

原 著

肝疾患における血中  $\alpha$ -Fetoprotein の  
臨床的意義に関する研究

古田 精市 赤羽 賢浩 大森 晶彦  
長田 敦夫 月岡 寿一郎 高橋 俊博  
清沢 研道 小池 ゆり子 小田 正幸

信州大学医学部第二内科学教室

花 岡 脩 三	長野赤十字病院内科
千 葉 恭	飯田病院内科
高 山 秀 夫	諏訪赤十字病院内科
一 条 正 芳	辰野町立病院内科
市 川 澄 夫	県立須坂病院内科
小 口 源 一 郎	県立木曽病院
相 沢 正 樹	相沢病院

CLINICAL STUDIES ON SERUM  $\alpha$ -FETOPROTEIN  
IN LIVER DISEASES

Seiichi FURUTA, Yoshihiro AKAHANE, Akihiko ÔMORI,  
Atsuo NAGATA, Juichiro TSUKIOKA, Toshihiro TAKAHASHI,  
Kendo KIYOSAWA, Yuriko KOIKE and Masayuki ODA

Dep. Int. Med., Faculty of Med., Shinshu Univ.

Shuzo HANAOKA	Nagano Red-Cross Hospt.
Kyo CHIBA	Iida Hospt.
Hideo TAKAYAMA	Suwa Red-Cross Hospt.
Masayoshi ICHIJO	Tatsuno City Hospt.
Sumio ICHIKAWA	Prefectural Suzaka Hospt.
Genichiro OGUCHI	Prefectural Kiso Hospt.
Masaki AIZAWA	Aizawa Hospt.

Key words:  $\alpha$ -フェトプロテイン ( $\alpha$ -Fetoprotein), ラジオ・イムノアッセイ (radioimmunoassay),  
原発性肝癌 (primary hepatoma), 肝炎 (hepatitis), オーストラリア抗原 (Australia  
antigen)

はじめに

肝疾患の病態の解明ならびに診断法として最近注目  
されているものにオーストラリア抗原 (以下 Au 抗

原) と,  $\alpha$ -Fetoprotein (以下  $\alpha$ -FP) がある。

Au 抗原は Blumberg ら<sup>1)</sup> によって発見され,  
Prince<sup>2)</sup>, 大河内ら<sup>3)</sup> により血清肝炎の発症と密接な

関係にあることが報告されて以来、最近では肝炎の慢性化、肝硬変、肝癌発生における役割についても多くの研究が行なわれ、著者ら<sup>4)</sup>も慢性肝炎、肝硬変症の病因に Au 抗原が重要な役割を果たしていることを示唆する成績を報告してきた。

$\alpha$ -FP については Abelev<sup>5)</sup>により広範な研究が行なわれ、今日原発性肝癌の診断にとって欠くことのできないものとなっている。

しかしながら各種肝疾患における血中の Au 抗原、 $\alpha$ -FP の検出頻度については測定方法や地理病理学的差異等により報告者によってそれぞれかなりの相異がみられている。また  $\alpha$ -FP については、従来行われてきた Micro-Ouchterlony 法（以下 MO 法）、Single radial immunodiffusion 法（以下 SRID 法）あるいは immunoelectroosmophoresis 法（以下 IEOP 法）等の方法によっては原発性肝癌以外の症例ではほとんど検出されえなかった微量の血中  $\alpha$ -FP が、最近、より鋭敏な radioimmunoassay 法（以下 RI 法）が用いられるようになり肝癌以外の各種肝疾患においてもかなりの頻度に血中  $\alpha$ -FP が検出されるようになり、 $\alpha$ -FP 産生の病態に関して多くの議論が行なわれるようになった。

今回著者らは原発性肝癌例を中心として、各種の肝疾患について RI 法による血中  $\alpha$ -FP の測定を行ない、かつ同時に Au 抗原、同抗体を immunoadherence hemagglutination 法（以下 IA 法）、passive hemagglutination 法（以下 PHA 法）によってそれぞれ測定し、それらの臨床的意義について検討を加えたのでその成績を報告する。

#### 対象ならびに方法

対象は信州大学第二内科および著者らの関連病院において、腹腔鏡ならびに肝生検、一部の例では剖検によって組織学的に診断を確定しえた各種肝疾患 132 例および健康成人 10 例、計 142 例である。肝疾患の内訳は、急性肝炎 30 例（うちウイルス性 28 例、薬剤起因性 2 例）、慢性肝炎 25 例（活動型 16 例、非活動型 9 例）、肝硬変 38 例、原発性肝癌 23 例、その他の肝疾患 18 例である。健康成人としては当教室の医師ならびに看護婦で既往歴および肝機能検査成績より肝疾患のみとめられない 10 人について行なった。（男 5 人、女 5 人）

血中  $\alpha$ -FP の RI 法はダイナボット社製の  $\alpha$ -FP radioimmunoassay kit ( $\alpha$ -Feto-125) を用いて 2 抗体法によって行なった。この場合、石井<sup>6)</sup>の報告によ

れば、馬血清添加標準曲線と  $\alpha$ -FP 非含有のヒト血清添加標準曲線と比べると、 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{ml}$  辺りに reserve point を認め、 $15.6 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の測定値は信頼性が乏しいという。著者らが健康成人 10 例について測定した値はいずれも  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下であったが、上述石井の報告を参考にしてここでは  $20 \mu\text{g}/\text{ml}$  以下の値を陰性とした。また一部の肝癌例について IEOP 法による  $\alpha$ -FP の検索も併せて行なった。その方法としては、ペロナール緩衝液 (pH 8.5,  $u=0.05$ ) による 0.9% アガロース、10% 寒天の等量混合液により厚さ  $1.2 \text{ mm}$  の平板を作り、 $7 \text{ mm}$  の間隔で直径  $3 \text{ mm}$  の孔を対に作製し、陽極側に抗  $\alpha$ -FP 血清を、陰極側に基準  $\alpha$ -FP および被検血清を入れ、平板  $1 \text{ cm}$  につき平均  $3 \sim 4 \text{ mV}$  の定電流で約 40 分泳動した。

抗  $\alpha$ -FP 血清および基準  $\alpha$ -FP は市販のミドリ十字社製のものをを用いた。本法は MO 法に比べて 3~40 倍の検出感度があり、その検出限界は  $2 \sim 5 \mu\text{g}/\text{ml}$  とされている<sup>7)</sup>。

血中 Au 抗原、同抗体については血中  $\alpha$ -FP の測定に用いた同一の血清について Au 抗原を IA 法<sup>8)</sup>、Au 抗体を PHA 法<sup>9)</sup>によりそれぞれ測定し、また一部の症例においては肝組織中の Au 抗原を著者ら<sup>4)</sup>がすでに報告した蛍光抗体直接法によって検索した。

#### 成 績

急性肝炎における血中  $\alpha$ -FP：図 1 に示したごとく、急性肝炎をその発症よりの時期と無関係に測定した 30 例については陽性 15 例、陰性 15 例で陽性率は 50% であった。一方発症後の比較的早期より血中  $\alpha$ -FP の測定を行ないその経過を観察しえた 13 例についてみると、図 2 に示したごとく、7 例は初期に陽性を示し、その他の 6 例中でも 4 例では経過中のある時点で陽性を示した。すなわち 13 例中全経過中陰性例は 2 例にすぎず、急性肝炎例では先の病期と無関係に測定した場合の陽性率 50% よりはるかに高率であることが示唆された。しかしこれら急性肝炎例にみられた血中  $\alpha$ -FP 量は急性肝炎で死亡した 1 例で  $380 \mu\text{g}/\text{ml}$  と比較的高い値を示した他は、せいぜい  $100 \mu\text{g}/\text{ml}$  前後までで、後述の原発性肝癌例におけるごとき著しい高値を示した例はみられなかった。つぎに血中  $\alpha$ -FP と急性肝炎の予後との関係については、定型的な経過を示した予後良好な症例においては血中  $\alpha$ -FP は 8 週以内に陰性化するのに対して、S-GOT、S-GPT 値が動揺あるいは持続的に長期間異常値を示している症例におい

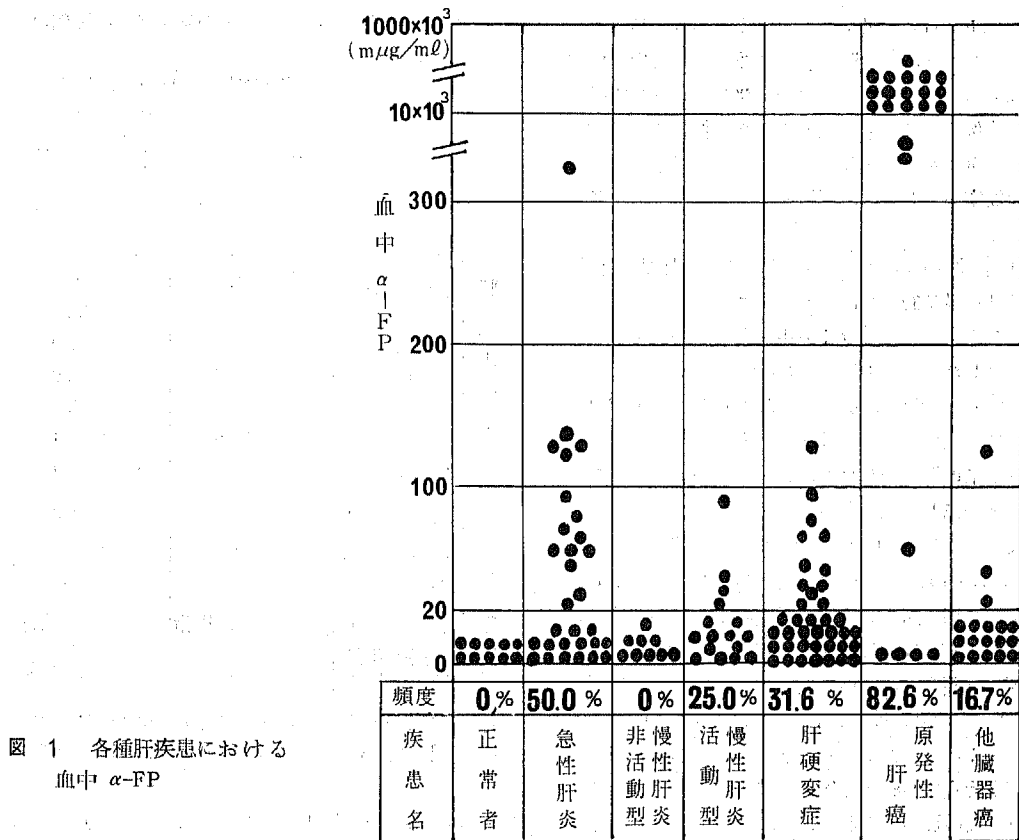


図 1 各種肝疾患における血中  $\alpha$ -FP

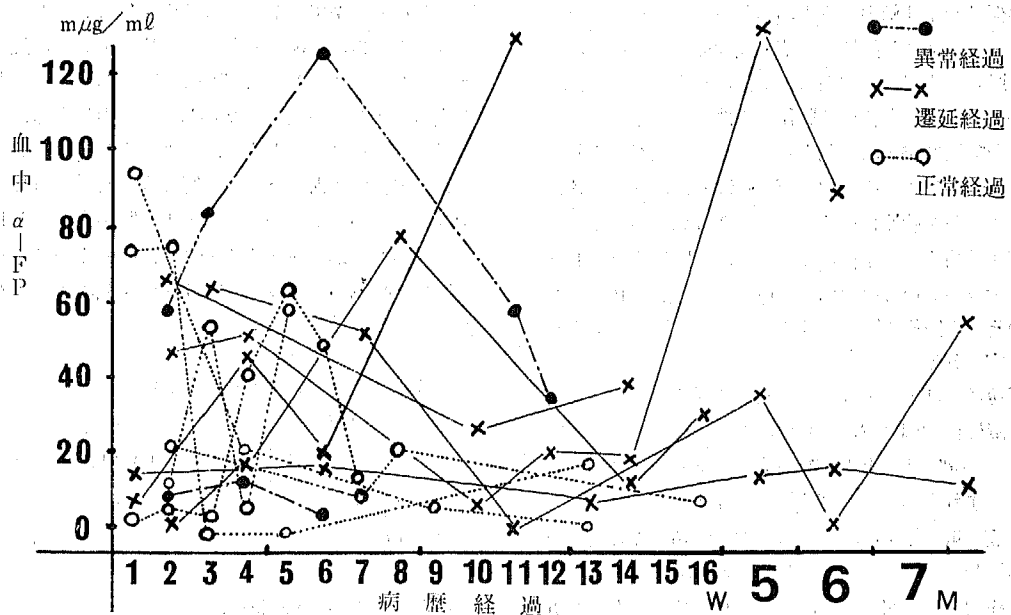


図 2 急性肝炎例の血中  $\alpha$ -FP の経過

では血中  $\alpha$ -FP 値も変動を示している例が多い傾向がみとめられた。また急性肝炎および亜急性肝炎の6例については3例が陽性(32, 120, 380  $m\mu g/ml$ )で、これらの症例はいずれも死亡しており、他の3例は陰性でうち2例が死亡、1例は生存しており目下外来にて経過を観察中であるが、肝機能検査成績は全く正常化している。

慢性肝炎、肝硬変における血中  $\alpha$ -FP: 慢性肝炎例については組織学的所見により活動型、非活動型に分類し、それぞれの群における血中  $\alpha$ -FP についてみると図1に示したごとく非活動型の症例9例中全例が20  $m\mu g/ml$  以下で陰性であった。これに対して活動型例においては、16例中4例(25%)が陽性で、このうちの2例は小葉改築傾向を示し、肝硬変への移行が示唆される病変の激しい例であった。

肝硬変例では38例中12例(31.5%)が陽性を示した。これらのうち100  $m\mu g/ml$  前後のやゝ高値を示した症例では頻りに測定しその経過を観察したが後述の1例を除きそれらの値に大きな変動はみられなかった。つぎに肝硬変例において血中  $\alpha$ -FP 陽性例と陰性例とについて、臨床的、病理組織学的所見を比較してみると、表1に示したごとくである。すなわち血中の  $\alpha$ -FP 測定時点での肝機能検査成績の平均値については、 $\alpha$ -FP 陽性群が陰性群に比べ、血清トランスアミナーゼ値および ZTT の高値、血清総コレステロール値の低値を示す傾向がみとめられ、また組織学的所見については  $\alpha$ -FP 陽性例に壊死後性病変を示す例が多く、肝の腫大がより著明である傾向がみとめられた。しかし経過中に非代償性肝硬変の既往の有無については  $\alpha$ -FP 陽性例と陰性例との間にとくに差がみられなかった。このように血中  $\alpha$ -FP 陽性の肝硬変例で肝機能検査成績が陰性例のそれより著明な異常値を示し、壊死後性病変を示す例の多いことは、肝硬変例における血中  $\alpha$ -FP の高値を示す機序として、急性肝炎の場合のそれと同様に肝における壊死による反応であろうと推察される。

肝癌における血中  $\alpha$ -FP: 原発性肝癌23例については、陽性例19例(82.6%)で、これらのうち16例は  $10 \times 10^3 m\mu g/ml$  以上の著しい高値を示し、これらの例ではいずれも IEOP 法でも陽性を示した。

肝癌の組織像を Edmondson<sup>10)</sup>の分類に従ってI型からIV型に分類し、それぞれの型と血中  $\alpha$ -FP とについて検討した。図3~6にそれぞれの型の代表的な組織所見を示した。図7に示したごとく、I型の1例で

表1 肝硬変例における  $\alpha$ -FP 陽性例と陰性例の比較

		判定: 陽性 20 $m\mu g/ml$ 以上 陰性 " 以下	
		陽 性	陰 性
例 数		12 例	26 例
肝機能検査	T. P.	7.7	7.1
	T. Bilir.	1.1	1.5
	G O T	95.6	53.0
	G P T	75.4	35.0
	Al-pase.	12.6	11.9
	Z T T	18.9	12.9
	L D H	175.9	200.4
	Cholest.	116.7	190.4
血液	H b (%)	79.1	79.8
	白血球数	3940	5050
臨床像	血 沈	14/27	26/47
	肝 腫	1.5横指	0.9横指
組織像	経過中非代償の既往	33.3 %	32.3 %
	壊死後性門脈性	8/11 (72.8%)	13/26(50.0%)
		3/11 (21.3%)	13/26(50.0%)

は26  $m\mu g/ml$  で肝癌例としてはきわめて低値であった。II型の8例はすべて  $10 \times 10^3 m\mu g/ml$  以上の高値を示した。III型では7例中陽性例4例であったが、そのうちの1例は700  $m\mu g/ml$  で肝癌例としては比較的低い値を示していた。IV型の1例は  $120 \times 10^3 m\mu g/ml$  と高値を示していた。すなわちII型の中分化型のものに陽性頻度をもっとも高く、I型の高分化の肝癌ではきわめて低値であった。また肝硬変の合併の有無と血中  $\alpha$ -FP との関係についてみると、肝硬変を伴わない4例中3例が  $\alpha$ -FP 陰性であり、肝硬変を伴った原発性肝癌18例中血中  $\alpha$ -FP 陰性例は1例にすぎなかった。

表2 肝癌例における肝硬変合併の有無と血中  $\alpha$ -FP

	例数	肝硬変 (+)	肝硬変 (-)
$\alpha$ -FP 陽性	18	17	1
$\alpha$ -FP 陰性	4	1	3

血中  $\alpha$ -FP と Au 抗原、同抗体の関係: 原発性肝癌と Au 抗原との間には密接な関係にあることが報告

図 3 Edmondson I 型肝癌  
(H.E. 100 $\times$ )

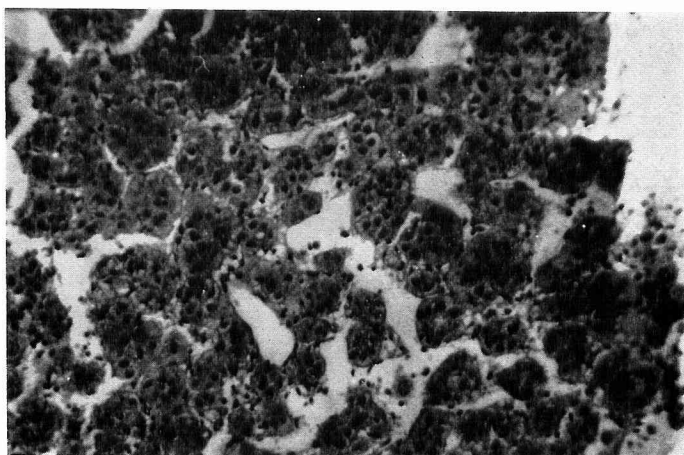


図 4 Edmondson II 型肝癌  
(H.E. 100 $\times$ )

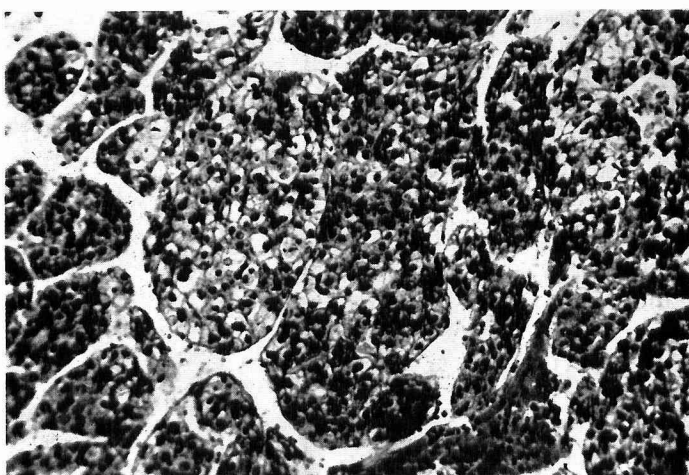
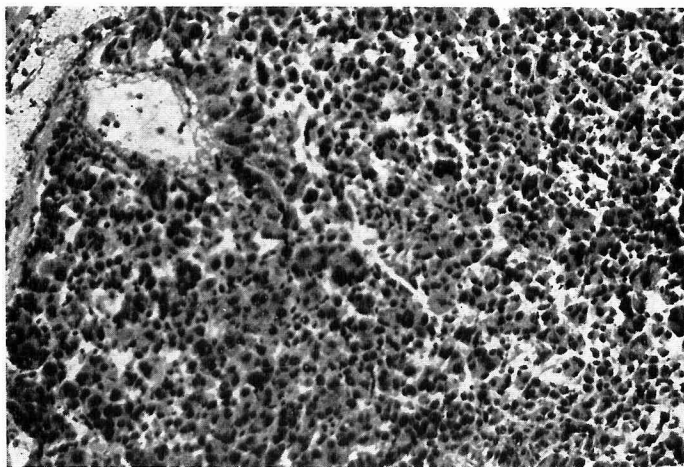


図 5 Edmondson III 型肝癌  
(H.E. 100 $\times$ )



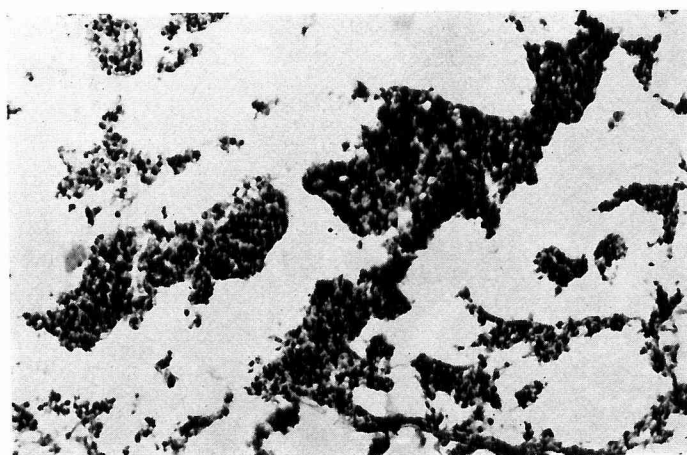


図 6 Edmondson IV 型肝癌  
(H.E. 100×)

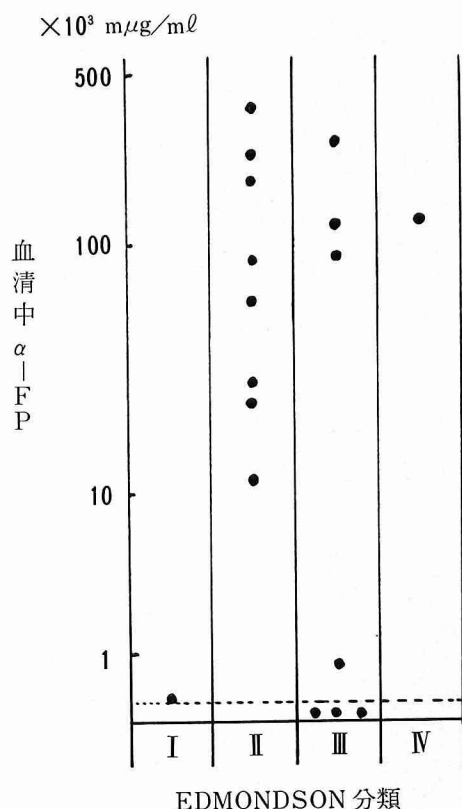


図 7 肝癌組織所見と血中  $\alpha$ -FP との関係

されている。著者らの成績は図 8 に示したごとく、急性肝炎、慢性肝炎活動型および肝硬変症については血中  $\alpha$ -FP 陽性例に Au 抗原陽性頻度がやゝ高い傾向がみられたが、 $\alpha$ -FP 陰性のこれら肝疾患例においても

かなりの頻度に Au 抗原が検出されている。原発性肝癌例においては、血中  $\alpha$ -FP 陰性の 4 例中 2 例が Au 抗原陽性で、 $\alpha$ -FP 陽性例では Au 抗原陽性率は 47% であり、慢性肝炎や肝硬変例における Au 抗原の頻度との間にとくに有意の差はみられなかった。ただし肝癌例における血中 Au 抗原の titer は一般に比較的低いものが多く、また PHA 法による Au 抗体は 21 例について行なったが、陽性例は 1 例もみとめられなかった。(他の 2 例は IEOP 法により検索したが Au 抗体は陰性であった)

つぎに肝硬変例の血中  $\alpha$ -FP の経過観察中、途中から著しい高値を示し、肝癌の合併が診断された 1 例についてのべる。

症 例：O. Y., 45 才，男性。

既往歴：中学生時代に急性肝炎に罹患，約 1 カ月間自宅療養。輸血歴（-），飲酒歴 約 20 年来日本酒 1 日 5～10 合。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 44 年 1 月頃より全身倦怠感を訴え，某病院受診。肝腫大と肝機能検査成績の異常を指摘され約 20 日間入院。同年 4 月初旬当科受診。黄疸（-）。肝は 4 横指触知，弾性硬，圧痛（-），表面非平滑。脾腫（-）。腹水，浮腫ともに（-）。初診時の肝機能検査成績は表 3 に示したごとく，血清トランスアミナーゼ値の中等度の高値と BSP (45') 停滯率の高度異常がみとめられた。同年 4 月 17 日に行なった第 1 回目の肝生検では図 9 に示したごとく壊死後性肝硬変像を示していた。その後外来において prednisolone 1 日 20～10mg の 4 日投薬 3 日休薬の間歇投与と肝底護剤の

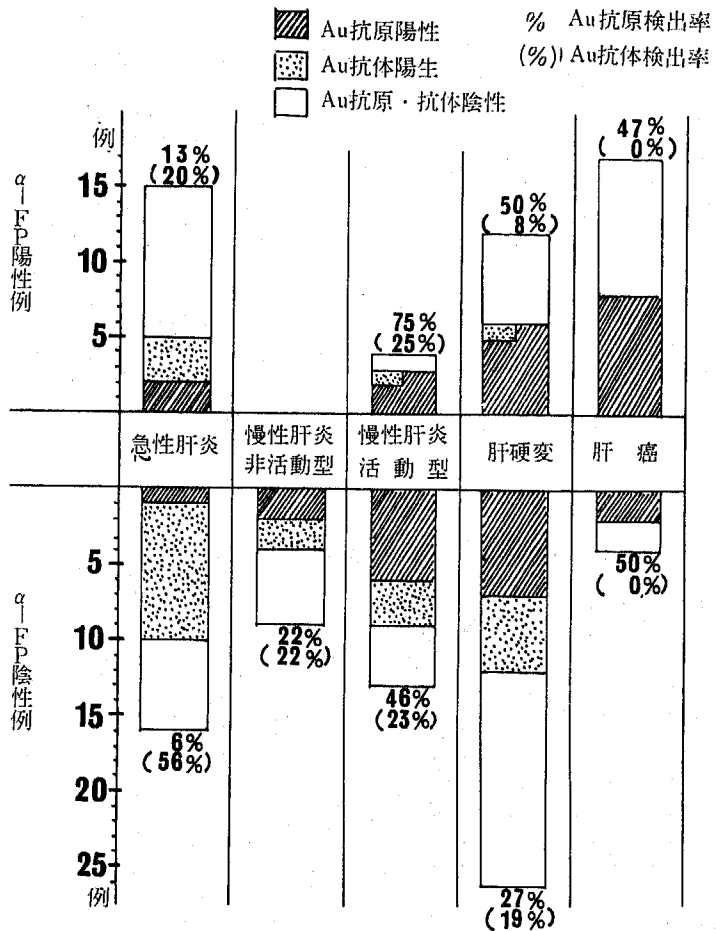


図 8 血中  $\alpha$ -FP と Au 抗原・抗体

表 3 症例 O. Y. の肝機能検査成績

	昭44 8/Ⅳ 初診時	昭46 7/Ⅶ 第2回 生検時	昭47 28/Ⅶ 手術 直 前	昭48 24/Ⅰ
T. P. (g/dl)	7.1	7.7	7.3	7.2
A L B (g/dl)		4.1	4.3	4.3
$\gamma$ -GLOB. (g/dl)	1.07	1.07	1.08	
G O T	200	95	272	235
G P T	215	82	160	115
Z T T	10.4	15.2	10.9	21.5
I I o r	5			
BILIR. (mg/dl)		1.2	1.5	1.0
AL-Pase	16	13	21.5	23
CHOLEST. (mg/dl)	195	177	160	175
T T T	8.2	6.2	8.4	19.8
B S P (45') (%)	20			

投与を行なって経過を観察していた。肝はやや縮小傾向を示したが肝機能検査成績の面ではほとんど改善がみられなかった。昭和46年8月7日、第2回目の肝生検を施行したが初回のそれとほぼ同様の所見を示していた。その後も同様の治療を行っていたが昭和47年8月、過労気味で肝は再びやや腫大の傾向を示し、同時に軽度の圧痛を訴えるようになった。精査の目的で本学第1外科に入院。肝動脈撮影にて肝内に腫瘍血管像をみとめ、また血中  $\alpha$ -FP 陽性のため原発性肝癌と診断して開腹、肝右葉は広範に肝癌腫瘍がみとめられ、一部腹壁とのゆ着、腹壁への転移もみとめられた。肝動脈内に Mitomycin 20mg の注入を行って肝動脈を結紮、同時に肝生検を行った。図10に示したごとく肝癌部は巨細胞を含む索状の Edmondson 分類Ⅲ型の原発性肝癌であった。

本例の血中  $\alpha$ -FP は図11に示したとき経過を示し

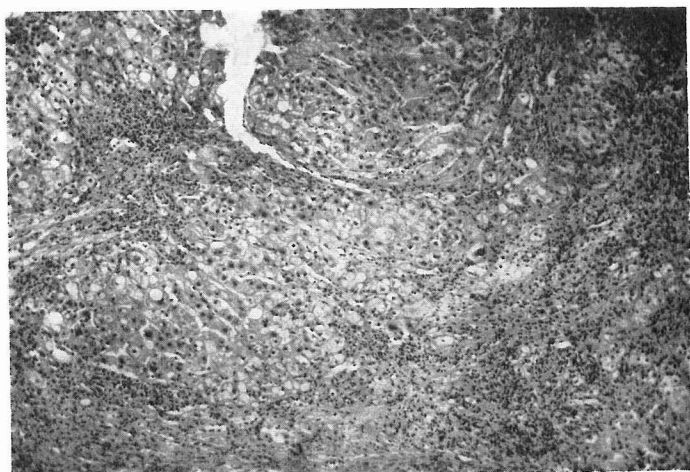


図 9 症例 O. Y. 第1回目肝生検組織像  
(昭44. 4. 17) (H E. 100×)

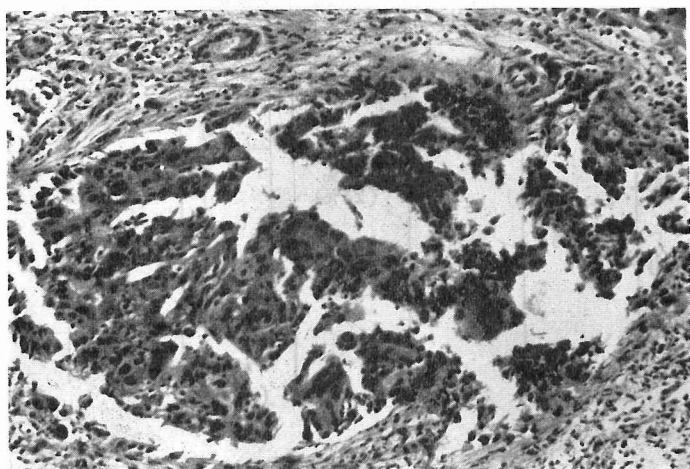


図 10 症例 O. Y. 手術時肝生検組織像  
(昭47. 9. 12) (H E. 100×)

ており、昭和46年10月13日の血清では  $72\text{m}\mu\text{g}/\text{mL}$ 、昭和47年2月9日  $128\text{m}\mu\text{g}/\text{mL}$  と肝炎、肝硬変例の場合にみられる血中レベルと同程度の陽性値を示していたが、昭和47年5月31日には  $3 \times 10^3\text{m}\mu\text{g}/\text{mL}$ 、同年7月19日  $5.7 \times 10^3\text{m}\mu\text{g}/\text{mL}$  と次第に増加し、9月7日には  $260 \times 10^3\text{m}\mu\text{g}/\text{mL}$  と急速に著しい高値を示した。血中の Au 抗原は IA 法にて昭和46年10月から昭和47年5月まで数回検索し常に陰性であったが、昭和47年7月には64倍と陽性を示した。Au 抗体はつねに陰性であった。術後の経過は比較的順調であったが、昭和48年1月現在、S-GOT、S-GPT、Al-Pase、ZTT がやや高値を示してきているが、肝は1.5横指で腫大傾向はみられず、腹水、浮腫もなく、貧血、黄疸などもみとめていない。なお術後の血中  $\alpha$ -FP の経過は図11に示

してあるごとく、術直前値に比べ術後は約半に減少し、昭和48年1月現在でもとくに増加の傾向はみられていない

なお本症例からの血液の輸血を約18年前に受けた別の症例は、受血後約3ヵ月後に発黄し、現在当科外来において肝生検を2回施行、慢性肝炎活動型で治療中であり、血中 Au 抗体が陽性である。

#### 考 案

1963年 Abelev<sup>11)</sup> が肝癌移植マウスの血清中に胎児特異蛋白である  $\alpha$ -FP をみだし、1964年 Tatarinov<sup>12)</sup> がヒトの肝癌血清中に同様の現象がみられることを報告した。その後多くの研究者により各種の肝疾患や悪性腫瘍例について血中  $\alpha$ -FP の検索が行なわれた



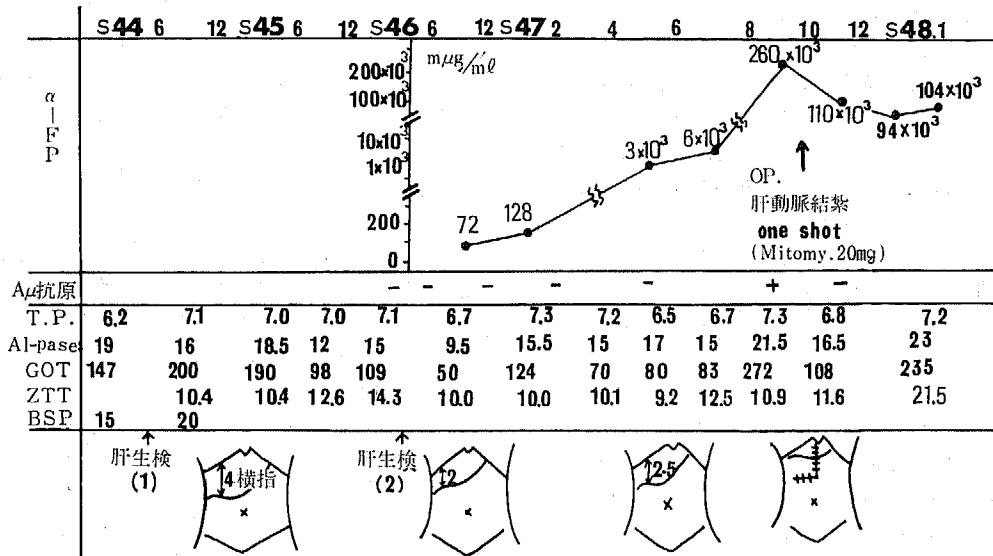


図 11 症例 O. Y. の経過

が、胃癌の肝転移例でごく稀に<sup>13)</sup>、その他の悪性腫瘍の肝転移例で血中  $\alpha$ -FP 陽性例が 2~3 報告<sup>14)-15)</sup>されている以外にはこれらの疾患においてはほとんど陰性であることが知られ、血中  $\alpha$ -FP は原発性肝癌の診断にきわめて有意義であることが知られている。しかし従来の MO 法、SRID 法や IEOP 法によっては検出できなかった微量の  $\alpha$ -FP が、最近 RI 法によって測定されるようになり、肝炎、肝硬変や種々の悪性腫瘍の肝転移例、妊婦血清などにおいてもかなりの頻度に  $\alpha$ -FP が検出されることが報告されるようになった<sup>6)</sup>。他方同時にまた原発性肝癌例においても  $\alpha$ -FP を全く産生しない例のあることがあきらかにされ、 $\alpha$ -FP の意義とその産生の機序等に関する研究が大きくとりあげられるようになった。

$\alpha$ -FP の化学的性状については、平井<sup>17)</sup>はヒトおよびラットの  $\alpha$ -FP を抗原抗体複合物から分離、精製してその結晶化に成功し、分子量 64,600 で多糖類を 3% 含んだアルブミンに近い蛋白であるとしている。

$\alpha$ -FP の血清中への出現に関して、平井<sup>17)</sup>はラットに DAB を投与後、3 週目から出現し、7 週まで上昇、その後次第に下降し 10~11 週で消失するが、12 週以後肝癌の発生する時期に再び出現することをみとめている。またマウスの肝部分切除、CCl<sub>4</sub> 障害などのさいにも一過性に血中に  $\alpha$ -FP が出現することが報告されている<sup>18)</sup>。さらに興味あるのは Irlin ら<sup>19)</sup>が肝癌細胞の monolayer culture で primary culture の場合、

肝癌細胞がアルブミン、トランスフェリンと同時に  $\alpha$ -FP を産生するが、その後 stable transplantable culture の時期には前 2 者の血清蛋白の産生は続いているにもかかわらず、 $\alpha$ -FP 産生能は消失してゆくことを報告している。すなわち同一の発生源の肝癌細胞でもその分化の程度、時期等の様相の変化によって  $\alpha$ -FP の産生能が異っていることを示している。このことは臨床的にも  $\alpha$ -FP 陰性の肝癌がその後の経過で陽性化する例のあることが報告されている事実と一致している。しかしながら臨床的にみられる、急性肝炎例で、一過性にかかなりの高頻度に  $\alpha$ -FP が血中に証明されている現象を実験的肝癌の場合におけるそれと同一のレベルで考えることはかなり困難であって、肝炎、肝硬変等における  $\alpha$ -FP 出現の機序に関しては現在なおほとんど解明されておらず、種々の仮説、1~2 の現象等による推察、説明が行なわれているにすぎない。すなわち小野江ら<sup>20)</sup>は初期  $\alpha$ -FP の出現が、oval cell の増生の時期と一致することを指摘しており、北川ら<sup>21)</sup>も同様な所見を報告し、癌原物質によって変性ないしは変質した本来の成熟型肝細胞では  $\alpha$ -FP を産生する可能性はきわめて少なく、oval cell が小型肝細胞に分化し  $\alpha$ -FP を産生しなくなる可能性が考えられるとのべている。Tatarinov<sup>22)</sup>は個体発生上肝には  $\alpha$ -FP 産生能を有する細胞と  $\alpha$ -FP 非産生の細胞の 2 種類があり、この前者の細胞が後者に代って増生した場合に  $\alpha$ -FP 陽性の肝癌が発生すると

する仮説をのべているが、Abelev<sup>5)</sup>は再生肝で $\alpha$ -FPが一過性に血中に出現すること、in vitroで $\alpha$ -FP産生から非産生に変ることがあることなどからこの説に否定的な見解をのべている。肝炎や肝硬変症においてみられる $\alpha$ -FPが、これらの疾患における肝の再生と関係しているとするならば、肝硬変例のごとき再生像の著明な例により高頻度に証明されなければならないが、また著者らの例で再生像のほとんどみとめられない急性肝炎で死亡した1例にかなりの高い値を示した例のあることは、これら疾患における血中 $\alpha$ -FPの出現が必ずしも肝の再生による現象とは考えにくいように思われる。Tatarinovの述べているごとく、 $\alpha$ -FP産生系の細胞が正常肝においては非産生系の細胞によって抑制されており、障害肝においてかかる抑制が一時的に除かれたと考えれば説明し易いように思われるが、両細胞系が病理学的に証明されているわけではなく、また先述のIrlinの実験をも考慮に入れるときこのような説明は全く推測の域を脱しえない。しかし急性肝炎では比較的初期に血中 $\alpha$ -FPが陽性であることや、慢性肝炎例では活動型、肝硬変例では壊死後性の例に多い点を考えると、肝炎、肝硬変例にみられる $\alpha$ -FPの産生は肝実質細胞の変性、壊死と密接な関係にあり、それらに対する反応と考える方が妥当のように思われる。

一方、肝癌における $\alpha$ -FPの産生は蛍光抗体法<sup>23)</sup>やペルオキシダーゼ抗体法<sup>24)</sup>による電顕的研究により癌細胞内で行なわれていることが知られており、著者ら<sup>25)</sup>も肝癌部に蛍光抗体法で $\alpha$ -FP産生をみとめている。肝癌の組織型と $\alpha$ -FP産生との関係については、一般に高分化型のものにおいては $\alpha$ -FP産生はみられないとされており、桜井ら<sup>26)</sup>はEdmondson分類では低分化のⅢ型が76%で陽性率が最も高く、中分化型のⅡ型および未分化型のⅣ型がそれぞれ60%に陽性で、高分化のⅠ型の1例は陰性であったとしている。これに対して実藤<sup>27)</sup>はⅡ型に陽性率が高く、Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型では陽性頻度が低いとしている。著者らのⅠ型の例では陽性であったがその値は $26\text{m}\mu\text{g}/\text{ml}$ ときわめて低かった。Ⅱ型の例では8例全例が陽性を示し、Ⅲ型では7例中4例が陽性であった。しかしⅡ型とⅢ型については検者の主観により多少相異があることおよび検索の部位によっても同一症例でも異なる可能性があり、両型の合併は十分ありうるものと考えられる。また実藤<sup>27)</sup>は血清中 $\alpha$ -FP陽性の肝癌9例について、肝癌組織中の $\alpha$ -FPを検索したところ、2例ではそれぞれ4

カ所の肝癌部と1カ所の肝硬変部のいずれにおいても組織抽出液中の $\alpha$ -FPが陰性であった例を報告しており、検出方法の問題とは別に同一例においても肝癌の部分によって $\alpha$ -FPの産生の態度が異なっていることが示唆された。

つぎに肝癌例における肝硬変の合併の有無と $\alpha$ -FPとの関係については、今回の著者らの成績では、血中 $\alpha$ -FP陽性例の94.4%が肝硬変を合併しているのに対して、 $\alpha$ -FP陰性の4例では1例に肝硬変の合併をみたにすぎなかった。桜井<sup>28)</sup>、水戸<sup>29)</sup>は肝癌における肝硬変の合併の有無と $\alpha$ -FPとの間には一定の関係はみとめられなかったとしているが、症例数が少なく、今後さらに症例を重ねて検討してゆく必要があるものと考えられた。

血中の $\alpha$ -FPと肝炎の予後との関係については、馬場ら<sup>30)</sup>は血中 $\alpha$ -FPが長期間陽性を示す例では肝細胞障害が持続している症例であって、 $\alpha$ -FPは肝炎の予後の指標となりうることを報告している。著者らの成績でも遷延性の経過を示している急性肝炎例に血中の $\alpha$ -FPが長期間ないしは途中からあらたに検出されてくる例が多いことをみとめている。西山ら<sup>31)</sup>はAu抗原が陽性で、S-GOTの変動を示す肝硬変例に $\alpha$ -FP陽性例が多いことを報告しており、著者らの成績もほぼ一致している。しかし肝硬変例においては代償性と非代償性の例の間には $\alpha$ -FP陽性率にはとくに有意の差はみとめられなかった。

血中 $\alpha$ -FPの出現とAu抗原との関係については、西岡<sup>32)</sup>は肝癌例においては、数カ所の施設の症例を集計して検討し、 $\alpha$ -FP陽性肝癌169例中74例(43.4%)に血中Au抗原が検出されたのに対して、 $\alpha$ -FP陰性肝癌例では40例中7例(17.5%)にAu抗原陽性であったにすぎず、 $\alpha$ -FPとAu抗原の間には密接な関係があるとのべている。今回の著者らの成績では、 $\alpha$ -FP陰性の肝癌例数が少ないが、 $\alpha$ -FP陽性肝癌と陰性肝癌例との間にはAu抗原検出率はとくに有意差はみられなかった。たゞ肝炎、肝硬変例においては、血中 $\alpha$ -FP陽性例にAu抗原陽性例がやや多い傾向がみられた。

最後に $\alpha$ -FPの臨床的意義における肝硬変→肝癌の場合の血中 $\alpha$ -FPの消長について検討を加える。 $\alpha$ -FP産生肝癌の場合に肝癌がどれ位の大ききになれば血中 $\alpha$ -FPが検出されるかという問題は現在なおあきらかにされていない。これと関連して興味ある症例として、菅原<sup>33)</sup>は肝癌の切除例について術前血中 $\alpha$ -

FP が  $10\text{mg/ml}$  近い値を示していた症例で、術後3カ月後に再び腫瘤をふれるようになり、肝シンチグラム上再発癌が疑われた例で血中  $\alpha$ -FP が検出されなかった症例を報告しており、 $\alpha$ -FP の血中への放出には腫瘍の性質、量と時期が関係しているという考え方をのべている。著者らの今回報告した肝癌の1例においては、昭和47年2月から同年5月の3カ月間に肝自身の大きさは臨床的にはとくに著しい腫大を示さなかったにもかかわらず、血中  $\alpha$ -FP 量は  $128\text{m}\mu\text{g/mg}$  から  $3 \times 10^3\text{m}\mu\text{g/ml}$  と急速に増加しており、その後の約3カ月間には、さらに  $260 \times 10^3\text{m}\mu\text{g/ml}$  と増加していることは菅原の考えを支持する成績と思われる。このような現象から考えると肝硬変から肝癌の発生、肝癌の早期診断のためのスクリーニングとしての血中  $\alpha$ -FP の測定の意義についてはかならずしも大きな期待を抱きえないように思われる。しかしながらこのような問題を考慮しても、肝炎、肝硬変や肝癌における臨床的、血中  $\alpha$ -FP の測定の意義は大きいことは否定することはできず、今後その産生の機序の問題も含めて肝疾患における  $\alpha$ -FP の意義に関して一層研究が行なわれる必要があると考えられる。

## 結 語

1. 各種肝疾患について RI 法および IEOP 法による血中  $\alpha$ -FP の測定を行ない、その臨床的意義についてのべ、併せて  $\alpha$ -FP 産生の機序について考察を加えた。同時に Au 抗原、同抗体の測定を行なって  $\alpha$ -FP との関係について検討した。

2. 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変例においても血中  $\alpha$ -FP はかなりの高頻度に検出され、その出現機序として肝実質細胞の変性、壊死に対する反応が推察された。

2. 急性肝炎例で血中  $\alpha$ -FP が長期間出沒する例においては遷延性の経過を示す例が多く、肝実質の変性、壊死の存続が示唆された。

4. 肝癌例においては Edmondson 分類のⅡ型に  $\alpha$ -FP の陽性頻度が最も高く、高分化のⅠ型ではきわめて低値であった。また肝硬変の合併の有無と  $\alpha$ -FP については、合併例に血中  $\alpha$ -FP 陽性頻度が高い傾向がみられたが、 $\alpha$ -FP 陰性例が少ないのでさらに症例を重ねて検討してゆく必要があると考えられた。

5. 肝癌における血中への  $\alpha$ -FP の出現には、腫瘍の大きさのみならず、その性質と時期が関係していると考えられる1例について報告した。

6. 肝癌例においては Au 抗原の有無と血中  $\alpha$ -FP との間には一定の関係はみとめられなかったが、 $\alpha$ -FP 陰性肝癌例が少ないので今後の検討が必要と考えられた。肝炎、肝硬変例においては血中  $\alpha$ -FP 陽性例に Au 抗原がやや多く検出される傾向がみとめられた。

7. これらの成績より、肝硬変から肝癌の発生、肝癌の早期の診断のための血中  $\alpha$ -FP のスクリーニングの意義に関してはなお疑問が残されているが、肝疾患における  $\alpha$ -FP の検索は臨床に大きな意義のあることをのべた。

本論文の要旨は第7回日本肝臓学会東部会において発表した。

なお、症例 O. Y. につき諸検査、手術して頂き、種々御教示下さいました第1外科学教室林四郎教授、小林滋助教授、佐野博講師に深謝致します。

## 文 献

- 1) Blumberg, B. S., Alter, J. J. and Visnich, S.: A new antigen in leukemia sera. JAMA., 191: 541-546, 1965
- 2) Prince, A. M.: An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. Proc. Natl. Acad. Sci., 60: 814-821, 1968
- 3) Okochi, K. and Murakami, S.: Observations on Australia antigen in Japanese. Vox Sang 15: 374-385, 1968
- 4) 古田精市, 花岡脩三, 小田正幸, 他: 肝疾患における血中および肝組織中オーストラリア抗原について. 肝臓, 13: 280-287, 1972
- 5) Abelev, G. I.: Production of embryonal serum  $\alpha$ -globulin by hepatomas: Review experimental and clinical data. Cancer Res., 28: 1344-1350, 1968
- 6) 石井 勝: Radioimmunoassay 法による  $\alpha$ -フェトプロテインの臨床的意義. 医学のあゆみ, 80: 823-824, 昭47
- 7) 金山正明, 小泉精策, 他: 原発性肝癌における  $\alpha$ -Fetoprotein の検出限界. 医学のあゆみ, 80: 17-18, 昭47
- 8) Mayumi M., Okochi, K. and Nishioka, K.: Detection of Australia antigen by means of

- immunoadherence hemagglutination. test Vox Sang, 20 : 178-181, 1971
- 9) 今井光信, 高橋 隆, 真弓 忠, 大河内一雄: 受身赤血球凝集反応による Au 抗体の検出. 医学のあゆみ, 78 : 759-760, 1971
  - 10) Edmondson, H. A. : Atlas of Tumor Pathology Sect. VII Tumor of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. pp 63, A. F. I. P. 1958
  - 11) Abelev, G. : Study of the antigenic structure of tumors. Acta Unio Intern. Cancer 19 : 80-82, 1963
  - 12) 文献 5) より引用
  - 13) 北岡久三, 服部 信, 向島 達 :  $\alpha$ -Fetoprotein と転移性肝癌——胃癌との関連. 医学のあゆみ, 79 : 129-130, 昭46
  - 14) 沖田 極, 西岡幹夫, 藤田輝雄, 他 :  $\alpha$ -Fetoprotein 陽性を示した卵巣腫瘍の 1 例. 内科, 28 : 1166-1170, 1971
  - 15) Corlin, R. F. and Tompkins, R. K. : Serum alpha l-fetoprotein in a patient with hepatic metastases from bronchogenic carcinoma. Digest. Dis. 17 : 553-555, 1972
  - 16) 西 信三, 近藤宇史, 平井秀松 : Radioimmunoassay による肝癌および他疾患における  $\alpha$ -フェトプロテインの検出. 医学のあゆみ, 80 : 822-823, 昭47
  - 17) 平井秀松 :  $\alpha$ -フェトプロテインの生化学. 医学のあゆみ, 80 : 813-814, 昭47.
  - 18) Bakirov, R. : Apperance of embryonic serum  $\alpha$ -globulin in adult mice after intoxication with carbon tetrachloride inhalation Bull. Expt. Biol. Med. 65 : 45-47, 1968
  - 19) 文献 5) より引用
  - 20) 小野江為則, 布施祐輔 : アゾ色素肝がんの発生. 細胞, 2 (9) : 25-34, 1970
  - 21) 北川知行, 横地妙子, 菅原晴夫 : 実験的肝癌と  $\alpha$ -Fetoprotein. 内科, 30 : 215-219, 1972
  - 22) 文献 5) より引用
  - 23) 西岡幹夫, 沖田 極, 藤田輝雄 : 蛍光抗体法による肝癌組織内  $\alpha$ -フェトプロテインの検討. 医学のあゆみ, 81 : 29-30, 昭47
  - 24) 志方俊夫, 榊原耕子 : ヘパトーム細胞における  $\alpha$ -フェトプロテインの産生——とくにペルオキシダーゼ抗体法による検索. 医学のあゆみ, 81 : 27-28, 昭47
  - 22) 花岡脩三, 小田正幸, 古田精市, 他 : 血中および肝組織中に Australia 抗原と  $\alpha$ -Fetoprotein を証明した肝硬変を伴なう原発性肝癌の 1 例. 信州医誌, 19 : 314-320, 1971
  - 26) 桜井幹己, 宮地 徹 :  $\alpha$ -フェトプロテインの産生と肝癌細胞の形態. 医学のあゆみ, 81 : 25-26, 昭47
  - 27) 実藤隼人 :  $\alpha$ -Fetoprotein (第 1 報), 肝癌組織抽出液における  $\alpha$ -Fetoprotein の検出および蛍光抗体法, 酵素抗体法による観察. 肝臓, 13 : 648-654, 1972
  - 28) 桜井幹己 : 第11回日本癌学会シンポジウム, 討論. 医学のあゆみ, 81 : 30, 昭47
  - 29) 水戸迫郎 : 第11回日本癌学会シンポジウム, 討論. 医学のあゆみ, 81 : 30, 昭47
  - 30) 馬場茂明, 石井 勝, 他 : 肝硬変症における  $\alpha$ -Fetoprotein の臨床的意義. 第 7 回日本肝臓学会西部会発表
  - 31) 西山俊一, 河田 肇, 他 :  $\alpha$ -Fetoprotein 高値を示す肝硬変症の検討. 第 7 回日本肝臓学会西部会発表
  - 32) 西岡久寿弥 : 原発性肝癌患者血清における Australia 抗原と  $\alpha$ -フェトプロテインの相関. 医学のあゆみ, 80 : 816-817, 昭47

(1973. 1. 31 受稿)