

氏名 (本籍) 佐々木 稔 (岐阜県)
 学位の種類 博士 (医学)
 学位授与番号 乙第 1091 号
 学位授与日付 平成 8 年 12 月 18 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当
 学位論文題目 重症肝炎に対する prostaglandin E₁ (PGE₁) の臨床的効果とその作用機序に関する研究
 審査委員 (主査) 教授 武藤 泰敏
 (副査) 教授 植松 俊彦 教授 片桐 義博

論文内容の要旨

劇症肝炎は、急激に起こる広範な肝細胞壊死に基づき重篤な肝機能障害の結果、肝性脳症をはじめとする種々の肝不全症状を呈する肝炎であり、現在もなお予後不良な疾患である。その治療に関しては、全身管理、合併症対策とともに種々の特殊療法がおこなわれている。PGE₁療法は1987年にトロント大学において10例の劇症肝炎にPGE₁を投与し全例救命しえたとの報告以来注目されている。しかし、劇症肝炎を代表とする重症肝炎に対するPGE₁の臨床的効果について、多数例で詳細に検討した報告はきわめて少ない。

そこで申請者は、重症肝炎患者に対してPGE₁を投与し、その臨床的効果と作用機序について特にサイトカインの面から検討を加えた。

対象および方法

1 PGE₁の臨床的効果 昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間 (PT) が40%以下を示した劇症肝炎症例、および昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を伴わなかったものの、PTが40%以下を示した非昏睡型の重症肝炎症例を対象として、PGE₁を0.3~0.5 μg/kg/hrで持続投与した。劇症肝炎におけるPGE₁投与群は1988年から1994年の間に入院した18例 (急性型11例、亜急性型7例) であり、PGE₁非投与群 (historical control) は、1981年から1988年の間に入院した17例 (急性型7例、亜急性型10例) である。非昏睡型の重症肝炎におけるPGE₁投与群は、1988年から1994年の間に入院した11例で、PGE₁非投与群 (historical control) は、1981年から1988年の間に入院した15例である。以上の症例の生存率、血清GPT値、血漿遊離メチオニン濃度、プロトロンビン時間、血清h-HGF (human-hepatocyte growth factor) 濃度などを比較した。

2 末梢血単核球の tumor necrosis factor (TNF)-αおよびinterleukin (IL)-1β産生に及ぼすPGE₁の影響 非昏睡型の重症肝炎3例、acute-on-chronic 1例および通常の急性肝炎1例の末梢血単核球における、LPS刺激によるTNF-αおよびIL-1β産生に及ぼすPGE₁添加の影響を、*in vitro*で観察した。

3 血清中のサイトカイン濃度の測定 劇症肝炎急性型3例、非昏睡型の重症肝炎5例およびacute-on-chronic 1例において、PGE₁投与前後で血清中のTNF-α、IL-1βおよびinterleukin (IL)-6濃度を測定した。

4 末梢血単核球亜分画の測定 劇症肝炎7例において、PGE₁投与前後で末梢血単核球亜分画の変動を検討した。

結果

I 劇症肝炎におけるPGE₁の臨床的効果

1 PGE₁投与群と非投与群における背景因子と検査成績 PGE₁非投与群においてT. Bilが高値を示したこと、全肝CT総値が低い傾向を示したこと以外には、PT、血清GPT値、血漿遊離メチオニン濃度など両群間で差異はなかった。

2 生存率 劇症肝炎においてPGE₁投与群の生存率は18例中9例 (50.0%) と、PGE₁非投与群の生存率の17例中4例 (23.5%) と比べて高率であったが、両群間に有意差はなかった。

3 血清GPT値の推移 PGE₁投与群では非投与群に比しGPTが早期に低下し、投与1日から3日後にかけて有意差が認められた。治療開始後に血清GPT値の再上昇がみられた症例数の比率はPGE₁投与群において有意に少なかった (11.1% vs. 47.1%, P<0.05)。

4 血漿遊離メチオニン濃度の推移 血漿遊離メチオニン濃度は、PGE₁投与群では非投与群に比し早期に低下し1日から4日後にかけて有意差が認められた (1日後P<0.01, 2日後P<0.001, 3日後P<0.01, 4日後P<0.05)。

5 プロトロンビン時間 (PT) の推移 PGE₁投与群では非投与群に比し有意差は認められなかったものの、どの時点においてもPTは高く推移した。治療開始から7日以内にPTが40%以上に改善を示した症例数の比率はPGE₁投与群において高い傾向が認められた。

6 血清h-HGF濃度の経過中における最高値 血清h-HGF濃度の経過中における最高値はPGE₁投与群におい

有意に低値であった (2.85 (0.91~8.96) ng/ml vs. 10.40 (3.25~33.3) ng/ml, $P < 0.01$)。

II 非昏睡型の重症肝炎における PGE₁ の臨床的効果

1 PGE₁ 投与群と非投与群における背景因子、検査成績 PGE₁ 投与群で血清 GPT 値が高値を示したが、背景因子および他の検査成績には両群間において差異は認められなかった。

2 血清 GPT 値の推移 PGE₁ 投与群では非投与群に比し、GPT が早期に低下し投与 3 日後に有意差が認められた ($P < 0.05$)。

3 プロトロンビン時間 (PT) の推移 PGE₁ 投与群では非投与群に比し、PT が早期に上昇し投与 3 日後には有意差が認められた。治療開始から PT が 60% 以上に改善するまでの日数は PGE₁ 投与群で有意に短かった (3.3 ± 1.6 日 vs. 8.5 ± 7.6 日, $P < 0.05$)。

III 末梢血単核球の TNF- α および IL-1 β 産生に対する PGE₁ の影響 入院時に末梢血より単核球を分離し、LPS で刺激した際の TNF- α と IL-1 β の産生能は PGE₁ の添加により濃度依存性に抑制された。

IV PGE₁ 投与後の血清中サイトカイン濃度の変動 入院時の患者血清中の TNF- α 濃度および IL-6 濃度は高値を示したが、PGE₁ 投与 7 日後、14 日後には血清中の TNF- α および IL-6 濃度はしだいに低下した。

V PGE₁ 投与後の末梢血単核球亜分画の変動 劇症肝炎 7 例について、PGE₁ 投与前後における末梢血単核球亜分画の変動をみると、急性型では、PGE₁ 投与前は cytotoxic T cell (CTL) の増加が特徴的であったが、投与 7 日後には減少した。亜急性型では、PGE₁ 投与前は natural killer (NK) cell の増加が特徴的であったが、投与 7 日後には減少した。

考案

1988 年以降、劇症肝炎をはじめとする重症肝炎に対して PGE₁ が投与されており、その臨床的効果を historical control (1981~1988) と比較検討した。劇症肝炎の生存率については有意差はないものの、PGE₁ 投与群において高い生存率が得られた。PGE₁ 投与後の臨床的効果をみると、血清 GPT 値は PGE₁ 投与群において早期より低下しており、さらに血清 GPT 値の再上昇すなわち、肝細胞壊死が持続ないし反復していると考えられる症例は少なかった。また血漿遊離メチオニン濃度の推移を比較すると、PGE₁ 投与群では非投与群に比して早期に低下を示しており、やはり肝細胞壊死が早期に抑制されていることが示唆された。一方、肝再生の代表的な指標の 1 つである PT は、有意差はないものの PGE₁ 投与群では非投与群に比し高く推移し、早期に改善を示す傾向が認められた。また血清 h-HGF 濃度の経過中における最高値は PGE₁ 投与群で非投与群に比し有意に低かった。これらのことより PGE₁ は劇症肝炎において肝細胞壊死の進展を抑制し、肝再生を促進しているものと考えられた。一方、非昏睡型の重症肝炎においても、PGE₁ 投与群では非投与群に比し血清 GPT 値は早期より低下し、また PT は早期に改善を示しており、PGE₁ 投与群では肝細胞壊死が早期に抑制され、さらに肝再生が促進されているものと考えられた。

劇症肝炎の発症機序に関しては広範性肝細胞壊死と炎症性サイトカインとの関連が注目されている。また PGE₁ はマクロファージからの炎症性サイトカインの産生を抑制することが報告されている。急性肝不全マウスを用いた検討では、PGE₁ 投与により血清中の TNF- α 濃度は用量依存性に低下し、それに伴い肝の組織学的所見の改善がみられている。今回、重症肝炎の入院時末梢血単核球において、LPS 刺激による TNF- α 、IL-1 β 産生に対する PGE₁ 添加の影響を *in vitro* で観察したところ、PGE₁ は用量依存性に TNF- α 、IL-1 β 産生を低下させた。また PGE₁ 投与前後で、血清中の TNF- α および IL-6 濃度を測定すると、7 日後、14 日後には低下を示しており、PGE₁ 投与により血清中の TNF- α や IL-6 濃度が低下した可能性が示唆された。

劇症肝炎において末梢血単核球亜分画の変動について検討すると、PGE₁ 投与前において急性型では CTL の増加が、亜急性型では NK cell の増加が特徴的であったが、PGE₁ 投与後それぞれ著明な減少を示した。急性型では PGE₁ はマクロファージからの TNF- α や IL-1 の産生を抑制することにより、helper T 細胞や CTL の活性化を抑制し、CTL の比率を低下させている可能性が考えられた。亜急性型においても PGE₁ はマクロファージからの TNF- α や IL-1 の産生を抑制することにより、helper T 細胞や CTL さらに NK cell の活性化を抑制し、NK cell の比率を低下させている可能性が示唆された。

以上の臨床的ならびに基礎的な成績より、重症肝炎において PGE₁ は作用機序の 1 つとして、活性化マクロファージからの炎症性サイトカインの産生を抑制することにより、肝細胞壊死の進展を抑制し、さらに肝再生を促進し、病態の改善をもたらしているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 佐々木稔は、重症肝炎において PGE₁ がその作用機序の 1 つとして、活性化マクロファージからの炎症性サイトカインの産生を抑制することにより、肝細胞壊死の進展を抑制し肝再生を促進することを、末梢血単核球を用いた検討と多数例での詳細な臨床検査成績の比較により明らかにした。これらの新知見は、肝臓病学の進歩に少なからず寄与するものとする。

[主論文公表誌]

重症肝炎に対する prostaglandin E₁ (PGE₁) の臨床的効果とその作用機序に関する研究

岐阜大医紀 44 : 653-668 (1996)