

図1 肝機能異常と肥満の増加

NAFLD, NASHである。NASHは、肝臓への脂肪の蓄積による脂肪肝(first hit)が生じ、次いで何らかの原因(second hit)のため炎症細胞浸潤や線維化が生じて形成されると考えられている(“two-hit theory”)⁸⁾。NASHは肥満、糖尿病(耐糖能異常)、高脂血症、高血圧症などのその他の生活習慣病を合併することが多いこと⁹⁾(表1)、また内臓脂肪蓄積との関連が示唆されていること¹⁰⁾などから、second hitとして肥満に関連したインスリン抵抗性やアディポサイトカイン、様々な代謝因子との関係が報告されている^{6,11,12)}。また、人種的には、黄色人種は白色人種に比べ節約遺伝子を有する率が高いため、インスリン抵抗性に関連した生活習慣病の合併が多いとされており¹³⁾、今後特に注意が必要である。

3. メタボリックシンドロームとNASH

わが国では、2005年に心血管病易発症状態に関連して新しいメタボリックシンドロームの診断基準(表2)が定義された。この診断基準では、腹腔内脂肪蓄積が重要とされており、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性を基盤とする生活習慣病の早期発見、予防に有効である。また、メタボリックシンドロームとNASHの関連も指摘されており⁹⁾、本診断基準を用いた保健指導がNAFLDおよびNASHの予防に応用できる可能性が

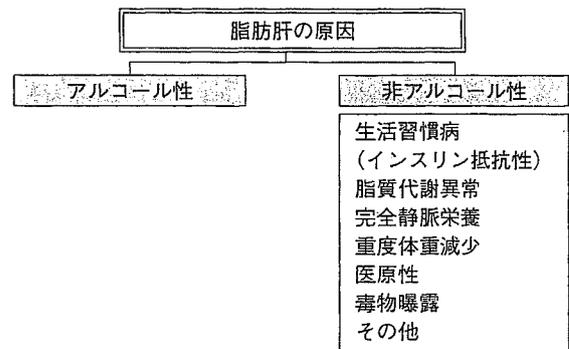


図2 脂肪肝の原因

ある¹⁴⁾。

4. 生活習慣とNASHの治療

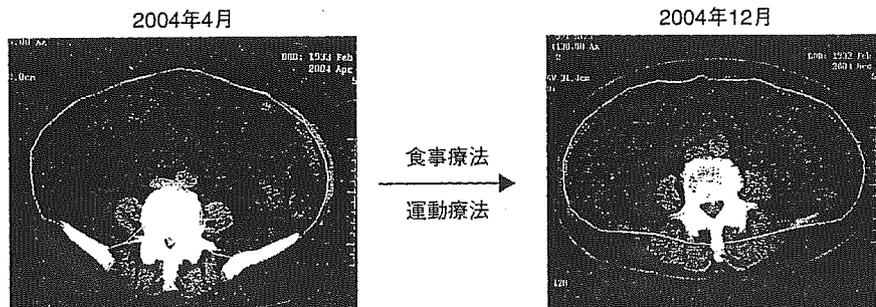
NASHは脂肪肝を背景に出現するため、治療の根本は、脂肪化の要因である肥満を改善するための食事、運動療法が中心であり、われわれも食事や運動習慣などの生活習慣の改善のみで、内臓脂肪の著明な減少とともに肝機能検査値が改善した症例(図3)を経験した。これは、種々の代謝異常を合併した肥満患者では、内臓脂肪の減量が様々な代謝パラメータを劇的に改善するためとされている¹⁵⁾。また、糖尿病、高脂血症、高血圧症などの生活習慣病の合併がある場合が多いため、それらの治療も重要となる。現在まで様々なNASHの

表1 NASHと肥満, 糖尿病, 高脂血症, 高血圧症

報告者, 文献	N	肥満(%)	糖尿病もしくは耐糖能異常(%)	高脂血症(%)	高血圧症(%)
Anguloら (Hepatology, 1999)	144	46	28	27	報告なし
Willnerら (The American Journal of Gastroenterology, 2001)	90	86	46	61	46
Chittuiら (Hepatology, 2002)	66	38	50	82	報告なし
Mussoら (Hepatology, 2003)	25	32	32	12	64
Harrisonら (The American Journal of Gastroenterology, 2003)	22	77	41	64	50

表2 メタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積 ウエスト周囲径 男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm (内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当) 上記に加え以下のうち2項目以上 高トリグリセライド血症 ≥ 150 mg/dL かつ/または 低HDLコレステロール血症 < 40 mg/dL 収縮期血圧 ≥ 130 mmHg かつ/または 拡張期血圧 ≥ 85 mmHg 空腹時高血糖 ≥ 110 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> ・CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい。 ・ウエスト径は立位, 軽呼吸時, ヘソレベルで測定する。脂肪蓄積が著明でヘソが下方に偏位している場合は, 肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定する。 ・メタボリックシンドロームと診断された場合, 糖負荷試験が勧められるが, 診断には必須ではない。 ・高TG血症, 低HDL-C血症, 高血圧, 糖尿病に対する薬剤治療を受けている場合, それぞれの項目に含める。 <p>(日本動脈硬化学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本循環器学会, 日本腎臓学会, 日本血栓止血学会, 日本肥満学会, 日本内科学会)</p>
--	--



71歳, 女性, 身長147 cm, 血圧140/78 mmHg, 2000年から降圧薬, 高脂血症改善薬内服中。

体重(kg)	55	50
BMI	25.4	23.1
内臓脂肪面積(cm ²)	218	117
L/S比	0.73	1.25
HbA _{1c} (%)	7.1	6.1
HOMA-IR	4.03	
ALT(IU/L)	54	21
Liver biopsy	Grade 2, Stage 2	

図3 生活習慣の改善が及ぼす影響

表3 生活習慣病に関連したNASHの治療

報告者	治療	N	期間	血液検査	組織検査
Uenoら	食事・運動	25	3カ月	改善	改善
Palmerら	食事・運動	39	2～11カ月	改善	未施行
Dixonら	LAGB (laparoscopic adjustable gastric banding)	36	9カ月以上	改善	改善
Laurinら	Clofibrate	16	12カ月	変化なし	変化なし
Saibaraら	Bezafibrate	2	報告なし	報告なし	改善
Nairら	HMG-CoA RI	13	6カ月以上	報告なし	変化なし
Coyleら	Metformin	2	4～11カ月	改善	改善
Caldwellら	Troglitazone	10	4～6カ月	改善	改善
Neuschwanderら	Pioglitazone	30	12カ月	改善	改善

治療(表3)の有効性が報告されているが、確立した薬物治療はない^{6,16)}。

おわりに

NASHは肥満を基礎病態とする糖尿病や高脂血症、高血圧症と同様に、生活習慣病の1つである。各領域の専門家やコメディカルと協力し、肥満人口を減少させるとともに、いっそうの病態解明を行っていく必要がある。

文献

- 厚生統計協会：第3編 保健。国民衛生の動向，pp. 79-164，厚生統計協会，東京，2002
- 柳川 洋：「健康日本21」計画の策定。最新医学 57：1286-1298，2002
- 笹森典雄：人間ドック全国集計成績。日本病院会雑誌 49：1951-1996，2002
- 西原利治，大西三朗：NASHは決してまれでない。NASH診療Up to Date—症例に学ぶ—(石井裕正，大西三朗，坪内博仁編)，pp. 7-10，南江堂，東京，2004
- Ludwig, J. et al. : Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin. Proc. 55 : 434-438, 1980
- Neuschwander-Tetri, B. A. and Caldwell, S. H. : Non-alcoholic steatohepatitis : summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 37 : 1202-1219, 2003
- Harrison, S. A. et al. : Nonalcoholic steatohepatitis : what we know in the new millennium. Gastroenterology 97 : 2714-2724, 2002
- Day, C. P. et al. : Steatohepatitis : a tale of two "hits"? Gastroenterology 114 : 842-845, 1998
- Sanyal, A. J. : AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 123 : 1705-1725, 2002
- Dixon, J. B. et al. : Nonalcoholic fatty liver disease : predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology 121 : 91-100, 2001
- Green, R. M. : NASH—hepatic metabolism and not simply the metabolic syndrome. Hepatology 38 : 14-17, 2003
- Tietge, U. J., Schmidt, H. H., Schutz, T. et al. : Reduced plasma adiponectin in NASH : central obesity as an underestimated causative risk factor. Hepatology 41 : 401, 2005
- Farrell, G. C. : Non-alcoholic steatohepatitis : what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? J. Gastroenterol. Hepatol. 18 : 124-138, 2003
- メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日内会誌 94 : 188-203, 2005
- Busetto, L. et al. : Visceral obesity and the metabolic syndrome : effects of weight loss. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 11 : 195-204, 2001
- Dixon, J. B., Bhathal, P. S., Hughes, N. R. et al. : Nonalcoholic fatty liver disease : improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology 39 : 1647-1654, 2004

Lifestyle-related Diseases and Non-alcoholic Steatohepatitis

Kazunori Kusumoto¹⁾ and Hirohito Tsubouchi²⁾

- 1) Department of Internal Medicine II, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
- 2) Professor of Digestive Disease and Life-style related Disease, Kagoshima University
Graduate School of Medical and Dental Sciences

The patients afflicted with lifestyle-related diseases such as fatty liver have increased. Fatty disorders of the liver have been classified as alcoholic or non-alcoholic. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) includes both non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is an increasing recognized cause of life-related morbidity and mortality. Recently there is evidence that NAFLD often represents the hepatic component of a “metabolic syndrome”.

肝サイトスケレトン研究会誌

編集 岡 上 武

第15巻

オステオアクチビンの肝線維化・発癌に及ぼす影響の解析

蓮池 悟¹⁾, 宇都浩文¹⁾, 安倍弘生¹⁾, 中西千尋¹⁾, 楠元寿典¹⁾, 山本章二郎¹⁾,
永田賢治¹⁾, 林 克裕¹⁾, 森内昭博²⁾, 井戸章雄²⁾, 坪内博仁¹⁾²⁾
宮崎大学医学部第二内科¹⁾, 京都大学医学部探索医療センター²⁾

はじめに

ラットオステオアクチビン (rat osteoactivin : 以下 OA) は骨大理石病ラット骨芽細胞から同定された遺伝子であり, 骨芽細胞の分化や骨基質化に影響を与えることが Safadi らにより報告されている¹⁾。我々はほぼ同時期に, コリン欠乏アミノ酸置換 (CDAA) 食ラットモデル肝からの発癌過程において, OA 遺伝子が高発現することをみだした²⁾。また, OA 強発現肝癌細胞株はその浸潤能および転移能が亢進することを報告した²⁾。

OA に関する報告はヒトならびにマウスのホモログである human および murine glycoprotein (GP)- nmb, (GPNMB) もふくめ, 数篇³⁻⁶⁾ がみられるのみであり, その機能や分子生物学的特性についても未知な点が多い。特に肝発癌や線維化などにおよぼす影響などに関する検討はまだみられない。そこで, 今回, われわれは肝特異的に OA を強発現するラットを作成し, OA の強い発現が肝発癌におよぼす影響を検討した。また, 肝癌細胞株において, 浸潤や転移能に影響したことをふまえ, その細胞内での局在の検討を行った。

1. ラットオステオアクチビン

CDAA 食投与ラットでは, 飼育 1 週目より組織学的に脂肪肝を形成し, 2 月めには線維化が出現, 4 から 6 ヶ月で肝硬変が完成する。また, 飼育 2 ヶ月めより前癌病変といわれる胎盤型 glutathione S transferase (GST-P) 陽性の結節が出現し, 12 か月を経て肝細胞癌が発生する (図 1)²⁾。我々は, 経時的にサンプリングした CDAA ラット肝組織 RNA の検討において, CDAA 食投与 2, 3 か月めに最もアポトーシスが著明になること⁸⁾ をみだし, また前がん病変の出現がこの時期にみられることなどから, この時期に発現が亢進している遺伝子が肝の発癌・線維化に非常に重要な役割を果たしている可能性が高いと考えた。そして, CDAA 食投与後 2 か月めのラット肝組織中の, 発現が亢進している遺伝子を Suppression Subtractive Hybridization (SSH) 法を用い検討した結果, NF-kappa B など 10 個の遺伝子の発現が亢進していることがわかった。これらのうち一つは, この時点でまだ報告のない遺伝子であったが, その後 Safadi ら¹⁾ により Rat Osteoactivin として報告された。

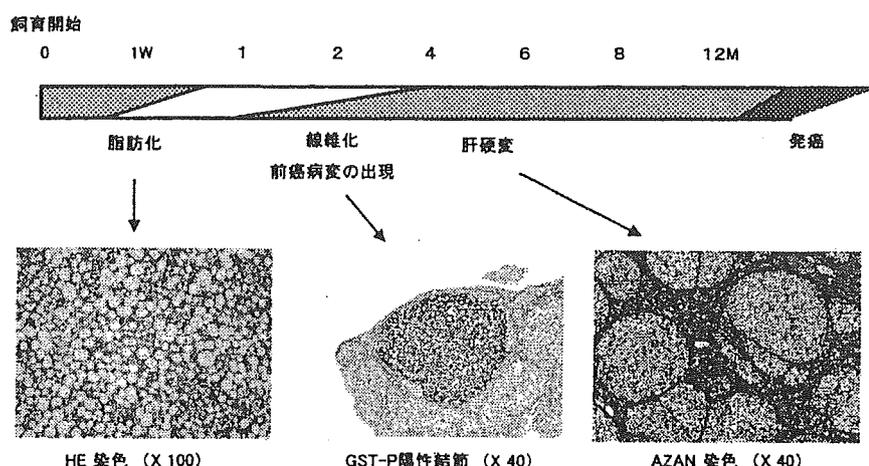


図 1 CDAA食飼育によるラット肝発癌モデルの経過

Osteoactivin に関して、およびそのホモログである DC-HIL, human-GPNMB, murine-GPNMB などについては異なる領域から数篇の報告がみられるのみであり、詳細に関してはいまだ不明な点が多い。また、肝線維化や発癌におけるメカニズムについてもまったく不明である。

2. 肝癌細胞株における OA の細胞内局在に関する検討

方法

EGFP 融合蛋白発現ベクター pEGFP-N1(Clontech R) の Eco RI サイトに OA の全塩基配列を挿入し、EGFP-OA 融合蛋白発現プラスミド (pEGFP-OA) を作製し、また、OA の膜貫通ドメイン以下を deletion したプラスミド (pEGFP-TMD(-)-OA) も同時に作製した。これらを用いてラット肝癌細胞株 dRLH84 に遺伝子導入し、その後 48 時間めに、蛍光顕微鏡を用いて蛍光の観察を行った。また、各種細胞内小器官の蛍光マーカーを用いて、蛍光発現部位の対比を行った。

結果 (図 2)

EGFP-N1 を導入した細胞は細胞質に均一に蛍光を認めたのに対し、pEGFP-OA プラスミドを遺伝子導入した細胞においては、その蛍光は主として傍核領域に認められた。さらに、その蛍光は、ゴルジ装置の蛍光マーカーである Golgi-Tracker の蛍光の発現と、ほぼ部位が一致しており、ミトコンドリアやペルオキシソームの蛍光マーカーとは蛍光の位置は同一ではなかった (data not shown)。pEGFP-TMD(-)-OA

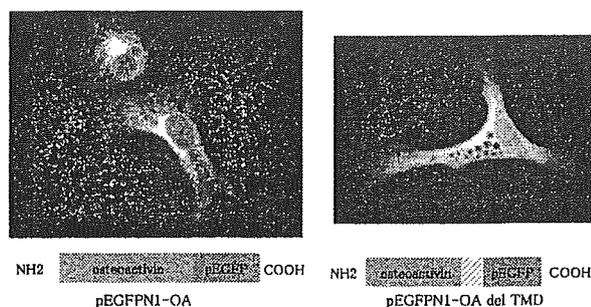


図 2 Osteoactivin の細胞内局在解析 (dRLH84 細胞)

を遺伝子導入した肝癌細胞株においては、その蛍光は細胞質に均一に認められた。

考察

当初、我々は OA が癌細胞の浸潤や転移に関係していること、また、アミノ酸配列で膜貫通ドメインを有していることなどから、OA は細胞膜付近に局在している可能性を考えていた。しかしながら、今回我々がおこなった検討では、予想に反して OA はゴルジ体に局在している可能性が示唆された。この現象についての理由としては、ゴルジ体からネットワークを通じて細胞膜に移行する際に、OA-GFP の融合蛋白が部分的に切断され、蛍光を発する EGFP 部分のみがゴルジ体に局在してしまった可能性も考えられた。しかしながら、Shikano ら⁴⁾ は OA のホモログと考えられる Dendritic cell associated, heparan sulfate proteoglycans dependent integrin ligand (DC-HIL) の細胞内局在を、抗体を用いた免疫細胞染色にて検討したところ、やはり傍核領域にその局在を認め、分泌蛋白である可能性を示唆している。また、OA は分泌型を有するとの報告も数篇ある。分泌型と非分泌型の意義、それぞれの機能などいまだ未解明な点も多く、分泌細胞が何か、という点についてもいまだ不明である。今後は不安定型 GFP などを用いた細胞内の蛍光の経時的観察や、共焦点レーザー顕微鏡などを用いた詳細な検討も必要である。

3. ラットオステオアクチビンの肝発癌におよぼす影響の解析

OA の肝線維化・発癌過程における役割に関しては不明な点が多い。今回は、肝特異的に OA が発現するように作製したトランスジェニックラットを用い検討したので preliminary なデータではあるが報告する。

方法

肝特異的 OA 発現 (OA-TG) ラットの作製のため、Toyonaga ら⁹⁾ の human serum amyloid P component promoter を用い同 promoter の下流にラビット β actin の exon と intron、さらに OA の c-DNA を full length で挿入した。

トランスジェニック動物の作出は、日本 S L C に依頼した。

6 週齢の OA-TG rat (N=6) およびコントロールとして野生型 SD rat (N=6) に CDAA 食を投与した。投与開始 12 週後に屠殺、肝を摘出し、H-E 染色、アザン染色、ならびに GST-P の免疫染色を行い肝線維化と GST-P 陽性結節数および面積を検討した。

結果

投与 12 週目のラット肝組織の検討では、control 群において、HE 染色で大きな脂肪滴がみられ、すでに線維が肝小葉を取り囲んでいた (図 3)。

比較すると、OA-TG rat では、肝脂肪化ならびに線維化が明らかに抑制されていた。

これらの所見については個体により程度に多少のばらつきはあるものの、いずれもほぼ同様の傾向であった。アザン染色では、OA-TG rat において肝線維化が著明に抑制されており、また、GST-P 陽性結節形成もよりとぼしかった (図 3)。

GST-P 陽性結節の個数、ならびに面積をピデオマイクロメータにより評価した結果、コントロール群で結節が多い傾向にあったが、統計学的に明らかな有意差はみられなかった。

結節の面積については、コントロール群では有意にその面積が小さい傾向であった (表 1)。

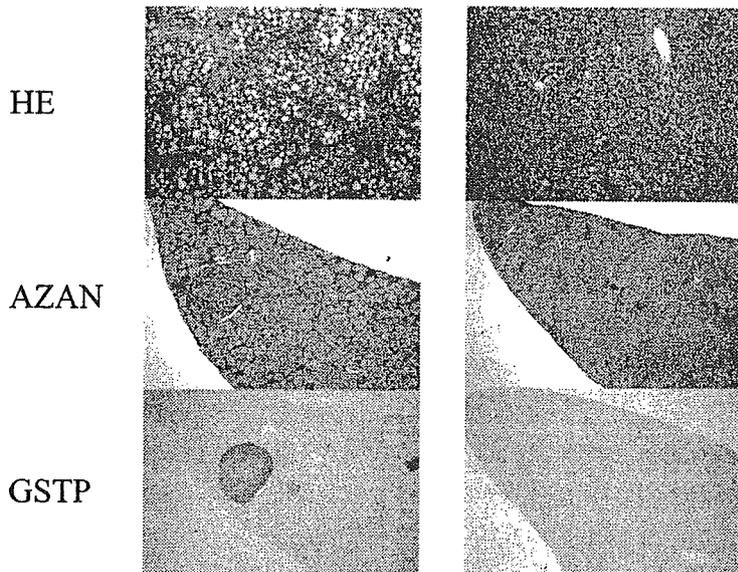


図 3 OA-TG rat におけるコリン欠乏食投与実験(CDAA投与 12W)

表 1 OA-TG rat におけるGSTP陽性結節の個数ならびに面積

	個数	結節面積/背景肝 (X10 ³)	
Control (n=5)	4.3 ± 5.3	6.2 ± 9.4	P=0.0106*
OA-TG (n=5)	2.5 ± 1.8	0.23 ± 0.18	

* Mann-Whitney U-test

考察

今回の検討で肝特異的なOAの強発現はCDAAラット肝においてその脂肪化や線維化を抑制する可能性が考えられた。

CDAAラットモデルは脂肪肝から肝硬変を経て肝癌を発症する点で、いわゆるNon-alcoholic steatohepatitis (NASH)の病態と類似している。今回はきわめてpreliminaryな検討ではあるが、OAの強発現が本モデルにおいて脂肪化・線維化を抑制したことは治療応用などを含め、非常に期待のもてる結果と思われる。

今後は脂肪化や線維化を抑制するメカニズムやOAそのものの、分子レベルでの解析などについて検討を重ねる必要がある。

文献

- 1) Safadi FF, Xu J, Smock SL, Rico MC, Owen TA, Popoff SN. Cloning and characterization of osteoactivin, a novel cDNA expressed in osteoblasts. *J Cell Biochem* 2001; 84: 12-26.
- 2) Onaga M, Ido A, Hasuike S, Uto H, Moriuchi A, Nagata K, Hori T, et al. Osteoactivin expressed during cirrhosis development in rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet, accelerates motility of hepatoma cells. *J Hepatol* 2003; 39: 779-785.
- 3) Weterman MA, Ajubi N, van Dinter IM, Degen WG, van Muijen GN, Ruitter DJ, Bloemers HP. nmb, a novel gene, is expressed in low-metastatic human melanoma cell lines and xenografts. *Int J Cancer* 1995; 60: 73-81.
- 4) Shikano S, Bonkobara M, Zukas PK, Ariizumi K. Molecular cloning of a dendritic cell-associated transmembrane protein, DC-HIL, that promotes RGD-dependent adhesion of endothelial cells through recognition of heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 2001; 276: 8125-8134. 4.
- 5) Selim AA, Abdelmagid SM, Kanaan RA, Smock SL, Owen TA, Popoff SN, Safadi FF. Anti-osteoactivin antibody inhibits osteoblast differentiation and function in vitro. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13: 265-275.
- 6) Rich JN, Shi Q, Hjelmeland M, Cummings TJ, Kuan CT, Bigner DD, Counter CM, et al. Bone-related genes expressed in advanced malignancies induce invasion and metastasis in a genetically defined human cancer model. *J Biol Chem* 2003; 278: 15951-15957.
- 7) Nakae D, Yoshiji H, Mizumoto Y, Horiguchi K, Shiraiwa K, Tamura K, Denda A, et al. High incidence of hepatocellular carcinomas induced by a choline deficient L-amino acid defined diet in rats. *Cancer Res* 1992; 52: 5042-5045.
- 8) Onaga M, Ido A, Hasuike S, Uto H, Moriuchi A, Kato J, Hori T, Hayashi K, Tsubouchi H. Enhanced expression of growth factors and imbalance between hepatocyte apoptosis in the livers of rats fed a choline-deficient, L-amino acid-defined diet. *Hepatol Res* 28: 94-101, 2004
- 9) Toyonaga T, Hino O, Sugai S, Wakasugi S, Abe K, Shichiri M, Yamamura K. Chronic active hepatitis in transgenic mice expressing interferon-gamma in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 614-618.

劇症肝不全の診断と治療方針(予後推定を含めて)

蓮池 悟 井戸 章雄
宇都 浩文 坪内 博仁

「肝胆膵」 第51巻 第1号 別刷

(2005年7月)

アークメディア

劇症肝不全の診断と治療方針(予後推定を含めて)

蓮池 悟* 井戸 章 雄*
 宇都 浩 文* 坪内 博 仁*,**

索引用語：劇症肝不全，急性肝不全，予後予測式，HGF簡易測定キット

1 劇症肝不全の定義と診断基準

劇症肝不全(fulminant hepatic failure)，急性肝不全(acute liver failure, acute hepatic failure)は急激，かつ高度の肝細胞障害に基づいて肝性脳症をはじめとする肝不全症状をきたす予後不良の症候群である。

その原因としては，ウイルスや薬剤をはじめ，悪性腫瘍の肝浸潤，術後肝不全，急性妊娠性脂肪肝などがあげられる(表1)。

劇症肝炎(fulminant hepatitis)は，劇症肝不全の中心をなす疾患である。劇症肝炎の診断基準は1981年第12回犬山シンポジウムで症状発現後8週以内に肝性昏睡Ⅱ度以上およびプロトロンビン時間40%以下を示すものと定義されている。肝性脳症の発現時期によって急性型と亜急性型に分類される。この診断基準は，劇症肝炎という疾患の本態をよく現しており，提唱され，簡便で利用しやすいこともあり以後20年以上汎用されてきた。ただ，その原因はウイルス性・薬剤性に限

表1 急性肝不全の原因

- 1)ウイルス
 肝炎ウイルス：HAV, HBV, HCVなど
 肝炎ウイルス以外のウイルス：CMV, EBVなど
- 2)薬物：ハロタン，イソニアジド，テトラサイクリンなど
- 3)アルコール
- 4)自己免疫性肝炎
- 5)代謝異常
 Wilson病，妊娠性脂肪肝，甲状腺クリーゼなど
- 6)循環不全・低酸素血症：
 心不全，呼吸不全，急性Budd-Chiari症候群，熱射病など
- 7)その他
 悪性腫瘍の肝浸潤など

り，先行する肝疾患がない，といったことが暗黙の了解とされていたものの，明示はされておらず，一般臨床医にとっては混乱することも多かった。また，臨床診断技術や治療法の進歩に伴い，現状にそぐわない点，曖昧な点もあることなどから，2003年4月第89回日本消化器病学会総会において診断基準の改訂版を提唱した(表2)。

Satoru HASUIKE et al : Diagnosis and treatment strategy of fulminant hepatic failure

*宮崎大学医学部第2内科学教室 [〒 889-1692 宮崎県宮崎郡清武町木原 5200]

**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

表2 新しい劇症肝炎の診断基準

劇症肝炎とは、肝炎のうち症状発現後8週間以内に高度の肝機能障害に基づいて昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには症状出現後10日以内に脳症が発現する急性型と、11日以後に発現する亜急性型がある。

- 注1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合には劇症肝炎から除外する。ただしB型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- 注2) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、Reye症候群など、肝炎を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- 注3) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく。
- 注4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)に基づく。(下記)
- 注5) プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡Ⅰ度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内の昏睡度Ⅱ度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

劇症肝炎の成因分類(難治性の肝疾患に関する研究班：2002年)

I. ウイルス性

- 1) A型 IgM-HA陽性
- 2) B型 HBs抗原, IgM-HBc抗体またはHBV-DNAのいずれかが陽性
 - ・急性感染 肝炎発症前にHBs抗原陰性が判明している症例
 - ・急性感染(疑) 肝炎発症前後のウイルス指標は不明であるが、IgM-HBcが陽性かつHBc抗体が低力価(血清200倍希釈での測定が可能な場合は80%未満)の症例
 - ・キャリア 肝炎発症前からHBs抗原陽性が判明している症例
 - ・キャリア(疑) 肝炎発症前後のウイルス指標は不明であるが、IgM-HBcが陰性ないしHBc抗体が高力価(血清200倍希釈での測定が可能な場合は95%以上)のいずれかを満たす症例。
 - ・判定不能 B型で上記のいずれも満たさない症例
- 3) C型 肝炎発症前はHCV抗体陰性で、経過中にHCV抗体ないしHCV-RNAが陽性化した症例。
肝炎発症前のHCV抗体は測定されていないが、HCVコア抗体が低力価でHCV-RNAが陽性の症例
- 4) E型 HEV-RNA陽性
- 5) その他 (TTV, EBなど)

II. 自己免疫性

- 1) 確診 AIH基準を満たす症例またはステロイドで改善し、減量、中止後に再燃した症例
- 2) 疑診 抗核抗体陽性またはIgG 2,000 mg/dl以上でウイルス性、薬剤性の否定された症例

III. 薬剤性 臨床経過またはD-LSTにより薬物が特定された症例

IV. 成因不明 十分な検査が実施されているが、I～IIIのいずれにも属さない症例

V. 分類不能 十分な検査が実施されていない

第89回日本消化器病学会総会(2003.4)

この改訂案は、先行する肝疾患を有さないという点を明確にし、さらに劇症肝炎の成因についても細かく規定しており、これまでの診断基準で曖昧となっていた点についてある程度の具体性をもたせるようになった。ただ、従来の診断基準の骨子であった「プロトロンビン時間(PT)40%以下」や「Ⅱ度以上の

脳症の出現」という点に関しては、現在でも適切な基準と判断され、変更されていない。ちなみに欧米におけるfulminant hepatitisは本邦と異なり、ウイルス性のものに限定される。

遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)¹⁾は8週から24週の間肝性脳症が

表3 亜急性肝炎の定義

亜急性肝炎とは、急性肝炎の症状が2～3週間程度に続き、次第に精神神経症状、腹水、高度の黄疸、消化管出血の症状などが現れ、しばしば死の転帰をたどる予後の悪い病体と呼ぶ。この際、病理形態学的には亜急性肝萎縮を意識して診断する。原因としては、ウイルス性肝炎および一部の薬物による肝炎が考えられるが、中毒性肝炎は除外する。

付記：上記の概念の周辺には多くの病像があることを認め、本疾患の取り扱いについての研究を期待する。

さらに病名そのものについてもなお問題があり、今後の検討に待つ。

第10回日本消化器病学会秋期大会，松本，1968

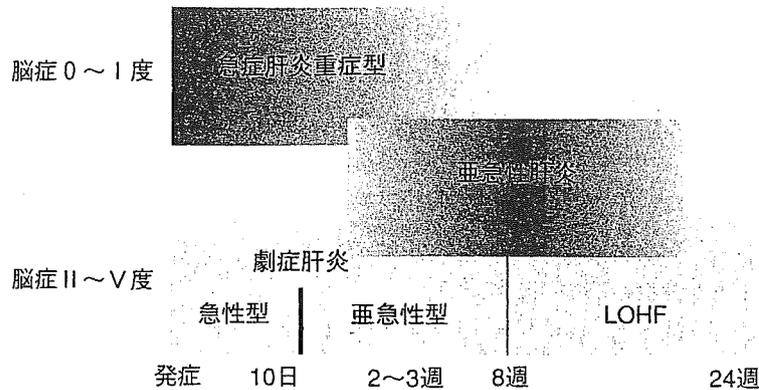


図1 急性肝炎重症型，劇症肝炎，亜急性肝炎，LOHFの関係

出現する肝不全をいい、劇症肝炎とは区別される。また、急性肝炎においてPT 40%未満であるが肝性脳症を呈さないものは急性肝炎重症型と表現される(表2)。亜急性肝炎はこれらと重複する部分も含む広い疾患概念である(表3)が、提唱されたのがかなり古いこともあり、現在ではあまり用いられていない。

劇症肝炎、LOHF、急性肝炎重症型、亜急性肝炎の関係を(図1)に示す。

明らかな慢性肝炎や肝硬変患者に急性増悪して生じた肝不全はacute-on-chronic (AOC) 肝不全とされる。AOC肝不全は非代償性肝硬変に種々の原因が加わった際に生じる末期昏睡型と、慢性肝炎やよく代償された肝硬変で急性肝性脳症を呈する劇症型の二つに分類される²⁾。劇症型AOC肝不全の病態は劇症肝炎に類似するが、その予後は基礎の肝予備能低下もあることより、さらに不良であると考えられる。そしてその治療については代償

されていたということを考慮して、劇症肝炎と同様に扱うことが多い。ただ終末病態として扱うべき末期昏睡型と、積極的に治療を行うべき劇症型の区別が臨床的にしばしば困難な場合も少なくなく、方針決定が難しい場合にも多々遭遇する。

2 劇症化の予測式

劇症肝炎の多くが急性肝炎重症型から発生するため、急性肝炎が劇症化するか否かを判別することが可能であれば、早期に診断し積極的な治療を行うことでその阻止が可能であると考えられる³⁾。肝炎の劇症化を示唆する所見にはさまざまな臨床症状・所見・検査成績がある。

これまで、わが国においては重症肝炎から劇症化した症例のデータを集積し、多変量解析を用いて作成されたいくつかの劇症化予測式が提唱されている(表4)。与芝の式⁴⁾、岩

表4 劇症化の予測式

1) 与芝の式

$Z = \text{logit}(p) = -0.89 + 1.74 \times \text{成因}$ (1点はA型とB型の急性感染, 2点はキャリア発症のB型, C型とその他) $+ 0.056 \times \text{TB (mg/dl)} - 0.014 \times \text{ChE (U/L)}$

PTが40%以下となった時点で, Z値が0以上であれば劇症化を意味する. ChEは施設により測定法が異なるので, 以下の換算式を用いる

$$\text{換算値} = \{413(Y-A) + 135(B-Y)\} / (B-A)$$

各施設の測定値上限をB, 下限をA, 測定値をY

2) 難治性の肝疾患調査研究班予知式

$$\lambda = \text{logit}(p) = 0.0914 \times \text{年齢} + 0.1255 \times \text{TB} - 0.1534 \times \text{PT}(\%) - 2.7469$$

3) 武藤の式(応用)

$$\lambda = \text{logit}(p) = -0.0649 \times \text{PT}(\%) + 0.0357 \times \text{年齢} - 2.81 \times \text{DB/TB} + 0.703 \times \ln(\text{TB}) + 1.04 \times \text{OCD}$$

*DB/TB: DBil/TBil

*OCD: 発症からPT40%までの期間(10日以内:0, 11日以上:1)

2), 3)とも $\lambda > 0$ で劇症化, $\lambda < 0$ で非劇症化

4) PT 80%以下を示した急性肝炎の劇症化予測式

$$\text{logit}(p) = \lambda = 0.692 \times \ln(1 + \text{TB}) - 0.065 \times \text{PT}(\%) + 1.388 \times \text{年齢} + 0.868 \times \text{成因} - 1.156$$

$$\text{劇症化確率 } p = 1 / (1 + e^{-\lambda})$$

*年齢 50歳以下:0, 51歳以上:1,

成因 0: HAV, HCV, HEV, acute HBV, 他のウイルス, 薬剤

1: HBVcarrier, 自己免疫性肝炎, 成因不明

手医大が中心となり作成した研究班の式⁵⁾が現在主に使用されることが多い。急性肝炎重症型の劇症化予知に関する prospective study では, 予知式の感度・特異度はそれぞれ与芝の式で81.6%, 39.3%であり, 研究班の式では51.9%, 90.4%という結果であった⁵⁾。一長一短があるためいずれがすぐれているとはいえ, そのどちらに関しても今後の検討・改良が必要と思われる。さらに, これらの予測式が適用されるのはPT 40%以下というかなり進行した次期であり, 劇症化の予測という点では遅すぎるといった観点から, 難治性の肝疾患に関する研究班ではPT 80%という急性肝炎の発症早期に劇症化を予知する予測式を作成し, その有用性を示している⁶⁾。このように早期に劇症化を正確に予知できる式の作成も試みられており, 劇症化の予防にむけ, これらの式のさらなる正確性の追求が望

まれる。また, これら血液検査成績のみならず, 腹部CTや腹部US, 肝シンチグラフィといった画像による評価, 脳波や体性感覚誘発電位といった早期脳症評価などが早期の劇症肝炎診断や予知に有用である可能性がある。ただ, あまりに複雑すぎるもの, 特殊な検査によるものでは迅速な予知という点で問題が残るため, 不適切な場合もある。

3 劇症肝炎の治療方針の決定

1. 劇症肝炎の治療法と予後

劇症肝炎の治療法は, 血液浄化法を中心とする内科的治療法と肝移植の二つが主たるものである。内科的治療法は, 長年にわたりわが国の劇症肝炎治療の中心であった。

しかし, 内科的治療のみの救命率は, 現在でも急性型で40%台, 亜急性型では10~20%台である。対して, 肝移植は全国調査で

は、全体の24%で実施され、うちその72%が救命されている⁷⁾。現在では、劇症肝炎・急性肝不全の診療においてはまず生体肝移植の可能性を念頭におく必要が生じている。

2. 内科的治療

肝移植までの間、もしくは肝移植不施行例では内科的治療法を行う。内科的治療法としてはステロイド剤、グルカゴン・インスリン(GI)療法、プロスタグランジン製剤、サイクロスポリン、抗凝固療法などの薬物療法が一般的に使用されている。このうち、GI療法や特殊組成アミノ酸はその使用が最近減少している⁷⁾。また、血漿交換や(持続)血液濾過透析といった血液浄化法については、現在ほとんどの施設で、その方法に多少の違いがみられるものの、一般的に広く行われ、劇症肝炎の内科的治療の中心となっている。ただ、これらの内科的療法の有用性は、比較試験の困難さもあり、evidenceというには不十分なデータが多く、欧米では認められていないものも少なくない。これらの本邦特有の治療法については、その有用性について多施設試験で今後明らかにする必要がある。そして、今後は国際的に整合性のとれた、劇症肝炎・急性肝不全の内科的治療のガイドライン作成が必要となる。

B型肝炎ウイルス(HBV)が原因の場合にはラミブジンを投与する。初感染例での使用についてはさまざまな意見があるが、キャリア発症の場合、もしくはHBVの再活性化によるAOC肝不全の症例ではその使用は積極的に行うべきと考えられる。

ここ数年の本邦での傾向をみると、HBVが原因と考えられる症例ではラミブジンの投与例が増加している⁷⁾。特にHBVキャリア例に限定すると、ラミブジン投与例は1998年には38.9%に過ぎなかったが、1999年以降

増加しており、2001年には100%に達するようになった。

ステロイドや、免疫抑制剤などの使用の是非については明確なdataはなく、その使用法、適応についても施設によりさまざまであり、積極的に用い、その有用性を強く訴える施設もある。しかし、ただその使用は高率に感染症を惹起するため、肝移植を予定している症例では可能な限り使用せずに、と希望する移植外科医が多い。もし使用する場合でも、十分な感染対策を行いながら使用すべきであると考えられる。

劇症肝炎の治療の詳細については、他稿に述べられるため、そちらを参照されたい。

3. 肝移植

まず、重症肝炎例や劇症肝炎例では家族には生体肝移植の存在を説明し、臓器提供の意思の有無を確認する必要がある。ここで、説明する際に臓器提供を強制しないもしくは強制される感覚をうけさせないようにすることが極めて重要である。また、もし臓器提供の意思を示しても、あくまでも自発的な臓器提供である必要がある。特に慢性肝疾患と異なり時間の制約もあるため、この家族・患者に対する説明は、主治医にとっては非常に難しい問題である。

提供の意思があれば移植可能な施設と連携して診療を行っていくことになる。

ドナーの条件については移植施設により多少異なる部分もあり、それぞれの施設に問い合わせる必要があるが、最低限のドナーの評価を、表5に示す⁸⁾。

実際の移植までの手順は、移植可能施設もしくはその近隣施設と、移植医療が困難な地方の施設とでは当然ことなる。

4. 劇症肝炎の移植適応評価・予後予測

劇症肝炎における移植医療の一番の大きな

表5 生体肝移植ドナー評価

1. 全身状態良好
2. 精神状態特に問題ない(精神科医が診察)
3. 自発的意思により肝提供を希望(精神科医が診察)
4. 肝機能正常(30%以上の脂肪肝がない)
5. 肝炎ウイルスマーカー陰性
6. 血液型
7. 移植予定肝容積が患者の標準肝容積の30%以上
8. 移植に支障をきたすような血管系奇形がない

表6 劇症肝炎における生体肝移植の適応禁忌

- ・ 高齢者(70歳以上)
- ・ 重篤な心肺疾患
- ・ 多臓器不全(循環不全, 呼吸不全)
- ・ 非可逆的脳障害(呼吸停止, 対光反射の消失)
- ・ 感染症(敗血症, 特にアスペルギルス感染症)
- ・ 大量出血

表7 劇症肝炎における肝移植適応基準(King's College Hospital)

アセトアミノフェン中毒

昏睡度にかかわらず pH < 7.30

あるいは

昏睡度Ⅲ度あるいはⅣ度の患者で、

プロトロンビン時間 > 100秒 かつ 血清クレアチニン > 300 μmol/L (3.4 mg/dl)

アセトアミノフェン中毒以外

昏睡度にかかわらずプロトロンビン時間 > 100秒

あるいは

昏睡度にかかわらず以下の事項のうち3項目合致

年齢: < 10歳 あるいは > 40歳

成因: 非A非B肝炎, ハロセン, 薬剤性

黄疸-昏睡時間 > 7日

プロトロンビン時間 > 50秒

血清ビリルビン > 300 μmol/L (17.5mg/dl)

O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* Aug; 97 (2) : 439-445, 1989

問題は、移植の適応評価であると考えられる。前述のように、劇症肝炎に対する生体肝移植の救命率は内科的治療のそれを大きく凌駕するが、内科的治療のみで救命できる例も当然存在するため、このような症例をいかにみいだすかが命題となる。

欧米においてはKing's Collegeの移植適応基準(表7)⁹⁾が広く使用されている。しかしこの基準を本邦の症例に当てはめた場合、必ずしも十分な正診率が得られないといわれる¹⁰⁾。

わが国では、一般に肝移植適応の評価は、1996年に日本急性肝不全研究会により提示

された肝移植適応ガイドライン(表8)¹¹⁾が用いられることが多い。このガイドラインは治療開始から5日後に予後の再予測を行い、内科的治療に反応する症例の見極めを行うことになっている。ここで注意せねばならないのは必ず5日間待って評価を行わないといけなく、急速に病態が悪化するような場合では当然再予測を待たずに肝移植を実施すべきということである。このガイドラインの作成当時のPPV (positive predictive value: 死亡と予測された症例のうち、実際の死亡例の比率)は1.00, NPV (negative predictive value: 生存と予測された症例のう

表8 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(第22回日本急性肝不全研究会, 1996)

- I) 脳症発現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。
1. 年齢：≥45歳
 2. 初期症状から脳症発現までの日数：≥11日(すなわち亜急性)
 3. プロトロンビン時間：<10%
 4. 血清総ビリルビン濃度：≥18.0 mg/dl
 5. 直接/総ビリルビン比：≤0.67
- II) 治療開始(脳症発現)から5日後における予後の再予測
1. 脳症がI度以内に覚醒あるいは昏睡度でII度以上の改善
 2. プロトロンビン時間が50%以上に改善
- 以上の項目のうちで、認められる項目数が
- 2項目の場合：生存と予測して肝移植の登録を取り消す。
0または1項目の場合：死亡と再予測して肝移植の登録を継続する

表9 劇症肝炎予後予測式

1) 武藤の式

$$\lambda = \text{logit}(p) = -0.0649 \times \text{PT}(\%) + 0.0357 \times \text{年齢} - 2.81 \times \text{DB/TB} + 0.703 \times \text{log}(\text{TB}) + 1.04 \times \text{OCD}$$

*DB/TB: DBil/TBil
*OCD: 発症から脳症までの期間

2) 坪内・河野の式

$$\text{logit}(\theta) = 6.6892 - 0.155 \times \text{Plt} - 0.1824 \times \text{HPT} + 0.3194 \times \text{HGF}$$

3) 千葉大学の肝移植適応基準案(1999)

1. 亜急性型
2. 急性型で肝萎縮(+)
3. 急性型で肝萎縮(-)のうち、日本肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン案で移植適応ありと予測される場合

*肝萎縮の基準：CTによる volumetry において、肝容積が⁸600 ml以下
または腹部超音波検査において、肝右葉最大径が⁹9 cm以下
または肝左葉最大径が7 cm以下

ち、実際の生存例の比率)は0.82, sensitivity (死亡例のうち、死亡と予測された症例の比率)は0.86, specificity (生存例のうち、生存と予測された症例の比率)は1.00, PA (predictive accuracy)は0.91であったが、最近の症例による検討ではPPV 0.83, NPV 0.78, sensitivity 0.93, specificity 0.57, PA 0.82といずれもやや低下してきている。特にspecificityが0.57と低下しており¹²⁾、これは内科的治療成績の向上に起因する可能性もあり、今後、修正が必要な点である。

急性肝不全研究会のガイドラインのほかに

も、肝の萎縮を判定に取り入れた千葉大学の肝移植適応基準案¹³⁾や、高橋らのrisk score criteria¹⁴⁾、信頼性のある予後予測式として長く使用されてきた武藤らの式¹⁵⁾などがあげられる(表9)。また、岡山大学のグループは、SIRSの有無を指標に加えた新たな予後予測システムを提唱し、その有用性を報告している¹⁶⁾。その予測システムを用いると、急性型に限れば肝不全研究会のガイドラインよりも正診率が高かったという。

このような予後予測を参考にしながら、かつ臨床的変化を迅速に判断しながら、移植が

表10 イムノクロマト法とELISA法によるHGF濃度の比較

イムノクロマト法 によるHGF半定量	サンプル数	ELISA法による HGF濃度(ng/ml)
±	2	0.77 ± 0.52 (0.40 - 1.13) *
1+ (0.5 ng/ml以上と判断)	41	0.73 ± 0.44 (0.30 - 2.10)
2+ (2.0 ng/ml以上と判断)	26	2.01 ± 1.21 (0.33 - 5.23)
3+ (8.0 ng/ml以上と判断)	8	5.04 ± 1.54 (3.10 - 7.33)

*平均±SD, ()はrange

必要、かつ可能と考えられる症例では内科医と移植医が密に連携をとりながら診療にあたりそのタイミングを逃さないようにすることが必要である。

4 HGF簡易測定キット

われわれは以前より血清HGF濃度が劇症化の予知や予後予測に極めて有用であることを報告してきた¹⁷⁾。さらに、臨床的にもELISAによるHGFの測定は保険適応となっており、日常診療で用いることが可能である。しかし、その結果判定には数日を要するため、一刻を争う劇症肝炎の臨床においては予後の予測・ひいては救命に十分貢献しているとはいえない。そこで、われわれは肝臓専門施設でなくとも測定が可能なイムノクロマト法による迅速・簡便なHGF半定量測定キットを開発し、その有用性を検討した^{18,19)}。対象は劇症肝炎を含む急性肝炎患者ならびに慢性肝炎急性増悪患者血清77検体。HGF半定量測定は、標準HGF濃度液(0 ng/ml, 0.5, 2.0, 8.0)との比較により、(±), (1+), (2+), (3+)と判定した。HGF判定量測定は100 μlの血清を用いて、20分で簡便に測定でき、しかも容易にHGF濃度を半定量することができた。

このキットを用いたHGF濃度の半定量測定結果は、患者検体を用いた結果では、ELISA法によるHGF濃度と相関した(表

10)。このキットが普及すれば極めて簡便にベッドサイドでの劇症肝炎、急性肝不全の予知・予後予測が可能となると考えられる。

文 献

- 1) Gimson AES, O'Grady J, Edde RJ et al : Late onset hepatic failure : Clinical, serological and histological features. *Hepatology* 6 : 288-294, 1986
- 2) 武藤泰敏 : Acute-on chronic 肝不全. 肝不全—基礎と臨床. 東京, 日本医事新報社, 1994, p142
- 3) 与芝 真, 関山和彦, 井上和明, 他 : 劇症肝炎の早期診断と早期治療. 厚生省特定疾患 難知性の肝疾患調査研究班平成9年度研究報告, 1998, pp75-78
- 4) Yoshihara M, Sekiyama K, Inoue K et al : Accurate prediction of fulminant hepatic failure in severe viral hepatitis: Multicenter study. *J Gastroenterology* 37 : 916-921, 2002
- 5) 鈴木一幸, 滝川康裕, 遠藤龍人 : 劇症肝炎および急性肝炎重症型の予後に関する prospective study. 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成13年度報告書, pp87-96
- 6) 鈴木一幸, 他 : 急性肝炎の劇症化予知に関する研究. 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成15年度報告書, pp123-130
- 7) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳 : 劇症肝不全, 遅発性肝不全の全国集計(2002年) 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成14年度報告書, pp81-90
- 8) 吉本次郎, 川崎誠治 : 特集肝移植の最新の進歩と問題点 劇症肝炎(外科の立場から). *肝胆膵* 50 : 31-36, 2005
- 9) O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM et al : Early indicator of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97 : 439-445, 1989

- 10) Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM : Early indicator of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of King's criteria. J Hepatol 26 : 62-68, 1997
- 11) 杉原潤一, 石木佳英, 内藤智雄, 他 : 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン (案) . 肝臓 37 : 757-758, 1996
- 12) 杉原潤一, 内藤智雄, 石木佳英, 他 : わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植適応に関する多施設研究 (日本急性肝不全研究会1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯) . 肝臓 42 : 543-557, 2001
- 13) 安部隆三, 平澤博之, 織田成人, 他 : 劇症肝炎 (FH) に対する生体肝移植の適応に関する検討. 日救急医学会誌 15 : 25-34, 2004
- 14) Takahashi Y, Kumada M, Shimizu M et al : A multicenter study on the prognosis of fulminant viral hepatitis: early prediction for liver transplantation. Hepatology 19 : 1065-1071, 1994
- 15) 武藤泰敏 : 劇症肝炎全国調査. 厚生省特定疾患難知性の肝炎調査研究班, 平成5年度研究業績集, pp44-50
- 16) 白鳥康史 : 劇症肝不全における短期予後予測システム 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成15年度報告書, pp121-122
- 17) Tsubouchi H, Kawakami S, Hirono S et al : Prediction of outcome in fulminant hepatic failure by serum human hepatocyte growth factor. Lancet 340 : 307, 1992
- 18) 坪内博仁 : 迅速簡便な肝細胞増殖因子 (HGF) 半定量測定キットの有用性 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成15年度報告書, pp131-132
- 19) 坪内博仁 : 迅速簡便な肝細胞増殖因子 (HGF) 半定量測定キットの有用性 厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成16年度報告書, pp119-121

* * *

[お知らせ]

第3回 Pfizer Science and Research Symposium

会 期 : 2005年11月29日(火曜日) 10:00~17:00

会 場 : 名古屋市国際会議場 国際会議室 (〒456-0036 名古屋市熱田区熱田西町1-1)

シンポジウムテーマ : 肝炎・肝線維化の基礎から臨床まで

招待講演 :

星細胞活性化の分子解析 河田則文(大阪市大・医学大学院)

Fat Paradox in Liver Fibrosis 塚本秀和(USC-UCLA)

脂肪性肝炎における肝線維化-アディポサイトカインの関与 池嶋健一(順天堂大・医)

自己骨髄細胞移植による肝線維化溶解療法 坂井田功(山口大・医)

Strategies for treating liver fibrosis Detlef Schuppan (Harvard Med Sch)

一般演題募集(ポスターセッション) : 肝臓の領域全般

当日, 発表後, 優秀賞の選考を行います.

演題募集締切日 : 平成17年9月20日

参加費及び懇親会 : 無料

※申込(参加・一般演題)は <http://www.research.pfizer.co.jp/psrs2005/> よりお申し込みください.

事務局 : 羽根 仁((株)コンベンション・リンクージ)

Tel : 052-262-5083 Fax : 052-262-5084

E-mail: pfizer2005@c-linkage.co.jp

C型慢性肝炎に対する
IFN β 先行 IFN α 2b+リバビリン併用療法の検討

永田 賢治・林 克裕・黒木 穰二・楠元 寿典
蓮池 悟・宇都 浩文・村田 光宏・黒木 和男
中間 哲文・落合 俊雅・駒田 直人・加藤 順也
坪内 博仁

医学と薬学 別刷 Vol. 54 No. 4 2005

Japanese Journal of Medicine and Pharmaceutical Science (Jpn J Med Pharm Sci)

自然科学社
Tel 03-3234-4121