

性が示された。これは生活習慣病においては通常認められる現象であり、多様な生活習慣を背景とする疾患の特性である。では、上記の遺伝素因のうち、どの要因が最も NASH/NAFLD の発症に寄与しているのだろうか。このような検討には、症例と健常者を対象とする genome-wide association study (GWAS) が有用である。こうして NASH 発症に関与する感受性遺伝子として報告されたのが、patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) の遺伝子多型である^{20,21)}。PNPLA3 は脂肪滴膜に局在し、トランスアミラーゼやリパーゼ活性を促進させ脂質代謝に関与することから、この部位の遺伝子多型は脂質代謝異常に関与する可能性があると思なされた。そこで、直ちにこの遺伝子に対応する蛋白質を欠損・高発現するマウスが作製され、肝臓における病変の有無について検索がなされたが、NASH/NAFLD との明確な関連を示す所見は得られなかった。

このため、Pima indian における検討で糖尿病の危険因子として検出された遺伝子と同様に、PNPLA3 の遺伝子多型と密接に連鎖する未知の遺伝子多型が真の危険因子である可能性も考慮する必要がある。

おわりに

日本の歴史が始まって以来初めて、日本人は肥満による淘汰を受けようとしている。飢餓を乗り越える上で有用であったために、淘汰により保有頻度が増加した儉約遺伝子を代表とする遺伝的素因は、今や生活習慣病の危険因子として再認識されようとしている。高度肥満蔓延社会では、このような素因を有することを本人が明確に認識し、発症予防に取り組むことができるように、すべての方が自らの遺伝的背景を理解することができるようなインフラの整備が、強く望まれる所以である。

本論文内容に関連する著者の利益相反

: なし

文 献

- 1) Fujisawa T, Ikegami H, Yamato E, et al: Association of Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic-receptor with NIDDM and body weight gain. *Diabetologia* 39; 349-352: 1996
- 2) http://www.ningen-dock.jp/concerned/press/pdf/dock-genkyou_h23.pdf
- 3) Piétri-Rouxel F, St John Manning B, Gros J, et al: The biochemical effect of the naturally occurring Trp64->Arg mutation on human beta3-adrenoceptor activity. *Eur J Biochem* 247; 1174-1179: 1997
- 4) Nozaki Y, Saibara T, Nemoto Y, et al: Polymorphisms of interleukin-1 beta and beta 3-adrenergic receptor in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (suppl proceedings); 106S-110S: 2004
- 5) Shelness GS, Ingram MF, Huang XF, et al: Apolipoprotein B in the rough endoplasmic reticulum: translation, translocation and the initiation of lipoprotein assembly. *J Nutr* 129 (2S suppl); 456S-462S: 1999
- 6) Lettéron P, Sutton A, Mansouri A, et al: Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein: another mechanism for drug-induced steatosis in mice. *Hepatology* 38; 133-140: 2003
- 7) Karpe F, Lundahl B, Ehrenborg E, et al: A common functional polymorphism in the promoter region of the microsomal triglyceride transfer protein gene influences plasma LDL levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18; 756-761: 1998
- 8) Namikawa C, Shu-Ping Z, Vyselaar JR, et al: Polymorphisms of microsomal triglyceride transfer protein gene and manganese superoxide dismutase gene in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 40; 781-786: 2004
- 9) Chen S, Li Y, Li S, et al: A Val227Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) gene associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased waist circumference and waist-to-hip ratio. *J Gastroenterol Hepatol* 23; 1415-1418: 2008
- 10) Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, et al: Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 44; 976-982: 2009
- 11) Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, et al: Genetic variants regulating insulin receptor signaling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 59; 267-273: 2010

- 12) Musso G, Cassader M, De Michieli F, et al: Effect of lectin-like oxidized LDL receptor-1 polymorphism on liver disease, glucose homeostasis, and postprandial lipoprotein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr* 94; 1033-1042: 2011
- 13) Aller R, De Luis DA, Fernandez L, et al: Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on histological alterations and insulin resistance of non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13; 357-364: 2009
- 14) Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al: Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 362; 1082-1089: 2010
- 15) Sazci A, Akpınar G, Aygun C, et al: Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 53; 3218-3224: 2008
- 16) Shimoda-Matsubayashi S, Matsumine H, Kobayashi T, et al: Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 226; 561-565: 1996
- 17) Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, et al: Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol* 46; 1104-1110: 2007
- 18) Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al: Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 122; 274-280: 2002
- 19) Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, et al: Influence of inducible nitric oxide synthase polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 39; 963-971: 2009
- 20) Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al: Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40; 1461-1465: 2008
- 21) Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, et al: Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet* 11; 172: 2010

(論文受領, 2013年7月10日)
受理, 2013年7月11日)

201324028B(別刷 6/6)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

(難治性疾患克服研究事業)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

平成23～25年度 総合研究報告書

研究成果の刊行物・別刷 (平成25年度)

分冊 6 - 6

研究代表者 坪内 博仁

平成26 (2014) 年 3 月

V. 研究成果の刊行物・別刷
(平成25年度)

分冊 6 - 6

研究成果の刊行に関する一覧表（平成25年度）

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
十河剛, 森實雅司, 乾あやの, <u>藤澤知雄</u>	小児急性肝不全の内科的治療戦略	日本小児科学会誌	117 (4)	718-731	2013
持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 藤原慶一, <u>市田隆文</u> , 坪内博仁	急性肝不全の成因分類	肝臓		In press	
藤原慶一, 織田成人, 井上和明, 荒田慎寿, 安部隆三, 滝川康裕, 井戸章雄, 持田 智, 坪内博仁, 横須賀收	急性肝不全に対する人工肝補助療法に ついての提言: high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全 国標準化の必要性	肝臓		In press	
Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Fujiwara K, <u>Ichida K</u> , <u>Tsubouchi H</u> .	Classification of the etiologies of acute liver failure in Japan: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	Hepatol Res		In press	
Harigai M, <u>Mochida S</u> , Mimura T, Koike T, Miyasaka N.	A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy.	Mod Rheumatol	24	1-7	2014
Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, <u>Tsubouchi H</u> , <u>Mochida S</u> .	Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data mining analysis using decision trees.	J Gastroenterol	47	664-677	2012
Sugawara K, Nakayama N, <u>Mochida S</u> .	Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome.	J Gastroenterol	47	849-861	2012
Fujiwara K, Yasui S, <u>Yokosuka O</u> .	Autoimmune acute liver failure: An emerging etiology for intractable acute liver failure. (Review).	Hepatol Int	7	335-346	2013
Fujiwara K, Yasui S, Yonemitsu Y, Mikata R, Arai M, Kanda T, Imazeki F, Oda S, <u>Yokosuka O</u> .	Efficacy of high-dose corticosteroid in the early stage of viral acute liver failure.	Hepatol Res		In press	
Fujiwara K, Ohtsuka M, <u>Yokosuka O</u> .	Radiological and histological heterogeneity in a case of autoimmune acute liver failure.	Clin Gastroenterol Hepatol		In press	

Fujiwara K, Yasui S, <u>Yokosuka O.</u>	Treatment of autoimmune acute liver failure beyond consensus guidelines.	Aliment Pharmacol Ther	38	1143-1144	2013
Fujiwara K, Seza K, Fukuda Y, Nakano M, <u>Yokosuka O.</u>	A case of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap showing acute presentation and transient seropositivity for immunoglobulin G and anti-nuclear antibody.	Clin J Gastroenterol	6	465-469	2013
Fujiwara K, Yasui S, <u>Yokosuka O.</u>	Corticosteroid for severe acute exacerbation of chronic hepatitis B.	Eur J Gastroenterol Hepatol	25	1492	2013
Kato A, Tanaka H, Kawaguchi T, Kanazawa H, Iwasa M, Sakaida I, Moriwaki H, Murawaki Y, <u>Suzuki K.</u> , Okita K.	Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: A preliminary, prospective, open-label study.	Hepatol Res	43	452-458	2013
Takase HM, Itoh T, Ino S, Wang T, Koji T, Akira S, Takikawa Y, Miyajima A.	FGF7 is a functional niche signal required for stimulation of adult liver progenitor cells that support liver regeneration.	Genes Dev	27	169 - 181	2013
Takikawa Y, Harada M, Wang T, <u>Suzuki K.</u>	Usefulness and accuracy of the international normalized ratio and activity percent of prothrombin time in patients with liver disease.	Hepatol Res		In press	
Kakisaka K, Takikawa Y.	Elevation of serum cytokines preceding elevation of liver enzymes in a case of drug-induced liver injury.	Hepatol Res		In press	
Wang T, Takikawa Y, Watanabe A, Kakisaka K, Oikawa K, Miyamoto Y, <u>Suzuki K.</u>	Proliferation of mouse liver stem/progenitor cells induced by plasma from patients with acute liver failure is modulated by P2Y2 receptor-mediated JNK activation.	J Gastroenterol		In press	
滝川康裕, 鈴木一幸	肝疾患 急性肝不全の予後	肝胆脾	66	391-393	2013
滝川康裕	急性肝不全の診断基準	Modern Physician	33	515 - 518	2013
Kochi T, Shimizu M, Terakura D, Baba A, Ohno T, Kubota M, Shirakami Y, Tsurumi H, Tanaka T, <u>Moriwaki H.</u>	Non-alcoholic steatohepatitis and preneoplastic lesions develop in the liver of obese and hypertensive rats: Suppressing effects of EGCG on the development of liver lesions.	Cancer Lett	342	60-69	2014
Shimizu M, Tanaka T, <u>Moriwaki H.</u>	Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis.	Semin Immunopathol	35	191-202	2013

Shiraki M, Nishiguchi Y, Saito M, Fukuzawa Y, Mizuta T, Kaibori M, Hanai T, Nishimura K, Shimizu M, Tsurumi H, <u>Moriwaki H.</u>	Nutritional status and quality of life in current patients with liver cirrhosis as assessed in 2007-2011.	Hepatol Res	43	106-112	2013
Nagano J, Shimizu M, Hara T, Shirakami Y, Kochi T, Nakamura N, Ohtaki H, Ito H, Tanaka T, Tsurumi H, Saito K, Seishima M, <u>Moriwaki H.</u>	Effects of indoleamine 2,3-dioxygenase deficiency on high-fat diet-induced hepatic inflammation.	PLoS One	8	e73404	2013
Baba A, Shimizu M, Ohno T, Shirakami Y, Kubota M, Kochi T, Terakura D, Tsurumi H, <u>Moriwaki H.</u>	Synergistic growth inhibition by acyclic retinoid and phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor in human hepatoma cells.	BMC Cancer	13	465	2013
Takaguchi K, <u>Moriwaki H.</u> , Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, Kang M, Yamada H, Kumada H.	Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis.	Hepatol Res	43	459-466	2013
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, <u>Moriwaki H.</u> , Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study.	J Gastroenterol	48	382-390	2013
Genda T, <u>Ichida T.</u> , <u>Sakisaka S.</u> , Sata M, Tanaka E, Inui A, <u>Egawa H.</u> , Umeshita K, Furukawa H, Kawasaki S, Inomata Y.	Waiting list mortality of patients with primary biliary cirrhosis in the Japanese transplant allocation system.	J Gastroenterol	49 (2)	324-331	2014
Kikuchi T, Hirano K, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Iijima K, <u>Ichida T.</u>	A study of the effects of the saliva stimulation by nizatidine on dry mouth symptoms of primary biliary cirrhosis.	World J Hepatol	5	90-96	2013
Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K, Kanemitsu Y, Narita Y, Kikuchi T, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T.</u>	Association of visceral obesity with high viral load and histological finding in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C.	Intern Med	52	1665-1673	2013

Narita Y, Genda T, Tsuzura H, Sato S, Kanemitsu Y, Ishikawa S, Kikuchi T, Hirano K, Iijima K, Wada R, <u>Ichida T.</u>	Prediction of liver stiffness for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients on interferon-based anti-viral therapy.	J Gastroenterol Hepatol	29	137-143	2014
Nouso Y, Miyahara K, Uchida D, Kuwaki K, Izumi N, Omata M, <u>Ichida T</u> , Kudo M, Ku Y, <u>Kokudo N</u> , Sakamoto M, Nakashima O, Takayama T, Matsui O, Matsuyama Y, <u>Yamamoto K.</u>	Effect of hepatic arterial infusion chemotherapy of 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma in the Nationwide Survey of Primary Liver Cancer in Japan.	Br J Cancer	109	1904-1907	2013
Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, <u>Ichida T</u> , Matsui O, Izumi N, Matsuyama Y, Sakamoto M, Nakashima O, Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M.; Liver Cancer Study Group of Japan.	Nationwide Study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact.	Ann Surg	259 (2)	336-345	2014
Kanda T, Kato K, Tsubota A, Takada N, Nishino T, Mikami S, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O.</u>	Platelet count and sustained virological response in hepatitis C treatment.	World J Hepatol	5	182-188	2013
Kamezaki H, Kanda T, Arai M, Wu S, Nakamoto S, Chiba T, Maruyama H, Fujiwara K, Kanai F, Imazeki F, <u>Nomura F, Yokosuka O</u>	Adherence to medication is a more important contributor to viral breakthrough in chronic hepatitis B patients treated with entecavir than in those with Lamivudine.	Int J Med Sci	10	567-574	2013
Kanda T, Nakamoto S, Nishino T, Takada N, Tsubota A, Kato K, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Tanaka T, Arai M, Mikami S, Fujiwara K, Imazeki F, <u>Yokosuka O</u>	Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 2 who failed previous interferon therapy.	Int J Med Sci	10	43-49	2013

Kodama T, Hikita H, Kawaguchi T, Saito Y, Tanaka S, Shigekawa M, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Kanto T, Hiramatsu N, Tatsumi T, Takehara T.	The Bcl-2 homology 3 (BH3)-only proteins Bim and Bid are functionally active and restrained by anti-apoptotic B-cell CLL/lymphoma 2 (Bcl-2) family proteins in healthy liver.	J Biol Chem	288	30009-30018	2013
Kawaguchi T, Kodama T, Hikita H, Tanaka S, Shigekawa M, Nawa T, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Hiramatsu N, Tatsumi T, Takehara T.	Carbamazepine promotes liver regeneration and survival in mice.	J Hepatol	59	1239-1245	2013
Ishida H, Kato T, Takehana K, Tatsumi T, Hosui A, Nawa T, Kodama T, Shimizu S, Hikita H, Hiramatsu N, Kanto T, Hayashi N, Takehara T.	Valine, the Branched-Chain Amino Acid, Suppresses Hepatitis C Virus RNA Replication but Promotes Infectious Particle Formation.	Biochem Biophys Res Commun	437	127-133	2013
Yoshio S, Kanto T, Kuroda S, Matsubara T, Higashitani K, Kakita N, Ishida H, Hiramatsu N, Nagano H, Sugiyama M, Murata K, Fukuhara T, Matsuura Y, Hayashi N, Mizokami M, Takehara T.	Human blood dendritic cell antigen 3 (BDCA3)(+) dendritic cells are a potent producer of interferon- λ in response to hepatitis C virus.	Hepatology	57	1705-1715	2013
Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Ohnishi S, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009.	Hepatol Res	43(2)	97-105	2013
井上和明	ウイルス性急性肝炎、劇症肝炎の治療	Modern Physician	33	470-473	2013
井上和明	急性肝不全へ移行する可能性のある症例の見分け方とその治療	成人病と生活習慣病	43	1342-1346	2013
井上和明, 与芝真彰	HCV core 蛋白 BASIC AMINO ACID REGION 1 の持続感染成立における役割	肝臓	54	A234	2013

井上和明, 小原道法	急性肝不全、劇症肝炎の近年の傾向と今後の治療対策	肝臓	54	A249	2013
井上和明, 与芝真彰	人工肝補助療法と原病治療からみた急性肝不全の病態理解	肝臓	54	A514	2013
Inoue K.	The intensive artificial liver support systems improves survival rate of FHF and makes perioperative management more appropriate.	J Hepatol	58	S412	2013
Inoue K, Kohara M.	Hepatitis C virus core protein basic amino acid region 1 is responsible for the impairment of IRF-3 activation.	J Hepatol	58	S471	2013
Inoue K.	Impairment of interferon regulatory factor-3 activation by hepatitis C virus core protein basic amino acid region 1.	Hepatol Int	7	S35	
Iwamoto T, Terai S, Hisanaga T, Takami T, Yamamoto N, Watanabe S, Sakaida I.	Bone-marrow-derived cells cultured in serum-free medium reduce liver fibrosis and improve liver function in carbon-tetrachloride-treated cirrhotic mice.	Cell Tissue Res	351(3)	487-495	2013
鈴木裕, 森俊幸, 横山政明, 中里徹矢, 阿部展次, 杉山政則	肝内結石症診療の現況 全国調査からみた肝内結石症の現況	胆と膵	34	1119-1124	2013
佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 安田是和	【胆管癌のリスクファクター】 肝内結石症の全国調査からみた肝内胆管癌のリスク	胆と膵	34	465-468	2013
佐田尚宏, 遠藤和洋, 小泉 大, 笹沼英紀, 安田是和	【肝内結石症診療の現状】 肝内結石症の画像診断	胆と膵	34	1159-1164	2013
遠藤和洋, 佐田尚宏, 田口昌延, 兼田裕司, 小泉 大, 笹沼英紀, 佐久間康成, 清水 敦, 俵藤正信, 安田是和	Virtual 3D model, real 3D model による胆膵手術シミュレーション並びにナビゲーションの試み	胆と膵	34	69-73	2013
小泉 大, 佐田尚宏, 安田是和	膵臓と胆嚢・胆管疾患の診断と治療: アップデート「胆石症, 胆嚢炎, Lemmel 症候群」	診断と治療	101	755-759	2013
Komeda K, Hayashi M, Inoue Y, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, Miyamoto Y, Uchiyama K.	Clinical usefulness of endo intestinal clips during Pringle's maneuver in laparoscopic liver resection: a technical report.	Surg Laparosc Endosc Percutan Tech	23	103-105	2013

Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, <u>Uchiyama K</u> , Nishimura Y.	Evaluation of postoperative antibiotic prophylaxis after liver resection: a randomized controlled trial.	Am J Surg	206	8-15	2013
Masubuchi S, Takai S, Jin D, Tashiro K, Komeda K, Li ZL, Otsuki Y, Okamura H, Hayashi M, <u>Uchiyama K</u> .	Chymase inhibitor ameliorates hepatic steatosis and fibrosis on established non-alcoholic steatohepatitis in hamsters fed a methionine- and choline-deficient diet.	Hepatol Res	43	970-978	2013
Inoue Y, Hayashi M, Tanaka R, Komeda K, Hirokawa F, <u>Uchiyama K</u> .	Short-term results of laparoscopic versus open liver resection for liver metastasis from colorectal cancer: a comparative study.	Am Surg	79	495-501	2013
Hirokawa F, Hayashi M, Miyamoto Y, Asakuma M, Shimizu T, Komeda K, Inoue Y, <u>Uchiyama K</u> .	Outcomes and predictors of microvascular invasion of solitary hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res		In press	
内山和久	肝内結石症に対する外科手術	胆と膵	34	1183-1186	2013
朝隈光弘, 井上善博, 米田浩二, 廣川文鋭, 宮本好晴, 林 道廣, 内山和久	消化器外科手術アトラス 単孔式腹腔鏡下肝外側区域切除術(図説)	消化器外科	36	1547-1557	2013
露口利夫, 杉山晴俊, 酒井裕司, 西川貴雄, 坂本 大, 中村昌人, 伊藤禎浩, 大山 広, 渡辺悠人, 三方林太郎, 酒井裕司, <u>横須賀収</u>	無症状肝内結石症の予後と治療適応について	胆と膵	34 (11)	1139-1142	2013
Hsu M, Sasaki M, Igarashi S, Sato Y, <u>Nakanuma Y</u> .	KRAS and GNAS mutations and p53 overexpression in biliary intraepithelial neoplasia and intrahepatic cholangiocarcinomas.	Cancer	119	1669-1674	2013
Sasaki M, Matsubara T, Yoneda N, Nomoto K, Tsuneyama K, Sato Y, <u>Nakanuma Y</u> .	Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 and MUC1 may be related to malignant behaviour in intraductal papillary neoplasm of the bile duct.	Histopathology	62	446-457	2013
Sato Y, Harada K, Sasaki M, <u>Nakanuma Y</u> .	Histological characteristics of biliary intraepithelial neoplasia-3 and intraepithelial spread of cholangiocarcinoma.	Virchows Arch	462	421-427	2013
Gandou C, Harada K, Sato Y, Igarashi S, Sasaki M, Ikeda H, <u>Nakanuma Y</u> .	Hilar cholangiocarcinoma and pancreatic ductal adenocarcinoma share similar histopathologies, immunophenotypes, and development-related molecules.	Hum Pathol	44	811-821	2013

Sato Y, Sasaki M, Harada K, Aishima S, Fukusato T, Ojima H, Kanai Y, Kage M, <u>Nakanuma Y</u> , <u>Tsubouchi H</u> .	Pathological diagnosis of flat epithelial lesions of the biliary tract with emphasis on biliary intraepithelial neoplasia.	J Gastroenterol	49	64-72	2014
Sato Y, Harada K, Sasaki M, <u>Nakanuma Y</u> .	Clinicopathological significance of S100 protein expression in cholangiocarcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	28	1422-1429	2013
Igarashi S, Sato Y, Ren XS, Harada K, Sasaki M, <u>Nakanuma Y</u> .	Participation of peribiliary glands in biliary tract pathophysiologies.	World J Hepatol	5	425-432	2013
Sato H, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Hirano K, <u>Nakanuma Y</u> .	Metachronous intracystic and intraductal papillary neoplasms of the biliary tree.	World J Gastroenterol	19	6125-6126	2013
Sasaki M, Matsubara T, Nitta T, Sato Y, <u>Nakanuma Y</u> .	GNAS and KRAS mutations are common in intraductal papillary neoplasms of the bile duct.	PLoS One	8	e81706	2013
<u>中沼安二</u> , 佐々木素子, 佐藤保則.	早期胆道癌（胆嚢と胆管）の分子病理	肝胆膵	66	171-180	2013
佐々木素子, <u>中沼安二</u> .	K-ras.	臨床検査	57	256-261	2013
佐藤保則, <u>中沼安二</u>	胆管内乳頭腫瘍（IPNB）と胆管上皮腫瘍性病変（BiIN）の診断と意義	病理と臨床	31	237-244	2013
中西喜嗣, <u>中沼安二</u> , 河上洋, 松本謙, 新田健雄, 佐藤保則, 平野聡.	IPMN と IPNB：前腸由来臓器に発生する乳頭状腫瘍の疾患理解	肝胆膵	66	691-700	2013
<u>中沼安二</u> , 佐藤保則.	胆管・胆嚢の組織学的基礎 - 胆管での粘液産生と胆管周囲付属腺について	胆と膵	34	347-352	2013
<u>中沼安二</u> , 佐々木素子, 佐藤保則, 原田憲一	胆道癌の病理診断	消化器外科	36	1097-1108	2013
佐藤保則, <u>中沼安二</u>	肝内結石症の胆道発癌—病理学的立場から	胆と膵	34	1145-1152	2013

正田純一	疾病予防・健康増進のための分子スポーツ医学 肝疾患と分子スポーツ医学	医学のあゆみ	244	934-938	2013
正田純一	胆道癌, 肝内胆管癌のリスクファクターとその発癌・進展の分子メカニズム	胆と膵	34	455-460	2013
正田純一	Science of Kampo View インチンコウ湯	漢方医学	37	194-197	2013
正田純一	日本胆道学会認定指導医養成講座 胆石の種類と成因 第48回日本胆道学会学術集会記録	胆道	27	672-679	2013
正田純一	肝内結石症の胆道発癌-分子生物学の立場から-	胆と膵	34	1153-1158	2013
正田純一	プロバイオテイクスの転写因子賦活化による腸管環境と機能の改善, それによる生活習慣病関連肝疾患の発症予防	ヤクルト・バイオサイエンス研究財団年報	21	159-169	2013
田中喜代次, 蘇 リナ, 小野塚太郎, 正田純一	加速度トレーニングを含む減量介入が肥満者の健康・体力に及ぼす影響	臨床スポーツ医学	30	565-569	2013
Oh S., Kim M, Eto M, Kim B, Shoda J, Tanaka K.	New approach for obesity treatment incorporating individual self-management education.	J Obesity & Weight Loss Therapy		In press	2013
Seto K, Uchida F, Warabi E, Yanagawa T, Miyoshi E, Shoda J, Bukawa H.	Negative expression of <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase V in oral squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis.	Springerplus	2	657	2013
Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Yanagawa T, Bukawa H, Kawakami K.	Interleukin-4 receptor α -based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma.	Oncology Report	29	2147-2153	2013
Harada H, Warabi E, Yanagawa T, Okada K, Uwayama J, Bukawa H, Mann G, Shoda J, Ishii T, Sakurai T.	Deficiency of p62/Sequestosome 1 causes hyperphagia due to leptin resistance in the brain.	J Neuroscience	33	14767-14777	2013
Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J.	Exercise training decreases elevated serum ferritin and lipid peroxidation marker levels in middle-aged obese men with non-alcoholic fatty liver disease.	Medicine & Science in Sports & Exercise	45	2214-2222	2013
Matsuda A, Kuno A, Matsuzaki H, Kawamoto T, Shinkai T, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Ikehara Y,	Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with <i>Wisteria floribunda</i> agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma.	J Proteomics	85	1-11	2013

Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H.					
Onuki K, Sugiyama H, Ishige, K, Kawamoto T, Takeuchi K, Onizawa K, Yamamoto M, Miyoshi E, Shoda J.	Expression of <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase V in the subserosal layer correlates with postsurgical survival of pathological tumor stage 2 carcinoma of the gallbladder.	J Gastroenterol		In press	
Okada K, Ma D, Warabi E, Morito N, Akiyama K, Murata Y, Yamagata K, Bukawa H, Shoda J, Ishii T, Yanagawa T.	Amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity in peroxiredoxin I-deficient mice.	Cancer Chemother Pharmacol	71	503-509	2013
Spaniel C, Honda M, Selitsky SR, Yamane D, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM.	microRNA-122 Abundance in Hepatocellular Carcinoma and Non-Tumor Liver Tissue from Japanese Patients with Persistent HCV versus HBV Infection.	PLoS One	8 (10)	e76867	2013
Miyahara K, Nouse K, Morimoto Y, Takeuchi Y, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Ikeda F, Miyake Y, Nakamura S, Shiraha H, Takaki A, Honda M, Kaneko S, Sato T, Sato S, Obi S, Iwadou S, Kobayashi Y, Takaguchi K, Kariyama K, Takuma Y, Takabatake H, Yamamoto K; Okayama Liver Cancer Group, Yamamoto K, Morimoro Y, Takeuchi Y, Miyahara K, Hagihara H, Kuwaki K, Onishi H, Nakamura S, Shiraha H, Nouse K, Takuma Y, Takabatake H, Morimoto Y, Fujioka S, Osawa T, Kariyama K, Toshimori J, Kobashi H, Miyatake H, Iwadou S, Kobayashi Y, Uematsu S, Okamoto R, Araki Y, Tatsukawa M, Yabushita K, Shimoe T, Sakaguchi K, Sakata T, Kaneyoshi T, Miyashita M, Makino Y, Moriya A, Ando M, Baba N, Seno T, Nagano T, Takaguchi K, Matsumoto	Pro-angiogenic cytokines for prediction of outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma.	Br J Cancer	109 (8)	2072-2078	2013

E, Takayama H.					
Zeng SS, Yamashita T, Kondo M, Nio K, Hayashi T, Hara Y, Nomura Y, Yoshida M, Hayashi T, Oishi N, Ikeda H, <u>Honda M</u> , Kaneko S.	The transcription factor SALL4 regulates stemness of EpCAM-positive hepatocellular carcinoma.	J Hepatol	60 (1)	127-134	2014
Higashimoto M, Sakai Y, Takamura M, Usui S, Nasti A, Yoshida K, Seki A, Komura T, <u>Honda M</u> , Wada T, Furuichi K, Ochiya T, Kaneko S.	Adipose tissue derived stromal stem cell therapy in murine ConA-derived hepatitis is dependent on myeloid-lineage and CD4+ T-cell suppression.	Eur J Immunol	43 (11)	2956-2968	2013
Seki A, Sakai Y, Komura T, Nasti A, Yoshida K, Higashimoto M, <u>Honda M</u> , Usui S, Takamura M, Takamura T, Ochiya T, Furuichi K, Wada T, Kaneko S.	Adipose tissue-derived stem cells as a regenerative therapy for a mouse steatohepatitis-induced cirrhosis model.	Hepatology	58 (3)	1133-1142	2013
Hodo Y, <u>Honda M</u> , Tanaka A, Nomura Y, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Mizukoshi E, Sakai A, Sasaki M, Nakanuma Y, Moriyama M, Kaneko S.	Association of Interleukin 28B genotype and hepatocellular carcinoma recurrence in patients with chronic hepatitis C.	Clin Cancer Res	19 (7)	1827-1837	2013
Komura T, Sakai Y, <u>Honda M</u> , Takamura T, Wada T, Kaneko S.	ER stress induced impaired TLR signaling and macrophage differentiation of human monocytes.	Cell Immunol	282 (1)	44-52	2013
<u>Honda M</u> , Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Sakai Y, Sakai A, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S.	Peretinoin, an acyclic retinoid, improves the hepatic gene signature of chronic hepatitis C following curative therapy of hepatocellular carcinoma.	BMC Cancer	13	191	2013
Ueda T, <u>Honda M</u> , Horimoto K, Aburatani S, Saito S, Yamashita T, Sakai Y, Nakamura M, Takatori H, Sunagozaka H, Kaneko S.	Gene expression profiling of hepatitis B- and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma using graphical Gaussian modeling.	Genomics	101 (4)	238-248	2013
Shirasaki T, <u>Honda M</u> , Shimakami T, Horii R, Yamashita T, Sakai Y, Sakai A, Okada H,	MicroRNA-27a regulates lipid metabolism and inhibits hepatitis C virus replication in human hepatoma cells.	J Virol	87 (9)	5270-5286	2013

Watanabe R, Murakami S, Yi M, Lemon SM, Kaneko S.					
---	--	--	--	--	--

日本小児栄養消化器肝臓学会推薦総説

小児急性肝不全の内科的治療戦略

恩賜財団済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・消化器部門¹⁾, 恩賜財団済生会横浜市東部病院MEセンター²⁾

十河 剛¹⁾ 森實 雅司²⁾ 乾 あやの¹⁾ 藤澤 知雄¹⁾

要 旨

急性肝不全 (ALF) は『正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの』と定義され、早期に診断、治療を開始しなければ予後不良の疾患である。小児期のALFの成因は成人と異なり、代謝異常が多く含まれること、肝炎ウイルスによるものが少ないこと、成因不明が多いことなどが特徴である。病態を早期に把握し、血液浄化療法を中心とした適切な治療を速やかに開始することが重要であると同時に、多診療科、他職種、多施設で協力して治療にあたるのが重要である。治療にあたっては、感染、出血、水分管理を特に注意する。肝移植のタイミングは2008年に厚生労働省「難治性肝・胆道系疾患に関する調査研究班」が発表した新ガイドラインを参考にしながら行う。内科的治療による救命には早期診断、早期治療が重要であり、①ALT>1,000IU/L以上、②PT<60%またはPT-INR>1.5、③総ビリルビン値>2.0mg/dl、以上の3項目のうち2項目以上を満たす場合には、「肝臓を専門とする小児科医」に速やかに連絡し、診断、治療などの方針を決めることが大切である。

キーワード：劇症肝炎、肝移植、血液浄化療法、免疫抑制療法、肝性脳症

はじめに

2011年に本邦における急性肝不全 (Acute liver failure: ALF) の定義が『正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すもの』と厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班より発表された¹⁾。それ以前は本邦では1981年の犬山シンポジウムにおける劇症肝炎の診断基準に基づき調査が行われてきた。この旧診断基準では病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定しており、薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全は劇症肝炎から除外してきた。一方、欧米では劇症肝炎のみでなく、ALFを調査対象としてきたため、疫学的データを

比較する場合には注意する必要がある。

小児のALFでは代謝異常など肝炎以外の原因も多くみられることより、筆者らは従来、「劇症肝不全」という用語を用いてきたが、本稿では2011年の本邦のALF診断基準に基づき、表1の通り、昏睡II度以上の肝性脳症を呈するものを「急性肝不全昏睡型」、および肝性脳症を認めない、もしくは昏睡I度の肝性脳症を呈するものを「急性肝不全非昏睡型」とする。

ALFの治療は高度な専門的知識、技術、経験が必要なことは言うまでもないが、肝臓内科医・小児科医、移植外科医のみならず、多くの診療科、多くの職種の協力が必要である。ALFの治療において、肝移植が最終的な救命手段となることは間違いないが、本稿では内科的治療に焦点を当てて述べる。

成 因

ALFの治療にあたっては、本邦とくに本邦小児における成因の頻度と特徴を知っておく必要がある。ALFの成因を図1に示す²⁾⁻⁴⁾。Pediatric ALF study groupは欧米における多施設研究グループである。欧米では、

連絡先住所：〒230-0012 横浜市鶴見区下末吉3-6-1
済生会横浜市東部病院こどもセンター肝臓・
消化器部門 十河 剛

表1 急性肝不全の診断基準 (文献1より引用)

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注1) 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「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注2) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注3) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注4) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく。但し、小児では「第5回小児肝臓ワークショップ(1988年)による小児肝性昏睡の分類」を用いる(表2)。
- (注5) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)を改変した新指針に基づく。
- (注6) プロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上で、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

表2 本邦における肝性昏睡度分類の小児と成人の比較

意識障害(昏睡度)	成人	年長児	乳児
I	睡眠-覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしなく、気にとめない状態	意識が清明であるとは言えない	あやすと笑うが、声を出して笑わない あやしても笑わないが視線は合う 母親と視線が合わない*
II	指南力(時、場所)障害、物を取り違える(confusion) 異常行動 ときに傾眠状態(普通の呼びかけで開眼し、会話が出来る) 無礼な言葉があったりするが、医師の指示には従わない、または従えない(簡単な命令には応じえる)	見当識障害がある 自分の名前、生年月日が言えない 含目的な運動(例えば右手を握れ、離せ)をする 言葉も出るが、間違いも多い	母親と視線が合わない* 飲み物を見せると飲むとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う 呼びかけると開眼して目を向ける
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる 嗜眠状態(殆ど眠っている) 外的刺激で開眼しうるが、医師の指示には従わない、または従えない(簡単な命令には応じえる)	簡単な命令に応ずる、例えば握手 呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する	呼びかけを繰り返すと辛うじて開眼する
IV	昏睡(完全な意識の消失) 痛み刺激には反応する	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする	
V	深昏睡 痛み刺激にも全く反応しない	痛み刺激に全く反応しない	

*【母親と視線が合わない】は3か月まではI度に3か月以降はII度に分類される。

とくに年長児では、ALFの成因として、アセトアミノフェンによる肝不全が多いが、本邦では成人、小児ともに稀である。また、本邦成人では成因として肝炎ウイルス(A~C型肝炎ウイルス)が多くを占めるのに対し、小児ではEBウイルス(EBV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)などのヘルペス属ウイルスが多いことも特徴である。

また、小児期のALFの成因の特徴としては、欧米、

本邦、いずれにおいても代謝疾患が多く、治療戦略を考えるにあたり、重要な要素である。さらにもう一つの特徴は成因不明例も多いことが挙げられる。この点に関して本邦では1歳以下の症例においては成因不明が多く、しかも予後不良とされている⁹⁾。この理由として、急速に進行する肝不全のため、十分な原因検索ができず、代謝疾患やHSVなどの感染症が鑑別されていないことも考えられる。

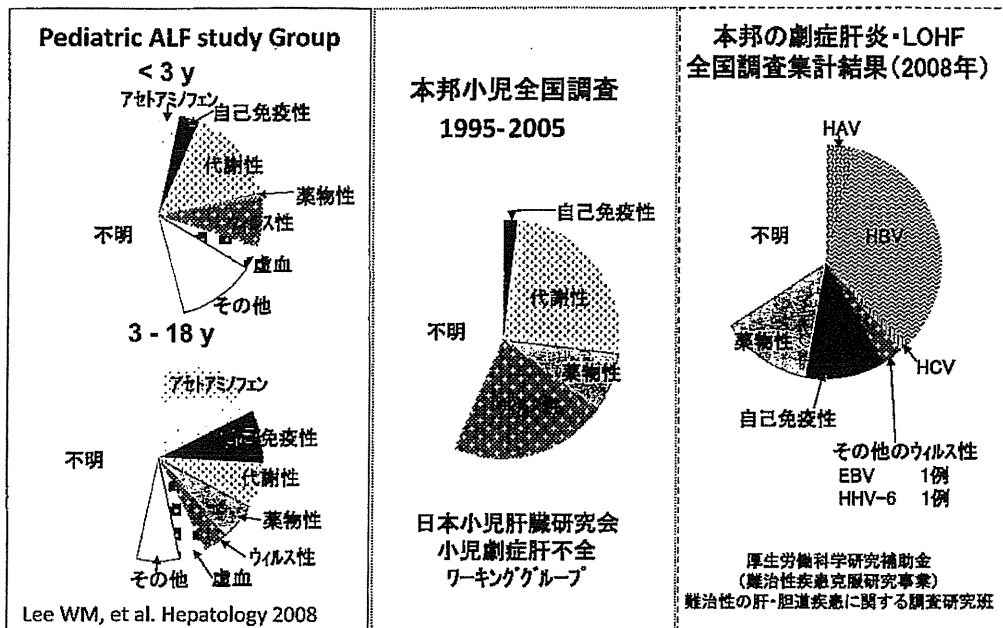


図1 急性肝不全の成因
小児では代謝疾患と成因不明が多いのが特徴である。

診断

ALFの診断は表1のように「初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間(PT)が40%以下ないしはINR値1.5以上」と定義されているが、PT40%以下もしくはINR1.5以上の定義を満たすまで時間を浪費しては、内科的救命が不可能な状態まで肝組織の破壊が進行してしまう場合がある。さらに脳症Ⅱ度以上の出現を待っているさらには肝組織の破壊のみならず、中枢神経の不可逆性の変化を来す可能性もある。そこで筆者らは、①ALT>1,000IU/L以上、②PT<60%またはPT-INR>1.5、③総ビリルビン値>2.0mg/dl、以上の3項目のうち2項目以上を満たす場合には、「肝臓学の造詣が深い小児科医」に速やかに連絡し、診断、治療についての助言を受けるように提唱している⁹⁾。川崎病の中には、この基準を満たすこともあるが、川崎病に対する大量γグロブリン療法後のALFも経験している。ALFの診断を過大評価する可能性はあるが、ALFは速やかな診断と治療が予後を大きく左右することは極めて重要である。

上記3項目中2項目以上を満たす児が入院したら、まずは病態を把握することに専念する。病名診断にこだわって初期治療が遅れると救命できなくなることもあるので、病態を把握し、早急に病態に応じた治療を開始する。具体的には、炎症か？感染か？代謝異常か？

循環不全にともなう肝不全か？血液疾患など悪性腫瘍による肝不全か？血球貪食症候群など高サイトカイン血症による全身の臓器障害の肝症状か？など、診断・治療のための大きな方向性を把握することが大切である。当院で行っている入院時に行う検査項目を表3に示す。ウイルス学的検査は抗体価ではなく、可能な限り、real time PCR法で検査をしている。自施設で検査できない項目に関しては、実施可能な研究機関と連携し、原因検索をしている。

原因検索とともにALFの重症度の評価を行う。胆汁うっ滞があると消化管からのビタミンK吸収が低下し、PT活性が低下する。したがって、まずは診断的治療でビタミンK₂10mg静注を行い、PT値が改善するか否かを確認する。通常、肝不全によるPT活性低下の場合には、フィブリノーゲン、コリンエステラーゼ、総コレステロールなども低下する。^{9m}Tc-GSA肝シンチグラフィは正常な肝細胞表面に存在するアジアロ糖蛋白受容体に^{9m}Tc-GSAが特異的に結合することを利用した検査であるが、機能している肝細胞の総数を推定することが可能であり、肝予備能の評価に有用である⁹⁾。ビタミンK₂静注でPT値が改善せず、表1に示した診断基準に基づきALFと診断した場合には、血液浄化療法を開始する。

また、予後を判定するためには2008年に難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班から発表された『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』(表4)によるスコアリングを行う⁷⁾。成人の劇症肝炎を対象とした検討