家族性肝硬変症の病像ならびにオーストラリア 抗原との関連に関する研究

中 村 泰 清*

I 緒 言

肝硬変症の家族性発生については前世紀末より散発的に報告されてきたが、それらの多くは小児同胞例であった。ところがここ 10 年来、わが国では成人の家族性肝硬変症の報告がまれではなく、次第に増加しつつある傾向さえみうけられる¹⁻⁶⁾。

ここ数年来、大林らは家族性肝硬変症についての臨床ならびに肝の病理形態学的観察を行ってきたが、1 昨年、肝硬変家系に多数のオーストラリア抗原 (Au 抗原) 陽性者を見出し、これら家系においては Au 抗原が母から子へと感染し、その結果、家系の maternal side に肝疾患が集積しているとの見解を報告してきた⁷⁻¹⁰⁾。そこで著者はこの研究の一環として、今日まで大阪医科大学第 I 内科において把握された肝硬変家系を対象に、家族性肝硬変症の病像、家系内分布、さらに Au 抗原との関連を検討し、また家系内の Au 抗原無症状キャリアの病態についての検索を試みた。

II 研究対象および方法

対象は大阪医科大学第 I 内科にて把握された慢性肝炎ないし、肝硬変多発家系の 6 家系 (肝疾患患者、死亡 13、現存 10、合計 23) で、これらについて家族病歴を調査し、罹患者については臨床像ならびに肝の形態学的所見を検討した。しかし 6 家系中 1 家系 (家系 F) は家族が遠隔の地に居住しているために検診できず、Au 抗原の検索のみを行った。

Au 抗原・抗体の検索は、上記 6 家系の家族 (合計 88 名) について Au 抗原を免疫粘着赤血球凝集試験 (IA 法) にて、また Au 抗体を受身赤血球凝集反応 (PHA 法) にて行い (東大輸血部に依頼)、この成績から Au 抗原陽性者の家系内分布を観察し、また Au 抗原無症状キャリア (合計 36 名) については、問診、理学的検査のほか、若干の肝機能 (黄疸指数、S-GOT、S-GPT、チ

モール混濁反応)、血清蛋白泳動、免疫グロブリン定量、RA テストを行った。

III 成 績

6 対象家系の家系図および Au 抗原・抗体の検索結果は図 1、2 に示すごとくである。

1. 家族病歴ならびに症例記載

家系 A

家族病歴

母 (I-2) は 54 才にて肝硬変で死亡。5 同胞 (男 2、女 3) のうち長姉 (II-1, 36 才) は肝癌で死亡し、長兄 (II-3) は学生時代に自殺しており、現存の同胞 3 名は次姉 (II-2, 41 才)、弟 (II-4, 35 才) が活動型慢性肝炎、妹 (II-5, 28 才) で肝硬変におのおの罹患している。

症例 II-2, II-4, II-5

既往歴: 3 名とも幼少より著患を知らず、流行性肝炎に罹患したこともなく飲酒、輸血歴もない。

現病歴: II-2 は昭和 42 年 8 月ころより悪心を覚えるようになり、肝機能検査の結果、肝硬変の疑いを持たれ某医に受診していたが、好転せず 11 月 28 日本院を訪れた。II-4, 5 はまったく愁訴はないが検診のため来院せしめた。

現症 (表 1): II-2, II-4, II-5 とも体格は中等であるが、II-4, II-5 はやややせ型である。眼球結膜、皮膚に黄疸なし。クモ状血管腫はいずれにも認められないが、II-5 に手掌紅斑がみられた。腹部では腹壁静脈怒張、脾腫はない。肝は II-4 で 1.5 横指触れた。

肝機能検査: 表 2 に示すごとく、血清トランスアミナーゼは II-5 で上昇をみた。3 例共通して血清膠質反応の陽性度が高く、血清 γ -グロブリンの増加がみられた。RA テストはすべて陽性を呈し、血清免疫グロブリンは 3 例とも IgG の著増、II-2 に IgA、II-4 に IgM の増加がみられた。LE 細胞現象、LE テストはすべてに陰性であった。なお Wilson 病との鑑別のため、血清銅、ceruloplasmin 値をみたが、いずれも正常であった。

* Y. Nakamura: 大阪医科大学 第 I 内科 (指導: 大林明助教授)。

図 3. 家系 A, II-2. 活動型慢性肝炎。グ鞆における線維増殖と小円形細胞浸潤および piecemeal necrosis が著明である。小葉周辺部肝細胞の大小不同が著しい (生検 H-E 染色)。

肝の形態学的所見：腹腔鏡検査では II-2, II-4 の肝はやや赤色調を帯び、表面は平滑であった。II-5 は右葉は表面は平滑であったが、左葉はゆるやかな微細凹凸状を呈していた。肝生検所見は II-2 (図 3) はグ鞆における小円形細胞浸潤が著明で、線維増殖は一部小葉

図 4. 家系 A, II-4. 活動型慢性肝炎。グ鞆ならびに小葉周辺部におけるリンパ球、プラズマ細胞の汙胞様浸潤が顕著にみられ、その部の肝実質の脱落をみる (生検 H-E 染色)。

内にも及んでいる。限界板は破壊され、piecemeal necrosis を認む。小葉周辺部肝細胞は膨化し、変性に陥ったものが多い。II-4 (図 4) はグ鞆における小円形細胞浸潤が顕著であるが、線維増殖は軽度で、細胞浸潤は濾

表 1. 家系 A 3 罹患者の現症

症 例	II-2, 41才, ♀	II-4, 35才, ♀	II-5, 28才, ♀
初 診	S 42.11.27	S. 43.3.23	S. 43.2.20
身 長	160cm	166cm	163cm
体 重	52kg	48kg	45kg
栄 養	良	やや 瘦	やや 瘦
体 温	36.5°C	36.5°C	36.4°C
血 圧	120/60mmHg	130/74mmHg	136/70mmHg
手 掌 紅 斑	—	—	+
クモ 状 血 管 腫	—	—	—
Kayser-Fleischer 環	—	—	—
扁桃 発 赤 腫 脹	—	—	—
リンパ 腺 腫 脹	—	—	—
胸 部	異 常 な し	異 常 な し	異 常 な し
腹 静 脈 怒 張	—	—	—
腹 水	—	—	—
肝 部	触 れ ず	1.5 横指, 圧痛 (±)	触 れ ず
脾	"	"	"
下 肢 腱 反 射	正 常	正 常	正 常
血 液 型	A	A	A
尿・糞 便 検 査	異 常 な し	異 常 な し	尿 ウ (什)
心 電 図	"	"	異 常 な し
胸部 X 線 検 査	"	"	"
食 道 静 脈 瘤	—	—	—

図 5. 家系 A, II-5. 肝硬変. 肝小葉は増殖した結合組織により分断されている (生検鏡銀染色).

胞様の観を呈する. 一部で限界板は破壊され, piecemeal necrosis, 細胆管新生をみる. II-5 (図 5) は線維増殖が高度で, 偽小葉形成がみられ, 明らかに硬変像である.

以上の形態学的所見から, II-2 および II-4 は活動型慢性肝炎, II-5 は肝硬変と診断した. なお Wilson

病との鑑別のために, 生検肝組織で rubanic acid 法による銅染色を行ったが, 肝組織に銅沈着を認めなかった.

家系 B

家族病歴

父 (I-1, 75 才) は脳卒中, 母 (I-2, 45 才) は子宮外妊娠にいずれも死亡している. 同胞 9 名 (男 3, 女 6) のうち長兄 (II-1) は戦死. 次兄 (II-5, 47 才) は肝癌で死亡. 現存 7 名のうち長姉 (II-2, 62 才), 末弟 (II-9, 41 才) が肝硬変に罹患している. 残り 5 姉妹は健康である.

症例 II-2

生来著患をみななかったが, 昭和 41 年 12 月に腹水貯留のため呼吸困難を訴えた. 皮膚には黄疸はなかったが, 眼球結膜に黄染をみた. 手掌紅斑, クモ状血管腫が明瞭に認められた. 肝, 脾は腹水を排除しても触れえなかった. X 線検査により食道下部に静脈瘤を認めた.

肝機能検査: 黄疸指数 (I. I.) 11, S-GOT 30u, S-

表 2. 肝機能および免疫学的検査 (家系 A)

	II-2	II-4	II-5
Icterus index	4	4	8
BSP (30')	12.5%	10	12
GOT	40u.	27	108
GPT	31u.	29	312
Al-Pase	2.8B.L.u.		3.6
TTT	9u.	9	9
ZTT	20u.	20	18
T. P.	7.0g/dl	8.1	8.4
Alb.	4.3g/dl	4.7	4.4
γ -Glob.	2.6g/dl	2.2	2.4
IgG	3,160mg/dl	4,400	2,560
IgA	308mg/dl	581	260
IgM	200mg/dl	300	135
RA	+++	++	+
LE cell	—	—	—
LE test	—	—	—
Coombs			
direct	—	—	—
indirect	—	—	—
SFe	72 γ /dl	38	132
SCu	92 γ /dl	98	86
Ceruloplatin	21.6mg/dl	24	26.4

GPT 22u., チモール混濁試験 (TTT) 12u., 硫酸亜鉛試験 (ZTT) 20u., BSP (30') 27.5%. 血清総蛋白 (T. P.) 7.1g/dl, アルブミン (Alb.) 4.10g/dl, γ -グロブリン (γ -Glob.) 1.96g/dl. IgG 2,240 mg/dl, IgA 576 mg/dl, IgM 277.5mg/dl, RA(++), LE 細胞現象(-), LE テスト(-), Coombs テスト直接(-), 間接(-).

以上の所見より肝硬変症と診断した。入院後の経過は良好で、腹水は次第に消失したが、肝機能検査所見は終始肝硬変症の pattern を示した。昭和 43 年 6 月に軽快退院した。

症例 II-9

生来健康で著患はなかったが、昭和 44 年 7 月に全身倦怠感のもとに本院を訪れた。やややせ型で肝を 1.5 横指触れるほかはとくに認むべき所見はなかった。

肝機能検査: I. I. 5, S-GOT 29u., S-GPT 16u., TTT 10u., ZTT 20u., BSP (30') 20%. T.P. 7.0g/dl, Alb. 4.20g/dl, γ -Glob. 1.64g/dl. IgG 2,520mg/dl, IgA 352 mg/dl, IgM 200mg/dl, RA(++), LE 細胞現象(-), LE テスト(-), Coombs テスト直接(-), 間接(-).

肝生検所見: 結合組織の増生, 偽小葉形成を認め, 明らかな肝硬変像がみられた (図 6). 組織学的診断 肝硬変。

図 6. 家系 B, II-9. 肝硬変. 結合組織増殖が著明で肝小葉を分断している (生検 H-E 染色).

家系 C

家族病歴

母 (I-1', 49 才) が肝癌で死亡。また母系叔父 2 名 (I-3, 56 才, I-4, 61 才) もおのおの肝癌のもとで死亡した。なお, 父系叔父 (I-2, 69 才) が肝硬変で死亡している。同胞 7 名 (男 3, 女 4) のうち長兄 (II-1, 19 才) は結核性腹膜炎で, また次兄 (II-3, 38 才) は肝硬変に肝癌が併発して死亡した

症例 I-2

36 才のとき戦地で頭部外傷。38 才のとき虫垂切除手術後にイレウスを併発した。昭和 45 年 6 月ころより倦怠感, 食思不振, 右季肋部痛を訴え, 胆嚢炎の診断のもとに本院第 2 外科に入院した。10 月 7 日, 開腹により胆石が 2 個認められ, 胆嚢摘出術を受けた。なお開腹に際して肝硬変症が発見された。術後, 肝不全症状をきたし 11 月 20 日死亡した。入院時, 眼球結膜亜黄疸を呈し, クモ状血管腫を前胸部に認め, 肝は 1 横指触れた。

肝機能検査: I. I. 19, S-GOT 176u., S-GPT 60u., TTT 6u., ZTT 20u., BSP (30') 35%, T. P. 5.2 g/dl, Alb. 2.38 g/dl, γ -Glob. 1.98 g/dl. IgG 1,640 mg/dl, IgA 384 mg/dl, IgM 305 mg/dl, RA(+).

剖検所見: 肉眼的に食道静脈瘤, 萎縮性肝硬変 (1,050 g), 胃潰瘍および脾腫を認めた。

肝組織像: 間質結合組織の著明な増殖をみ, 不規則な多数の偽小葉に分けられている。結合組織には小円形細胞浸潤を伴い, 一般に結合組織幅は狭いが, かなり幅広く増生した部分もみられた (図 7)。組織学的診断 乙型肝炎肝硬変

図 7. 家系 C, I-2. 肝炎後肝硬変 (乙型肝炎硬変). 結合組織増殖により肝小葉が細分されている. 間質幅は概して狭い (剖検 H-E 染色).

(肝炎後肝硬変).

症例 II-3

生来健康であったが、昭和 40 年 8 月初めに高熱、黄疸、腹水をきたし、8 月 14 日に大阪市大附属病院に入院したが、入院第 21 日に突然に合併した麻疹性イレウスのもとで死亡した。

剖検所見：肝は不規則に腫大し (3,250g)、表面は顆粒状であるが、所々にサクランボ大の半球状腫瘤をみた。

肝組織像：結合組織増生、偽小葉形成が著明で、間質幅は概して狭い。所々に肝細胞癌が偽小葉状に増生し、またグ納血管内にも癌細胞が塊状をなして認められた (図 8, 9)。

組織学的診断 肝細胞癌合併の乙型肝炎硬変。

家系 D

家族病歴

母 (I-2, 73 才) が肝硬変で死亡。同胞 5 名 (男 4, 女 1) のうち次兄 (II-2) 肺結核で死亡、三兄 (II-3) は戦死。現存の同胞のうち長兄 (II-1, 61 才)、妹 (II-4, 56 才) は慢性肝炎に罹患している。末弟 (II-5, 46 才) は健康である。なお II-1 の妻 (II-1', 63 才) は肝硬変に罹患している。

症例 II-1

昭和 39 年に糖尿病を指摘され、そのとき黄疸の出現をみた。

昭和 45 年ころより倦怠感を有し本院を訪れた。皮膚、眼球結膜に黄疸はないがクモ状血管腫を認めた。肝は 1 横指触れたが、腹壁静脈怒張はなく、脾も触れず、食道部 X 線検査にて食道静脈瘤を認めなかった。

図 8. 家系 C, II-3. 肝炎後肝硬変 (乙型肝炎硬変) に伴った原発性肝細胞癌。増殖した結合組織の幅は狭く、これに接した実質は壊死に陥っている。なお、腫瘍塊が門脈域の血管に充満している像がみられる (剖検 H-E 染色)。

図 9. 同上。肝細胞癌の部分。

肝機能検査：I. I. 5, S-GOT 163u., S-GPT 110u., TTT 6u., ZTT 7u., T. P. 7.8g/dl, Alb. 4.33g/dl, γ -Glob. 1.65g/dl, IgG 1,800mg/dl, IgA 252mg/dl, IgM 110mg/dl, RA(-)。

以上の所見より慢性肝炎と診断した。

症例 II-1'

生来健康であったが昭和 42 年 7 月初めに倦怠感、悪心、食思不振を訴え、その後腹水貯留をみるに至り 7 月 10 日入院した。皮膚、眼球結膜に黄疸はないが、前胸部にクモ状血管腫をみた。腹水貯留が著明で肝、脾は触れず。また X 線にて食道静脈瘤はみなかった。

肝機能検査：I. I. 7, S-GOT 105u., S-GPT 50u., TTT 6u., ZTT 19u., T. P. 7.0g/dl, Alb. 3.56g/dl, γ -Glob. 2.9g/dl, IgG 2,500mg/dl, IgA 336mg/dl, IgM

135 mg/dl, RA(+), LE テスト(-).

以上の所見より肝硬変症と診断した。入院後の経過は良好で腹水は約1ヵ月にて消失し、10月3日に退院した。

症例Ⅱ-4

昭和43年2月感冒症状が出現し、約1週間で発黄をみ、1ヵ月後に消失した。その後自覚症状は認められないが、気がかりのため昭和43年5月21日に来診した。理学的所見としては、肝を1.5横指触れるほかは特記すべき変化はみられなかった。

肝機能検査：I. I. 6, S-GOT 42u., S-GPT 36 u., TTT 10u., ZTT 19u., BSP (30') 12.5%, T. P. 8.1g/dl, Alb. 4.56 g/dl, γ -Glob. 1.81g/dl, IgG 1,920mg/dl, IgA 248mg/dl, IgM 200mg/dl, RA(-), LE テスト(-).

肝生検所見：グ鞘における小円形細胞浸潤が著明であり、線維増殖は軽度である。限界板の破壊、小葉周辺部における肝細胞の変性がみられた(図10)。組織学的診断 活動型慢性肝炎。

図10. 家系D, Ⅱ-4. 活動型慢性肝炎。グ鞘における小円形細胞浸潤と線維増殖が著明で、小葉周辺部の削りとりおよびpiecemeal necrosisを認める(生検H-E染色)。

家系E

家族病歴

父(I-1, 78才)は健在なるも母(Ⅱ-2, 49才)は敗血症で死亡。同胞7名(男3, 女4)はすべて生存しているが、次姉(Ⅱ-4, 47才)と妹(Ⅱ-7, 38才)が慢性肝炎に罹患している。

症例Ⅱ-4

生来著患をみなかったが、昭和43年肝炎に罹患し、大阪の某病院に2ヵ月間入院した。その後44年8月に鳥取市民病院に再入院している。その際に活動型慢性肝炎の診断をうけた。同病院入院時の診察主要所見として、

クモ状血管腫をみ、肝を5横指触れたが腹水はみられなかった。

肝機能検査：I. I. 8, S-GOT 127 u., S-GPT 138u., TTT 9u., ZTT 20u., BSP (30') 20%, T. P. 8.1g/dl, Alb. 4.19g/dl, γ -Glob. 2.32g/dl, IgG 3,960mg/dl, IgA 472 mg/dl, IgM 455 mg/dl, RA(III), LE テスト(-).

腹腔鏡所見：赤色調なるも表面は平滑である。

肝生検所見：グ鞘における小円形細胞浸潤が著明で小葉周辺部にまで及び、線維増殖もかなり強く、限界板の破壊、piecemeal necrosisがみられた(図11)。組織学的診断 活動型慢性肝炎。

図11. 家系E, Ⅱ-4. 活動型慢性肝炎。線維増殖のためグ鞘は拡大し、小円形細胞浸潤も著明である。線維増殖は小葉内に波及し、P-C bridge, P-P bridgeを形成している(生検H-E染色)。

症例Ⅱ-7

昭和38年分娩時、出血多量のため輸血を受け血清肝炎に罹患している。以後愁訴はまったくなかったが、44年夏ごろより倦怠感を訴えて45年3月来診した。理学的所見としては黄疸、手掌紅斑、クモ状血管腫などはみられず、ただ肝を2横指触れるのみであった。

肝機能検査：I. I. 9, S-GOT 110u., S-GPT 100u., TTT 5u., ZTT 20u., BSP (30') 20%, T. P. 7.0 g/dl, Alb. 3.83 g/dl, γ -Glob. 1.77g/dl, IgG 1,580mg/dl, IgA 232 mg/dl, IgM 440 mg/dl, RA(-), LE テスト(-).

腹腔鏡所見：肝は赤色調、表面平滑であった。

肝生検所見：かなり強いグ鞘における小円形細胞浸潤があり、小葉周辺部までおよび一部限界板の破壊がみられた(図12)。

組織学的診断 非活動型慢性肝炎。

家系F

図 12. 家系 F, II-7. 非活動型慢性肝炎. グラフにおいて軽度の線維増殖と著明な小円形細胞浸潤をみるが, 限界板の破壊は軽度である (生検 H-E 染色).

家族病歴

父 (I-1, 40 才) は脳出血で死亡, 母 (I-2) は肝硬変で死亡. 母系叔父 (I-3), 母系叔母 (I-4, 68 才) の 2 名が肝癌で死亡している. 同胞 6 名 (男 2, 女 4) のうち長兄 (II-2) は黄疸のもとに死亡している. 他の 5 名は現在健康である.

2. Au 抗原ならびに Au 抗体検出成績

6 家系の家族血清について, Au 抗原を IA 法, Au 抗体を PHA 法にて検索した.

家系 A: 13 名について検査した. Au 抗原は現存罹患者 3 名いずれも陽性であったが, 3 名の配偶者は陰性であった. 次世代では 3 姉妹の子供 6 名中 5 名が陽性で, 弟の子は陰性であった. Au 抗体はすべてに検出されなかった.

家系 B: 29 名について検査した. Au 抗原は 2 罹患者とその姉妹 5 名のすべてに検出された. 兄弟の妻 2 人は陰性であった. 次世代では, 姉妹の子供 13 名のうち 11 名までが陽性で, 兄弟の子供 3 名はすべて陰性であった. 次々世代の 3 名 (いずれも母親は Au 抗原陽性) もすべて陰性であったが, これらに Au 抗体が検出された.

家系 C: 19 名について検査した. Au 抗原は父, 父系叔父 (肝硬変で死亡) および母系叔父 2 名のいずれも陰性であったが, 現存の同胞 5 名のうち 4 名に検出された. 次世代では姉妹の子供 5 名のうち 4 名に, 兄弟の子供 4 名のうち 1 名に検出された. Au 抗体は弟 (Au 抗原陽性) の妻に検出された.

家系 D, E: 家系 D は 10 名, E は 3 名について検査したが, Au 抗原, 抗体ともいずれにも検出されなかつた.

った.

家系 F: 14 名について検査された. Au 抗原は現存同胞 5 名のうち 4 名が陽性であった. 配偶者 2 名はいずれも陰性であった. 次世代では現存 8 名中 7 名が検査されたが, 末妹 (Au 抗原陽性) の 2 名の子供のみが陽性であった. Au 抗体はいずれにも検出されなかった.

Au 抗原を検出した家系 A, B, C, F における成績を世代別に合計すると表 3 のごとくとなる. すなわち

表 3.

世代	家 族	被 検 者	Au 抗原性 陽	Au 抗体性 陽
I	父	1	0 (IA 法)	0 (PHA 法)
	父系叔父	1	0	0
	母系叔父	2	0	0
II	同 胞	20	18 (90%)	0
	兄 弟	4)	4)	0)
	姉 妹	16)	14)	0)
	配 偶 者	8	0	1
III	兄弟の子供	10	1 (10%)	0
	姉妹の子供	29	22 (76%)	0
	配 偶 者	1	0	0
IV	Au 抗原陽性の娘の子供	3	0	3
合 計		75	50	5 (6.6%)

表 4. 無症状キャリアの既往歴および現症 (36 名)

既 往 歴

急性肝炎……4 名 (家系 B: III-3, C: II-4, 7, III-3)
 肝 障 害……3 名 (家系 B: II-3, 6, III-8)
 扁桃炎……7 名 (家系 A: III-6, B: III-5, 11, 12, 13, C: III-1, 3)
 胆 囊 炎……1 名 (家系 B: III-1)
 (胆嚢切除)
 胸 膜 炎……1 名 (家系 A: III-3)
 喘 息)……1 名 (家系 B: III-8)
 紫 斑 病)……1 名 (家系 C: II-4)
 リウマチ様関節炎)

現 症

身体發育不全……0
 知能發育不全……0
 黄 疸……0
 肝 腫 大……3 名 (家系 B: III-3, 5, C: II-4)
 脾 腫 大……0

表 5. 無症状キャリアの肝機能, 免疫学的検査成績

	家	症例	性	年令	I. I.	GOT u.	GPT u.	TTT u.	γ -Gl- ob. g/dl	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	RA
1	系 A	III-1	♂	20	4	16	10	5	1.8	2200	224	270	—
2		III-3	♂	21	3	20	112	2	1.3	1080	320	200	—
3		III-4	♂	18	3	23	42	2	1.59	2000	320	210	—
4		III-6	♂	6									—
5	家 B	II-3	♀	57	3	32	48	2	1.54	2040	248	245	—
6		II-4	♀	55	7	25	31	2.6	1.51	1440	376	213	±
7		II-6	♀	49	5	24	48	2.0	1.82	2240	264	235	—
8		II-7	♀	47	4	17	21	1.1	1.40	1400	216	216	—
9		II-8	♀	43	4	17	23	1.1	1.52				—
10		III-1	♂	39						1360	280	215	++
11		III-2	♂	33	4	25	40	5.0					—
12		III-3	♂	31	10	30	33	1.6	1.76	1440	288	145	—
13		III-4	♂	29									+++
14		III-5	♂	30	5	17	28	1.1	0.91	720	144	100	—
15		III-7	♀	28	5	14	24	0.7	1.34	2160	224	185	—
16		III-8	♂	25	4	22	24	2.0	1.41	1720	336	180	—
17		III-11	♀	26	6	17	26	1.4	1.94				+
18	系 C	III-12	♀	24	5	23	31	1.4	1.39	1280	240	125	—
19		III-13	♂	22	7	44	37	0.9	1.40	840	336	80	—
20		II-4	♂	43	4	24	8	6.0	1.56	2480	344	165	++
21		II-6	♀	38	5	18	14	1.1	1.49	1720	184	200	—
22		II-7	♀	37	5	28	20	3.6	2.1	2080	264	200	+
23		III-1	♀	15	5	15	12	1.6	1.36	1560	88	250	+
24		III-5	♂	11	4	102	64	7.5	1.85	1800	90	180	+++
25	家 F	III-8	♀	3						1800	62	320	+
26		II-1	♀	45						2280	128	270	++
27		II-2'	♀	46									+
28		II-4	♂	40									—
29		II-5	♀	38	4	28	26	2	1.27	3960	280	225	—
30		II-6	♀	35						1920	240	150	—
31		III-8	♂	8						1720	176	135	—
32		III-9	♀	5									—

Au 抗原陽性者は患者とその同胞にきわめて高率(90%)に出現し, 次いで姉妹の子供に高率(76%)であった。これに対して配偶者には現われず, 兄弟の子供は 10 名中陽性は 1 名にとどまった。Au 抗体は配偶者の 1 名, IV 世代の子供 3 名に検出された。

3. Au 抗原無症状キャリアの臨床的観察 (図 1, 2, 13, 14, 表 4, 5)

家系 A, B, C, F の罹患者を除いた Au 抗原陽性者

を無症状キャリアとすると, 合計 36 名で年令は生後 4 ヶ月から 57 才にわたっている。既往歴として急性肝炎が 4 名 (うち 1 名は血清肝炎), 肝障害が 3 名, 扁桃炎が 7 名にみられた。現症としては身体, 知能の発育不全はなく, また黄疸もなかったが, 3 名に肝腫大を認めた。肝機能・免疫学的検査成績では I. I., S-GOT, S-GPT の軽度上昇および TTT の中等度上昇が若干名にみられた。これに対して γ -Glob. の増加は 21 名中 11 名

図 13. Liver function test in asymptomatic carriers of Au antigen.

図 14. Serum immunoglobulins in Au antigen carriers.

(52.4%) にみたが、 γ -Glob. 増加と年齢とは相関していない。RA テストも 31 名中 10 名 32.3% と高率であった。血清免疫グロブリンを 24 名について定量した結果、IgG の増加をみたものが多かったのに対して、IgA、IgM はほとんどが正常域にあった。

IV 考 案

いわゆる原因不明の肝硬変症 cryptogenic cirrhosis が同一家族に多発したとの報告は、1892 年 Jolly⁽¹¹⁾ が記載して以来散発的にみられるが、これらの多くは小児同胞例で、主として小児科領域からの報告であった。わが国では 1938 年に秋葉、永田⁽¹²⁾が過去 52 年間の内外諸文献から家族性肝硬変症を検討し、本症が圧倒的に小児に多いことを指摘し、家族的小児肝硬変症なる呼称を提唱した。ところがここ約 10 年間にわが国では家族の成人間での肝硬変、原発性肝癌多発例が散見されるようになり、近時、漸増しつつあるようにさえ思われる。

ここに著者は、自験例に基づいて成人家族性肝硬変症の病像、家系内発生状況、さらに本症と Au 抗原との関連について以下項目別に検討、考察してみたい。

1. 病像について

家系 A~F の罹患者は合計 23 名で男女差 (10 : 13) はほとんどなく、診断または死亡時年齢は 28~73 才にわたっている。各家系とも慢性肝疾患が成人のみに集積し、小児例がまったくないことから、好発年齢において前述の小児家族性肝硬変とは歴然と区別しうる。

慢性肝障害の原因あるいは誘因となるべき環境因子として、感染 (ウィルス性肝炎、梅毒、マラリアなど)、低栄養、アルコールの過飲、肝障害性の化学薬品の連用などがあげられるが、自験症例では 1 例 (家系 E, II-7) に血清肝炎、2 例 (家系 D, II-1, 4) に流行性肝炎の既往があるほかは、とくに成因と思われるものは見出せない。

現存の慢性肝炎例は倦怠感、食思不振、るいそうなどの愁訴で来院しているが、死亡例を含めて肝硬変、肝癌例を観察すると、一般にかなり肝障害の進行した時期においても通常の生活活動をしており、非代償性肝硬変あるいは肝癌併発の時期に黄疸、腹水などの症候が現われてからはじめて病気を意識したものが多い。

肝機能検査面では一般に血清トランスアミナーゼ値の軽度上昇 (正常域から約 200u. の範囲で動揺しているものが多い)、チモール混濁反応、クンケル反応は陽性で、コバルト反応は右側反応を呈し、血清 γ -グロブリン

ンの増量のみ、まったく通常の慢性肝炎ないし肝硬変の pattern と変わりはない。

血清免疫学的検査では大多数の例に RA テスト陽性を呈し、免疫グロブリンは IgG 次いで IgA, IgM の増加をみた。これらの所見と罹患者の肝組織において piecemeal necrosis¹³⁾, リンパ球, プラズマ細胞の濾胞様浸潤像¹⁴⁾が認められたことなどから、本症に自己免疫機序の介在を思わせるが、伊藤ら¹⁵⁾, Whittingham et al.¹⁶⁾, Joske et al.¹⁷⁾ が報告しているような家族性の自己免疫性肝炎とは、著者の例では免疫グロブリンの増加が自己免疫性肝炎ほど顕著でないこと、LE 因子がすべてに陰性であったこと、また患者ならびに家族に他の自己免疫疾患を見出しえないことなどの諸点から明確に区別できる。

検索しえた範囲での生検、剖検による肝組織像は、慢性肝炎(非活動型および活動型)、肝硬変あるいは原発性肝癌を伴った肝硬変の像を呈した。肝組織像を検討しえた肝硬変例は4例(生検2, 剖検2)であったが、生検標本ではいずれも肝硬変の形態学的分類は困難であった。しかし剖検例は両者とも間質幅は概して狭く、また大きな実質の脱落をみるのが少ないことから、三宅分類¹⁸⁾の乙型あるいは Gall¹⁹⁾ の posthepatic cirrhosis に該当すると考えた。これらの所見を総合して病理形態面の過程を推測すると、本症は慢性肝炎(非活動型→活動型)から肝炎後肝硬変(乙型肝炎後肝硬変)へと移行し、ときに原発性肝癌を併発するものと思考できる。

以上の臨床ならびに肝組織所見から、成人家族性肝硬変症は家族性に発生しているとはいえるものの、個々の症例は従来の cryptogenic cirrhosis²⁰⁾ の病像とまったく一致しているといえる。かかる成人肝硬変の家族集積は文献上、欧米ではきわめてまれで、ただ Maddrey & Iber²¹⁾ が7家族をあげているが、これには小児例、アルコール性肝硬変も含まれており、ここにあげたとき家族発生は少ない。

2. 罹患者の家系内分布

家系 A~F の発病者の家系内分布をおのおのの II 世代を中心としてみると次のごとくである。母……4, 母系叔父・叔母……4, 父……0, 父系叔父……1, 同胞……13 (男6, 女7), 配偶者……1。すなわち、同胞にもっとも多発し、次いで母および母系叔父・叔母である。これに対して父および父系血縁者の罹患はわずかに1名であり、これより成人家族性肝硬変症は家系の maternal side に多発しているといえる。この点は、すでに大林が自験例と文献例の集計^{9,10,22)}から指摘しているが、かか

る罹患者の家系内集積状況はいずれの遺伝形式にも合致しないことから、本症の発生に遺伝因子が大きく関与しているとは考えがたい。

成人の家族性肝硬変症で特異な点として、原発性肝癌併発率の高いことがあげられる。家系 A~F において肝疾患による死亡者数は13名であるが、うち8名が肝癌のもとに死亡している。

最近、大林および著者²³⁾は自験例と文献例に基づいて肝癌発生率をみたところ、家族性肝硬変死亡者の56%に及んだが、この数字は宮地²⁴⁾がわが国病理解剖例の集計からえた肝硬変の肝癌併発率(男30.4%, 女15.2%)に比較するとはるかに高率である。自験家系での肝癌の発生は家系 A, B, C, F でいずれも Au 抗原関連の家系であったことは、Hirschman et al.²⁵⁾ によって精製 Au 抗原から RNA dependent DNA polymerase が証明されたことと考えあわせるとまことに興味深い。

3. オーストラリア抗原との関連について

大林および著者ら^{7-10,26)}は、すでに家系 A, B, C の患者および家族の血清について Au 抗原を検索し、Au 抗原陽性者が家系の maternal side に集積していることを発見し、今回の家系 F についてもほぼ同様の所見をえた。

4家系の Au 抗原検出結果は、家族について検査しなかったものもあり、また兄弟の子供と姉妹の子供の数が不均衡である難点はあるが、同胞と姉妹の子供にきわめて高頻度であり、配偶者と兄弟の子供は合わせて1名にすぎなかった。すなわち Au 抗原陽性者は母親とその子供に集積している。この成績より、これら家系においては、Au 抗原が主として母から子へと伝播され、これによって家系の maternal side に Au 抗原キャリアおよび Au 抗原関連の慢性肝疾患患者が集積しているものと推測される。

すでに Au 抗原の maternal transmission を示唆するいくつかの報告²⁷⁻²⁹⁾がみられるが、感染経路についてはいまだ確定した説はなく、また Au 抗原の慢性保有の機序に関しても Blumberg³⁰⁾の遺伝支配の説、あるいは最近の“ICRON”説³¹⁾があるが、いずれも仮説の域を脱しない。これの解明は今後に残された重要な課題であろう。

なお、家系 C の Au 抗原陽性者の妻に Au 抗体が検出されたが、これは夫婦間での Au 抗原の感染を示唆する所見であろう。同様の所見は、現在調査中の Au 抗原陽性の肝疾患患者(非家族性)の家族調査においてかなり高頻度に認めている³²⁾。また上村ら³³⁾は、maternal

side のみならず paternal side にも肝疾患患者や Au 抗原キャリアの集積している家系をあげて、肝硬変家系では Au 抗原の maternal transmission のみならず家族相互間での contact infection もあるとしている。これは当然の説であると考えるが、家系 A, B, C, F の Au 抗原陽性者の分布からみると、肝硬変家系における Au 抗原キャリア、肝疾患患者の継代性出現は現実には A 抗原の maternal transmission が主体をなしていると考えざるをえない。

家系 B のIV世代の3名 (いずれも母親は Au 抗原陽性) に Au 抗体を認めたことは、これらの子供はおそらく maternal transmission によって Au 抗原の感染を受けたが、現在のところキャリアとならずに経過していることを示している。これらの子供が家系の maternal side にあるにもかかわらず、キャリアとならず抗体をもっていることは、感染の時期における宿主側の条件に他の家族とは異なった面があったのかもしれないが、容易に説明できない特異的な所見と考える。

6家系のうち家系 D, E の全現存罹患者と検索しえた家族はすべて Au 抗原は陰性であった。したがってこの2家系に多発した慢性肝炎、肝硬変症は Au 抗原と関連のないものと考えられる。そしてこれらは Au 抗原とは別の hepatitis agent の家族内感染によるかもしれない。あるいは家族外の因子による肝疾患が発生したとも考えられる。かかる家族については、今後さらに感度の高い検出法で Au 抗原を調べることも必要であろう。

4. 家系内のオーストラリア抗原無症状キャリアについて

家系 A, B, C, F の罹患者以外の Au 抗原保有者を無症状キャリアとして調査した。

36 名中 4 名に急性肝炎の既往をみたが、これが Au 抗原と関連した肝炎であったのか、別の肝炎 (たとえば MS-I) であったのかは判然としないが、後者と考えるのが妥当ではないかと思う。

自他覚症としては、3 名に肝腫大をみたほかはとくに認むべきものはなかった。肝機能検査では黄疸指数の軽度上昇 (最高 10)、血清トランスアミナーゼの軽度上昇 (最高 102u.)、チモール混濁反応陽性 (最高 7.5u.) のものを若干みにすぎないが、血清 γ -グロブリンの増量を被検者の 52.4% に認めた。そしてこの高 γ -グロブリン血症は IgG の増量によるものであった。また RA テスト陽性が 32.3% に認められたが、これらの所見がすでに Au 抗原の関連した病変に由来したものか否かは

判然としないが、少なくともこの所見から、carrier state から慢性肝炎→肝硬変への進展には、Au 抗原のみならず免疫機序の介在など複雑な機構が関与するものと推測される。

V 結 語

著者は、家族性肝硬変症の究明の目的で肝硬変・原発性肝癌の多発家系の 6 家族を観察し、次の結果をえた。

1. 臨床像からみて、成人の家族性肝硬変症は従来の cryptogenic cirrhosis に一致し、慢性肝炎 (非活動型→活動型) より進展した乙型肝炎硬変症 (肝炎後肝硬変) である。なお 6 家系の死亡者 13 名のうち 8 名が肝癌の診断のもとに死亡しており、また文献例でも肝癌による死亡例が多い。したがって本症の肝癌併発率は高率であるといえる。

2. 自験例および文献例から、本症は主として家系の maternal side に集積していることを確認した。

3. 6 家系の家族血清についての Au 抗原検出結果では、4 家系において現存の罹患者と、その同胞および姉妹の子供たちに高率に検出された。これは上記罹患者分布と一致し、すでに大林らが指摘したごとく、Au 抗原の maternal transmission を示唆する所見であるが、感染経路およびこれら家族の被感染者が慢性キャリアとなる機序についての究明は、今後に残された課題である。なお、他の 2 家系に多発した慢性肝炎・肝硬変は、Au 抗原と関連しないものであった。

4. 4 家系の Au 抗原無症状キャリア 36 名についての観察から、無症状キャリアは自他覚症はほとんどなく、また血清トランスアミナーゼの上昇例も少ないのに対して、 γ -グロブリンとくに IgG の増加と RA テスト陽性が高率であるとの知見をえ、これより carrier state から慢性肝炎→肝硬変への過程においては、Au 抗原のみならず免疫機序など複雑な機構が介在するものと推論した。

謝辞：稿を終えるに臨み、Au 抗原、抗体の検出にご協力いただいた東大輸血部大河内一雄講師、真弓忠博士および同部メンバーの方々、ならびに症例の提供をいただいた大阪市大病理、北条憲二助教授、前鳥取市民病院内科、本家和純博士に深く感謝する。なお、ご指導ご校閲をいただいた大林明助教授に謝意を表す。

文 献 1) 徳田幹夫：愛媛県立病院会誌 1: 69,

1963. 2) 上田英雄ほか：日内会誌 **54** : 675, 1965.
3) 森本靖彦ほか：日内会誌 **58** : 89, 1969. 4) 湯田好一ほか：肝臓 **10** : 592, 1969. 5) 福原剛三ほか：日内会誌 **59** : 366, 1970.
6) 和田昌也ほか：日消会誌 **67** : 280, 1970. 7) 大林明ほか：肝臓 **12** : 57, 1971. 8) Ohbayashi, A. et al.: Lancet **1** : 244, 1971. 9) 大林明：医学のあゆみ **76** : 595, 1971. 10) 大林明ほか：綜臨 **20** : 774, 1971.
11) Jollye, F. W.: Brit. Med. J. **1** : 858, 1892. 12) 秋葉正一, 永田二郎：乳児雑誌 **23** : 121, 1938. 13) Popper, H. et al.: Ann. N. Y. Acad. Sci. **124** : Part II, 781, 1965. 14) 小坂淳夫ほか：肝臓 **6** : 284, 1965.
15) 伊藤憲一ほか：第 58 回日内総会（名古屋）1972.
16) Whittingham, S. et al.: Gut **11** : 811, 1970.
17) Joske, R. A. et al.: Gastroenterology **59** : 546, 1970. 18) 三宅仁：日病会誌 **49** : 589, 1960. 19) Gall, E. A.: Am. J. Path. **36** : 241, 1960. 20) Sherlock, S.: Diseases of the Liver and Biliary System, 4th ed., Blackwell Scientific Pub., Oxford, 1968, p. 400.
21) Maddrey, W. C. & Iber, F. L.: Ann. Int. Med. **61** : 667, 1964. 22) 大林明ほか：肝臓 **13** : 70, 1972.
23) 大林明ほか：内科 **30** : 257, 1972. 24) 宮地徹：医学のあゆみ **81** : 25, 1972. 25) Hirschman, S. Z. et al.: Lancet, **1** : 1099, 1971.
26) Ohbayashi, A. et al.: Gastroenterology **62** : 618, 1972. 27) Schweitzer, I. L. et al.: N. Eng. J. Med. **283** : 570, 1970. 28) Wright, R. et al.: Br. Med. J. **2** : 719, 1970. 29) Gillespie, A. et al.: Lancet **2** : 1081, 1970. 30) Blumberg, B. S. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **102** : 1108, 1969.
31) Blumberg, B. S. et al.: J. Exp. Med. **134** : 320s, 1971. 32) 大林明ほか：第 8 回日本肝臓学会報告。
33) 上村朝輝ほか：肝臓 **13** : 72, 1972.

*

*

*

*

*

*

*