

現されていた。胆管周囲の炎症細胞の検討ではB細胞、CD4及びCD8 T細胞が集簇していた。さらに他の肝疾患について検討すると、SDF-1はPBCのみならず自己免疫性肝炎、ウイルス性肝炎のBECにも発現されていた。

SDF-1のRT-PCRによるメッセージの検討では、LCMにより選択的に採取されたBECにおいて発現が認められた。

末梢血中のSDF-1濃度は正常に比しPBCを含む肝疾患において増加していたが、自己免疫性とウイルス性肝疾患の間では差が認められなかった。

一方、PBLおよびLILにおけるCXCR4の発現を解析すると、両者ともに陽性頻度は高率であった。しかし、発現強度を比較すると、B細胞及びT細胞ともに、PBLに比べLILにおいて発現が増強されていた。

D. 考案

1) LCM/DNA microarrayによる解析

PBCは胆管上皮細胞に特異的に発現されている抗原に対して、自己免疫反応が惹起されていると推察されているが、胆管細胞に特異的に発現されている抗原およびその発症機序は不明である。本研究ではLCMによりPBC肝よりBECのみを採取することが可能で、採取された組織からtotal RNAを抽出、T7 RNA polymeraseによる方法によりhybridizationに使用するprobeの作成が可能であった。

微量な組織からの遺伝子解析に際して、できる限りもとの遺伝子プロファイルを変化させずに増幅させることが必要である。我々はPCRによる指数関数的増幅ではなく、T7 RNA polymeraseを用いた線形増幅を行った。この方法により増幅前のプロファイルと近い遺伝子増幅が可能であった。

また、肝生検組織より採取可能なBECは約1000個であり、その遺伝子情報の信憑性について十分な基礎的検討が必要であるが、現在、症例を増やして、正常胆管細胞とPBCの胆管細胞における発現の差を検討中である。

2) SDF-1/CXCR4発現の検討

我々はSDF-1がPBCを含む肝疾患のBECに特異的に発現されていることを明らかにした。SDF-1は成人では骨髄における造血に重要な役割を果たしているが、胎生期では骨髄での造血が始まる以前に肝臓での造血に関与している。⁴⁾胎生期肝臓におけるSDF-1の産生細胞はductal plate cellである。⁵⁾この細胞はBECのpro-genitor cellであることから、BECがSDF-1を産生することは十分考えられる。

正常肝に比べPBCをはじめとする肝疾患において発現が増強されていたこと、末梢血中のSDF-1濃度が正常に比べ肝疾患において増加していたことから、SDF-1が肝疾患における門脈域への炎症細胞浸潤に関与していることが推察された。今後、肝疾患のBECにおいてSDF-1が産生増強される機序を明らかにする必要がある。

一方、CXCR4はSDF-1に対する単一のレセプターであり、T細胞やB細胞に発現されている。SDF-1は

造血のみならず、CXCR4陽性細胞の遊走や活性化に関与していることが知られている。⁶⁾CXCR4の発現がPBLに比べLILで増強されていたことから、これらの細胞がSDF-1の影響を受け肝組織に集簇している可能性が示唆された。

将来SDF-1/CXCR4の反応を制御することにより、炎症制御などの治療応用が可能となると考えられる。

E. 文献

- 1) Emmert-Buck MR, et al. Laser capture microdissection. *Science* 1996; 274: 998-1001.
- 2) Schutze K, Lahr G. Identification of expressed genes by laser-mediated manipulation of single cells. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 737-42.
- 3) Luo L, et al. Gene expression profile of laser-captured adjacent neuronal subtypes. *Nat Med* 1999; 5: 117-122.
- 4) Ma Q, et al. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 9448-9453.
- 5) Coulomb-L'Hermine A, et al. Stromal cell-derived factor 1(SDF-1) and antenatal human B cell lymphopoiesis: expression of SDF-1 by mesothelial cells and ductal plate epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 8585-8590.
- 6) Jo DY, et al. Chemotaxis of primitive hematopoietic cells in response to stromal cell-derived factor-1. *J Clin Invest* 2000; 105: 101-111.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

原発性胆汁性肝硬変に対する生体部分肝移植

研究協力者 幕内 雅敏 東京大学肝胆膵外科，人工臓器移植外科教授

研究要旨：東京大学にて施行した原発性胆汁性肝硬変症に対する生体部分肝移植の適応と成績について検討した。対象は原発性胆汁性肝硬変症37例で、男性7例、女性30例、年齢は35-64歳であった。適応の参考となる日本肝移植適応研究会モデルによる6か月死亡率とMayoモデル(update)による6か月死亡率との間には相関がなく、ともにほとんどの症例で100%死亡の判定となるため、手術適応を考慮する指標にはならなかった。Mayoモデルrisk score (conventional)は平均値8.2 (5.3-11.6)であり、23例(62%)で手術リスクの高いとされる7.8を越えていた。左葉グラフトのみを使用していた1999年までは、risk score (conventional) 10以上の症例は全例死亡したが、右葉グラフトが選択可能となった近年では、進行している症例でも生存している。術前抗ミトコンドリア抗体が陽性であり、長期観察が可能であった25例は全例、術後早期より再陽転化していたが、肝機能低下など臨床的な再発症例は経験していない。現在、32例が生存中であり、3年累積生存率は85%である。

A. 研究目的

原発性胆汁性肝硬変は、成人における胆汁うっ滞性肝疾患の代表として、肝移植の良い適応と考えられている。東京大学における原発性胆汁性肝硬変に対する生体部分肝移植症例について、その適応と成績について検討した。

B. 研究対象と方法

東京大学では1996年1月より2002年12月までに203例205回の生体部分肝移植を施行した。成人例(18歳以上)133例、小児例70例で、成人例中37例が原発性胆汁性肝硬変に対して肝移植の行われたものであった。原発性胆汁性肝硬変症例の内訳は男性7例、女性30例で、年齢は35-64歳(平均値52歳)、体重は42-70kg(52kg)であった。血清学的データは以下の通り。総ビリルビン1.4-30.8mg/dl(13.0mg/dl)、アルブミン1.9-3.7g/l(2.7g/l)、プロトロンビン時間11.3-27.0秒(13.8秒)。Model for end staged liver disease (MELD) score, Mayoモデルrisk score (conventional), 同(update), Mayoモデル(update)6か月死亡率、日本肝移植適応研究会モデル6か月死亡率はそれぞれ、4-21(8), 5.3-11.6(8.2), 5.9-13.9(9.6), 79%-100%(98%), 23%-100%(88%)であった。

ドナーの内訳は男性21例、女性16例で、年齢は20-57歳(平均値34歳)、体重は43-93kg(61kg)であった。患者との関係では、子供が22例と最も多く、ついで、兄弟8例、配偶者5例、甥1例、従兄弟1例であった。使用したグラフトは左葉もしくは尾状葉付き左葉が23例と最も多く、ついで右葉の9例、右後区域が5例であった。グラフト重量は330-838g(484g)で、これは患者およびドナーの標準肝容積の各々、33%-88%(46%), 29%-73%(41%)に相当した。

グラフトは、1999年以前は全例、左葉もしくは尾状葉付き左葉であり、2000年以降は、Mayoモデルrisk score (conventional)10以上では右葉を、10未満

では、尾状葉付き左葉もしくは右後区域を選択した。

充分なインフォームドコンセントを行い、必要に応じて当院倫理委員会で検討した上で生体部分肝移植を実施した。

C. 研究結果

日本肝移植適応研究会モデルによる6か月死亡率とMayoモデルによる6か月死亡率、risk scoreとの間には相関は認められなかった。1999年以前ではrisk score (conventional) 10以上の症例3例は全例死亡したが、右葉グラフトが選択可能となった近年では、このような症例でも生存している。

急性拒絶反応は14例(38%)で認められた。急性拒絶反応の発症率は他の成人症例や小児例と差を認めなかった。原発性胆汁性肝硬変症の急性拒絶反応にはOKT3を必要とした1例を除き、ステロイドパルス療法が有効であった。

血管合併症として門脈血栓症を1例、動脈+門脈血栓症を経験し、後者の症例は術後6日で死亡した。胆管系の合併症率は未だ高く、胆汁瘻は8例、胆管吻合部狭窄は3例に経験した。胆管吻合部狭窄の3例はいずれも再手術を必要とした。骨折は初期の進行症例3例に認められたが、近年では経験していない。移植後入院日数は25-123日(51日)であった。

術後の経過観察期間は1-65ヶ月(24ヶ月)であり、2003年1月現在、32例が生存中である。死亡症例のうち4例は入院死であり、原因は感染症3例、動脈+門脈血栓症1例である。残りの1例は、血小板減少性紫斑病で術後1年で失った。

術前抗ミトコンドリア抗体が陽性であり、長期観察が可能であった25例は全例、術後早期より再陽転化していたが、肝機能低下など臨床的な再発症例は経験していない。

D. 考察

肝移植は現在のところ原発性胆汁性肝硬変に対する唯一の根本的治療法である。進行した原発性胆汁性肝硬変症を肝移植の適応とすることは一般に異論のないところであるが、具体的にどの時点で肝移植の準備をし、どのような段階で肝移植を実施するのが適切かについてはまだ十分なコンセンサスは得られていない。

脳死肝移植の場合には原発性胆汁性肝硬変症について、日本肝移植適応研究会モデルによる6ヶ月死亡率50%以上およびMayoモデル (update model) における6ヶ月生存率40%以下が患者登録の目安とされている。当科の37例では全例この基準を満たしていた。日本肝移植適応研究会モデルでは死亡率が高く算出される傾向があり、また Mayo モデル (update model) では逆に生存率が高く算出される傾向があると思われる。現在用いられている日本肝移植適応研究会モデルは、以前の古い症例のデータに基づいて作られていることが実際のズレの原因と考えられるので、最新の内科管理を受けている症例のデータに基づく新しいモデルの作成が望まれる。

欧米ではrisk scoreが7.8を越えると合併症のリスクが高いと報告され、それ以前の肝移植が勧められている。Mayoモデルrisk score (conventional) は平均値8.2 (5.3-11.6) であり、23例 (62%) で7.8を越えていた。厳しい症例に対して肝移植を実施していると考えられた。

移植施設の立場としては、重篤な肝不全状態となる前の、少しでも成功率の高い時期に移植を行うのが望ましいと考えており、具体的には血清総ビリルビン値が5mg/dlを越えるようになった時点で、移植施設にコンサルトして頂き、肝移植の準備を整え、血清総ビリルビン値が8-10mg/dl程度になったら肝移植を実施するのが望ましいと考えている。プロトロンビン時間などの合成能が極端に低下する前に移植を実施することが重要である。

移植肝に原発性胆汁性肝硬変が再発する危険が指摘されている。特に生体部分肝移植の場合には欧米の脳死肝移植と比較して、HLAの適合性がよいため、返って逆に原発性胆汁性肝硬変の再発の危険が高い可能性のあることが指摘されている。我々の症例でも移植前に抗ミトコンドリア抗体陽性であったものは移植後一旦抗体陰性となるが、比較的早期に全例再度陽性となっていた。この肝移植後の原発性胆汁性肝硬変症の再発に関しては組織学的な検討も含めて今後の注意深い経過観察が必要と考えられた。

E. 結論

症候性原発性胆汁性肝硬変患者の場合には最終的に肝移植が必要となる可能性を考慮に入れた長期的な内科管理が望まれる。血清総ビリルビン値が5mg/dlを越えるようになった時点での肝移植の準備が望ましいが、右葉グラフトの導入により、比較的進行した症例でも、対応可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

*以下、論文、学会発表はすべて2002年のもの

榎並延太, 菅原寧彦, 松井郁一, 金子順一, 今村宏, 國土典弘, 幕内雅敏. 保存的に経過を見た部分的肝動脈閉塞症の2例. 今日の移植2002;15:114-5.

青木琢, 菅原寧彦, 幕内雅敏. 消化器臓器(肝・膵・小腸)の移植. Annual Review 消化器2002 166-71,2002

幕内雅敏, 菅原寧彦. 消化器系臓器移植. 日本内科学会雑誌2002;91:566-8.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 成人生体肝移植の成績向上のための工夫. 消化器外科2002;25:311-4.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 門脈再建における工夫. 消化器画像2002;4:188-92.

幕内雅敏. 生体肝移植-12年の成果と将来の展望. 消化器画像2002;4:151-2.

佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 菅原寧彦, 高山忠利. 画像から見た肝静脈再建の適応. 消化器画像2002;4:182-7.

阪本良弘, 高山忠利, 中塚貴志, 佐野圭二, 今村宏, 菅原寧彦, 國土典弘, 幕内雅敏. ドナー肝動脈の変異と肝動脈再建. 消化器画像2002;4:193-8.

菅原寧彦, 幕内雅敏, 森澤雄司, 木村哲, 立川夏夫, 岡慎一. HIV-1感染者の生体肝移植. 日本臨床2002;60:803-6.

國土典弘, 今村宏, 菅原寧彦, 幕内雅敏. J型切開法の具体的開胸開腹方法と視野の展開図. 臨床外科2002;57:601-4.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 生体肝移植のトピックス. チェックポイント. 臨床消化器内科2002;17:317-26.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 臓器移植. からだの科学2002;増刊:68-70.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 原発性硬化性胆管炎に対する肝移植術. 消化器病セミナー2002;87:71-6.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 劇症肝炎はいつ移植を考える? 成人病と生活習慣病2002;32:1005-6.

菅原寧彦, 金子順一, 國土典弘, 幕内雅敏. サイクロスポリン, ネオラルを用いたシトルリン血症の1例. 今日の移植2002;15:517-8.

菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝細胞癌における肝移植の成績と適応. 外科2002;64:1304-6.

Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H. Right lateral sector in adult living related liver transplantation Transplantation 2002;73:111-4.

Sugawara Y, Makuuchi M, Takayama T, Imamura H. Safe donor hepatectomy for living related liver transplantation. Liver Transplant 2002;8:58-62.

Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Matsui Y, Imamura H. New venoplasty technique for the left liver plus caudate lobe in living donor liver transplantation. Liver Transplant 2002;8:76-7.

- Kubota K, Takayama T, Sano K, Hasegawa K, Aoki T, Sugawara Y, Makuuchi M. Small bile duct reconstruction of the caudate lobe in living-related liver transplantation. *Ann Surg* 2002;235:174-7.
- Makuuchi M, Imamura H, Sugawara Y, Takayama T. Progress in surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62 Suppl1:74-81.
- Ohkubo T, Sugawara Y, Sasaki K, Maruyama K, Makuuchi M. Early induction of nerve growth factor-induced genes after liver ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2002;36:210-7.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kaneko J, Ohkubo T, Kokudo N. Outflow reconstruction in recipients with right liver graft from living donors. *Liver Transplant* 2002;8:167-8.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Kaneko J, Ohkubo T, Imamura H, Kawarasaki H. Correlation between optimal tacrolimus doses and the graft weight in living donor liver transplantation. *Clin Transplant* 2002;16:102-6.
- Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, Kubota K, Makuuchi M. Effect of hyperventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2002;137:311-5.
- Maema A, Imamura H, Takayama T, Sano K, Hui AH, Sugawara Y, Makuuchi M. Impaired volume regeneration of split livers with partial venous disruption: a latent problem in partial liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:765-9.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS. Association of pre-transplant psychological assessments and post-transplant psychiatric disorders in living-related transplantation. *Psychosomatics* 2002;43:49-54.
- Cescon M, Sugawara Y, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Makuuchi M. Modified right liver graft without middle hepatic vein reconstruction. *Transplantation* 2002;73:1164-6.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Duct-to-duct biliary reconstruction in living-related liver transplantation. *Transplantation* 2002;73:1348-50.
- Kanda T, Yokosuka O, Fujiwara K, Saisho H, Shiga H, Oda S, Okuda K, Sugawara Y, Makuuchi M, Hirasawa H. Fulminant hepatic failure associated with Triazolam. *Dig Dis Sci* 2002;47:1111-4.
- Saiura A, Kohro T, Yamamoto T, Izumi A, Wada Y, Aburatani H, Sugawara Y, Hamakubo T, Taniguchi T, Naito M, Kodama T, Makuuchi M. Detection of an upregulation of a group of chemokine genes in murine cardiac allograft in the absence of interferon- γ by means of DNA microarray. *Transplantation* 2002;73:1480-6.
- Cescon M, Sugawara Y, Takayama T, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Makuuchi M. Role of splenectomy in living donor liver transplantation for adults. *Hepatogastroenterol* 2002;49:721-3.
- Kobayashi T, Sugawara Y, Ohkubo T, Imamura H, Makuuchi M. Effects of amrinone on the rat hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Hepatol* 2002;37:31-8.
- Sugawara Y, Ohtsuka H, Kaneko J, Makuuchi M. Successful treatment of hepatitis C virus after liver transplantation between identical twins. *Transplantation* 2002;73:1850-1.
- Leelaudomlapi S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transplant* 2002;8:612-4.
- Lee SG, Park KM, Hwang S, Lee YJ, Choi DN, Kim KH, Koh KS, Han SH, Choi KT, Hwang KS, Sugawara Y, Makuuchi M, Min PC. Modified right liver graft to prevent congestion from living donor. *Transplantation* 2002;74:54-9.
- Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H, Matsunami H, Takayama T. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg* 2002;236:241-7.
- Sugawara Y, Ohtsuka H, Kaneko J, Imamura H, Makuuchi M. Spontaneous revascularization of arterial thrombosis after living donor liver transplantation. *Abdom Imag* 2002;27:546-8.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation -resent advances and results. *Surgery* 2002;132:348-52.
- Sakamoto Y, Takayama T, Sugawara Y, Asato H, Nakatsuka T, Imamura H, Sano K, Kawarasaki H, Makuuchi M. Advantages in using living donors with aberrant hepatic artery for partial liver arterialization. *Transplantation* 2002;74:518-21.
- Kaneko J, Sugawara Y, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Normal splenic volume in adults by computed tomography. *Hepatogastroenterol* 2002;49:1726-7.
- Kaneko J, Sugawara Y, Makuuchi M. Aspergillus osteomyelitis after liver transplantation. *Liver Transplant* 2002;8:1073-5.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Maladjustment behaviors in pediatric living-related transplantation. *Transplantation Proc* 2002;34:2767.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarasaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A,

- Hasegawa A. Psychiatric problems in living-related transplantation (I): Incidence rate of psychiatric disorders on the basis of a three-year follow-up study. *Transplantation Proc* 2002;34:2632-3.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarazaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Psychiatric problems in living-related transplantation (II): Incidence rate of psychiatric disorders on the basis of a three-year follow-up study. *Transplantation Proc* 2002;34:2630-1.
- Fukunishi I, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, Kawarazaki H, Surma OS, Kita Y, Aikawa A, Hasegawa A. Psychiatric problems in living-related transplantation (III): Incidence rate of psychiatric disorders on the basis of a three-year follow-up study. *Transplantation Proc* 2002;34:2628-9.
- Hirata M, Kita Y, Harihara Y, Hisatomi S, Sano K, Mizuta K, Yoshino H, Sugawara Y, Takayama T, Kawarazaki H, Hashizume K, Makuuchi M. Gastrointestinal bleeding after living-related liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2002;47:2386-8.
- Saiura A, Sugawara Y, Harihara Y, Sata M, Hamakubo T, Kodama T, Makuuchi M. Gene expression profile during acute rejection in rat-to-mouse concordant cardiac xenograft by means of DNA microarray. *Transplant Int* 2002;15:535-40.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Sano K, Ohkubo T, Kaneko J, Imamura H. Left liver plus caudate lobe graft with complete re-vascularization. *Surgery* 2002;132:904-5.
- Sugawara Y, Kimura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation in a HIV positive patient with hemophilia. *Transplantation* 2002;74:1655-6.
- Egami S, Mizuta K, Sugawara Y, Kaneko J, Ohkubo T, Kawarazaki H, Makuuchi M. The impact of pediatric living donor liver transplantation on splenomegaly. *Transplantation* 2002;74:1639-42.
- Sugawara Y, Kaneko J, Imamura H, Ninagawa M, Kokudo N, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation Proc* 2002;34:3287-8.
- Sugawara Y, Kaneko J, Akamatsu H, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Anti-coagulant therapy against hepatic artery thrombosis in living donor liver transplantation. *Transplantation Proc* 2002;34:3225-6.
- Imamura H, Takayama T, Sugawara Y, Kokudo N, Aoki T, Kaneko J, Matsuyama Y, Sano K, Maema A, Makuuchi M. Pringle's manoeuvre in living donors. *Lancet* 2002;360:2049-50.
- 2 学会発表
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝移植における血栓症の診断と治療. 第3回福岡西部地区出血・止血・血栓カンファランス 2002年1月31日 福岡.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 生体肝移植の現状. 平成13年度全国国保連合連合会常務処理審査委員会研修会 2002年1月24日 東京.
- 大久保貴生, 菅原寧彦, 金子順一, 松井郁一, 渡邊慶史, 乗富知明, 幕内雅敏. 生体部分肝移植における真菌性感染症に関する検討. 真菌症フォーラム 2002年2月16日 東京.
- 佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 菅原寧彦, 今村宏, 國土典宏. 肝静脈うっ血の術中診断法. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 斎浦明夫, 菅原寧彦, 浜窪隆雄, 児玉龍彦, 幕内雅敏. DNAマイクロアレイを用いたマウス心移植モデルにおける網羅的遺伝子解析. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 國土典宏, 幕内雅敏, 今村宏, 佐野圭二, 赤松延久, 嘉数徹, 菅原寧彦. Liver Hanging Maneuverを応用した尾状葉付き左葉グラフト手術. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 今村宏, 幕内雅敏, 國土典宏, 菅原寧彦, 佐野圭二, 嘉数徹, 皆川正己. 多発及び再発肝癌に対する手術治療成績. 第102回日本外科学会定期学術集会 2002年4月11日-13日 京都.
- 菅原寧彦, 今村宏, 幕内雅敏. シンポジウム. 成人生体部分肝移植における成績向上のための工夫. 第88回日本消化器病学会総会 2002年4月24日-26日 旭川.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. ランチョンセミナー 再発肝癌に対する治療戦略-外科の立場から. 第38回日本肝癌研究会 2002年5月23日-24日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. シンポジウム. 肝細胞癌に対する生体部分肝移植. 第38回日本肝癌研究会 2002年5月23日-24日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. シンポジウム. PBCに対する生体肝移植. 第15回肝臓フォーラム(東部) 2002年5月25日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. ネオオーラルを使用したシトルリン血症の一例. 第5回肝移植臨床検討会 2002年6月1日 東京.
- 今村宏, 國土典宏, 菅原寧彦, 佐野圭二, 嘉数徹, 皆川正己, 幕内雅敏. シンポ 多発及び再発肝癌に対する肝切除および切除不能肝癌に対する生体肝移植の成績. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 前間篤, 今村宏, 佐野圭二, 菅原寧彦, 國土典宏, 幕内雅敏. 肝静脈切除によって生じる肝静脈還流障害が肝容積に与える影響. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 佐野圭二, 幕内雅敏, 前間篤, 菅原寧彦, 今村宏, 國土典宏. 切離肝静脈還流領域の血行動態からみた肝静脈再建の適応基準. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.

- 菅原寧彦, 幕内雅敏, 金子順一, 大久保貴生, 佐野圭二, 國土典宏. 右葉グラフトにおける中肝静脈再建の工夫. 第57回日本消化器外科学会総会 2002年7月28日-30日 京都.
- 菅原寧彦, 金子順一, 佐野圭二, 國土典宏, 幕内雅敏. 生体肝移植における同種静脈グラフトの利用. 第1回日本組織移植学会 2002年8月2日 東京.
- 菅原寧彦, 齋浦明夫, 幕内雅敏. 移植とHLA. 肝移植. 第11回日本組織適合性学会 2002年9月25日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. プレナリーシンポジウム 成人生体肝移植—近年の進歩. 第37回日本移植学会総会 2002年10月7日-10月9日 東京.
- 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝癌の外科治療. 第38回日本医学放射線学会秋季臨床大会 2002年10月23日-10月25日 秋田.
- 菅原寧彦, 國土典宏, 幕内雅敏. パネルディスカッション4 成人生体肝移植—近年の進歩. 第10回日本消化器関連学会週間 2002年10月24日-27日 横浜.
- Sugawara Y, Makuuchi M, Imamura H, Kokudo N. Living donor liver transplantation recent advances and results. 63rd The Society for University Surgeons. Honolulu, USA, 2002.2.13-16.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Outcome of size-mismatch grafts. 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Technical innovations in LDLT Right lateral sector graft. 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Makuuchi M, Sugawara Y. Overview of experience. University of Tokyo. 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Makuuchi M, Sugawara Y. Technical innovations in LDLT Indications and various methods of hepatic vein reconstruction. 2002 Living donor liver transplantation symposium. Kaohsiung, Taiwan, 2002.4.20.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Results of living donor liver transplantation for adults. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Japan, 2002.4.25-29.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Duct-to-duct reconstruction in living donor liver transplantation. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Japan, 2002.4.25-29.
- Imamura H, Sugawara Y, Maema A, Kaneko J, Sano K, Kokudo H. Inflow occlusion technique in donor hepatectomy for living donor liver transplantation. 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Tokyo, Japan, 2002.4.25-29.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. 3rd Korea-Japan Transplantation Forum. Seoul, Korea, 2002.9.28.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Liver transplantation using modified right liver graft. 3rd Korea-Japan Transplantation Forum. Seoul, Korea, 2002.9.28.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for HBV and HCV. 1st JSH Single Topic Conference. Yamanashi, Japan, 2002.11.14-15.
- Sugawara Y, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. HCC forum at Tokyo. Tokyo, Japan, 2002.11.16.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

国立病院・療養所における原発性胆汁性肝硬変症例のデータベース構築：

第四報 - 老年者原発性胆汁性肝硬変症の臨床像 -

研究協力者 酒井 浩徳 国立病院九州医療センター 消化器科医長

研究要旨：本研究は、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク施設を中心に国立病院・療養所を対象として、原発性胆汁性肝硬変症例のデータベースを構築することを目標としている。これまでの四回にわたる調査に基づき基礎的データの登録と統計解析を行った。現在409症例を登録し、266症例に関しては診断時から現時点までの追跡調査を完了、多くの症例は安定した経過をたどるものと考えられた。今回、登録症例を対象に老年者原発性胆汁性肝硬変症例の臨床像を検討し、本データベースは原発性胆汁性肝硬変に関する臨床研究に有用であることを示した。

A. はじめに

本研究は、国立病院肝疾患政策医療ネットワーク施設を中心とした国立医療施設において原発性胆汁性肝硬変(PBC)症例を対象とした調査による症例の集積と追跡を行い、疫学調査・予後調査・病因解明・治療法解明の一助としての利用を目的とした全国横断的データに時間軸の要素を加えたデータベースの構築を目標としている。さらに構築されたデータベースを用い、PBCの実態を把握するとともに、個々の症例の追跡調査を行うことにより自然経過を明らかにする事を目的としている。

本年度も昨年と同じ30施設(2施設減少)を対象に四回目の調査を行い、追加登録と症例の追跡を行った。更新したデータベースを基にPBCの自然経過について検討した。さらに本研究の目的であるPBCの実態把握の一つとして老年者PBC症例の臨床像を検討した。PBCは中年女性に好発する疾患であるが診断能の向上、人口の高齢化とともに老年者PBCが増加している。本疾患は自己免疫疾患の一つと考えられており、加齢による性腺機能の低下、免疫機能の低下、個々の細胞の代謝機能の低下などは臨床像を修飾する可能性がある。

B. 対象と方法

原発性胆汁性肝硬変を対象疾患とし、過去三回の調査に引き続き平成13年1月1日から12月31日までに新たに入院または外来診療を行った症例を新規に登録した。さらに、過去三回の調査における登録症例を対象とした追跡調査を、平成13年12月に最も近い時点での臨床経過および検査成績を記入した追跡調査表を回収することにより行った。調査対象施設は国療西札幌病院、国立仙台病院、国立霞ヶ浦病院、国立西埼玉病院、国立埼玉病院、国立国府台病院、国立千葉病院、国立国際医療センター、国療東京病院、国立横浜東病院、国立横浜病院、国立相模原病院、国立松本病院、国立中信松本病院、国立金沢病院、国立名古屋病院、国立京都病院、国立大阪病院、国立大阪南病院、国立神戸病院、国立岡山病院、国療香川小児病院、国立善通寺病院、国立病院呉医療センター、国立小倉病院、

国立九州医療センター、国立佐賀病院、国立大分病院、国立病院長崎医療センター、国立熊本病院の30施設である。調査方法は1症例1登録調査用紙記入方式および年一回追跡調査用紙記入方式を用い、郵送による回収を行った。各施設より回収した調査用紙をもとに過去に作成したデータベースに追加登録を行うとともに統計解析を行なった。

老年者PBC(厚生労働省の指針により65歳以上とする)の臨床像の検討は、データベース登録症例を対象として、症状、肝機能、病理学的検討、免疫学的検査、合併症、転帰などについて65歳未満の非老年者PBC患者と比較検討する事により行った。

C. 結果

四回の調査によりPBC409症例が登録され、そのうち266症例については診断時からの追跡調査が終了し、追跡期間が20年以上に及ぶ症例も存在する。第一回調査において245症例(平均年齢 61.5 ± 10.4 歳)、男性28症例、女性217症例、第二回調査において107症例(55.5 ± 11.8 歳)、男性14症例、女性91症例が登録され、第三回調査では39症例(60.5 ± 10.3 歳)、男性6症例、女性33症例が登録された。今回の調査では新たに18症例(55.2 ± 14.4 歳)、男性4症例、女性14症例が登録された。性比、年齢は過去の調査での登録症例とほぼ同様であった。以上の四回の調査の結果409症例のPBCが登録され、男性が52症例、女性が355症例と87%が女性の患者であった。平均年齢は 56.7 ± 11.3 歳(男性 58.4 ± 13.1 、女性 56.5 ± 11.0)であった。このうち追跡調査が完了した症例は266例(平均年齢 59.1 ± 11.3)であり、そのうち追跡期間の長い症例は242症例であり平均追跡期間は7.34年であった。追跡266症例のうち追跡終了および中断症例は33症例であった。死亡例は13症例であり、肝移植症例は1症例であった。転院などによる追跡脱落症例は19症例(7.1%)と少ないことが本データベースの最大の特徴である。追跡症例を検討すると、肝機能検査値は長期に渡って同じレベルを保ち、多くの症例は安定した経過をたどることが示される。診断時の検査成績を用いて病状の進行の予測の可能性を検討するため、5年以上追

跡できた症例を対象とし、死亡例・肝移植例および最終追跡検査成績においてビリルビンが上昇している症例 (2mg/dl以上) 群 (n=9) と上昇していない症例群 (n=136) の診断時検査成績を比較検討した。AST (74.4±49.0 vs 65.1±53.6) およびALT (73.0±49.6 vs 71.7±63.4) には差を認めなかったが、総ビリルビン (1.74±0.73 vs 0.83±0.66)、 γ -GTP (328.4±149.9 vs 234.0±214.8)、 γ -グロブリン (2.8±0.2 vs 1.7±0.55)、IgM (664.4±272.3 vs 533.9±233.9)、IgG (2293.0±548.1 vs 1923.5±507.7) など予後不良群が有意に高かった。この結果よりtransaminaseよりも胆道系酵素や免疫学的指標が予後により関係すると考えられる。

高齢化社会を迎えPBCと診断される老年者の増加していることから、本年度は本データベースを用い老年者PBCの臨床像を検討した。データベース登録患者のうち診断時データが完全な症例368例を対象とした。老年者 (診断時65歳以上) は84症例 (男性15例、女性69例: 82.1%) で、診断時年齢は65歳から88歳、平均71.8±5.2歳 (男性72.3±5.3、女性71.8±5.2) であった。一方、非老年者 (診断時65歳未満) は284症例 (男性31例、女性253例: 89.1%)、診断時年齢は20歳から64歳、平均52.2±8.2歳 (男性51.3±10.1、女性52.3±8.0) であった。老年者PBCには有意さはないが男性が多い傾向が認められた。症候性PBCの占める割合を検討したが、老年者、非老年者間に差は認めなかった。さらに肝機能検査値 (ALT、AST、ALP、 γ GTP、総胆汁酸、アルブミン)、免疫学的指標 (免疫グロブリン、自己抗体陽性率) に関しても比較検討したが、いずれにおいても老年者、非老年者間に有意差を認めなかった。

D. 考察

国立医療施設における原発性胆汁性肝硬変のデータベースの基本的システムの構築が完了した。登録症例数も400症例に達し、昨年度のQOL調査や本年度の老年者原発性肝硬変症の臨床像の検討などの臨床的研究の目的に使用が可能となった。本データベースが信頼性のある有用なものであるためには、今後のデータの充実と漏れのない追跡調査が重要となる。登録症例数が目標の1000症例に達することは現在参加している32国立医療施設のみでは困難であり、参加する医療施設の増加が不可欠である。しかし、参加施設の増加はデータの信頼性の低下につながりかねない。そのためには施設の厳選が必要となるであろう。調査用紙による登録とデータベースへの手入力という方法では、データベースの維持に多大な労力を必要とする。現在稼働を始めた国立医療施設間のL-Net (肝ネット) による登録に早急に移行し、日常診療の場での随時の症例登録を可能とすることが本データベースを維持する最大の方策と考えられる。さらに、試行中の検査成績自動集積システムへの参加施設の拡大が、信頼性のあるデータを労力をかけることなく集積するためには不可欠である。本データベースの最大の特徴は、登録症例が国立医療施設という限られた施設において

close-follow up中の症例であるということである。その特徴を利用し、長期の追跡の結果詳細な経過の解析、患者のQOLなど身近な問題を検討、新たな診断法・治療法の開発や治験に不可欠な症例の登録などにその目的を設定する事が可能であろう。

E. 結論

国立医療施設における原発性胆汁性肝硬変症例のデータベースの基本的構造と基本的システムの構築を完了した。本データベースの有用性を検討するために、昨年度のQOL調査に引き続き、本年度は登録症例を利用して老年者PBCの臨床像を検討した。

II-4. 劇症肝炎に関する研究

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

(1) 劇症肝炎及びLOHFにおけるHEV感染の意義

(2) オステオポンチントランスジェニックマウス：新たな劇症肝炎モデル

分担研究者 藤原 研司 埼玉医科大学 第三内科 主任教授

研究要旨：(1) E型急性肝炎は我が国では稀な疾患とされてきたが、最近流行地への渡航歴のないE型急性肝炎症例が存在することが報告された。そこで最近9年間に当科に入院した非A-C型急性肝疾患で、入院時血清が保存されている54例の血中HEV-RNA、IgM anti-HEVを測定したところ、IgM anti-HEVは急性肝炎35例中7例（20%）、劇症肝炎亜急性型8例中4例（50%）で陽性であったが、急性肝炎重症型8例、劇症肝炎急性型2例、LOHF 1例に陽性例はなかった。IgM anti-HEV陽性症例で、HEV-RNAも検出されたのは、急性肝炎の5例（14%）、劇症肝炎亜急性型の1例（13%）であった。また、急性肝炎では薬剤性の1例からIgM anti-HEV、自己免疫性の1例からHEV-RNAが検出された。自己免疫性と診断されていた症例は発症1か月前に中国へ渡航していたが、他の症例には海外渡航歴は認められなかった。なお、劇症肝炎亜急性型のIgM anti-HEV陽性症例4例は全て死亡した。従って、非A-C型急性肝疾患にはHEV感染が原因で発症したと考えられる症例が存在するが、これらには薬剤性ないしは自己免疫性と診断されていた症例も認められ、E型急性肝疾患症例の臨床像を再検討することが課題となる。また IgM anti-HEV 陽性例の45%が HEV-RNA 陰性で、これら症例の意義に関しても今度の検討が必要である。(2) 劇症肝炎に特徴的な広汎肝壊死の成立にはKupffer細胞や肝macrophageの活性化及びmacrophageの肝浸潤が重要であり、その過程でosteopontinが関与する。そこで、肝病態の成立における本因子の意義を明確にするため、肝にosteopontinを過剰発現するtransgenicマウスを作成した。血漿osteopontin濃度は対照に比してtransgenicが有意に高値で、SLEを自然発症するMRLマウスと同程度であった。また、transgenicマウスの50%で血中抗核抗体が陽性で、経時的に肝へのリンパ球浸潤が高度となった。浸潤リンパ球はCD4(-)、CD8(+)、HLA-DR(+)で活性化CTLに相当した。更にHLA-DRの染色性はKupffer細胞にも認められ、同細胞も活性化していた。また、対照マウスには非致死量のConcanavalin Aを投与したところ、transgenicマウスでは広汎肝壊死が成立し、血中IFN- γ 上昇、IL-12低下が観察された。以上よりosteopontin transgenicマウスは、自己免疫性を含めた劇症肝炎の成立機序研究に際して有用なモデルであると考えられた。

共同研究者

持田 智	埼玉医科大学	第三内科	助教授
松井 淳	埼玉医科大学	第三内科	講座助手
稲生 実枝	埼玉医科大学	第三内科	講座助手
三村 澄江	埼玉医科大学	第三内科	大学院
名越 澄子	埼玉医科大学	第三内科	講師

劇症肝炎亜急性型8例、LOHF 1例]を対象とした。急性肝炎のうち15例は薬剤性、1例は自己免疫性と診断されていた。これら症例の血中HEV-RNA、IgM anti-HEVを測定し、両者とも陽性の場合にはE型急性肝疾患と診断し、IgM anti-HEVのみが陽性の場合には疑診例とした。

(1) 劇症肝炎及びLOHFにおけるHEV感染の意義

A. 研究目的

E型急性肝疾患は開発途上国で若年者が罹患し予後良好とされている。我が国ではE型急性肝炎は稀な疾患とされてきたが、最近流行地への渡航歴のないE型急性肝炎症例が存在することが明らかにされ、高齢者も感染するため病態や予後は海外と異なる可能性がある。そこで、非A-C型急性肝疾患におけるHEV感染の実態を当科入院症例で検討した。

B. 研究方法

1994年から2002年に当科に入院した非A-C型急性肝疾患で入院時血清が保存されている54例〔急性肝炎35例、急性肝炎重症型8例、劇症肝炎急性型2例、

C. 研究結果

IgM anti-HEVは急性肝炎の7例（20%）、劇症肝炎亜急性型の4例（50%）で陽性であった。これらのうちHEV-RNAが検出されE型急性肝疾患と診断が確定したのは、急性肝炎 5例（14%）と劇症肝炎亜急性型1例（13%）であった。急性肝炎では薬剤性の1例がE型急性肝疾患疑診例、自己免疫性の1例は確診例と診断された。自己免疫性と診断されていた症例では発症1か月前に中国へ渡航していたが、他の症例には海外渡航歴は認められなかった。なお、劇症肝炎亜急性型でE型急性肝疾患確診または疑診とされた4例は55～89歳と高齢で全例死亡した。

D. 考察および結論

我が国の非A-C型急性肝疾患には、海外渡航歴がないにも拘らず、HEV感染が原因で発症したと考えられる症例が存在する。これらには、従来、薬剤性ないしは自己免疫性と診断されていた症例も存在し、劇症化例は亜急性型に分類され予後不良であったことから、E型急性肝疾患症例の臨床像を再検討することが課題となる。なお、IgM anti-HEV陽性例でHEV-RNAも陽性であったのは55%であり、E型急性肝疾患疑診例とした症例の意義についても今度の検討が必要である。

(2) オステオポンチントランスジェニックマウス：新たな劇症肝炎モデル

A. 研究目的

劇症肝炎は、組織学的に広汎肝壊死を特徴とする。我々はラットモデルにおける検討から、広汎肝壊死の成立にはKupffer細胞や肝macrophageの活性化とともに、macrophageの肝浸潤が重要であり、これらが類洞内皮細胞障害および類洞内凝固を来し、肝微小循環障害の原因になることを明らかにした。

OsteopontinはRGD配列を有する細胞外matrixであるが、分泌型糖蛋白としてmacrophage浸潤を誘導するなど、chemokineとしても作用する。更に、本因子はリンパ球を活性化するcytokineとしてEta-1とも呼ばれるが、最近Th1系免疫応答の開始に際して必須の因子であることが判明した。劇症肝炎の発症にはTh1系の免疫応答が関与していることからosteopontinはchemokine及びcytokineとして、急性肝不全の病態成立に関与している可能性が想定される。そこでosteopontin transgenicマウスを作成し、肝病態の成立におけるosteopontinの意義を検討した。

B. 研究方法

マウスosteopontinの全長cDNAをhuman serum amyloid P component (hSAP) promoterを有する発現vector (PLG1-hSAP) に挿入した。これをB6マウスの受精卵にmicroinjectionし、3系統のtransgenicマウスを作成した。

C. 研究結果

(1) 全身臓器におけるosteopontin蛋白発現をWestern blottingで評価したところ、transgenicマウスでは、肝において腎より高度の発現が観察された。肝のosteopontin蛋白発現の局在を、単離細胞を用いたWestern blottingで検討したところ、非実質細胞ではなく肝細胞に発現が認められた。免疫組織染色を施行したところ、対照マウスではosteopontin蛋白の染色性は認められなかったが、transgenicマウスでは肝細胞の細胞質にびまん性に染色性が観察された。(2) 肝におけるosteopontin蛋白濃度をELISAで腎と比較したところtransgenicマウスの多くは腎の10倍以上高値であった。transgenicマウスの血中osteopontin濃度は、多くは対照マウスの上限を超えており、週齢

や性別での差異はなかった。また、SLEを自然発症するMRLマウスにおける血中濃度の範囲とは、ほぼ重複しており、10から48週齢のマウスの50%で血中抗核抗体が陽性であった。(3) transgenicマウスの肝組織では、8週齢頃までは異常所見は認められないが、12週齢になるとグリソン鞘におけるリンパ球浸潤や肝小葉内に巣状壊死巣が出現した。48週齢のマウスでは、肝におけるリンパ球浸潤は12週齢より高度となり、濾胞形成を伴う島状の浸潤領域が観察された。免疫組織染色では、浸潤リンパ球はCD4陰性、CD8およびHLA-DRが陽性であった。また、HLA-DRの染色性はKupffer細胞でも増強していた。(5) 12週齢のマウスに0.5 mgのConcanavalin-Aを静注したところ、transgenicマウスでは広汎肝壊死が誘発され、24時間後までに33%が死亡したが、死亡率に性差はみられなかった。次に0.25mgのConcanavalin-Aを静注したところ、血清ALT活性は対照マウスに比してtransgenicマウスで有意に上昇したが、その程度は雌が雄よりも顕著であった。Th1系cytokineのIFN- γ の血中濃度は、雄では対照とtransgenicマウスで差が見られなかったが、雌ではtransgenicマウスが対照より有意に上昇していた。一方、Th2系cytokineのIL-10濃度はtransgenicマウスで対照より低値であった。

D. 考察

肝にosteopontinを過剰発現するtransgenicマウスはTh1/Th2平衡がTh1優位で、Kupffer細胞の活性化も認められた。また、抗核抗体陽性で、肝炎、肝壊死を自然発症することから、自己免疫性肝炎のモデルになりうる可能性がある。また、対照マウスに対しては致死的でない量のConcanavalin-Aに反応して広汎肝壊死が誘発されることから、劇症肝炎のモデルとして有用と考えられた。

E. 結論

Osteopontin transgenicマウスは自己免疫性を含めた劇症肝炎の成立機序の研究に際して有用と考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

急性肝炎の劇症化予知に関する研究

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学第一内科教授

研究要旨：〔目的〕急性肝炎の発症早期に劇症化を予知する方法を確立する。〔方法〕過去5年間に岩手医科大学第一内科に入院加療した急性肝炎234例（うち昏睡発現21例、9%）を対象とし、昏睡発現予測に寄与する因子を単変量および多変量解析により検討した。〔結果〕1. 発症早期のプロトロンビン時間（PT）値の分布から、昏睡発現例のほとんどがPT80%以下を示すと推定された。2. PT80%以下の時点での単変量解析から、基礎疾患（自己免疫疾患）、発症からPT<80%までの日数、成因（非A非B肝炎）、血清総ビリルビン、ALT、LDH、 γ -GTP、ChE、HDL-C、UNが昏睡発現予測に寄与する可能性が考えられた。3. 多変量解析により血清総ビリルビン、基礎疾患（自己免疫疾患）、 γ -GTPが有意の変数として選択されたが、これを用いた判別式の感度は30%、特異度は99%であった。〔結論〕急性肝炎の劇症化を早期に予測する時期としてPT80%の時点が妥当と考えられたが、この時点での有効な予測式を得るには新たな指標の開発が必要と考えられた。

共同研究者
滝川康裕 岩手医科大学第一内科 講師
遠藤龍人 岩手医科大学第一内科 助手

A. 研究目的

劇症肝炎、遅発性肝不全を急性肝炎の段階で予知し、早期に治療を開始することにより、肝性昏睡発現の阻止あるいは救命率の向上に繋げられる可能性がある。この観点から、研究班では1997年から2001年までの5年間、全国の他施設共同で急性肝炎重症型（プロトロンビン時間（PT）40%以下、肝性脳症I度以内）を登録しプロスペクティブな経過観察により、劇症化の実態、昏睡発現（劇症化）予知の可能性、早期治療の有効性を検討してきた。その結果、急性肝炎重症型のうち約30%が昏睡を発現すること、そのうち約60%がPT40%を下回ってから3日以内に昏睡を発現することを明らかにし、予知式を作成した(1)。しかし、早期の治療開始により予後を改善するという目的からは、PT40%の段階での予知は遅いと考えられた。この問題を解決するために、急性肝炎の発症早期の段階で効率よく昏睡発現を予知する可能性を検討した。

B. 研究方法

1997年から2002年まで岩手医科大学第一内科で入院加療した急性肝炎234例（うち昏睡発現は21例、9%）を対象とした。臨床病型、成因の内訳は表1の通りである。

発症早期のPT、昏睡発現前のPT最低値、発症から昏睡までの日数、成因を解析し、昏睡発現を予測するのに効率のよい時点を選択した後、単変量解析により昏睡発現予測に寄与する可能性の高い因子を抽出した。さらに、それらを用いた多重ロジスティック解析（尤度比による変数選択）により昏睡発現の予知式を作成した。

表1. 対象症例の臨床病型および成因

臨床病型			
急性肝炎	151 例	64.5 %	
急性肝炎重症型	47 例	20.1 %	
劇症肝炎急性型	5 例	2.1 %	
劇症肝炎亜急性型	10 例	4.3 %	
遅発性肝不全	5 例	2.1 %	
亜急性肝炎	1 例	0.4 %	
重症アルコール性肝炎	5 例	2.1 %	
その他の肝不全	10 例	4.3 %	
成因			
HAV	50 例	21.4 %	
acute HBV	24 例	10.3 %	
HBV shub	18 例	7.7 %	
HEV	6 例	2.6 %	
nAnB (含む HCV)	69 例	29.5 %	
Drug	41 例	17.5 %	
AIH (含む疑診)	5 例	2.1 %	
アルコール	12 例	5.1 %	
循環障害	1 例	0.4 %	
敗血症	2 例	0.8 %	
その他	3 例	1.3 %	
不明	3 例	1.3 %	

C. 研究結果

1. 昏睡発現前のPT最低値と昏睡発現時期

図1に昏睡発現例の昏睡発現前のPT最低値、昏睡非発現例の経過中PT最低値の分布を示す。昏睡発現例は全例PTが50%以下に低下した後に昏睡が発現した。昏睡非発現例は10%以下から100%以上まで幅広い分布を示した。劇症化率はPT値と高い相関を示した。劇症化例の昏睡発現時期は、T<50%時点から3日以内が52%、5日以内が57%を占めた。

2. 発症早期のPT値

図2に、発症早期のPT値を昏睡発現別に示す。昏睡発現例でPT80%以上を示した例はなかった。昏睡発現例のPT値は平均37.6%、標準偏差18.8でmean±2×s.d.の範囲は0 - 75.2%であった。

昏睡発現例において、急性肝炎発症後最も早期に捉えられたPT値と昏睡発現までの日数との関連を図3示す。発症時既にPTが50%前後に低下している例の多くは3日以内に昏睡を発現した。50%から70%台で発症した例の多くは40日以上経過で昏睡を発現した。

以上の結果から、昏睡発現予測に供する症例とし

て、PTが80%以下に低下した急性肝炎とし、初めてのPT測定から3日以内に劇症化した症例、循環障害、アルコールによる症例を除外し、非劇症化例（急性肝炎）122例、劇症化例10例（劇症肝炎急性型1例、劇症肝炎亜急性型4例、遅発性肝不全5例）を解析対象とした。

図1. 昏睡発現前のProthrombin time最低値と昏睡発現率

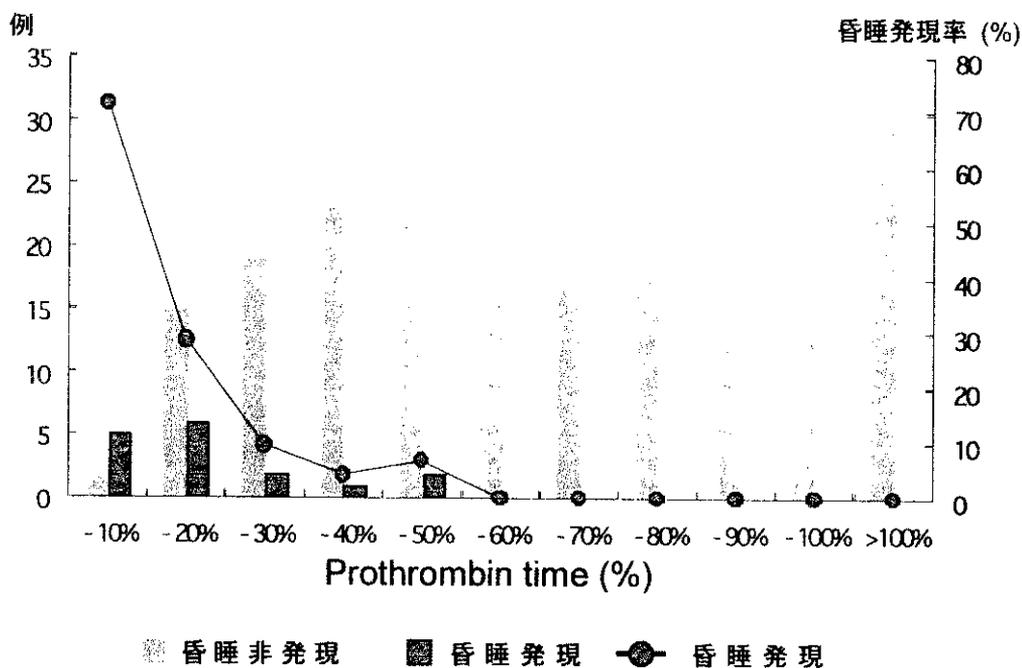


図2. 発症早期のPTの値と昏睡発現

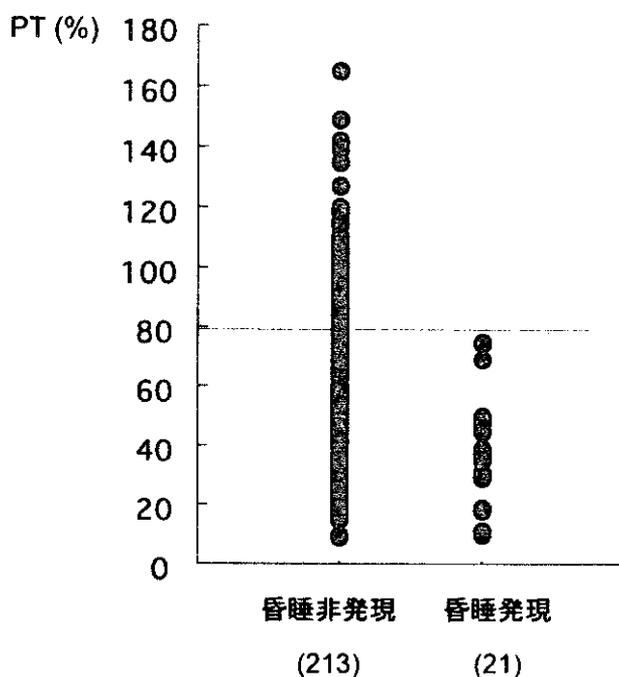
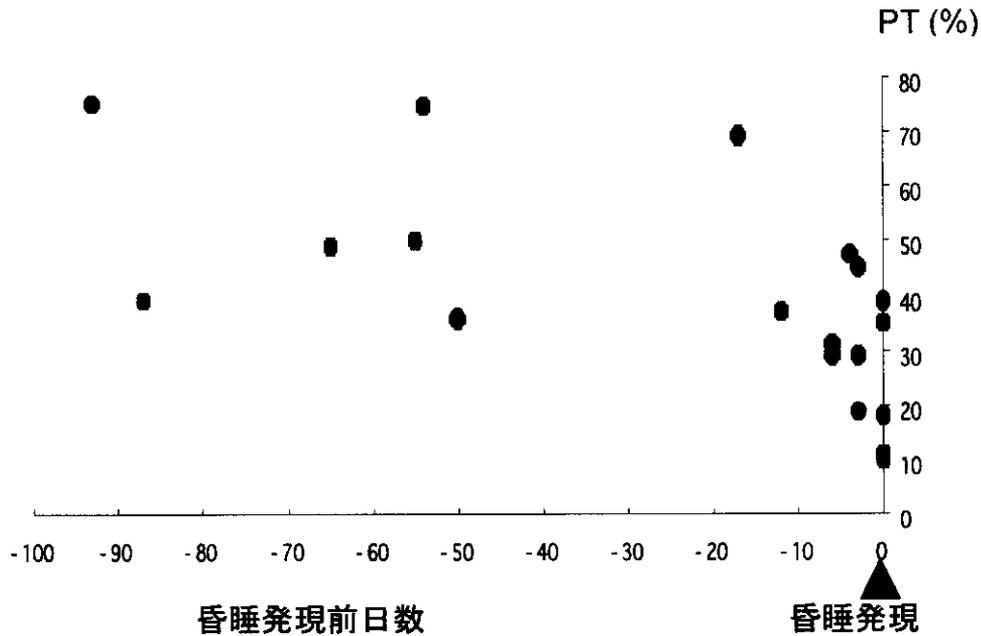


図3. 昏睡発現例の発症早期のPTと昏睡発現までの日数



3. 昏睡発現の予知式

劇症化例、非劇症化例の比較を背景因子、成因、PT<80%の時点での検査値を用いて単変量比較で解析した(表2,3)。初発症状は群間で差が見られなかった。

単変量解析で群間に有意差が認められた因子は、基礎疾患(自己免疫疾患)、発症からPT<80%までの日数、成因(非A非B肝炎)、血清総ビリルビン、ALT、LDH、 γ -GTP、ChE、HDL-C、UNであった。このうち、ALTとの多重共線性の問題からLDHを、測定症例数が限られていることからCh-E、HDL-C、を除外し、予後因子として用いられる頻度の高い「年齢」加えて多変量解析を行った。

選択された変数、それぞれの回帰係数、有意確率、オッズ比および対象例での判別効率を表4に示す。判別式の感度は30%、特異度は99%であった。

表3. 昏睡発現・非発現例間のPT80%の時点での臨床検査成績の比較

	昏睡非発現例 (122)	昏睡発現例 (10)	p
白血球数 (10 ³ /mm ³)	6.00 [4.23 - 8.02]	5.31 [3.86 - 10.1]	n.s.
血小板数 (10 ⁴ /mm ³)	154 [120 - 205]	132 [101 - 240]	n.s.
総ビリルビン (mg/dl)	3.7 [2.0-7.9]	10.5 (5.8 - 14.7)	0.02
ビリルビン D/T 比	0.77 [0.60 - 0.81]	0.73 [0.52 - 0.78]	n.s.
AST (IU/L)	1295 [552 - 3045]	1018 [245 - 1984]	n.s.
ALT (IU/L)	1845 [813 - 3510]	1007 [249 - 2068]	0.04
γ GTP (IU/L)	211 [132 - 412]	132 [76 - 165]	0.01
ALP (IU/L)	506 [368 - 679]	345 [320 - 534]	n.s.
LDH (IU/L)	741 [380 - 1456]	359 [242 - 799]	0.05
総タンパク (g/dl)	6.4 [6.0 - 6.8]	6.0 [5.8 - 7.1]	n.s.
尿酸窒素 (mg/dl)	11.4 [8.1 - 16.7]	7.9 [6.7 - 10.8]	0.01
クレアチニン (mg/dl)	0.7 [0.6 - 0.9]	0.6 [0.6 - 0.8]	n.s.
Prothrombin time (%)	51 [40 - 66]	48 [29 - 73]	n.s.
Hepaplastin test (%)	70[50 - 79]	49[19 - 62]	n.s.
アンモニア (μ g/dl)	56 [47 - 82]	54 [39 - 75]	n.s.
HDL-C (mg/dl)	32 [15 - 49]	7, 14, 14	0.05
Ch-E (IU/L)	244 [174 - 277]	119 [71 - 226]	0.05

表2. 昏睡発現・非発現例間の背景因子・基礎疾患・成因の比較

	昏睡非発現例 (122)	昏睡発現例 (10)	p
背景因子			
年齢	46 [28-56]	53 [23-64]	n.s.
男/女比	1.2	1.0	n.s.
HBV carrier	11.6	30.0	n.s.
HCV carrier	0.8	0	n.s.
発症-PT<80%日数	7 [5 - 14]	20 [9 - 39]	0.01
基礎疾患			
慢性肝疾患	4.9	14.3	n.s.
自己免疫疾患	4.1	30.0	0.02
アルコール多飲	4.9	0	n.s.
その他	1.6	0	n.s.
成因			
HAV	28.7	0	
HBV (acute)	13.1	10.0	
HBV carrier	9.8	30.0	
HEV	0.8	10.0	
nAnB	25.4	40.0	
EB, CMV, Parvo B19	6.5	0	
薬剤性	14.8	0	
自己免疫性	0.8	10.0	

表4. PT80%の時点での昏睡発現の予知式とその有効性

選択変数	B	有意確率	Exp(B)
TB	0.113	0.022	1.119 (1 mg/dl)
γ -GTP	-0.010	0.036	0.990 (1 IU/L)
自己免疫性疾患	-2.867	0.007	0.057
定数	0.931		

	昏睡発現予測		計
	無	有	
観察昏睡発現	無	107	108
	有	7	10
計	114	4	118

感度：30%、特異度：99%、有用度：29%

D. 考察

劇症肝炎、遅発性肝不全の内科的救命率は、未だに40%台と低迷する一方で、生体肝移植を受ける率が劇症肝炎亜急性型、遅発性肝不全を中心に急増している(2)。しかし、移植におけるdonorの不足(3)、回復後のQOL(4)などを考慮すると、内科的救命が最善であることはいうまでもなく、その救命率の向上は急務といえる。近年、血液濾過透析を中心とした血液浄化療法の進歩により、急性型の救命率は上昇傾向にあり、救命率向上を目指す対象は主に劇症肝炎亜急性型および遅発性肝不全に集約しつつある。また、これらの臨床病型は、発症から昏睡発現までの期間が比較的最長ことから、昏睡発現前からの治療がある程度可能であり、これにより昏睡の発現の阻止あるいは最終的に救命率を向上させる可能性がある。この観点から、発症後なるべく早期に昏睡発現を予測することを目的とし、自験例を対象として検討を行った。

対象例を急性肝炎重症型(PT<40%)から全急性肝炎に拡大すると、劇症化例の占める割合は当然低下し、予測効率が低下することは明らかであることから、対象例を絞り込む目的で急性肝炎の重症度判定として最も普及しているPTの値を検討した。昏睡発現例の分布から母集団の発症早期PTの分布を推定すると、 $\text{mean} + 2 \times \text{s.d.}$ が75%であり、昏睡発現例の97.5%がこれ以下に含まれると推定された。従って、急性肝炎の初期診療において劇症化の可能性を検討する時期としてPT80%の時点が妥当と考えられた。

単変量解析の結果から、抽出された変数は亜急性型あるいは遅発性肝不全の特徴を示すものがほとんどであった。この中で、HDL-C、Ch-Eが少数例にもかかわらず有意の差を示したことは注目される。特に、HDL-CはTNF- α やIL-1 β などの炎症性サイトカインの作用で低下することが基礎的にも臨床的にも明らかにされており(5,6)、劇症肝炎の特徴とされる早期の高サイトカイン血症を反映する因子として、蛋白合成能とは別の面から病態を捉える指標となりうると考えられた。今回は測定例の不足から、多変量解析に供することは出来なかったが、今後注目すべき指標と考えられた。

多変量解析から得られた判別式は、昨年報告した急性肝炎重症型を対象とした場合に比し、特異度が高い反面、感度がさらに低く、このまま臨床に応用することは困難と考えられた。対象症例をPT40%から80%に拡大し、昏睡発現率(有事象率)が低下したことが原因と考えられ、同様の説明変数を用いる限り解析方法の性質上避けられない結果と考えられる。しかし、第一線の病院での予後推定あるいは専門施設への搬送基準を確立するという目的からは、昏睡発現予測をより早期に行うという方向性が必要であり、今後は、前述のHDL-Cや画像診断の判断基準を設けるなど、新たな指標の開発が重要と考えられる。

E. 結論

1. 急性肝炎の劇症化を早期に予測する時期としてPT

80%の時点が妥当と考えられた。

2. 単変量解析において、従来の因子に加え、発症からPT80%以下までの日数が長い例、基礎に自己免疫疾患を有する例、HDL-C、Ch-E低下例が昏睡発現予測に寄与する可能性が示唆された。

3. 多変量解析では血清総ビリルビン、 γ -GTP、基礎に自己免疫疾患を有することの3つが有意の説明変数として選択されたが、臨床的に有効な判別式は得られなかった。

4. 劇症化の早期予測にはHDL-Cや画像診断の判断基準など、新たな指標の開発が重要と考えられた。

F. 参考文献

- 1) 鈴木一幸、他：急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective study. 厚生労働省 特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成13年度研究報告書. P104-109,2002.
- 2) 藤原研司、他：劇症肝炎、遅発性肝不全(LOHF: late onset hepatic failure)の全国集計(2000年) 厚生労働省 特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成13年度研究報告書. P87-96,2002.
- 3) 嶋村 剛、他：I. 現況と展望 4. 脳死肝移植 日本内科学会雑誌 2001;90:21-28.
- 4) Kita Y, et al: Quality of life in adult Japanese patients undergoing liver transplants overseas. Transplantation Proceedings 1996;28:1934-1936.
- 5) Burger, D. et al: Cytokines, acute-phase protein, and hormones. IL-1 and TNF- α production in contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes. Ann N Y Acad Sci 2002;966:464-473.
- 6) Feingold, KR, et al: Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia. Z Ernahrungswiss 1998;37:suppl 1:66-74.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lin, SD, Endo, R, Sato, A, et al: Plasma and urine levels of urinary trypsin inhibitor in patients with acute and fulminant hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 2002;17:140-147.
- 2) 鈴木一幸、阿部弘一、宮坂昭生：B型肝炎ウイルス。劇症化時の治療。医学のあゆみ 2002;200:69-72.
- 3) 滝川康裕、鈴木一幸：検査値から読む病態と診断計画。急性肝炎・劇症肝炎。臨床医 2002;28:1367-1368.
- 4) 滝川康裕、鈴木一幸：劇症肝炎・LOHFの現況。内科的治療。日消誌 2002;99:905-912.
- 5) Mizuo, H, Suzuki, K, Takikawa, Y, et al: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute

hepatitis in Japan. J Clin Microbiol
2002;40:3209-3218.

- 6) Takikawa, Y, Suzuki, K: Is AFP a new reliable marker of liver regeneration in acute hepatic failure? J Gastroenterology 2002;37:681-682.
- 7) Suzuki, K, Takikawa, Y: Marked improvement in the resolution of, and survival rates in, spontaneous bacterial peritonitis. J Gastroenterology 2002;37:149-150.
- 8) Suzuki, K, Aikawa, T, Okamoto, H: Fulminant hepatitis E in Japan. New Engl J Med 2002;347:1456.

2. 学会発表

- 1) 遠藤龍人、滝川康裕、鈴木一幸：急性肝炎重症型の劇症化予知と治療に関するprospective study. 第88回 日本消化器病学会 4月、2002.
- 2) 遠藤龍人、渡辺雄輝、川上 格、他：急性肝炎および劇症肝炎における血中アナンダマイド濃度. 第28回 日本急性肝不全研究会 6月、2002年.
- 3) 川上 格、滝川康裕、熊谷一郎、他：劇症肝炎における脳浮腫の合併とその対策 第28回 日本急性肝不全研究会 6月、2002年
- 4) 阿部弘一、遠藤龍人、熊谷一郎、他：成因不明の劇症肝炎におけるE型肝炎ウイルスの関与. 第28回 日本急性肝不全研究会 6月、2002年
- 5) 滝川康裕、遠藤龍人、鈴木一幸：当科におけるウイルス肝炎以外の成因による急性肝不全の実態. 第6回 日本肝臓学会大会 ワークショップ 10月、2002年.
- 6) 鈴木一幸：肝疾患治療のエビデンス. 劇症肝炎. 第7回大塚リバーシンポジウム 11月、2002年.
- 7) Takikawa, Y, Suzuki, K, Abe, K: HEV infection in patients with acute or fulminant hepatitis in Iwate prefecture, Japan. The 24th Joint Meeting of the United States-Japan Hepatitis Panels. Jan, 2003.

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

重症型アルコール性肝炎の全国調査—平成13年度集計結果—

研究協力者 石井 裕正 慶應義塾大学医学部消化器内科教授

研究要旨 【背景】重症型アルコール性肝炎時には多臓器不全が認められ、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患であるが、その進展機序については不明な点が多く、また、いまだ治療法も確立されていない。我々は、全国規模で1998年から2000年度の重症型アルコール性肝炎(SAH)患者についてのアンケート調査を実施した。【目的】今回、この継続調査として2001年度のSAH患者についてのアンケート調査を実施し、その臨床データを解析した。【方法】日本消化器病学会認定施設、関連施設併せて1200施設に対して平成13年度に入院したSAH患者について調査を実施し、生存例と死亡例との間で有意差のある臨床データを解析した。【成績】患者は22例で、生存例が7例、死亡例が15例と依然として予後不良であった。前回と同様に赤血球数(RBC)減少、白血球数(WBC)増加やクレアチニン上昇例が死亡例で多かったが、プロトロンビン時間(PT)については生存例と死亡例で有意差を認めなかった。合併症では、感染症、消化管出血、敗血症(DIC)合併例で死亡例が多かった。生存例では、血漿交換施行例が多かった。死亡例は、すべて死亡予測率50%以上であり、生存例で死亡予測率50%以上の症例3例は、すべて血漿交換が施行されていた。【結語】RBC減少、WBC増加、クレアチニン上昇例や感染症、消化管出血、DIC合併例で死亡例が多く、このような例では集学的治療を早期から行う必要がある。血漿交換施行によりPT延長による死亡リスクを低下させられることが示唆された

A. 研究目的

重症型アルコール性肝炎(Severe alcoholic hepatitis: SAH)は、アルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、禁酒しても肝腫大は持続し、多くは1ヶ月以内に死亡する病態を示すものである。プロトロンビン時間は50%以下で著しい多核白血球増加を示し、病理組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞変性、壊死などがみられるのが特徴であり、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠であるが、一般の臨床医や内科医においては、この疾患についての認識がまだ少なく、急性肝炎と診断され肝庇護剤などの投与を受け、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併症が出現した時点で専門病院に紹介されることが少なくない。

近年、本邦のアルコール性肝障害においてこのSAH例の増加が認められ、劇症肝炎の救命率と比較しても依然として予後不良であることを報告した。SAHの進展機序については不明な点が多く、標準的な治療法もまだ確立されていない。今回、平成13年度のSAH患者について、平成10-12年度の集計時と同様のアンケート調査を全国規模で実施し、その臨床データを解析し、ステロイド、血漿交換などの治療効果について検討した。

B. 研究方法

全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設併せて1200施設に対して平成13年度（平成13年4月から平成14年3月）に入院したSAH患者を含むアルコール性

肝障害患者についてアンケートを行った。重症型アルコール性肝炎患者については、前回の集計時のアンケート用紙と同様のものを用いて臨床データ（血液検査データ、合併症、飲酒量など）の追跡調査を実施した。前回の集計より作成した予後予測式について、今回のデータにあてはめて検討した。また、合併症やステロイド、血漿交換などの治療効果についても、生存例と死亡例で治療法別に有意差の検討を行った。生存例と死亡例における身体所見、合併症などの有無、治療法による効果などの相異については乗二乗検定を用いて有意差を検討した。血液検査データについてはt-testを用いて有意差を検討した。P値が0.05未満の場合を有意差ありとした。

C. 研究結果

男女比、飲酒様式と理学所見

平成13年度に重症型アルコール性肝炎を経験した施設は11施設であった。解析可能な症例は、平成12年度と同数の22例で、生存例が7例、死亡例が15例であった。男性17例、女性5例で、女性の比率は23%であった。重症型アルコール性肝炎患者の生存例、死亡例、それぞれの患者背景では、男性17例中12例(71%)が死亡で、女性5例中3例(60%)が死亡と有意差は認めなかった。飲酒歴（総飲酒量、直前飲酒量）については、ほとんどの例で1日5合以上摂取されており、死亡例では前回同様十分な飲酒歴を聴取できない症例が多かった。身体所見でも、発熱、意識障害、黄疸、腹水、頻脈の頻度では、生存例と死亡例両群で高頻度に認め、有意な差を認めなかった。血液データでは、ウィルスマーカー陽性者は22例中4例で、生存例と死亡例で有意な差を認めなかった。

血液検査所見

SAH診断時の赤血球数(RBC)減少例、白血球(WBC)数増加例、腎機能(クレアチニン:Cr)悪化例に死亡例が有意に多かった。平成10-12年度の集計時と同様に、血清総ビリルビン値は死亡例で高値を示したが有意差はなく、肝逸脱酵素はむしろ生存例で高値を示した。臨床診断による肝硬変の合併率は生存例(56%)、死亡例(53%)で有意差は認めなかった。血小板数は、有意差はないもののむしろ生存例で減少していた。

平成10-12年度の集計より算出された死亡予測率の式[死亡予測率(%) = 145 - 1.4 x PT - 0.167 x RBC + 0.00105 x WBC]に、平成13年度データを入れると、生存例の平均が55.7%(21.9~81.9%)に対して、死亡例の平均が90.2%(50.2~126.4%)と高い死亡率を示し、死亡例では全例で50%を上回っていた。生存例で死亡予測率50%以上の症例3例は、すべて血漿交換が施行されていた。

合併症と治療法

合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では、生存例より感染症、消化管出血、敗血症(DIC)の合併例が多かった。

治療に関しては、肝移植例はなく、生存例では血漿交換施行例が多かった。死亡例でも3例で血漿交換が施行されていたが、感染症を全例に、消化管出血を2例に認め、すべての症例にDICを認めた。血液(濾過)透析、抗凝固療法、副腎皮質ステロイド投与などの治療は、予後に有意な影響を与えなかった。

D. 考察

SAHは、劇症肝炎と同様に予後不良な疾患である。この疾患の予後を改善するには、早期発見と早期の治療開始が不可欠である。今回の検討でも、SAH患者22例中生存例が7例(32%)で、死亡例が15例(68%)と依然として予後不良な疾患と考えられた。

平成10年度から平成12年度にかけてSAH患者数は徐々に増加していたが、平成13年度は22例と平成12年度と同数であった。しかし、今回のアンケートへの回答施設数が平成12年度の4割以下であり、解析可能施設数でも半数程度であることを考えると、SAH患者数が増加していた可能性が示唆される。

男性17例、女性5例で、女性の比率は23%と平成12年度の32%よりは低下したが、平成10-12年度の平均22%と変化なく、アルコール性肝硬変では女性の比率が10%以下であることなどを考えあわせ、アルコール性肝炎は女性において重症化しやすい可能性が示唆され、従来の報告と一致した結果と考えられた。死亡率では、男性17例中12例(71%)が死亡で、女性5例中3例(60%)が死亡と有意差は認めなかった。

総飲酒量、直前飲酒量については前回の集計と同様に正確な飲酒量の把握が難しく、有意差を認めなかった。身体所見でも、発熱、意識障害、黄疸、腹水、頰脈の頻度は、生存例と死亡例両群において高率に認められ、有意な差を認めなかった。

血液データでは、肝炎ウイルスマーカー陽性者は22例中4例で、生存例と死亡例で有意な差を認めず、肝炎ウイルスは予後には有意な影響を与えていないと考えられた。また、臨床診断による肝硬変の合併率は生存例(56%)、死亡例(53%)で有意差はなく、肝硬変の有無は予後には有意な影響を与えていないと考えられた。

SAH診断時のRBC減少例、WBC数増加例、腎機能(Cr)悪化例に死亡例が有意に多かった。平成10-12年度の集計時と同様に、血清総ビリルビン値は死亡例で高値を示したが有意差はなく、肝逸脱酵素はむしろ生存例で高値を示した。今回の検討においても、AST、ALTからみた肝細胞障害の程度から予後を予測することは困難であると考えられる。

平成10-12年度の集計時と異なる点は、プロトロンビン時間(PT)が生存例と死亡例で有意差のなかったことである。これは、生存例で死亡予測率50%以上、つまりPTが著明に延長している症例3例すべてで血漿交換が施行されていた。死亡予測率50%以上の生存例では、診断時のPT延長は血漿交換にて5日後には50%以上に改善していた。死亡例でも3例で血漿交換が施行されていたが、感染症を全例に、消化管出血を2例に認め、すべての症例にDICを認めた。このことから、血漿交換施行によりPT延長による死亡リスクを低下させられるが、感染症や消化管出血による死亡リスクの改善は認められないと考えられた。

今回はSAH診断時の血液検査で、死亡例では生存例より明らかな腎機能(Cr)の悪化を認めた。今回の死亡例ではCrが平均で2.6mg/dlと上昇しているにもかかわらず、血液(濾過)透析施行例は27%にとどまっていた。生存例でも血液(濾過)透析施行例は29%であり、Cr正常例での血液(濾過)透析は必ずしも必要ない可能性はあるものの、Cr高値例では積極的に血液(濾過)透析を導入すべきと考えられた。

平成10-12年度の集計より算出された死亡予測率の式[死亡予測率(%) = 145 - 1.4 x PT - 0.167 x RBC + 0.00105 x WBC]に、平成13年度データを入れると、生存例の平均が56.9%(21.9~81.9%)に対して、死亡例の平均が90.2%(50.2~126.4%)と高い死亡率を示し、死亡例では全例で50%を上回っていた。このことから、前回の報告での死亡予測率の式が有用であることが推察される。生存例で死亡予測率50%以上の症例が3例あったが、この3例は前述の通りすべて血漿交換が施行されており、血漿交換は生命予後、特にPT延長によるリスクを改善することが示唆される。死亡予測率が50%を越える例では、血漿交換は不可欠と考えられる。しかし、感染症や消化管出血による死亡リスクの改善は期待できない。また、合併症の有無から比較すると、SAH患者の死亡例では、生存例より感染症、消化管出血とDICの合併が有意に多かった。このことから、上述の式で死亡予測率が50%を越える例に加え、合併症を有する例も、感染症や消化管出血に対する予防、治療に加えて、早期から血液濾過透析、抗凝固療法などの集学的治療を行う必要がある。近年、白血球除去療法がSAHに有効であるとの報告も

あり、WBCの肝への膠着を抑制する治療は副腎皮質ホルモンの投与の他に、感染症や消化管出血に対して副作用の比較的少ない白血球除去療法も考慮されるべきである。

E. 結論

今後、さらに症例を集積し、SAHの臨床像を掌握し、進展機序をさらに解明して、できるかぎり正確な定義と治療方針を確立し、広く一般臨床医に知らせることが必要である。また、集学的治療についてプロスペクティブな研究を通じて治療指針を決定する必要があると考えられた。また、近年、先進諸国の中で我が国だけが成人一人当りの飲酒量が増加傾向を示しており、この原因として、女性を中心としたワイン、カクテル、発泡酒ブームが関与していると推察される。生活習慣の改善、つまりは適正飲酒指導(節酒指導)により、アルコール性肝障害のハイリスク群とアルコール性肝障害患者を減少させる必要がある。アルコール性肝炎に至るようなアルコール依存症者では、早い段階で肝障害の進展をくい止めるために、節酒ではなく断酒が必要である。酒税の増税などにより全体としては本邦の飲酒量増加に歯止めがかかる可能性はあるが、内科医は、産業医、精神科医や断酒会との地域連携を密にし、節酒や断酒の啓発活動を今後さらに積極的に行うべきと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

堀江 義則、石井 裕正：重症型アルコール性肝炎の全国調査. 日本消化器病学会雑誌 2002; 99:1326-1333.

堀江義則、山岸由幸、梶原幹生、加藤眞三、石井裕正. わが国における大酒家肝癌の推移. アルコールと医学生物学 (東洋書店、東京) 22: 99-103, 2002.

山岸由幸、堀江義則、梶原幹生、小西正洋、斎藤英胤、加藤眞三、石井裕正、横山顕、丸山勝也. 血清ウイルスマーカー陰性大酒家肝癌の特徴—ウイルス性肝癌との比較—. アルコールと医学生物学 (東洋書店、東京) 22: 99-103, 2002.

堀江 義則、山岸 由幸、石井 裕正. 重症型アルコール性肝炎の本邦における実態とその治療法. 消化器科 35: 208-214, 2002.

山岸 由幸、堀江 義則、石井 裕正、重症型アルコール性肝炎とは. 消化器科 35:189-195, 2002.

堀江 義則、石井 裕正：わが国のアルコール性肝障害の現状—全国調査にもとづく肝炎ウイルス関与の推移—. 肝臓 2003 (印刷中)

Horie Y, Ishii H. National survey of alcoholic liver diseases in Japan. Proceeding in Asian Pacific Association for the Study of the Liver Meeting 2002. 109-112, 2002.

2. 学会発表

わが国における大酒家肝癌の推移. 堀江 義則、山岸 由幸、梶原 幹生、加藤 眞三、石井 裕正. 堀江 義則、石井 裕正. 第22回アルコール医学生物学会. 6/2002. 旭川.

わが国における常習飲酒者肝癌の実態. 堀江 義則、石井 裕正. 第37回日本アルコール・薬物医学会総会. 9/2002. 東京.

重症型アルコール性肝炎の全国調査. 堀江 義則、石井 裕正. 第3回日本肝臓学会大会. 10/2002. 横浜.

National Survey of Alcoholic Liver Diseases in Japan Y Horie, H Ishii. The 11th Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism 7/2002. San Francisco, USA.

National Survey of Alcoholic Liver Diseases in Japan Y Horie, H Ishii. The 2002 Meeting of Asian Pacific Association for the Study of Liver 9/2002. Taipei, Taiwan.