

## 進行性全身性硬化症に合併した 原発性胆汁性肝硬変症の1例

金沢大学医学部第二内科 真田宏人◇ 上野敏男 竹田亮祐  
金沢大学医学部第二病理 中沼安二

**概要** 進行性全身性硬化症の経過中に原発性胆汁性肝硬変症を合併した1例を報告する。症例は42才、女性で、25才頃より強指症が出現、その後全身の皮膚硬化、色素沈着およびレイノー現象が出現した。一方40才頃より健診で肝機能異常を指摘され、精査目的で入院、抗ミトコンドリア抗体陽性で、肝生検によりScheuer分類第2期の原発性胆汁性肝硬変症と診断された。また皮膚生検等によりBarnett II型の進行性全身性硬化症、いわゆるacrosclerosisと診断された。さらに家族検索において女性全員に免疫異常を認め、また同胞にシェーグレン症候群を認めた。これらの疾患の関連性および遺伝的背景について検討した。

[日内会誌 77:1721~1725, 1988]

### 緒 言

原発性胆汁性肝硬変症(PBC)、進行性全身性硬化症(PSS)はともに自己免疫学的機序が病因として推察されており、しばしば他の自己免疫疾患を合併することが知られているが、PBCとPSSの合併は極めてまれとされている<sup>1)2)</sup>。今回我々は、PSSの経過中にPBCを合併した1例を経験し、さらに家系内における免疫異常の集積とシェーグレン症候群の同胞内発症を認めたので、これらの疾患の関連性および遺伝的背景について若干の考察を加えて報告する。

### 症 例

**患者：** 42才、女性、主婦。

**主訴：** 肝機能障害、脾腫の精査。

**家族歴：** 母親一糖尿病、心疾患。

**既往歴：** 特記することはない。

**現病歴：** 1970年頃より両手指の皮膚硬化が出現し始め、徐々に顔面、躯幹部へと広がった。また全身の色素沈着も次第に出現してきた。さらに1977年頃より冬期を中心にレイノー現象を認めるようになったため、1979年にK病院受診、皮膚生検

等によりPSSと診断された。その後2年間外来通院したが、特に症状の進行を認めないため加療を中止していた。1985年より健康診断で肝機能障害を指摘されるようになり、1987年3月当科受診、肝機能障害および腹部エコー上脾腫を認め、精査目的で入院した。

**入院時現症：** 身長157cm、体重56kg、脈拍72/分、整、血圧106/74mmHg、体温35.9℃、全身皮膚に褐色調色素沈着および軽度の浮腫性硬化を認め、顔面および右手に斑状の毛細血管拡張を認める。くも状血管腫は認めない。眼球結膜に黄疸はなく、眼瞼結膜に貧血は認めない。開口制限、舌小体の短縮はなく、頸部では甲状腺腫は認めない。胸部では呼吸音、心音に異常なく、腹部は平坦で、肝、脾は触知しない。四肢では、両手指皮膚は板状硬で、両手指にレイノー現象を認める。また右第II指、左第III指に指尖陥凹性瘢痕を認める。浮腫はなく、神経学的異常所見は認めない。

**入院時検査所見(表1)：** 尿所見に異常なく、血液検査では血小板数の軽度低下を認めたが、貧血はなく凝固機能も正常であった。血沈は1時間

[昭和63年5月6日受稿]

A case of primary biliary cirrhosis associated with progressive systemic sclerosis

Hiroto SANADA, Toshio UENO, Ryoyu TAKEDA and Yasuni NAKANUMA\*, The Second Department of Internal Medicine and \*the Second Department of Pathology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa.

表1. 入院時検査成績

Urinalysis		T. Chol	176 mg/dl
Protein	(-)	TG	123 mg/dl
Sugar	(-)	Na	143 mEq/l
Urobilinogen	(n+)	K	4.1 mEq/l
Bilirubin	(-)	Cl	107 mEq/l
Sediment	np	BUN	15 mg/dl
Hematological findings		Cr	0.7 mg/dl
RBC	434 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Serological findings	
Hb	12.2 g/dl	CRP	(-)
Ht	37.7 %	RF	56 IU/l
WBC	4500 /mm <sup>3</sup>	LE test	(-)
Plt.	11.8 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	IgG	2354 mg/dl
PT	12.3 sec	IgA	293 mg/dl
Hepaplastin	101 %	IgM	476 mg/dl
ESR	54 mm/h	HBs-Ag	(-)
Blood chemistry		HBs-Ab	(-)
T. Bilirubin	1.16 mg/dl	Immunological findings	
D. Bilirubin	0.10 mg/dl	(Humoral immunity)	
T. Protein	7.7 g/dl	Anti-Nuclear Ab	× 2560
Alb.	57.4 %	(discrete speckled)	
α <sub>1</sub> -gl.	2.8 %	Anti-DNA Ab	11.5 U/ml
α <sub>2</sub> -gl.	8.8 %	Anti-ENA Ab	(-)
β-gal.	8.4 %	Anti-Thyroglobulin Ab	(-)
γ-gal.	22.6 %	Anti-Microsomal Ab	(-)
ZTT	23.6 U	Anti-Scl-70 Ab	(-)
TTT	16.0 U	Anti-Centromere Ab	× 1280
GOT	53 IU/l	Anti-Mitochondrial Ab	× 160
GPT	55 IU/l	Anti-Smooth Muscle Ab	(-)
LDH	188 IU/l	Liver Membranous Ab	(-)
ALP	318 IU/l	Anti-SS/A Ab	(-)
γ-GTP	110 IU/l	Anti-SS/B Ab	(-)
LAP	103 IU/l	Immune Complex	(-)
Ch-E	4.82 IU/l	(Cellular immunity)	
ICG15	12.5 %	Mantoux test	0 × 0/5 × 4
BSP45	5.5 %	OKT-4	55.9% (35.5~46.9)
CPK	20 IU/l	OKT-8	19.0% (21.0~32.0)
s-Amy	217 IU/l		

値54mmと亢進していた。生化学検査ではγ-グロブリンの上昇、膠質反応の高値、トランスアミナーゼの軽度上昇、および胆道系酵素の上昇が見られた。ICG15分値およびBSP45分値は軽度上昇にとどまった。免疫グロブリンではIg-G、およびIg-Mの上昇が認められた。自己抗体では、リウマトイド因子は軽度高値、抗核抗体は散在斑紋型で2560倍と高値であった。抗Scl-70抗体は陰性で、抗セントロメア抗体が強陽性であった。さらに抗ミトコンドリア抗体が160倍で陽性であった。細胞性免疫に関しては、OKT4の上昇およびOKT8の低下が認められた。

入院後経過：入院後の腹部CT、肝シンチグラフィでも脾腫が認められたが、上部消化管X線

検査および内視鏡検査において食道静脈瘤は認められなかった。胆道系酵素、Ig-Mの高値および抗ミトコンドリア抗体が陽性であることなどからPBCの合併を強く疑い、開腹肝生検を実施した。組織像(図1)では肝小葉構造は保たれており、グリソン鞘にリンパ球、形質細胞の浸潤が見られた。小葉間胆管上皮は腫大し、上皮層内へのリンパ球浸潤および上皮の破壊像もあり、Rubinらの慢性非化膿性破壊性胆管炎に一致した所見であっ

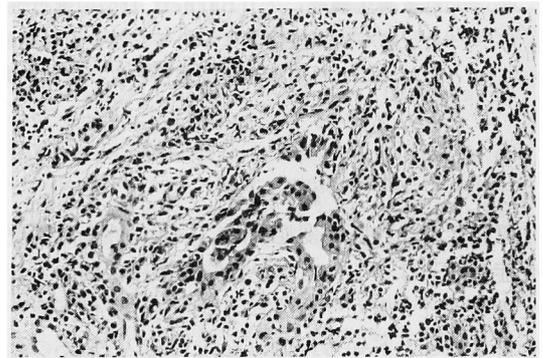


図1. 肝生検組織像(HE染色, ×660). 門脈域では高度のリンパ球浸潤があり小葉間胆管は破綻し上皮層内へリンパ球が浸潤している。

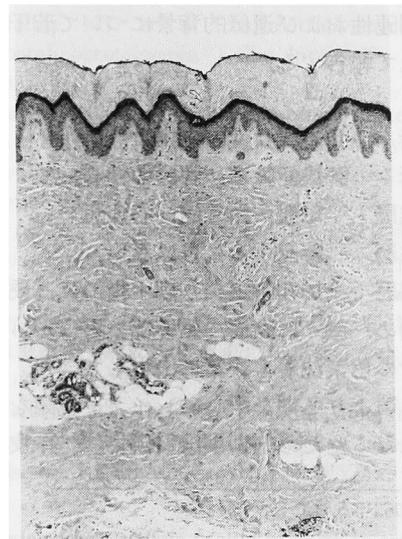


図2. 皮膚生検組織像(HE染色, ×16). 肥大均質化した膠原線維の沈着による真皮の肥厚を認める。

た。また小葉間胆管の消失したグリソン鞘, piecemeal necrosisおよび細胆管増生も認められた。肝実質では、不規則な肝細胞壊死およびクッパー細胞の増生があり、肉芽腫も認められた。以上より本症例は、Scheuer分類第2期に相当するPBCと診断された。なお、銅染色は陰性で、肝組織内銅含有量も42.5 $\mu$ g/g乾燥肝重量と正常であった。

PSSに関する検索では本症例は、軟部組織の石灰沈着はなく、下部食道の異常も認めなかった。関節症状はなく、呼吸機能検査では肺拡散能力の低下を認めたが胸部X線写真では間質性陰影は認めなかった。心病変については心筋シンチグラフィを含む検索で特に異常を認めなかった。また軽度の蛋白尿を認めたが腎機能は正常であった。皮膚生検組織像(図2)では、真皮は肥厚し、真皮全層にわたって肥大均質化した膠原線維が密に配列していた。炎症性細胞浸潤は認められず、PSS末期の皮膚所見であった。

なお本症例では血縁者の生化学的、免疫学的検索およびHLA抗原に関する検索を行なった(図3)。その結果女性全例に免疫異常を認め、特に血沈亢進および胆道系酵素、膠質反応、Ig-Mの上昇が認められた姉について精査した結果、姉では、抗ミトコンドリア抗体は陰性であったが、肝穿刺

生検でグリソン鞘の拡大、リンパ球浸潤、および小葉間胆管上皮の腫大、変性が認められた。また、シルマー試験陽性で、耳下腺造影にてびまん性の造影剤漏出が認められ、口唇生検でも小唾液腺小葉内にリンパ球および形質細胞の浸潤が認められ、シェーグレン症候群と診断された。さらに両膝関節の疼痛があり、腫脹、疼痛および朝のこばりを反復していることから慢性関節リウマチの合併が疑われた。

考 案

本症例はPSSの経過中に無症候性PBCを合併した1例と考えられた。PBCはシェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、慢性関節リウマチなどとの合併が多く、PSSは全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎などとの重複例がみられる。両者の関係についてはPBCとCRST症候群<sup>23)</sup>や、PSSの軽症型であるRaynaud's phenomenon and sclerodactylyを含むいわゆるsclerodermaとの合併例の報告は散見され<sup>45)</sup>、Reynoldsら<sup>2)</sup>はPBCとCRST症候群との合併例6例を報告しており、またClarkeら<sup>4)</sup>は、PBC 83例中、軽症例を中心とした14例のsclerodermaの合併を報告している。しかし一般にPSSと診断される、acrosclerosisおよびdiffuse scler-

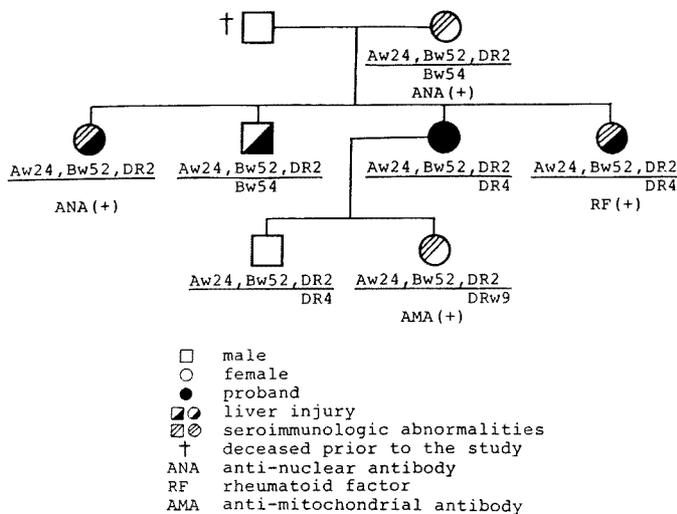


図3. 家系図

odermiaとPBCとの合併はきわめてまれであると考えられており<sup>11-3)</sup>、PSSとPBCの合併例として詳細が報告されている症例は我々の検索した限りでは現在まで世界で12例であった。PSSに関しては本症例はCRST症候群の範疇に入るものではなく、Barnettの分類のII型いわゆるacrosclerosisと考えられ、石川<sup>6)</sup>のscore分類では、強指症、指尖陥凹性癬痕および全身の色素沈着を認めることより、score 3に相当する定型的PSSと考えられた。PSSでは種々の抗核抗体が陽性となることが知られており、病因、臨床症状、予後などの関連において多方面から検討されているが、近年抗ミトコンドリア抗体がPSSで検出されることが報告されており<sup>7,8)</sup>、またPBCにおいて抗セントロメア抗体が検出される例があることも報告されており<sup>9)</sup>、二つの疾患の関連性が注目される。Alderuccioら<sup>7)</sup>は、PSS62例中8例で抗ミトコンドリア抗体が検出されたと報告し、Guptaら<sup>8)</sup>は、PSS83例中22例に抗ミトコンドリア抗体が検出され、このうち3例がPBCであったと報告している。一方Bernsteinら<sup>9)</sup>は、PBC110例中、抗セントロメア抗体が10例に検出され、全例sclerodermaを合併していたと報告している。抗セントロメア抗体は、当初欧米においてCRST症候群に特徴的に認められると報告されたが、最近の本邦の報告では、むしろPSSにおいて予後良好であることの指標と考えられている<sup>10)</sup>。本症例も、罹病期間が長く進行が緩徐で、内臓病変は認めず、さらに免疫学的にも、抗Scl-70抗体が陰性で抗セントロメア抗体が陽性であり、PSSとしての子後は良好であるものと考えられた<sup>6,10)</sup>。一方、症候性PBCと無症候性PBCで、他の自己免疫疾患を合併する頻度や自己抗体の陽性率に差はないとされているが<sup>11)</sup>、PSSとPBCの合併例として報告されている12例を検討すると、無症候性PBCは1例のみであった。また12例中PSSは7例が軽症例であった。近年PBCの診断率が無症候性PBCを中心に年々向上している<sup>11)</sup>ことを考え合わせると、軽症PSSとPBCの合併は、注意深く観察すれば従来より多く見出される可能性があるものと推察された。

PBCの病因に関してはいくつかの仮説が提唱されているが、Thomasら<sup>12)</sup>は免疫複合体病の可能性を指摘している。PBCではしばしば免疫複合体が検出され、特に自己免疫疾患を合併する場合に高頻度に認められるとする報告<sup>5)</sup>もあるが、本症例では免疫複合体は認められなかった。細胞性免疫に関して本症例でも見られたようにPBCではsuppressor T細胞の機能が低下しており、組織適合抗原の認識の障害や、IgMの増加を来しているといった機序も推察されている。Epsteinら<sup>13)</sup>は、導管上皮細胞に高濃度に存在する組織適合抗原の抗原性の変化あるいはHLA依存性T細胞の自己認識の障害により、全身性に外分泌組織の導管を傷害する、dry gland syndromeなる概念を提唱し、その背景として慢性移植片対宿主 (graft versus host; GVH) 病に類似した機序を推定している。PBCに高頻度にシェーグレン症候群が合併することは知られており<sup>12,11)</sup>、また胆管上皮と唾液腺管上皮の共通抗原性も指摘されている<sup>14)</sup>。本症例でも、同胞に、肝機能異常とシェーグレン症候群が認められた。さらに慢性GVH病でAMAが検出された例も報告されている。しかしながらPBCと慢性GVH病との組織学的類似性に関しては疑問もあり<sup>15)</sup>、また肝移植を受けたPBC患者にPBCが再発した報告もあり<sup>16)</sup>、今後さらに検討が必要と考えられる。

PBC<sup>17)</sup>やPSS<sup>18)</sup>ではともに家系内発症例が報告されているが、特にPBCでは家系内にしばしば免疫異常が認められる<sup>17)</sup>ことが知られており、病因に関して遺伝的背景の存在も指摘されている。PSS、PBCとHLA抗原との関連性については報告者により一定しないが、Miyamoriら<sup>19)</sup>はPBC22例の検索でDR2の頻度が有意に高かったと報告しており、PSSに関しても本邦ではDR2との相関が認められている<sup>20)</sup>。今回の家族調査でも発端者を始め全員にDR2が検出された。家族調査において免疫異常の集積が認められ、さらに免疫応答遺伝子が存在するとされるDR抗原において関連が認められている点は、免疫異常の背景に遺伝的因子が存在することを示唆するものと考えられ、今後

本家系の経過に注目したいと考えている。

### 結 語

PSSの経過中に無症候性PBCを合併し、家族検索において免疫異常の集積と同胞内にシェーグレン症候群を認めた興味ある1例を経験したので、概要を報告し若干の文献的考察を加えた。

### 文 献

- 1) 田中栄司, 他: 進行性全身性硬化症, 橋本病, シェーグレン症候群を合併した原発性胆汁性肝硬変症の1例. 肝臓 22: 1473, 1981.
- 2) Reynolds TB, et al: Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. Amer J Med 50: 302, 1971.
- 3) Sherlock S, Scheuer PJ: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. New Engl J Med 289: 674, 1973.
- 4) Clarke AK, et al: Rheumatic disorders in primary biliary cirrhosis. Ann Rheum Dis 37: 42, 1978.
- 5) Gupta RC, et al: Immune complexes in primary biliary cirrhosis. Higher prevalence of circulating immune complexes in patients with associated autoimmune features. Amer J Med 73: 192, 1982.
- 6) 石川英一: 全身性硬化症(PSS)の改定診断基準. リウマチ 24: 198, 1984.
- 7) Alderuccio F, et al: Identification and characterization of mitochondria autoantigens in progressive systemic sclerosis: Identity with the 72,000 dalton autoantigen in primary biliary cirrhosis. J Immunol 137: 1855, 1986.
- 8) Gupta RC, et al: Precipitating autoantibodies to mitochondrial proteins in progressive systemic sclerosis. Clin Exp Immunol 58: 68, 1984.
- 9) Bernstein RM, et al: Anticentromere antibody in primary biliary cirrhosis. Ann Rheum Dis 41: 612, 1982.
- 10) 近藤啓文, 他: PSSの免疫学的診断の意義. 臨床免疫 16: 197, 1984.
- 11) 佐々木博, 他: 原発性胆汁性肝硬変の全国統計. 肝胆膵 4: 171, 1982.
- 12) Thomas HC, et al: Is primary biliary cirrhosis an immune complex disease? Lancet ii: 1261, 1977.
- 13) Epstein O, et al: Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. Lancet i: 1166, 1980.
- 14) McFarlane IG, et al: Cellular immune responses to salivary antigens in autoimmune liver disease with sicca syndrome. Clin Exp Immunol 25: 389, 1976.
- 15) 太田五六, 他: 骨髄移植例の肝内胆管系の病変—PBCの胆管病変との対比—. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和57年度研究報告, 123, 1982.
- 16) Neuberger J, et al: Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. New Engl J Med 306: 1, 1982.
- 17) Galbraith RM, et al: High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. New Engl J Med 290: 63, 1974.
- 18) Gray RG, Altman RD: Progressive systemic sclerosis in a family. Arthritis Rheum 20: 35, 1977.
- 19) Miyamori H, et al: HLA antigens in Japanese patients with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. Digestion 26: 213, 1983.
- 20) Kondo H, et al: Histocompatibility antigens in progressive systemic sclerosis. Black CM, Myers AR, ed, Systemic Sclerosis, Gower Medical Publishing, New York, 1985, p97.