

血中 α フェトプロテイン値の異常上昇を認めた 慢性活動性肝炎 (HB キャリアー) の1例

川崎医科大学 消化器 I 内科

日野 一成, 大海 庸世, 古城 研二

斉藤 逸郎, 山本晋一郎, 平野 寛

(昭和61年12月16日受付)

A Case of Chronic Active Hepatitis (Type B Carrier) with High Serum AFP

Kazunari Hino, Tsuneyo Ohumi

Kenji Kojoh, Ithuro Saito

Shinichiro Yamamoto and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of Medicine
Kawasaki Medical School

(Accepted on December 16, 1986)

α フェトプロテイン (以下 AFP) が肝細胞癌患者血中に増加することは広く知られた事実である。また、その他の良性肝疾患においても AFP 値が上昇し、一部では、かなりの高値を示すこともよく知られたことである。われわれは AFP 値が 1000 ng/ml と、肝細胞癌にも匹敵する高値を示した B 型肝炎ウイルスキャリアーより発症した慢性活動性肝炎の1例を経験した。そこで本症例も含めて、今まで本邦で報告された主な AFP 高値を示す良性肝疾患症例の病因と、それらの AFP 最高値について文献的に考察し、同時に、AFP 上昇の機序についても考案したので報告する。

The presence of high α -fetoprotein (AFP) in the serum of the hepatocellular carcinoma patients is well known. And the fact that some cases of benign liver diseases show a high level of AFP is also well known. A case of chronic active hepatitis (type B carrier) with high serum AFP is reported. The AFP level in this case (1000 ng/ml) is as much as that in hepatocellular carcinoma. Also described are benign liver diseases in Japan showing high AFP and the mechanism of the rise in AFP in the serum in such cases.

Key Words ① α -Fetoprotein ② Chronic active hepatitis ③ Type B virus carrier ④ Benign liver disease

はじめに

α フェトプロテイン (以下 AFP) は、胎生期に特異的なグロブリンのひとつであり、胎児肝などで産生されると言われている。¹⁾しかし、

成人になるとその産生は抑制され、健康成人の血中には極微量に存在するのみである。ところが1964年 Tatarinov²⁾らがヒトの原発性肝細胞癌血清中に AFP が出現することを報告して以来、原発性肝細胞癌の特異的診断法として

広く用いられるようになった。その後、RIA法による測定法の鋭敏化により、^{31,4)}肝細胞癌の検出率は、さらに向上した。しかし、逆に良性肝疾患でもAFPが上昇する例が報告され、両者の鑑別が問題となっている。今回、われわれはAFP 1000 ng/mlと高値を示した慢性活動性肝炎の1例を経験したので文献的考察をまじえて報告する。

症 例

症 例: 37歳, 男性.

主 訴: 肝機能精査希望.

家族歴: はっきりと肝障害を指摘された者はいない.

既往歴: 手術, 輸血歴はなく大酒家でもない.

現病歴: 特に肝障害を指摘されたことはない。昭和60年7月29日、食欲不振、全身倦怠感が出現したため他医を受診した。その際GPT 1200 IU/l, GOT 500 IU/lであったため急性肝炎の診断を受け、外来において内服薬で治療されていた。10月には一時、肝機能は改善を示したものの11月末になり、明らかな自覚症状なしにGPT 579 IU/l, GOT 186 IU/lとトランスアミナーゼの再上昇を見たため精査目的で昭和61年1月4日当科に入院した。

入院時所見: 身長 161 cm, 体重 71 kg, 全身状態は良好。血圧 120/80 mmHg, 眼球結膜に黄染はない。クモ状血管腫, 手掌紅斑は認めず。胸部は理学的に正常で、腹部にも肝脾腫, 腹水, 腹壁静脈怒張を認めない。四肢に浮腫は見られず、神経学的にも異常は認めなかった。

入院時検査成績: **Table 1** に示すごとく、血液像は正常である。生化学的には γ -GTP, LDH, GPT, GOT, γ -グロブリンが軽度から中等度に上昇している。HBs 抗原は陽性であり、200倍希釈のHBc 抗体が98.9%と強陽であることからHBキャリアーと考えられた。AFPは202 ng/mlと高値をとっており、ICGも軽

Table 1. Laboratory data.

| | | | |
|---------------|-----------|------------------|-----------|
| 血液 | | α_2 | 6.4% |
| 赤血球数 | 535万 | β | 10.5% |
| Ht | 49.6% | γ | 27.6% |
| 白血球数 | 6000 | 血清反応 | |
| 血液生化学 | | HBs 抗原 | 134.8 (+) |
| 総ビリルビン | 1.0 mg/dl | HBs 抗体 | 1.8 (-) |
| 直接ビリルビン | 54 % | HBe 抗原 | 10.6 (+) |
| AIP | 80 IU/l | HBe 抗体 | 29.4 (-) |
| γ -GTP | 76 IU/l | HBc 抗体 | 98.9 (+) |
| LDH | 128 IU/l | ($\times 200$) | |
| コリンエステラーゼ | 230 IU/dl | AFP | 202 ng/ml |
| GPT | 506 IU/l | CEA | 1.9 ng/ml |
| GOT | 120 IU/l | 血液凝固能 | |
| Crn | 1.0 mg/dl | PPT | 12.4 秒 |
| 総タンパク | 7.7 g/dl | PTT | 29.6 秒 |
| Alb | 51.9% | ヘパプラスチン | 55 % |
| α_1 | 3.6% | ICG | 16.3 % |

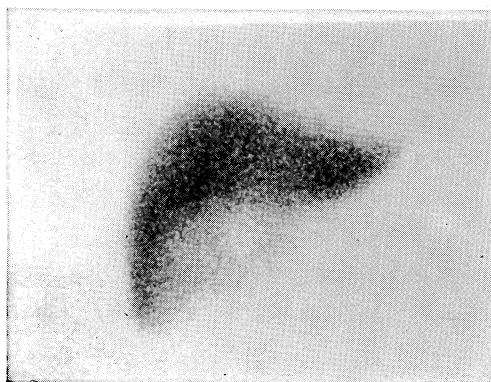


Fig. 1. Liver scintigraphy.

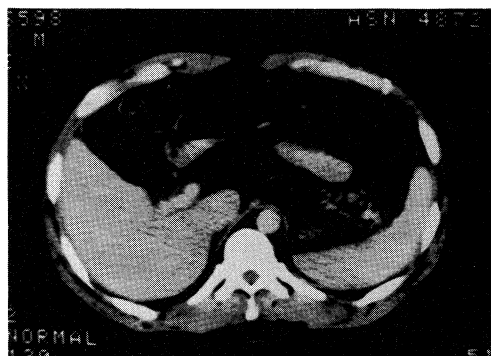


Fig. 2. Liver CT shows no sure SOL.

度上昇している。ヘパプラスチンテストは55%と中等度の低下であった。

肝シンチグラムでは軽度に右葉の腫大が見られるものの肝内 SOL は存在せず 骨髄の描出もない。脾はわずかに腫大していた (Fig. 1)。

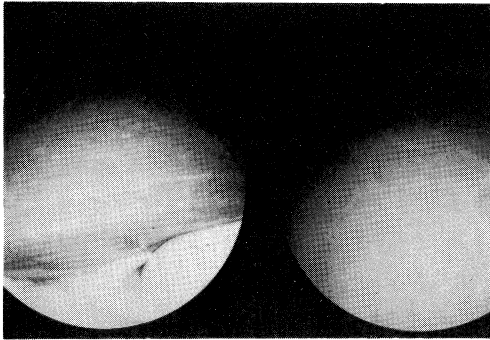


Fig. 3. Laparoscopic picture shows chronic hepatitis.

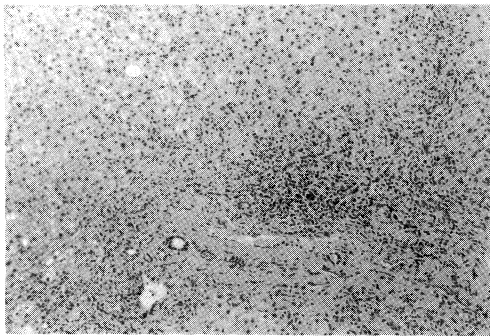


Fig. 4. Liver biopsy shows chronic active hepatitis. H-E stain $\times 200$

腹部 CT 上、肝の CT ナンバーは 36 とやや低かったものの、はっきりした腫瘤状陰影は見られなかった (Fig. 2)。超音波上も、ほぼ正常肝で SOL は存在しない。腹腔鏡検査では肝被膜はやや厚く、全体にやや白色調を呈し、表面には極めて軽度の凹凸が見られる慢性肝炎の像であった (Fig. 3)。肝生検像では、線維化のため小葉構造は不明瞭であり、小葉内には少数の好酸体を認めた。門脈域にはリンパ球浸潤が強く、限界板も破壊されており、慢性活動性肝炎の像であった (Fig. 4)。

入院後経過: Figure 5 に示すようにトランスアミナーゼは入院後 3 週間で改善を示し、ヘパラスチンテストもゆっくり上昇している。AFP はトランスアミナーゼの改善に遅れること 3 週間後に一旦 1000 ng/ml まで増加したが 6 週目には 319 ng/ml まで低下した。

考 察

AFP は Pedersen¹⁾ によって 1944 年、牛胎児血清中の特殊グロブリンとして発見された。その後 1963 年 Abelev⁵⁾ が実験肝癌血清中にも存在することに気づき、1964 年 Tatarinov²⁾ がヒトの原発性肝細胞癌血清中に高率に検出されることを報告するに至って AFP の測定は原発性肝細胞癌の特異的診断法として、にわかに脚光を浴び始めた。ところが当初は micro-ouchterlony 法 (以下 MO 法) や single radial immunodiffusion 法 (以下 SRID 法) を用いていたため測定感度が低く、相当に高濃度の AFP でなければ検出不能であり、AFP 陰性の原発性肝細胞癌も多く報告されていた。そこで、Nishi,³⁾ 石井⁴⁾ らは RIA 法を応用し、MO 法の 1000 倍の感度で AFP を測定する技術を開発した。かくして、極めて微量な AFP ですら測定可能となった結果、従来の MO 法などでは陰性 (AFP < 5000 ng/ml) とされていた原発性肝細胞癌症例でも、RIA 法を用いれば、かなりの量の AFP が血中に存在していることが

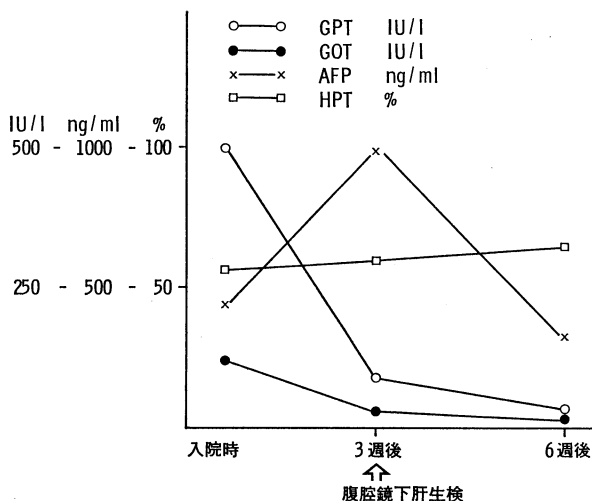


Fig. 5. Clinical course.

判明した。また、正常値は 10 ng/ml 以下であることも明らかとなった。ところが一方、鋭敏な RIA 法が開発されたため、原発性肝細胞癌以外にも、急性肝炎、慢性肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変などの良性肝疾患で AFP が上昇するという事実も明らかとなり、AFP も軽度～中等度の上昇であれば、もはや、原発性肝細胞癌のみに特異的とは言えなくなった。ここで本邦における原発性肝細胞癌以外の肝疾患による AFP 上昇例を調べてみると、湯本ら⁹⁾ は以下のように報告している。すなわち血清 AFP 値が 10 ng/ml 以上と正常上限を超える症例の頻度と各症例別の最高 AFP 値は、① 急性肝炎 24 例中 11 例 (45%)、最高値 216 ng/ml、② 劇症肝炎 2 例中 2 例 (100%)、最高値 200 ng/ml、③ 亜急性肝炎 3 例中 3 例 (100%)、最高値 780 ng/ml、④ 慢性活動性肝炎 23 例中 14 例 (61%)、最高値 8650 ng/ml、⑤ 同非活動性肝炎 3 例中 1 例 (33%)、最高値 165 ng/ml、⑥ 亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎 33 例中 21 例 (64%)、最高値 1250 ng/ml、⑦ 肝硬変症 16 例中 8 例 (50%)、最高値 450 ng/ml であったとしている。このように良性肝疾患で AFP が高値を示した例を見ると、清水⁷⁾ の最高値 14800 ng/ml の重症 B 型肝炎や前記、湯本らの 8650 ng/ml を示した慢性活動性肝炎、中村ら⁸⁾ の 4400 ng/ml の慢性活動性肝炎などの報告が少数みられるのみである。今回呈示した症例では最高値 1000 ng/ml を示していた。ここで田中、⁹⁾ 湯本ら⁹⁾ の報告を見ても、良性肝疾患で AFP 1000 ng/ml を超える例はまれであり、やはり本症例は慢性肝疾患がとりうる AFP 値としては、かなり高値であると思われる。Alpert¹⁰⁾ によれば良性肝疾患の多くは AFP 500 ng/ml 以下であり、上昇も一過性で、病態の安定化と平行して正常化すると説明されている。本症例のごとく HB キャリアーから発症した慢性活動性肝炎で AFP が 1000 ng/ml と高値を示した場合、当然のことながら肝癌の合併を考える必要があり、その検索が行われた。超音波、シンチ、CT のいずれにも明らかな腫瘤像が認められなかった。そのため血管造影までは行っていない。また、肝機能の正常化に伴い AFP も

319 ng/ml と低下してきたため、本例の AFP 上昇は肝炎によるものと診断した。しかし、微小肝癌の存在も考慮し、外来で経過をみているが、11 か月後の現在、AFP 値は正常化した。

良性肝疾患でなぜ AFP が上昇するかという問題には今のところ結論は出ていない。本症例では入院時のトランスアミナーゼ上昇期には 202 ng/ml であった AFP は約 3 週後 GPT、GOT が 100 IU/l 以下に低下した時期には 1000 ng/ml まで上昇している。その 3 週後では GPT、GOT はほぼ正常化し、AFP も 319 ng/ml と減少を示した。ヘパプラスチンテストは経時的に改善を続けていた。この経過を見れば肝機能と AFP は連動し、肝細胞障害後の修復過程に一致して AFP の増加があったように思える。このことからすると、Silver¹¹⁾ や Sell¹²⁾ の報告のように、AFP 上昇は肝細胞破壊に引き続く肝細胞再生に随伴しておこってくる可能性が強く示唆される。しかし、Alpert ら¹³⁾ はこれに反論して、ヒトの肝部分切除後の再生期には AFP 増加は見られないので、単なる肝再生のみでは AFP 上昇は説明できないとしている。その他の説として Becker¹⁴⁾ はラットの肝癌誘発実験で、発癌物質投与後、肝機能や肝組織に何らの変化もないにもかかわらず AFP 増加がおこったことから、肝細胞障害が原因ではなく、肝細胞と何かの物質の相互作用のため AFP 合成が誘発されると述べている。大津山¹⁵⁾ は肝細胞再生に加えて肝障害時の肝での AFP クリアランス能力の低下から上昇がおこるとも言っている。おそらくは、これらの要因が複雑にからみあって AFP 上昇を来しているであろうと考えられる。また、本症例は B 型ウイルスキャリアーであるが、この事実と今回の AFP 上昇の関連については因果関係不明である。

ま と め

AFP 高値を示した慢性活動性肝炎 (B キャリアー) の 1 例につき報告した。また AFP 高値を示した良性肝疾患群について文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Pedersen, K. O.: Feruin, a new globulin isolated from serum. *Nature* 154: 575—577, 1944
- 2) Tatarinov, Y. S.: Presence of embryospecific α -globulin in the serum of patients with primary hepatocellular carcinoma. *Vopr. med. Khim.* 10: 90—91, 1964
- 3) Nishi, S.: Radioimmunoassay for α -fetoprotein in hepatoma, other liver diseases, and pregnancy. *Cancer Res.* 14: 79—81, 1973
- 4) 石井 勝: α -fetoprotein の radioimmunoassay 法の開発と新しい臨床的意義. *肝臓* 5: 120—123, 1972
- 5) Abelev, G. I.: Production of embryonal α -globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1: 174—180, 1963
- 6) 湯本泰弘, 難波経雄, 田中義淳, 太田康幸, 三谷 健: Radioimmunoassay 法による α -fetoprotein の原発性肝癌診断への応用. *日消誌* 73: 659—667, 1976
- 7) 清水一彦, 島田宜浩, 湯本泰弘: α -fetoprotein が高値を示した重症肝炎(漏斗肝)の1例. *日消誌* 75: 1090—1094, 1978
- 8) 中村理恵子, 垣田恵理, 久保一郎, 別所博子, 岡田 弘, 桃井宏直: α -fetoprotein が高値を示した慢性活動性肝炎の1例. *最新医学* 37: 579—583, 1982
- 9) 田中義淳: 血清 α -fetoprotein 濃度上昇の臨床的意義に関する研究. *岡山医誌* 88: 275—283, 1976
- 10) Alpert, E.: Serum alpha-fetoprotein (AFP) in benign and malignant gastrointestinal diseases. *Clin. Chim. Acta* 58: 77—83, 1975
- 11) Silver, H. K. B., Gold, P. and Shunster, J.: Alpha 1-fetoprotein in chronic liver disease. *N. Engl. J. Med.* 291: 506—508, 1974
- 12) Sell, S., Nichols, M., Becker, F. F. and Leffert, H.: Hepatocyte proliferation and α_1 -fetoprotein in pregnant, neonatal, and partially hepatectomized rats. *Cancer Res.* 34: 865—868, 1974
- 13) Alpert, E., Starzl, T. E., Schur, P. H. and Isselbacher, K. J.: α -fetoprotein (AFP) in benign liver disease. *Gastroenterology* 74: 856—859, 1978
- 14) Becker, F. F.: Early elevation of α_1 -fetoprotein in N-2-fluorenylacetylamide hepatocarcinogenesis. *Cancer Res.* 34: 2489—2492, 1974
- 15) 大津山 泰: 慢性肝疾患における血清 AFP の長期観察. *日消誌* 79: 1962—1969, 1981