

肝細胞癌を合併した原発性胆汁性肝硬変 4 例の背景因子に関する検討

三井 康裕, 大元 謙治, 都築 昌之, 三村 仁昭, 井口 泰孝,
島原 将精, 久保木 真, 山本晋一郎

要旨：今回我々は4例の肝細胞癌（HCC）合併原発性胆汁性肝硬変（PBC）を経験したのでその背景因子について検討した。自験例はいずれも血液学的にはHBV, HCVの肝炎ウイルスが陰性で、アルコール飲酒歴も認めず、血液、組織学的にPBCと診断された症例である。4例の肝障害発生年齢は 56.5 ± 2.6 歳、HCC診断時年齢は 70.0 ± 2.5 歳と長期経過例で、組織学的にはScheuerⅢ期が1例、Ⅳ期が3例といずれも進行例であった。当科で経過観察中の組織学的進行例20例のPBCでHCC合併例（4例）と非合併例（16例）の肝予備能を比較した結果、HCC合併例は非合併例に比して有意に%プロトロンビン時間（%PT）、アルブミン（Alb）値が高値で肝予備能が保たれていた。

HCC合併PBCは肝障害発生から長期経過した組織学的進行例に多く、肝予備能が比較的保たれた症例であった。
(平成13年10月12日受理)

A Background Examination of Four Cases of Primary Biliary Cirrhosis Complicated by Hepatocellular Carcinoma

Yasuhiro MITSUI, Kenji OHMOTO, Masayuki TSUZUKI, Noriaki MIMURA,
Yasutaka IGUCHI, Masakiyo SHIMABARA, Makoto KUBOKI,
Shinichiro YAMAMOTO

Abstract : Having experienced four cases of primary biliary cirrhosis (PBC) complicated by hepatocellular carcinoma (HCC), we decided to investigate its prevalence and background factors. The diagnosis of PBC in our cases was based on the following criteria : cholestatic serum biochemistry, positive anti-mitochondrial anti-bodies and a compatible liver biopsy. None of the patients had characteristics of other liver diseases, such as hepatitis B, hepatitis C, or alcoholic liver disease. There was a long passage of time between the diagnosis of liver dysfunction and that of development of HCC in these cases. The mean age at the time of diagnosis of liver dysfunction was 56.5 ± 2.6 yrs and that for the diagnosis of HCC was 70.0 ± 2.5 yrs. As for the PBC stage, one patient was at histologically Scheuer stage III, while the three remaining patients were at stage IV. Among 20 cases at histologically late stages (Scheuer stage III or IV), we compared the liver function tests of four patients with HCC development with 16 cases who had not developed HCC. The %-prothrombin time and albumin levels in those who had developed HCC were significantly

higher than those of the cases without HCC.

Four PBC cases complicated by HCC were discovered in histological late stage cases with a long passage from the diagnosis of liver dysfunction, and a higher %-prothrombin time and albumin levels were maintained in these patients than in the histological late stage PBC cases without HCC.

(Accepted on October 12, 2001) *Kawasaki Igakkaishi* 27(4) : 275-278, 2001

Key Words ① **Primary biliary cirrhosis** ② **Hepatocellular carcinoma**
③ **Liver function**

はじめに

従来、原発性胆汁性肝硬変（以下PBC）は肝細胞癌（以下HCC）を合併することは稀と考えられてきた^{1),2)}。しかし近年PBCの長期経過観察例が増加しHCC合併例の報告が増加してきている^{3),4)}。HCC症例の大部分はHBV, HCV感染例で占められておりPBCのHCC合併報告例においてもHBV, HCVの関与が完全に否定しきれない症例が多い^{5),6)}。

PBCにHCC合併が少ない理由として¹⁾女性に優位な疾患であること²⁾肝硬変進展後の予後が短かったこと³⁾PBCでは再生結節が不完全で肝細胞の再生力が弱いことなどがあげられている^{7)~9)}。

今回我々は血液学的にはHBV, HCVの関与が否定的でアルコール飲酒歴も認めないPBC 4例でHCC合併を認めたのでその発生頻度や背景因子について文献的考察を加え報告する。

対象および方法

厚生省診断基準でPBCと診断され経過観察中の64例（男性5例, 女性59例）のうち画像および組織診断でHCCと診断されたPBC 4例（男性2例, 女性2例）を対象とした。これらの症例の肝障害発生年齢, HCC診断時年齢, 飲酒歴, 輸血歴, 肝炎ウイルスマーカー（HBsAg, HbCAb, HCV-Ab, HCV-RNA）, 血液検査値（Plt, T-Bil,

Alb, %PT）, 発癌様式などについて検討した。統計学的検討はMann Whitney U検定を用いた。

結 果

当科におけるHCC合併PBC症例は4/64例（6.3%）で男性は2/5例（40%）, 女性は2/59例（3.4%）であった。肝障害発生年齢は平均56.5±2.6歳, HCC診断時年齢は70.0±2.5歳であった。飲酒歴は全例認めず, 輸血歴は1例に認めたが全例HBV, HCVの肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。肝組織像はScheuerⅢ期が1例, Ⅳ期が3例であった（Table 1）。当院で経過観察中のScheuerⅢ期, Ⅳ期PBC症例20例のうちでは4例（20%）の発生頻度で年率発癌率は2.3%（平均観察期間8.6±5.5年）であった。組織学的進行例の発癌例と非発癌例の平均年齢はそれぞれ70.0±2.5歳と62.6±10.8歳であった。発癌例は非発癌例に比較し%PT, Alb値が有意に高値であった。（Table 2）発癌様式は多結節型が3例, 単結節型が1例で2例は現在も生存中である。また2例は肝不全死していた（Table 3）。

Table 1. Background factors in PBC complicated by HCC

Case	1	2	3	4
Sex	F	F	M	M
Age at Diagnosis of Liver Damage	53	59	58	56
Follow-up(yr)	-	3	9	14
Age at Diagnosis of HCC	73	70	67	70
Alcoholic History	-	-	-	-
Blood Transfusion	+	-	-	-
HBsAg / HbCAb	-/-	-/-	-/-	-/-
HCV-Ab / HCV-RNA	-/-	-/-	-/-	-/-
AMA	×160	×160	×320	×1680
ANA	1 : 640	1 : 40 ↓	1 : 80	1 : 40 ↓
Scheuer Classification	IV	IV	III	IV

Table 2. A comparison of histologically late stage PBC cases with and without HCC

	PBC Cases with HCC (n=4)	PBC Cases without HCC (n=16)	P value
Age at Diagnosis of Liver Damage	56.5 ± 2.6	54.8 ± 12.4	N.S.
Follow-up(yr)	5.5 ± 0.8	7.9 ± 5.1	N.S.
Survived Age	70.0 ± 2.5	62.6 ± 10.8	N.S.
Plat(×10 ⁴ /μl)	8.9 ± 4.2	12.0 ± 7.8	N.S.
T-Bil(mg/dl)	1.95 ± 2.2	3.3 ± 3.4	N.S.
Alb(g/dl)	3.5 ± 0.2	2.7 ± 0.4	P<0.01
PT(%)	64.6 ± 12.9	48.8 ± 10.6	P<0.05

ALL values are means ± S.D. N.S.:not significant

Table 3. The pathogenesis and prognosis of PBC complicated by HCC

	Carcinogenic Style	Tumor Markers	Differentiated Grade	Therapy	Prognosis
Case 1	Multiple Nodules (2 nodules)	AFP: 14646 ng/ml PIVKA II: 400mAU/ml	Well Differentiated HCC	TAE+PEIT	Death (1.5yr)
Case 2	Multiple Nodules (4 nodules)	AFP: 9.2 ng/ml PIVKA II: 74 mAU/ml	Moderately Differentiated HCC	TAE+PEIT	Survival (2.0yr)
Case 3	Multiple Nodules (4 nodules)	AFP: 101.1 ng/ml PIVKA II: 77 mAU/ml	Moderately Differentiated HCC	PMCT	Survival (0.5yr)
Case 4	Single Nodule (1 nodule)	AFP: 23.1 ng/ml PIVKA II: 8 mAU/ml	Poorly Differentiated HCC	Conservative Therapy	Death (0yr)

考 察

従来PBCにHCCが合併することは稀とされてきたが、1997年田中ら¹⁰⁾の多施設共同研究によれば676例のPBC症例のうち26例(3.8%)でHCC合併を認めたとしている。今回の検討では64例のPBC症例のうち4例(6.3%)にHCC合併をみとめ若干その頻度は高い傾向であった。

本邦のHCCはHBV、HCVなどの肝炎ウイルスによる慢性肝疾患を基礎疾患としている例が約9割を占めており、HCC合併PBCの報告例においてもHBV、HCVの関与が否定しきれない症例が多い^{5),6)}。しかし今回の検討症例は血液学的にはいずれもHBsAg/HBcAb、HCV-Ab/HCV-RNAが陰性でHBV、HCVの関与は否定的と考えられた。

PBCの男女別発生頻度は約1対10とされており男性PBCが少ないことがPBCにHCC合併の少ない理由としてあげられている^{7),11)}。我々の検討ではHCC合併PBC症例の男女別発生頻度は男性が5例中2例(40%)、女性が59例中

2例(3.4%)と有意に男性PBCで高頻度にHCCを認めておりPBC症例全体ではHCC合併が少なくなっている一因と考えられた。

さらにPBCにHCC合併が少ない理由として肝硬変進展後の予後が短かったことやPBCでは再生結節が不完全で肝細胞の再生力が弱いことなどがあげられている⁷⁾⁻⁹⁾。

しかし近年PBCに対するウルソデオキシコール酸などの薬物療法、肝硬変に対する栄養療法、食道静脈瘤硬化術などが普及しPBCの生命予後は改善しており、自験例4例でも肝障害発生からHCC診断まで平均約15年と長期経過例であった。また組織学的には

ScheuerⅢ期が1例、Ⅳ期が3例といずれも進行例であった。Davidら¹²⁾は組織学的検討を行ったPBC症例667例中16例(2.4%)でHCCを認め、すべてScheuerⅢ期、Ⅳ期からの発癌であったと報告し、またLlorensら¹³⁾はPBC ScheuerⅢ期、Ⅳ期症例におけるHCC発癌率はC型肝硬変におけるHCC発癌率とほぼ同等であったとも報告している。当科で経過観察中の組織学的進行例20例の年率発癌率(平均観察期間8.6±5.5年)は2.3%とC型肝硬変における年率発癌率約7%よりも若干低いものの比較的高率であった。以上よりPBCの生命予後改善に伴い組織学的に進行したPBCで今後HCC合併例が増加してくる可能性が予想された。

さらに我々はPBCの組織学的進行例20例でHCC合併例と非合併例の肝障害発生年齢、平均観察期間、肝予備能を比較検討した。肝障害発生年齢、平均観察期間などに有意差を認めなかったものの、HCC合併例は非合併例に比して%PT、Alb値が有意に高値であった。以上より組織学的に進行したPBC症例のなかでも肝再生が良好で肝予備能が保たれた症例はより発癌のリスクが高くなる可能性が示唆された。

自験例4例の発癌様式についてはHCC発見時、多結節型が3例、単結節型が1例であり、現在も生存中の2例では異所性、異時に再発を認めていた。また死亡した2例の死因は肝機能低下による肝不全死であった。

今後PBC症例の生命予後にHCC合併が関与してくる可能性が予想され、特に組織学的進行例で肝予備能が比較的保たれた症例ではHCC

合併を念頭においた経過観察が重要であると考えられた。

結 語

組織学的進行例で肝予備能が比較的保たれた男性PBCではHCC合併頻度が高いものと考えられた。

文 献

- 1) Johnson PJ, Krasner N, Portmann B, Eddleston ALWF, Williams R : Hepatocellular carcinoma in Great Britain : influence of age, sex, HBsAg status, and aetiology of underlying cirrhosis. *Gut* 19 : 1022-1026, 1978
- 2) Melia WM, Johnson PJ, Neuberger J, Zaman S, Portmann BL, Williams R : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : report of four cases. *Gut* 20 : 255-258, 1979
- 3) 鈴木一幸, 山崎 潔, 佐藤俊一 : 原発性胆汁性肝硬変における肝細胞癌の合併 : その頻度と病因に関する検討. *肝臓* 32 : 1185-1187, 1991
- 4) 円山英昭, 岩崎信二, 大西三朗, 山本泰猛, 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
- 5) Floreani A, Baragiotta A, Baldo V, Menegon T, Farinati F, Naccarato R : Hepatic and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 29 : 1425-1428, 1999
- 6) 畑耕治郎, 長山正四郎, 畠山重秋, 大越章吾, 波田野 徹, 早川晃史, 野本 実, 市田隆文, 青柳 豊, 上村朝輝 : HCV抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変に肝細胞癌を合併した1例. *肝臓* 33 : 167-172, 1992
- 7) Krasner N, Johnson PJ, Portmann B, Watkinson G, Macsween RNM, Williams R : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : report of four cases. *Gut* 20 : 255-258, 1979
- 8) 高木文昭, 高橋 敦, 横山 武 : 原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1剖検例. *病理と臨床* 3 : 664-668, 1985
- 9) Mallet L, Petite JP, Amat D, Bloch F, Jwillet Y, Camilléri JP, Housset E : Hepatocellular carcinoma and primary biliary cirrhosis : report of one case. *Gastroenterol Clin Biol* 5 : 379-384, 1981
- 10) 田中克明 : 原発性胆汁性肝硬変の合併した肝細胞癌症例の多施設共同研究. *Progress in Medicine* 11 : 2492-2494, 1997
- 11) 井上恭一, 廣原淳子, 仲野俊成, 有田清三郎, 樋口清博, 小俣政男, 白鳥康史 : 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 全国調査結果 (第18報) 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班. 平成9年度研究報告, 1998 pp 25-33
- 12) Jones DEJ, Metcalf JV, Collier JD, Bassedine MF, James OFW : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* 26 : 1138-1142, 1997
- 13) Llorenç C, Albert P, Antoni C, Angels G, Concepció B, Joan R : Hepatocellular Carcinoma in primary biliary cirrhosis : Similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 96 : 1160-1163, 2001