<原 著>

アルコール性肝疾患患者における血清 hHGF の測定

—肝線維化との相関を中心に—

丸山 勝也¹⁾ 岡崎 勲²⁾ 和田 則仁²⁾ 高橋 久雄¹⁾
 奥山 啓二¹⁾ 横山 顕¹⁾ 中野 雅行³⁾ 石井 裕正⁴⁾

要 旨：肝生検を施行し得た HBs 抗原、HCV 抗体共に陰性の各種アルコール性肝疾患患者を対象として、肝生検時の血清ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) を測定した。アルコール性肝疾患患者全体および、症例数の少ない脂肪肝、アルコール性肝炎を除く各種肝疾患群において、文献上の健常群と比較して有意な高値を示した。また肝硬変症では脂肪肝を除くすべての疾患群に比し有意な高値を示した。血清 hHGF 値は肝の組織学的所見のうち肝線維化の程度とのみ良好な相関を示した。さらに血清 hHGF 値は、アルブミンやコリンエステラーゼの他にIV型コラーゲン、ラミニンなどの肝線維化を表す検査値と良好な正の相関を示した。

血清 hHGF 値は断酒後低下したが、それぞれの時点でも肝線維化の程度や血清線維化マーカーであるラミニン値と有意な相関を示した。血清 hHGF 値は肝線維化と何らかの関連を示しているものと推測された。

索引用語： ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) アルコール性肝疾患 肝線維化
 線維化マーカー 肝組織

はじめに

1967年 Moolton ら¹⁾は部分肝切除ラットの血液中に肝再生を促進させる因子を発見した。さらに1985年に坪内らによって同様の肝細胞を増殖させる因子が、劇症肝炎患者血清中に見い出され²⁾、ヒト肝細胞増殖因子 (hHGF) と命名された^{3,4)}。その後血清中での hHGF の測定法が開発され、各種肝疾患で測定された結果、劇症肝炎の診断に有用として注目された^{5,6)}。また hHGF の測定法も改良され⁷⁾、各種肝疾患患者血清で検討され、健常人に比し高値を示すことが報告されている⁸⁾。しかし、アルコール性肝疾患患者での検討や肝の線維化の程度などの肝組織所見との対比についての報告はみられない。そこで著者らは肝生検を施行し得た各種アルコール性肝疾患患者血清中の hHGF を

測定し、肝生検の組織学的所見と対比し、肝線維化の程度と有意な正の相関を得たので報告する。

対象および方法

対 象

国立療養所久里浜病院にアルコール依存症の治療の目的で入院し、肝機能障害の診断のため肝生検を施行し得た患者のうち、HBs 抗原陰性、HCV 抗体(第二世代)陰性の49例を対象とした。

血液検査法

採血は肝生検当日早朝空腹時に行った。49例のうち10例はこの他入院後0, 2, 4, 8週にも採血を行った。血清は-30℃以下に保存し、測定時融解して使用した。血清 hHGF の測定は大塚アッセイ研究所の HGF 測定キットを用いて測定した。測定の原理は三

Katsuya MARUYAMA¹⁾, Isao OKAZAKI²⁾, Norihito WADA²⁾, Hisao TAKAHASHI¹⁾, Keiji OKUYAMA¹⁾, Akira YOKOYAMA¹⁾, Masayuki NAKANO³⁾ and Hiromasa ISHII⁴⁾

1) 国立療養所久里浜病院臨床研究部・内科

2) 東海大学医学部地域保健学

3) 千葉大学真核微生物学研究センター

4) 慶應義塾大学医学部消化器内科

<受付日1995年3月9日>

段階のサンドイッチ ELISA 系である⁷⁾。血清 IV 型コラーゲンの測定は富士薬品工業社製の測定キット (IV-EIA) および日本 DPC 社製の測定キット (7S-RIA) によった。血清ラミニンの測定は富士薬品工業社製の測定キット (LM-EIA) とヘキスト社製の測定キット (LM-RIA) により行った。血清 III 型プロコラーゲンペプチド (PIIP) の測定はヘキスト社製、血清ヒアルロン酸 (HA) の測定は中外社製、血清糖鎖欠損トランスフェリン (CDT) の測定はカビファルマシア社製の測定キットにより行った。生化学的検査は日立 703 型自動分析機により行った。末梢血血算は東亜医用電子 E-3000 により測定した。

肝の組織学的所見

肝生検は症例により異なるが、入院後 2～4 週目に行った。肝生検にて得た肝組織は 10% ホルマリン水溶液で固定し、アルコール水溶液で型通りの脱水後パラフィンに包埋し、4 μ m の切片を作製した。通常の H・E 染色の他、膠原線維はアザン・マロリー染色を施し、組織像を観察した。組織診断は文部省科学研究費総合研究班 (高田班) のアルコール性肝障害の診断基準に則り行い⁹⁾、壊死・炎症 (picameal necrosis, lobular inflammation, portal tracts inflammation) や線維化の程度は Knodell¹⁰⁾ の HAI スコアの基準に一部改変を加え、各群の中間の程度の所見がある場合は、0.5 を加える変法で評価した。また間質の変化であるアルコールによる独特の線維化 (dense fibrosis)¹¹⁾ についても検討を加えた。組織診断名としては非特異的变化 (NSR)、脂肪肝 (FL)、大酒家にみられる慢性肝炎 (CH)、アルコール性肝炎 (AH)、肝線維症 (LF)、肝硬変症 (LC) に分類した。Knodell の肝線維化のスコアは、0 : no fibrosis, 0.5 : very mild, 1 : mild, 2 : moderate, 3 : severe, 4 : cirrhosis に分類し、dense fibrosis については線維化が全体にどの程度の割合でみられるかにより、1 : 1/4 以下, 2 : 1/4～1/2, 3 : 1/2～3/4, 4 : 3/4 以上とした。

統計学的解析

数値は平均 $\pm$ SD で表し、統計学的有意差の検定は、分散分析により行った。

結 果

1. 各種アルコール性肝疾患患者における肝生検時血清 hHGF 値

アルコール性肝疾患全体では $0.31 \pm 0.13 \text{ ng/ml}$ ($n=49$) と、文献上⁸⁾の健常群 : 0.20 ± 0.07 ($n=957$) と比較し、有意 ($p<0.001$) な高値を示した。各種疾

患別では、非特異的变化 (NSR) : 0.25 ± 0.07 ($n=9$) ($p<0.05$)、脂肪肝 (FL) : $0.30, 0.30$ ($n=2$)、大酒家にみられる慢性肝炎 (CH) : 0.26 ± 0.06 ($n=6$) ($p<0.05$)、アルコール性肝炎 (AH) : 0.24 ± 0.08 ($n=3$)、肝線維症 (LF) : 0.31 ± 0.06 ($n=21$) ($p<0.001$)、肝硬変症 (LC) : 0.46 ± 0.21 ($n=9$) ($p<0.001$) と、症例数の少ない FL, AH を除いて健常群に比し有意な高値を示した。また LC は例数の少ない FL を除くすべての疾患群に比し有意 ($p<0.05$) な高値を示した (Fig. 1)。

健常群の平均 $+2$ SD 以上を異常高値とすると 0.35 ng/ml 以上となり、各種疾患別の異常高値率は NSR : 2/9 (22%), FL : 0/2 (0%), CH : 1/5 (20%), AH : 1/3 (33%), LF : 4/21 (19%), LC : 5/9 (56%) であり、LC のみが比較的高い異常高値率であったが、アルコール性肝疾患全体では 13/49 (26.5%) と低かった。

Fig. 1 Serum hHGF on biopsy day in patients with various alcoholic liver diseases. All kinds of alcoholic liver diseases except FL and AH show significantly high value compared to controls. Shadow area shows normal range (mean $\pm$ 2SD). * $p<0.05$, *** : $p<0.001$ compared to controls.

NSR: nonspecific reactive change, FL: fatty liver, CH: alcoholic chronic hepatitis, AH: alcoholic hepatitis, LF: liver fibrosis, LC: liver cirrhosis

2. 肝生検時血清 hHGF 値と肝の組織学的所見との相関

血清 hHGF 値と各種組織学的所見のスコアとの相関については, piecemeal necrosis: $r=0.044$ ($n=49$), lobular inflammation: $r=-0.091$ ($n=49$), portal tracts inflammation: $r=0.157$ ($n=49$), fibrosis: $r=0.540$ ($n=49$) ($p<0.001$) (Fig. 2), total score (HAI score): $r=0.448$ ($n=49$) ($p<0.01$), dense fibrosis: $r=0.442$ ($n=49$) ($p<0.01$) と, Knodell の線維化のスコア, total score (HAI score) および dense fibrosis の程度との間に有意な相関を認めた. しかし肝細胞の壊死, 細胞浸潤の程度との間には有意な相関を認めなかった (Table 1, Fig. 2).

Table 1 Correlation between serum levels of hHGF and degree of various histological findings.

Histological findings	Correlation efficiency
piecemeal necrosis	$r=0.044$
lobular inflammation	$r=-0.091$
portal inflammation	$r=0.157$
fibrosis	$r=0.540^{***}$
total score (HAI score)	$r=0.448^{**}$
dense fibrosis	$r=0.433^{**}$

$n=49$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

Fig. 2 Correlation between serum levels of hHGF on biopsy day and degree of hepatic fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Degree of hepatic fibrosis is explained in the "text". Shadow area shows normal range (mean $\pm$ 2SD).

3. 肝生検時血清 hHGF 値と各種血液検査成績との相関

Table 2 に示す如く血清 hHGF 値と血清 IV 型コラーゲン (IV-EIA), 血清ラミニン (LM-EIA) などの肝線維化マーカー値, それに各種生化学検査値, 末梢血血算値との相関を検討したところ, 最も良好な相関を示したのは, LM-EIA: $r=0.614$ ($n=41$) ($p<0.001$) で, 次に血清蛋白分画のアルブミン (%): $r=-0.603$ ($n=49$) ($p<0.001$) と γ -グロブリン (%): $r=0.603$ ($n=49$) ($p<0.001$), ZTT: $r=0.576$ ($n=49$) ($p<0.001$), IV-EIA: $r=0.546$ ($n=41$) ($p<0.001$) がつづき, さらに A/G: $r=-0.440$ ($n=49$) ($p<0.01$), ALP: $r=0.387$ ($n=49$) ($p<0.01$), Ch. E.: $r=-0.385$ ($n=49$) ($p<0.01$), BUN: $r=-0.325$ ($n=49$) ($p<0.05$), D. Bil.: $r=0.297$ ($n=49$) ($p<0.05$) の順で有意な相関を示したが, GOT, GPT, γ -GTP などの血清酵素や, T.P., T.C., Plt. などの肝機能検査とは有意な相関が認められなかった (Table 2).

Table 2 Correlation between serum levels of hHGF and those of various blood tests.

Blood test	Correlation efficiency	Blood test	Correlation efficiency
IV-EIA #	$r=0.546^{***}$	BUN	$r=-0.325^*$
LM-EIA #	$r=0.614^{***}$	Creat.	$r=-0.083$
T.P.	$r=0.256$	CPK	$r=0.143$
Alb.(d/l)	$r=-0.257$	Na	$r=-0.044$
A/G	$r=-0.440^{**}$	K	$r=-0.000$
ZTT	$r=0.576^{***}$	Cl	$r=-0.017$
T. Bil.	$r=0.177$	Ca	$r=-0.215$
D. Bil.	$r=0.297^*$	FBS	$r=0.220$
GOT	$r=0.231$	Alb.(%)	$r=-0.603^{***}$
GPT	$r=-0.026$	α_1 -glob.(%)	$r=-0.123$
LDH	$r=0.074$	α_2 -glob.(%)	$r=0.016$
ALP	$r=0.387^{**}$	β -glob.(%)	$r=0.262$
γ -GTP	$r=0.175$	γ -glob.(%)	$r=0.603^{***}$
Ch. E.	$r=-0.385^{**}$	WBC	$r=0.036$
AMY	$r=0.240$	RBC	$r=-0.072$
T.G.	$r=0.007$	Hb.	$r=0.073$
T.C.	$r=-0.259$	Ht.	$r=0.052$
UA	$r=-0.047$	Plt.	$r=-0.193$

$n=49$ (#: $n=41$) *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$
 IV-EIA: type IV collagen, LM-EIA: laminin, Ch. E.: cholinesterase, Creat.: creatinin, FBS: fasted blood sugar, Plt.: platelet

4. 断酒後の血清 hHGF 値の変動と、各時点における血清 hHGF 値および各種線維化マーカー値と Knodell の肝線維化のスコアとの相関

入院前日まで飲酒していた症例で断酒 8 週間後まで経過の追えた 10 例 (LC: 3 例, LF: 4 例, AH: 1 例, NSR: 2 例) につき、血清 hHGF 値の変動を観察すると、入院時: $0.619 \pm 0.399 \text{ ng/ml}$, 2 週後: 0.505 ± 0.292 , 4 週後: 0.457 ± 0.217 , 8 週後: 0.350 ± 0.167 と次第に低下した。また症例毎の検討でも、入院時は LF の 1 例を除き異常高値を示したが、8 週後では LC の 2 例を除き、正常範囲内まで低下した (Fig. 3)。血清総ビリルビン、GOT、GPT、 γ -GTP などの肝機能検査値や、PIIIP、HA を除く IV-C、ラミニンなどの肝線維化マーカー値、それに CDT 値も断酒後漸次低下した。また各時点における血清 hHGF 値および各線維化マーカー値と、肝生検による肝線維化の程度 (Knodell の線維化のスコア) との相関を見ると、血清 hHGF 値は、入院時 $r=0.877$ ($p<0.001$), 2 週後: $r=0.794$ ($p<0.01$), 4 週後: $r=0.743$ ($p<0.05$), 8 週後: $r=0.723$ ($p<0.05$) といずれの時点でも肝線維化の程度と有意な正の相関を認め、特に断酒直後の入院時で良好であった。この血清 hHGF 値と Knodell の線維化スコアとの間にみられた相関は、LM-EIA, LM-RIA, 7S-RIA 値が線維化のスコアとの間に示した相関とほぼ同等であり、かつ PIIIP や HA 以上の良好な相関であった (Table 3)。CDT 値はいずれの時

点においても肝線維化とは相関が認められなかった。

5. 断酒後の血清 hHGF 値と肝線維化マーカー値との相関

断酒後 0, 2, 4, 8 週のそれぞれの時点における血清 hHGF 値と各種線維化マーカー値との相関をみると、いずれの時点においても良好な相関が認められたものは、LM-RIA および LM-EIA であった (Table 4)。7S-RIA, PIIIP とは 0, 2 週において、また HA とは 0, 4 週において弱い相関が認められたのみであった。CDT とは有意な相関が認められなかった。また血清 hHGF 値と各種線維化マーカー値との各時点

Table 3 Correlation efficiency of various fibrotic markers against hepatic fibrosis (Knodell's score).

Abstinent weeks	0w	2w	4w	8w
hHGF	0.877***	0.794**	0.743*	0.723*
7S-RIA	0.681*	0.743*	0.795**	0.754*
LM-EIA	0.792**	0.776**	0.831***	0.824***
LM-RIA	0.762*	0.852***	0.818***	0.821***
PIIIP	0.656*	0.658*	0.318	0.323
HA	0.560	0.472	0.713*	0.663*
CDT	0.265	0.463	0.606	0.475

n=10, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

hHGF: human hepatocyte growth factor, 7S-RIA: type IV collagen 7S measured by RIA, LM-EIA: laminin measured by EIA, LM-RIA: laminin measured by RIA, PIIIP: type III procollagen aminopeptide, HA: hyaluronic acid, CDT: carbohydrate-deficient transferrin

Table 4 Correlation efficiency of hHGF against various fibrotic markers at each point after abstinence.

Abstinent weeks	0w	2w	4w	8w
7S-RIA	0.787**	0.729*	0.595	0.473
LM-EIA	0.828**	0.833**	0.925***	0.800**
LM-RIA	0.923***	0.886***	0.950***	0.782**
PIIIP	0.739*	0.658*	0.522	0.431
HA	0.679*	0.447	0.850**	0.372
CDT	-0.268	0.389	0.408	0.483

n=10, *: $p<0.05$, **: $p<0.01$, ***: $p<0.001$

7S-RIA: type IV collagen 7S measured by RIA, LM-EIA: laminin measured by EIA, LM-RIA: laminin measured by RIA, PIIIP: type III procollagen aminopeptide, HA: hyaluronic acid, CDT: carbohydrate-deficient transferrin

Fig. 3 Changes of serum level of hHGF in patients with alcoholic liver disease after abstinence. Shadow area shows normal range (mean $\pm$ 2SD).

での変化率の相関をみると、2週目はいずれも相関が認められなかったが、4週目で LM-RIA 値($r=0.736$, $n=10$, $p<0.02$)と PIIP 値($r=0.668$, $n=10$, $p<0.05$)は hHGF 値と有意な正の相関を示した。また8週目では LM-RIA のみが相関傾向($r=0.607$, $n=10$, $p<0.1$)を示した。

考 案

血清 hHGF の測定キットが出来、各種肝疾患において測定されてきているが、未だアルコール性肝疾患における測定については報告がみられない。今回著者らは肝生検を施行し得たアルコール依存症者のうち、HBs 抗原、HCV 抗体のいずれもが陰性の症例を対象とし、肝生検時の血清 hHGF 値を測定した。その結果、ウイルス性肝障害と同様、各種アルコール性肝疾患においても血清 hHGF 値は健常群より有意な高値を示していた。特にアルコール性肝硬変症は、ウイルス性肝硬変と同程度⁹⁾の高値を示した。しかしウイルス性肝障害と異なり、断酒直後より8週間後まで継続的に経過を追うと、アルコール性肝障害では断酒により全例その値は漸次低下し、8週後には断酒直後に高値を示した症例を除き正常範囲まで低下した。

また今回著者らは、肝生検組織所見と血清 hHGF 値との対比を行った。最近 Shiota ら¹²⁾は immuno-radiometric assay による血清 hHGF 測定法を開発し、ウイルス性慢性肝炎患者における血清 hHGF 値と HAI スコアーとの相関について検討し、両者の間に有意の相関を認め、さらに4つのカテゴリーの中で necrosis と fibrosis のカテゴリーにおいても血清 hHGF 値と有意の相関を認めたと報告している。著者らも同様に Knodell¹⁰⁾の HAI スコアーと血清 hHGF 値との相関について検討を行ったが、Shiota らの成績と一部一致し、一部異なっていた。即ち著者らの検討では血清 hHGF 値は HAI スコアーおよび fibrosis のスコアーとの間で有意な相関を示したが、necrosis との間では有意な相関を示さなかった。血清 hHGF 値と necrosis の程度との相関に関する著者らと Shiota らの成績の違いは、対象がアルコール性肝疾患とウイルス性慢性肝炎とで異なるためとも考えられるが、今後更に検討を要すると思われる。

さらに今回著者らは、アルコール性肝障害に特徴的にみられる dense fibrosis¹¹⁾の程度とも検討を行い、血清 hHGF 値との間には有意の正の相関を観察した。ウイルス性慢性肝炎のみならず、アルコール性肝障害でも、血清 hHGF 値と肝線維化の程度との間に相関が認

められることを明らかにした。

最近肝線維化の程度を知る検査法¹³⁾として血清IV型コラーゲン (IV-EIA および7S-RIA)、ラミニン (LM-EIA および LM-RIA)、III型プロコラーゲンペプチド (PIIP)、ヒアルロン酸 (HA) などが報告されているが、今回これらの検査値と血清 hHGF 値との相関についても検討を行った。その結果、肝生検時の49例では血清IV型コラーゲン測定法のひとつである IV-EIA 値と、血清ラミニンの測定法のひとつである LM-EIA 値のいずれとも良好な正の相関を示し、また断酒後の経過を追った10例では7S-RIA、LM-EIA、LM-RIA、PIIP、HA のいずれの値とも、各時点で有意な正の相関を認めた。このうち血清ラミニン値とはいずれの検査法 (LM-EIA、LM-RIA) においても断酒後8週目まで各時点において非常に良好な相関を示した。

この様に血清 hHGF はアルコール性肝障害において肝線維化となんらかの関係があることが示された。HGF は主に上皮系の細胞を標的として細胞増殖の調節のほか、細胞運動性促進作用 (scatter factor) やコラーゲングル中での管腔構造誘導作用を示すことが明らかにされている¹⁴⁾。最近では HGF の生理機能として肝再生だけでなく腎臓や肺を含め組織損傷後の修復・再生に関与しているという考えが有力となってきた¹⁴⁾。これらの所見より、アルコール性肝障害にみられた血清 hHGF 値と肝線維化の程度との相関は、両者の間の直接的なつながりではなく、むしろ慢性肝障害の際に生ずる種々の反応のうち、線維化および創傷治癒過程の一環として HGF の発現¹⁵⁾をみているものと考えるのが妥当であろう。

著者ら¹⁶⁾は肝における線維化の機序をコラーゲンの合成および分解の面より検討を行ってきた。その結果肝線維化の進行の際、当初は合成および分解が同時に亢進しているが、後期には分解の低下がみられた。この分解系の酵素としてマトリックスメタルプロテアーゼ (MMP) があるが、この酵素系の産生誘導因子として IL-1 および TNF- α が知られている¹⁷⁾。IL-1 および TNF- α は HGF の産生誘導の因子でもあり¹⁸⁾、肝線維化過程における血清 hHGF 値の上昇は MMP の上昇と共に創傷治癒に関与している可能性が考えられる。しかし肝硬変となると hHGF 値はさらに上昇するのに対し、MMP の活性は低下するのが観察される。従ってこの解離については HGF の肝での排泄・異化の低下によるものかさらに検討が必要であろう。

アルコール性肝障害で観察した血清 hHGF 値の上

昇は、産生の亢進と排泄・異化の低下によるものが考えられる。ウイルス性慢性肝炎での血清 hHGF 値の上昇は、肝における hHGF の産生の亢進によるものと考えられている。そして、肝内の産生細胞として Kupffer 細胞、類洞壁内皮細胞、伊東細胞が知られている¹⁹⁾。また最近ではヒト多核白血球が報告されている²⁰⁾。一方 HGF の排泄・異化の低下については、劇症肝炎や肝硬変症でみられることが報告されている。これらの所見より今回著者らが観察したアルコール性肝障害での血清 hHGF 値上昇の機序を考える場合、産生の亢進としてはアルコール性肝炎などにみられる多核白血球の浸潤、またアルコール性肝障害の線維化に関連して増加する伊東細胞の関与、それに分解・排泄の低下としては肝硬変の存在等が考えられる。しかし多核白血球に関しては今回の検討ではアルコール性肝炎でさほど高値を呈さず、その関与は明らかでなかった。しかし症例数が3例と少なく、さらに症例を増やして検討する予定である。また hHGF 産生細胞に関しては今後、免疫組織化学的な手法や in situ hybridization 法などの遺伝学的手法の検討により明らかになるであろう。

以上 HGF の産生から排泄・異化に至る過程を考慮に入れ、アルコール性肝疾患において血清 hHGF 値が肝線維化と関連すると考えられる機序を述べた。しかし、この他 Aldana ら¹⁵⁾が述べているように、HGF が作用する際のリセプターが慢性肝障害で低下しているために血清 hHGF が高値を示すという機序も存在する可能性も見逃せない。従ってこの点についても今後さらに明らかにされねばならないと思われる。いずれにせよ、血清 hHGF 値と肝線維化の程度との関連は、創傷治癒過程の一環として考えるのが妥当であろう。

今回アルコール性肝疾患において血清 hHGF 値を測定し、肝線維化の程度との相関が非常に良好であったことにより、血清 hHGF 値の測定が肝線維化マーカーとして有用ではないかと思われた。しかし前述の如くその上昇はわずかであり、断酒後正常範囲内におさまるものが多く、sensitivity が悪く、肝線維化マーカーとはなり得ないと思われた。ただ肝疾患が慢性である場合には経過を追うことにより、肝線維化の進行をチェックできる可能性はあるであろう。今後 prospective な調査により明らかにしたい。

文 献

- 1) Moolton FL, Bucher NLR: Regeneration of rat liver: Transfer of humoral agent by cross circulation. *Science* 158: 272—274, 1967
- 2) Nakayama H, Tsubouchi H, Gohda E, et al: Stimulation of DNA synthesis in adult rat hepatocytes in primary culture by sera from patients with fulminant hepatic failure. *Biomed Res* 6: 231—237, 1985
- 3) Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, et al: Human hepatic growth factor in plasma from patients with fulminant hepatic failure. *Exp Cell Res* 166: 139—150, 1986
- 4) Gohda E, Tsubouchi H, Nakayama H, et al: Purification and partial characterization of hepatocyte growth factor from plasma of a patient with fluminant hepatic failure. *J Clin Invest* 81: 414—419, 1988
- 5) Tsubouchi H, Hirono S, Gohda E, et al: Clinical significance of human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 9: 875—881, 1989
- 6) Tsubouchi H, Hirono S, Gohda E, et al: Human hepatocyte growth factor in blood from patients with fulminant hepatic failure. I. Clinical aspect. *Dig Dis Sci* 36: 780—784, 1991
- 7) Tsubouchi H, Niitani Y, Hirono S, et al: Levels of the human hepatocyte growth factor in serum of patients with various liver diseases determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Hepatology* 13: 1—5, 1991
- 8) 武蔵泰敏, 河合 忠, 佐藤俊一, 他: 肝疾患患者における血清ヒト肝細胞増殖因子(hHGF)レベル測定の臨床的意義—全国19施設による検討—. *肝胆膵* 25: 541—549, 1992
- 9) 高田 昭, 奥平雅彦, 太田康幸, 他: アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. *肝臓* 34: 888—896, 1993
- 10) Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al: Formation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatol* 1: 431—435, 1981
- 11) 中野雅行, 中沢 功, 弓野明彦, 他: アルコール性肝線維症の形態学的特徴—特に非 A 非 B 肝炎と比較して. 「アルコール代謝と肝 Vol 7」アルコール代謝と肝研究会編, 東洋書店, 東京, 1988, p203—211
- 12) Shiota G, Okano J, Kawasaki H, et al: Serum hepatocyte growth factor levels in liver dis-

- eases: Clinical implications. *Hepatology* 21: 106—112, 1995
- 13) 和田則仁, 丸山勝也, 荒井正夫, 他: 肝硬変と間質. *Biomedical Perspectives* 3: 37—45, 1994
 - 14) Goldberg ID, Rosen EM: Hepatocytes Growth Factor-Scatter Factor (HGF-SF) and the C-Met Receptor, Birkhauser Verlag, Basel, 1993
 - 15) Aldana PR, Goerke ME, Carr SC, et al: The expression of regenerative growth factors in chronic liver injury and repair. *J Surg Res* 57: 711—717, 1994
 - 16) 丸山勝也, 岡崎 勲: アルコールと肝線維化—アルコールによるコラーゲン代謝に及ぼす影響. *医学のあゆみ* 154: 921—925, 1990
 - 17) 岡崎 勲, 荒井正夫, 和田則仁, 他: Matrix Metalloproteinases の遺伝子発現. 「肝細胞の遺伝子, 肝細胞マトリックス, 類洞壁細胞」, 箱根シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 1995, p76—83
 - 18) Tamura M, Arakaki N, Tsubouchi H, et al: Enhancement of human hepatocyte growth factor production by interleukin-1 alpha and I-beta and tumor necrosis factor-alpha by fibroblasts in culture. *J Biol Chem* 268: 8140—8145, 1993
 - 19) 松本邦夫: HGF の構造, 多様な生物活性とその発現調節. *実験医学* 11: 1111—1119, 1993
 - 20) 坪内博仁, 弘野修一, 石野田与至宏, 他: 肝細胞増殖因子(HGF)の遺伝子発現. 「肝細胞の遺伝子, 肝細胞マトリックス, 類洞壁細胞」, 箱根シンポジウム記録刊行会編, 中外医学社, 東京, 1995, p21—26

Measurement of serum human hepatocytes growth factor (hHGF) in patients with alcoholic liver disease in relation to hepatic fibrosis

Katsuya MARUYAMA¹⁾, Isao OKAZAKI²⁾, Norihito WADA²⁾,
Hisao TAKAHASHI¹⁾, Keiji OKUYAMA¹⁾, Akira YOKOYAMA¹⁾,
Masayuki NAKANO³⁾ and Hiromasa ISHII⁴⁾

We measured serum levels of human hepatocyte growth factor (hHGF) at the time of liver biopsy in patients with various types of alcoholic liver disease who were negative for HBs antigen and HCV antibody and underwent liver biopsies. Compared to normal populations in the literature, patients with each type of disease excluding fatty liver and alcoholic hepatitis for which there were few cases showed significant high values. The value for liver cirrhosis patients was significantly higher than those for all other diseases except fatty liver. Serum hHGF showed a good correlation only with the degree of hepatic fibrosis among histological finding. Serum hHGF values showed a good positive correlation with values of serum fibrotic markers such as type IV collagen and laminin. Serum hHGF levels dropped after abstinence, but there was a significant correlation with the severity of hepatic fibrosis and serum levels of laminin at all times. Serum hHGF was assumed to show some relation with hepatic fibrosis.

¹⁾ Clinical Research Unit, Kurihama National Hospital (Kanagawa)

²⁾ Department of Community Health, Division of Community and Environmental Health, School of Medicine, Tokai University (Kanagawa)

³⁾ Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicosis, Chiba University (Chiba)

⁴⁾ Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University (Tokyo)