《症 例》

黄色腫を伴う原発性胆汁性肝硬変症の1症例

荒 川 泰 行 大 藤 紘 一 後 藤 利 昭
金 田 春 雄 長 谷 克 川 生 明*

I はじめに

臨床的に慢性の黄疸が持続，しかも組織学的に，主として顕微鏡的レベルにおける胆管の非可逆的破壊性病変を呈する，いわゆる原発性胆汁性肝硬変症 (primary biliary cirrhosis, 以下 PBC と略) の存在が知られている。しかも最近，その発生ないし進展機序に関して，自己免疫的現象の関与が推定され，臨床病理学的に注目されているところである。

歴史的にみると，本症の記載は，1851年 Addison & Gull¹⁾ が，慢性の黄疸と皮膚の黄色腫をもつ症例を記載したのに始まるのであるが，しかしこれを独立疾患として注目したのは，Hanot²⁾ (1875 年) で，“慢性黄疸を伴う肥大性肝硬変症”についての研究で，新しい概念を提案し，さらに Kiener (1893 年) によりいわゆる“Hanot の肥大性肝硬変症”なる名称が与えられたのである。その後 Charcot, Rössle, Klemperer⁴⁾ Tannhauser & Magendanz⁵⁾, Mac Mahon^{6,7)} らの報告があいついだ。Hanot の原著²⁾を回顧すると，4 例の自験例を含む 15 例の症例が総括されているが，一部に胆細管性肝炎，ウイルス性肝炎などの混入が推定されて，その概念に一貫性を欠いている憾みがある。しかしその大部分は，Cameron も述べているように，一応今日いう広義の PBC の概念に一致するものと思われる。

ところで，primary biliary cirrhosis なる術語を初めて記載したのは，Ahrens^{8,9)} (1949 年) らであるが，これ以前あるいは以後に同様の臨床症状を呈するものに，多少のニュアンスの差異があるにせよ，多くの名称が同義語的に与えられている。すなわち各報告者が，その pathogenesis を，自験例の特徴をもって強調して，xanthomatosis biliary cirrhosis⁵⁾ (Thannhauser, 1938), cholangiolitic biliary cirrhosis^{10,11)} (Watson, 1946),

pericholangiolitic biliary cirrhosis^{6,12)} (Mac Mahon, 1952), chronic cholangiolitis (Popper, 1957), chronic intrahepatic obstructive jaundice (Sherlock, 1959), chronic non-suppurative destructive cholangitis (Rubin, 1965) などのごとく呼んでいる。

本邦では，本症は比較的新な疾患とされているが，我々は最近，皮膚掻痒をもって発症した黄色腫を伴う慢性肝内胆汁うっ滞症で，PBC と考えられる 1 症例を経験したので，ここにその臨床的事項，免疫学的事項を報告し，あわせて若干の文献的考察を試みる。

II 臨床的事項

症 例 45才，女性，主婦。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 昭和 25 年急性虫垂炎で，虫垂切除術を受けた。妊娠の経験なし。肝臓疾患や輸血歴はなし。常用薬剤はないが，ピリン系やサルファ剤等に対する過敏症がある。

現病歴 生来健康であったが，昭和 36 年夏ごろより易疲労感，下肢倦怠感を覚えるようになり，また同じころ，右目尻に紫色の斑点が出現，かつ尿の色が濃くなり，某国立病院にて肝機能異常を指摘されたが，約 2 ヶ月間の外来治療にて症状は軽快した。その後昭和 40 年 5 月ごろまでは普通の日常生活をしていたが，このころより皮膚掻痒感が出現し，両側眼瞼に黄色腫の出現をみたため，某公立病院皮膚科にて自律神経失調症および固定蕁麻疹の診断のもとに経過観察中，昭和 44 年 7 月ごろより顕性黄疸が出現し，漸次増強してきたため，某国立病院を受診し，胆嚢疾患を指摘された。さらに当院外科にて，10月9日閉塞性黄疸の診断のもとに試験開腹手術を受けたが，肝外胆道に閉塞所見は認められなかったため，10月30日精査の目的で当内科に入院した。

入院時現症 身長 155 cm，体重 49 kg，意識明瞭，体格・栄養中等度，体温 36.6°C，脈拍 80/分，整，緊張良好，呼吸 18/分，血圧 110～60 mmHg，皮膚には

* Y. Arakawa, K. Oto, T. Goto, H. Kaneda, M. Hase : 日本大学 有賀内科 ; A. Kawaoi : 同 病理学

強い黄疸と vascular spider を認め、両側眼瞼には黄色腫を認め、眼瞼結膜は貧血状、瞳孔正円、左右同大、対光反射迅速体表リンパ節触知せず。胸部打聴診上異常を認めず。腹部では、腹壁静脈は怒張し、肝臓は右鎖骨中線上2横指触知し、表面凹凸不平で弾性硬、圧痛はなくかつ辺縁は鈍である。脾・腎は触知せず。腹水徴候あり。下肢浮腫なし。腱反射正常、病的反射なし。

入院時検査所見 1) 血液一般: 血色素 9.0 g/dl 赤血球数 $29.1 \times 10^4/\text{cmm}$, 網赤血球数 16%, ヘマトクリット値 32%, 白血球数 7,700/cmm (Band. 37%, Seg. 52%, Ly. 6%, Mo. 3%, E. 2%), 血小板数 $15.4 \times 10^4/\text{min}^3$, 出血時間4分, 凝固時間8分30秒, プロトロンビン時間13.6秒 (対照12.7秒)。2) 尿: 蛋白(-), 糖(-), ビリルビン(+), ウロビリノゲン(正)。3) 尿: 淡黄色, ペンチジン(卅), グアヤック(+). 4) 血液化学: 総コレステロール 246 mg/dl, 中性脂肪 220.4 mg/dl, 磷脂質 261.3 mg/dl, 遊離脂肪酸 640 mg/dl, 残余素素 26 mg/dl, 尿素素素 9.7 mg/dl, 血清鉄 141 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 血清銅 178 $\mu\text{g}/\text{dl}$, Cl 108 mEq/l, Na 136 mEq/l, K 3.6 mEq/l. 5) 肝機能検査: T.T.T. 6.1, Zn. T. T. 15.8, CCF(+), 黄疸指数 80, 総ビリルビン量 9.35 mg/dl, 直接型 8.90 mg/dl, GOT 197, GPT 150, LDH 350, アルカリフォスファターゼ 31.5 K. A. U, コリンエステラーゼ 0.27 ΔpH . 6) 蛋白分画: 総蛋白量 6.0 g/dl, アルブミン 43%, グロブリン 57% (α_1 4%, α_2 10%, β 12%, γ 31%), IgA 500 mg/dl, IgM 190 mg/dl, IgG 2,020 mg/dl, haptoglobin 150 mg/dl, α_1 -acid glycoprotein 72 mg/dl, α_2 -macroglobulin 260 mg/dl, ceruloplasmin 54 mg/dl, transferin 142.5 mg/dl, β_2 C/A-globulin 138 mg/dl, (以上定量は免疫拡散板 par-tigen による). 7) 血清反応: ASLO 166 単位, RA (+), 梅毒血清反応(-), CRP(2+). 8) 十二指腸液検査: 黄疸指数 (A 液 80, B 液 800, C 液 200), 胆砂(-), 細菌培養陰性, 白血球数 2~3/数。9) 腹水: 黄白色, 比重 1.014, リバルタ反応陰性, 蛋白 0.8 g/dl, 異形細胞認めず。10) その他: LE 細胞(-), Coomb's test (-), 抗核抗体(-), トリオソルブテスト 31.8%, PBI 12.07/dl, TA テスト(-), エストロジエン (エストロン 1.107 mg/dl, エストラジオール 0.28 mg/dl), エストリオール 1.88 mg/dl, プレグナジオール 0.701 mg/dl, 17-KS 3.4 mg/dl, 17-CHCS 0.91 mg/dl, (以上ホルモンの定量は尿中のものである). 糖負荷試験正常, 心電図, 消化管 X 線透視および胃内視鏡的検索で

は、とくに異常所見を認めず。

肝生検所見 (surgical wedge biopsy) (写真2, 3) 肝グ鞘を中心として高度の線維化がみられ、偽小葉を形成している。この間質には著明なリンパ球浸潤がみられ、各所にリンパ濾胞の形成を認め、また軽度の細胆管増生はあるが、細胆管および小葉間胆管内の胆汁うっ滞はほとんどない。これと対照的に、毛細胆管および肝細胞内には高度の胆汁うっ滞が認められ、同時に肝細胞に種々の変性像を認める。限界板はきわめて不規則で、その部における移行部細胆管の種々の障害像が特徴的である。さらに肝小葉内にも部分的なリンパ球の浸潤を認め、Kupffer 細胞の軽度ないし中等度の増生と胆汁色素の貪喰がみられる。とくに細胞浸潤の著しい部分では、肝細胞索も著しく乱れている。ただし明らかな肝細胞壊死はほとんどみられない。

免疫学的事項 (写真4) 螢光抗体直接法 (F-I-T-C 標識抗ヒト γ -globulin 染色) の所見では、増殖を示す間質結合織に強い螢光を認め、この部分における多量の γ グロブリンの存在を明らかにしたが、患者血清による螢光抗体間接法では、特異的な所見すなわち抗胆管上皮抗体あるいは抗肝細胞抗体、さらには組織レベルでの抗核抗体等は陰性である。

診断 以上のような臨床経過、検査成績および肝生検組織所見等より、原発性胆汁性肝硬変症と診断した。なお外科にて試験開腹した際に肝外胆道系、胃および脾臓等にとくに異常所見のないことを確認している。

入院後経過の概略 入院後の臨床検査成績の推移は表1, 2, 3に、また経過概要は図1に示されるごとくである。当初より、皮膚掻痒を伴う著明な黄疸と腹水が認められたが、そのわりに一般状態が良好である。サイアザイド系利尿剤および副腎皮質ホルモン剤の投与により経過観察したが、臨床的にもかつ生化学的検査の上でも著変を認めず。逆にステロイドホルモンを漸減ないし投与中止すると 37°C 台の微熱が出現する。また一時フェノバルビタールを投与して、血清ビリルビンの変化を観察したが、これも有意の変化は認められていない。さらに Imuran を27日間、総量 2,700 mg を投与してみても、とくに改善された点は見あたらない。経過とともに黄疸は増強する一方、70病日あたりより血中アンモニアが軽度上昇するようになり、漸次慢性肝不全の状態が続くようになる。一方では貧血も増強し、赤血球抵抗の減弱、出血性素因等も認められるようになり、新鮮血の輸血を施行している。一般状態は漸次悪くなってきてい

表 1. 血清生化学的所見 (I)

	1969 12月	1970 1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月
Z T T	17.0		18.0		18.9	18.4			19.0
総コレステロール mg/dl	231	191	166	134	182	140	101	183	76
黄疸指数	80	100	150	150	160	150		200	200
総ビリルビン mg/dl	9.00	12.10	15.60	15.60	16.60	23.60	21.5	26.1	29.0
直接型ビリルビン mg/dl	7.45	9.85	11.90	11.15	12.00	15.80	15.1	16.6	20.3
G O T	170	85	184	116	86	76	116	69	125
G P T	75	38	58	47	49	46	61	54	81
L D H	320	300	370	350		340	220	220	
アルカリフォスファターゼ KAU	27.0	19.2	29.2	22.2	18.1	15.7	14.8	10.9	13.9
コリンエステラーゼ ΔpH	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20				0.20
総蛋白量 g/dl	6.4	6.2	7.0	6.7	6.3	7.6	6.9	6.4	6.6
アルブミン %	45	49	49	40	40	49	47	52	49
α ₁ -グロブリン %	2	3	3	2	3	4	2	1	1
α ₂ -グロブリン %	10	7	7	7	8	6	7	4	2
β-グロブリン %	9	8	8	8	10	7	9	6	6
γ-グロブリン %	34	33	33	43	39	34	35	37	32

表 2. 血清生化学的所見 (II)

	1969 12月	1970 1月	2月	3月	4月	5月	6月	7月	8月
残余窒素 mg/dl	30.6	21.8	30.0	26.9	26.9	32.7	33.0	33.0	29.0
尿素窒素 mg/dl	13.3	7.3	12.3	10.0	9.3	15.0	15.0	13.0	15.7
Cl mEq/l	104	99	103	108	104	110	106	104	101
Na "	144	140	142	146	143	140	140	140	137
K "	4.1	3.0	3.6	3.2	4.0	4.6	4.9	4.5	4.7
Ca "	4.1		4.9			4.8		5.0	
P "	1.8		1.8			1.0		1.7	
Fe/Cu μg/dl	140/163	123/210				165/220			169/161
CRP	2+			2+	3+		2+	2+	
RA	±	+	+	+	2+		—	—	
L E 細胞	—		—		—		—	—	
抗核抗体	—		—		—		—	—	
NH ₃ μg/dl	148	175	180	179	131	276	319	192	238

るが、昭和 45 年 7 月現在、なお経過観察中である。

III 総括および考案

PBC が現在のような概念を確立するまでの過程に幾多の変遷があったけれども、PBC なる名称は、冒頭に記載したごとく、Ahrens⁹⁾ (1950) らにより、一つの疾患名として初めて使用されたものであり、その源はいわゆる“Hanot の肥大性肝硬変症”の概念にさかのぼる

ことができる。そして今日、本症は次の 2 点に関してとくに注目されている。すなわち一つは、その病理組織学的に原発障害部位の検索、もう一つは病因的に、本症に随伴する免疫現象との因果関係の研究である。

本症は、慢性に進行する原因不明の肝内閉塞性黄疸で、通常中年以後の女性に好発し、しばしば黄疸出現以前に、長期間持続する皮膚掻痒をもって発症し、経過とともに黄疸、肝・脾腫、黄色腫等を伴う。発熱と疼痛は認めな

う名称が提示されている。

電顕的には, Baggenstoss^{15,17)}ら (1964), Klion (1966) らの報告によると, 病初期では細胆管は正常で, 電子密度の濃い物質が, Golgi 体に認められるが, 後に細胆管の拡張や Microvilli の不整減少などが認められる。

本症の定義, とくにその病因をめぐって多くの議論があるところであり, 原因不明のものに限定しようとする説^{13,14)}と, フランス学派のように, ある程度病因の推測されるものまで含めて, 広義に解釈しようとする説¹⁹⁾がある。しかし現在では, 前者の説をとる人が多いようである。志方によれば, PBC という名称は, 続発性肝硬変症に対するものとして, 肝外胆道に閉塞機転がなんら認められない症例で, 長い間閉塞性黄疸が持続し, 肝臓に線維が增生して, いわゆる胆汁性肝硬変症が起こった場合の総称であるとしている。すなわち primary を intrahepatic との意味に解して, 非常に大きな雑多なものを含めた一つの entity である。肝内胆管閉塞を起こす原因 (たとえば胆管の aplasia, hypoplasia, cholangitis, あるいは cholangioma) はなんであってよいとし, さらに infection, allergic, toxic, または unknown etiology によって引き起こされる cholangioles の変化を含んでいる。

しかし, 本症を, このように拡大解釈した場合, その範囲が非常に広くなり, その clinicopathological entity の上で, 一層の混乱を招くことになる。したがって狭義の意味において, PBC の primary を unknown etiology と解釈したほうが, 今までに報告された症例を比較検討する上でも, 妥当であるように思われる。

ところで, これまで本症の病因解明に関する臨床的かつ実験的幾多の研究がなされているが, その中でも, とくに Mackay²¹⁾によって提唱され, Popper²¹⁾ら, あるいは Sherlock²²⁾らのグループによって発展させられた自己免疫関与説が最近注目されている。すなわち Mackay²⁰⁾ (1958) は, 本症と診断された婦人の血清中に肝腎組織抗原に反応する循環補体結合性抗体が高力価に存在することを報告し, それ以来本症の病因ないし進展に免疫学的因子が重要視されるようになり, 多くの報告がある。さらに Popper 一派²¹⁾は, 蛍光抗体法を応用して, PBC の患者血清中に, 肝細胞核および胆管親和性血中抗体を高率に証明し, これが γ グロブリン分画に属するとしている。その上門脈域の間葉系細胞に, 塩基性 PAS 陽性物質 (糖蛋白) が存在し, 蛍光抗体法によりこれが 19 S-Macroglobulin (γ_1 M globulin) であること

を証明し, 同時に血清中にもこれの増加を認めている。

最近では, Walker²²⁾ (1967) らの抗ミトコンドリア血清抗体が, 本症で 98% に認められるが, 他の肝外性黄疸ではまったく認められないと報告されている。しかしながら, かかる抗肝抗体, 抗胆管上皮抗体, あるいは抗ミトコンドリア抗体等の循環抗体が, PBC に高率に陽性であることは確かであるが, Goudic²³⁾ (1966) らの報告にあるごとく, 完全に特異的なものではない。したがって PBC の成因が, 自己免疫現象によると決定されるまでには, 今後さらに質的分析が必要と思われる。

本邦における PBC の報告例は, 外国に比して非常に少ないのであるが, 昭和 41 年 11 月, 第 8 回消化器病学会秋期大会での肝臓談話会 (テーマ「原発性胆汁うっ滞症」) で, PBC が議論され, さらに昭和 42 年 7 月, 第 3 回日本肝臓学会総会において, 本症の公開討論会が行われている。その討論会で全国から 22 教室 35 症例の発表があった。

近藤, 三辺らも, それらの症例を中心にして本邦報告例を比較検討し報告しているが, 我々も, 最近 10 年間にわが国で一応 PBC として報告された 46 症例について, 文献的に比較した。すなわち表 4 に示されるごとく, 年齢分布は, 46 例中 14 例が 40 才代で, 69% が 30 才以降に発病している。男女比は 7:16 で, 69% が女性で占められている。また黄色腫を伴うものは 13 例で 28% である。初発症状は, 皮膚掻痒をもって発症したものが 14 例で 30%, 黄疸の場合は 18 例で 39% で, 69% が皮膚掻痒ないし黄疸をもって発病している。他覚的所見では肝腫大を認めたものが 38 例で 82%, 脾腫 11 例で 28%, また腹水 4 例で 8% である。さらに初発症状出現から診断が確定するまでの期間は, 1 年以内に 41% が, 2 年以内 20% で, 61% が 2 年以内に診断が確定されているが, 6 年以上が 5 例含まれている (図 2)。

臨床検査成績では図 3 に示されるごとく, GOT, GPT ともに, 大多数が 150 以下であり, 2 例だけが 200 以上である。一方総コレステロール値は図 4 のごとく 34 例中 24 例すなわち 70% が上昇しており, とくに黄色腫を伴う 9 例中 8 例が上昇しており, 400 mg/dl 以上を呈するものは 13 例で 38% である。血清アルカリフォスファターゼ活性値は, 図 5 のごとく 32 例中全例が上昇しており, その診断的価値が高い。中には, たとえば慶応大の報告例のごとく, 96 K. A. U. の異常高値を示すものも認められる。黄疸は, 図 6 のごとく 27 例中 20 例すなわち 74% において総ビリルビン量が 5 mg/dl 以

写真 1.

写真 3.

写真 2.

写真 4.

写 真 説 明

写真 1. 眼球結膜および皮膚には強い黄疸がありかつ両側上・下眼瞼には黄色腫が認められる。

写真 2. 肝臓の外科的切除標本の組織像 (H-E×100). 肝細胞には、種々の変性像と著明な胆汁うっ滞像を認め、Kupffer 細胞の増生と胆汁色素の貪色も目立つ。

一方グラーには、著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、リンパ濾胞の形成が認められる。また細胆管の種々の障害像(矢印)が特徴的である。

写真 3. 肝臓の外科的切除標本の組織像 (E-V×100). 肝グラーを中心にして、高度の線維化、偽小葉および結節性再生肥大像等が認められ、肝硬変症としての組織像である。

写真 4. 蛍光抗体直接法 (F-I-T-C 標識抗ヒト γ -globulin 染色) (×400).

増殖を示す間質結合織に強い蛍光を認める。この部分における多量の γ -globulin の存在が明らかである。

表 4. PBC 本邦報告例の検討

年 令	例数	性 別	黄色腫	初 発 症 状		主 訴				肝 腫	脾 腫	腹 水
				癢 痒	黄 疸	黄 疸	黄疸癢痒	その他				
1～9才	1例	♀ ♂	1例	1例						1例		
10～19	2	♀ ♂	2	1		1		1				
20～29	4	♀ ♂	4			4	2			2		
30～39	6	♀ ♂	5 1	2 1	3 1	2 1	1 1	3		5 1	2 1	
40～49	14	♀ ♂	11 3	4 1	7	1 3	5 2	5	2 1	11 2	2 1	2 1
50～59	12	♀ ♂	5 7	1	2	3 1	1 5	3 1	1 4	5 6	1 3	1
60～69	7	♀ ♂	4 3	1 1	1 1	1 1	2 1	2 1	2 1	3 2	1	
合 計	46	♀ ♂	32 14	9 4	13 1	12 6	9 10	14 2	5 6	27 11	6 5	2 2

図 2. 初発症状より診断までの期間 (39例)

上であり、とくに 15 mg/dl 以上の症例は 9 例で 33% に達する。

以上本邦報告例を総括すると、本症はやはり中年以降

の女性に好発し、皮膚癢痒ないし黄疸をもって発症する
場合が多い。さらに他覚的には肝腫大の例が多いが、腹
水等を伴うものは少ない。また発症より確定診断までの
期間は約 2/3 以上が 2 年以内である。生化学的検査の場
合は、トランスアミナーゼは大多数が中等度以下の上昇
であるが、総コレステロール値や血清アルカリフォス
ファターゼ活性値の異常値が目立つのは諸家の指摘する
ところである。さらに黄色腫を伴う胆汁性肝硬変症は、
Ahrens らによれば、少ないとされているが、本邦例で
は、28% にそれを認めている。なお本邦例のうち、狭義
に解釈して原因不明のものだけに限定すると、かなりの
症例が除外されなければならないと思われる。かかる意
味においても、今後 PBC の病因を、臨床的、組織学的
かつ免疫学的立場から統一的に考察し、その clinicopa-
thological entity を確立することが必要であろう。

IV む す び

皮膚癢痒をもって発症した黄色腫を伴う原発性胆汁性
肝硬変症の 1 症例を報告した。あわせて、本邦において
最近 10 年間に、一応 PBC として報告された 46 症例

図 3.

図 4.

図 5.

を含めて、若干の文献的考察を試みた。

最後にご校閲いただいた有賀槐三教授に深謝する。な
を本症例は第6回日本肝臓学会総会において発表した。

図 6.

文 献 1) Addison, T. & Gull, W.: On a certain affection of the skin vitiligoidea- α -plana, β -tuberosa, Guy's Hosp. Rep. 7: 265, 1851. 2) Hanot, V.: Étude sur une forme de Cirrhose Hypertrophique du Foie, Thèse de Paris 465: 155, 1875. 3) Kiener, P. L.: Sur un cas de maladie de Hanot ou cirrhose hypertrophique du foie avec ictère chronique, Semaine méd. 13: 345, 1893. 4) Klemperer, P.: Chronic intra-hepatic obliterating cholangitis, J. Mount Sinai Hosp. 4: 279, 1937. 5) Thannhauser, S. J. & Magendantz, H.: The different clinical groups of xanthomatous disease; a clinical physiological study of 22 cases, Ann. Int. Med. 11: 1662, 1938.

6) MacMahon, H. E. & Thannhauser, S. J.: Xanthomatous biliary cirrhosis (a clinical syndrome), Ann. Int. Med. 30: 121, 1949. 7) MacMahon, H. E.: Biliary cirrhosis; Differential features of five types, Lab. Invest. 4: 243, 1955. 8) Ahrens, E. H. Jr., & Kunkel, H. G.: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis, J. Clin. Invest. 28: 1565, 1949. 9) Ahrens, E. H. Jr., Payne, M. A., Kunkel, H. G., Eisenmenger, W. J. & Blondheim, S. H.: Primary

biliary cirrhosis, Medicine, Baltimore 29: 299, 1950. 10) Watson, C. J. & Hoffbauer, F. W.: Cirrhosis. Relation to infectious hepatitis with particular reference to cholangiolitic type, Tr. A. Am. Physicians 59: 66, 1946.

11) Watson, C. T. & Hoffbauer, F. W.: The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the development of cholangiolitic cirrhosis of the liver, Ann. Int. Med. 25: 195, 1946. 12) MacMahon, H. E. & Thannhauser, S. J.: Gastroenterology 21: 488, 1952. 13) Sherlock, S.: Gastroenterology 37: 574, 1959. 14) Rubin, E., Schaffner, F. & Popper, H.: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis, Amer. J. Path. 46: 387, 1965. 15) Baggenstoss, A. H., Foulk, W. T., Butt, H. R. & Bahn, R. C.: The pathology of primary biliary cirrhosis with emphasis on histogenesis, Amer. J. Clin. Path. 42: 259, 1964.

16) Caroli, J., Benhamou, J. P., Cachin, M., Cebray, Ch., Maillard, J.-N & Poqignot: Cirrhosis biliary primitives; problèmes actuels. Presse Med. 75: 488, 1967. 17) Foulk, W. T., Baggenstoss, A. H. & Butt, H. R.: Primary Biliary Cirrhosis: Reevaluation by clinical and histologic study of 49 cases, Gastroenterology 47: 354, 1964. 18) Klion, F. M. & Schaffner, F.: Electron microscopic observations in primary biliary cirrhosis, Arch. Path. 81: 152, 1966. 19) Schiff, L.: Diseases of the liver, Second Edition. 618, Lippincott Co., Philadelphia & Montreal, 1963. 20) Mackay, I. R.: Primary biliary cirrhosis showing a high titer of auto-antibody; report of a case, New Engl. J. Med. 258: 185, 1958.

21) Paronetto, F., Schaffner, F., Mutter, R. D., Kniffen, J. C. & Popper, H.: Circulating antibodies to bile ductular cells in various liver diseases, J. Amer. Med. Ass. 187: 503, 1964. 22) Walker, J. G., Doniach, D., Roitt, I. M. & Sherlock, S.: Immune studies in liver diseases, ed. by A. E. Read, p. 83, Butterworths, London, 1967. 23) Gaudie, R. B., Macsween, R. N. M. & Goldeberg, D. M.: J. Clin. Path. 19: 527, 1966.