膠原病に合併した原発性胆汁性肝硬変症 8 症例の検討

安藤 聡一郎・高崎 芳成・橋本 博史
浪久 利彦*・廣瀬 俊一

Jpn. J. Clin. Immun., 14 (1) : 55~61, 1991.

Eight cases of primary biliary cirrhosis associated with rheumatic diseases

Soichiro Ando, Yoshinari Takasaki, Hiroshi Hashimoto,
Toshihiko Namihisa* and Shunichi Hirose

*Division of Rheumatology and *Hepatology, Juntendo University School of Medicine*

【Summary】

We studied eight cases of primary biliary cirrhosis associated with other rheumatic or autoimmune diseases, who had been followed in our division since 1979 to 1988.

Five cases of Sjögren's syndrome, three cases of rheumatoid arthritis, five cases of progressive systemic sclerosis, one case of CREST syndrome, one case of MCTD and two cases of chronic thyroiditis were included. In this study, all of them had no symptom of primary biliary cirrhosis. Seven cases had elevated serum ALP and IgM levels. Decreased level of serum ALP was observed in two cases treated with thyroxine. It was suggested that thyroxine was of benefit in the clinical course of primary biliary cirrhosis. Laboratory tests showed positive anti-M2 antibody in all cases (100%) and positive anticentromere antibody in four cases (50%).

We conclude that immunological tests such as serum anti-mitochondrial antibody, anti-M2 antibody and anticentromere antibody should be performed in a case with such rheumatic diseases who shows liver dysfunction, and liver biopsy need to be performed to confirm the diagnosis of primary biliary cirrhosis.

Key words : primary biliary cirrhosis,
rheumatic disease,
anticentromere antibody,
anti-M2 antibody

【概 要】

当科において経験した原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) を合併した膠原病および自己免疫疾患 8 例について文献的考察を加え検討を行った。原疾患の内訳はシェーグレン症候群 (SjS) 5 例, 慢性関節リウマチ (RA) 3 例, 進行性全身性硬化症 (PSS) 5 例, CREST 症候群 1 例, Mixed connective tissue disease (MCTD) 1 例, 慢性甲状腺炎 2 例であった。全例いわゆる無症候性 PBC で, 血清 ALP, IgM の上昇が特徴的であった。甲状腺ホルモンを投与した 2 例では血清 ALP の低下を認め PBC に対する有効性が示唆された。各種自己抗体の検索の結果, 抗セントロメア抗体 (ACA) は 50% に検出され, PBC に特異的とされる抗 M2 抗体は全例に検出された。膠原病患者において肝機能障害, 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) を認めた場合, PBC を疑い積極的に検査を進めることが必要と思われた。

I. 緒 言

PBC は中年女性に好発する慢性肝疾患で, その病態には自己免疫の機序が考えられており, 他の自己免疫疾患を合併することが多い¹⁾。また診断技術の進歩に伴い多くの無症候性 PBC が発見されるようになり, 予後の見直しもなされている²⁾。PBC に合併した膠原病を検討した文献は散見されるが, 今回われわれは膠原病に合併した PBC 8 例について文献的考察を加え検討を行ったので報告する。

II. 対 象

対象は当膠原病内科において 1979 年から 1988 年の 10 年間に経験した膠原病に合併した PBC 8 例である。うち 6 例は腹腔鏡下肝生検を行っており, Sheuer 分類による staging³⁾を行った。残りの 2 例は病理学的診断は行っていないが, 厚生省の診断基準⁴⁾により PBC と診断して差し支えないものと判断した。

III. 症 例

Case 1: 70 歳, 女性。37 歳発症の RA, 57 歳発症の慢性甲状腺炎で 57 歳の時点では肝機能は正常, RA は Stage II で, 非ステロイド系消炎鎮痛剤 (非ス剤), ステロイド, 金剤が投与されていた。62 歳ころより甲状腺機能は低下し, 甲状腺末の投与が開始された。66 歳ころより肝機能障害, 腎機能障害が認められ, 精査のため入院となった。腹腔鏡下肝生検の結果, Sheuer 分類 Stage 3 の PBC と診断した。皮膚掻痒感, 肝腫大, 黄疸などは認めていない。現在まで 4 年経過しているが, PBC, RA 両者とも著変を認めていない。また SjS の合併については, 小唾液腺生検

では炎症所見は認められず, 否定的であった。

Case 2: 59 歳, 女性。53 歳発症の RA で 54 歳のときに足背の浮腫が出現し精査のため当科に入院。RA は Stage II, Class II であった。浮腫は金剤を中止することにより消失した。この時点では肝機能は正常であった。翌年, 肝機能障害の精査のため入院。皮膚掻痒感, リンパ節腫脹もあり, 血清 ALP, IgM の高値, AMA>320 倍などの所見より PBC を疑い肝生検を行ったが PBC の所見は得られず, インドメサシンによる薬剤性肝障害と診断された。プレドニゾロン (PSL) の投与により皮膚症状, 肝機能の軽快を認めた。59 歳のとき, 発熱の精査のため再入院。発熱については諸検査により感染症, 悪性腫瘍は否定され, RA に伴うものと診断し PSL を 17.5 mg に増量し解熱した。このときの肝機能が表 1 に示したもので, 2 度目の肝生検により Sheuer 分類 Stage 3 の PBC の診断を得た。その後も PSL, 非ス剤で治療を続けているが, RA, PBC とも著変を認めていない。

Case 3: 59 歳, 女性。55 歳発症の PSS で PSL, コルヒチンで外来治療を行っていたが, 初診時より肝機能障害を認め, 58 歳のとき精査のため入院, PBC を疑い肝生検を行い Sheuer 分類 Stage 1 の PBC と診断された。また, 小唾液腺生検により SjS も診断された。PSS としては硬化期であり舌小帯の短縮, 開口障害を認め臓器病変としては食道下部の軽度拡張が認められたが, 呼吸, 循環機能は正常であった。その後も PSL, コルヒチンで外来治療を続けているが, 表 1 に示すように肝機能の悪化を認めている。また PSS としても呼吸機能上, 拘束性障害が認められるようになった。

Case 4: 48 歳, 女性。35 歳発症の慢性甲状腺炎で, 39 歳ころから唾液分泌低下, 40 歳より肩, 膝,

表 1

	症例1.70歳,女性		症例2.59歳,女性		症例3.59歳,女性		症例4.48歳,女性		症例5.50歳,女性		症例6.55歳,女性		症例7.55歳,女性		症例8.57歳,女性	
診 断	RA 慢性甲状腺炎		RA,SjS		PSS,SjS		PSS,SjS 慢性甲状腺炎		CREST 症候群		MCTD,SjS		RA		PSS,SjS	
肝生検所見	Stage 3		Stage 3		Stage 1		Stage 2~3		未試行		Stage 2		未試行		Stage 4	
日 付	85.10.24	88.11.1	84.8.6	88.9.19	87.5.21	88.10.6	86.8.4	88.1.14	81.6.25	88.8.12	83.10.24	88.7.6	83.3.9		86.8.27	88.11.17
ALP	14.3	11.8	29.1	46.4	13.8	22.5	6.3	5.9	15.0	56.9	65.8	53.0	35.5		14.0	18.0
GOT	35	43	13	69	39	71	37	36	17	50	93	86	22		33	47
GPT	27	22	14	43	23	40	18	10	16	36	28	22	24		32	20
γGTP	45	30	97	202	121	197	18	15	57	283	545	396	97		53	74
TBIL	0.3	0.4	1.1	0.8	1.1	0.6	0.4	0.3	0.4	0.5	1.0	0.7	0.3		0.6	1.0
TP	6.0	5.8	7.7	6.6	6.6	7.4	7.1	8.3	7.3	7.0	8.2	7.8	6.2		7.2	7.0
ALB(%)	60.0	64.4	34.9	40.9	61.0	57.1	58.7	58.0	54.2	48.5	53.9	48.2	51.7		58.1	53.1
α1GLB(%)	3.6	4.7	1.2	5.4	3.4	3.6	2.2	2.6	3.8	4.9	3.3	3.8	5.3		3.2	4.0
α2GLB(%)	10.8	10.6	2.6	7.9	9.1	8.7	5.4	6.5	7.6	10.5	7.1	7.7	13.1		5.4	7.2
β GLB(%)	9.0	9.4		13.3	8.3	10.9	7.3	9.0	14.2	11.6	10.2	10.1	10.1		7.8	8.0
γ GLB(%)	16.6	10.9	61.3	30.5	18.2	9.7	26.4	23.9	20.0	24.5	25.5	30.2	18.7		25.5	27.7
IgG	1269	642	5000	2060	1373	1370	2505	2477	1645	1658	2760	2758	1340		1729	2140
IgA	291	71	394	593	244	260	273	240	210	222	425	375	380		476	619
IgM	261	77	1652	536	255	267	244	221	176	324	1389	498	212		707	566
トロンボテスト	84	>100	68	>100	>100		96						100			
ICG R15		12.2		24.4					2.5						5.5	

ALP K-AU.GOT IU/l, GPT IU/l, γGTP U/l, TBIL mg/dl, TP g/dl, IgG,IgM,IgA mg/dl

肘の関節痛が出現し、精査のため入院。小唾液腺生検により SjS と診断された。関節痛については RA とは診断できなかった。このときの肝機能が表 1 に示したもので PBC を疑い肝生検を行い、Sheuer 分類 Stage 2 の PBC の診断を得た。その後、外来で甲状腺末などの投与のみで肝機能の変化を認めず経過している。

Case 5: 50 歳, 女性。10 歳ころよりレイノー現象, 27 歳ころより sclerodactyly, 30 歳ころより顔面に teleangiectasia が出現。近医で治療されていたが, 43 歳のとき, 当科で CREST 症候群と診断された。1 年前, 前医での肝機能は正常であったが, 入院時表 1 に示すような肝機能障害を認め, PBC が疑われた。しかし, 本人が肝生検を拒否したため確定診断には至っていないが, PBC と診断して差し支えないものと考えられた。この時点では食道静脈瘤は認めていない。退院時はジピリダモール, 血管拡張剤のみ処方されていたが, 皮膚潰瘍の再発を繰り返しており 2 年後より D-ペニシラミン, その翌年より PSL も投与している。肝機能は表 1 に示すように変動がみられ, また内視鏡で食道静脈瘤も認められるようになった。

Case 6: 55 歳, 女性。25 歳のとき, 隆鼻術を受

け, 3 年後, 内容物を摘出した。33 歳より耳下腺腫脹, レイノー現象, 関節痛が出現し, 近医で MCTD, SjS として治療されていた。50 歳のとき, 第 2, 3 指の壊死も伴うようになり, 当科を紹介された。隆鼻術後のアジュバント病を疑い精査のため入院。このとき表 1 に示すような肝機能障害を認め, PBC を疑い肝生検を行った。その結果 Sheuer 分類 Stage 2 の PBC と診断された。以後血管拡張剤などで外来治療が続いているが肝機能の変動もなく, PBC としての自覚症状も認めていない。

Case 7: 55 歳, 女性。40 歳発症の RA で 50 歳のとき肝機能障害の精査のため当科に入院。RA は Stage II であった。このときのデータは表 1 に示すようなもので PBC が疑われたが, 患者の拒否により肝生検は行っていない。しかし Case 5 同様, PBC と診断して差し支えないものと考えられた。退院後は他医に転医しており, その後の経過は不明である。

Case 8: 57 歳, 女性。32 歳よりレイノー現象が出現。48 歳より手指, 足の関節痛, 目の異物感が出現。他医で PSS, SjS の診断で治療されていた。52 歳のとき精査のため当科に入院。PSS は硬化期であるが, 食道機能は正常, 呼吸機能で軽度拡散障害を認めた。

この時点で表1に示すような肝機能障害を認め、肝生検でSheuer分類Stage 4のPBCと診断された。脾腫、食道静脈瘤を認め、ICG R15 38.5%、アンモニア114 $\mu\text{g/dl}$ (正常値: 28~70) と上昇を認めた。しかし皮膚掻痒感、黄疸は認めていない。非ス剤のみで関節痛はコントロールされているものの、表1に示すように肝機能の悪化を認めている。

IV. 考 察

以上8例の原疾患の内訳はSjS 5例, PSS 4例, RA 3例, CREST症候群1例, MCTD 1例, 慢性甲状腺炎2例であった。Culpら¹⁾はPBC 113例中他の自己免疫疾患を合併したものは84%を占め、SjS, PSS, RA, 橋本病の順に多かったことを報告している。

PBCとSjSの合併についてはGiovanniniら⁵⁾, Dnatoら⁶⁾の報告があり、PBCの78%,あるいは全例に涙腺機能の低下を認めたと報告している。自験例では逆にSjSの経過中にPBCが診断されており、SjSにおいても肝機能検査で異常を認めた場合、PBCを疑い積極的に検査を進めることが重要と思われる。

PSSについては、PBCの4%に合併したという報告があり⁷⁾, Millerら⁸⁾は両者の病因に共通性を指摘している。自験例8例中PSSを合併したものは4例、うち3例がSjSを合併していた。文献的にはPSSを

伴ったPBCの75~91%にSjSが合併するといわれており^{7,9)}, 自験例でもそのような傾向が認められた。またPBCを伴わないPSSでもAMAが検出されることがあり^{10~12)}, その場合、AMAの垂型の検索が必要といわれている¹³⁾。自験例ではPBCに特異的な抗M2抗体が陽性であった。

PBCでは関節症状もしばしば認められ、その頻度は4~42%といわれている¹⁴⁾。RAの合併は5~18%^{15,16)}といわれている。自験例ではCase 1, 2, 7はRAと診断されているがCase 3, 6, 8の関節痛はRAによるものとはいえなかった。PBCの関節症状と血中免疫複合体の関与についてはCroweら¹⁷⁾, Uddenfeldtら¹⁸⁾の賛否両論があるが、自験例からは両者の関与は否定的であった。

PBCと甲状腺疾患との合併も多く、甲状腺機能としては機能低下を示すものが多い。PBCにおける抗甲状腺抗体の陽性率は26.3~34%^{18,19)}といわれている。自験例では8例中2例がマイクロゾームテスト陽性でいずれも甲状腺機能は低下しており、病理学的には慢性甲状腺炎と診断されている。

次に自己抗体に関してであるが、表2に示すように6例がリウマトイド因子陽性、うち3例はRA合併例である。抗DNA抗体は4例が陽性、ACAは4例が陽性、AMAは全例陽性であった。ACAのPBCにおける意義についてはFlitzlerら²⁰⁾, 今井ら²¹⁾の報

表 2

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6	症例 7	症例 8	陽性率
RA test	(-)	(-)	(-)	+	2+	+	2+	+	5/8
RAHA	<40倍	<40倍	<40倍	<40倍	640倍	20,480倍	1,280倍	80倍	4/8
LE test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0/8
サイロイドテスト	<10 ²	<10 ²	<10 ²	<10 ²	<10 ²	<10 ²	<10 ²		1/7
マイクロゾームテスト	80 ²	<10 ²	<10 ²	320 ²	<10 ²	<10 ²	10 ²	<10 ²	2/8
抗核抗体	20倍	20倍	1,280倍	40倍	160倍	1,280倍	20倍	640倍	8/8
染色パターン	SP, CENTR	HOMO	HOMO, CENTR	HOMO, SP	HOMO, CENTR	SP	HOMO	CENTR	
抗DNA抗体	19.5	60.7	1.0	14.8	6.9	20.5	4.0	1.0	4/8
抗RNP抗体	(-)	(-)	(-)	4倍	(-)	64倍	(-)	(-)	2/8
抗Sm抗体	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	0/8
抗SS-A抗体	(-)	16倍	(-)	(-)		512倍			2/5
抗SS-B抗体	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)			0/5
抗Scl-70抗体	(-)		(-)			(-)		(-)	0/4
抗セントロメア抗体	640倍	(-)	320倍	(-)	640倍	(-)	(-)	5,120倍	4/8
抗ミトコンドリア抗体	160倍	>320倍	320倍	320倍	160倍	320倍	160倍	>320倍	8/8
抗平滑筋抗体	<20	<20		<20	<20	<20	<20	<20	0/7
CH50	39.6	34.1	29.2	36.1		32.8	39.9	23.9	
Clq binding		<1.5	<1.5	<1.5	<1.5		<1.5	1.8	0/6

染色パターン SP=Speckled. HOMO=Homogeneous. CENTR=Centromere

告があるが、Case 1 は CREST 症候群、SjS 症状を欠き、PBC における抗セントロメア抗体の意義を考えるうえで貴重な症例と考えられ、当教室の橋本ら²²⁾が報告している。

抗ミトコンドリア抗体対応抗原は M1 から M9 までの亜型分類がされており、中でも M2 に対する抗体が PBC に特異的といわれている。石井ら¹³⁾は Immunoblot 法により AMA の検出と同定を行い、対応抗原には分子量 70 kDa, 50 kDa, 47 kDa, 40 kDa の 4 種類が存在することを確認している。自験例では、表 3 に示すように 4 種類のいずれかに対する抗体が検出された。石井らは 70 kDa, 47 kDa のいずれかに対する抗体が検出されること、50 kDa, 40 kDa が検出されるときは 70 kDa が同時に検出されることなどから主要対応抗原は 70 kDa, 47 kDa の蛋白であり、また、それぞれが意義をもつものであろうと述べている²³⁾。自験例でも 4 種類の抗体のパターンにはそのような傾向が認められたが、それが臨床的にどんな意味をもつものかは今後症例を増やし検討が必要と考えられる。

次に臨床経過についてであるが、自験例 8 例はいずれも膠原病の治療経過中、あるいは膠原病の診断時に肝機能障害を認めており、それが PBC を疑い精査を進めるきっかけとなっている。すなわち皮膚掻痒感、黄疸などの症状を欠くいわゆる無症候性 PBC である。肝機能障害は GOT 優位のトランスアミナーゼの上昇であるがごく軽度であり、8 例中 5 例はトランスアミナーゼは正常であった。ALP, γ GTP など胆道系酵素の上昇が特徴的であったが、血清ビリルビン値の上昇を認めた例はなかった。IgM も 7 例で上昇を認めた。Long ら²¹⁾は 20 例の無症候性 PBC について検討を行っており、ALP, IgM の高値、AMA 陽性が特徴的だったと述べている。自験例 8 例の観察期間は 0~7 年 (2.5 年) であり、その間に Case 2, 3, 5, 8 の 4 例で肝機能の悪化を認め、Case 5 では食道静脈瘤を認めるようになっていく。PBC ではステロイドは骨病変を悪化させるため禁忌といわれているが、Case 1, 2 では RA に対してステロイドを用いている。いずれも関節痛は軽減したが、Case 2 ではトランスアミナーゼ、ALP とも上昇を認めている。コルヒチンは肝硬変および PBC に対する有効性が報告されているが^{24,25)}、コルヒチンを用いた Case 3 ではトランスアミナーゼ、ALP の上昇を認めている。D ペニシラミンの有効性も報告されているが^{26,27)}、Case 5

表 3

	2次抗体	70K	50K	47K	40K
Case 1	IgG	+	-	-	-
	IgA	+-	-	-	-
	IgM	++	-	-	-
Case 2	IgG	+++	++	-	++
	IgA	++	+-	-	-
	IgM	+++	++	+	++
Case 3	IgG	+	-	-	+
	IgA	-	-	-	-
	IgM	++	-	-	++
Case 4	IgG	-	-	+	-
	IgA	-	-	-	-
	IgM	-	-	-	-
Case 5	IgG	+-	-	-	-
	IgA	-	-	-	-
	IgM	-	-	-	-
Case 6	IgG	++	+-	-	-
	IgA	+	-	-	-
	IgM	++	+	-	+
Case 7	IgG	+	+-	+-	-
	IgA	-	-	-	-
	IgM	-	-	++	-
Case 8	IgG	++	++	++	++
	IgA	++	-	-	-
	IgM	+	-	-	-
陽 性 率		7/8	4/8	4/8	4/8

では有効性は認められない。三木ら²⁸⁾は慢性甲状腺炎と PBC の合併例で甲状腺ホルモン剤の肝機能に対する有効性を指摘しているが、甲状腺末を投与した Case 1, 4 ではいずれもトランスアミナーゼは正常上限のままで ALP は低下を認めている。自験例からは、甲状腺ホルモンについては PBC に対する有効性が示唆された。

V. ま と め

当科で経験した膠原病に合併した PBC 8 例について文献的考察を加え報告した。

1. 膠原病とくに SjS, PSS, RA において肝機能障害を認めた場合、PBC のスクリーニングが重要である。

2. その際、PBC に特異的な抗 M2 抗体の検索が必要で、とくに 70 kDa, 47 kDa 蛋白に対する抗体は意義のあるものと思われた。

3. CREST 症候群を欠く症例に ACA を認め、同抗体の PBC における意義が示唆された。

4. 甲状腺ホルモン剤の有効性が示唆された。

本論文の要旨は、1989 年 6 月、第 17 回日本臨床免

疫学会総会（広島）において報告した。

稿を終えるにあたり、抗 M2 抗体の検索に御助言、御協力いただいた消化器内科 石井秀夫先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Culp, K.S., Fleming, C.R., Duffy, J. et al. : Autoimmune Association in Primary Biliary Cirrhosis. *Mayo Clin. Proc.*, 57 : 365~370, 1982.
- 2) Long, R.G., Sheuer, P.J., Sherlock, S. : Presentation and Course of Asymptomatic Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterol.*, 72 : 1204~1207, 1977.
- 3) Sheuer, P.J. : Liver Biopsy Interpretation. 2nd ed. : Williams & Wilkins, Baltimore, 1973.
- 4) 佐々木 博 : 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和 56 年度研究報告, 1983, p. 152.
- 5) Givannini, A., Ballardini, G., Amatetti, S. et al. : Patterns of Lacrimal Dysfunction in Primary Biliary Cirrhosis. *Br. J. Ophthalmol.*, 69 : 832~835, 1985.
- 6) Donato, A.S., Efrain, D.J., Eugenia, F. : Features of Sjögren's Syndrome in Primary Biliary Cirrhosis. *Ann. Int. Med.*, 79 : 31~36, 1973.
- 7) Frank, C.P., Arnold, L.S., E. Rolland Dickson : Primary Biliary Cirrhosis and the CREST Syndrome : A Report of 22 Cases. *Q. J. Med.*, New Series, 62 : 75~82, 1987.
- 8) Frederick, M., Bernard, L., Jack, S. et al. : Primary Biliary Cirrhosis and Scleroderma, The Possibility of a Common Pathogenetic Mechanism. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 103 : 505~509, 1979.
- 9) Lhoumeau, D. : Cirrhose biliaire primitive et dermatite herpétiforme : a propos d'une observation. Affections dermatologiques associées à la cirrhose biliaire primitive : revue de la littérature. These pour de le doctorat en médecine, Académie de Paris, Université René Descartes, 1983.
- 10) Allen, B.R., Sneddon, I. : Scleroderma and Primary Biliary Cirrhosis (letter to the editor), *Br. Med. J.*, 3 : 526~527, 1970.
- 11) Gupta, R.C., Siebold, J.R., Krishnan, M.R., Steigerwald, J.C. : Mitochondrial Antibodies in Progressive Systemic Sclerosis. *Clin. Res.*, 31 : 863A, 1983.
- 12) Barnett, A.J. : The Systemic Involvement in Scleroderma. *Med. J. Aust.*, 2 : 659~662, 1977.
- 13) Ishii, H., Saifuku, K., Namihisa, T. : Multiplicity of Mitochondrial Inner Membrane Antigens from Beef Heart Reacting with Antimitochondrial Antibodies in Sera of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Immunology Letters*, 9 : 325~330, 1985.
- 14) Marshall, M.K. : Primary Biliary Cirrhosis. *N. Eng. J. Med.*, 316 : 521~528, 1987.
- 15) Golding, P.L., Smith, M., Williams, R. : Multisystem Involvement in Chronic Liver Diseases, Studies on the Incidence and Pathogenesis. *Am. J. Med.*, 55 : 772~782, 1973.
- 16) Uddenfeldt, P., Danielsson, A. : Evaluation of Rheumatic disorders in Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Ann. Clin. Res.*, 18 : 148~153, 1986.
- 17) Crowe, J.P., Molloy, M.G., Wells, I. et al. : Increased Clq binding and arthritis in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 21 : 418~422, 1980.
- 18) Crowe, J. P., Christensen, E., Butter, J. et al. : Primary Biliary Cirrhosis : The Prevalence of Hypothyroidism and its Relationship to Thyroid Autoantibodies and Sicca Syndrome. *Gastroenterology*, 78 : 1437~1441, 1980.
- 19) Grace, H.E., Robert, A.S., Michael, J.G. et

- al. : Increased Incidence of Hypothyroidism in Primary Biliary Cirrhosis. *Digest. Dis. Sci.*, 28 : 971~975, 1983.
 - 20) Makinen, D., Flitzler, M., Davis, P., Sherlock, S. : Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum.*, 26 : 914~917, 1983.
 - 21) 今井明彦・他 : 自己免疫肝疾患における抗セントロメア抗体の臨床的意義. *肝臓*, 28 : 1164~1171, 1987.
 - 22) 橋本真正・他 : 慢性関節リウマチに慢性甲状腺炎および原発性胆汁性肝硬変を併発し, 抗セントロメア抗体を認めた 1 症例. *日内会誌*, 78 : 393~397, 1989.
 - 23) Ishii, H., Saifuki, K., Namihisa, T. : Reactivities and Clinical Relevance of Antimitochondrial Antibodies to Four Mitochondrial Inner Membrane Proteins in Sera of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology*, 7 : 134~136, 1987.
 - 24) Erlich, H.P., Ross, R., Bernstein, P. : Effects of antimicrotubular agents on the secretion of collagen. *J. Cell Biol.*, 62 : 390~405, 1974.
 - 25) Harris, E.D., Krane, S.M. : Effects of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum.*, 14 : 669~684, 1971.
 - 26) Epstein, O., Cook, D.G., Jain, S. et al. : D-penicillamine in primary biliary cirrhosis-untreated (and untestable?) treatment. *J. Hepatology*, 1 : S49, 1985.
 - 27) Dickson, E.R., Wiesner, R. H., Bladus, W.P. et al. : D-penicillamine improves survival and retards histologic progression in primary biliary cirrhosis. *Lancet*, II : 1223~1226, 1980.
 - 28) 三木知博・他 : 慢性甲状腺炎 (橋本病) に無症候性原発性胆汁性肝硬変の所見を呈し, 甲状腺ホルモン薬の投与にて改善をみた 1 例. *日内会誌*, 77 : 524~529, 1988.
-