<原 著>

急性ウイルス性重症肝炎における血清中 TNF- α , 可溶性 TNF
レセプターおよび ICAM-1の動態とその臨床的意義

中館 一郎 阿部 弘一 滝川 康裕 鈴木 一幸*

要 旨: 急性ウイルス性肝炎における血清 TNF- α , 可溶性 TNF レセプター (sTNFR) および可溶性 ICAM-1 (sICAM-1) の動態とその臨床的意義について, とくに劇症肝炎などの重症肝炎の病態との関連より検討した。急性ウイルス性肝疾患においては血清 TNF- α , sTNFR および sICAM-1の三者とも入院時には健常者に比較して有意の高値を示し, とくに sTNFR は劇症肝炎急性型において最も高値で, 急性肝炎, 急性肝炎重症型に比しても有意であった。入院後の経過では, TNF- α , sTNFR, sICAM-1とも急性肝炎, 急性肝炎重症型では低下し, とくに sTNFR の低下は有意であった。一方, 劇症肝炎, LOHF では, 死亡例の多くは TNF- α , sTNFR とも高値で, さらに上昇を示し, sICAM-1はほぼ全例で低下したが, 健常者に比して高値であった。各種検査成績との関連では, TNF- α は GOT, GPT, FDP との間に, sTNFR は GOT, GPT, PT, HPT, FDP, WBC, hHGF との間に, ICAM-1は T. Bil, PT, HPT, AT-III との間に有意の相関関係が認められた。以上の成績より劇症肝炎などの重症肝炎において血清 TNF- α , sTNFR, sICAM-1の測定はその病態把握に有用であり, とくに sTNFR が最も鋭敏なマーカーになる可能性がある。

索引用語: 急性肝炎 劇症肝炎 TNF- α 可溶性 TNF レセプター ICAM-1

はじめに

ウイルス性肝炎においては, 肝障害の発生とその進展に宿主の免疫応答が重視されている。とくに劇症肝炎においては, 活性化マクロファージより種々のサイトカインが産生され, 肝臓洞内皮細胞障害による局所の循環障害を惹起し肝細胞障害へと進展する機序が想定され¹⁾, サイトカインの中ではとくに tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-1 (IL-1) の役割が注目されている^{2,3)}。最近, 血清中に可溶性 TNF 受容体 (soluble TNF receptor; 以下 sTNFR) の存在することが明らかとなり^{4,5)}, その生理学的作用を含めた意義について検討されてきているがいまだ結論は得られていない。

一方, 免疫応答に際しては細胞間の情報伝達や免疫担当細胞の作用発現に多くの細胞間接着因子が重要な役割を果たしていることが明らかにされてきているが, これら細胞間接着因子については慢性肝障害にお

ける検討が中心であり, 急性肝障害での検討は少ない。

そこで, 本研究では炎症性サイトカイン, とくに TNF- α と sTNFR および細胞接着因子のひとつである intercellular adhesion molecule-1 (以下 ICAM-1) を血清レベルで測定し, 急性ウイルス性肝疾患における臨床的意義を明らかにすることを目的とした。

対象および方法

1. 対象

急性肝炎15例(以下 AH), 急性肝炎重症型(AH で, 入院期間中にプロトロンビン時間が40%以下を示すも昏睡II度以上の肝性脳症の発現を認めないもの: 以下 AHS) 10例, 劇症肝炎急性型(以下 FHA) 8例, 劇症肝炎亜急性型(以下 FHS) 3例, 遅発性肝不全(発症より8週間以上6カ月以内に肝性脳症の発現をみたもの: late onset hepatic failure; LOHF) 5例の計41例および健常者6例を対象とした。

ウイルス学的な診断は, IgM-HA 抗体 (RIA 法),

Ichiro NAKADATE, Koichi ABE, Yasuhiro TAKIKAWA and Kazuyuki SUZUKI*

*岩手医科大学第1内科

<受付日1995年6月12日>

Table 1 Background and clinical features of subjects.

	no	age	gender	A	B	C	N	T. Bil (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	PT (%)	Survival rate (%)
control	6	34.0±6.8	6:0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
AH	15	31.5±11.0	6:9	4	5	2	4	5.8±6.4	728±1,065	1,258±1,154	87.7±21.8	100
AHS	10	37.3±12.8	4:6	4	3	1	2	15.5±11.5	2,862±3,653	2,755±1,967	52.5±22.1	100
FHA	8	48.0±20.5	1:7	1	2	0	5	10.2±5.6	6,355±7,198	5,252±4,639	17.4±7.8	37.5
FHS	3	60.7±10.4	1:2	0	1	0	2	20.1±8.6	561±380	380±209	28.2±13.1	0
LOHF	5	56.2±17.3	1:4	0	2	0	3	22.9±12.1	301±240	331±343	45.6±17.6	0

mean±S.D.

AH: acute hepatitis, AHS: acute hepatitis severe form, FHA: fulminant hepatitis acute form, FHS: fulminant hepatitis subacute form, LOHF: late onset hepatic failure, A: IgM anti-HA positive, B: IgM anti-HBc positive or HBs Ag positive, C: anti HCV (2nd) positive or HCV RNA positive, N: negative for virus markers, T. Bil: total bilirubin, GOT: glutamic oxaloacetic transaminase, GPT: glutamic pyruvic transaminase, PT: prothrombin time.

HBs 抗原 (RIA 法), HBs 抗体 (RIA 法), IgM-HBc 抗体 (RIA 法), 第II世代 HCV 抗体 (EIA 法), HCV-RNA (PCR 法), および EB ウイルス, サイトメガロウイルス関連マーカーの測定によって行った。A 型の診断は IgM-HA 抗体陽性により, B 型の診断は IgM-HBc 抗体陽性により行い, C 型の診断は, AH および AHS においては経過中に HCV 抗体が陽性化したものを, FHA, FHS, LOHF においては, 治療前の初血清において HCV-RNA が陽性を示した症例とした。なお, 今回の検討では, FHA, FHS, LOHF においては B 型肝炎ウイルスキャリアーからの発症例は除外した。

各疾患群の背景因子および入院時の代表的な肝機能検査値を Table 1 に示した。FHS および LOHF では AH に比して有意に年齢が高く, また各群とも女性の比率が高かった。成因では AH および AHS では A 型と B 型の頻度が高かったが, 他の疾患では B 型と非 A 非 B 非 C 型が大部分を占めた。

2. 血清の採取および保存

患者血清は, 入院時の無治療の状態のものと入院後平均13.5±4.2日 (5~26日) のものを用いた。なお血清は分離後測定まで-20°Cにて保存した。

3. サイトカインの測定

各サイトカインの測定は以下の測定キットを用いて行った。TNF- α : TNF ELISA (Endogen, USA) (ELISA), sICAM-1: ICAM-1 Test kit (T cell diagnostics, USA) (ELISA), sTNFR-I and -II: Biotrak (Amersham life science, England)

4. 統計学的検討

各サイトカインの測定値は平均値±標準偏差で表示し, 統計学的な検討には χ^2 検定, 一元分散分析 (one-

way Anova), Mann-Whitney の U 検定を用い, 危険率 5 % 以下を有意として取り扱った。

成 績

1. 血清 TNF- α

入院時の血清 TNF- α は健常者8.2±2.2 (pg/ml), AH 25.4±22.9, AHS 33.8±52.3, FHA 40.9±37.5, FHS 18.3±11.2, LOHF 20.2±11.4であり, FHA, FHS および LOHF などの重症例において健常者よりも有意 ($p<0.05$) に高値を示した。AH と AHS においても健常者に比して高値をとる傾向が認められたが, 有意差は認められなかった (Fig. 1)。

入院時と入院後との比較では, 各疾患群ともに有意の変化は認めなかった。しかし, 個々の症例における変動を検討すると, AH および AHS では, ほぼ全例が入院後に低下を示した。一方, 劇症肝炎では FHA 8 例中 3 例, FHS 3 例中 2 例において入院後にさらに上昇を示す例が認められ, これらは全例死亡例であった (Fig. 1, 2)。

血清 TNF- α と肝機能検査値および血液凝固検査値との相関を検討すると, Table 2 に示すように, T. Bil とは負の相関傾向, GOT, GPT, FDP とは有意の正の相関, また sTNFR との間には有意の正の相関が認められた。

2. 血清 sTNFR

血清 sTNFR については, 55kD の sTNFR-I と 75 kD の sTNFR-II の両者を測定したが, 著者らは既にこれら 2 つの sTNFR が高い相関性を示し, 両者ともに各種肝機能検査値との相関関係が一致していることを報告している⁹⁾。したがって本論文では55kD の sTNFR-I についてのみ示した。

各疾患群における入院時の血清 sTNFR は, 健常者

Fig. 1 Serum levels of TNF- α and sTNFR in patients with acute hepatitis on (■) and after (□) admission.

cont : healthy control, AH : acute hepatitis, AHS : acute hepatitis severe form, FHA : fulminant hepatitis acute form, FHS : fulminant hepatitis subacute form, LOHF : late onset hepatic failure. * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ compared with level of control. † : $p < 0.05$, †† : $p < 0.01$ compared with levels on admission.

Fig. 2 Serial change in TNF- α levels in patients with acute hepatic diseases.

○—○ : survivor, ▲—▲ : nonsurvivor, □ : normal range, 1st : on admission, 2nd : after admission.

の 752.7 ± 99.0 (pg/ml) に比して有意に高値を示した。とくにFHAでは $5,134.6 \pm 3,980.1$ を示し、AHの $1,788.5 \pm 1,446.3$, AHSの $2,311.3 \pm 880.7$ およびLOHFの $1,825.4 \pm 696.6$ に比して有意に高値であった (各々 $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$) (Fig. 1)。

入院時と入院後との比較では、AHおよびAHSでは入院後に有意 ($p < 0.01$) な低下を示したが、劇症肝炎 (FHA, FHS) およびLOHFでは明らかな低下は認められなかった。FHA 8例中3例, FHS 3例中1

例, LOHF 5例中4例ではむしろ上昇がみられ、これらはいずれも死亡例であった (Fig. 3)。

FHA, FHSおよびLOHFなどの重症例について生死別に検討すると、入院時および入院後のsTNFRは生存例 (3例) では各々 $4,312.3 \pm 3,042.0$ (pg/ml), $2,264.7 \pm 406.6$, 死亡例 (12例) では各々 $3,698.9 \pm 3,392.8$, $6,921.4 \pm 7,933.6$ であり、入院時および入院後ともに生存例と死亡例の間に有意差は認められなかった。

Table 2 Correlation between TNF- α , sTNFR, sICAM-1 and biochemical parameters on admission.

	TNF- α	sTNFR	sICAM-1
T. Bil	$r=-0.303$ $p=0.0575$	$r=-0.074$ $p=0.6515$	$r=-0.335$ $p<0.05$
GOT	$r=0.63$ $p<0.001$	$r=0.696$ $p<0.001$	$r=0.093$ $p=0.5118$
GPT	$r=0.385$ $p=0.05$	$r=0.585$ $p<0.001$	$r=0.116$ $p=0.4119$
PT	$r=-0.182$ $p=0.2538$	$r=-0.483$ $p<0.001$	$r=-0.344$ $p<0.05$
HPT	$r=-0.063$ $p=0.6993$	$r=-0.483$ $p<0.001$	$r=-0.376$ $p<0.01$
AT-III	$r=-0.046$ $p=0.8063$	$r=-0.289$ $p=0.1149$	$r=-0.381$ $p<0.05$
FDP	$r=0.37$ $p<0.05$	$r=0.375$ $p<0.01$	$r=0.085$ $p=0.5651$
WBC	$r=0.231$ $p=0.152$	$r=0.461$ $p<0.001$	$r=0.054$ $p=0.7042$
CRP	$r=0.014$ $p=0.932$	$r=0.218$ $p=0.1403$	$r=0.108$ $p=0.4716$
hHGF	$r=0.245$ $p=0.2493$	$r=0.766$ $p<0.001$	$r=0.045$ $p=0.811$

sTNFR と肝機能検査値および血液凝固検査値との相関では、PT、HPT とは負の相関を、GOT、GPT、

WBC、hHGF、FDP とは有意の正の相関を認めた (Table 2)。また、TNF- α および ICAM-1 との間には有意の正の相関を認めた。

3. 血清 sICAM-1

各疾患群における入院時の血清 sICAM-1 は、AH $1,055.9 \pm 599.8$ (ng/ml)、AHS $1,418.9 \pm 1,184.6$ 、FHA $1,834.4 \pm 1,694$ 、FHS $1,906.8 \pm 662.6$ 、LOHF $2,185.4 \pm 534.7$ であり、健常者の 184.8 ± 36.5 に比して有意の高値を示した (Fig. 4)。

入院時と入院後を比較すると、各疾患とも入院後に低下を示し、とくに AH、FHA および FHS では有意であった。しかし、生存例と死亡例との間での変動には差異を認めなかった (Fig. 4, 5)。

肝機能検査値および血液凝固検査値との相関では、T. Bil とは有意の正の相関を、PT、HPT、AT-III とは有意の負の相関を認めた (Table 2)。また、血清 sTNFR との間には有意の正の相関を認めた。血清トランスアミナーゼとの相関では入院時のみの検討では相関を認めなかったが、血清トランスアミナーゼの低下した入院後を含めると GOT とは正の相関傾向 ($p=0.064$) を、GPT とは有意の正の相関 ($p<0.05$) が認められた。

考 察

TNF- α はおもにマクロファージ・単球系の細胞から産生され、腫瘍壊死活性、IL-1 の産生促進、抗ウイルス作用など極めて多彩な生物活性を有している⁷⁾。臨

Fig. 3 Serial change in sTNFR levels in patients with acute hepatic diseases.

○—○ : survivor, ▲—▲ : nonsurvivor, □ : normal range, 1st : on admission, 2nd : after admission. **: $p<0.01$.

Fig. 4 Serum levels of sICAM-1 in patients with acute hepatic disease on (■) and after (□) admission.

cont : healthy control, AH : acute hepatitis, AHS : acute hepatitis severe form, FHA : fulminant hepatitis acute form, FHS : fulminant hepatitis subacute form, LOHF : late onset hepatic failure. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ compared with level of control. †: $p < 0.05$, ††: $p < 0.01$ compared with levels on admission.

床的には血清中の TNF- α 値は種々の感染性疾患で著明な高値を示し、炎症時の病態に関連していると考えられている。肝疾患においても急性肝不全例では血清 TNF- α の上昇をみるとの報告^{3,8-11)}がみられ、さらに

急性肝不全例の末梢血単核球の TNF- α 産生が亢進していること^{2,3)}などから肝炎の重症化に TNF- α が関連していると考えられている。実験的には、D-ガラクトサミンと lipopolysaccharide (LPS) 併用投与によって誘導される急性肝不全モデルにおいて LPS に代わって TNF- α を投与すると同様な肝壊死を引き起こすが、TNF- α 単独では肝障害を惹起しないことが報告されている¹²⁾。しかしながら、急性肝不全における血清 TNF- α の上昇はグラム陽性菌や真菌感染症の存在により左右されるとの報告²⁾もあり、急性肝不全における血清 TNF- α の動態については必ずしも意見の一致をみない。この一因として血清中に存在する TNF- α が極めて微量であることあるいは血清中に可溶性 TNF- α 受容体 (sTNFR)^{4,5)}が存在しており、TNF- α と sTNFR が結合して複合体を形成していることなどが考えられる。最近、sTNFR が TNF の中和活性を有する⁵⁾と同時に slow release reservoir として作用する可能性¹³⁾も指摘され、肝炎の進展と終息に関与している可能性があり、その動態が注目されている。

以上のことを踏まえ、今回、急性ウイルス性肝疾患について血清中の TNF- α と sTNFR を同時に測定し、入院時と入院後の推移よりその臨床的意義を明らかにすることを目的として検討した。その結果、成績で示したように血清 TNF- α と sTNFR との間には有意の相関関係があり、両者はほぼ同様の変動を示したが、sTNFR の方が PT, HPT, hHGF など肝炎の重

Fig. 5 Serial change in sICAM-1 levels in patients with acute hepatic diseases. ○—○ : survivor, ▲—▲ : nonsurvivor, □ : normal range, 1st : on admission, 2nd : after admission. *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

症化を示す指標とより高い相関を認めることから、劇症肝炎においては TNF- α よりも鋭敏なマーカーとなりうる事が推定された。また入院時と入院後とを比較すると、劇症肝炎、亜急性肝炎、LOHF などにおいて血清中 sTNFR 濃度の高値持続がみられ、とくに死亡例においてはさらに上昇を示す例がみられることから、予後の判定に有用である可能性が示唆された。

山下ら¹⁴⁾は急性肝不全において血清中 sTNFR 濃度は高値を示すものの急性肝炎との間には有意差を認めず、また Tilg ら¹⁵⁾も同様の成績を報告している。一方、我々の成績では急性肝炎と劇症肝炎急性型との間に有意差を認めたが、これは急性肝疾患の成因をウイルス性に限定し、アルコール、薬剤性および自己免疫性と考えられる症例を除いて検討したことによると考えられる。我々の結果は De La Mata らのウイルス性急性肝不全においては TNF- α の産生が LPS 刺激の有無に関わらず亢進しているのに対して、パラセタモール肝障害ではその現象がみられないとする成績³⁾あるいは Devictor らの実験肝障害においてパラセタモール誘発肝障害では血中の TNF- α が上昇を示さないのに対して、coronavirus (MHV-III) 誘発肝障害では有意な上昇を示すとする成績¹⁰⁾とも一致している。

血清中の TNF- α および sTNFR の上昇は単に肝細胞破壊を反映したものではなく、肝局所で生じている炎症反応とその程度を反映したものとして捉えることができると思われる。

ICAM-1は細胞間接着因子のひとつであり、血管内皮細胞、マクロファージなどの抗原提示細胞のみならず消化管、肝、腎、肺、脾の上皮細胞や線維芽細胞など種々の組織において発現しており、IFN、TNF、IL-1などの炎症性サイトカインにより細胞表面への発現が増強し、炎症局所における免疫反応サーキットの作動に重要な役割を果たしている。また、T細胞の抗原認識および殺細胞機序の場合において抗原提示細胞とT細胞、標的細胞とNK細胞および細胞障害性T細胞との接着に重要な役割を担うと考えられている。最近、血清中の可溶性 ICAM-1の臨床的意義に関する報告が散見されるようになってきたが、炎症性疾患の多くは血清 ICAM-1濃度が正常範囲であること、血清レベルと組織における ICAM-1発現量とは必ずしも相関しないこと、CRPとは相関しないこと、などが明らかにされてきている¹⁶⁾。また、各種消化器癌においては血清 ICAM-1濃度は高値で、とくに進行例や転移を示す例で著しいことより、癌の転移における役割が注目さ

れている¹⁷⁾。肝疾患においては、慢性肝炎では血清トランスアミナーゼとの間に相関関係を認めるとの報告がある^{18,19)}。しかし、劇症肝炎などの重症肝炎において検討した成績はほとんどみられない。最近、*Propionibacterium acnes* と LPS で誘導される急性肝不全モデルにおいて ICAM-1のリガンドである LFA-1の抗体を投与することにより肝障害が著しく軽減されたとの報告²⁰⁾がなされ、急性肝炎とくに劇症肝炎における ICAM-1の関与についての検討が必要と考えられる。今回の検討では各種ウイルス性急性肝疾患における入院時血清 ICAM-1濃度を検討するとともに入院後の推移についても併せて観察した。その結果、各種ウイルス性急性肝疾患ではいずれの疾患においても健常者に比して有意に高値であり、FHA や LOHF では AH に比し有意の高値を示した。しかし、AHS、劇症肝炎、LOHF の間には明らかな差は認められなかった。また、入院時と入院後との比較では、いずれの疾患においても入院後低下傾向を示し、とくに AH、FHA および FHS では有意に低下した。さらに、生存例と死亡例での変動に差は認められず、予後との関連は明らかではなかった。

血清 ICAM-1は、血清 TNF- α や sTNFR と同様に炎症の程度とともに肝炎の重症度を反映しているものと考えられたが、血清 TNF- α や sTNFR とは異なった挙動を示していた。免疫反応に関わる細胞接着因子においては ICAM-1を介さない経路も考えられており、その臨床的意義を明らかにするためには他の細胞接着因子の測定とともに肝組織における発現状態をあわせて検討する必要があると思われる。

結 語

劇症肝炎を含むウイルス性急性肝疾患において血清中の TNF- α 、sTNFR および ICAM-1濃度を測定し、その臨床的意義について検討を加えた。肝の重症度および予後を表す指標としては sTNFR が最も有用であると考えられた。これらの因子が肝炎の重症化ならびに炎症の持続と終息にどのように関連しているかについては今後さらに検討が必要と思われる。

謝辞：稿を終えるにあたり、終始御指導御校閲を賜りました岩手医科大学第一内科佐藤俊一教授に深甚なる謝意を表するとともに、御助言ご協力を頂きました研究室の諸先生方に厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨の一部は第29回日本肝臓学会東部会および第31回日本肝臓学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 武藤泰敏：肝細胞壊死と再生のメカニズム。「肝不全—基礎と臨床—」，武藤泰敏 編，日本医事新報社，東京，1994，p26—64
- 2) Muto Y, Nouri-Aria KT, Meager A, et al: Enhanced tumor necrosis factor and interleukin-1 in fulminant hepatic failure. *Lancet* ii: 72, 1988
- 3) De La Mata M, Meager A, Rolando N, et al: Tumor necrosis factor production in fulminant hepatic failure: Relation to aetiology and superimposed microbial infection. *Clin Exp Immunol* 82: 479—484, 1990
- 4) Olsson I, Mikael L, Nilsson E, et al: Isolation and characterization of a tumor necrosis factor binding protein. *Eur J Haematol* 42: 270—275, 1989
- 5) Sekinger P, Isaaz S, Dayer JM: A human inhibitor of tumor necrosis factor α . *J Exp Med* 167: 1511—1516, 1988
- 6) 中舘一郎，阿部弘一，下遠野秀文，他：急性肝炎，劇症肝炎における血清可溶性 TNF レセプターの測定。肝臓 36: 58—59, 1995
- 7) 東 伸昭，大沢利昭：腫瘍壊死因子。「現代科学増刊18，サイトカイン—免疫応答および細胞の増殖，分化因子」，大沢利昭 編，東京化学同人，東京，1990，p137—153
- 8) Torre D, Zeroli C, Giola M, et al: Serum levels of interleukin-1 α , interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis. *Clin Infect Dis* 18: 194—198, 1994
- 9) Cacopardo B, Fatuzzo F, Russo R, et al: Serum tumor necrosis factor in acute and fulminant hepatitis B (letter). *J Infect Dis* 166: 448—449, 1992
- 10) Devictor D, Decimo D, Sebire G, et al: Enhanced tumor necrosis factor alpha in coronavirus but not in paracetamol-induced acute hepatic necrosis in mice. *Liver* 12: 205—208, 1992
- 11) Zhang DF, Ren H, Jia XP, et al: Serum tumor necrosis factor (TNF) in the pathogenesis of clinical hepatic failure of HCV and/or HBV infection. *Chin Med J* 106: 335—339, 1993
- 12) 大西弘生，森脇久隆，名倉一夫，他：劇症肝炎の発症機序に関する実験的研究，とくに tumor necrosis factor (TNF) の役割について。肝臓 30: 103—104, 1989
- 13) Aderka D, Engelmann H, Maor Y, et al: Stabilization of bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 175: 323—329, 1992
- 14) 山下智省，安永 満，萱野幸三，他：肝疾患における血中可溶性 TNF- α レセプター (60kda) の測定意義。肝臓 35: 331, 1994
- 15) Tilg H, Vogel W, Wiedermann CJ, et al: Circulation interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists in liver disease. *Hepatology* 18: 1132—1138, 1993
- 16) 辻崎正幸，今井浩三：可溶性 ICAM-1, VCAM-1. 医学のあゆみ 169: 89—92, 1994
- 17) 辻崎正幸，今井浩三：悪性腫瘍における接着分子。Biomedica 7: 377—381, 1992
- 18) 銭谷幹男，相沢良夫，戸田剛太郎：慢性肝疾患における血清中 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) について。肝臓 34: 64, 1993
- 19) Volpes R, Van Den Oord JJ, Desmet VJ: Hepatic expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in viral hepatitis B. *Hepatology* 12: 148—154, 1990
- 20) Tanaka Y, Kobayashi K, Takahashi A, et al: Inhibition of inflammatory liver injury by a monoclonal antibody against lymphocyte function-associated antigen-1. *J Immunol* 151: 5088—5095, 1993

Serum levels of TNF- α , TNF receptor and ICAM-1 in patients with acute and fulminant viral hepatitis

Ichiro NAKADATE, Koichi ABE, Yasuhiro TAKIKAWA and Kazuyuki SUZUKI*

We measured serum concentrations of TNF- α , soluble TNF receptor (sTNFR) and soluble ICAM-1 (sICAM-1) in patients with acute hepatitis (AH), acute hepatitis severe form (AHS), fulminant hepatitis acute form (FHA), fulminant hepatitis subacute form (FHS) and late onset hepatic failure (LOHF). On admission, serum levels of TNF- α , sTNFR and sICAM-1 were markedly elevated in patients with acute viral hepatitis. In particular, sTNFR in FHA was significantly increased compared with AH and AHS. The increases in TNF- α , sTNFR and sICAM-1 were ameliorated following admission in AH and AHS, while deceased patients with FH or LOHF showed further increase in TNF- α and sTNFR. Significant correlations were observed between these markers and biochemical or coagulative data. We conclude that measurement of serum concentrations of TNF- α , sTNFR and sICAM-1 is useful in predicting the prognostic feature of acute viral hepatitis.

---

* First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University (Morioka)