

ように、ほとんど変化はみられなかった。

臍帯血中の α F濃度と幼若化との相関をみると、図4、図5のように、PHA添加の場合も、PWM添加の場合も、有意の相関関係はみられなかった。

考察：

我々の今回の実験結果は、当初の意図に反し、臍帯血はリンパ球の幼若化を抑制することはないというものであった。

しかし、この実験においては、臍帯血より α Fを分離しておらず、臍帯血血清全体を用いているため、リンパ球の幼若化を刺激する何らかの他の因子の混入があったということが考えられる。また、出産という現象を、母体の異物排除というようにとらえるならば、周産期には母体の側に細胞性免疫機能の亢進した状態が存在する可能性も考えられる。この際のActivatorとしての因子が児の臍帯血中に移行しているという推測も成立するかも知れない。

尚、臍帯血は、浜田病院および長橋産院のご好意によって提供を受けた。厚く感謝申し上げます。

小児難治性肝疾患におけるAlpha-Fetoprotein の診断的価値の検討

東京大学医学部小児外科 石田正統

齊藤純夫，土田嘉男，本名敏郎

牧野駿一

Alpha-fetoprotein は肝癌や悪性奇形腫ばかりでなく、各種の肝疾患においてもしばしば高値をとるが、乳幼児の難治性肝疾患においても同様に種々の異常高値をとることが多い。一般に、乳児の肝疾患におけるalpha-fetoprotein値は成人の肝疾患におけるalpha-fetoprotein値に比し遙かに高値を示す。

乳幼児難治性肝疾患におけるalpha-fetoproteinの診断的価値を検討するため、今回、われわれは自験例における測定結果を分析し、これに若干の考察を加えた。

本論に入る前に留意しなければならない点は、乳児期にあっては健常児においてもかなりの高値をとる例が多いという事実である。そこで、我々は、先づ正常値を知るため、乳幼児のソケイヘルニア患者についてalpha-fetoproteinの測定を行なった。

(1) 乳児期におけるalpha-fetoproteinの正常値について

Controlの対象として、乳幼児期のソケイヘルニア患者29名を選んだ。これらの患者はソケイヘルニアの手術を受けるため、当小児科外来を受診したものであり、術前一般検査のために採血した血液の一部を用いてalphafetoproteinの測定を行なった。

尚、これらの患者はソケイヘルニアがある以外は身体的に正常と考えられる症例ばかりであり、

mucopolysaccharidosis (所謂ガルゴイリズム)など全身性疾患に伴うヘルニア患者、先天性心疾患を合併したヘルニア患者などは対象から除外した。しかし、ソケイヘルニア患者の生下時体重や在胎日数などについては特に考慮を払わず、一律に扱った。

測定はradio-immunoassay により行なった。

29例の測定結果は図1に示すごとくであり、予想のとおり、生後2ヶ月には300~200 ng/mlの値を示す例が多くみられた。

次に、これらの測定値から回帰曲線を求める作業に移ったが、回帰曲線としてlogistic曲線

$$y = \frac{k}{1 + ml^{-ax}}$$

を選び、定数kを1才以上の17例の算術平均から求めたあと、最小二乗法によりmとaとを算出した。

得られた回帰曲線は

$$y = 4.5 + \frac{345.5}{1 + 0.233e^{0.0177x}} \dots\dots\dots(1)$$

$$\left[\begin{array}{l} y : \text{AFP値 (ng/ml)} \\ x : \text{日令} \end{array} \right]$$

であり、これをグラフ上に図示すると図2の如くなる。これは生後60日で220 ng/ml、生後90日で160 ng/ml程度の値が正常値であることを示す。

尚、以上は縦軸のalpha-fetoprotein (以下AFPと略す)値を実数目盛として回帰曲線を求めたものであるが、その後さらに検討を加えた結果、縦軸にAFP値の対数をとった方がより良い回帰曲線が得られるように予測されたので、その後の症例を含むソケイヘルニア患者34名のAFP対数値を用いて以下のように算出した。即ち、

$$\log_{10} Y = \frac{7}{1 + e^{0.19801 + 0.006984x}} \dots\dots\dots(2)$$

$$\left[\begin{array}{l} Y : \text{AFP値 (ng/ml)} \\ x : \text{日令} \end{array} \right]$$

なる回帰曲線を得た。

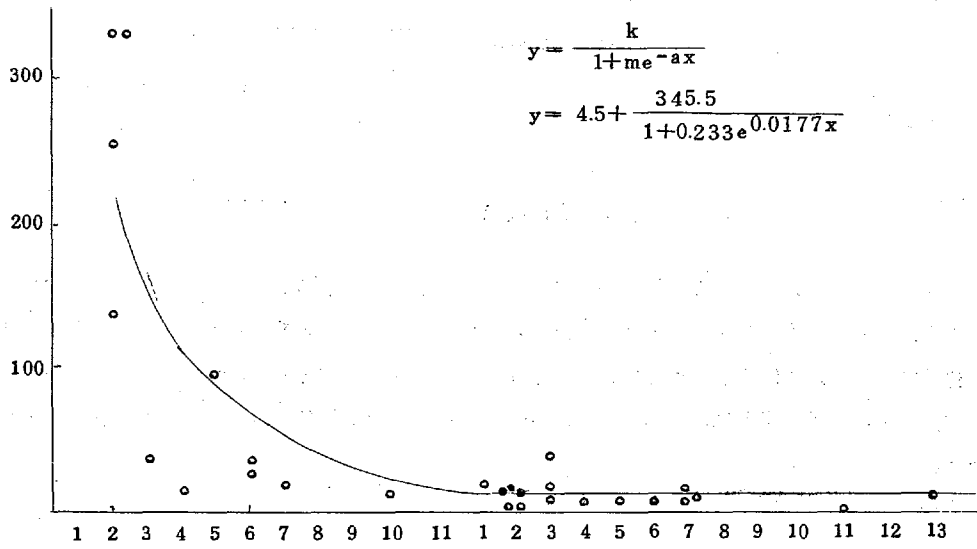
又、推定の標準誤差(Se)

$$Se = \sqrt{\frac{\sum (y_i - y_i')^2}{n - 2}}$$

y_i : 実測値

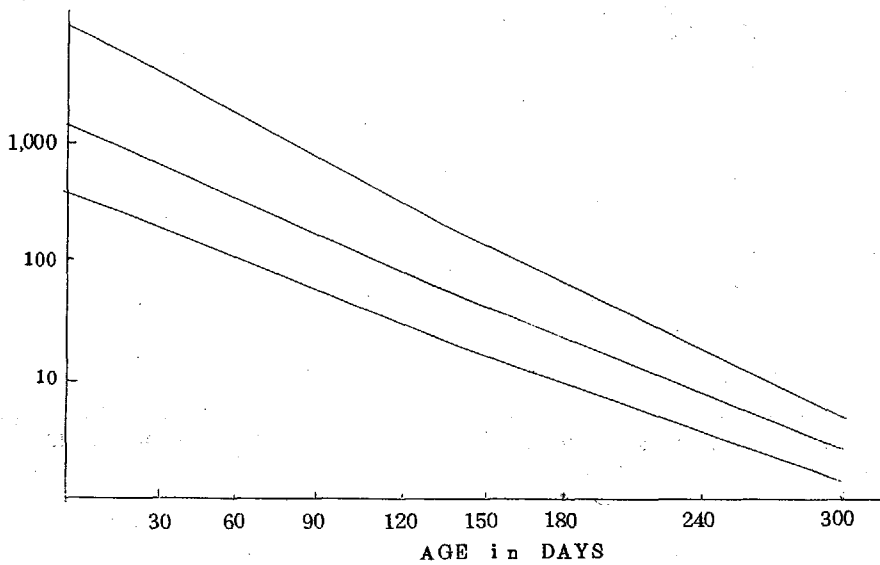
☒ 2

AFP (ng/ml)



☒ 3

AFP
NG/ML



(2) 小児難治性肝疾患における alpha-fetoprotein 値について

(i) 先天性胆道閉鎖症と乳児肝炎

先天性胆道閉鎖症7例と乳児肝炎1例とについて、alpha-fetoprotein 値を測定したが、その測定結果は表 I に示すとおりであった。尚、これらの値はすべて手術の直前に測定したものである。

先天性胆道閉鎖症においては、生後70日以内の症例で10,000 ng/ml 前後の値をとるものが多く、その後低下し、生後6ヶ月では正常範囲内に復する傾向が全体的な傾向として認められたが、例外的な値をとるものも少数ながら認められた。本症患者にみられた生後60日前後における10,000 ng/ml という値は数式(1)、図2においても、或いは、数式(2)(3)(4)、図3においても明らかに正常範囲から外れているものである。

乳児肝炎例の測定は1例のみについて行なわれたが、その値は114,100 ng/ml であった。この値は、患児の日令が生後91日であることを考慮に入ると著しい異常高値と言える。この例は乳児肝炎と先天性胆道閉鎖症との鑑別が極めて困難な閉塞性黄疸の強い症例であり、術中胆道造影によりはじめて乳児肝炎と診断された症例である。

Zeltzer らは neonatal hepatitis 11例と biliary atresia 7例について、AFP 値を single radial immunodiffusion 法にて定量し、前者では $1.5 \pm 2.5 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($115,000 \pm 25,000 \text{ ng/ml}$)、後者では $1.3 \pm 0.6 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ ($13,000 \pm 6,000 \text{ ng/ml}$) であったと報告 (Lancet 1:373, 1974) している。この Zeltzer らのシリーズは患児の日令が明記されていないのが難点といえる。しかし、われわれの測定結果もこの Zeltzer らの報告とよく一致しており、注目すべき報告と考えられる。

Zeltzer らは、neonatal hepatitis における変化は肝組織の増殖、逆分化 (retro-differentiation) とそれに伴う AFP 産生能の回復であり、一方、biliary atresia における変化は AFP 産生能と関係のない胆道組織の増殖であると結論し、両疾患における AFP 値の差の意味づけを行なった。

胆道閉鎖症における AFP 値は乳児肝炎の AFP 値ほどではないがやはり異常高値であり、胆道閉鎖症においても肝の AFP 産生能は一部回復しているものと考えねばならない。又、Zeltzer らの結論は多少極端に過ぎるように思われる。しかし、その AFP 産生能の差異に関する意味づけは興味深く、趣旨はよく理解される。

Neonatal hepatitis は肝細胞そのものに起因する疾患であり、biliary atresia は胆道そのものに起因する疾患であるとする考えは従来からの病因論であり、目下、当研究班をはじめ各方面でこれに対し批判や再検討が加えられつつあるが、このようにして alpha-fetoprotein 産生能の問題が病因論究明の手掛りの一つとなれば至って興味深い。今後さらに研究の発展が望まれる。

乳児肝炎においても、黄疸の軽い例で AFP 値が比較的低い値を示した例も経験しているが、鑑別困難な症例で、もし AFP 値が $10,000 \text{ ng/ml}$ を超えていれば乳児肝炎の可能性が

強いといえる。このように、AFP値が100,000 ng/ml 前後であれば乳児肝炎の可能性が強く示唆されるので、そのような点に alpha-fetoprotein の診断的意義を、一応、認めることが出来そうに思われる。

我々は浦野ら（東大病理）と共に alpha-fetoprotein の産生の局在を蛍光抗体法により検索したが、抗ヒトAFPウサギ抗血清（一次血清）をヒト肝細胞成分で十分に吸収したものをを用いた場合、上述のAFP値114,100 ng/ml の乳児肝炎の症例にのみ、強い特異蛍光が認められた。胆道閉鎖症では著明な特異蛍光が認められなかったが、これは、今回検索に用いた例がAFP値の比較的低い例であったためかと考えられる。尙、この研究結果については浦野氏（東大病理）の方から詳細に報告される予定である。

以上を通じてみると、先天性胆道閉鎖症における alpha-fetoprotein の産生は、乳児肝炎の場合に報告されている程ではないにしても、確かに亢進しており、これは、もし本症が bile duct primary の疾患であるとするならば、胆道の閉塞にひきつづいて肝細胞が種々の程度に retro-differentiation を起し、その結果として、AFP産生能を回復するためと考えられる。先天性胆道閉鎖症における alpha-fetoprotein 値は患児の月令が6ヶ月程度になると正常範囲内に復するが、これは、閉塞性黄疸が長期間持続した結果、或いは、肝細胞が幼若性を失なった結果、肝細胞の逆分化 (retro-differentiation) 現象が見られなくなるためと考えられる。

表1 AFP IN BILIARY ATRESIA

PATIENT	AGE	TYPE	AFP(NG/ML)	NORMAL VALUE
K.AMAMIYA	2MOS (64DAYS)	UNCORRECT.	12770	(211)
Y.ONO	2MOS (64DAYS)	UNCORRECT.	>10,000	(211)
K.WATANABE	2MOS (64DAYS)	UNCORRECT.	1,272	(211)
M.SUGAWARA	2MOS (67DAYS)	UNCORRECT.	14640	(198)
T.KAZUI	2MOS (81DAYS)	UNCORRECT.	509	(172)
M.UEISHI	3MOS (91DAYS)	UNCORRECT.	114100	(165)
K.SUGIURA	3MOS (99DAYS)	UNCORRECT.	>10,000	(142)
H.TANAKA	6MOS(206DAYS)	UNCORRECT.	147	(32)

(ii) 総胆管拡張症と門脈圧亢進症

表2に示すごとく、両疾患ともAFP値は正常範囲内にあった。

総胆管拡張症5例のうち、術前の症例は2例であり、他の3例は術後の患者であり、他の3例は術後の患者であったが、患児の年齢がすべて乳児期を超えていたことと、臨床的にも肝機能上の障害が考えられない症例であったので、表2に示すAFPの測定値は予測通りの値であ

ると言える。

門脈圧亢進症の2例はいずれも門脈閉塞を原因とするものであったが、門脈閉塞症の場合の肝組織は形態学的にもほぼ正常であり、又、肝機能検査の面でも正常であることが通例であるので、この場合もまた、AFPの測定値は予想通りの値であると言える。

表2 AFP IN CHOLEDOCHAL CYST

PATIENT	AGE	TYPE	AFP (NG/ML)	NORMAL VALUE
Y. TANAKA	2 YRS	I	1.6	(4.5)
K. SASAKI	5 YRS	I	3.9	(4.5)
J. IKEYA	9 YRS	I (POST-OP)	1.5	(4.5)
M. SATO	9 YRS	I (POST-OP)	<10	(4.5)
K. MATSUSHI.	10 YRS	I (POST-OP)	<10	(4.5)

AFP IN PORTAL HYPERTENSION

PATIENT	AGE	TYPE	AFP	NORMAL VALUE
K. HAMADA	4 YRS	PORTAL BLOCK	10	(4.5)
T. UCHIDA	8 YRS	PORTAL BLOCK	0	(4.5)

(iii) 肝の腫瘍性疾患

肝癌の場合に陽性となることは、今更、言うまでもないことである。最近に経験した自験例の3例(表3)はhepatocarcinomeであるとhepatoblastomaであるとを問わず、いずれも10,000 ng/ml以上の高値を示した。ただ、表3に示す第3例は家族性閉塞性黄疸として3才にて試験開腹術を受けた際、偶然にhepatocarcinoma(成人型肝癌)を発見された例であり、この時、AFP値はmicro-Ouchterlony法にて陰性(10,000 ng/ml以下)であった。この症例では、腫瘍の進行とともに後にAFP値が陽性化(10,000 ng/ml以上)している。

肝間葉性過誤腫の1例は生後66日にて2474 ng/mlという値を示したが、これは図3に示す正常範囲の上限を軽度に超える値である。

Tyrosinosisの1例は2,000 ng/mlの値を示し、肝癌の合併が予想されたが、開腹手術の結果、肝癌は発見されなかった。

肝癌の診断は10,000 ng/ml以上の値をもって行なうのが妥当と考えられる。

表3 AFP IN HEPATIC TUMORS & RELATED LESIONS

PATIENT	AGE	DISEASE	AFP(NG/ML)	NORMAL VALUE
R.YAMADA	2 YRS	HEPATOBLASTOMA	>1 0,000	(4.5)
H.KIUCHI	2 YRS	HEPATOBLASTOMA	>1 0,000	(4.5)
Y.KONUMA	3 YRS	HEPATOCAECINOMA	>1 0,000	(4.5)
Y.HIRATA	66 DAYS	MESENCHYM. HAMARTOMA	2,474	(200)
S.UCHISASAI	3 YRS	TYROSINOSIS	2000	(4.5)

(V) 胆道感染

表4には胆道感染を合併した諸疾患をまとめた。Caroli病(先天性多発性肝内胆管拡張症)の1例は胆道感染のためしばしば発熱や白血球増加,血沈促進を繰り返していた症例である。又,特発性胆道穿孔の患者は,肝管空腸Roux Y 吻合による根治手術のあと,吻合部狭窄に起因すると思われる胆道感染を常時くり返している症例である。胆道閉鎖症の1例は肝門部空腸吻合術のあと,胆道感染を併発し,遂には,胆汁の流出が見られなくなった症例である。

いずれも200~400 ng/ml 程度の高値を示し,患児の年齢からみても,軽度ではあるが明らかに正常範囲の上限を超えている。今回まとめた症例数は僅かであるが,もし,この程度のAFP値の上昇が胆道感染を示すものであるとするならば,胆道閉鎖症の術後管理の指標の一つとして,その診断的価値は大きい。

表4 AFP IN BILIARY INFECTIONS

PATIENT	AGE	DISEASE	AFP(NG/ML)	NORMAL VALUE
C.WATANABE	5 YRS	CAROLI'S DISEASE	310	(4.5)
K.YAMAZAKI	6 YRS	BILE DUCT PERFORATION	230	(4.5)
K.SUGIURA	8 MOS	BILIARY ATRESIA	360	(21)
S.UEDA	151 DAYS	HEPATIC ABSCESS	>640	(84)
T.TERASAWA	9 YRS	HEPATIC ABSCESS (POST-OP)	63	(4.5)

(3) 考 按

今回の検討は必ずしも充分なる症例数に基いていないため、その結論は中間発表的な域を出ないが、少なくとも、次のような点は明らかである。

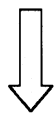
小児肝疾患において、AFP値は種々の程度の高値をとるが、その解釈に当っては、各月令毎のAFP正常値との比較を忘れてはならない。又、AFP値の比較検討は、必ず、radio-immunoassay で正確に求められた測定値で行なわれなければならない。10,000 ng/ml 以上とか或いは320 ng/ml 以上といった漠然とした測定値は多くの場合臨床的意義を持たない。

各種疾患間の鑑別診断的意義に関しては、本論の中で述べた通り、或る程度の期待が持てそうであるので、今後さらに症例を増して検討することが強く望まれる。

特に、乳児肝炎と胆道閉鎖症との間に、AFP値に1ケタ以上の差(100,000 ng/ml 前後と10,000 ng/ml 前後)があるとすれば、診断的意義の大きいことは勿論であるが、病因論的にも至って興味深い事実といえる。このような見地からは、蛍光抗体法、酵素抗体法などによる組織学的レベルでの裏付けが望まれ、特に、巨細胞性変化とAFP産生能との間に因果関係を証明し得るか否かが今後の研究上の焦点の一つと考えられる。

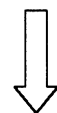
(4) おわりに

小児難治性肝疾患における alpha-fetoprotein の診断的価値について検討を行なった。AFPの診断的意義は十分に期待出来そうであるので、今後さらに症例を重ねて検討を続けることが強く望まれる。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



Alpha-fetoprotein は肝癌や悪性奇形腫ばかりでなく、各種の肝疾患においてもしばしば高値をとるが、乳幼児の難治性肝疾患においても同様に種々の異常高値をとることが多い。一般に、乳児の肝疾患における alpha-fetoprotein 値は成人の肝疾患における alpha-fetoprotein 値に比し遥かに高値を示す。