

200400678A

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

# 末期肝硬変に対する治療に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石 井 裕 正

平成17(2005)3月

## 目次

### I. 総括研究報告書

#### 末期肝硬変に対する治療に関する研究

石井裕正 慶應義塾大学名誉教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1

### II. 分担研究報告書

#### 肝硬変における脳内 GABA-Benzodiazepine 受容体動態

—<sup>11</sup>C-flumazenil による検討—

鈴木 一幸 岩手医科大学第一内科教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18

#### 食道静脈瘤の治療に関する研究

幕内 博康 東海大学医学部外科教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・22

#### 炎症性サイトカインおよび線溶系因子の腹水病態への関与

福井 博 奈良県立医科大学第三内科教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28

#### 肝硬変における就寝前分岐鎖アミノ酸ならびにエネルギー投与の効果

森脇 久隆 岐阜大学医学部臓器病態学講座消化器病態学分野教授・・・・・・・・・・・・・・35

#### 末期肝硬変の治療アルゴリズムにおける生体肝移植前の抗ウイルス療法

市田 隆文 順天堂大学医学部附属消化器内科（順天堂静岡病院）教授・・・・・・・・・・・・・・39

#### 肝硬変症に対する自己骨髄細胞を用いた肝臓再生療法のための基盤研究

沖田 極 山口大学医学部消化器病態内科学教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・42

#### 肝硬変の腺維化に対する新たな治療戦略の検索：

#### 肝腺維化における酸化ストレスと局所アンギオテンシン・Rho Kinase の関与

齋藤 英胤 慶應義塾大学内科学講師・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45

#### 肝硬変進展過程における G1 期関連細胞周期分子の発現変化

栗山 茂樹 香川大学医学部教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53

#### ヒト MMP-13 発現アデノウイルスによる実験的ラット肝硬変の改善

渡辺 哲 東海大学医学部基盤診療学科系 公衆衛生・社会医学助教授・・・・・・・・・・・・・・62

#### わが国の肝炎・肝硬変治療に関わる医療経済学的エビデンス

小林 廉毅 東京大学大学院医学系研究科教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・65

#### 末期肝硬変診療ガイドライン作成のための戦略

森實 敏夫 神奈川歯科大学付属病院内科教授・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・72

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・78

### IV. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・86

# I. 総括研究報告書

平成 16 年度研究

末期肝硬変に対する治療に関する研究

石井裕正

慶應義塾大学名誉教授

厚生労働省科学研究費補助金  
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 16 年度総括研究報告書

末期肝硬変に対する治療に関する研究

石井裕正  
慶應義塾大学名誉教授

研究要旨：末期肝硬変の治療に関して、従来の治療の見直し・将来の新たな治療の可能性、医療経済を検討し、現時点の標準治療ガイドライン作成を目標とした。

合併症対策の見直しに関しては以下のような重要な事項が診断面、治療面で進歩した。(1) 肝性脳症に関わるアンモニア濃度はポジトロン断層法による測定により脳内でのベンゾジアゼピン受容体結合能の変化に関与していることが判明し、肝性脳症発現の機序解明が進んだ。(2) 食道静脈瘤治療後の再発を内視鏡的結紮術と硬化療法で無作為に割り振りその効果を検討中である。MRA による側副路観察は血行動態の把握に有用であった。(3) 特発性細菌性腹膜炎 (SBP) の診断に腹水中の IL-6 や TNF- $\alpha$  の動態が有用であった。診断に子宮頸管粘液中好中球エラスターゼ検出用試験紙による検査が簡便で有用であった。(4) 肝硬変患者における就寝前分枝鎖アミノ酸並びにエネルギーの投与が血清アルブミン値や筋肉量の改善をもたらし、予後、AOL を改善した。

新たな治療の可能性につき実験的検討が行われた。(1) 肝硬変患者に対する自己骨髄細胞導入療法の基礎的検討が行われ、骨髄細胞の投与による肝線維化改善が認められた。またあらたに Liv8 と名付けたマウス肝に対する抗体が、肝再生、線維化改善に有用な細胞群を同定するために重要な抗体であった。(2) 肝線維化の改善にアンジオテンシン系の阻害、およびその下流に位置すると思われる Rho kinase の阻害に効果があると考えられた。(3) 肝細胞再生に必要な肝細胞の増殖は肝硬変で低下しており、その低下の主因は cyclin D1 の発現低下と p15, p16 発現上昇にあることが判明した。(4) 肝線維化の溶解治療としてヒト MMP-13 の遺伝子導入が有望であることが判明した。

医療経済面からの検討では、診療ガイドラインを意識して「C 型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果は他の一般的な生活習慣病治療と同等か」というクリニカルクエスチョンについて検討した。これについては腎移植や乳がん検診などの費用対効果の値に相当し肯定的と考えられた。また「C 型慢性持続性肝炎 (CPH) に対するインターフェロン治療の費用対効果は、C 型慢性活動性肝炎 (CAH) に対するそれと同等 (以上) か」については、割引率が 0~3% 程度であれば、両者の費用対効果の大きさはほぼ同等と推定された。

診療ガイドライン：クリニカルクエスチョンと治療アルゴリズムを作成し、文献検索の上、一次選定、二次選定をおこない、各文献の要旨を作成中である。文献検索には包括的に網羅でき、必要十分で最小限に限定された検索方法を考案しながら進め、その方法が可能であることが判明した。

分担研究者：市田隆文（順天堂大学）、沖田 極（山口大学）、栗山茂樹（香川医科大学）、小林廉毅（東京大学）、齋藤英胤（慶應義塾大学）、鈴木一幸（岩手医科大学）、福井 博

（奈良県立医科大学）、幕内博康（東海大学）、森實敏夫（神奈川歯科大学）、森脇久隆（岐阜大学）、渡辺 哲（東海大学）

## A. 研究目的

末期肝硬変は肝細胞機能不全に基づき黄疸、低タンパク血症、肝性脳症、門脈圧亢進に伴う食道静脈瘤などの側副血行路、浮腫・腹水、消化管出血、特発性細菌性腹膜炎、肝腎症候群などを生ずる慢性疾患である。肝硬変の予後はこれらをうまく制御することにある。これらの合併症の原因は肝線維化にあり、予後の改善は線維化の制御や改善にあると考えられる。

こうした背景から本研究班では「末期肝硬変に対する治療」を考えるにあたり、合併症対策の現治療法の見直しと、新たな治療法の開発を大きな目的とした。

また肝硬変の診療報酬の在り方につき検討し、肝疾患の社会的費用推計と医療経済評価を行うことをもう一つの目的とした。我が国ではまだ肝硬変症についての医療経済的分析は皆無に等しいと思われる。

さらにこれらの検討に基づいて、標準的診療を考え、ガイドラインの作成を最終目的とした。

## B. 研究方法

### (1) 合併症対策の見直し

現状の合併症治療の見直しに関しては①肝性脳症 ②低タンパク、低アルブミン血症 ③難治性腹水、細菌性腹膜炎 ④食道静脈瘤 に的を絞り、各分担研究者が個別に研究を遂行した。

肝硬変患者を対象に研究を行う際には、研究目的と研究方法、開示、利益・不利益、個人情報保護、結果の公表、費用負担など倫理的に正当性を保持し、患者に十分な説明と理解を文書にて得て、個別研究の各施設の患者様を対象とした。

### (2) 新たな治療法の開発

新たな治療法として ①遺伝子導入 ②幹細胞移入 ③肝細胞増殖の効率化を考案した。

①肝線維化治療として遺伝子導入の一つの候補としてMMP-13を検討した。

②幹細胞移入に関しては、骨髄細胞移入を行った。

③肝硬変では再生が効率よく行われなければ不全を阻止することはできない。肝硬変では肝細胞の増殖が抑制されており、その抑制因子を探索した。

### (3) 肝硬変治療のガイドライン作成

標準的診療のために本研究班でガイドラインを作成することとなった。ガイドライン作成の経過に関しては研究結果に記載する。

## C. 研究結果

個別研究の成果に関しては、個別研究報告に記載した。

### 肝硬変診療ガイドライン作成の経過

肝硬変は、各種慢性肝疾患の最終到達疾患であり、肝予備能の低下にともない臓器としての肝臓機能が低下し、生体を維持できない状態（肝不全）に至る。最も単純な治療法は、正常な肝臓と取り替えること、すなわち肝移植であるが、わが国における脳死肝移植の普及は厳しく、生体肝移植に頼らざるを得ないが、ドナーとなりうる血縁者がいない場合には移植は不可能な状態である。医療の細分化が進んだ現代、医療の現場では逆にプライマリーケア医のニーズが高まっており、その教育、育成に大きな労力がかけられている。プライマリー医に必要な標準的診療を提供する意義は極めて大きいと考えられる。

わが国の肝硬変の実情に即した診療は前述のごとく移植に向けての準備ではなく、慢性肝炎から肝硬変への進展阻止、肝硬変の肝不全への進展阻止である。欧米のように移植が背後に存在する診療では、合併症を乗り切り、移植まで保たせれば良いわけであり、実際、欧米の診療ガイドラインには肝硬変の合併症に対するものしか存在していない。しかし、移植のままならぬわが国においては個々の合併症を乗り切るガイドラインよりも、大きく肝硬変症をいかに長期に亘って管理するかが診療の大きな鍵となる。従って、肝硬変診療のガイドラインを作成することは極めて重要な

作業と考えられる。

以上から、「末期肝硬変に対する治療に関する研究」班では、現行の肝硬変治療を再評価し、新たな治療の可能性を追求しながら、肝硬変の標準的診療を普及させることが重要な任務の一つと考え、ガイドライン作成に着手した。

ガイドライン作成には専門家が必要と考えられ、研究班2年目より神奈川歯科大学内科 森實敏夫教授に参入していただいた。また、日本肝臓学会との連携が必要と考えられたため、2年目より山口大学大学院、日本肝臓学会理事長である沖田 極教授に参入していただいた。

## 1. クリニカルクエスチョン (clinical question, CQ) の作成

ア) 診断に関していえば、保健医療供給者が患者さんから得られた情報をどのように解釈したら良いか、あるいは患者さんから見ればどのような疾患なのかということ、治療に関していえば、どのような働きかけをしたら良いか (治療)、あるいはどのようにして直したら良いか、どのように説明したら良いか、どのように受け取ったらいいのか、などの疑問が CQ である。

イ) 今回の研究班では、肝硬変の治療に関するガイドラインを作成することになったため以下のようなものが考えられる。

①治療：患者に利益をもたらす治療法をどう選択するか？

②予防：疾患・病態の発生をどう低減するか？

③医療経済：健康増進法や介入の費用と便益の関係は？である。

## 2. CQ の作成法

ア) 一つのセンテンスとし、疑問形とする。

イ) Yes, No あるいは What, Which で聞く形でも良い。

ウ) この CQ で (疾患・病態) (予知因子) (介入あるいは曝露) (対照) (アウトカム) の各項目を含めることにより文献検索を特異的に行うことができる。さらに (回答を提供できると考えられる研究デザイン) を明確にすることにより検索範囲を狭めることができる。

3. この利点を考慮し作成用テーブルを考案し、班員全員で CQ を考案した。

案として取り上げられた CQ は事務局と各分担研究者の間で数回やり取りし、完成度の高い CQ リストを作成した。また、治療のアルゴリズムを作成し、そのアルゴリズムに基づいて疑問点を考慮すれば CQ の大きな欠落が防げると考えられたため、アルゴリズムの作成も同時に行った。

## 診療ガイドライン報告書作成までの作業手順と役割分担

1. CQ 追加・変更	班員 (R)
2. 全体の中で位置づけ採用・不採用を決定	事務局 (R)
3. CQ の分類と番号付け	事務局 (R)
4. 最終 CQ リストの作成	事務局 (R)
5. 最終 CQ リストの班員への送付	事務局 (R)
6. 全 CQ の承認	班員 (A)
7. 全 CQ の確定 (A)	事務局・班長
8. 各 CQ に対する検索語句の選定、検索式作成用フォームに入力	班員 (R)
9. 各 CQ に対する検索式の作成(複数)	IMIC (C)
10. 検索式のチェック・変更の提示	事務局 (R)
11. それぞれの検索式による 1 回目試験検索：文献数と最新 5 件のアブストラクトを提示	IMIC (C)
12. 検索式のチェックと変更の提示（上位概念への変更も含む）	事務局 (R)
13. 提示 それぞれの検索式による 2 回目試験検索：文献数と最新 5 件のアブストラクトを提示	IMIC (C)
14. 検索式のチェックと必要に応じた変更の提示	事務局 (R)
15. それぞれの検索式による 3 回目試験検索：全件含アブストラクト	IMIC (C)
16. 検索式のチェックと必要に応じた変更の提示	事務局 (R)
17. それぞれの検索式による 4 回目試験検索：全件含アブストラクト	IMIC (C)
18. 検索結果の確定	事務局 (R)
19. それぞれの CQ ごとに複数の検索式の検索結果のマージ	IMIC (R)
20. それぞれの CQ ごとにマージした検索結果の確定	事務局 (R)
21. 不要な文献を削除（一次選定）	事務局 (R)
22. 文献が存在しない場合 CQ を不採用にする	事務局 (R)
23. CQ ごとの検索結果（アブストラクト含む）の担当班員への送付	IMIC (R)
24. 担当班員による採用文献と不採用文献の選択と確定	班員 (A)
25. 確定した採用、不採用文献のリストを事務局に送付	班員 (A)
26. 採用文献について各班員の担当分の重複のマージ	IMIC (R)
27. 全班員にわたる重複の洗い出し	IMIC (R)

28. 全文献リストの作成	IMIC (R)
29. 全文献リストの確定	事務局 (A)
30. 班員間の重複分についてアブストラクト作成担当の割り当て	事務局 (R)
31. 各班員へのアブストラクト作成の依頼送付	IMIC (R)
32. アブストラクト、アブストラクトテーブルの作成 (エビデンスレベルの設定)	班員 (R)
33. アブストラクト、アブストラクトテーブルの事務局への提出	班員 (R)
34. アブストラクト、アブストラクトテーブルのまとめ、編集	IMIC (R)
35. 章立ての決定	事務局 (R)
36. 章立ての承認	班長 (A)
37. 各 CQ に対する推奨と根拠の執筆、章立ても送付	班員 (R)
38. 班長によるイントロダクションの執筆	班長 (R)
39. 追加分がある場合に原稿執筆を依頼	事務局 (R)
40. 原稿の事務局への提出	班員 (R)
41. 原稿のチェック	事務局
42. 章立てにしたがって、全体をまとめる	IMIC (R)
43. 最終原稿の作成	IMIC (R)
44. 最終原稿の承認	班員 (A)
45. 報告書冊子の作成	IMIC (R)

C : Consultation

A : Approval

R : Responsibility

I : Keep informed 原則としてすべてのステップについて班長

O : Ownership 班長

平成 17 年 3 月 31 日の時点で、上記行程の 32 まで終了している。



CQ 確定以後のプロセス：CQ ごとに見たマネジメント

分類	
番号	

1 つの CQ ごとに、以下のステップを完了するたびにチェックを入れ、日付を記載し、最後までフォローする。

Step	Done	Date	Task	Whom	Data
1			CQ の 5 項目に対する検索用語の選定の依頼：表形式の検索式作成用フォーム（Word のファイル）を担当班員に送付する。締切日を指定すること	担当班員	Doc
2			締切日を過ぎた場合、1 週間後に催促のメール発信。	担当班員	
3			検索式作成用フォームを受信したら、内容チェックを依頼。	事務局	
4			内容チェックの終了した検索式作成用フォームを IMIC に送信し、検索式の作成を依頼。	IMIC	
5			IMIC の作成した検索式を受信し、内容チェックを依頼。	事務局	
6			内容チェックの終了した検索式作成用フォームを IMIC に送信し、第 1 回目の試験検索を依頼。	IMIC	
7			第 1 回試験検索の結果：文献数と最新 5 文献のアブストラクトからみた妥当性のチェックとそれぞれの検索式の調整を依頼。	事務局	
8			試験検索の結果によって調整された検索式作成用フォームを IMIC に送信し、第 2 回目の試験検索を依頼。	IMIC	
9			第 2 回試験検索の結果：文献数と最新 5 文献のアブストラクトからみた検索式の妥当性のチェックを依頼。必要に応じて、検索式の調整を依頼。	事務局	
10			文献が存在しない場合、CQ の不採用の決定を依頼。	事務局	
11			試験検索の結果によって調整された検索式作成用フォームを IMIC に送信し、第 3 回目の試験検索（すべてアブストラクトを含む）を依頼。	IMIC	

12		第3回試験検索結果（すべてアブストラクトを含む）：検索結果から見た検索式の妥当性のチェックを依頼。	事務局	File Maker
13		試験検索の結果によって調整された検索式作成用フォームを IMIC に送信し、第4回目の試験検索（すべてアブストラクトを含む）を依頼。	IMIC	
14		第4回試験検索結果（すべてアブストラクトを含む）：検索結果から見た検索式の妥当性のチェックおよび結果の確定を依頼。	事務局	
15		それぞれの CQ ごとに複数の検索式の検索結果のマージを IMIC に依頼。	IMIC	
16		それぞれの CQ ごとにマージした検索結果の確定と不要な文献の削除を依頼（一次選定）。	事務局	
17		CQ ごとの検索結果（アブストラクト含む）を担当班員へ送付する。	班員	
18		担当班員による採用文献と不採用文献の選択（二次選定）と確定の結果の送付を各班員に依頼する。	班員	
19		採用文献について、1)各班員の担当分の重複のマージ、2)全班員にわたる重複の洗い出し、3)全文献をマージした全文献のリストの作成を IMIC に依頼する。	IMIC	
20		全文献リストの確定、班員間の重複分についてアブストラクト作成担当の割り当ての決定を依頼。	事務局	
21		各班員ごとに必要な文献の全文コピーを入手を IMIC に依頼する。	IMIC	
22		全文コピーの各班員への送付を IMIC に依頼する。	IMIC	Paper
23		アブストラクト、アブストラクトテーブルの作成（エビデンスレベルの設定）を各班員に依頼する。		Doc
24		完成したアブストラクト、アブストラクトテーブル、エビデンスレベルの設定の送付を各班員に依頼する。	班員	
25		各班員から回収したアブストラクト、アブストラクトテーブルのまとめ、編集を IMIC へ依頼する。	IMIC	
26		各 CQ に対する推奨と根拠の執筆を各班員に依頼する。	班員	
27		原稿の事務局への送付を各班員に依頼する。	班員	
28		原稿のチェックを依頼する。	事務局	

平成 17 年 3 月 31 日現在で上記テーブルの 24 までの行程を終了している。

● 考案された CQ

**運動療法、薬物療法**

1. 運動療法は肝硬変の予後を改善するか
2. アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE）あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は肝線維化進展を抑制するか
2. 強力ミノファーゲン C による肝庇護療法により線維化進展を遅らせることが出来るか
4. UDCA による肝庇護療法により線維化進展を遅らせることが出来るか
4. 小柴胡湯による肝庇護療法により線維化進展を遅らせることが出来るか
6. 肝硬変患者にコルヒチンを投与することで線維化は改善するか

**栄養療法**

7. 代償性肝硬変に対する高蛋白食は予後を改善するか
8. BCAA 投与は肝硬変の予後を改善するか
9. 肝硬変に伴う低アルブミン血症に対して BCAA 製剤は有効か
10. 低アルブミン血症に対してアルブミン製剤を投与することは予後の改善につながるか
11. 肝硬変患者に BCAA 製剤投与は患者の QOL を改善するか
12. 肝硬変患者の低栄養状態は予後に影響を与えるか
13. 肝硬変患者に対する就寝前エネルギー投与(late evening snack ; L E S)は予後を改善するか

**原因療法（ウイルス C 型）**

14. C 型肝硬変における IFN 療法（IFN、リバビリン併用療法）の治療効果は慢性肝炎と同等か
15. C 型肝硬変患者に対してインターフェロン療法を行うことで HCV の持続陰性化が得られるか
16. IFN 療法後 SVR が得られた C 型肝硬変では線維化が改善するか
17. C 型肝硬変患者に対してインターフェロン療法は肝硬変の進展を抑制するか
18. C 型肝硬変に対する IFN 療法は合併症を誘発し予後に悪影響を与えないか

#### **原因療法（ウイルス B 型）**

- 1 9. ラミブジン内服により血清中 HBV の陰性化が得られると肝線維化は改善するか
- 2 0. B 型肝硬変にたいしてラミブジンを投与することでウイルスの陰性化あるいはセロコンバージョンが得られるか
- 2 1. B 型肝硬変に対するラミブジン治療は肝硬変の進展を抑制するか
- 2 2. ラミブジン内服により B 型非代償性肝硬変の予後は改善するか
- 2 3. ラミブジンによる治療は B 型肝硬変の肝発癌を抑制するか
- 2 4. B 型肝硬変に対して IFN 療法を行うことでウイルスの陰性化、あるいはセロコンバージョンは得られるか
- 2 5. B 型肝硬変に対するインターフェロン治療は肝硬変の進展を抑制するか
- 2 6. IFN 治療は B 型肝硬変の肝発癌を抑制するか

#### **原因療法（アルコール自己免疫他）**

- 2 7. アルコール性肝硬変では禁酒により線維化が改善するか
- 2 8. アルコール性肝硬変では禁酒により肝硬変の進展が抑制されるか
- 2 9. AIH に対して副腎皮質ホルモンを投与すると線維化が改善するか
- 3 0. AIH による肝硬変にステロイドを投与すると予後は改善するか
- 3 1. PBC による肝硬変に対して UDCA を投与することで線維化の進展抑制効果が得られるか

#### **食道静脈瘤の薬物療法**

- 3 2. PPI 投与により肝硬変の消化管出血を予防できるか
- 3 3. H2 ブロッカーの投与により肝硬変患者の消化管出血を予防できるか
- 3 4.  $\beta$ -blocker は食道静脈瘤に対して有効な治療法となりうるか
- 3 5. 食道胃静脈瘤に対し ARB、ACE 阻害剤は有効な治療法となるか

#### **消化管出血、静脈瘤**

- 3 6. RC sign は食道静脈瘤破裂の危険因子であるのか
- 3 7. 肝硬変患者において食道静脈瘤の screening を年 1 回の胃カメラを施行することで破裂のリスクは低下するか

- 38. 食道静脈瘤に対する予防的 EVL および EIS は予後を改善するか
- 39. 食道静脈瘤に対する予防的 EIS と EVL のどちらが再発が多いか
- 40. 食道静脈瘤破裂時にバゾプレシンあるいはサンドスタチン、一硝酸イソソルバイドといった薬物療法は有効か
- 41. 食道静脈瘤破裂に対し Hasaab 手術は有効か
- 42. 食道静脈瘤破裂の治療として経皮経肝門脈塞栓術は有効か
- 43. 胃静脈瘤破裂の予防としてバルーン下逆行性経静脈的静脈瘤塞栓術(B-RTO)は有効か
- 44. 食道静脈瘤治療後の患者の内視鏡検査の頻度は1年ごとに行うことで破裂のリスクを低下させることが出来るか
- 45. 食道静脈瘤破裂時の第1選択の治療としてEVL、EISはSB tube挿入に比較し有効か

#### 腹水

- 46. 腹水のコントロールは肝硬変の予後を改善するか
- 47. 肝硬変に伴う腹水に対して減塩食は有効か
- 48. 肝硬変に伴う腹水にループス利尿薬は有用か
- 49. 肝硬変に伴う腹水にスピロラク톤は有効か
- 50. 肝硬変の腹水に対してループス利尿薬はスピロラク톤より有効か
- 51. 肝硬変に伴う腹水にアルブミンは有効か
- 52. 難治性腹水の患者に大量腹水穿刺廃液は有効か
- 53. 難治性腹水に対する大量腹水穿刺廃液で患者の予後は改善するか

#### Interventional な治療

- 54. 難治性腹水の患者に対する腹水穿刺再灌流は腹水の改善に有効か
- 55. 難治性腹水の患者に対する腹水濾過濃縮再静脈注により予後は改善するか。
- 56. TIPPS は難治性腹水に有効な治療法となりうるか
- 57. 難治性腹水に対する TIPPS により患者の予後は改善するか
- 58. 難治性腹水の治療に腹腔・静脈シャントは有効か

LeVeen Shunt  
Denver-PAK

### 特発性細菌性腹膜炎

- 59. 肝硬変患者の経過中特発性細菌性腹膜炎が出現すると予後不良となるのか
- 60. 特発性細菌性腹膜炎の患者に抗生剤の点滴投与を行うことで予後の改善が得られるか
- 61. 特発性細菌性腹膜炎の既往のある患者に抗生剤の予防投与を行うことで再発を予防できるか
- 62. 特発性細菌性腹膜炎の既往のある患者に抗生剤の予防的経口投与を行うことで予後は改善するか
- 63. 特発性細菌性腹膜炎の既往のある患者に抗生剤の予防的経口投与を行うことは医療経済学的効果はあるか
- 64. 特発性細菌性腹膜炎の対する腸管滅菌は予後を改善するか
- 65. 利尿剤投与により特発性細菌性腹膜炎は改善するか

### 肝性脳症

- 66. 脳症のコントロールは肝硬変の予後を改善するか
- 67. 便秘と肝性脳症は相関があるのか
- 68. 肝性脳症の患者が低蛋白食を摂取することで予後は改善するか
- 69. 肝性脳症に対してラクツロースは有効な治療法であるか
- 70. 肝性脳症に対してBCAA製剤の点滴は意識障害にたいして有効な治療法であるか
- 71. 肝性脳症の予後に対してBCAA製剤の点滴は有効な治療法であるか
- 72. 肝性脳症の意識障害に対してBCAA製剤の経口投与は有効な治療法であるか
- 73. 肝性脳症の予後に対してBCAA製剤の経口投与は有効な治療法であるか
- 74. 腸管非吸収性抗生物質投与は肝性脳症を改善するか
- 75. 肝硬変による脾機能亢進に対する脾摘療法は予後を改善するか
- 75. 肝性脳症に対して亜鉛製剤は有効な治療法であるか

### 医療経済

- 76. C型肝炎に対するインターフェロン治療の費用対効果は他の一般的な生活習慣病治療と同等か
- 77. C型慢性持続性肝炎（CPH）に対するインターフェロン治療は、C型慢性活動性肝炎

(CAH) に対するインターフェロン治療と比べて費用対効用が高いか

78. 肝硬変患者における肝発がん抑制のためのインターフェロン投与は医療経済的に妥当か

79. 肝硬変患者に対する肝がん早期発見において、最も費用対効果の高い検査の組み合わせは何か

80. ウイルス性肝硬変に対する肝移植治療は医療経済的に妥当か

#### D. 考察

個別研究より得られた成績は、肝硬変診療において現状の治療法にはまだ問題点があることが明らかとなった。分枝鎖アミノ酸投与は日本からはじまった治療法であるが、投与方法の検討はなされていなかった。今回の研究では就寝前投与方法の有効性が明らかになったことから、その成果の発表を通して普及に心掛けなければならない。

食道静脈瘤の治療、経過観察についても治療法の選択、治療後の経過観察の間隔につき研究を進行中であり、ガイドラインに盛り込む予定である。

肝性脳症・細菌性腹膜炎の診断や肝線維化の新たな診断法について本研究班にて検討しているの、肝硬変診療のガイドラインには診断についても含める必要があるのではないかと思われた。

#### E. 結論

本研究班では、診療ガイドライン作成に向け努力したが、本研究年度までにガイドライン完成までにはいたらなかった。しかし文献の一次選定は終了し、さらに各論文のサマリーは一部完成しているため、後少しで完成まで至るものと考えられた。これまでの努力が無意味にならないように今後もガイドライン作成に向け検討していきたい。

ガイドラインによる標準的診療と医療費の見直しにより今後の肝硬変診療水準の向上と経済効果が期待できるものと考えている。わが国における肝硬変診療の医療費に関する検討はまだ始まったばかりと言える。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究成果

1. Ishii H. Common pathogenic mechanisms in ASH and NASH. *Hepatol Res.* 2004 Jan;28(1):18-20.
2. Nakamura Y, Yokoyama H, Higuchi S, Hara S, Kato S, Ishii H. Acetaldehyde accumulation suppresses Kupffer cell release of TNF-Alpha and modifies acute hepatic inflammation in rats. *J Gastroenterol.* 2004;39(2):140-7.
3. Tomita K, Azuma T, Kitamura N, Nishida J, Tamiya G, Oka A, Inokuchi S, Nishimura T, Suematsu M, Ishii H. Pioglitazone prevents alcohol-induced fatty liver in rats through up-regulation of c-Met. *Gastroenterology.* 2004 Mar;126(3):873-85.
4. Konishi M, Kato S, Kajihara, Cederbaum, Ishii H. Ethanol upregulates pro-fibrogenic connective tissue growth factor (CTGF) gene expression in HepG2 cells via cytochrome P450 2E1-mediated ethanol oxidation. *Heoatol Res* 2004;28:102-108.
5. Adachi M, Higuchi H, Miura S, Azuma T, Inokuchi S, Saito H. Kato S, Ishii H. Bax interacts with the voltage-dependent anion channel and mediates ethanol-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004 Sep;287(3):G695-705. Epub 2004 Mar 25.

6. Yamagishi Y, Horie Y, Kajihara M, Konishi M, Ebinuma H, Saito H, Kato S, Yokoyama A, Maruyama K, Ishii H. Hepatocellular carcinoma in heavy drinkers with negative markers for viral hepatitis. *Hepatol Res*. 2004 Apr;28(4):177-183.
7. Kato A, Kato M, Ishii H, Ichimiya Y, Suzuki K, Kawasaki H, Yamamoto SI, Kumashiro R, Yamamoto K, Kawamura N, Hayashi N, Matsuzaki S, Terano A, Okita K, Watanabe A. Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria-multicenter collaborative study in Japanese. *Hepatol Res*. 2004 Oct;30(2):71-78.
8. Ishii H. Foreword. *Hepatol Res*. 2004 Dec;30S:1.
9. Saito H, Ishii H. Recent understanding of immunological aspects in alcoholic hepatitis. *Hepatol Res*. 2004 Dec;30(4):193-198.
10. Kato S, Ishii H. Lifestyle guidance for patients with chronic liver diseases; information provision via educational classes on liver diseases. *Hepatol Res*. 2004 Dec;30S:81-85. Epub 2004 Nov 11.
11. Yokomori H, Yoshimura K, Nagai T, Fujimaki K, Nomura M, Hibi T, Ishii H, Oda M. Sinusoidal endothelial fenestrae organization regulated by myosin light chain kinase and Rho-kinase in cultured rat sinusoidal endothelial cells. *Hepatol Res*. 2004 Nov;30(3):169-174.
12. Horie Y, Ishii H. What factors play a crucial role in the pathogenesis of alcohol-related chronic pancreatitis and liver cirrhosis? *J Gastroenterol*. 2004 Sep;39(9):915-7.
13. Tomita K, Azuma T, Kitamura N, Tamiya G, Ando S, Nagata H, Kato S, Inokuchi S, Nishimura T, Ishii H, Hibi T. Leptin deficiency enhances sensitivity of rats to alcoholic steatohepatitis through suppression of metallothionein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Nov;287(5):G1078-85.
14. Fukuda M, Yokoyama H, Mizukami T, Ohgo H, Okamura Y, Kamegaya Y, Horie Y, Kato S, Ishii H. Kupffer cell depletion attenuates superoxide anion release into the hepatic sinusoids after lipopolysaccharide treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Oct;19(10):1155-62.
15. Ishii H. Introduction to the JASBRA Supplement. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Aug;28(8):97S.
16. Horie Y, Kajihara M, Mori S, Yamagishi Y, Kimura H, Tamai H, Kato S, Ishii H. Japanese herbal medicine, Saiko-keishi-to, prevents gut ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats via nitric oxide. *World J Gastroenterol*. 2004 Aug 1;10(15):2241-4.
17. Ebinuma H, Saito H, Tada S, Masuda T, Kamiya T, Nishida J, Yoshioka M, Ishii H; KEIO Interferon-beta Study Group. Additive therapeutic effects of the liver extract preparation mixture adelavin-9 on interferon-beta treatment for chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug;51(58):1109-14.
18. Maeda N, Watanabe M, Okamoto S, Kanai T, Yamada T, Hata J, Hozumi N, Katsume A, Nuriya H, Sandhu J, Ishii H, Kohara M, Hibi T. Hepatitis C virus infection in human liver tissue engrafted in mice with an infectious molecular clone. *Liver Int*. 2004 Jun;24(3):259-67.
19. Saito H, Tada S, Nakamoto N, Kitamura K, Horikawa H, Kurita S, Saito Y, Iwai H, Ishii H. Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis. *Hepatol Res*. 2004 Jun;29(2):97-103.
20. Kaneko F, Saito H, Saito Y, Wakabayashi K, Nakamoto N, Tada S, Suzuki H, Tsunematsu S, Kumagai N, Ishii H. Down-regulation of matrix-invasive potential of human liver cancer cells by type I interferon and a histone deacetylase inhibitor sodium butyrate. *Int J Oncol*. 2004 Apr;24(4):837-45.
21. Horie Y, Han JY, Mori S, Konishi M, Kajihara M, Kaneko T, Yamagishi Y, Kato S, Ishii H, Hibi T. Herbal cardiogenic pills prevent gut ischemia/reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction in rats



- fed ethanol chronically. *World J Gastroenterol.* 2005 Jan 28;11(4):511-5.
22. Takahashi M, Saito H, Higashimoto M, Atsukawa K, Ishii H. Benefit of hepatitis C virus core antigen assay in prediction of therapeutic response to interferon and ribavirin combination therapy. *J Clin Microbiol.* 2005 Jan;43(1):186-91.
  23. Sawara K, Kato A, Suzuki K, et al: Brain glutamine and glutamate levels in patients with liver cirrhosis: assessed by 3.0-T MRS. *Hepatology Res* 30: 18-23 ,2004
  24. Kato A, Kato M , Suzuki K, et al: Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria-multicenter collaborative study in Japanese. *Hepatology Res* 30: 71-78 ,2004
  25. Takeishi T, Sato Y, Ichida T, Yamamoto S, Hirano K, Kobayashi T, Watanabe T, Hatakeyama K. Rapid progressive hepatitis C after liver transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2004 ; 36: 2304
  26. Yamamoto S, Sato Y, Ichida T, Kurosaki I, Nakatsuka H, Hatakeyama K: Acute renal failure during the early postoperative period in adult living-related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 1815-1819.
  27. Ikai I, Arie S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y: Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802
  28. Sato Y, Watanabe H, Ichida T, Yamamoto S, Nakatsuka H, Oya H, Kameyama H, Watanabe T, Shimamura K, Abo T, Hatakeyama K: Wall shear stress and intrahepatic leukocytes of graft in living related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 329-333.
  29. Sato Y, Ichida T, Watanabe H, Yamamoto S, Abo T, Hatakeyama K. Macrochimerism of donor type CD56+ CD3+ T cells in donor specific transfusion via portal vein following living related donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50: 2161-2165.
  30. Sakaida I, Shen J, Uchida K, Aoyama K, Ishikawa T, Terai S, Okita K. Leptin enhanced TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Hepatology* 40-4,196A, 2004 (AASLD 2004)
  31. Ishikawa T, Terai S, Urata Y, Marumoto Y, Aoyama K, Omori K, Sakaida I, Nishina H, Okita K. Fibroblast growth factors enhance the repopulation and differentiation of bone marrow cells into hepatocyte. *Hepatology* 40-4,380A, 2004 (AASLD 2004)
  32. Yokoyama Y, Terai S, Omori K, Aoyama K, Ishikawa T, Takami T, Sakaida I, Nishina H, Okita K. Proteomic analysis of serum protein in carbon tetrachloride treated mice transplanted bone marrow cells. *Hepatology* 40-4, 382A, 2004 (AASLD 2004)
  33. Sakaida I, Tsuchiya M, Okamoto M, Terai S, Okita K. The effect of late evening snack in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 40-4, 632A, 2004 (AASLD 2004)
  34. Yamamoto N, Terai S, Ohata S, Watanabe T, Omori K, Shinoda K, Miyamoto K, Katada, Sakaida I, Nishina H, Okita K A subpopulation of bone marrow cells depleted by a novel antibody, anti-Liv8, is useful for cell therapy to repair damaged liver. *BBRC* 313:1110-1118,2004
  35. Sakaida I, Hironaka K, Kimura T, Terai S, Yamasaki T, Okita K. Herbal medicine Sho-saiko-to (TJ-9) increases expression matrix metalloproteinases (MMPs) with reduced expression of tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in rat stellate cell. *Life Sci.* 2004 Mar 19;74(18):2251-63
  36. Yokoyama Y, Kuramitsu Y, Takashima M, Iizuka N, Toda T, Terai S, Sakaida I, Oka M, Nakamura K, Okita K. Proteomic profiling of proteins decreased in hepatocellular carcinoma from patients infected with hepatitis C virus. *Proteomics* 2004

Jul;4(7):2111-6.

37. Sakaida I, Terai S, Yamamoto N, Aoyama K, Ishikawa T, Nishina H, Okita K. Transplantation of bone marrow cells reduces CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis in mice. *Hepatology*. 2004 Dec;40(6):1304-11.
38. Omori K, Terai S, Ishikawa T, Aoyama K, Sakaida I, Nishina H, Shinoda K, Uchimura S, Hamamoto Y, Okita K. Molecular signature associated with plasticity of bone marrow cell under persistent liver damage by self-organizing-map-based gene expression. *FEBS Lett*. 2004 Dec 3;578(1-2):10-20.
39. Yoshihiko Sugioka, Tetsu Watanabe, Yutaka Inagaki, Miwa Kushida, Maki Niioka, Hitoshi Endo, Reiichi Higashiyama and Isao Okazaki. c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase pathway is involved in constitutive matrix metalloproteinase-1 expression in a hepatocellular carcinoma-derived cell line. *Int J Cancer*, 109: 867-874, 2004
40. Shun Ito, Hiroyuki Furuta, Bang-on Theptien, Noriko Ishikawa, Tetsu Watanabe, Son-arch Wongkhomthong, Isao Okazaki. Comparative socio-cultural analysis of smoking behavior and difficulty of quitting smoking in Japan and Thailand. *Jpn J Public Health*, 51: 975-985, 2004
41. Isao Okazaki, Tetsu Watanabe, Maki Niioka, Yoshihiko Sugioka, Yutaka Inagaki. Reversibility of Liver fibrosis: Role of Matrix Metalloproteinases. In *Fibrogenesis: Cellular and Molecular Basis* (ed. By Mohammed S. Razaque) Kluwer Academic/ Plenum Publishers, New York (U.S.A.) Landes Bioscience, 2005, Chapter 12, pp143-159
42. Watanabe S, Kurokohchi K, Masaki T, Miyauchi Y, Funaki T, Inoue H, Himoto T, Kita Y, Uchida N, Touge T, Tatsukawa T, Kuriyama S. Enlargement of thermal ablation zone by the combination of ethanol injection and radiofrequency ablation in excised bovine liver. *Int J Oncol* 24: 279-284, 2004.
43. Jin Y, Masaki T, Yoshida S, Kita Y, Han F, Uchida N, Yoshiji H, Kitanaka A, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S. Identification of p46 Shc expressed in the nuclei of hepatocytes with high proliferating activity: Study of regenerating rat liver. *Int J Mol Med* 13: 721-728, 2004.
44. Kurokohchi K, Masaki T, Miyauchi Y, Funaki T, Yoneyama H, Miyoshi H, Yoshida S, Himoto T, Morishita A, Uchida N, Watanabe S, Kuriyama S. Percutaneous ethanol and lipiodol injection therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 24: 381-387, 2004.
45. Kita Y, Masaki T, Funakoshi F, Yoshida S, Tanaka M, Kurokohchi K, Uchida N, Watanabe S, Matsumoto K, Kuriyama S. Expression of G1 phase-related cell cycle molecules in naturally developing hepatocellular carcinoma of Long-Evans Cinnamon rats. *Int J Oncol* 24: 1205-1211, 2004.
46. Funakoshi F, Masaki T, Kita Y, Hitomi M, Kurokohchi K, Uchida N, Watanabe S, Yoshiji H, Kuriyama S. Proliferative capability of hepatocytes and expression of G1-related cell cycle molecules in the development of liver cirrhosis in rats. *Int J Mol Med* 13: 779-787, 2004.
47. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Hicklin DJ, Wu Y, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Masaki T, Fukui H. Halting the interaction between vascular endothelial growth factor and its receptors attenuates liver carcinogenesis in mice. *Hepatology* 39: 1517-1524, 2004.
48. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Kitade M, Yamazaki M, Tsujinoue H, Masaki T, Fukui H. Involvement of the vascular endothelial growth factor receptor-1 in murine hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 41: 97-103, 2004.
49. Tanaka M, Watanabe S, Masaki T, Kurokohchi K, Kinekawa F, Inoue H, Uchida N, Kuriyama S. Fulminant hepatic failure caused by malignant melanoma of unknown primary origin. *J Gastroenterol* 39: 804-806, 2004.
50. Morishita A, Masaki T, Yoshiji H, Nakai S,

Ohgi T, Miyauchi Y, Yoshida S, Funaki T, Uchida N, Kita Y, Funakoshi F, Usuki H, Okada S, Izuishi K, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S. Reduced expression of cell cycle regulator p18<sup>INK4C</sup> in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 40: 677-686, 2004.

51. Tominaga K, Kuriyama S, Yoshiji H, Deguchi A, Kita Y, Funakoshi F, Masaki T, Kurokohchi K, Uchida N, Tsujimoto T, Fukui H. Repeated adenoviral administration into the biliary tract can induce repeated expression of the original gene construct in rat livers without immunosuppressive strategies. *Gut* 53: 1167-1173, 2004.

52. Yoshida S, Masaki T, Han F, Jin YJ, Miyauchi Y, Funaki T, Yoshiji H, Matsumoto K, Uchida N, Watanabe S, Kurokohchi K, Kuriyama S. Enhanced expression of adaptor molecule p46 Shc in nuclei of hepatocellular carcinoma cells: Study of LEC rats. *Int J Oncol* 25: 1089-1096, 2004.

53. Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R, Fukui H. Angiotensin-I converting enzyme inhibitors as potential anti-angiogenic agents for cancer therapy. *Current Cancer Drug Targets* 4: 555-567, 2004.

54. Kurokohchi K, Masaki T, Miyauchi Y, Hosomi N, Yoneyama H, Yoshida S, Himoto T, Deguchi A, Nakai S, Inoue H, Watanabe S, Kuriyama S. Efficacy of combination therapies of percutaneous or laparoscopic ethanol-lipiodol injection and radiofrequency ablation. *Int J Oncol* 25: 1737-1743, 2004.

55. Kuriyama S, Yoshiji H, Nakai S, Deguchi A, Uchida N, Kimura Y, Inoue H, Kinekawa F,

Ogawa M, Nonomura T, Masaki T, Kurokohchi K, Watanabe S. Adenovirus-mediated gene transfer into rat livers: Comparative study of retrograde intrabiliary and antegrade intraportal administration. *Oncol Rep* 13: 69-74, 2005.

56. Kurokohchi K, Masaki T, Himoto T, Deguchi A, Nakai S, Yoneyama H, Yoshida S, Kimura Y, Inoue H, Kinekawa F, Yoshitake A, Izuishi K, Watanabe S, Kuriyama S. Successful laparoscopic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma adhered to the mesentery after transcatheter arterial embolization. *Oncol Rep* 13: 65-68, 2005.

57. Kimura Y, Selmi C, Leung PS, Mao TK, Schauer J, Watnik M, Kuriyama S, Nishioka M, Ansari AA, Coppel RL, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. Genetic polymorphism influencing xenobiotic metabolism and transport in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 41: 55-63, 2005.

## H. 財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

寺井 崇二、高見 太郎、坂井田 功、渥田 極  
特許出願 2004-267065 新規肝細胞癌の腫瘍マーカー抗 HHMIgG の発見

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

本研究プロジェクトで作製された抗 Liv2 抗体と MAP キナーゼ関連分子特異抗体が、2002年7月より(株)生物医学研究所から発売されている。

## II. 分担研究報告書