

### 原発性胆汁性肝硬変（PBC）とその周辺疾患

前田 隆 岩崎 信二 西原 利治 大西 三朗

#### 要 旨

PBCは自己免疫学的機序にもとづくき、小葉間胆管の破壊により惹起される慢性肝内胆汁うっ滞である。疾患特異的に検出される抗ミトコンドリア抗体（AMA）の対応抗原の分子生物学的解析を糸口にして、病因に関する新しい知見が集積されつつあるが、その本態は未だ不明である。本症は皮膚掻痒で初発することが多く、黄疸は出現後消退することなく漸増し、終末像である胆汁性肝硬変の治療法は肝移植のみである。皮膚掻痒、黄疸などの症状を欠く無症候性PBCの予後は概ね良好であるが、その約10%は進行性でありウルソデオキシコール酸などによる治療が有効とされている。AMA陰性、抗核抗体陽性で組織学的にPBCの胆管病変を有する症例に対して、自己免疫性胆管炎という新たな疾患概念が提唱されている。また、PBC症例のなかで自己免疫性肝炎の臨床像、病理像を同時に有する症例はoverlap syndromeとして取り扱われ、ステロイドなどの免疫抑制剤が奏功するとされている。

〔日内会誌 89：1003～1010, 2000〕

**Key words：**原発性胆汁性肝硬変，自己免疫性胆管炎，抗ミトコンドリア抗体，overlap syndrome

#### はじめに

原発性胆汁性肝硬変（Primary biliary cirrhosis, 以下PBC）は、肝内の中等大小葉間胆管の傷害にもとづく慢性肝内胆汁うっ滞症であり、病因に自己免疫学的機序の介在が想定されている。本症に特異的な自己抗体である抗ミトコンドリア抗体（antimitochondrial antibody: AMA）と、その対応抗原の分析からPBCの病因について新しい知見が集積されつつあるものの、標的抗原を含め未だその全貌は明らかにされていない。

本症は皮膚掻痒感で初発することが多く、黄疸は出現後消退することなく漸増し、肝不全や門脈圧亢進症が高頻度に出現する。黄疸を呈する症候性PBC（symptomatic PBC:sPBC）の5

年生存率は約40%であり、PBCの末期像である胆汁性肝硬変の治療法は肝移植のみである。総ビリルビン値が2.0mg/dlを超えると病状の進行が加速され、数年以内に腹水貯留などの肝不全の兆候が現れてくることが多く、予後予測モデルの数式により移植時期のタイミングがはかれる。一方、皮膚掻痒感、黄疸などの症状を欠く無症候性PBC（asymptomatic PBC:aPBC）の予後は概ね良好とされているが、厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の報告<sup>1)</sup>では、15～20年間経過観察されたaPBCの約10%が黄疸を呈する症候性PBCへ移行しており、無症候性でも定期的な経過観察と治療が必要である。PBCの治療にはウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid:UDCA）がその有用性と安全性から現在第一選択剤となっている。

近年、AMAがPBCの病因に直接関係する自己抗体であるとの考えが容認されつつある中で、AMAが陰性であるが、抗核抗体が陽性で

まえだ たかし、いわさき しんじ、さいばら としじ、おおにし さぶろう：高知医科大学第一内科

病理学的にはPBCの胆管病変を呈する症例を自己免疫性胆管炎 (autoimmune cholangitis: AIC) として独立した疾患概念で捉えようとする考えが提唱されている。また、PBC症例のなかに自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis: AIH) の臨床像、病理像を同時に有する症例が少なからず存在し、overlap syndrome of PBC and AIHあるいはCAH (chronic active hepatitis)-PBC mixed typeとして取り扱われている。

本稿ではPBCについて概説し、PBCの病因論を踏えながらAIC, overlap syndromeなどのPBC周辺疾患について解説する。

## 1. PBCの臨床像

PBCは稀な疾患と云われてきたが、厚生省調査研究班による全国調査や診断基準の整備さらには症候性PBCの難病指定などPBCの情報が普及し、現在では推定年間発生数は約500例、推定有病率は20~30/100万人と推定されている。最近では新規症例の2/3をaPBCが占め、発症年齢は40~60歳代に集中し、約90%が女性である<sup>1)</sup>。

初発症状は皮膚掻痒感、黄疸ついで全身倦怠感が多いが、門脈圧亢進症にもとづく消化管出血が初発の場合も見られる。検査成績は胆汁うっ滞の所見を示しALP、 $\gamma$ -GTPなどの胆管系酵素の異常高値や総胆汁酸、コレステロール、血清銅値の上昇が見られる。総ビリルビンの上昇は末期の症例に多い。コレステロールの高値が長期にわたる場合、黄色腫や黄色板をみる。血沈値の亢進もほとんどの症例でみられる。血清AST、ALT値の上昇は通常軽度にとどまるが、異常高値をみる場合はoverlap syndromeを考慮にいれる。

免疫学的検査ではAMAの他に抗核抗体 (ANA) が30~50%で陽性である。セントロメア抗体陽性例では予後が良いとの報告がみられる。 $\gamma$ -グロブリンは自己免疫性肝炎のように

増加しないがIgMとIgG3の増加が特徴的である。また本症にはSjögren症候群など他の自己免疫性疾患の合併頻度が高い。家族内発症例も多数の報告があり、HLAではClass II DR8との相関が報告されている<sup>2)</sup>。

## 2. 肝組織像

PBCは肝硬変という名称が付されているが、病理学的に肝硬変が成立するのは病変が進行し末期に至ってからであり、原発性胆汁性肝硬変という病名は病気の本態を的確に表していない。PBCの本質的な病変は慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC) である (図1)。CNSDCでは胆管上皮の多層化や乳頭状配列などの増殖性変化、壊死および胞体の腫大や好酸性変化などの変性像、胆管の破綻、胆管周囲の密なリンパ球浸潤などが認められる。これらの病変は外径80 $\mu$ mまでの小葉間胆管に主として認められ、肝内胆管系にび慢性ではなく分節性に分布し、その程度も部位により異なる。従って、病理診断には外科的切除による楔状肝切標本が最適であるが、通常の針肝生検では連続切片での検索により、診断に有用な所見を得る事が多い。グリソン鞘内および傷害胆管周囲に浸潤する炎症性細胞は主にリンパ球と形質細胞であり、好酸球を混じる。基底膜を破って胆管上皮内に浸潤するリンパ球 (CD8陽性CTL) が観察され、上皮細胞を傷害していると報告されている。また、しばしば類上皮細胞を伴う肉芽腫をグリソン鞘内や小葉内にみるが、成熟したサルコイド型肉芽腫は少ない。免疫組織学的には傷害胆管上皮にHLA-classIIの異常発現やICAM-Iなどのリンパ球接着分子の発現をみる。

PBCの組織学的病期分類は患者の予後推定と治療の適応判断に必要であり、代表的な分類であるScheuer分類が繁用されている。Scheuer分類ではI期 (florid duct lesion: CNSDC)、II

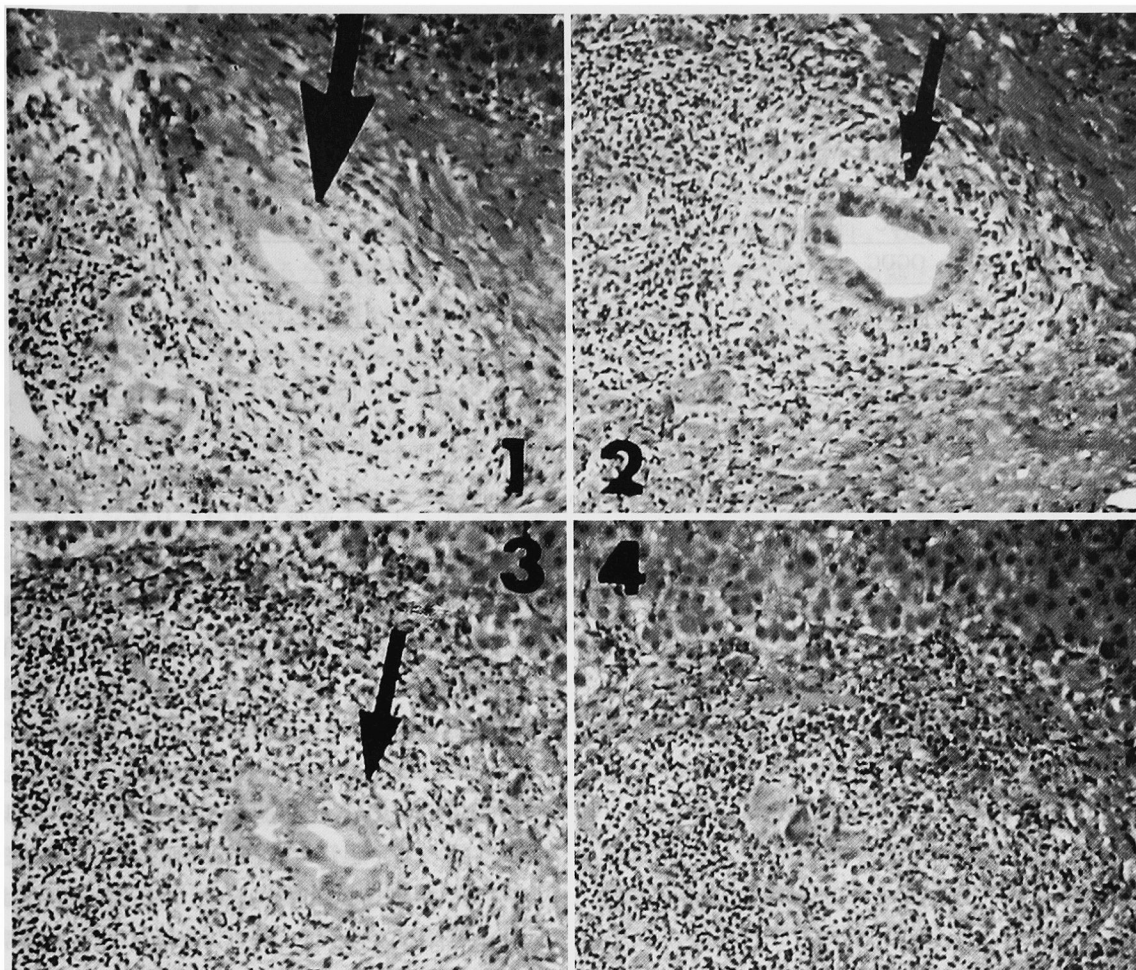


図1．慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC)．PBC肝の外科的楔状肝切標本の連続切片で，小葉間胆管（矢印）はCNSDCにより途絶している．

期 (ductular proliferation)，III期 (scarring)，IV期 (cirrhosis) に分類されるが，各病期を特徴づける所見が重複して見られることがあり，Scheuer分類に基づく病期の判定が困難な場合も多い．

### 3. PBCの診断

表1に厚生省「難治性の肝炎」調査研究班のPBC診断基準を示す．PBCの確定診断は組織学的にCNSDCを証明することであるが，PBCに特異性の高い自己抗体であるAMAまたはPDH-

E2 (pyruvate dehydrogenase E2 component) 抗体の診断的重要性が大きく取りあげられている．PDH-E2抗体の陽性頻度には人種的な差異があり，欧米人（90%以上）に比し日本人（約70%）では抗体陽性率は低い．逆にBCOADC (branched chain oxo-acid dehydrogenase complex)-E2抗体の陽性率は日本人で高い（70～80%）と報告されているが，この抗体は現在のところ実験室レベルでしか検索できない（図2）．鑑別診断では，特に薬剤性肝障害との異同が問題となることがある．

## [ENZYME FAMILY Y]

- (I) pyruvate dehydrogenase complex (PDC/PDH)
- (II) 2-oxo-glutarate dehydrogenase complex (OGDC/OGDH)
- (III) branched chain oxo-acid dehydrogenase complex (BCOADC/BCOADH)

## [ENZYME SUBUNITS]

PDC	E1 $\alpha$ E1 $\beta$	E2	E3	E3 binding protein (component X)
OGDC	E1	E2	E3	
BCOADC	E1 $\alpha$ E1 $\beta$	E2	E3	

2-OADCは機能の類似する3つ酵素ファミリー(PDC, OGDC, BCOADC)から成る。これら3つの酵素複合体はさらに各々, E1, E2, E3のsubunitから構成されている。これらのsubunitのうちPBC患者血清中のAMA (anti-M2抗体)が特異的に反応するものは, 3つのE2 componentとE3 binding protein (component X)さらに頻度は低いがPDCの E1  $\alpha$  E1  $\beta$ の合計6つの分子である。(袋文字)。PDC-E2, OGDC-E2, BCOADC-E2に対する抗体がPBCで検出される主要な抗体である。

図2. 2-oxoacid dehydrogenase complexes (2-OADC)

#### 4. PBCの病因論

AMAは従来より診断的価値はあるが臓器特異性がないため, 病因には直接関連しない epiphenomenonと考えられてきた。しかし, AMAに反応する抗原成分がミトコンドリア内膜の酵素複合体である2-oxoacid dehydrogenase complex (2-OADC) (図2)であり, なかでもPDH-E2がその主要な抗原であることが明らかにされ, PBCの病因をミトコンドリア抗原, 特にPDH-E2から探ろうとする研究が進められた。PDH-E2抗原特異的なTおよびB細胞の免疫応答がPBCで成立していることが明らかにされ, その抗原決定基 (PDH-E2 inner lipoyl domain) が確定された。その後, AMAの臓器特異性に関する重要な報告が相次いでなされ, AMAの出現は単なるepiphenomenonではないことが明らかされた。すなわち, Joplinらはウシ心筋PDH-E2を免疫して得たpolyclonal抗体でPBC患者の培養肝内胆管上皮細胞を免疫染色し, 細胞膜に存在する特異反応を検出した<sup>3)</sup>。またGershwinらは抗PDH-E2 (lipoyl domain) モノクローナル抗体を用いた検討で, PDH-E2抗体と反応する分子がPBCの胆管上皮に高濃度

で存在することを報告をした<sup>4)</sup>。さらに免疫電顕でPBC胆管上皮の管腔側に特異抗原は局在し, 胆汁中にもそのモノクローナル抗体と反応する物質があると報告した。またPDH-E2のmRNAの発現をin situ hybridizationにて検討した結果, PBCの小葉間胆管ではmRNAの発現は殆ど認めず, 胆管上皮細胞の膜面に発現するこの物質はPDH-E2自身のover expressionではなく, PDH-E2 inner lipoyl domainと交差抗原性を有する未知の分子である可能性が推定された<sup>5)</sup>。PBC患者の移植肝にPBCが再発する場合, 移植早期より胆管上皮にはPDH-E2様の分子の発現が認められる。従って, この未知の分子は胆管上皮ではもともと産生されず, 胆管以外の組織例えば小腸や肝細胞などより産生され胆管に貯留し, 一部胆汁中に流出している可能性が想定されている。

最近の報告では, OGDC (2-oxo-glutarate dehydrogenase complex)-E2あるいはBCOADC-E2のlipoyl domainに対するモノクローナル抗体も抗PDH-E2モノクローナル抗体と同様にPBC胆管上皮の管腔側を特異的に染色するが, これらのE2分子のmRNAの発現も胆管上皮には殆ど認めないことが明らかにされている<sup>6)</sup>。これらの3つのE2分子のlipoyl domainと同じ立体

的抗原決定基を有する未知の分子が最初の免疫原（PBC特異抗原）として働き，“determinant spreading”のプロセスを経てAMAが産生されるのではないかと想定されている。現在、このPBC特異抗原の検索が各施設で精力的に行われている。Joplinらは精製したPBCの胆管細胞膜分画にPDH-E2抗体と反応する分子量50kDの蛋白：E3 binding protein（E3BP）（図2）を見出し、PBC特異抗原がE3BPである可能性を報告した。しかし今のところ追試の報告はなく、またE3BPのmRNAの発現もPBCの胆管上皮に殆ど認めないことが最近報告された<sup>6)</sup>。

ミトコンドリア抗原は細菌からヒトに至るまでその構造の類似性がよく保存されており、以前よりAMAの出現は細菌などの慢性感染症により惹起されるとの仮説（molecular mimicry説）がある。実際、PBC患者では細菌性の反復性尿路感染症を有する症例が多く、AMAがE. coli, Mycobacterium gordonae, 結核菌などのミトコンドリア抗原と交差反応性を示すことが知られている。Shimodaら<sup>7)</sup>はPBC患者の末梢血から樹立したPDH-E2特異的T細胞クローンが、E. Coli PDH-E2ペプチドにも応答することを示し、T細胞レベルでmimicry説を支持する成績を報告している。現在、PBCの病因としてE. coliあるいは未知の感染性microorganismとのmolecular mimicryの可能性が再び注目され始めている。

## 5. 自己免疫性胆管炎（autoimmune cholangitis : AIC）

高感度の検出系を用いてもAMAが陰性のPBCが少なくとも数%は存在することが以前より知られていた。既述のようにAMAがPBCの病因と密接に関係する自己抗体であるとの考えが一般的になりつつある中で、AMA陰性（多くは抗核抗体陽性）でPBCあるいはPBC類似の胆管組織像を呈する症例をAICとして、独立し

た疾患概念で捉えようとする考えが提唱されている。現時点では必ずしも見解の一致をみえないが、AMA陽性のPBC典型例とは異なり免疫抑制剤が著効すると報告されたために、臨床的に注目された。

歴史的には、1987年、Brunnerらの症例報告に始まる。報告例はその臨床像、生化学的所見、組織学的所見はPBCと変わらないが、全例でAMA（蛍光抗体法）は証明されず、高抗体価の抗核抗体（ANA）と抗平滑筋抗体（SMA）が検出された。かつ免疫抑制療法が奏功しにくいPBCとは異なり免疫抑制剤投与により速やかに肝機能異常は軽快した。彼らは抗核抗体強陽性であることと、免疫抑制治療への良好な反応性に注目して“immunocholangitis”という疾患概念を提唱した。その後、autoimmune cholangiopathy, autoimmune cholangitisとして類似の症例が多数報告され、一部の研究者はAICを自己免疫性肝炎1型のspectrumとして捉えている<sup>8)</sup>。しかし、現時点ではAMAが陰性であること以外にAICにPBCと異なる特徴的な組織学的所見や検査所見は認められず、また特異的な自己抗体の存在も明らかにされていない<sup>9)</sup>。また、AMA陽性、陰性のPBC両群間でUDCAの治療効果に差を認めず、追跡調査でも肝硬変や肝不全への進展率や死亡率にも差がないことが報告されている。ただし、多くの報告でAMA陰性群ではAMA陽性群に比しANAやSMAの自己抗体の出現頻度が有意に高い。

AICに対する免疫抑制剤の著効に関しても疑問が残る。すなわち、PBCでは従来、副腎皮質ホルモンの治療奏功率は低いとされてきたが、実際は骨粗しょう症を助長する副作用のため、治療効果の判定に関し十分な検討がなされたとはいえ難い。Mitchsonらは副腎皮質ホルモン治療のcontrol studyを実施し、PBCでは肝機能検査の改善、AMAの低下がみられ、組織像の進行も遅延したと報告しており、免疫抑制治療の効果の差異をもって、新たな疾患概念を導入

表. 原発性胆汁性肝硬変(PBC)診断基準(厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 1992)

概念	<p>中年以降の女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。なお、皮膚掻痒感、黄疸など肝障害に基づく自覚症状を欠く場合があり、無症候性(asymptomatic)PBCとよび、無症候性のまま数年以上経過する場合がある</p>
1. 検査所見	<p>黄疸の有無にかかわらず、血沈の促進、血清中の胆道系酵素(ALPなど)、総コレステロール、IgMの上昇を認める。抗糸粒体抗体(AMP)または抗 pyruvate dehydrogenase (PDH)抗体が高頻度に陽性で、高力価を示す</p>
2. 組織学的所見	<p>肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC)あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する</p>
3. 合併症	<p>高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う Sjögren 症候群、慢性関節リウマチ、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある</p>
4. 鑑別	<p>慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞、肝内型原発性硬化性胆管炎、成人性肝内胆管減少症など</p>
診断	<p>次のいずれか1つに該当するものをPBCと診断する</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。AMAまたはPDH抗体が陰性例もまれに存在する</li> <li>2) AMAまたは抗PDH抗体が陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない(compatible)組織像を示すもの</li> <li>3) 組織学的検索の機会はないが、AMAまたは抗PDH抗体が陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの</li> </ol>

することは今のところ妥当でない。実際、文献上、治療について報告のあるAIC症例で副腎皮質ホルモンなどの免疫抑制剤が有効であった症例は約半数程度であり、全例に有効なわけではない<sup>10)</sup>。また、Tsuneyamaら<sup>11)</sup>はAMA陰性のPBCでも胆管上皮細胞に前述のPDH-E2と交差反応する分子が通常のPBCと同様に発現することを観察しており、液性免疫応答に差異があるのみで基本的病態は通常のAMA陽性PBCと同一ではないかと指摘している。

以上のようにAMA陰性のPBC症例を新たな慢性肝内胆汁うっ滞症として独立した疾患概念として扱うについては疑問が残る。しかしながら、そのような症例はAMA以外の自己抗体(ANA, SMA)が強陽性の場合が多く、中には免疫抑制剤が著効する症例もあることを念頭に置くことが臨床的には重要である。

## 6. Overlap syndrome of PBC and AIH

PBC症例のなかにはトランスアミナーゼ値が著明に上昇し、ANA陽性、IgG高値で組織学的にはCNSDCを認めるものの、著明なpiecemeal necrosis (PMN), bridging necrosisの形成など通常のPBCにはみられないような肝細胞の壊死、炎症を有する症例が少なからず存在する。このような病態は自己免疫応答が胆管上皮細胞のみならず肝細胞にも向けられた結果、自己免疫性肝炎(AIH)が合併したと考えられており、overlap syndrome of PBC and AIH (overlap syndrome)<sup>12)</sup>あるいはCAH (AIH)-PBC mixed type (mixed type)<sup>13)</sup>と呼ばれてきた。これらの症例はAIHと同様に、放置すると早期に肝硬変、肝不全に至るが、ステロイドなどの免疫抑制剤が奏功する場合が多いとされている。ほとんどの症例が発症時から両者の所見を具備して

おり、PBCあるいはAIHの臨床経過中にoverlap syndromeを発症するのは稀で、特にAIH経過中にPBCが発症したとの報告は少ない。overlap syndromeの確立された診断基準はなく、研究者によって若干の差はあるものの、典型例ではPBCの診断基準（表）を満たすと同時に組織学的に著明なCAH像があり、トランスアミナーゼ値も高値（通常200IU/L以上）で、ANAなどの自己抗体が陽性、IgGも高値（2g/dl以上）を示すものと概ね理解されている。しかし、典型的PBC症例でもある程度の肝細胞の壊死、炎症は観察されるので、overlap syndromeの診断に合致するCAHの程度をどこで線引きするか判断に苦しむ場合がある。

Bergら<sup>13)</sup>はAMAをその対応抗原によりいくつかの亜型に分類しM2抗体（PBCで検出される通常のAMA）とM4抗体（ミトコンドリア外膜抗原sulphite oxidaseに対する抗体）が共に陽性の症例がmixed typeであると報告したが、その後の報告ではM4抗体はmixed typeに特異的ではないとの意見が優勢である。現在のところoverlap syndromeを特徴づける血清学的マーカーはない。

AIHとPBCは共に稀な疾患であるのに、両者が同時に発症するoverlap syndromeの頻度は自己免疫性肝疾患疾患の10～20%にも及ぶと報告されている<sup>14-16)</sup>。この頻度は少し高すぎるように思われ、overlap syndromeを両者の同時発症というより、AIHかPBCいずれかのvariantと考えるのが妥当なのかもしれない。Lohseら<sup>14)</sup>はoverlap syndromeを典型的なAIHおよびPBCと比較検討した結果、overlap syndromeは2疾患の同時発症や“AIH, cholestatic form”ではなく、“PBC, hepatitic form”と呼ぶ方が相応しいと報告している。その理由としてoverlap syndromeではAMA陽性のPBC典型例と同様の胆管病変を有するが、AIH典型例では胆管病変は殆ど認めず、通常AMAは陰性であることを挙げている。PBC患者の中で“hepatitic form”

をとる症例では、AIHと相関を示すHLA-DR3あるいはDR4が陽性で、免疫応答が肝細胞に向けられやすい免疫遺伝学的背景を有する可能性を指摘している。

以上のようにoverlap syndromeの診断、病態は曖昧な点も多いが、典型例は明らかに通常のPBCとは異なり、診断が容易な場合が多い。治療には、多くの場合、副腎皮質ホルモン単独あるいはUDCAとの併用が著効を示す。

## おわりに

PBCとその周辺疾患について概説した。PBCの治療にUDCAが使用され初めて約十年になり、その有用性はほぼ確立されてはいるが、UDCA長期投与による生命予後の改善に関し疑問視する報告もある。PBCの病因の解明により、より効果的な治療法の開発が可能になるものと思われる。

## 文 献

- 1) 井上恭一：原発性胆汁性肝硬変（PBC）全国調査集計結果（第14報）。厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班 平成五年度研究報告 p134-142.
- 2) Maeda T, et al: Immunogenetic studies of primary biliary cirrhosis. In Krawitt EL, Wiesner RH and Nishioka M (ed): Autoimmune liver disease, 2nd edition, Elsevier, pp167-178, 1998.
- 3) Joplin R, et al: Membrane dihydrolipoamide acetyltransferase (E2) on human biliary epithelial cells in primary biliary cirrhosis. Lancet. 339 (8785): 93-4, 1992.
- 4) Van de Water J, et al: Evidence for the targeting by 2-oxo-dehydrogenase enzymes in the T cell response of primary biliary cirrhosis. J Immunol 146: 89-94, 1991.
- 5) Harada K, et al: In situ nucleic acid hybridization of pyruvate dehydrogenase complex-E2 in primary biliary cirrhosis: pyruvate dehydrogenase complex-E2 messenger RNA is expressed in hepatocytes but in biliary epithelium. Hepatology 25: 27-32, 1997.
- 6) Harada K, et al: In situ nucleic acid detection of PDC-E2, BCOADC-E2, OGDC-E2, PDC-E1 $\alpha$ , OGDC-E1, and the E3 binding protein (protein X) in primary biliary cirrhosis. Hepatology 30: 36-45, 1999.
- 7) Shimoda S, et al: HLA DRB4 0101-restricted immuno-

- dominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 181: 1835-1845, 1995.
- 8) 前田 隆, 他: Autoimmune cholangiopathy—概念とその問題点. *Annual Review消化器* 1998. 中外医学社. pp16-20, 1998.
  - 9) Akisawa N, et al: The ability of anti-carbonic anhydrase II antibody to distinguish autoimmune cholangitis from primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterology* 34: 372-375, 1999.
  - 10) 岩崎信二, 他: 鑑別診断. 特集“原発性胆汁性肝硬変の新しい展開”. 肝胆膵. 国際医書出版 31: 955-960, 1995.
  - 11) Tsuneyama K, et al: Abnormal expression of PDH-E2 on the apical surface of biliary epithelial cells in patients with AMA negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 22: 1440-1446, 1995.
  - 12) Popper H, et al: Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. In: *Progress in liver disease* Vol. III, Grune & Stratton p336-354, 1970.
  - 13) Berg PA, et al: Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of antimitochondrial antibodies. *Lancet* ii: 1329-1332, 1980.
  - 14) Lohse AW, et al: Characterization of the overlap syndrome of primary biliary cirrhosis (PBC) and autoimmune hepatitis: Evidence for it being a hepatic form of PBC in genetically susceptible individuals. *Hepatology* 29: 1078-1084, 1999.
  - 15) Chazouilleres O, et al: Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: Clinical features and response to therapy. *Hepatology* 28: 296-301, 1998.
  - 16) Czaja AJ: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 28: 360-365, 1998.