

表6 劇症肝炎, LOHF における合併症と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 88)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n=43)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感染	27/85(31.8)			11/39(28.2)			13/41(31.7)			3/5(60)		
	3/26	22/42 ^{**}	2/17 ^{*&}	2/19	9/17 [*]	0/3	1/7	10/20	2/14	0/0	3/5	0/0
脳浮腫	17/76(22.4)			10/34(29.4)			4/37(10.8)			3/5(60) [§]		
	2/25	14/35 ^{**}	1/16 ^{&}	2/18	8/14 ^{**}	0/2	0/7	3/16	1/14	0/0	3/5	0/0
消化管 出血	18/83(21.7)			8/39(20.5)			7/40(17.5)			3/4(75) ^{*§}		
	0/25	17/41 ^{**}	1/17 ^{&}	0/19	8/17 ^{**}	0/3	0/6	6/20	1/14	0/0	3/4	0/0
腎不全	33/88(37.5)			18/40(45.0)			12/43(27.9)			3/5(60)		
	3/26	29/45 ^{**}	1/17 ^{*&}	3/19	14/18 ^{**}	1/3	0/7	12/22 [*]	0/14 ^{*&}	0/0	3/5	0/0
DIC	32/86(37.2)			14/39(35.9)			15/42(35.7)			3/5(60)		
	6/26	25/43 ^{**}	1/17 ^{*&}	5/19	9/17	0/3	1/7	13/21	1/14 ^{*&}	0/0	3/5	0/0
心不全	6/83 (7.2)			3/39 (7.7)			1/39(2.6)			2/5(40) [§]		
	1/26	5/40	0/17	1/19	2/17	0/3	0/7	1/18	0/14	0/0	2/5	0/0

*p<0.05 vs 急性型, §p<0.05 vs 亜急性型, *p<0.05 and **p<0.01vs 生存例, &p<0.05 and &&p<0.01vs 死亡例 by Fisher's exact tests.

表7 劇症肝炎, LOHF における合併症数と予後

合併症数	劇症肝炎+LOHF (n= 71)		急性型 (n= 37)		亜急性型 (n=29)		LOHF (n=5)	
	症例数 (%)	救命数 ^a (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)
0	19 (26.8)	15/19 ^{**} (78.9)	11 (29.7)	10/11 ^{**} (90.9)	8 (27.6)	5/8 ^{**} (62.5)	0 (0)	0/0 (0)
1	12 (16.9)	6/12 ^{**} (50.0)	7 (18.9)	5/7 ^{**} (71.4)	5 (17.2)	1/5 ^{**} (20.0)	0 (0)	0/0 (0)
2	17 (23.9)	5/17 ^{**} (29.4)	8 (21.6)	4/8 ^{**} (50.0)	7 (24.1)	1/7 ^{**} (14.3)	2 (40)	0/2 (0)
3	12 (16.9)	0/12 ^{**} (0)	6 (16.2)	0/6 ^{**} (0)	5 (17.2)	0/5 ^{**} (0)	1 (20)	0/1 (0)
4以上	11 (15.5)	0/11 ^{**} (0)	5 (13.5)	0/5 ^{**} (0)	4 (13.8)	0/4 ^{**} (0)	2 (40)	0/2 (0)

^a 肝移植非実施例における救命症例数.

「急性型」, 「亜急性型」, 「劇症肝炎+LOHF」: 救命率が合併症数に依存する (**p<0.01 by Kruskal Wallis test)

表8 劇症肝炎, LOHF で実施された治療法と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 88)			急性型 (n= 40)			亜急性型 (n=43)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
ステロイド	63/88(71.6)			29/40(72.5)			30/43(69.8)			4/5(80)		
	20/26	34/45	9/17	13/19	15/18	1/3	7/7	15/22	8/14	0/0	4/5	0/0
GI 療法	11/88(12.5)			6/40(15.0)			5/43(11.6)			0/5(0)		
	3/26	4/45	4/17	3/19	1/18	2/3*	0/7	3/22	2/14	0/0	0/5	0/0
特殊組成 アミノ酸	22/88(25.0)			5/40(12.5)			14/43(32.6) *			3/5(60) [§]		
	6/26	10/45	6/17	4/19	0/18	1/3	2/7	7/22	5/14	0/0	3/5	0/0
血漿交換	83/88(94.3)			39/40(97.5)			40/43(93.0)			4/5(80)		
	26/26	40/45	17/17	19/19	17/18	3/3	7/7	19/22	14/14	0/0	4/5	0/0
血液濾過透析	58/88(65.9)			27/40(67.5)			28/43(65.1)			3/5(60)		
	14/26	33/45	11/17	12/19	14/18	1/3	2/7	16/22	10/14	0/0	3/5	0/0
PGE1	6/88(6.8)			4/40(10.0)			2/43(4.7)			0/5(0)		
	2/26	3/45	1/17	1/19	2/18	1/3	1/7	1/22	0/14	0/0	0/5	0/0
IFN	12/88(13.6)			8/40(20.0)			4/43(9.3)			0/5(0)		
	5/26	7/45	0/17	4/19	4/18	0/3	1/7	1/22	1/14	0/0	0/5	0/0
CyclosporinA	5/88(5.7)			3/40(7.5)			2/43(4.7)			0/5(0)		
	2/26	2/45	1/17	2/19	1/18	0/3	0/7	1/22	1/14	0/0	0/5	0/0
核酸アナログ	37/88(42.0)			23/40(57.5)			13/43(30.2) *			1/5(20)		
	12/26	23/45	2/17 ^{§§}	11/19	11/18	1/3	1/7	11/22	1/14 ^{&}	0/0	1/5	0/0
抗凝固療法	40/88(45.5)			16/40(40.0)			23/43(53.5)			1/5(20)		
	7/26	24/45 [#]	9/17	5/19	10/18	1/3	2/7	13/22	8/14	0/0	1/5	0/0
肝移植	17/88(19.3)			3/40(7.5)			14/43(32.6)			0/0(0)		
			17/17			3/3			14/14			0/0

*p<0.05 vs 急性型, [§]p<0.05 vs 亜急性型, [#]p<0.05 vs 生存例, [&]p<0.05 and ^{§§}p<0.01 vs 死亡例 by Fisher's exact tests.

表9 劇症肝炎, LOHF における治療開始の時期: 昏睡Ⅱ度以上出現からの日数

日	成因に対する治療, 肝庇護療法(%)									血漿交換, 人工肝補助療法(%)								
	急性型 (40)			亜急性型 (43)			LOHF (5)			急性型 (40)			亜急性型 (43)			LOHF (5)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~8	0(0.0)			3(7.0)			1(20)			0			3(7.0)			1(20)		
	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0
-7~-3	1(2.5)			6(14.0)			0(0)			1(2.5)			6(14.0)			0(0)		
	1	0	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0	2	2	2	0	0	0
-2~-1	5(12.5)			2(4.7)			1(20)			5(12.5)			2(4.7)			1(20)		
	0	3	2	0	2	0	0	1	0	0	3	2	0	2	0	0	1	0
0	21(52.5)			18(41.9)			0(0)			21(52.5)			18(41.9)			0(0)		
	11	9	1	4	6	8	0	0	0	11	9	1	4	6	8	0	0	0
1~2	11(27.5)			10(23.3)			1(20)			11(27.5)			10(23.3)			1(20)		
	7	4	0	0	7	3	0	1	0	7	4	0	0	7	3	0	1	0
3~7	0(0)			1(2.3)			0(0)			0(0)			1(2.3)			0(0)		
	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
8~	0(0)			0(0)			1(20)			0(0)			0(0)			1(20)		
	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
なし	2(5.0)			3(7.0)			1(20)			2(5.0)			3(7.0)			1(20)		
	0	2	0	0	3	0	0	1	0	0	2	0	0	3	0	0	1	0

表10 薬物性症例とその診断根拠

性	年齢	病型	転帰	薬物名	診断根拠	薬物性肝障害 スコア
女	37	急性	生存	抗菌薬(レボフロキサシン)	臨床経過	
男	48	急性	生存	抗炎症薬(カロナール)	DLST	12
男	76	急性	生存	パーキンソン用薬(パーロデル)	臨床経過	8
男	79	急性	死亡	抗癌薬(UFT)	臨床経過、 剖検所見	8
女	22	亜急性	生存	健康食品(トリプルX、コエンザイムQ10)	DLST	8
男	39	亜急性	生存	健康食品(コークューデン)	再投与	
女	32	亜急性	死亡	健康食品(長生丸)	臨床経過	9
女	55	亜急性	死亡	消化器疾患薬(ファモチジン、ガスモチン、ムコスタ)、循環器疾患薬(ノルバスク、プロプレス)	臨床経過	8
女	57	亜急性	死亡	精神疾患薬(ロヒプノール、デプロメール)	臨床経過	8
男	82	亜急性	死亡	抗結核薬(リマクタン、イスコチン、ピラマイド、エタンプトール)	臨床経過	
女	21	亜急性	肝移植	抗菌薬(スルベラゾン)	再投与	5
女	67	LOHF	死亡	漢方薬(牛黄清心丸)	臨床経過	

表11 B型キャリア症例における背景と治療

核酸アナログはB型症例の94.6%(35/37)で投与(ラミブジン15例、エンテカビル23例)(重複あり) 急性感染例100%(18/18)(ラミブジン7例、エンテカビル11例)、キャリア例100%(13/13)(ラミブジン7例、エンテカビル9例)、判定不能例66.7%(4/6)(ラミブジン1例、エンテカビル3例)

年齢・性	病型	転帰	基礎疾患	薬物療法 その他	発症前 HBs 抗原	治療内容	ステロイド /核酸アナ ログ開始日*
44 男	亜急性	死亡	RA	PSL	+	Pulse+IFN+LMV	-5/-5
56 女	亜急性	死亡		降圧剤	不明	Pulse+ETV	0/-7
60 男	亜急性	死亡	HT	降圧剤	+	LMV	/-11
64 男	亜急性	死亡			不明	Pulse+ETV	-2/-6
50 女	亜急性*	生存	乳癌	ADM, CPA	+	Pulse+IFN+ETV	15/-5
49 男	亜急性*	死亡	ML	CODOX-M/IVAC(+RIT)	+	LMV	/0
51 男	亜急性*	死亡	肺癌	PSL, Carboplatin, Paclitaxel 他	+	PSL+LMV	0/-3
65 女	LOHF*	死亡	RA	PSL, Bucillamine, MTX, FK506 Etanercept, Infliximab	+	LMV+ETV	/-37
65 女	亜急性**	死亡	ML (NHL)	R-CHOP	-	ETV	/-26
67 男	亜急性**	死亡	ML (NHL)	R-MCEP	-	Pulse+CyA+ LMV+ETV	0/-10
68 女	亜急性**	死亡	乳癌	ADM, CPA, 5FU	-	PSL+IFN+ETV	-22/-28
71 男	亜急性**	死亡	ML (NHL)	R-CHOP	-	Pulse+IFN+ETV	-5/-5
76 女	亜急性**	死亡	胃 MALT リンパ腫	R-CHOP	-	LMV+ETV	/-40

*昏睡Ⅱ度出現時との期間

**HBV 再活性化 **de novo B

R-CHOP(Rituximab, CPA, ADM, VCR, PSL) R-MCEP(Rituximab, MIT, VP-16, Carboplatin, PSL)
CODOX-M/IVAC(+RIT)(CPA, ADM, VCR, MTX/Ifosfamide, VP-16, Ara-C)(+Rituximab)

表12 自己免疫性症例の治療

年齢	性	病型	AIH スコア	転帰	ステロイド		
					投与方法	開始時脳症	時期*
27	女性	急性		生存	パルス静注	なし	-1
56	女性	亜急性	16	生存	パルス静注	なし	-5
74	女性	亜急性	10	死亡	パルス静注	Ⅲ	0
36	男性	亜急性	12	肝移植	パルス静注	Ⅱ	0
37	女性	亜急性	10	肝移植	パルス静注	なし	-3
43	女性	亜急性		肝移植	パルス静注	なし	-2
50	女性	LOHF	18	死亡	経口	なし	-50

*昏睡Ⅱ度出現時との期間

表13 肝移植適応の検討

	急性型(n=38)			亜急性型(n=42)			LOHF(n= 3)			
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
肝移植適応の検討(%)	29/38(76.3)			30/42(71.4)			3/3(100)			
	13/18	13/17	3/3	3/6	13/22	14/14	0/0	3/3	0/0	
検討時期 ¹	-8日以前	0	0	0	0	1	1	0	1	0
	-7~-3	0	0	0	0	1	3	0	0	0
	-2~-1	0	2	0	0	1	0	0	2	0
	0	8	7	2	1	3	6	0	0	0
	1~2	1	3	0	1	2	3	0	0	0
	3~7	2	0	1	0	1	0	0	0	0
	8日以降	0	1	0	1	1	0	0	0	0
不明	2	0	0	0	3	1	0	0	0	
適応基準の利用(%)	13/29(44.8)			19/28(67.9)			1/2(50)			
	6/13	6/13	1/3	2/3	8/11	9/14	0/0	1/2	0/0	

¹昏睡Ⅱ度以上出現後の日数

表14 昏睡出現から肝移植までの日数

発症年	症例	平均±SD	0~2	3~4	5~7	8~14	15~	4日以内の比率(%)
2007	17	9.5±16.8	4	6	3	1	3	10/17(58.8)
2006	19	6.8±11.2	9	3	4	1	2	12/19(63.2)
2005	19	12.3±19.2	6	5	1	2	5	11/19(57.9)
2004	14	11.5±18.4	4	4	1	2	3	8/14(57.1)
2003	21	5.9±7.0	4	9	4	3	1	13/21(61.9)*
2002	36	10.1±14.9	2	15	7	7	5	17/36(47.2)
2001	25	8.0±14.7	7	12	1	3	2	19/25(76.0)*
2000	28	14.8±23.4	4	6	6	6	6	10/28(35.7)
1999	28	13.3±16.6	3	5	5	7	8	8/28(28.6)
1998	6	9.7±9.4	1	1	1	2	1	2/6(33.3)

*p<0.05 vs 1998年

表15 適応判定基準による予測と予後との関連：2007年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=37)					亜急性型 (n=29)				LOHF (n=5)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	13	4	-	2	0	7	-	0	0	0	-	0
死亡	3	13	-	2	0	22	-	0	0	5	-	0

(5日後) 急性型 (n=37)					亜急性型 (n=29)				LOHF (n=5)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	9	6	-	4	2	2	-	3	0	0	-	0
死亡	0	13	3	2	1	14	4	3	1	2	2	0

A：昏睡Ⅱ度以上出現5日以内の死亡， B：データ不足のため評価不能

	急性型	亜急性型	LOHF
5日後再評価不能例(%)	6/37(16.2)	6/29(20.7)	0/5(0)
昏睡出現時の正診率(%)	78.8	75.9	100
再評価できた症例での正診率(%)	78.6	84.2	66.7
死亡予測のまま短期死亡した症例は正診とする場合の全体での正診率(%)	80.0	87.0	80

表16 適応判定基準による予測と予後との関連：2004～2007年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=136)					亜急性型 (n=104)				LOHF (n=15)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	46	18	-	9	6	19	-	0	2	1	-	0
死亡	14	41	-	8	0	78	-	1	1	10	-	1

(5日後) 急性型 (n=136)					亜急性型 (n=104)				LOHF (n=15)			
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B
救命	38	23	-	12	8	12	-	5	2	1	-	0
死亡	2	41	11	9	5	57	11	6	1	6	3	2

A：昏睡Ⅱ度以上出現5日以内の死亡， B：データ不足のため評価不能

	劇症肝炎全体	急性型	亜急性型	LOHF
昏睡出現時の正診率(%)	183/236(77.5)	87/119(73.1)	84/103(81.6)	12/14(85.7)
Sensitivity	129/144(89.6)	41/55(74.5)	78/78(100)	10/11(90.9)
Specificity	54/92(58.7)	46/64(71.9)	6/25(24.0)	2/3(66.7)
PPV	129/167(77.2)	41/59(69.5)	78/97(80.4)	10/11(90.9)
NPV	54/69(78.3)	46/60(76.7)	6/6(100)	2/3(66.7)
再評価後の正診率(%)	152/196(77.6)	79/104(76.0)	65/82(79.3)	8/10(80.0)
Sensitivity	104/112(92.9)	41/43(95.3)	57/62(91.9)	6/7(85.7)
Specificity	48/84(57.1)	38/61(62.3)	8/20(40.0)	2/3(66.7)
PPV	104/140(74.3)	41/64(64.1)	57/69(82.6)	6/7(85.7)
NPV	48/56(85.7)	38/40(95.0)	8/13(61.5)	2/3(66.7)

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

劇症肝炎に対する組換えヒト肝細胞増殖因子の第I/II相臨床試験

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨: 2005年9月より医師主導治験の枠組みで実施してきた劇症肝炎に対する組換えヒト HGF の第I/II相臨床試験において、2008年6月に被験者登録を終了した。その後、直接閲覧、データ固定からデータ解析を行い、GCP 監査等を経て、治験総括報告書を作成した。最終的に本臨床試験に採用された被験者は4例(劇症肝炎亜急性型3例、遅発性肝不全1例)で、性別は男性2例/女性2例、平均年齢は61.8±14.6歳であった。遅発性肝不全の1例は治験期間(プロトコル治療最大14日間+観察期間14日間)中に肝不全の進行によって死亡し、同症例には重篤な有害事象(乏尿、呼吸状態の悪化)が認められたが治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬との因果関係が否定できない比較的頻度の高い有害事象として尿中アルブミンおよび尿中蛋白陽性、血圧低下が認められたが、いずれも軽度であった。一方、有効性に関しては、被験者において生存期間が延長する傾向が認められたが、統計学的有意差はなく、肝性昏睡および血液生化学成績等には有意な変化はみられなかった。

共同研究者

井戸章雄 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 准教授
沼田政嗣 京都大学医学部附属病院
探索医療センター開発部 助教
千葉 勉 京都大学大学院医学研究科
消化器内科 教授
丸澤宏之 京都大学大学院医学研究科
消化器内科 助教
依田 広 京都大学大学院医学研究科
消化器内科 医員
清水 章 京都大学医学部附属病院
探索医療センター開発部 教授
横出正之 京都大学医学部附属病院
探索医療センター臨床部 教授
福島雅典 京都大学医学部附属病院
探索医療センター検証部 教授
樋口修司 京都大学医学部附属病院
医療開発管理部 部長(特任教授)
手良向聡 京都大学医学部附属病院
探索医療センター検証部 准教授
村山敏典 京都大学医学部附属病院
探索医療センター臨床部 助教

A. 研究目的

肝細胞増因子(hepatocyte growth factor: HGF)は肝細胞の増殖を強力に促進する増殖因子で、部分肝切除や肝障害モデルの肝再生を促進するのみならず、致命的な急性肝不全モデルにおいては肝細胞のアポトーシスを抑制してその生存率を改善する。このような HGF の生理作用から、HGF は劇症肝炎に対して、肝再生促進作用のみならず抗アポトーシス作用を介した病態進展阻止作用を発揮し、その予後を向上させることが期待される。本研究の目的は、劇症肝炎および遅発性肝不全患者を対象とした組換えヒト HGF (rh-HGF) の第I/II相臨床試験を実施し、rh-HGF の安全

性と有効性、薬物動態を明らかとすることである。

B. 研究方法

対象を救命率約20%の劇症肝炎および遅発性肝不全の肝移植適応例における肝移植非実施例とし、医師主導治験の枠組みで2005年9月より、「劇症肝炎および遅発性肝不全に対する組換えヒト HGF の第I/II相臨床試験(主任研究者:坪内博仁、治験責任医師:千葉勉)を開始し、2008年6月に被験者登録を終了、その後直接閲覧、データ固定・解析、GCP 監査などを経て、治験総括報告書を作成した。

本臨床試験では rh-HGF の安全性を評価し、併せてその臨床効果及び薬物動態を検討することを目的とした。また、単位用量漸増デザインで、ランダム化および非盲検は実施せず、全例に rh-HGF (0.6mg/m²/日)を最大14日間投与し、その後14日間の観察を行った。有効性は劇症肝炎全国調査データを歴史対照とし、設定したマッチング因子から各被験者にマッチした対象者群を抽出し解析した。

C. 研究結果

1. 被験者リクルートの詳細: 2005年9月1日~2008年6月30日の間に、治験参加について56件の問い合わせがあり、そのうち20例が劇症肝炎亜急性型または遅発性肝不全であった。しかし、腎疾患や悪性腫瘍合併等から16例が除外規準によって適応外と判断され、4例を被験者として採用した(表1)。

表1 被験者リクルートの詳細

劇症肝炎 急性型	8例
亜急性型	18例(3例採用)
遅発性肝不全(LOHF)	2例(1例採用)
Acute-on-chronic 肝不全	11例
急性肝炎重症型	6例
その他(肝硬変など)	11例

劇症肝炎亜急性型・LOHF（16例）の除外理由

・年齢16歳未満	1例
・妊娠可能女性	3例
・腎疾患	5例
・悪性疾患	1例
・家族が希望しない	2例
・その他	4例

(suppl. 1) : S88-S92

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

2. 被験者4例の特性：採用された被験者は劇症肝炎亜急性型3例，遅発性肝不全1例の計4例であった。性別は男性2例/女性2例，平均年齢は61.8±14.6歳であった。遅発性肝不全の1例（女性）は治験期間（プロトコル治療最大14日間+観察期間14日間）中に死亡した。

3. 安全性に関する評価：死亡した一例は肝不全の悪化によるもので，同症例には重篤な有害事象（乏尿，呼吸状態の悪化）が認められたが，治験薬との因果関係はないと判断された。治験薬との因果関係が否定できない比較的高頻度の高い有害事象として尿中アルブミンおよび尿中蛋白陽性，血圧低下が認められたが，いずれも軽度であった。

4. 有効性に関する評価：有効性に関しては，被験者において生存期間が延長する傾向が認められたが，統計学的有意差はなく，肝性昏睡および血液生化学成績等には有意な変化はみられなかった。

D. 考察

劇症肝炎を対象としたrh-HGFの第I/II相臨床試験を医師主導治験の枠組みで実施し，本年度で終了した。rh-HGFの反復静脈内投与において，rh-HGFに起因する重篤な有害事象はなく，血圧低下および尿中アルブミンおよび蛋白陽性が認められたが，いずれも軽度であった。一方，有効性に関しては劇症肝炎の生存期間を延長する傾向がみられたものの，統計学的に有意差は得られなかった。

E. 結論

劇症肝炎及び遅発性肝不全の肝移植非実施例を対象としたrh-HGFの第I/II相臨床試験を実施した。4例の被験者を採用したが，組換えヒトHGFの反復静脈内投与に重篤な副作用はみられなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ido A, Moriuchi A, Marusawa H, Ikeda K, Numata M, Yamaji N, Setoyama H, Ido H, Oketani M, Chiba T, Tsubouchi H. Translational research on HGF: A phase I/II study of recombinant human HGF for the treatment of fulminant hepatic failure. *Hepatology Research* 2008; 38

臨床調査個人票による劇症肝炎の臨床疫学像
劇症肝炎に続発する脳浮腫の疫学的考察

森 満 札幌医科大学・公衆衛生学 教授

研究要旨：平成16～19年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票を利用し、劇症肝炎に続発する脳浮腫に関する疫学的考察を行った。解析対象となった800例のうち、6.5%にあたる52症例に脳浮腫が見られた。男性に比べ女性において有意に脳浮腫の発生率が高く、オッズ比（OR）は2.00であった。成因別では、自己免疫性において発生率が高い傾向が見られた。成因ごとに性別による発生頻度の違いを検討したところ、成因不明の症例において女性における脳浮腫の発生頻度が有意に高いほか、いずれの成因においても女性の発生率が高かった。年齢による傾向は見られなかった。各種検査値での検討ではアンモニア高値例で有意に発生率が高かった。発症から提出までの期間を調整した多変量解析の結果においても、性別による影響は有意であった。本研究の結果、女性において、何らかの脳浮腫を発生しやすいような成因の存在が伺われた。

A. 研究目的

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（坪内博仁・主任研究者）と特定疾患の疫学に関する研究班（永井正規・主任研究者）とが共同して、劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票の解析を行い、その臨床疫学像を明らかにする。今年度は、劇症肝炎に続発する合併症の中でも重篤で致死性の高い脳浮腫について検討を行うこととした。

B. 研究方法

平成15～19年度に登録された劇症肝炎の電子入力済み臨床調査個人票（以下、個人票）のデータから症例の重複を除いた上、平成16年度以降に発生した症例を解析対象とした。個人票の記載を基に、性別や成因、年齢階級、各種検査値と脳浮腫発生の関連性に関して、ロジスティック回帰分析を用いて検討を行った。成因のうち、分類不能とされているものは成因不明に含めた。脳浮腫「あり」になっているものを脳浮腫の発生例とみなし、それ以外の「なし」「不明」は「発生なし」とした。検査値については、個人票に記載されている各種検査値の最高値（PTについては最低値）を用いた。発生から提出までの期間は個人票のいくつかの項目から算出した。解析にはSPSS 15.0Jを使用した。

C. 研究結果

解析対象となった800例のうち、6.5%にあたる52症例に脳浮腫が見られた（表1）。男性に比べ女性において有意に脳浮腫の発生率が高く、オッズ比（OR）は2.00であった。成因別では、自己免疫性において発生率が高い傾向が見られた。成因ごとに性別による発生頻度の違いを検討したところ、成因不明の症例において女性における脳浮腫の発生頻度が有意に高いほか（表2）、いずれの成因においても女性の発生率が高かった。年齢による傾向は見られなかった（表3）。成因の影響をさらに検討するため、HBs抗原の有無

と性別の関係を調べたところ、HBs抗原陰性の場合において有意に女性が高いORを示した（表4）。同様に、表には示していないがHCV抗体や抗核抗体の場合にも、陰性の場合に女性は有意に高い発生率を示した。なお、いずれの抗原、抗体においても、抗体の有無による発生率の差は見られなかった。各種検査値での検討ではアンモニア高値例で有意に発生率が高かった（表5）。続いて、成因、性別、年齢階級に加え検査値の中で有意な項目となったアンモニア値を加えて多変量解析を行った。この際、発生から個人票の提出までの期間に差があった場合、合併症の発生頻度にも違いがあると考えられることから、提出までの期間を調整した検討を行った。その結果、性別のみ（女性であること）が有意に脳浮腫の発生と関連する項目となった（ $P=0.007$, OR 4.9, 95%CI 1.54-16.02）。

D. 考察

脳浮腫の発生は女性に多いという結果となった。成因不明の場合に特に女性の発生率が高いことや、HBs抗原、HCV抗体、抗核抗体全て陰性の場合に有意に女性の発生率が高いことから、女性が脳浮腫に対し脆弱性を持っているというよりは、男性と女性で頻度が異なり、かつ脳浮腫を発生しやすい成因の存在が伺える。可能性としては、担当医によって認識されていない、何らかの薬剤による影響や、ウイルス感染などの存在が考えられる。アメリカでは、アセトアミノフェンが原因となった急性肝不全は圧倒的に女性に多いが、そうした背景の存在も考えられる（1）。なお、年齢ごとの発生率に差がないことから、妊娠の影響は考えにくい。

アンモニア高値例で脳浮腫の発生が多い点に関しては、単に重症化例で脳浮腫が多いとも考えられるが、アンモニアの上昇が組織に直接的な影響を及ぼしていることも考えられる。発生から提出までの期間が長いほど、合併症ありとなる症例が多くなることは想像に難くないが、その影響を調整した場合においても女性

での発生率は有意に高いという結果になった。アンモニア値については、期間による調整により有意でなくなっているため、今回の研究では関連性ははっきりしない。

E. 結語

劇症肝炎に続発する脳浮腫の発生は女性に多く、女性において、現在とらえられていない、何らかの脳浮腫を発生しやすいような成因の存在が示唆された。

F. 文献

- 1) Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.

表1

	n	脳浮腫			P value	OR	95%CI
		あり(n)	%				
	800	52	6.5				
性別							
男	463	21	4.5		1		
女	337	31	9.2	0.01	2	1.2 -3.78	
成因							
ウイルス性	222	11	5		1		
自己免疫性	41	5	12.2	0.085	2.66	0.87 -8.12	
薬剤性	77	4	5.2	0.934	1.05	0.32 -3.4	
成因不明/分類不能	351	24	6.8	0.327	1.43	0.7 -2.95	
ウイルス							
HAV	6	0	0				
HBV	214	16	7				
HCV	15	1	6.3				

表2

	n	脳浮腫			P value	OR	95%CI
		あり(n)	%				
ウイルス性	145	6	4.1		1		
男	77	5	6.5	0.445	1.61	0.47 -5.45	
女	9	1	11.1		1		
自己免疫性	32	4	12.5	0.91	1.14	0.11 -11.72	
薬剤性	37	0	0.0				
男	40	4	10.0	-	-	-	
女	226	10	4.4		1.00		
成因不明	162	17	10.5	0.024	2.53	1.13 -5.69	
男							
女							

表3

年齢階級	n	脳浮腫			P value	OR	95%CI
		あり(n)	%				
<15	43	4	9.3	0.427	1.64	0.48 -5.59	
16-30	75	5	6.7	0.776	1.18	0.38 -3.64	
31-45	159	9	5.7		1	Ref	
46-60	218	16	7.3	0.545	1.3	0.56 -3.01	
61-75	202	15	7.4	0.532	1.31	0.56 -3.08	
76-	51	3	5.9	0.955	1.04	0.27 -3.99	

表4

	n	脳浮腫		P value	OR	95%CI
		あり	%			
HBs 抗原陽性	148	11	7.4		1	
男	78	5	6.4	0.776	0.85	0.29 -2.55
女	295	9	3.1		1	
HBs 抗原陰性	234	25	10.7	0.001	3.8	1.74 -8.31
HBs 抗原陽性	226	16	7.1		1	
HBs 抗原陰性	529	34	6.4	0.741	0.9	0.49 -1.67

表5

	n	脳浮腫			P value	OR	95%CI
		あり(n)	%				
総ビリルビン (mg/dL)	<= 6.00	187	13	7			
6.01 - 12.60	189	11	5.8	0.674	0.84	0.37 -1.92	
12.61 - 21.30	182	16	8.8	0.545	1.26	0.59 -2.7	
21.31+	186	12	6.5	0.857	0.93	0.41 -2.09	
P trend				0.871			
アンモニア (μg/dL)	<= 84.00	173	9	5.2			
84.01 - 123.00	172	8	4.7	0.822	0.89	0.34 -2.37	
123.01 - 178.00	173	7	4	0.626	0.78	0.28 -2.14	
178.01+	153	26	17	0.003	3.27	1.48 -7.19	
P trend				0.001			
PT (%)	34.01+	181	11	6.1			
24.01 - 34.00	194	7	3.6	0.292	0.59	0.23 -1.56	
15.01 - 24.00	174	15	8.6	0.395	1.42	0.63 -3.17	
<= 15.00	190	19	10	0.205	1.65	0.76 -3.55	
P trend				0.062			
AST (IU/L)	<= 546.00	183	15	8.2			
547.00 - 1613.00	190	8	4.2	0.139	0.51	0.21 -1.24	
1614.00 - 4849.00	182	16	8.8	0.852	1.07	0.51 -2.23	
4850.00+	184	13	7.1	0.705	0.86	0.4 -1.86	
P trend				0.888			
ALT (IU/L)	<= 575.50	185	13	7			
575.51 - 1583.00	186	12	6.5	0.836	0.92	0.41 -2.07	
1583.01 - 3942.50	183	15	8.2	0.695	1.17	0.54 -2.52	
3942.51+	186	12	6.5	0.836	0.92	0.41 -2.07	
P trend				0.921			

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

小児期の劇症肝不全

研究協力者 藤澤 知雄 済生会横浜市東部病院こどもセンター 部長

研究要旨: 小児期の劇症肝不全は成人と異なり、原因が多彩であり、特に A-E 型肝炎はむしろ少なく、代謝性疾患や原因不明が多いのが特徴である。したがって、治療に際しては、病態に応じた治療を考慮する必要がある。肝性昏睡物質や各種サイトカインなどを除去する目的で血液浄化療法を行なうが、小児においては、治療開始時期、機器の選択、血液浄化量など未だデータが少ない。我々は小児期の劇症肝不全における救命率向上のため、当院での治療について検討した。

共同研究者

十河 剛 済生会横浜市東部病院こどもセンター医長
小松陽樹 済生会横浜市東部病院こどもセンター医長
乾あやの 済生会横浜市東部病院こどもセンター副部長

A. 研究目的

小児期の劇症肝不全における救命率向上と治療の標準化。

B. 研究方法

当院で治療した15歳未満の劇症肝不全症例(劇症肝不全型ウィルソン病は除く)を後方視的および前方視的に検討した。

C. 研究結果

平成19年4月～平成20年12月の間に5例(男2例、女3例)の劇症肝不全患児を治療した。年齢は1-13歳(中央値5歳)。1例は血球貪食症候群が原因であったが、4例は原因不明で、基礎疾患としては1例で全身型小児特発性関節炎があったが、その他は基礎疾患を有していなかった。初発症状からⅡ度以上の脳症を呈するまでの期間が10日以下の急性型は3例、11日以上の亜急性型は2例あった。内科的治療のみで救命可能であったのは2例、生体部分肝移植により救命できたのは2例、死亡は血球貪食症候群の1例であった。脳症発症から当院来院までの期間は救命例では-1日～0日であったが、死亡例では3日であった。

治療は全例で血液浄化療法を施行し、血漿交換のみは1例、血漿交換+持続ろ過透析は2例、血漿交換+持続ろ過透析+高容量ろ過透析は2例であった。血漿交換は $Q_b = 2 \sim 5 \text{ ml/kg/min}$ 、置換液は新鮮凍結血漿を $50 \sim 150 \text{ ml/kg/回}$ 、交換時間は約3時間を目標とした。持続ろ過透析は $Q_b = 2 \sim 5 \text{ ml/kg/min}$ 、 $Q_d = (Q_b \times 0.5 \sim 2 \times 60) \text{ ml/hr}$ 、 $Q_s = (Q_b \times 0.05 \sim 0.2 \times 60) \text{ ml/hr}$ を目標とし、HemofilterはPAN膜もしくはPMMA膜を使用した。

サイトカイン誘導蛋白(フェリチン、可溶性IL-2レセプター、2,5-AS、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、FDP、D-dimer)を測定し、上昇している症例では高サイトカイン血症が病態に関与している可能性があると判断し、肝生検や発熱等の所見と合わせて、免疫抑制療法

を行なった。メチルプレドニンパルス療法+シクロスポリンA持続静注は4例に行なった。このうち3例ではパルス療法の後療法として、パルミチン酸デキサメタゾン投与した。1例では免疫抑制剤を使用しなかった。

治療により、全ての症例において一旦は覚醒(肝性昏睡Ⅰ度以下)した。死亡した症例ではその後、多臓器不全により最終的には昏睡Ⅴ度となったが、その他の症例では肝移植を行なった症例でも移植施設搬送まで覚醒状態を維持できた。

肝移植の適応については、血液浄化療法により、意識状態は改善し、凝固能も改善するため、評価が困難であったが、移植した症例2例と死亡1例では直接ビリルビン/間接ビリルビン比が治療開始5日後で0.67未満であった。血液浄化療法に影響を受けない肝予備能の評価方法として、4例で $^{99m}\text{Tc-GSA}$ 肝シンチグラフィを行なった。2例では経時的評価を行なうことが出来た。移植となった1例および死亡例では1回目の検査で HH15 (15分後血中消失率) >0.90 と著明な高値を示した。また、経時的に検査できた症例では内科的治療のみで反応した症例では HH15 および LHL15 (15分後肝取り込み率)は1回目よりも2回目の方が改善していた。

D. 考察

5例と症例数がまだ少ないが、自験例なので詳細な解析が可能であった。今回、我々が行った治療により、75%の救命率が得られた。これは2006年に日本小児肝臓研究会ワーキンググループが実施した調査とほぼ同等の救命率ではあるが、肝性脳症からの覚醒率100%であった。脳症の進行した劇症肝不全では移植後に重篤な脳障害を残す症例もあり、脳症のコントロールは救命率を向上させる上で重要である。今回の検討では免疫抑制を行っていない症例においても、血液浄化療法により覚醒しており、小児においても血漿交換と高流量持続ろ過透析もしくは高容量血液ろ過透析を組み合わせた治療方法が効果的であると考えられた。特に体重30kg未満の小児では高流量持続ろ過透析が安全かつ効果的であると考えられた。

移植適応判定については急性肝不全研究会による肝移植適応のガイドラインでは、45歳以上という項目が

あるが、従来の報告より小児では1歳未満が予後不良因子であるため、このガイドラインをそのまま使用することは困難である。したがって、新しい小児に特化した基準を作成するべきである。我々の今回の検討では、総ビリルビン/間接ビリルビン比<0.67と99mTc-GSA 肝シンチグラフィによる評価が予後判定に有用である可能性がある。

E. 結論

小児期の劇症肝不全においては早期に専門施設へ搬送し、適切な病態把握の元、血液浄化療法を開始することが重要である。今後、さらに症例を重ね、適切な治療法、予後予測法を検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 十河剛, 橋本卓史, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児期の劇症肝不全の最新の治療. 小児科 49: 1885-1893, 2008
- 2) 乾あやの, 藤澤知雄. 小児の劇症肝炎に、なぜ術後 de novo 自己免疫性肝炎が多いのか. 肝胆臓 56, 607-611, 2008
- 3) 十河剛, 日衛嶋栄太郎, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. サイトカインと小児疾患 ウイルス関連血球貪食症候群. 小児科診療 12: 2147-2154, 2008
- 4) 十河剛, 橋本卓史, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 消化器疾患 自己免疫性肝炎. 小児疾患診療のための病態整理. 小児内科増刊号 40: 594-599, 2008

2. 学会発表

- 1) 十河剛, 武田義隆, 直井和之, 橋本卓史, 小松陽樹, 乾あやの, 阿久津麗香, 本間康浩, 高橋宏行, 小林光太郎, 藤澤知雄. 小児劇症肝不全3例. 第34回日本急性肝不全研究会. 愛媛.
- 2) 十河剛, 橋本卓史, 小松陽樹, 乾あやの, 藤澤知雄. 小児劇症肝不全における99mTc-GSA 肝シンチグラフィ. 第44回日本小児放射線学会. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

急性肝不全の予後予測：データマイニングによるアルゴリズムの作成

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：厚労省研究班に登録された1998～2003年発症の劇症肝炎634例、LOHF64例を対象にデータマイニングの手法であるニューラルネットワークによるクラスター解析を行うと、従来の病型分類と異なる3群に分類され、各群の予後は大きく異なることが判明した。そこで、これら症例のうち肝移植非実施で65歳以下、かつ昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症出現時まで血液製剤が投与されていない369例(救命169例、死亡200例)を対象に、決定木法とradial basis function (RBF)法による予後予測法を確立した。何れも昏睡出現時及びその5日後のデータベースに基づいた予測法を作成し、その正診率は決定木法が夫々79%と84%、RBF法が71%と79%であった。これらを2003～2004年の発症例のうち作成データベースと同様の条件を満たす77例を対象にvalidationを行ったところ、正診率は決定木法が夫々74%と78%、RBF法が81%と86%であった。これらデータマイニングによる予後予測法はsensitivity, specificity, PPV, NPVが何れも同等に高率であり、多変量解析による従来法に比して精度が高い可能性がある。今後は2005年以降の症例も対象に多数例でvalidationを行い、その有用性を評価する必要があると考えられた。

共同協力者

中山伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 講師
名越澄子 埼玉医科大学 消・肝内科 教授
桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病
坪内博仁 鹿児島大学 消化器・生活習慣病

A. 研究目的

わが国における急性肝不全の予後は、内科的治療では劇症肝炎急性型が54%、亜急性型が24%、LOHFが12%であり、特に亜急性型とLOHFでは救命のために肝移植が必須であるのが現状である。一方、肝移植の適応は日本急性肝不全研究会の作成したガイドライン(1996年)に従って決定されてきたが、1998～2003年の肝移植非実施例を対象にその正診率を評価すると、急性型は67%、亜急性型は78%であり、特に急性型において低率であった。急性型ではsensitivity, specificityとも低率であるが、特にsensitivityが56%と低く「死亡例を生存と誤って予測する」ことが問題になった。一方、亜急性型はsensitivityが高いもののspecificityが39%と低く、「救命例を誤って死亡と予測する」ことが問題となった。また、急性型、亜急性型ともに5日後に予後を再予測しても、正診率は殆ど向上していないことも大きな問題として指摘された。多変量解析に基づいた従来法ではsensitivity, specificityが何れも高率のガイドラインを作成するのは困難であることから、データマイニングの手法を利用して新たな予後予測法の確立を試みた。

①クラスター解析による劇症肝炎、LOHFの再評価

B. 方法

厚労省研究班の全国集計に登録された1998～2003年発症の劇症肝炎634例(急性型316例、亜急性型318例)およびLOHF68例を対象とした。昏睡Ⅱ度の脳症出現時のデータに限定せず、経過中の全調査項目を対象として、ニューラルネットワーク法によるクラスター

解析を実施した。

C. 成績

劇症肝炎、LOHFは3群に大別された。I群(50%)は急性型37%、亜急性型50%、LOHF13%の比率で、高齢者が多く感染症などの合併症を高率に併発し、その97%が死亡した。II群(26%)の病型は夫々79%、19%、2%で、若年者が多く、合併症の発症は低率で、87%は内科治療で救命された。III群(24%)は夫々25%、65%、9%の比率で、成因不明例が49%を占めており、合併症の発症が低率で、その72%では肝移植が実施されていた。

D. 考案と結語

劇症肝炎及びLOHFはクラスター分類を実施すると従来の病型分類とは異なる3群に分類された。この分類は予後を反映しているが、各群の特徴を検討すると合併症など従来の予後予測には加えられていない要因が重要であることが判明した。この新たな分類は、肝移植適応ガイドラインを改変に利用できる可能性がある。決定木法、radial basis function (RBF)法など、データマイニングの手法を利用した予後予測法を確立する意義があると考えられた。

②決定木法による予後予測アルゴリズム

B. 方法

厚労省研究班の全国集計に登録された1998～2003年発症の劇症肝炎及びLOHF698例のうち、65歳以下、昏睡Ⅱ度の肝性脳症出現時に血液製剤を不使用、肝移植非施行の3条件を満たす370例(生存170、死亡200)を分析対象とした。これら症例に関して、経過中の全成績、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症出現時及びその5日後の成績に基づいたデータベースを作成し、夫々に基づいて決定木法による予後予測アルゴリズムを作成した。また、2003～2004年の発症例のうちモデル作

成に用いた症例と同等の条件を満たす77例を対象にして、validationを実施した。

C. 成績

1) 昏睡出現時のモデル (図1)

予後予測要因として総ビリルビン濃度 (17.9mg/dL)、血小板数 (10.19万)、腹水の有無、成因、年齢 (39歳) の4項目からなるアルゴリズムが作成された。モデル作成に利用した症例での正診率は79% (sensitivity 78%, specificity 81%, PPV 82%, NPV 75%) であり、validationを行うと各数値は夫々74% (82%, 67%, 67%, 83%) となった。

2) 昏睡出現5日後のモデル (図2)

5日後におけるプロトロンビン時間 (PT: 39.5%), 脳浮腫、肝萎縮、腎不全、心不全の有無、昏睡出現時の総ビリルビン濃度 (17.45mg/dL)、副腎皮質ステロイド投与の有無の7項目からなるアルゴリズムが作成された。モデル作成に利用した症例での正診率は84% (sensitivity 85%, specificity 82%, PPV 85%, NPV 82%) であり、validationを行うと各数値は夫々78% (71%, 84%, 77%, 78%) となった。

3) 全経過を通じてのモデル (図3)

合併症数が予後を規定する最も重要な要因であった。この数が1つまでの場合は昏睡発現5日後のPTが36.5%以上か未満で、2つ以上の場合は同値が65%以上か未満かで予後が規定された。また、合併症数が1つまでの場合は5日後の総ビリルビン濃度と脳浮腫の有無も予後に関与していた。

D. 考案と結語

データマイニング手法により全経過での予後を規定する要因を検討すると、従来の予後予測で重要とされた病型は抽出されず、合併症数と昏睡出現5日後のPTが最も重要であることが明らかになった。また、昏睡出現時及びその5日後といった定点で予後を予測するアルゴリズムを作成したところ、2003年以降の症例によるvalidationでも良好な正診率が得られた。決定木法によるアルゴリズムはsensitivity, specificity, PPV, NPVが何れも同程度に高率であり、多変量解析による従来法に比して予後予測法として精度が高いと考えられる。今後はvalidationの対象となる症例数を増加させて、その有用性を評価することが課題である。

③ RBF法による予後予測アルゴリズム

B. 方法

決定法によるアルゴリズム作成に用いたのと同じのデータベースを利用して、昏睡出現時とその5日後における予後予測法をRBF法によって作成した。また、同様に2003~2004年の発症例を対象にvalidationを実施した。なお、RBF法では各サンプルについて0を死、1を生とする0~1までの予後予測値を算定し、0.5以上を死亡予測とした。

C. 成績

1) 昏睡出現時のモデル

モデル作成に用いたサンプルは死亡率が78.9% (38例), 61.1% (54例), 57.6% (33例), 54.6% (11例), 51.9% (27例), 41.4% (29例), 35.0% (20例), 20.6% (34例) 8群に分類された。このモデルの作成に利用した症例での正診率は71% (sensitivity 75%, specificity 67%, PPV 73%, NPV 70%) であり、validationを行うと各数値は夫々81% (85%, 77%, 74%, 87%) となった。

2) 昏睡出現5日後のモデル

サンプルは死亡率が81.8% (44例), 58.8% (34例), 57.4% (47例), 54.5% (11例), 50.0% (26例), 40.0% (30例), 35.0% (20例), 20.6% (34例) 8群に分類された。その正診率は79% (sensitivity 84%, specificity 73%, PPV 79%, NPV 80%) であり、validationを行うと各数値は夫々86% (91%, 81%, 80%, 92%) となった。

D. 考案と結語

RBF法によって昏睡出現時とその5日後に利用する予後予測法を確立した。同予測法は正診率が高く、sensitivity, specificity, PPV, NPVともにバランスがとれて高率であった。Validationではこれら数値は更に高率になっており、今後はより多数例で有用性を検証する価値があると考えられた。

E. 参考文献

- 1) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology Res* 2008; 38: 970-979.
- 2) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.

図1. 昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現した時点における予後予測アルゴリズム (決定木法)

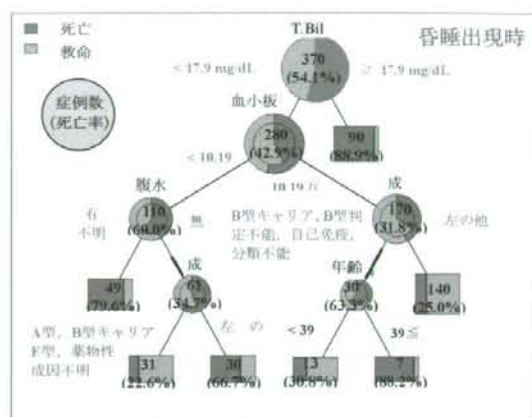


図3. 全経過での予後予測アルゴリズム (決定木法)

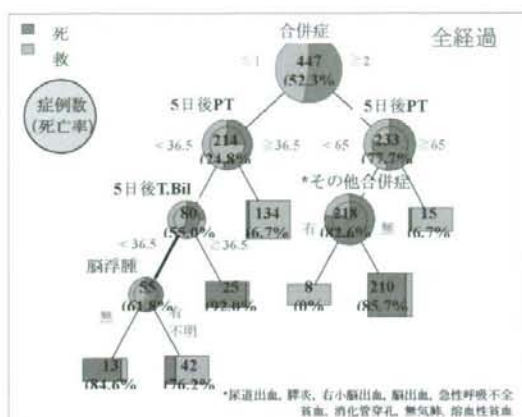
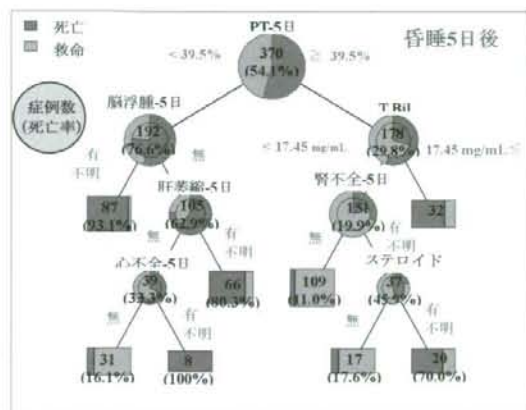


図2. 昏睡出現5日後における予後予測アルゴリズム (決定木法)



厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

急性肝障害劇症化予知・予防に関する研究

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

研究要旨: 岩手医大消化器・肝臓内科を中心として、近隣40施設と共同で急性肝障害患者の登録、搬送システムを構築し、劇症化予知に関するプロスペクティブスタディーを行うと同時に、予防治療法としてN-アセチルシステイン (NAC) の効果に関するパイロットスタディーを行った。全体として184例の登録があり、劇症肝炎成因例 (130例) では良好な予測効果が得られたが、その他の成因では過剰な予測の傾向が見られた。NACは7例に投与され、1例のみ (14%) に昏睡発現が認められた。下痢や嘔吐などの副作用が認められたが重篤なものではなかった。今後、この患者管理システムにより劇症化予防治療法の客観的評価が可能と考えられた。

共同研究者

滝川康裕 岩手医科大学第一内科 准教授
遠藤龍人 岩手医科大学第一内科 講師

登録された。うち劇症肝炎成因は130例、その他の成因は54例であった。全体および成因群別の予測効率を表1, 2に示す。

A. 研究目的

劇症肝炎の救命率向上の目的で、我々はこれまで、専門施設 (岩手医大消化器・肝臓内科) を中心とする急性肝炎の劇症化予知・患者搬送に関する地域医療ネットワークを構築し、劇症化予知式のプロスペクティブな評価を初めとして、地域における急性重症肝炎の発生状況、成因、予後調査などを進めてきた。さらに、昨年より劇症化予防に関する介入試験の目的で、N-アセチルシステインのパイロットスタディーを開始したので併せて報告する。

B. 研究方法

岩手医科大学第一内科 (岩手医大) を急性肝不全治療の専門施設として、岩手、青森、秋田、宮城4県の40施設と共同で患者登録、搬送システムを構築し、プロスペクティブスタディーを行った。

各協力施設において、PT80% 以下を初めて確認した時点の急性肝障害患者の臨床データを、所定のFAX 用紙を用いて岩手医大に登録し、逐次重症度および搬送基準、特殊治療開始基準の可否を判定し、搬送および治療法のアドバイスをを行った。また、非搬送例に関しては、後日、転帰調査用紙を用いて転帰調査を行った。

搬送症例のうち、N-アセチルシステイン (NAC) による劇症化予防の臨床研究に協力の得られた患者を対象として、NAC を初回に140mg/kg、以後4時間毎70mg/kg17回、計18回経口投与した。エンドポイントを昏睡発現として、プロスペクティブに効果を検討した。

尚、本研究の倫理性に関しては、岩手医科大学医学倫理委員会の審査および承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 劇症化予知式の評価

PT 80% 以下を示した急性肝障害は累積で184例が

表1

予測劇症化確率と予後との関連 (全症例)

予測劇症化確率	n	重症化 (PT<40%) (%)	昏睡発現 (%)	死亡率 (%)
< 20%	113 (84)	14 (12)	0 (0)	3* (2.6)
20 - 50%	53 (10)	34 (64)	4 (7.5)	11 (21)
> 50%	18 (26)	15 (88)	7 (41)	9 (53)

*: 他疾患 (悪性腫瘍、甲状腺クリーゼ等含む)

表2

予測劇症化確率と予後との関連 (成因別)

予測劇症化確率	n	重症化 (PT<40%) (%)	昏睡発現 (%)	死亡率 (%)
劇症肝炎成因 (130)				
< 20%	90	7 (7.8)	0 (0)	2 (2.2)
20 - 50%	28	12 (43)	2/27 (7.4)	2/27 (7.4)
> 50%	12	9 (75)	6/11 (55)	5/10 (50)
他の成因 (54)				
< 20%	22	6 (24)	0 (0)	1 (5.6)
20 - 50%	26	23 (89)	2 (7.7)	9 (34)
> 50%	6	6 (100)	1 (17)	4 (67)

全体として、予測劇症化率20% 以下の症例からの昏睡発現例はなかった。劇症化予測確率20-50%、50% 以上からそれぞれ7.7%、41%の昏睡発現が認められた。

劇症肝炎成因例で見ると、20-50%、50% 以上からそれぞれ7.4%、55%の昏睡発現が認められた。

2. NACのパイロットスタディー

2007年12月から投与を開始し、この約1年間に13例の対象例があった。7例に投与し、6例が内服を完遂

した。1例は嘔気・嘔吐のため中断した。投与、非投与両群間に統計的に有意差はなかったが、投与群の方が、比較的高齢で、男性が多く、劇症化確率がやや高かった。昏睡発現は投与群の1例(14%)、非投与群の2例(33%)に認められたが、発現率に有意差はなかった(表3)。

表3 N-アセチルシステインの劇症化予防効果に関する前向き研究
- 使用例の臨床経過、安全性 -

	NAC		P
	+	-	
	(7)	(6)	
年齢	63.4 ± 10.7	55.3 ± 10.2	n.s.
M/F	5/2	2/4	n.s.
T.Bil. (mg/dl)	17.6 ± 4.8	15.2 ± 4.8	n.s.
PT (%)	49.0 ± 10.0	54.6 ± 26.1	n.s.
予測劇症化確率 (%)	42.7 ± 23.3	35.6 ± 32.0	n.s.
昏睡発現 n (%)	1 (14.3)	2 (33.3)	n.s.

NACによると考えられる有害事象は、2例に認められた。1例は56歳、男性、HBVキャリアに発症した薬物性肝炎症例に認められた頻回の下痢で、止痢剤の投与を必要とした。他の1例は、69歳、男性、自己免疫性肝炎による重症肝炎例で、悪心・嘔吐のため内服不能、脱落例となった。何れの症例も昏睡発現は認めていない。

D. 考察

劇症化予知式の子知効率は、昨年までの傾向と同様、劇症肝炎成因例すなわち肝炎症例で予測効率が優れているものの、その他の成因群(非肝炎例)で過剰な予測の結果となった。その理由は、循環障害例やアルコール例では一過性にPTが高度に低下すること、また、敗血症症例ではDICによるPT低下や胆汁うっ滞を来す例が多く、肝障害が過大評価される傾向があることが考えられた。また、予測劇症化確率20%以下の症例からの昏睡発現はなく、搬送基準として適切であると考えられた。

劇症肝炎成因群においては予測劇症化確率が50%以上の症例の劇症化割合が55%と合致する一方で、予測劇症化確率20-50%の症例からは2例(7.5%)のみの劇症化であった。特にこの1年間ではこれに相当する重症度の症例は16例あったが、1例も昏睡発現を認めなかった。この理由は明らかではないが、予知・搬送システムの確立により、早期予知、早期搬送による嚴重な管理や抗凝固療法、ステロイドパルス等の予防治療の効果の可能性も考えられる。今後、介入試験の無作為化など、予防治療法の客観的評価が重要と考えられた。

NACは、成因不明の劇症肝炎不全に対する米国肝臓学会の無作為化比較試験において、昏睡度I-II度の比較的軽症例で、有意に生命予後を改善するという結果から、劇症化予防治療として有効性が想定されたため、評価を試みた。投与は無作為化が困難なことより、

成因不明例、薬物性肝障害例を中心にパイロットスタディーとして行ったため、有効性の評価は困難であるが、肝障害の悪化や予後に重大な影響を与える副作用は認められず、安全な投与が可能と考えられた。また、今後症例を重ね投与例の昏睡発現率を概算し、将来の無作為化臨床試験の研究デザインの資料とすることが可能と考えられた。

E. 結論

1. 劇症化予知式を用いた多施設共同の急性肝炎患者管理システムは、肝不全専門施設を中心とした地域のネットワークとして有効に機能しうると考えられた。
2. 急性肝炎の劇症化予防治療法の候補として、N-アセチルシステインは安全に使用できると考えられるが、有効性の評価には今後の検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takikawa Y, Suzuki K, Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan. *Hepatol Res* 2008;38(Suppl. 1):S14-S18.
- 2) Kato A, Watanabe Y, Sawara K, Suzuki K. Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by neuropsychological tests (NP-tests). *Hepatol Res* 2008;38(Suppl. 1):S122-S127.
- 3) Watanabe Y, Kato A, Sawara K, Butterworth RF, Sasaki T, Terasaki K, Sera K, Suzuki K. Selective alterations of brain dopamine D(2) receptor binding in cirrhotic patients: results of a (11)C-N-methylspiperone PET study. *Metab Brain Dis* 2008;23:265-74.
- 4) Miura N, Kabashima H, Shimizu M, Sato R, Tsukamoto T, Harada T, Takahashi S, Endo R, Nakayama N, Takikawa Y, Mochida S, Suzuki K, Hasegawa J, Shiota G. Clinical impact of serum transforming growth factor-alpha mRNA as a predictive biomarker for the prognosis of fulminant hepatitis. *Hepatol Int* 2008;2:213-221.
- 5) 滝川康裕, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 宮本康弘, 稲葉宏次, 鈴木一幸. 急性肝不全におけるDIC. *日本止血血栓学会誌*. 2008;19:226-234.
- 6) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 劇症肝炎の治療:(2) 劇症肝炎に対する血液浄化療法の有効性と今後の課題. *臨床消化器内科*. 2008;23:1781-7.
- 7) 滝川康裕, 遠藤龍人, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 佐藤彰宏, 鈴木一幸. 急性肝障害におけるDIC合併の診断と治療法の検討. *東北止血血栓学会誌*. 2008;22:20-24.
- 8) 滝川康裕, 鈴木一幸. 肝臓の病気を知る 急性

- 肝不全・劇症肝炎. からだの科学 2008;258:55-59.
- 9) 鈴木一幸. 救急・応急処置の実際 救急疾患の病態の診断と救急処置 高アンモニア血症 Medical Practice 2008;25(Suppl):805-809.
2. 学会発表
- 1) Takikawa Y, Suzuki K. Five cases with ACLF. APASL working party on acute on chronic liver failure. Live-data share and consensus developing meeting. New Delhi, India. Jan. 22-23, 2008.
- 2) Takikawa Y, Suzuki K. Differentiation of ACLF from ALF, SAHF and CLF. APASL working party on acute on chronic liver failure. Live-data share and consensus developing meeting. New Delhi, India. Jan. 22-23, 2008.
- 3) Kakisaka K, Takikawa Y, Inoue E, Onodera M, Lin SD, Suzuki K. A comprehensive analysis of cell survival and the proliferation signals in hepatocyte: effects of growth factors, Fas ligand, bile acids and fulminant hepatic failure plasma. APASL Seoul, Korea. March 23-26, 2008.
- 4) Kakisaka K, Takikawa Y, Inoue E, Onodera M, Lin SD, Suzuki K. Fulminant hepatic failure plasma suppresses cell proliferation and activates JNK phosphorylation in mouse liver stem/progenitor cells. AASLD San Francisco, USA, Nov. 1-4, 2008.
- 5) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝不全における DIC. 日本止血血栓学会 SSC シンポジウム, 東京, 2月16日, 2008。
- 6) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 八角有紀, 渡辺雄輝, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 急性肝障害における肝細胞アポトーシスおよびネクロシスの臨床的評価の試み. 第44回日本肝臓学会総会 ワークショップ8 肝障害と修復に関する研究の展開. 松山, 6月5-6日, 2008.
- 7) 滝川康裕, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 肝炎劇症化予知式を基にした急性障害管理ガイドラインの試み. 第34回急性肝不全研究会, シンポジウム 急性肝不全治療ガイドラインの作成に向けて 松山, 6月4日, 2008.
- 8) 遠藤龍人, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 渡辺雄輝, 宮坂昭生, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害登録システムからみた劇症肝炎診断名の意義. 34回急性肝不全研究会, 松山, 6月4日, 2008.
- 9) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 渡辺雄輝, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 急性重症肝障害における DIC 合併とその臨床的意義. 第10回肝臓学会大会 東京, 10月1-4日, 2008.
- 10) 佐原圭, 加藤章信, 鈴木一幸, Desjardins P, Butterworth RF. 急性肝不全ラットにおける脳内酸化ストレスマーカー遺伝子発現と低体温療法による治療的効果. 第10回肝臓学会大会 東京, 10月1-4日, 2008.
- 11) 宮本康弘, 滝川康裕, 熊谷一郎, 宮坂昭生, 片岡晃二郎, 小野寺美緒, 黒田英克, 鈴木一幸, 小宅達郎, 石田陽治. 成因不明の急性肝炎後に再生不良性貧血を発症し, 骨髄移植を施行した1例. 第37回日本肝臓学会東部会, 12月2-3日, 2008.
- 12) 片岡晃二郎, 熊谷一郎, 渡辺雄輝, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 阿部弘一, 滝川康裕, 鈴木一幸, 坪内博仁. 急性肝炎の劇症化予知と専門施設への搬送システムに関する多施設共同研究 (第2報). 第105回日本内科学会講演会, 東京, 4月11-13日, 2008.
- 13) 三浦典正, 遠藤龍人, 中山伸朗, 滝川康裕, 持田智, 鈴木一幸, 長谷川純一, 汐田剛史. 劇症肝炎における血液中 TGF α mRNA の臨床的意義. 第105回日本内科学会講演会, 東京, 4月11-13日, 2008.
- 14) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩 急性肝炎の劇症化予知と専門施設への搬送システムに関する多施設共同研究. 第44回腹部救急医学会総会 横浜, 3月14-15日, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 該当無し
2. 実用新案登録 該当無し
3. その他

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

肝前駆細胞の生存・増殖シグナルに関する研究

研究協力者 鈴木 一幸 岩手医科大学 消化器・肝臓内科 教授

研究要旨: 劇症肝炎の救命率向上の目的で、肝前駆細胞 (HSCE; 東京大学 宮島篤先生より供与) の増殖に対する劇症肝炎血漿 (FH-P) の影響を検討した。FH-P は正常血漿に比し、HSCE の増殖を有意に促進した。細胞内シグナル伝達を見ると、FH-P は HGF 単独刺激に類似した活性化を示し、AKT, ERK, I- κ B α のリン酸化を促進したが、HGF 刺激と異なり JNK のリン酸化を高度に長時間促進した。JNK 阻害剤は、FH-P 刺激による細胞増殖能をほぼ完全に解消した。以上より、劇症肝炎血漿は、JNK 活性化を介して HSCE の増殖を促進する可能性が示唆された。

A. 研究目的

人工肝補助療法の進歩に伴い、劇症肝炎患者の完全覚醒率は急性型、亜急性型にかかわらず、著しく向上した。一方、救命率は、急性型では向上の傾向を示すが、亜急性型では依然として低迷している。亜急性型で、覚醒が必ずしも救命に結びつかない原因として肝再生不全が想定される。

成熟肝細胞の大半が壊死に陥る劇症肝炎では、肝前駆細胞が再生の主体を担うことが示されていることから、亜急性型劇症肝炎の救命には肝前駆細胞再生の至適条件の検討が重要と考えられる。この観点から我々は、マウス肝前駆細胞の増殖に対する劇症肝炎患者血漿の影響を検討した。

B. 研究方法

マウス肝前駆細胞株と考えられる細胞株 HSCE は、東京大学分子細胞生物学研究所機能形成研究室宮島篤先生、田中稔先生のご好意により供与を受けた。

HSCE の遺伝子発現を RT-PCR により確認した上で、30% 劇症肝炎血漿存在下で培養し、増殖能を MTT assay で評価した。さらに細胞内シグナル伝達をサスペンションアレイ (BioRad 社 BioPlex, マウス抗リン酸化蛋白抗体パネル) を用いて、代表的な細胞生存・増殖のシグナル伝達物質である AKT, ERK, p38, JNK, I- κ B α , STAT3 のリン酸化を検討した。この実験は、対照として HSCE の分離マウスである C57BL/6 からの初代培養肝細胞を用いた。また、JNK 阻害剤 SP600125 20 μ M 存在下に細胞増殖能を検討した。

C. 研究結果

1. HSCE の遺伝子発現

図 1 に HSCE の発現遺伝子を示す。HSCE は CK18 および CK19, AFP およびアルブミン遺伝子を発現する一方で、MMP, G-6-P, TAT などの発現は見られなかった。したがって、HSCE は胆管細胞および肝細胞両者の細胞骨格を発現し、比較的未分化な肝細胞の性質を有すると考えられた。また、マトリゲル内でオンコスタチン-M を加えると CK-19, AFP の発現が消失し、G-6-P, TAT の発現が認められた。以上より肝

前駆細胞としての性質を有すると考えられた。



図 1. HSCE の発現遺伝子

2. 細胞増殖能

HSCE を 30% 劇症肝炎血漿存在下で培養した時の細胞数の変化を図 2 に示す。健康人血漿に比し、劇症肝炎血漿存在下では、細胞数は 24 時間後では差を認めなかったが、48 時間後、72 時間後で有意に高値を示した。

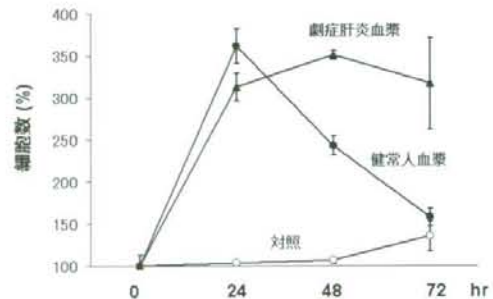


図 2. 肝前駆細胞の増殖に対する劇症肝炎血漿の効果

3. シグナル伝達物質のリン酸化

HSCE を 30% 劇症肝炎血漿で刺激した時の細胞増殖シグナルの変化を、50ng/ml EGF 刺激, 10ng/ml

HGF 刺激、30% 正常血漿刺激と比較した(図 3 A-D)。AKT, ERK, I- κ B α では劇症肝炎血漿はほぼ HGF 刺激と同様の変動を示したが、JNK は劇症肝炎血漿により特異的に強く長時間のリン酸化を示した。初代培養肝細胞での血漿刺激による JNK リン酸化は、逆に正常血漿の方が高かった。

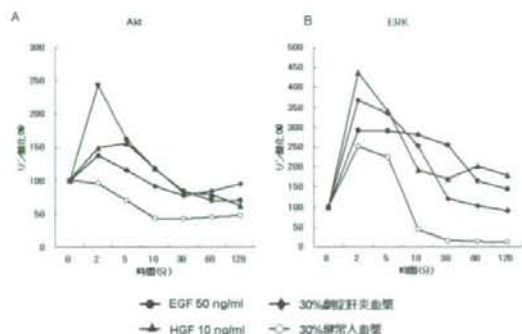


図 3-1. HSC 刺激後のシグナル伝達蛋白リン酸化

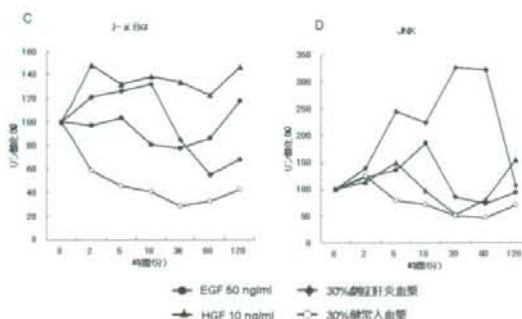


図 3-2. HSC 刺激後のシグナル伝達蛋白リン酸化

4. JNK 阻害による細胞増殖能の変化

劇症肝炎血漿による HSC 増殖への影響を JNK 阻害剤 SP600125 の有無で比較した(図 4)。JNK 阻害剤は正常血漿刺激には全く影響を与えなかったが、劇症肝炎による増殖促進作用をほぼ完全に解消した。

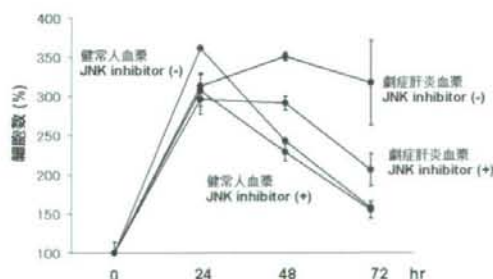


図 4. HSC の増殖に対する劇症肝炎血漿の効果は JNK 依存症

D. 考察

肝は再生能に富んだ臓器であり、マウスの2/3肝切除では成熟肝細胞の1-2回の分裂で容易に臓器修復が達成されることが判明している。しかし、劇症肝炎のような広汎肝細胞死では残存成熟肝細胞が少ないため、いわゆる「前駆細胞」の増殖・分化による組織再生が必要であると考えられている(Liver 2001; 21: 237)。さらに、前駆細胞の増殖促進環境は成熟肝細胞とは異なっており、両者が同時に増殖することは少ないことが知られている(Hepatology 2004; 39: 1477)。事実、劇症肝炎患者血清中には肝細胞増殖因子(HGF)が高濃度に存在するにもかかわらず、肝再生は著明に障害されており、劇症肝炎患者血漿は再生肝細胞の増殖環境として不適切な可能性がある。従って、劇症肝炎の内科的救命のためには、前駆細胞の細胞生存・増殖条件の検討が必要と考えられる。

今回の検討では肝前駆細胞株の性質を有すると推定される HSC 細胞が、劇症肝炎血漿存在下でむしろ増殖するという結果が得られ、その増殖刺激は JNK 活性化を介する可能性が考えられた。また、初代培養肝細胞では、劇症肝炎血漿よりむしろ正常血漿の方が強く JNK をリン酸化した。これらの事実は、劇症肝炎血漿が成熟肝細胞よりも前駆細胞の増殖に有利な環境にあることを示唆する可能性があり、臨床的な事実と一致する。

今回の結果は、前駆細胞の増殖シグナルとして JNK の重要性を示すものであるが、この現象が臨床的に肝再生に有利な現象か否かは明らかではなく、しかも JNK 活性化に至る経路は不明のままである。劇症肝炎血漿中には、多種のサイトカインや胆汁酸など肝細胞増殖に影響する多くの因子が増加していることから、これらのうち、JNK 活性化に影響する因子の検討とその臨床的意義が今後の課題と考えられる。

E. 結論

劇症肝炎患者血漿は JNK リン酸化を介して肝前駆細胞の増殖を促進する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takikawa Y, Suzuki K. Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan. Hepatol Res 2008;38(Suppl. 1):S14-S18.
- 2) Kato A, Watanabe Y, Sawara K, Suzuki K. Diagnosis of sub-clinical hepatic encephalopathy by neuropsychological tests (NP-tests). Hepatol Res 2008;38(Suppl. 1):S122-S127.
- 3) Watanabe Y, Kato A, Sawara K, Butterworth RF, Sasaki T, Terasaki K, Sera K, Suzuki K. Selective alterations of brain dopamine D(2) receptor binding in cirrhotic patients: results of a (11)C-N-methylspiperone PET study. Metab

Brain Dis 2008;23:265-74.

- 4) Miura N, Kabashima H, Shimizu M, Sato R, Tsukamoto T, Harada T, Takahashi S, Endo R, Nakayama N, Takikawa Y, Mochida S, Suzuki K, Hasegawa J, Shiota G. Clinical impact of serum transforming growth factor- α mRNA as a predictive biomarker for the prognosis of fulminant hepatitis. *Hepatol Int* 2008;2:213-221.
 - 5) 滝川康裕, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 宮本康弘, 稲葉宏次, 鈴木一幸. 急性肝不全における DIC. *日本止血血栓学会誌*. 2008;19:226-234.
 - 6) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 劇症肝炎の治療: (2) 劇症肝炎に対する血液浄化療法の有効性と今後の課題. *臨床消化器内科*. 2008;23:1781-7.
 - 7) 滝川康裕, 遠藤龍人, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 佐藤彰宏, 鈴木一幸. 急性肝障害における DIC 合併の診断と治療法の検討. *東北止血血栓学会誌*. 2008;22:20-24.
 - 8) 滝川康裕, 鈴木一幸. 肝臓の病気を知る 急性肝不全・劇症肝炎. *からだの科学* 2008;258:55-59.
 - 9) 鈴木一幸. 救急・応急処置の実際 救急疾患の病態の診断と救急処置 高アンモニア血症 *Medical Practice* 2008;25(Supple):805-809.
2. 学会発表
- 1) Takikawa Y, Suzuki K. Five cases with ACLF. APASL working party on acute on chronic liver failure. Live-data share and consensus developing meeting. New Delhi, India, Jan. 22-23, 2008.
 - 2) Takikawa Y, Suzuki K. Differentiation of ACLF from ALF, SAHF and CLF. APASL working party on acute on chronic liver failure. Live-data share and consensus developing meeting. New Delhi, India, Jan. 22-23, 2008.
 - 3) Kakisaka K, Takikawa Y, Inoue E, Onodera M, Lin SD, Suzuki K. A comprehensive analysis of cell survival and the proliferation signals in hepatocyte: effects of growth factors, Fas ligand, bile acids and fulminant hepatic failure plasma. APASL Seoul, Korea, March 23-26, 2008.
 - 4) Kakisaka K, Takikawa Y, Inoue E, Onodera M, Lin SD, Suzuki K. Fulminant hepatic failure plasma suppresses cell proliferation and activates JNK phosphorylation in mouse liver stem/progenitor cells. AASLD San Francisco, USA, Nov. 1-4, 2008.
 - 5) 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝不全における DIC. *日本止血血栓学会 SSC シンポジウム*, 東京, 2月16日, 2008.
 - 6) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 八角有紀, 渡辺雄輝, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 急性肝障害における肝細胞アポトーシスおよびネクローシスの臨床的評価の試み. 第44回日本肝臓学会総会 ワークショップ8 肝障害と修復に関する研究の展開. 松山, 6月5-6日, 2008.
 - 7) 滝川康裕, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 肝炎劇症化予知式を基にした急性障害管理ガイドラインの試み. 第34回急性肝不全研究会, シンポジウム 急性肝不全治療ガイドラインの作成に向けて. 松山, 6月4日, 2008.
 - 8) 遠藤龍人, 小野寺美緒, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 渡辺雄輝, 宮坂昭生, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝障害登録システムからみた劇症肝炎診断名の意義. 34回急性肝不全研究会, 松山, 6月4日, 2008.
 - 9) 小野寺美緒, 滝川康裕, 柿坂啓介, 片岡晃二郎, 渡辺雄輝, 遠藤龍人, 鈴木一幸. 急性重症肝障害における DIC 合併とその臨床的意義. 第10回肝臓学会大会 東京, 10月14日, 2008.
 - 10) 佐原圭, 加藤章信, 鈴木一幸, Desjardins P, Butterworth RF. 急性肝不全ラットにおける脳内酸化ストレスマーカー遺伝子発現と低体温療法による治療の効果. 第10回肝臓学会大会 東京, 10月14日, 2008.
 - 11) 宮本康弘, 滝川康裕, 熊谷一郎, 宮坂昭生, 片岡晃二郎, 小野寺美緒, 黒田英克, 鈴木一幸, 小宅達郎, 石田陽治. 成因不明の急性肝炎後に再生不良性貧血を発生し, 骨髄移植を施行した1例. 第37回日本肝臓学会東部会. 12月2-3日, 2008.
 - 12) 片岡晃二郎, 熊谷一郎, 渡辺雄輝, 宮坂昭生, 遠藤龍人, 阿部弘一, 滝川康裕, 鈴木一幸, 坪内博仁. 急性肝炎の劇症化予知と専門施設への搬送システムに関する多施設共同研究 (第2報). 第105回日本内科学会講演会, 東京, 4月11-13日, 2008.
 - 13) 三浦典正, 遠藤龍人, 中山伸朗, 滝川康裕, 持田智, 鈴木一幸, 長谷川純一, 汐田剛史. 劇症肝炎における血液中 TGF α mRNA の臨床的意義. 第105回日本内科学会講演会, 東京, 4月11-13日, 2008.
 - 14) 遠藤龍人, 滝川康裕, 鈴木一幸. 急性肝不全における内科的治療と肝移植の進歩 急性肝炎の劇症化予知と専門施設への搬送システムに関する多施設共同研究. 第44回腹部救急医学会総会 横浜, 3月14-15日, 2008.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)
1. 特許取得 該当無し
 2. 実用新案登録 該当無し