

時のみに免疫抑制剤による処置を行い、アデノウイルス投与時に免疫抑制的な処置を施しておけば、肝における遺伝子発現を誘導し得ることが示唆された。

(10) 医療経済的検討に関する検討

肝炎の進行に伴う QOL の低下は、米国における医師を対象にした先行研究に比べ緩やかであることから、日本の医師は肝硬変による生活の質の低下を低めに評価していると考えられた。さらに、インターフェロン療法による副作用が患者の QOL に大きな影響を与えると評価していた。

D. 結論

肝硬変による肝性脳症の治療成績は肝の重症度に左右され、grade A、grade B では BCAA 輸液療法の併用により、意識完全覚醒までの日数の短縮と予後の改善がみられた。しかし、grade C での効果は不良で明らかな予後の改善もみられなかった。また就寝前 BCAA の投与により、エネルギー代謝に影響を与えることなく Fischer 比ならびに窒素バランスの有意の改善をみた。また血清アルブミン値と臨床症状の改善を認めた。以上より肝硬変患者における就寝前 BCAA 投与は、患者の PEM を改善する可能性が示唆された。従来

より内科的治療に難渋する腹水に対して漠然と用いられてきた難治性腹水の概念が Arroyo らにより厳密にされた意義は確かに大きい。難治性腹水例の経験ではスピロラクトン 50~175mg、フロセミド 40~160mg の単独または併用投与ですでに BUN 上昇、電解質異常、肝性昏睡などの副作用が出現しており、Arroyo らの定義ではこれらは利尿剤不耐性腹水の範疇に入ってしまう。日本人の薬物耐用量に即した難治性腹水の定義が必要とされる所以である。今後さらに症例を増やして日本人に適合した難治性腹水の定義を策定せねばならない。

末期肝硬変、特にウイルス性肝硬変に対する生体肝移植を考慮するに当たって、従来の CTP 分類に加えて MELD 分類を加味することにより、より適切な肝移植実施時期の設定が容易になった。B 型肝炎ウイルス性肝硬変、C 型肝炎ウイルス肝硬変に対する生体肝移植術は、生存率に関しては他疾患と同等であるものの、生体肝移植後の B 型肝炎の再発が十分予防が可能であるのに対して、C 型肝炎の再発予防法に関しては極めて立ち遅れている。

今後、B 型肝炎の再発を予防しながら、どの程度まで HBs 抗体価を下げ、高価な HBIG の使用を抑えることが出来るか検討を要する。C 型

肝炎に関しては、治療開始の時期、投薬量、使用薬剤などの検討を行い、再発予防の方策の検討を必要とする。

肝線維化過程において、伊東細胞における R-A system の関与と、この R-A system 抑制効果をもつ ACE 阻害剤や Ang II 受容体拮抗薬が線維化抑制効果を示すことが明らかとなり、臨床応用可能と考えられた。

アデノウイルスは、正常肝のみならず肝硬変を含む傷害肝にも安全かつ有効に遺伝子導入を行えるベクターであり、アデノウイルスに対する中和抗体を保有するヒトに対しても、免疫抑制剤の投与を行えば肝における外来遺伝子発現を誘導し得る可能性が示され、肝硬変に対する遺伝子治療の臨床応用の有用性が示唆された。

医師は肝炎の進行とともに患者の効用値・生活の質(QOL)を最大で 72.2%の減少と評価し、肝炎の症状の出ていない「状態 1」でも完全に健康な状態から 13.6%減少していると評価していた。また肝炎治療に伴う副作用の状態を、軽度の肝硬変と同等と評価していた。

以上のように、肝硬変に対する治療の現状は種々の問題点があり、未だに解決していない。本研究ではさらなる検討を重ね、真に臨床的に役立つ末期肝硬変治療のガイドライン作成を目標に研究を進めたいと考えている。

F.健康危険情報
なし

G.研究発表

学会発表

- 1) 福島秀樹、三輪佳行、栗山尚子、森脇久隆 他. 肝硬変患者における分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 就寝前投与の蛋白・エネルギー代謝への影響. 第 43 回日本消化器病学会大会 (DDW-Japan 2001) 2001 年 10 月 19 日 京都
- 2) Fukushima H, Miwa Y, Ida E, Moriwaki H, et al. Effects of nocturnal branched-chain amino acid supplementation on protein metabolism in patients with liver cirrhosis. World Congress of Gastroenterology 2002 年 2 月 27 日 バンコク
- 3) Nabeshima M, Tanaka K: Hepatitis and Transplantation. 3rd Korea-Japan Transplantation Forum, Seoul, 2002.9.28,
- 4) 鍋島紀滋、岩井晃男、上本伸二、木内哲也、江川裕人、貝原聡、田中紘一、千葉勉: 肝移植後 C 型肝炎に対する治療経験. 第 38 回日本肝臓学会総会 大阪 2002.6.13
- 5) 鍋島紀滋、千葉勉、田中紘一: ウイルス性肝硬変に対する生体肝移植. 第 99 回日本内科学会講演会 名古屋 2002.3.28
- 6) 鍋島紀滋、千葉勉、田中紘一: シンポジウム「消化器疾患診療における最先端 肝胆臓」ウイルス性肝硬変に対する生体肝移植. 第 74 回日本消化器病学会近畿支部例会 大阪 2001.9.8
- 7) 鍋島紀滋、千葉勉、田中紘一: ワークショップ 21「肝不全の病態と治療」ウイルス性肝硬変に対する生体肝移植. 第 37 回日本肝臓学会総会 横浜 2001.5.18
- 8) 鍋島紀滋、千葉勉、田中紘一: パネルディスカッション「ウイルス性肝硬変、肝細胞がんに対する生体肝移植-current strategy」ウイルス性肝硬変、肝細胞癌に対する生体肝移植の成績と適応. 第 4 回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan 2000) 神戸 2000.10.26
- 9) 鍋島紀滋、千葉勉、田中紘一: パネルディスカッション「症例から見た生体肝移植適応時期の決定」胆汁うっ滞性肝硬変、ウイルス性肝硬変、劇症肝炎に対する生体肝移植適応時期についての検討. 第 36 回日本肝臓学会総会 福岡 2000.6.
- 10) Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Tsujinoue H, Fukui H. Inhibition of vascular

endothelial growth factor and receptor, KDR/FLK-1 interaction attenuates the murine liver fibrosis development. 53rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2002, 11, 1-5, Boston, USA.

- 11) Noguchi R, Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Yanase K, Namisaki T, Tsujinoue H, Fukui H. Synergistic inhibitory effect of interferon and ACE inhibitor in murine hepatocellular carcinoma development and angiogenesis. 53rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2002, 11, 1-5, Boston, USA.
- 12) Ikenaka Y, Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Tsujinoue H, Fukui H. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (Timp-1) inhibits tumor growth and angiogenesis in the liver-targeted timp-1 transgenic mouse model. 53rd Annual Meeting of the American

Association for the Study of Liver Diseases. 2002, 11, 1-5, Boston, USA.

- 13) 辻之上裕久, 福井博, 栗山茂樹. ワークショップ 12: 「進行肝臓癌に対する治療の工夫」. 多中心性肝臓癌に対する IL-2 を用いた免疫遺伝子療法の基礎的検討. 第 6 回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan). 2002, 10, 24-25, 横浜.
- 14) 黒河内和貴, 正木勉, 栗山茂樹. ワークショップ 14: 「HCV の virology と免疫」. C 型慢性肝炎における肝細胞死を惹起エフェクター細胞の解析. 第 6 回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan). 2002, 10, 24-25, 横浜.
- 15) 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 正木勉, 宮内嘉明, 舟木利治, 細見直樹, 吉田周平, 小原英幹, 行政聡子, 金玉姫, 栗山茂樹. DDW 合同プレナリーセッション 1. 肝臓癌に対する治療戦略: エタノール注入併用ラジオ波治療 (PEI-RFA) を用いて. 第 6 回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan). 2002, 10, 24-25, 横浜.
- 16) 栗山茂樹, 辻之上裕久, 中谷敏也, 吉治仁志, 舟木利治, 宮内嘉明, 細見直樹, 正木勉, 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 福井博. 肝臓癌に対する自殺遺伝子治療-チミジンキナーゼ遺伝子とシトシンデア

- ミナーゼ遺伝子の比較検討. 第 88 回日本消化器病学会総会. 2002, 4, 24-26, 旭川.
- 17) 栗山茂樹, 正木勉, 木田裕子, 室田将之, 舟木利治, 宮内嘉明, 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 辻之上裕久, 吉治仁志, 福井博. Housekeeping 遺伝子プロモーターと AFP 遺伝子エンハンサーから成るキメラ制御因子を用いた肝癌細胞特異的自殺遺伝子発現の誘導. 第 38 回日本肝臓学会総会. 2002, 6, 13-14, 大阪.
- 18) 吉治仁志, 吉井純一, 池中康英, 野口隆一, 築瀬公嗣, 浪崎正, 辻之上裕久, 栗山茂樹, 福井博. Retro-Tet system による VEGF 腫瘍増大効果に対する flt-1 受容体阻害効果の検討. 第 61 回日本癌学会総会. 2002, 10, 1-3, 東京.
- 19) 野口隆一, 吉治仁志, 吉井純一, 池中康英, 築瀬公嗣, 浪崎正, 辻之上裕久, 栗山茂樹, 福井博. インターフェロンと ACE 阻害剤の VEGF 阻害作用に基づく肝癌発育抑制に対するアジュバント効果. 第 61 回日本癌学会総会. 2002, 10, 1-3, 東京.
- 20) 築瀬公嗣, 吉治仁志, 吉井純一, 池中康英, 野口隆一, 浪崎正, 辻之上裕久, 栗山茂樹, 福井博. レニンアンギオテンシン系抑制による肝発癌抑制の試み. 第 61 回日本癌学会総会. 2002, 10, 1-3, 東京.
- 21) 辻之上裕久, 吉治仁志, 吉井純一, 池中康英, 野口隆一, 栗山茂樹, 福井博. IL-2 遺伝子を用いた多発性肝癌に対する免疫遺伝子療法の基礎的検討. 第 61 回日本癌学会総会. 2002, 10, 1-3, 東京.
- 22) 池中康英, 吉治仁志, 吉井純一, 野口隆一, 築瀬公嗣, 浪崎正, 辻之上裕久, 栗山茂樹, 福井博. 銅キレート剤による肝癌の chemoprevention の可能性. 第 61 回日本癌学会総会. 2002.10.1-3, 東京.
- 23) 吉田周平, 正木勉, 宮内嘉明, 舟木利治, 行政聡子, 小原英幹, 木田裕子, 船越文美, 栗山茂樹. 肝細胞癌における Shc の発現増強-肝発癌モデルラット(LECラット)を用いた検討. 第 61 回日本癌学会総会. 2002, 10, 1-3, 東京.
- 24) 舟木利治, 三好久昭, 松原玄明, 宮内嘉明, 細見直樹, 正木勉, 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 栗山茂樹. 非 B 非 C 型肝癌の臨床像_B 型および C 型肝癌との比較検討_. 第 88 回日本消化器病学会総会. 2002, 4, 24-26, 旭川.
- 25) 正木勉, 徳田雅明, 舟木利治, 宮内嘉明, 吉田周平, 室田将之, 船

- 越文美, 大賀拓二, 小原英幹, 行政聡子, 中井誠二, 森下朝洋, 扇喜智寛, 細見直樹, 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 栗山茂樹. 肝細胞癌における myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS)の局在変化とリン酸化の増強. 第 38 回日本肝臓学会総会. 2002, 6, 13-14, 大阪.
- 26) 舟木利治, 黒河内和貴, 中野覚, 日野一郎, 宮内嘉明, 細見直樹, 正木勉, 渡辺精四郎, 栗山茂樹. 部分的脾動脈塞栓術前後における門脈血流量の変化について. 第 44 回日本消化器病学会大会 (DDW-Japan). 2002, 10, 24-26, 横浜.
- 27) 西脇功, 辻之上裕久, 栗山茂樹, 吉治仁志, 池中康英, 野口隆一, 吉井純一, 福井博. 多剤耐性遺伝子発現肝癌細胞に対するアドリアマイシンを用いた electrochemotherapy の有用性に関する基礎的検討. 第 44 回日本消化器病学会大会 (DDW-Japan). 2002, 10, 24-26, 横浜.
- 28) 吉田周平, 正木勉, 宮内嘉明, 舟木利治, 行政聡子, 小原英幹, 大賀拓二, 北出幸大, 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 松本耕三, 栗山茂樹. 肝細胞癌における Shc の発現増強-肝発癌モデルラット(LEC ラット)を用いた検討. 第 6 回日本肝臓学会大会 (DDW-Japan). 2002, 10, 24-25, 横浜.
- 発表論文
- 1) Suzuki K, Takikawa Y: Marked improvement in the resolution of, and survival rates in, spontaneous bacterial peritonitis. J Gastroenterol 37: 149-150, 2002
 - 2) 三浦義明, 遠藤龍人, 鈴木一幸 : 腹水の治療のチェックポイント. 臨床消化器内科 17: 1053-1059, 2002
 - 3) 井上義博, 鈴木一幸 : 食道静脈瘤・門脈圧亢進症. 総合臨床 51: 1483-1487, 2002
 - 4) 加藤章信, 鈴木一幸, 岩井正勝, 渡辺雄輝 : 潜在性肝性脳症の診断と治療. 肝胆膵 44: 665-674, 2002
 - 5) 市田隆文, ほか : 原発性胆汁性肝硬変の肝内リンパ球解析-生体肝移植レシピエント組織を用いて-厚生科学研究研究補助金. 特定疾患対策研究事業. 難治性の肝疾患に関する研究. 平成 13 年度 総括・分担研究報告書, 2002 年, 78-82 頁.
 - 6) Ichida T and Satoh Y: Prophylaxis and posttransplant treatment of viral hepatitis in

- living donor liver transplantation. In; Current Issues in Liver and Small Bowel Transplantation, Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Volume 9. Edited by M Kitajima, M Shimazu, G Wakabayashi, K Hoshino, M Tanabe, S Kawauchi, Springer-Verlag, Tokyo, 2002, pp62-71.
- 7) Ichida T: Viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma in relation to living-donor liver transplantation. In; Molecular Biology and Immunology in Hepatology, edited by T. Tsuji, Higashi T, Zeniya M and K-H. Meyer zum Buschenfelde, Elsevier Science, Amsterdam, Tokyo, 2002, pp319-335.
- 8) 市田隆文、ほか：肝移植-原発性胆汁性肝硬変、臨床肝臓病-症例による生検、電顕、画像、治療-改訂第3版、市田文弘、市田隆文編、日本メディカルセンター、東京、2001年、312-316頁
- 9) 市田隆文、ほか：肝移植の適応、肝細胞癌、肝胆膵フロンティア12 肝移植の up to date、沖田 極、神代正道、小林健一、二川俊二編、診断と治療社、東京、2001年3月、23-27頁.
- 10) 松波英寿、市田隆文、ほか：C型肝硬変に対する生体肝移植、第21回犬山シンポジウム 高度進行肝細胞癌、生体部分肝移植、B型、C型慢性肝炎治療、犬山シンポジウム記録刊行会編、中外医学社、東京、2000年、pp 111-117
- 11) 市田隆文：肝癌に対する肝移植. 劇的な予後の改善が見込めないという立場から. *Frontiers in Gastroenterology* 2002; 7(3): 2002-2007.
- 12) 市田隆文：成人肝移植を考慮するタイミング移植を考慮するタイミング. *消化器画像* 2002;4(2):159-164.
- 13) Takimoto M, Ichida T, et al: Interferon inhibited the progression of liver fibrosis and reduced the risk of hepatocarcinogenesis in the patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002; 47(1): 170-176.
- 14) Sato Y, Ichida T, et al: Preoperative administration of 5-FU and IFN beta may prevent recurrence of hepatitis B and C virus. *Amer J*

- Gastroenterol 2002; 97(1): 215-216.
- 15) 市田隆文：肝不全に対する生体肝移植．臨床と研究 2001; 78(11): 2082-2084.
- 16) 佐藤好信、市田隆文：肝腎複合移植．腎と透析 2001; 51(4): 489-492.
- 17) 市田隆文：肝臓移植、移植の適応-消化器内科医はどのような成人肝疾患や肝病態を肝移植の適応と考えるのか．臨床消化器内科 2001; 16(13): 1723-1729.
- 18) 市田隆文、ほか：肝移植における肝炎ウイルス対策．外科 2001; 63(11): 1345-1353.
- 19) Sato Y, Ichida T, et al: Real time measurement of anti-HBs levels and donor specific transfusion via portal vein may reduce amount of HBIG after living related donor liver transplantation. Amer J Gastroenterol. 2002; 97(2): 488-489
- 20) 市田隆文、佐藤好信：劇症肝不全に対する肝移植の適応基準．肝胆膵 2001; 42(4): 505-510.
- 21) 市田隆文：肝移植後における原疾患の再発とその対応．肝臓 2001 ; 42(2): 63-75.
- 22) 市田隆文、ほか：UNOS の肝移植レシピエント候補者選択基準と優先順位-わが国の肝移植レシピエント選択基準との比較-．日本消化器病学会雑誌 2001; 98(1): 1-7.
- 23) 市田隆文：肝移植：現況と展望．治療成績と問題．原発性胆汁性肝硬変．日本内科学会雑誌 2001; 90(1): 35-42.
- 24) 鍋島紀滋、千葉勉、田中紘一：肝移植における抗ウイルス薬の意義．総合臨床 51(6): 2016-2021, 2002
- 25) 横井川規巨、鍋島紀滋、上本伸二、田中紘一：ウイルス性肝炎患者への生体肝移植．現代医療 34(1) : 44-47, 2002
- 26) 鈴木秀和、石井裕正：肝硬変に合併した胃・十二指腸潰瘍 肝臓 43 2002 70-76
- 27) Ohishi T, Saito H, Tsusaka K, Toda K, Inagaki H, Hamada Y, Kumagai N, Atsukawa K, Ishii H. Anti-fibrogenic effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats. Hepatol Res 2001; 21: 147-158
- 28) Horie Y, Yamagishi Y, Kato S, Kajihara M, Kimura H, Ishii H. Low-dose ethanol attenuates gut ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats via

- nitric oxide production. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003; 18: 211-217.
- 29) Horie Y, Ishii H. [Severe alcoholic hepatitis in Japan] *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2002;99:1326-33. Review. Japanese.
- 30) Yamagishi Y, Saito H, Shimadu M, Hoshino K, Kobayashi H, Nakamoto N, Horie Y, Kato S, Morikawa Y, Kitajima M, Ishii H. [Intensive therapy for fulminant hepatic failure: importance of cooperation between physicians of internal medicine and transplantation surgery] *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2002 ;99:1205-12. Japanese.
- 31) Tamai H, Horie Y, Kato S, Yokoyama H, Ishii H. Long-term ethanol feeding enhances susceptibility of the liver to orally administered lipopolysaccharides in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26:75S-80S.
- 32) Horie Y, Yamagishi Y, Kato S, Kajihara M, Tamai H, Granger DN, Ishii H. Role of ICAM-1 in chronic ethanol consumption-enhanced liver injury after gut ischemia-reperfusion in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;283:G537-43.
- 33) Saito H, Tada S, Wakabayashi K, Nakamoto N, Takahashi M, Nakamura M, Ebinuma H, Ishii H. The detection of IRF-1 promoter polymorphisms and their possible contribution to T helper 1 response in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22:693-700.
- 34) Adachi M, Ishii H. Role of mitochondria in alcoholic liver injury. *Free Radic Biol Med.* 2002;32:487-91. Review.
- 35) Kuriyama S, Tsujinoue H, Nakatani T, Yoshiji H, Fukui H. Gene therapy for hepatocellular carcinoma: recent advancements and problems to overcome. In: *Molecular Biology and Immunology in Hepatology.* Tsuji T, Higashi T, Zeniya M, Mayer zum Buschenfelde K-H, eds. Elsevier Science, Amsterdam, pp147-168, 2002.
- 36) 栗山茂樹, 辻之上裕久, 美登路昭, 吉治仁志, 木田裕子, 船越文

- 美, 正木勉, 黒河内和貴, 渡辺精四郎, 福井博. 肝臓に対する免疫遺伝子治療_多発性肝臓に対するアジュバント療法の可能性_, 再生・増殖・分化と消化器病(小俣政男編), アークメディア, pp150-156, 2002.
- 37) Yoshida S, Kurokohchi K, Arima K, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Murota M, Kita Y, Watanabe S, Kuriyama S. Clinical significance of lens culinaris agglutinin-reactive fraction of serum α -fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 20: 305-309, 2002.
- 38) Wu F, Nishioka M, Fujita J, Murota M, Ohtsuki Y, Ishida T, Kuriyama S. Expression of cytokeratin 19 in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Int J Oncol* 20: 31-37, 2002.
- 39) Nakai S, Masaki T, Shiratori Y, Ohgi T, Morishita A, Kurokohchi K, Watanabe S, Kuriyama S. Expression of p57^{KIP2} in hepatocellular carcinoma: relationship between tumor differentiation and patient survival. *Int J Oncol* 20: 769-775, 2002.
- 40) Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin D J, Huber J, Nakatani T, Tsujinoue H, Yanase K, Imazu H, Fukui H. Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in murine hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 834-842, 2002.
- 41) Deguchi A, Arima K, Masaki T, Yachida M, Nakai S, Ito T, Kita Y, Kurokohchi K, Watanabe S, Kuriyama S. Enhanced expression of bcl-2 in lymphocytes infiltrating into the liver of patients with primary biliary cirrhosis. *Int J Mol Med* 9: 571-577, 2002.
- 42) Akahane M, Kuriyama S, Ohgushi H, Akahane T, Kawamura K, Watanabe S, Funakoshi F, Yoshiji H, Ikenaka K, Takakura Y. Enhancing and suppressing effects of dexamethasone on transgene expression in vitro. *Int J Mol Med* 10: 107-112, 2002.
- 43) Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Arima K, Yoshida S, Nakai S,

- Murota M, Miyauchi Y, Kuriyama S. Combination therapy of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation against hepatocellular carcinomas difficult to treat. *Int J Oncol* 21: 611-615, 2002.
- 44) Wu F, Fujita J, Murota M, Li J-Q, Ishida T, Nishioka M, Imaida Y, Kuriyama S. CYFRA 21-1 is released in TNF- α -induced apoptosis in the hepatocellular carcinoma cell line HuH-7. *Int J Oncol* 21: 441-445, 2002.
- 45) Yoshiji H, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Tsujinoue H, Nakatani T, Imazu H, Yanase K, Kuriyama S, Fukui H. Inhibition of renin-angiotensin system attenuates liver enzyme-altered preneoplastic lesions and fibrosis development in rats. *J Hepatol* 37: 22-30, 2002.
- 46) Kurokohchi K, Watanabe S, Masaki T, Hosomi N, Funaki T, Arima K, Yoshida S, Miyauchi T, Kuriyama S. Combined use of percutaneous ethanol injection and radiofrequency ablation for the effective treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 21: 841-846, 2002.
- 47) Ishizaka S, Shiroy A, Kanda S, Yoshikawa M, Tsujinoue H, Kuriyama S, Hasuma T, Nakatani K, Takahashi K. Development of hepatocytes from ES cells after transfection with the HNF-3 β gene. *FASEB J* 16: 1444-1446, 2002.
- 48) Ohgi T, Masaki T, Nakai S, Morishita A, Yukimasa S, Nagai M, Miyauchi Y, Funaki T, Kurokohchi K, Watanabe S, Kuriyama S. Expression of p33^{ING1} in hepatocellular carcinoma: relationships to tumor differentiation and cyclin E kinase activity. *Scand J Gastroenterol* 12: 1440-1448, 2002.
- 49) Wu F, Li J, Miki H, Nishioka M, Fujita J, Ohmori M, Imaida K, Kuriyama S. p107 Expression in colorectal tumours rises during carcinogenesis and falls during invasion. *Eur J Cancer* 38: 1838-1848, 2002.
- 50) Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Yanase K, Namisaki T, Imazu H, Fukui H. Tissue inhibitor of

- metalloproteinases-1 attenuates spontaneous liver fibrosis resolution in the transgenic mouse. *Hepatology* 36: 850-860, 2002.
- 51) Morishita A, Murota M, Fujita J, Wu F, Kurokohchi K, Masaki T, Arima K, Watanabe S, Kuriyama S. Autoreactive helper T cells specific for cytokeratin 19 in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* (in press).
- 52) Murota M, Watanabe S, Fujita J, Ohtsuki Y, Wu F, Yoshida S, Kita Y, Funakoshi F, Masaki T, Kurokohchi K, Uchida N, Ishida T, Kuriyama S. Aberrant cytokeratin expression and high susceptibility to apoptosis in autoimmune hepatitis. *Hepatol Res* (in press).
- 53) Kobara H, Uchida N, Tsutsui K, Kurokohchi K, Fukuma H, Ezaki T, Kuriyama S. Abnormal bile flow in patients with achalasia. *J Gastroenterol* (in press).
- 54) Uchida N, Ezaki T, Fukuma H, Tsutsui K, Kobara H, Matsuoka M, Masaki T, Watanabe S, Yoshida M, Maeta T, Koi F, Nakatsu T, Kuriyama S. Concomitant colitis associated with primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* (in press).
- 55) 渡辺 哲, 新岡真希, 石川昭子, 岡崎 勲: 肝線維化の分子生物学—消化器疾患の最新医療、(幕内雅敏、川野淳、千葉勉、中村仁信、森正樹編) pp68-74、2001年4月、先端医療技術研究所
- 56) 石川昭子、渡辺 哲、岡崎 勲: 肝線維化の分子機構とそのマーカー。臨床消化器内科、16(7号)、2001年5月25日増刊号(消化器疾患の分子医学)、pp899-906、日本メディカルセンター
- 57) Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, Niioka M, Arai M, Maruyama K. Reversibility of hepatic fibrosis: from the first report of collagenase in the liver to the possibility of gene therapy for recovery. *Keio J Medicine*, 50: 58-65, 2001
- 58) Watanabe T, Niioka M, Hozawa S, Okazaki I. Cells expressing interstitial collagenase mRNA in the recovery from rat liver fibrosis induced by carbon tetrachloride. *Cells of the Hepatic Sinusoid* (ed. by E. Wisse, D.L. Knook, R.de

- Zanger, M.J.P. Arthur), vol 8: 277-279, 2001 (August), Kupffer Cell Foundation
- 59) Watanabe T, Niioka M, Ishikawa A, Hozawa S, Arai M, Maruyama K, Okada A, Okazaki I. Dynamic change of cells expressing MMP-2 mRNA and MT1-MMP mRNA in the recovery from liver fibrosis in the rat. *J Hepatology*, 35: 465-473, 2001
- 60) 岡崎 勲、渡辺 哲、杉岡良彦：肝線維化マーカーによる発癌予知。内科、88 (4) : 625-629, 2001 (南江堂)、10月号
- 61) Watanabe T, Niioka M, Shimosakia K, Hozawa S, Okano H, Okazaki I: Neural progenitor cells participate in spontaneous resolution of liver fibrosis by expressing MMP-13. *Hepatology*, 34, No.4, Pt 2: 359A, 2001
- 62) 岡崎 勲、渡辺 哲、稲垣 豊：肝線維化研究の進歩。日本消化器病学会雑誌、99 (4) : 353-364, 2002年
- 63) Miyaguchi S, Watanabe T, Takahashi H, Saito H, Ishii H. Effect of Interferon Therapy in Patients with Hepatitis C Virus Positive Hepatocellular Carcinoma. *Hepato-Gastroenterology*, 49: 724-729, 2002 (May-Jun)
- 64) 渡辺 哲、新岡真希、杉岡良彦：線維分解系の亢進。肝胆膵、44 (5) : 619-624, 2002 (5月号) (アークメディア社) (肝硬変は治るか)
- 65) 岡崎 勲、渡辺 哲：肝線維化の治療戦略、総論。肝胆膵、44 (5) : 589-598, 2002 (アークメディア社) (肝硬変は治るか)
- 66) 渡辺 哲：肝の線維化。臓器線維症—発症機序の解明と対策。医学のあゆみ、201 (No 12) : 891-894, 2002 (6月22日) (医歯薬出版)
- 67) Watanabe T, Niioka M, Sugioka Y, Inagaki Y, Okano H, Okazaki I. Neural stem/progenitor cells appear in the recovery from liver fibrosis in the rat. *Hepatology*, 36, No 4, Pt 2: 248A, 2002
- 68) Furuya H, Watanabe T, Sugioka Y, Inagaki Y, Okazaki I. Effect of ethanol and docosahexaenoic acid on nerve growth factor-induced neurite formation and neuron specific growth-associated protein gene expression in PC12 cells. *Jpn J Alcohol & Drug*

Dependence 37 (5), 513-522,
2002

H. 知的所有権の取得状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）
末期肝硬変に対する治療に関する研究
平成14年度分担研究報告書

肝硬変による肝性脳症例の治療成績と今後の問題点

分担研究者 鈴木一幸 岩手医科大学第一内科教授

研究要旨 1972年から2002年まで岩手医科大学第一内科にて入院加療を受けた肝性脳症を有する肝硬変（112例；肝性脳症回数約197回）の治療成績について検討した。重症度（modified-Pugh分類）別の意識覚醒効果はgrade A 100%、grade B 80.8%、grade C 48.2%と重症度の進行にともない完全覚醒率は低下した。肝性脳症の予後をアミノ酸療法施行例（95例）と非施行例（23例）に分けて比較すると、grade Aでは両群とも全例生存した。grade Bでは非施行例（40%）に比し施行例（77%）での予後が良好であるが、grade Cでは施行例（38%）、非施行例（39%）とも不良であった。多変量解析により完全覚醒や予後に関与する因子を検討すると、総ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間など肝の重症度に関与する因子が変数として選択された。以上の成績より、肝性脳症の完全覚醒率や予後は肝の重症度によって左右され、重症度の進行した症例では効果に限界がみられる。

研究協力者

加藤章信、岩井正勝（岩手医科大学第一内科）

A. 研究目的

肝性脳症は意識障害を中心とする種々の神経障害であり、肝硬変にみられる肝性脳症の病態としては門脈・大循環短絡が主因なものと、肝

細胞障害が主因なものに分類される。前者は慢性再発型、後者は末期昏睡型とも呼ばれるが、肝性脳症を伴う肝硬変の多くはこれらの二つの因子が種々の程度に関与していると考えられている。

一方、肝硬変にみられる肝性脳症に対する治療法としては我が国では合成二糖類（ラクツロース、ラクチトール）の投与とともに分岐鎖アミノ酸を多く含有する特殊組成アミノ酸 (BCAA) 輸液療法が定着している。しかし、BCAA 輸液療法の評価については欧米の成績では必ずしもコンセンサスはえられていない。そこで今回、1972 年以降当科で経験した肝硬変による肝性脳症（肝癌非合併）例について BCAA 輸液療法の併用の意義を retrospective に再検討した。

B. 研究方法

1972 年から 2002 年 2 月まで当科で入院加療を受けた肝硬変による肝性脳症 112 例（のべ 197 回肝性脳症発現）を対象とした。脳症改善効果（完全覚醒率、完全覚醒までの日数）と予後（生死）について BCAA 輸液療法併用例と非併用例（合成二糖類投与、一部は非吸収性抗生物質の併用）に分けて肝の重症度分類を加味して検討した。

尚、今回の検討で、肝硬変の重症度を判定する際に新しい重症度分類

を作成した。すなわち、従来より肝の重症度として用いられている Child-Turcotte 分類や Pugh 分類には肝性脳症や腹水の程度さらに栄養状態などの項目が選択されているが、これらの項目は客観的判定が難しいこともある。そこで、これら項目を除外し定量的評価が可能な血液生化学検査項目である、総ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン時間の 3 項目のみを用いた重症度分類 (modified-Pugh 分類: 表 1) により検討した。

尚、肝性脳症の治療に当たっては個人の情報が漏出せぬよう倫理面に配慮した。

C. 研究結果

1. 肝性昏睡の誘因と時代的な変遷 (表 2)

対象症例の主な誘因を検討すると、食道静脈瘤破裂を含む消化管出血が 22.3% (44 例)、蛋白摂取過剰を含む便秘が 25.9% (51 例)、電解質異常を含む利尿剤過剰投与が 11.7% (22 例)、感染症が 7.6% (15 例)、睡眠薬を含む鎮静剤、鎮痛剤が 2.5% (5 例)、その他 7.6% (15 例)、不明 22.8% (45 例) であり、消化管出血、便秘や原因不明の頻度が高かった。つぎに誘因の頻度を年代別に分けて検討した。すなわち、肝性脳症の治療が合成二糖類が中心であっ

た1972年から1978年まで、BCAA輸液療法が定着した1979年から1985年まで、さらに食道静脈瘤に対する硬化療法施行が定着した1986年前以降とに分けた。1972年から1978年までは消化管出血や便秘が誘因として多く見られ、1979年から1985年までは同様に消化管出血が多く、また、便秘による肝性脳症の頻度は減少し、誘因不明の割合が増加していた。1986年以降では食道静脈瘤からの出血のコントロールが可能となったことから、消化管出血の誘因は激減し、誘因不明の脳症例の頻度の割合が増加していた。

2.重症度別のBCAA輸液療法の意識覚醒効果

Grade Aでは全例完全覚醒し、grade Bでは完全覚醒率は平均93%で、一時的に覚醒し再び昏睡に陥る例が5%、不変・悪化例が2%にみられた。grade Cでは完全覚醒率は50%でscore pointsが高くなるにつれ完全覚醒率は低下し、不変・悪化例が増加した(図1)。

3.BCAA輸液療法併用の有無による完全覚醒までの日数

肝性脳症の治療におけるアミノ酸療法の意義を明らかにするために、BCAA輸液を併用した群と非併用群で完全覚醒までの日数を比較した

(図2)。BCAA輸液を併用した群での完全覚醒までの日数は平均 5.5 ± 4.0 日であり、非併用群での完全覚醒までの日数(7.8 ± 4.9 日)に比し有意($p < 0.05$)に短い期間で完全覚醒がえられた。

次に重症度別の完全覚醒までの日数を比較した(図3)。grade Aでは完全覚醒までの日数は、BCAA輸液併用群で 5.8 ± 3.9 日、非併用群で 8.7 ± 4.0 日、grade Bではそれぞれ 5.9 ± 5.2 日、 12.5 ± 8.1 日でありBCAA輸液使用群での完全覚醒までの日数が早く、grade Bでは有意($p < 0.05$)であった。一方、grade Cではそれぞれ 5.5 ± 3.0 日、 6.0 ± 2.9 日と差を認めなかった。

4.肝性脳症の予後の差異

重症度別の肝性脳症の予後の差をBCAA輸液を併用した群と非併用群で比較した。grade Aではどちらの群(併用群11例、非併用群3例)も全例生存した。grade Bでは併用群の生存率は77%(36/47例)、非併用群での生存率は40%(2/5例)と併用群での予後が良好であった。一方、grade Cでは併用群の生存率は38%(31/81例)、非併用群での生存率は39%(7/18例)と差はみられなかった。

5. 完全覚醒ならびに肝性脳症の予後に関与する因子

多重ロジスティックモデルにより肝性脳症の完全覚醒に関与する因子を検討すると説明変数として年齢、総ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間、尿素窒素が説明変数として選択された。ことに総ビリルビン値やプロトロンビン時間のオッズ比が高値であり、いずれも重症度を評価する項目であった（表3）。

予後に関する因子を同様に検討すると総ビリルビン値、プロトロンビン時間、血漿分岐鎖アミノ酸濃度のオッズ比が高値であった（表4）。

D. 考察

今回の検討では肝性脳症の誘因の時代的な変遷を明らかにし、その上で、肝性脳症に対するBCAA輸液療法の効果を、意識覚醒効果と予後に及ぼす効果の二つに分けて検討した。さらにBCAA輸液療法の効果を左右する因子について多重ロジスティック解析により検討した。

肝性昏睡の誘因には時代的な変遷が認められ、最近の傾向としては、消化管出血による脳症の頻度が著しく減少し、誘因不明によるものが増加してきている。これには内視鏡的静脈瘤硬化療法などの食道・胃静脈瘤に対する治療の進歩が大きく関与

していると考えられる。また、肝性脳症の誘因対策を充分に行うようになってきたことから、肝細胞障害の強い例を含む、誘因の明らかでない肝性脳症の割合が増加していると考えられた。

BCAA輸液療法の重症度別の意識覚醒効果についてはgrade A、grade Bでの完全覚醒率は高率であるが、grade Cでは完全覚醒率は50%以下で重症度のscore pointsが高くなるにつれ完全覚醒率は低下した。

BCAA輸液療法の臨床的な意義を明らかにするために、BCAA輸液療法併用の有無による完全覚醒までの日数を検討すると、非併用群に比しBCAA輸液併用群で有意($p < 0.05$)に短い期間で完全覚醒がえられた。しかし、重症度別に完全覚醒までの日数を比較するとgrade A、grade Bでは併用群で日数が早いものの、grade Cでは両群間に差を認めず、重症度の進行した例ではBCAA輸液療法の効果には限界が見られた。

BCAA輸液療法の効果を肝性脳症の予後の面から検討すると、grade Aでは併用群、非併用群とも生存し差が無く、grade Bでは併用群の生存率が非併用群に比し良好であった。

一方、grade Cでは併用群、非併用群とも生存率は低く差が無く、完全覚醒率の成績と同様に重症度の進

行した例での BCAA 輸液療法の効果の限界が見られた。

完全覚醒ならびに肝性脳症の予後に関与する因子を多重ロジスティックモデルにより検討すると、いずれも総ビリルビン値やプロトロンビン時間といった重症度に関与する因子が選択された。

E. 結論

肝硬変による肝性脳症の治療成績は肝の重症度に左右され、grade A、grade B では BCAA 輸液療法の併用により、意識完全覚醒までの日数の短縮と予後の改善がみられた。しかし、grade C での効果は不良で明らかな予後の改善もみられなかった。

F. 研究発表

1. 発表論文

- 1) K Suzuki, Y Takikawa: Marked improvement in the resolution of, and survival rates in, spontaneous bacterial peritonitis. J Gastroenterol 37: 149-150, 2002
- 2) 三浦義明, 遠藤龍人, 鈴木一幸 : 腹水の治療のチェックポイント. 臨床消化器内科 17: 1053-1059, 2002
- 3) 井上義博, 鈴木一幸 : 食道静脈瘤・門脈圧亢進症. 総合臨床 51: 1483-1487, 2002
- 4) 加藤章信, 鈴木一幸, 岩井正勝, 渡辺雄輝 : 潜在性肝性脳症の診断と治療. 肝胆膵 44: 665-674, 2002

G. 知的所有権の取得状況
なし

表1 肝硬変の重症度分類 (modified-Pugh分類*)

変数 (生化学検査値)	点数			
	1	2	3	4
総ビリルビン(mg/dl)	<2	2~3	3~5	5<
血清アルブミン(g/dl)	>4.0	4.0~3.5	3.5~2.8	2.8>
プロトロンビン時間(%)	>80	80~60	60~40	40>

Grade A ; 3~5

Grade B ; 6~8

Grade C ; 9~12

* ; K Suzuki et al Gastroenterology 102 : A894, 1992

表2 主な誘因の頻度・時代的変遷

誘因	72-78	79-85	86-
消化管出血	11 (23.0)	28 (41.8)	5 (6.1)
便秘	12 (25.0)	7 (10.4)	32 (39.0)
利尿剤過剰投与	16 (33.3)	3 (4.5)	3 (3.7)
感染症	1 (2.1)	2 (3.0)	12 (14.6)
鎮静剤、鎮痛剤	3 (6.2)	2 (3.0)	0 (0)
その他1	1 (2.1)	7 (10.4)	7 (8.5)
不明	4 (8.3)	18 (26.9)	23 (28.0)
計	48 (100)	67 (100)	82 (100)

回数(%)

表3 完全覚醒に関与する因子

変数選択による多重ロジスティックモデル
 目的変数：完全覚醒の有無
 説明変数：背景因子および臨床検査成績

	回帰係数	標準誤差	P	偏相関係数	オッズ比
年齢	-0.0368	0.0184	0.0460	-0.965	0.96
T.Bil	-0.0726	0.0225	0.0013	-0.1987	4.65*
Alb	0.7358	0.3138	0.0191	0.1282	2.09
PT	0.0272	0.0104	0.0086	0.1517	10.27
UN	-0.0258	0.0101	0.0107	-0.1457	0.97
定数	0.4380	1.4213	0.7579		

*5mg/dlの増加に対するオッズ比。 *10%の増加に対するオッズ比