信州医誌，26(2)：125～143，1978

原　著

肝炎・肝硬変から原発性肝細胞癌への進展に関する臨床病理学的検討

小　池　ゆり子
信州大学医学部第2内科学教室
(主任：小田正幸教授)

CLINICO-PATHOLOGICAL STUDIES ON THE CASES WITH HEPATITIS OR CIRRHOSIS FINALLY DEVELOPING PRIMARY HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Yuriko KOIKE
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director : Prof. M. Oda)

Key words：肝炎 (hepatitis)
肝硬変 (liver cirrhosis)
原発性肝細胞癌 (primary hepatocellular carcinoma)
HBs 抗原 (hepatitis B surface antigen)
α-フェトプロティン (α-fetoprotein)

Ⅰ．緒　言

本邦における原発性肝細胞癌（以下肝癌）の多くは，肝硬変ないし肝線維症が合併している[1)2)]。最近，肝炎・肝硬変例の経過観察中に肝癌が合併してくる例が，かなり経験されるようになった。それらの症例にB型肝炎ウイルス（以下 HBV）関連抗原・抗体が高率に検出されることや，地理病理学的にも HBV の汚染度の高い地域に肝癌が多発している[3)]ことなどより，肝癌発生と HBV との間に密接な関連のあることは疑いないものとされている。

一方，血中の α-fetoprotein（以下 AFP）の radioimmunoassay 法（以下 RI 法）による微量定量が，日常臨床検査として多く用いられるようになり，その変動によって肝癌の早期診断に大きな期待がよせられてきた。しかし，肝癌の発育と血中 AFP 値との関係についてはまだ不明な点が多く，AFP 検索による肝癌の早期診断には限界があるのが現状である。

このような一連の問題について，肝炎・肝硬変から肝癌発症までの経過を，多数の症例について追跡し検討した報告は少ない。今回，組織学的に肝炎・肝硬変と診断され，その経過観察中に肝癌の発症を認めた31例と，初診時肝生検はできなかったが，臨床的に肝炎・肝硬変と診断し経過を詳細に追跡，その経過中に肝癌の発症を認めた5例，計36例につき肝癌発症までの経過，HBV 関連抗原・抗体との関係，血中 AFP 値ならびに臨床検査成績の変動の面より検討を行い，また肝癌の組織所見も検討したのでその成績を報告する。

Ⅱ．対象ならびに方法

対象は，信州大学第2内科および関連病院で，腹腔鏡ならびに肝生検により組織学的に肝炎・肝硬変と診断され，経過観察中に肝癌の発症を認めた31例，および，臨床的あるいは肝シンチグラム・選択的血管撮影等の検索により肝炎・肝硬変と診断されたが，副腎皮質ホルモン剤の大量使用のため，また本人の同意が得られなかったために，組織学的に確認することは

できなかったが，経過を詳細に追跡し，その経過観察中に肝癌の発症を認めた5例，計36例である。この36例の肝癌例は，初診時より最長9年6ケ月，最短10ケ月の経過観察後に，肝癌の発症を認め，その後それぞれ死亡するまで追跡した。

さらに，過去6年間に当教室ならびに関連病院にて，組織学的に肝癌と診断された62例についても上述36例とあわせて検討した。HBV の家族内感染，ならびにその家系員の肝障害発生状況を見るために，HBs 抗原陽性肝癌家系13家系 109 人について検討した。また肝癌発症例の臨床検査成績の推移を検討する際の対照として，剖検にて肝癌の合併のないことを確認した肝硬変18例の臨床検査成績も検討した。また，過去2年間当科外来にて肝硬変として経過観察中の99例につき，血中 AFP を経時的に測定しその変動を検討した。

血中 HBs 抗原は，immunoadherence hemagglutination 法（以下 IAHA 法），RI 法，reverse passive hemagglutination 法（以下 R-PHA 法），一部の症例においては，immunoelectroosmophoresis 法（以下 IEOP 法）により，HBs 抗体は，passive hemagglutination 法（以下 PHA 法），HBc 抗体は，IAHA 法[4]，または一部 immunofluorescence 法（以下 IF 法）一間接法[5]，組織中 HBs 抗原は IF 法一間接法[6]，また formalin 固定・paraffin 切片の HBs 抗原は，志方の方法[7]に従って orcein 染色で検索した。HBe 抗原・抗体は，micro-Ouchterlony 法（以下 MO 法）によった。

血中 AFP は，ダイナボット社製の AFP-RI-kit（α-Feto 125），また一部は single radial immunodiffusion 法（以下 SRID 法），MO 法によっても検索した。肝組織中の AFP の局在は，IF 法一間接法[8]によって検索した。

Ⅲ．成　　績

A．臨床的事項

表1に，肝炎・肝硬変の経過観察中に肝癌の発症を認めた36例につき，年令（初回肝生検時より死亡時まで），性，輸血歴，肝炎（黄疸）歴，飲酒歴，肝疾患の家系内集積性，HBs 抗原・抗体および HBc 抗体検出の結果を示し，表2にそれらの集計を示した。36例中男性32例，女性4例で男性が圧倒的に多く，輸血歴は4例に認められ，このうち3例は HBs 抗原が陽性であった。この3例は，既往に肝疾患を認めず，また肝疾患の家系内集積性も認められなかった。そして輸血後それぞれ4年，6年，16年で肝癌を発症し死亡した。HBV 関連抗原・抗体系陰性の1例では，輸血後23年で肝癌を発症し死亡した。肝炎（黄疸）歴を認めた症例は36例中13例（36.1%）で，肝炎（黄疸）発症より肝癌発症までの期間は，最長約30年，最短6年であった。肝疾患の家系内集積は6例（16.7%）に認められ，このうち3例は HBs 抗原の家系内集積が認められた。飲酒歴については，日本酒に換算して1日3合以上の摂取例は8例（22.2%）と高率であるが，このうち肝炎歴のある症例，肝疾患の家系内集積性のある症例を除くと6例（16.7%）であった。

肝炎・肝硬変から肝癌発症と診断された時期の主な症状，またその際の診断法，さらに血中 AFP 値を表3に示した。発熱（10例），腹痛（9例），腹水（6例）などの症状を示す例が多かったが，代償性の肝硬変のまゝ経過し，たまたま測定した AFP 値が高値を示したり（4例），肝硬変の経過観察の目的で行った肝シンチグラムで space occupying lesion の発現（2例），胸部レ線上で右横隔膜の挙上，職場定期健診時の肺の異常陰影（転移による），上腕骨への転移による疼痛などもあり，自覚症状のあまりない時点で肝癌と診断されている例も多い。

B．HBV との関連について

（1） 血中 HBV 関連抗原・抗体系について

血中 HBs 抗原は36例中13例（36.2%）に認められたが陰性例2例は IEOP 法のみの結果であり，この2例を除くと HBs 抗原の陽性例は34例中13例，38.2%となる。HBs 抗体は36例中8例（22.2%），HBc 抗体は35例中24例（68.6%）に陽性であった。HBe 抗原は MO 法では全例陰性で，HBe 抗体は14例中1例（7.1%）に認められた。

これらの HBV 関連抗原・抗体系の頻度は，症例が少いので必ずしも一般的な値を示しているとは言えないと考え，これらの頻度を当教室での全肝癌例につき検討し，表4-a に示した。今回の追跡例36例の HBs 抗原の陽性率は，全肝癌例のそれとほゞ近似した値を示していた。一方全肝癌例において，HBs 抗原陽性例と，HBV 関連抗原・抗体系陰性例との間でその頻度に差があるか否かを見ると，5% の有意水準で差が認められ（$Z=3.59>1.96$），肝癌においては HBs 抗原陽性例が高率であると言えた。また，肝癌の HBs 抗原陽性率を肝硬変，慢性肝炎（表4-b）と比較すると，肝硬変（$\chi^2=4.48$，$P<0.05$），慢性肝炎非

Table 1 Past and familial history and HBV-associated antigen and antibody in cases with hepatitis or cirrhosis finally developing hepatoma

Case No.	Age*	Sex	Blood transfusion	Hepatitis	Alcohol abuse	Familial clustering	HBV-associated antigen and antibody in serum		
							HBs-Ag 2^n	anti-HBs 2^n	anti-HBc 2^n
1	42 − 48	♂	+	+	−	−	6	0	14
2	54 − 58	♂	+	−	−	−	+	0	+
3	40 − 50	♂	−	−	−	+	8	0	15
4	45 − 47	♂	−	+	−	−	5	0	13
5	30 − 37	♂	−	+	−	−	5	0	10
6	53 − 57	♂	+	+	−	−	6	0	15
7	48 − 53	♂	−	−	−	−	5	0	13
8	48 − 55	♀	−	−	−	+	7	0	13
9	70 − 73	♂	−	−	−	−	10	0	13
10	46 − 48	♂	−	−	−	−	9	0	11
11	39 − 45	♂	−	+	−	−	5	0	10
12	47 − 52	♂	−	−	−	−	0	6	7
13	43−(44)	♂	−	−	−	−	0	6	7
14	51 − 52	♂	−	−	Sake 5-10go/day	−	0	5	6
15	68 − 76	♂	−	−	−	−	0	5	6
16	36 − 44	♂	−	+	Sake 4go/day	−	−	+	+
17	56 − 59	♂	−	−	Sake 5-10go/day	−	0	4	+
18	53 − 63	♂	−	+	−	+	0	0	5
19	65 − 67	♂	−	−	−	−	0	0	6
20	38 − 42	♀	−	+	−	−	0	0	3
21	67 − 72	♂	−	+	−	−	0	0	0
22	50 − 55	♂	−	−	−	−	0	0	0
23	43 − 50	♂	−	+	−	−	0	0	0
24	54 − 57	♂	−	−	Sake 10go/day	−	0	0	0
25	57 − 59	♀	−	−	−	−	0	0	0
26	45 − 49	♂	−	+	Sake 5-10go/day	+	0	0	0
27	46 − 49	♂	−	−	Sake 5go/day	−	0	0	0
28	41 − 43	♀	−	−	−	+	0	0	0
29	60 − 66	♂	−	−	−	−	0	0	0
30	53 − 58	♂	−	−	−	−	0	0	0
31	39 − 45	♂	−	−	Sake 4go/day	−	−	−	
32	44 − 47	♂	−	−	−	−	5	0	16
33	46 − 48	♂	−	−	−	+	6	0	15
34	58−(60)	♂	−	+	−	−	0	5	6
35	67 − 68	♂	−	−	Sake 3-5go/day	−	0	5	7
36	47 − 52	♂	+	+	−	−	0	0	0

* at initial diagnosis - at death

Table 2 Summary of clinical aspects in cases presented in table 1

HBV-associated antigen and antibody in serum	No. of patients	Blood transfusion	Hepatitis	Alcohol abuse	Familial clustering	Unknown causes
HBs-Ag (+)	13 (36.2)	3	5	0	3	4
anti-HBs anti-HBc (+)	8 (22.2)	0	2	4	0	3
anti-HBc (+)	3 (8.3)	0	2	0	1	1
non-HB	12 (33.3)	1	4	4	2	4
total	36 (100)	4	13	8	6	12

( ) %

Table 3 Initial symptome and diagnostic procedures for hepatoma in follow-up cases

Case No.	Initial symptome	Definitive diagnostic procedures						
		Liver scan.	Selective angio.	Laparoscopy	Autopsy or Needle necropsy	Cytology	AFP	AFP levels (ng/ml)
1	Ascites	○	○				○	400×10^3
2	Ascites	○		○			○	320×10^3
3	rt Hypochondralgia	○	○				○	24×10^3
4	Abdominal pain	○	○	○			○	88×10^3
5	Fever, Glycosuria		○	○			○	175×10^3
6	Fever	○	○				○	110×10^3
7	Liver scan.	○	○	○			○	24×10^3
8	Fever	○	○				○	110×10^3
9	Abdominal tumor	○				○	○	1.2×10^3
10	Elevated AFP level	○	○	○			○	950
11	Ascites, Hematemesis						○	3.2×10^3
12	Icterus, Fever	○		○			○	580
13	rt Hypochondralgia, Fever	○	○	○			○	1.2×10^3
14	Elevated AFP level	○	○	○			○	2.1×10^3
15	Sense of fullness	○						
16	Ascites	○					○	4×10^3
17					○			10
18	Elevated AFP level						○	10×10^3
19	Fever			○			○	196×10^3
20	rt Hypochondralgia	○	○	○			○	88×10^3
21	Fever	○			○			MO(−)
22	Ascites	○					○	27×10^3
23	Elevation of diaphragm	○	○				○	MO(+)
24	Hematemesis						○	MO(+)
25	Fever			○			○	18×10^3
26	Anorexia	○	○	○			○	290×10^3
27	Metastasis (lung)	○	○	○			○	9.2×10^3
28	Fever, Icterus	○					○	70×10^3
29	Hydrothorax					○	○	23×10^3
30	Ascites				○			16
31	Liver scan	○					○	MO(+)
32	Elevated AFP level	○	○	○			○	95×10^3
33	Metastasis (bone)	○				○	○	28×10^3
34	Abdominal tumor	○	○	○				18
35	Fever	○	○					40
36	Elevated AFP level	○	○				○	47×13^3

Table 4-a Prevalence of HBV-associated antigen and antibody in hepatoma

HBs-Ag	anti-HBc	anti-HBs	Hepatoma		
			with LC	without LC	total
+	+	+	0	0	0
		−	42 (51.9)	7 (41.2)	49 (50.0)
−	+	+	9 (11.1)	3 (17.7)	12 (12.2)
		−	10 (12.4)	1 (5.9)	11 (11.2)
	−	+	0	0	0
		−	20 (24.7)	6 (35.2)	26 (26.5)
total			81 (100)	17 (100)	98 (100)

( ) %

Table 4-b Prevalence of HBV-associated antigen and antibody in various kinds of chronic liver diseases and hepatoma

HBV-associated antigen and antibody	CIH 48	CAH 73	LC 105	Hepatoma with LC 48	Hepatoma without LC 17	Hepatoma total 98
HBs-Ag	11 (22.9)	35 (48.0)	32 (30.5)	42 (51.9)	7 (41.2)	49 (50.0)
anti-HBc	22 (45.8)	47 (64.4)	60 (57.2)	61 (75.4)	11 (65.0)	72 (73.5)
anti-HBs	13 (27.1)	7 (9.6)	15 (14.3)	9 (11.2)	3 (17.7)	12 (12.2)
non-HB	16 (33.3)	26 (35.6)	38 (36.2)	20 (24.7)	6 (35.2)	26 (26.5)

CIH : chronic inactive hepatitis
CAH : chronic active hepatitis
LC : liver cirrhosis

( ) %

活動型（$\chi^2=5.46$, $P<0.025$）にくらべて HBs 抗原の陽性率が高く，慢性肝炎活動型とは有意差を認めなかった。

今回の追跡例の血中 HBs 抗原価は，IAHA 法では $2^{5\sim10}$，平均 2^6 であった。HBc 抗体価は，HBs 抗原陽性例では全例 2^{10} 以上であり，HBs 抗原陰性例では 2^7 以下であった。

（2） 肝組織内の HBs 抗原について

今回の追跡例では，初回肝生検時点で，いずれも肝組織内の HBs 抗原，HBc 抗原の検索は行われていないが，生検肝について志方らの方法により組織内の HBs 抗原の検索を行い，その成績を表5に示した。死亡時血中 HBs 抗原が陽性であった7例は，全例とも，初回の肝生検時（急性肝炎1例，慢性肝炎活動型1例，肝硬変5例）から，肝内 HBs 抗原が陽性であり，また，肝癌で死亡した時点では検索した6例全例の肝非癌部に HBs 抗原を認めた。死亡時，血中 HBs 抗原陰性，HBs 抗体・HBc 抗体陽性の2例，HBc 抗体のみ陽性の3例，HBV 関連抗原・抗体系陰性の4例では，いずれも初回生検肝および剖検肝内に HBs 抗原は認められなかった。

（3） HBs 抗原陽性例の家系調査

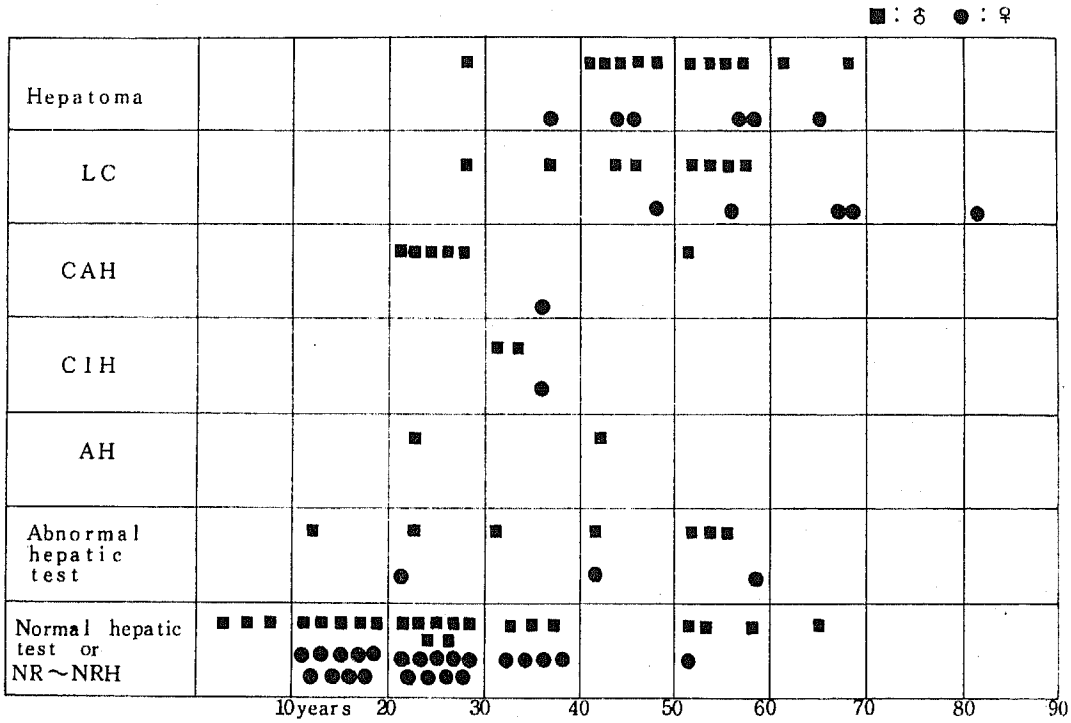
HBs 抗原陽性肝癌例での家系調査を13家系109人に対し行い，その年令と肝疾患の関係を図1に示した。すなわち，このような家系では20才を過ぎた頃より肝障害が出現し，30才前後より肝硬変がみられ，40才代ですでに多数の肝癌の発症例が認められた。これを，両親，同胞，児おのおので検討すると（表6），患者の両親24人中肝癌3例，肝硬変2例が認められ，同胞では29人中肝癌5例，肝硬変7例その他の肝疾患4例，計16例（55.2%）が認められた。また児でも31例中6例（19.4%）に肝疾患が認められた。さらに，HBs 抗原陽性肝癌例の児の血中 HBs 抗原陽性率は（表7），父親が肝癌（7例）の場合，児は14例中5

Table 5 HBs-Ag in the liver on occasions of first biopsy and autopsy in relation to the serum HBV-associated antigen and antibody at final outcome

Serum HBV-associated antigen and antibody at end stage	No. of tested cases	HBs-Ag in the liver: at first biopsy	HBs-Ag in the liver: at autopsy
HBs-Ag (+)	7	7 (1……AH, 1……CAH, 5……LC)	6 (1)
anti-HBs anti-HBc (+)	2	0	0
anti-HBc (+)	3	0	0
non-HB	4	0	0

AH : acute hepatitis

( ) not tested



NR : nonspecific reaction
NRH : nonspecific reactive hepatitis

Fig. 1 The survey on the liver status in family members of HBs-Ag positive hepatoma patients

Table 6 Incidence of hepatic disorders in akins of HBs-Ag positive hepatoma patients

	Hepatoma	LC	CH	Liver function		Hepatic disordes total
				Abnormal	Normal	
Parents	3	2	0	(not tested)		5/24 (20.8%)
Siblings	5	7	1	3	13	16/29 (55.2%)
Children	0	1	5	0	25	6/31 (19.4%)

Table 7 Incidence of HBV-associated antigen and antibody in children of HBs-Ag positive hepatoma patients

	Hepatoma (♂) 7 cases					Hepatoma (♀) 4 cases				
children	No.	HBs-Ag	anti-HBs anti-HBc	anti-HBc	non-HB	No.	HBs-Ag	anti-HBs anti-HBc	anti-HBc	non-HB
29	14	5 (35.7%)	1 (7.2%)	3 (21.4%)	5 (35.7%)	15	14 (93.3%)	0	1 (6.7%)	0

例，35.7%，母親が肝癌（4例）の場合，15例中14例，93.3%であり，この両者間の HBs 抗原陽性率には有意差を認め（$\chi^2=5.92$，$P<0.005$），母系感染が示唆された。

（4） 肝癌の発症年令との関係

当教室における全肝癌例の HBV 関連抗原・抗体の有無による年令別肝癌発生数を図2に示した。HBs 抗原陽性肝癌例の平均年令は42.9才，HBs 抗原陰性，HBc 抗体陽性の肝癌例のそれは59.1才，HBV 関連抗原・抗体いずれも陰性の肝癌例のそれは57.3才で，HBs 抗原陽性肝癌と陰性肝癌との間には，その発症年令に10才以上のひらきがあり，HBs 抗原陽性例の方が陰性例にくらべ，肝癌発症年令が若い傾向にあった。

C．肝機能検査値の推移

追跡例のうちで，肝癌診断以前数年間，肝機能検査を詳細に追跡できた30例につき，肝癌と臨床的に診断された時点と，それより retrospective に6ケ月，1年，2年前の肝機能検査値の平均値，ならびにその95%信頼区間を図3に示した。また対照として剖検にて肝癌の合併のないことが確認された肝硬変18例に対し

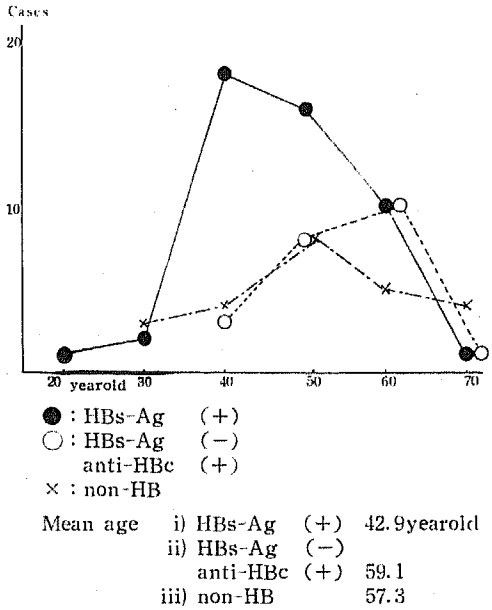


Fig. 2 Age distribution of hepatoma patients in relation to HBV-associated antigen

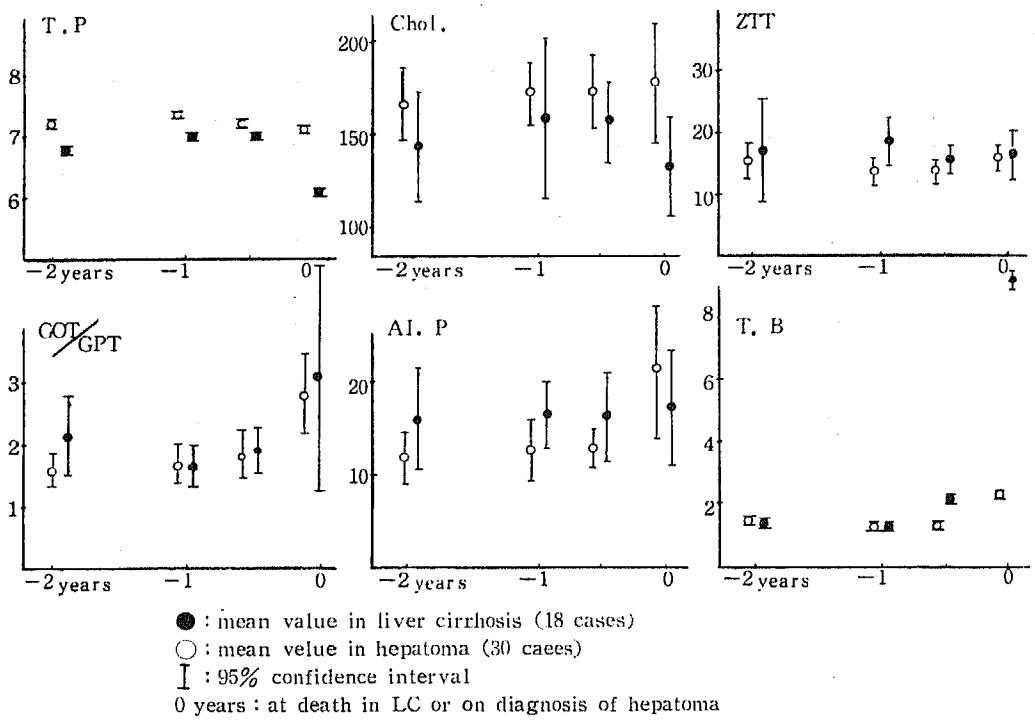


Fig. 3 Comparative follow-up study of hepatic tests in patients with cirrhosis autopsied and hepatoma

ても，肝硬変死亡時，死亡6ケ月，1年，2年前の肝機能検査値の平均値，およびその95%信頼区間を同様に示した。総蛋白は全経過を通じ，肝癌例の方が肝硬変例より明らかに高い値を示し，コレステロールも同様な傾向を示していた。ZTT は肝癌例の方が低値の傾向にあり，GOT/GPT 比は肝癌例では肝癌診断6ケ月前1.81±0.79（平均値±標準偏差）から，診断時2.80±1.75と急上昇を示し，アルカリフォスファターゼも同様に，12.45±4.92（KA）から，20.97±17.43と急上昇を示していた。しかし肝硬変例ではアルカリフォスファターゼは変動が見られなかった。総ビリルビン値は肝癌診断時，肝硬変死亡時ともにその6ケ月前にくらべ，明らかに上昇していたが，とくに肝硬変例ではその上昇が著しかった。以上をみると，肝癌は肝癌診断まで比較的良く代償された状態を保っている症例に発症してくるといえ，これらの経過中総蛋白，総コレステロール，ZTT 値が以前の値とあまり変化なく良く保たれているのに，GOT/GPT 比，アルカリフォスファターゼ，総ビリルビンの急上昇を示す場合は，肝癌診断の一応のめやすとなることを示していた。

D．AFP 値の推移

肝癌診断時，血中 AFP は MO 法ないし SRID 法で検査した28例中22例（71.4%）が陽性であった。RI 法では，正常上限界の 20ng/ml 以上を示した症例は34例中31例（91.1%），原血清で測定不可能な 320ng/ml 以上は34例中30例（88.2%），また SRID 法でも診断可能な AFP 値と考えられている 3000ng/ml 以上は34例中25例（73.5%）であった。これら34例では，

Table 8 AFP levels in patients with HBs-Ag positive hepatoma

AFP levels (ng/ml)	No. of patients	No. of HBs-Ag positive cases
< 20	9	2
> 20	80	38
< 320	14	4
> 320	75	36
<3000	31	16
>3000	58	24
total	89	40

AFP 値の高低と血中 HBs 抗原との間には一定の関係は認められなかった。また当教室の全肝癌例のうち AFP を RI 法により検索できた89例では（表8），20 ng/ml 以上の値を示した症例は80例（89%），320 ng/ml 以上75例（84%），3000ng/ml 以上58例（65%）であった。さらにこれらのうち 20ng/ml 以上の80例中38例が HBs 抗原陽性であり，また 320ng/ml 以上の75例中36例，3000ng/ml 以上の58例中24例が HBs 抗原が陽性であったが，AFP 値と HBs 抗原との間には一定の関係は認められなかった。

AFP の経時的推移に関しては，多くの例が肝癌確診直前に急上昇し（図4-a），かつ診断時にはすでに巨大な腫瘤となっている例がほとんどであり，かつ，これを裏づけるほどの著明な自他覚症状のないのが注目される。しかし，これらの症例で肝硬変として追跡していた時期での AFP を retrospective にみると，変動にある pattern が認められた症例が 6 例あった（図4-b）。すなわち，肝癌診断前の一時期に，多くはトランスアミナーゼの上昇を伴わない AFP の一過性の上昇（100ng/ml ないし 500ng/ml）を認めている。

次に，AFP 値の変動で代表的な症例を示すと，症例17は吐血にて死亡した例であるが，剖検時直径約5 cm の Edmondson 分類 grade Ⅱ の肝癌を認め，血中 AFP は 10ng/ml であった。しかし死亡3ケ月前の AFP は 100ng/ml であった。症例26はすでに報告してあるが[9]，AFP 72ng/ml から，数ケ月の間に急上昇したにもかゝわらずその間，自他覚所見・肝機能検査上なんらの増悪をみることなく経過し，肝癌診断時には 29×10^4ng/ml と上昇し，すでに肝内には広範な肝癌が認められた症例である。症例14は，約8ケ月前 680ng/ml と上昇し，その5ケ月後には 74ng/ml にまで漸減し，その後再び 2100ng/ml と上昇し肝癌と診断された。この症例は初回生検肝内に，とくに小葉周辺部の小型肝細胞に AFP の局在を認め，当時血中 AFP 値は 190ng/ml であった。

一方，図5に過去2年間外来で肝硬変として加療中の99例で血中 AFP を経時的におよそ1ケ月に1ないし2回測定し，その変動域を棒グラフの高さで示し，かつ最高値と最低値を表わした。これらの症例における HBV 関連抗原・抗体は HBs 抗原陽性31例，HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性26例，HBs 抗体陽性6例，いずれも陰性36例である。肝硬変での AFP 最高値は 2400ng/ml であったが，200ng/ml 以下で変動する例がほとんどであった。200ng/ml 以上上昇した

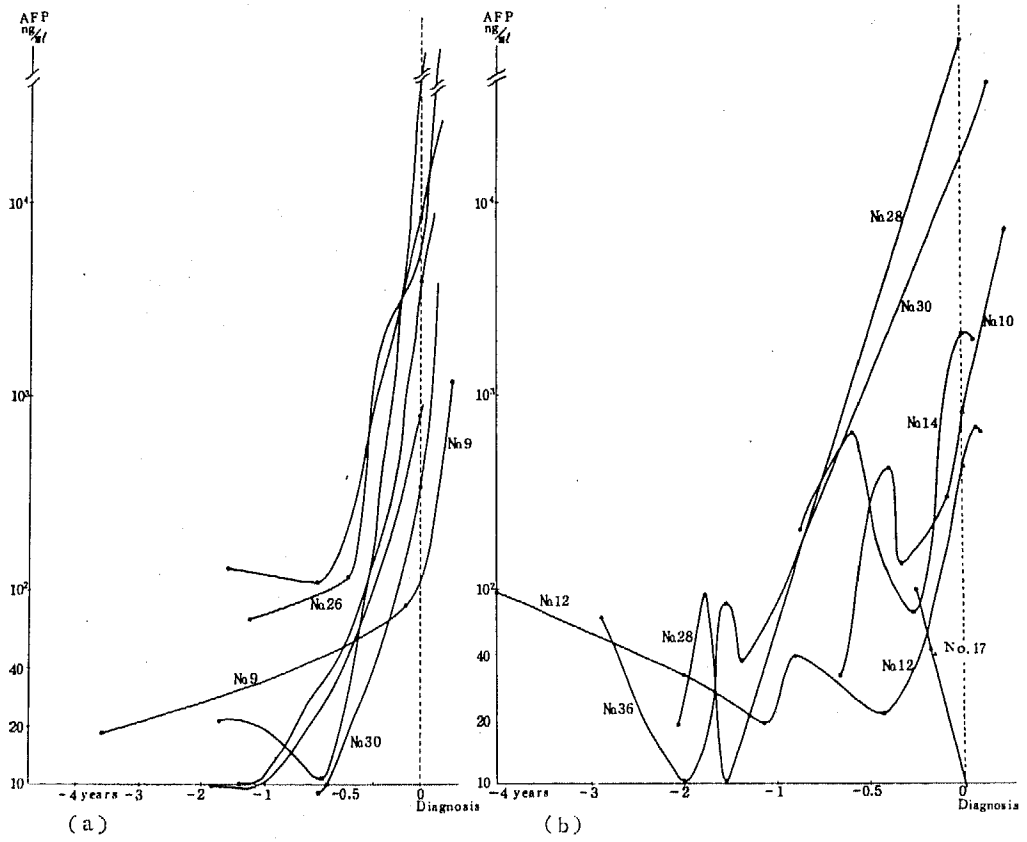


Fig. 4 The follow-up of AFP levels in cases with cirrhosis developing hepatoma.

例は99例中17例（17%）であった。しかるに，AFP 200ng/ml 以上の変動を示す症例とそれ以下の症例とで，HBs 抗原の有無により差が認められるかを検討すると，HBs 抗原および HBc 抗体陽性例ではいずれも陰性の症例にくらべ AFP 200ng/ml 以上の高値を示す例が明らかに多く（$\chi^2=4.34$, $P<0.05$），そのうち3例に肝癌の発症を認めた。

E．肝炎，肝硬変から肝癌発症，死亡までの期間，非癌部の組織および肝癌の Edmondson 分類について

追跡例の初回生検時の組織所見およびそれ以降肝癌発症，死亡までの期間，肝癌の Edmondson 分類，非癌部の組織所見を図6に示した。症例32から36は，最初に述べたような理由で初回肝生検を施行できなかった症例である。また症例18，25，28は死亡時組織学的な検索ができず，症例13，34は現在生存中である。

症例1は，輸血後の亜急性肝炎から，小葉改築傾向を示す慢性肝炎活動型，肝硬変をへて5年9ヶ月後に肝癌の発症を認めるまで組織学的に経過を追跡した症例であり，血中 HBs 抗原陽性であった。症例3，13，16，18，21，22，23の7例は，初診時組織学的に慢性肝炎活動型と診断され最長9年6ヶ月，最短1年，平均6年4ヶ月後に肝癌の発症を認めた。症例4～12，15，17，19，20，24～31の21例は，初回生検時肝硬変と診断され，その後最長8年8ヶ月，最短1年5ヶ月，平均4年1ヶ月で肝癌の発症を認めた。肝硬変診断時より肝癌診断時までの期間を，HBs 抗原陽性，HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性，いずれも陰性の3群に分け平均値をみると，それぞれ4年6ヶ月，4年4ヶ月，3年8ヶ月と差は認められなかった。また肝癌と診断されてから死亡するまでの期間は約5ヶ月であった。症例2は，胃潰瘍手術時に行った肝の

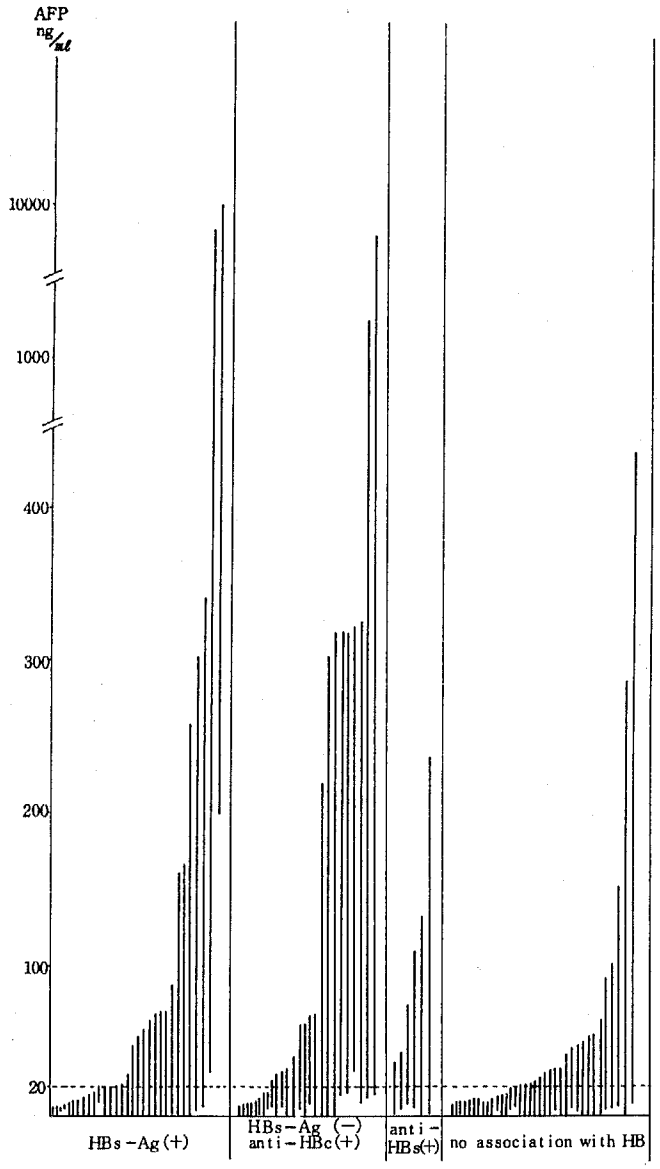


Fig. 5 The distribution of serum AFP levels in cases with cirrhosis serially followed up

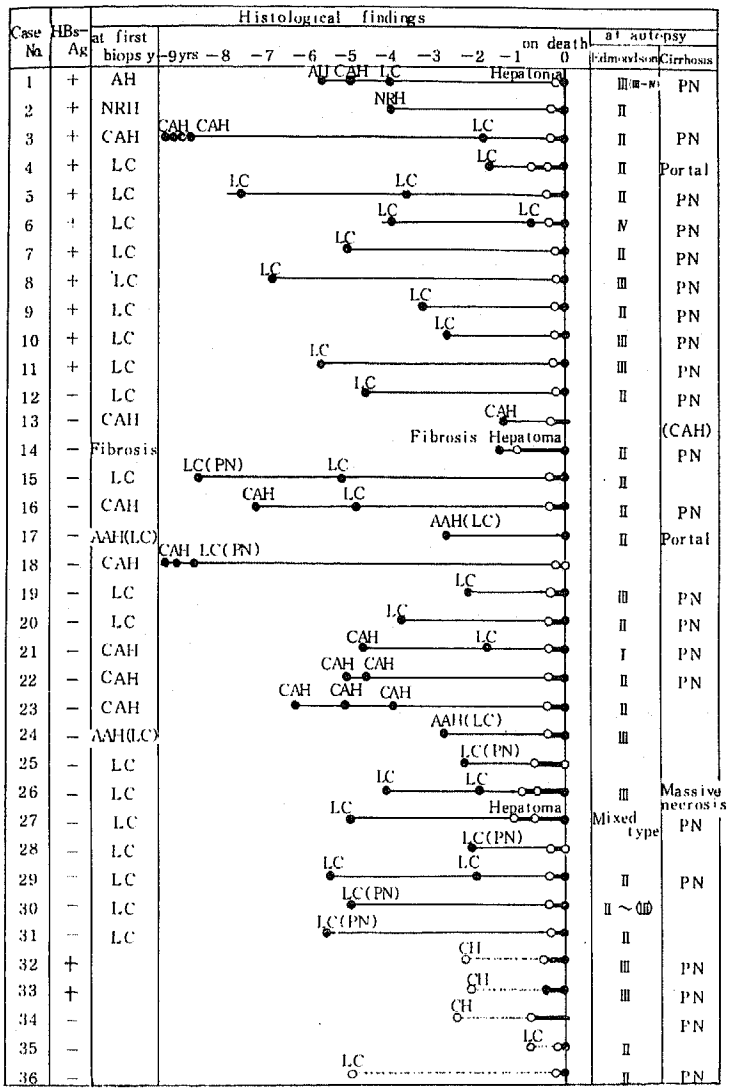
wedge biopsy で，nonspecific reactive hepatitis (NRH) の像を示していたが，同手術時に輸血を受け，その後4年2ケ月後に肝癌の発症を認めた。この例は血中 HBs 抗原は陽性であったが，輸血前の血中 HBs 抗原ならびに手術時生検肝組織内の HBs 抗原については検索を行ってないので，HBV の感染の時期については不明であるが，輸血によるものと推測される。たゞ死亡時，非癌部の肝組織が得られなかったため，輸血後いかなる肝病変が発生したかは不明である。

肝硬変の型分類については必ずしも腹腔鏡を併用していないことや，死亡時 needle necropsy による診断例が含まれているために容易でないが，postnecrotic type (PN 型) 23例，portal type 2例であり，肝硬変の認められなかった症例は2例であった。症例13は，慢性肝炎活動型として治療していたところ，1年1ケ月後肝癌の発症を認め，外科的治療のための開腹時に得た肝癌非癌部の組織所見は，小葉改築傾向を伴う慢性肝炎活動型であった。HBs 抗原陰性，HBs 抗体，HBc 抗体陽性で現在生存中である。また，症例23は慢性肝炎活動型として治療していたが，初回生検時より5年9ケ月後に肝癌の発症を認めた例であるが，死亡時より4年1ケ月前の第3回目の肝生検像を詳細に検討したところ，慢性肝炎活動型を示す組織内に，図7-aに示したような，周辺の再生像とは明らかに異った，血管腔にとむ，腺腫状の増生の部分が認められた。これが後にみられた肝癌（図7-b）の初期の像とする根拠はないが，minimal deviation hepatoma の可能性も否定できず，本症の経過を考えるうえで示唆に富む像である。しかし残念ながら血中 AFP の微量定量，肝組織内 AFP の局在等の検索はできなかった。

肝癌の Edmondson 分類は，MO 法にて AFP 陰性の1例が grade Ⅰの他，grade Ⅱないし Ⅲの低ないし中分化型が多かった。

Ⅳ. 考　案

肝炎・肝硬変・肝細胞癌が一連の疾患であることは，従来より考えられているが[10][11][12]，ことに肝硬変と肝癌との間に密接な関係のあることは，その相互の合併率の高さから言っても疑いないものとされている[1][2][13][14]。しかしその成因との関連における両疾患の関係についてはなお不明である。志方[2]は肝癌例中非癌



AH : acute hepatitis　NRH : nonspecific reactive hepatitis
CAH : chronic active hepatitis　LC : liver cirrhosis
PN : postnecrotic type　AAH : acute alcoholic hepatitis
● : histological diagnosis　○ : clinical diagnosis

Fig. 6 Histological follow-up study in cases developing hepatoma

部になんら病変の認めない例は，6.2%にすぎないと述べている。また，肝癌を合併する肝硬変の病型については，宮地[1]は本邦ならびに諸外国の症例を検討し，基本的には長与・三宅の乙型に属するものが多いと述べ，市田ら[15]は，乙型肝硬変を肝炎後の肝硬変の終末像と考えている。このような乙型に肝癌の合併が多く，かつ HBV 関連抗原・抗体の検出率が高く，また地理病理学的にも HBV の汚染度の高いアジア，アフリカ地域に肝癌の多い点などから，肝癌発生に HBV が大きな役割を果していることが示唆される。

西岡ら[16]は，本邦肝癌例中37.3%に HBs 抗原が陽性であることを報告し，また，Vogel ら[12][19]は，Uganda の肝癌例では40%，Prince ら[17]は Senegal では42%，Kew ら[18]は Bantu 族で40%に HBs 抗原が陽性であるとしている。

著者の今回の追跡例では，HBs 抗原は IAHA 法で38.2%に陽性で，本邦肝癌例の HBs 抗原陽性率にほゞ近似していた。また輸血歴を有する4例中3例が，血中 HBs 抗原陽性で，輸血後4年から16年で肝癌により死亡しているが，これらの症例では家系内に肝疾患の集積がなく，輸血前にはいずれも肝障害の既往歴がないことなどより，輸血によりB型肝炎を発症し肝癌にまで進展した可能性が推測される。

肝癌例では，このように高率に HBs 抗原が陽性であるが，これらの症例のすべてに，はたして肝炎発症時より HBV が関与して肝癌発生まで感染が持続していたか否かについては必ずしも明らかにされていない。しかし今回の著者の症例中，初回肝生検により肝炎あるいは肝硬変と診断された症例の肝組織中 HBs 抗原を，志方らの方法により検索した成績では，死亡時血中 HBs 抗原陽性の7例全例が，肝内に HBs 抗原が認められた。また，肝癌で死亡した時点の剖検肝でも，志方らの方法で（一部 IF 法・間接法），非癌部に検索した6例全例に HBs 抗原を認め，これらの症例では肝炎あるいは肝硬変の時からすでに HBV の感染が

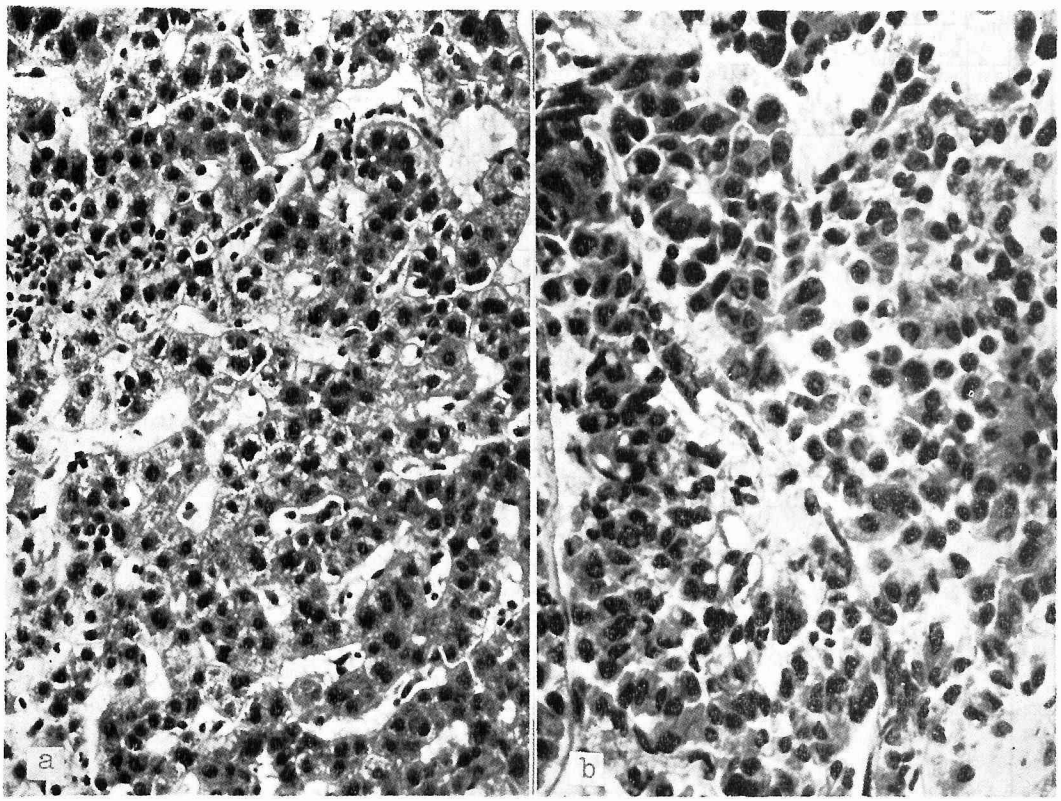


Fig. 7 Histological findings of case 23

a : Section of the liver from the third biopsy material, adenomatous hyperplasia (two-cell or thick cell plate, capillary hyperplasia) is recognized. (H & E stain, ×200)

b : Section of the liver from the necropsy material, showing primary hepatocellular carcinoma. Edmondson, grade Ⅱ. (H & E stain ×200)

持続しており，それが肝癌発症に関連しているものと考えられる。

HBV 関連抗原・抗体系のうち，HBc 抗体は HBV 感染の最も良いマーカーとされているが[20)21)]，すでに著者らの肝癌例では71%が HBc 抗体が陽性であることを報告し[22)23)]，Maupas ら[24)]も75%と高い陽性率を報告している。しかし，古田[22)23)]も強調しているように，HBc 抗体に対してはその抗体価が問題となる。すなわち，健康な献血者で HBc 抗体陽性例のほとんどが，その抗体価は IAHA 法でも 2^9 以下であり，HBs 抗原陽性の慢性肝疾患では，HBc 抗体価は 2^{10} 以上がほとんどで，しかも血中 HBc 抗体のみ陽性の症例でも高抗体価例では肝組織内に HBs 抗原が認められる症例もある。この点，Hadziyannis[25)]や Kojima ら[26)]も同様な症例のあることを述べている。しかし，Hadziyannis の肝癌例では，HBc 抗体価については不明である。しかし，少数例においては血中 HBs 抗原陽性でありながら，HBc 抗体陰性，また血中 HBs 抗体陽性，HBc 抗体陰性で肝組織内に HBs 抗原陽性例のあることなどよりこのような症例については今後の問題となる。このように肝癌と HBV の関係をみるには HBc 抗体価および肝組織内の HBs 抗原または，HBc 抗原の存在を考慮することが重要であって，肝癌例では血中 HBs 抗原陽性頻度から推測される以上に，密接に HBV とかゝわりあいのあることが示唆された。

アルコールが肝障害を惹起することは既知のことであり，HBs 抗原発見以前には，アルコールと肝癌

との関係を強調する論文[27)28)]も多かった。追跡例の中で，アルコール歴を認める8例のうち輸血歴，肝炎歴や家系に肝疾患の集積のないアルコール多飲者は6例で，HBV 関連抗原・抗体系すべて陰性例は4例と少ない。このうち，2例は初回生検肝組織像は acute alcoholic hepatitis を呈した肝硬変（portal type）であった。従来，アルコール性肝硬変は，Gall の分類の栄養性，Habana 分類の門脈性，三宅分類のF型が多いとされてきたが，Popper ら[29)]，Leeby ら[27)]もアルコール性肝硬変に PN 型の例がかなり多いことを報告しており，教室の高橋[30)]，長田ら[31)]の集計では，アルコール多飲者の肝硬変では，HBs 抗原が約20%，HBc 抗体が約54%に検出されており，これらの肝病変の進展にも HBV が加重因子の1つとして重要な役割を果しているものと考えられる。

肝癌の発症年令との関係は，織田[32)]は剖検例で HBs 抗原陽性例では肝癌発症平均年令が，HBs 抗原陰性例より約10年若いことを報告しているが，当教室における全肝癌例においても，約14才の差が認められた。Vogel ら[19)]の場合，40才以前の肝癌例はそれ以後の年令の肝癌例にくらべて，HBs 抗原の陽性率が高いことを述べているが，若い年代の肝癌例は HBV 感染例が多いことが示された。一方，HBs 抗原陽性肝癌家系の家系員では，児の HBs 抗原陽性率は79.1%と非常に高く，有肝疾患率は9.4%，同胞の有肝疾患率は55.2%と高く，著者ら[33)]が以前より報告してきたが，このような家系員では，20才代より発病し40才代ですでに肝癌へと進展する例が認められた。

HBV の oncogenicity については，現在なお不明であるが，肝癌発生における HBV の持続感染の役割については，慢性のウイルス感染による生体の免疫機構の破綻，免疫不全状態のために癌細胞の発育抑制機構の欠如が関与している可能性が考えられる。西岡[16)]はこの点に関連し，肝癌例の HBs 抗体の検出率が高感度の PHA 法によっても7.5%と，一般対照の18.4%，供血者の15.7%にくらべ低率であることより，HBV に対する免疫不全状態が HBV の長期にわたる存在を許し，肝癌発生に結びつくのではないかと述べている。化学発癌実験においては，正常肝に対し non-carcinogenic または，weak carcinogenic agent であるウレタンが，四塩化炭素障害または部分肝切除後の再生能の旺盛な肝に対し，強い発癌性を有することが知られており[34)]，HBV と肝癌の関係についても肝障害後の肝の再生過程に HBV が化学発癌物質と同様な作用をおよぼす可能性もあるのではないかと考えられる。

最近，Dane 粒子内から HBV の DNA が証明されており[35)36)37)]，今後肝癌細胞核内において HBV の DNA が肝癌細胞の DNA に組み込まれているか，否かについての検討がなされれば，HBV と肝癌との関係はさらに明解になるであろう。

一方，HBV 関連抗原・抗体系いずれも陰性の11例のうち4例は，肝炎歴または輸血後肝炎歴を認めている。Purcell[38)]は，非A非B型の輸血後肝炎で，33.3%に予後が悪く，Alter ら[39)]は，数年間トランスアミナーゼの異常の続く非A非B型肝炎で，3例中1例に慢性肝炎活動型の像を認めたと述べているが，Vogel[12)]も推論しているように，非B型肝炎が慢性肝炎を経過し肝癌の成因とならないとも限らず，かゝる症例の経過が興味深い。著者の症例は初回生検肝は慢性肝炎ないし肝硬変であり，既往の肝炎がこれらへの進展，さらには肝癌へと進展させたことも推察でき，新しい virus の抗原・抗体系の検索が待たれる。

一方，Abelev[40)42)]，Tatarinov ら[41)]の肝癌における AFP の存在の報告以来，AFP の基礎的，臨床的な論文が数多く報告されている[43)-47)]。さらに，西[48)]，石井ら[49)]により AFP の定量に RI 法が確立されるに至り，肝炎・肝硬変・肝癌での AFP 陽性率が著しく高まった。RI 法による肝癌での AFP 陽性率は90%前後[50)51)63)]を示し，AFP の肝癌に対する特異性はうすれたが，症例によっては早期より徐々に漸増する type もあって，肝癌の早期診断には必ずしも捨てきれない存在である。しかし，肝硬変例の血中 AFP 値を綿密に追跡し，その変動により外科的切除可能な早期肝癌を診断できた症例は少ない[52)53)]。今回の報告例のように，多くの例は1ないし3ヶ月くらいの短期間内に AFP が急上昇し，その時点ですでに肝には広範な肝癌が認められ，しかもこの間に自他覚所見，肝機能検査等の増悪を示さない例も認められ，AFP による肝癌の早期診断にはかなりの限界を認めざるをえない。奥田ら[53)]はこのような症例を説明するうえに，AFP producing clone という概念を提唱し，肝癌のある時点にこのような clone が発現し急速に血中 AFP 値が高値を示してくるのではないかと考えている。

肝炎・肝硬変経過中に認められる血中 AFP の上昇は，肝細胞の破壊，壊死後の再生に基づくものと一般には考えられてきたが[54)55)]，しかし，渡辺ら[56)]は，ラ

ットの四塩化炭素投与後の AFP の上昇は，むしろ肝障害のための上昇としている。また，肝硬変患者で経時的に AFP を追跡すると，トランスアミナーゼ活性の増減と必ずしも相関しない AFP の上昇例もある。四塩化炭素投与実験における初期の AFP 陽性細胞や，3'-Me-DAB 肝癌における一次反応と呼ばれる発癌前の AFP の上昇が，肝炎・肝硬変でみられる一過性上昇といかなる関係があるかは興味あるところである。平井[57]は，3'-Me-DAB肝癌における一次反応期のAFPの上昇を，肝炎・肝硬変に生じる AFP と想定し，その産生母地を regenerative cell に求める一方，二次反応期は癌細胞由来としている。著者の追跡例における AFP を retrospective にみると，これら実験肝癌における AFP 産生と対比してみると興味ある変動を示していた。すなわち，6例に肝癌診断前，4年ないし数ケ月前に必ずしもトランスアミナーゼの上昇とは相関しない AFP の一過性上昇を認めた。湯本ら[58]も，肝癌合併を認めた症例で，肝癌診断前1年8ケ月頃にAFP の一過性上昇（725ng/ml）を認めている。また症例14は，初回生検肝内の小葉周辺の小型肝細胞に AFP の局在を認めている。このような症例において，AFP の一過性上昇期に肝癌の発生があったのか否か，興味あるところである。

一方，AFP と HBs 抗原との関係をみると荒川[59]，児島ら[60]は，いずれの疾患でも AFP 陽性例は陰性例に比し，HBs 抗原の陽性率が高い傾向にあると述べているが，著者の肝硬変経過観察例でも，AFP 高値をとる例は HBs 抗原，HBc 抗体陽性例の方が，いずれも陰性例にくらべ明らかに高い割合を示していた（$\chi^2=4.34$，$P<0.05$）。Elgot ら[61]は，肝硬変では AFP 産生に地域差があり，アフリカの肝硬変の AFP 陽性率は，ソ連のそれの約17倍も高いことを示し，また Purves[62]は，南ア・Bantu 族に，高頻度に肝癌が認められるが，とくに高頻度に肝癌の発生がみられる地方の出身者では，健康人でも AFP の高い例が多いとし，人種的な差か，病因的な差かを問いかけている。また，Vogel ら[12]は，AFP と HBs 抗原との間に正の関係を認め，しかもこれが年令とも関係してくることを示している。

しかし，Smith[11]，Williams[63]，滝野ら[64]は，HBs 抗原と AFP との相関は認めないと述べている。著者らの症例でも，肝癌例では HBs 抗原と AFP との間には一定の関係は認められなかった。すなわち，肝癌進展への high risk な疾患としての HBs 抗原陽性慢性肝疾患では AFP 上昇例が多く，このような例では AFP の微量定量による経過観察が重要となるが，肝癌発症が明らかに認められてしまうと AFP と HBV との間には一定の関係が認められなかった。

最後に，肝炎・肝硬変から肝癌への経過について述べる。いまだ，急性肝炎から肝癌まで進展した症例の報告は少なく，佐々木ら[65]は，急性ウィルス性肝炎より慢性肝炎・肝硬変をへて，23年後に肝癌を合併した例を，大岡ら[66]は，亜急性肝炎から慢性肝炎をへて肝癌を認めた全経過8年7ケ月の例を，石黒ら[67]は，急性肝炎より3年半と短期間で肝癌を認めた例を，小坂ら[68]は，同様な症例を16例，平均12年10ケ月，有馬[14]は全国調査の集計より，肝炎から最長38年，平均7ないし8年，太田ら[69]は多くは10ないし15年，小林ら[70]は亜急性肝炎より5年4ケ月で，それぞれ肝癌の合併をみた症例を報告している。慢性肝炎と診断されてから同様な経過をへた症例は，武田[52]，楠本[71]，井上[72]，小幡ら[73]の症例で，最長9年9ケ月，最短3年4ケ月，平均7年4ケ月で肝癌の発生を認めている。肝硬変から肝癌発生までの期間は，Purtilo ら[74] 9例，平均8年，Leeby ら[27] 5例の alcoholic cirrhosis より平均6年2ケ月，有馬の集計で最長11年で4年が多く，楠本，石黒，小幡，小林らの症例では4年ないし5年の経過で肝癌の発生を認めている。著者の症例では，NRH より4年2ケ月で肝癌の発生を認めた HBs 抗原陽性の1例，亜急性肝炎より5年9ケ月で肝癌の発生を認めた HBs 抗原陽性の1例，慢性肝炎から7例，最長9年6ケ月，平均6年4ケ月，肝硬変から21例，最長8年8ケ月，平均4年で肝癌の発生を認め，HBs 抗原の有無による著しい経過の差は認められなかった。

肝細胞の malignant transformation は肝細胞の再生時におこり易く，Popper[75]も推論しているように，慢性の障害肝にくりかえしおこる肝細胞の破壊と再生が，肝細胞の癌化に連なることは容易に考えられる。しかし，奥田[53]は肝硬変の約$\frac{1}{3}$に肝癌が合併しているという統計からみて，肝硬変例での肝癌発症例について，それを早期に診断することが可能と思われるにもかゝわらず，実際にはきわめて困難であることから，肝硬変と肝癌がその発生時期に大きなずれがないのではないかと推測している。著者の追跡例でも，肝癌診断時とその6ケ月以前とでは肝機能検査値や，自他覚所見にきわだった変化が認められず，また症例23のように，慢性肝炎時の肝生検組織の一部に異

様な，adenomatous hyperplasiaの部分が認められたことは，この所見が直ちに肝癌と結びつくか否かは問題であるが，奥田の考えを考慮する際に興味ある所見と思われる。

一方，肝硬変の成立には，submassive ないし zonal necrosis を伴なう，いわゆる亜急性肝炎[76]を経過し，比較的早期に壊死後性肝硬変へ進展する症例と，長い経過をへて肝硬変へと進展する症例とがあるが，破壊・再生のくりかえし起きる状態が肝癌の発生の場と考えるならば，前記症例の経過でも少数例ではあるが，石黒，大岡，小林らの症例，著者の症例1のように短期間で亜急性肝炎・肝硬変・肝癌へと進展する例があっても然るべきであろう。しかし，多くの症例は，長期間をへて肝癌へと進展してゆくものと思われる。

肝癌に合併する肝硬変の組織の多くは，基本的には長与・三宅の乙型，ないしは，postnecrotic, posthepatitic type に相当するものであるとされているが，今回の集計では，死亡時の組織採取に種々の制限があり詳細な検討はできなかったが諸家の成績[1]と離れるところはないと考えている。

V. 結　語

以上，肝炎・肝硬変より肝癌の発症を認めた36例につき臨床病理学的に検討を行い，かつ文献的考察を加えたが，次のような結論を得た。

1. 本邦における肝癌例は，HBs 抗原の関与例が多く，著者の例では，IAHA 法による血中 HBs 抗原陽性率は38.2%，HBc 抗体陽性率は68.6%であった。

2. HBs 抗原陽性肝癌例は，輸血歴，肝炎歴，家族歴を有する例が多く，家族歴を有する例では同胞に肝疾患々者が多く，児の HBs 抗原陽性率も高く，分娩を含め幼少児期に母児感染が起こっていることが推測された。また成人後の感染でも chronic carrier state になる例のあることが推測された。また，HBs 抗原陽性肝癌例の肝癌発症平均年令は42.9才で陰性のそれにくらべ約14才若かった。

3. 肝癌死亡時血中 HBs 抗原陽性例では，生前の初回肝生検組織（肝炎・肝硬変）内に，HBs 抗原が検索例全例に証明されたことより，いずれも HBV の持続感染例であった。

4. 経過観察中，血中 AFP は肝癌発症直前に急上昇する例が多く，AFP による肝癌の早期診断にはなおかなりの限界がある。しかし，これらの症例の AFP の経過を retrospective にみると，肝硬変の一時期にトランスアミナーゼの変動とは必ずしも相関しない AFP の一過性上昇が認められた。また，肝硬変患者の AFP を経時的に追跡すると，HBs 抗原，HBc 抗体陽性例に AFP 高値を示す例が明らかに多く，これらの経過観察が重要と考えられた。

5. 肝癌発症例の肝機能検査値を，retrospective にみると，肝不全で死亡する例の多い肝硬変とくらべ，肝機能検査上良好な経過をとる例が多く，silent cirrhosis に肝癌の発症が多いことが示唆された。

6. 肝癌と診断された約4年1ケ月前の慢性肝炎の時期に，minimal deviation hepatoma とも思える所見が認められた1例を経験したが，慢性肝炎の時点で肝癌の発生する可能性も示唆された。

7. 肝炎・肝硬変から肝癌へと進展するまでの期間は症例によりさまざまであるが，慢性肝炎と診断されてから約6年4ケ月，肝硬変と診断されてから約4年であった。亜急性肝炎後，比較的短期間に肝癌へと進展する例も認められた。

8. 肝癌例の約3割はHBV 関連抗原・抗体がまったく検出されないことより，肝癌の発症には，非A非B型肝炎ウィルスを含めさらに種々の因子の関与が考えられた。

本稿の要旨は，1974年5月，第136回日本消化器病学会関東甲信越地方会シンポジウム，1976年10月，第18回日本消化器病学会秋季大会シンポジウムにおいて発表した。

また，本研究の一部は，1975, 1976, 1977年度，厚生省がん研究助成金（HB ウィルスと肝がんの関係に関する研究）によった。

稿を終るにあたり，御指導，御校閲をいただいた小田正幸教授に深く感謝いたします。また，終始御指導，御助言をいただいた古田精市助教授，ならびに種々御協力いただいた関連病院諸先生，小田内科学教室肝臓病研究班各位に深く感謝いたします。

文　献

1) 宮地　徹：肝 臓 －構造・機能・病態生理－．第2版，高橋忠雄監修，pp. 702－722，医学書院，東京，1972

2) 志方俊夫：肝硬変から肝癌への進展．臨床科学，11：326－335，1975

3) 松下　寛，重松逸造：肝臓病．高橋忠雄，織田敏次編，pp. 512－570，医学書院，東京，1973

4) Tsuda, F., Takahashi, T., Takahashi, K., Miyakawa, Y. and Mayumi, M.: Determination of antibody to hepatitis B core antigen by means of immune adherence hemagglutination. J. Immunol., 115: 834−848, 1975

5) 清沢研道，古田精市，長田敦夫，赤羽賢浩，小池ゆり子，佐原 勍，古川賢一，飯島義浩，山村伸吉，小松敬直，大森晶彦，小田正幸：Hepatitis B core 抗体 (anti-HBc) の臨床的意義に関する研究．日消会誌，73：935−940，1976

6) 清沢研道，古田精市，長田敦夫，高橋俊博，赤羽賢浩，小池ゆり子，佐原 勍，古川賢一，渡辺知之，原 正子，飯島義浩，大森晶彦，小田正幸，月岡寿一郎，花岡修三，真弓 忠：各種肝疾患における肝組織内 Hepatitis B core 抗原の検索とその臨床的意義．肝臓，16：607−614，1975

7) 志方俊夫，鵜沢輝子，吉原なみ子，赤塚俊隆：オーストラリア抗原の染色性に関する研究．肝臓，14：425−431，1973

8) Nishioka, M., Ibata, T., Okita, K., Harada, T. and Fujita, T.: Localization of α-fetoprotein in hepatoma tissues by immunofluorescence. Cancer Research, 32: 162−166, 1972

9) 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，花岡修三，千葉 恭，高山秀夫，一条正芳，市川澄夫，小口源一郎，相沢正樹：肝疾患における血中 α-Fetoprotein の臨床的意義に関する研究．信州医誌，21：25−36，1973

10) Sherlock, S., Fox, R. A., Niazi, S. P. and Scheuer, P. J.: Chronic liver disease and primary liver cell carcinoma with hepatitis-associated (Australia) antigen in the serum. Lancet I: 1243−1247, 1970

11) Smith, J. B. and Blumberg, B. S.: Viral hepatitis post-necrotic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Lancet II: 953, 1969

12) Vogel, C. L., Anthony, P. P., Mody, N. and Barker, L. F.: Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. Lancet II: 621−624, 1970

13) 市田文弘：原発性肝癌．Medicina, 6: 266−272, 1969

14) 有馬道雄：原発性肝癌の疫学と臨床．癌の臨床，14：837−843，1968

15) 市田文弘，佐々木博，井上恭一：慢性肝炎の経過と予後．内科，23：212−224，1969

16) 西岡久寿弥，平山 雄，関根暉彬，大河内一雄，真弓 忠，宋瑞桜．劉禎輝，林東明：肝がんと Australia 抗原の関連性について．日本臨床，30：1154−1158，1972

17) Prince, A. M., Leblang, L., Krohn, K., Masseyeff, R. and Alpert, M. E.: S. H. antigen and chronic liver disease. Lancet II: 717−718, 1970

18) Kew, M. C., Geddes, E. W., Macnab, G. M and Bersohn, I.: Hepatitis-B antigen and cirrhosis in Bantu patients with primary liver cancer. Cancer, 34: 539−541, 1974

19) Vogel, C. L., Anthony, P. P., Sadikali, F., Barker, L. F. and Peterson, M. R.: Hepatitis-associated antigen and antibody in hepatocellular carcinoma: Results of a continuing study. J. Nat. Cancer Inst., 48: 1583−1588, 1972

20) Hoofnagle, J. H., Gerety, R. J. and Barker, L. F.: Antibody to hepatitis-B-Virus core in man. Lancet II: 869−873, 1973

21) Hoofnagle, J. H., Gerety, R. J., Ni, L. Y. and Barker, L. F.: Antibody to hepatitis B core antigen: A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. New Engl. J. Med., 290: 1336−1340, 1974

22) Furuta, S., Nagata, A., Kiyosawa, K., Akahane, Y., Koike, Y. and Sahara, T.: Anti-HBc titer in relation to the etiological role of hepatitis B virus in primary hepatocellular carcinoma. Acta Hepato-Gastroent., 24: 3−6, 1977

23) 古田精市，清沢研道，長田敦夫，赤羽賢浩，小池ゆり子，佐原 勍，古川賢一，飯島義浩，川原健治郎，小田正幸，小松敬直，山村伸吉，大森晶彦，真弓 忠，津田文男：肝炎・肝硬変における血中 anti HBc と肝内 HBc-Ag の関係．第7回犬山シンポ記録集，3−9，1975

24) Maupas, P., Werner, B., Larouzé, B., Millman, I., London, W. T., O'connell, A. and Blumberg, B. S.: Antibody to hepatitis-B

core antigen in patients with primary hepatic carcinoma. Lancet II : 9－11, 1975

25) Hadziyannis, S. J., Karvountzis, G. G., Manesis, E. and Merikaw, G. E. : Hepatitis-B core antigen and antibody in primary liver cancer. Lancet II : 418, 1975

26) Kojima, M., Udo, K., Takahashi, M., Yoshizawa, H., Tsuda, F., Itoh, Y., Miyakawa, Y. and Mayumi, M. : Correlation between titer of antibody to hepatitis B core antigen and presence of viral antigens in the liver. Gastroenterology, 73 : 664－667, 1977

27) Leevy, C. M., Gellene, R. and Ning, M. : Primary liver cancer in cirrhosis of the alcoholic. Ann. N. Y. Acad. Sci.. 114 : 1026－1040, 1964

28) Lee, F. : Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. Gut, 7 : 77－85, 1966

29) Popper, H., Rubin, E., Krus, S. and Schaffner, F. : Postnecrotic cirrhosis in alcoholics. Gastroenterology, 39 : 669－686, 1960

30) 高橋俊博：アルコール多飲者の肝病変に関する臨床病理学的検討．信州医誌，24：99－120，1976

31) 長田敦夫，古田精市，清沢研道，赤羽賢浩，小池ゆり子，佐原　勍，古川賢一，飯島義浩，山村伸吉，小松敬直，川原健治郎，富永　潤，小田正幸：アルコール多飲者肝障害におけるB型肝炎ウィルスのかかわり合いについて．日消会誌，74：1021－1029，1977

32) 織田敏次：肝硬変．第19回医学会総会誌，103－106，1975

33) 小池ゆり子，古田精市，長田敦夫，清沢研道，赤羽賢浩，佐原　勍，古川賢一，飯島義浩，小田正幸：HB 抗原陽性肝疾患集積家系における肝病変の進展について．日消会誌，72：585－586，1975

34) Warwick, G. P. : Effect of the cell cycle on carcinogenesis. Fed. Proc., 30 : 1760－1765, 1971

35) Kaplan, P. M., Greenman, R. L., Gerin, J. L., Purcell, R. H. and Robinson, W. S. : DNA polymerase associated with human hepatitis B antigen. J. Virol., 12 : 995－1005, 1973

36) Robinson, W. S., Clayton, D. A. and Greenman, R. L. : DNA of a human hepatitis B virus candidate. J. Virol., 14 : 384－391, 1974

37) Overby, L. R.. Hung, P. P., Mao, J. GH., Ling, C. M. and Kakefuda, T. : Rolling circular DNA associated with Dane particles in hepatitis B virus. Nature, 255 : 84－85, 1975

38) Purcell, R. H., Alter, H. J. and Dienstag, J. L. : Non-A, non-B hepatitis. Yale J. Biol. Med., 49 : 243－250, 1976

39) Alter, H. J., Holland, P. V. and Purcell, R. H. : The emerging pattern of post-transfusion hepatitis. Amer. J. Med. Sci., 270 : 329－334, 1975

40) Abelev, G. I., Perova, S. D., Khramkova, N. I., Postnikova, Z. A. and Irlin, I. S. : Production of embryonal α-globulin by transplantable mouse hepatomas. Transplantation, 1 : 174－180, 1963

41) Tatarinov, T. : Detection of embryospecific α-globulin in the blood sera of patient with primary liver tumor. Vopr. Med. Khim., 10 : 90－91, 1964

42) Abelev, G. I. : Production of embryonal serum α-globulin by hepatomas : Review of experimental and clinical data. Cancer Res., 28 : 1344－1350, 1968

43) Gitlin, D. and Boesman, M. : Serum α-fetoprotein, albumin, and α-G-globulin in the human conceptus. J. Clin. Invest., 45 : 1826－1838, 1966

44) Masopust, J., Kithier, K., Radl, J., Koutecky, J. and Kotal, L. : Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non-neoplastic diseases. Int. J. Cancer., 3 : 364－373, 1968

45) Purves, L. R., Bersohn, I. and Geddes, E. W. : Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man. Cancer, 25 : 1261－1270, 1970

46) Abelev, G. I. : Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. Advances in Cancer Research, 14 : 295－358, 1971

47) Nishi, S. : Isolation and characterization of a

human fetal α-globulin from the sera of fetuses and a hepatoma patient. Cancer Res., 30 : 2507－2513, 1970

48) 西 信三，平井秀松：α-Fetoprotein の Radioimmunoassay について，免疫実験操作法．免疫学会編，p.p. 215－221，免疫学会方法小委員会，金沢，1971

49) 石井 勝，池原英夫，戸沢辰雄，井上英士，新光毅：α-Fetoprotein の Radioimmunoassay とその臨床的意義．医学のあゆみ，79 : 77－79，1971

50) Ruoslahti, E., Seppälä, M., Vuopio, P., Saksela, E. and Peltokallio, P. : Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein in primary and secondary cancer of the liver. J. Nat Cancer Inst., 49 : 623－630, 1972

51) Chayvialle, J. A. P., Touillon, C., Crozier, C. and Lambert, R. : Radioimmunoassay of α-fetoprotein in human serum. Clinical value in patients with liver diseases. Digest. Diseases, 19 : 1102－1110, 1970

52) 武田明子，松山 均，井谷舜郎，村中日出夫，武田博士，青山英久，松本由朗，本庄一夫：慢性肝炎の治療中に発見した早期ヘパトーマの治験例．示唆にとむ肝疾患53例．市田文弘，佐々木博編，p.p. 160－163，中外医学社，東京，1977

53) Okuda, K., Kotoda, K., Obata, H., Hayashi, N., Hisamitsu, T., Tamiya, M., Kubo, Y., Yakushiji, F., Nagata, E., Jinnouchi, S. and Shimokawa, Y. : Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum α-fetoprotein levels. Gastroenterology, 69 : 226－234, 1975

54) Bloomer, J. R., Waldmann, T. A., McIntire, K. R. and Klatskin, G. : α-Fetoprotein in nonneoplastic hepatic disorders. JAMA, 233 : 38－41, 1975

55) Bloomer, J. R., Waldmann, T. A., McIntire, K. R. and Klatskin, G. : Serum α-fetoprotein in patients with massive hepatic necrosis. Gastroenterology, 72 : 479－482, 1977

56) Watanabe, A., Miyasaki, M. and Taketa, K. : Differential mechanisms of increased α-fetoprotein production in rats following carbon tetrachloride injury and partial hepatectomy. Cancer Research, 36 : 2171－2175, 1976

57) 平井秀松：フェトプロテインの基礎的研究．医学のあゆみ，86 : 1079－1085，1973

58) 湯本泰弘，難波経雄，武田和久，長島秀夫，小坂淳夫：肝炎・肝硬変における血清 α-Fetoprotein 変動の臨床的意義．臨床成人病，7 : 767－776，1977

59) 荒川泰行，日野邦彦，桑名 斉，大久保仁，貝島正倫，細田陽子，加藤 昭，結束敬基，藤田実彦，加藤 新，大野康則，長谷 克，松田重三，河合忠：α-Fetoprotein の臨床的研究．日消会誌，70 : 145－156，1973

60) 児島淳之介，稲井真弥，松村高勝，大森清彦，清水伍市：慢性肝疾患々者の血清 hepatitis B antigen 及び α-Fetoprotein．肝臓，16 : 384－389，1975

61) Engort, D. A., Abelev, G. I. and O'Conor, G. T. : Dependence of the specificity of the serologic test for primary liver cancer in different areas of the world on sensitivity of the method used for detecting alpha-fetoprotein. Int. J. Cancer, 10 : 331－337, 1972

62) Purves, L. R., Branch, W. R., Geddes, E. W., Manso, C. and Portugal, M. : Serum alpha-fetoprotein VII. The range of apparent serum values in normal people, pregnant women and primary liver cancer high risk populations. Cancer, 31 : 578－587, 1973

63) Williams, A. O. : Hepatitis B surface antigen and liver cell carcinoma. Amer. J. Med. Sci., 270 : 53－56, 1975

64) 滝野辰郎，豊田栄一，増田正典：肝癌と hepatitis B antigen．第5回犬山シンポ記録集．121－125，1973

65) 佐々木博，井上恭一，葛西哲男，市田文弘：急性ウィルス性肝炎より移行した原発性肝癌の1例．日本臨床，26 : 188－194，1968

66) 大岡照二，藤田昌弘，羽間収治，松尾重雄，西井弘，河原 勉，船橋修之，大岡暉子：亜急性肝炎から慢性肝炎に移行しのちに肝癌を併発した症例の検討．肝臓，13 : 474－480，1972

67) 石黒義裕，柴崎浩一，市田文弘，関根 理：示唆

にとむ肝疾患53例．市田文弘，佐々木博編，p.p. 156－159，中外医学社，東京，1977
68) 小坂淳夫：ウィルス性肝炎と肝癌．医学のあゆみ，80：815－816，1972
69) 太田康幸：肝炎と肝癌の相関．文部省がん特別研究 I，1．班会議，1974
70) 小林健一，熊谷幹男，亀田正二，杉本立甫，鈴木邦彦，西頓啓吾，加登康洋，杉岡五郎，服部 信，武内重五郎：原発性肝癌の臨床病理学的研究～肝硬変の長期予後観察例における肝癌の発生について．肝臓，18：468－473，1977
71) 市田文弘，奥田邦雄 司会：シンポジウム，ウィルス性肝炎より肝癌への進展過程．日消会誌，74：658－665，1977
72) 奥田邦雄 司会：肝硬変から肝癌の発生を追跡しえた症例．肝臓，16：726－734，1975
73) 小幡 裕，田宮 誠，林 直諒，久満薫樹，本池洋二，奈良成子，竹本忠良，高崎 健，武藤晴臣，天羽達郎，鈴木 茂，小林誠一郎：慢性肝疾患におけるヘパトーマ発生について －肝硬変59例のProspective study．肝臓，17：335－347，1976
74) Purtilo, D. T. and Gottlieb, L. S.: Cirrhosis and hepatoma occurring at Boston city hospital (1917－1968). Cancer, 32：458－462, 1973
75) Popper, H. and Orr, W.: Current concepts in cirrhosis. Scand. J. Gastroent., 5, suppl. 6：203－222, 1970
76) Tisdale, W. A.: Subacute hepatitis. New Engl. J. Med., 268：85－89, 1963

(53. 3. 11 受稿)