

## シェーグレン症候群による重症の乾性角結膜炎を合併した 原発性胆汁性肝硬変の 2 例

阪本 明子<sup>1)</sup>, 北川 和子<sup>1)</sup>, 藤沢 綾<sup>1)</sup>, 菅井 進<sup>2)</sup>, 正木 康史<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>金沢医科大学眼科学教室, <sup>2)</sup>金沢医科大学血液免疫内科学教室

### 要 約

**目 的**：原発性胆汁性肝硬変(PBC)は肝硬変に至る肝病変の中でも重篤な疾患であり, しばしばシェーグレン症候群に合併する。中年女性に好発し, 抗ミトコンドリア抗体(AMA)の出現を特徴とする。今回, シェーグレン症候群による高度の乾性角結膜炎(KCS)を呈したPBCの2例を経験したので報告する。

**症例 1**：45 歳, 女性。肝機能障害, AMA 陽性によってPBCと診断。抗SSA抗体, 抗SSB抗体ともに陽性であった。口腔内と眼に重症の乾燥症状があり, 高度のKCSと上輪部角結膜炎を生じていた。**症例 2**：57 歳, 女性。甲状腺炎, PBCとシェーグレン症候群を指摘されていた。著明な口腔乾燥があり, 高度のKCSを合併

していた。AMA, 抗SSA抗体, 抗SSB抗体は陽性であった。両症例とも人工涙液, ヒアルロン酸などの点眼薬では改善をみず, 両眼の上下に涙点焼灼を施行し, これが著効した。

**結 論**：PBCは重症KCSを発症することがあり, 今後注目すべき疾患と考える。(日眼会誌 107: 219-225, 2003)

**キーワード**：原発性胆汁性肝硬変, シェーグレン症候群, 乾性角結膜炎, 涙点焼灼, 抗ミトコンドリア抗体

## Two Cases of Primary Biliary Cirrhosis Accompanied with Severe Keratoconjunctivitis Sicca Due to Sjögren Syndrome

Akiko Sakamoto<sup>1)</sup>, Kazuko Kitagawa<sup>1)</sup>, Aya Fujisawa<sup>1)</sup>, Susumu Sugai<sup>2)</sup> and Yasushi Masaki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

<sup>2)</sup>Division of Hematology & Immunology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University

### Abstract

**Background** : Primary biliary cirrhosis (PBC) is occasionally associated with Sjögren syndrome and results in liver cirrhosis. It occurs particularly in women, middle-aged or older, and is characterized by the presence of anti-mitochondrial antibody (AMA). We diagnosed PBC in 2 patients with severe keratoconjunctivitis sicca (KCS).

**Case 1** : A 45-year-old woman was diagnosed with PBC. A test for the presence of AMA was positive and liver dysfunction was detected. Tests for the presence of anti-SSA antibody and anti-SSB antibody were also positive. Signs of severe sicca syndrome observed in the oral cavity and in the eyes were compatible with signs of Sjögren syndrome. Furthermore, superior limbic keratoconjunctivitis was also observed.

**Case 2** : A 57-year-old woman was diagnosed with PBC and Sjögren syndrome. She also had thyroiditis and severe KCS. Tests for the presence of AMA, anti-SSA antibody, and anti-SSB antibody were positive.

In both cases, eye drops were not effective as a treatment for the KCS, but lacrimal punctal occlusion with cauterization was effective.

**Conclusion** : PBC should be looked on as a disease that may possibly promote severe KCS.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 107 : 219-225, 2003)

**Key words** : PBC, Sjögren syndrome, KCS, Lacrimal punctum cauterization, Anti-mitochondrial antibody.

別刷請求先：920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学眼科学教室 阪本 明子  
(平成13年12月27日受付, 平成14年9月24日改訂受理)

Reprint requests to: Akiko Sakamoto, M. D. Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan

(Received December 27, 2001 and accepted in revised form September 24, 2002)

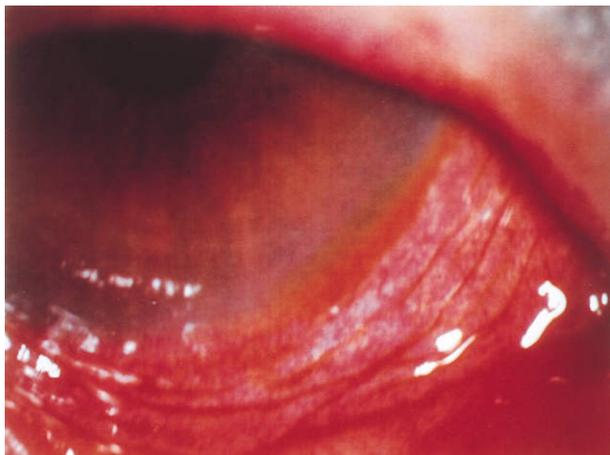


図1 症例1 左眼角膜。  
ローズベンガル染色像。スコア 6/9

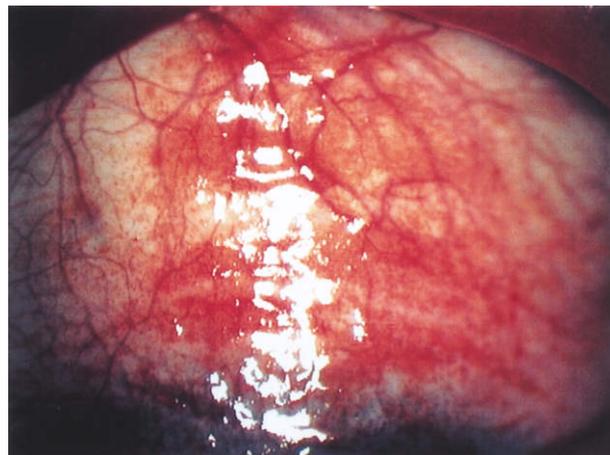


図2 症例1 左眼上方輪部結膜。  
著明な充血とローズベンガル染色像。

## I 緒言

シェーグレン症候群は涙腺、唾液腺を障害する自己免疫性疾患であり、時に肝、腎、甲状腺など広く諸臓器に病変が及ぶこともある。肝障害については脂肪肝、非特異性反応性肝炎、慢性持続性肝炎、原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: 以下, PBC)など多彩な病変の報告<sup>1)</sup>がみられる。PBCは中年以降の女性に好発し、白人に多く、我が国では稀とされていたが、検査法の普及により次第に報告が増えている疾患である。その中でも肝機能障害に特有の黄疸や皮膚掻痒感を欠く無症候性PBCが70%を占めるといわれている<sup>2)</sup>。PBCは小葉間胆管の非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis: 以下, CNSDC)による胆管の破壊に始まり、慢性肝内胆汁うっ滞を来し、それによる二次的な肝細胞障害により最終的に肝硬変に至る疾患である。その病因には免疫学的機序が重視されている。また、血液免疫学的検査で抗ミトコンドリア抗体(anti-mitochondrial antibody: 以下, AMA)陽性と、胆道系酵素やIgMなどが高値を示す特徴もある。今回、著者らは長期に経過観察可能であったPBCに高度な乾性角結膜炎(keratoconjunctivitis sicca: 以下, KCS)を有するシェーグレン症候群を合併した2例を経験したので報告する。

## II 症例

### 1. 症例1

患者: 45歳, 女性。

主訴: 眼, 口腔内乾燥感。

初診日: 1994年3月15日。

現病歴: 生来健康であったが39歳時健康診断で肝機能障害を指摘され, 1994年1月4日に当院内科を受診した。その時点で, 皮膚掻痒感, 関節の痛み, 変形, 朝のこわばり, レイノー現象や乾燥症状はないが, 検査結

果から無症候性PBCと診断されウルソデオキシコール酸投与を受け外来通院していた。その後, 徐々に乾燥症状出現してきたため, 同年3月15日当科を紹介された。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

初診時所見: 視力は右眼0.1(1.2×-3.0 D<cyl-0.25 D Axis 140°), 左眼0.3(1.2×-1.5 D<cyl-1.5 D Axis 170°), 眼圧は右眼12 mmHg, 左眼13 mmHg, 眼位は正位, 眼球運動は正常であった。眼所見: メニスカスの著しい低下, 涙液膜破壊時間は左右眼とも3秒, ローズベンガルスコアは右眼7/9, 左眼6/9(図1), フルオレセインスコアは右眼2/3, 左眼1/3<sup>3)</sup>であった。シルマ試験第1法変法は右眼3 mm, 左眼5 mm, 鼻刺激シルマ試験<sup>4)</sup>は右眼3 mm, 左眼1 mm(右側刺激)であった。左眼には糸状角膜炎もみられた。その他の所見としては, 両眼の上眼瞼結膜に浮腫を伴った強い充血と多数の乳頭増殖, 上方輪部角結膜の著明なフルオレセイン染色と充血, 浮腫が存在しており, 上輪部角結膜炎(superior limbic keratoconjunctivitis: 以下, SLK)の合併が考えられた(図2)。前房内に炎症所見はなく, 中間透光体, 眼底については両眼ともに異常はなかった。

血液学的所見: aspartate aminotransferase(AST) 28 IU/l, alanine aminotransferase(ALT) 48(正常値4~37)IU/l,  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase( $\gamma$ -GTP)18 IU/l, alkaline phosphatase(ALP)142 IU/l, leucine aminopeptidase(LAP)122 IU/l, total bilirubin(T-Bil) 0.6 mg/dl, total cholesterol(T-cho) 162 mg/dl, IgM 430(正常値82~267)mg/dl, erythrocytes sedimentation rate(ESR)4 mm(1 hr), rheumatoid factor(RF)34(正常値10以下)IU/ml, rheumatoid arthritis hemagglutination(RAHA)160(正常値40未満)倍, LE cell(+)(正常陰性), antinuclear antibody(ANA)320(正常値20未満)倍(speckled), Hbs-Ag(-), HcV-Ab(-), AMA 40(正常値10未満)倍, 抗SSA抗体167(正常値20以下)IU/ml, 抗SSB抗体89(正常値20以下)IU/ml。

表 1 原発性胆汁性肝硬変の病期分類(Scheuer)

病 期
I 期 絢爛たる胆管障害 門脈域の著明な炎症細胞浸潤と胆管破壊を認める。 慢性非化膿性破壊性胆管炎(CNSDC)の像を認める。
II 期 細胆管増生期 門脈域の著明な拡大と細胆管の増生。 piecemeal necrosis を認める。
III 期 瘢痕機 門脈域から肝実質へ及ぶ線維性隔壁を認める。胆管の消失。
IV 期 肝硬変期

文献 5 より引用し一部変更



図 3 症例 1 唾液腺・耳下腺造影所見。腺全体に散在する顆粒状陰影がみられた。

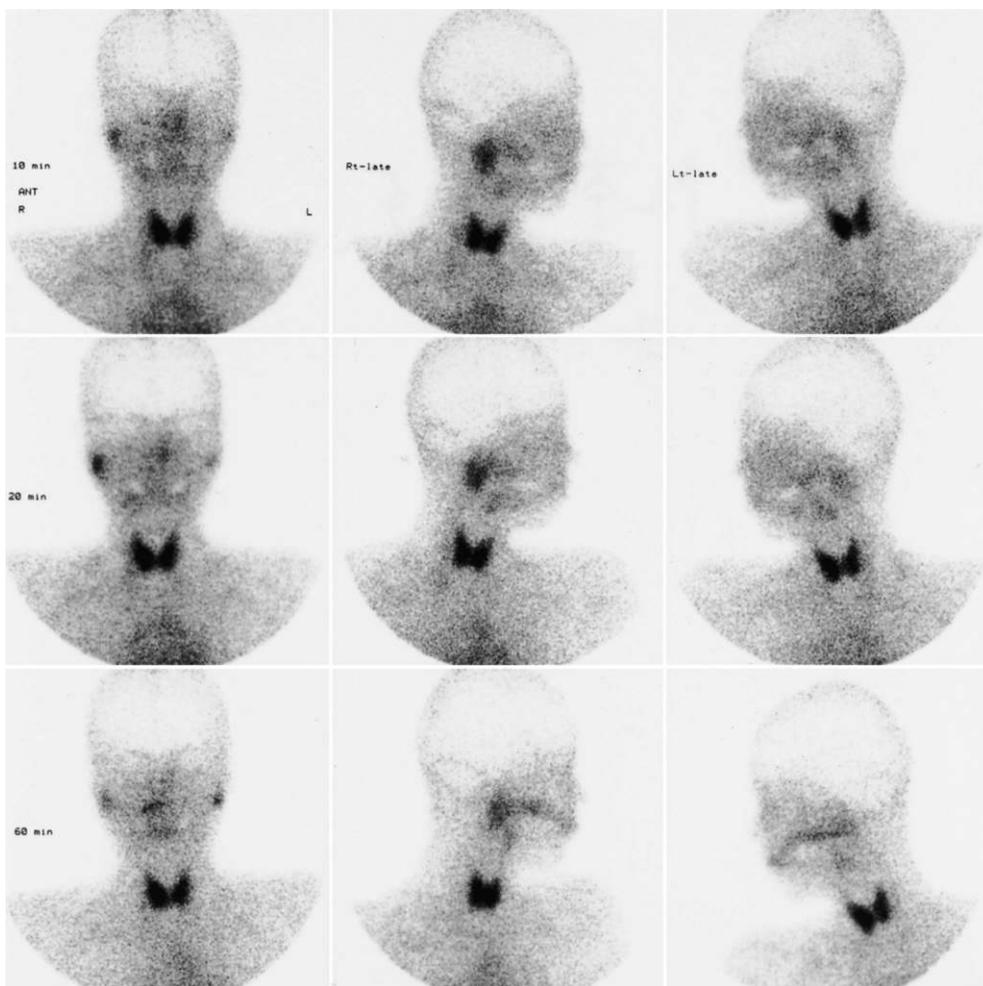


図 4 症例 1 唾液腺シンチグラフィ所見。

60 分でアイソトープの口腔内排泄は少ないが、耳下腺、顎下腺にアイソトープの集積がみられる。

肝生検：Scheurer I 期(CNSDC を認める)の変化をみた(表 1)<sup>5)</sup>。

唾液腺所見：ガム試験 7 ml/10 分(正常値 10 ml 以上/10 分)、サクソン試験 0.97 g/2 分(正常値 2.0 g 以上/2 分)、耳下腺、唾液腺造影では顆粒状陰影(図 3)<sup>6)</sup>があ

り、唾液腺シンチグラムで grade 2.5(図 4)<sup>6)</sup>、magnetic resonance imaging で涙腺、耳下腺の萎縮像がみられた。また、口唇小唾液腺生検で 4 mm<sup>2</sup>当たり 1.4 focus のリンパ球の浸潤があった。

以上のことから、シェーグレン症候群については表 3

表 2 原発性胆汁性肝硬変診断基準

## 1. 概念

中年以降の女性に好発し、皮膚搔痒感で初発することが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増し、多くは門脈圧亢進症状を来す。なお、皮膚搔痒感、黄疸など肝障害に基づく自覚症状を欠く場合があり、無症候性(asymptomatic)PBC と呼び、無症候のまま数年以上経過する場合がある。

## 2. 機能検査所見

黄疸の有無にかかわらず、血沈の促進、血清中の胆道系酵素(ALP など)、総コレステロール、IgM の中等度以上の上昇を認める。抗糸粒体抗体(AMA)は高頻度に陽性で、高力価を示す。

## 3. 組織学的所見

初期肝組織では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis, CNSDC)の所見を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。

## 4. 合併症

高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。Sjögren 症候群、リウマチ性関節炎、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。

## 5. 鑑別

慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞、若年性小葉間胆管形成不全症など。

[診断]: 次のいずれか1つに該当するのを PBC と診断する。

- 1) 組織学的に CNSDC を認めるもの。
- 2) AMA が陽性で、組織学的には CNSDC の所見を認めないが、PBC に矛盾しない(compatible)組織像を示すもの。
- 3) 組織学的観察の機会はないが、AMA が陽性で、しかも臨床像、および経過から PBC と考えられるもの。

PBC: 原発性胆汁性肝硬変 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班, 1992・文献8より引用

表 3 厚生省基準(1977)

## (確実例)

原因不明の乾燥症状があり

1. 原因不明の乾燥性角結膜炎を認めること(注-1)
2. 涙腺または唾液腺組織に特徴的な異常所見(注-2)を認めること
3. 唾液腺管造影に特異的な異常所見(注-3)を認めること

以上3項目のうち、1項目以上が認められた場合

## (疑い例)

原因不明の乾燥症状があり

1. 原因不明の乾燥性角結膜炎が疑われること(注-4)
2. 唾液腺分泌機能低下(ガム試験が10分間に10ml以下)を認めること
3. 反復性または慢性に経過し、他に原因を求め得ない唾液腺腫脹

以上3項目のうち1項目以上が認められた場合

## &lt;注釈&gt;

注-1: ローゼンガル試験(+++)以上で、かつ Schirmer 試験 10 ml 以下、または蛍光色素試験(+)を認めること

注-2: 小葉内導管周囲に50個以上の単核細胞の浸潤が同一小葉内に少なくとも1か所以上認められること

注-3: 直径1mm以上の大小不同の点状・斑状陰影が腺内にびまん性に認められること

注-4: ローゼンガル試験(+)で、かつ Schirmer 試験 10 mm 以下、または蛍光色素試験(+)を認めること

文献7より引用

に示した厚生省診断基準(1977年8月改訂)<sup>7)</sup>の確実例3項目すべてを満たし確定された。

治療と経過: 内科的治療はウルソデオキシコール酸、副腎皮質ステロイドの内服中であり、肝障害の増悪はみられていない。KCS に対しては人工涙液マイティア1日6回点眼、コンドロイチン硫酸ナトリウム1日6回点眼で治療されていたが改善がみられず、また、アレルギー性結膜炎の合併もみため、抗アレルギー薬点眼も使用し約2年間治療されていた。改善がみられなかったため、1998年11月11日に涙点プラグ挿入術を両眼上

涙点に施行したが、左眼は約1か月で脱落したため、上下涙点に焼灼を施行した。1回では完全閉鎖を得られず、3か月後に追加焼灼を施行した。その後患者の自覚症状は改善し、また、メニスカス高の増加、角結膜所見についてもローゼンガルスコア右眼5/9、左眼5/9、フルオレセインスコア右眼0/3、左眼1/3と改善をみている。

## 2. 症例2

患者: 57歳、女性。

主訴: 眼、口腔内乾燥感。

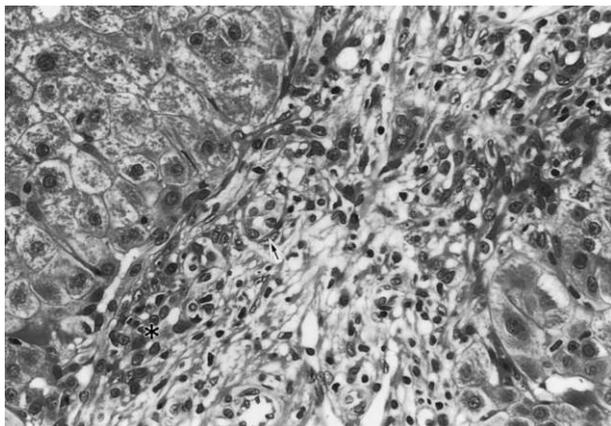


図 5 症例 2 肝生検所見.

細胆管の破壊(\*), 偽胆管(矢印)がみられる.  
ヘマトキシリン・エオジン染色(HE)×200

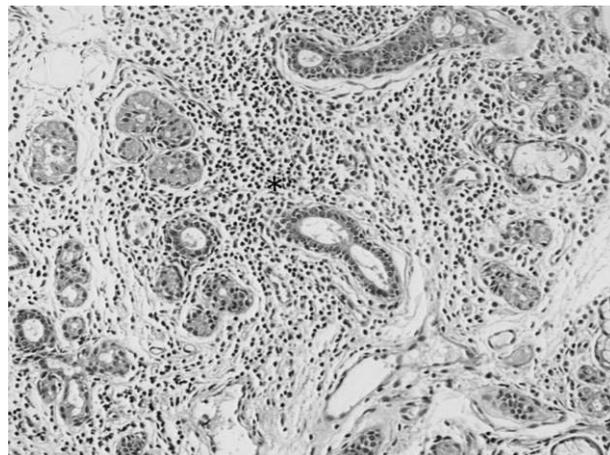


図 6 症例 2 口唇小唾液腺生検所見.

導管周囲に著明なリンパ球浸潤(\*)と, 軽度の線維化を  
みた. Focus score は 9.7 であった. HE×400

初診日: 1987 年 4 月 1 日.

現病歴: 10 年以上前から甲状腺炎, 肝機能障害に対し加療されていた. 50 歳時から時々球結膜の充血があり, 54 歳頃から眼, 口腔内乾燥感が出現し近医でシェーグレン症候群と診断され対症療法を受けていた. 口腔内乾燥が悪化したため当院血液免疫内科での精査を勧められ, その際の眼科的検索のため 1987 年 4 月 1 日紹介となる.

既往歴: 特記すべきことなし.

家族歴: 特記すべきことなし.

初診時所見: 視力は右眼 0.3(1.0×+1.0 D), 左眼 0.3(1.0×+1.0 D+cyl+0.5 D Axis 100°), 眼圧は右眼 12 mmHg, 左眼 13 mmHg, 眼位は正位, 眼球運動は正常であった. 眼所見: ローゼンガルスコアは左右眼とも 8/9, フルオレセインスコアは左右眼とも 2/3, シルマ試験第 1 法変法は右眼 0 mm, 左眼 3 mm であり, 症例 1 よりも重篤な KCS が存在した. 前房内に炎症所見はなく, 中間透光体, 眼底は両眼ともに異常はなかった.

血液学的所見: AST 50(正常値 11~34)IU/l, ALT 40(正常値 4~37)IU/l,  $\gamma$ -GTP 13 IU/l, ALP 505(正常値 95~278)IU/l, LAP 505(正常値 75~167)IU/l, T-Bil 1.2 mg/dl, T-cho 313(正常値 136~200)mg/dl, IgM 137 mg/dl, ESR 34 mm(1 hr)(正常値 3~11 mm), RF 10(正常値 10 以下)IU/ml, RAPA 40 倍以下, Hbs-Ag(-), HcV-Ab(-), AMA 80(正常値 10 未満)倍, 抗 SSA 抗体 60(正常値 20 以下)IU/ml, 抗 SSB 抗体 90(正常値 20 以下)IU/ml, ANA 320(正常値 20 未満)倍(speckled, nucleolar), 5120(正常値 20 未満)倍(細胞質染色型).

肝生検: 肝は針生検であったためか明らかな CNSDC はなかったが, 肝実質壊死部分の散在や, 細胆管の消

失, 偽胆管や変形総胆管がみられ, 表 1 の Scheuer III 期(瘢痕期)<sup>5)</sup>に相当する変化と思われ, これらの所見は細胆管の破壊性病変を特徴とする PBC の所見に矛盾せず, また, AMA 陽性から表 3 に示した診断基準<sup>6)</sup>の 2)に相当し PBC と診断された(図 5).

唾液腺所見: ガム試験 4 ml/10 分(正常値 10 ml 以上/10 分), サクソン試験 0.35 g/2 分(正常値 2.0 g 以上/2 分), 唾液腺造影では嚢胞状拡張(stage 2 に相当), 唾液腺シンチグラムでは 60 分でも口腔内排泄はなく, grade 3 の変化があった<sup>6)</sup>. 口唇小唾液腺生検で 4 mm<sup>2</sup>当たり 4.7 focus と著明なリンパ球浸潤および線維化をみた(図 6)<sup>6)</sup>.

以上のことから, シェーグレン症候群については症例 1 同様, 厚生省診断基準(1977 年 8 月改訂)<sup>7)</sup>確実例 3 項目すべてを満たし確定された.

治療と経過: 内科的にはウルソデオキシコール酸, 副腎皮質ステロイド内服治療を継続している. KCS に対しては, コンドロイチン硫酸ナトリウム点眼, FAD 点眼・眼軟膏, 人工涙液マイティア点眼, ヒアルロン酸点眼などで長期にわたって治療されていたが, これらの局所療法では角膜潰瘍の出現など, 改善はみられなかった. 重症な KCS であったため, 涙点プラグは施行せず両眼上涙点を焼灼した. その後, 潰瘍は治癒するもローゼンガル染色検査は左右眼とも 7/9, フルオレセイン染色検査は左右眼とも 2/3 程度の角結膜染色が残存したため, 半年後に両眼下涙点へ rod を挿入した. 挿入後 4, 5 日間は自覚症状の改善をみたが再度症状が出現し, 追加焼灼を数回施行し, メニスカス高の増加とともにローゼンガル染色検査は右眼 3/9, 左眼 7/9, フルオレセイン染色検査は左右眼とも 1/3, シルマ試験第 1 法変法は右眼 6 mm, 左眼 4 mm と改善している.

表 4 シェーグレン症候群の改訂診断基準(1999)

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) 口唇腺組織で4 mm <sup>2</sup> あたり1 focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
B) 涙腺組織で4 mm <sup>2</sup> あたり1 focus(導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤)以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) 唾液腺造影でStage I(直径1 mm未満の小点状陰影)以上の異常所見
B) 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10 ml以下またはサクソテストにて2分間で2 g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) シャーマー試験で5分間に5 mm以下で、かつローズベンガル試験(van Bijsterveldスコア)で3以上
B) シャーマー試験で5分間に5 mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
A) 抗SS-A抗体陽性
B) 抗SS-B抗体陽性
＜確定診断基準＞
上の4項目のうち、いずれかの2項目以上に該当すればシェーグレン症候群と確定診断する。

文献22より引用

### III 考 按

PBCの病因については未だ不明であり、外分泌腺上皮細胞の障害説<sup>9)10)</sup>、ウイルス感染説<sup>11)</sup>など様々である。PBCとシェーグレン症候群の合併例での重症KCSについての報告は、今回著者らの検索した範囲内ではないが、検査法の普及により稀といわれていたPBCの報告が増え、合併例自体の報告は増加傾向にある。PBCにおけるシェーグレン症候群の合併率は、Goldingら<sup>12)</sup>は72%、Uddenfeldら<sup>13)</sup>は73%、Alarconら<sup>14)</sup>は100%といずれも極めて高率である。一方、シェーグレン症候群におけるPBCの合併率については、Lindgrenら<sup>15)</sup>は8.9%、Skopouliら<sup>16)</sup>は3%とわずかである。我が国においても同様の結果であり、前者について井上ら<sup>17)</sup>は17%、高木ら<sup>1)</sup>は33%、後者について古谷ら<sup>18)</sup>は4.7%、土肥ら<sup>19)</sup>は3.1%と両者間で差がみられる。この頻度の違いは肝生検が未施行であるために見逃されている無症候性PBCが存在することによると考えられている<sup>1)20)</sup>。

現在までにPBCとSLKの合併例の報告についても、著者らの検索した範囲ではない。今回の症例1ではSLKを合併していた。涙点閉鎖によるSLKの改善はみられたが完治はせず、これにはSLK自体が治癒しにくい疾患であることが関連していると思われた。SLKの原因は未だ不明であり、ウイルス説、自己免疫疾患説、機械的ストレス説など、さまざまなものが現在までに考えられているが<sup>21)</sup>、PBCも原因疾患の一つとして考慮すべきである。

今回著者らが経験した2例は、シェーグレン症候群の診断当時は古い厚生省の診断基準であったが、現在の新しい診断基準<sup>22)</sup>(表4)においても診断可能である。球結膜のローズベンガル染色所見は、重篤なKCSを合併したシェーグレン症候群患者の所見に一致するものであった。涙点閉鎖を施行しても球結膜染色所見の改善は軽度

であり、病態の根本が単なる涙液の減少のみではなく、眼表面局所での炎症などの関与によると考えられる。

PBCを伴うシェーグレン症候群による重篤なKCSの詳細な経過報告は今までにない。厚生省の診断基準に従うと、唾液腺所見単独でシェーグレン症候群の診断が可能であり、また、シェーグレン症候群と診断された症例の約半数ではKCSは軽度かみられないという結果が得られている<sup>23)</sup>ことから、これは、現在までにPBCとシェーグレン症候群の合併例の報告はあるが、本症例のような重症なKCSについての詳細な記載がなかった理由の一つと考える。

PBCに合併するシェーグレン症候群の大部分は、乾燥症状が軽く、唾液腺の病理所見も軽度であり、抗SSA抗体、SSB抗体の出現頻度も低いという報告<sup>24)</sup>もあるが、本症例のように両抗体陽性例でより重篤なKCSを発症しやすい病態にしている可能性も推定され、我々眼科医にとってPBCは臨床上経験する機会が少ない疾患であるが、今後はPBCにおける眼表面の病態に関して積極的に検索していく必要があると考える。

### 文 献

- 1) 高木 徹, 粕川禮司: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の合併症. 日本臨床 52: 251-255, 1994.
- 2) 井上恭一: 原発性胆汁性肝硬変の病態・診療における進歩. 最新医学 52: 196-207, 1997.
- 3) van Bijsterveld, OP: Diagnostic test in the sicca syndrome. Arch Ophthalmol 82: 10-14, 1969.
- 4) Tsubota K: The importance of nasal stimulation in Schirmer test. Am J Ophthalmol 111: 106-108, 1991.
- 5) 奥野忠雄: 臨床医のための肝生検組織の読み方. ライフ・サイエンス, 東京, 56-64, 1994.
- 6) 秋谷久美子, 小野田登, 東條 毅: シェーグレン症候群口唇小唾液腺生検(Lip biopsy)と組織分類.

- 日本臨床 53 : 2360—23632, 1995.
- 7) 大藤 眞 : 昭和 52 年度研究報告総括. 厚生省特定疾患シェーグレン病調査研究班昭和 52 年度研究業績, 3—6, 1978.
  - 8) 西岡幹夫, 中井誠二 : II. 原発性胆汁性肝硬変 3. 診断基準と重症度. 日内会誌 88 : 610, 1999.
  - 9) Epstein O, Thomas HC, Sherlock S : Primary biliary cirrhosis is a dry gland syndrome with features of chronic graft-versus-host disease. *Lancet* 31 : 1(8179) : 1166—1168, 1980.
  - 10) 佐川 昭, 谷村一秀 : 原発性胆汁性肝硬変と Sjögren 症候群. *医学のあゆみ* 173 : 28—31, 1995.
  - 11) Saito I, Servenius B, Compton T, Fox R : Detection of epstein-barr virus DNA by polymerase chain reaction in blood and tissue biopsies from patients with Sjögren's syndrome. *J Exp Med* 169 : 2191—2198, 1989.
  - 12) Golding PL, Bown R, Mason AMS, Taylor E : Sicca complex in liver disease. *Br Med J* 4 : 340—342, 1970.
  - 13) Uddenfeld P, Danielsson A, Forssell A, Holm M, Ostberg Y : Features of Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *J Intern Med* 230 : 443—448, 1991.
  - 14) Alarcon SD, Diaz JE, Fishbein E : Features of Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 79 : 31—36, 1973.
  - 15) Lindgren S, Manthorpe R, Eriksson S : Autoimmune liver disease in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatology* 20 : 354—358, 1994.
  - 16) Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM : Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *B J Rheum* 33 : 745—748, 1994.
  - 17) 井上恭一, 廣原淳子, 仲野俊成, 佐々木博, 樋口清博, 康山俊学, 他 : 原発性胆汁性肝硬変(PBC) 全国調査集計結果(第 14 報). 厚生省特定疾患難治性肝炎研究班 原発性胆汁性肝硬変分科会, 平成 5 年度報告書, 134—142, 1993.
  - 18) 古谷武文, 立石睦人, 西成田 真, 柏崎禎夫 : シェーグレン症候群に合併する原発性胆汁性肝硬変. *日本臨床* 53 : 178—181, 1995.
  - 19) 土肥和紘, 梅村康義, 藤本 隆, 石川兵衛, 辻井正, 杉岡五郎, 他 : シェーグレン症候群における肝病変. *日本臨床免疫学会雑誌* 15 : 370—377, 1992.
  - 20) 佐渡友美, 長谷川洋一, 坂井秀彰, 竹原和彦, 早川幸紀 : 原発性胆汁性肝硬変を合併したシェーグレン症候群の 1 症例. *皮膚臨床* 40 : 747—749, 1998.
  - 21) 檀上幸孝, 濱野 孝 : シェーグレン症候群の上輪部角結膜炎. *眼科* 36 : 577—581, 1994.
  - 22) 藤林孝司, 菅井 進, 宮坂信之, 東條 毅, 宮脇昌二, 市川幸延, 坪田一男 : シェーグレン症候群診断基準. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班平成 10 年度研究報告書 : 135—138, 1999.
  - 23) 北川和子, 甲田倫子, 菅井 進, 小川淑美 : 原発性シェーグレン症候群の角結膜障害と唾液腺障害, 自己抗体との関連. *臨眼* 51 : 1913—1917, 1997
  - 24) Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF, et al : Sjögren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 11 : 730—734, 1990.
-