

Primary sclerosing cholangitis 様病変を呈した 慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症

小池 ゆり子 清沢 研道 赤羽 賢浩 山村 伸吉
小松 敬直 村山 伸介 三浦 正澄 上條 賢介
長田 敦夫 古田 精市

信州大学医学部第2内科学教室

Chronic Drug Induced Intrahepatic Cholestasis with a Histological Resemblance to Primary Sclerosing Cholangitis

Yuriko KOIKE, Kendo KIYOSAWA, Yoshihiro AKAHANE, Shinkichi YAMAMURA,
Takanao KOMATSU, Shinsuke MURAYAMA, Masazumi MIURA,
Kensuke KAMIJYO, Atsuo NAGATA and Seiichi FURUTA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

The case of a forty-two-year-old female with chronic intrahepatic cholestasis is reported. She developed jaundice accompanied by generalized exanthema and eosinophilia after taking ibuprofen, josamycin and several other medicines for common cold. Marked elevation of serum cholesterol up to 1750 mg/dl and a decrease in serum IgA to 10 mg/dl were observed during her clinical course. These abnormalities disappeared when the jaundice subsided. No abnormalities of extrahepatic bile duct were found by exploratory laparotomy, or by endoscopic cholangiography performed several months after the onset of the illness. Histological findings in surgical wedge biopsy of the liver were suggestive of sclerosing cholangitis, that is ① central cholestasis, ② proliferation of intralobular bile ducts, ③ degeneration and destruction of the bile duct epithelium, ④ laminated fibrous proliferation of the periductal tissue, and ⑤ phlebitis. The relationship between chronic drug-induced intrahepatic cholestasis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis is discussed. *Shinshu Med. J.*, 31: 34-42, 1983

(Received for publication June 30, 1982)

Key words : primary sclerosing cholangitis, chronic drug-induced intrahepatic cholestasis
原発性硬化性胆管炎, 慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症

I はじめに

薬剤起因性肝障害時にみられる黄疸は、一般的には薬剤中止後すみやかに消失するが、少数例においては数年にわたり遷延し¹⁾原発性胆汁性肝硬変 primary biliary cirrhosis (以下 PBC と略), 原発性硬化性胆管炎 primary sclerosing cholangitis (以下 PSC と

略)などの、慢性肝内胆汁うっ滞症との鑑別が困難な例²⁾⁻⁸⁾がある。著者らは、薬剤に起因すると考えられる肝障害例で、約1年半の長期にわたり肝内胆汁うっ滞型の黄疸が持続し、著しい高コレステロール血症、低IgA血症を示し、組織学的にはPSCに類似した病変がみとめられ、その後も現在まで約7年半以上も、いわゆる胆道系酵素の上昇が持続している症例を経験

した。薬剤と肝内胆汁うっ滞症、PSC との関連性について文献的考察を加え報告する。

II 症 例

患者：H.M. 42才，未婚の女性。

主訴：黄疸と全身の掻痒感。

家族歴：父親が61才の時，輸血後激症肝炎で死亡。ほかに特記すべきことなし。

既往歴：生来健康でアトピー体質を思わせる既往はない。20才時虫垂切除術を受けている。輸血の既往なく，常備薬の服用もない。

現病歴：昭和48年2月8日，咳嗽，発熱等感冒様症状のため某医を受診し，ibuprofen, josamycin, plicoperidamin hydrochloride などの投与を受けた。2

日間服用後全身に軽度の発疹が現われたため，薬剤服用を中止し発疹は消失した。しかしその後も咳嗽が続くため codeine phosphate, picoperidamin hydrochloride の投与を受けたが症状軽快せず2月14日腹痛も出現したため，oxethazaine, hyostamin butylbromide, valethamate bromide の投与を受けたところ，再び発熱を伴って全身に発疹が出現した。同時にこの頃より黄疸が認められるようになり，2月15日 mepirizole の投与を受け発疹はさらに増強し，2月16日某医院に入院した。当時38°Cから39°Cの発熱が続き白血球増多が認められた。Hydrocortisone の治療により発疹，発熱は消失したが，黄疸が持続するため精査を目的に同年4月18日，当科へ転院した。

入院時現症：体格，栄養中等度。皮膚に黄疸を認め

Table 1 Laboratory findings on admission.

Urine		Eosino.	0.4	T. G. (mg/dl)	1200
Protein	(-)	Ery. : Macro. Baso.	1.4	β -Lp. (mg/dl)	1400
Sugar	(-)	Normo. Baso.	2.4	NEFA (mEq/l)	0.468
Urobilinogen	n (+)	Poly.		50gGTT	
Bilirubin	(++)		13.4	0' (mg/dl)	85
Feces		Ortho.		30'	120
Slightly acholic			10.8	60'	140
Occult blood B	(+)	Reticulum cell	1.0	90'	102
Peripheral blood		Lymphocyte	7.4	120'	92
Hb (g/dl)	8.6	Plasma cell	0.4	Protein fraction	
RBC	260 × 10 ⁴	Monocyte	0.1	Albumin	63.4%
WBC	8000	Megakaryocyte	(++)	α_1 -gl	2.8
Neut.	55%	G/E ratio	2.1	α_2 -gl	9.9
Lymph.	23	Red cell life span (⁵¹ Cr)		β -gl	14.0
Eosino.	16	ESR (mm)	18 days	γ -gl	9.9
Mono.	6	Biochem.	24-59	A/G	1.73
Ht	24.5	T. P. (g/dl)	5.7	Immunoglobulins	
Plt.	14 × 10 ⁴	GOT (K)	130	IgG (mg/dl)	960
Reticulocyte	13%	GPT (K)	110	IgA	45
Bleeding T.	2'	LDH (IU/l)	700	IgM	105
Coagulation T.	8'	T. Bil. (mg/dl)	16.2	ASLO (T. U.)	250
Rumpel-Leede	(+)	(D. 14)		CRP	(+)
Bone marrow findings		ZTT (K)	3.3	RA	(-)
Cell count	26.7 × 10 ⁴	TTT (K)	2.5	Coombs	(-)
Gran : Myeloblast	4.6%	T. Chol. (mg/dl)	285	Wa-R.	(-)
Promyelocyte	3.2	Al. Pase (K. A.)	25	Autoantibodies	
Myelocyte	23.4	Amylase (S)	94	anti-N.	(-)
Metam.	10.0	BUN (mg/dl)	9.0	anti-M.	(-)
Band.	12.8	S-Fe (μ g/dl)	249	anti-SM.	(±)
Seg.	4.8			LE-phenomenon	(-)
				HBs-Ag/Ab	(-/-)

Figure 1 is a complex graph showing the course of the disease. The top part is a line graph with multiple data series: T Cholesterol (T Chol), Alkaline Phosphatase (Al P), GPT, and various clinical symptoms like itching, xanthoma, and varices. The graph is divided into two main sections by a break in the x-axis. The left section shows the initial phase with high cholesterol and liver enzyme levels, while the right section shows a more stable period after treatment. The bottom part of the figure is a table of laboratory data corresponding to the time points on the graph.

Time	Hb	WBC	S-Fe	ZTT	IgG	IgA	IgM
S48	8.0	8000	295	3.5	900	41	105
S49	12.2	7100	132	2.7	450	38	85
S50	12.2	12000	69	1.2	835	10	90
S51	12.8	9400	55	1.3	1450	60	107
S52	13.9	7600	7.1	7.4	1010	58	330
S53	11.4	3100	32	1.3	1570	280	240
S54	11.0	3700	46	1.3	1100	155	165
S55	11.0	3700	46	1.3	1400	380	224
S56	11.0	3700	46	1.3	1500	370	310
S57	11.0	3700	46	1.3	1110	398	160

るが、黄色腫、発疹、皮下出血、クモ状血管腫、手掌紅斑は認めなかった。眼瞼結膜貧血様。リンパ節腫脹は認めなかった。胸部は、理学的所見正常で、肺肝境界は第6肋間。腹部は静脈怒張、腹水なく、肝は右鎖骨中線肋弓下2横指触知するが、圧痛なく、硬度やや増強していた。脾および腎は触知せず、また神経学的にも異常なかった。血圧は122/72mmHg、脈拍80/分、整、緊張良好。

(⁵¹Cr)は18日と短縮。血沈は1時間値24mm, 2時間値59mmであった。化学検査では, トランスアミナーゼは中等度上昇し, 血清ビリルビン値は著しい高値を, またアルカリフォスファターゼ, 総コレステロール値も高値を示し閉塞性黄疸の像を呈していた。蛋白分画ではγ-グロブリン0.56g/dlと低く, 特に免疫グロブリンはIgAが45mg/dlと低値を示していた。そのほか抗ミトコンドリア抗体, 抗核抗体, 抗平滑筋抗体などの血中自己抗体はすべて陰性で, LE現象, 血中HBs抗原・抗体も陰性であった。耐糖能の異常は認められなかった。消化管系のX線検査では特に異常所見はなく, 十二指腸液検査では, A・BおよびC

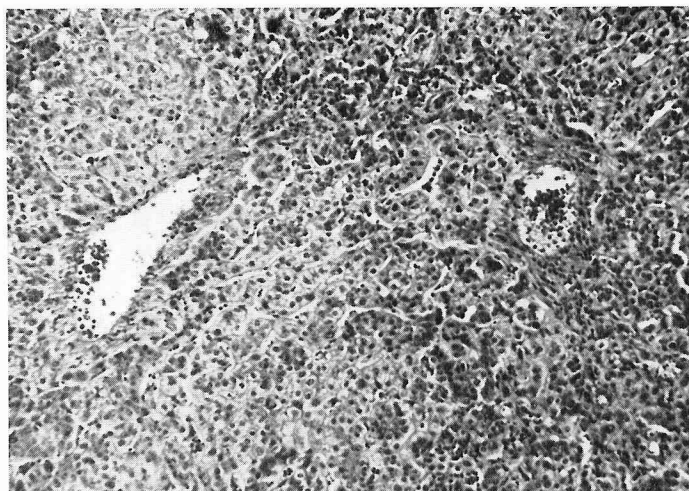
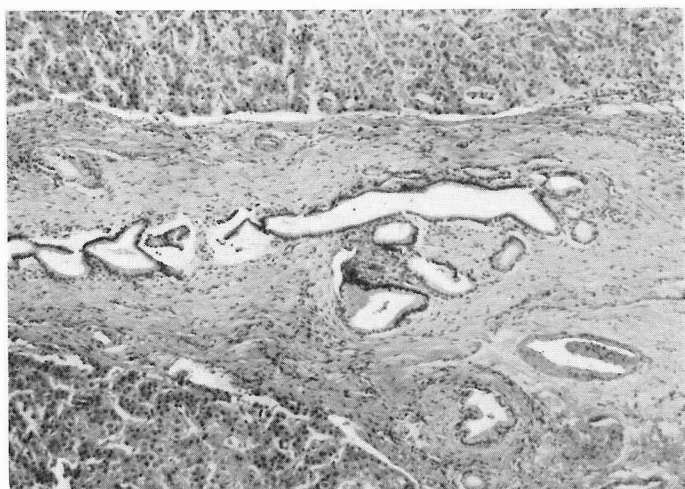
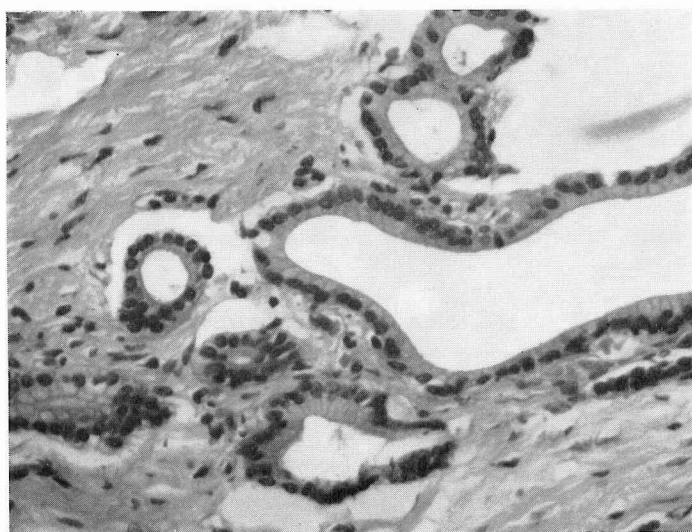


Fig. 3. Histological appearance of the liver. (First biopsy, wedge)

a) Central cholestasis without cell infiltration in the lobules and degeneration of central vein wall.



b) Increased interlobular bile ducts with lamellar fibrosis.



c) Abnormal epithelium of the bile duct, showing flatness, vacuolization and partial destruction.

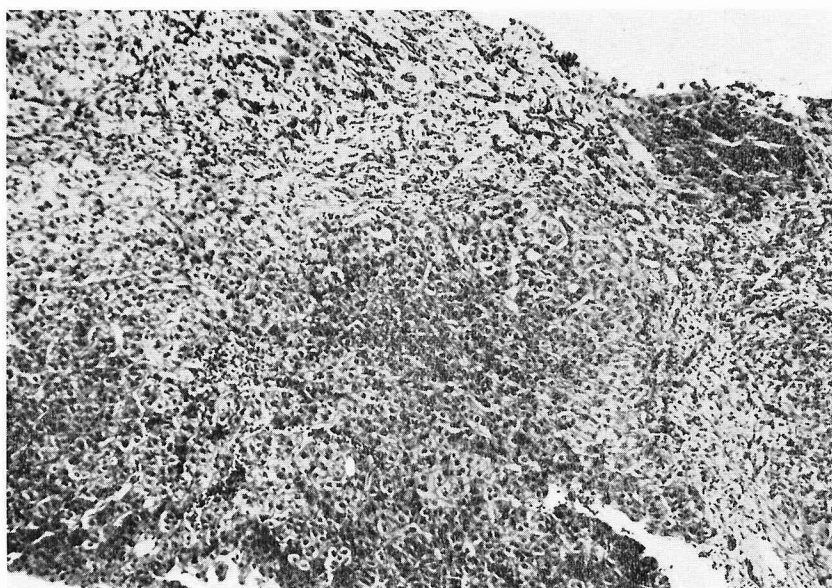


Fig. 4. Histological appearance of the liver (Second biopsy, needle).
Note periportal fibrosis with increased pseudo-bile ducts.

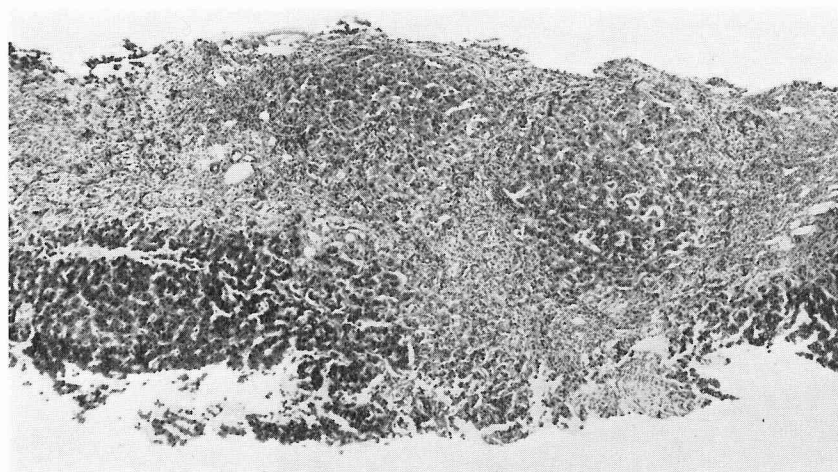


Fig. 5. Histological appearance of the liver (Third biopsy, needle).
Note zonal necrosis with bridging necrosis and increased pseudo-bile ducts.

胆汁いずれもビリルビン濃度は低濃度であった。内視鏡的逆行性胆管造影では、肝内胆管はやや直線的な走行を示しているが拡張はみられず、肝外胆管にも明らかな狭窄、壁不整、拡張等は認められなかった(図1)。

入院後経過：図2に示したごとく、第11病日より prednisolone 20mg/日 5日投与 2日休薬の間歇投与を行った。しかし経過中アルカリフォスファターゼは

最高 85K A 単位、総ビリルビンは 26mg/dl、総コレステロールは 1,750mg/dl といずれも著しい高値を示した。膠質反応、IgA は常に低値を示していた。臨床経過より PBC を含めた慢性肝内胆汁うっ滞症を疑い、昭和48年7月10日、本学第1外科にて試験開腹術を施行した。肝胆道系以外の腹腔臓器には特に異常は認められず、肝は軽度に腫大し緑褐色調を呈し、弾

性硬、表面平滑であった。胆のうは白色調で結石や炎症を思わせる所見は認めず、かつ可視範囲の胆管系にはPSCを思わせるcord-like lesion等は認められず、外科的胆管造影は内視鏡的胆管造影の所見と同様であった。同時に肝右葉より試験切除を施行した。

生検組織では、①中心性胆汁うっ滞が著明であるが、実質の変化は乏しかった(図3-a)。②中等大小葉間胆管が認められるようなグ鞘では小葉間胆管の増生およびその周囲の著明な層状の線維性増殖が認められ(図3-b)、③かつ小葉間胆管の上皮の変性(空胞化、扁平化)、破壊が認められた(図3-c)。④やや小さなグ鞘では胆管が破壊され、その痕跡のみを残しているグ鞘もあった。1×0.5×0.5cm大の標本を連続片にて、小葉間胆管の状態を観察したところ、有内腔胆管をもつグ鞘は12.7%、無内腔変性胆管をもつグ鞘は45.2%、胆管の痕跡のみを残すグ鞘は42.1%であり、肝内胆管の著しい障害が認められた。しかしPBCに認められるようなgranulomaの形成は認めなかった。⑤中心静脈壁の膨化と肥厚が認められた。

第120病日よりcholestylamine 12g/日を併用した。発症より約1年6ヵ月後の昭和49年8月頃には黄疸は著しく改善され、総コレステロールも正常値に近ずき同時に血清IgA値も正常範囲となった。しかしアルカリフォスファターゼは40KA単位台の高値を変動

していた。同年10月5日第2回目の肝生検(針生検)を施行した。肝組織像は、図4に示したように、偽胆管の著明な増殖を伴ったperiportal fibrosisの像であった。その後発症より約4年を経過した昭和52年6月頃よりアルカリフォスファターゼは減少傾向を示し、総ビリルビン値は、時に2mg/dl程度となるがほぼ正常域内で変動していた。約9年後の昭和57年2月の化学検査値は、総ビリルビン1.7mg/dl(直接ビリルビン1.4mg/dl)、アルカリフォスファターゼKA値に換算し26.5単位、コレステロール230mg/dlで、そのほかγ-GTP 362mIU, GOT 116K, GPT 106K, LDH 266mIU, ZTT 9.3K, TTT 6.1K, コリンエステラーゼ0.644pH, 総蛋白7.3g/dl, アルブミン3.6g/dl, 蛋白分画alb・53.54%, α₁-gl・3.26%, α₂-gl・8.10%, β-gl・14.82%, γ-gl・20.27%, また血清免疫グロブリン値IgG 1,960mg/dl, IgA 384mg/dl, IgM 235mg/dlで、抗自己抗体はいずれも陰性であった。また食道静脈瘤は認めず外来にて経過観察中であったが、昭和57年4月から5月にかけて、肩甲部から両腕におよぶ疼痛を認め近医を受診し fentiazac, tolperisone HClなどを投与された。それ以後皮膚掻痒感とともに黄疸が増強してきた。同年7月には総ビリルビン3.1mg/dl(直接ビリルビン2.3mg/dl)となった。しかし発疹や白血球および好酸球

Table 2 Laboratory findings of her family.

		mother (65yo)	sister (36yo)	brother (30yo)	sister (25yo)
Biochem.	T.P.	7.7	7.3	7.3	7.5
	Alb.	4.9	4.9	5.0	4.9
	T.Bil.	0.4	0.4	0.7	0.2
	Al. Pase	20.6	3.1	4.2	3.1
	LDH	184	129	186	159
	GOT	7	6	5	12
	GPT	5	6	5	14
	ZTT	7.5	6.6	4.6	7
	TTT	3	2.6	2	2.1
	T. Chol.	176	123	138	168
	T.G.	84	69		93
	β.Lp.	800	500		700
	NEFA	0.3311	0.1368		0.3311
	Phos-Lp.	195.5	153.5		191
Immunoglob.	IgG	1650	855	1900	1400
	IgA	430	200	380	330
	IgM	108	56	85	135

の増多は認めなかった。昭和57年7月16日、第3回目の肝生検（針生検）施行。組織学的（図5）には偽胆管の増生とグ鞠を中心にした帯状壊死ならびに小葉中心部とグ鞠域を結ぶ bridging necrosis が認められた。なお小葉中心部には胆汁うっ滞も認められた。

現在外来にて観察中である。

本症発症当時の家族の諸検査成績を表2に示したが、特に異常は認めなかった。

なお薬剤アレルギー性肝炎の診断に用いられているリンパ球幼若化試験やリンフォカイン検出試験などについては、本症例は入院時すでに副腎皮質ホルモン剤を服用していたため、検索できなかった。

III 考 察

本症例は、感冒様疾患罹患時に種々の薬剤の投与を受けた後、発熱、発疹、好酸球増多などのアレルギー症状を伴って発症した慢性肝内胆汁うっ滞症で、高度のコレステロール血症と IgA 低値を示していた。組織学的には、いわゆる PSC 様病変を示し、病態に対する解釈に種々問題がある症例であり、薬剤と慢性肝障害、PSC との関係等について考察する。

薬剤起因性の肝障害は、通常胆汁うっ滞型、肝細胞障害型、混合型、そのほかに分類されるが、多くは急性肝内胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎（混合型）の型をとる。ほとんどが急性型であるが、中にはまれに慢性経過をとるものもあり、特に sulfa 剤、arsphenamine, oxyphenisatin HCl, chlorpromazine らは、慢性肝障害をおこす薬剤として知られている。

臨床的には薬剤起因性肝障害は投与薬剤量に比例する中毒型は別として、投与量が少なくともその個体のもつ hypersensitivity, または特異体質反応により発症すると考えられている。

また薬剤服用より発症までの投与期間をみると1日から数カ月にもおよぶものもあるが、14日以内のものがほとんどである⁹⁾。薬剤アレルギー性肝内胆汁うっ滞の機序として、溝口ら¹⁰⁾は感作リンパ球が起因薬剤により刺激されるとリンフォカインを産生し、その中のある因子（胆汁うっ滞因子）によって胆汁うっ滞がおこることを実験的に証明している。

また組織学的には慢性肝障害の場合肝細胞障害型は、初期に広範な壊死が認められるものが多く、このために経過が遷延するかまたは間質炎の持続のために遷延するかが問題となるが、文献上は前者によるものが多い¹⁾²⁾。また胆汁うっ滞型では、純胆汁うっ滞型肝炎

の所見を示すもの、中等大小葉間胆管に障害を認める PBC²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾ 様もしくはそれ以上の小葉間胆管に障害を認める PSC⁷⁾⁸⁾ 様病変を示す症例などの報告があるが、特に PBC, PSC 様病変を示した症例のうちには、本来これらの病変がすでにあって、誘因として薬剤が関与したのではないと思われるような症例も含まれている。薬剤に対する過敏反応による胆管病変は、一般的にはおもに細胆管および一部小葉間胆管の変性、狭窄および消失の像¹¹⁾を示すが、肉芽腫やリンパ濾胞の形成はなく、また胆管周囲の線維性増殖は認められず、PBC や PSC の肝内病変とは異なる。またこの様な薬剤性胆汁うっ滞症の多くは、回復可能であるが、先に述べたようにまれに PBC, PSC に似た臨床経過および形態像を示す場合がある。

本症例は薬剤服用後、過敏症状を呈して発病しているものの、投与量、投与期間も少なく、服用薬剤と肝病変の因果関係は必ずしも明確にできないが、数種類の薬剤服用後にそれぞれ過敏症状を呈しており、交叉過敏症の問題や、以前に同じような薬剤を服用していた可能性も否定できず、薬剤が何んらかの関係をもっていたことは想像できる。

PSC は、1924年 Delbet¹²⁾により、胆道の原因性慢性炎症を来す疾患で、後天的良性狭窄として初めて報告され、1958年 Schwarz と Dale¹³⁾は、このような疾患を PSC と称し、Hollubitsky と McKenzie¹⁴⁾, Warren ら¹⁵⁾により次のごとく概念づけられている。すなわち、①肝外胆道系の広汎な、または限局性の炎症と狭窄を伴った線維性肥厚、②既往手術による胆道狭窄を除外できること、③胆石のないこと、④長期観察で悪性腫瘍を除外しうること、⑤悪性腫瘍がなく進行性の黄疸があること¹⁶⁾、⑥X線的に総胆管の広汎な狭窄があること¹⁷⁾、などが言われているがまれには肝外胆道系に異常がみられず肝内胆管系にのみ障害がみられる例も報告されている¹³⁾¹⁵⁾⁻¹⁹⁾。

PSC の原因については種々説があり、統一された見解はない。Rankin ら²⁰⁾は潰瘍性大腸炎と関係づけ門脈菌血症の二次的なものと説明し、Sherlock²¹⁾は腸内細菌が産生する胆汁酸代謝物とくに、リトコール酸が胆管病変をおこす可能性を考慮している。Schwarz と Dale¹³⁾はビールス性の疾患で autoimmune hypersensitivity reaction によるものと考えており、潰瘍性大腸炎の合併に関して、彼らは胆道系と大腸が hypersensitivity の target organs になっていると想定している。また Popper ら²²⁾は autoimmune

antibodies を, Bartholomew ら¹⁶⁾は hypersensitivity relationship としての relative eosinophilia を指摘しているが, 多くの合併症すなわち colitis ulcerosa⁸⁾¹⁵⁾²³⁾²⁴⁾, retroperitoneal fibrosis¹⁶⁾¹⁹⁾²⁵⁾, regional enteritis²⁶⁾, Riedel's thyroiditis¹⁶⁾, vasculitis¹⁹⁾, ocular fibrosis などの報告によっても autoimmune または hypersensitivity 説は十分に考慮しうる概念であろう。

PSC の肝の組織像は, 市田と佐々木²⁷⁾は「巨大な胆栓を伴う著明な胆汁うっ滞を認め, 門脈域胆管では, 上皮細胞は細胞質の巾が狭く核は濃染し基底側に偏位し, 細胞質は明調で管内は狭小化している。また炎症反応はきわめて乏しく胆管をとりまく厚い結合組織増殖が特徴」と述べているが, Hollubitsky と McKenzie¹⁴⁾はさらに「慢性の炎症性細胞浸潤」も認めている。本症例の組織学的特徴は, 著明な小葉中心性の胆汁うっ滞と小葉間胆管の増生およびその周囲の著明な層状の線維性増殖, 小葉間胆管上皮の変性, 破壊, 消失および血管炎であり, 連続切片にても PBC に特徴的にみられるような periductal granuloma²⁸⁾²⁹⁾ はみられなかった。一方, 中心静脈壁には血管炎を思わせる所見があり, 血管炎を発症させたと同じ機序で胆管炎が発症しているとも想像できるが, しかし Hellstrom と Perez¹⁹⁾の症例の様に他臓器の変化については検索できず, 血管炎が第1の発症機序なのか, または病変の進行課程なのかは不明である。また潰瘍性大腸炎の合併症は認められなかった。第2および第3回目の肝の組織像は, 針生検ではあるが, その主体はグ翰の線維化および帯状壊死であった。

以上より本症例が PSC と臨床像, および形態学的所見に類似を求められるものの, この範ちゅうに入れるのは困難であり, PSC 様病変を呈した慢性薬剤起

因性肝内胆汁うっ滞症であると言わざるを得ない。

一般に薬剤性肝障害時にみられる総コレステロール値は数 100mg/dl 程度であることが多いとされているが, 長期胆汁うっ滞例では 1,000mg/dl を越すこともまれではなく, 伊藤³⁰⁾は慢性型 10 例中 6 例が 1,000 mg/dl 以上の値をとり, 中には 2,000~3,000mg/dl と高値を示す症例もあることを報告している。本症例は病初期には 250mg/dl 台であったものが, 徐々に増加し, 最高 1,750mg/dl となった。このような高値を示すものは, 草刈ら³¹⁾も述べているように, 単にコレステロールの腸肝循環の際の negative feed back によってのみ説明できるかどうかは疑問である。

本症例の家族には高脂血症を示す者はなく, また代謝疾患を思わせる検査所見も得られていないため, 肝内胆汁うっ滞による二次的な高脂血症と考えられた。

また, 本症例は病初期より約 1 年半にもわたり IgA 低値を示していた。Record ら¹⁸⁾の症例は家族性に intrahepatic sclerosing cholangitis が多発しており, IgA, IgM 低値を示し重症感染症など免疫不全の様相を強く呈していたが, 本症例は家族歴, 既往歴にも特記すべき点がなく, その後肝機能の改善とともに IgA は正常値に戻っており二次的な免疫不全の状態と考えられた。

IV 結 語

薬剤起因性と考えられる慢性肝内胆汁うっ滞症, 特に PSC 様病変を呈した症例を報告し, PSC との関連につき若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第12回日本肝臓学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 小池ゆり子, 長田敦夫, 清沢研道, 赤羽賢浩, 川原健治郎, 村山伸介, 宣保行雄, 古田精市: 慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症の 1 剖検例—肝内胆管系に関する形態学的研究一. 肝臓, 21: 55-62, 1980
- 2) 市田文弘, 長沼祐幸, 清水マチ子: 慢性肝内胆汁うっ滞症とその周辺—サルファ剤によると考えられる慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症の 2 症例を中心に—. 日臨, 30: 1875-1883, 1972
- 3) 太田康幸: Sulfamethopyrazine 過敏症と免疫不全症状を呈した原発性胆汁性肝硬変の 1 剖検例. The proceedings of the 4th Inuyama symposium, Part 2: 72-79, 1971
- 4) 原田俊則, 児玉隆治, 縄田和雄, 柳原照生, 児島正治, 西村秀男, 水田 実: 黄色腫症を伴ったサルファ剤に起因する細胆管炎性胆汁性肝硬変の 1 例. 肝臓, 12: 277-284, 1971
- 5) Walker, C.O. and Combes, B.: Biliary cirrhosis induced by chlorpromazine. Gastroenterology, 51: 631-640, 1966

- 6) Read, A.E., Harrison, C.V. and Sherlock, S. : Chronic chlorpromazine jaundice with particular reference to its relationships to primary biliary cirrhosis. *Am J Med*, 31 : 249-258, 1961
- 7) Gattfries, A. : Lisoecithin a factor in the pathogenesis of acute cholecystitis?. *Acta Med Scand*, 135 : 213-216, 1969
- 8) Thorp, M.E.C. : Primary sclerosing cholangitis, the biliary tree and ulcerative colitis. *Gut*, 8 : 435-448, 1967
- 9) 太田康幸, 山下善正, 堀池豊正, 道亮浩二郎 : 薬剤による慢性肝障害. *肝胆膵*, 3 : 77-84, 1981
- 10) 溝口靖紘, 川合弘毅, 門奈文之 : 薬剤アレルギー性肝炎の研究—薬剤 Carrier に関する検討—. *日消会誌*, 72 : 1419-1427, 1975
- 11) 市田文弘, 稲垣威彦 : 原発性胆汁性肝硬変. *内科*, 31 : 1054-1058, 1973
- 12) Delbet, P. : Rétrécissement du cholédoque-cholécystoduodénostomie. *Bull et Mem Soc Nat de Chir*, 50 : 1144-1152, 1924
- 13) Schwarz, S.I. and Dale, W.A. : Primary sclerosing cholangitis, Review and report of six cases. *Arch Surg*, 77 : 439-551, 1958
- 14) Hollubitsky, I.B. and McKenzie, A.D. : Primary sclerosing cholangitis of extrahepatic bile ducts. *Can J Surg*, 7 : 277-288, 1964
- 15) Warren, K.W., Arthanassiades, S. and Monge, J.I. : Primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg*, 111 : 23-38, 1966
- 16) Barthoromew, L.G., Cain, J.C., Wolner, L.B., Utz, D.C. and Feris, D.O. : Sclerosing cholangitis, its possible association with Riedel's struma and fibrous retroperitonitis. *N Eng J Med*, 269 : 8-15, 1963
- 17) Manesis, J.G. and Sullivan, J.F. : Primary sclerosing cholangitis. *Arch Intern Med*, 115 : 137-139, 1965
- 18) Record, C.O., Eddleston, A.L.W., Shilkin, K.B. and Williams, R. : Intrahepatic sclerosing cholangitis associated with a familial immunodeficiency syndrome. *Lancet*, 7 : 18-20, 1973
- 19) Hellstrom, H.R. and Perez-Stable, E.C. : Retroperitoneal fibrosis with disseminated vasculitis and intrahepatic sclerosing cholangitis. *Am J Med*, 40 : 184-187, 1966
- 20) Rankin, J. G., Boben, R.W., Goulston, S.J.M. and Marrows, W. : The liver in ulcerative Colitis : Treatment of pericholangitis with tetracycline. *Lancet*, 2 : 1110-1112, 1959
- 21) Sherlock, S. : Chronic cholangitis-etiology, diagnosis and treatment. *Br Med J*, 3 : 515-521, 1968
- 22) Popper, H., Schaffner, F. and Barka, T. : Has proliferation of bile ductules clinical significance?. *Acta Hepato-Gastroenterol*, 9 : 129-139, 1962
- 23) Goldgraber, M.D. and Kirsner, J.B. : Chronic granulomatous cholecystitis and chronic fibrosing choledochitis associated with chronic ulcerative colitis. A case report. *Gastroenterology*, 38 : 821-828, 1960
- 24) Glenn, F. and Whitsell, J.C. : Primary sclerosing cholangitis. *Surg Gynecol Obstet*, 123 : 1037-1047, 1966
- 25) Thompson, B.W., Read R.C. and White, H.J. : Sclerosing cholangitis. *Arch Surg*, 104 : 460-464, 1972
- 26) Atkinson, A.J. and Carroll, W.W. : Sclerosing cholangitis, Association with regional enteritis. *JAMA*, 188 : 183-184, 1964
- 27) 市田文弘, 佐々木博 : 肝内胆汁うっ滞—肝内胆汁うっ滞症の形態と成因—. *肝臓*, 11 : 159-162, 1970
- 28) Rubin, E., Shaffner, F. and Popper, H. : Primary biliary cirrhosis, chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol*, 46 : 387-467, 1965
- 29) Williams, G.E.G. : Pericholangiolitic biliary cirrhosis. *J Pathol Bacteriol* ; 89 : 23-24, 1965
- 30) 伊藤 進 : 長期胆汁うっ滞例. 第2回薬物性肝障害の集い—シンポジウムの記録—, 薬物肝障害の集い, 35-38. 大阪 1972
- 31) 草刈隆他, 北野邦孝, 亀野洋子, 佐々木健, 森 博通, 小藤田和郎, 奥田邦雄 : 異常高コレステロール血症を呈した胆汁うっ滞型肝炎の1例. *代謝*, 9 : 309-315, 1972

(57. 6. 30 受稿)