α_1 -Fetoprotein 陽性の急性肝炎

荒川 泰行 桑 名 齊 結 束 敬 基 龍 美 弥 子
 日 野 邦 彦 加 藤 昭 伊 藤 新 大 野 康 則
 長 谷 克 松 田 重 三 河 合 忠*

I はじめに

α_1 -Fetoprotein (以下 α -FP と略) は、1956 年 Bergstrand¹⁾により正常人血清中には存在しない胎児特有の蛋白として報告されたが、1963 年 Abelev²⁾は実験的肝癌を発生せしめその血清中に本蛋白を検出した。引き続いて 1964 年 Tatarinov³⁾が原発性肝癌患者血清中にも α -FP が存在することを記載して以来、臨床診断に導入されるようになった。その後 Uriel⁴⁾ (1968 年), Kithier⁵⁾ (1966 年), Abelev⁶⁾ (1968 年) らや多くの追試報告により、原発性肝癌患者血清中にきわめて高率に見出される病的蛋白であることが確立されて、その補助的診断価値が注目されている。しかし最近たとえば肝転移性胃癌、乳児肝炎、卵巣の clear cell carcinoma など原発性肝癌以外の疾患にも本蛋白陽性例が認められるという報告があいついでおり、著者らも最近 α -FP 陽性を呈した急性肝炎 7 例 (うち定型的急性肝炎 1 例、急性重症肝炎 6 例) を経験したので報告する。

II α -FP の検出方法

抗原として原発性肝癌患者血清および腹水を粗分画して α_1 領域を抽出し、さらに adjuvant を加え water in oil の状態で家兎に免疫し、M. Adinolfi ら¹¹⁾の方法に準じて α -FP の抗血清を得た。その抗血清を用いて Kohn の免疫拡散法変法³³⁾にて α -FP の検出を行った。なお Australia 抗原 (以下 Au 抗原と略) の検出は、Single radial immunodiffusion 法、Immuno-electrophoresis 法、および Immune adherence hemagglutination 法による。

III 症 例

今回著者らが経験した α -FP 陽性の急性肝炎のうち、

* Y. Arakawa, H. Kuwana, Y. Kessoku, M. Ryu, K. Hino, A. Kato, A. Ito, Y. Oono, M. Hase: 日本大学 有賀内科; J. Matsuda, T. Kawai: 同 臨床病理。

定型的急性肝炎 1 例および体液貯留、出血性素因、ならびに精神神経症状などの grave symptom を呈し、生検ないし剖検で病理組織学的に acute or subacute hepatic necrosis であることが確認された 6 例である。

1) 定型的急性肝炎

症例 M. T., 22 才, 女, 主婦。

主訴: 悪心, 嘔吐, 食欲不振, 全身倦怠。

現病歴: 昭和 46 年 11 月 4 日悪心, 嘔吐, 食欲不振および全身倦怠などが出現してきたので, 某医院を受診し肝炎の疑いで外来通院にて治療を受けていた。11 月 16 日ころより黄疸が認められるようになったので, 22 日某医院に急性肝炎の診断の下に入院。入院時肝機能検査では, TTT 4.6, ZTT 7.8, 黄疸指数 24, GOT 235, GPT 213, アルカリフォスファターゼ活性値 10.5 K. A. U. であった。入院後も上記消化器症状および黄疸が持続し, 12 月中旬の肝機能検査でも TTT 2.2, ZTT 5.0, 黄疸指数 65, 総ビリルビン量 7.6 mg/dl, 直接型ビリルビン 4.7mg/dl, GOT 276, GPT 153, 総コレステロール 235mg/dl で改善の徴候が認められないために, 当内科へ転院入院した。酒飲 (-), 輸血 (-), 薬剤 (-)。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

入院後経過: 入院後まもなく上記自覚症状は消失し, 臨床検査成績も図 1 のごとく, 経過とともに改善されてきたが, 昭和 47 年 1 月 8 日 (発病後第 66 病日), 1 月 20 日 (第 78 病日) および 2 月 5 日 (第 94 病日) に α -FP が陽性であった。Au 抗原は持続的に陰性である。

1 月 21 日 (第 79 病日) に肝生検を施行し, その組織所見は図 2, 3 のごとくである。すなわち肝実質の小葉構造はよく保持されており, 肝細胞および核の大小不同, 好酸性変性, 水腫性変性, 若干の Kupffer 氏細胞の動員などが目立ち, Glisson 氏鞘には軽度の小円形細

図 1. 症例 M. T. 22 才 女 主婦

胞浸潤を認めるが線維増生はない。一応急性肝炎の回復期の所見と考えた。

なお胆管造影、肝シンチグラムおよび超音波検査ではとくに異常所見を認めていないが、現在経過観察中である。

2) 急性重症肝炎

α -FP 陽性の急性重症肝炎 6 例の概略は表 1 に総括される。すなわち No. 1 が劇症型 (fulminant form), No. 2~No. 6 が亜急性型 (subacute form) であり、また Au 抗原は 6 例中 2 例 (No. 2 および No. 4) が陽性であった。

症例 No. 1, K. T., 33 才, 女, 主婦。

主訴: 食欲不振, 黄疸。

現病歴: 昭和 46 年 12 月 1 日ころより食欲不振が出

現し, 数日後感冒様症状と黄疸も認められるようになった。12 月 6 日突然叫んだり, 歌をうたったりするなど興奮状態が出現して, 翌日には半昏睡状態となり, 12 月 8 日当内科へ入院した。

既往歴: 1 才時髄膜炎。6 才時てんかん発病。昭和 46 年 9 月, 子宮筋腫の手術を施行し輸血 1,000cc を受ける。

家族歴: 特記すべきことなし。

入院時現症および臨床検査成績: 体格栄養中等度, 意識昏睡状態 (Grade IV), 顔面やや浮腫状, 皮膚および眼球結膜黄染, リンパ腺触知せず。胸部理学的に異常を認めず。肺肝境界第 7 肋骨, 腹部は右季肋部打診上鼓音を呈し, 肝濁音不明。脾および腎は触知せず。腹水徴候および下肢浮腫を認める。神経反射はとくに異常を認め

図 2. 症例 M. T. (H-E 染色×63)

肝細胞および核の大小不同，好酸性変性，水腫性変性，若干の Kupffer 氏細胞の動員などが目立ち，グロブは多少の小円形細胞浸潤を残している。

図 4. 症例 1 K. T. (H-E 染色×100)

広範性肝細胞壊死で，肝細胞索は離断し，一部に出血，小円形細胞浸潤，胆栓，残存肝細胞の脂肪変性等がみられる。

図 3. 症例 M. T. (H-E 染色×400)

肝細胞の配列は乱れ大小不同となり，一部肝細胞の水腫性変性，好酸性変性，好酸体が認められる。また肝細胞核の大小不同や二核性といった再生像も目立つ。

図 5. 症例 1 K. T. (鍍銀染色×100)

広範性壊死で，細網線維構築は一部凝集 (collapse) している所もあるが，他方ではよく保持されている。

ず。血圧 132-70mmHg，脈拍 120/分，整，緊張良好。

臨床検査成績では，黄疸指数 97，総ビリルビン 12.53 mg/dl，直接ビリルビン 7.84mg/dl，GOT 275，GPT 615，LDH 270，アルカリフォスファターゼ活性値 14.4 K. A. U，総コレステロール 150 mg/dl，コリンエステラーゼ 0.44pH，CCF (卅)，TTT 15.4，ZTT 19.2，総蛋白量 7.8 g/dl，Alb. 47.5%，Glob. (α_1 -1.3%， α_2 -3.4%， β -6.3%， γ -41.5%)，CRP (+)，RA (±)，LE テスト (-)，TA テスト (-)， β -L テスト 1.1mm，血中 NH_3 374 γ /dl，血清鉄 212 γ /dl，銅 90 γ /dl，Hb 12.2 g/dl，Ht 38%，Rote 470 $\times 10^4$ /mm³，FI 0.87，

Weiße 13,400/mm³，Band 5%，Seg. 4.9%，Eosino 2%，Mono. 8%，Lym. 36%，血漿プロトロンビン時間 21.2 秒，Au 抗原陰性， α -FP 陽性。

以上のような臨床病態像より急性重症肝炎の診断の下に，Predonine 150mg/日の大量療法を行い，さらに 12 月 9 日に第 1 回目の交換輸血 (新鮮血 4l) を施行した。交換輸血前後の臨床検査成績は表 2 に示されるごとくであるが，終了後意識障害は若干軽減され刺激に対し多少反応する程度になり，しかも検査成績でも総ビリルビンおよび直接ビリルビンが半減している。しかし翌日消化管出血をきたし死亡した。

図 6. 症例 No. 4 K. M. 33 才 男 会社員

剖検所見：肝臓重量 1,040g で、急性赤色肝萎縮症の所見であった。脾重量 180g, 副腎 8g, 全身の漿膜および粘膜に出血性素因を認めた。とくに消化管では、著明なびまん性の食道炎と出血性胃炎の所見がみられた。剖検時肝組織像は、図 4, 5 のごとく、acute hepatic necrosis with hemorrhage の所見であった。

症例 No. 4, K. M., 33 才, 男, 会社員。

主訴：食欲不振, 悪心嘔吐, 全身倦怠。

現病歴：昭和 46 年 2 月 15 日ころより食欲不振, 悪心嘔吐, めまい, 全身倦怠などが出現し, さらに 3 月 9 日ころより黄疸が認められるようになり, 漸次上記症状が増強してきた。12 日には皮膚搔痒, 発熱が出現したため, 翌 13 日当内科へ入院した。酒飲 (-), 薬剤 (-)。

表 1. α -FP 陽性の急性重症肝炎

症 例	年 令	性	罹病期間	臨 床 症 状			Au 抗原	病理組織学的所見
				腹 水	出血性素因	精神症状		
No. 1 K. T.	33才	♀	10 日	+	+	+	—	Acute hepatic necrosis
No. 2 K. T.	51才	♀	25 日	+	+	+	—	Subacute hepatic necrosis
No. 3 U. S.	46才	♀	45 日	+	+	+	+	Subacute hepatic necrosis
No. 4 K. M.	33才	♂	47 日	+	+	+	+	Subacute hepatic necrosis
No. 5 S. K.	31才	♂	生存中	+	+	+	—	Subacute hepatic necrosis
No. 6 T. K.	46才	♂	生存中	+	+	+	—	Subacute hepatic necrosis

表 2. 交換輸血前後の検査成績

臨 床 検 査 成 績	交換輸血前	交換輸血後
黄 疸 指 数	150	60
総ビリルビン mg/dl	16.17	7.98
直接ビリルビン mg/dl	10.01	5.50
GOT	53	34
GPT	174	64
LDH	330	250
総コレステロール mg/dl	79	107
トリグリセライド	141	117
アルカリフォスファターゼ K. A. U	11.1	6.5
LAP	45	30
残余窒素 mg/dl	43.2	43.2
尿素窒素 mg/dl	20.5	18.4
クレアチニン mg/dl	1.30	1.19
尿 酸 mg/dl	5.5	10.6

既往歴：29 才時肺炎。30 才時脳下垂体腫瘍手術。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症および臨床検査成績：体格栄養中等度，意識明瞭，皮膚および眼球結膜黄染，リンパ腺触知せず。胸部理学的に異常認めず。肺肝境界第 6 肋骨，腹部は平坦で軟，肝臓は 2 横指触知し，硬度比較的軟で辺縁鋭。脾腎触知せず。腹水および下肢浮腫は認めず。神経反射異常認めず。血圧 118—70 mmHg，脈拍 78/分，整，緊張良好。

検査成績では，黄疸指数 108，総ビリルビン 13.9 mg/dl，直接ビリルビン 9.52 mg/dl，GOT 725，GPT 525，LDH 640，アルカリフォスファターゼ活性値 14.3 K. A. U，総コレステロール 205mg/dl，トリグリセライド 215 mg/dl，LAP 50，CCF (++)，TTT 24.5，ZTT 16.9，総蛋白量 7.8 g/dl，Alb. 55.5%，Glob. (α_1 -3.0%， α_2 -4.9%， β -6.1%， γ -30.5%)，CRP (++)，RA

図 7. 症例 No. 4 K. M. (H-E 染色×100)

亜広範性壊死で，小円形細胞浸潤，偽胆管増生，胆汁うっ滞，残存肝細胞の若干の再生像などがみられる。

図 8. 症例 No. 4 K. M. (Azan-Mallory 染色×100)
膠原線維増生，collapse，bridging などが認められる。

(-)，抗核抗体 (-)，Au 抗原 (+)，Hb 11.2 g/dl，Ht 38%，Rote 439×10^4 /mm，Weiße 10,400/mm³，Band. 16%，Seg. 52%，Eosino. 3%，Baso. 2%，Mono. 1%，Lym. 26%。17KS (尿) 1.8mg/日，17 OHCS (尿)

図 9. 症例 No. 5 S. K. 31才 女

1. 2mg/日.

入院後経過：入院後の経過概要は図6に示される。すなわち悪心嘔吐、腹部膨満などが持続し、3月20日（発病後第34病日）ころより腹水徴候、出血性素因が認められるようになり、一方肝臓は触知されず、右季肋部は打診上鼓音を呈し、明らかに肝萎縮の状態となり、重症肝炎の診断の下に Predonine 80mg/日の投与で経過観察したが、3月29日に吐血、タール様便排泄があり、30日には意識障害が出現し、4月2日（第47病日）死の転帰をとった。

検査成績の推移は経過とともに黄疸が増強し、一方で

はトランスアミナーゼのいわゆる Ferment-Absturz, 総コレステロールの低下, 低蛋白血症, 低アルブミン, 高γグロブリン血症, 白血球増多症など定型的な亜急性型の経過をとり, α-FP も3月23日（第37病日）と25日（第39病日）に陽性であった。また入院時陽性であった Au 抗原は, 1週間後には陰性化し, かかる現象は anaphylactogenic immune complexes を作り, 抗体過剰の状態を示唆するものと思われる。

病理解剖所見：肝臓重量 570g で, 亜急性黄色肝萎縮症の所見であって, 表面は黄褐色, しわ状で, 断面は一部に暗赤色の出血巣が散在している。脾重量 180g。胃

図 10. 症例 No. 5 S. K. (H-E 染色 $\times 100$)

亜広範性壊死で、細網線維構築の collapse, bridging, 線維増生、偽胆管増生、小円形細胞浸潤、胆汁うっ滞、残存肝細胞の再生像などがみられる。

図 11. 症例 No. 5 S. K. 腹腔鏡

肝臓は全体に萎縮し、暗赤褐色を呈し、右葉の表面には軽度の凹凸不平があり、白色の結合織を認める。

には新鮮な多発性潰瘍を認める。病理組織学的には、図 7, 8 のごとく subacute hepatic necrosis の所見であった。

症例 No. 5, S. K., 31 才, 男, 金属商。

主訴: 全身倦怠。

現病歴: 昭和 45 年 11 月初旬に全身倦怠、感冒様症状が出現し、某医院で通院加療していたが、11 月 10 日より黄疸が認められるようになり、11 月末ごろより食欲不振、悪心嘔吐、全身倦怠、右季肋部の鈍痛などが漸次増強してくるようになったため、12 月 4 日板橋日本大学病院内科へ入院した。酒飲ビール 1 本/日、薬剤(-)、輸血(-)。

既往歴: 15 才扁桃腺摘出術、16 才 Recklinghausen 病発病。

家族歴: 特記すべきことなし。

入院時現症および臨床検査成績: 体格栄養中等度、背部より腹部にかけて Recklinghausen 病の発疹があり、リンパ腺触知せず。皮膚および眼球結膜黄染。胸部理学的に異常なく、肺肝境界は第 6 肋間。腹部は肝臓 3 横指触知し、硬度軟、辺縁鋭、脾腎は触知せず。腹水および下肢浮腫認めず。血圧 140~80mmHg、脈拍 80/分、整、緊張良好。

検査成績では、黄疸指数 350、総ビリルビン 37.44 mg/dl、直接ビリルビン 24.88mg/dl、GOT 1,128、GPT 912、LDH 590、アルカリフォスファターゼ活性値 13.6 K. A. U、総コレステロール 345 mg/dl、コリンエステラーゼ 0.4 Δ pH、CCF (卅)、TTT 19.3、ZTT 15.9、

総蛋白量 8.4 g/dl、Alb. 52.1%、Glob. (α_1 -3.0%、 α_2 -6.5%、 β -4.5%、 γ -33.9%)、抗核抗体(-)、CRP (++)、RA (-)、Au 抗原 (-)、LE 細胞 (-)、Hb 12.2 g/dl、Ht 37%、Rote $430 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、FI 0.95、Weiße 9,400/ mm^3 。

入院後経過: 経過概要は図 9 に示される。入院後まもなく心窩部痛、腹部膨満、黒色便などが出現し、12 月 14 日ころより下肢浮腫が認められ、12 月末には腹水、手指振戦を伴う軽度の意識障害、出血性素因および高アンモニア血症なども現われ、肝臓も触知されず、右季肋部は鼓音を呈するなど、急性肝不全の病態となった。重症肝炎の診断の下に、Predonine 20~40 mg/日の投与で経過観察したが、昭和 46 年 1 月末ころよりようやく体液貯留も漸次改善されるようになり、また同時に諸種検査上でも回復に向かい比較的良好な経過をとった。 α -FP は、12 月 21 日 (発病後第 52 病日)、23 日 (第 53 病日) および 1 月 12 日 (第 73 病日) にそれぞれ陽性であったが、以後 6 回にわたり検査するも陰性であった。また Au 抗原も持続的に陰性であった。

昭和 46 年 3 月 19 日 (第 125 病日) に肝生検を施行し、その組織所見は図 10 のごとく、subacute hepatic necrosis の所見が得られ、さらに 5 月 14 日の腹腔鏡検査では図 11 のごとく、肝臓は全体に萎縮し暗赤褐色を呈し、右葉の表面は軽度の凹凸不平があり、白色の結合織を認める。左葉は淡黄白色の線維性癒着が目立つ。

症例 No. 6, T. K., 46 才, 男, 不動産業。

主訴: 心窩部不快感、食欲不振、悪心嘔吐。

図 12. 症例 No. 6 T. K. 46 才 合 不動産業

現病歴：昭和 46 年 9 月 10 日心窩部の不快感と食欲不振が出現し、22 日に悪心、コーヒー残渣様の嘔吐があった。23 日に黄疸が認められるようになり当内科へ入院した。酒飲 (-)，輸血 (-)。なお本年 6 月より、今回の上記症状が出現するまで、某外科にて Burger 氏病の診断の下にアンジニン (N-Mehylcarbamate) の投与を受けていた。

既往歴：20 才時急性肺炎。

家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症および臨床検査成績：体格栄養中等度、意識明瞭、リンパ腺触知せず。皮膚および眼球結膜黄染、扁桃腺軽度肥大。胸部理学的に異常を認めず、肺肝境界

第 5 肋間。腹部平坦軟、肝臓 1 横指触知し、硬度軟邊緣鋭。脾腎ともに触知せず。腹水および下肢浮腫認めず。血圧 118/64 mmHg、脈拍 70/分、整、緊張良好。

検査成績では、黄疸指数 189、総ビリルビン 15.92 mg/dl、直接ビリルビン 12.04 mg/dl、GOT 150 以上、GPT 150 以上、LDH 440、アルカリフォスファターゼ 15.7 K. A. U、総コレステロール 107 mg/dl、CCF(卅)、TTT 6.5、ZTT 10.0、総蛋白量 5.9 g/dl、Alb. 58.5%、Glob. (α_1 -3.2%、 α_2 -7.2%、 β -6.8%、 γ -24.3%)、An 抗原 (-)、CRP (卅)、RA (±)、抗核抗体 (-)、LE 細胞 (-)、Hb 14.8 g/dl、Ht 45%、Rote 505 $\times$ 10⁴/mm³、Weiß 5,400/mm³、Band. 5%、Seg. 56%、Eosino. 7%、

図 13. 症例 No. 6 T.K. (H-E 染色×100)

亜広範性壊死で残存肝細胞の再生像や軽度の脂肪変性、偽胆管増生、小円形細胞浸潤、線維増生などが認められる。

Baso. 5%, Mono. 7%, Lym. 20%.

入院後経過：経過概要は図 12 に示される。当症例は、challenge test などによる確証は得られていないが、一応アナムネーゼよりアンデニン (*N*-Methylcarbamate) による肝障害が強く推定される。10 月 21 日より steroid therapy を開始したが、まもなく肝濁音界の縮小、腹部膨満が認められるようになり、さらに 11 月 1 日ころより下肢浮腫、腹水も加わり、11 月中旬より食欲不振、嗜眠傾向、手指振戦、白血球増多、高アンモニア血症など軽度の急性肝不全の状態となった。型のごとく高アンモニア血症に対する治療を併用して経過観察中、漸次肝不全の状態は改善され、昭和 47 年 1 月末には腹水徴候も認められなくなり、2 月 1 日腹腔鏡兼直視下肝生検を施行した。すなわち腹腔鏡的には肝は赤褐色を呈し、右葉は萎縮し、表面はほぼ平滑であるが、一部瘢痕形成の部位を認める。肝縁鋭薄で硬度は弾性硬であった。また組織学的には図 13, 14 のごとく、subacute hepatic necrosis の所見が得られた。 α -FP は 10 月 7 日 (発病後第 28 病日)、16 日 (第 37 病日)、25 日 (第 46 病日)、11 月 1 日 (第 53 病日) まで陽性であったが、以後陰性化した。Au 抗原は持続的に陰性であった。

なお症例 No. 2 K. T.²¹⁾ は 51 才女性で、昭和 45 年 4 月 20 日ころより食欲不振、悪心嘔吐等が出現し、さらに 25 日に黄疸が加わり、27 日夕方より急に興奮状態となり、急性重症肝炎の診断の下に steroid 治療を開始したが、28 日に肝性昏睡に陥った。5 月 3 日より一時意識障害が改善されたが、5 日にコーヒー残渣様の嘔

図 14. 症例 No. 6 T.K. (鍍銀染色×200)

細網線維構築の collapse, bridging などがみられる。

吐があり、上腹部痛も訴え、腹水徴候も出現して、14 日に消化管出血をきたして発病後第 25 病日に死亡した。経過概要は図 15 に示されるが、 α -FP は 4 月 25 日と 5 月 7 日に陽性であったが、13 日には陰性化した。臨床検査成績でも強い黄疸が持続し、LDH の高値、さらに経過とともにトランスアミナーゼのいわゆる Ferment-Absturz を認める。また総コレステロール値の減少、低蛋白血症、低アルブミン、高 γ グロブリン血症、白血球増多症等も認めた。Au 抗原は持続的に陰性であった。

病理組織学的には、図 16, 17 のごとく、subacute hepatic necrosis で、門脈域周囲を中心とする小葉周辺部の亜広範性壊死が主体で、偽胆管増生、胆汁うっ滞、小円形細胞浸潤、collapse, bridging 等も認め、かつ肝細胞の再生像や若干の膠原線維増生等の修復機転もみられる。

また症例 No. 3 U. S.²¹⁾ は 46 才女性で、昭和 45 年 9 月 21 日より悪心嘔吐、全身倦怠をもって発病し、その後心窩部痛、黄疸も認められるようになり、デカドロンによる治療で経過観察中、10 月 5 日に高アンモニア血症 (270 μ g/dl)、続いて意識障害が出現したため、直ちに新鮮血 1 回 2l、連続 6 回にわたる交換輸血を施行したところ、漸次意識障害は回復したが、10 月 28 日に再度意識混濁し、腹水徴候、下肢浮腫も加わり、11 月 4 日 (発病後第 45 病日) に死亡した。経過概要は図 18 に示されるが、 α -FP は 10 月 7 日、11 日、14 日、24 日の検索でおのおの陽性であったが、11 月 2 日には陰性化した。また Au 抗原は 10 月 22 日に陽性であったが、その前後では陰性であった。病理組織学的には、図 19, 20 のごとく subacute hepatic necrosis で、残存肝

図 15. 症例 No. 2 K. T. 51才 女 主婦

細胞の再生像や膠原線維増生も認める。

IV 総括および考察

一般に急性肝炎は、臨床的スペクトルが広いものであるが、その 80~90% は数週の臨床経過で自覚的にも、生化学的にもかつ形態学的にも痕跡を残すことなく治癒する定型的急性肝炎である。そしてごく一部に体液貯留、

出血性素因、精神神経症状などの grave symptom を呈するいわゆる重症肝炎が存在する。しかしこの重症肝炎に関しては、現在その clinicopathological entity をめぐり種々論議されており、問題のあるところである。

すなわち従来 Lücke and Mallory^{12,13)} の発病後 10 日以内の経過をとるものと、3 週以上の経過をとるものとは病理組織学的に相違し、前者を劇症肝炎 (fulmi-

図 16. 症例 No. 2 K. T. (H-E 染色×100)

亜広範性壊死で、偽胆管増生、中等度の小円形細胞浸潤、胆汁うっ滞、残存肝細胞の再生像などがみられる。

nant hepatitis), 後者を亜急性型 (subacute form) と呼び、臨床的には一応経過日数が基準とされてきた。ことに後者は 1963 年 Tisdale^{14,15)} が、いわゆる亜急性肝炎 (subacute hepatitis) を一つの独立疾患として記載して以来、病理組織学的に劇症肝炎は急性肝臓壊死、また亜急性肝炎は亜急性肝臓壊死に相当するという考え方¹⁶⁾と、一方では Trey や Chalmers の Boston 一派¹⁷⁾のごとく、発症から 12 週あるいは 3 ヶ月までを劇症肝炎として、病理組織的な急性および亜急性肝臓壊死に対応する臨床的概念とする考え方があるように思われる。

著者らも、これまで日本肝臓学会¹⁸⁾や日本消化器病学会^{19,20)}で、かかる重症肝炎の臨床病理学的検討を報告してきたところであるが、一応短い臨床経過と重篤な臨床症状を呈する予後不良の急性肝炎を急性重症肝炎として総括して、定型的急性肝炎に対比して考え、その中でその時点の組織像を加味しながら、経過日数を基準として劇症型と亜急性型に分けるのが適当であると考えている²¹⁻²³⁾。もちろん病理組織学的には、基本的に前者が急性肝臓壊死、後者が亜急性肝臓壊死に相当し、そして両者の接点は、残存肝細胞の再生像や膠原線維増生などの修復現象が認められるようになる第 3 週が妥当のように思われる。このような概念において、呈示した No. 1 が劇症型、No. 2 ~ No. 6 が亜急性型に相当すると考えている。

さて Pederson²⁴⁾ (1944 年) によって初めてウシの胎児の血清中に特異的に発見された α -FP は、冒頭に記載したごとく Bergstrand¹⁾ (1956 年) によってヒト胎児

図 17. 症例 No. 2 K. T. (鍍銀染色×20)

細網線維構築の collapse, bridging を認める。

にも同様に存在することが確認された。すなわちこの蛋白は、免疫泳動的には α_1 -グロブリン分画にあって、かつ fetus に存在するため、 α_1 -fetoprotein と呼ばれる一種の glycoprotein である。胎生期には 5 ヶ月を頂点として漸次減少し、生後 1 ないし 2 週目には証明されなくなる。また妊婦血中や臍帯にも存在するという報告がある。

この胎児特有の α -FP が、1964 年 Tatarinov³⁾ によって原発性肝癌患者血清中にも特異的に出現することが確認されて以来、その臨床的意義が急速に注目されるにいたり、多くの追試報告が重ねられている⁴⁻¹⁰⁾。すなわちその陽性率は、検出方法の感度や抗血清の抗体価の差異により若干問題があるけれども、50 ~ 90% の範囲にあって、今日肝癌の血清学的診断方法としてその有用性を増している。

一方多方面で検討されるにつれて、原発性肝癌以外の患者で α -FP 陽性を呈する症例が最近報告されるようになっていく。たとえば Abelev ら²⁵⁾の報告では tetra-toblastoma の 47 例中 10 例に、また Alpert ら⁴⁾の報告の中にも肝硬変症および急性肝炎の各 1 例の陽性例がみられる。本邦でも第 7 回肝臓癌研究会²⁶⁾におけるいわゆる偽陽性例の検討会で、肝炎 2 例、卵巣の clear cell carcinoma 1 例、胃癌の肝転移 20 例で、胃癌を原発とする転移性肝癌に圧倒的に多くみられる。

しかし自験例のごとく、急性肝炎ことにいわゆる重症肝炎に本蛋白陽性例をみたという報告はまだ少ないように思われる。したがって胎生期に正常に存在した α -FP が生後どのようにして消失し、そして原発性肝癌はもちろん、急性肝炎などになるとその細胞でどのようにして

図 18. 症例 No. 3 U. S. 46才 女 主婦

産生されるようになるのか、その mechanism を考えることはきわめて重要な点である。このような臨床的観察からしても、おそらく胎児肝細胞、癌細胞そして肝炎傷害細胞などの間に代謝上の共通性が存在するものと考えられる。ならびにかかる事実、代謝上“癌化”のモデルとしても重要な位置をしめることになる。

最近 Gold²⁹⁾の記載によると、癌細胞中に胎生期の構

成成分と共通抗原性を有するものが出現するとし、またアルドラーゼ、ヘキソキナーゼ、ビルビン酸キナーゼなどの2、3の酵素系や脂質代謝系が胎生期³⁰⁾のものに類似しているなどの報告もみられる。一方、病理組織学的に急性肝炎ことに重症肝炎の特徴は、肝細胞の傷害後の修復機転としての再生現象なり幼若化ということであろう。そして癌細胞のほうは、一般に体細胞に比較して形

図 19. 症例 No. 3 U. S. (H-E 染色×100)

亜広範性肝細胞壊死で、偽胆管増生、線維増生、bridging、胆汁うっ滞、残存肝細胞の再生像、かつ中等度の小円形細胞浸潤などを認める。

態学的に未分化の状態すなわち幼若な細胞である。したがってこのような癌細胞や肝炎後の再生細胞は、代謝的に非常に旺盛であるという点できわめて類似性を有することになり、これら相互間の生化学的共通性をも示唆するものであろう。

さらに実験的肝癌でも、このような臨床的観察とはほぼ一致するような報告もみられる。たとえば Abelev^{2,8)}のマウスの実験で、四塩化炭素中毒による肝障害および肝の部分切除に引き続く再生肝において、 α -FP が血中に出現することを認めている。また平井²⁹⁾も、DABによりラットに実験的肝癌を発生させて、経時的に α -FPを観察しているが、第3週目より出現し始め、7~8週で最高となり、以後減少し、11~12週で一時消失する(一次反応)。12週以後 α -FP が再び出現し、まもなく肝癌を触知するに至る。肝癌が発生するのは普通16週以後であり、一時反応の時期には肝癌細胞は認められないにもかかわらず、 α -FP が発現することは、 α -FP 産生を肝癌以外の細胞に求めなければならないとしている。さらに小野江²⁸⁾らの観察でも、一次反応の時期に一致して oval cell と名付けられる小型細胞が出現するが、 α -FP の消失時期にはこの細胞もまた消失するので、この細胞は α -FP 産生ないし肝癌細胞と密接に関連した細胞であろうと推定している。

また Jacob-Monot の α -FP 産生機構の仮説によれば、胎児細胞が成熟細胞に“分化”する際、 α -FP 産生に対する調節遺伝子 (regulator gene) が働き、制御子 (repressor) を産生、これが α -FP 合成のための作動遺伝子 (operator gene) に作用して、その働きを停止させるた

図 20. 症例 No. 3 U. S. (Azan-Mallory 染色×100) □

比較の成熟した膠原線維の増生を認める。

め作動遺伝子からの指令がとだえ、 α -FP 合成の構造遺伝子による α -FP の産生は停止するとしている。このような考え方にたてば、自験例のような重症肝炎の場合には、広範な肝細胞壊死のため残存肝細胞は repressor を失い、 α -FP の産生が起こるとも解釈されるだろう。いずれにせよ、 α -FP の産生機構に関していくつかの仮説が考えられるだろうが、急性肝炎ことに急性重症肝炎にも α -FP 陽性例が認められたことによって、原発性肝癌に対する α -FP の特異性是否定的であるが、しかし α -FP の臨床診断における有用性はそこなわれていないと思われる。

一方、 α -FP と Au 抗原の関係については、これまで主として原発性肝癌を中心にして論ぜられてきたように思われる。たとえば Sherlock³¹⁾の Au 抗原陽性の原発性肝癌5例中2例が α -FP 陽性であり、また Vogel³²⁾の報告でも、Uganda の原発性肝癌45例中18例(45%)の高率に Au 抗原が陽性であり、しかも Au 抗原陽性の原発性肝癌に α -FP の陽性率が高いことを記載している。著者らの α -FP 陽性の急性重症肝炎6例中2例(33%)に Au 抗原が証明されたが、これらの臨床的意義は今後の検討にまかされるところである。

V ま と め

以上、著者らが最近経験した α -FP 陽性の急性肝炎2例(うち定型的急性肝炎1例と肝生検ないし剖検で acute or subacute hepatic necrosis であることが確認された急性重症肝炎6例)の臨床と病理を報告した。すなわち定型的急性肝炎は22才の女性で、 α -FP 陽性が確認されたのは臨床的にもかつ組織学的にも回復期であっ

た。一方重症肝炎は、劇症型1例と亜急性型5例で、ことに後者は組織学的に残存肝細胞の再生像が著明であって、うち生存した2例は現在経過観察中であるが、今後 α -FPがどのような消長を示すか興味ある点である。 α -FP産生機序はなお不明であるが、このような急性肝炎ことに重症肝炎で高頻度に認められたことは、肝炎傷害細胞の再生現象ないし幼若化がその産生機序となんらかの因果関係があるものと推定される。

最後にご校閲をいただいた有賀槐三教授に深く感謝する。

文 献 1) Bergstrand C. G. & Czar, B.: Demonstration of new protein fraction in serum from human fetus, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **8**: 174, 1956. 2) Abelev, G. I., Perova, S. & Khramkova, N.: Production of embryonal α -globulin by transplantable hepatomas, *Transplantation* **1**: 174, 1963. 3) Tatarinov, Ju. S.: Detection of embryospecific α -globulin in the blood sera of patient with primary liver tumor, *Vopr. Med. Khim.* **10**: 90, 1954. 4) Alpert, M. E., Uriel, J. & Nechaud, D. B.: Alpha-1 fetoglobulin in diagnosis of human hepatoma, *New Eng. J. Med.* **278**: 18, 934, 1968. 5) Kithier, K., Houstek, J., Masoput, J. & Radl, J.: Occurrence of specific fetal protein in primary liver carcinoma, *Nature* **212**: 414, 1966.

6) Abelev, G. I.: Production of embryonal α -globulin by hepatomas, review of experimental and clinical data, *Cancer Res.* **28**: 1344, 1968. 7) Tatarinov, Ju. S.: Content of embryospecific α -globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary carcinoma of liver, *Fed. Proc.* **25**: 344, 1966. 8) 平井秀松, 西 信三: 人肝癌, および胎児 α_1 -Fetoglobulin Proc. Jap. Cancer Assoc. 28th. Annual Meeting, 1969, p. 21. 9) 遠藤康夫ほか: α_1 -Fetoglobulinによる原発性肝癌の診断, *肝臓* **10**: 143, 1969. 10) 入佐俊武, 富永喜久男, 平山千里: 血清胎児タンパクと原発性肝癌, *臨床と研究* **47**: 41, 1969.

11) Adinolfi, M. & Gardner, B.: *Develop. Med. Child. Neurol.* **9**: 609, 1967. 12) Lücke, B.: Pathology of fetal epidemic hepatitis, *Am. J. Path.* **20**: 471, 1944. 13) Lücke, B. & Mallory, T.: The fulminant form of epidemic hepatitis, *Am. J. Path.* **22**: 267, 1946. 14) Tisdale, W. A.: Subacute hepatitis,

New Eng. J. Med. **268**: 85 and 138, 1963. 15) Tisdale, W. A.: Clinical and pathologic features of subacute hepatitis, *Medicine* **45**: 557, 1966.

16) 兼高達式, 志方俊夫: 急性および亜急性肝壊死, *肝臓* **11**: 317, 1970. 17) Trey, C. & Davidson, C. S.: The Management of Fulminant Hepatic Failure, in *Progress in Liver Disease* by Popper, H. and Schaffner, F. (ed), Vol. 3, p. 282, Grunne and Stratton, New York and London, 1970. 18) 荒川泰行ほか: 最近経る亜急性肝炎について, 第11回日本消化器病学会秋期大会, 1969. 19) 荒川泰行ほか: 亜急性肝炎の病理組織学的検討, 第56回日本消化器病学会総会, 1970. 20) 荒川泰行ほか: 急性重症肝炎の臨床病理学的検討, 第57回日本消化器病学会総会, 1971.

21) 荒川泰行ほか: 最近経験せる急性重症肝炎, *肝臓* **12**: 523, 1971. 22) 本田利男, 荒川泰行: 急性重症肝炎の診断と治療, *臨床と研究* **48**: 2277, 197. 23) 荒川泰行: いわゆる重症肝炎の臨床病理学的検討, *日大医学雑誌* **31**: 272, 1972. 24) Pederson, K. O.: Fetuin, a new globulin isolated from serum, *Nature* **3994**: 575, 1944. 25) Abelev, G. L., Assecritova, S. U., Kraevsky, N. A., Peroda, S. D. & Perovodchikova, N. I.: Embryonal serum α -globulin in cancer patients. diagnostic value, *Int. J. Cancer* **2**: 551, 1967.

26) 第7回肝癌研究会, 1971. 7. 1 主題 B α -フェトプロテイン偽陽性例の検討. 27) 平井秀松: 肝癌患者血清中の胎児性 α -グロブリン, *臨床検査* **14**: 1061, 1970. 28) 伝法公磨ほか: 3'-Me-DABの初期段階における肝組織の細胞構成, I) 形態学的変化, 第28回日本癌学会総会記事, 74, 1969, 10, 於金沢. 29) Gold, P.: Circulating antibodies against carcinoembryonic antigens of the human digestive system, *Cancer* **20**: 1663, 1969. 30) 荒木英爾: 人体材料によるがんの生化学的研究, 徳島, 1969.

31) Sherlock, S., Fox, R. A., Niazi, S. P. & Sheuer, P. J.: Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis associated (Australia) antigen in serum, *Lancet* **I**: 1243, 1970. 32) Vogel, C. L., Anthony, P. P., Mody, N. & Barker, L. F.: Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma, *Lancet* **II**: 621, 1970. 33) Kohn, J.: *Clin. Pathol.* **23**: 733, 1970.