

ひだせいじ

氏名	肥田誠治
学位	博士(医学)
学位記番号	新大院博(医)第1188号
学位授与の日付	平成17年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Proinflammatory Cytokines Correlate with the Development of Encephalopathy in Patients with Fulminant Hepatitis (炎症性サイトカインは劇症肝炎における脳症の進行に関連する)
論文審査委員	主査 教授 青柳 豊 副査 教授 遠藤 裕 副査 教授 西澤正豊

### 博士論文の要旨

#### 【目的】

近年、炎症性サイトカインの劇症肝炎の病態との関連性が報告されている。しかし、サイトカイン血中濃度と、肝性脳症との関連性を検討した臨床研究は認められない。そこで、劇症肝炎における肝性脳症の重症度および頭蓋内圧（以下ICP）の変化と炎症性サイトカインとの関連性を検討した。

#### 【対象および方法】

1997年6月から2003年5月までに劇症肝炎の治療目的に千葉大学集中治療室（以下ICU）に入室した21症例を対象とした。そのうち19症例について、tumor necrosis factor- $\alpha$ （以下TNF- $\alpha$ ）、interleukin-1 $\beta$ （以下IL-1 $\beta$ ）、interleukin-6（以下IL-6）を測定した（生存9例、死亡10例）。症例の年齢は12～64歳（中央値、45歳）であった。劇症肝炎の原因の内訳は、A型肝炎2例、B型肝炎10例、薬剤性肝炎2例、自己免疫性肝炎1例、原因不明4例であった。

治療はすべての症例で、入室時から、血漿交換および持続的血液濾過透析を施行した。また、ICPのモニターのため、13症例について硬膜外脳圧モニターカテーテルを挿入した。

症例を肝性脳症の進行パターンにより3群（脳症非進行群、脳症一時改善群、脳症進行群）に分類した。脳症非進行群はICU入室時肝性脳症II度以上であったが、その後それ以上進行しなかったもの、脳症一時改善群は、入室後肝性脳症が2度以上進行したが、その後2度以上改善し、再び2度以上進行したもの、脳症進行群は入室後肝性脳症が2度以上進行しその後改善を認めなかったものである。

以上の3群について、ICU入室日から第7日目までのIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6及びアンモニアの推移を検討した。

また、脳症一時改善群において、ICU入室中の脳症の推移と炎症性サイトカイン、アンモニアとの関連を検討するため、以下の3つの期間に分けた：脳症進行期間（脳症が2度以上進行していた期間、中央値10日間、範囲7～18日間）、脳症改善期間（脳症が2度以上改善していた期間、中央値16日間、範囲10～21日間）、脳症再進行期間（脳症が2度以上再悪化した期間、中央値5日間、範囲4～7日間）。以上のそれぞれの期間の中央値の値に関してIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6及びアンモニアの推移を検討した。また、

ICP をモニターした 13 症例において、炎症性サイトカインと ICP との相関について検討した。

統計解析は、入室時のデータ比較はクラスカル・ワーリス法、経時的变化は分散分析法、相関係数は直線回帰法を用いた。いずれも  $P < 0.05$  を有意とした。

### 【結果】

症例の背景において年齢、性、劇症肝炎の原因に 3 群間で有意差を認めなかった。ICU 入室時の各種サイトカインには有意差は認められなかった。ICU 入室から 7 病日以内までの各種サイトカインの 3 群間の比較では、IL-6 のみが脳症進行群において、第 5～7 病日に他の 2 群より有意に高かった（いずれの群に比較して、それぞれ、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ ）。脳症一時改善群におけるサイトカイン及びアンモニアの推移の検討では、TNF- $\alpha$  が、脳症再進行期間において、他の期間と比較して有意に高かった（いずれの期間に比較して、 $p < 0.05$ ）。IL-6 は脳症改善期間と比較して、脳症再進行期間において有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。アンモニアは脳症進行期間から脳症改善期間にかけて有意に低下していた（ $p < 0.05$ ）。

ICP と各種サイトカインとの相関の検討では、TNF- $\alpha$  と IL-6 濃度が ICP との有意な正の相関を認めた（それぞれ  $r = 0.272$ 、 $p < 0.01$  および  $r = 0.517$ 、 $p < 0.01$ ）。

### 【考察】

今回の劇症肝炎症例における炎症性サイトカインの推移、また ICP との正の相関から、TNF- $\alpha$  と IL-6 が肝性脳症の進行に関与している可能性が示唆された。さらに脳症一時改善群における脳症と炎症性サイトカイン、アンモニアの推移の検討から、入室時の脳症進行についてはアンモニアが、また、再悪化時には TNF- $\alpha$  や IL-6 が関与している可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

近年、全身炎症性反応症候群（SIRS）と肝性脳症が関連するとの報告があるが、その詳細を検討した臨床研究は認められない。本研究では、劇症肝炎における肝性脳症の重症度および頭蓋内圧（ICP）の変化と炎症性サイトカインとの関連性を検討した。

劇症肝炎 19 症例について、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 を経時的に測定した。ICP の測定は、13 症例について硬膜外モニターカテーテルを挿入し行った。

ICU 入室時の各種サイトカインの濃度に有意差は認められなかつたが、ICU 入室後の 3 群間の経日の変化の比較では、IL-6 が day 5, 6, 7 で脳症進行群の値が他の 2 群と比較して有意に高かった。脳症一時改善群におけるサイトカイン及びアンモニア濃度の推移の検討では、TNF- $\alpha$  濃度が、脳症再進行期間において、他の期間（対脳症進行期間、対脳症改善期間）と比較して有意に高かった。IL-6 濃度は脳症改善期間と比較して脳症再進行期間において有意に高かった。アンモニア濃度は脳症進行期間から脳症改善期間にかけて有意に低下していた。ICP と各種サイトカインとの相関の検討では、TNF- $\alpha$  と IL-6 濃度が ICP との有意な正の相関を認めた。

以上、本研究は TNF- $\alpha$ 、IL-6 が肝性脳症の進行に関与している可能性を示したものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。