

氏名（本籍）	杉 山 宏（岐阜県）
学 位 の 種 類	博 士（医学）
学位授与番号	乙 第 9 1 4 号
学位授与日付	平成 6 年 6 月 15 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	重症肝炎患者における血清ヒト肝細胞増殖因子（hHGF）の測定と その臨床的意義に関する研究
審 査 委 員	（主査）教授 武 藤 泰 敏 （副査）教授 佐 治 重 豊 教授 野 間 昭 夫

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト肝細胞増殖因子（human hepatocyte growth factor : hHGF）は分子量約6万の重鎖と約3万の軽鎖がSS結合したヘテロダイマーであり、ラット初代培養肝細胞のDNA合成を促進し、5-10ng/mlで最大の効果を発揮する。また、hHGFは劇症肝炎（FH）患者血清で著増することが報告されているが、劇症化の予知や予後の推定に有用か否かの詳細な報告はない。そこで申請者は、多数例の劇症肝炎とその周辺疾患（重症肝炎）において血清hHGF濃度を測定し、その臨床的意義を検討した。

対象

急性肝炎（AH）42例、急性肝炎重症型（AHs）16例、亜急性肝炎非昏睡型（SAH）14例、劇症肝炎急性型（FHA）19例、劇症肝炎亜急性型（FHS）15例、発病後8週以降24週以内に昏睡Ⅱ度以上の脳症を来した遅発性肝不全（late onset hepatic failure : LOHF）5例、代償された慢性肝疾患の経過中に、急性肝不全症状を呈したいわゆるacute-on-chronic（A-on-C）9例、計120例を対象とした。

方法

血清中のhHGFは酵素抗体測定法によるhHGF測定キットを用いて定量した。また、肝機能検査、血漿遊離アミノ酸、 α -fetoprotein（AFP）、グルカゴン負荷試験、全肝CT総値（ICTN）との関連についても検討した。

結果

1. 入院時血清hHGF濃度（ng/ml）の平均値は、AH 0.29, AHs 0.64, FHA 1.95, SAH 0.70, FHS 3.18, LOHF 4.76, A-on-C 2.20であり、FHAはAH, AHsに比し、FHSはSAHに比しそれぞれ有意に高値を示した（ $P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.05$ ）。また、入院時に血清hHGF濃度が1.0ng/ml以上を示した症例の割合は、AH 4.8%, AHs 31.3%, FHA 68.4%, SAH 28.6%, FHS 86.7%, LOHF 100%であり、FHAがAH, AHsに比し、FHSとLOHFがSAHに比しそれぞれ有意に高率であった（ $P<0.001$, $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.05$ ）。また、SAHと昏睡がⅠ度以内であった時点でのFHSおよびLOHF（計6例）の血清hHGF濃度（ng/ml）の平均値は、それぞれ0.70と4.61であり、FHSやLOHFでは脳症がⅠ度以内の時期においてもSAHに比し有意に高値を示した（ $P<0.05$ ）。さらに、ICTN <45 l・HUと肝萎縮が認められたSAH 8例と、FHSおよびLOHF計10例を比較すると、プロトロンビン時間（PT）には差がなかったが、血清hHGF濃度（ng/ml）の平均値はそれぞれ0.43と2.10であり、FHSおよびLOHFでは肝萎縮を示したSAHに比べても有意に高値を示した（ $P<0.01$ ）。
2. FH 17例における脳症発現時の血清hHGF濃度（ng/ml）は生存例（7例）で2.39, 死亡例（10例）2.40と差がなかったが、生存例では脳症発現3-6日後の血清hHGF濃度は0.69ng/mlと脳症発現時に比し有意に低下し（ $P<0.05$ ）、また死亡例の3.39ng/mlに比較して有意に低値を示した（ $P<0.05$ ）。また、FHA 18例、FHS 14例、LOHF 3例の血清hHGF濃度の最高値（hHGFmax）は生存例（13例）2.17ng/mlに対し、死亡例（22例）9.27ng/mlであり、死亡例では有意に高値を示した（ $P<0.001$ ）。また、hHGFmaxが7.0ng/ml未

満であった症例の生存率は59.1% (13/22) であり、なかでも AFPmax が 300ng/ml 以上を示した FHA 7 例は全例生存した。これに対し、hHGFmax が 7.0ng/ml 以上に著増した13例は全例死亡し、うち10例は AFPmax が 300ng/ml 未満であった。

3. 血清 hHGF 濃度と凝固因子、肝機能検査および血漿遊離アミノ酸濃度との相関を検討すると、血清 hHGF 濃度は PT、ヘパラスチンテスト、直接ビリルビン/総ビリルビン比、アルブミン、総コレステロール、Fischer 比と有意の負の相関が、また総ビリルビン、血漿メチオニン (Met)、芳香族アミノ酸 (AAA)、総アミノ酸とは有意の正の相関が認められた。

4. グルカゴン負荷試験を施行しえた AHs 3 例、SAH 4 例、FHA 11 例、FHS 5 例、LOHF 4 例の計 27 例を高反応群 11 例 ($\Delta cAMP_{15} > 200 \text{ pmoles/ml}$) と低反応群 16 例 ($\Delta cAMP_{15} \leq 200 \text{ pmoles/ml}$) に分けると、血清 hHGF 濃度 (ng/ml) はそれぞれ 0.74 と 2.53 であり、グルカゴン負荷試験の低反応群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。

5. ICTN を測定しえた AHs 7 例、SAH 10 例、FHA 15 例、FHS 6 例、LOHF 1 例の計 39 例の血清 hHGF 濃度を検討すると、著明な肝萎縮 (ICTN $< 30 \text{ l} \cdot \text{HU}$) が認められた 10 例の血清 hHGF 濃度は 2.00ng/ml であり、ICTN が $30 \text{ l} \cdot \text{HU}$ 以上であった 29 例の 0.94ng/ml に比し有意に高値を示した ($P < 0.05$)。

考察

血清 hHGF 濃度は FH や LOHF などのいわゆる重症肝炎例で増加したが、とくに 1.0ng/ml 以上の高値を示す例は FH や LOHF で高率であった。また亜急性の経過を辿る重症肝炎の中で、FHS や LOHF は脳症発現前より血清 hHGF 濃度が非昏睡型の SAH に比し有意に高値で、1.0ng/ml 以上を示す症例が高率であった。さらに画像上同程度の肝萎縮が認められた症例でも PT には差がなかったが、入院時の血清 hHGF 濃度は FHS や LOHF では SAH に比し有意に高値を示した。以上より、血清 hHGF 濃度は肝炎劇症化の予知、特に亜急性の経過を辿る重症肝炎例の劇症化を予知する上で極めて有用な指標になると考えられた。

一方、FH と LOHF において血清 hHGF 濃度と予後との関連をみると、血清 hHGF 濃度は死亡例で生存例に比し有意に高値を示し、なかでも 7.0ng/ml 以上に著増した症例に生存例はなかった。また、脳症発現 3 - 6 日後の血清 hHGF 濃度の変動をみると、生存例では脳症発現時に比し有意に低下しており、死亡例の同時期の血清 hHGF 濃度に比べ低値を示したことから、血清 hHGF 濃度の推移は予後を予測する上でも有用な指標になりうることを示唆された。

FH や LOHF 症例で血清 hHGF 濃度が高値を示す機序について、肝細胞壊死に伴い傷害部位近傍の Kupffer 細胞や血管内皮細胞の hHGF の産生分泌が亢進するためと報告されている。申請者の成績では血清 hHGF 濃度は臨床的に肝予備能または残存肝細胞量を表わすと考えられるパラメーターと相関がみられ、さらに肝で代謝される AAA および Met と強い相関が認められたことから肝でのクリアランスの低下も大きな要因であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者杉山宏は、重症肝炎患者においてヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) が肝炎の劇症化の予知ならびに予後を予測する上できわめて有用な指標であることを明らかにした。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認める。

[主論文公表誌]

重症肝炎患者における血清ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) の測定とその臨床的意義に関する研究

平成 5 年 7 月発行 肝臓 34 (7) : 493~503