

201423004B

# 厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服実用化研究事業  
(肝炎等克服緊急対策研究事業)

肝硬変に対する細胞治療法の  
臨床的確立とそのメカニズムの解明

平成24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 坂井田 功

平成27(2015)年3月

# 目 次

I. 総合研究報告	1
肝硬変に対する細胞治療法の臨床的確立とそのメカニズムの解明	
坂井田 功	
II. 分担研究報告	9
1. C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討	
柳瀬 幹雄	
2. ABMi療法における血清アルブミン値と生命予後の検討、およびC型肝炎硬変に対する多施設対照化比較試験の実施に向けた取り組み	
上野 義之	
3. 肝硬変に対する細胞治療法の臨床的確立とそのメカニズムの解明	
宮島 篤	
4. 成体肝臓が内包する免疫非依存性異常細胞排除機構の発見とその解明	
仁科 博史	
5. NASHの病態形成におけるマクロファージの病態生理的意義	
小川 佳宏	
6. 新規の線維肝再生促進因子 OGFRL1 の組織特異的分布と機能解析	
稲垣 豊	
7. 皮下脂肪組織由来の間葉系幹細胞の肝硬変に対する効果の研究	
大河内 仁志	
8. 肝硬変に対する脂肪組織由来間質細胞の治療効果機序の解明	
酒井 佳夫	
9. 骨髄細胞中の肝炎ウイルスの検出	
梅村 武司	
10. 肝線維化における CTGF の意義と新規治療標的としての可能性	
竹原 徹郎、疋田 隼人	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 I	59
IV. 研究成果の刊行物・別刷 I	65

V. 研究成果の刊行に関する一覧表Ⅱ	391
VI. 研究成果の刊行物・別刷Ⅱ	395
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表Ⅲ	619
VIII. 研究成果の刊行物・別刷Ⅲ	623

平成 24～26 年度厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服実用化研究事業 (肝炎等克服緊急対策研究事業))  
総合研究報告書

「肝硬変に対する細胞治療法の臨床的確立とそのメカニズムの解明」

研究代表者氏名 : 坂井田 功

所属機関 : 山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学 職名 : 教授

研究要旨 :

<臨床研究>我々は C 型・B 型肝炎ウイルス、アルコールに起因する「肝硬変症に対する自己骨髄細胞投与療法(ABMi療法)」を世界に先駆け開発し、欧文報告してきた。今までの知見よりこの治療法の本質は、肝線維化改善と肝臓組織幹細胞活性化による肝機能改善効果をもたらす抗線維化・再生修復療法と考えられ、その安全性・有効性は、国内外の追試でも確認報告された。さらに 2011 年 12 月 6 日に「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の承認を得た「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する ABMi療法」の「ランダム化比較試験」は 2013 年 6 月 1 日付で「先進医療 B」として承認された。また多施設共同研究の支援を行い、国立国際医療研究センター及び山形大学は 2014 年 9 月 17 日に厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究審査委員会を経て大臣承認を得た。これに伴い山口大学では、同年 9 月に先進医療 B における変更手続きを完了し、12 月 12 日に第 1 例目を自己骨髄細胞投与群として実施し、2015 年 1 月 30 日に 2 例目を標準的治療群として登録した。

<基礎研究>この治療法の作用機序は、これまでの基礎研究により、骨髄細胞中の間葉系細胞の作用だけでなく、マクロファージ系細胞の抗線維化作用の可能性も示唆された。そこで、マクロファージの抗線維化メカニズムの解明や、脂肪肝炎モデルマウスの解析を推進する。また、細胞ソースとしての脂肪組織由来間葉系細胞の可能性も継続追求する。

分担研究者 (所属機関・職名)

柳瀬 幹雄 (独立行政法人国立国際医療研究センター病院・医長)

上野 義之 (山形大学医学部消化器内科学・教授)

宮島 篤 (東京大学分子細胞生物学研究所・教授)

仁科 博史 (東京医科歯科大学難治疾患研究所・教授)

小川 佳宏 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・教授)

稲垣 豊 (東海大学医学部再生医療科学・教授)

大河内 仁志 (独立行政法人国立国際医療研究センター細胞組織再生医学研究部・部長)

寺井 崇二 (山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学・准教授、2015 年 1 月以降、新潟大学医歯学総合研究科消化器内科学分野・教授)

酒井 佳夫 (金沢大学医薬保健研究域・准教授)

梅村 武司 (信州大学医学部附属病院消化器内科・准教授)

高見 太郎 (山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学・講師)

疋田 隼人 (大阪大学大学院医学系研究科樹状細胞制御治療学・消化器内科学・特任助教)

#### A. 研究目的

肝硬変患者に対する肝臓再生療法として、患者自身から自己骨髄細胞液を 400mL 採取して洗浄後に骨髄単核球分画を分離濃縮し、同じ患者に末梢静脈から再投与する方法「自己骨髄細胞投与療法 (ABMi療法: Autologous Bone Marrow cell infusion therapy)」を世界に先駆けて開発し、その臨床的安全性・有効性を報告した (Stem Cells. 2006;24:2292-8)。さらに ABMi療法 の技術移転を行った山形大学及び韓国延世大学でも同様の安全性・有効性が改めて確認、報告された (Cell Transplant. 2010;19:1237-46, Stem Cells Dev. 2011;20:1503-10)。また国立国際医療研究センターでは、HIV 合併 C 型肝硬変症に対する ABMi療法を、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」の承認後の 2011 年 3 月より開始し、現在までに 5 例実施している。この ABMi療法では、骨髄単核球分画の細胞が肝硬変症の線維を溶解し、肝組織幹細胞などを活性化することで肝機能が修復・改善すると考えられている (特許第 4752058 号「肝再生用骨髄細胞画分」、登録日:平成 23 年 6 月 3 日)。このように ABMi療法は臨床的に安全性が確認され、有効性が証明されているが、保険適応されるには質の高いエビデンスを明らかにする必要がある。そこでまず、「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する ABMi療法

法のランダム化比較試験」を計画した。本計画はすでに「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」への承認申請を行い、2011 年 12 月 6 日にその承認を得ている。この後、先進医療 B への申請を行い、2013 年 6 月 1 日付で承認を得た。また多施設共同研究の支援を行い、国立国際医療研究センター及び山形大学は 2014 年 9 月 17 日に厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究審査委員会を経て大臣承認を得た。これに伴い山口大学では、9 月に先進医療 B における手続きを完了し、同年 12 月 12 日に第 1 例目を自己骨髄細胞投与群として実施し、2015 年 1 月 30 日に 2 例目を標準的治療群として登録した。また基礎研究では、肝線維化マウスモデルや脂肪肝炎 (NASH) モデルマウスの解析から、骨髄または脂肪組織由来細胞の抗線維化メカニズムや NASH 病態を解明し、これらモデルマウスへの ABMi療法 の治療効果を検討することで、**B 型肝炎ウイルスや非アルコール性脂肪肝炎に起因する肝硬変症への ABMi療法 の適応拡大を目指す**。さらに間葉系細胞だけでなくマクロファージ系細胞の肝硬変に対する治療効果がマウス基礎研究から示唆されたため、培養マクロファージ系細胞投与による新規肝臓再生修復療法の開発のための基礎研究を行う。

#### B. 研究方法

(1) 「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」の推進

「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」のランダム化比較

試験を先進医療 B として山口大で実施するための体制整備を完成させる。

### (2)多施設共同研究のため、国立国際医療研究センターおよび山形大学内への支援

ランダム化比較試験は、山口大で先行実施するが、その後、国立国際医療研究センターや山形大を含む多施設で実施する予定である。そのため、これら実施予定施設の支援を行う。

### (3)MMP9 発現解析のための

#### MMP9-LacZ/DeRed Tg マウス作出

骨髄由来細胞による肝線維化改善メカニズムを解明するため、MMP9 発現に注目し、MMP9 プロモーター下に標識蛋白 LacZ/DeRed を発現する遺伝子改変マウスを作出し、その発現動態を解析する。

## C. 研究結果

### (1)「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」の推進

ABMi 療法をより早く多くの肝硬変症患者に提供するためには、質の高いエビデンスを創出することが不可欠である。そこで研究代表者坂井田の統括のもと、「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」のランダム化比較試験を山口大で実施する（その後、国立国際医療研究センターや山形大を含む多施設で実施する）。なお対象は、「90 日以上離れた 2 点において Child-Pugh スコアが 7 点（Child-Pugh B）以上の C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変の状態で現行の内科的な治療法では改善が見込めない症例」で、全 34 例（ABMi 群 17 例、標準的治療群 17 例）であり、ABMi

群は細胞投与後（標準的治療群は登録後）24 週の Child-Pugh スコアが 1 点以上改善する割合を主要評価項目としている。なお平成 25 年度からは、先端医療振興財団の西村 勉が新規分担研究者となりデータ管理等を行う。このランダム化比較試験は、2013 年 6 月 1 日付での先進医療 B の承認を得た。同年 12 月 12 日に第 1 例目を実施し、2015 年 1 月 30 日に 2 例目を標準的治療群として登録した。

### (2)多施設共同研究のため、国立国際医療研究センターおよび山形大学内への支援

国立国際医療研究センター及び山形大学は 2014 年 9 月 17 日に厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究審査委員会を経て大臣承認を得た。今後先進医療 B への申請支援を行っていく。

### (3)MMP9 発現解析のための

#### MMP9-LacZ/DeRed Tg マウス作出

これまでのマウス GFP/CCl<sub>4</sub> モデル研究で、投与骨髄細胞が MMP9 を発現し肝線維化を抑制することを確認している。GFP/CCl<sub>4</sub> モデルの MMP9 発現細胞を同定し MMP9 発現メカニズムを解明するため、MMP9 プロモーター下に標識蛋白 LacZ/DeRed を発現する遺伝子改変マウスを作出した。

## D. 考 察

平成 26 年度より、研究代表者坂井田の統括のもと、山口大で先行して「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」を先進医療 B として開始した。国立国際医療研究センター及び山形大は 2014 年 9 月 17 日に厚生労働省ヒト幹細胞

臨床研究審査委員会を経て大臣承認を得ており、今後先進医療 B への申請を行う予定である。これらの実施により、質の高いエビデンスを創出し、ABMi療法の普及に努めていく。その一方、基礎研究では、骨髄由来細胞や脂肪組織由来細胞による肝線維化改善メカニズムの解明を進める。

## E. 結 論

平成 24~26 年度に「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性に関する研究」のランダム化比較試験を山口大で先進医療 B として先行して実施した。また、マウス基礎研究では MMP9 発現メカニズムの解析を行った。

## 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takami T, Terai S, Sakaida I. Advanced therapies using autologous bone marrow cells for chronic liver disease. *Discovery Medicine*. 2012; 14(74):7-12.
2. Terai S, Tanimoto H, Maeda M, Zaitzu J, Hisanaga T, Iwamoto T, Fujisawa K, Mizunaga Y, Matsumoto T, Urata Y, Marumoto Y, Hidaka I, Ishikawa T, Yokoyama Y, Aoyama K, Tsuchiya M, Takami T, Omori K, Yamamoto N, Segawa M, Uchida K, Yamasaki T, Okita K, Sakaida I. Timeline for development of autologous bone marrow infusion (ABMi) therapy and perspective for future stem cell therapy. *J Gastroenterol*. 2012; 47(5):491-7.
3. Takami T, Terai S, Sakaida I. Stem cell

- therapy in chronic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012; 28(3):203-8.
4. 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*. 2013; 351(3): 487-95.
  5. Oishi T, Terai S, Kuwashiro S, Fujisawa K, Matsumoto T, Nishina H, Sakaida I. Ezetimibe reduces fatty acid quantity in liver and decreased inflammatory cell infiltration and improved NASH in medaka model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;422(1):22-7.
  6. Mizunaga Y, Terai S, Yamamoto N, Uchida K, Yamasaki T, Nishina H, Fujita Y, Shinoda K, Hamamoto Y, Sakaida I. Granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-18 are important cytokine in repair of the cirrhotic liver after bone marrow cell infusion -comparison of humans and model mice- *Cell Transplant*. 2012;21(11):2363-75.
  7. 寺井崇二、坂井田功 自己骨髄細胞投与による肝再生、修復治療、生化学、2012; 84(8): 707-11
  8. 高見太郎、坂井田功 肝硬変 Update「自己骨髄細胞投与による肝修復再生療法」、医学のあゆみ、2012; 240(9): 804-808
  9. 前田雅喜、高見太郎、藤澤浩一、山本直樹、寺井崇二、坂井田功 マウス肝硬変高発癌モデルにおける自己骨髄細胞投与の影

響、分子生物学が可能とした個別化医療  
(第19回浜名湖シンポジウム)、2012:  
165-170

10. 高見太郎、寺井崇二、坂井田功 肝臓の  
再生治療、Annual Review 消化器 2012、  
中外医学社、p192-197.

11. 高見太郎、寺井崇二、坂井田功 肝再生  
医学のトランスレーショナル・リサーチ、  
肝疾患レビュー2012-2013、日本メディカ  
ルセンター、p69-75.

12. 高見太郎、寺井崇二、坂井田功 肝硬変  
診療のトピックス 自己骨髄細胞を用いた  
肝修復再生療法の現状、medicina  
2012;49(7):1238-1239.

13. Tanimoto H, Terai S, Takami T,  
Murata Y, Fujisawa K, Yamamoto N,  
Sakaida I. Improvement of liver fibrosis  
by infusion of cultured cells derived from  
human bone marrow. Cell Tissue Res.  
2013;354(3):717-28.

14. Quintanilha LF, Takami T, Hirose Y,  
Fujisawa K, Murata Y, Yamamoto N,  
Goldenberg RC, Terai S, Sakaida I.  
Canine mesenchymal stem cells show  
antioxidant properties against  
thioacetamide-induced liver injury in  
vitro and in vivo. Hepatol Res.  
2014;44(10):E206-17.

15. 高見太郎、寺井崇二、坂井田功 肝臓  
の再生療法、Annual Review 消化器 2014、  
中外医学社、p187-193.

16. Shiratsuki S, Terai S, Murata Y,  
Takami T, Yamamoto N, Fujisawa K,  
Burganova G, Quintanilha LF, Sakaida I.  
Enhanced survival of mice infused with  
bone marrow-derived as compared with

adipose-derived mesenchymal stem cells.  
Hepatol Res. 2015 Feb 18. [Epub ahead of  
print]

17. Terai S, Takami T, Yamamoto N,  
Fujisawa K, Ishikawa T, Urata Y,  
Tanimoto H, Iwamoto T, Mizunaga Y,  
Matsuda T, Oono T, Marumoto M,  
Burganova G, Quintanilha LF, Hidaka I,  
Marumoto Y, Saeki I, Uchida K,  
Yamasaki Y, Tani K, Taura Y, Fujii Y,  
Nishina H, Okita K, and Sakaida I.  
Status and Prospects of Liver Cirrhosis  
Treatment by Using Bone  
Marrow-Derived Cells and Mesenchymal  
Cells. Tissue Eng Part B Rev.  
2014 ;20(3):206-10.

18. 高見太郎、坂井田功 急性肝不全に対  
する骨髄細胞を用いた肝臓再生療法の現状、  
Hepatology Practice 第4巻 「難治性肝疾  
患の診療を極める 基本から最前線まで」  
(文光堂) 2014、p244-246.

## 2.学会発表

1. Takami T, Terai S, Maeda M, Hirose Y,  
Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I.  
Bone marrow cell infusions suppress  
hepatocarcinogenesis in  
*N*-nitrosodiethylamine-and carbon  
tetrachloride-induced hepatocarcinogenic  
mice with liver cirrhosis. 10th ISSCR  
Annual meeting. 2012年6月13日～6月16  
日, Yokohama, Kanagawa, Japan (パシフ  
ィコ横浜)
2. Takami T, Terai S, Maeda M, Sakaida  
I. Bone marrow cell infusions suppress  
hepatocarcinogenesis in



*N*-nitrosodiethylamine-and carbon tetrachloride-induced hepatocarcinogenic mice with liver cirrhosis. FASEB meeting. 2012年7月29日～8月3日, Snowmass village, CO, USA.

3. Terai S. Invited lecture “Cell therapy using bone marrow cell for liver fibrosis.” The 29th International Society for Heart Research. 2012年10月26日, Fukuoka, Japan.

4. Terai S. Invited lecture “Current status and future perspective for cell therapy using bone marrow cell for liver cirrhosis patient-Basic study to clinical study.” The NIH seminar. 2012年11月13日, Bethesda, USA.

5. Terai S, Takami T, Sakaida I. Invited lecture “Development of cell therapy for cirrhosis.” The 20th Yonsei International Gastroenterology Symposium. 2012年11月, Seoul, Korea.

6. Terai S, Takami T, Sakaida I. Development of new cell therapy for fibrosis. The 8th JSGE & AGA Joint Meeting: Liver Fibrosis and Cirrhosis, Pathogenesis and Treatment. 2013年3月22日, Kagoshima, Japan.

7. Terai S. Development of new cell therapy using bone marrow derived cell for liver cirrhosis patient. The 16th US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference Agenda, Potential Applications of Mesenchymal Multipotent Stromal Cells. 2013年2月28日, Bethesda, USA.

8. 寺井崇二. 肝硬変症患者に対する細胞療法、現状と今後の課題. *Bio Japan* 2012 現実化しつつある細胞治療・遺伝子治療.

2012年10月11日, 神奈川県横浜市

9. 高見太郎, 寺井崇二, 前田雅喜, 廣瀬恵一, 藤澤浩一, 山本直樹, 坂井田功. 肝硬変に対する自己骨髄細胞投与(ABM)療法における肝発癌への影響の基礎的検討. 第11回日本再生医療学会総会. 2012年6月12日～6月14日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

10. 高見太郎, 寺井崇二, 坂井田功. 骨髄細胞投与による酸化ストレス制御を介した肝発癌抑制メカニズムの解明. 第20回 JDDW2012. 2012年10月09日～10月12日, 神戸国際展示場(兵庫県神戸市)

11. 高見太郎, 寺井崇二, 坂井田功. 骨髄細胞投与による肝発癌抑制メカニズムの解析. 第19回肝細胞研究会, 2012年6月29日～6月30日, 札幌医科大学(北海道札幌市)

12. 坂井田功. 肝硬変に対する自己骨髄細胞投与療法の現状と展望. 第12回日本再生医療学会総会. 2013年3月21日～3月23日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

13. 村田泰彦, 高見太郎, 寺井崇二, 坂井田功. ヒト骨髄由来および脂肪組織由来間葉系幹細胞における組織因子の遺伝子発現解析. 第12回日本再生医療学会総会. 2013年3月21日～3月23日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

14. 寺井崇二. 骨髄由来細胞を用いた肝硬変症治療の現状と今後の展開. 第118回日本解剖学会総会. 2013年3月28日, サンポートホール高松・かがわ国際会議場(香川県高松市)

15. Terai S, Takami T, Sakaida I. Development of new cell therapy using bone marrow derived cell for liver cirrhosis patients. The 16th US-Japan Cellular and Gene Therapy Conference Agenda. 2013 Jun. Bethesda, MD, USA.
16. Terai S, Sakaida I. Development of New Cell Therapy for Liver Cirrhosis. The 23rd Conference of APASL. 2013 Jun. Singapore.
17. Takami T, Terai S, Sakaida I. The development of a less-invasive liver regeneration therapy using cultured bone marrow derived cells for cirrhotic patients. 2nd International Conference on Gastroenterology & Urology. 2013 Jun. Northbrook, IL, USA.
18. Takami T, Terai S, Quintanilha LF, Tanimoto H, Murata Y, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Basic studies using human and canine bone marrow derived mesenchymal stem cells for the development of a less invasive liver. 11th Annual meeting of ISSCR. 2013 Jun. Boston, MA, USA.
19. Takami T, Terai S, Quintanilha LF, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Basic studies for a less invasive liver regeneration therapy for liver cirrhosis using cultured autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells with stabilization of redox homeostasis. The 20th Annual Meeting of the Japanese Society for the Research of Hepatic Cells (20th JSRH). 2013 Sep. Osaka, Japan.
20. Terai S, Takami T, Sakaida I. The development of a less-invasive liver regeneration therapy using cultured bone marrow derived cells for cirrhotic patient. JDDW2013. 2013 Oct. Kobe, Japan.
21. Takami T, Terai S, Quintanilha LF, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Basic studies for a less invasive liver regeneration therapy for liver cirrhosis using cultured autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells with stabilization of redox homeostasis. The liver meeting 2013, AASLD. 2013 Nov. Washington D.C., USA.
22. Takami T, Terai S, Sakaida I. Liver regeneration therapy for liver cirrhosis using cultured autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells with stabilization of redox homeostasis. Choshu International Liver Symposium 2014. 2014 Jan. Ube, Yamaguchi, Japan.
23. 高見太郎、寺井崇二、村田泰彦、坂井田功. ヒト骨髄由来および脂肪組織由来間葉系幹細胞における組織因子およびIL-8の発現検討. 第49回日本肝臓学会総会. 2013年6月. 京王プラザホテル, 東京.
24. 高見太郎、寺井崇二、村田泰彦、廣瀬恵一、藤澤浩一、山本直樹、坂井田功. 肝再生修復療法としての培養ヒト骨髄間葉系細胞投与療法のメカニズム解析. 第49回日本肝臓学会総会. 2013年6月. 京王プラザホテル, 東京.
25. 高見太郎、寺井崇二、坂井田功. 自己骨髄細胞による肝臓再生療法の取り組み. 第40回日本肝臓学会西部会. 2013年12月. 長良川国際会議場, 岐阜.

26. Takami T, Terai S, Sakaida I. Our liver regeneration therapies using autologous bone marrow derived cells for liver cirrhosis. 29th International College of Neuropsychopharmacology (CINP).

2014 Jun. Vancouver, Canada.

27. Takami T, Terai S, Quintanilha LF, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Less invasive liver regeneration therapy for liver cirrhosis using cultured autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells. FASEB meeting.

2014 Aug. Keystone, CO, USA..

28. Takami T, Terai S, Sakaida I. Our regeneration therapies using autologous bone marrow cells for liver cirrhosis.

JDDW2014. 2014 Nov. Kobe, Hyogo, Japan.

29. Matusda T, Takami T, Ishikawa T, Yamamoto N, Terai S, Sakaida I. New canine liver cirrhotic model to develop a less invasive regeneration therapy using cultured autologous bone marrow-derived cells. The Liver Meeting 2014, AASLD. 2014 Nov. Boston, MA, USA.

30. Takami T, Terai S, Paredes BD, Quintanilha LF, Fujisawa K, Yamamoto N, Sakaida I. Less invasive liver regeneration therapy for liver cirrhosis using cultured autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells with redox-regulatory capacity. The Liver Meeting 2014, AASLD. 2014 Nov. Boston, MA, USA.

31. 白築祥吾、寺井崇二、村田泰彦、松田崇史、石川剛、高見太郎、山本直樹、坂井

田功 骨髄由来及び脂肪組織由来間葉系幹細胞(BMSC・ASC)における生物学的特性の差異に関する検討. 第13回日本再生医療学会総会. 2014年3月 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得 2. 実用新案登録 3. その他なし

平成 24～26 年度厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服実用化研究事業(肝炎等克服緊急対策研究事業))  
分担研究報告書

「C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の  
有効性と安全性の検討」

研究分担者氏名：柳瀬 幹雄

所属機関：独立行政法人国立国際医療研究センター病院 消化器内科 職名：医長

研究要旨：

【目的】C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性の検討を目的とする。

【方法】主研究機関（山口大学）による当療法の多施設ランダム化比較試験への参加：現行の内科的な治療法では改善が見込めない C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症で、組み入れ基準を満たす同意症例をランダムに細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。標準的治療群では、登録から 24 週後まで標準的治療を実施する。併せて当試験参加対象となりうる C 型肝炎患者に関する当試験への適格性ならびに血小板値に着目した調査を行った。

【成績】当研究に関し厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会を経て厚生労働大臣承認を得、先進医療 B 施設認定に向け申請手続きを進めている。また対象となる C 型肝炎患者に対する調査では、肝予備能の変動への留意や血小板値に関する他疾患関連肝硬変との違いが示唆された。

【考案】自己骨髄細胞投与療法開始に向けた手続きならびに体制整備を進めた。次年度の実施を目指し準備を継続する。

共同研究者 野崎 雄一 独立行政法人国立  
国際医療研究センター病院 消化器内科医師

に関する調査を行った。

A. 研究目的

線維化の進展した慢性肝疾患に対する根本的治療法はいまだ確立されていない。肝移植に与る患者は一部に限られ、その侵襲性や医療経済的な問題は大きい。再生医療の一環として、今回 C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与療法の有効性と安全性を検討する多施設ランダム化比較試験に参加するにあたりその研究体制の整備、ならびに該当疾患患者

B. 研究方法

1、自己骨髄細胞投与療法に関するプロトコル

肝硬変を有する 20 歳から 75 歳の肝硬変患者のうち、現行の内科的な治療法では改善が見込めない C 型肝炎ウイルスに起因する肝硬変症に限定した症例で、本研究への参加に同意が得られ、除外基準のいずれにも該当しない症例を登録する。

登録された症例をランダムに、細胞投与群、標準的治療群に割り付ける。

細胞投与群は、入院のうえ治療前評価と全身麻酔下での自己骨髄細胞採取・投与を

行う。術後1週間は原則として入院下で厳重な観察を行い、以後定期的に経過を追跡する。規定された時期以外でも担当医が必要と認めた場合は調査を行う。治療効果の判定は臨床所見、血液所見ならびに画像所見により行う。

標準的治療群では、登録から24週後まで標準的治療を実施する。細胞投与治療を実施した場合には、投与後24週時までの安全性を確認する。

2、C型肝炎ウイルスに起因する肝硬変患者に関する調査

1) 平成24年度～26年度において継続通院している非代償期C型肝炎硬変患者の一部に関して、上記プロトコルにおける適格性をみた。

2) 2000年～2013年に当院で診断された肝硬変患者に関し、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)関連肝硬変とC型肝炎関連肝硬変患者群において、血小板値ならびにCT画像を基に脾体積の算出を行い比較検討した。

### C. 研究結果

1、当研究について平成24年7月院内倫理委員会承認後、同年9月厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会を経て継続審議となった。その後当研究を先進医療Bとして実施するための多施設間調整を経て、平成26年5月同審査委員会にて審議、同年9月厚生労働大臣承認を得た。現在先進医療B施設追加に関する申請準備を行っている。

2、1) 調査対象患者8名の内訳はChild-Pughスコア7点2名、8点2名、9点2名、10点1

名、11点1名。経過中、総ビリルビン値が3.0mg/dl以上になったことのある患者は2名、肝細胞がん発生にて調査対象から除外された患者が1名いた。

2) 619例の肝硬変患者のうちNASH関連32例、C型肝炎関連342例。NASH関連肝硬変患者の血小板値は $13.4 \pm 5.9$  万/ $\mu$ L、C型肝炎関連肝硬変では $11.2 \pm 5.6$  万/ $\mu$ Lで両群間に有意差をみとめた( $p < 0.05$ )。Child分類別で層別化したところChild分類Aにおいて両群間の血小板値に有意差をみとめた( $14.8 \pm 5.9$  万/ $\mu$ L vs  $11.5 \pm 5.3$  万/ $\mu$ L,  $p < 0.01$ )。脾体積に関しては両群間で有意差をみとめなかった( $128 \pm 61$  cm<sup>3</sup> vs  $155 \pm 117$  cm<sup>3</sup>)。

### D. 考察

自己骨髄細胞投与療法開始に向けた先進医療B施設追加手続きならびに体制整備に関しては、来年度の実施を目指し引き続き作業準備に傾注する。

同療法に関する対象患者の組み入れに関しては、潜在候補者のなかにプロトコル基準から逸脱する経過をとる患者が少なからずみられ、安全性を担保する観点から慎重な観察を要すると思われた。

肝硬変患者における成因背景別の血小板値に関しては、B型肝炎硬変患者においてC型肝炎硬変患者より有意に高値であるとの報告がある。今回当院における後ろ向き検討ではNASH肝硬変患者群とC型肝炎硬変患者群間ではC型肝炎硬変患者群での血小板値が低いことが示唆された。血小板値を規定する因子として、循環プールとしての脾体積の他、トロンボポエチンなどの産生因子、血小板関連PA-IgGなどの免疫機序など多岐に亘る因子が挙げられる。C型肝炎硬変にお

いて他の成⼾背景と画した⼩⼩板減少機序が存在するの⼩関⼾がもたれる。

## E. 結 論

C 型肝炎ウイルスに起⼾する肝硬変患者に対する⼩己骨髓細胞投与療法開始に向けた体制整備を行った。

本療法の対象となる C 型肝炎関連肝硬変患者に関し、プロトコル適格性の検討ならびに⼩⼩⼩板値に関する他疾患由来肝硬変との比較検討を行った。

## 研究発表

### 1. 論文発表

本研究に関する発表はなし。

### 2. 学会発表

1. 三島 沙織、野崎 雄一、正木 尚彦、青木 智則、大武 優希、藤澤 真理子、小森 寛之、櫻井 恵、三神 信太郎、小島 康志、今村 雅俊、柳瀬 幹雄

非アルコール性脂肪性肝炎由来の肝硬変患者の⼩⼩⼩板値の検討

JDDW 2014 神戸 2014.10

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

### 1.特許取得

特記事項なし。

### 2. 実用新案登録

特記事項なし。

### 3. その他

特記事項なし。

平成 24～26 年度厚生労働科学研究費補助金  
(肝炎等克服実用化研究事業 (肝炎等克服緊急対策研究事業))  
研究分担報告書

ABMi療法における血清アルブミン値と生命予後の検討、およびC型肝炎に対する  
多施設対照比較試験の実施に向けた取り組み

研究分担者 : 上野 義之

所属機関 : 山形大学医学部消化器内科学 職名 : 教授

研究要旨 :

【目的】 アルコール性肝硬変患者に対する自己骨髄細胞投与 (Autologous Bone Marrow Cells Infusion: ABMi) 療法を行い、治療後 24 週間ならびに 72 週間に亘る持続的な肝機能改善効果 (血清アルブミン、総蛋白、プロトロンビン活性) について報告してきた。今回、更に長期間の経過観察を行うことで、ABMi療法施行後の患者の生命予後を明らかにする。また、C型肝炎患者に対する多施設対照比較試験に参加するための準備を進める。

【方法】 1.当科で先行研究として ABMi療法を施行したアルコール性肝硬変患者 5 例について、生命予後ならびに血清アルブミン値と予後の関係を検討した。 2.ヒト幹細胞に関わる臨床研究の開始に必要な申請を行った。

【成績】 1.アルコール性肝硬変患者 5 例について、ABMi療法施行後の平均観察期間は 5.05 年 (range:2.42 年-7.25 年)であった。患者の生命予後は 死亡 2 例、生存 3 例であった。2 例の死因は肝細胞がん、および肝不全・腎不全であった。2.血清アルブミン値を、ABMi直前値、最新値 (死亡例は死亡前値) を用いて検討した。生存例 (3 例) では、全例、血清アルブミン最新値が ABMi直前値に比較し上昇していたが、死亡例 (2 例) では血清アルブミン死亡直前値は ABMi直前値に比較し低下していた。ABMi療法施行 4 週後の血清アルブミン値は、生存例 3 例、肝細胞がん発病までは経過良好であった死亡例 1 例で、ABMi直前値に比較して上昇していた。一方、肝不全・腎不全で死亡した症例では、ABMi療法施行 4 週後の血清アルブミン値は ABMi直前値と差が認められなかった。3. C型肝炎患者に対する多施設対照比較試験について、平成 26 年 4 月に厚生労働省「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」へ研究申請を行い、同年 9 月に研究許可に関する大臣意見を得た。山口大学先進医療 (B) 協力医療機関として申請手続きを進めている。

【考案】 アルコール性肝硬変に対する ABMi療法では、長期生存例では血清アルブミン値の改善が見られることが確認された。また ABMi療法施行 4 週後の早期の血清アルブミン値の反応が、その後の血清アルブミン値の改善および生命予後を予測する上で有用なマーカーとなり得る可能性がある。今後の臨床研究において検討する価値があるものと思われた。

共同研究者

齋藤貴史 山形大学医学部消化器内科学 准教授

奥本和夫 山形大学医学部消化器内科学 助教

富田恭子 山形大学医学部消化器内科学 大学院

A.目的

生体肝移植に代わる次世代の肝再生療法の開発は、肝硬変患者の生命予後の改善のため

喫緊の課題である。骨髄内には multipotent progenitor cell の存在が知られており、肝再生を目的とした肝硬変患者に対する自己骨髄細胞移植 (Autologous Bone Marrow Cells Infusion: ABMi) 療法が、主にC型肝炎ウイルスによる非代償性肝硬変患者に対して施行され、24 週間の術後経過において Child-Pugh スコアや血清アルブミン値などの肝機能検査値全般の改善が報告されている (Terai S et al.

Stem Cell 2006)。

私達は、2006年から2009年にかけて、アルコール性肝硬変患者に対するABMi療法を、山口大学チームとともに当大学医学部附属病院で施行した。ABMi療法を施行されたアルコール性肝硬変5症例の症例対照研究では、24週間にわたり臨床データの改善がみられることを報告した(Stem Cells Dev 2011; 20: 1503-1510)。肝炎ウイルス慢性持続感染のない、アルコール性肝硬変症では、本療法の肝機能改善効果がウイルス性肝疾患よりも期待出来るものと考え、72週間(2年間)の長期間にわたる肝機能検査値の変動を評価した結果、肝機能改善効果(血清アルブミン、総蛋白、プロトロンビン活性)が持続することを確認している。今回、ABMi療法施行患者の生命予後を明らかにするとともに、血清アルブミン値と予後との関係を検討した。また、C型肝硬変患者に対する多施設対照比較試験に参加するため、ヒト幹細胞に関わる臨床研究を行うための研究組織の整備を行い、厚生労働省へ臨床研究の申請を行った。

## B.方法

当科では、ABMi療法施行前に6か月間以上の禁酒を確認できた6例(男性)のアルコール性肝硬変患者に対しABMi療法を施行した。肝生検にて肝硬変(F4)が確認され、かつ、総ビリルビン値3.0 mg/dl未満、血小板数50,000/ $\mu$ l以上、画像検査で肝細胞がんがなく、腹水や脳症がコントロールされ心肺機能良好で全身麻酔が可能な患者、を対象とした。自己骨髓細胞は、全身麻酔下で400mlの骨髓液を採取し、洗浄後に静脈内投与を行った。平成22年度までに6例(男性)に施行した。ABMi療法施行後の24週間の経過観察中に飲

酒により脱落した1例を除外し、5例を解析対象とした。平成27年1月15日現在における、患者の生命予後を明らかにした。観察期間のエンドポイントは、生存例は平成27年1月15日、死亡例は死亡時とした。また、血清アルブミン値について、ABMi療法直前値、ABMi療法施行4週後、最新値(死亡例は死亡前値)を用いて、生命予後との関係を検討した。

## C.結果

### 1. ABMi療法施行患者の生命予後

ABMi療法施行症例(5例)の、生命予後を表1に示す。ABMi療法施行後の平均観察期間は5.05年(range:2.42年-7.25年)であった。患者の生命予後は死亡2例、生存3例であった。2例の死因は、肝細胞がん、および肝不全・腎不全であった。肝機能検査値の最新値(死亡例は死亡前値)の検討では、生存例(3例)では血清アルブミン値の高値とchild-pughスコアの改善が認められるのに対し、死亡例(2例)では低アルブミン血症およびchild-pughスコアの増悪が認められた、

### 2. 血清アルブミン値と生命予後の検討

血清アルブミンのABMi療法直前値、最新値(死亡例は死亡前値)を用いて、予後との関係を検討した(図1)。生存例(3例)では、全例、血清アルブミン最新値がABMi療法直前値に比較し上昇していたが、死亡例(2例)ではいずれも血清アルブミン死亡前値はABMi直前値に比較し低下していた。ABMi療法施行4週後の早期の血清アルブミン値を加えて、予後との関係を検討した(図2)。ABMi療法施行4週後の血清アルブミン値は、生存例3例、肝細胞がん発病までは経過良好



であった死亡例 1 例 (肝細胞がん症例) では、ABMi 療法直前値に比較して上昇していた。一方、肝不全・腎不全で死亡した症例では、ABMi 療法施行 4 週後の血清アルブミン値は ABMi 直前値と差が認められなかった。

#### D. 考察

アルコール性肝硬変患者に対する ABMi 療法では、治療後 24 週間ないしは 72 週間の肝機能改善に関わる有効性が確認されている。ウイルス持続感染の影響がないアルコール性肝硬変において、ABMi 療法は、禁酒が守られた場合には良好な肝機能の持続的改善が得られ、良い適応であると思われる。

今回、ABMi 療法を受けた患者の生命予後を検討した結果、死亡例の死因は肝細胞がん、および肝不全・腎不全であった。死亡例では、死亡前の肝機能検査値において、低アルブミン血症が顕著であり、child-pugh スコアの増悪も見られた。一方、アルコール性肝硬変に対する ABMi 療法における長期生存例では、血清アルブミン値と child-pugh スコアの改善が確認された。そして、ABMi 療法施行 4 週後の早期の血清アルブミン値を ABMi 療法直前値と比較検討すると、肝不全・腎不全による死亡例では、早期のアルブミン上昇が認められなかった。ABMi 療法施行 4 週後の早期の血清アルブミン値の反応性が、ABMi による肝再生効果を反映し、その後の血清アルブミン値の改善および生命予後を予測する上で有用なマーカーとなる可能性がある。

今後、実施を予定している C 型肝硬変に対する多施設対照化比較試験において、血清アルブミン値の早期反応と予後の関係を更に検討する価値があるものと思われる。

#### E. 結論

ABMi 療法により、生命予後の良好な例では、血清アルブミン値の改善が認められる。また、ABMi 療法施行後 4 週目の早期の血清アルブミン値の反応が、本治療法の有効性を予測する上で有用なマーカーとなり得る可能性がある。今後の更なる検討を要する。

#### 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Inoue J, Ueno Y, Kawamura K, Yamamoto T, Mano Y, Miura M, Kobayashi T, Niitsuma H, Kondo Y, Kakazu E, Ninomiya M, Kimura O, Obara N, Kawagishi N, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Association between S21 substitution in the core protein of hepatitis B virus and fulminant hepatitis. J Clin Virol. 2012 Oct;55(2):147-152
2. Kondo Y, Ueno Y, Ninomiya M, Tamai K, Tanaka Y, Inoue J, Kakazu E, Kobayashi K, Kimura O, Miura M, Yamamoto T, Kobayashi T, Igarashi T, Shimosegawa T. Sequential immunological analysis of HBV/HCV co-infected patients during Peg-IFN/RBV therapy. J Gastroenterol. 2012 Dec;47(12):1323-1335
3. Saito T, Tomita K, Haga H, Okumoto K, Ueno Y: Bone marrow cell-based regenerative therapy for liver cirrhosis. World J Methodol 2013; 3: 65-69
4. Saito T, Ueno Y: Transmission of hepatitis C virus: Self-limiting hepatitis or chronic hepatitis? World J Gastroenterol 2013; 19: 6957-6961
5. Wada Y, Sato C, Tomita K, Ishii-Aso R,

Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Ueno Y: Possible autoimmune hepatitis induced after chronic active Epstein-Barr virus infection. Clin J Gastroenterol 2014; 7: 58-61

6. Tomita K, Haga H, Mizuno K, Katsumi T, Sato C, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Ueno Y: Epiregulin promotes the emergence and proliferation of adult liver progenitor cells. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2014; 307(1): G50-57

7. Tomita K, Haga H, Ishii G, Katsumi T, Sato C, Aso R, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Otani K, Ueno Y: Clinical manifestations of liver injury in patients with anorexia nervosa. Hepatol Res 2014; 44(10): E26-31

## 2. 学会発表

1. 芳賀弘明、斎藤貴史、奥本和夫、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、西瀬雄子、渡辺久剛、上野義之：ABMi 療法を施行したアルコール性肝硬変患者の骨髄シンチグラフィと肝予備能の変化についての検討 第 54 回日本消化器病学会大会、神戸；2012 年 10 月

2. 芳賀弘明、斎藤貴史、奥本和夫、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、西瀬雄子、渡辺久剛、上野義之、河田純男：自己骨髄細胞投与療法を施行したアルコール性肝硬変患者の 2 年間による長期予後。 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢；2012 年 6 月

3. 西瀬雄子、斎藤貴史、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、渡辺久剛、今井康陽、堀田 博、上野義之、河田純男：C 型肝炎ウイルス 1b の NS3 領域蛋白質

2 次構造を基にしたサブグループ分類と肝細胞癌発生の関連性に関する前向き研究（第 2 報）。 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢；2012 年 6 月

5. 西瀬雄子、渡辺久剛、富田恭子、佐藤智佳子、石井里佳、芳賀弘明、奥本和夫、斎藤貴史、上野義之：当院における 70 歳以上 C 型肝炎患者の IFN 治療の現状 第 16 回日本肝臓学会大会、神戸；2012 年 10 月

6. 富田恭子、芳賀弘明、渡辺久剛、佐藤智佳子、石井里佳、奥本和夫、西瀬雄子、斎藤貴史、上野義之：神経性食欲不振症における肝障害リスク因子の検討 第 16 回日本肝臓学会大会、神戸；2012 年 10 月

7. 佐藤智佳子、渡辺久剛、上野義之：非アルコール性脂肪性肝障害を基盤とした肝癌症例の臨床的特徴 第 16 回日本肝臓学会大会(シンポジウム 8「NASH からの発癌：基礎と臨床」)、神戸；2012 年 10 月 11 日

8. Okumoto K, Saito T, Tomita K, Sato C, Ishii R, Haga H, Nishise Y, Watanabe H, Ueno Y. The serum level of B-FGF and Scf in hepatitis C patients and its prognosis with hepatocellular carcinoma. DDW2012, San Diego, USA, May 20, 2012

9. Tomita K, Haga H, Mizuno K, Katsumi T, Sato C, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Ueno Y: Epiregulin Promotes the Emergence and Proliferation of Adult Liver Progenitor Cells. AASLD, Washington; November 2013

10. Tomita K, Haga H, Mizuno K, Katsumi T, Sato C, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Ueno Y: The Role of Epiregulin During Liver Regeneration: the Possible Function of Promoting the

Emergence and Proliferation of Liver Progenitor Cells. 第 20 回肝細胞研究会, 大阪; 2013 年 9 月

11. Tomita K, Haga H, Katsumi T, Sato C, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Saito T, Ueno Y: Clinical Manifestations of Liver Dysfunction in Patients with Anorexia Nervosa. IDD forum, Hong Kong; June 2013

12. 富田恭子, 芳賀弘明, 勝見智大, 佐藤智佳子, 石井里佳, 奥本和夫, 西瀬雄子, 渡辺久剛, 斎藤貴史, 上野義之: 肝再生におけるエピレグリンの役割と機能解析, 第 49 回肝臓学会総会, 東京; 2013 年 6 月

13. 水野 恵, 渡辺久剛, 阿蘇里香, 宇賀神智, 勝見智大, 富田恭子, 佐藤智佳子, 奥本和夫, 西瀬雄子, 斎藤貴史, 上野義之: 当院における肝硬変の成因別実態と合併症の臨床的特徴. 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京; 2014 年 5 月

14. 渡辺久剛, 斎藤貴史, 上野義之: 本県における肝炎対策の現状と課題をふまえた「や

まがた肝炎ネットワーク」の構築と肝疾患診療連携体制. 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京; 2014 年 5 月

15. 富田恭子, 芳賀弘明, 水野 恵, 勝見智大, 佐藤智佳子, 奥本和夫, 西瀬雄子, 渡辺久剛, 斎藤貴史, 上野義之: 高度肝障害時に Epiregulin は肝前駆細胞を誘導・増殖させることにより肝再生に寄与する. 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京; 2014 年 5 月

16. 佐藤智佳子, 渡辺久剛, 上野義之: 糖尿病患者では潜在的 NASH が混在し NASH では肝病態進展に糖尿病が促進的役割を果たす. 第 50 回日本肝臓学会総会, 東京; 2014 年 5 月

17. 渡辺久剛, 佐藤智佳子, 上野義之: 生活習慣からみた非 B 非 C 肝癌の臨床的特徴と囲い込みのためのリスクファクター. 第 18 回日本肝臓学会大会, 神戸; 2014 年 10 月

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 2. 実用新案登録  
なし。

表 1 アルコール性肝硬変に対する ABMi 療法施行症例の生命予後

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
ABMi施行時年齢	59	61	60	75	69
観察期間	2年5ヶ月	7年3ヶ月	5年3ヶ月	5年2ヶ月	5年2ヶ月
生命予後 (2015.1.15)	死亡 (HCC)	生存	生存	生存	死亡 (肝・腎不全)
最新(死亡例は死亡前)臨床データ					
Albumin (g/dl)	2.4	5.2	4.9	3.8	2.6
T.bilirubin (mg/dl)	2.5	1.1	1.3	2.2	1.9
PT (%)	62	101	107	63	71
Ascites	moderate	none	none	none	minimal
Coma	none	none	none	none	grade II
Child-Pugh score ( ) 治療前	11 (8)	5 (7)	5 (5)	7 (8)	8 (6)

図 1 血清アルブミン値の長期経過と生命予後

