原発性胆汁性肝硬変の1家系

土浦協同病院内科

大宮司有一◇ 泉 並木 服部 光治

川田 健一 藤原 秀臣

東京医科歯科大学医学部第二内科

蓮村 靖 武内重五郎

CLUSTERING OF SEROIMMUNOLOGIC ABNORMALITIES INCLUDING
ANTI-MITOCHONDRIAL ANTIBODY OBSERVED IN SIBLINGS
OF A PATIENT WITH PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

Yuichi DAIGUJI, MD, Namiki IZUMI, MD, Koji HATTORI, MD, Kenichi KAWADA, MD
and Hideomi FUJIWARA, MD

Department of Internal Medicine, Tsuchiura Kyodo Hospital, Tsuchiura

Yasushi HASUMURA, MD and Jugoro TAKEUCHI, MD

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Tokyo Medical and Dental University

概要 原発性胆汁性肝硬変の患者の家族に、抗ミトコンドリア抗体を含めた各種自己抗体の出現を高率に認めた家系を経験した。発端者症例は54才、女性で、皮膚瘙痒感と心窩部重圧感を主訴として入院した。入院時検査で抗ミトコンドリア抗体160倍以上、血清IgM 628mg/dl、血清アルカリフォスファターゼ38.9KAU、 γ -GTP 658U、TTT 19.6Uであつた。胆石も認めたため、胆嚢切除術および外科的肝生検を施行した。肝組織像では、門脈域の胆管の変性、破壊、消失や、肉芽腫形成を認め、慢性非化膿性破壊性胆管炎の像で、Scheuer分類によるI期の原発性胆汁性肝硬変と診断した。免疫異常の家族内集積を調べる目的で、患者同胞6名の免疫血清学的検査を施行したところ、抗ミトコンドリア抗体を3例（次姉、妹、娘）に認め、抗マイクログロブリン抗体を3例、抗核抗体、抗DNA抗体、抗甲状腺抗体を各1例に認めた。さらに患者およびその同胞のHLA抗原の検索では、何らかの免疫異常を示した同胞者は患者とまったく同一のHLA抗原を有し、HLA A2, AW24, BW52, BW60, CW3, DR2, DRW9であつた。しかしながら、これと同一のHLA抗原を有しながら、免疫異常の明らかでない同胞者（長姉）もあり、免疫異常の出現や原発性胆汁性肝硬変の発症には、免疫遺伝学的背景の上に他の因子の関与が必要ながことが示唆された。

緒 言

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis, 以下PBC）は、肝内胆管上皮細胞を標的と

する自己免疫疾患と考えられ¹⁾、その病態に遺伝的背景の存在することが推測されているが、詳細は明らかでない。今回、われわれは抗ミトコンドリア抗体を含めて、種々の自己抗体の同胞内集積を認めたPBCの1家系を経験したので、HLA抗

原系との関連をも含めて若干の考察を加え報告する。

症 例

患者： F.W. (発端者) 54才，主婦。

主訴： 皮膚瘙痒感，心窩部重圧感。

既往歴： 34才の時，パラチオン中毒。

現病歴： 1978年より，時々，顔面・四肢の瘙痒感が出現しはじめたが放置していた。1980年2月より心窩部重圧感が時々出現したため，同年9月，精査目的で当院へ入院した。なお，手術歴，輸血歴，飲酒歴はなく，常用薬もない。

入院時身体所見： 身長149cm，体重51kg，血圧160/100mmHg，脈拍96/分，整，体温36.7℃，意識清明，球結膜に黄疸はなく，脛結膜に貧血はなかった。両側の内眼角付近に黄色腫を認めた。リンパ節，甲状腺，唾液腺は触知しなかった。呼吸音・心音は正常で心雑音も聴取しなかった。腹部は平坦で，肝・脾・腎は触知せず，圧痛も認めなかった。腹水，腹壁静脈の怒張も認めなかった。手掌紅斑，くも状血管拡張，ばち指は認めなかった。神経学的に異常所見は認めなかった。

入院時検査成績： 表1に示すとおり，軽度の

貧血，血清トランスアミナーゼ値の軽度の上昇，アルカリフォスファターゼ・ γ -GTP・LAPの著明な上昇，膠質反応・ γ -グロブリンの上昇を認めたが，血清ビリルビン値は正常であつた。BSP停滯率，ICG停滯率はともに上昇していた。免疫血清学的検査では，抗ミトコンドリア抗体は160倍以上，抗平滑筋抗体，抗甲状腺抗体，抗マイクログローム抗体も陽性であつたが，抗核抗体，抗DNA抗体，LEテストはいずれも陰性であつた。血清IgMは628mg/dlと高値を示した。種々のHBウイルスマーカーは陰性であつた。また血中免疫複合体も陽性でIgM型優位であつた。HLA抗原の検索ではA2，AW24，BW52，BW60，CW3，DR2，DRW9であつた。

心窩部重圧感の原因を調べる目的で，上部消化管造影，腹部超音波検査，経静脈性胆道造影，逆行性脾胆管造影を行なつたところ，胆嚢頸部に結石を認めたが，肝内胆管，総胆管の拡張は認めなかった。腹腔鏡では，肝の色調は黄褐色で，表面は顆粒状であつた。肝生検組織像（図1）では，門脈域への小円形細胞の浸潤と，小葉間胆管の破壊像を認め，慢性非化膿性破壊性胆管炎

表1. 入院時検査成績

(CBC)	PT	11.2*	alb	56.2 %	SMA	×10
RBC	PTT	25.3*	α_1 -glob	3.7 %	thyroid test	×100
Hb	thrombo test	>100%	α_2 -glob	9.1 %	microsome test	×1600
Hct	normo test	160 %	β -glob	7.0 %	ANA	(-)
Plt	(Blood chemistry)		γ -glob	23.8 %	A-DNA	(-)
WBC	GOT	40 U/l	CPK	14 mU/ml	LE-test	(-)
St	GPT	53 U/l	aldolase	7.6 U/ml	CH 50	33.3
Seg	Alk-P-ase	38.9 KAU	BUN	12 mg/dl	IgG	2320 mg/dl
E	γ -GTP	658 U	Cr	0.7 mg/dl	IgM	628 mg/dl
B	LAP	107 IU	Na	142 mEq/l	IgA	260 mg/dl
Mo	Ch. E	0.92 Δ pH	K	4.2 mEq/l	RA test	(+)
Ly	TTT	19.6 U	Cl	101 mEq/l	T3	0.9 ng/ml
(Urinalysis)	ZTT	15.0 U	uric acid	3.4 mg/dl	T4	8.4 μ g/ml
pH	T. Bil	0.8 mg/dl	BSP R45	28 %	TSH	2.8 μ U/ml
protein	T. Chol	267 mg/dl	ICG R15	13.6 %	TBG	19 μ g/ml
sugar	triglyceride	148 mg/dl	urine Cu	45-52.5 μ g/d	Coombs test	(-)/(-)
urobilinogen	β -lipoprotein	792 mg/dl	(Immunochemistry)		immune complex	IgG type ×8 IgM type >×32
occult blood	Fe	43 μ g/dl	HBsAg	(-)	HLA	A2, BW52, CW3, DR2 AW24, BW60, DRW9
cast	TIBC	255 μ g/dl	anti-HBs	(-)	Schirmer's test	
ESR	S. Cu	120 μ g/dl	anti-HBc	(-)	r	16mm
bleeding time	ceruloplasmin	36 mg/dl	HBeAg	(-)	l	18mm
clotting time	LDH	285 IU	anti-HBe	(-)	sialography	normal
fibrinogen	amylase	286 IU/l	anti-HA	(-)		
FDP	TP	8.4 g/dl	AMA	>×160

図1. 腹腔鏡下肝生検組織像では門脈域への小円形細胞浸潤と中等大胆管の変性・破壊を認める。(HE染色, $\times 130$)

図2. 開腹肝生検組織像でも、門脈域への小円形細胞の浸潤、胆管の変性・消失、限界板の保持が認められる。(HE染色, $\times 52$)

図3. 開腹肝生検組織強拡大像
小葉間胆管の上皮細胞の変性のほか、胆管上皮細胞層への小円形細胞浸潤を認める。(HE染色, $\times 170$)

(CNSDC)を伴うI期(Scheuer分類)のPBCが強く疑われた。

1980年11月、胆嚢切除術および外科的肝生検を施行した。外科的肝生検の組織像(図2, 図3)でも図1と同様の変化を認め、I期のPBCの診断が確定した。

退院後経過(図4)：胆嚢切除術前の閉塞性肝機能障害の原因については、PBCに由来するののか、胆石に伴う変化であるのか不明であつたが、術後には、血清アルカリフォスファターゼ値などむしろ増加を示したので、PBCに由来する肝内閉塞性機序と考えられた。

家族調査

患者同胞内に免疫異常が集積しているか否かを調べる目的で、血液生化学的検査、免疫血清学的検査およびHLA抗原の検索を施行した。家系図および家族同胞者のHLA抗原の測定結果を図5に示す。なおこれらの同胞者には、いずれにも臨床的に明らかな疾患の存在は認められていない。また、患者の両親や、患者とその配偶者はともに血族結婚ではない。

表2に各同胞者の血液生化学、免疫血清学的検査成績を示したが、6例中3例(症例2, 4, 6)に抗ミトコンドリア抗体が陽性であり、これらはいずれも女性同胞者であつた。血清IgMは症例2で異常高値が認められた。なお、抗ミトコンドリア抗体陽性例は、非陽性例に比しいずれも血清IgMが高い傾向を示した。抗核抗体と抗DNA抗体は、抗体価が低かつたとはいえ症例6に認められた。症例5(息子)は、抗ミトコンドリア抗体は陰性であつたが、抗マイクロゾーム抗体が陽性で、RA因子も疑陽性であつた。

以上の検査項目で、何らかの異常を示した症例2, 4, 5, 6のHLA抗原は、図5に示すとおり、患者本人のHLA抗原とA座, B座, C座, DR座いずれも同一であつた。しかしながら、患者本人と同一のHLA抗原を有する症例1(長姉)では、血液学的検査には、とくに異常は認められなかつた。

考案

本症例は胆嚢炎様症状を主訴に来院し、検査の

図4. 肝機能検査値の経時的推移

図5. 家系図および同胞者のHLA抗原

結果、胆石と閉塞性肝障害が認められた症例である。胆石による閉塞性肝障害としては、黄疸がないにもかかわらず血清アルカリフォスファターゼ値と γ -GTP値が高かったが、とくに、免疫血清学

的検査で抗ミトコンドリア抗体と高IgM血症が認められ、PBCの合併が考えられた。結局、腹腔鏡下肝生検および外科的肝生検にてI期のPBCの診断が確定した。

表2. 同胞者の血液検査成績

症例	性別	GOT/GPT (U/l)	TTT/ZTT (U)	γ -glob. (g/dl)	IgM (mg/dl)	Al-P (KAU)	γ -GTP (U)	AMA	RA test	ANA	A-DNA	SMA	thyroid test	microsome test	LE test
1	女	23/19	0.5/3.7	1.1	68	5.5	16	—	—	—	—	—	—	—	—
2	女	29/24	2.7/9.6	1.4	368	8.5	64	+	—	—	—	—	—	+	—
								×160						×400	
3	男	33/44	1.0/6.1	1.5	80	6.1	34	—	—	—	—	—	—	—	—
4	女	28/23	1.5/5.3	1.5	194	7.4	47	+	—	—	—	—	—	—	—
								>×320							
5	男	14/13	0.5/7.4	1.4	86	4.7	13	—	±	—	—	—	—	+	—
														×6400	
6	女	19/11	1.7/10.3	1.5	222	4.1	9	+	±	±	+	—	+	+	—
								×20		×10	×80		×6400	×6400	

(AMA: 抗ミトコンドリア抗体
ANA: 抗核抗体)

A-DNA: 抗DNA抗体
SMA: 抗平滑筋抗体

著者らは先に、PBC患者やルポイド型慢性活動性肝炎患者の同胞には、免疫異常が特に女性同胞者に高率に集積することを報告している²⁾³⁾。今回ここに報告したPBCの1家系においても、調べた同胞者6例中4例に何らかの自己抗体の出現が認められたので、先の報告を再確認したといえる。とくに注目されるのは、この家系の症例2の次姉に、現在明らかな臨床症状が認められないとはいえ、抗ミトコンドリア抗体と高IgM血症、血清 γ -GTP値の軽度上昇が認められたことで、無症候性PBCの初期像を呈している可能性が充分考えられる。

近年、血液生化学的検査、特にアルカリフォスファターゼの検索により、無症候性PBCの発見率が高まっている。しかしながら、今回報告した症例2, 4, 6のように、血清アルカリフォスファターゼ値は正常でも、家族内にPBCの同胞が存在し、さらに軽度の γ -GTP値の上昇と抗ミトコンドリア抗体が認められる症例では、初期の無症候性PBCの病期にある可能性が多いと考えられるので、今後十分な臨床的観察が必要と思われる。こ

のような症例の丹念な追究は、無症候性PBCの早期発見のみならず、未だまったく解明されていないPBCの病因と初期病変の進行過程を明らかにするのに大いに寄与するものと考えられる。

家族性のPBCに関しては、Chohan⁴⁾、Tong⁵⁾が報告しており、またPBC患者同胞中に免疫異常が集積することは、Feizi⁶⁾、Galbraith⁷⁾、Salaspuro⁸⁾が既に報告している。しかしながら本邦におけるPBC症例はいまだ少なく、したがって本邦のPBC症例において、免疫異常が家族内に集積するか否かについてはこれまで明らかでなかった。われわれは最近、本邦においてもPBC患者同胞中には、種々の免疫異常が集積することを明らかにした。今回報告した本症例もこの点をさらに強調していると思われる。

PBC患者のHLA抗原に関しては、白人においては、疾患と有意に相関するHLA抗原系はA座、B座には存在せず⁹⁾、DR3と相関すること¹⁰⁾が報告されており、HLA B8, DR3と有意に相関するルポイド肝炎と対照的である⁹⁾¹¹⁾¹²⁾。

一方、本邦におけるPBCおよびルポイド肝炎と

HLA抗原との相関の詳細は明らかでなく、現在、厚生省特定疾患難治性の肝炎、自己免疫性肝炎分科会において検討中であるが、中間報告によればルポイド肝炎45例については、HLA A26, DR4と有意の相関を示すという¹³⁾。本邦におけるPBCとHLA抗原との相関については、加登ら¹⁴⁾によればHLA DR2と有意の相関を示すという。

著者らの関連施設におけるPBC症例6例のHLA抗原の検索では、A座についてはAW24が6例中4例、B座についてはBW61が6例中4例と高頻度を示し、DR座についてはDRW9が6例中5例、DR2は6例中2例であり、DRW9の高頻度が推察されたが、症例数が少ないため詳細は明らかでない。

本家系におけるHLA抗原の検索の結果、抗ミトコンドリア抗体を含めて何らかの自己抗体の出現している4症例のHLA抗原が、PBC患者のHLA抗原とまったく同一であつた点は注目すべきことと考えられる。しかし患者とまったく同一のHLA抗原系を有しながら、血液検査上では異常のない症例も認められた。したがってPBCの病態に遺伝学的背景が存在すると仮定しても、この遺伝免疫学的背景の上にさらに他の病因の関与がPBCの発症や抗ミトコンドリア抗体の出現に必要なことが示唆される。PBCの発症に必要な因子（たとえばウイルス感染など）の詳細な解明が、今後の大きな研究課題と考えられる。

結 語

54才女性のPBCの症例の家系内に、抗ミトコンドリア抗体を含め種々の自己抗体が6例中4例に認められた。この4例のHLA抗原は、PBC患者と同一であつた。しかし、患者とまったく同一のHLA抗原を示しながら、免疫血清学的には異常のない同胞者も存在した。HLA抗原とPBCにおける免疫異常との相関を考慮する上で示唆を与える家系と考え報告した。

謝辞 本家系のHLA typingに御尽力いただいた東京女子医科大学、十字猛夫教授、藤井康彦博士に深謝致します。

本報告は、厚生省特定疾患難治性の肝炎研究班の研究費の援助によつた。

文 献

- 1) James SP, et al: The role of the immune response in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Seminars in Liver Disease* 1: 322, 1981.
- 2) 大宮司有一, 他: ルポイド型慢性活動性肝炎および原発性胆汁性肝硬変における免疫異常の家族内集積. *日消会誌* 79: 685, 1982.
- 3) 蓮村 靖, 他: ルポイド型慢性活動性肝炎および原発性胆汁性肝硬変における免疫異常の家族内集積. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班(班長 鈴木 宏)昭和56年度研究報告, 昭和58年, p160.
- 4) Chohan MR: Primary biliary cirrhosis in twin sisters. *Gut* 14: 213, 1973.
- 5) Tong MJ, et al: Immunological studies in familial primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 71: 305, 1976.
- 6) Feizi T, et al: Mitochondrial and other tissue antibodies in relatives of patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 10: 609, 1972.
- 7) Galbraith RM, et al: High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or primary biliary cirrhosis. *New Eng J Med* 290: 63, 1974.
- 8) Salaspuro MP, et al: Immunological parameters, viral antibodies, and biochemical and histological findings in relatives of patients with chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroent* 11: 313, 1976.
- 9) Galbraith RM, et al: Histocompatibility antigens in active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Brit Med J* 3: 604, 1974.
- 10) Ercilla G, et al: Primary biliary cirrhosis associated with HLA-DRW3. *Tissue antigens* 14: 449, 1979.
- 11) Mackay IR and Tait BD: HLA associations with autoimmune-type chronic active hepatitis: Identification of B8-DRW3 haplotype by family studies. *Gastroenterology* 79: 95, 1980.
- 12) Whittingham S, et al: Interaction of HLA and Gm in autoimmune chronic active hepatitis. *Clin Exp Immunol* 43: 80, 1981.
- 13) 十字猛夫: ルポイド肝炎とHLA. 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班(班長 鈴木 宏)昭和56年度研究報告, p158, 昭和58年.
- 14) 加登康洋, 他: 自己免疫性肝疾患の遺伝免疫学的背景. *肝胆臓* 4: 233, 1982.