<原 著>

原発性胆汁性肝硬変の病態に及ぼす自己抗体の影響

—Autoimmune Cholangiopathy を中心に—

青鹿 圭子 橋本 悦子 石黒 典子
宮地 清光 林 直諒*

要 旨: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の自己抗体の有無による病態の特徴, 特に“Autoimmune Cholangiopathy (AIC)”が独立した疾患群として PBC と明確に区別できるか検討した。臨床病理学的に PBC と診断された72例を対象に抗ミトコンドリア抗体 (AMA), 抗核抗体 (ANA), M2抗体によって4群に分類し病態を比較検討した。I群は AMA あるいは M2陽性かつ ANA 陽性の15例, II群は AMA あるいは M2陽性で ANA 陰性の44例, III群は AMA 及び M2陰性で ANA 陽性の9例, IV群は AMA 及び M2陰性かつ ANA 陰性の4例であった。4群間で有意差を認めたのは, AIC に相当するIII群の IgM 低値のみであった。また, ANA の力価及びパターンは AMA 陽性の I 群, 陰性のIII群とに差を認めなかった。III群の3例にステロイド治療を施行し, 1例のみ著効を示した。PBC の自己抗体による分類では, 病態に特徴的な差は認められなかった。

索引用語: 原発性胆汁性肝硬変 Autoimmune Cholangiopathy
抗ミトコンドリア抗体 抗核抗体 M2抗体

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) と自己免疫性肝炎 (AIH) の両者の性格をもった症例は, overlap syndrome¹⁾, PBC-AIH mixed type²⁾などの名称で PBC と区別される疾患概念とされている。

また, 1987年 Brünner らは, 組織像は PBC に一致し, AMA 陰性, ANA 陽性でステロイドが著効する症例を報告し, immunocholangitis と命名して新たな疾患概念を提唱した³⁾。その後, Carrougner らはこの病態を PBC-CAH overlap syndrome であるとし⁴⁾, Dickson らは PBC の1亜型であろうと考察した⁵⁾。そしてこの病態は, 1993年 Sherlock らのグループが⁶⁾, 胆汁うっ滞型の肝障害を示し, AMA 陰性, M2抗体陰性 (immunoblot 法を含む), diffuse type の ANA 陽性で, 肝組織像では PBC 像を呈し, ステロイドが著効する疾患群と診断基準を定め, autoimmune cholangiopathy (AIC) と命名し, AIH の1亜型であろうと報告したことで注目されるに至った。

その後, AIC に関する論文がいくつか報告された。しかし, ほとんどの論文で AMA の測定法の記載はなく, また, ステロイド無効例も加えられている⁷⁾など診断基準の混乱がみられている。そして, Ishack らのグループは⁸⁾, AIC と PBC を臨床病理学的に比較し, 両者の相違点は AMA, ANA の自己抗体の差のみであるとして, AIC の存在に否定的な見解を示した。また, Ludwig らは⁹⁾, AMA 陰性の PBC に関して, 組織上 granulomatous cholangitis を認める場合は PBC とし, granuloma を認めない症例では, ANA あるいは他の自己抗体が陽性であれば AIC とし, その他を idiopathic adulthood ductopenia と診断することを提案している。また, chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNSDC) の胆管上皮に PDH-E2 (pyruvate dehydrogenase-E2) が染色されたことより, PDH 抗体は PBC の病因であろうとの報告¹⁰⁾もあり, その仮説に従えば, M2抗体陽性と陰性の PBC は異なる病態と考えるべきであろう。

Keiko AOKA, Etuko HASHIMOTO, Noriko ISHIGURO, Kiyomitsu MIYACHI and Naoaki HAYASHI*

*東京女子医科大学消化器病センター内科

<受付日1994年12月20日>

そこで我々は、自己抗体の有無による PBC の特徴、特に AIC が独立した疾患群として PBC と明確に区別できるかどうか検討するために、当院で組織学的に PBC に合致する症例を AMA, ANA によって群別し、臨床病理学的に検討した。

対象と方法

1978年より1994年までの16年間に当センターにて肝生検あるいは肝楔状生検を施行し、PBC に矛盾しない組織像を示し、AMA, ANA の結果の明らかな83例を対象とした。この対象例を AMA, M2抗体, ANA により4群に分類した。I 群は AMA あるいは M2抗体陽性でかつ ANA 陽性、II 群は AMA あるいは M2陽性で ANA は陰性、III 群は AMA, M2ともに陰性で ANA は陽性、IV 群は AMA, M2ともに陰性でかつ ANA 陰性とした。そしてこの4群の臨床像、血液生化学検査及び肝生検組織像について、比較検討を行った。

各抗体の検索は以下の方法で行った。AMA 及び抗平滑筋抗体 (ASMA) は、ラット腎および胃の凍結切片を用いた間接蛍光抗体法にて、肝生検時40倍以上を示したものを陽性とした。AMA 抗体陰性例に対しては、抗 PDH 抗体 (IgG) を ELISA 法 (MBL 社) で測定し、20mU/l 以上を陽性とした。さらに抗 PDH 抗体陰性例は、M2抗体を Western blot 法で検索した。Western blot 法は、ウシ心筋ミトコンドリア内膜蛋白を SDS-PAGE で分離展開し、70kD (PDH-E2), 56kD (protein X), 50kD (branched chain ketoacid dehydrogenase; BCKD), 48kD (α -ketoglutarate dehydrogenase; α -KG) に対する患者血清の反応性を調べた。ANA は、HEp2細胞を核材とした間接蛍光抗体法 (MBL 社) にて行い、200倍検鏡にて、血清希釈倍率で40倍以上を陽性とした。また、抗核抗体のうち抗核膜抗体の判定は、血清を400倍に希釈して行った。

血液生化学検査は、肝生検時の値を用いたが、ur-sodesoxycholic acid (UDCA) などの治療が既に行われていた場合には、治療前の値とした。また肝生検組織像は、Ludwig の分類に従って病期を決定し、門脈域の炎症細胞浸潤 (中等度以上), florid duct lesion, 胆管消失 (5つの門脈域で4つ以上), granuloma の有無, piecemeal necrosis (軽度以上), 肝実質の炎症細胞浸潤 (中等度以上), 銅沈着の有無について評価を行った。なお、granuloma は Ludwig の提唱する不完全な形態のものを含めた。そして、これらの臨床病理学的検査項目に対し、General Linear Model による分散分析を行った。

結 果

83例中、AMA 陽性例は52例 (63%, 男性8例, 女性44例) で、ANA 陽性例は29例 (35%, 男性5例, 女性24例) であった。AMA 陽性例での ANA 陽性率は25% であったのに対し、AMA 陰性例での ANA 陽性率は69% と、有意に高かった ($p < 0.01$) が、その力価に有意差は認められなかった。AMA 陰性の31例 (男性6例, 女性25例) のうち、保存血清のない11例 (男性3例, 女性8例) を除外し、残る20例 (男性3例, 女性17例) に対して、EIA 法及び Western blot 法により M2抗体の検出を行ったところ、陽性は7例 (男性1例, 女性6例)、陰性は13例 (男性2例, 女性11例) であった。以上より、群別比較の対象例は72例 (男性11例, 女性61例) で、I 群は15例 (男性2例, 女性13例)、II 群は44例 (男性7例, 女性37例)、III 群は9例 (男性1例, 女性8例)、IV 群は4例 (男性1例, 女性3例) であった。なお、HBs-Ag は全例で陰性で、第2世代の HCV-Ab は1例 (II 群) 陽性であった。

各群の臨床像を Table 1 に示す。全体の男女比は11:61で平均年齢は54歳であった。各群の男性の頻度は、I 群で2例 (13%), II 群で7例 (16%), III 群で1例 (11%), IV 群で1例 (25%) で有意差なく、平均年齢もほぼ等しかった。症候性 PBC の頻度は、I 群で4例 (27%), II 群で13例 (30%), III 群で2例 (22%), IV 群で3例 (75%) であり、IV 群で高頻度に認められたが、症例数が少なく有意差は認めなかった。

治療に関しては、UDCA の使用が最も多く、I 群で6例、II 群で16例、III 群で2例、IV 群で3例であったが、無黄疸例では全例で ALP 値の低下を認め、各群間での治療効果に差は認めなかった。ステロイド療法は、I 群2例、II 群1例、III 群3例の計6例に施行した。

I 群の2例 (55歳女性, 37歳女性) は、GOT, GPT, γ -glob の高値を認め、ANA は高力価陽性で、肝組織は高度の肝細胞壊死を呈した症例で、2例ともステロイド投与により、GPT 値の改善をみた。II 群の1例 (47歳女性) は症候性で (T-bil 3.7mg/dl), 原因不明の胸水と38度以上の持続する発熱を認め、ステロイド投与によりこれらの症状の改善をみた。しかし、肝機能は改善せず、その後2年で肝不全により死亡した。III 群でステロイドを投与した3例 (52歳女性, 60歳女性, 64歳女性) のうち1例 (52歳女性) は無症候性であったが、(GPT 127KU, ALP 370IU/L), 投与後10日で肝機能は正常化し、著効を示した。他の2例は不変であった。

Table 1 Clinical features of the 4 groups.

	Group I (n=15)	Group II (n=44)	Group III (n=9)	Group IV (n=4)	Total (n=72)
Sex (M/F)	2/13	7/37	1/8	1/3	11/61
Mean age (yr)	54	55	53	54	54
Symptomatic cases	4	13	2	3	22
Jaundice	0	6	1	1	8
Pruritis	4	7	1	2	14
Therapy					
ursodesoxycholic acid	6	16	2	3	27
prednisolone	2	1	3	0	6
azathioprine	1	5	0	0	6
nothing	6	22	4	1	33
Duration of follow-up (yr)	4.0	5.3	3.0	2.5	4.6
Prognosis					
Alive	14	33	7	4	58
Dead	0	3	1	0	4
Hepatic failure	0	2	1	0	3
GI bleeding	0	1	0	0	1
Unknown	1	8	1	0	10
Development of HCC	1	1	1	0	3

Group I : patients with positive AMA or positive M2, and positive ANA

Group II : patients with positive AMA or positive M2, and negative ANA

Group III : patients with negative AMA, negative M2, and positive ANA

Group IV : patients with negative AMA, negative M2, and negative ANA

予後に関しては、平均観察期間2.5年～5.3年での死亡率に有意差は認められなかった。肝細胞癌の合併はI群、II群、III群に各1例ずつ認められたが、3例と

も症候性で、HBV-DNA、HCV-RNAは陰性であった。また、非癌部の肝組織はいずれもstage III～IVで、癌組織の得られたII群の1例は中分化型肝細胞癌で

Table 2 Biochemical data of the 4 groups.

Group	no.	GOT KU	GPT KU	ALP IU/L	T.chol mg/dl	γ -glob mg/dl	IgG mg/dl	IgM mg/dl	ASMA**
I	15	106	71	1,016	204	2.3	2,491	715	27
II	44	65	49	787	232	2.0	2,063	754	10
III	9	57	49	801	217	1.7	1,713	449*	0
IV	4	37	38	947	232	1.9	1,770	573	25

Data are expressed as mean.

*p<0.05

**ASMA(%) : percentage of the positive for ASMA

Table 3 Anti-nuclear antibodies in groups I and III.

Group	no.	mean titers	anti-nuclear antibody pattern				
			speckled	discrete speckled	anti-nuclear membrane	diffuse	nucleolar
I	15	1,414	5	5	2	2	1
III	9*	1,547	4	4	1	1	1

*Two antibodies patterns were observed in the two patients.

あった。なおIII群の1例は、肝細胞癌に対し肝動脈塞栓術を行っていたが、その後1年で肝不全に至り死亡した。

血液生化学所見では(Table 2), GOT, GPT, ALP, γ -glob, IgG 値はI群が他の群に比して高値を、IgMはII群で最も高値を示し、III群はIgMが449mg/dlと有意差をもって低値を示した。ASMAは、III群以外の群では10~27%に陽性であったが、III群では認められなかった。しかし、統計学的有意差はなかった。

次にANA陽性であったI群とIII群に関して、その力価及びパターンについて検討した(Table 3)が、力価に有意差はなく、パターンに特異性はみられなかった。なお、PBCに特異的とされる抗核膜抗体は、I群で2例、III群で1例に陽性であった。

肝組織像では(Table 4), stage III以上の進行例が、

Table 4 Pathological features of the 4 groups.

		Group I (n=15)	Group II (n=44)	Group III (n=9)	Group IV (n=4)
Stage	I	7	14	0	0
	II	33	40	78	50
	III	53	30	22	50
	IV	7	16	0	0
Portal inflammation		73	68	56	75
Florid duct lesion		7	20	22	25
Ductopenia		20	22	22	25
Granuloma		80	91	78	100
Piecemeal necrosis		53	54	56	50
Interlobular inflammation		33	23	44	25
Copper in hepatocytes		45	47	33	33
				(%)	

I群で60%, II群で45%, III群で22%, IV群で50%であり、III群では軽症例が多い印象を得たが、有意差は認められなかった。また、門脈域の中等度以上の炎症細胞浸潤, florid duct lesionの出現頻度, 5つの門脈域のうち4つ以上での胆管消失, granulomaの有無, 軽度以上のpiecemeal necrosis, 肝実質の中等度以上の炎症細胞浸潤及び銅沈着の有無に差は認められなかった。

自己免疫疾患の合併は(Table 5), 対象例全体でSjögren症候群14例(21%), リウマチ性関節炎5例(7%), 橋本病4例(6%), Raynaud現象2例(3%), CREST症候群1例(1%), Basedow病1例(1%)であった。4群間に有意差は認められなかった。

考 察

PBC症例のAMA陽性率は83~99%¹¹⁾であるが、ELISA法でM2抗体を測定すると陽性率は上昇し、さらにimmunoblot法まで行くと、免疫グロブリンクラス別の検索,あるいは様々な希釈血清を用いることによりPBCの100%に陽性となると報告されている¹²⁾。しかし、PBC症例のAMA陽性率の検討で留意すべきことは対象例の選択である。肝組織学的検索のされない症例を対象として加えた場合には、本邦の診断基準によると、AMAあるいはPDH抗体陽性が必須でありAMAの陽性率は当然高くなる。一方、病理学的にPBC症例を選択した場合には、PBCの確定診断であるgranulomatous cholangitisの出現率は10~30%と低いため、lymphoid cholangitisやpleomorphic cholangitisなどの非特異的胆管炎や、ductopeniaを呈する原因不明の胆汁うっ滞型肝障害症例がすべて対象となり、AMAの陽性率は低くなると考えられる。実際、病理学的に症例を選択したIshackらのグループでのAMA陽性率は68%⁸⁾、中沼

Table 5 Complications in the 4 groups*.

Group	no.	Sjögren's syndrome	Rheumatoid arthritis	Hashimoto's disease	Others	(-)
I	15	2	0	1	0	12
II	44	12	2	1	3*	28
III	9	3	3	1	1**	3
IV	4	0	0	1	0	3
Total	72	14	5	4	4	46

* Several complications were observed in the same patient.

*CREST syndrome in 1, Basedow's disease in 1, and Raynaud's phenomenon in 1.

**Raynaud's phenomenon.

らの検討では87%¹³⁾、今回の我々の検討でも83例中53例の63%となった。このように肝組織上でPBCに合致する病態のなかには、AMA陰性例の頻度は少ないことがわかる。そしてこの病態には、Sherlockらの提唱するAICや、Ludwigらの提唱するidiopathic adulthood ductopeniaが含まれ、これらの病態の解明は重大な問題であるといえる。

AICの診断には、AMA陰性ととともにANA陽性が必要である。PBCにおけるANA陽性の頻度は24~31%⁷⁾で、AMA陰性例ではANAの頻度はさらに高頻度と報告されている。我々の成績でもANA陽性率は、AMA陽性で25%、陰性で69%と有意差が認められた。このANAの出現率の有意差は、AICの存在を示唆する所見のひとつであろう。またANAのパターンは、PBCではdiscrete speckledの頻度が高い¹⁴⁾が、perinuclearパターンを示す抗核膜抗体も、頻度は9~25%と低い疾患特異性が高いとして注目されている¹¹⁾。一方、AIHにおいては、Sherlockらは、報告例4例全てがAICに特徴的なdiffuse typeであった点からも、PBCとは異なる病態とした⁶⁾。しかし我々の検討では、AMA陽性のPBCであるI群とAICのIII群の間に抗核抗体の力価及びパターンに差を認めず、diffuse typeはI群つまりAMA陽性のPBCで2例、AICのIII群で1例に認めたのみであった。さらにSherlockらの報告以降、AIC例のANAのパターンは、Michieletti 17例⁷⁾、Taylor 9例¹⁵⁾、本邦5例¹⁶⁻¹⁸⁾で検討されているが、speckled type 12例、discrete speckled 10例、diffuse type 8例と特異性は認められていない。

Goodmanらは⁸⁾、PBC症例をAMAとANAで群別し、PBCとAIC及び各群間で臨床病理学的な差を認めなかったことより、AICはPBCの一亜型であると結論している。一方Michielettiらは⁷⁾、AICとAMA陽性のPBCを比較し、AICではGOTおよびIgMが有意に低値を示し、ASMAの陽性率が高く、組織像では門脈の細胞浸潤が軽度であったと報告し、Taylorらは¹⁵⁾、AICの臨床病理学的検討で、AICは性差、生化学的所見などはPBCと差を認めないが、組織像ではstageに比較してductopeniaが高度であったとした。我々のAIC症例の検討では、IgMは有意に低く、GOT、GPTも有意差は認められなかったが低値であり、組織上も有意差はなかったが門脈域の細胞浸潤が軽度で、ductopeniaも強い印象を得ており、この点はAICの特徴と推察された。しかし、ASMA陽性率

は、対象例全体では13%と本邦のPBCの全国調査の集計と大差なかったにもかかわらず、AIC(III群)では全例陰性であった。

さらにTaylorらは治療の面で、AIC例へのステロイドやアザチオプリン投与7例のうち6例でトランスアミナーゼが不変であったため、AICは全例に免疫抑制剤が有効ではないと報告した¹⁵⁾。我々のAIC例では、ステロイドを投与した3例のうち1例のみ著効を示したが、この著効例は通常のPBCでの治療経過のように肝機能の改善は緩徐ではなく、投与後わずか10日で肝機能は正常化し、AIHに類似した経過であった。このことは、AICが他のPBCとは異なる病態であると印象づけるものであった。なお、2例のステロイド無効例に関しては、AICではstage早期よりductopeniaとなる傾向があり、ductopeniaとなった病態ではすでに治療法はなく、胆汁性肝硬変に進行すると考えられ、病態の差というより、病期の差による効果の相違とも考えられる。また一方では、AMA陽性のPBCに対して行われたステロイド治療の3年間のtrialでも、肝機能および組織上の改善を認め、なおかつ副作用は対照群と大差なかった、とする報告がされており¹⁹⁾、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体の有無によらず、ステロイドが有効とされるPBCは存在すると考えられ、AICのみの特徴とするにはさらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。なお、TaylorらのAIC症例のうち1例、我々のAIC症例でも1例にはUDCAが著効しており、このことは自己抗体のみで病態を分類しているAICに、いくつかの病態が含まれていることを示唆している。

またFloraらは²⁰⁾、AMA陰性でかつANAあるいはASMA陽性例をAICと定義して経過観察したところ、8例中5例でAMAが陽性化したと報告し、AICはPBCの初期ではないかと考察している。我々も平均3年の経過観察中に、AMAが陽性化した1例(I群)、AMAが陽性と陰性を繰り返した2例(I群)を経験しており、この点からも自己抗体のみでPBCの病態を分類することには問題があると考えられる。

まとめ

PBCには様々の類縁疾患が存在しその基準は自己抗体の種類によって規定されていることが多い。しかし今回、いわゆるmixed typeの含まれるI群、PBCの典型例であるII群、AICのIII群、idiopathic adulthood ductopeniaが含まれると考えられるIV群とに分類した各群間に、特徴的な相違点が見いだせなかった

ことより、今後新たな基準による病態の分類が必要であらうと思われる。

文 献

- 1) Popper H, Schaffner F: Pathophysiology of cholestasis. *Hum Pathol* 1: 1—23, 1970
- 2) Berg PA, Wiedmann KH, Kloppel G, et al: Serological classification of chronic cholestatic liver disease by the use of two different types of antimitochondrial antibodies. *Lancet* II: 1329—1332, 1980
- 3) Brnner G, Klinge O: Ein der chronisch-destruierenden nicht-eitrigen Cholangitis hnliches Krankheitsbild mit antinuklearen Antikrpern (Immunocholangitis). *Dtsch Med Wschr* 112: 1454—1458, 1987
- 4) Carrougner JG, Shaffer RT, Goodman ZD, et al: A 33-year-old woman with an autoimmune syndrome. *Semin Liver Dis* 11: 256—262, 1991
- 5) Dickson ER, Desmet VJ: Chronic cholestasis. *Liver Biopsy (interpretation for the 1990s)*: 8—38, 1991
- 6) Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S: Autoimmune cholangiopathy; part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology* 18 (1): 10—15, 1993
- 7) Michieletti P, Wanless IR, Heathcote EJ, et al: Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis; a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 35: 260—265, 1994
- 8) Goodman ZD, McNally PR, Ishack KG, et al: "Autoimmune cholangitis"; a variant of primary biliary cirrhosis [Abstract]. *Hepatology* 18: 109, 1993
- 9) Ludwig J, Rosen CB, Watson KR, et al: Chronic cholestasis in a young man. *Hepatology* 20: 1351—1355, 1994
- 10) Joplin RE, Johnson GD, Neuberger JM, et al: Distribution of pyruvate dehydrogenase dihydrolipoamid acetyltransferase (PDC-E2) and biliary epithelium from patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 19: 1375—1380, 1994
- 11) Lassoued K, Brenard R, Benhamou JP, et al: Antinuclear antibodies directed to a 200-kilodalton polypeptide of the nuclear envelope in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 99: 181—186, 1990
- 12) Kitami N, Ishii H, Sato N, et al: Immunoreactivity to M2 proteins in antimitochondrial antibody negative patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 9: 7—12, 1994
- 13) Nakanuma Y: Necroinflammatory changes in hepatic lobules in primary biliary cirrhosis with less well-defined cholestatic changes. *Hum Pathol* 24: 378—383, 1993
- 14) Powell F, Schroeter AL, Dickson ED: Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Lancet* I: 288—289, 1984
- 15) Taylor SL, Dean PJ, Riely CA: Primary autoimmune cholangitis; an alternative to antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Am J Surg Pathol* 18: 91—99, 1994
- 16) 三浦 徹, 前田 隆, 大西三朗, 他: HLA が同一の姉妹に発症し, 抗ミトコンドリア抗体陰性, 抗核抗体強陽性, PBC の肝組織像を呈した, いわゆる "免疫性胆管炎" に相当する 2 症例. *肝臓* 34 (12): 995—1001, 1993
- 17) 稲垣恭孝, 宮地清光, 桐生恭好, 他: 慢性関節リウマチを合併した自己免疫性胆管炎の 1 例. *日消誌* 91 (5): 1057—1061, 1994
- 18) 黒田聖仁, 高木 徹, 粕川禮司, 他: 抗核抗体陽性原発性胆汁性肝硬変症の検討 [Abstract]. *日消誌* 91 (臨時増刊号): 1872, 1994
- 19) Mitchison HC, Palmer JM, James OFW, et al: A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis; three-year results. *J Hepatol* 15: 336—344, 1992
- 20) Flora K, Benner K, Fennimore S, et al: Primary autoimmune cholangitis as an early variant of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 20: 152A, 1994

Influence of autoantibodies on the pathology of primary biliary cirrhosis; with special reference to autoimmune cholangiopathy

Keiko AOKA, Etsuko HASHIMOTO, Noriko ISHIGURO,
Kiyomitsu MIYACHI and Naoaki HAYASHI*

We conducted a study to determine whether the characteristics of the pathology of primary biliary cirrhosis (PBC) varied according to the autoantibodies, and to investigate whether autoimmune cholangiopathy (AIC) could be clearly differentiated from PBC as an independent disease. The subjects of this study were 72 patients with clinically and pathologically diagnosed as PBC whom we classified into 4 groups based on the presence or absence of anti-mitochondrial antibody (AMA), antinuclear antibody (ANA), and M2 antibody. Group I (n=15) was positive for either AMA or M2 as well as ANA, group II (n=44) was positive for either AMA or M2 and negative for ANA, group III (n=9) was negative for both AMA and M2 and positive for ANA, and group IV (n=4) was negative for all 3 autoantibodies. The only significant difference among the 4 groups was a low IgM level in group III, which corresponded to AIC. No differences in the ANA titer or pattern were found between the AMA-positive group I and the AMA-negative group III. Steroid therapy was given to 3 patients in group III, but a marked response was only observed in 1 patient. Thus, no characteristic differences of pathology were found when PBC was classified on the basis of autoantibodies.

* Department of Gastroenterology and Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College (Tokyo)