

Title	慢性肝炎, 肝硬変症の経過観察中, 肝細胞癌の発生を核医学的複合検査法によって追跡しえた30症例についての検討
Author(s)	今枝, 孟義; 仙田, 宏平; 加藤, 敏光 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(11), p. 1073-1094
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20539
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

慢性肝炎，肝硬変症の経過観察中，肝細胞癌の
発生を核医学的複合検査法によって追跡
しえた30症例についての検討

岐阜大学医学部放射線医学教室

今枝 孟義 仙田 宏平 加藤 敏光 浅田 修市
鈴木 雅雄 石垣 武男 山脇 義晴 土井 偉誉

(昭和53年4月27日受付)

(昭和53年7月24日最終原稿受付)

Analysis of 30 hepatocellular carcinoma cases detected during the
observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis

Takeyoshi Imaeda, Kouhei Senda, Toshimitsu Kato, Syūichi Asada, Masao Suzuki,
Takeo Ishigaki, Yoshiharu Yamawaki, and
Hidetaka Doi

Department of Radiology, School of Medicine, Gifu University

Research Code No.: 725

Key Words: Follow-up combined nuclear medicine procedures, Hepatocellular carcinoma detected during
the observation for chronic diffuse liver diseases

During the last 11 years (1967–1978), we found 30 cases of hepatocellular carcinoma developed during the follow-up period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. Twenty-seven of these 30 cases were detected by the combined nuclear medicine procedures, such as liver scintigraphy, and radioimmunoassay measurement of α -fetoprotein, carcinoembryonic antigen, HBs-antigen, and HBs-antibody. The remaining 3 cases were not detected by these nuclear medicine procedures. Their follow-up periods were from 1 year to 11 year and 8 months, but 63% of them were for 1 to 3 years.

α -fetoprotein (AFP) was positive (higher than 400 ng/ml) in 22 of these 30 cases, after detection of hepatocellular carcinoma. AFP titers were followed in sequence in 22 of 30 cases, and AFP titers elevated in 15 of these 22 cases with progress of the follow-up period, while the AFP did not change at all in the remainder. Three of these 22 cases were detected earlier by liver scintigraphy rather than by AFP. Carcinoembryonic antigen (CEA) was positive (higher than 2.5 ng/ml) in 15 of 26 cases after detection of hepatocellular carcinoma. CEA titers were followed in sequence in 16 of these 26 cases, and CEA titers elevated in 5 of 16 cases with the follow-up period, while the CEA did not change at all in the remaining 11 cases. Eleven of 30 cases were HBs-antigen positive. HBs-antigen titers were followed in 4 of these 11 cases, and HBs-antigen titers elevated in one of these 4 cases, and decreased in 1 case as the follow-up

period went by, and the HBs-antigen did not change at all in the remainder.

In respect to the relationship between the presence of HBs-antigen and AFP, 10 of 11 HBs-antigen positive cases were AFP positive, while 12 of 19 HBs-antigen negative cases were AFP positive.

Twelve of 28 cases were HBs-antibody positive. HBs-antibody titers were followed in 10 out of 12 cases. The titers elevated in only one of these 10 cases, and decreased in 5 cases as the follow-up period went by, and the HBs-antibody did not change in the remaining 4 cases.

Hepatocellular carcinoma was detected in 26 cases by liver scintigraphy. The lesions of hepatocellular carcinoma were demonstrated in their scintigrams, as a solitary defect in 14 of these 26, and as multiple defects in 12 cases.

Spleen visualization was increased in 15 cases, spleen size was enlarged in 9 cases, and bone marrow visualization was increased in 13 cases during the follow-up period. However, any significant changes were not recognized in the others.

In 3 of 30 hepatocellular carcinoma cases, the lesions (size less than 10×10 mm) failed to be detected by the combined nuclear medicine procedures and were proved at autopsy. The sequential scintigrams of these 3 cases presented evidence of progressive atrophy of the right lobe. Their AFP titers were lower than 160 ng/ml and their HBs-antigen was negative. At autopsy, their liver weight was less than 1,160 g.

The combined nuclear medicine procedures, especially liver scintigraphy and AFP measurement, are very effective in detecting a small hepatocellular carcinoma in its early stage when it would be resectable by surgical operation. Nine among clinically detected 26 hepatocellular carcinomas were rather small and in early stage. In 4 of these 9 cases, both liver scintigraphy and AFP measurement were effective, liver scintigraphy was more effective in 4, and AFP measurement was more effective in the remainder. In 4 of these 9 cases, their nodules were successfully resected by surgical operation. The size of the smallest nodule was $4.0 \times 3.5 \times 2.5$ cm. One of these 4 operated cases is alive at the time of writing, 2 year and 3 months after surgery.

It is emphasized that the combined nuclear medicine procedures should be performed at least one or two times every 6 months during the follow-up for chronic hepatitis and liver cirrhosis in order to detect hepatocellular carcinoma in its early stage.

はじめに

肝炎、肝硬変症、肝細胞癌は一連の疾患であり、特に肝硬変症と肝細胞癌（以下肝癌と略す）の関係はその合併率の高さからみて疑いのない事実であり¹⁾、しかも肝硬変症の長期予後観察例における肝癌発生率は50%にも及ぶと言われている²⁾。

著者らは、この11年間に慢性肝炎、肝硬変症の症例を核医学的複合検査法³⁾によつて追跡し、その経過観察中に肝癌の発生を認めた30症例につき検討を加え、肝癌の発生過程における変化を分析・解明することによつて今後癌発生を予知し、切

除可能という意味での“いわゆる早期肝癌”の発見、早期治療の可能性を追求した。

方 法

慢性肝疾患の症例の肝シンチグラムは、少なくとも6カ月に1～2回の割で行われるように努力した。使用放射性医薬品は、初めは¹⁹⁸Auコロイド（150～200 μ Ci）を、4～5年前からは^{99m}Tc-phytate（10～15mCi）を静注し、前者においては、15～30分後に東芝製3インチスキャナーを用いて正面像を撮り、更にNuclear Chicago製PHO/GAMMA HPシンチカメラを用いて前後面、左右側面像（右側の preset time にて左

Table 1 List of 30 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. 19 cases out of these were diagnosed by histological evidence, and the rest were diagnosed by clinical findings.

Case No.	Age* (yr)	Sex	Date of diagnosis of chronic hepatitis or liver cirrhosis**	Date of detection of hepatocellular carcinoma	Follow-up period*** (year-month)	Nagayo-Miyake's classification of liver cirrhosis	Remarks
1. G. T.	56	M	Jul., 28, '70. biopsy : L.C. (B type)	Feb., 21, '72	1-8	A'	Mar., 12, '72. needle necropsy
2. M. M.	62	M	Nov., 8, '72. clin. diag. : C.H.	Feb., 27, '75	2-4	B	Jul., 16, '75. autopsy
3. K. S.	53	M	Jun., 23, '71. biopsy : L.C. (B type)	Jan., 20, '76	4-8	B	May, 2, '76. "
4. N. Y.	53	M	Aug., 2, '65. " : C.H. (active)	Mar., 17, '76	11-8	B	Apr., 22, '77. "
5. K. J.	55	M	Aug., 21, '73. clin. diag. : L.C.	Feb., 23, '76	2-7	B	Mar., 1, '76. "
6. T. S.	73	M	Aug., 28, '73. " : C.H. "	Sep., 16, '75	2-3	B	Nov., 28, '75. left lateral segmentomy
7. O. H.	48	M	Feb., 2, '73. lap. : L.C.	Dec., 25, '75	6-4	A'	Dec., 25, '75. autopsy
8. N. S.	66	F	May, 23, '75. " : L.C.	Sep., 13, '76	1-5	B	Sep., 13, '76. "
9. K. K.	44	M	Jun., 7, '75. clin. diag. : L.C.	Apr., 19, '76	1	B	Dec., 24, '76. "
10. G. H.	47	M	Jun., 6, '72. biopsy : L.C. (B type)	Jul., 21, '73	1-2	B	Jul., 21, '73. "
11. H. A.	55	M	Aug., 31, '74. clin. diag. : C.H.	Apr., 20, '77	2-8	B'	May, 17, '77. left lateral segmentomy
12. Y. S.	65	M	Mar., 25, '69. biopsy : C.H.	Jan., 18, '71	2	B'	Feb., 8, '71. needle necropsy
13. K. M.	45	M	Nov., 29, '75. clin. diag. : L.C.	Jun., 18, '77	1-7	A	Aug., 9, '77. right hemihepatectomy
14. O. M.	43	M	May., 28, '73. " : L.C.	Jul., 11, '77	4-2	B	Aug., 22, '77. autopsy
15. T. T.	61	M	Jan., 4, '73. " : C.H.	May, 25, '77	4-6	B	Aug., 26, '77. "
16. H. K.	61	M	Nov., 18, '75. " : C.H.	Jun., 6, '77	2-4	A'	Aug., 19, '77. needle necropsy
17. H. K.	57	M	Apr., 19, '76. " : L.C.	Oct., 24, '77	1-6	B	Dec., 4, '77. "
18. T. J.	67	M	Dec., 4, '71. " : C.H.	Oct., 6, '77	5-10	B'	Nov., 18, '77. right partial hemihepatectomy
19. S. K.	63	M	Jul., 30, '70. " : C.H.	Nov., 19, '77	7-4	B	Feb., 7, '78. needle necropsy
20. O. K.	70	M	Jul., 14, '68. biopsy : C.H.	Mar., 21, '72	3-9		Apr., 20, '72. death
21. O. K.	57	M	Aug., 6, '73. clin. diag. : L.C.	Aug., 18, '75	2		Jan., 23, '76. "
22. T. T.	47	M	Feb., 23, '71. " : C.H.	Jul., 9, '75	4-6		Aug., 1, '75. "
23. O. M.	66	M	Mar., 31, '71. " : L.C.	Jan., 8, '73	1-9		Nov., 6, '73. "
24. I. M.	65	F	May, 16, '73. " : L.C.	Jan., 24, '76	6-8		Apr., 23, '76. "
25. N. T.	58	M	Nov., 20, '71. " : C.H.	Nov., 13, '72	1		Nov., 30, '72. "
26. E. M.	56	M	Nov., 11, '74. " : L.C.	Nov., 15, '76	2-2		Apr., 9, '77. "
27. M. K.	67	F	Jan., 13, '70. " : C.H.	Jul., 2, '76	7-6		Feb., 15, '77. "
28. K. I.	69	M	Apr., 22, '74. " : L.C.	Dec., 11, '76	2-8		Feb., 15, '77. "
29. F. R.	54	M	Mar., 3, '75. " : L.C.	Jul., 19, '76	1-6		Nov., 27, '76. "
30. N. M.	39	M	Jul., 22, '75. " : C.H.	Jun., 2, '77	1-11		Oct., 15, '77. "

* Age at the time of detection of hepatocellular carcinoma.

** biopsy=needle biopsy, clin. diag. =clinical diagnosis, lap. =laparoscopy, C.H. =chronic hepatitis, L.C. =liver cirrhosis.

*** Follow-up period: From the initial medical treatment to detection of hepatocellular carcinoma.

側を撮像)を撮像した。また、後者においてはシンチカメラを用い呼吸停止を命じて同様に撮像した。

α -fetoprotein (以下 AFP), carcinoembryonic antigen (以下 CEA), HBs 抗原, HBs 抗体の血清学的検査は、ダイナボット・リアキットを用いて行ない肝シンチグラフィよりも頻回に施行した。

対 象

これまでに慢性肝炎、肝硬変症であることを臨床的、病理組織学的に確認し、その経過観察中に肝癌の発生を認めた症例は Table 1 に示す如く 30 症例である。なお経過観察期間が 1 年未満の症例はこのなかに含まれていない。肝癌の病理組織学的診断のついているものは 19 例 (Case No. 1~19) であり、臨床診断のみにとどまったものは 11 例 (Case No. 20~30) である。

対象症例における肝癌発見時の年齢分布は 39 歳から 73 歳までであり、平均年齢は 57 歳であつた。その内訳は 30 歳代に 1 例、40 歳代に 6 例、50 歳代に 10 例、60 歳代 11 例、70 歳代に 2 例であり、50 から 60 歳代で全体の 70% を占めていた。

性別は男女比が 27 対 3 と圧倒的に男性に多かつた。

初診時から肝癌発見までの経過観察期間は最短 1 年から最長 11 年 8 カ月までと幅があり、その平均観察期間は 3 年 5 カ月であつた。観察期間別にみると 1 年以上 2 年未満が 10 例、2 年以上 3 年未満が 9 例、3 年以上 5 年未満が 5 例、5 年以上が 6 例であり、1 年以上 3 年未満が全体の 63% を占めていた。

結 果

対象症例 30 例の RIA 法による血清検査データを Table 2 に示す。

肝癌発見後の AFP 最高値は症例によりばらつきがあり 20 ng/ml 以下のものから 35×10^4 ng/ml の高値を示すものまで広く分布していたが、そのほとんど (30 例中 22 例, 73%) は 400 ng/ml 以上であつた。また残り 8 例の AFP は 20 ng/ml 以下が 4 例、25, 27, 32, 160 ng/ml が各 1 例であつた。

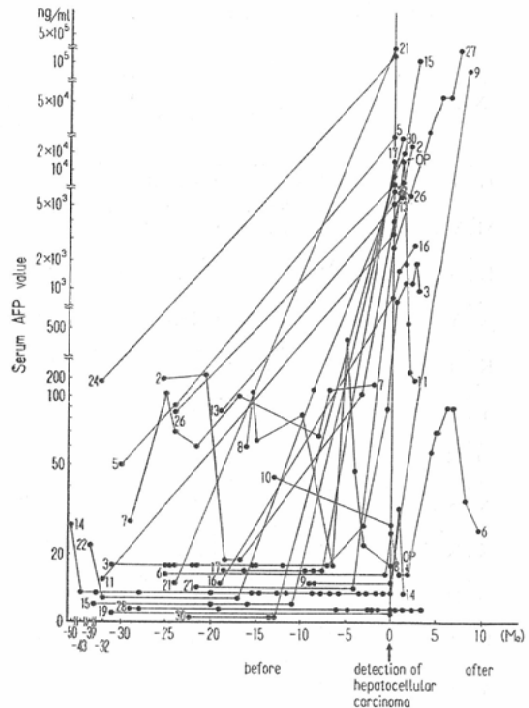


Fig. 1 Serial changes of serum α -fetoprotein level in 22 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. Number indicates the case number.

AFP によつて経過観察がなされている 22 例の経時的変動を Fig. 1 に示す。肝癌発見 1 年以上前 (ただし症例 9 は 9 カ月前) に比べ発見後の AFP が有意に高値を示したものは 15 例であつたが、この内、症例 3, 4, 9 は肝癌発見時 (これは組織診のついた時点ではなく、腫瘍の触知、肝シンチグラムによるはつきりとした欠損像の検出、AFP の異常高値および血管造影、腹腔鏡などによつて肝癌と診断されたときを意味する) の肝シンチグラムにおいて、明らかに欠損像を検出しているにもかかわらずそれぞれの AFP はまだ 89, 33×10 , 20 以下 ng/ml と比較的 low 値で、肝癌発見時から 2 週間以後になつてはじめて 400 ng/ml 以上に上昇した。更に、肝癌発見後の AFP 値が減少したものが 1 例、あまり大きな変動を示さなく終始 50 ng/ml 以下にとどまったものが 5 例、また

Table 2 Laboratory findings in 30 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis.

Case No.	Maximum AFP value (ng/ml)		Maximum CEA value (ng/ml)		HBs-antigen	HBs-antibody	
	Over one year before detection of hepatocellular carcinoma	After detection of hepatocellular carcinoma	Over one year before detection of hepatocellular carcinoma	After detection of hepatocellular carcinoma		Initial assay*	Final assay**
1		29×10 ⁴			+		-
2	230	25×10 ³	5.7	2.5↓	+	-	-
3	20↓	195×10	3.6	5.1	+	-	-
4		45×10 ³		3.5	-		+
5	93	320×10 ²	2.5↓	2.5↓	-	+	+
6	20↓	25	2.5↓	2.5↓	-	-	-
7	111	160	2.5↓	3.6	-	-	-
8	120	20↓	2.5↓	2.5↓	-	+	+
9	20↓	91×10 ³	3.3	8.5	-	+	+
10	44	27	2.5↓	3.7	-	-	-
11	20↓	150×10 ²		5.6	+	-	-
12		31×10 ³			+		-
13	87	74×10 ²		2.5↓	+		-
14	27	32	2.5↓	2.5↓	-	+	+
15	20↓	143×10 ³		3.0	+		-
16	20↓	27×10 ²	6.1	4.4	+	+	+→-
17	20↓	134×10 ²		5.9	-		-
18		20↓		3.5	-		+
19	20	20↓	2.5↓	2.5↓	-	+	+
20		173×10		3.7	-		+
21	20↓	35×10 ⁴	2.5↓	2.5↓	-	+	-
22	22	70×10 ²	4.1	6.6	-	-	-
23		160×10 ³		4.4	-	-	-
24	182	200×10 ³	2.5↓	2.5↓	-	+	+
25		40×10 ²		2.5↓	-		-
26	86	78×10 ²	2.5↓	2.8	-	+	-
27	20↓	32×10 ⁴			-		
28	20↓	20↓	2.5	5.2	+	+	+
29		70×10 ³			+		
30	20↓	30×10 ³		2.5↓	+		+

* Initial assay: Assay made more than 1 year before detection of hepatocellular carcinoma.

** Final Assay: Assay made after detection of hepatocellular carcinoma.

*** 20↓: lower than 20, 2.5↓: lower than 2.5

100ng/ml 台を上下したものが1例であった。

肝癌発見後において CEA が施行してある26例の値をみてみると、その最高値が2.5ng/ml 以下のものから8.5ng/ml のものまで分布しており、そのほとんど(26例中20例, 77%)が5.0ng/ml 以下であった。

CEA によつて経過観察がなされている16例の経時的変動を Fig. 2 に示す。CEA 値の変動幅が20%以上のものを有意とすると肝癌発見1年以上前(ただし症例9は9カ月前)に比べ発見後の CEA が有意に高値を示したものは5例、逆に減少したものは1例、終始2.5ng/ml 以下にとどまつ

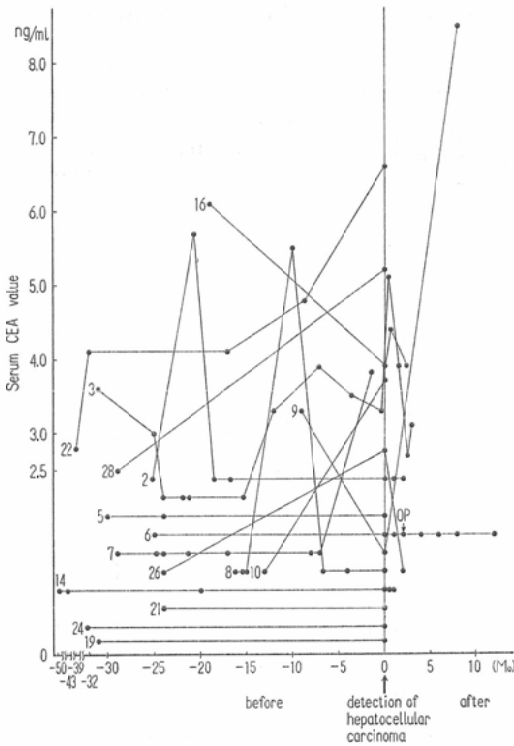


Fig. 2 Serial changes of serum carcinoembryonic antigen levels in 16 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. Number indicates the case-number.

たものは9例（一時的な上昇後、再び2.5ng/ml以下に戻った3例を含む）であった。なお症例3ほどのカテゴリーにも入れにくくその他とした。

肝癌発見後におけるHBs抗原は30例中11例（37%）が陽性を示し、またHBs抗体は28例中12例（43%）に認められた。両者共に陰性は9例であり、逆に共に陽性は3例にすぎなかつた。但し肝癌発見時にHBs抗原、抗体共に陽性であった症例16は、肝癌発見2.5ヵ月後にHBs抗体のみが陰性化した。HBs抗原、抗体の陽性例の内、経過を追って血清の保存がなされている4例のHBs抗原価と、10例のHBs抗体価の経時的変動を各々同一リアキットにて測定し、カウントを片対数グラフにプロットしFig. 3, 4に示す。ただしここでHBs抗原陽性4例の抗原価は高いの

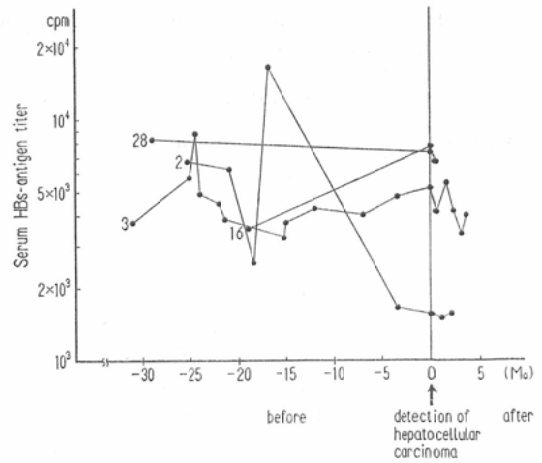


Fig. 3 Serial changes of serum HBs-antigen levels in 4 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. Number indicates the case number.

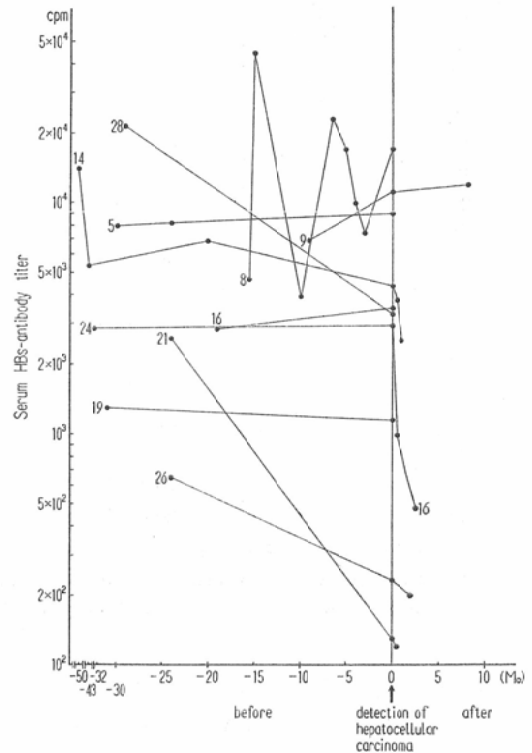


Fig. 4 Serial changes of serum HBs-antibody levels in 10 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. Number indicates the case number.

ですべての血清を100倍に希釈し、稀釈値をそのままプロットした。また、抗体陽性の10例では症例によつて異なるが、血清を0~100倍に稀釈して測定し同様にプロットした。肝癌発見1年以上

前に比べ発見後の HBs 抗原価がより高値を示したものは1例、減少したものは1例、有意の変動を示さなかつたものは2例であつた。肝癌を合併するに及んで HBs 抗原の陽性化または陰性化し

Table 3 Changes on the follow up scintigrams in 29 hepatocellular carcinoma cases detected during the observation period for chronic hepatitis or liver cirrhosis. In some of cases, date of the last scintigraphy is not equal to detected time of hepatocellular carcinoma.

Case No.	No. of Scintigraphies	Date of		Location of defect*	No. of defects**	Breadth of left lobe	Spleen visualization	Spleen size	Bone marrow visualization	Remarks
		first scintigraphy	last scintigraphy							
1	3	Jul., 15, '70	Feb., 21, '72	R	S	enlarged	increased	enlarged	increased	
2	4	Nov., 8, '72	Mar., 24, '75	R + L	M		—	—	—	
3	14	May, 26, '71	Apr., 24, '76	R + L	M		increased	enlarged	increased	
4	3	Sep., 12, '67	Dec., 11, '76	R + L	M		increased	enlarged	—	
5	1	Aug., 21, '73	not done							
6	2	Aug., 28, '73	Sep., 16, '75	ll	S		increased	—	—	
7	14	Oct., 20, '69	May, 19, '75	not detected			—	—	—	atrophy of right lobe (+)
8	3	May, 26, '75	Aug., 30, '76	not detected			increased	—	increased	atrophy of right lobe (+)
9	3	Jul., 15, '75	Dec., 15, '76	rl S			increased	—	increased	
10	3	May, 27, '72	Jun., 6, '73	not detected			increased	—	increased	atrophy of right lobe (+)
11	2	Aug., 31, '74	Apr., 20, '77	ll	S		—	—	—	
12	3	Mar., 27, '69	Jan., 11, '71	R + lm	S	enlarged	increased	—	increased	
13	5	Nov., 29, '75	Aug., 1, '77	rm	S		increased	—	increased	
14	11	May, 28, '73	Jul., 11, '77	R + lm	S	—	—	—	increased	
15	8	Jan., 28, '75	May, 25, '77	R	S	—	increased	enlarged	increased	
16	2	Nov., 18, '75	Jun., 6, '77	R	M		increased	—	increased	
17	5	Apr., 26, '76	Oct., 24, '77	R + lm	S	—	—	—	—	
18	5	Aug., 2, '72	Nov., 2, '77	R	S		—	—	—	
19	5	Jul., 30, '70	Nov., 19, '77	R + L	M		—	enlarged	increased	
20	3	Jun., 24, '68	Mar., 21, '72	R + L	M		—	—	increased	
21	2	Aug., 6, '73	Aug., 25, '75	R + L	M		—	enlarged	—	
22	11	Feb., 23, '71	Jul., 9, '75	R + L	M		increased	enlarged	—	
23	8	Mar., 31, '71	Oct., 9, '73	lr	S		—	—	—	
24	7	Oct., 5, '69	Jan., 28, '76	R	S		increased	enlarged	—	
25	2	Nov., 29, '71	Nov., 13, '72	R + L	M		increased	—	increased	
26	2	Nov., 11, '74	Nov., 15, '76	R + lm	M		increased	enlarged	—	
27	6	Jan., 13, '70	Dec., 14, '76	R + L	M		—	—	—	
28	10	Apr., 22, '74	Dec., 11, '76	rl	S		—	—	—	
29	3	Mar., 3, '75	Sep., 13, '76	R + L	M		—	—	—	
30	4	Jul., 22, '75	Aug., 10, '77	R	S		—	—	—	

* rl: right lateral segment rm: right medial segment lm: left medial segment

ll: left lateral segment R: rl+rm L: lm+ll

** S: solitary M: multiple

たものはなかつた。一方、HBs 抗体価が経過を追うにつれてより高値を示したものは1例、減少したものは5例(内3例が肝癌を合併するに及んで陰性化した)、有意の変動を示さなかつたものは4例であつた。肝癌を合併するに及んで HBs 抗体の陽性化したものはなかつた。

肝癌に合併した肝硬変の組織型のわかつている19例を三宅分類でわけてみると乙型(Nagayo-Miyake's B type)を呈したものが圧倒的に多く12例であり、残りは乙'型と甲'型(Nagayo-Miyake's B' and A' type)が各々3例づつ甲型(Nagayo-Miyake's A type)が1例であつた。

コロイド肝シンチグラム上の経時的変化をTable 3に示す。ただし肝癌発見時、一般状態が悪いために肝シンチグラフィを施行しえなかつた症例5を除き、また、次項において検討する欠損部位、欠損数に関しては肝シンチグラム上腫瘍が小さかつたために欠損像として検出しえなかつた症例7, 8, 10を対象外とした。

肝シンチグラム上の欠損部位を解剖学的肝葉にわけて調べてみると右葉(右半側区域と左内側区域)が14例と圧倒的に多いのに対し左葉(左外側区域)はわずかに2例にすぎなく、また両葉におよんでいたものは10例であつた。

更に、この解剖学的肝右葉を Cantlie 線によつて右半側区域と左内側区域に2分し、右葉に欠損像を認めた14例をわけてみると、右半側区域のみに10例、両区域に4例であつた。

次に retrospective にみて肝癌発見時よりどれくらい以前から肝シンチグラム上肝癌の存在を疑いえるか、または疑いえないかを肝癌発見前1~2年以内において比較的頻回にシンチグラフィが施行してある8例を対象として検討した。

症例1, 14, 15, 18においては、肝癌発見時より6.5~9カ月前の肝シンチグラムですでに肝癌発見部位とほぼ一致した個所の放射能の集積が減少していた。更に経過中2回しか肝シンチグラフィが施行してない症例11, 26においては、2年9カ月と2年前の肝シンチグラムですでに肝癌発見部位とほぼ一致した個所の放射能の集積が減少

していた。

一方、これとは逆に肝癌発見時よりどれくらい以前の肝シンチグラムにおいて、欠損像やわずかな放射能の集積減少部位を認識できず、従つて肝癌の存在を全く疑いえなかつたかを調べてみると、症例3, 9, 17, 22では7~10カ月前の肝シンチグラムにおいて何らの異常も指摘できえなかつた。

このことから推し量ると肝癌の約60%は6.5カ月以上かかつて徐々に大きくなつていようと思われる。更に肝癌発見時における腫瘍の大きさや肝癌の組織型との関係をみると、前者6例の内、肝癌発見時に腫瘍が比較的早期のものは2例であり、組織型を Edmondson 分類でみるとI~II型が4例、IV型が1例、不明が1例であつた。

一方、後者4例の内、3例が肝癌発見時、すでにかなり進行したものであつたが、組織型ではI~II型が2例、IV型が1例、不明が1例であつた。前者と後者の間にきわだつた差を認めないが、これは症例数が少ないためによるものかもしれない。

欠損の数は肝癌発見時単発性のものが14例、2個以上の多発性のものが12例であつた。肝癌発見当初単発性であつた症例が経過を追うにつれて多発性欠損像を呈してきていることから考えて、単発性か多発性かは肝癌進展のある時相をとらえている様に思われるが、頻回の肝シンチグラムによる経過観察でも最初から多発性欠損像を呈している症例があるので今後更に症例を積み重ねて検討しなければならない。

AFP と欠損の数との関係をみると、AFP 400 ng/ml 以下を示すものは多発性欠損例では12例中1例(8%)にすぎないのに対し単発性欠損では14例中4例(29%)も存在した。

さて、解剖学的肝右葉のみに単発性の大きな欠損像(右半側区域の1/2以上を占める)を認めた5症例において正中線上での左幅径が肝癌発見前の肝シンチグラムに比べ増大したものは2例であつた。

肝癌発見前と後の脾の描出度を正面像と左側面

像で肝に対する脾の放射能比をもつて比較してみると、経過を追うにつれて脾描画が増強したものは15例(52%)であり、残り14例においては目立つた変化を認めなかつた。

また経過を追うにつれて脾描画が増大したものは9例(31%)であつた。(シンチカメラにおいては、時として大きさの測定が困難であるが、この場合、脾臓の触診所見を参考にした。)残り20例には目立つた変化を認めなかつた。

骨髄描画が経過を追うにつれて増強したものは13例(45%)であり、残り16例には目立つた変化を認めなかつた。

対象症例の内、核医学的複合検査法によつて比較的早期に肝癌を発見しえた症例は9例(30%)であつた。この場合、肝癌検出に有用であつた検査法は肝シンチグラムとAFPであつたが、内4例においては両検査法が、内4例においては肝シンチグラムが、内1例においてはAFPがより肝癌検出に有用であつた。

ここで言う比較的早期とは肝癌研究会が提唱している細小肝癌⁹⁾よりも大きく、腫瘤の占居部位が1肝区域(肝臓をまず Cantlie 線によつて左右葉に2分し、更にそれぞれを外側区域と内側区域に区分すると肝全体はほぼ1/4に量的に等分される⁹⁾)のみに限局し、単発性でしかもはつきりとした転移所見のない場合を意味する。腫瘤の大きさは手術、腹腔動脈造影、肝シンチグラムによつて推定した。この様な肝区域を肝シンチグラム上に設定する目的は、肝門部や肝静脈の合流部(下大静脈への)以外に肝癌が発生していて、黄疸、腹水、浮腫、進行した肝硬変の合併がなく、腫瘤の大きさがこの1肝区域以下であれば手術によつて切除可能であると思われ、外科手術に際して腫瘤が切除可能か否かを判定する1つの規準となると思われるからである。

この比較的早期肝癌9例(1例は腫瘤の大きさが左外側区域の大部分を占めていた。残り8例は1/2肝区域以下であつた。)の内、実際に手術を施行しえた症例は、症例6(腫瘤の最大径は5cmで左外側区域切除後2年3カ月経つた現在なお生存

中)、症例11(腫瘤の最大径9cmで左外側区域切除後9カ月経つた現在なお生存中)、症例13(腫瘤の最大径4cmで右半側切除1週間後出血傾向のため死亡)、症例18(腫瘤の最大径8.5cm、右半側部分切除後3カ月経つた現在なお生存中)の4例であり、残り5例は肝癌発見時に腹水を伴つた重症肝硬変を基盤としていたため、または患者本人か家族かが手術を拒否したために手術を施行しえなかつたものである。

比較的早期の肝癌で非手術の5例と進行肝癌18例(腫瘤が2肝区域以上を占居し、大きくしかも多くの場合多発性欠損を呈していた)における予後を比較してみると、癌発見時から4カ月以内に前者は2例(40%)が死亡し、後者は12例(67%)が死亡していた。

一方、対象症例の内、肝癌が小さく、AFP低産生のために核医学的複合検査法によつて肝癌の存在を生前に検出しえなかつた症例は、症例7、8、10であり、これら3例に共通した点は経過を追うにつれて肝シンチグラム上右葉の萎縮が著明であり、AFPは160、27、20以下ng/mlと低く、HBs抗原は3例共に陰性であり、さらに剖検所見において肝重量は1,160g、900g、780gと小さく、肝癌組織型は分化型であり、非癌部は進行した肝硬変(甲型が2例、乙型が1例である)であつたことである。また内2例において肝癌は被膜を有していた。

症 例

以下、代表的症例を供覧する。

[Case No. 4] N.Y. 53歳、男、印刷業。

主訴：右季肋部腫瘤。

家族歴：特記すべきものを認めない。

既往歴：マラリア(21歳)、肋膜炎(22歳)。肝炎および輸血をうけた既往はない。

現病歴：42歳(65年6月)のとき右季肋部痛と肝機能障害のため入院(第1回目)。

7月に盲目的肝生検をうけたところ小葉改築傾向を伴う慢性肝炎(活動型)と診断された。3カ月後まだトランスアミナーゼなどが異常値を持續していたが、家庭の事情にて退院した。

翌'66年11月、全身倦怠感と肝機能障害が悪化したため再入院、治療をうけた。'67年4月再度の肝生検にて肝硬変初期像と診断された。1カ月後、肝機能がほぼ正常化したので退院した。以後外来通院にて経過観察していたところ'75年3月になつて右季肋弓下にやや硬い腫瘍を触知し精査のため入院(第3回目)した。

入院時主要所見：体格は中等度で栄養良、皮膚および可視粘膜に貧血、黄疸を認めない。肝臓を右乳線上肋骨弓下4横指幅、正中線上剣状突起下9横指幅触知し、やや硬く、表面凹凸、辺縁鮮明である。脾臓を触知しない。その他、腹水(-)、腹壁静脈怒張(-)、クモ状血管腫(-)、palmar erythema(+), 浮腫(-)である。肝機能検査所見は GOT 70 IU/l, GPT 68 IU/l, Alk. phos. 16 IU/l, LDH 268 IU/l, TTT 8U., ZTT 20U. である。

'67年9月12日の¹⁹⁸Au コロイド肝シンチグラム(第1回目)において肝形態は三角形を呈し、脾の描出をわずかに認めた。

その後の肝シンチグラムにおける経時の変化において目立つ所見は、'76年3月17日の^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラム(第2回目)正面像において肝右葉(肝右半側区域と左内側区域)に大きな欠損像、さらに腫瘍による正中線上の肝左幅径の著明な増大および脾描画の増強を認めたことである。

^{99m}Tc-albumin 肝 RI アンギオグラムフィーで、この肝右葉の欠損部位に一致して非常に高い activity を認めたが、⁶⁷Ga 腫瘍シンチグラムでは陽性像を得られなかつた。しかもこの時点においてはまだ AFP は $33 \times 10 \text{ng/ml}$ と高くなく、CEA は 2.5ng/ml 以下、HBs 抗原は(-)、HBs 抗体は(+)であつた。AFP はこの2週間後に経過が追つてあり、 $59 \times 10 \text{ng/ml}$ とやや上昇した。この症例の如く肝シンチグラムに対する AFP 値の上昇の遅れから考えて AFP は肝癌の早期発見にはたして役に立つのかと疑問をいだかせた。

腹腔動脈造影によつて右肝動脈枝の領域に hypervascularity と A-V shunt が認められ、下大

静脈に還流する肝静脈枝の描出がみられた。

'76年12月11日の^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラム(第3回目)において欠損像は更に増大し、しかもはつきりと多発性を呈し、また AFP は $45 \times 10^3 \text{ng/ml}$ に上昇した。

'77年4月22日食道静脈瘤破裂によつて吐血死した。剖検で肝癌は左右両葉に大小の多発性腫瘍を形成し、被膜を有し、わずかに肝硬変の部分を残すのみであつた。病理組織学的診断は肝細胞癌(Edmondson II~III型)であり、非癌部は乙型肝炎肝硬変であつた(Fig. 5)。

[Case No. 8] N. S. 66歳、女、主婦。

主訴：腹部膨満感と下肢の浮腫。

家族歴：兄が胃癌にて死亡。

既往症：虫垂炎(46歳)、子宮癌(47歳)、この手術のときに輸血1,200ml をうけている。糖尿病(63歳)。

現病歴：65才('75年2月)のとき腹部膨満感、夕方になると下肢の浮腫を認めたので、近医受診内服薬の治療をうけ、3月にそれら自覚症状は消失した。3月末に海外旅行などをして過労が続き再び腹部膨満感、下肢の浮腫をきたし、更に4月になつて腹水の出現、浮腫の増強、全身倦怠感が加わつたので入院(第1回目)した。5月23日に腹腔鏡検査をうけたところ、結節肝と脾腫を指摘された。8月20日に自覚症状の軽快によつて退院した。その後3カ月間外来通院していたところ、12月24日に頭がふらふらし、話す内容のつじつまがあわないと家族のものに注意され、しかも tremor や食欲の減退をきたしたので再入院した。

入院時主要所見：体格はやや小さく、栄養普通、可視粘膜に黄疸、貧血を認めない。肝臓を正中線上剣状突起下4横指幅、右乳線上肋骨弓下1横指幅触知し、やや硬く、表面平滑、辺縁鈍である。その他傾眠状態(+), 腹水(±), 腹壁静脈怒張(-), クモ状血管腫(-), palmar erythema(-), 浮腫(+), flapping tremor(+) である。肝機能検査所見は、総タンパク 6.2g/dl , Alb. 2.4g/dl , T. Bili. 1.0mg/dl , Alk. phos. 66IU/l ,

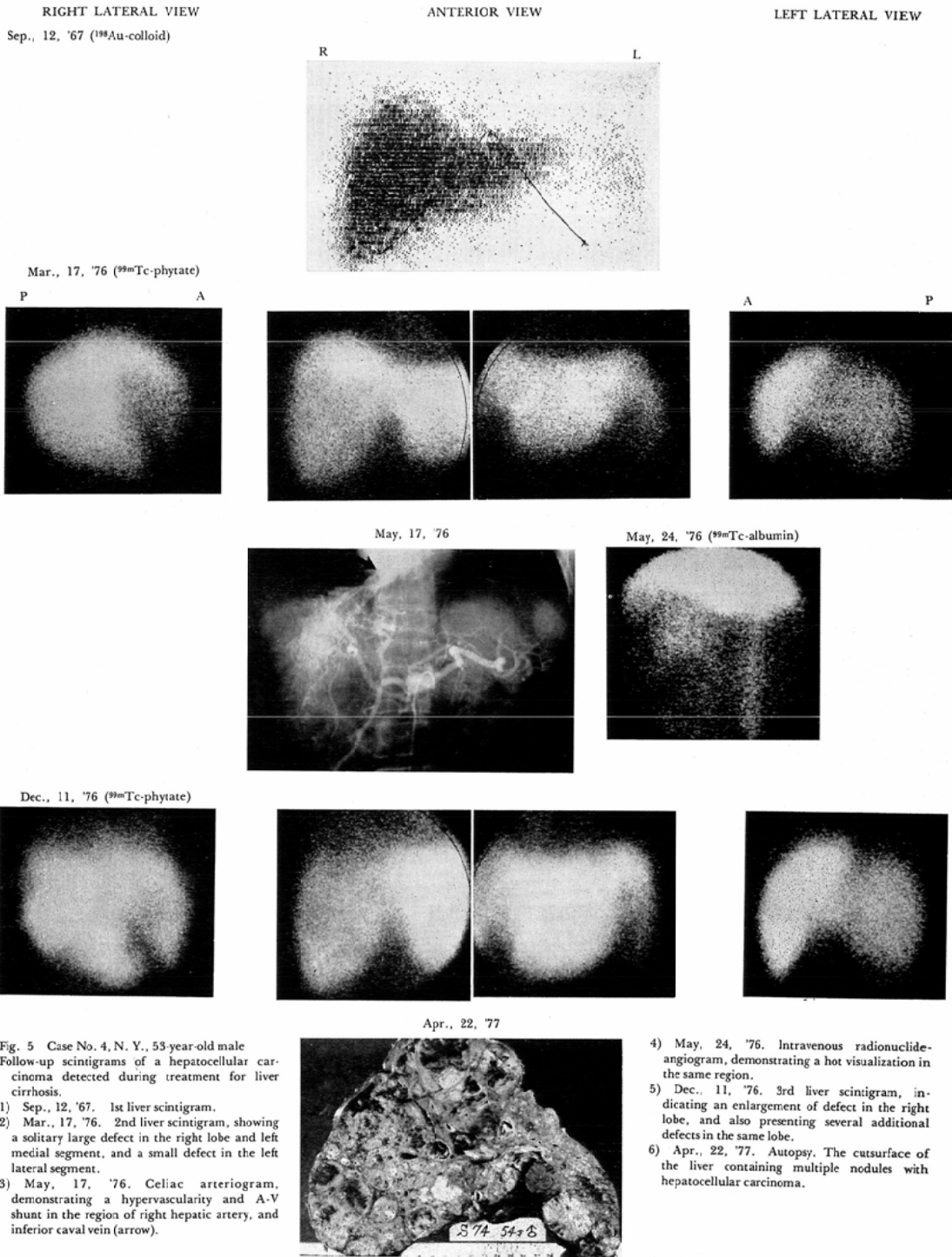


Fig. 5 Case No. 4, N. Y., 53-year-old male
Follow-up scintigrams of a hepatocellular carcinoma detected during treatment for liver cirrhosis.

- 1) Sep., 12, '67. 1st liver scintigram.
- 2) Mar., 17, '76. 2nd liver scintigram, showing a solitary large defect in the right lobe and left medial segment, and a small defect in the left lateral segment.
- 3) May, 17, '76. Celiac arteriogram, demonstrating a hypervascularity and A-V shunt in the region of right hepatic artery, and inferior caval vein (arrow).

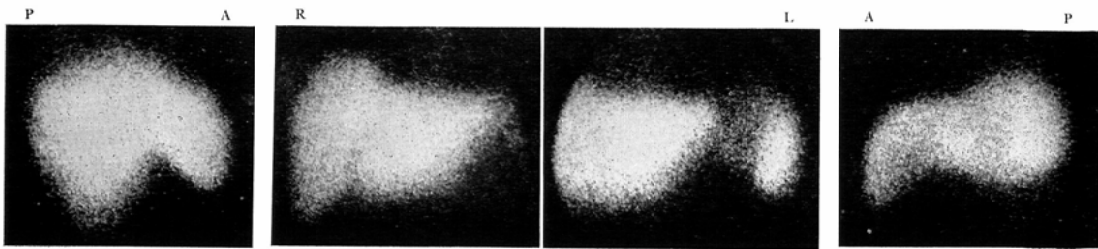
- 4) May, 24, '76. Intravenous radionuclide-angiogram, demonstrating a hot visualization in the same region.
- 5) Dec., 11, '76. 3rd liver scintigram, indicating an enlargement of defect in the right lobe, and also presenting several additional defects in the same lobe.
- 6) Apr., 22, '77. Autopsy. The cutsurface of the liver containing multiple nodules with hepatocellular carcinoma.

RIGHT LATERAL VIEW

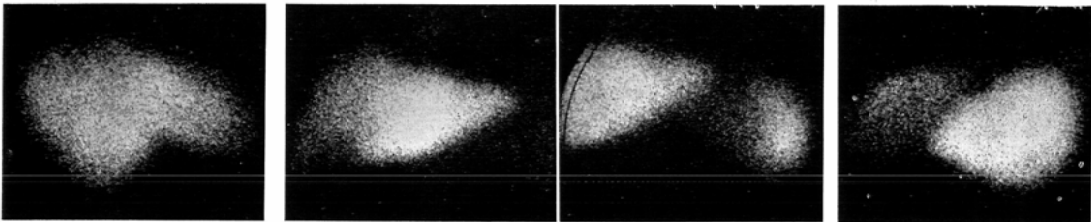
ANTERIOR VIEW

LEFT LATERAL VIEW

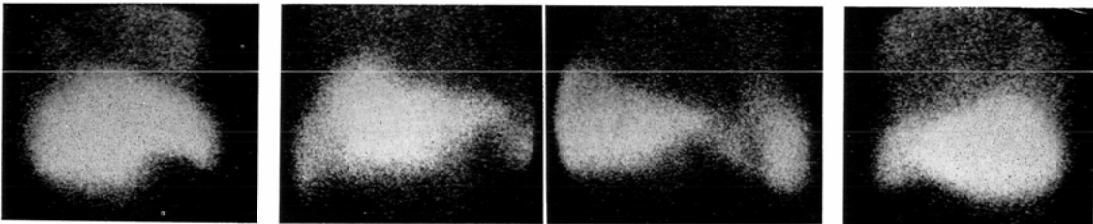
May, 26, '75 (^{99m}Tc -phytate)



Mar., 29, '76 (^{99m}Tc -phytate)



Aug., 30, '76 (^{99m}Tc -phytate)



Sep., 13, '76

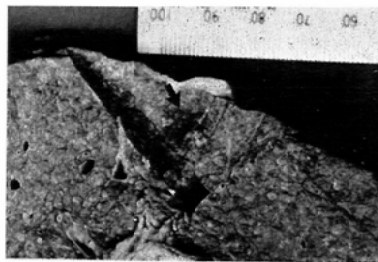


Fig. 6 Case No. 8, N. S., 66-year-old female
Follow up scintigrams.

- 1) May, 26, '75. 1st liver scintigram.
- 2) Mar., 29, '76. 2nd liver scintigram.
- 3) Aug., 30, '76. 3rd liver scintigram, showing severe atrophy of the right lobe. No evidence of hepatocellular carcinoma.
- 4) Sep., 13, '76. Autopsy. The cut surface of the liver presenting an approximately 1.0x1.0 cm sized hepatocellular carcinoma (arrow).

Fig. 6

GOT 236 IU/l, GPT 254 IU/l, 血糖820mg/dl, 血中アンモニア292r/dl である。'75年5月26日の^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラム (第1回目) において肝形態は三角形を呈し, 右葉は背側へ, 左葉は腹側へローティションしており, 脾の描出をはつきりと認めた。その後の肝シンチグラムにおける経時の変化で特徴ある所見は, '76年3月29日 (第2回目) '76年8月30日 (第3回目) と日が経つにつれて正面, 右側面像において右葉の萎縮が著明であり, また脾描画の増強, 肝脾外 activity の増加が目立つことである。欠損像は認められなかつた。血清検査は'75年5月8日から'76年9月12日まで14回測定してあるが, AFP は20ng/ml 以下から40×10ng/ml の間を, また CEA は2.5 ng/ml 以下から5.5ng/ml の間を変動し, HBs 抗原は持続陰性, HBs 抗体は持続陽性であった。

入院後肝性脳症の治療を行ない一時自覚症状の軽快を認めたが肝機能の改善はみられず, 血性腹水の出現, 出血傾向がでてきて, '76年9月13日に脳出血性硬塞によつて死亡した。剖検で肝重量は900g と小さく, 乙型肝炎を呈しており, 注意深い剖面によつて肝右葉に直径1cm ほどの小さな単発性の肝細胞癌 (Edmondson II 型) を発見した。

尚, 患者の娘と孫は現在 HBs 抗原陽性の慢性肝炎にて外来通院中である (Fig. 6)。

[Case No. 13] K. M. 45歳, 男, 建設業。

主訴: 上腹部痛。

家族歴: 母親 (60歳) と長兄 (56歳) が共に肝癌にて死亡。

既往歴: 胃潰瘍 (41歳), 十二指腸潰瘍 (43歳), 肝炎および輸血をうけた既往はない。

現病歴: 43歳 ('75年10月) のとき十二指腸潰瘍と肝硬変症で3カ月間, 某病院に入院した。翌'76年11月頃に下腹部痛をきたし, その後痛みは下腹部から上腹部へ次第に移動していったが食事との関係には気づかなかつた。某病院外来にて内服薬による治療をうけていたところ45歳 ('77年5月) になつて AFP の異常高値と¹⁹⁸Au コロイド肝シンチグラムによつて欠損像を指摘され,

精査を目的として当科に紹介され入院した。

入院時主要所見: 体格は中等度で栄養良, 皮膚および可視粘膜に貧血, 黄疸を認めない。肝臓を触知しない。脾臓を左肋骨弓下に2横指幅触知する。その他, 腹水 (-), 腹壁静脈怒張 (-), クモ状血管腫 (+), palmar erythema (+), 浮腫 (-) である。肝機能検査所見は総タンパク7.2 g/dl, Alb 3.1g/dl T. Bili. 1.0mg/dl, Alk. phos. 44 IU/l, GOT 142 IU/l, GPT 87 IU/l, ZTT 21.0 U, TTT 11.9U, 血中アンモニア62r/dl, r-G. 34.4 %, ICG: R₁₅ 31.0%, K 0.0796, 血糖75mg/dl プロトロンビン67%, トロンボテスト44%, ノルモテスト43%である。'75年11月29日, 某病院での¹⁹⁸Au コロイド肝シンチグラム (第1回目) で肝形態は三角形を呈し, 脾は大きくはつきりと描出された。AFP は87ng/ml, HBs 抗原は陽性であつた。'77年6月18日, 某病院の¹⁹⁸Au コロイド肝シンチグラム (第3回目) 正面像で肝右葉横隔膜下に欠損像を認め, AFP は50×10²ng/ml に上昇していた。7月6日, 当科にて^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラムの再検を行なつたところ正面, 右側面像において小さいが明らかな欠損像を右内側区域に認めた。^{99m}Tc-albumin 肝 RI アンギオグラフィで, この欠損部位に一致して非常に高い activity を認めたが, ⁶⁷Ga 腫瘍シンチグラムでは陽性像を得られなかつた。AFP は74×10²ng/ml と更に高くなり, CEA は2.5ng/ml 以下, HBs 抗原 (+), HBs 抗体 (-) であつた。腹腔動脈造影においては右肝動脈枝の領域で著明な hypervascularity の所見を認めた。'77年8月9日に肝右半側区域切除術を施行した。肝癌は肝右内側区域に存在し, 剖面にて肝表面より1.5cm 突出し, 明確な被膜を有し, その大きさは4.0×3.5×2.5 cm であり, いわゆる細小肝癌であつた。病理組織学的診断は肝細胞癌 (Edmondson II 型) であり, 非癌部は甲型肝炎であつた (Fig. 7)。この症例は肝癌がまだ小さい時期に RI 複合検査法による経過観察によつて発見しえたものである。

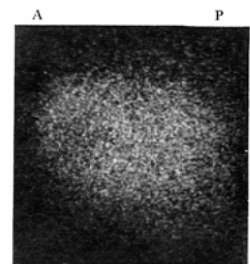
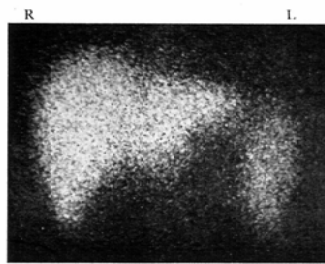
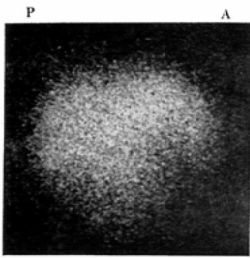
尚, この家系は患者の母親を中心とした HBs ビールスによる汚染家系であり, 肝癌で死亡した

RIGHT LATERAL VIEW

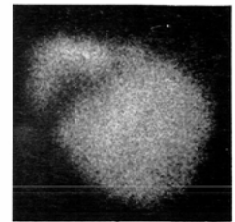
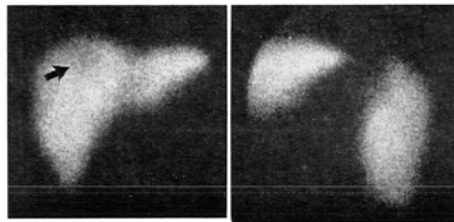
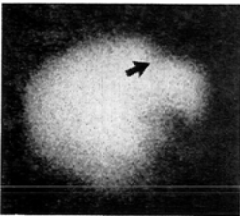
ANTERIOR VIEW

LEFT LATERAL VIEW

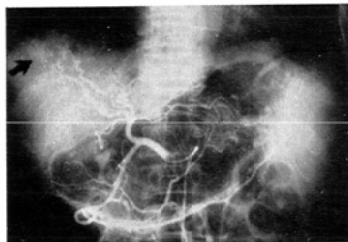
Nov., 29, '75 (^{198}Au -colloid)



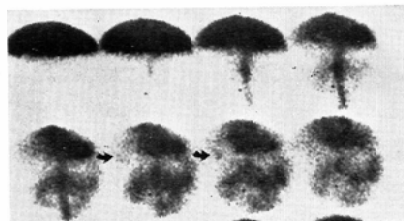
Jul., 6, '77 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phytate)



Jul., 6, '77



Jul., 16, '77 ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -albumin)



Aug., 9, '77

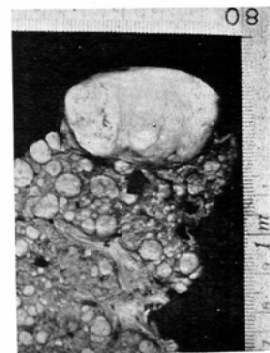


Fig. 7 Case No. 13, K.M., 45-year-old male
Follow-up scintigrams of a hepatocellular carcinoma detected during treatment for liver cirrhosis.

- 1) Nov., 29, '75. 1st liver scintigram.
- 2) Jul., 6, '77. 4th liver scintigram, showing a small solitary defect (arrow) in the right medial segment.
- 3) Jul., 6, '77. Celiac arteriogram, demonstrating a small hypervascularity in the upper-lateral aspect of the right lobe (arrow).
- 4) Jul., 16, '77. Intravenous radionuclide-angiogram, demonstrating a small hot visualization (arrow) in the same region.
- 5) Aug., 9, '77. Right hemihepatectomy. The resected specimen containing a well-demarcated small nodule (4.0x3.5x2.5 cm) with hepatocellular carcinoma (arrow).

Fig. 7

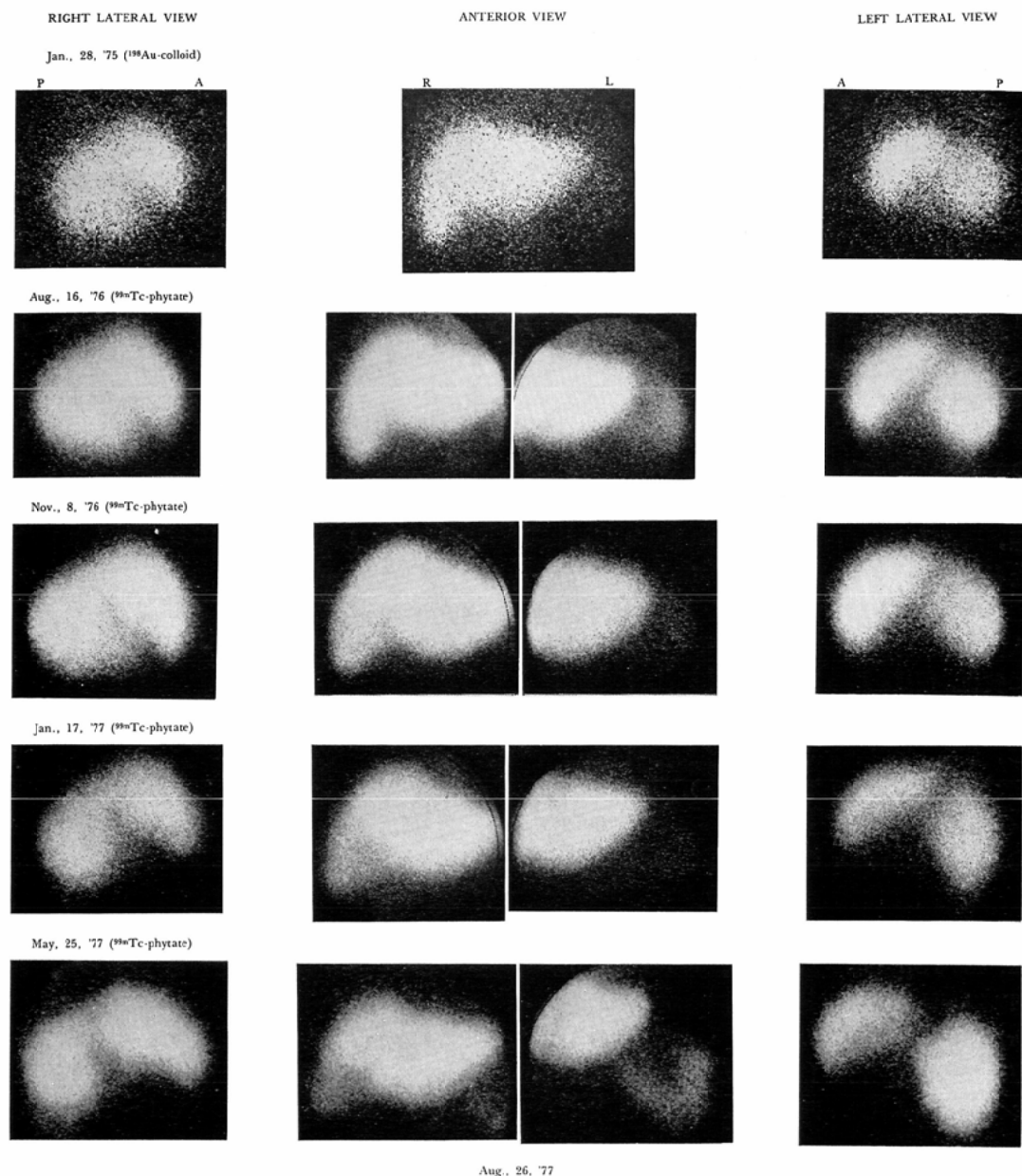


Fig. 8 Case No. 15, T.T., 61-year-old male
 Follow-up scintigrams of a hepatocellular carcinoma detected during treatment for liver cirrhosis.
 1) Jan., 28, '75. 1st liver scintigram.
 2) Apr., 19, '76. 2nd liver scintigram.
 3) Nov., 8, '76. 3th liver scintigram, showing an obscure defect in the inferomedial portion of the right lobe on right lateral view.
 4) Jan., 17, '77. 5th liver scintigram, showing a solitary defect in the right lobe inferiorly, but on this scintigram, it is difficult to differentiate a hepatocellular carcinoma from an atrophy of the right lobe.
 5) May, 25, '77. 8th liver scintigram, showing a larger defect in the right lobe.
 6) Aug., 26, '77. Autopsy. The cutsurface of the liver containing multiple nodules with hepatocellular carcinoma.

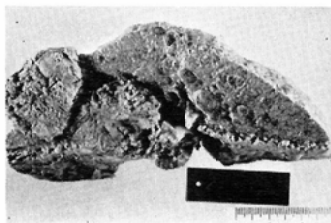


Fig. 8

母親、長兄以外にも姉妹や弟が HBs 抗原陽性の肝硬変症などの慢性肝疾患で現在外来治療をうけている。

[Case No. 15] T.T. 61歳，男，無職。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：父親（78歳）が脳溢血にて死亡。

既往歴：高血圧症（57歳），糖尿病（57歳），輸血をうけた既往はない。

現病歴：56歳（'72年10月）のとき全身倦怠感，結膜の黄染，約7kgの体重減少に気づき，慢性肝炎の診断のもとに'73年1月から8月まで入院（第1回目）した。その後上記自覚症状は軽快したので外来通院にて内服薬による治療をうけていたが，'77年4月中旬（61歳）頃より再び全身倦怠感，腹部膨満感，下肢の浮腫，体重減少，鼻出血などに気付くようになり精査のために再入院した。

入院時主要所見：体格は中等度で栄養不良，結膜に貧血，黄疸を認める。腹部は膨隆し肝臓を剣状突起下2横指幅，右乳線上肋骨弓下1横指幅触知し，硬く，表面平滑である。脾臓を肋骨弓下1横指幅触知する。その他，腹水（+），腹壁静脈怒張（-），クモ状血管腫（+），palmar erythema（+），flapping tremor（-），浮腫（+）である。肝機能検査所見は総タンパク7.0g/dl，Alb. 3.0g/dl，T. Bili. 2.2mg/dl，D. Bili. 1.1mg/dl，Alk. phos. 128 IU/l，GOT 296 IU/l，GPT 122 IU/l，ZTT 27.4U.，TTT 15.3U.，血中アンモニア230r/dl，r-GPT 171 IU/dl，r-G. 34.0%，血糖230mg/dlである。'75年1月28日の¹⁹⁸Auコロイド肝シンチグラム（第1回目）において肝形態は四角形を呈し，右側面像で右葉は軽度に背側にローテーションしていた。また左側面像で脾は鮮明に描出された。

AFPは20ng/ml以下，HBs抗原（+），HBs抗体（-）であった。'76年8月16日の^{99m}Tc-phytate肝シンチグラム（第4回目）に比べ，その後の同年11月8日の^{99m}Tc-phytate肝シンチグラム（第5回目）正面像では，左・右葉の下縁間の距離が縮小してきており，また，右側面像において

中下部に放射能の集積減少部を認めた。更に，同部位は'77年1月17日の^{99m}Tc-phytate肝シンチグラム（第6回目）になると正面像で肝右葉の外側下部，右側面像で中下部にはっきりと欠損像として認められた。しかしこの時点では右葉萎縮による背側へのローテーションとの鑑別が困難であった。残念なことにAFPは施行されていなかった。'77年5月25日の^{99m}Tc-phytate肝シンチグラム（第8回目）において欠損像（右半側区域下1/2に）はさらに増大し，また左側面像で肝対脾のactivity比が逆転し脾の方がより高いactivityを呈していた。AFPはこの時点で 91×10^2 ng/mlであり，その後死亡10日前まで上昇し続け，最高値は 143×10^3 ng/mlであった。CEAは3.0ng/ml，HBs抗原（+），HBs抗体（-）であった。'77年8月26日に肝性昏睡にて死亡した。剖検にて肝癌は右葉下1/2に2個の大きな腫瘤として，また，左葉にも多発性の小さい腫瘤として認められ，それらは被膜を有していた。病理組織学的診断は肝細胞癌（Edmondson II型）であり，非癌部は乙型肝炎肝硬変であった（Fig. 8）。

考 察

著者ら⁶⁾は5年前に¹⁹⁸Auコロイド肝シンチグラムによる慢性肝疾患の経過観察の有用性について報告した。今回はさらにこれら慢性肝疾患の経過観察中に肝細胞癌（以下肝癌）の発生を認めた30症例につき検討を加え，上述の如き所見を得たが，これらが普遍的なものであるかどうかをこの5年間に経験した肝癌158例（以下自験肝癌とし，対象症例30例を含む。また一部の症例において核医学複合検査法のうち1～2の検査しか施行していないために検討項目によつては症例数が多少変動する）の所見とを比較すると共に文献的考察を交じえ，早期肝癌の診断につき検討を加えた。年齢分布は，対象症例において50～60歳代がピークを有し，全体の70%を占めていた。これは自験肝癌（63%）および我国の最近における剖検例（56%⁷⁾にみるところと大差がない。

男女比は，対象症例において27対3と圧倒的に男性が多かった。しかし，自験肝癌では3.3対1

であり、更に我国の剖検輯報⁸⁾および全国疫学調査⁹⁾においても3.3~4.3対1であり、ともに男性に多いが、対象症例にみられるほど極端な男女比ではない。対象症例における極端な比率は多分女性にくらべて男性の方がより継続して通院してきているためではないかと思われる。

今回、初診時から肝癌発見時までの経過観察期間が最短1年から最長11年8カ月の症例を対象症例としたが、その63%は初診時から3カ年以内に肝癌を併発していた。また文献的にみても肝硬変から肝癌発見までの経過観察期間は1~4年以内の報告例が多い^{10)~14)}。

対象症例のうち、肝癌発見時から1~2年以内に比較的頻回に肝シンチグラフィが施行してあつた8例中4例までがretrospectiveに見て肝癌発見時から6.5~9カ月前の肝シンチグラムで、また2回しか肝シンチグラフィが施行していない2例においても、2~2.9年前の肝シンチグラムですでに肝癌発見部位とほぼ一致した部位の放射能の集積が減少していた(残念なことに、この時点でAFP値が低かつたために見過ごされ確診されていない)。これらの症例から肝癌例のうち非常に発育の遅い症例のあることを推測させた。更に、自験肝癌において肝癌の存在を腹腔動脈、腹腔鏡などによつて確診後、1.5~2カ年間も比較的長期に亘り生存した症例が3例あり、また2~5年間の長期に亘り生存した症例報告^{15)~17)}もあることからみて今回の対象症例の内、経過観察期間が1~2カ年間の症例では初診時に肝シンチグラムやAFPなどの臨床検査からは全く肝癌の存在を認識し得なかつたが、実際にはすでに肝癌を併発していた可能性を否定しにくく問題を残した。

一方、これとは逆に対象症例のうち4例は肝癌発見時より7~10カ月前の肝シンチグラム、AFP値などから全く肝癌の併発を疑いえなかつた症例であつた。

AFP値は、対象症例30例のうち22例(73%)が肝癌発見後に400ng/ml以上を示した。またAFPによつて経過観察のしてある22例中15例が肝癌発見1年以上前(ただし1例は9カ月前)に

比べ発見後に有意に上昇しており、AFPによるび慢性肝疾患の経過観察が肝癌の発見に有用な検査法の1つであることを示した。

一方、自験肝癌158例のうち104例(66%)がAFP 400ng/ml以上を示した。これは、この5年間にAFPの測定がなされた肝疾患1,564例のうち400ng/ml以上を示した138例の75%を占めるにすぎず、残りは慢性肝炎7%、肝硬変症11%、転移性肝癌7%(原発巣は胆嚢癌1例、胃癌8例であつた。)、劇症肝炎1%であつた。

現在、我々はAFPによる肝癌診断可能の下限値を400ng/mlとしており、これ以上を示した慢性肝炎や肝硬変症の症例に対しては、更に肝シンチグラフィや腹腔動脈造影、CTなどの検査を行なうようにしているが、慢性肝炎や肝硬変症におけるAFP 400ng/ml以上の値は一過性(多くの場合、1~4週間前後で減少した)に認められることが多く、肝癌のそれとは異なつていた。しかし肝硬変症のうち3例は6カ月以上もAFPが400ng/ml以上を持続した。対象症例30例のうちCEA値の測定してある26例において15例(58%)が肝癌発見後に2.5ng/ml以上の異常値を示したが、高値を示すものは少なく、最高値でさえ8.2ng/mlであつた。ほとんどのもの(20例、77%)が、5.0ng/ml以下であつた。またCEAによつて経過観察のしてある16例中、変動幅が20%以上を有意とすると5例が肝癌発見1年以上前(ただし1例は9カ月前)に比べ発見後により高値を示した。

一方、自験肝癌158例のうちCEA値の測定してある139例において49例(35%)が2.5ng/ml以上の異常値を示し、その最高値は、20.0ng/mlであつた。ほとんどの症例(123例、88%)が5.0ng/ml以下であつた。

CEAによる肝癌の診断的価値はAFPほど高くなく臓器特異性に欠けるが、CEAにAFPを組合せることによつて肝癌と転移性肝癌の鑑別診断に前報¹⁸⁾と同様に有用であつた。

自験肝癌158例のうちCEA値とAFP値の両方が測定してある139例と、この数年間に経験し

た転移性肝癌105例において CEA 値と AFP 値の相互関係を比較してみると、CEA 9.0ng/ml 以下、AFP 20ng/ml 以上の範囲に入る116例のうち、肝癌が112例(97%)で大多数を占め、転移性肝癌はわずかに4例(3%)であつた。一方、CEA 10ng/ml 以上、AFP 10²ng/ml 以上の範囲に入る7例のすべてが転移性肝癌であつた。

HBs 抗原陽性率は、対象症例30例において37%(11例)であつた。

一般に肝癌の HBs 抗原価は、健康供血者や肝炎の陽性血清中の抗原価に比べて低いと言われて¹⁹⁾²⁰⁾が、今回 HBs 抗原陽性例の内、慢性肝炎、肝硬変症の時期から肝癌を発生するまで経過を追つて血清が保存されていた4例の抗原価の変動をみると、肝癌発見1年以上前に比べ発見後の HBs 抗原価がより減少したものは1例にすぎず、逆に上昇したものが1例、有意の変動を示さなかつたものが2例であつた。

一方、自験肝癌158例の HBs 抗原陽性率は42%(66例)で、しかも、この内肝硬変合併(+)群119例では46%(55例)であり、肝硬変合併(-)群39例の28%(11例)、慢性肝炎794例の17%(135例)、肝硬変症384例の26%(99例)に比べて約1.6倍~2.7倍も高い結果であつた。

現在のわが国における肝癌の HBs 抗原陽性率は40~50%前後であり、一方、慢性肝炎、肝硬変症では20~30%前後²¹⁾²²⁾である。次に対象症例における HBs 抗原と AFP の関係をみると、HBs 抗原陽性であつた11例中10例(91%)が AFP 400ng/ml 以上を示したのに対し、HBs 抗原陰性19例では12例(63%)が AFP 400ng/ml 以上を示したにすぎなかつた。また自験肝癌においても HBs 抗原陽性であつた66例中53例(80%)が AFP 400ng/ml 以上であつたのに対し、HBs 抗原陰性92例では52例(57%)が AFP 400ng/ml 以上を示したにすぎなかつた。

一方、これとは逆に対象症例の内、AFP が400ng/ml 以下であつた8例中7例(89%)が HBs 抗原陰性であつた。また自験肝癌においても AFP 400ng/ml 以下であつた53例中40例(75%)が

HBs 抗原陰性であつた。更に、HBs 抗原陽性の自験肝癌66例中、肝硬変を合併するものは55例(83%)であるのに対し、HBs 抗原陰性の92例では肝硬変を合併するものは64例(70%)であつた。

以上、HBs 抗原陽性の肝癌例は陰性例に比べて AFP の陽性率が高く、肝硬変を合併する頻度が高い傾向であり、西岡²⁰⁾²³⁾²⁴⁾らと同様の結果であつた。また、慢性肝炎、肝硬変の時期から肝癌を発生するまでの過程における AFP と HBs 抗原の関係を血清の保存がなされていた4例についてみると、AFP の上昇に伴い HBs 抗原価は、1例が漸減し、1例が逆に上昇し、1例が目立つた変動を示さなかつた。また AFP が終始20ng/ml 以下にとどまつていた1例の HBs 抗原価は、経過中目立つた変動を示さなかつた。この関係について明山¹⁰⁾は、AFP の上昇するに伴い HBs 抗原価の漸減した1例を報告しているが、著者らの経過観察例においては、一定の傾向を認めえなかつた。対象症例のうち3家系に母親を中心とした、ウィルスによつて汚染された家系を認めた。しかもこの内、症例13の家系の如きは母、長兄にも肝硬変症に肝癌の合併を認めた。

この様に HBs 抗原関連の家族性肝硬変症における肝癌合併率は56%にもおよぶといわれ²⁵⁾、この数字は宮地⁷⁾がわが国の剖検輯報の集計からえた肝硬変の肝癌併発率(1946年—55年は29.7%、1958年—66年は28.5%である)をはるかに凌駕している。

対象症例30例のうち HBs 抗体の測定してある28例の HBs 抗体陽性率は43%(12例)であつた。また HBs 抗体陽性であつた10例の経過観察における抗体価の変動をみると経過を追うにつれて抗体価が減少したものは5例(内3例が肝癌を合併するに及んで陰性化した)、有意の変動を示さなかつたものは4例、上昇したものは1例であつた。

一方、自験肝癌158例のうち HBs 抗体の測定してある152例の HBs 抗体陽性率は27%(41例)であり、慢性肝炎29%(229/786)、肝硬変症30%

(115/385) に比べ大差なくほぼ等しい陽性率であった。これは、西岡ら²⁰⁾の7.1% (PHA 法) に比べると非常に高い陽性率であるが抗体価の低い症例が多かつたためか、あるいは抗体検出に用いられた抗原の質的差によるためではないかと思われる。一方、三田村²¹⁾のデータは我々に近く、彼の抗体陽性率は25%前後で、慢性肝炎、肝硬変症、肝癌の間に明らかな差を認めていない。

また、HBs 抗原か抗体のどちらか一方が陽性である率は、対象症例57% (16/28)、自験肝癌66% (100/152) であり、両方が陽性である率は対象症例11% (3/28)、自験肝癌5% (7/152) であつた。

合併していた肝硬変の組織型は、対象症例30例のうち組織診断のついている19例において三宅分類で乙型が12例で圧倒的に多く、残りは乙'型と甲'型が各々3例づつ、甲型が1例であつた。

わが国の肝硬変は志方²⁷⁾ (40.9%)、原田²⁸⁾ (33.6%)、宮地⁸⁾によるわが国の8大学の剖検集計 (42.2%) にみる如く、かなり高い頻度で肝癌を伴っている。また Köhn²⁹⁾ は剖検肝を数枚の厚さの切片にして精査することによつて54例の肝硬変のうちから一般の検査法では5例しか見い出せなかつたものを、さらに7例の初期癌を発見することができたとのべており、この様な検索法が広く行なわれることによつて肝硬変の肝癌合併率は一層高くなるものと思われる。更に、肝硬変症に対する最近の治療の向上に伴つて、長期生存例が増加しており、このためにますます肝癌を合併する頻度は高くなるものと思われる。しかも肝硬変に合併する肝癌の頻度は、肝硬変の組織型と密接な関係をもつといわれている³⁰⁾。

肝硬変を組織型において肝癌との合併率をみると乙型では49.3~59.7%、乙'型では23.3~47.4%、甲ないし甲'型では7.3~14.7%であり、乙型肝硬変が最も肝癌を伴いやすい²⁷⁾。

次にコロイド肝シンチグラム上の所見につき検討を加えた。まず肝癌の欠損部位を調べるために肝臓を解剖学的左右肝葉にわけ、さらに右葉を Cantlie 線によつて右半側区域と左内側区域の2

区域に細分すると対象症例30例のうち肝シンチグラムの施行してある29例において欠損部位は右葉に14例 (48%、内右半側区域10例、右半側・左内側区域4例)、両葉に10例、左葉に2例であり、また残り3例は肝癌が小さかつたために肝シンチグラム上欠損像として検出しえなかつた。

一方、自験肝癌158例のうち肝シンチグラムの施行してある153例の欠損部位は、右葉に88例 (58%、内右半側区域のみ51例の33%、右半側・左内側区域36例の24%、左内側区域のみ1例の1%)、両葉に49例 (32%)、左葉に10例 (7%) であり、また残り6例 (4%) は肝癌が小さかつたために欠損像として検出しえなかつた。

対象症例および自験肝癌共に欠損部位は、左葉に比べて右葉に明らかに多く認められた。

宮地³¹⁾の剖検例による肝癌局在部位の検討においても右葉が36.2%であるのに対し左葉は8.4%にしかならず、また原発性肝癌症例に関する追跡調査⁴⁾においても、右葉が62.8%、左葉が27.2%、両葉が10%である。このような肝癌発生率における左右差は肝重量の差によつて説明されている³¹⁾。

欠損数は、対象症例30例のうち肝シンチグラムの施行してある29例において肝癌発見当初単発性が14例、2個以上の多発性が12例、検出しえなかつたものが3例であつた。

一方、自験肝癌158例のうち肝シンチグラムの施行してある153例の欠損数は、単発性が77例 (50%)、多発性が70例 (46%)、検出しえなかつたものが6例 (4%) であつた。

また、AFP と欠損数との関係をみると、対象症例の内、AFP が400ng/ml 以下を示したものは多発性欠損12例中1例 (8%) にすぎないのに対し、単発性欠損14例では4例 (29%) であつた。

一方、自験肝癌においては、これら2者間に有意の関係をみいだしえなかつた。

対象症例のうち肝癌発見当初、解剖学的右肝葉のみに単発性の大きな欠損像 (右半側区域の1/2以上を占める) を5例に認め、この内、肝癌発見前に比べ発見後の肝シンチグラムで正中線上の左

幅径が増大したものは2例であつた。

一方、自験肝癌においても解剖学的肝右葉のみに単発性の大きな欠損像を認めた41例のうち、左幅径の増大(正中線上7cm以上)を27例(66%)に認めた。しかもこの所見は肝硬変症合併(+)群28例では61%であつたのに対し、合併(-)群13例では77%であり、後者にやや高い傾向であつた。またこの左幅径の増大の所見は、大きな嚢腫の如き良性腫瘍が右葉にできたときや、大きな腎腫瘍によつて肝右葉が圧迫されたときおよび外科的右葉切除術が施行された後においても認められることから左葉の代償性肥大ではないかと思われる。

しかし、自験肝癌のうち肝右半側区域の1/4以下で比較的小さな欠損像を呈した19例においてもわずかであるが4例(21%)に左幅径の増大を認めたことから、この左幅径の増大の所見はび慢性肝疾患のときによくみられる左葉の前方へのローテーションのためとも、あるいは肝シンチグラムによつて検出しえないほどの小さな癌浸潤が左葉にあるためとも考えられる。いずれにせよ今後更に症例を加え検討しなければならない。

一方、転移性肝癌の場合には、右葉に大きな欠損像があつても左葉にも転移巣がない限り左幅径の増大はみられないことが多く前報³²⁾と同様の傾向であつた。

肝癌発見前に比べ発見後の肝シンチグラムにおいて脾描画(肝に対する)が増強したものは、肝シンチグラムの施行してある対象症例29例中15例(52%)、脾描画が増大していたものは9例(31%)、骨髄描画が増強していたものは13例(45%)であり、残りの症例では目立つた変化を認めなかつた。

肝シンチグラムにおける脾描画の増減、大きさ及び骨髄描画の増減の変化は、び慢性肝疾患のみの経過においても認められる現象であり⁹⁾、これらの変化が肝癌発生と直接に結びつく所見とは考え難く思われた。

自験肝癌の内、肝癌が小さく(剖検でその大きさは直径1cm以下であつた)、AFP低産生のた

めに核医学的複合検査法によつてその存在を生前に検出しえなかつた症例は、対象症例の3例を含めて4例であつた。

これらに共通した点は臨床的に全経過が肝硬変症の病像であり、肝シンチグラム上経過を追うにともない右葉の萎縮が著明であつた。HBs抗原は4例共に陰性であり、AFPは4例が160ng/ml以下であつた。また剖検肝の重量は780gから1,160gの間で小さく肝癌組織型は分化型で、非癌部は進行した肝硬変であり、中等度以上の脾腫を伴つていた。

さて核医学複合検査法の内、肝癌の検出に有用であつた検査法は^{99m}Tc-phytate肝シンチグラムとAFPであつた。

対象症例30例の内、比較的早期に肝癌を発見しえた症例は9例(30%)であり、内4例においては両検査法が、内4例においては肝シンチグラムが、内1例においてはAFP(肝癌診断可能の下限値を400ng/mlとした)がより検出に有用であつた。

一方、自験肝癌158例のうち肝シンチグラムとAFPの両検査が施行してある153例において、30例(20%)が比較的早期に発見されており、内14例においては両検査法が、内12例においては肝シンチグラムが、内4例においてはAFPがより肝癌検出に有用であつた。

Tonamiら³³⁾は肝癌27例について両検査法を比較検討し、両者の間に有意差を認めなかつたとしているが、著者らは^{99m}Tc-phytate肝シンチグラムの方がより優れている結果であつた。

更に、対象症例の内、^{99m}Tc-phytate肝シンチグラムで明らかな欠損像を検出していたにもかかわらず、AFPはまだ低く、それから2週間以後になつてはじめて400ng/ml以上に上昇した症例を3例も経験した。肝シンチグラムに対するこのAFP値の上昇の遅れから考えてAFPは肝癌の早期発見にはたして役に立つのかと疑問をいだかせた。

このように、肝癌と診断された時点でAFPがまだ低値を示し経過を追うにつれて上昇する症例

について葛西ら³⁴⁾は肝癌組織像が経過につれて若干変化し、初め Edmondson II型が主体であつた組織像が、AFP が高値になるにつれてⅢ型あるいはⅢ～Ⅳ型へと未分化の要素が混在してくるためであろうといっている。

なお、自験肝癌のうち ^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラムによつて検出しえ、手術によつて剔出しえた症例は8例であり、この内最小肝癌の大きさは肝右葉(右内側区域)の3.0×3.5×3.0cmであつた。

結 語

長期観察に基づく慢性肝炎、肝硬変症の症例から肝細胞癌の発生を30例に認め、これら症例の経過観察における AFP, CEA, HBs 抗原, HBs 抗体の変動および肝シンチグラム上の欠損部位、欠損数、脾描画や骨髄描画の変化につき述べ、あわせてこの5年間の自験肝細胞癌158例と比較検討し、肝細胞癌の診断につき考察を加えた。

対象症例30例のうち比較的早期に肝癌を発見しえた症例は9例(30%)であり、さらに手術によつて肝細胞癌を剔出しえた症例は4例であつた。残りのほとんど(18例)は発見時すでに進行癌の状態であり、発見後4カ月以内に14例が死亡した。

しかし、手術施行例の内、1例は2年3カ月たつた現在なお生存している。肝細胞癌の治療成績を向上させるためには早期に発見し、早期に外科的手術により腫瘤を切除することが最も大切であり、そのためには核医学複合検査法の内、特に ^{99m}Tc-phytate 肝シンチグラムと AFP を組合せて、40歳以上のび慢性肝疾患例を6カ月に少なくとも1～2回の間隔で追跡することが必要である。

稿を終るにあたり、多数の貴重な症例の便宜をお与え下さつた本学第1内科高橋善嘯太教授、第1外科後藤明彦助教授、岐阜市民病院中檢加地秀樹部長、内科森矩尉部長、山田病院山田光雄院長、島崎昭副院長、内藤病院内藤勇院長、木沢病院木沢彰院長に深甚の謝意を表する。

(本論文の要旨は、1976・11. 第16回、1977・11. 第17回日本核医学会総会、1977. 5. 第36回日本医学放射線学会総会、1977. 11. 第12回日本肝臓学会西部会にて発表した。)

文 献

- 1) Shikata, T.: Studies on the relationship between hepatic cancer and liver cirrhosis. Acta Pathol. Jpn. 9: 267—311, 1959
- 2) 小林健一, 熊谷幹男, 亀田正二, 杉本立甫, 鈴木邦彦, 西郷啓吾, 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.
- 3) 久田欣一: 核医学診断学の体系化の試み. 日医放会誌, 37: 286—304, 1977.
- 4) 石川浩一: 原発性肝癌症例に関する追跡調査—第3報—. 肝臓, 17: 460—465, 1976.
- 5) 葛西洋一, 水戸戸郎: 原発性肝癌の外科的治療. 臨床外科, 22: 1527—1534, 1967.
- 6) 今枝孟義: ¹⁹⁸Au コロイド肝臓シンチグラムによるびまん性肝疾患の経過観察および予後判定に関する研究. 日医放会誌, 32: 595—618, 1972.
- 7) 宮地 徹: 肝硬変. 肝臓 第2版(高橋忠雄監修): 702—721, 医学書院, 東京, 1972.
- 8) 宮地 徹: 肝細胞癌の発生. 外科, 37: 224—232, 1975.
- 9) 松下 寛: 全国における難治性肝炎の発生頻度と二, 三の疫学的検討. 内科, 34: 909—917, 1974.
- 10) 第10回肝癌研究会抄録: 肝硬変から肝癌の発生を追跡しえた症例. 肝臓, 16: 726—734, 1975.
- 11) 有馬道雄: 肝臓癌の疫学. 日本臨床, 26: 1833—1838, 1968.
- 12) 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マ発生について. 肝臓, 17: 335—347, 1976.
- 13) 小路敏彦, 棟久竜夫, 楠本征夫: HB 抗原と原発性肝癌. 臨床病理, 23: 693—696, 1975.
- 14) 市田文弘, 柴崎浩一: 肝硬変から原発性肝癌への進展. 臨床科学, 11: 296—303, 1975.
- 15) 第12回肝癌研究会抄録: Slow growing hepatoma 肝臓, 18: 296—298, 1977.
- 16) 柴崎浩一, 小嶋允夫, 藤田誓士, 上遠野淳, 小浜寿彦, 吉川 明, 田代成元, 市田文弘, 関根理: 2年以上の長期間生存した原発性肝癌の3例とその臨床病理学的検討. 肝臓, 16: 431—440, 1975.
- 17) 西岡幹夫, 西村秀男, 原田俊則, 重田幸二郎, 沖田極, 児玉隆浩, 早川幹夫, 武波俊彦, 岡富子, 赤川悦夫, 名和田順介, 野田健一, 福本陽平, 菅 大三, 藤井良子, 水田 実, 竹本忠良: 長期間生存した 原発性肝癌患者の臨床的検討. 肝臓, 18: 518—553, 1977.

- 18) 今枝孟義, 仙田宏平, 加藤敏光, 浅田修一, 松浦省三, 山脇義晴, 国枝武俊, 土井俣誉: 各種疾患における CEA 測定の臨床的意義. 日医放会誌, 36: 910—921, 1976.
- 19) 大河内一雄: 諸検査法の比較. オーストラリア抗原 第1版 (市田文弘, 石田名香雄, 大河内一雄編): 43—44, 医学書院, 東京, 1973.
- 20) 西岡久寿弥: オーストラリア抗原 (HB 抗原) と肝癌. 第5回犬山シンポジウム. 肝炎と HB 抗原, 第1版: 115—119, 犬山シンポジウム記録刊行会, 東京, 1974.
- 21) 三田村圭二: HB 抗原と抗体. 新内科学大系20 肝疾患 I. 第1版 (吉利和ら監修): 413—422, 中山書店, 東京, 1976.
- 22) 市田文弘, 柴崎浩一: 原発性肝癌. オーストラリア抗原第1版 (市田文弘, 石田名香雄, 大河内一雄編): 137—143, 医学書院, 東京, 1973.
- 23) Vogel, C.L., Anthony, P.P., Mody, N., Barker, L.F.: Hepatitis-associated antigen in ugandan patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, II: 621—624, 1970
- 24) 佐々木博, 市田文弘, 関根輝夫, 酒井一也, 何汝朝, 柴崎浩一, 上村朝輝, 村山久夫, 稲垣威彦, 矢田盛泰, 井上恭一, 田代成元, 小島健一: 肝疾患における Australia 抗原の臨床的意義. 肝臓, 13: 700—708, 1972.
- 25) 大林 明, 中村泰清, 青木重久: オーストラリア抗原と家族性肝硬変症. 内科, 30: 257—262, 1972.
- 26) 西岡久寿弥: 免疫学よりみた 原発性肝癌の病因としての HB 抗原の可能性. 日本臨床, 32: 3516—3521, 1974.
- 27) 志方俊夫: ヘパトーム 成因. 肝硬変のすべて 第1版 (鈴木敏次編集): 210—222, 南江堂, 東京, 1975.
- 28) 原田 尚, 亀田治男, 広田喜代市, 右田 徹, 青柳利雄, 上田英雄: 肝硬変の経過と予後. 内科, 23: 225—234, 1969.
- 29) Köhn, K.: Über das Vorkommen von Mikrocarcinomen in cirrhotischen Lebern. *Krebsforsch.* 61: 350—363, 1956
- 30) 長与又郎: 肝硬変. 日病理会誌, 4: 31—72, 1914.
- 31) 宮地 徹, 游 鴻儒, 小田富雄, 永友知勝, 沢田完一: 最近10年間におけるわが国の原発性肝癌. 肝臓, 1: 17—36, 1960.
- 32) 今枝孟義, 仙田宏平: 肝シンチグラムにおける単発性欠損像の読み. 核医学, 7: 210—211, 1970.
- 33) Tonami, N., Aburano, T., Hisada, K.: Comparison of alpha-fetoprotein radioimmunoassay method and liver scanning for detecting primary hepatic cell carcinoma. *Cancer*, 36: 466—470, 1975
- 34) 葛西洋一, 水戸迪郎, 宮川 明, 佐々木憲一: AFP と肝癌の臨床病理学的検討. 日本臨床, 30: 1186—1193, 1972.