成人期肝癌・肝硬変の家族性発症に関する臨床的ならびに統計的研究

岡山大学第1内科学教室（主任：小坂淳夫教授）
本　後　隆　史

I　緒　言

遺伝的な代謝異常に伴う肝硬変を除けば，成人期の通常の門脈性または壊死後性肝硬変が同一家系内に2例，あるいはそれ以上発症する場合はこれまで報告例が少なく，本邦では昭和4年より昭和44年までに8家系が報告されている．しかし近年は増加の傾向にあり，かかる家族性発症が遺伝要因によるのか，あるいは環境因子によるのか，または単なる偶然なのか種々論議されているが，オーストラリヤ抗原がその母子例で高頻度に検出されることが報告されて以来新たな話題となった．

著者は自験の283例を調査して29家系の肝癌・肝硬変の家族性発症例を収集し，その家系調査を行ない，肝癌・肝硬変の発症に遺伝要因の関与を示唆する知見を得るとともに，母子に発症した例では他の血縁例と異なる特徴を示す成績を得たので報告する．

II　研究材料および研究方法

a．研究材料

(1) 昭和33年より昭和41年にいたる9年間に岡山大学医学部附属病院第1内科に入院した原発性肝癌（以下単に肝癌と記す）23例，肝硬変を伴う原発性肝癌（以下肝硬変癌と記す）14例,肝硬変246例（このうちに兄弟例1例，親子例1例を含むため244家系）の計283例（281家系）を調査の対象とした。以下これを調査母体と呼ぶことにする．

(2) 対象の血縁のうち祖父母，両親，同胞（兄弟姉妹，以下同じ）および子の罹病歴（以下これを単に血縁歴または家族歴と記す）を調査母体について調べたところ，肝癌または肝硬変が1例あるいはそれ以上発生している家系を29家系認めた．

この29家系の端諸となった症例（すなわち自験例，ただし兄弟例では兄を，親子例では子を採択した）を発端者肝癌・肝硬変（あるいは発端者），家系内の他の症例を家系内肝癌・肝硬変（あるいは家系内発症者），その両者を合せて家族性肝癌・肝硬変（あるいは家族性発症者）と呼ぶことにし，これを研究材料とした．家系図1.～29.およびその総括表はこの家族性肝癌・肝硬変を示し，1.～8.は同胞，9.～15.は父子，16.～18.は父母子，19.～24.は母子，25.～27.は祖父母と母子，28.～29.は祖母と孫の家系である．

(3) 調査母体のうち発端者を除く252例を非家族性（散発性）肝癌・肝硬変と呼ぶことにし，これを対照として用いた．

(4) 調査母体と同じ期間に当科に入院した肝疾患患者のうち肝癌，肝硬変以外の1046例を対照肝疾患と呼ぶことにし，これも対照として用いた．対照肝疾患は急性肝炎151例，慢性肝炎541例，血清肝炎137例，その他217例からなる（表1.）．

b．研究方法

(1) 家族性肝癌・肝硬変の収集は調査母体の診療録によった．

(2) 発端者の資料はその診療録により，さらに次項の調査で補足した．

(3) 家族性発症者の職業，生活環境，特殊な薬剤の使用，居住地，居住地の肝炎流行，肝炎既住歴，飲酒歴，発症および死亡年令とその暦年代，病型の特徴と糖尿病合併,受診した医療機関と受診年月日，血縁者と配偶者の肝疾患，血縁者の糖尿病，両親の血族結婚をそれぞれ生存者については本人に，死亡者については家族に対する昭和41年，昭和42年，昭和45年の3回の調査票郵送（往，返信書留）と，昭

記号の説明(1)

□ 男　　○ 女

↗ ＊ 発端者　　✿ 発端者以外の自覚患者

▲ 肝炎，肝機病

⊠ 肝硬変　　⊠ 肝硬変の疑

▲ 原発性肝癌　　▲ 肝硬変合併の疑れる原発性肝癌

■ 肝硬変をともなう原発性肝癌　　▨ 肝癌合併の疑れる肝硬変

△ 発症年令　　† 死亡年令（†印はないものは生存者）

（ ） 生存者現年令（昭.45.当時）

2. 家系番号 2.　　糖尿病家系者

D 糖尿病合併　　d 耐糖異常

記号の説明(2)

LC　A，A′，B′，B　肝硬変の三宅分類　甲，甲′，乙′，乙

PC　前肝硬変期　　SN　亜広汎性肝壊死

CHⅡAe　慢性肝炎ⅡAe型　　CHⅡB　慢性肝炎ⅡB型

AH　急性肝炎

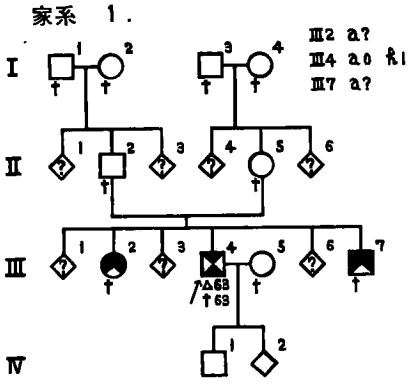
BHL　斑紋結節肝　　HL　結節肝

GWL　大白色肝　　GRL　大赤色肝

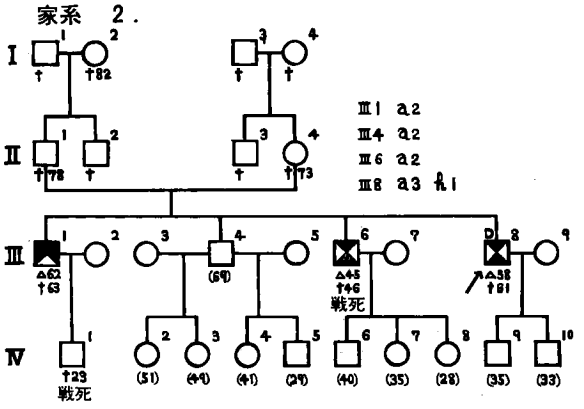
(A) (B) (O)　血液型　　Au　オーストラリヤ抗原価

a	飲酒歴	k	肝炎歴	b	輸血歴
a0	なし	k1	推測しがたい	b0	なし
a1	1合まで	k2	推測しうる	b	あり
a2	3合未満	k3	肝硬変発症以前に黄疸歴あり	b1	発症に関与せず
a3	3合以上			b2	発症に関与しうる
				b3	輸血後肝炎

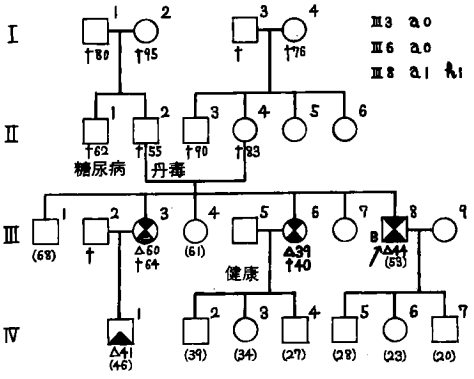
家系 1.



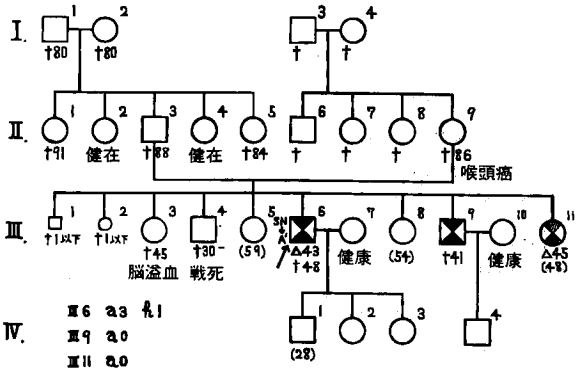
家系 2.



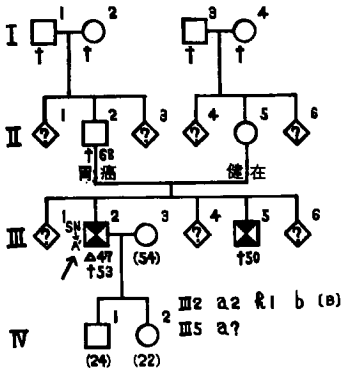
家系 3.



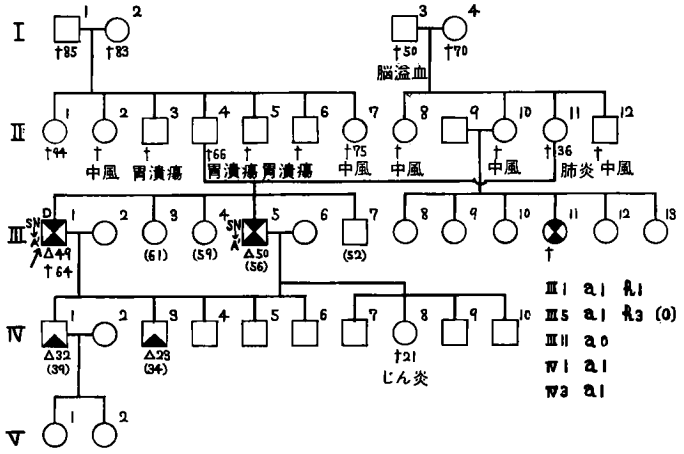
家系 4.



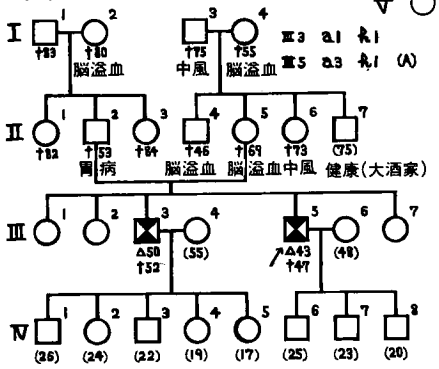
家系　5.



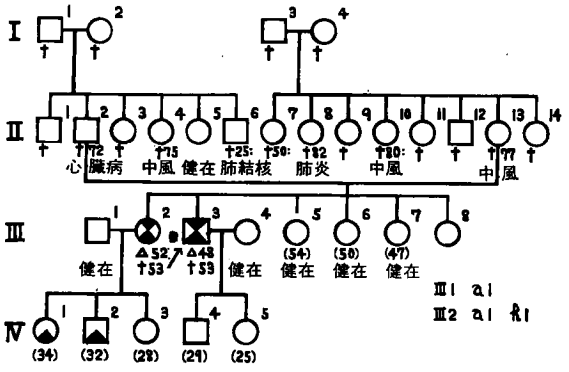
家系　6.



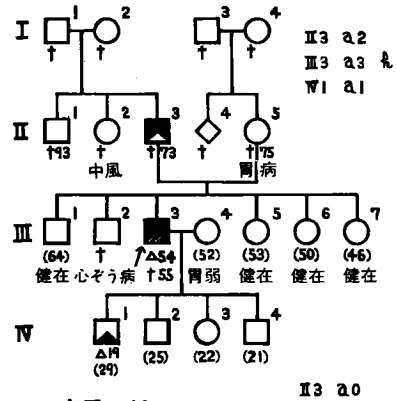
家系　7.



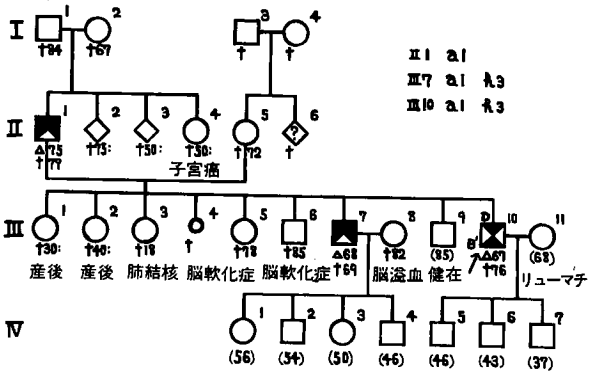
家系　8.



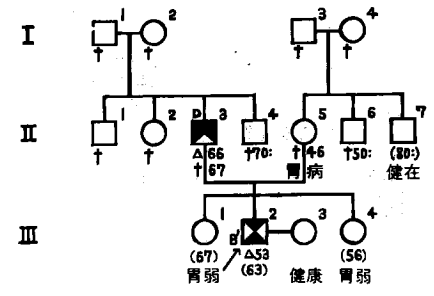
家系　9.



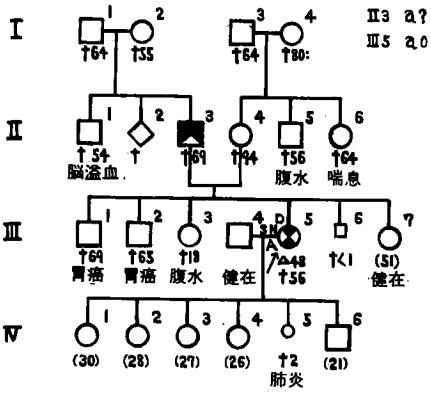
家系　10.



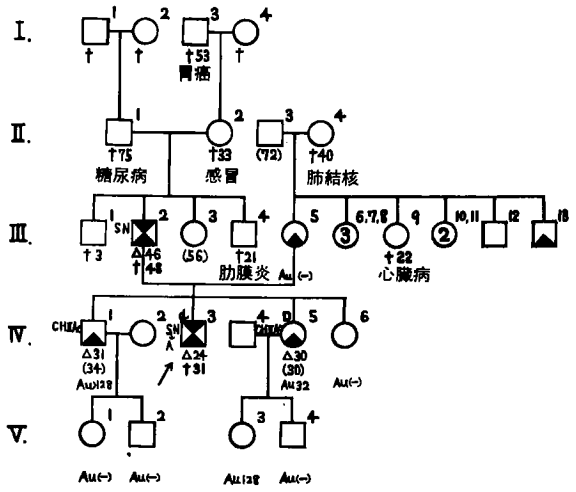
家系　11.



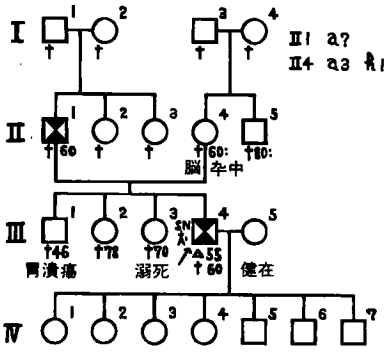
家系 12.



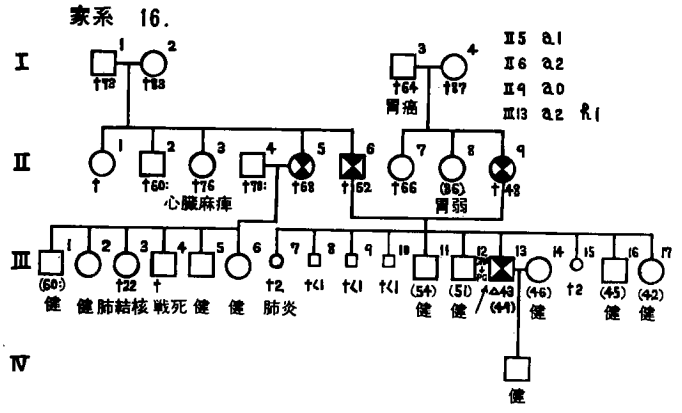
家系 15.



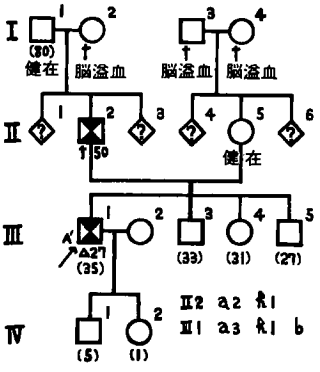
家系 13.



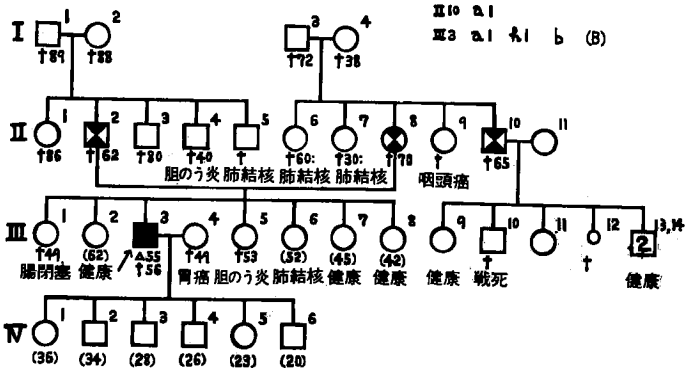
家系 16.



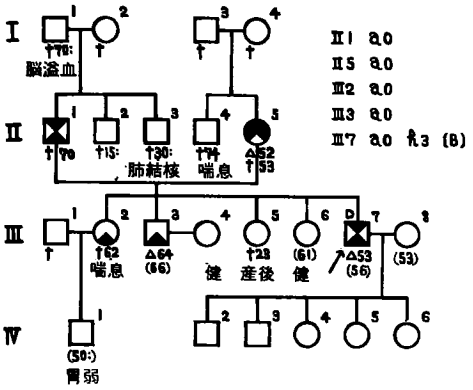
家系 14.



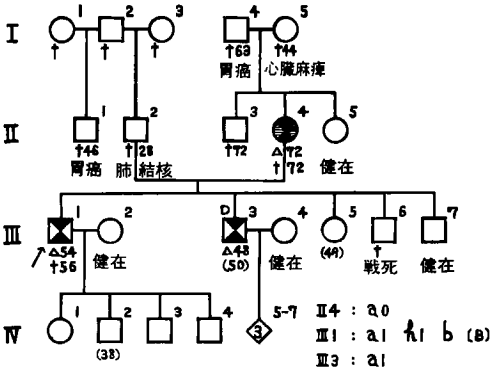
家系 17.



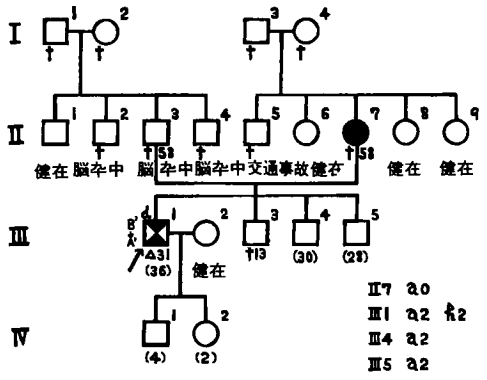
家系 18.



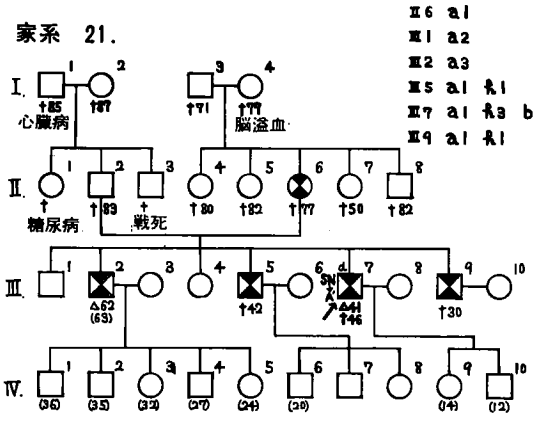
家系 19.



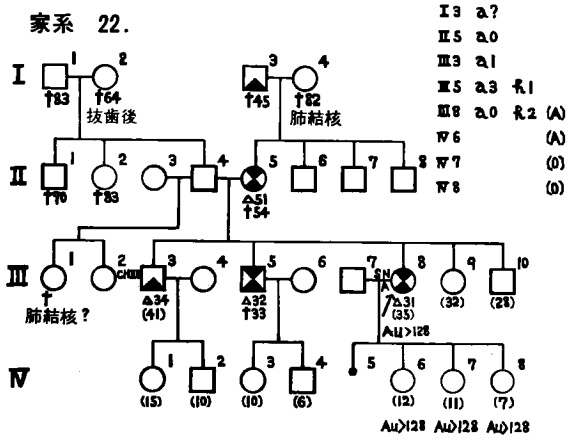
家系 20.



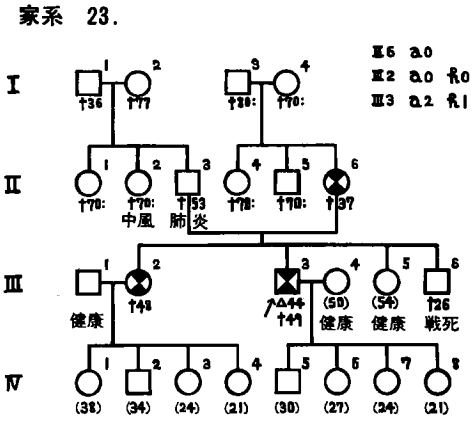
家系 21.



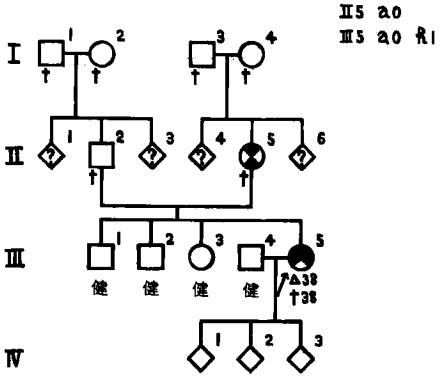
家系 22.



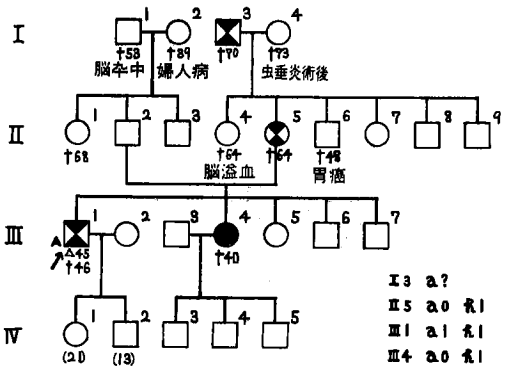
家系 23.



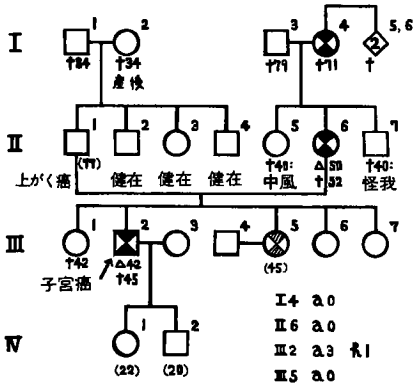
家系 24.



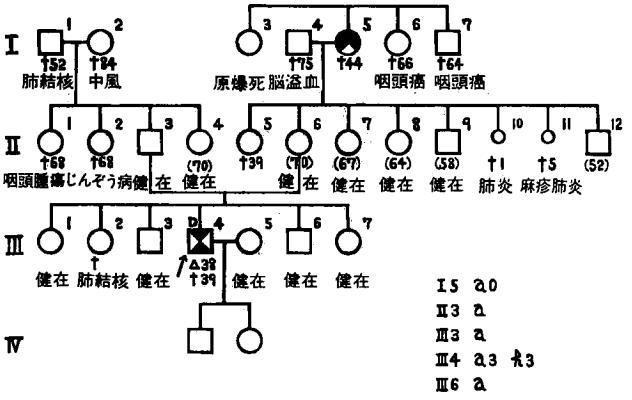
家系 25.



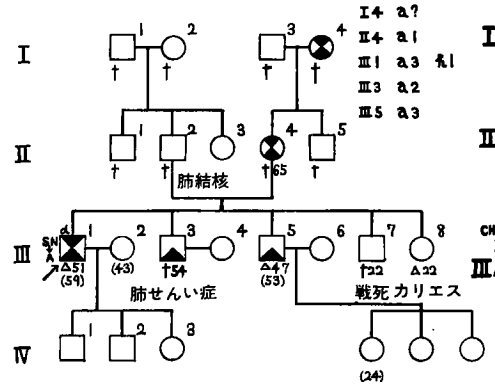
家系 26.



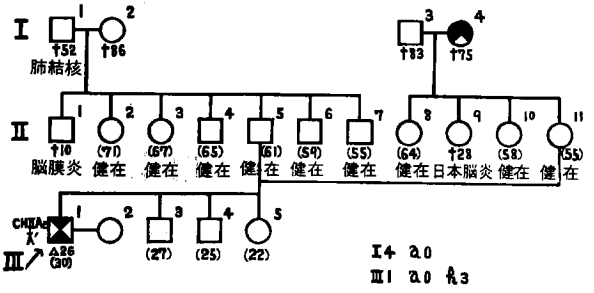
家系 28.



家系 27.



家系 29.



家族性肝癌・肝硬変

家系	血縁	男女	診断名	発症年令	死亡年令	現年令	a h b	職業	居住地	居住地の肝炎,肝硬変	診断方法
1 Ⅲ 2	姉	F	K		+						
＊ 4		M	Z	S 35 63	S 35 63		0 1 0	農業	愛媛県今治市鳥生浜		E ＊
7	弟	M	K		+						
2 Ⅲ 1	同胞1.	M	K	S 30 62	S 31 63		2 1 0	製塩業	岡山県児島市赤崎，甲		へ
6	3.	M	(Z) D	S 17 45	S 18 46		1 0	上級船員	仝 上 甲		ロ
＊ 8		M	Z	S 38 58	S 42 61		3 1 0	織物業経営	仝 上 甲		E ＊
3 Ⅲ 3	同胞2.	F	(Z)	S 41 60	S 45 64		0 1 0	農業	岡山県赤磐郡山陽町	L，流行なし	E ロ
6	4.	F	Z	S 26 39	S 27 40		0 1 0	農業	岡山県邑久郡福田村	L，Z多発傾向なし	P イ
＊ 8		M	Z	S 36 44		53	1 1 0	会社員	岡山県倉敷市中島		P ＊
Ⅳ 1	おい	M	L	41	46						
4 ＊Ⅲ 6		M	Z	S 33 43	S 38 48		3 1 0	会社員	山口県徳山市慶万		P ＊
9	同胞8.	M	Z		S 38 41		0 1 0	会社員	広島県福山市今津町	L，Z多発傾向なし	E ハ
11	9.	F	(Z)			48			米国		
5 ＊Ⅲ 2		M	Z	S 34 47	S 40 53		2 1 1	教員	山口県熊毛郡平生町	L，Z多発傾向なし	P ＊
Ⅲ 5	弟	M	Z		50						
6 ＊Ⅲ 1			Z D	S 30 49	S 45 64		1 1 0	会社員	広島県沼隈郡沼隈町，甲		P ＊
5	同胞4.		Z	S 40 50		56	1 3 0	会社員	広島県福山市水呑町		P イ
11	いとこ		Z		S 45 +			主婦			
Ⅳ 1	子 1.		L	S 38 32		39	1 0	会社員	広島県沼隈郡沼隈町，甲		E へ
3	2.		L	S 34 23		34	1 0	会社員	大阪府布施市		イ
7 Ⅲ 3	同胞3.	M	Z	S 37 50	S 39 52		1 1 0	鮮魚商	岡山県岡山市門田屋敷	L，Z多発傾向なし	E イ
＊ 5		M	Z	S 35 43	S 39 47		3 1 0	農業	岡山県赤磐郡赤坂町	S 28～S 34L流行著明	E ＊
8 Ⅲ 2	同胞1.	F	Z	S 32 52	S 33 53		1 0	主婦	香川県坂出市府中町	L，Z多発傾向なし	イ
＊ 3		M	Z	S 36 48	S 41 53		1 1 0	住職	香川県坂出市大屋富町	L，Z多発傾向なし	P ＊
Ⅳ 1	めい	F	L			34					
2	おい	M	L			32					
9 Ⅱ 3	父	M	K		73		2				
＊Ⅲ 3		M	K(Z)	S 40 54	S 41 55		3 1 0	工員	広島県尾道市栗原町		E ＊
Ⅳ 1	子 1.	M	L	S 35 19		29			広島県尾道市栗原東		
10 Ⅱ 1	父	M	K	S 9 75	S 11 77		1	農業	岡山県高梁市片原町		へ
Ⅲ 7	同胞7.	M	K	S 27 68	S 28 69		1 3 0	造船技師	東京都太田区山王1丁目	Z多発傾向なし	イ
＊ 10		M	Z D	S 36 67	S 45 76		1 3 0	会社員	岡山県御津郡加茂川町	S 40以降Lやや多発	P ＊
11 Ⅱ 3	父	M	K D	S 7 66	S 8 67		0 0		広島県豊田郡木江町，甲		へ
＊Ⅲ 2		M	Z	S 36 53		63	3 1 0	会社重役	仝 上 甲		P ＊
12 Ⅱ 3	父	M	K		69				岡山市		
＊Ⅲ 5		F	Z D	S 35 48	S 43 56		0 2 0	主婦	岡山県邑久郡邑久町		P ＊
13 Ⅱ 1	父	M	Z		T 10 60				広島県福山市宝町，甲		
＊Ⅲ 4		M	Z	S 34 55	S 39 60		3 1 0	酒小売店主	仝 上 甲		P ＊

家系	血縁	男女	診断名	発症年令	死亡年令	現年令	a h b	職業	居住地	居住地の肝炎,肝硬変	診断方法
14 Ⅱ2	父	M	Z		S39 50		2 1 0	農業	島根県邑智郡川本町,甲		E イ
＊Ⅲ1		M	Z	S37 27		35	3 1 2	運転手	仝 上 甲		P ＊
15 Ⅲ2	父	M	Z	S34 46	S36 48		3 1 0	大工	岡山県和気郡日生町,甲		P イ
5	母	F	L	S41			0 0	主婦	仝 上 甲		E ハ
13	おじ	M	L				1				
Ⅳ1	同胞1.	M	L	S42 31		34	2 0	会社員	岡山県和気郡日生町,甲		P イ
＊ 3		M	Z d	S36 24	S43 31		1 2 0	会社員	仝 上 甲		P ＊
5	同胞3.	F	L D	S45 30		30	0 0	主婦	兵庫県赤穂市福浦		P イ
16 Ⅱ5	おば	F	Z		68		1 0	農業	広島県豊田郡		E ヘ
6	父	M	Z		S25 62		2 0	左官業	広島県豊田郡瀬戸田町,甲	L, Z散発例やや多し	E ヘ
9	母	F	Z		S10 48		0 0	主婦	仝 上 甲	仝 上	E ヘ
＊Ⅲ13		M	Z			49	2 1 0	農業	仝 上 甲	仝 上	P ＊
17 Ⅱ2	父	M	Z	S15 61	S16 62		1 0	農業	兵庫県赤穂郡上郡町,甲	L流行なし	ホ
8	母	F	Z	S29 70	S29 70		0 0	農業	仝 上 甲	仝 上	ホ
10	おじ	M	Z		S28 65		1 0	農業	仝 上 乙	仝 上	ホ
＊Ⅲ3		M	KZ	S40 55	S41 56		1 1 1	教員	兵庫県赤穂市		P ＊
18 Ⅱ1	父	M	Z		S20 70		0 0		岡山県和気郡備前町,甲		
5	母	F	K	S8 52	S9 53		0 0		岡山県岡山市当新田,乙	L, Z多発傾向なし	E イ
Ⅲ2	同胞1.	F	L		S42 62		0 0		神戸市		
3	2.	M	L	S43 64		66	0 0	公務員	岡山県岡山市当新田,乙	L, Z多発傾向なし	E ロ
＊ 7		M	Z D	S41 53		56	0 3 0	会社重役	岡山県和気郡備前町,甲		E ＊
19 Ⅱ4	母	F	(K)Z	S41 72	S41 72		0 0		香川県小豆郡内海町,甲		E ハ
＊Ⅲ1		M	Z	S39 54	S41 56		1 1 3	農業	香川県小豆郡池田町		E ＊
3	同胞2.	M	Z D	S43 48		50	1 1 0	銀行員	香川県小豆郡内海町,乙		E ヘ
20 Ⅱ7	母	F	K(Z)		S33 58		0 0		神戸市兵庫区湊山町		ハ
＊Ⅲ1		M	Z d	S41 31		36	2 2 0		岡山県倉敷市連島町		P ＊
21 Ⅱ6	母	F	Z		S35 77		1 0		徳島県徳島市不動本町		ロ
Ⅲ2	同胞2.	M	(Z)	S44 62		63	3 0	酒造業	香川県高松市円座町		E イ
5	4.	M	Z		S24 42		1 1 0	小売店主	香川県高松市新湊町		ロ
＊ 7		M	Z d	S36 41	S41 46		1 3 3	公務員	徳島県徳島市中昭和町		P ＊
9	同胞6.	M	Z		S28 30		1 1 0	会社員	徳島県徳島市庄町		イ
22 Ⅰ3	母方祖父	M	L		45		0	農業	岡山県阿哲郡哲西町,甲	L, Z多発傾向なし	ヘ
Ⅱ5	母	F	Z	S27 51	S30 54		0 0	農業	仝 上 甲	仝 上	E ヘ
Ⅲ3	同胞1.	M	L	S38 34		41	1 0	労務者	仝 上 甲	仝 上	P イ
5	2.	M	Z	S39 32	S40 33		3 1 0		岐阜県岐阜市	L流行なし	
＊ 8		F	Z	S41 31		35	0 2 0	主婦	岡山県邑久郡西大寺	L流行なし	P ＊
23 Ⅱ6	母	F	Z		T14 37		0 0	主婦	香川県大川郡津田町,甲		ロ
Ⅲ2	同胞1.	F	Z		S34 48		0 1 0	主婦	香川県大川郡津田町,甲		ハ
＊ 3		M	Z	S34 44	S39 49		2 1 0	商業	香川県高松市鶴屋町		P ＊
24 Ⅱ5	母	F	Z		+				広島県福山市鞆町,甲	S43以降Z死亡やや多し	
＊Ⅲ5		F	K	S35 38	S35 38		0 1 0	主婦	広島県福山市鞆町,乙	仝 上	P ＊

家系	血縁	男女	診断名	発症年令	死亡年令	現年令	a h b	職業	居住地	居住地の肝炎,肝硬変	診断方法
25 Ⅰ3	母方祖父	M	Z		S17 70		0		岡山県笠岡市		C ヘ
Ⅱ5	母	F	Z		S36 64		0 1 0	農業	岡山県笠岡市		E ヘ
＊Ⅲ1		M	Z	S38 45	S39 46		1 1 1	公社職員	岡山県笠岡市有田		P ＊
4	同胞2.	F	K(Z)		S37 40		0 1 0	主婦	岡山県笠岡市大島		E イ
26 Ⅰ4	母方祖母	F	Z		71		0 0		岡山県真庭郡八束村		
Ⅱ6	母	F	Z	S18 50	S20 52		0 0	農業	岡山県真庭郡川上村，甲		ロ
＊Ⅲ2		M	Z	S36 42	S39 45		3 1 0	団体役員	仝上 甲		E ＊
5	同胞3.	F	(Z)			45	0 0	農業	岡山県真庭郡川上村，乙		
27 Ⅰ4	母方祖母	F	(Z)		+		0				
Ⅱ4	母	F	Z		S29 65		1 0	主婦	岡山県高梁市松山，甲		E ヘ
＊Ⅲ1		M	Z d	S37 51		59	3 1 0	公務員	仝上 甲		P ＊
3	同胞2.	M	L	S44 53	S45 54		2 0	会社員	岡山県吉備郡昭和町，乙	L，Z多発傾向なし	E イ
5	3.	M	L	S39 47		53	3 0	会社員	岡山県吉備郡昭和町，丙	L，Z多発傾向なし	E ヘ
28 Ⅰ5	母方祖母	F	K		T12 44		0 0	主婦	広島県呉市吉浦東本町		ハ
＊Ⅲ4		M	Z D	S39 38	S40 39		3 3 0	医師	鳥取県鳥取市富安	L流行なし	E ＊
29 Ⅰ4	母方祖母	F	K		S23 75		0 0		広島県尾道市久保町		ハ
＊Ⅲ1		M	Z	S41 26		30	0 3 0	学生	広島県尾道市土光町		P ＊

(注) 1．＊ 発端者 M 男 F 女
2．K 肝癌 Z 肝硬変 L 肝炎または近似疾患 ( )内はその疑 D 糖尿病合併 d 耐糖異常
3．T 大正 S 昭和 現年令は昭和45年時
4．a 飲酒歴
h 肝炎歴
b 輸血歴
5．甲，乙，丙は小字以内の地域を示す
6．居住地の肝炎発生をL，肝硬変発生をZで示す
7．P 病理診断 E 肝機能検査などによる診断 C 臨床所見による診断
8．診断機関 イ 国立総合病院 ロ 公立総合病院 （または準ずるもの） ハ 公立病院 ニ 個人立病院
ホ 公立診療所 ヘ 個人立診療所

表1 昭和33～41年度岡山大学第1内科入院肝疾患例

原発性肝癌	23	37
肝硬変＋原発性肝癌	14	
肝硬変		246
急性肝炎	151	867
慢性肝炎	541	
血清肝炎	137	
肝炎特殊型	19	
肝炎後症候群	19	
Wilson 氏病		2
嚢胞肝		3
Rotor 氏病		4
Dubin-Johnson 症候群		10
その他の肝疾患		160
計		1329

和45年の訪問または電話連絡によって調査した．

(4) 家系内発症者および家系内の肝炎またはその類似疾患罹病者の診断名，診断の根拠および前項に示した事項を，また発端者の入院前または退院後の資料をその受診医療機関に対する昭和45年の調査票郵送，訪問または電話連絡によって調査した．

(5) 家族性発症者の居住地の昭和25年より昭和44年までの肝炎および肝硬変発生状況について所轄県庁と町村役場に調査票を郵送して調査すると共に，報告文献のある場合は極力調査してその裏付けをおこなった．

(6) 家族性肝硬変の2家系の3親子例について，オーストラリヤ抗原を免疫電気泳動法と免疫粘着赤血球凝集反応法（Immune adherence hemagglutination 法[54]）により検索した．

(7) 非家族性肝癌・肝硬変の資料と対照肝疾患の資料はその診療録によった．

Ⅲ 研究成績

a．資料の取得

(1) 家族性発症者およびその家族に対して55件の調査表を送って51件の回答を得，これにより29家系のうち26家系について資料を得た．

(2) 家系内発症者51例，家系内肝炎16例のうち受診医療機関への調査が行なえたものはそれぞれ21例と9例であり，そのうち資料を得たものは前者19例，後者9例であった．

(3) 家族性発症者の居住地の肝炎，肝硬変発生状況については，調査対象地78件のうち56件について調査票郵送を行ない，そのうち20件について資料を得た．

b．頻 度

(1) 調査母体では血縁歴に肝癌，肝硬変，または腹水と黄疸を呈しての死亡で肝癌または肝硬変の疑いが濃厚であるものを1例以上認めた家系は29/281（家系）＝10.3％であった（表2の1．）．

(2) 対照肝疾患では血縁歴に肝癌，肝硬変を認めたものは慢性肝炎でもっとも高率で，18/541(家系)＝3.3％であり，この率は調査母体のそれに比して有意に低かった（P＜0.01）（表2の2．）．

(3) 調査母体281家系における血縁の肝癌・肝硬変発症の頻度は同胞で21/1126(人)＝1.9％，両親で22/562(人)＝3.9％，祖父母で5/1124(人)＝0.44％であり，それらの計では48/2812(人)＝1.7％であった(表3．)．

表2の1． 肝硬変および肝癌患者の家族歴

疾患群＼家族歴		1．肝 癌	2．肝硬変	3．肝 癌または肝硬変	4．肝 炎	5．黄 疸	6．肝臓病	7．肝炎,黄疸または肝臓病	8．3．または7．	9．腹 水	10．胆 嚢疾 患	11．肝癌以外の悪性腫瘍
イ．肝 硬 変	(例) 244	12	15 (6.1)	26 (10.7)	9	2	17	25 (10.2)	46 (18.8)	2	1	42 (17.2)
ロ．肝硬変を合併する肝癌	14	0	2	2	0	0	2	2	3	1	1	0
ハ．（イ．＋ロ．）全肝硬変	258	12	17 (6.5)	28 (11.0)	9	2	19	27 (10.5)	49 (18.9)	3	2	42 (16.2)
ニ．肝 癌	23	1	0	1	0	2	2	4	5	0	0	5 (21.3)
ホ．（ハ．＋ニ．）肝硬変と肝癌	281	13	17 (6.0)	29 (10.3)	9	4	21	31 (11.0)	54 (19.2)	3	2	47 (16.7)

（ ）内数字は％

表2の2．　肝炎およびその他（肝炎，肝硬変，肝癌以外）の肝疾患患者の家族歴

疾患群＼家族歴	(例)	1．肝癌	2．肝硬変	3．肝癌または肝硬変	4．肝炎	5．黄疸	6．肝臓病	7．肝炎,黄疸または肝臓病	8．3．または7．	9．腹水	10．胆嚢疾患	11．肝癌以外の悪性腫瘍
へ．血清肝炎	137	2	1	3 (2.2)	2	1	5	8 (5.8)	11 (8.0)	2	1	23 (16.8)
ト．急性肝炎	151	1	2	3	5	5	3	12 (7.9)	15	1	0	24
チ．慢性肝炎	541	8	11 (2.0)	18 (3.3)	15	6	23	42 (7.8)	58 (10.7)	5	12	85 (15.7)
リ．（へ．＋ト．＋チ．）全肝炎	829	11	14	24	22	12	31	62	84	8	13	132
ヌ．その他の肝疾患	217	4	1	5 (2.3)	10	16	9	30 (13.8)	34 (15.6)	4	7	36 (16.5)

（　）内数字は％

表2の3．　肝癌・肝硬変の家族性発症と肝炎家族歴との関係

疾患群＼肝硬変または肝癌の家族歴の有無＼家族歴		(例)	肝炎	黄疸	肝臓病	肝炎,黄疸または肝臓病	腹水	胆嚢疾患	肝癌以外の悪性腫瘍
肝硬変	あり	26	4 (15.4)	1	3	5 (19.2)	1	0	3 (11.5)
	なし	218	5 (2.3)	1	14	20 (9.2)	1	1	39 (17.9)
肝硬変を合併する肝癌	あり	2	0	0	1	1 (50.0)	0	1	0
	なし	12	0	0	1	1 (8.3)	1	0	0
肝癌	あり	1	0	0	0	0	0	0	0
	なし	22	0	2	2	4 (18.2)	0	0	5 (22.7)
計	あり	29	4	1	4	6 (20.7)	1	1	3
	なし	252	5	3	17	25 (9.9)	2	1	44

（　）内数字は％

おじ・おばといとこについては調査母体のうち家族性発症29家系についてのみ調査したが，おじ1例おば1例，いとこ（女）1例の発症があり，家系内発症者の計は51例で，発端者29例と合わせて家族性発症者は80例であった．

表3．　家族性肝癌・肝硬変（調査母体281家系）

		肝癌	肝硬変癌	肝硬変	計	母体数
発端者	男	0	2	24	26	
	女	1	0	2	3	
	計	1	2	26	29	
同　胞	男	3	0	10	13	
	女	1	1	6	8	
	計	4	1	16	21	1126
両　親	男	4	0	6	10	
	女	1	2	9	12	
	計	5	2	15	22	562
祖父母	男	0	0	1	1	
	女	3	0	1	4	
	計	3	0	2	5	1124
家系内発症者	男	7	0	17	24	
	女	5	3	16	24	
	計	12	3	33	48	2812

(4)　対照肝疾患のうち慢性肝炎541例における血縁の肝癌・肝硬変発症の頻度は同胞で4/2468（人）＝0.16%，両親で11/1082（人）＝1.0%，祖父母で6/2164（人）＝0.28%であり，それらの計では21/5714（人）＝0.37%であって，この率は調査母体のそれに比してそれぞれ有意に低かった（P＜0.05）（表4．）

表4．　慢性肝炎患者の血縁の肝癌・肝硬変発症の頻度（対象541家系）

一	肝　癌	肝硬変	計	母体数
同　胞	1	3	4	2468
父	3	4	7	541
母	2	2	4	541
祖父母	2	4	6	2164
計	8	13	21	5714

c．血縁関係

(1)　家族性発症29家系の血縁関係は，同胞8，親子16（うち父子7，父母子3，母子6），母系祖父母と母子の3世代連続3，母系祖母と孫の隔世型2（家系）であり，父系祖父母には発症がなかった．父子例のうち1，母子例のうち4，3世代連続例のうち2（家系）では同胞にも発症を認めた．

(2)　家族性発症29家系のうち肝癌（肝硬変癌を含む）を2例以上含むものは3家系（同胞例1，父子例2），肝癌を1例含むものは11家系であって，その計は14家系（48%），その血縁関係は同胞2，親子10（父子4，母子6），隔世型2（家系）であった．

(3)　家族性発症29家系のうち肝硬変（肝硬変癌を含む）を2例以上含むものは21家系（72%）で，その血縁関係は同胞7，親子12（父子4，父母子2，母子6），3世代連続2（家系）であった．

d．性　比

(1)　家系内発症者の男：女比は発端者の同胞で13：8，両親で10：12，祖父母で1：4，その計では24：24（人）であった．このうち肝硬変（肝硬変癌を含む）については同胞で10：7，両親で6：11，祖父母で1：1，その計では17：19（人）であった．すなわち同胞では男に，両親では女に多いが，これらの差異は有意でなかった．

表5．男女患者群における肝癌・肝硬変家族歴保有率の比較

疾患群＼家族歴			肝　癌	肝硬変	肝癌または肝硬変（%）
全肝癌※	男	27	1	1	2（7.4）
	女	10	0	1	1（10.0）
	計	37	1	2	3（8.1）
肝硬変	男	209	12	13	24（11.5）
	女	35	0	2	2（5.6）
	計	244	12	15	26（10.6）
急慢性肝炎	男	546	8	10	17（3.1）
	女	146	1	4	5（3.4）
	計	692	9	14	22（3.2）
血清肝炎	男	79	1	1	2（2.5）
	女	58	1	0	1（1.7）
	計	137	2	1	3（2.2）

※　肝硬変癌を含む

(2) 発端者の男：女比は26：3（人）であったが，これは調査母体の男：女比が236：45（人）であったことと，発端者となる率が男に高かったことによる（表5．）．

e．　同胞数

発端者29例の平均同胞数は4.4人（$\sigma=1.7$），非家族性肝癌・肝硬変252例のそれは3.9人であったが，その差は有意でなかった．

f．発病および死亡年令

(1) 発端者29例と非家族性肝癌・肝硬変252例の入院時年令を比較すると，平均で前者46.2才，後者45.9才で差異がなかった（表6の1．）．

表6の1．肝癌・肝硬変家族歴と入院時年令

		家族歴あり		家族歴なし		計	
		例数	平均年令	例数	平均年令	例数	平均年令
肝硬変	男	24	46.5	185	44.5	209	44.8
	女	2	39.0	33	46.6	35	46.2
	計	26	45.9	218	44.8	244	45.0
肝硬変をともなう肝癌	男	2	55.5	9	49.7	11	50.8
	女	0		3	49.3	3	49.3
	計	2	55.5	12	49.6	14	50.5
肝癌	男	0		16	53.8	16	53.8
	女	1	38.0	6	57.3	7	54.6
	計	1	38.0	22	54.7	23	54.0
計	男	26	47.2	210	45.5	236	45.7
	女	3	38.7	42	48.3	45	47.7
	計	29	46.2	252	45.9	281	46.0

表6の2．肝癌・肝硬変患者の入院時年令分布（281例）

家族歴あり（発端者肝癌・肝硬変）						年令（才）	家族歴なし（散発性肝癌・肝硬変）					
肝癌		肝硬変癌		肝硬変			肝硬変		肝硬変癌		肝癌	
女	男	女	男	女	男		男	女	男	女	男	女
						15～19	2	1				
					2	20～24	7					
					1	25～29	18	2				
				1	1	30～34	14	4	2		1	
1					1	35～39	22	4		1	1	
					2	40～44	28	2			1	
					6	45～49	22	8	1	1	3	1
				1	6	50～54	34	5	2		1	1
			2		3	55～59	17	3	2		2	2
					1	60～64	12	4	1	1	3	
						65～69	6				2	1
					1	70～74	4		1		1	1
						75～79					1	

表7．慢性肝炎患者の入院時年令分布（541例）

年令(才)	男	女
15～19	16	2
20～24	54	11
25～29	61	11
30～34	82	8
35～39	77	15
40～44	56	8
45～49	39	5
50～54	40	8
55～59	23	5
60～64	10	4
65～69	3	2
70～74	1	
75～79		
平均年令	37.0才	38.2才
	37.3才	

(2) 家族性発症者の死亡は発端者20/29（人），その同胞16/21（人）（そのうち年令不詳2例），両親22/22（人）（そのうち年令不詳1例），祖父母5/5（人）（そのうち年令不詳1例）であり，その平均死亡年令は発端者・同胞50.4才（$\sigma=11.2$），両親61.3才（$\sigma=10.1$）で前者が若年で，その差は有意であった（$P<0.05$）（表8の1.）．なお発端者・同胞の生存者14人の平均年令（昭和45年時）は48.6才であった．

表8の1．家族性発症者の死亡年令（発端者・同胞と両親との比較）

		肝硬変		全肝癌※		計	
		例数	平均	例数	平均	例数	平均
発端者と同胞	男	23	49.2	4	60.8	27	50.9
	女	5	52.2	2	39.0	7	48.4
	計	28	49.8	6	53.5	34	50.4
両親	男	6	58.7	4	71.5	10	63.8
	女	8	58.4	3	61.0	11	59.1
	計	14	58.5	7	67.0	21	61.3

※　肝硬変癌を含む

表８の２．家族性発症者の死亡年令
（血縁関係についての比較）

			肝硬変		全肝癌※		計	
			例数	平均	例数	平均	例数	平均
同胞例	発端者	男	11	52.6	1	63.0	12	53.7
	と	女	3	52.3	0		3	52.3
家系１．～８．	同胞	計	14	52.6	1	63.0	15	53.2
	発端者	男	3	55.7	2	62.0	5	58.2
父子例	と	女	1	56.0	0		1	56.0
	同胞	計	4	55.8	2	62.0	6	57.8
家系９．～15．	父		3	52.7	4	71.5	7	63.4
	発端者	男	8	43.4	0		8	43.4
母子例	と	女	1	48.0	2	39.0	3	42.0
	同胞	計	9	43.9	2	39.0	11	43.0
家系19．～27．	母		6	58.2	2	65.0	8	59.9

※　肝硬変癌を含む

表９．
家族性発症者の死亡年令の分布と相関

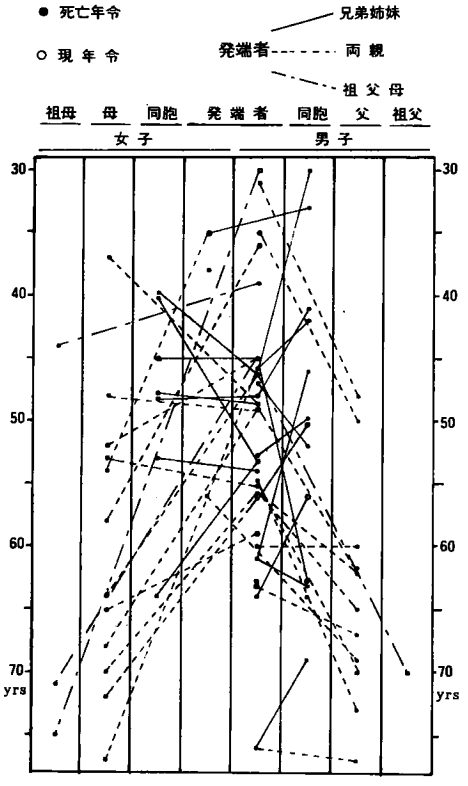
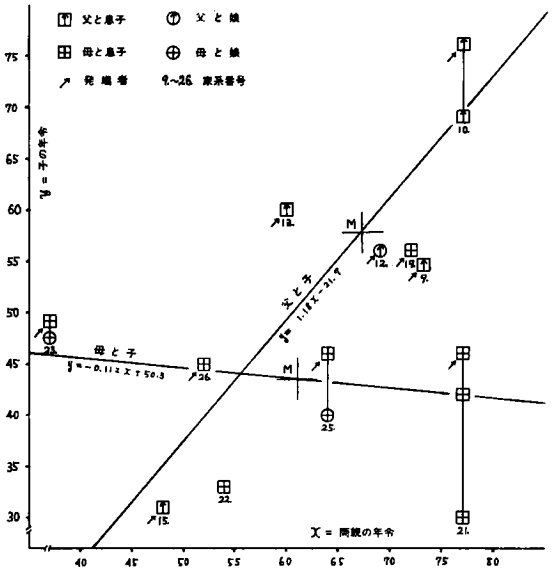


表10．家族性発症の血縁関係と死亡年令の相関



ｇ．血縁関係と発症率，発症者の出生順位，および死亡年令

(1) 家族性発症の血縁関係によって発端者（最下位世代）の同胞の発症率をみると，親子16家系で男６/35＝17%，女１/35＝2.9%，計７/70＝10%（うち父子７家系で男１/12＝8.3%，女０/17，計１/29＝3.4%，父母子３家系で男０/７，女０/12，計０/19，母子６家系で男５/16＝31%，女１/６＝17%，計６/22＝27%），３世代連続３家系で男０/５，女２/７＝29%，計２/12＝17%，隔世型２家系で男０/５，女０/３，計０/８（人）であった．３世代連続例を含む母子家系での同胞の発症率は９家系で男５/21＝24%，女３/13＝23%，計８/34（人）＝24%となる．すなわち母子例では子の男女ともに発症率が高いがとくに男に高く，女の約２倍であり，３世代連続例では子の女の発症率が高く，両者を合わせたものでは発症率が男女で等しいこと，また母子例に比して父子例，父母子例では発症率が低いことを認めた。なお同胞家系での同胞の発症率は８家系で男７/12＋α＝39～58%，女５/20＋α'＝19～25%，計12/38(人)＝32%であって，発症率は同胞の男に高く女の約２倍であることを認めた（表11.）．しかし例数が少ないためこれらの差異はすべて有意でなかった．

表11. 家族性発症例における発端者の同胞の発症率

家系		家系数	同胞数 男	同胞数 女	発症者数 男	発症者数 女	発症率 (%)	平均同胞数
1.～8.	同胞例	8	12+α 20+α	20+α' 20+α'	7 15	5 5	32 43	4.8 5.8
9.～15.	父子例	7	12 18	17 18	1 7	0 1	3.4 22	4.1 5.1
16.～18.	父母子例	3	7 10	12 12	0 3	0 0	0 14	6.3 7.3
19.～24.	母子例	6	16 20	6 8	5 9	1 3	27 43	3.7 4.7
25.～27.	三世代継続例	3	5 8	7 7	0 3	2 2	17 33	4.0 5.0
28.～29.	隔世型例	2	5 7	3 3	0 2	0 0	0 20	4.0 5.0
1.～29.	計	29	57+α 83+α	65+α' 68+α'	13 39	8 11	16 32	4.4 5.4
9.～24.	親子例	16	35 48	35 38	6 19	1 4	10 27	4.4 5.4
9.～18.	父子総例	10	19 28	29 30	1 10	0 1	2.1 19	4.8 5.8
16.～27.	母子総例	12	28 38	25 27	5 15	3 5	15 31	4.4 5.4
19.～27.	母子例 (三世代例を含む)	9	21 28	13 15	5 12	3 5	24 39	3.8 4.8

(注) 1. 下段の数字は発端者を含むもの　2. $\alpha+\alpha'=6$

(2) 発端者とその同胞の発症者のうち最長子（最も出生順位のはやいもの)のものの出生順位および発症者間の出生順位の差をみると，母子9家系（3世代連続例を含む）17人で最長子の平均は第1.7子，このうち同胞発症のある6家系で出生順位差の平均は1.1であり，同胞8家系20人で最長子の平均は第2.3子，出生順位差の平均は1.7であった．すなわち母子例は同胞例に比して発端者の同胞の発症率がほぼ等しいのに，発症者の出生順位がはやく，しかも出生順位が連続しやすい傾向が認められたが，これらの差異は有意でなかった（表12.）．

表12. 発端者の世代における発症者の出生順位と平均出生間隔

家系	家系数	発症者のうち最長子のものの出生順位の平均	同胞発症のある例での出生順位差の平均
1.～8. 同胞例	8	第 2.3 子	1.7
9.～15. 父子例	7	第 3.3 子	2.0
19.～27. 母子例	9	第 1.7 子	1.1
1.～29. 全例	29	第 2.7 子	1.4

(3) 家族性発症者のうち発端者・同胞の平均死亡年令を血縁関係について比較すると，同胞8家系で死亡17/20(人)（そのうち年令不詳2例)，平均53.2才（$\sigma=8.2$），父子7家系で死亡6/8(人)，平均57.8才（$\sigma=15.4$），母子9家系（3世代連続例を含む）で死亡11/17(人)，平均43.0才（$\sigma=7.5$）であり，母子例では他に比して子の発症者の死亡年令が若年でその差は有意であった（$P<0.05$）（表8の2.）．なお生存者の平均年令は同胞家系3人で52.3才，父子家系2人で49.0才，母子家系6人で48.0才であった．

(4) 家族性発症者のうち両親と子の死亡年令の相

関を血縁関係についてみると，5家系6父子関係と6家系10母子関係について資料を得，父と子では相関係数＋0.867，父の平均67.3才，その子の平均57.8才でその相関関係は有意であり，母と子では相関係数－0.267，母の平均61.1才，その子の平均43.5才でその相関関係は有意でなく，また両者の相関関係数の差は有意であった（P＜0.05）（表9,10.）．なお父母子例はこの観察に加えなかった．

h．発端者の両親における血族結婚

発端者の両親にいとこ結婚は認めなかった．これの戸籍簿による確認はおこなっていない．

i．病　型

(1) 発端者29例は肝癌1例，肝硬変癌2例，肝硬変26例からなり，うち病理組織所見を得たものは20例で，そのうちに肝細胞癌1例，肝硬変をともなうヘパトーマ1例，肝硬変17例，前肝硬変1例を認めた．肝硬変のうち三宅分類に従って（以下同じ）甲型4例（23.5%）——うち1例はルポイド肝炎——，甲′型9例（53%），乙′型2例（12%），乙型2例（12%）を認め，この傾向は非家族性肝硬変におけるものに比して甲型および甲′型がやや多いとみられた．肝ヘモジデロージスを3例（18%）——同胞に発症をみる1例（肝硬変甲′型），父に発症をみる2例(肝硬変甲′型および乙′型）——認めたが，これらは臨床経過その他より原発性ヘモクロマトージスではなく，肝硬変に続発したものと診断され，その頻度は非家族性肝硬変におけるものと異ならなかった(表13.)．

母子例（3世代連続例を含む）の発端者は肝硬変をともなわない肝細胞癌1例，肝硬変8例の計9例で，後者のうち病理組織所見を得たものは5例，そのうちに甲型2例，甲′型3例を認めた．

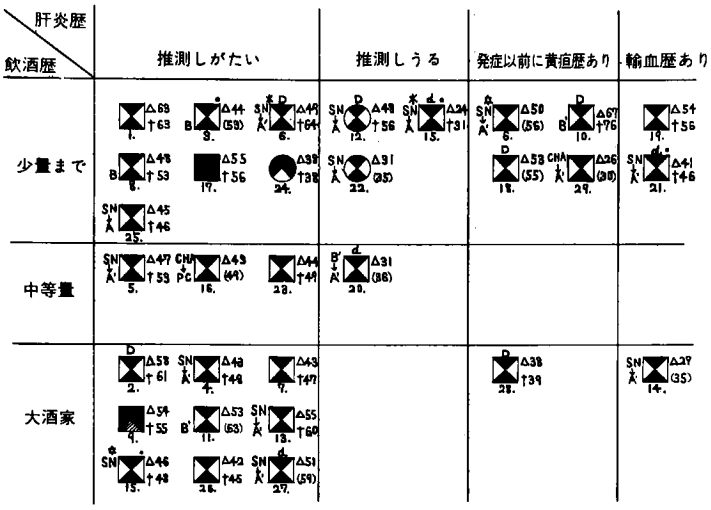
(2) 発端者の病理組織所見では家族性肝硬変の独立性を示唆するような所見はみられなかった．

(3) 発端者では病理組織所見と既往の肝炎罹病歴，飲酒歴，糖尿病合併との相関は必ずしも明瞭でなかった（表13，14.）．

表13. 家族性発症の自験例の形態学的所見

家　系	腹腔鏡所見	組織所見
3.	BHL	LcB
4.	HL	SN→LcA′
5.		LcA′（ヘモクロマトージスを伴う）
6.（兄＊）	BHL（大瘢痕を伴う）	SN→LcA′
（弟）	GWLⅡ（瘢痕を伴う）	SN→LcA′
8.	HL	LcB
10.	HL初期像	LcB′′
11.	HL初期像	LcB′（ヘモジデロージス強し）
12.	HL	ルポイド肝炎→LcA
13.	BHL	SN→LcA′
14.	BHL＋瘢痕肝	LcA′（ヘモジデロージス強し）
15.（父）	HL	SN
（兄）	GWLⅢ	CHⅡAe
（弟＊）	HL→BHL	SN→LcA
（妹）	GWLⅢ	CHⅡAe
16.	HL初期像	肝硬変初期像
17.		肝内転移を伴う肝癌＋肝硬変
18.	HL（粗大型）	
20.	BHL	LcB′→LcA′
21.	BHL	LcA′
22.（兄）		CHⅡB
（妹＊）	GRL	AH→SN→LcA
23.	萎縮性肝硬変	
24.		肝硬変を伴わない肝細胞癌
25.	BHL→萎縮性肝硬変	LcA
27.		LcA′
29.	HL初期像	CHⅡAe→LcA′

表14．家族性発症自験例の既往歴の分布



(4) 家系内発症者51例は肝癌12例，肝硬変癌3例，肝硬変36例からなり，うち病理組織検査がおこなわれたことが明らかなものは3例（そのうち自験例2例）で，そのうちに肝硬変甲型1例，肝硬変（三宅分類型不明）1例，亜広汎性肝壊死1例を認めた．

(5) 発端者の肝硬変26例のうち，慢性肝炎活動型または亜広汎性肝壊死から肝硬変の完成へと至る過程が通常の例から予想される速さよりも異常に速やかであったもの4例(15%)(家系6.,12.,15.,22.)，ステロイド剤などの抗炎剤や免疫機構抑制剤の効果が十分にあがらなかったもの3例(12%)（家系15.,22.,29.)を認め，その両者の計は5例（19%）であった．また家系内発症者51例のうち，病型が激症で発症より急速な経過をとって死亡しているもの3例（5.9%）（家系14.,19.,22.）を認めた．

これらの頻度と非家族性肝癌・肝硬変におけるそれとの比較はしていない．

(6) 家族性発症29家系のうち家系内で飲酒歴や既往の肝炎歴が異なるにかかわらず臨床病型の類似したもの5家系（17%）（家系4.，6.，7.,15.,21.）を認め，そのうち病理組織所見の経時的な推移を観察し得た2家系（肝硬変兄弟例と父子例)(家系6.，15.）ではいずれにもその類似を認めた．

j．生活環境

(1) 発端者の職業はひろく分布し，生活程度はすべて普通またはそれ以上であって，非家族性肝癌・肝硬変と異なる傾向は認めなかった．

(2) 家系内発症者の職業には特定の傾向はなかった．一部に戦中，戦後の食糧不足時期に一致するため生活程度の低いものがあったがこれは当時の普遍的な社会状況であった．

(3) 特殊な薬剤の使用については，1家系の1人に発症前のセイロ丸の愛用（家系18.)，別の1家系の1人に発症前の砒素の混入した市販粉乳の摂取があって（家系22.)，さらに後者は家系内の他の発症者2人と共に殺虫剤（DDTかBHC）を体表にしばしば散布していた．その他の家族性発症者では特殊な薬剤の使用を認めなかった．

k．ウイルス性肝炎

(1) 発端者29例のうち既往の病歴（既往歴）に輸血歴のあったもの5例，そのうち輸血後肝炎2例，輸血が肝硬変発症に先行したもの1例を認め，また既往歴に流行性肝炎を考慮すべき黄疸発症のあったもの5例(そのうち1例は後に輸血後肝炎をも発症)，黄疸は発症しなかったが流行性肝炎罹患を推測し得たもの4例を認め，これらを合わせると既往歴の上で肝炎ウイルス侵襲が考慮されたものは11例(38%)であり，それ以外の18例のうちでは連日3合以上の飲酒歴のあったものを8例認め，他の10例（35%）には外因として考慮されるものを既往歴には認めなかった（表14.）．

この発端者の既往歴において肝炎ウイルス侵襲が考慮された率は，家族性を示さぬ肝硬変のそれに比して，とくに異ならなかった．

(2) 家系内発症者51例のうち輸血歴の調査ができたものは38例でそのうち肝硬変発症以前に輸血を受けたものはない．また肝硬変発症以前の黄疸歴の有無をかなりの確実さで調査できたものは15例で，そのうちに黄疸発症のあったもの2例(13%)を認めた．

(3) 発端者の居住地はすべて中国，四国であり，その分布は偏在的で岡山県，広島県，香川県に多かったが，これは非家族性肝癌・肝硬変のそれと，また対照肝疾患のうちの急性・慢性肝炎のそれと異なった傾向ではなかった．

(4) 家族性発症者80例，家系内の肝炎またはその近似疾患罹病者16例の計96例の居住地（転居のあった時は発症に最も関連したとみられる居住地）は小字程度の地域を対象地域とした場合78か所であり，そのうち20か所（26%）で肝炎，肝硬変発生状況の資料が得られ，このうち昭和25年より昭和44年までの20年間に肝炎の流行または散発例の増加をみたことのあるものは4か所（20%），肝硬変発生が通常よりも多い傾向であったものは1か所（5.0%）で，その両者の計は4か所（20%）であって，その他の居住地には肝炎または肝硬変の通常以上の発生は報告されなかった．

(5) 家系内発症者と発端者との居住地（転居のあったときは発症に最も関連したとみられる居住地）の隔たり，死亡暦年（生存者については昭和45年をこれに替えた）の差異をみると，同胞と両親の発症者43人中同胞18人，両親19人の計37人について資料を得，そのうち同町以内の距離でかつ6年以内の差異のものは同胞1人（5.6%），両親0人の計1人（2.7%），同郡，同市以内の距離でかつ10年以内の差異のものは同胞4人（24%），両親4人（21%）の計8人(22%)であって，他はそれより大きい地理的隔たりもしくは死亡暦年の差異を示した(表15.)．

家族性発症者のうち肝硬変（肝硬変癌を含む）の死亡暦年の分布をみると，発端者では死亡者19人中15人（79%）が昭和39年より昭和43年までの5年間に集まり，同胞では死亡者12人中4人（33%）が昭和36年より昭和40年までの5年間にやや集まる傾向にあったが概して昭和18年より昭和45年までの28年間にほぼ均等に分布し，両親では死亡者16人中5人（31%）が昭和33年より昭和37年の5年間にやや集まる傾向にあったが概して昭和10年より昭和41年の32年間にほぼ均等に分布した（表16.）

表16. 家族性発症者(肝硬変)の死亡の暦年代分布

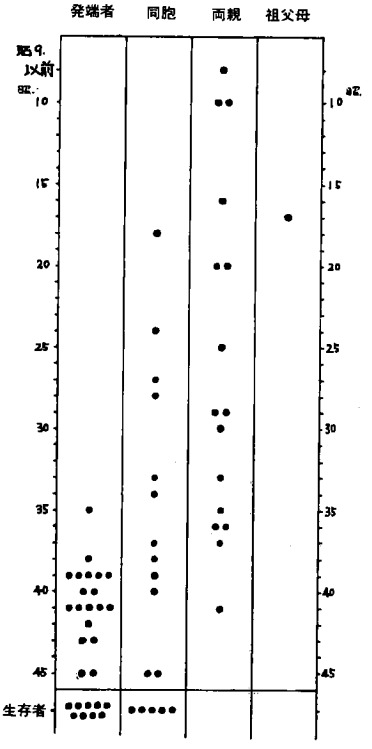


表15. 家系内発症者*の発端者よりの地理的隔たり，死亡暦年代の差異

*	小字以内		同町内		同郡・市内		同県内		県外		計	
(年)	同胞	両親	同胞	両親	同胞	両親	同胞	両親	同胞	両親	同胞	両親
0～2					1	1	3		1		5	1
3～6			1		1	2	1		1		4	2
7～10		1			1				1		2	1
11～20	1	4			1		1	2	2，1	1	4，2	7
21年以上	1	2，1				1		2，2			1	5，3
計	1，1	7，1	1		4	4	5	4，2	5，1	1	16，2	16，3

(注) 1　家系内発症の肝硬変（肝硬変癌を含む）は左欄に肝癌は右欄に記す
　　 2　発端者，家系内発症者の生存者については昭和45年をもって死亡暦年代に替えた

(6) 家族性発症者80例のうち配偶者の肝疾患を調査できたものは74例で，そのうちに肝癌1例，肝硬変5例の計6例(8.1%)――3父母子例の両親――，急性肝炎1例（1.4%）を認めた．これらはいずれも家系内発症者の配偶者に認めたもので，発端者の配偶者には発症はなかった．

(7) 血縁歴に肝炎，黄疸，または肝臓病を認めたものは発端者で6/29（家系）＝21%，非家族性肝癌・肝硬変で25/252（家系）＝9.9%，対照肝疾患の急性肝炎で12/151(家系)＝7.9%，慢性肝炎で42/541（家系）＝7.8%であった．すなわち血縁歴に肝炎をみる頻度は発端者では慢性肝炎に比して高く，その差は有意であった（P<0.05)(表2の2.，2の3.)．

(8) 発端者の血縁歴に肝炎，黄疸または肝臓病を認めた6家系（前項）では，その罹病者は子3人，同胞6人，両親1人，祖母1人の計11人で，このうち子，同胞，両親と発端者との居住地（転居のあったときは発症に最も関連したとみられる居住地）の隔たり，発症暦年の差異をみると，10人中9人について資料を得，そのうち同町以内の距離でかつ6年以内の差異のものは同胞1人(20%)，両親1人(100%）の計2人（22%）――同一家系の同胞と母――であり，同郡，同市以内の距離でかつ10年以内の差異のものは子2人（67%），同胞1人（10%），両親1人（100%）の計4人（44%）であって，他はそれより大きい地理的隔たりを示した（表17.）．

l．オーストラリヤ抗原

オーストラリヤ抗原検索の成績は，家族性肝硬変1家系（家系22.)の肝硬変の女に陽性でその娘3人はすべて陽性であり，別の1家系（家系15.)の慢性肝炎活動型の女に陽性でその子2人（男と女）のうち女に陽性，男に陰性，また同家系の慢性肝炎活動型の男に陽性でその子2人（男と女）はともに陰性であった（家系図15.，22.）．

すなわち検索の範囲では家族性発症者と家系内の慢性肝炎活動型の男女に陽性で，その子（健康者）では陽性者を母にもつものは女に陽性，男に陰性，陽性者を父にもつものは男女とも陰性であった．

m．飲酒

(1) 発端者の男26例について発症までの飲酒の程度（飲酒歴）をみると毎日日本酒3合以上の大酒家10例（38%），毎日2合程度または時に3合以上の中等量酒歴のもの4例（15%）を認め，非家族性肝癌・肝硬変の男210例については同じ基準で大酒家30例（14%），中等量酒歴のもの27例（13%）を認めた．すなわち大酒家は前者に高率でその差は有意であった（P<0.05)(表14.，19.）．

(2) 家系内発症者の男25例のうち飲酒歴の調査ができたものは19例で，そのうち大酒家2例（11%），中等量酒歴のもの4例（21%）を認めた．

(3) 家族性発症者の女29例のうち飲酒歴の調査ができたものは24例で，そのうち中等量以上の飲酒歴のあったものは認めなかった．

(4) 家族性発症29家系のうち家系内で発症者に大酒家を2例以上認めたものはなく，中等量酒歴のものを2例以上認めたものは4家系（14%)であった．

n．糖尿病

(1) 発端者の糖尿病合併をみると，耐糖検査で糖尿病学会の判定基準による糖尿病型耐糖曲線を示し，しかも病歴，臨床症状などにより一次性糖尿病を否定し得ないものを6/29(人)＝21%認め，このうち肝癌では合併なく，肝硬変では6/26(人)＝23%，肝硬変のうち血縁歴に肝硬変をみるものでは3/21(人)＝14%認めた．非家族性肝硬変では同じ基準による糖尿病の合併は23/218(人)＝11%であった．すなわち発端者では糖尿病の合併は非家族性肝硬変に比して高率であったがその差は有意でなかった（表18.，19.）．

表17. 家系内の肝炎およびその近似疾患罹病者*の発端者よりの地理的隔たり，発症暦年代の差異

*	小字以内			同町内			同郡・市内			同県内			県外			計		
	子	同胞	両親	子	同胞	両親	子	同胞	両親	子	同胞	両親	子	同胞	両親	子	同胞	両親
(年)																		
0 ～ 2																0	0	0
3 ～ 6		1	1				1				2		1			2	3	1
7 ～ 10	1										1			1		1	2	0
11年以上																0	0	0
計	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	3	0	1	1	0	3	5	1

表18. 肝癌・肝硬変家族歴と糖尿病

1. 家族歴に肝癌又は肝硬変を認める群

糖尿病素質 / 疾患群 (例数)		糖尿病家族歴あり		本人のみ
		本人も発症	本人発症せず	糖尿病
肝癌	1	0	0	0
肝癌をともなう肝硬変	2	0	0	0
肝硬変	26	0	3	6
その他の肝疾患	30	0	0	1

2. 家族歴に肝癌又は肝硬変を認めない群

糖尿病素質 / 疾患群 (例数)		糖尿病家族歴あり		本人のみ
		本人も発症	本人発症せず	糖尿病
肝癌	22	0	1	0
肝癌をともなう肝硬変	12	0	0	0
肝硬変	218	2	1	21
その他の肝疾患	1016	2	24	35

(2) 家系内発症者の糖尿病合併は2/51(人)=3.9%，このうち肝癌では1/12(人)=8.3%，肝硬変(肝硬変癌を含む)では1/39(人)=2.6%であった．この糖尿病合併は本人（または家族)の陳述に拠った．

(3) 血縁歴に糖尿病を認める頻度は発端者の肝硬変では3/26（家系）=12%，このうち家系内発症者の糖尿病合併に因るものを除外すると1/26（家系）=3.8%であり，非家族性肝硬変では3/218(家系)=1.4% であって，後2者の差は有意でなかった．また対照肝疾患のうち血縁歴に肝癌または肝硬変を認めないものでは血縁歴に糖尿病を認める頻度は26/1016（家系）=2.6%であって，発端者のそれ(家系内発症者の糖尿病合併に因るものを除く）との差は有意でなかった（表18.，19.）．

(4) 血縁歴に糖尿病をみる発端者3例のうちさきの基準による糖尿病を合併したものはなかった．

(5) 家族性発症29家系のうち家系内の発症者にさきの基準による糖尿病の合併を2例以上認めたものはなかった．

o. 症例

家族性肝癌・肝硬変29家系の概要を述べる．その家系図，家族性発症者の職業，居住地，居住地の肝炎流行，既往の飲酒歴，肝炎歴，輸血歴，発症と死亡の年令とその暦年代，診断をうけた医療機関と診断根拠，自験例の腹腔鏡所見と病理組織所見はそれぞれさきに表示した．

表19. 糖尿病に関する肝硬変患者における肝癌・肝硬変家族歴の有無による比較

	肝癌・肝硬変の家族歴のある肝硬変患者	( ) 内は男	%	肝癌・肝硬変の家族歴のない肝硬変患者	( ) 内は男	%	統計的な有意性
患者数	26	(24)		218	(185)		
祖父母，両親，同胞またはおじ，おばに糖尿病を見たもの	5/26	(5/24)	19	3/218	(3/185)	1.4	P<0.005
祖父母，両親または同胞に糖尿病を見たもの	3/26	(3/24)	12	3/218	(3/185)	1.4	P<0.05
祖父母，両親，同胞のうちに肝硬変に合併したものでない糖尿病を見たもの	1/26	(1/24)	3.8	3/218	(3/185)	1.4	なし
糖尿病を合併したもの	6/26	(5/24)	23	23/218	(18/185)	11	なし
血縁に糖尿病をみるもののうちで糖尿病を合併したもの	0/5	(0/5)	0	2/3	(2/3)	67	なし
血縁に糖尿病をみないもののうちで糖尿病を合併したもの	6/21	(5/19)	29	21/215	(16/182)	9.8	P<0.05
毎日3合以上の飲酒歴のあったもの		(9/24)	(38)		(28/185)	(15)	P<0.05
糖尿病合併者のうちで毎日3合以上の飲酒歴のあったもの		(2/5)	(40)		(4/18)	(22)	なし
毎日3合以上の飲酒歴のあるもののうちで糖尿病を合併したもの		(2/9)	(22)		(4/28)	(14)	なし
血縁に糖尿病をみず，かつ毎日3合以上の飲酒歴のないもののうちで糖尿病を合併したもの	4/13	(3/11)	31	17/197	(12/164)	7.3	P<0.05

家系1.

発端者は男，農業，生活程度は普通，海岸に近い小都市，(愛媛県今治市鳥生浜）に居住，既往に肝炎歴はなく，飲酒歴はない．昭和35年（63才）全身倦怠感，食欲不振などの不定の愁訴で発症し同年当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水少量，腹壁静脈怒張中等度，肝下縁は肋弓に一致，肝機能検査では中等度の障害を示し，臨床的に肝硬変と診断した．同年肝不全状態で死亡．

同胞のうち姉1人，弟1人が肝癌と診断されて死亡したが，その詳細は調査できなかった．両親，祖父母には発症をみなかった．

家系2.

発端者は男，同胞第4子，織物業経営，生活程度は良，海岸に近い小都市（岡山県児島市赤崎）に居住，生来健康で著患を知らず，肝炎歴を認めず，30才頃より毎日2，3合，50才頃からは毎日5，6合の飲酒歴があった．昭和38年5月（58才）全身倦怠などの不定の症状で発症，同年10月には歩行時のふらつきや軽度の言語障害が4，5日続いて自然に緩解，同月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水軽度，腹壁静脈怒張軽度，肝下縁は肋弓に一致，肝機能検査では高度の障害を示し，臨床的に肝硬変と診断，糖尿病を合併した．昭和42年（61才）肝不全状態で死亡．

発端者の同胞第1子は男，製塩業，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，肝炎歴なし，飲酒歴は30才頃より晩酌1，2合程度．昭和30年（62才）肝の一部に腫瘤があることを医師に指摘され，その半年後には腹水，ついで黄疸を発症し，63才死亡，某個人立診療所において臨床的に肝癌と診断された。

発端者の同胞第3子は男，上級船員，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，しかし職業がら生活地は一定しなかった。飲酒歴は時に2合程度．昭和17年（45才）頃腹部膨隆を主訴として某公立総合病院へ入院，肝障害とかなり高度の脾腫を指摘されたがその余の詳細は不明，病状がさほど好転しないまま船舶要員軍属として外地へおもむき，昭和18年（46才）戦死した．

肝疾患をみなかった同胞第2子は男，商業，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，30才頃より晩酌2合程度の飲酒歴があったが，40才頃軽度の高血圧を指摘されてからは生活全般に無理をしないように心がけ，酒量も節していた．体型は第1子，第2子は細型で類似，第3子，第4子は肥満型で類似し，30才頃までは4人共塩田で過酷な労働に従事していた．糖尿病は発端者の他にはみられなかった．環境因子として発症をみなかった第2子のみに異なっていたのは，40才頃からの生活全般の節制であった．

家系3.

発端者は男，同胞第6子，会社員，生活程度は良，小都市(岡山県倉敷市中島）に居住，既往に著患を認めず，飲酒歴は25才頃より1週間に2，3日，一度に1，2合程度であった．昭和36年（44才）軽度の全身倦怠感などの不定症状で発症し医治をうけていたが，昭和40年（47才）全身倦怠感，食思不振の増強があり当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水なし，肝下縁は肋弓に一致，肝機能検査では中等度の障害，腹腔鏡所見では斑紋状結節肝で結節は小さく均等大，組織所見ではかなり大きい偽小葉を形成する多小葉性で，間質はさほど広くなく，細胞浸潤を全く認めず，肝硬変乙型の像で潜在性に進行したものとみられた．その後肝機能は代償を保ち現在に至っている．

発端者の同胞第2子は女，農業，生活程度普通，山間農耕地（岡山県赤磐郡山陽町）に居住，居住地に肝炎の流行なし．肝炎歴なし，飲酒歴なし，昭和41年（60才）某公立綜合病院で非代償性僧帽弁膜症，貧血，肝硬変の疑いと診断され，黄疸なく，腹水中等度，肝機能検査では中等度以上の障害（血清蛋白4.8 g/dl，A/G比0.6）を示し，64才死亡．

発端者の同胞第4子は女，農業，生活程度は良，山間農耕地（岡山県邑久郡福田村）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．肝炎歴なし，飲酒歴なし，昭和26年（39才）全身倦怠感を訴え，数か月後軽度の黄疸と高度の腹水をみるにいたり某国立病院へ入院し肝硬変と診断され，翌年（40才）肝性昏睡で死亡，剖検で診断を確認した．

同胞第2子の子は昭和40年（41才）より約3年間慢性肝炎で治療をうけ，現在は緩解している．

発端者の伯父に糖尿病があったが発症者3人には糖尿病合併を認めなかった．

家系4.

発端者は男，同胞第6子，会社員，生活程度は良，小都市(山口県徳山市慶万）に居住．17才より28才までは満州に居住し，28才発疹チフスに罹患，肝炎歴はない．21才より毎日2，3合，月に5，6回は5合以上の飲酒歴があった．昭和33年(43才)下肢倦怠感，腹部膨満感などの不定症状で発症，昭和36年(46才)当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸ごく軽度，腹水なし，肝下縁は肋弓下1横指径，肝機能検査では高度の障害，腹腔鏡所見では結節肝，脾腫中等度，門脈圧亢進像中等度，組織所見では亜広汎性肝壊死とグリソン氏鞘（以下グ鞘と称える）炎をともなう壊死後性肝硬変であった．ステロイド療法により肝機能検査はやや改善を見，第2回の組織所見（初回より70日後）ではグ鞘にいまだ炎症像あるも，小葉改築は前回よりも進行して完成像に近い壊死後性肝硬変であった．退院後48才で中等度の黄疸と多量の腹水を呈して肝性昏睡で死亡．

発端者の同胞第8子は男，会社員，生活程度は普通，小都市（広島県福山市今津町）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．肝炎歴なし，飲酒歴なし，昭和37年（40才）不定症状で発症し某公立病院で肝機能の高度障害を指摘され，翌年(41才）中等度の黄疸と多量の腹水を呈して肝硬変と診断され，肝性昏睡で死亡した．

発端者の同胞第9子は女，米国に居住，昭和42年（45才）肝硬変が疑われる発症をみたというが，その余は調査できなかった．

本例では発症した兄弟の飲酒歴が異なったが，発症年令，病型が近似した．

家系5.

発端者は男，教員，生活程度は普通，農耕地（山口県熊毛郡平生町）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．肝炎歴なし，飲酒歴は2日に1回晩酌1合程度，機会があれば4合程度であった．昭和34年（47才）上腹部不快感と黄疸で発症，その翌年よりしばしば上腹部の激痛をきたし胆嚢造影により胆石を証明され，同年2月胆嚢切除術および虫垂切除術を受けた．手術時に術者によって肝の萎縮を発見され，術後は腹水貯溜を見るにいたった．またこの間約2,500 mlの輸血を受けた．昭和40年（53才）当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸は認めず，腹水少量，肝は肋弓内，食道静脈瘤あり，肝機能検査では高度障害，組織所見では壊死後性肝硬変であった．同年食道静脈瘤破裂で死亡．剖検では肝は750 gと著明に萎縮し，

小葉は完全に改築されて偽小葉をつくり，結合織の幅は広く壊死後性肝硬変（甲型）であり，脾は著変を示さなかった．肝実質細胞と消化管粘膜層に軽度の，心筋に微量のヘモジデリン沈着がありヘモクロマトージスを認めたが，これは肝硬変に続発した二次性のものと診断された．

発端者の弟は50才肝硬変で死亡したがその詳細は調査できなかった．

家系6．

発端者は男，同胞第1子，会社員，生活程度は良，農耕地（広島県沼隈郡沼隈町）に居住．40才十二指腸潰瘍に罹患，肝炎歴なし，飲酒歴は時に1合程度．昭和30年（49才）全身倦怠感などの不定症状で発症し，その約2年半後易疲労感，心悸亢進をきたすようになり肝障害と高血圧を指摘された．その後1年半を経過し昭和34年7月（53才）誘因なく発作的に顔面紅潮と不穏状態をおこすようになった．同年9月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，精神状態やや不穏，黄疸軽度，腹水は認めず，肝下縁は肋弓下3横指径，硬度増強，肝機能検査では高度障害を示し，糖尿病を合併した．ウイルソン氏病，真性精神病は諸検査などにより否定され，肝性昏睡不全型に因る精神症状と診断した．入院後約2か月で緩解，当時の腹腔鏡所見では斑紋状結節肝（左葉に大きい瘢痕をともなう），門脈圧亢進像中等度で，組織所見では未だ進行性の像を呈する壊死後性肝硬変であった．その後肝機能検査成績の動揺，腹水貯溜を見た時期があったが，初回より約8か月後の組織所見では多小葉性の改築が進行し，肝細胞壊死や細胞浸潤は前回に比して減少してやや安定化の傾向とみられ，肝機能検査成績も極めて好転し軽度の障害を残す程度となり，かつ約6か月間変動なく安定し，臨床的には治癒としてよい状態となった．退院後もさほどの増悪をみなかったが昭和45年（64才）首つり自殺した．

発端者の同胞第4子は男，会社員，生活程度は良，小都市（広島県福山市今津町）に居住．昭和18年（29才）北支那において感冒症状とともに黄疸をきたし約2週間入院した．飲酒歴は夏だけビール半本乃至1本程度．黄疸に罹病後は体調の異常なく経過していたが，昭和34年（45才）肝臓肥大を指摘されたことがあった．昭和37年全身倦怠感，食思不振あり慢性肝炎と診断され，7か月間入院治療した．昭和40年（50才）再び全身倦怠感，食思不振あり入院治療を受けていたが，昭和41年当科へ転院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽微，腹水なし，肝下縁は肋弓下2横指径，脾は肋弓下1横指径，肝機能検査では中等度障害，腹腔鏡所見では両葉の大白色肝Ⅲ度（一部は瘢痕をともなう斑紋肝）で，組織所見では亜広汎性肝壊死より前肝硬変期への移行を示した．約8か月後肝機能検査成績は軽度の障害を示す程度に好転し，組織所見では多小葉性の改築が進行してほぼ完成した壊死後性肝硬変を呈した．発端者に見られた肝脳症状，糖尿病合併はなく，発端者には見られなかった血清鉄高値（217～238γ/dl）があったが，組織所見ではヘモジデロージスは認めなかった．退院後もさほどの増悪を見ず現在にいたっている．

発端者の母方のいとこは昭和41年肝硬変で死亡した．

発端者の第1子は男，会社員，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，飲酒歴は少量，昭和38年（32才）某個人立診療所で慢性肝炎と診断され約半年間治療を受けて軽快，現在自覚症状を訴えない．

発端者の第2子は男，会社員，生活程度は普通，小都市（大阪府布施市）に居住，飲酒歴は少量，昭和34年（23才）某国立綜合病院で慢性肝炎と診断され約1年間治療を受けて軽快，現在自覚症状はない．

本例では発端者とその弟は既往の黄疸歴（肝炎歴）に差異があったが発症年令，病型が近似し，また組織所見の経時的な検索により，両者とも亜広汎性肝壊死から壊死後肝硬変への過程を速やかに経過したことを認めた．

家系7．

発端者は男，同胞第4子，農業，生活程度は良，平野農耕地（岡山県赤磐郡赤坂町）に居住，居住地には昭和28年より昭和34年までの間肝炎の流行が著明であった．生来健康で著患を知らず，若い時から殆んど連日5，6合程度の飲酒をしていた．昭和35年（43才）誘因なく軽度の全身倦怠感とともに黄疸に気づき，発熱，胃腸症状はなく，当時の主治医によれば肝下縁は肋弓下1横指径，硬度増強を認め，約1か月の医治で黄疸は消褪した．昭和38年胆嚢症状様の疼痛発作あり，当時肝は3横指径触知された．昭和39年9月酒に非常に酔いやすくなり肝庇護療法を受けていたが，肝機能検査成績で増悪が続き，軽度の黄疸，高度の腹水を見るにいたり，昭和39年11月（47才）当科へ入院した．当時の所見は体格中等，骨格正常，精神状態正常，黄疸軽度，腹水高度，肝下縁は明らかにできず，肝機能障害高度で心不全状態にあり，入院第3日に急性循環不全を呈して死亡した．

発端者の同胞第3子は男，鮮魚小売商，生活程度良，中都市（岡山県岡山市門田屋敷）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．既往に著患なく，飲酒歴は時に1，2合程度．昭和37年（50才）全身倦怠，食思不振あり医師により肝障害を指摘され，昭和38年誘因なく軽度の黄疸をきたし，某国立綜合病院へ入院し肝硬変と診断され，約4か月後には黄疸軽度，腹水高度となり肝性昏睡をきたし，肝不全ならびに循環不全に因り昭和39年（52才）死亡．

本例では発端者と兄の飲酒歴は対照的に異なったが発症年令，病型は近似を示した．

家系8．

発端者は男，同胞第2子，住職，生活程度良，小都市（香川県坂出市大屋富町）に居住．居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．17才乾性肋膜炎に罹患，25才心臓が弱いと診断されたことがあり，30才十二指腸潰瘍の疑いと診断された．飲酒歴は時に1合5勺程度．昭和36年（48才）食思不振，上腹部痛あり慢性胃炎として治療を受け，翌年全身倦怠感，食思不振の増強あり肝障害を指摘され，昭和38年当科へ入院．当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸なし，腹水なし，肝下縁は肋弓に一致，脾は1横指径触知，肝機能検査では軽度の障害をしめし，腹腔鏡所見では結節肝，中等度の脾腫，高度の門脈圧亢進像，組織所見では肝硬変乙型であった．入院中は代償状態が続いたが，退院後昭和41年（53才）高度の黄疸と腹水を呈し肝不全，肝性昏睡で死亡した．

発端者の同胞第1子は女，主婦，生活程度普通，小都市（香川県坂出市府中町）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．肝炎既往歴なし，ごく少量の飲酒歴あり，昭和32年（52才）某国立綜合病院で肝硬変と診断され，約1年半後（53才）高度の黄疸，大量の腹水を呈し肝性昏睡で死亡した．

発端者の同胞第1子の第1子（女）と第2子（男）は数年前慢性肝炎に罹患し治療を受けたが現在はともに自覚症状を訴えない。

本例では発端者とその同胞第1子には原因として明瞭なものを既往に認めず，発症年令，病型は近似を示した．

家系9．

発端者は男，同胞第3子，工員，生活程度は普通，小都市（広

島県尾道市栗原町）に居住．22才発疹チフスに罹患，肝炎歴なし，飲酒歴は若い時から常習の大酒家であった．昭和38年（52才）全身倦怠感，食思不振あり，医師に肝腫大を指摘された．昭和40年（54才）右季肋部に発作性の鈍痛をきたすようになり，数か月後痛みは持続性となった．昭和41年当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は肋弓下4横指径，右葉に小児手掌大の不整の隆起部あり，肝シンチグラムでは該部に巨大陰影欠損あり，SGOT 112 U.，SGPT 32 U. で，レ線所見で両肺下野に転移像を認め，これら臨床成績より原発性肝癌と診断した．同年死亡．

発端者の父は飲酒歴は中等量，73才肝癌で死亡，その詳細は調査できなかった．

発端者の第1子は男，小都市（広島県尾道市栗原東）に居住，昭和35年（19才）肝疾患で治療を受けて緩解し，現在は自覚症状を訴えない．

家系10.

発端者は男，同胞第9子，会社員，生活程度は良，山間農耕地（岡山県御津郡加茂川町）に居住，居住地に昭和40年以降肝炎がやや多発の傾向を示した．38才急性虫垂炎手術，42才肝疾患に罹患，昭和17年（48才）胃腸症状とともに黄疸を呈し約2週間で軽快，飲酒歴は時に1合弱．黄疸に罹病した後は体調良好に経過していたが，昭和23年（53才）食思不振あり肝障害を指摘された．その後再び自覚症状の全くない時期が続いていたが，昭和36年（67才）より全身倦怠感，尿色濃厚を訴えて医治を受けており，昭和39年（70才）当科へ入院．当時の所見は体格中等，骨格細長，黄疸，腹水なく，肝下縁肋弓下1.5横指径，硬度増強，肝機能検査では膠質反応中等度障害，血清トランスアミナーゼは高値かつ動揺を示し，軽度の糖尿病合併を認め，腹腔鏡所見では結節肝初期像，脾腫軽度，門脈圧亢進像軽度，組織所見では肝硬変乙型で細胞浸潤はないが小葉改築は未完成の状態であった．ステロイド療法で自覚症状，肝機能検査の好転を見て退院，その後昭和45年（76才）死亡．

発端者の同胞第7子は男，造船技師，生活程度良，大都市（東京都大田区山王）に居住，居住地に肝硬変多発傾向なし．昭和2年（44才）黄疸に罹患，飲酒歴は少量．昭和27年（68才）右季肋部痛を訴え，某国立綜合病院で原発性肝癌と診断され，69才多量の腹水を呈して死亡，糖尿病合併は指摘されなかった．

発端者の父は生活程度良，小都市（岡山県高梁市片原町）に居住，飲酒歴は少量，昭和9年（75才）肝臓部の腫瘤に気づき某個人立診療所で肝癌と診断され，昭和11年（77才）死亡．

本例では発症者は3人とも高年令である点で一致を示した．

家系11.

発端者は男，同胞第2子，会社重役，生活程度は良，農耕地（広島県豊田郡木江町）に居住，20才胃下垂症と診断された．肝炎歴なし，飲酒歴は昼食時も夕食時も1合あまり飲んでいた．昭和34年（51才）頃より胸やけ，上腹部膨満感あり，昭和36年食思不振，胸やけが増強し同年当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は肋弓下1横指径，硬度増強，肝機能検査では正常範囲内，腹腔鏡所見では結節肝初期像，脾腫軽度，門脈圧亢進像軽度，組織所見では肝硬変乙型の初期像でヘモジデロージスが高度であった．この肝ヘモジデロージスは臨床経過などの綜合的な判断から原発性ヘモクロマトージスとは診断されなかった．その後も肝機能は代償を保ち現在にいたっている．糖尿病合併なし．

発端者の父は発端者と同小字地内に居住，飲酒歴なし，昭和7年（66才）肝腫瘤に気づき某個人立診療所で原発性肝癌と診断され，昭和8年死亡，糖尿病の合併あり，皮膚の異常着色などは指摘されなかった．

家系12.

発端者は女，同胞第4子，主婦，生活程度は普通，海岸に近い農耕地（岡山県邑久郡邑久町）に居住，既往に著患なく，飲酒歴なし．昭和35年（48才）全身倦怠感，胃腸症状にひき続いて黄疸を発症し当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水なく，肝下縁は肋弓下2横指径，肝機能検査では中等度の障害を示し，LE細胞陽性，多発性リューマチ様関節炎および糖尿病を合併，組織所見では亜広汎性肝壊死であったが，約7か月後の第2回の組織所見では亜広汎性肝壊死より壊死後性肝硬変への移行が見られた．これらの所見より所謂ルポイド肝炎に属するものと考えられた．昭和43年（56才）肝不全状態で死亡．

発端者の父は肝臓癌と診断されて69才で死亡，また発端者の姉と，母方の叔母は腹水で死亡したがその詳細は調査できなかった．

家系13.

発端者は男，同胞第4子，酒類小売店経営，生活程度良，小都市（広島県福山市宝町）に居住，生来健康で著患なく，25才頃より殆んど毎日日本酒4合乃至5合を飲み，ために通常の食事を摂らないことも多かった．昭和34年（55才）誘因なく腹部膨満感をきたし医師に肝腫と腹水貯溜を指摘され，約1か月間の治療で緩解した．昭和35年当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水を認めず，肝下縁は肋弓下0.5横指径，表面不正軽度，肝機能検査では高度の障害，腹腔鏡所見では斑紋状結節肝，脾腫軽度，門脈圧亢進像なし，組織所見では典型的な壊死後性肝硬変で，過去に炎症をくりかえしたことを推測せしめる所見であった．ステロイド療法をおこない，初回より約4か月後の組織所見では細胞浸潤は減少し間質の巾は狭小となった．昭和39年（60才）高度の黄疸，腹水を呈し，肝不全状態で死亡．

発端者の父は発端者と同小字地内に居住，大正10年（60才）肝硬変で死亡したがその詳細は調査できなかった．

家系14.

発端者は男，同胞第1子，運転手，生活程度は普通，農耕地（島根県邑智郡川本町）に居住．20才頃より毎日5，6合の飲酒歴があった．昭和32年（22才）扁桃摘出術，虫垂切除術をうけたが，その後全身倦怠感，上腹部痛がつづき肝障害を指摘され入院治療を受けている．昭和35年（25才）化膿性骨髄炎で手術を受け，輸血200 mlをうけた．昭和36年より全身倦怠感，上腹部痛が再びおこり通院治療をうけた．この時までの経過で黄疸はなかった．昭和37年（27才）当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水なし，肝下縁は肋弓下3横指径，硬度増強，肝機能検査では軽度の障害を示し，腹腔鏡所見では典型的な斑紋状結節肝で瘢痕をともない，脾腫ごく軽度，門脈圧亢進像ごく軽度，組織所見では壊死後性肝硬変でヘモジデロージスがかなり強かった．血清鉄は198～229γ/dlを示し高値であったが，臨床経過，消化管粘膜生検その他の成績より原発性ヘモクロマトージスではなく肝硬変に続発したものと診断した．退院後も現在まで肝機能はよく代償されている．

発端者の父は農業，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，既往に著患なく，飲酒歴は中等量であった．昭和37年（50才）誘因なく右肩甲部の下方に疼痛をきたすようになり漸次増悪するため約1か月後某国立綜合病院へ入院，入院時の所見で

は黄疸なく，腹水中等量，肝下縁は肋弓下5横指径，表面平滑，硬度増強，圧痛中等度，肝機能検査では中等度障害を示した．その後症状は急速に悪化し，入院約1か月で死亡，臨床的に肝硬変と診断された．

家系15.

発端者は男，同胞第2子，会社員，生活程度は普通，平野農耕地（岡山県和気郡日生町）に居住．既往に著患なく，飲酒歴は月に1回1合程度．昭和36年7月（24才）全身倦怠感，易疲労感，眩暈，動悸を時として覚えるようになり，某院を受診，当時黄疸を認めず膠質反応は中等度の障害を示し肝障害と診断された．昭和37年1月全身倦怠感，頭痛，腹部膨満感の増強があり，数日後黄疸を見て当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格やや繊細，黄疸高度，腹水なし，肝下縁は肋弓下2横指径，表面平滑，硬度増強，肝機能検査では血清ビリルビン19.0mg/dl（直接型17.7），血清蛋白6.8 g/dl（γ26.7%），膠質反応中等度障害，SGOT 234 u.，SGPT 110 u. であり，入院後黄疸遷延し，血清トランスアミナーゼの動揺著明であった．同年5月の腹腔鏡所見では両葉の結節肝初期像，組織所見では亜広汎性肝壊死と間質の細胞浸潤ならびに強い繊維性増殖が見られ，小葉改築の進行を示した．同年6月よりプレドニゾロンを約1か月にわたり総量550 mg投与，このころより耐糖検査で軽度の異常を呈した．同年9月の肝生検では前回に比して細胞浸潤はやや減少したが結合織の増殖がつよく小葉改築の完成へと進展し，ステロイドの効果は不十分と見られた．その後も血清トランスアミナーゼ値はしばしば再燃を示し，昭和38年7月の腹腔鏡所見では両葉の斑紋状結節肝，脾は中等度腫大，門脈圧亢進像中等度，組織所見ではほぼ完成した甲型肝硬変であったが，一部で肝細胞の変性が強く進行性の所見を示すところもあった．その後一時自覚症状の緩解を見ていたが，昭和43年（31才）食道静脈瘤出血で死亡した．

発端者の父は大工，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，9才急性腎炎に罹患，飲酒歴は毎日焼酎2合以上であった．昭和34年3月（46才）全身倦怠感とともに黄疸を発症，胃腸症状はさほどなく，当時の主治医によれば肝下縁は肋弓下2横指径，硬度増強が認められた．同年5月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格やや細長，黄疸中等度，腹水軽度，肝下縁は肋弓下2.5横指径，硬度増強，肝機能検査では血清ビリルビン5.0 mg/dl（直接型3.9），血清蛋白8.8 g/dl，A/G 比0.72，膠質反応は高度の障害を示した．同年6月より約1か月にわたりデキサメサゾン30mgを投与．同年7月の腹腔鏡所見では両葉の結節肝，脾は軽度腫大，門脈圧亢進像軽度で，組織所見では進行性の繊維性増殖と結節性肥大が特徴的な所見として見られ，亜広汎性肝壊死より壊死後性肝硬変への進展過程であった．同年9月の肝生検では小葉改築はさらに進行し炎症所見が減少してほぼ安定化したことを示した．その後自覚症状，検査成績も改善されていたが，昭和36年（48才）交通災害で死亡した．

本例の発端者と父は職業，飲酒歴，発症年令に差異があるが，発症後の経時的な組織所見の推移が類似し，ともにステロイド剤などの治療に抵抗して速やかに肝硬変を完成した．

発端者の同胞第1子は男，会社員，生活程度は普通，発端者と同小字地内に居住，既往に著患なく，飲酒歴は毎日2合程度．昭和42年8月（31才）自覚症状はとくになかったが健康診断のつもりで肝機能検査をうけたところ血清トランスアミナーゼが50 u. 程度で正常より高いといわれた．翌年2月全身倦怠感，食思不振，吐気，右季肋部の不快感などの自覚症状があり，SGOT，SGPT はともに100 u. 以上であった．治療をうけるとともにその後血清トランスアミナーゼ値を定期的に検査していたが経過は良好であった．昭和43年9月盲生検をうけ組織所見から慢性肝炎と診断され，その後とくに自覚症状なく通常の生活をおくっていたが，昭和44年1月肝機能検査で悪化を告げられた．これまでの経過で黄疸を見なかった．昭和44年5月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格やや繊細，黄疸，腹水なし，肝下縁は肋弓下2横指径，表面平滑，硬度増強，脾濁音界やや拡大，肝機能検査では血清蛋白8.4 g/dl（γ29%），膠質反応軽度障害，SGOT 209 u.，SGPT 208 u.，腹腔鏡所見では大白色肝Ⅲ度，組織所見では浸潤細胞の遊出を主とする浸出性炎症像と膠原化した繊維性増殖性炎症像（瘢痕形成）を示すグ鞘が共存し慢性肝炎活動型（CH ⅡAe）[55]と診断した．同年6月よりプレドニゾロンの断続投与を開始，昭和45年3月盲生検，その組織所見ではグ鞘の細胞浸潤，piecemeal necrosis はステロイド剤によく反応して消褪し，グ鞘瘢痕型への移行過程を示したが，肝細胞の脂肪変性は著名であった．その後パラメサゾン，p-carboxyphenyl glycylaminoacetonitril（H−100），azothioprine の投与を行い現在に至っているが，SGPT は50〜100 u. の範囲である．これまでの経過ではさきの2人と異なりステロイド剤などの効果がみられた．

発端者の同胞第3子は女，主婦，生活程度は普通，小都市（兵庫県赤穂市福浦）に居住．飲酒歴なし，昭和35年（21才）全身倦怠感あり肝腫大を指摘された．昭和44年9月子宮頸部びらんで服薬，抗生剤か否かは不明．昭和45年2月（30才）全身倦怠感，食思不振，微熱，右季肋部不快感あり，黄疸なく，肝機能検査では SGOT 138 u.，SGPT 92u. であった．治療をうけるも自覚症状が遷延し，同年5月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なし，肝下縁は肋弓直下，硬度やや増強，脾濁音界は軽度拡大，肝機能検査では血清ビリルビン0.71mg/dl（直接型0.25），血清蛋白7.4 g/dl（γ 20.5%）．膠質反応軽度障害，SGOT 55 u.，SGPT 24 u.，腹腔鏡所見では大白色肝Ⅲ度，組織所見では浸出性炎症像と増殖性炎症像を示すグ鞘が共存し，慢性肝炎活動型（CH Ⅱ Ae）と診断，耐糖検査では軽度の異常を示した．

発端者の同胞第4子（女）は自覚症状なく，昭和45年当科で肝機能検査を行った結果でも異常を認めなかった．

発端者の母は，飲酒歴なく，昭和41年十二指腸潰瘍の手術をうけた後肝障害をきたし某公立病院で治療をうけたが，現在自覚症状なく肝機能検査でも異常がない．

発端者の母の同胞第9子は男，飲酒歴は少量，昭和42年肝障害で治療をうけたが現在は健康である．

この家系内に肝硬変2例，慢性肝炎活動型2例を認めたが，アルコール性肝障害が考慮できるのは父のみであり，ウイルス性肝炎の関与については発症暦年の一致がなく同胞第3子は居住地が異なる．祖父に糖尿病があり，その発現は発端者と同胞第3子に見られたが，発端者におけるものはステロイド療法などを原因とするものであった．

昭和45年にオーストラリヤ抗原を検索したが，その成績では発端者の母は陰性，同胞第1子（男，慢性肝炎活動型）と同胞第3子（女，慢性肝炎活動型）は陽性，発症を見ていない同胞第4子（女）は陰性，同胞第1子の子2人（男，女）は陰性，同胞第2子の子2人のうち第1子（女）は陽性，第2子（男）は陰性であった．

家系16.

発端者は男，同胞第7子，農業，生活程度は良，農耕地（広島県豊田郡瀬戸田町）に居住，居住地に昭和30年ごろより肝炎，肝硬変の散発例がやや多い傾向であった．昭和13年（17才）腸チフスに罹患，肝炎の既往歴なし，飲酒歴は18才よりほぼ毎日

2合程度．昭和39年（43才）全身倦怠感，食思不振，腹部膨満感，廻盲部鈍痛，耐酒性の減弱あり，黄疸なく，肝腫を指摘され治療をうけた．同年当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は肋弓下1.5横指径，肝機能検査では軽度の障害，腹腔鏡所見では結節肝初期像，組織所見では慢性肝炎活動型より前肝硬変期への移行を示した．その後とくに肝機能の増悪を見ることなく経過している．

発端者の父は左官職，生活程度は普通，発端者と同一小字地内に居住，飲酒歴は晩酌毎日2合，昭和25年（62才）某個人立診療所において肝硬変と診断され，同年黄疸と高度の腹水を呈して死亡．

発端者の母は父と同地に居住，飲酒歴なし，昭和10年(48才)軽度の黄疸，多量の腹水を呈し某個人立診療所において肝硬変と診断され，同年肝性昏睡で死亡．

発端者の父方のおばは発端者と同郡内に居住，68才某個人立診療所において肝硬変と診断されて死亡．

発端者には9人の同胞があり，そのうち5人は幼児期に死亡したが肝疾患を告げられたものはなく，成人に達した同胞にも肝疾患はない．

家系17.

発端者は男，同胞第3子，教員，生活程度は普通,小都市(兵庫県赤穂市）に居住，少年期腸チフスに罹患,その後著患なく，飲酒歴は20才ごろより毎日1合程度．昭和40年（55才）感冒様の症状が遷延した後多量の黒色便あり，高度の貧血をきたし，新鮮血および保存血を大量に輸血した．下血の原因は胃潰瘍に帰せられ胃切除術を受けたが，執刀医の所見に依れば潰瘍は大出血の原因として考え得るものでなく，肝硬変と腹水が認められた．術後全身倦怠感が続き微熱が時々見られ，術後11か月で黄疸を見，昭和41年当科へ入院．当時の所見は，体格中等，骨格発達良好，黄疸軽度，腹水なし，腹壁静脈怒張あり，肝下縁は肋弓下1横指径，表面粗大顆粒状，脾腫肋弓下2横指径，肝機能検査では中等度の障害を示し，SGOT 224 u.，SGPT 73 u.，肝シンチグラムでは両葉の境界部に不分明な陰影欠損を認めた．入院約4か月後循環不全で死亡．剖検では肝硬変をともなう原発性肝癌で肝右葉の左葉縁に直径8cmの腫瘤があった．

発端者の父は農業，生活程度は普通，山間農耕地（兵庫県赤穂郡上郡町）に居住，居住地に肝炎の流行なし．飲酒歴少量，昭和16年（62才）中等度の黄疸，多量の腹水を呈し某公立診療所において肝硬変と診断されて死亡．

発端者の母は父と同地に居住，飲酒歴なし，昭和29年(70才)軽度の黄疸，多量の腹水を呈し某公立診療所において肝硬変と診断されて死亡．

発端者の母方のおじ（同胞第5子）は農業,生活程度は普通，発端者の父と同一町内に居住，飲酒歴少量，昭和28年（65才）黄疸を発症，約半年後多量の腹水を呈して死亡，某公立診療所において肝硬変と診断された．

発端者の父の同胞は4人で，そのうち同一町内に居住したものは1人（同胞第1子）であり86才老衰で死亡した．発端者の母の同胞は4人で,そのうち同一町内に居住したものは1人(同胞第5子）であり上述のように65才肝硬変で死亡した．家人および該当地の医療機関への調査の結果でも発端者の父母の居住地に当時肝炎や肝硬変の発生の増加は認めなかった．発端者の両親の生家は距離的にも近く本家，分家の間柄であるが，濃厚な血縁ではない．

家系18.

発端者は男，同胞第5子，会社役員，生活程度は良，平野農耕地（岡山県和気郡備前町）に居住．23才肋膜炎に罹患，24才虫垂切除術を受け，飲酒歴なし，昭和30年（42才）胃腸症状とともに黄疸をきたし約4か月の入院で軽快退院したが，その後も肝機能検査が完全に正常値になることはなく，昭和40年には糖尿病を併発した．昭和41年（53才）当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なし,肝下縁は肋弓下1.5横指径，肝機能検査では中等度の障害，腹腔鏡所見では結節肝，門脈圧亢進像軽度で，肝硬変と診断した．

発端者の同胞第1子は女，主婦，生活程度は普通,中都市(神戸市）に居住，昭和42年（62才）喘息症状で死亡したが，既往に2回の黄疸歴があった．

発端者の同胞第2子は男，公務員，生活程度は普通，中都市（岡山県岡山市当新田）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．飲酒歴はなく，昭和43年（64才）某公立総合病院において肝機能検査の結果肝障害を指摘され治療により軽快した．

発端者の父は発端者と同地に居住，飲酒歴なし，40才ごろより肝疾患を指摘され，昭和19年ごろより多量の腹水貯溜をきたし肝硬変と診断され，昭和20年（70才）死亡．

発端者の母は発端者の同胞第2子と同地に居住,昭和8年(52才）夏より腹痛を訴えてはセイロ丸を常用していたが，翌年1月肝臓部の腫瘤に気づき，某国立綜合病院で臨床的に原発性肝癌と診断され，同年（53才）死亡．

家系19.

発端者は男，同胞第1子，農業，生活程度は良，農耕地（香川県小豆郡池田町）に居住．飲酒歴ごく少量，昭和33年(48才)肺結核で入院,胸部形成手術をうけその際大量の輸血をうけた．その2か月後黄疸を見て血清肝炎を発症し，約5か月間の治療で軽快，その後は空腹時痛，むねやけなどの症状が続いていたが，昭和39年（54才）より胃腸症状が増悪し，昭和41年全身倦怠感，腹部膨隆を訴えて当科へ入院，当時の所見は体格小，骨格正常，黄疸軽度，腹壁静脈怒張あり，腹水中等度，肝機能検査では中等度の障害を示し臨床的に肝硬変と診断した．退院後消化管出血で死亡．

同胞第2子は男，銀行役員，生活程度は良，農耕地（香川県小豆郡内海町）に居住，飲酒歴は少量，37才糖尿病，昭和43年（48才）全身倦怠感とともに黄疸を発症，某個人立診療所において肝硬変と診断された．

発端者の母は発端者と同一小字地内に居住，既往に肝炎歴なし，飲酒歴なし，極めて淡白な食事を好みそのため栄養状態は良くなかった．昭和30年（61才）よりリユーマチ様関節炎のためステロイド剤を自分で適宜服用していた．昭和41年2月（72才）腹部膨満感を訴え,同年5月黄疸軽度，腹水中等度となり，肝臓部の自発鈍痛あり某公立病院へ入院，当時の所見は肝下縁は肋弓下2横指径，表面不正，硬度増強，圧痛あり,脾腫認めず，肝機能検査では高度障害を示し，SGOT 1040 u.，SGPT 850 u.，血清アルカリホスファターゼ12.0 B.U. で,臨床的に肝硬変（原発性肝癌合併の疑）と診断され，その後すみやかな経過をとって肝性昏睡で死亡，主治医はその経過が急速，激症であったことに興味と疑問を持たれた由である．

家系20.

発端者は男，同胞第1子，会社員，生活程度は普通，小都市（岡山県倉敷市連島町）に居住．飲酒歴は隔日に2,3合程度.昭和37年（28才）肺結核で入院中に食思不振，吐気あり肝障害として治療をうけた．当時黄疸，発熱なく，化学療法の薬剤名は不詳．肝結核は約1年の入院で好転したが，その後もひきつづき慢性肝炎として治療をうけていた．昭和41年（31才）当科へ

入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝は肋弓内，脾濁音界拡大あり，肝機能検査では軽度の障害，耐糖試験では軽度の異常を認め，腹腔鏡所見では斑紋状結節肝，脾腫軽度，組織所見では肝硬変乙'型より甲'型への移行を示し，未完成の像であった．その約6か月後の組織所見では乙'型で安定化を示し，その後良好な経過で現在に至っている．

発端者の母は主婦，生活程度は普通，中都市（神戸市兵庫区湊山町）に居住，飲酒歴なし，昭和33年2月（58才）全身倦怠感，胃腸症状を訴え肝障害を指摘され，同年9月肝臓部の腫瘤，多量の腹水を呈し某公立病院において臨床的に肝臓癌（肝硬変合併の疑）と診断され，同年死亡した．

家系21.

発端者は男，同胞第5子，公務員，生活程度は普通，小都市（徳島県徳島市中昭和町）に居住，飲酒歴はごく少量．昭和29年（34才）肺結核で入院治療をうけ，入院中の昭和31年2月誘因なく黄疸をきたし，発熱はなく軽度の胃腸症状をともない，急性肝炎として治療をうけ約2週間で軽快した．同年6月右上葉切除術をうけその際保存血約200 ml を輸血し，その約1か月後再び黄疸を見て血清肝炎として治療，同年12月退院したが当時なお軽度の肝機能障害をのこしていた．その後自覚症状なく経過し，昭和36年1月（41才）より全身倦怠感，食思不振，腹部膨満感を訴え，同年8月腹水貯溜を指摘され，同年9月当科へ入院．当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸なし，腹水中等量，肝下縁は肋弓下1横指径，肝機能検査では中等度の障害，耐糖試験では軽度の異常を認め，腹腔鏡所見では結節肝（右葉），斑紋状結節肝（左葉），脾腫軽度，門脈圧亢進像高度であり，組織所見では壊死後性肝硬変であった．昭和37年7月脾摘出術をおこない，昭和41年（46才）高度の腹水，肝性昏睡を呈して死亡した．

発端者の同胞第4子は男，小売店主，生活程度は良，小都市（香川県高松市円座町）に居住，出来健康で既往に著患なく，飲酒歴はごく少量．昭和24年（42才）黄疸と多量の腹水を呈し某公立綜合病院において臨床的に肝硬変と診断され，肝性昏睡で死亡．

発端者の同胞第6子は男，会社員，生活程度は普通，小都市（徳島県徳島市庄町）に居住，南方へ従軍したが著患なく，飲酒歴は少量．昭和28年10月（30才）食思不振，腹部膨満感を訴え，肝腫と肝機能障害を指摘されたが，病状は極めて速やかに進展し中等度の黄疸と多量の腹水を呈し某国立綜合病院で臨床的に肝硬変と診断され，同年12月肝性昏睡で死亡した．

発端者の同胞第2子は男，酒造業経営，生活程度は良，小都市（香川県高松市円座町）に居住，既往に著患なく，飲酒歴は若い時から毎日2合乃至1升の大酒家であった．昭和37年（55才）全身倦怠感と胃腸症状あり，某国立綜合病院において肝機能検査などより慢性肝炎と診断されて約2年間入院，その後自宅療養しているが肝硬変への進展が強く疑われる状態である．

発端者の母は主婦，生活程度は普通，小都市（徳島県徳島市不動本町）に居住，既往に著患なく，飲酒歴ごく少量であった．昭和34年12月(76才)全身倦怠感，食思不振を訴え肝障害を指摘されて約1か月の入院治療をうけ軽快したが，昭和35年4月(77才）黄疸を見て某公立綜合病院において肝硬変と診断され，病状は急速に悪化して約1か月後高度の腹水を呈して死亡した．

本例では母親に発症があって，同胞に高率の発症があり，発症者では既往歴の差異に拘らず病像，経過が近似した．発端者の同胞第1子（男）と同胞第3子（女）は健康であり，同胞第1子は発端者の母と同地に居住，飲酒歴は中等量であった．

家系22.

発端者は女，同胞第3子，主婦，生活程度は普通，平野農耕地（岡山県邑久郡西大寺）に居住，居住地に肝炎の流行なし．1度の流産のほか既往に著患なく，飲酒歴なし，昭和40年10月（30才）全身倦怠感，吐き気，腰痛などが漸次増強し，同年12月黄疸発症，この間発熱，腹痛なし．同月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸高度で緑色調を帯び，肝下縁は肋弓下0.5横指径，硬度正，圧痛なし，肝機能検査では血清ビリルビン20.5 mg/dl（直接型14.8）膠質反応中等度障害，SGOT 330 u.，SGPT 295 u. であった．入院第3週より急速に所見の改善を見，昭和41年1月の腹腔鏡所見では大赤色肝，脾正常，門脈圧亢進像なく，組織所見では肝細胞の壊死と再生が局所性に散在，星細胞の腫大と増殖が中等度にみられ，グ鞘の細胞浸潤高度でウィルス性急性肝炎と診断[55]したが，グ鞘の結合織の線維性増殖と膠原化が強く細胆管潤管部の増殖が中等度に見られるのが特徴的で細胆管炎型慢性肝炎への移行と見られた．その後自覚症状安定せず，SGPT の動揺つづき入院第8週よりプレドニゾロン間歇投与を開始，昭和41年4月の肝組織所見（第2回）では前回に比し細胆管増殖と境界板破壊は改善されたが中等度の piecemeal necrosis と軽度の肝細胞再生像があり，壊死部の器質化が見られステロイド剤の効果が不十分であると思われた．5月退院，ステロイド剤間歇投与はその後も続けていたが6月より全身倦怠感，食思不振，頭痛などをきたし SGOT 250 u.，SGPT 220 u. と再燃を示した．7月ステロイド剤中止，8月再び黄疸を発症し再入院，当時肝，脾は触れず，腹水認めず，肝機能検査では SGOT 250 u.，SGPT 345 u.，血清蛋白6.2 g/dl（γ 30.0%），膠質反応中等度障害を示し，再びステロイド剤間歇投与を開始，黄疸は入院後4週で消退したが SGPT 値は改善を見ず強い動揺を繰返し，同年10月よりステロイド剤に加え6-mercaptopurine を併用，翌昭和42年2月には SGPT 100 u. 程度に改善を見，上記の薬物療法を azothioprine に変更，6月からは p-carboxyphenyl glycylaminoacetonitril（H-100）をこれに併用投与，そのころより SGPT 50 u. に好転したが膠質反応は中等度の障害を残していた．昭和42年9月の肝組織検査（第3回）では肝細胞壊死中等度，変性中等度，再生像中等度，静脈洞細胞浸潤中等度，間質部ではリンパ球，プラマス細胞の浸潤軽度，境界板破壊高度，膠原繊維，弾力繊維の増殖中等度で瘢痕形成と偽小葉形成を示し，亜広汎性肝壊死より肝硬変甲型への過程を呈しているものと診断したが，細胆管潤管部の増殖が強く線管様であるのが第1回の所見と符合し特徴的であった．この所見は秋葉[1]が家族性肝硬変の病理学的特徴として提唱した Cirrhosis hepatis cholangioplastica anularis との類似として考えるより，慢性肝炎の一型[56),57)]としてよいものと診断した．この症例では大赤色肝の時期より組織所見を経時的に観察し得たが，十分な治療に拘らずその効果すくなく肝硬変へと移行した．

発端者の同胞第2子は男，生活程度は普通，小都市（岐阜県岐阜市）に居住，居住地に肝炎の流行なし．18才頃より毎日5合乃至1升の飲酒歴あり，ために通常の食事を摂らぬことも多かった．昭和39年（32才）12月中旬感冒様症状にひき続いて黄疸を発症，ついで急速に腹水貯溜をきたし翌年1月死亡．某個人立診療所において肝硬変と診断された．

同胞第1子は男，労務者（兼業農家），生活程度は普通，山間農耕地（岡山県阿哲郡哲西町）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．小児期にジフテリヤ，急性肺炎に罹患，その後は著患なく，飲酒歴はごく少量，昭和38年（34才）全身倦怠感，易疲労性に気づいたが食思良好であって労働にも従事し

ていた．昭和41年(36才)上記の症状がなお続くため当科を受診し入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，顔色浅黒く，黄疸なく，肝下縁は肋弓下2横指径，硬度軽度に増強，辺縁やや鈍，圧痛高度，脾濁音界正常，肝機能検査では異常殆んどなく，腹腔鏡所見では大白色肝Ⅰ度，脾正常，門脈圧亢進像なく，組織所見ではグ鞘癒痕型の慢性肝炎（CHⅡB）[55]で肝ヘモジデロージスは認めなかった．

発端者の母は農業，生活程度は普通，発端者の長兄と同地に居住，飲酒歴なし，肝炎歴なし，昭和27年（51才）全身倦怠感，食思不振あり，昭和30年（54才）黄疸を発症，当時診療にあたった医師によれば肝はやや腫大，硬度増強なくむしろ柔らかい感じで表面は平滑，皮膚は全般にすすけた黒色を呈していた．その後多量の腹水を呈し，吐血あり，某個人立診療所において臨床的に肝硬変症と診断され黄疸発症後約1年の経過で肝性昏睡で死亡．この患者は黄疸発症の数か月前に，のちに砒素混入の判明した市販粉乳を栄養補給の目的で摂っており，また自分および当時少年期であった発端者・同胞らの衣服，身体に殺虫剤（DDTかBHC）を多量に散布する習慣であった．母方祖父は45才肝臓病で死亡したがその詳細は調査できなかった．

発端者は急性肝炎と考えられる発症の8年前（昭和32年）に妊娠3か月の時約半日の汽車旅行後流産し，その後肝炎の発症にさきだつ昭和33年，昭和34年，昭和38年にそれぞれ女児を満期安産で分娩したが，昭和45年，発端者とその3人の娘のオーストラリヤ抗原価を測定したところ，全例陽性（128 u. 以上）であった．3人の娘はこれまで極めて健康でこの成績以外に異常所見はなかった．

家系23.

発端者は男，同胞第2子，商業，生活程度は良，小都市（香川県高松市鶴屋町）に居住，既往に著患なく，飲酒歴はごく少量であったが，昭和33年5月より9月まではビール小瓶1本を毎日飲んだ．昭和34年春（44才）便所にたった時に四肢の自由がきかなくなり意識の混濁をきたし，脳梗塞発作と診断され半日位で意識は回復した．その2か月後再び同様の発作がありこの時は尿失禁も伴い，同年12月にはさらに2，3回同様の発作があった．翌年1月某綜合病院へ入院，はじめ広節裂頭条虫症として駆虫をうけ，同年4月肝障害を指摘されこれまでの昏睡発作は肝性のものであろうと告げられたが，入院中は発作を見ず同年5月退院し，その後肝庇護療法を続けていた．昭和36年1月より再び昏睡発作がおきる様になり，春までに3回の発作があり，発作の持続はほぼ1日間で寒い時や疲労時におこりやすかつた．昭和36年4月（47才）当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格発達良好，精神状態は昏睡状，上肢に軽度のはばたき震顫あり，黄疸軽度，腹水軽度，腹壁静脈怒張なし，肝下縁は肋弓下0.5横指経，硬度増強，脾腫は肋弓下1横指経で硬度増強，肝機能検査では高度の障害を示した．約2か月で緩解をみて，腹腔鏡所見では萎縮性肝硬変，脾腫中等度，門脈圧亢進像高度であった．昭和39年（49才）死亡．

発端者の同胞第1子は女，主婦，生活程度は普通，農耕地（香川県大川郡津田町）に居住，飲酒歴なし，昭和32年某公立病院で肝硬変と診断され，昭和34年（48才）多量の腹水を呈して死亡した．

発端者の母は主婦，生活程度は普通，発端者の同胞第1子と同一小字地内に居住，飲酒歴なし，大正14年（37才）某公立綜合病院で肝硬変と診断され多量の腹水を呈して死亡．

本例では発症した3人の既往歴には明瞭な外因を認めず，発端者と同胞の死亡年令は近似し，母は若年死亡であつた．

家系24.

発端者は女，同胞第4子，主婦，生活程度は良，小都市（広島県福山市鞆町）に居住，居住地には昭和43年以降肝硬変の散発例がやや多い傾向であつた．昭和29年（32才）子宮外妊娠で手術をうけたが輸血はうけず，飲酒歴なし．昭和35年5月（38才）より悪心，嘔吐，胸部および背部の不快感を訴えるようになり，同年7月上腹部の疝痛発作があり胆嚢症と告げられていたが，同年9月上腹部の腫瘤に自ら気づき，10月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は臍高に一致，肝腫のほぼ中央に表面不正，板状硬，圧痛中等度の腫瘤を認めた．入院約1か月半後急にショック状態を呈して死亡．剖検では肝細胞癌で肝硬変を伴わず，癌性変化は左葉につよく，広がりは小児頭大，右葉は正常部が多かった．

発端者の母は発端者と同じ町内に居住，黄疸，腹水を呈して死亡，肝硬変と診断されたがその余の詳細は調査できなかった．

本例では発端者は若年女性の肝硬変を伴わない原発性肝癌で，その母に肝硬変を認めた．

家系25.

発端者は男，同胞第1子，公社職員，生活程度は普通，小都市（岡山県笠岡市有田）に居住，昭和32年（39才）急性虫垂炎手術，ついで右そけい部ヘルニヤ手術をうけ，昭和35年外傷性肋膜炎に罹患，輸血歴なし，飲酒歴は年に数回，1合程度．昭和38年（45才）誘因なく腹部膨満感をきたして肝障害と腹水を指摘され，同年当科へ入院．当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なし，肝下縁は肋弓内，肝機能検査では中等度の障害，腹腔鏡所見では斑紋状結節肝より萎縮性肝硬変への移行を示し，脾は中等度に腫大，門脈圧亢進像軽度，組織所見では高度の小葉改築を呈する所謂レンネック型肝硬変であった．約1年後，黄疸と大量の腹水を呈して肝性昏睡で死亡．

発端者の同胞第2子は女，主婦，生活程度は普通，小都市（岡山県笠岡市大島）に居住，飲酒歴なし，昭和37年（40才）肝臓部の腫瘤，黄疸，腹水を呈し某国立綜合病院にて臨床的に肝硬変に合併した原発性肝癌と診断され，同年大量の吐血により死亡．

発端者の母は農業，生活程度は普通，発端者と同一市内に居住，飲酒歴なし，昭和36年（64才）黄疸と多量の腹水を呈し某個人立診療所において肝硬変と診断され，同年死亡した．

発端者の母方の祖父は発端者と同一市内に居住，昭和17年（70才）黄疸と腹水を呈して死亡，某個人立診療所において肝硬変と診断された．

本例は3代継続発症をみ，発端者はレンネック型肝硬変，その妹は肝硬変肝癌であった．

家系26.

発端者は男，同胞第2子，団体役員（兼業農家），生活程度は普通，農耕地（岡山県真庭郡川上村）に居住，生来健康で，飲酒歴は若い時から毎日3合以上の大酒家であった．昭和35年（41才）急性虫垂炎手術をうけたが，その翌年より全身倦怠感，食思不振が漸次に増強し，肝障害を指摘され，同年盲腸検をうけて肝硬変の初期と診断された．昭和39年（45才）かなり急速に食思不振，上腹部膨満感が増悪し，同年当科へ入院，当時の所見は体格やや大，骨格発達良好，黄疸中等度，腹水軽度，腹壁静脈怒張軽度，肝下縁は肋弓下2.5横指径，表面平滑，硬度増強，辺縁鈍，圧痛軽度，脾腫肋弓下3横指径，肝機能検査では高度の障害を示し，臨床的に肝硬変と診断した．入院2週間後食道静脈瘤出血で死亡．

発端者の同胞第3子は女，農業，発端者と同村内に居住，飲酒歴なし，30才代に某個人立診療所において肝硬変の疑と告げられたが，その詳細は調査できなかった．

発端者の母は農業，生活程度は普通，発端者と同地に居住，飲酒歴なし，昭和18年（50才）肝臓疾患を指摘され，その2年後黄疸と腹水を呈し某公立綜合病院において肝硬変と診断され，同年死亡した．

発端者の母系の祖母は農耕地（岡山県真庭郡八束村）に居住，71才黄疸と腹水を呈して死亡したが，その余の詳細は調査できなかった．

家系27

発端者は男，同胞第1子，公務員，生活程度は普通，小都市（岡山県高梁市松山）に居住，既往歴では幼年期に鼻炎，副鼻腔炎でしばしば治療，飲酒歴は毎日約3合であつた．昭和31年（45才）全身倦怠感，食思不振をきたし，黄疸，発熱はなく，肝障害と告げられ治療をうけた．昭和37年（51才）全身倦怠感が続き，同年当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は肋弓下3横指径，表面平滑，硬度軽度増強，辺縁鈍，圧痛軽度，脾濁音界の拡大あり，肝機能検査では中等度の障害，耐糖試験では軽度の異常を示し，腹腔鏡所見では両葉の結節肝，門脈圧亢進像軽度，組織所見では壊死後性肝硬変であつて間質性の細胞浸潤が再生結節などに高度に見られた．その後病状緩解し現在にいたつている．

発端者の母は発端者と同地に居住，飲酒歴はごく少量，昭和29年（65才）某個人立診療所において肝硬変と診断され黄疸と腹水を呈して死亡した．

発端者の母系の祖母は肝疾患を告げられ腹水で死亡したがその詳細は調査できなかつた．

発端者の同胞第2子は男，会社員，生活程度は普通，農耕地（岡山県吉備郡昭和町）に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．飲酒歴は中等量．昭和45年（54才）某国立綜合病院にて肺繊維症および肝障害の合併と診断され，同年死亡．

発端者の同胞第3子は男，会社員，生活程度は普通，同胞第2子と同一町内に居住，居住地に肝炎，肝硬変の多発傾向なし．飲酒歴は毎日3合程度．昭和34年（41才）全身倦怠感，胃腸症状をきたし，黄疸，発熱なく，急性肝炎の疑として治療をうけ好転した．その後自覚症状なく経過していたが，昭和39年（47才）食思不振，悪心，嘔吐，腹部膨満感あり某個人立診療所へ入院，当時の所見は黄疸軽度，肝下縁は肋弓下2横指径，表面平滑，硬度正常，圧痛軽度で，肝機能検査では中等度の障害を示し，急性肝炎と診断されて約1年間の経過で軽快した．その後通常の日常生活をおくつていたが時として全身倦怠，易疲労感あり，昭和45年（53才）当科外来を受診，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は肋弓下1横指径，表面平滑，硬度やや増強，圧痛軽度，脾は濁音界拡大なく，肝機能検査では軽度の障害を認め，慢性肝炎と診断した．

家系28.

発端者は男，同胞第4子，医師，生活程度は良，中都市（鳥取県鳥取市富安）に居住，居住地に肝炎の流行なし．既往歴では6才腸チフスに罹患，小学校高学年時黄疸に罹患，飲酒歴は20才頃より毎日5合程度の大酒家で，そのため通常の食餌を摂らないこともしばしばであつた．昭和38年10月（37才）より尿色濃厚，顔面黄疸様となり，下肢に浮腫をきたし，るいそうも加わつたが多忙のため放置していた．翌年5月肝機能検査で中等度の障害を示し，慢性肝炎乃至肝硬変の疑と診断され入院治療をうけ，同年7月当科へ転院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸軽度，腹水なく，腹壁静脈怒張なし，肝下縁は肋弓内1横指径に位置し，硬度増強，辺縁鈍，圧痛なし，脾は濁音界の拡大あり，肝機能検査では血清ビリルビン4.0mg/dl（直接型1.7），血清蛋白5.6g/dl（A/G比0.44），膠質反応は中等度の障害を示し，臨床的に肝硬変と診断，また糖尿病合併を認めた．退院後昭和40年（39才）突然急速な経過で肝性昏睡をきたして死亡．

発端者の母系の祖母は主婦，生活程度は普通，中都市（広島県呉市吉浦東本町）に居住，飲酒歴なし，大正12年（44才）某公立病院で肝癌と診断されて同年死亡，その詳細は調査できなかった．

発端者の両親に肝疾患歴なく，ともに健在である．

家系29.

発端者は男，同胞第1子，学生，生活程度は良，小都市（広島県尾道市土光町）に居住．既往に著患なく，飲酒歴なし．昭和36年4月（21才）感冒様症状とともに黄疸をきたし，急性肝炎と診断されて約4か月間の治療で軽快した．昭和37年1月全身倦怠感，食思不振あり，肝機能検査で中等度の障害を指摘され，約6か月間の入院治療で軽快した．昭和38年3月再び前回と同様の症状をきたし慢性肝炎と診断され，約5か月間の入院治療をうけた．同年9月当科へ入院，当時の所見は体格中等，骨格正常，黄疸，腹水なく，肝下縁は肋弓下1横指径，硬度増強，肝機能検査では中等度の障害を示し，腹腔鏡所見では結節肝初期像，脾腫軽度，門脈圧亢進像軽度であった．その後ステロイド療法をおこない，昭和39年9月の腹腔鏡所見では軽度の結節肝を呈し，組織所見ではグ腎炎型の慢性肝炎活動型（CH II Ae）であり，ステロイド剤の効果は不十分と見られた．昭和41年7月（26才）の腹腔鏡所見では結節肝を呈し，組織所見では壊死後性肝硬変であった．その後肝機能は十分に代償された状態で現在にいたっている．本患者は極めて懸切な治療を受けてきたに拘らず，急性肝炎から慢性肝炎を経て壊死後性肝硬変へと進展したことを特徴とした．

発端者の母系の祖母は小都市（広島県尾道市久保町）に居住，生来健康で著患なく，飲酒歴もないが，当時の社会事情から栄養状態は必ずしも良くなかった．昭和23年（74才）自ら上腹部の腫瘤に気づき某公立病院で臨床的に原発性肝癌と告げられ，その翌年死亡した．

発端者の両親には肝疾患歴なく，ともに健康である．

Ⅳ 考　　察

成人期の肝癌・肝硬変の発症機序には外因とともに個体の素因が関連すると考えられる．外因としては栄養障害，アルコールの飲用，肝炎ウイルスの侵襲が重要な因子として考えられており，素因としては糖尿病が関連素質としてあげられているが，著者はこれとは別に肝癌・肝硬変を発症し易い，あるいはし難い素質の存在を想定したい．

実験動物においては　肝硬変の発症に遺伝的な素質が重要な役割を演ずることがすでに示されており，コリン欠乏食による肝硬変の発症頻度が Wister ラットの系統によって異なること，[30] Sprague—Dawley ラットではある系の継代飼育により，肝硬変を発症しやすい形質を与える遺伝子をホモの状態でもっと考えられる系統が分離されたこと[31]が報告されている．ヒトではウィルソン氏病，原発性ヘモクロマトージスなどの遺伝的な代謝異常に伴う肝硬変について数多くの研究があるが，他面，通常の門脈性または壊死後性肝硬変においても毛髪の性状，紅彩や皮膚の色，骨格の特徴[32),33),34)]　血液型，[35),36),37)]　色盲[38)]などの遺伝的な形質と発症頻度との相関が報告されており，その家族性発症の報告も近年増加の傾向にある．また外因との関連では，高度のアルコール飲用者での肝硬変の発症頻度がなお８％にとどまり，[39),40)] そこに個体の素質が想定されること，[41)]急性肝炎の罹患頻度が血液型と相関すること[42)]が報告されている．さらに近年，乳児肝硬変，[43)]若年性肝硬変，[44)]活動性慢性肝炎[45)]では自己免疫疾患としての性格が重視されているが，この自己免疫性にも遺伝的背景が考慮されている．[46)]

これらの報告は肝硬変に遺伝的な素質が関与することを示唆している．しかし，成人期の肝癌・肝硬変では，その発症に関係する遺伝子は浸透度が低く，表現度も一様でないと想像され，一方では飲酒や肝炎などの影響が大きく，さらに気象，土壌，職業，食生活などの関与も考慮[47)-53)]されなければならない．したがってその家族性発症から遺伝的な意義を見いだすためには種々の視点からの検討が必要であろう．

著者がこの研究をすすめるにいたった端緒は自験例で観察された多くの示唆的なことがらであった．たとえば，家系22．の発端者は組織所見から急性ウイルス性肝炎と診断された時期より観察されたが，十分な治療にかかわらず病勢は進展を続けて肝硬変に至り，その家族歴では弟は若年で肝硬変を発症し，しかも急速な経過で死亡，兄は腹腔鏡と肝生検で慢性肝炎を確認，母は肝硬変で死亡している．同様な症例を総括すると成績で示したように，発端者において慢性肝炎活動型や亜広汎性肝壊死から肝硬変の完成へと至る過程が通常の例から予想される速さよりも異常に速やかであったものや，抗炎剤や免疫抑制剤の効果が期待された程に得られなかったものを５例，家系内発症者において激症型で発症より急速な経過をとって死亡したものを３例，また家族性発症者で生活歴，既往歴が異なるにも拘らず，臨床病型あるいは経時的な病理組織所見の推移が類似したものを５家系認めたが，これらの症例を理解するうえには，著者はその機序に個体の素質が重要な要因として働いたことを認めねばならないと考える．

肝癌・肝硬変患者の血縁歴に肝癌・肝硬変をみる頻度を調査したところ29/281（家系）＝10.3％，48/2812（人）＝1.7％であった．この頻度を本邦の文献についてみると，肝硬変72例の２等親以内の血縁歴で13例（18％）に肝炎を含む肝疾患を認めたとの上田らの報告，[18)]また肝硬変22例のうち親子兄弟に肝硬変を発症しているもの３例（14％）を認めたとの徳田の報告[22)]があり，著者の成績はこれらとほぼ近似の値であった．

さて本邦の死因別死亡統計における肝硬変の頻度は地域差，暦年差があるが，昭和37年の全国集計では男1.6％，女1.0％，その計 1.3％であった．[7,2)]さきの血縁の発症頻度を肝硬変に限ってみると，祖父母 2/1124（人）＝0.19％，両親15/562（人）＝2.7％（父 6/281（人）＝2.1％，母 9/281（人）＝3.2％），同胞16/1126（人）＝1.4％，その計33/2812（人）＝1.2％であって，死亡統計にみる頻度に比して両親とくに母では高率であったが，祖父母では低率であった（表３．）

しかし著者の調査方法は患者の記憶に頼っているため前述の比較は適切でないと考えられるので，慢性肝炎患者を対照として同様な調査方法で血縁者の肝癌・肝硬変発症率をみ，それがさきの率に比して有意に低いことを認めた．この比較に際しては入院時平均年令が慢性肝炎では37才で（表７．），肝癌・肝硬変のそれに比して９才若年であったことが問題となろう．しかし同胞は別として，両親，祖父母は慢性肝炎例においても大半が肝癌・肝硬変の好発年令を越えているとみられるから，この比較は十分意義をもつと考えている．

次にこの肝癌・肝硬変の家系内集積が流行性肝炎，飲酒および糖尿病素質などによって派生的に生じたものか，あるいは否かを検討した．

まず流行性肝炎の影響について検討すると家族性肝癌・肝硬変の発端者29例のうち既往歴の上で黄疸のあったものは6例（21%），黄疸はなかったがウイルス侵襲が考慮されたものは5例（17%）で，合わせて38%に流行性肝炎との関連が認められたが，この率は非家族性肝硬変におけるものと異ならなかった．また，文献によれば肝硬変で黄疸の既往を認める率は20～33%を示すものが多く[59]ほぼ近似の値であり，発端者の黄疸既往歴は通常の肝硬変より高頻度ではなかった．しかし，肝硬変の原因としてはむしろ不顕性のウイルス感染が重要視されている[67]ので，この成績からただちに家族性発症に対する肝炎ウイルスの影響を評価することはできない．

そこで家族性発症者および家系内の肝炎罹病者の居住地の肝炎および肝硬変の発生状況を調査したところ，その発生が通常よりも多い傾向を示したものは4か所（20%）であったが，調査回答を得た率が低く，また調査された例も肝炎，肝硬変の発生状況を数量値として示したものが少なく，この成績から居住地全体の傾向を知ることは困難であった．一方，昭和25年ごろから中国，四国各地では肝炎の流行をしばしばみており，肝炎の流行にひき続いて肝硬変の多発をみることは統計的にも明らかにされている[68]から，家族性肝癌・肝硬変もこの肝炎流行の影響を受けたであろうことは当然推測される．

しかしながら，発端者の居住地分布は非家族性肝癌・肝硬変のそれと，また対照の急性，慢性肝炎のそれとも異なった傾向を示さず，さらに発端者と家系内発症者との居住地，死亡暦年代を比較した成績によれば発端者と家系内発症者が特定の肝炎流行に包含された例は少ないとみられ，これらの成績は肝癌・肝硬変の家族性発症が居住地およびその肝炎流行の影響のみでは説明できないことを示している．

ここで，発端者では血縁に肝炎を認める率は対照肝疾患群に比して高く（ただし調査の精度が異なることは考慮しておかねばならない），非家族性肝癌・肝硬変ではその率は対照肝疾患群と異ならないことを認めた．一方，発端者と血縁の肝炎罹病者との地理的，時間的差異をみると，同郡・市内の隔たり，かつ10年以内の差異のものは4/9（人）＝44%であって，この成績は両者の肝炎環境が近似するとみられるものは半数に満たないことを示した．したがって前項は発端者の環境の肝炎ウイルス浸淫が対照より濃厚であったことを示すものでなく，むしろ血縁に肝炎に罹患しやすい素質があることを示すものと解釈されよう．

対象の配偶者の生活環境は一般に対象と近似するとみられるので，これを調査したところ，発端者では配偶者に肝疾患を認めず，家系内発症者の配偶者では51例中肝癌1例，肝硬変5例の計6例（12%）——3父母子例の両親——と急性肝炎1例（2%）を認めた．すなわち肝癌・肝硬変発症率はきわめて高いが，この率と比較して肝炎発症率が低く，したがってこの成績は家族性発症者の居住地の肝炎ウイルス浸淫度の指標としては判断しがたい．3父母子例については後に述べる．

次に飲酒との関係をみると，毎日日本酒3合以上のアルコール常用者は発端者の男では10/26（人）＝38%，散発性肝癌・肝硬変の男では30/210（人）＝14%であった．文献によると本邦の肝硬変の男ではこの率は28%程度であり[59]近年はさらに低率とみられるから，発端者におけるその率は通常よりやや高いとしてよい．しかし，同一家系の発症者に前述の基準以上の飲酒家を2例以上認めたものはなく，したがって家族性発症の原因としては飲酒の役割はさほど大きいものではない．

糖尿病との関係をみると，発端者の肝硬変では6/26（人）＝23%に糖尿病の合併をみ，非家族性肝硬変では23/218（人）＝11%にその合併をみた．文献によれば，肝硬変の糖尿病合併は10%程度であり[69]発端者の肝硬変では糖尿病合併は通常より高率である．また発端者では血縁の糖尿病者が，家族性を示さぬ肝硬変患者におけるよりも，高い頻度でみられたが，これは主として発端者の血縁者の肝硬変，糖尿病合併例による差であって，その意義をただちには決めがたい．糖尿病と肝硬変の関連はこれまでの報告[70],[71]で指適されているから，糖尿病を基盤とする家族性肝硬変も期待されよう．しかし成績では，同一家系の発症者に一次性と考えられる糖尿病の合併を2例以上認めたものがなかったので，糖尿病体質と肝癌・肝硬変の家族性発症との間に明瞭な関連を指摘し得ない．またこの関連を認めるにしても，家族性発症の原因としては糖尿病の関与は一部に限られているようである．

これまでの考察で，家族性発症者の病型の観察からその発症機序に素質の関与が想定される例のあること，また肝癌・肝硬変の家系内集積が対照に比し

て有意であり，肝炎，飲酒，糖尿病体質によってはその全般を説明し得ないことを示したが，これから著者は家族性肝癌・肝硬変に遺伝要因を推測した．

次に血縁関係を中心として考察を進める．すでに成績で述べたように肝硬変の家族性発症の血縁関係は21家系中同胞7，父子4，父母子2，母子6，母方祖父と母子1，母方祖母と母子1（家系）であり，母子例のうち5家系と母方祖父と母子1家系では同胞にもあわせて発症をみた．これまでの本邦の文献では肝硬変の家族性発症の報告は昭和4年より昭和44年までに30家系[1)-29)]であり，このうち小児同胞例17，成人と小児との同胞例2，[11),17)]成人同胞例1，[29)]成人と小児との継代例3，[2),9),10),20)]成人継代例7（家系）[18),22),23),25),26),27),28)]であって，この継代例10家系は父子例1，[2)]父母子例1，[25)]母子例5[18),22),23),27),28)]（うち1例は母の同胞にも発症）[18)]，母方伯母と発端者との例1，[26)]父方祖母と母方叔父と発端者との例1，[9),10)]母方の曽祖父と大伯父，父方祖父と発端者との例1[20)]であり，このうち成人継代例は父母子例1，母子例5，母方伯母と発端者との例1（家系）であった．継代例のうち同胞にも発症をみたものは父母子例1，母子例のうち3，[18),22),27)]母方伯母と発端者との例1（家系）であった．著者の成績をこれら文献例と比較するとき，文献にほとんどみられなかった成人同胞例が7家系（33％），また成人父子例が4家系（19％）みられた点で異なり，他面，母子例では子の世代の発症率が高く同胞発症を伴いやすい点では類似の傾向を示した．文献に母子例が多いのは同胞発症を伴うので注目されるためとみられ，父子例，同胞例が少ないのはこれらが偶発的なもの，または環境因子の影響によるものと解釈されやすいからであろうか．

成績では家族性肝癌・肝硬変の発端者の両親にいとこ結婚を認めなかった．文献的な展望によれば，本邦の家族性発症の報告例30家系中，両親の血族結婚5例，そのうちいとこ結婚3例，[6),8),20)]またいとこ結婚1例，[12)]血族の明示なきもの1例[14)]を認め，この両親の血族結婚5例では子の発症はすべて小児期である．すなわち，文献上にも成人期の家族性発症者ではその両親にいとこ結婚を認めなかった．

一般に小児の肝硬変は同胞発症，一卵性双生児の発症，両親の血族結婚などの遺伝的な示唆を与えることがらを高頻度にみることが文献によって示され，その発症における体質の関与は成人期のそれに比して大きいとみられる．小児肝硬変に関与する遺伝子と，成人期肝硬変に関与する遺伝子が異質のものであるか，また異なった遺伝形式をとるものであるかは明らかでないが，著しい病的偏位を遺伝されたものはすでに小児期において発症し，成人期に至らないであろうとの推測は当然なし得る．

成績によれば家族性発症者の平均死亡年令は発端者・同胞50.4才，両親61.2才で前者が若年であった．発端者・同胞では50例中14例が生存しているが，平均死亡年令を両親と等しくするための生存者の平均死亡年令は89才と計算され，これは通常期待されず，前述の成績はなお意義をもつであろうが，発端者と散発性肝癌・肝硬変の入院時年令は両者とも平均46才で差異がないことから，この成績に速進現象などの遺伝的な考慮ははらえない．

家族性発症の血縁関係によって発端者・同胞の平均死亡年令をみると，母子例では43.0才で同胞例，父子例に比して若年であったが，母子例での生存者が多く，その平均年令は48.0才で平均死亡年令よりも高令であったことから，その意義は明らかでない．家族性発症者のうち両親と子の死亡年令の相関をみると，父子では相関係数＋0.87で有意な相関を示したが，適切な対照を得ずその意義は明らかでなかった．また母子では有意な相関なく，父子例と母子例との相関係数の差は有意であったが，前述の生存例の考慮から，得られた成績をもって父子例と母子例の成立機序の差異を示唆するものとはなし得なかった．

次に家族性発症の血縁関係によって発端者（下位世代）の同胞の発症率の男女比をみると，同胞例でほぼ2：1，母子例でほぼ2：1，三世代連続例を含む母子例ではほぼ1：1であった．肝硬変の性比に関する諸家の報告は，アルコール性肝硬変では男に多いことに異論がないけれども，後肝炎性または cryptogenic[58)]の肝硬変では男優位[59)]女優位，[60)]男女比1：2[61)]などと不同であり，家族性発症例での成績をこれと比較して解釈することに困難を感じる．

一方，肝硬変と Systemic lupus erythematosus（SLE）との遺伝的な背景の類似を暗示する報告[62)]があるが，SLE は女に多くその家族性発症も姉妹，母子例が多い[63)]家族性肝癌・肝硬変の発症率の性比は SLE と異なるが，疾患固有の遺伝的負荷の表現は性遺伝子によって修飾され，また環境によって修飾されるとみられ，表現された性比でただちに両者の遺伝形式を比較することは疑問である．

さて，成績により家族性発症のうち母子例では下位の世代の発症率，発症者の出生順位，および死亡

年令について他の血縁例とは異なる特徴があることを認めた．肝硬変の素因の遺伝形式に量遺伝子を仮定し，女子でそれが表現される場合には男子における場合に比してその病的偏位がより大きいことが必要であると考えることにより，母子例では父子例より子の発症率が高くなることは説明できるが，母子例において発端者（子の世代）の同胞の発症率が9家系34人中8人（24%）と他との比較を絶して高いことと，発症者の出生順位がほとんどの例で連続することはさきの説明で理解できる範囲を越えているとみられる．一方で，オーストラリヤ（Au）抗原が家族性肝硬変発症者の男・女に陽性，発症者を母にもつ子の男・女に陽性であることが大林ら[64]により報告されているが，著者の成績でも，検索例数が少ないが，家族性発症者の男・女に陽性，発症者を母にもつ子の女に陽性であった．これをさきの成績と関連づけて考察するとき，母を Carrier とする肝炎ウイルス感染が示唆される．

しかし，肝炎ウイルス感染者が Au 抗原保持者となるためには体質的条件が介在するとみられる[65),66)]ことなどを考慮する時，Au 抗原陽性者の家系内分布は遺伝形式で説明し得ないものではあるが，感染ですべてを解釈することにはいまだ疑問が残る．

次に，家族性肝癌・肝硬変の父母子例では母子例に比して子の発症率が低いこと，しかも父母子例3家系のうち2家系ではおじ，おばにも発症があることが認められたが，遺伝的には説明し難い成績である．このうち1家系で乳幼児死亡が連続していることから，病的遺伝子の累積が致死的に働いて発症例が失われたことも考慮されるが，新生児肝疾患は認めなかった．おじ・おばの発症者と父母の居住地が近いことからは，これらの発症者には素因の関与よりも環境因子の影響が強かったものとも解釈できるが，この2家系のうちの1家系では発端者の居住地も両親と近いが他の1家系の発端者の居住地は両親およびおじの居住地とは異なり，しかも職業上定期的に転居しており，さらに別の1家系では父と母との居住地も隔たり，発症暦年にも差異がある．文献では父母子例に同胞発症をみており，観察例の増加によって父母子例での子の発症率が変動することも予想される．

以上の血縁関係からの検討により，家族性肝癌・肝硬変では母子例に他の血縁例とは異なる特徴があり，その成績は遺伝要因のほかに肝炎ウイルスの家族内感染を示唆していることを示したが，検索例数も少なくて結論に至らず，これらは今後の問題点として提起したい．

V. 結 語

昭和33年より41年に至る9年間に岡山大学第1内科へ入院した原発性肝癌37例，肝硬変246例のうちに，肝癌または肝硬変の家族性発症例29家系を認めた．

(1) 肝癌，肝硬変283例の血縁者の肝癌，肝硬変発症症の頻度は，兄弟姉妹で1.9%，両親で3.9%，祖父母で0.44%であり，この頻度は対照の肝炎患者におけるそれに比して有意に高かった．

(2) 家族性発症29家系の血縁関係と発端者（最下位世代）の兄弟姉妹における発症率は，同胞例8家系で12/38＝32%，親子例16家系で7/70＝10%（うち父子例7家系で1/29＝3.4%，母子例6家系で6/22＝27%，父母子例3家系で0/19），母方祖父母と母子の3世代連続例3家系で2/12＝17%，母方祖母と孫の隔世型例2家系で0/8（人）であった．なお，発端者の両親にはいとこ結婚はなかった．

(3) 家系内の発症者の間で，生活歴，既往歴が異なるに拘らず，発症年令，臨床病型，経時的な病理組織所見の推移などが近似する例があった．また発症者には，慢性肝炎活動型や亜広汎性肝壊死から肝硬変の完成へと至る過程が速やかで，ステロイド剤などの効果が充分得られぬ例や，激症型で発症より急速な経過をとって死亡する例があった．

(4) この29家系について，外因として肝炎の流行と飲酒，内因として糖尿病素質の与えた影響をみた．肝炎については，発症者の居住地の肝炎流行，居住地間の距離，発症暦年の差，血縁者の肝炎歴などの検討から，家族性発症の原因として肝炎ウイルス浸淫を重視するよりも，肝炎に罹患しやすい素質，肝炎より肝硬変に移行しやすい素質を重視すべきことが推論された．飲酒については，多量の飲酒歴をもつものが，家族性を示さぬ肝硬変患者におけるよりも高い頻度でみられたが，女性および飲酒歴のない男性にも発症はあり，29家系のうち，飲酒が家系内で共通の原因となり得たものは4家系以内にとどまった．糖尿病素因については，血縁の糖尿病者が，家族性を示さぬ肝硬変患者におけるよりも，高い頻度で認められたが，糖尿病を合併する発症者を1家系に2人以上認めた例はなかった．すなわち家族性発症の主因を，これらの外因，内因に帰することはできなかった．

(5) 家族性発症の母子例では，子の発症率が高いのみでなく，発症者の出生順位が連続しやすい傾向を認めた．また Au 抗原を2家系について調べたが，母親（発症者）とその娘（発症していない）に陽性で，父親（発症者）が陽性でも，その子は陰性であった．

(6) 以上の成績により，肝癌または肝硬変の家族性発症に遺伝要因が推測されること，母子例ではこれに加えて肝炎ウイルスの家族内感染が示唆されることを示した．

稿を終わるにあたり，終始ご懇篤なご指導とご校閲を賜わった本学小坂淳夫授教ならびに太田康幸講師に衷心より感謝いたします．また，種々の有益なご助言をいただいた本学理学部大倉永治教授ならびに国立遺伝学研究所松永英博士に深謝いたします．

〔本研究の要旨はさきに日本肝臓学会第2回西部会（岡山，1968），日本消化器病学会中国四国第19回地方会（高知，1970）および日本人類遺伝学会第15会総会（岡山，1970）において発表した．〕

文　献

1）坂内益蔵：継発性小児肝硬変症の1例．児科雑誌，352：1，1929.
2）浜坂日出男：若年性萎縮性肝臓硬変症ニ就テ．実験消化器病学，4：305，1929.
3）加藤静應：バンチ氏病患児の1例．グレンツゲビート，8：886，1934.
4）秋葉正一，永田二郎：家族性小児肝硬変症ニ就テ，附，家族的小児肝硬変症ノ独立性ノ提案．乳児学誌，23：121，1938.
5）石橋豊彦：小児肝硬変症に就て．千葉医会誌，25：1，1949.
6）竹崎鼎輔，矢ヶ崎峰三：ＢＣＧ接種に続発せる結核性脳膜炎の一治験例並に肝硬変症の一剖検例．児診療，15：306，1952.
7）紫藤貞美，畠山茂男：相次いで同胞に現われたと思われる肝硬変症．児診療，15：486，1952.
8）鈴木俊男，織田敏郎：小児萎縮性肝硬変症の1例．児診療，15：612，1952.
9）高木五洋，今川玄一：家族性小児肝硬変症の1剖検例．日病会誌，41：216，1952.
10）高木五洋，今川玄一，土屋準之：家族性小児肝硬変症の1剖検例．日本体質学会雑誌，18：288，1953－4.
11）渡部義一，池田正司：兄弟に発生した若年性肝硬変症．新潟医会誌，72：742，1958.
12）吉田久，大部芳朗，大島正浩，福山幸夫：小児の肝硬変症，(3)わが教室に於て最近経験せる萎縮性肝硬変症並びに亜急性黄色肝萎縮症の7例に就いて．小児科診療，21：1359，1958.
13）田和賢二：肝硬変症の1例．小児科診療，22：1447，1959.
14）大島正浩，窪田英夫，横山武：1家族内に見られた肝硬変症の2剖検例．小児科診療，23：279，1960.
15）Imai, Y., Ono, T. and Katsushima, N.：Familial storage reticuloendotheliosis with cirrhosis of the liver (a storage disease of aminosugar containing polysaccharide-protein complex). Acta Pathologica Japonica, 10 suppl.: 497, 1960.
16）中野知弘，浅野稔，佐野博昭，前沢貢：家族的に多発した若年性重症肝硬変症．日内会誌，49：1548，1961.
17）開原成允，岡田了三，太田明生，亀田治男：同胞にみられた若年性 Banti 氏症候群．日内会誌，51：1112，1962.
18）上田英雄，杉本恒明，井上剛輔，中沢敬和：遺伝関係の明らかな若年者肝癌の剖検例．日内会誌，50：1307，1962.
19）田中喜久男：肝硬変症で死亡した同胞例．日小会誌，67：302，1963.
20）富永功一，川明：家族性発生の疑れる若年性肝硬変症の1例．日消会誌，60：262，1963.
21）里館良一，昭井良彦，根本紀夫，白岩道夫，倉谷英樹，勝山信男，梶山六郎，滝浦忠男：姉妹にみられた家族性小児肝硬変症の剖検例：岩手医誌，15：92，1963.
22）徳田幹夫：肝硬変症の遺伝的素因があると考えられた1家族．愛媛県立病院会誌，1：69，1963.
23）大月文俊，中村邦圭，吉松正明，伊月豊度，宮岡輝夫，三好和夫：母娘に出現したバンチ症候群の症例．日消会誌，60：76，1963.
24）三辺謙，岩村健一郎，川村達之助，野崎学，小林信正，亀谷麒与隆：小児肝硬変症の家族性発

生例について．肝臓，6：10，1964.
25の1）上田英雄，亀田治男，原田尚，野村益代，斎藤昌三：家族性肝硬変の3家系．日内会誌，54：675，1965.
25の2）上田英雄，斎藤昌三，広田喜代市，野村益代，原田尚，亀田治男：家族性肝硬変の3家系．内科，17：1162，1966.
26）森本靖彦，大河内寿一，東野一弥，青木隆一，伊藤文雄，山村雄一，花井淳，田中要：肝癌の多発した1家系．日内会誌，58：89，1969.
27）大林明，吉中光男，後藤紀男，中村泰清，青木重久：肝硬変症の濃厚な家系にみられた活動性慢性肝炎，壊死後性肝硬変症の3同胞症例——家族性肝硬変症 Familial cryptogenic cirrhosis に関する考察——．日本臨床，27：2592，1969.
28）大林明：家族性肝硬変症（Familial cryptogenic cirrhosis）．診療，22：1952，1969.
29）湯田好一，安井成美，加藤二郎，遠藤保利，川上仁：兄弟に認められた，肝硬変を母基とする原発性肝癌の2剖検例．肝臓，10：592，1969.
30）Gillespie, R. J. G. and Lucas, C. C. ; Different responses to the production of dietary and alcoholic cirrhosis in " Wistar " rats from two sources. Canad. J. Biochem., 39：249，1961.
31）Patek, A. J. and Defrisch, N. M. : Evidence for genetic factors in the resistence of the rat to dietary cirrhosis. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 113：820，1963.
32）Wewalka, F. : Konstitutionelle Faktoren bei Leberzirrhose. Deutsch. Med. Wschr., 94：1827，1969.
33）Lea, A. J. : Evidence of an inherited factor in trophopathic hepatitis. Brit. J. Nutri., 7：224，1953.
34）Reid, N. C. R. W., Brunt, P. W., Bias, W. B., Maddrey, W. C., Alonso, B. A. and Iber, F. L. : Genetic characteristics and cirrhosis: a controlled study of 200 patients. Brit. Med. J., ii: 463，1968.
35）Billington, B. P.: A note on the distribution of ABO blood groups in bronchiectasis and portal cirrhosis. Aust. Ann. Med., 5: 20，1959.
36）Speiser, P.: Krankheiten und Blutgruppen. Krebsarzt, 4: 208，1958.
37）Wewalka, F.: Konstitutionelle Faktoren bei der Lebercirrhose. Gastroenterologia (Basel), Supp 1. 95: 258，1961.
38）Cruz-Coke, R.: Colour-blindness and cirrhosis of the liver. Lancet i: 1131, 1965.
39）Jolliffe, N. and Jellinek, E. M.: Vitamin deficiencies and liver cirrhosis in alcoholism. Part Ⅶ. Cirrhosis of the liver. Quart. J. Stud. Alcohol., 2：544，1941.
40）Voegtlin, W. L., Broz, W. R. and Moss, M. H.: Liver function in chronic alcoholic patients. I. Incidence of liver disease as indicated by laboratory methods and suggested screening procedure. Gastroenterology, 12：184，1949.
41）Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. 3rd. ed. Blackwell scientific publications, Oxford：340，1963.
42）Zuckerman, A. J. and McDonald, J. C.：ABO blood groups and acute hepatitis. Brit. Med. J., ii：537，1963.
43）Prasad, P.: Autoimmune antibodies in infantile cirrhosis. Brit. Med. J., ii：1031，1962.
44）Read, A. E., Sherlock, S., and Harrison, C. V.: Active 'juvenile' cirrhosis considered as a part of a systemic disease and the effect of corticosteroid therapy. Gut, 4：378，1963.
45）Mackay, I. R.: The problem of persisting destructive disease of the liver. Gastroenterology, 40：617，1961.
46）Burnet, F. M.: The clonal selection theory of acquired immunity. University press, Cambridge, 1959.
47）石丸寅之助：肝硬変死亡率と土壌との関連性に就いての疫学的研究．山口医学，6：424，1957.
48）木村享：肝硬変の臨床的研究（1）性，年令，病因．東北医誌，58：462，1958.
49）中村隆：肝硬変症の研究(5)原因．Tohoku J. Exp. Med., 69：225，1959.
50）上田英雄，亀田治男，右田徹，武内重五郎：日本の肝硬変に関する研究，疫学，成因，分類，

診断法，綜合臨床，10：19，1961.

51）重松逸造，松下寛：肝硬変の地域差．診療，15：82，1962.

52）横田素一郎，大津留信，嘉村末男，岩永芳次郎：長崎地方における肝癌並に肝硬変の研究(1)．日内会誌，51：267,1962.

53）高岡善人：長崎地方における肝硬変症及び肝癌の臨床的並に病理学的研究．文部省研究報告集録（昭和37年）医学及び薬学編：91，1963.

54）Mayumi, M., Okochi, K., and Nishioka, K.: Unpublished. 64）より引用.

55）小坂淳夫，太田康幸：ウイルス性肝炎．現代内科学大系，消化器疾患，5：25，1960.

56）Watson, C. J. and Hoffbauer, F. W.: The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and to the developement of cholangiolitic cirrhosis of the liver. Ann. Int. Med., 25：195,1946.

57）長島秀夫，太田康幸：胆汁性肝硬変.最新医学，13：753,1958.

58）Sherlock, S.: 文献41）：330,1963.

59）多賀須幸男：肝癌ならびに肝硬変に関する臨床的研究（1）頻度，病型ならびに病因．日内会誌，48：1616，1960.

60）Patek, A. J.: Disease of the liver, edited by Schiff, L., J. B. Lippincott Co., Philadelphia: 427,1956.

61）Sherlock, S.: 文献41）：339,1963.

62）Elling, P., Ranløv, P., and Bildose, P.: A genetic approach to the pathogenesis of hepatic cirrhosis. Acta Med. Scand., 179：527,1966.

63）Brunjes, S., Zike, K. and Jurian, R.: Familial systemic lupus erythematosus. A review of the literature, with a report of ten aditional cases in four families. Am. J. Med., 30：529,1957.

64）Ohbayashi, A., Mayumi, M. and Okochi, K.: Australia antigen in familial cirrhosis. Lancet, i: 244,1971.

65）Blumberg, B. S., Friedlaender, J. S., Woodside, A., Sutnick, A. I. and London, W. T.: Australia antigen: autosomal recessive inheritance of susceptibility to infection in humans. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 62：1108，1969.

66）高崎浩，金丸正泰，小坂義種，雨夜享，松田雄次，幸田誠，田川新生，中桐俊次，近藤功，川原田力也：急性ウイルス性肝炎流行時にみられたオーストラリア抗原.綜合臨床，20：778,1971.

67）小坂淳夫：Virus 性肝炎後の肝硬変と肝癌．文部省研究報告集録（昭和37年）医学及び薬学編：90，1963.

68）石田立夫：流行性肝炎の疫学に関する研究．日本公衛誌，3（別刷）：1，1956.

69）山吹隆寛，木原彊，楠本享，高野俊男，大西泰憲，有道徳，岩崎皓一：肝臓疾患における糖耐性障害．日本臨床，26：558,1968.

70）Conn, H. O., Schreiber, W., Elkington, S. G. and Johnson, T. R.: Cirrhosis and diabetes. I. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis. Am. J. Digest. Dis., new series, 14：837,1969.

71）武内重五郎，高田昭，松岡五郎，沢田大成，船木悦郎，江幡謙次，谷内荘成，中田喜夫，広瀬昭一郎：糖尿病と肝障害．最新医学，19：329,1964.

72）厚生統計協会：厚生の指標，11（11），国民衛生の動向．1964.

Statistical and Clinical Studies on Familial Occurrence of Hepatoma and Liver Cirrhosis in Adults

Takashi HONGO

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
Okayama, Japan (Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

ABSTRACT

Statistical and clinical studies were conducted on familial occurrence rates of hepatoma and liver cirrhosis in adults with 37 cases of primary hepatoma and 246 cases of liver cirrhosis admitted to our clinic during the 9-year period of 1958 to 1966. As a result there were found 29 families showing familial occurrence of hepatoma or liver cirrhosis. The results of the study are briefly summarized as follows.

1.) The incidence of hepatoma or liver cirrhosis among the relatives of 283 subjects was 1.9 % in brother-sister of the patient; 3.9% in the parent; and 0.44% in grandfather-grandmother. These rates were significantly higher than those of the control hepatitis group.

2) The onset rates in brother-sister of index cases (under whom one of the affected individuals in the lowest ranked generation was designated) among 29 pedigrees of familial occurrence proved to be 32% (12/38) in 8 families of the brother-sister group; 10% (7/70) in 16 families of the parent-child groups (of them 1/29=3.4% in 7 families of the father-child group, 6/22=27% in 6 families of mother-child group, and 0/19 in 3 families of parents-child group). It was 17% (2/12) in the 3 families of 3 consecutive generations (grandparent, mother and their descendants), and in two families of the grandmother as mother's side-grandchild group it was 0/8 (individual). In addition, in the parents of the index cases there was no cousin-to-cousin marriage.

3) In the same pedigree there could be detected some cases showing similar findings of onset age, type of disease, timelapse pathohistological findings, despite the difference in their modes of living and history. Further, among the patients investigated there were some who took so rapid course from chronic hepatitis of active type or from submassive hepatic necrosis to liver cirrhosis that they could not receive sufficient benefits of steroid treatment or those who died precipitously because of fulminant disease.

4) In these 29 pedigrees studied, there were observed epidemic nature of hepatitis and drinking as exogenous factors and the propensity to diabetes as inherent cause. Judging from such factors as hepatitis epidemic in the residential district of patients, distance between the residence of patients, the difference in the onset age, and hepatitis history among relatives, it has been assumed that rather than emphasizing epidemic nature of hepatitis in the familial occurrence, a greater emphasis should be placed on the propensity of the patient to hepatitis and on the predisposition to shift to liver cirrhosis. As for the alcohol drinking, those heavy drinkers showed a higher incidence than liver cirrhosis patients showing no familial trend, but there was obserbed onset of hepatoma or liver cirrhosis even in females and males without history of drinking, and in 29 pedigrees the drinking that proved to be a common cause in the family was limited within 4 pedigrees.

As for the causative factor of diabetes, subjects related by blood having diabetes gave a higher incidence than liver cirrhosis patients not showing familial trend, but there was not a

single pedigree having over 2 affected individuals complicated with diabetes in the same family. In other words, these exogenous and inherent causes couldn't be taken as the principal causes of familial occurrence.

5) In the mother-child group of familial occurrence the rate of incidence was not only higher in child but also there was a trend of the patient to be succeeded by other affected siblings in the order of their birth. In our Au antigen tests conducted with 2 pedigrees, the rest result was positive in the mother (inflicted) and daughter (not inflicted), while inflicted father gave a positive result but the child was negative.

6) These results suggest that there were genetic factors involved in familial occurrence of hepatoma or liver cirrhosis, and in the mother and child group there was indicated hepatitic viral intrafamilial infection in addition.