibata M, Takatori M, Sekiyama K, Hashimoto N, Amaki S, Komatsu T, Morizane T: Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 35: 1172-1178, 2002
- 23) Cavazza A, Caballeria L, Floreani A, Farinati F, Bruguera M, Caroli D, Parés A: Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology* 50: 1162-1168, 2009
- 24) Findor J, He XS, Sord J, Terg R, Gershwin ME: Primary biliary cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Autoimmun Rev* 1: 220-225, 2002
- 25) Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassendine MF, James OF: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 26: 1138-1142, 1997
- 26) Suzuki A, Lymp J, Donlinger J, Mendes F, Angulo P, Lindor K: Clinical predictors for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 259-264, 2007
- 27) 円山 英, 岩崎 信, 大西 三, 山本 泰, 原 弘: 日本病理剖検輯報に基づく原発性胆汁性肝硬変の統計的観察昭和59~62年間の全国 PBC 剖検例. *肝臓* 32: 897-904, 1991
- 28) 佐埜 勇, 川岸 直, 阿部 道, 土屋 誉, 里見 孝, 新井 元, 九里 孝, 渡部 秀, 伊藤 順, 佐々木幸, 児山 香: 肝細胞癌を併存した早期の無症候性原発性胆汁性肝硬変症の1例. *日消外会誌* 25: 2530-2534, 1992
- 29) 矢野 祐, 辻 博, 川床 利, 藤島 正, 松股 孝, 安永 親, 居石 克: HCV 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1切除例. *肝臓* 34: 723-727, 1993
- 30) Wakai T, Shirai Y, Tsukada K, Aono T, Kurosaki I, Hatakeyama K: Hepatocellular carcinoma associated with precirrhotic primary biliary cirrhosis successfully treated by a right hepatic lobectomy: report of a case. *Surg Today* 26: 723-726, 1996
- 31) Morimoto T, Honda G, Kawai Y, Hirose T, Nishio T, Shinkura N, Iimuro Y, Yamamoto N, Yamamoto Y, Ikai I, Shimahara Y, Yamaoka Y: Right hepatic lobectomy for hepatocellular carcinoma which developed in primary biliary cirrhosis: report of a case. *Surg Today* 29: 646-650, 1999
- 32) 岩本 淳, 箱崎 幸, 三谷 圭, 清家 英, 松原 健, 小針 伸, 峯 雅, 小林 正, 藤岡 高, 大庭 健, 白浜 龍: 原発性胆汁性肝硬変をともなったアルコール性肝硬変に生じた肝細胞癌の1例. *日消誌* 97: 54-59, 2000
- 33) Sunagawa H, Takayama H, Yamashiro T, Sasaki H, Sashida Y, Matsuura K, Kayou M: Hepatocellular carcinoma in a patient with primary biliary cirrhosis and seronegativity for markers of hepatitis B virus and hepatitis C virus: report of a case. *Surg Today* 33: 219-223, 2003
- 34) Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K, Kitamura S, Ohara H, Takeshima F, Mizuta Y, Nanashima A, Yamaguchi H, Kohno S: Hepatocellular carcinoma in a male patient with early stage (stage I) primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 44: 207-211, 2005
- 35) 山中 潤, 藤元 治: 原発性胆汁性肝硬変を合併した肝細胞癌の1切除例. *日消外会誌* 40: 722-727, 2007
- 36) Watanabe T, Soga K, Hirono H, Hasegawa K, Shibasaki K, Kawai H, Aoyagi Y: Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 15: 231-239, 2009

非肝硬変期に肝細胞癌を合併したPBCの2例

- 37) 大畑 多, 神山 俊, 中西 一, 横尾 英, 松下 通, 藤堂 省: 原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1切除例. 日臨外会誌 70: 2447-2451, 2009
- 38) 高島 英, 村上 善, 今枝 加, 木田 直, 西川 剛, 富樫 弘, 田中 新, 森川 淳, 竹下 宏, 宮澤 一, 向所 賢, 安居 幸: HBV 既感染の原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1切除例. 肝臓 51: 557-564, 2010
- 39) Mochizuki S, Nakayama H, Higaki T, Okubo T, Midorikawa Y, Moriguchi M, Aramaki O, Yamazaki S, Sugitani M, Takayama T: Repeat Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma Complicating Primary Biliary Cirrhosis. International Surgery 98: 424-427, 2013
- 40) Sasaki K, Matsuda M, Ohkura Y, Kawamura Y, Inoue M, Suzuki Y, Hashimoto M, Ikeda K, Kumada H, Watanabe G: Clinical significance of hepatectomy for primary biliary cirrhosis patients with hepatocellular carcinoma: Report of a single center case series and review of the published work. Hepatol Res 44: 474-480, 2014
- 41) 藤 智和, 松川啓義, 塩崎滋弘, 藤原康宏, 佐藤太祐, 二宮基樹: 肝切除を施行した原発性胆汁性肝硬変に発生した肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 76: 1766-1771, 2015

(H 29. 8. 18 受稿; H 29. 10. 3 受理)