

引くと4つの領域が分別できる(図2)。これらのうちとくに興味深いのは、血中アンモニア濃度が低いのに呼気中NH₃濃度が相対的に高い肝硬変例があり、逆に血中アンモニア濃度が高いにもかかわらず呼気中NH₃濃度が正常範囲内にある症例もあった。

考案・結論

呼気中NH₃濃度を測定する試みは、1970年代に呼吸生理学的研究の一端として行われたことがあるが、国内・国外で臨床医学的応用を目的として呼気中NH₃濃度測定法の開発が行われたことはない。高性能・高感度で、自動測定ができ、小型の呼気中アンモニア測定器(breath ammonia analyzer)を開発し、現在さらに高感度化、短時間化などの改良を加え、多施設での研究に耐えられる測定器の試作を進めている。

これまで血中アンモニア濃度と肝性脳症昏睡度との関が乏しいとされてきた。この考えは、血中アンモニアの大部分が非毒性のイオン状アンモニア(NH₄⁺)であることを考えれば当然といえる。そこで神経(細胞)毒作用を発揮するNH₃濃度を呼気を用いて分別定量することは、この長年の疑問点が解決できるのではないかと期待される。最近では、アンモニアの神経毒性の分子機構が明らかにされ、劇症肝炎の脳浮腫の発現にアンモニアの関与が重視されている⁴⁾。以上のことから、呼気中NH₃濃度の測定は、劇症肝炎の早期診断だけでなく、脳浮腫の予防と治療に有用と考えられる。

今後の課題として、感度をさらに2-10倍よくし、またその読みを自動的にデジタル化する必要がある。さらに、連続測定に必要なパージング所要時間をさらに短縮しなければならないと考えている。

改良された測定器を用いて、劇症肝炎例の肝性脳症または脳浮腫と呼気中NH₃濃度との関係を明らかにしたい。これまで、劇症肝炎例でみられる肝性脳症と脳浮腫の発現にアンモニアが大きく関与しているものの、血中アンモニアとの相関性に欠けるとして重要視されなかった。高アンモニア状態での脳浮腫の発生メカニズムの解明により、呼気中NH₃濃度と肝性脳症の昏睡度、または頭蓋内圧(脳浮腫)との関連性があるのか否かを明らかにすることは、肝性脳症と脳浮腫の病態発現のみならず、診断、予防と治療にとって極めて重要なことである。

参考文献

- 1) Wakabayashi H, Kuwabara Y, Murata H, et al: Measurement of the expiratory ammonia concentration and its clinical significance. *Metabol Brain Dis* 1997; 12:161-169.
- 2) Watanabe A, Kuwabara Y, Murata H, et al: Clinical significance of the expiratory ammonia concentration. In: *Advances in Hepatic Encephalopathy and Metabolism in Liver Disease* (ed. Record C), CRC Press, Boca Raton, 1997, p.133-137.
- 3) 渡辺明治: 肝疾患における呼気中アンモニア測定の意義. 呼気生化学(小橋恭一編), メディカルレビュー社, 東京, 1998, p.69-75.
- 4) Blei AT: Cerebral edema and intracranial hypertension in acute liver failure: Distinct aspects of the same problem. *Hepatology* 13:376-379, 1991.

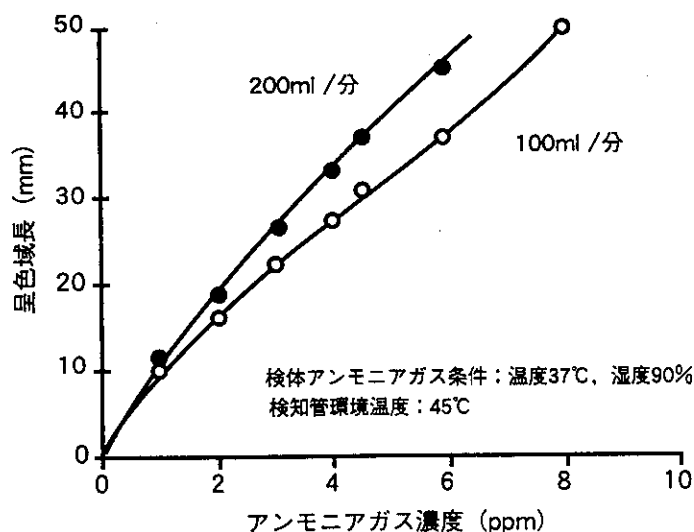


図1. アンモニア検知管の検量線の作成

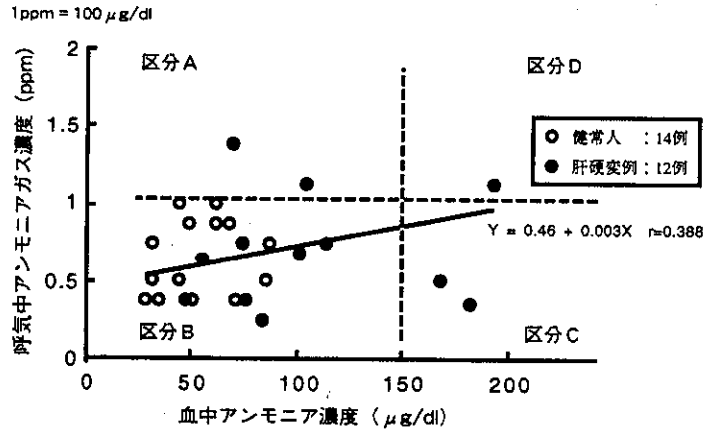


図2. 血中アンモニア濃度と呼気中アンモニア濃度の相関

劇症肝炎の予知と阻止

昭和大学藤が丘病院・消化器内科 与芝 真
 協同研究者：関山和彦，井上和明

はじめに

従来から劇症肝炎の予後は不良とされてきた。しかし、人工肝補助法として我々が開発した血漿交換 (plasma exchange, PE) にいわゆる“high performance membrane”と重炭酸バッファー (サブラットB, 扶桑薬品) を用いた血液濾過透析 (hemodiafiltration, HDF) やその変法である持続濾過透析 (continuous HDF, CHDF)^{1, 2)} が普及するにつれ、元来自然回復傾向の強い劇症肝炎急性型の予後は改善傾向を示している。事実、我々の主張する劇症肝炎の治療法を取り入れている神奈川・東京劇症肝炎治療研究会の諸施設の過去10年間の治療成績での急性型の救命率は56%であり¹⁾、全国集計でも急性型の予後の改善傾向が伺われる²⁾。

しかし、亜急性型の予後については、我々の施設のように多数の症例を経験し、高度の治療技術とノウハウの蓄積を持ち、また常時患者治療に対応できるように病院自体の治療体制が整備されている病院以外を除いてその予後は維然として不良である。我々の過去の経験例の分析から見て亜急性型の予後が不良である原因は大きく2つあると考える。1つは亜急性型劇症肝炎や遅発性肝不全 (late onset hepatic failure, LOHF) のように経過の緩やかな肝不全の場合は脳症の発症が遅れ、脳症が発現した時点では肝は既に高度に破壊されて萎縮しており³⁾、その時点から治療を開始しても再生が見られないか、たとえ再生するとしても肝補助を離脱するのに余りに時間がかかり、結局合併症死する点にある。2つ目は亜急性

型とは病型、ないし経過による分類だが、その実態が分析されておらず、そのためその治療法も確立されてこなかったからである。我々のこれまでの分析では急性型の主たる原因はA型、ないし、B型肝炎ウイルス (HBV) の急性感染によるB型、ないし、肝炎以外ではパラセタモール中毒であり、亜急性型とはHBVキャリアの劇症化、および、非A非B (C型とG型を含む) 型である⁴⁾。前者はそれぞれの急性肝炎ないし肝障害の際に知られているように原因が速やかに排除されるのに対し、後者は持続感染に移行する。これが急性型で自然回復傾向が強く、亜急性型で自然回復傾向が乏しい根本的理由である。我々は既に亜急性型に対する早期の抗ウイルス療法と免疫抑制療法の重要性を主張している⁵⁾。

今回は比較的ウイルス・マーカーの整備されているHBVキャリアの急性発症例を対象に前年度に示した劇症化の予知式⁶⁾の適合性と抗ウイルス療法と免疫抑制療法による劇症化阻止の実際について述べる。

方法1；HBVの急性感染例と慢性感染例との鑑別

昨年度呈示した予知式でもHBVの急性感染と慢性感染では劇症化確率が異っており、この鑑別は重要である。従来IgM型HBc抗体の陽性 (急性感染と推定)、陰性 (慢性感染と推定) のみで両者を鑑別してきたが不正確であり、今回は病歴、経過 (急性感染ではHBs抗原が消失するが急速に低下する)、組織像により判定した急性感染20例、慢性感染28例、を対象にIgM HBc抗体とHBc抗体 (200倍稀釈) の抗体価の組み合わせにより両者の鑑別を試した。

方法2；慢性HBV感染における劇症化の予知

プロトロンビン時間 (PT) が40%以下に低下した時点 (急性肝炎重症型) で総ビリルビン値とコリン・エス

テラーゼ値が記録されていた38例（劇症化27例，非劇症化11例）を対象に昨年呈示した劇症化予知式の適合性を判別した。判別式には $Z = -0.89 + 1.74 \times 2$ （HBVキャリアのため） $+ 0.056 \times$ （総ビリルビン値） $- 0.014 \times$ （コリン・エステラーゼ値：正常値135-413U/l）を用いた。

方法3；予知例における劇症化阻止

予知された例に対しては肝補助はその必要がないので行わず，これまでこのタイプのB型劇症肝炎に対して有効性を報告している抗ウイルス療法と免疫抑制療法の併用⁵⁾を行った。B型の慢性感染の重症化である事を考慮し，入手可能な時点になった時点からラミブジン（3TC，エビビル，日本ウエルカム社）をインターフェロン（IFN）と併用した。IFN単独より併用の方が血中HBV量の低下を促進する可能性は既に報告した⁷⁾。

結果1：急性感染例と慢性感染例の鑑別

IgM HBc抗体の陽性（cut off値 $>1.2S/N$ ）と陰性で両者を分けると，急性17：3，慢性14：14と，急性において陽性例が多いものの慢性でも半数は陽性であり，この方法では両者の鑑別は不可能である事が判明した。

むしろ，病型で分けると急性感染例では急性型17，亜急性型3，慢性感染例は急性型3，亜急性型25となり，病型分類の方がより正確に両者を鑑別した。

IgM型HBc抗体価で検討すると，急性感染例では全例1.8（S/N比）以上であり（図-1），一方，HBc抗体価（200倍稀釈）では慢性感染例では1例を除いて阻止率90%以上であった（図-2）。以上の結果から，IgM型HBc抗体1.8（S/N比）以上でHBc抗体価（200倍）90%以下は急性感染例，それぞれ1.8以下，90%以上であれば慢性感染例とほぼ正確に鑑別し得ることが判明した。

結果2：慢性HBV感染における劇症化の予知

38例のデータを予知式に代入してZ値を計算した結果表1に示す結果が得られた，positive predictive value（PPV），specificity，sensitivity，predictive accuracy（PA），negative predictive value（NPV）全てが0.769-0.960の間にあり，満足すべき予知が可能であった（表-1）。

猶，PT60%の時点で総ビリルビン値，コリン・エステラーゼ値のある26例についてZ値を計算し，判別すると（表-2）のようにPT40%同等の確率での予知が可能であった。

結果3：予知例における劇症化阻止

この予知式により予知した症例が8例存在した（図-3）。これらの症例の予知時のデータを（表-3），（表-4）に示す。HBe抗原陽性者が3例，HBe抗体陽性者が5例でありHBV DNAポリメラーゼ活性は5例で陽性

（ $>30\text{cpm/ml}$ ），3例で陰性であったが，D型肝炎の重感染による重症化と考えられる例（症例MM）を除いた他の2例ではPCRによるHBV DNAの検出は陽性であった。GOTは170-1650U/l，GPTは293-1249U/l，総ビリルビン値は2.5-45.9mg/dlと急性増悪を示し，コリンエステラーゼ値は87-254U/l（正常135-413U/l）と肝の予備能の低下が見られた。z値は0.1-2.0の間に分布した。

以上の症例を対象に抗ウイルス療法及び免疫抑制療法の併用を行った。ただし，D型肝炎の重感染例はIFN投与のみで回復したため免疫抑制療法は行わなかった。IFNは全例投与し，3TCは4例に投与した。免疫抑制療法としては，プレドニソロン（PSL）1例，CsA 6例，メチルプレドニソロン（MPSL）パルス投与とCsA併用を1例に行ったが，全例劇症化せずに回復，生存した。

症例を呈示する。症例は33才男子HBVキャリアである。平成8年9月に全身倦怠感を生じ，近医入院，PT41.0%，脳症Ⅰ度となり当院転医PT25%脳症Ⅱ度となり，劇症肝炎としてIFN- β MPSL，CsA投与，人工肝補助14回施行，HBeAg陰性化HBV DNAもPCRにて（-）となり，軽快退院した。平成9年4月下旬全身倦怠感出現，HBe抗原再陽性化し，5月下旬よりGOT，GPT上昇し，6月上旬DNA-p 2,000cpm/mlに上昇，6月19日PT39.1%と低下したため入院となった。6月20日のデータをもとに予知を行った。 $Z = -0.89 + 1.74 \times 2 + 0.056 \times 3.3 - 0.014 \times 128 = 0.9828$ と算出されたためこの時点からIFN，CsA，3TCの併用を開始した。開始後速やかにトランスアミナーゼ，ビリルビンの低下が見られ，PTも徐々に回復した。8月にはHBeAgが消失し，DNA-pも0cpm/mlとなったが，PCRではHBV DNAは検出されているため3TCの投与は継続している（図-4）。

他の1例は在日韓国人21才男性で同様にHBVキャリアで劇症化したため33回にわたる肝補助とIFN，3TC，MPSLのパルス投与，CsAの併用にて救命した。HBe抗原の弱陽性化，HBV DNAのPCR法での消失，GOT，GPTは正常化し退院したが，退院後5ヶ月目に再びHBVの再活性化，総ビリルビン上昇，PTの50%への低下を来し，この段階で $Z > 0$ となったため入院，肝補助以外は初回入院と同様の治療を行った。その結果劇症化を阻止し退院したが，IFNと3TC投与にもかかわらずHBe抗原価高値，RTD PCRにて 10^9 と極めて高値であり，再度の重症化も予測されるためファムシクロビルを個人輸入し，十分なインフォームドコンセントを得て投与した。投与後一時プローブ法にてHBV DNA 4900pg/mlまで上昇したがその後減少に転じ，HBe抗原系のセロコンバージョンが見られ治療を中止できた（図-5）。この2症例は劇症肝炎の再重症化例であるので表3，4には含まれていない。

考 案

昨年の報告においてPT40%の段階での劇症化の予知式を呈示した。現在全国からのアンケートをもとにprospectiveに適合性を検討中との事であるが、本年の集計ではspecificityが極めて低いとの事である。これは本予知式で予知とされても、実際は自然回復する例が多いということになる。我々が収集した東京と神奈川の基幹医療施設の集計ではPT<40%となった124例中実に94例(75.8%)が劇症化しており、PT40%という値は劇症化の前段階としては、かなり厳格な印象を受ける。つまり、PT<40%となればそれだけで劇症化確率はかなり高いという事になる。全国集計ではその段階からも自然回復例が多いという事になり、今後この点の差を明確にする事が適合性の高い予知式作成上重要と思われる。

ただし、我々の予知式にはコリン・エステラーゼ値が入っているが、この合成能の指標は特に肝細胞破壊の進行の緩やかな亜急性型の劇症肝炎や遅発性肝不全(late onset hepatic failure, LOHF)の場合に低下が顕著となるので、急性型の場合はspecificityが落ちる場合が考えられる。もっとも急性型では発症後短期間のうちに脳症が出現するので、予知の重要性はあまりないことになる。

今回はウイルス・マーカーが比較的整備されているHBVキャリアの急性発症(慢性B型肝炎の急性増悪を含む)における予知と治療の実際について検討した。その前提として、これまでと全く鑑別が不十分であったHBVの急性感染の重症化例と慢性感染の重症化例のHBVマーカーによる鑑別を行った。その結果、従来のIgM HBc抗体陰性と陽性による鑑別では不十分であり、むしろ急性型と亜急性型の病型分類の方が鑑別能力が高い事が判明した。また、HBc抗体系の抗体価ではIgM型HBc抗体1.8(S/N比)、HBc抗体(200倍稀釈)90%を組み合わせる事により、ほぼ完璧に急性感染と慢性感染を鑑別し得る事が明確になった。

HBV慢性感染の急性発症例で予知式による予知を行うとPA sensitivity, specificity, PPV, NPV共にほぼ満足すべき確率を示した。また、PT60%の時点でデータの整っていた症例について予知を行ったが、PT40%の場合と同等の確率で予知される事が明かとなった。HBVキャリアの場合ウイルス増殖が持続的であるため破壊が進行的であり、自然回復の可能性が少いので、早期からの予知が可能と考えられる。

予知した8症例ではD型肝炎を合併したと思われる例以外では少なくともPCR法ではHBV DNAが陽性であり、HBVの増殖の持続が推定されたため、これまで、HBVキャリアの劇症化例に用いて有効とみなされていた抗ウイルス療法と免疫抑制療法の併用を行った。この結果、全例劇症化する事なく回復し生存した。呈示した症例から

解るようにHBVキャリアの急性発症例ではHBe抗原が陰性化しても再活性化が見られ、それが重症化のきっかけになる事もあるので、回復後もHBVの増殖状態をモニターしている必要がある。

今回はウイルス・マーカーの比較的整備されたHBVキャリアの急性発症例での劇症化の予知と阻止について述べた。しかし、HBVの増殖状態をより早く正確に知るために昨年小原⁸⁾が報告したreal time detection PCR (RTD PCR)のようにリアルタイムにウイルスの増殖状態がモニターし得る方法が普及することが望ましい。一方、今回の結果は他のA型、C型、非A~非C型においても当然劇症化、重症化時に原因ウイルスの増殖について考慮をすべきである事を示している。これまで劇症肝炎の治療では原因治療、特にウイルス学的治療の発想がなかったが、今後はその治療が必須である事を主張したい。

参考文献

- 1) 賀古 真, 他: 人工肝補助の適応と限界—神奈川・東京多施設研究. 厚生省特定疾患. 難治性の肝疾患調査研究班. 平成10年度報告書. 印刷中
- 2) 佐藤俊一, 他: 劇症肝炎重症型の劇症化予測に対するprospective study: 同上印刷中
- 3) Sekiyama K, Yoshiba M, Inoue K, et al.: Prognostic value of hepatic volumetry in fulminant hepatic failure. Dig Dis Sci 1994; 39:240-244.
- 4) 与芝 真, 他: 肝炎劇症化と肝炎ウイルス. 肝臓病学Basic Science. 戸田剛太郎他編. 医学書院. 東京. 1998; 543-553.
- 5) Yoshiba M, Sekiyama K, Inoue K, et al.: Interferon and cyclosporin A in the treatment of fulminant viral hepatitis. J Gastroenterol 1995; 30:67-73.
- 6) 与芝 真, 他: 劇症肝炎の早期診断と早期治療. 厚生省特定疾患. 難治性の肝疾患調査研究班. 平成9年度報告書. p75-78
- 7) 半田宏一, 他: ラミブジンを併用して治療したHBキャリアの重症化例. 日消誌1998; 95:1136-1140.
- 8) 小原道法, 他: 肝炎に関して遺伝子ウイルスのRTD PCR法による高感度定量法の確立. 厚生省特定疾患. 難治性の肝疾患調査研究班. 平成9年度報告書p79-82.

図1 IgM HbC抗体価による急性感染と慢性感染の鑑別
(慢性感染では全例1.8以上)

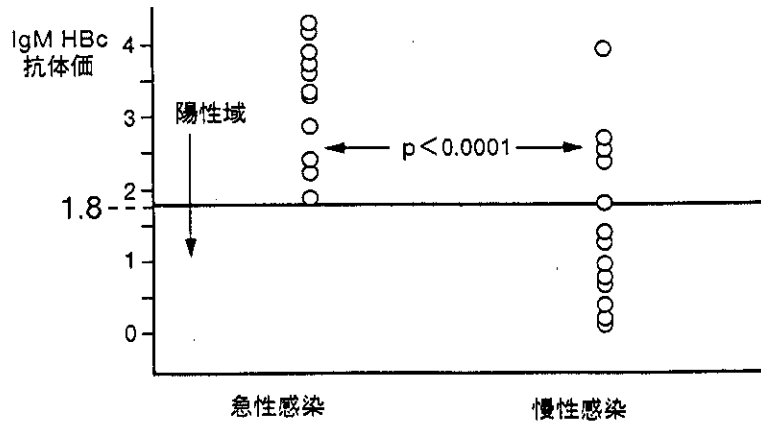


図2 HbC抗体価 (200倍希釈) による急性感染と慢性感染の鑑別
(慢性感染では1例を除き阻止率90%以上)

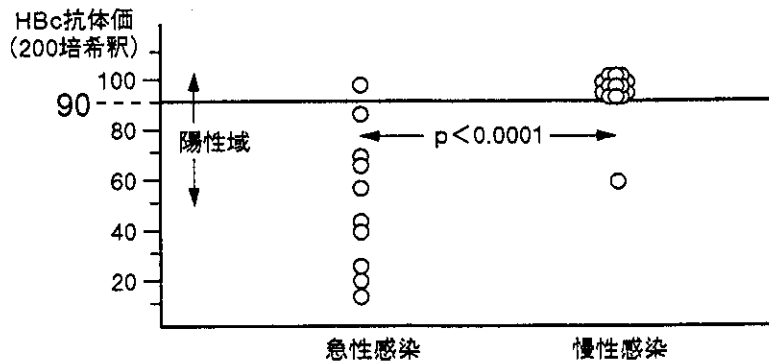


表1 プロトロンビン時間<40%で予測

	劇症化	非劇症化	
劇症化と予測 ($Z > 0$)	24	1	25
非劇症化と予測 ($Z < 0$)	3	10	13
	27	11	38

positive predictive value 24/25=0.960
 specificity 10/11=0.909
 sensitivity 24/27=0.889
 predictive accuracy (PA) 34/38=0.895
 negative predictive value (NPV) 10/13=0.769

表2 プロトロンビンPT<60%での予測 (n=26)

	劇症化	非劇症化	
劇症化と予測	13	0	13
非劇症化と予測	3	10	13
	16	10	26

positive predictive value (PPV) 13/13=1.000
 specificity 10/10=1.000
 sensitivity 13/16=0.813
 predictive accuracy (PA) 23/26=0.885
 negative predictive value (PPV) 10/13=0.769

図3 HBVキャリアの急性発症における
 悲劇症化群、劇症化群、予知後治療群のZ値の分布

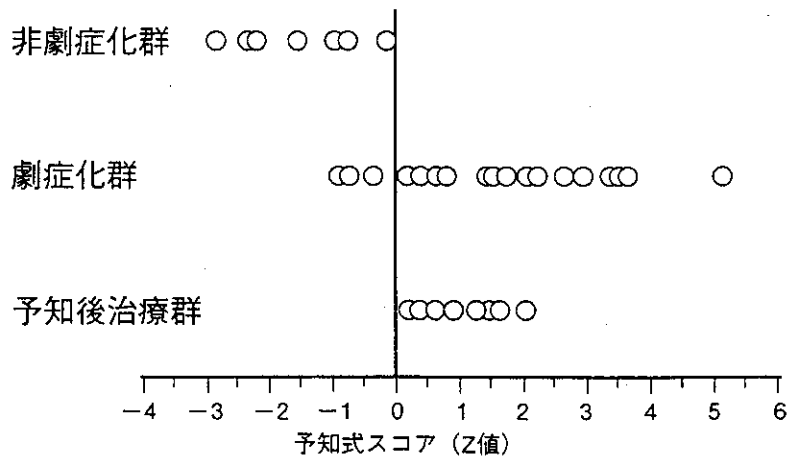


表3 予知後治療群のウイルス学的所見

症例	性別	年齢	原因	HBeAg	DNAP(cpm)	HBV DNA(PCR)
M.M.	M	51	HBVcarrier+D	-	4	(-)
M.S.	M	19	HBVcarrier	-	40	(+)
K.N.	M	32	HBVcarrier	-	38	(+)
Y.N.	M	35	HBVcarrier	+	357	(+)
H.T.	M	33	HBVcarrier	+	45	(+)
J.K.	M	31	HBVcarrier	+	1530	(+)
E.W.	F	54	HBVcarrier	-	10	(+)
K.K.	F	46	HBVcarrier	-	1	(+)

表4 予知後治療群の検査所見、治療内容、予後

症例	PT(%)	GOT / GPT(U/l)	T.Bil(mg/dl)	ChE(U/l)	Z値	治療	劇症化	予後
M.M.	59.1 *	1659 / 1249	5.6	244	1.4	IFN	-	生存
M.S.	32.8	525 / 977	45.9	253	1.2	IFN+PSL	-	生存
K.N.	27.3	308 / 691	10.7	87	2	IFN+CSA	-	生存
Y.N.	47.9 *	179 / 293	5.6	125	0.9	IFN+CSA	-	生存
H.T.	39.1	406 / 388	3.3	128	0.6	IFN+CSA+LAM	-	生存
J.K.	55.2 *	286 / 295	2.5	167	0.3	IFN+CSA+LAM	-	生存
E.W.	27.2	535 / 583	2.7	84	1.6	IFN+CSA+LAM	-	生存
K.K.	48.7 *	825 / 393	7.1	200	0.1	IFN+MPSL+CSA+LAM	-	生存

*この時点でZ>0

図4 劇症肝炎から回復後のHBVキャリアの再重症化例の劇症化の予知と阻止 (33才男性)

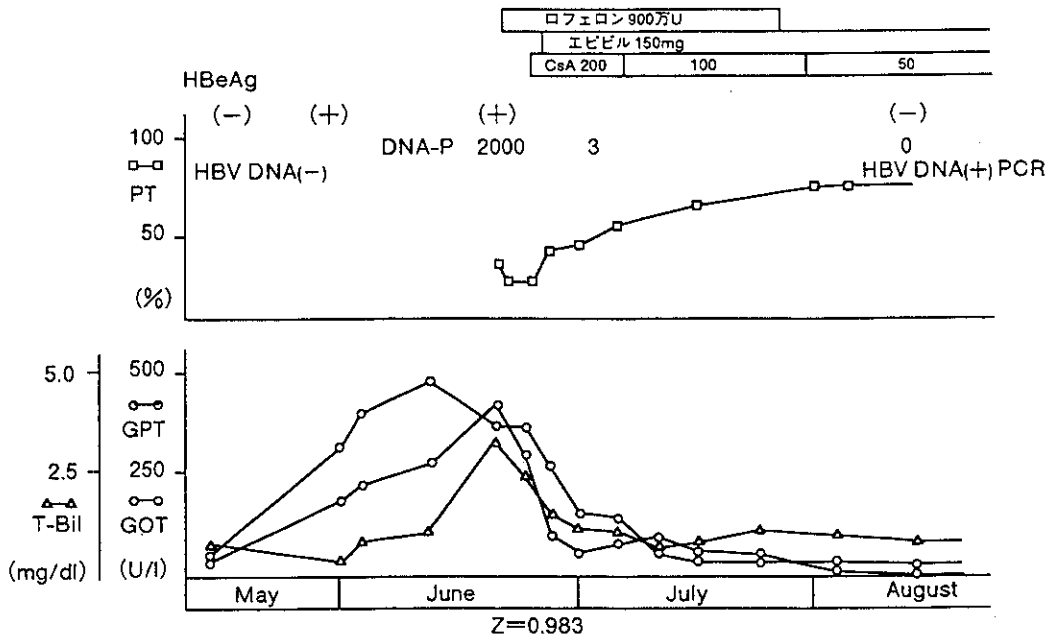
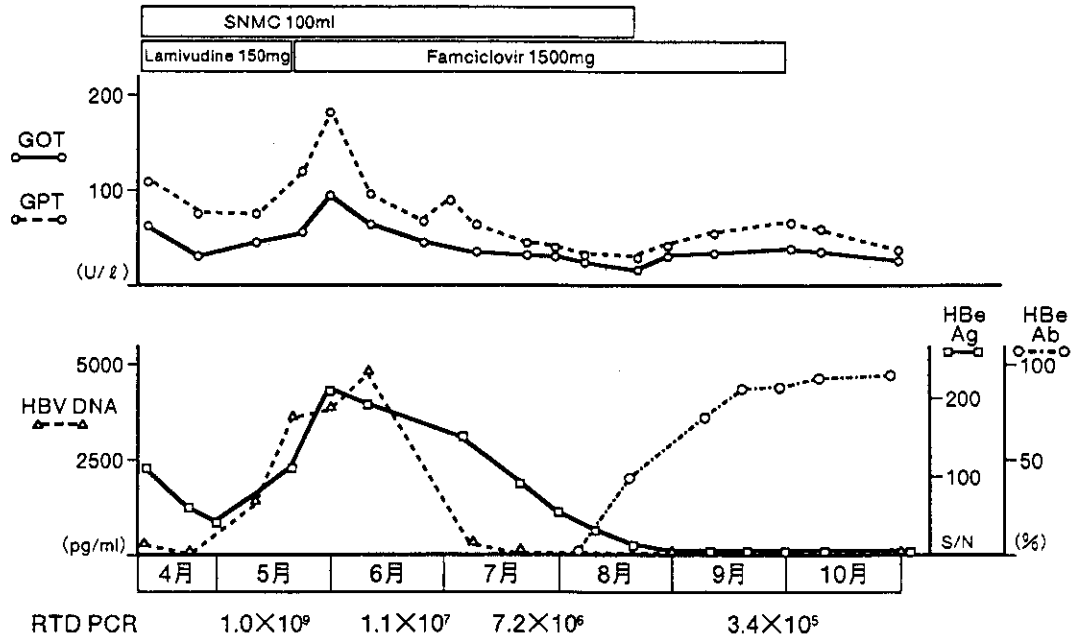


図5 2回目 退院後経過



IV. 難治性肝疾患の治療

平成十年度 難治性肝疾患の治療報告（総括）

小俣 政男

研究目標

本邦における難治性の肝炎とその近縁疾患（自己免疫肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、劇症肝炎、肝移植とともに肝癌等に対する遺伝子治療の開発を目指す治療）の実態を調査し、その成因、発症機序、病態の解明を通して、あらたな診断基準の設定と治療法の開発、体系化を目指すことにある。治療分科会では以下の課題を当該年度の目標とした。

肝移植の適応、肝移植後のQOL調査：成人肝移植の適応疾患とその背景調査

肝移植の基礎的検討：生体部分肝移植のグラフトサイズの検討

遺伝子治療の基礎的検討：ベクターの開発、腫瘍に対する特異的導入遺伝子の検討

研究の概要及び成果

肝移植の適応疾患とその背景調査、肝移植後のQOL調査：当該年度期間、肝移植に関しては、本邦における成人肝移植例の現状把握を行った。肝移植研究会の把握している日本人の肝移植症例は180例余りに及んでいた。肝移植に至る原疾患は、原発性胆汁性肝硬変を含む肝硬変、劇症肝炎を含む急性肝不全、その他先天性代謝異常で、とくに1995年以降急速に増加傾向にあることが明らかにされた。本邦で施行された劇症肝炎、PBCに対する生体肝移植に関する報告から、サイズミスマッチの克服のための自己肝温存部分移植の試みや右葉グラフトの応用が示された。

また、成人に対する肝移植後の予後、Quality of Life (QOL) を調査したところ、原疾患が胆道閉鎖症例、先天性代謝異常例、劇症肝炎例、原発性胆汁性肝硬変であった症例の予後は5年生存率80%以上であったが、B型肝炎肝硬変や肝癌症例での移植ではB型肝炎の重症化、癌再発のため予後は極めて悪いことが判明したが、特異抗体 (HBIG) やLamivudineなどの抗ウイルス剤によるウイルス抑制により予後の改善が図られてきた。

肝移植の基礎的検討：本邦では死体肝からの移植が難しいことから、生体部分肝移植の適応の拡大のためグラフトサイズ適合の検討が示された。

肝癌に対する遺伝子治療の基礎的検討：ベクター、導入遺伝子の検討—遺伝子治療として、腫瘍細胞内への特定の遺伝子導入にはレトロウイルス、アデノウイルスなどによるウイルス感染や癌細胞のレセプターを介した導

入が試みられ、実験モデルでは有効な治療法との成績が示された。

腫瘍に対する特異的な導入遺伝子発現の検討：選択的な導入遺伝子発現にあたり癌に特異的に見られる蛋白のプロモーターによる制御と薬剤耐性克服への試みが示された。

急性肝障害モデルにおけるTGF β の 情報伝達機構に関する検討

関西医科大学・第三内科 井上 恭一

はじめに

我々は、この2年間に強力な肝再生抑制因子であるTGF β 、アクチビンの肝再生過程における生物学的反応性並びにリガンド、受容体の分布、及びそれらの発現変化を調べることにより、二つの因子の肝再生における意義に関して次の様に報告してきた。つまりTGF β は、肝再生後期に伊東細胞など非実質細胞において産生され肝細胞増殖を停止させる役割があると考えられる。また伊東細胞に対して、細胞外基質を産生・蓄積させるすべての生物活性を有したことから、いわば地固めの肝再構築を完成させる役割を演じていると考えられた¹⁾。一方、アクチビンは、肝臓を静止期に保つ重要な因子と思われる。しかし障害時肝細胞でアクチビン受容体が一過性に低下したことから、増殖促進因子への反応性が向上し、肝再生の誘導が起ると考えられた。また肝再生初期において著明に増加したアクチビンは、伊東細胞に対してFNの産生のみを促進し、いわば肝再構築におけるペースメーカーとして働いているものと推測された。また大腸癌発生過程におけるTGF β シグナル伝達の意義について、主に受容体の発現を調べることで、報告してきた²⁾。

一方、TGF β のシグナル伝達機構に関する知見もここ数年間で急速に進歩してきている。TGF β のシグナル伝達機構は、まずTGF- β がそのII型受容体に結合した後、I型受容体がII型受容体のキナーゼによってリン酸化され、活性化される。これまで我々は、このうちTGF β /アクチビン・ファミリーのI型受容体cDNAsの単離に成功し、SKR1、2 (serine kinase receptor) と名付けた^{3) 4)}。その後、SKRsがアクチビンのI型受容体であり、アクチビンの肝細胞におけるSKRsを介した増殖抑制機序に関する考察を行ってきた。活性化されたI型受容体は、細胞質内の特異的Smad2あるいはSmad3と結合し、I型受容体のキナーゼによってリン酸化される。リン酸化されたSmad2とSmad3はすぐにI型受容体から離れ、Smad4と複合体を形成し核内に移行する。その後この複合体は

さまざまな転写因子と結合、あるいは自身が直接DNAに結合し、p15^{INK4b}をはじめとするサイクリン依存性キナーゼ・インヒビター (cdk inhibitor) やプラスミノージェンアクチベーターインヒビター 1 (PAI-1) などのTGF β 標的遺伝子の転写を活性化してTGF β によるさまざまな生物学的反応を引き起こすと考えられている。また最近になって抑制型Smad6、7の存在が明らかにされた。抑制型SmadはTGF β によりその発現が誘導され、活性化されたI型受容体に結合し、特異的Smad2、3のI型受容体への結合を阻害してTGF β によるシグナル伝達を抑制していると考えられている(図1)。したがって、これまで報告のある樹立した細胞を用いたシグナル伝達経路をコントロールとして用い、肝再生並びに繊維化に必須な肝細胞や伊東細胞におけるTGF β のシグナル伝達を調べることは、TGF β のそれぞれの細胞に対する反応性の違いを理解する上で重要と考えられる。

方 法

I. TGF β のHuh-7細胞における生物活性の解析

1. ³H-Thymidineの取り込みによるDNA合成能の解析: 常法により、Huh-7細胞のDNA合成能を測定した。

II. Huh-7細胞におけるTGF β 1、受容体、Smad2、3、4、6、7並びにp15^{INK4b}、PAI-1のmRNA、蛋白発現並びに変異の有無の解析

1. mRNAの定量 (Northern blot hybridization)

mRNAを抽出、精製する。cDNAを定法により³²Pでラベルしプローブとして用いる。

2. ¹²⁵I-TGF β を用いたradioreceptor assay

carrier free TGF β 及びアクチベンは、クロラミンT法によりiodineにてラベルした。4℃3時間CO₂インキュベーターにて¹²⁵I-TGF β 及びアクチベンをHuh-7細胞に結合させた後、disuccinimidyl suberateを用いて細胞表面上の受容体と¹²⁵I-TGF β をcross-linkさせる。

3. RT-PCR塩基配列を読み、正常受容体、Smadsとの比較対照を行う。

III. Huh-7細胞におけるSmad 2、3蛋白のTGF β 依存性リン酸化能の検索

N末にFlagのTagを付けたFlag-Smad 2WT or 3WT cDNAをmammalian expression vectorであるpcDNA3にligateし、Huh-7細胞にリポフェクタミンを用いてtransfectした。過剰発現させたSmad蛋白を³²S-Met、Cysあるいは³⁵Pにてmetabolic labelした後、リガンドで刺激する。その後、抗Flag抗体を用いて免疫沈降しSDS-PAGE、Autoradiographyでバンドを検出した。またnegativeコントロールとしてC末端のリン酸化部位

であるSSXS motifのSをAに置換したFlag-Smad 2、3 (3S-A)をPCRを用いて作成した。またこれらリン酸化がTGF β RIによってなされたかどうか、あるいは他のシグナルによってリン酸化されたか否かを確認するために、TGF β RIの204番目のアミノ酸TをDに置き換えたいわゆる構成的活性型I型TGF β 受容体「TGF β RI (T204D)」や232番目のアミノ酸KをRに置換した不活性型I型TGF β 受容体「TGF β RI (K232R)」を作成した。これら受容体のミュータントは、免疫沈降でSmad蛋白と区別しやすい様にC末端側にMycのTagを付けた。その後、TGF β RI (T204D)-MycとFlag-Smad 2WT、2 (3S-A)、3WT、3 (3S-A)をco-transfectし上記のごとくin vivoでのSmad蛋白のリン酸化を検討した。更に、Smad6、7がTGF β によるSmad2、3のリン酸化を阻害しているか否か検討するために、N末にHAのtagを付けたHA-Smad 6WT並びに7WTを作成した。その後、TGF β RI (T204D)-Myc、Flag-Smad2WT、2 (3S-A)、3WT、3 (3S-A)並びにHA-Smad 6WT、7WTをtri-transfectし上記のごとくin vivoでのSmad 2、3蛋白のリン酸化を検討した。

IV. Huh-7細胞におけるSmad 2のリガンド依存性核移行の検索

上記のTGF β RI (T204D)-MycやHA-Smad6とFlag-Smad 2をHuh-7細胞にco-transfectした。過剰発現させたFlag-Smad蛋白は、抗Flag抗体を用いた免疫蛍光抗体法で、その核内移行を検索した。

V. Huh-7細胞におけるp15^{INK4b}及びPAI-1転写のルシフェラーゼ活性を用いた解析

p15^{INK4b}並びにPAI-1のpromoter部分をルシフェラーゼ活性を有する reporter gene に組み込んだバクター (p15P113-Luc 並びに p3TP-lux reporter) は Wang、Massague両博士より享受いただいた。本バクターならびに上記のTGF β 受容体、Smadsのconstructをリポフェクタミンを用いて細胞にtransfection後、ルミノメーターでルシフェラーゼ活性を測定した。

結果と考察

1) TGF β のHuh-7細胞における生物活性およびTGF β 受容体、Smadの発現ならびに遺伝子変異の有無

TGF β は、Huh-7のDNA合成を有意に抑制した。またノーザン法、受容体のリガンドによるクロスリンク法、並びにRT-PCR法の結果、本細胞において、リガンド、TGF β 受容体、Smad2、3、4、6、7、p15^{INK4b}並びにPAI-1は、mRNA、蛋白レベルで発現しており、それらに遺伝子変異は認められなかった。

2) 構成的活性型I型TGF β 受容体「TGF β RI (T204D)」並びに不活性型I型TGF β 受容体「TGF β RI (K232R)」

の自己リン酸化の比較

図2はTGF β RI (T204D) -Myc並びにTGF β RI (K232R) -Mycの自己リン酸化能を野生型TGF β RIと比較した結果を示す。上段のパネルは、 35 Pにてmetabolic labelした後、抗Myc抗体を用いて免疫沈降しSDS-PAGE、Autoradiographyでバンドを検出した。また下段のパネルは、インターナルコントロールとして 35 Sを用いmetabolic labelした後、上記の方法でバンドを検出した。その結果、TGF β RI (T204D)は、有意に高い自己リン酸化能を認めるが、TGF β RI (K232R)は、全く認められなかった。

3) Smad 2, 3, 4のリガンド依存性リン酸化の比較(図3)

野生型Smad 2, 3は、リガンド依存性にリン酸化されたが、Smad 4は、リン酸化されなかった。また不活性型Smad2, 3 (3S-A) はリン酸化されないことよりSmad2, 3のC末端に存在するSSXSモチーフがリン酸化されているものと考えられた。

4) Smad 2のTGF β RI (T204D) によるリン酸化(図4)

野生型Smad2は、TGF β RI (T204D) によりリン酸化され、不活性型Smad 2 (3S-A) はリン酸化されないことより、TGF β のシグナルは、I型受容体によってSmad 2がリン酸化されることにより伝達されるものと考えられた。

5) 抑制型Smad 6, 7のTGF β 依存性Smad 2リン酸化に及ぼす影響(図5)

TGF β RI (T204D) からリン酸化された野生型Smad 2は、Smad 6, 7により抑制された。

6) 抑制型Smad 6による野生型Smad 2のTGF β 依存性核移行に及ぼす影響(図6)

野生型Smad 2は、細胞質に存在していたが、構成的活性型TGF β RI (T204D) により核に移行した。しかしSmad 6によりこの核移行は抑制された。

7) PAI-1転写のTGF β RI (T204D) 、Smad 2, 6, 7による影響(図7)

TGF β RI (T204D) は、PAI-1の転写活性を促進し、不活性型TGF β RI (K232R) 、Smad2, 3 (3S-A) により抑制されたことから、本細胞におけるTGF β のシグナルは、TGF β RI、Smad2, 3を通じて伝達されているものと考えられた。なおp15^{INK4b}の転写活性の制御もPAI-1と同様であった(未発表)。

結 論

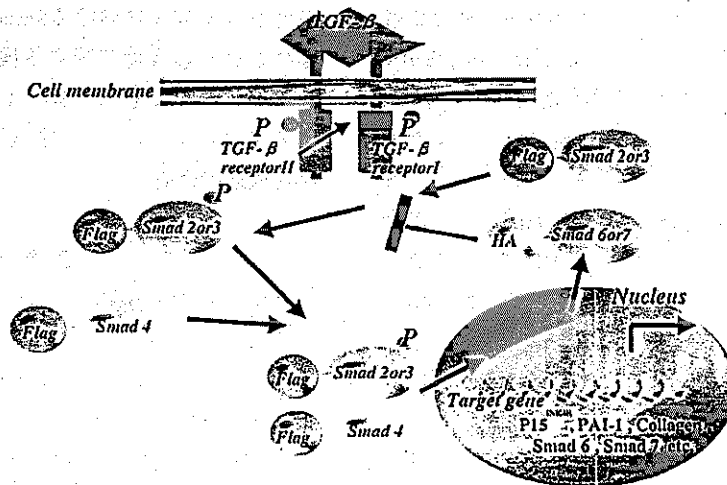
今回、Huh-7細胞を用いてSmadを中心としたTGF β シグナル伝達機構に関する検討を行った。Huh-7細胞におけるシグナル伝達は、これまで報告された細胞(Hep-G2、Mv1lu cell etc)と基本的に一致していた。今後かかるシグナル伝達で解析してきた方法を用い、以下の実験

を計画している。(1)肝細胞、伊東細胞におけるSmadsの発現及び活性化に関する検討(2)急性肝障害、慢性肝炎モデルにおけるSmads、p15^{INK4b}、PAI-1の発現推移及びその意義に関する検討(3)Smadsミュータントの*in vivo*への遺伝子導入(トランスジェニックマウス、アデノウイルス)(4)原発性肝癌におけるTGF β 情報伝達機構の検討

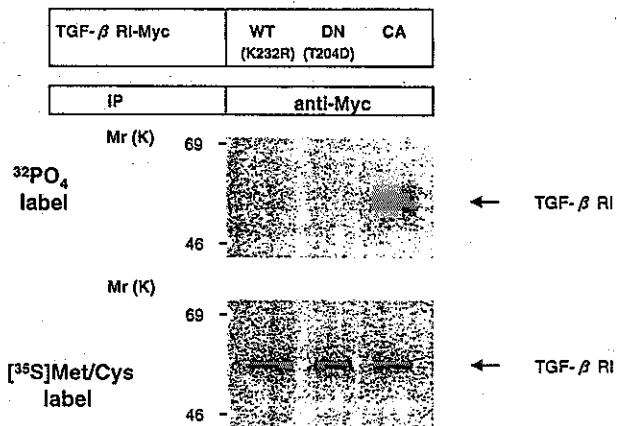
参 考 文 献

- 1) Date M., Matsuzaki K., and Inoue K. (1998) Differential Expression of Transforming Growth Factor- β Receptors in Hepatocytes and Nonparenchymal Cells of Rat Liver Injury. *Journal of Hepatology* 28:572-581.
- 2) Matsushita M, Matsuzaki K, and Inoue K. Transcriptional down-regulation of TGF- β receptors in Human Colorectal Cancer: Implications for Cancer Development. *British Journal of Cancer* in press.
- 3) Matsuzaki K., Xu J., Wang F. et al. (1993) A widely expressed transmembrane serine / threonine kinase that does not bind activin, inhibin, transforming growth factor β , or bone morphogenic factor. *J. Biol. Chem.* 268:12719-12723.
- 4) Xu J., Matsuzaki K., McKeehan K. et al. (1994) Genomic structure and cloned cDNAs predict that four variants in the kinase domain of serine / threonine kinase receptors arise by alternative splicing and poly (A) addition. *Proc. Natl. Sci. USA.* 91:7957-7961.
- 5) Xu J., McKeehan K., Matsuzaki K. et al. (1995) Inhibin antagonizes inhibition of liver cell growth by activin by a dominant-negative mechanism. *J. Biol. Chem.* 270:6308-6313.

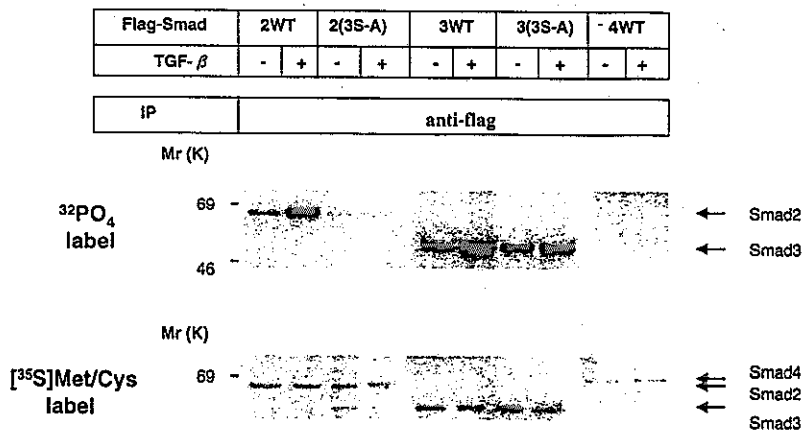
☒ 1 TGF-Signal transduction pathway



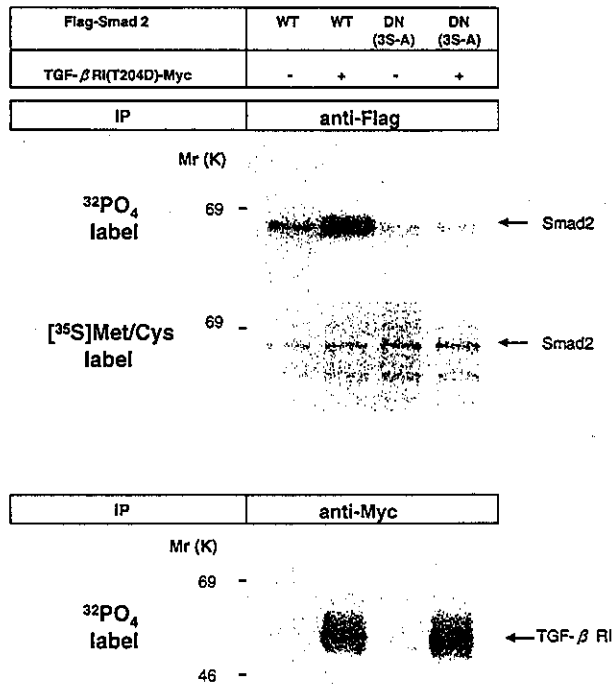
☒ 2 Basal phosphorylation of constitutively active TGF β -RI (T204D) and dominant negative TGF β -RI (K232R) in Huh-7 cells



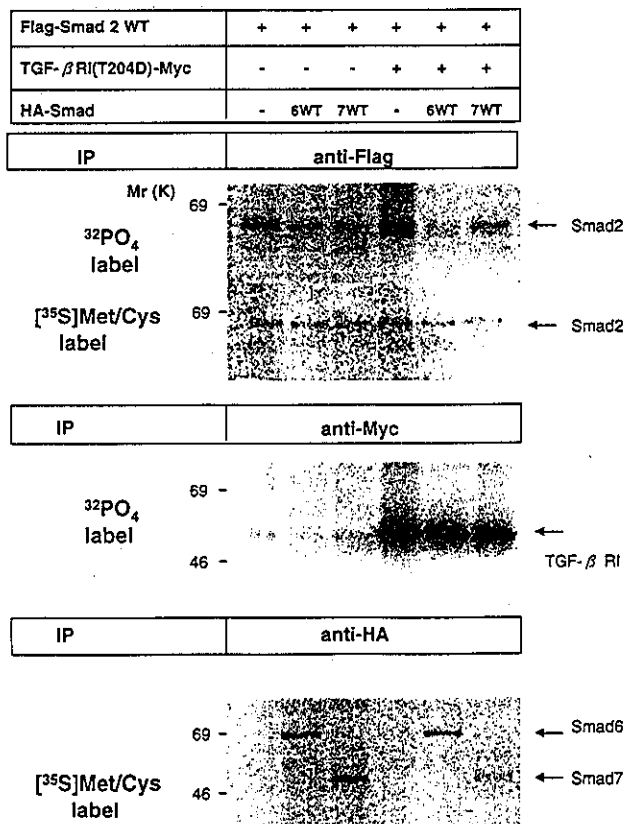
☒ 3 Smad 2 and 3 on the C-terminal Serine Residues are phosphorylated ligand dependently in Huh-7 cells



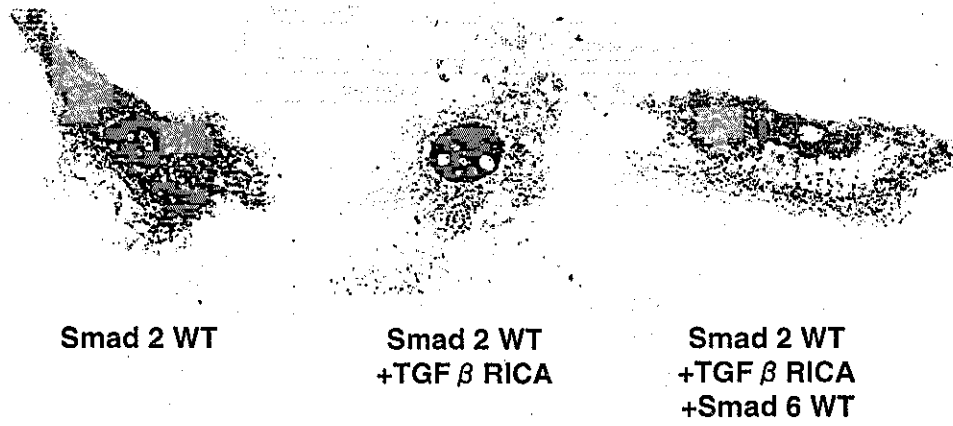
☒ 4 Smad 2 on the C-terminal Serine Residues is phosphorylated by constitutively active TGF- β receptor in Huh-7 cells



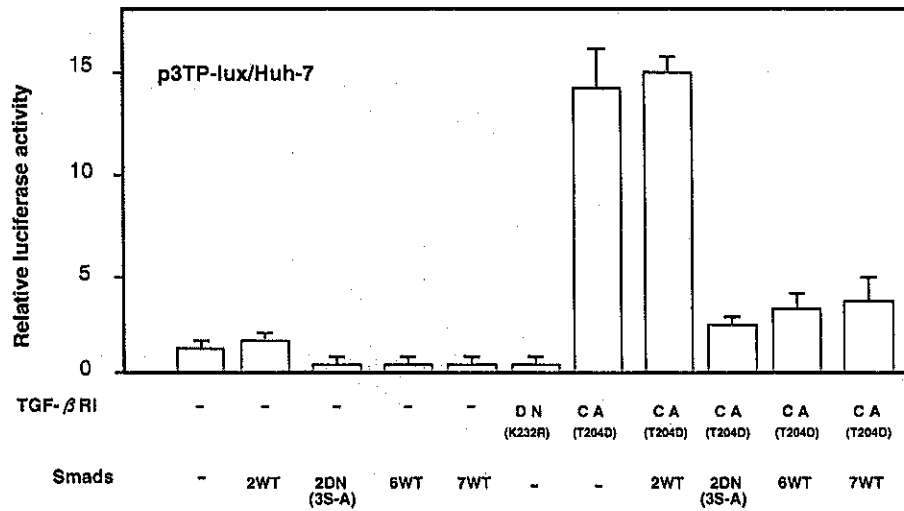
☒ 5 Smad 6 and 7 inhibits TGF- β mediated Smad 2 phosphorylation in Huh-7 cells



☒ 6 Smad 6 Inhibits TGF β -Dependent Nuclear Accumulation of Smad 2



☒ 7 Transfection of Smad 2 (3S-A), Smad 6 and 7, but not wild-type Smad 2, in Huh-7 cells inhibits p3TP lux response induced by constitutively active TGF- β RI (T204D)



AFP産生肝癌選択的な増殖と細胞傷害効果を持つアデノウイルスによる肝癌遺伝子治療

東京大学大学院医学系研究科・消化器内科

白鳥 康史

協同研究者：大橋 誠，立石敬介

小俣政男

癌研究会癌化学療法センター 濱田洋文

はじめに

遺伝子治療の戦略の機序として、腫瘍細胞でのみ特異的に自己増殖に必要なE1A蛋白を発現するアデノウイルスを作成した。AFPプロモーター下流にE1A遺伝子とE1B21k蛋白を組み込むことによりAFP産生腫瘍細胞でのみE1Aが見られ、これら腫瘍細胞でのみ選択的にウイルスが増殖し殺細胞効果を示すことが明かにされた。

研究目的

アデノウイルスベクターは遺伝子導入効率が高いことから遺伝子治療に用いるベクターとして有望視されているが、固形腫瘍である消化器癌を対象とした場合、治療のための遺伝子導入を全ての腫瘍細胞に行うのは困難である。そこでAFP産生肝癌細胞特異的に自己の増殖に必要なE1A蛋白を発現するアデノウイルスを作成し、AFP産生肝癌における選択的増殖と細胞傷害効果について基礎的な検討を行った。

研究方法

E1A遺伝子とE1B21k蛋白のみを発現するように一部を欠失させたE1B遺伝子をAFPプロモーターの下流に置いて組み込んだ組換えアデノウイルスAFP-E1Aを作成した。このウイルスをヒト肝癌細胞株(Hep3B, PLC/PRF/5, HepG2, HLF)およびヒト正常肝細胞に感染させ、培養上清中のウイルス増殖と細胞傷害効果を検討した。

結果と考案

AFP産生肝癌細胞株では最大約2000倍のウイルス増殖が認められたが、正常肝細胞を含めたAFP非産生株での増殖は認められなかった。またAFP産生株では非産生株に比較して有意に強い細胞傷害効果を認めた。E1B55k蛋白を発現しないアデノウイルスは、ONYX-015として既に報告されているが、その増殖と細胞傷害効果が必ずしも細胞のp53 statusのみに依存している訳ではないことがその後報告されている。AFP-E1AはAFP産生肝癌細胞でのみ増殖可能なウイルスとして振る舞うことを期待して作成したE1B55k蛋白を発現しないアデノウイルス

である。今回の検討でAFP-E1AはAFP産生細胞において選択的に増殖可能であり、肝癌遺伝子治療に有用である可能性が示唆された。

結 論

腫瘍細胞のみ増殖するウイルスを用いた治療法は新たな遺伝子治療戦略として有用であることが示された。

参考文献

- 1) Bischoff J. R. et al.: An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science*. 274;373-6, 1996.
- 2) Heise C. et al.: ONYX-015, an E1B gene-attenuated adenovirus, causes tumor-specific cytolysis and antitumoral efficacy that can be augmented by standard chemotherapeutic agents. *Nat Med*. 3;639-45, 1997.
- 3) Rothmann T. et al.: Replication of ONYX-015, a potential anticancer adenovirus, is independent of p53 status in tumor cells. *J Virol*. 72;9470-8, 1998.
- 4) Goodrum F. D. et al.: p53 status does not determine outcome of E1B 55-kilodalton mutant adenovirus lytic infection. *J Virol*. 72;9479-90, 1998.

当施設における成人生体部分肝移植例の解析とその適応について

岡山大学医学部・第一内科 辻 孝夫

協同研究者：東 俊宏，山本和秀

下村宏之，坂口孝作

はじめに

進行したステージの原発性胆汁性肝硬変(PBC)や集学的治療によっても回復しない劇症肝炎(AHF)では、唯一の救命法は肝移植しかないと言っても過言ではない。わが国でも、脳死肝移植が認められたものの、脳死ドナーの確保は困難で、やむなく生体部分肝移植が行われているのが現況である。我々の施設では1996年8月から現在までに、3例のPBCと1例のAHFに対して成人間の生体部分肝移植が行われた。少数例での検討に過ぎないが、自験例を通じてPBCやAHFにおけるわが国の適応基準の有用性やその基準拡大について考察した。また、PBCの症例で肝移植前に著明な上昇を認めた血清中Interferon-gamma inducing factor(IL-18)が、肝移植により正常化したことより、PBCにおける血清IL-18濃度を測定し、その臨床的意義についても検討した。

対象と方法

生体部分肝移植を受けた症例の概要を表1)に示した。PBCの症例は全て女性で、年齢は36-49歳、ドナーは、長男、夫、父親と全ての症例で異なった関係であった。また、AHFの症例も36歳の女性で、ドナーは兄であった。3例はQOLも保たれて、残りの1例も術後30日で生存中である。PBCにおける肝移植の適応は日本肝移植研究会の6ヵ月後のDeath rate (DR)を求め¹⁾、50%以上を適応有りとした。また、Mayoの予後予測式²⁾も参考にした。一方、AHF症例の肝移植の適応についてはわが国の適応基準案^{3, 4)}には該当しなかったが、我々の施設での基準⁵⁾に従った。

血清IL-18濃度は林原生物化学研究所で開発したELISA法⁶⁾により、22例の健常対象、33例のPBCと13例のウイルス性肝硬変症例を対象とした。

結 果

1. PBCの肝移植例の解析

4症例の肝移植前6ヵ月と1ヵ月での肝機能の推移では、いずれの症例においても血清ビリルビン値の上昇が著明であった(表2)。4症例の術前6ヵ月と1ヵ月の時点でMayoモデルによる1年後補正生存率とわが国のモデルによる6ヵ月後死亡確率をみると、症例1-2においては移植6ヵ月前で既に1年生存確率は50%以下、6ヵ月以内死亡確率は50%を大きく上回り、移植時にはこれらの確率はさらに悪化している。一方、症例3では、6ヵ月以内の死亡確率が移植6ヵ月前で86%、1ヵ月前で93%であったのに対して、Mayoモデルでの1年生存確率は6ヵ月前で90%であったのに対して、1ヵ月前で20%と著明に低下し、両モデルでの若干の矛盾が認められ、本例ではわが国のモデルの妥当性が示唆された(表3)。

2. PBCにおける血清IL-18濃度

経時的に血清IL-18濃度が測定可能であった症例の肝機能とIL-18濃度の推移を示す。症例は1996年1月に死亡したが、血清ビリルビン濃度は1994年6月までは2mg/dl以下で推移し、1995年5月以降に急激に上昇を示した。一方、IL-18濃度はビリルビン値が上昇する以前の1993年11月から急激に上昇し、さらに漸増した(図1)。そこで、PBC症例の診断時の血清IL-18濃度を測定すると、その値はSchuererの組織分類に比例して有意な上昇が認められた(健常対象140.7、Schuerer I 158.2、II 289.9、IV 508.8pg/ml)。この上昇はウイルス性の肝硬変症例(183.7pg/ml)では認められず、PBCに特異的な変化であることが示された(図2)。さらに、わが国のDRやMayo modelでのRisk(R)値と有意の正相関を示し(図3)、血清IL-18濃度が

ビリルビン値の変化よりも早期から、PBCの肝病態を反映するとともに、肝移植の判断の一指標になり得る可能性が示唆された。

3. 肝移植を施行して救命し得た劇症肝炎急性型の1例

症例は36歳の女性。1998年7月31日より発熱、さらに8月1日より、全身倦怠感、嘔気、食欲不振が増強し、8月4日近医を受診。T. Bilirubin 7.1mg/dl, GOT 3405IU/l, GPT 3940IU/l, PT26%、II度の肝性脳症も認めることより劇症肝炎急性型と診断された。ウイルスマーカーでは、IgM型Anti-HBcが陽性で、HBVによることが判明した。4回の血漿交換を含む集学的治療を行うもPTや意識状態の改善はなく、瞳孔散大、脳波の平低化、脳浮腫も認めた(図4)。36歳と比較的若年であったこと、瞳孔拡大からの時間が短時間であったこと、わずかに対光反応が残っていることより、入院後5日目に兄をドナーとして緊急肝移植をおこなった。摘出肝重量は523gで、肉眼的には暗黒色を示し、病理所見は出血を伴ったmassive necrosisであった。術後3日目より意識状態の改善が認められ、以後は肝機能、全身状態も良好な改善を示して1998年10月28日退院し、現在もQOLは良好である。

考案・結語

生体部分肝移植を受けた3例のPBC全例が生存し、現在までQOLも保たれていることより、生体部分肝移植はドナー面では倫理的な問題は残るものの、現在では末期PBCの有力な救命手段であることが示された。PBCの肝移植の適応基準については、ビリルビン、アルブミン、年齢、プロトロンビン時間、浮腫をvariableとして生存確率を算出するMayo modelとビリルビンとGOT/GPTをvariableとして6ヵ月後の死亡確率を算出するわが国のモデルは3例中2例でよく相関したが、1例で明らかにわが国のモデルの妥当性が示され、今後さらに多くの症例で検討する必要があると思われる。一方、肝移植の適応基準を満たしてからどの時点で施行するかについては一定の見解は得られていない。Mayo clinicグループは、リスクスコアが肝移植後の予後、特に移植後90日以内の予後に極めて強い影響があることが明らかにした。彼らは肝移植後の予後の改善や再移植の防止のために、理想的な肝移植の時期を検討し、リスクスコア(R)=7.8以下が移植後の予後の分かれ目になると結論した⁷⁾。ちなみに、R=8.3の1、2、3年生存率は76、75、72%で、R=7.5の群では1、2、5年生存率は93、90、88%である。わが国のPBCにおける肝移植適応基準の妥当性は高く、Logistic回帰式でのλ(Risk score)値が何点以上になると肝移植後の予後が不良になるかについても検討していく必要がある。

今回、はじめてPBC症例における血清IL-18濃度の測定結果を報告した。このサイトカインはInterferon-gamma-inducing factorとして最近クローニングされたものである⁸⁾。PBCにおいては、Th1-like CD4+T細胞が有意に増加し、胆管障害に関与していることが明らかにされつつある⁹⁾。Scheuerの組織分類のstage IIでも明らかに上昇を示し、IL-18がInterferon-gammaの産生を高めて炎症機転に関与する可能性も示されたものの、その上昇はstage IV、すなわち肝硬変期でさらに高く、胆汁鬱滞による分解系の遅延を反映している可能性もある。しかし、わが国のDRやMayo modelのR値と正相関を示し、血清ビリルビン値が上昇するかなり以前から高値を示すことより、肝移植適応のcandidateの予測に有用であり、胆管障害への関与も含めて今後検討する予定である。

現在わが国におけるAHFにおける肝移植適応基準は、1990年に日本肝移植適応研究会から提案された「劇症肝炎における肝移植の適応」がある³⁾。その要約は、亜急性の劇症肝炎および遅発性肝不全で、肝性昏睡出現後5日間の経過観察にても、プロトロンビン時間が50%以上に改善しないかもしくは覚醒の得られないものとある。次いで第22回日本急性肝不全研究会(1996年、神戸)において新たに劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(案)が出された⁴⁾。これら2つの基準はいずれも脳死肝移植を想定したもので、ドナーの確保が少数であること、緊急に得られないこと、また急性型では亜急性型に比べて予後が良好なことなどから、対象疾患を劇症肝炎亜急性型ならびに遅発性肝不全に限定している。しかし、厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班の全国集計によると、急性型であってもその救命率は約50%に過ぎない¹⁰⁾。我々が経験した症例はHBVによる劇症肝炎急性型で、集学的治療にも拘わらず、急速に意識レベルの悪化、脳波の平低化、脳浮腫などを示し、予後不良と判断した。肝移植については、術後の予後の不良さも考慮されたが、年齢が比較的若いこと、脳波が平低化してからの時間がさほど経っていないことなどから、緊急生体部分肝移植を施行して救命できた。脳死肝移植がなかなか普及せず、生体部分肝移植例が逆に増加している現在、ドナーの点では倫理的問題が残るものの、生体部分肝移植も考慮した新たな適応基準の作成が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 小幡 裕, 橋本悦子: 原発性胆汁性肝硬変における肝移植の適応。肝移植適応基準 日本肝移植適応研究会記録。(市田文弘、谷川久一編), 国際医学出版, 東京, 1991, P13-25.
- 2) Rolland Dickson, E, Grambsch PM, Fleming TR, et al.:

Prognosis in primary biliary cirrhosis: Model for decision making. *Hepatology* 10:1-7, 1989.

- 3) 武藤泰敏: 劇症肝炎における肝移植の適応。肝移植適応基準 日本肝移植研究会 記録。(市田文弘、谷川久一編), 国際医書出版, 東京, 1991, P4-12.
- 4) 杉原潤一, 石木佳英, 内藤智雄, 他: 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(案)。第22回日本急性肝不全研究会, 神戸, 1996.
- 5) 辻 孝夫, 東 俊宏, 山田剛太郎, 他: 肝移植の適応基準。岡山医学会雑誌 103:155-165, 1991.
- 6) Taniguchi M, Nagaoka K, Kunikata T, et al.: Characterization of anti-human interleukin-18 (IL18)/interferon-gamma-inducing factor (IGIF) monoclonal antibodies and their application in the measurement of human IL-18 by ELISA. *J Immunol Methods* 206:107-113, 1997.
- 7) Wiesner RH: Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary biliary cholangitis: Predicting outcomes with natural history model. *Mayo Clin Proc* 73:575-588, 1998.
- 8) Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al.: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 378:88-91, 1995.
- 9) Berg PA, Klein R, Rocken M: Cytokines in primary biliary cirrhosis. *Sem Liver Dis* 17:115-123, 1997.
- 10) 佐藤俊一, 鈴木一幸, 滝沢康裕: 過去12年間(昭和58年~平成6年)における劇症肝炎の全国実態調査。厚生省難治性の肝疾患調査研究班, 平成7年度研究報告。1996, P85-88.

表1) 生体部分肝移植症例の概要

症例	疾患名	年齢	性	ドナー	死亡確率	予後
K.S.	PBC	49	F	長男	98.9	生存
Y.R.	PBC	46	F	夫	73.4	生存
Y.K.	PBC	36	F	父	93	生存
N.T.	FH	36	F	兄	適応?	生存

表2) PBC生体部分肝移植4例の概要

	Case1		Case2		Case3	
	6ヶ月前	1ヶ月前	6ヶ月前	1ヶ月前	6ヶ月前	1ヶ月前
Age (yr.)	48	49	46	47	34	34
s-Bil (mg/dl)	9.83	21.38	8	18.4	6.43	12.74
GOT (IU/l)	128	88	128	120	199	246
GPT (IU/l)	58	29	90	96	86	108
Alb (g/dl)	2.47	2.6	3.4	2.9	3.06	2.38
PT (sec.)	15.4	15.5	13.6	13.6	13.2	25.6
Edema (0,0.5,1)	1	1	1	1	0	0

表3) PBC生体部分肝移植症例での死亡確率

	Case1		Case2		Case3	
	6ヶ月前	1ヶ月前	6ヶ月前	1ヶ月前	6ヶ月前	1ヶ月前
6ヵ月以内の死亡確率(日本)	89.4	98.9	47.4	59.3	85.8	93.1
Mayo model						
R	8.94	9.54	7.58	8.75	6.26	9.07
Survival Rate(1yr.) (%)	23.2	6.9	68.7	30	90.5	19.1

図1) 症例1の臨床経過

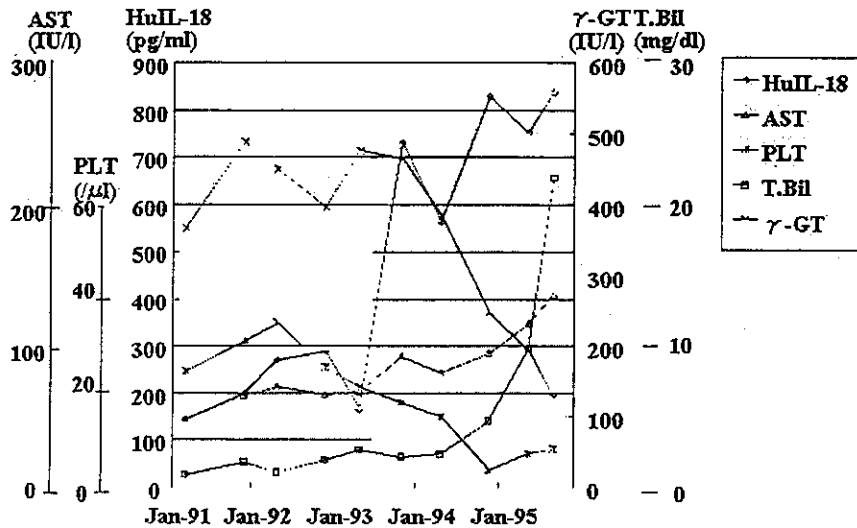


図2) PBC患者における血清HuL-18濃度

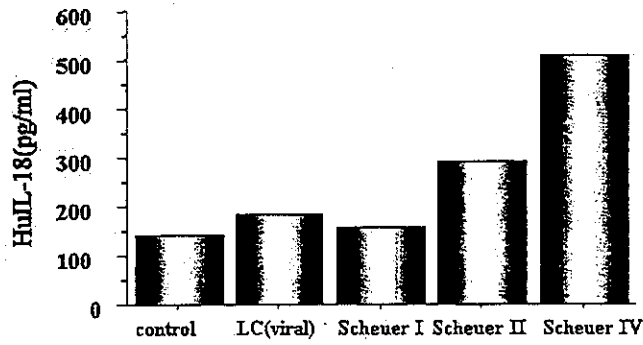


図3) 血清HuL-18濃度とRisk (R) 値

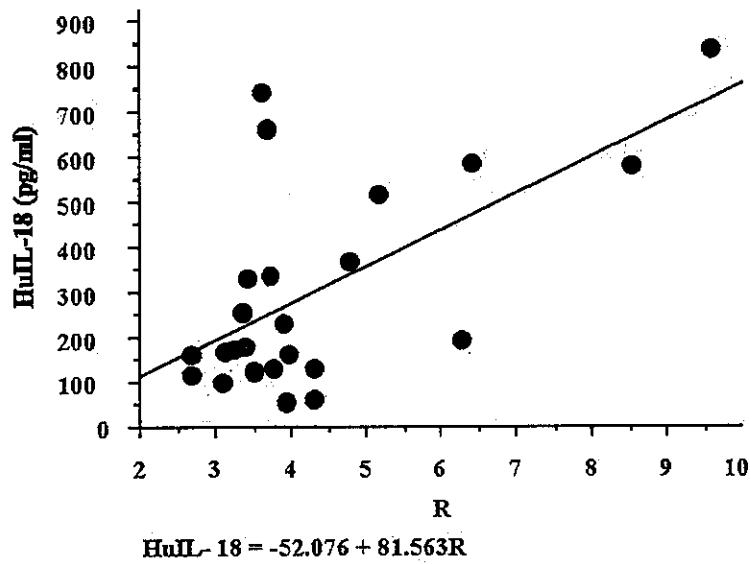


図4) 劇症肝炎症例における移植前後のBrain CTとEEGの変化

