原発性胆汁性肝硬変の姉妹発症例

九州大学医学部第二内科

辻 博◇野見山賢介 渡辺英則 梶原英二 横溝由史

緒方正博 村井宏一郎 赤木公博 藤島正敏

九州大学医学部第一病理 菰田哲夫

概要 原発性胆汁性肝硬変の姉妹発症例を経験したので報告する。発端者は37才、女性で黄疸、掻痒感、全身倦怠感を主訴として、3年後には44才の発端者の姉が黄疸、腹部膨満感、掻痒感を主訴として入院した。ともに血清アルカリフォスファターゼ、IgM値は上昇し、抗ミトコンドリア抗体が陽性で、肝生検にて原発性胆汁性肝硬変に矛盾しない組織像を示した。発端者は発黄後2年7カ月に肝不全に気管支肺炎を併発し、姉は2年6カ月後に食道静脈瘤破裂による消化管出血を繰り返し死亡した。剖検で姉にリンパ性甲状腺炎と甲状腺嚢胞癌の合併を認めた。家族調査により本姉妹例は共通のHLA haplotype Aw24, Bw59, Cw1, DR4を有していたと推測された。
〔日内会誌 76:522~527, 1987〕

はじめに

原発性胆汁性肝硬変（以下、PBC）の病因は未だ不明であるが、本症例患者の家族には抗ミトコンドリア抗体が高率に認められることより遺伝的背景の存在が推測されている¹⁾。しかし、PBCの家族発症例の報告は非常に少ない。我々はPBCの姉妹発症例を経験し、家族のHLA抗原、胆汁うっ滞マーカー、免疫グロブリン、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体について検討を行なったので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1. 37才、女性、主婦。

主訴： 黄疸、掻痒感、全身倦怠感。

既往歴、生活歴： 特記すべき事なし。

現病歴： 昭和46年第2子出産後より全身倦怠感が出現した。昭和48年5月に濃色尿に気づき、9月より全身の掻痒感が出現した。昭和49年2月

眼球の黄染を歯科医より初めて指摘され、黄疸が増強したため4月12日当科に入院した。

入院時現症： 身長152cm、体重48kg、栄養状態良好。脈拍は72/分、整、血圧は126/80mmHg。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めた。くも状血管腫、手掌紅斑を認めず、呼吸音、心音に異常はなかった。腹部では辺縁鈍、表面不整な肝を右鎖骨中線上肋弓下4横指触れ、胆嚢、脾、腎を触知しなかった。腹水、腹壁静脈怒張、下腿浮腫はなく、神経学的異常を認めなかった。

入院時検査成績(表1)： 末梢血液検査では軽度の貧血を認め、血沈は1時間値38mmと亢進していた。検尿ではウロビリノーゲン、ビリルビンが陽性、検便では潜血反応は陰性であった。血液生化学検査では血清総蛋白は8.8g/dlでγ-グロブリンが31.9%と増加し、GOT、GPTの中等度の上昇をみた。総ビリルビン値は5.9mg/dl、ALPが

〔昭和61年1月9日受稿〕

Primary biliary cirrhosis in two sisters

Hiroshi TSUJI, Kensuke NOMIYAMA, Hidenori WATANABE, Eiji KAJIWARA, Yoshifumi YOKOMIZO, Masahiro OGATA, Koichiro MURAI, Kimihiro AKAGI, Masatoshi FUJISHIMA* and Tetsuo KOMOTA**, *The Second Department of Internal Medicine and **The First Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kyusyu University, Fukuoka

表1. 入院時検査成績 (症例1)

Peripheral blood		T. Bil	5.9 mg/dl
RBC	393 × 10 ⁴	D. Bil	5.3 mg/dl
Hb	11.4 g/dl	ALP	395 mU/ml
Ht	36 %	T. Chol	253 mg/dl
WBC	5700	FBS	84 mg/dl
Thrombo	14 × 10 ⁴	PT	75 %
ESR	38 mm 1h	Sero-immunology	
Urine		CRP	(+)
Protein	(-)	RA	(+)
Sugar	(-)	ANA	(-)
Urobilinogen	(+)	LE-T	(-)
Bilirubin	(+)	Thyroid-T	(-)
Feces		Microsome-T	(-)
Occult blood	(-)	AMA	× 400
Blood chemistry		ASMA	× 400
TP	8.8 g/dl	HBs-Ag	(-)
Alb	41.6 %	HBs-Ab	(-)
γ-gl	31.9 %	AFP	<5 ng/ml
GOT	180 mU/ml	IgG	2600 mg/dl
GPT	85 mU/ml	IgA	384 mg/dl
LDH	125 mU/ml	IgM	710 mg/dl

395mU/mlの胆汁うっ滞のパターンを示した。免疫血清学的検査ではCRP, RAが陽性で抗ミトコンドリア抗体, 抗平滑筋抗体は400倍と強陽性を示した。免疫グロブリンは各クラスの増加をみたが, IgMが710mg/dlと特に上昇していた。上部消化管透視では静脈瘤を認めず, 超音波検査で胆石, 肝内腫瘍はなかった。腹腔鏡検査では肝は腫大し, 褐色調を呈し表面に波状隆起を認めた。肝生検組織では小円形細胞の浸潤および線維化による門脈域の拡大と胆管の脱落を認めた。門脈域の線維化は軽度でありII期 (Scheuer分類) のPBCと診断された (図1)。

臨床経過: 入院後, phenobarbital 90mg, prednisolone 30mgを投与し7月には痒痒感が消失し, 総ビリルビン値は4.4mg/dlと低下したため, prednisoloneを10mgに減量し7月22日に退院した。以後, 外来にて経過観察を行ない痒痒感, 全身倦怠感の増悪時に入退院を繰り返していた。昭和51年2月腹水が出現したがspironolactone投与により消失した。昭和51年9月17日に咳嗽と腹水のため入院し, 肝不全, 気管支炎と診断した。抗生物質, アルブミンを投与したが呼吸困難が重篤となり9月20日に死亡した(39才)。発黄後, 2

図1. 症例1の肝生検組織像。小円形細胞の浸潤および線維化による門脈域の拡大と胆管の脱落を認める (HE染色, ×330)。

年7カ月の経過であった。

剖検所見: 肝の重量は1460gで表面に結節形成を認めた。組織学的には強度の胆汁うっ滞と門脈域を中心とした幅広い線維化による肝小葉の破壊を認めた。門脈域にはリンパ球, 形質細胞のびまん性および巣状浸潤をみ, IV期のPBCと診断された。脾は285gと腫大し, 腹水70mlを認めた。胸水520mlを認め, 両肺の気管支肺炎, 肺水腫が死因と考えられた。

症例2. 44才, 女性, 美容師。

主訴: 黄疸, 腹部膨満感, 痒痒感。

家族歴: 妹 (症例1) が原発性胆汁性肝硬変であった。

既往歴, 生活歴: 特記すべき事なし。

現病歴: 昭和50年6月頃より易疲労感があり, 昭和51年3月より痒痒感が出現した。同年8月には腹部膨満感が出現し, 10月に初めて黄疸を近医にて指摘された。昭和52年2月より黄疸, 腹部膨満感, 痒痒感が悪化したため4月20日当科に入院した。

入院時現症: 身長152cm, 体重50kg, 栄養状態良好。脈拍は84/分, 整, 血圧は122/76mmHg。眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸を認めた。甲状腺腫を触れず, くも状血管腫, 手掌紅斑を認め

表 2. 入院時検査成績 (症例 2)

Peripheral blood		T. Chol	125 mg/dl
RBC	386 × 10 ⁴	FBS	106 mg/dl
Hb	12.4 g/dl	PT	41 %
Ht	35 %	Sero-immunology	
WBC	2500	CRP	(++)
Thrombo	3.6 × 10 ⁴	RA	(+)
ESR	57 mm/h	ANA	(-)
Urine		LE-T	(-)
Protein	(+)	Thyroid-T	(-)
Sugar	(-)	Microsome-T	(-)
Urobilinogen	(++)	AMA	(+)
Bilirubin	(++)	ASMA	(+)
Feces		HBs-Ag	(-)
Occult blood	(-)	HBs-Ab	(-)
Blood chemistry		AFP	<5 ng/ml
TP	7.2 g/dl	IgG	2540 mg/dl
Alb	42.9 %	IgA	320 mg/dl
γ-gl	35.6 %	IgM	>360 mg/dl
GOT	245 mU/ml	T cell	43 %
GPT	112 mU/ml	B cell	24 %
LDH	250 mU/ml	Thyroid function	
T. Bil	17.6 mg/dl	T ₃	0.6 ng/ml
D. Bil	16.4 mg/dl	T ₄	7.2 ng/ml
ALP	160 mU/ml	TSH	8.7 μU/ml

なかった。心音に収縮期雑音を聴取したが呼吸音に異常なく、腹部では辺縁鈍、表面不整な肝を正中線上 5 横指触知した。胆嚢、脾、腎は触知せず、腹水、下腿浮腫を認めた。神経学的異常を認めなかった。

入院時検査成績(表 2)：末梢血液検査では軽度の貧血と白血球、血小板の減少を認め、血沈は 1 時間値 57mm と亢進していた。検尿では蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビンが陽性で、便の潜血反応は陰性であった。血液生化学検査では血清総蛋白は 7.2g で、アルブミンが 42.9% と減少し γ-グロブリンが 35.6% と増加していた。GOT, GPT が中等度上昇し、総ビリルビン値 17.6mg/dl, ALP 160mU/ml の胆汁うっ滞を認めた。PT 値は 41% と低下をみた。免疫血清学検査では CRP, RA, 抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体が陽性で、免疫グロブリンは各クラスが増加し IgM は 360mg/dl 以上であり、T 細胞の減少を認めた。甲状腺ホルモン T₃ の低下と TSH の上昇より原発性甲状腺機能低下症と診断された。上部消化管透視では食道、噴門部に静脈瘤を認め、超音波検査では胆石、肝

図 2. 症例 2 の肝生検組織像。門脈域には小円形細胞浸潤と偽胆管の増殖を認める (HE 染色, ×180)。

内腫瘍をみなかった。肝シンチで肝硬変のパターンを示した。腹腔鏡検査では肝は腫大し緑褐色調を呈し、表面に粗大な結節形成を認めた。肝生検組織では門脈域を中心とした幅広い線維化により偽小葉が形成され、肝細胞には胆汁色素の沈着が、門脈域には小円形細胞浸潤と偽胆管の増殖が認められ IV 期の PBC と診断された (図 2)。

臨床経過：入院後、減塩食、spironolactone 50mg および furosemide 40mg 投与により腹水は消失し、5 月 1 日より cholestyramine 4.0g の投与により掻痒感が消失した。総ビリルビン値は 3.8 mg/dl に低下し 9 月 6 日退院した。外来にて経過観察中、昭和 52 年 12 月 21 日 4.8mg/dl であった総ビリルビン値は昭和 53 年 4 月 4 日には 8.6mg/dl, 10 月 24 日には 14.9mg/dl に上昇した。12 月には再び腹水が出現し昭和 53 年 12 月 25 日吐血のため再入院した。入院時、総ビリルビン値は 23.6mg/dl と上昇し、内視鏡検査にて胃、十二指腸に出血を来す病変はなく、食道噴門部静脈瘤破裂による出血と考えられた。その後、十数回の消化管出血を繰り返し昭和 54 年 4 月 6 日には羽ばたき振戦、傾眠が出現し、5 月 7 日肝性昏睡となり死亡した (46 才)。発黄後の経過は 2 年 6 カ月であった。

剖検所見：肝は 795g と萎縮し、表面は米粒～小豆大の結節状を呈していた。組織学的には幅

広い間質により偽小葉が形成され、偽小葉辺縁帯には多数のMallory体および銅沈着を認めPBCと診断された。甲状腺はリンパ性甲状腺炎の所見を呈し、左葉に汙胞癌を認めたが転移巣はみられなかった(図3)。

家族調査(図4, 表3)

本姉妹例ではHLA抗原を検索していないが、患

図3. 症例2の剖検時甲状腺組織像。結節状の汙胞癌を認める(HE染色, ×20)。

者家族7例についてHLA haplotype, ALP, γ -GTP, 総コレステロールの胆汁うっ滞マーカー, 免疫グロブリン, 抗ミトコンドリア抗体, 抗平滑筋抗体の検討を行なった。患者の両親は血族結婚ではなく, 家族に肝疾患の既往はなかった。推定される唯一可能なHLA haplotypeは症例2がAw24, Bw59, Cw1, DR4/A2, Bw39, Cw7, DR2であり, 症例1は共通のhaplotype Aw24, Bw59, Cw1, DR4を有していたと考えられた。胆汁うっ滞マーカーではALPの上昇が症例1の息子2例にみられたが, 長男(III-3)には骨折があり次男(III-4)は成長期に伴うものと考えられた。2例と

表3. 家族の血液検査成績

Family member	I-1	II-1	II-2	III-1	III-2	III-3	III-4
Age/Sex	76/F	44/F	39/M	21/M	19/F	20/M	14/M
ALP (mU/ml)	79	66	59	99	67	167	205
γ -GTP (mU/ml)	29	55	56	39	16	24	10
T. Chol (mg/dl)	211	123	203	157	158	132	136
IgG (mg/dl)	1660	1809	1286	1411	1425	1784	2128
IgA (mg/dl)	346	304	339	305	362	276	305
IgM (mg/dl)	99	235	166	128	239	153	157
AMA	—	—	—	—	—	—	—
ASMA	—	—	—	—	—	—	—

図4. PBC姉妹発症例および家族のHLA抗原

もALPアイソザイムで骨性分画の増加を認めた。検索しえた患者家族全例で γ -GTP, 総コレステロール, 免疫グロブリンは正常で, 抗ミトコンドリア抗体, 抗平滑筋抗体は陰性であった。症例2と同一のHLA抗原を有する弟(II-2)でも, これらの検査に異常はみられなかった。

考 案

症例1, 2はともに抗ミトコンドリア抗体が陽性で, 組織学的には慢性非化膿性破壊性胆管炎の所見は認めないが, PBCに矛盾しない組織像を示したことより厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班によるPBCの診断基準²⁾よりPBCの姉妹例と診断された。

PBC患者では抗ミトコンドリア抗体の高率な出現をはじめとする種々の免疫異常が認められ

る³⁾が, Galbraithら¹⁾はPBC患者の健康な家族95例の自己抗体を検索し抗ミトコンドリア抗体を7例(7.4%), 抗平滑筋抗体を10例(11%), 抗核抗体を15例(16%)に認め対照に比し有意に高率であったと報告している。本邦においては蓮村ら⁴⁾がPBC患者の家族18例を検索し, 8例(44%)に膠質反応, γ -グロブリン, 各種自己抗体のうち1種以上の異常を認め, 特に女性に異常出現率が高かったと報告している。このように本症患者の家族には免疫異常が高率にみられることより, 本症の病因には遺伝的背景の存在が推測されている。

しかしながら, PBCの家族発症例の報告は非常に少ない。1972年Walkerら⁵⁾がPBCの姉妹例をはじめて報告して以来, PBCに特徴的あるいは矛盾しない肝組織所見が記載されている家族発症例の報告は, 我々が調べ得た限りでは本症例を加え13組であった(表4)。PBCの家族発症例における家族関係は姉妹が6組と最も多く, 次いで母娘が4組, そして兄弟, 父娘, 姉妹と男性1例よりなる同胞例がそれぞれ1組であった。7組の姉妹発症例の中には双生児や6姉妹中4例がPBCに罹患した家系がみられた。PBCの家族発症例の報告には男性が4例と少なかったが, これはPBCが中年以後の女性に好発することを反映しているものと考えられた。そして, 抗ミトコンドリア抗体の記載があるものは全例陽性であった。本姉妹例では家族調査により, 共通のHLA haplotype Aw24, Bw59, Cw1, DR4を有していたと推測された。PBCのHLA抗原についてErcillaら⁶⁾は, スペインではHLA-DRw3の出現頻度が高かったと報告しており, 本邦ではMiyamoriら⁷⁾がPBC患者22例を検索し, HLA A座およびB座では相関がなく, HLA DR2の頻度が有意に高かったと報告している。家族発症例のHLA抗原についてはDR座の検索例は少なく, 傾向は不明であった。また, 我々の調査した家系では, 症例2と同一のHLA抗原を有する弟に血液検査上異常がみられないことより, PBCの発症には遺伝的背景の上に他の病因が関与していることが示唆される。本邦における報告はKatoら⁸⁾の父娘例, 前田ら⁹⁾の母娘例および

表4. 原発性胆汁性肝硬変の家族発症例

No	Author	Relation	Age (yr.)	AMA	HLA-antigens
1	Walker JG (1972)	sisters	75	+	
			73	+	
2	Klatskin G (1972)	sisters	57	+	
			56	+	
3	Chohan MR (1973)	twin	29	+	
		sisters	29	+	
4	Cars O (1975)	mother	70	+	
		daughter	39	+	
5	Bown R (1975)	brothers	#68	+	
			#65	+	
6	Chamuleau RAFM (1975)	sisters	62	+	
			55	+	
7	Salaspuro MP (1976)	sister	55		
		sister	#		
		brother			
8	Fagan E (1976)	mother	#69		
		daughter	43	+	A29, B12/A2, -
9	Douglas JG (1979)	mother	74	+	AW32, A9, B12, B18
		daughter	40	+	
10	Jaup BH (1980)	sisters	66	+	A2, A3, Bw15, Cw3
			62	+	A3, B7, W15, Cw3
			59	+	A2, A3, Bw15, Cw3
			#59		
11	Kato Y (1981)	father	#53		A9, -/A9, B5
		daughter	38	+	A3, B12/A9, B5
12	Maeda T (1985)	mother	61	+	A2, Bw35, Cw3, DR4/A2, Bw61, Cw3, DRw8
		daughter	41	+	A2, Bw61, Cw3, DRw8/Aw24, Bw46, Cw1, DRw8
13	This cases	sisters	#37	+	Aw24, Bw59, Cw1, DR4/A2, Bw39, Cw7, DR2
			#44	+	Aw24, Bw59, Cw1, DR4/-, -, -, -

: Autopsied cases

我々の症例のみであったが、他に肝組織所見の記載のないものとして宮森ら¹⁰⁾の姉妹例がみられた。

症例2では、剖検にて、リンパ性甲状腺炎と甲状腺嚢胞癌を認めたが、PBCではリンパ性甲状腺炎の合併は高率にみられる⁹⁾。しかし、PBCと甲状腺癌の合併はまれで、Viteriら¹¹⁾による乳頭癌の報告のみで嚢胞癌の報告はみられなかった。また、家族発症例に悪性腫瘍の合併はみられなかった。PBCにおける悪性腫瘍の合併についてWolkeら¹²⁾は、PBC患者208例を検索し乳癌の頻度が一般人口に比し高かったが、他の癌では有意差はなかったと報告している。彼らはPBCでみられる免疫異常とsteroid, azathioprineなどの薬物による免疫能の抑制が癌を発生させる可能性を示唆している。症例2ではsteroid, azathioprineの投与はなかったが、T細胞の減少などの免疫異常により甲状腺嚢胞癌が合併した可能性が考えられた。

結 語

リンパ性甲状腺炎と甲状腺嚢胞癌の合併を姉に認めたまれなPBCの姉妹発症例を経験し、HLA抗原、胆汁うっ滞マーカー、免疫グロブリン、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体について家族調査を行なったので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Galbraith RM, et al: High prevalence of seroimmunologic abnormalities in relatives of patients with active chronic hepatitis or pri-

- mary biliary cirrhosis. *New Engl J Med* 209: 63, 1974.
- 2) 佐々木博: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の診断基準. 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, p152.
- 3) Clup KS, et al: Autoimmune association in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 57: 365, 1982.
- 4) 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, 昭和56年度研究報告書, 1983, p160.
- 5) Walker JG, et al: Chronic liver disease and mitochondrial antibodies: A family study. *Brit Med J* 15: 146, 1972.
- 6) Ercilla G, et al: Primary biliary cirrhosis associated with HLA-DRw3. *Tissue Antigen* 14: 449, 1979.
- 7) Miyamori H, et al: HLA antigens in Japanese patients with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Digestion* 26: 213, 1983.
- 8) Kato Y, et al: Familial primary biliary cirrhosis. *Amer J Gastroenterol* 75: 188, 1981.
- 9) 前田 隆, 他: 甲状腺疾患多発家系で認められた原発性胆汁性肝硬変症の母娘発症例の免疫遺伝学的家系調査. *消化器と免疫* 14: 193, 1985.
- 10) 宮森弘年: 原発性胆汁性肝硬変の免疫遺伝学的背景—HLAを中心とする家系調査による検討—. *肝臓* 26: 453, 1985.
- 11) Vitreri A, et al: Extrahepatic malignancy in chronic liver disease: Report of six cases. *Gastroenterology* 71: 1075, 1976.
- 12) Wolke AM, et al: Malignancy in primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Amer J Med* 76: 1075, 1984.