

## 胃静脈瘤の精査中に診断された無症候性 原発性胆汁性肝硬変症の一例

大 森 晶 彦\*  
小 野 妙 子\*  
鈴 木 順 子\*  
田 口 八 郎\*\*  
清 沢 研 道\*\*\*  
嶋 倉 勝 秀\*\*\*  
藪 剛 爾\*\*\*

### 要 約

原発性胆汁性肝硬変症 (Primary biliary cirrhosis 以下 PBC と略) は中年女性に好発する病因不明の比較的まれな疾患である。それはきわめて特徴的な臨床像を呈するもので、緩徐な発症と経過の遷延、黄疸とつよい皮膚掻痒感、肝腫大や皮膚色素沈着などがそれであり、これら臨床像の基底をなす病理組織学的変化が直径40~80 $\mu$ の中等大胆管の破壊消失であって、本症を病理学的に規定する名称として Rubin らの Chronic non-Suppurative destructive cholangitis (以下 CNSDC と略) が今日ひろく用いられている。近年、これらの臨床症状を有しないにも拘らず、血液化学検査成績、免疫学的検査成績、肝の病理組織学的所見などから PBC に合致するという無症候性原発性胆汁性肝硬変 (Asymptomatic PBC) の報告がなされるようになり、その病態の解明に注目される昨今である。本稿の症例は血液化学検査、免疫学的検査、内視鏡的および病理組織学的検査の結果、無症候性原発性胆汁性肝硬変症として必要な諸条件をよくそろえ、加えて、合併症もきわめて典型的なものと考えたい。また、診断確定から数ヶ月しか経過していないので症候性 PBC にいたるまでの年余にわたる病態の進展状態や治療効果などを詳細に観察検討してゆくことが出来る貴重な症例として、若干の文献的考察を加えながら検索をすすめたい。

なお、本稿の要旨は日本内科学会学術集会 (昭和56年10月31日) において報告した。

### 〔I〕 はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の名称は 1950年、Ahrens ら<sup>1)</sup> が臨床的立場から提唱され

\* 信州大学医療技術短期大学部看護学科

\*\* 同 衛生技術学科

\*\*\* 信州大学医学部第二内科

たもので、その特徴的なものは、中年女性に好発し、種々の免疫学的異常を呈しながら緩慢な発症と遷延性の経過をへて肝硬変症へと進展する予後不良の疾患の一つと考えられている。しかるに、これらの自覚症状を示さない無症候性 PBC の存在が Sherlock<sup>2)</sup>, Fox<sup>3)</sup> らによって報告されるようになってから、それに関する知見が新しく蓄積されつつある<sup>4)</sup> 5, 6, 7, 8, 9, 10)。今回、筆者らは食欲不振と体重減少を主訴として来院し、胃部X線検査にて著明な胃静脈瘤をみとめ、血液生化学的検査、免疫学的検査、試験切除肝組織標本などの検索により早期の PBC と考えられる一症例を経験したので治療効果もあわせて、若干の文献的考察を加え検討する。

## 〔Ⅱ〕 症 例

患者：63才。主婦。

主訴：食欲不振および体重減少。

既往歴：

特記すべきものはない。なお輸血歴、黄疸歴、飲酒歴等はなく受胎経験もない。また、薬剤の常用はない。

家族歴：

母親が脳卒中で倒れたことのほかは特記すべきものなし。

現病歴：

生来健康である。昭和56年3月上旬より軽度の食欲不振がつづくようになり、なんとなく口腔中で唾液がうまく混じらないような感じで味がわからないように感じていた。時々みられる鼻出血と共に口腔内の乾燥感が持続していた。昭和56年4月に入り、過去1ケ年間で約5kgの体重減少に気付いた。しかし、腹痛、胸やけ、背部痛などはなく、吐下血、多飲多尿や皮膚掻痒感などの症状を認めていない。昭和56年4月15日、信州大学医学部第二内科を受診し、肝機能検査成績の異常と胃X線検査における胃穹窿部の限局性隆起性病変のため昭和56年4月23日に精査入院となった。

入院時現症：

意識清明。身長152cm。体重47kg。血圧114～60mmHg。体温36.5℃。脈拍84/分で整。栄養状態は良い。眼球結膜に黄疸を認めないが眼瞼結膜はやや貧血状であった。皮膚は正常に湿潤し手掌紅斑やクモ状血管腫等を認めず色素沈着もみられない。表在性リンパ節や甲状腺腫張はみられない。口腔粘膜や舌部はやや乾燥した所見である。胸部理学的所見では心音純、呼吸音清明で異常を認めない。腹部は図1のごとく右鎖骨中線上肋弓下一横指半幅で、辺縁鈍、弾性硬、表面平滑で圧痛のない肝腫に触れる。脾は三横指幅である。なお、腹水や腹壁静脈の怒張などは認めず血管雑音も聴取できなかった。下腿には浮腫なく、神経学的にも異常所見は認められなかった。

## 〔III〕 検査成績

入院時、検尿ではウロビリノーゲン、ビリルビン、糖、蛋白等は(-)で沈渣に特記すべき所見はみられなかった。検便では虫卵をみず潜血反応も(-)であった。血沈値は亢進しており45/87である。末梢血検査ではヘモグロビン11.5g/dl、赤血球 $363 \times 10^4$ 、白血球2,200、血小板 $7.34 \times 10^4$ 、ヘマトクリット34.5%で軽く貧血状態にある。白血球分画は正常であった。血液凝固系検査では出血時間3'30", 凝固時間9'30", フィブリノーゲン195mg/dl, PT11.4", APTT50", トロンボテスト100%であった。血液化学検査成績は表1に示したごとく、GOT105, GPT

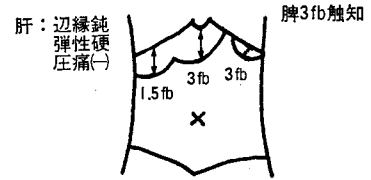


図1 腹部理学的所見

表1 血液化学検査成績

GOT	105KA	Cu	98.6μg/dl	α <sub>2</sub>	5.6
GPT	67KA	Ceruloplasmin	32μg/dl	β	7.8
T. Bili.	1.8mg/dl	BUN	10mg/dl	γ	36.6
D. Bili.	1.1mg/dl	Creatinin	0.7mg/dl	ZTT	19.1
Al-p	269IU	Uric Acid	3.9mg/dl	TTT	18.8
γ-GTP	349mIU/l	Na	141mEq/l	Amylase	201SU
LDH	205mIU/l	K	3.7mEq/l	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="font-size: 2em; margin-right: 5px;">{</div> <div> P 45.3%  S 50.7%  M 4.0% </div> </div>	
Chole.	174mg/dl	Cl	110mEq/l		
TG	55mg/dl	TP	7.7g/dl		
Ch-E	0.5ΔpH	Alb	48.1%	ACCR	2.2
Fe	160μg/dl	α <sub>1</sub> -gl	1.9	ICG (R15)	18.8%

67, 総ビリルビン1.8mg/dl, Al-P269IU, γ-GTP349mIU, LDH205mIU, ZTT19.1 TT18.8, 血清蛋白7.7g/dl, 蛋白分画のうちγグロブリン36.6%, ICG (R15) 18.8%, などの高値を示している。また、血清アミラーゼ値もたかく、201SUで、そのアイソザイム比はP:S=45:50である。つぎに、PBCの進展機序に関与する因子の一つとして銅の

表2 血清検査

CRP	±	抗核抗体	-	M	235mg/dl
RA	-	抗DNA抗体	-	血清補体価	28.1CH50U/ml
RAHA	4×	抗ミトコンドリア抗体	-	サイロイドテスト	-
クームステスト(直)	-		80×(+)	マイクロゾームテスト	-
梅毒反応		抗平滑筋抗体	-	HBs抗原	-
ガラス板法	++	免疫グロブリン		HBs抗体	-
TPHA	-	IgG	1,860mg/dl	α-FP	6ng/ml
LEテスト	-	A	383mg/dl	CEA	4ng/ml

代謝が考えられるが<sup>11, 12, 13)</sup>、本症例の血清銅  $98.6\mu\text{g/dl}$ 、セロプラスミン  $32\mu\text{g/dl}$  で正常値をしめしている。表2は血清学的検査成績である。免疫学的検査で抗ミトコンドリア抗体 (AMA と略) が $80\times$ と中等度の陽性をしめし、抗 DNA 抗体、抗核抗体、抗平滑筋抗体はいずれも陰性であった。免疫グロブリンでは IgG  $1860\text{mg/dl}$ 、IgA  $383\text{mg/dl}$ 、IgM  $235\text{mg/dl}$  であり、入院時では IgM, IgA とともに上限値であるが、以後、漸増している。血清補体価  $28.1\text{CH50U/ml}$ 。軽度低下し、免疫複合体 (IC) は  $1.8\mu\text{g/ml}$  と正常域にあった。肝炎ウイルスとの関連については本症例の場合、HBsAg, HBsAB とともに陰性であったし、マイクロゾームテスト、サイロイドテスト等も陰性であった。血清梅毒反応はガラス板法のみ陽性で、他は(-)である。内分泌機能検査は表3にみるごとく、 $T_3$ 、 $T_4$  と

表3 内分泌検査

50g OGTT

	前	30分	60分	90分	120分	180分
血糖 (mg/dl)	84	153	172	150	104	81
IRI ( $\mu\text{U/ml}$ )	0.02	42.02	61.81	71.41	49.91	14.84

 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}=0.61$  $T_3$   $0.93\text{ng/ml}$  $T_4$   $7.25\mu\text{g/dl}$ 

も正常値にあり、合併症となりやすい自己免疫疾患のうち慢性甲状腺炎の存在根拠はうすいと考ええる。50g 糖負荷試験では60分値が  $172\text{mg/dl}$  となっているが、 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}=0.61$  となった。つぎに、食道および胃 X線検査では図2の(a)に示すように、食道部の静脈瘤を認めないが図2の(b)、(c)にみるように胃穹窿部に著明な静脈瘤がみられ、内視鏡的にも、食道部には静脈の怒張を確認していない。なお、胃体部、前庭部、幽門部、十二指腸球部等には特記すべき所見は得られなかった。

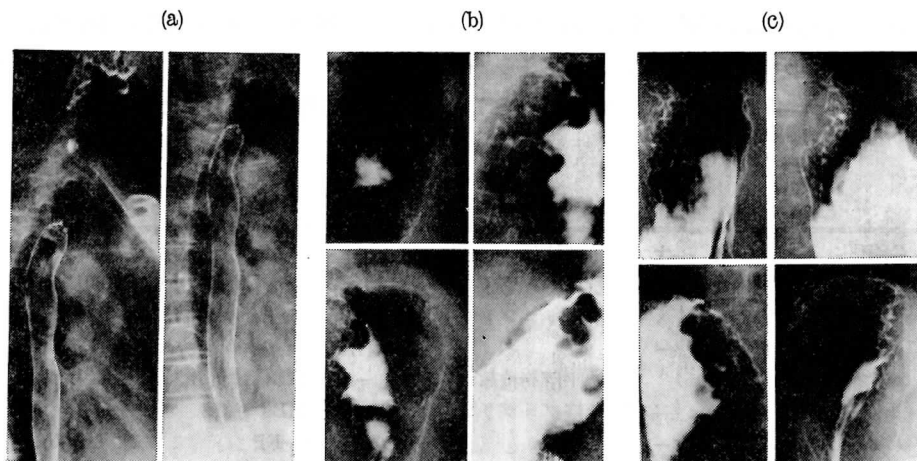
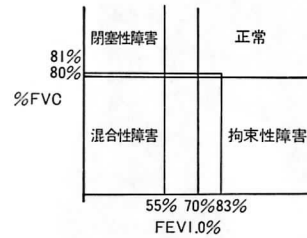
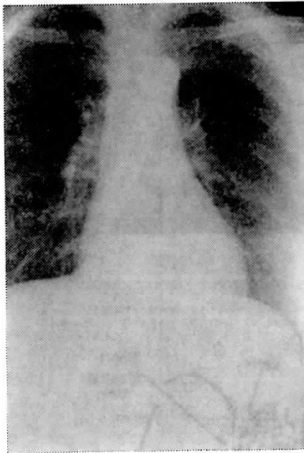


図2 食道・胃レントゲン検査所見



肺活量	VC	1,900	(ml)
予測肺活量	pred VC	2,350	(ml)
比肺活量	%VC (>80)	81	(%)
一秒量	EEV1.0	1,580	(ml)
努力性肺活量	FVC	1,900	(ml)
一秒率	FEV1.0%(>70)	83	(%)
比努力性肺活量	%FVC (>80)	81	(%)
努力性呼出速度	FEV200~1200 (>150)	196	(l/min)

図3 胸部レントゲン検査および肺機能検査成績

胸部X線検査所見は図3に示すように両側肺紋理の増強が目立つので肺機能検査を施行した。その結果、肺活量 1900ml, 比努力性肺活量 81%, 1秒率83%であるため肺機能に拘束性障害等の合併をみず正常と判定した。図4は肝シンチグラムである。肝の右葉は縮小しており左葉の腫大が著じるしい。また脾腫は18×9cmと大きく、RIの脾および骨髄へのとり込み増加がみられる。なお、肝内には集積欠損(S,O,L)をおもわせる所見はみ



図4 肝シンチグラム

られなかった。図5は逆行性胆管造影法(ERCP)で、胆管および膵管ともよく造影されて肝外閉塞の所見を認めず、Vater乳頭部はI型であった。つぎに、門脈圧亢進状態を知る目的で腹腔動脈、上腸間膜動脈をへて選択的血管造影をおこなった。図6にみるごとく、肝は萎縮しており肝内の動脈は肝硬変に特有なコイル状走行をしめしている。肝癌を合併するような所見はみられなかった。

上腸間膜動脈造影の静脈相では肝内の門脈は細く、図にしめすように Umbilical Vein や Coronal Vein への逆流がつよく見られるが食道静脈への逆流ははっきりせず、食道静

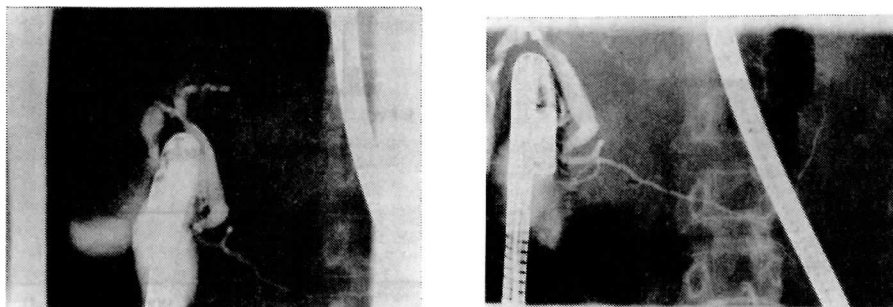


図5 ERCP

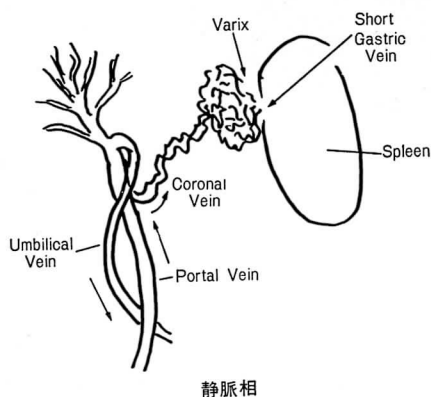
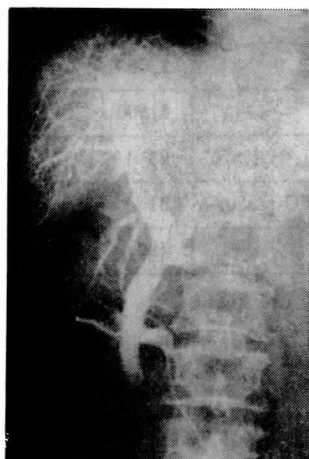


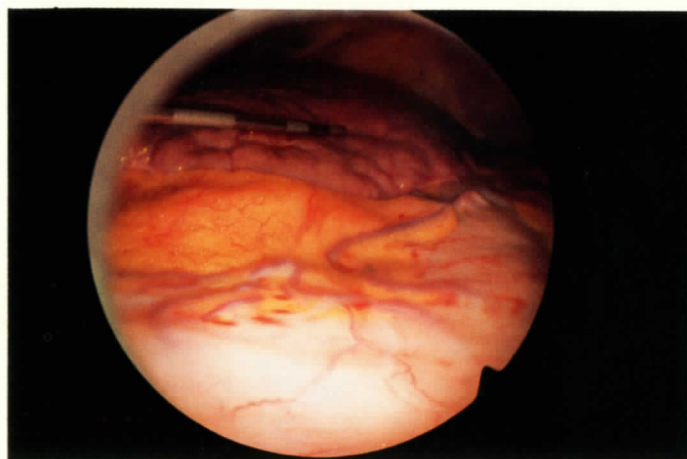
図6 選択的腹腔動脈造影

脈瘤が形成されない時期に相当することが考えられる。脾動脈造影の静脈相では Short Gastric Vein の逆流がみられ、これが静脈瘤を形成している。このように血管造影レベルでみると肝硬変プラス門脈圧亢進の像と判断される。

腹腔鏡検査所見は写真1に示すように表面は暗赤褐色をおび、小結節性で陥凹を有している。血管の増生や怒張は写真のごとく著明である。肝シンチグラムの所見と同様に肝の右葉は萎縮し左葉は腫大している。硬度は両葉とも増している。脾は大きく腫大しており表面平滑である。腹水の貯溜はみられなかった。腹腔鏡的分類では萎縮性肝硬変症と云える所見である。

つぎに開腹による肝の試験的切除標本を採取し、同時に門脈圧測定を併せおこなった。

手術時、腹壁は出血しやすい状態にあり門脈圧亢進によるバイパス形成の発達によるものと思われた。腹膜にも拡張蛇行した静脈が豊富に認められた。胆嚢胆道系に異常所見をみとめなかった。肝は硬く、小結節状を呈しており、脾は下極が臍部より約3cmほどのところまで張り出していた。門脈圧は劔状突起部で320mmH<sub>2</sub>Oと上昇している。肝の断面は黄色で胆汁のうっ滞をしめす所見である。外科的切除標本の病理組織学的所見は、写真2にみるように、門脈域の線維性拡大と細胞浸潤により肝小葉構造に若干の乱れがみら



腹腔鏡所見（肝左葉）

写真1

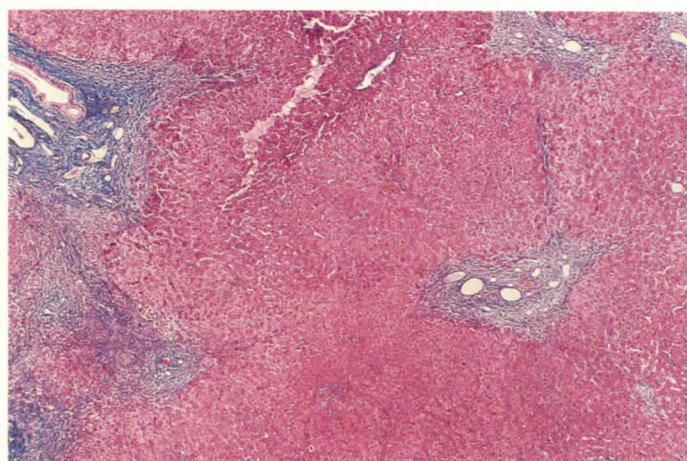


写真2  
AZAN 100×

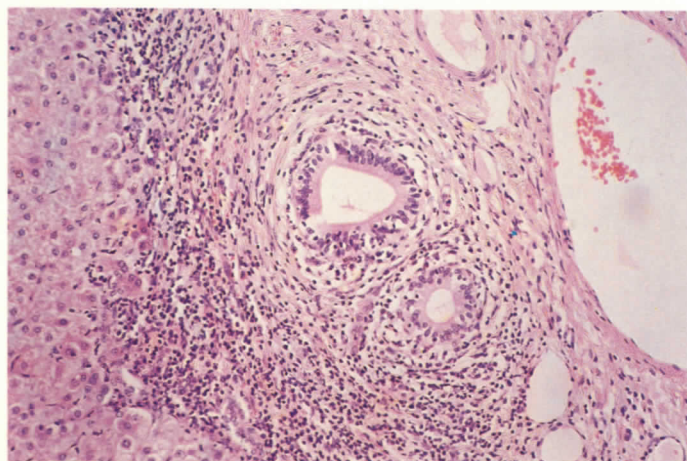


写真3  
HE 200×

肝組織顕微鏡所見



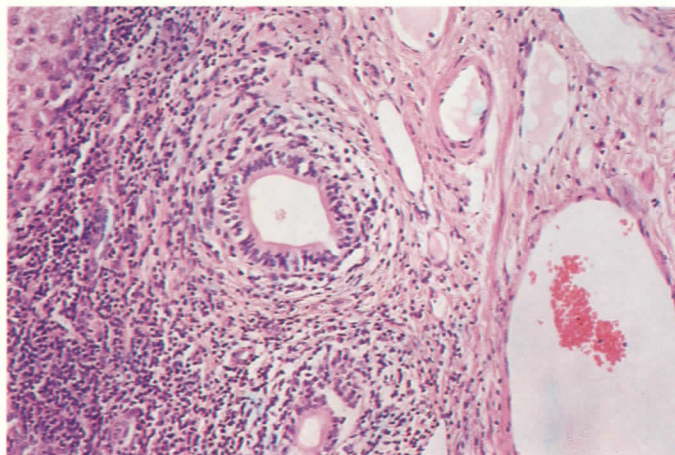


写真 4  
HE 200×

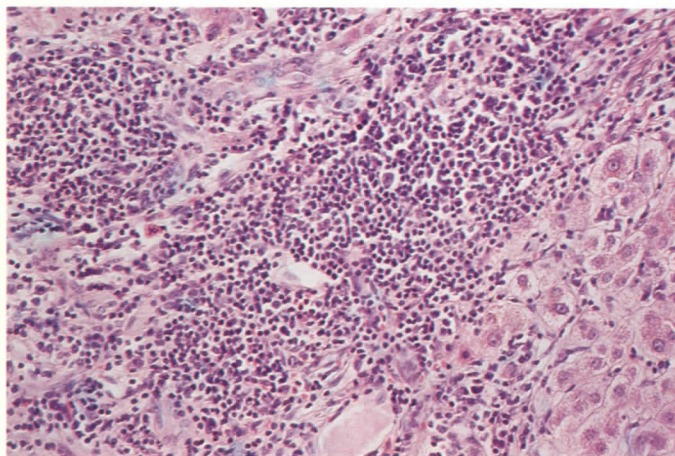


写真 5  
HE 400×

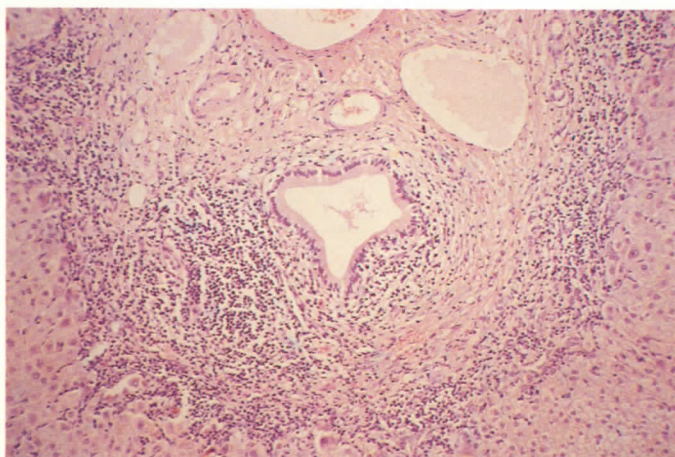


写真 6  
HE 200×

肝組織顕微鏡所見



れるが小葉改築までは至らず肝硬変としての組織所見ではない。いっぽう、特徴的ともいえる著じるしい変化として、門脈域における小葉間胆管の変性と数の減少があげられる。

これら胆管の上皮細胞の配列は不整となり、リンパ球、形質細胞などの浸潤による一部胆管壁の破綻と過形成、あるいは空胞化したものが見られ(写真3)、連続切片で追跡すると細胞浸潤巣の中に、あるいは軽い浮腫をとまなう線維化した部分に円形細胞浸潤が加わった中にその胆管は消滅している。(写真3から4へ連続する)。また、密な炎症性細胞浸潤に囲まれてリンパ濾胞様集簇を形成した部分もあり(写真5)、乳頭状増生のみられるところもある(写真6)。これらの所見から Scheuer<sup>14)</sup>の第I期、Rubin<sup>15)</sup>らの CNSDC に合致すると考える。

免疫機構の異常を示唆される疾患で PBC に合併することが知られているものに、慢性甲状腺炎、関節リウマチ、SLE、PSS、SJÖGREN 症候群 (Sicca syndrom)、腎尿細管アシドーシスなどがある<sup>4, 16)</sup>。本症例でも高 $\gamma$ -グロブリン血症、AMA 陽性、RA 陽性等をみとめ、自覚的にも口腔内の乾燥感や味覚に乏しいこと、さらには霧視などを感じることもあるので眼科、耳鼻科へ精査を依頼した。表4は Rose-Bengal Test, Schirmer Test の結果であって、これらの成績から乾燥性角結膜炎 (KCS と略) と言える所見である。SJÖGREN 症候群の主要所見のうち、もう一つの重要なものとして口腔乾燥症 (XS と略) がある。

耳鼻科における唾液腺造影(耳下腺)ではびまん性に点状ないし斑状に Sialectasia の所見があり、いわゆる Apple tree appearance をみとめ XS と診断した。なお、口唇粘膜の病理組織学的検査は後日に施行の予定である。これらのことから本症例はPBCに SJÖGREN 症候群を合併したものと考える。これらの免疫異常機転の関与に関連して、腎機能をしらべたところ、PSP やクレアチニンクリアランスが正常であるのにたいして、Fishberg 濃縮テストでは3回とも低い値をしめしており、これはSJÖGREN 症候群の中で説明づけることが出来るのであるが、本症候群が二次性遠位型尿細管性アシドーシス (RTA と略) の原疾患となり得るので、血中の電解質異常(低K血症)の有無や動脈血ガス分析による  $\text{HCO}_3^-$  濃度等を検討した。表6は動脈血ガス分析値であるが異常値を示していない。

表4 眼科的検査

	右	左
Rose Bengal テスト	++	++
Schirmer テスト	5 mm	12mm

表5 腎機能検査

PSP テスト: 15分	38%
30分	23%
60分	16%
120分	14%
Total	91%
クレアチニンクリアランス: 82.6 ml/分	
Fishberg 濃縮テスト:	
1	520mmOsm/kg
2	492mmOsm/kg
3	421mmOsm/kg

表6 動脈血ガス分析

pH	7.41	$\text{HCO}_3^-$	22.2	SBE	-1.9mmol/l
$\text{PCO}_2$	35.9mmHg	$\text{TCO}_2$	23.2	SAT	96.2%
$\text{PO}_2$	92.9mmHg	BE	-1.8mmol/l	SBC	22.8mmol/l

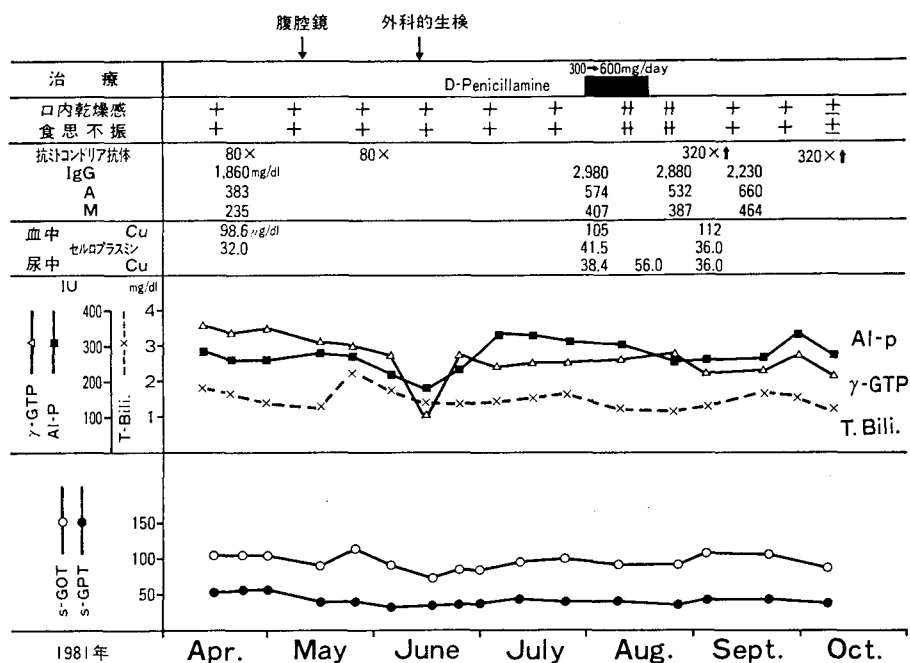


図7 臨床経過

なお、酸負荷試験はおこなっていないが RTA は否定できると考える。

以上のべたような検査成績から本症例を無症候性 PBC と診断し、昭和56年7月7日に退院して外来における経過観察をおこなうこととした。なお、退院時のおもな血液化学検査所見は、 $\gamma$ -GTP 231, Al-P320, ZTT21.0, TTT15.6, GOT41, GPT94, T. Bil 1.5(直接型0.9),  $\gamma$ -グロブリン32%である。末梢血検査では、白血球1600, 血小板 $10.4 \times 10^4$ , 赤血球 $322 \times 10^4$ , Hb 10.1, 血沈43/102などである。

臨床経過を図7に示した。治療は図のごとく D-Penicillamine を 300mg/日より開始し、1週ごとに 100mg ずつ増量しながら維持量600mg/日として経過を観察したが、1ヶ月間の使用後、乾燥症状等の増悪や胃腸症状出現のため中止した。なお、これにあわせて血清銅、セルロプラスミンを測定し銅代謝の影響を観察したが、なにぶん投与期間が短いので D-Penicillamine の効果判定は困難であり、これについて向後数年間もの長期にわたる全身状態の観察と免疫学的、血液化学的变化に注目してゆきたい。

昭和56年9月末より副腎皮質ホルモンを使用しているが、これも副作用のほうが問題で、10月末には胃部不快感その他の消化器症状のためやむなく投薬を中止している。本剤は水利胆作用の促進、肝外組織での補足的代謝経路によるビリルビン処理や消炎作用を有するので使用するのであるが慢性肝内胆汁うつ滞では効果を期待しがたいようである。

#### 〔IV〕 考 按

PBC の成因については種々の免疫学的異常の関与が示唆されており、体液性、細胞性免疫、遺伝体質面より検討が加えられているが、臨床的立場から集約された像は Ahrens<sup>1)</sup>らの提唱したごとく「成人女性に好発する病因不明の特異な疾患で、緩徐な発症と遷延性の経過をしめし、黄疸、皮膚掻痒感、肝腫大、良好な栄養状態、皮膚色素沈着など特徴的な所見を呈するが胆道疝痛、胆管炎による発熱を伴わず、種々の治療に抵抗して予後不良のもの」といわれている。

いっぽう、その肝組織像は Mac Mahon<sup>17)</sup> のいう Pericholangiolitic biliary Cirrhosis に一致し、その後、Rubin<sup>15)</sup> らがその障害をうけている部位を直径40~80 $\mu$ の小葉間胆管ないし Septal bile duct にあるとした。その初期病変の特徴的形態像として胆管上皮細胞の変性や乳嘴状増殖、上皮細胞間への炎症細胞の侵入、あるいはこのような胆管のまわりへ濾胞を形成したリンパ球の浸潤をともしない、ときには肉芽腫形成をみることがあり、これらの形態像を Chronic non-Suppurative destructive cholangitis (C. N. S. D. C.) と呼び、組織診断上重要な所見としている。

また本症の免疫学的特異性として、ことに抗ミトコンドリア抗体陽性が特徴的に証明されることから、この抗体の診断的意義が強調される<sup>18,19)</sup>。

これらのことから PBC の疾患概念は臨床像、形態像、免疫学的特異性の総体として考えられてきた。しかし最近、臨床的には黄疸や皮膚掻痒感が認められず、免疫学的には抗ミトコンドリア抗体陽性をしめし、肝組織学的に CNSDC の所見をみとめる症例が報告され<sup>2,3,19,20)</sup>、本邦にても市田<sup>4)</sup>をはじめいくつかの報告がある<sup>5-10,12)</sup>。とくに、比較的まれではあるが門脈圧亢進症を主症状とし肝硬変像の未だ認められない時期に早期の PBC と考えられるものが存在し<sup>5,21,22,23)</sup>、肝の線維化と門脈圧亢進との間に必ずしも平行関係はなく PBC の初期に Presinusoidal Level による block により門脈圧亢進が門脈域の炎症とあわせておこってくる場合のあることを、本稿における筆者らの症例をみて興味ぶかくおもわれ、無症候性原発性胆汁性肝硬変症 (Asymptomatic or presymptomatic primary biliary cirrhosis) から症候性 PBC への進展に「奥行きの深さ」を感じずにはおられず、免疫学的および組織学的な早期の診断の可能性とともに十分な経過観察が重要となってくる。

本稿において著者らは無症候性 PBC の病態について、症候性 PBC と比較しつつ、著者らの症例の示唆するものから若干の検討を加えたい。

臨床像についてみると、本症の発症年齢および性別では Christensen<sup>24)</sup> らの 236例の平均年齢は55才で211人が女性、本邦例でやや若い傾向があり、40才代が最も多く90%は女性<sup>25)</sup>である。その年齢幅は30才~70才におよんでおり本症例は63才であるが PBC の発症が緩徐であるため発症時を決定するのはむづかしい。なお無症候性 PBC は症候性のものよりも初発年齢はやや低いという報告もある<sup>20)</sup>。通常は皮膚掻痒感と黄疸の出現が初発症

状といわれ両者に密接な関連があるが無症候性 PBC ではこれらを欠くとされており本症例でも同様であった。また、PBC が発病初期から高 $\gamma$ -グロブリン血症、抗ミトコンドリア抗体陽性など免疫機構の異常を考えさせる病態にあり自己免疫疾患を示唆する合併症が多いことが知られている。加登<sup>9)</sup>らは無症候性と症候性について合併症の頻度をしらべたところ、とくに Sicca Complex (SJÖGREN 症候群)は早期より合併する割合が高いようである。本症例でも KCS (乾燥性角結膜炎)、XS (口腔乾燥症)を主徴とするこれらの合併症を備えており、本症の多彩な臨床像のうちの一部としてこれを示唆する病歴ないし所見があれば積極的に検索をすすめるべき端緒となり得ると考える。

つぎに門脈圧亢進症状を初発症状とするものが稀にみられることは本症例によく一致しているところである。肝硬変像のまったく見られない早期に門脈圧亢進をきたし、それに伴う上部消化管出血による発症例<sup>5, 21, 22, 23)</sup>についての詳細な病理組織学的検討の所見をみても肝硬変像は門脈圧亢進の存在する症例に高頻度に見られる傾向があるが、肝の線維化と門脈圧亢進については必ずしも平行せず、早期の PBC における門脈圧亢進は門脈域の炎症による Presinusoidal block がその原因ではないかと推論している。本症例は食道静脈瘤を認めることはできないが胃穹窿部に著明な血管怒張をみとめ、選択的腹腔動脈造影で臍静脈等への逆流をつよみとめるが食道静脈への逆流が著明でなく食道静脈瘤形成より以前の時期に相当するものと推察している。

病理組織学的所見は本疾患を特徴づけるものであり、その標本は病変が Segmental に生じることや、Septal bile duct に定型的病変をみることが出来るため、病期分類のためにも外科的試験の切除標本によることがのぞましいことである。Presymptomatic あるいは Asymptomatic PBC という考え方がその特徴的な形態像と免疫学的特異性を重視し、臨床像を欠くような病初期にても診断を下し得るということで大きな意義をもつ。Scheuer<sup>14)</sup>の病期分類は PBC の肝硬変まで進展する過程を組織学的に第 1 期から第 4 期までわけたものであるが、第 1 期は Rubin<sup>15)</sup>の CNSDC に相当している。加登<sup>13)</sup>らの報告によれば無症候性 PBC の 91% が第 1 期に相当し症候性 PBC では 33% がこれに属していたこと、さらに、CNSDC の程度を(+)、(+), (-)に分けて検討すると無症候性 PBC では(+)が 27%, (++)が 73%であるのに対し、症候性 PBC では(+)が 67%, (++)が 33%であることから無症候性 PBC では CNSDC の程度が症候性に比べて強いことをのべている。線維化の程度についても、(-)とみたものは無症候性に 82%, 症候性には 33%といったものでその差は有意であった。本症例でも門脈域の細胞浸潤などにより小葉構造に多少の乱れはみられるが小葉改築の所見はなく肝硬変の組織所見に乏しいし、小葉間胆管の変性と数の減少や消失、リンパ濾胞様集簇等からみて Scheuer の第 1 期、CNSDC に一致すると考える。さらに、この外科的生検肝の連続切片を詳細に追跡すると、これらの胆管は CNSDC の変化すなわちリンパ、プラズマ細胞の浸潤巢の中に消滅するか、あるいは軽く浮腫状となった線維化部分と円形細胞浸潤の中で消えている。これら胆管崩壊の程度が早期 PCB である Scheuer の第 I 期にどのくらいの頻度で出現するかは重要なことである。つまり PBC は初期から肝硬変で死亡するまで胆管崩壊が継続しており、Scheuer の 1 期は肉芽形

成と胆管崩壊をみるが線維化のないものというのであって、病理学的な検討によれば<sup>26)</sup>一つの胆管を連続的に末梢に向かって追跡していると細胞反応のつよい部分、浮腫状態が優位な部分、線維化（無反応）の部分の三つのうちのいずれか二つがレベルを異にして Segmental に出現することがあるといわれる。したがって 病因的には同一の胆管崩壊機序によって生じ、形態の表現が異っていると考えなければ胆管崩壊像にとられすぎると病期の分類に混乱を生じるおそれがある。太田ら<sup>27)</sup>は比較的早期と思われる PBC (Scheuer のⅠ期とⅡ期に相当する) の連続切片を観察し三つのタイプの胆管炎を区別した。すなわち高度の細胞浸潤の中で胆管崩壊がみられるもの、二番目は胆管周囲結合織に浮腫が加わり軽い線維増生もあるもの、三番目は軽い線維化をみる胆管が連続的追求で消滅する場合である。これによると初期 PBC (Scheuer<sup>14)</sup> の第Ⅰ期、Rubin<sup>15)</sup> の CNSDC で代表される Type A) はこの一番目（細胞反応型）と二番目（浮腫型）がもっとも一般的病変であるといわれる。実際、本症例の肝組織標本をよくみていても三番目の線維化型とでも云えそうな部分もあり、あるいは Scheuer のⅡ期である細胆管増生をうかがわせるような部分もあるなどⅠ期とⅡ期の区別、あるいはⅡ期を中心とした区別（Ⅰ期とⅢ期の）に臨床の立場の者はいちだんと迷いを生じて来る。むしろ太田ら<sup>27)</sup>は胆管炎と線維化の進行に重点をおいた分類を提唱していることに興味をもっている。

免疫学的所見では無症候性 PBC で自覚症状をみとめなくても種々の免疫学的異常を呈するので、その特異性と特徴的な形態像から本疾患の早期診断の可能性を示唆するものである。抗ミトコンドリア抗体 (AMA) は診断的価値が高く、sherlock ら<sup>16)</sup> 96%, 市田<sup>4)</sup> の83%となっている。また本症で増加する IgM の濃度とは相関しないという<sup>28)</sup>。本症例では IgM が漸次増加傾向にあり、9月463, 10月467mg/dl となり入院時より 200mg/dl も増加しているが、AMA 値は入院時よりは高いものの 320×をつづけている。経過による変動は少ないと思われる。症候性 PBC と無症候性 PBC にわけて AMA の頻度を検討したものでは<sup>9)</sup>、無症候性で89%の陽性、症候性で100%陽性を示しており、その力価も症候性 PBC では無症候性に比較して高力価を示すものが多くみられたことから AMA が PBC の進展とも関連することが示唆される。

本症には特異な自己抗体ではないが、抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗甲状腺抗体などが検出されることがある。本症例ではいずれも (-) であった。免疫グロブリン (Ig) はことに IgM 値の増加が指摘されており、Feizi<sup>29)</sup> は免疫グロブリン値の異常は IgG 19%, IgA 値25%, IgM 値81%にみられるとし、加登<sup>9)</sup> は症候性 PBC では無症候性に比較して IgM, IgG が高くその差は有意であるとしている。本症例の IgG は9月に2238, 10月は2360mg/dl と高値が持続している。いっぽう、細胞性免疫については遅延型皮膚反応の陰性例が増加しており James<sup>30)</sup> らによるとツベルクリン反応陰性率は68%ということである。本症例のツベルクリン反応は陰性で9mm×10mm である。このような T-リンパ球機能の抑制と B-リンパ球機能の亢進は免疫異常としての本疾患の結果であろうと推定される。つぎにウイルス肝炎との関連であるが、Popper<sup>31)</sup> のいう Overlapping Syndrom という考えかたもあるので今後の検討を必要とするところであって、現時点では B 型肝炎ウイル



ス自体が本症の病因に直接結びつく根拠に乏しく<sup>4)</sup>、本症例も HBs 抗原, HBs 抗体とも陰性であった。

生化学的検査成績では、本症例の場合、血清ビリルビン値  $1.8\text{mg/dl}$  である。発症時の血清ビリルビン値が  $2.0\text{mg/dl}$  以下のものが  $41\%^{16)}$  で長い経過とともにこの値は上昇する。症候性 PBC の症例では発症時より血清ビリルビン値の上昇していたもの  $67\%$ 、一方、無症候性 PBC では全例とも正常値を示したという報告がある<sup>9)</sup>。これにたいし、血清アルカリフォスファターゼ活性値、血清  $\gamma$ -GTP 値は無症候性の時期から高値を示す例が多くみられ<sup>9)</sup>、病態の進展とともに肝機能検査成績の悪化と、それに伴って黄疸、皮膚掻痒感等が出現するものと思われる。本症例でも血清コレステロール値は  $174\text{mg/dl}$  と正常値であるが、胆道系酵素はいづれも高く、GOT も経過観察期間中、つねに GPT に優位である。つぎに本症に特徴的ともいえる銅代謝が PBC の成因および進展機序にどのようなかわりあいをもつかを免疫複合体 (I.C) との関連において検討した加登<sup>13)</sup> の報告がある。肝細胞の銅の沈着による線維化および細胞脱落、IC の関与による小葉間胆管の破壊などから進展機序の解明に重要なものと思われる。血清銅値は無症候性 PBC より症候性 PBC に高値を示すものが多く、肝組織中の銅顆粒の沈着をみたものは Scheuer の第 I 期を呈したものの  $50\%$  で、PBC の進行にしたがって銅顆粒沈着症例がますますという。さらに興味あることは肝組織中の銅と免疫複合体との相関である。IC を無症候性 PBC で測定すると  $70\%$  に、症候性 PBC の  $100\%$  に異常値をしめしており、これが本症の進展にどのように関連しているか不明であるとしても、病態の進展するにしたがって IC が高値を示すことは、銅の場合と相関していることをみとめ、治療の面で肝組織内の銅量および免疫複合体を低下させることが PBC の進展を阻止するうえに有効な根拠となる。本症例の IC は  $1.8\mu\text{g/ml}$  (基準値  $3.0<$ ) で増加せず、血清銅  $98.6\mu\text{g/dl}$  ( $70\sim 150$ ) セルロプラスミン<sup>32)</sup> とともに正常値である。Epstein<sup>32)</sup> は PBC 症例に D-Penicillamin を投与し、肝機能の改善、肝組織内の銅量および免疫複合体の減少をみとめている。本例にも  $300\text{mg/日}$  よりはじめ  $600\text{mg/日}$  まで増量したが Sicca 症状が増強し、胃腸症状の出現がみられるなど副作用が増強したので 1 ヶ月間の使用で休薬となり副腎皮質ホルモンに切替えた。D-ペニシラミン使用中に尿中の銅が  $56.0\mu\text{g/dl}$  と増加したが投薬中止後には投薬前の値にもどり、 $\gamma$ -GTP、アルカリフォスファターゼ値、GOT、GPT 等には変動をみとめなかった。これらは投与期間が短いためその効果は論じられない。

## 〔V〕 ま と め

食欲不振、体重減少を主訴とし胃レントゲン検査にて胃静脈瘤をみとめ、精査により無症候性原発性胆汁性肝硬変症と診断したので若干の文献的考察を加えて検討した。さらに、本症が症候性原発性胆汁性肝硬変症へと進展するにしたがって、免疫学的および肝機能面での異常が高度になり予後不良と考えられるので、その経過観察をすすめてゆきたい。

なお、本稿の要旨は日本内科学会学術集会 (第 9 回)、(昭和 56 年 10 月 31 日) にて報告し

た。また、信州大学医学部第二内科古田教授の御校閲を深謝いたします。

## 文 献

- 1) Ahrens, E.H. : Medicine, 29 : 299, 1950.
- 2) sherlock, S : Gastroenterology, 56 : 1222, 1969.
- 3) Fox, R.A. : Gut, 14 : 444, 1973.
- 4) 市田文弘 : 日消会誌, 72 : 1428, 1975.
- 5) 前田裕伸 : 肝臓, 17 : 377, 1976.
- 6) 菅原武久 : 肝臓, 19 : 599, 1978.
- 7) 長嶺竹明 : 日消会誌, 75 : 1470, 1978.
- 8) 松本修一 : 日消会誌, 75 : 1496, 1978.
- 9) 加登康洋 : 肝臓, 22 : 723, 1981.
- 10) 堤 候二 : 肝臓, 21 : 321, 1980.
- 11) Flemming, C.R. : Gastroenterology, 67 : 1182, 1974.
- 12) 太田五六 : 最新医学, 32 : 1870, 1977.
- 13) 加登康洋 : 肝臓, 22 : 717, 1981.
- 14) Scheuer, P.J : Proc. R. Soc. Med., 60 : 1257, 1967.
- 15) Rubin, E : Am. J. Path., 46 : 387, 1965.
- 16) Sherlock, S : New Engl. J. Med., 289 : 674, 1973.
- 17) MacMahon, H. E : Am. J. Path., 24 : 527, 1948.
- 18) Doniach, D : Lancet, I : 813, 1969.
- 19) Klatskin, G : Ann. Int. Med., 77 : 533, 1972.
- 20) Long, R. G : Gastroenterology, 72 : 1204, 1977.
- 21) Zeegen, R : Lancet, II. 9, 1969.
- 22) Kew, M.C : Gut, 12 : 830, 1971.
- 23) 山内喜夫 : 最新医学, 30 : 2040, 1975.
- 24) Christensen, E : Gastroenterology, 78 : 236, 1980.
- 25) 市田文弘 : 「肝内胆汁うつ滞の臨床」1979 ; p. 238, 中外医学社
- 26) 中沼安二 : 肝臓, 17 : 809, 1976.
- 27) 太田五六 : 内科 ; 39 : 405, 1977.
- 28) Hadziyanir, S : J. clin. path. 23 : 95, 1970.
- 29) Feizi, T : Gut, 9 : 193, 1968.
- 30) James, D. G : "Proceeding of the VI international conference on sarcoidosis" 1974 ; p. 157, University of Tokyo Press.
- 31) Popper, H : "Progress in Liver Diseases". Vol. III. H. Popper and F. Schaffner (Eds). Grune and Stratton, N.Y. and London, 1970, pp. 336.
- 32) Epstein, O. : New. Engl. J. Med., 300 : 274, 1979.

(1981年9月30日 受付)