

man immunodeficiency virus infection [23]. Laboratory findings of his serum showed a few curious values. One was that HBeAg was detected in his serum in spite of a stop codon existing in the precore region of its genome, generally aborting the production of HBeAg at the stage of translation. Stuyver et al. also observed the same phenomenon, detection of HBeAg despite the stop codon in the precore region, and speculated that HBV/G might harbor another mechanism for producing HBeAg. Two years later, the mystery was solved by demonstration of coinfection with HBV/A in four of four sera with HBV/G [6]. It was explained that the HBeAg in the sera was produced by the coinfecting precore wild type HBV/A. Furthermore, it was revealed that eight of the eight HBV/G patients from San Francisco were coinfecting with HBV/A [7], and three of the three HBV/G patients were coinfecting with HBV/A, or HBV/A and HBV/C in Canada [10]. These findings of the high frequency of coinfection of HBV/G with other genotypes give rise to another question, of whether HBV/G is competent to replicate by itself. An inoculation experiment in chimpanzees or an expression study in cultured cells would be required to answer this question.

The entire genome sequence of HBV/G has been reported from France [4,24], the USA [22], and Germany [8] so far. Interestingly, the sequence homology of these strains was surprisingly high. In one study in the USA, 10 HBV/G isolates, including 8 from San Francisco as well as 2 from France (FR1 [4] and B1-89 [24]), had a sequence homology of 99.3–99.8% among themselves [22]. Furthermore, another report from Germany showed that the HBV/G isolate (235/01) was nearly identical (sequence homology of the entire length was 99.7%) to both B1-89 and FR1 [8]. There are a few possible explanations for this finding. One possibility is that there are epidemiological links among French, German, and American HBV/G. A patient with HBV/G from Germany [8] and a homosexual male patient with HBV/G from San Francisco [23] were both positive for human immunodeficiency virus type-1. Thus, HBV/G might spread among a specific population, such as homosexual men or intravenous drug users. This would be also associated with the fact that HBV/G was not found among the patients in the current study, in which homosexual and intravenous drug were not included. The other possibilities are that HBV/G has a high genetic stability or was introduced into humans very recently. The mutation rate of HBV has been estimated to be 4.57×10^{-5} per site per year [25]. Thus, HBV/G might have an exceptionally low mutation rate under specific conditions, or the time since its introduction into humans might not have been long enough to gain a genetic diversity like that of the other six genotypes. To elucidate this issue, more HBV/G isolates from a wide variety of areas should be investigated.

In conclusion, HBV/G was investigated in a large cohort of patients with HBV from various areas in Japan, but no HBV/G isolate was identified, in either single or dual infection. The finding of the current nationwide study, the same as that of the previous study investigated the patients in a restricted area, indicates that HBV/G is extremely rare in Japan. Further

studies with a large sample size from various areas in the world are required to further reveal the virological and clinical characteristics of HBV/G.

Acknowledgements

Dr. Masashi Mizokami was given a Grant by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan (H13-kaken-2).

References

- [1] Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733–45.
- [2] Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575–83.
- [3] Norder H, Ebert JW, Fields HA, Mushahwar IK, Magnius LO. Complete sequencing of a gibbon hepatitis B virus genome reveals a unique genotype distantly related to the chimpanzee hepatitis B virus. *Virology* 1996;218:214–23.
- [4] Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67–74.
- [5] Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329–38.
- [6] Kato H, Orito E, Gish RG, et al. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *Hepatology* 2002;35:922–9.
- [7] Kato H, Gish RG, Bzowej N, et al. Eight genotypes (A–H) of hepatitis B virus infecting patients from San Francisco and their demographic, clinical, and virological characteristics. *J Med Virol* 2004;73:516–21.
- [8] Vieth S, Manégold C, Drosten C, Nippraschk T, Gunther S. Sequence and phylogenetic analysis of hepatitis B virus genotype G isolated in Germany. *Virus Genes* 2002;24:153–6.
- [9] Sanchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramirez BE, Norder H, Panduro A. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* 2002;68:24–32.
- [10] Osiowy C, Giles E. Evaluation of the INNO-LiPA HBV genotyping assay for determination of hepatitis B virus genotype. *J Clin Microbiol* 2003;41:5473–7.
- [11] Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001;34:590–4.
- [12] Joh R, Hasegawa K, Ogawa M, et al. Genotypic analysis of hepatitis B virus from patients with fulminant hepatitis: comparison with acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res* 2003;26:119–24.
- [13] Lin ZM, Yatsuhashi H, Daikoku M, et al. Hepatitis B virus of genotype C persistence after recovery from acute hepatitis B virus infection in Japan. *Hepatol Res* 2003;25:244–53.
- [14] Kato H, Orito E, Sugauchi F, et al. Determination of hepatitis B virus genotype G by polymerase chain reaction with hemi-nested primers. *J Virol Meth* 2001;98:153–9.
- [15] Mizokami M, Nakano T, Orito E, et al. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett* 1999;450:66–71.
- [16] Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000;118:554–9.
- [17] Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 2001;33:218–23.

- [18] Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848–56.
- [19] Kato H, Orito E, Sugauchi F, et al. Frequent coinfection with hepatitis B virus strains of distinct genotypes detected by hybridization with type-specific probes immobilized on a solid-phase support. *J Virol Meth* 2003;110:29–35.
- [20] Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 2002;76:5985–92.
- [21] Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925–32.
- [22] Kato H, Orito E, Gish RG, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes (A through F). *J Virol* 2002;76:6131–7.
- [23] Bhat RA, Ulrich PP, Vyas GN. Molecular characterization of a new variant of hepatitis B virus in a persistently infected homosexual man. *Hepatology* 1990;11:271–6.
- [24] Tran A, Kremsdorf D, Capel F, et al. Emergence of and takeover by hepatitis B virus (HBV) with rearrangements in the pre-S/S and pre-C/C genes during chronic HBV infection. *J Virol* 1991;65:3566–74.
- [25] Orito E, Mizokami M, Ina Y, et al. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7059–62.

4. B型肝炎診療 Q&A

c. HBVキャリアからの重症化・劇症化症例にいかに対処するか

阿部弘一 熊谷一郎 葛西幸穂 宮坂昭生
遠藤龍人 滝川康裕 鈴木一幸

B型肝炎の重症化・劇症化症例のなかには、1) HBVの初感染による例と、2) HBVキャリアからの急性増悪による例が含まれる。前者は、HBVは一過性感染であり、治療開始時にはほとんどの場合HBVは宿主の免疫応答により排除される過程にあるため、HBe抗原は消失し、さらにはHBs抗原まで消失している症例も認められる。一方、後者は、HBVは持続感染例であり、肝炎の再燃(reactivation)が起こってもHBVが完全に排除されることはない。したがって、抗ウイルス療法は後者においてより重要な意味がある。

HBVキャリアからの急性増悪例の誘因は自然発症例(誘因不明)が多いが、他疾患の治療のために抗癌剤や免疫抑制剤などの長期使用によりHBVの再増殖をきたし、肝障害の悪化した例もみられる。劇症肝炎ではHBVキャリアからの発症例は、亜急性型の経過をたどることが多く予後が不良である¹⁾。しかし、最近、抗ウイルス療法においてはインターフェロン(IFN)だけではなく、強力な抗ウイルス作用を有するlamivudineなどの経口の抗ウイルス薬の登場によって、HBVによる肝炎重症化例の治療の向上が期待されている^{2,3)}。HBVキャリアの急性増悪は定期的に経過観察されていればHBVの増殖とそれに伴う肝炎の再燃にあわせて早期に抗ウイルス療法を行って急性増悪を軽快させることが可能である²⁾。他疾患の治療中でもlamivudineによる抗ウイルス療法を行って急性増悪の阻止が可能となってきている。したがって、自然発症のみならず他疾患

の治療のために抗癌剤や免疫抑制剤などの長期使用によるHBVの再増殖においてもlamivudineの出現により、事前に定期的な経過観察が可能な症例においては急性増悪への対処は抗ウイルス剤を第一選択として可能となったと考えられる。しかし、事前に定期的な経過観察がされていない例や他院から紹介された重症化・劇症化症例の治療では苦慮することも多く、抗ウイルス療法の開始が遅れることもあり、その効果が明らかではない。

本稿では、HBVキャリアからの重症化(プロトロンビン時間:PTが入院時または経過中に40%以下を示した例)および劇症化症例(PTが40%以下で昏睡度Ⅱ度以上の肝性脳症を伴う例)の治療について、当科で経験した15例の検討を中心に最近の動向を踏まえて解説する。

B型肝炎重症化の誘因と病態

HBVキャリアから急性増悪による重症化または劇症化をきたした誘因は多岐にわたる。その誘因の多くは自然発症例であるが、他の疾患の治療に用いた副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制剤や抗癌剤によりHBVのreactivationが生じ、肝炎の急性増悪をきたした例もみられる。表1に示したように自験例では15例中12例が自然発症例であり、3例が免疫抑制剤や抗癌剤の投与が原因であった。また、一般的にはHBVキャリアも他の原因で肝炎の急性増悪(他の肝炎ウイルスの重感染や薬剤性肝障害)をきたしている場合もあり、治療を行ううえではHBVのreactivationが原因か否かを判定することがきわめて重要である。しかし、肝機能増悪前のHBVのウイルス量が把握されていないことも多く、あるいは重症化した時点ですでにウイルス量が低値であることもしばしば観察されるので、HBVのreactivationによる

あべこういち/岩手医科大学第1内科講師
くまがい ちろう/同 第1内科
かさい ゆきほ/同 第1内科
みやさか あきお/同 第1内科
えんどう りゅうじん/同 第1内科
たきかわ やすひろ/同 講師
すずき かずゆき/同 教授

5)

No.	性	年齢	発症前 肝病変	急性増悪 の誘因	LAM 使用	IFN 使用	SNMC	St	G-I	AT-III	gabexate mesilate	PEX	CHDF	PGE1	CsA	重症化	転帰
1	女	54	CH	化学療法 (悪性リンパ腫)	+	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	死亡
2	男	56	ASC	自然発症	+	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	死亡
3	女	47	CH	自然発症	+	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
4	女	25	CH	自然発症	+	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
5	女	37	CH	自然発症	+	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
6	男	46	CH	自然発症	+	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
7	男	27	ASC	自然発症	+	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
8	男	64	CH	自然発症	-	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	死亡
9	女	24	CH	自然発症	-	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+	生存
10	男	27	CH	自然発症	-	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	LOHF	死亡
11	男	66	CH	ステロイド (ネフローゼ)	-	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	改善後死亡 (脳出血)
12	男	26	CH	自然発症	-	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
13	男	51	CH	自然発症	-	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
14	男	29	ASC	自然発症	-	-	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存
15	男	51	ASC	ステロイド (悪性リンパ腫)	-	+	●	●	●	●	●	●	●	●	●	-	生存

CH: 慢性肝炎, ASC: 無症候性キャリア, LAM: lamivudine, IFN: インターフェロン, SNMC: 強力ネオミノフラーゲンC, St: ステロイド(パルス), G-I: グルカゴン-インスリン, AT-III: アンチトロンビンIII, PEX: 血漿交換, CHDF: 持続血液濾過透析, PGE1: プロスタグランジンE1, CsA: cyclosporin A, EGF: 上皮成長因子, LOHF: 遅発性肝不全

ものかを判断することが難しい場合もある4)。

B型肝炎重症化時の治療

● 一般的治療

重症型に対しては表1に示したように、従来より強力ネオミノフラーゲンCの大量静注(80~100ml)療法とともに、抗炎症および過剰な免疫反応を抑えるステロイドパルス療法、肝再生を期待したグルカゴン-インスリン(G-I)療法、血液凝固線溶異常(DICを含む)に対する抗凝固線溶療法(アンチトロンビンIII製剤, gabexate mesilate)が行われている。さらに劇症化例に対しては血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法とともに、全身管理や合併症対策を含めた集学的治療が必要となる。最近では、プロスタグランジン製剤(肝細胞保護, 微小循環調節, 炎症性サイトカインの産生抑制を期待)や、免疫抑制薬である cyclosporin A の使用も試みられている15)。

● 抗ウイルス療法

抗ウイルス療法は一般的には、HBVキャリアからの重症化例に対して適応があると考えられ、ウイルスの増殖を抑制することにより持続的な肝細胞壊死の進展を阻止することが目的である。

1) インターフェロン(IFN)療法

重症化例または劇症化例に対するIFNの使用法に関しては厳密な意味では統一されてはいない。通常、IFN- α あるいは β 製剤1日300~600万単位を連日筋注または静注し、HBV DNA量を経時的に測定しながら減量または隔日投与する。

2) lamivudine

lamivudineはヒト免疫不全ウイルス(HIV)の治療薬として開発されたヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬であるが、HBVに対しても増殖抑制効果を示す。わが国では1992年より慢性肝炎の治療薬としての開発がはじまり、2000年秋より一般臨床での使用が可能となった薬剤である。B型慢性肝炎に対する臨床治験成績では血中HBV DNA量の速やかな減少が認められており、副作用も少ないことが報告されている6)。

HBVキャリアの急性再燃による重症化例に対しても、早期から本剤を投与することにより劇症肝炎への移行を阻止できる可能性が、また劇症化例に対しては救命率の向上が期待される25)。特に、免疫抑制剤や抗癌剤投与によってHBVのreactivationが予想される症例においてはこれらの薬剤投与初期より定期的にHBV量を測定し、増加傾向を認めた場合はlamivudine投与が必要

と思われる。当院における治療例では重症化にいたる前に lamivudine 投与をした症例では肝炎の急性増悪を現時点では認めていない。

現在、HBVによる肝炎重症化例および劇症化例に対する本剤の効果については、難治性の肝疾患調査研究班（班長：埼玉医科大学藤原研司先生）において全国的な prospective study が行われており、その評価が待たれるところである。

lamivudine の至適投与量については慢性肝炎例と同様に1日100mgを経口投与するのが一般的である。しかし、本剤が効果を発揮するためにはある程度の時間が必要であるため、HBV DNA量の多い例では、初期には投与量を増量したり、あるいはIFNとの併用も考慮すべきと考えられる。lamivudineの使用期間あるいは中止時期については、慢性肝炎ではe抗原からe抗体へのseroconversionが起こり、6カ月以上HBV DNAが陰性であれば中止可能とされているが、seroconversionがみられない例ではいつまで投与を継続するか判断が難しい場合が多く、重症化例または劇症化例についても今後の検討事項となっている。

さらに、lamivudine投与の問題点として、投与期間が長期になればなるほど高率にYMDDモチーフの変異を生じ、肝炎の再燃を起こす可能性があることである^{5,6)}。変異株が出現し肝炎が再燃したときの対策としては、通常はlamivudineを継続投与しIFNを併用する方法がとられる。急性増悪による重症化例では、肝予備能の改善が得られ重症肝炎より離脱し得たと確認できれば、いったん本剤を中止して経過をみるという考え方もある。lamivudineの使用に際しては、今後、どのような例が変異を起こしやすいのか、その頻度はどのくらいなのかなどについて症例を積み重ねて明らかにする必要がある。さらに耐性株の出現時の対応についても検討する必要がある。

最近、lamivudineに代わる抗ウイルス薬が開発されてきており、米国では2002年9月より使用認可されたadefovir dipivoxil (Hepsera, Gilead社)の使用が可能となっている。わが国においても、lamivudine投与中YMDD変異株出現に伴い重症化したbreakthrough hepatitisに対してadefovir dipivoxilが奏効した報告もみられてい

る⁷⁾。lamivudineに代わる抗ウイルス薬の使用が可能になれば、B型肝炎による重症化例あるいは劇症化例に対する対処法にも進展がみられるものと期待される。

●肝移植

内科的治療を行っても救命困難と判断される例に対しては生体肝移植が考慮される。最近、B型劇症肝炎例では臨床病型にかかわらず移植例が増加してきており、その粗生存率も良好である。これにはlamivudineによる移植前後のHBVのコントロールが可能となったことも貢献しているものと思われる。生体肝移植は脳死肝移植と異なり、自発的な申し出による適切なドナーがいればB型であっても肝移植が可能であるが、ドナーとなりうる両親や兄弟の多くがHBVキャリアであったため移植を断念せざるを得ないこともある。しかし今後、ウイルス性の劇症肝炎に対しても生体部分肝移植が保険認可されたことにより、肝移植例はさらに増加すると予想される。

抗ウイルス療法の効果の検討

HBVキャリアからの重症化例あるいは劇症化例に対しての治療において抗ウイルス療法が重要と考えられる。自験例15例の成績(表1)のうちlamivudine投与を受けた7例と非投与8例について血中HBV DNA量の推移、劇症化および予後の面より検討した。

lamivudineとIFN投与例はNo.1～4、7の症例で、そのうちNo.3、7はlamivudineとIFN病型が別々の時期に単独で投与されており、lamivudineとIFNの併用療法例はNo.1、2、4の3症例であった。lamivudine単独療法例はNo.5、6の2症例で、IFN単独療法例はNo.8～10、15の4症例であった。lamivudineとIFNの併用療法例をa群、lamivudine単独療法例をb群、IFN単独療法例をc群としてHBV DNAの低下率を検討した結果を示す(図1)。c群に比べてa、b群で著明な低下を認めたがa群とb群では大きな差は認められなかった。今後症例を増やし、HBV DNA量の評価の時期を各症例間で一定にして評価しなおすことは必要であるが、lamivudine単独療法がIFN単独療法より抗ウイルス効果では有効である可能性があると思われる。またa、b群の5例のうち劇

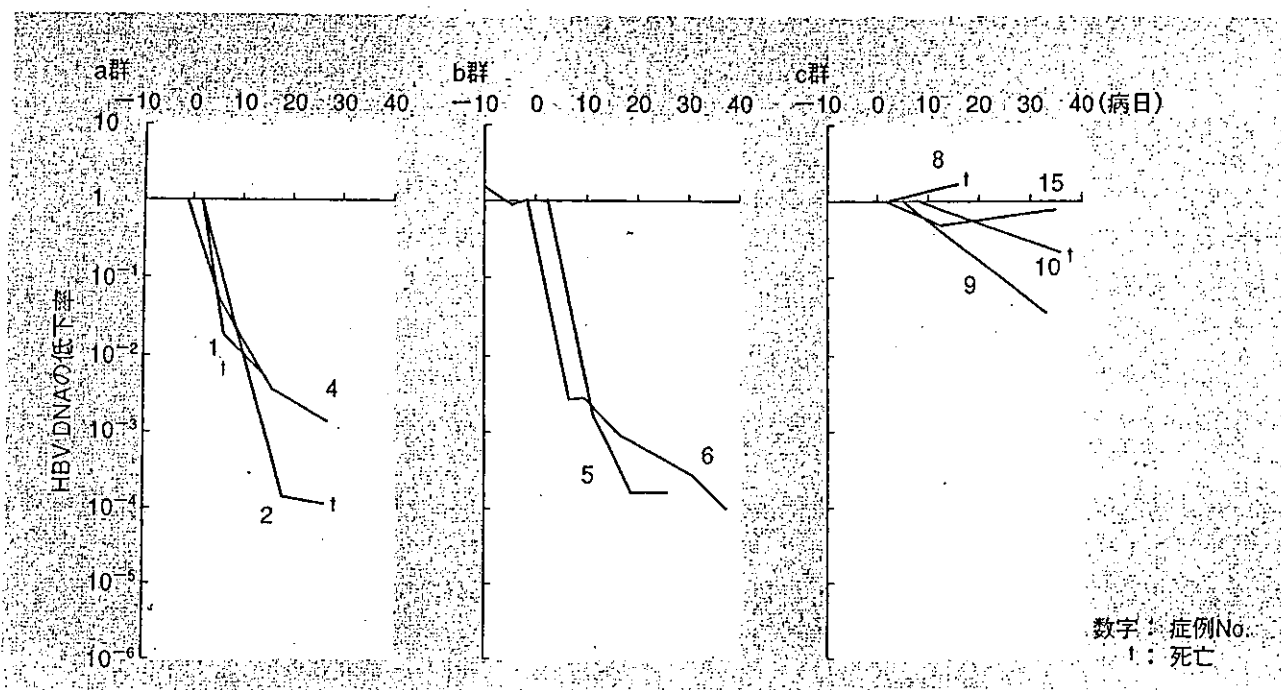


図1 抗ウイルス療法施行例のHBV DNA量の推移
 a群: LAMとIFN併用療法治例, b群: LAM単独療法治例, c群: IFN単独療法治例.

症化した2例が死亡し、c群では4例のうち劇症化した1例と遅発性肝不全 (LOHF) の1例の2例が死亡している。抗ウイルス効果がc群より認められているa, b群でもc群とほぼ同じ死亡の転帰を認めており、急性増悪の原因となっているHBV DNAの増殖に対しての抗ウイルス療法だけでは重症化、劇症化の場合は充分ではない結果となっている。予後の面から検討すると劇症化を4例に、LOHFを1例に認めており、これらの症例のうち4例が死亡の転帰となっている。他の重症化例の10例では脳出血を合併したNo.11を除いて9例は生存となっている。死亡の転帰例を検討すると、No.1は当科での治療中にHBV DNA量は低下しているが、劇症化して死亡(敗血症も合併)しており、No.2, 8は当科入院時にすでに劇症化していた症例で、No.10はLOHFの症例で死亡しており、生存はNo.9の1例のみである。いずれの症例も抗ウイルス療法は行われているが、発症から抗ウイルス療法が行われるまでの日数はNo.1が41日、No.2は17日、No.8は32日、No.10は35日に対して生存したNo.9は4日と最も短かった。またNo.9が年齢でも24歳と最も若かった。

生存したNo.9の臨床経過を示す(図2)。HBVキャリアとして近医で加療を受けており、すでに

一度急性増悪で近医に入院歴を認めていたが、1998年4月にも急性増悪して劇症化(PT18%, 昏睡III度)に至り、当科に紹介入院となった症例である。初回入院時には血漿交換、血液濾過透析、副腎皮質ステロイドパルス療法、IFNなどの治療を行い救命することができたが、9カ月後に再びHBV DNAポリメラーゼの上昇と肝機能の増悪を認め、第2回目の入院となった。PT 23%, T.Bil 5.9mg/dl, ALT 970 IU/lを示し、肝性脳症は認めなかったが、再び劇症化も危惧されたため副腎皮質ステロイドパルス療法、IFN療法に加えてlamivudineを併用した。劇症化することなく順調に回復し、肝機能は正常範囲で推移しているが、約38カ月後にYMDDモチーフに変異を認める耐性株が出現した。しかし、急激なHBV DNAの増殖もなく、最近ではe抗原、抗体のseroconversionを認め、lamivudineを継続中である。HBV DNAの急激な増殖を認める場合はadefovir dipivoxilの投与を考慮している。本症例は頻りに急性増悪を繰り返す、重症化しやすい症例である可能性があり、早期のlamivudineでの抗ウイルス治療が有効であったと考えられる症例である。

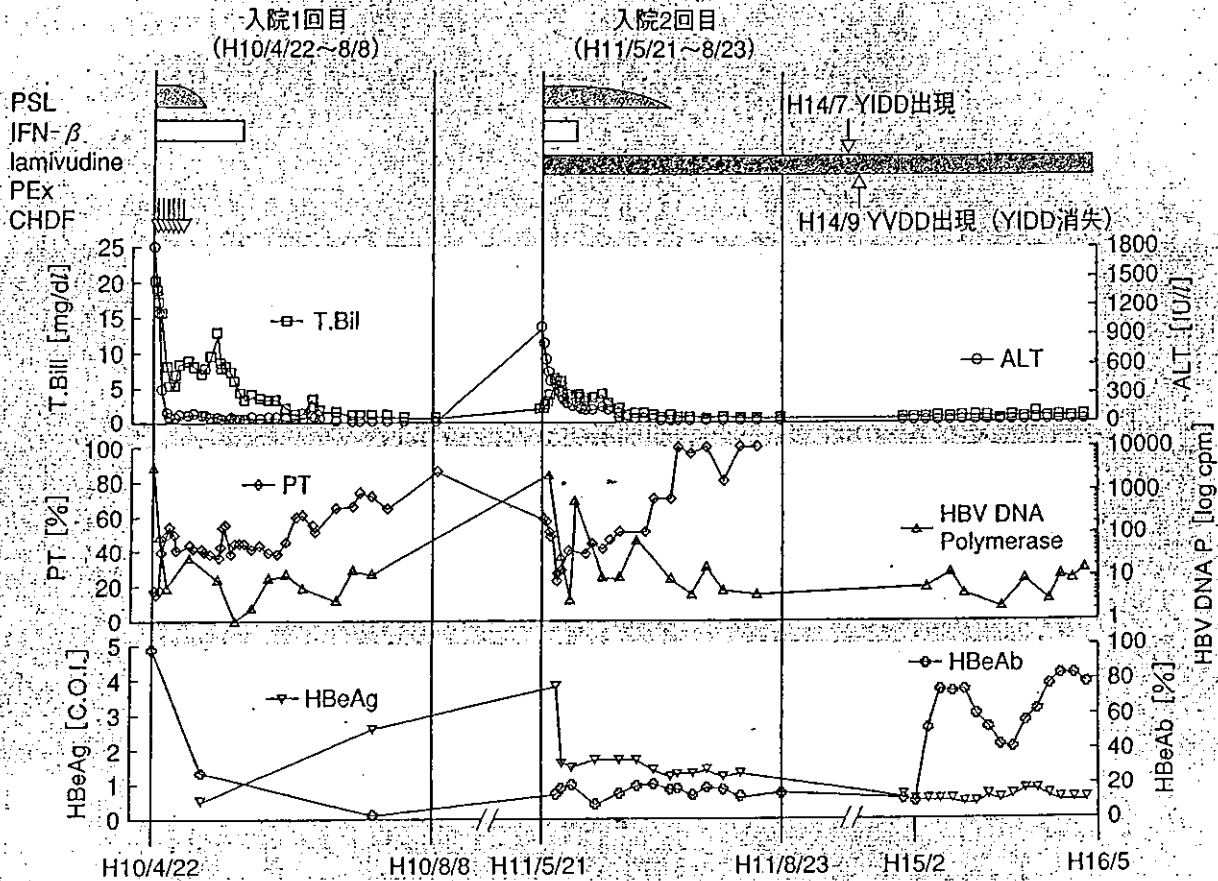


図2. 症例の臨床結果 (24歳, 女性)

PSL: プレドニン (prednisolone), PEx: 血漿交換, CHDF: 持続血液濾過透析, T. Bil: 総ビリルビン, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, PT: プロトロンビン時間.

●まとめ

HBV キャリアからの重症化・劇症化症例への対処について述べた。現時点では重症化あるいは

劇症化する前に増殖しているHBV DNAを lamivudine などの抗ウイルス薬の投与により減少させることが重要である。

文 献

- 1) 滝川康裕, 鈴木一幸. 劇症肝炎, LOHFの現況: 内科的治療. 日消病会誌 2002; 99: 905-12.
- 2) 熊田博光. 慢性肝炎に対する抗ウイルス療法. 日消病会誌 2002; 99: 131-8.
- 3) 鈴木一幸, 他. B型慢性肝疾患の急性増悪による重症化例に対する lamivudine の効果. 第23回犬山シンポジウム記録刊行会. アーグメディア; 2002. p. 65-70.
- 4) 鈴木一幸, 他. 重症B型肝炎は lamivudine か? 成人病と生活習慣病 2002; 32: 1009-11.
- 5) 鈴木一幸, 他. B型肝炎ウイルス: 劇症化時の治療. 医のあゆみ 2002; 200: 69-72.
- 6) 佐田通夫, 井手達夫. B型慢性肝疾患に対する Lamivudine 療法. 肝・胆・膵 2000; 41: 101-7.
- 7) 福富康幸, 他. ラミブジン投与中YMDD変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し adefovir dipivoxil が奏効したB型慢性肝炎の1例. 肝臓 2003; 44(7): 371.

《ウイルス肝炎の抗ウイルス療法》 B型肝炎重症化例の治療

阿部 弘一 熊谷 一郎 遠藤 龍人
滝川 康裕 鈴木 一幸*

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)は、わが国における肝炎の成因ウイルスとして今なお重視されている。B型急性肝炎のほとんどは散発性の発症であり、その予後は良好であるが、まれに重症化あるいは劇症化をきたすことがある。実際に、わが国の劇症肝炎においては成因の約40%をHBVが占めており、その対策はきわめて重要である¹⁾。

HBVによる重症化例(劇症化例も含む)は、①HBVの初感染による重症化例と、②HBVキャリアからの急性増悪による重症化例、に分かれるが、後者には、他疾患の治療のために用いる抗癌薬や免疫抑制薬などの使用によりHBVの再増殖をきたし、肝障害の増悪をきたした例も少なからず認められる。また、劇症肝炎においてはHBVの初感染例とHBVキャリアからの発症例では、後者は亜急性型の経過をたどることが多く予後が不良であることも知られている²⁾。しかし、最近、抗ウイルス療法においてはインターフェロン(IFN)だけではなく、強力な抗ウイルス作用を有する経口の抗ウイルス薬(lamivudineなど)の登場によって、HBVによる重症化例の治療の向上が期待されている^{3,4)}。

本稿では、B型肝炎の重症化例(プロトロンビン時間(PT)が入院時または経過中に40%以下を示した例)および劇症化例(昏睡II度以上の肝性脳症を伴う例)の治療について、最近の動向をふまえて解説する。

肝炎重症化(劇症化)の頻度とその誘因

肝炎ウイルス別にみた急性肝炎の劇症化率は0.14~4.7%であり、成因によっても異なる^{5~7)}。過去5年間(1998~2002年)に当科で経験したHBVの初感染による急性肝炎は24例であるが、そのうち重症化例は10例(42%)であった。一方、同時期におけるHBVキャリアからの肝機能急性増悪例は18例あり、うち14例が重症化例であった。われわれの施設での重症化率はきわめて高いが、この原因としては、われわれの施設がとくに重症肝炎の治療センターとして位置付けられているためと考えられる。

肝機能の急性増悪による重症化または劇症化をきたした誘因は多岐にわたる。多くはHBVキャリアの自然発症例であるが、副腎皮質ステロイドや抗癌薬などの使用によってHBVのreactivationが生じ肝炎の急性増悪をきたした例も少なからずみられる。治療を行ううえでは、肝炎の急性増悪の原因がHBVのreactivationによるものか否かを判定することがきわめて重要であるが、肝機能増悪前のHBVのウイルス量が把握されていないことも多く、重症化した時点ですでにウイルス量が低値であることもしばしば観察されるので、HBVのreactivationによるものかを判断することがむずかしい場合もある⁸⁾。

B型肝炎重症化時の治療

1. 一般的治療

重症例に対しては、強力ネオミノファーゲンCの大量静注(80~100 ml)療法とともに、肝再生を

* K. Abe(講師), I. Kumagai, T. Endo, Y. Takikawa(講師), K. Suzuki(教授): 岩手医科大学第一内科。

期待したグルカゴン-インスリン(G-I)療法, 血液凝固線溶異常(DICを含む)に対する抗凝固線溶療法(gabexate mesilate, アンチトロンピンIII(AT-III)製剤), 抗炎症および過剰な免疫反応を抑えるステロイドパルス療法が行われている。さらに劇症化例に対しては, 血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法とともに, 全身管理や合併症対策を含めた集学的治療が必要となる。最近ではプロスタグランジン製剤(肝細胞保護, 微小循環調節, 炎症性サイトカインの産生抑制を期待)や, 免疫抑制薬である cyclosporin の使用も試みられている^{2,9)}。

2. 抗ウイルス療法

抗ウイルス療法は一般的にはHBVキャリアからの重症化例に対して適応があると考えられ, ウイルスの増殖を抑制することにより持続的な肝細胞壊死の進展を阻止することが目的である。一方, HBVの初感染による重症化例や劇症化例においては, 広範な肝細胞壊死が生じた時点ではすでに血中よりHBVがクリアされており, 血中ウイルス量も低下していることが多いことより, 抗ウイルス療法の適応となることは少ないと考えられている。しかし, HBVの初感染による重症化例や劇症化例に対する抗ウイルス療法の適応についてのコンセンサスはいまだ得られていないので, 肝機能の経過ならびに血中ウイルス量をみながら, 個々の症例ごとに対応すべきと考えられる。最近, われわれも初感染による急性肝炎例でHBV DNA量が高く, 黄疸および肝機能異常が持続する例に対して抗ウイルス薬である lamivudine を使用し, 良好な経過をたどった1例を経験している。

1) IFN療法: 重症化例または劇症化例に対するIFNの使用法に関しては厳密な意味では統一されていない。通常, 慢性肝炎例に対する治療方法と同様にIFN- α あるいは β 製剤1日300~600万単位を連日筋注または静注し, HBV DNA量を経時的に測定しながら減量または隔日投与する。

2) lamivudine: lamivudineはヒト免疫不全ウイルス(HIV)の治療薬として開発されたヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬であるが, HBVに対しても増殖抑制効果を示すことから, わが国では2000年秋よりB型慢性肝炎例に対して使用が可能となった薬剤である。B型慢性肝炎に対する臨床治験成績では血中HBV DNA量の速やかな減少が認められており, 副作用も少ないことが報告されている¹⁰⁾。

HBVキャリアの肝炎重症化例に対しても, 早期から本剤を投与することにより劇症肝炎への移行を阻止できる可能性が, また劇症化例に対しては救命率の向上が期待されている^{3,9)}。さらに, 副腎皮質ステロイドや抗癌薬投与によってHBVのreactivationが予想される症例においては, これらの薬剤投与初期より定期的にHBV DNA量を測定し, 増加傾向を認めた場合はlamivudineを投与して肝機能の悪化を防止する試みも行われている。実際に, 当科における治療成績でも重症化にいたる前にlamivudineを投与した症例については肝炎の急性増悪を認めていない。

現在, HBVによる肝炎重症化例および劇症化例に対する本剤の効果については, 難治性の肝疾患調査研究班(班長: 埼玉医科大学 藤原研司先生)において全国的なprospective studyが行われており, その評価が待たれるところである。

lamivudineの至適投与量については慢性肝炎例と同様に1日100mgを経口投与するのが一般的である。しかし, 本剤が効果を発揮するためにはある程度の時間が必要であるため, HBV DNA量の多い例では, 初期には投与量を増量したり, あるいはIFNとの併用も考慮すべきと考えられる。lamivudineの使用期間あるいは中止時期については, 慢性肝炎ではe抗原からe抗体へのseroconversionが起こり, 6ヵ月以上HBV DNAが陰性であれば中止可能としているが, seroconversionがみられない例ではいつまで投与を継続するかの判断がむずかしい場合が多く, 重症化例または劇症化例についても今後の検討事項となって

Table 1. Lamivudine 使用例の内訳(岩手医科大学第一内科)

No.	性, 年齢	発症前 肝病変	急性増悪 の誘因	lamivudine 併用の有無	IFN併用 の有無	転 帰
1	女, 54	CH	化学療法 (悪性リンパ腫)	+	+	劇症化 (死亡)
2	男, 56	ASC	自然発症	+	+	劇症化 (死亡)
3	女, 47	CH	自然発症	+	+	改善 (生存)
4	女, 25	CH	自然発症	+	+	改善 (生存)
5	女, 37	CH	自然発症	+	-	改善 (生存)
6	男, 46	CH	自然発症	+	-	改善 (生存)
7	男, 27	ASC	自然発症	+	+	改善 (生存)
8	男, 73	AH	(初感染)	+	-	改善 (生存)
9	男, 53	AH	(初感染)	+	-	劇症化 (死亡)
10	女, 43	FH	(初感染)	+	+	改善 (生存)
11	男, 64	CH	自然発症	-	+	FH (死亡)
12	女, 24	CH	自然発症	-	+	FH (改善)
13	男, 27	CH	自然発症	-	+	LOHF (死亡)
14	男, 66	CH	ステロイド (ネフローゼ)	-	+	改善後死亡 (脳出血)
15	男, 26	CH	自然発症	-	-	改善
16	男, 51	CH	自然発症	-	-	改善
17	男, 29	ASC	自然発症	-	-	改善
18	男, 51	ASC	ステロイド (悪性リンパ腫)	-	+	改善

CH:慢性肝炎, ASC:無症候性キャリア, AH:急性肝炎, FH:劇症肝炎,
LOHF:遅発性肝不全

いる。

さらに, lamivudine 投与の問題点として, 投与期間が長期になればなるほど高率に YMDD モチーフの変異を生じ, 肝炎の再燃を起こす可能性があることである^{9,10)}。変異株が出現し肝炎が再燃したときの対策としては, 通常は lamivudine を継続投与し IFN を併用する方法がとられる。急性増悪による重症化例では, 肝予備能の改善が得られ重症肝炎より離脱しえたと判断できれば, いったん本剤を中止して経過をみるという考え方もあ

る。lamivudine の使用に際しては今後, どのような例が変異を起こしやすいのか, その頻度はどのくらいなのかなどについて症例を積み重ねて明らかにする必要があり, 耐性株の出現時の対応についてもさらに検討が必要である。

最近, lamivudine に代わる抗ウイルス薬が開発されてきており, 米国では 2002 年 9 月より adefovir (ヘブセラ, Gilead 社) の使用が可能となっている。わが国においても lamivudine に代わる抗ウイルス薬の使用が可能になれば, B 型肝炎によ

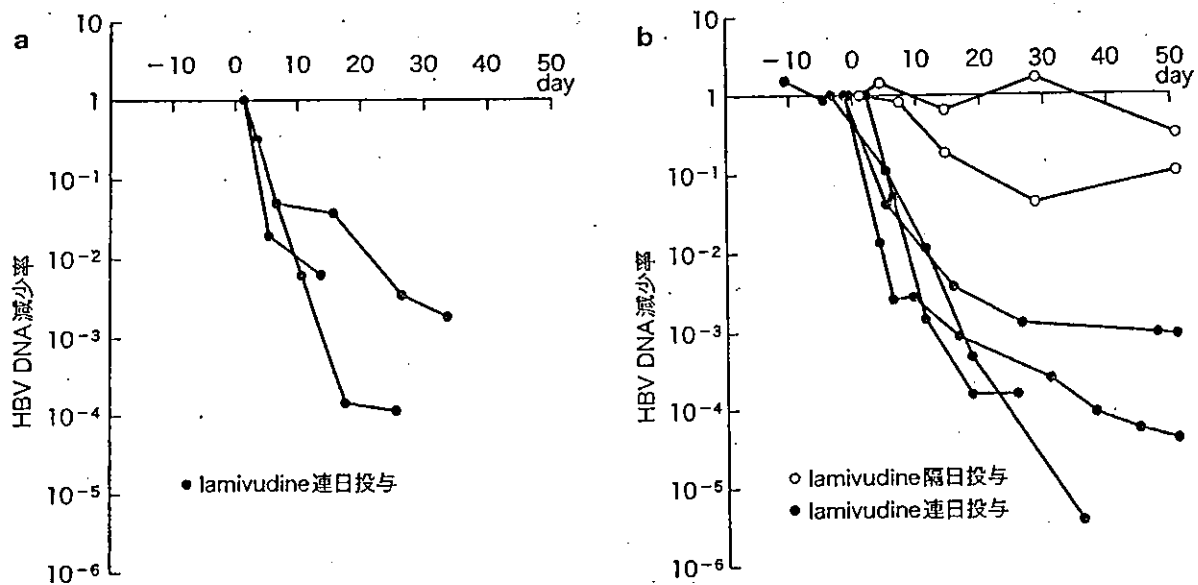


Fig. 1. 抗ウイルス療法施行例のHBV DNA量の推移
 a : lamivudine と IFN 併用療法例
 b : lamivudine 単独療法例

る重症化例あるいは劇症化例に対する対処法にも進展がみられるものと期待される。

3. 抗ウイルス療法の実際(自験例)

重症化例または劇症化例に対する lamivudine 治療を行った自験例での成績 (Table 1) を示す。lamivudine 投与を受けた 10 例のうち初感染例は 3 例 (うち 1 例は PT は 40% 以上であったが、黄疸が持続し肝機能の改善が認められなかったため使用)、他の 7 例は HBV キャリアからの急性増悪例である。IFN は 6 例に併用した。発症から lamivudine 投与までの日数は 6~45 日であり、入院直後より使用した例が多いが、重症化時には他の治療を行い、PT が改善 (>60%) したのちに肝炎の再燃防止を目的に使用した例もある。一方、lamivudine 非投与 8 例はいずれも HBV キャリアからの急性増悪例であり、lamivudine が市販される以前に経験した例である。5 例に IFN を使用している。なお、その他の併用療法はさまざまであったが、lamivudine 投与例と非投与例のあいだには大きな差を認めていない。

lamivudine 投与例と非投与例の肝機能および血中 HBV DNA 量の推移を検討すると、lamivu-

dine 投与例、非投与例とも T-Bil の推移には差異を認めなかった。血清 ALT は lamivudine 投与例で非投与例に比べてその低下が速やかな傾向が認められたが、各種治療を併用しているためその評価は困難であった。血中 HBV DNA 量は抗ウイルス療法施行例で減少が認められたが、lamivudine 単独療法例と IFN 併用療法例とに分けて検討すると、両者間には明らかな差異は認められなかった (Fig. 1)。したがって、抗ウイルス効果は lamivudine によるものと推定され、重症化例に対しては現時点では lamivudine を第一選択薬として投与するのが望ましいと考えられる。

抗ウイルス療法と予後を検討すると、lamivudine あるいは IFN 投与にかかわらず劇症化した例では 1 例を除いて死亡しており、大部分が HBV キャリアからの発症例である。いずれにしても高度の黄疸 (T-Bil > 10 mg/dl) や PT の低下 (<40%) をきたす前に lamivudine の投与を考慮する必要があると思われる。

代表的な例 (27 歳, 男性, 症例 No. 7) の臨床経過を Fig. 2 に示す。母親および弟も HBV キャリアである。16 歳時にはじめて HBV キャリアと指摘

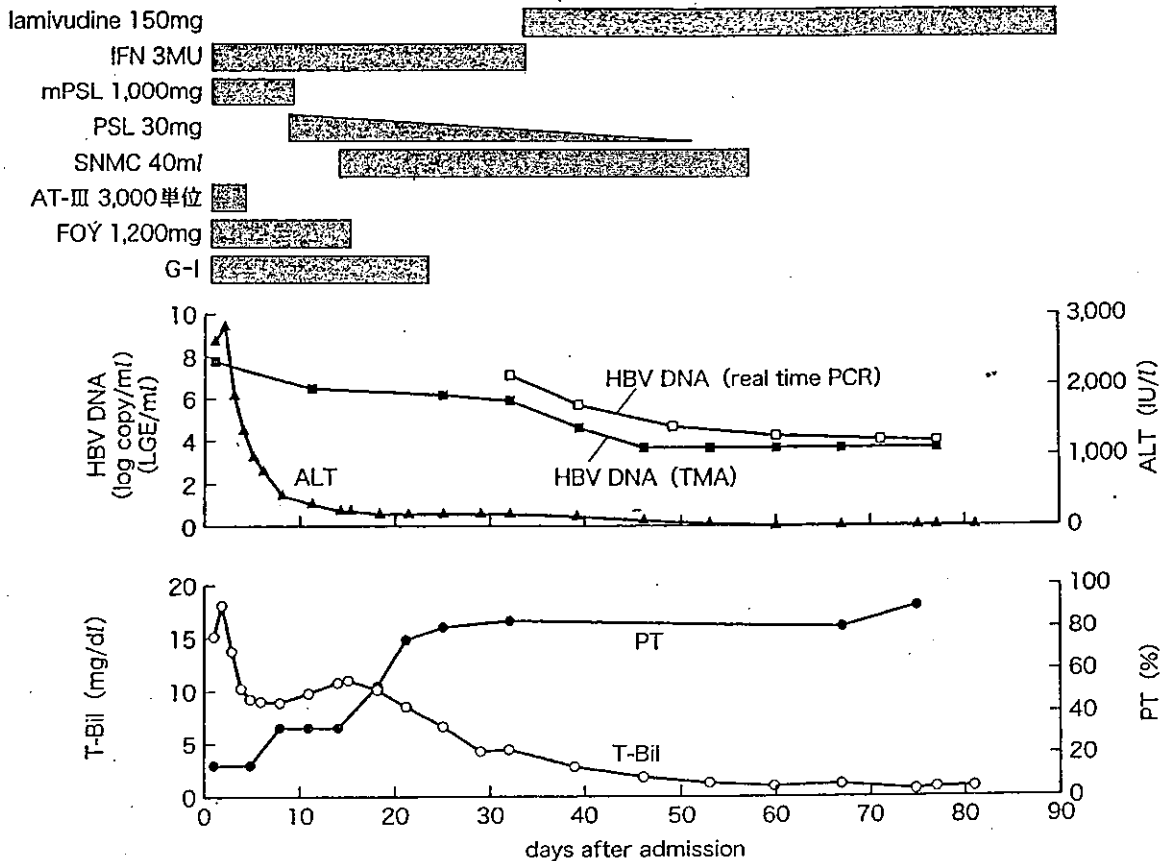


Fig. 2. 症例の臨床経過(27歳, 男性)

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, SNMC: 強力ネオミノファーゲンC, FOY: gabexate mesilate, G-I: グルカゴン-インスリン

されていたが、放置。1999年12月17日に全身倦怠感、悪心、心窩部痛が出現し、近医で感冒、胃腸炎として加療を受けていたが、2000年1月4日に黄疸に気づき、6日に某院に急性肝炎の診断で入院した。しかし、翌日にPTの低下(27%)を認め、急性肝炎重症型として当科紹介入院となる。当科入院時、意識は清明。HBVキャリアの重症化例としてステロイドパルス療法、IFN、抗凝固療法などを行い、PTの上昇と肝機能の改善を認めた。HBV DNA量は入院後減少傾向を認めていたが、肝炎の再燃防止を目的にlamivudine(エピビル150mg)の使用を行った。その後、HBV DNA量は順調に減少し、肝機能も正常化し3月29日退院した。現在、lamivudineを継続投与し地元の病院での経過観察を行っているが、肝機能は正常であり耐性株の出現をみることなく推移している。

おわりに●

B型肝炎の重症化例または劇症化例に対する抗ウイルス療法としてlamivudineがもっとも期待されているが、劇症化の阻止を確実に図るためには重症化する以前に投与を開始する必要があると考えられる。しかし、本剤の長期使用によって耐性株の出現をみることを念頭に置き、使用の際にはその適応か否かを慎重に検討することが重要と思われる。

文献●

- 1) 持田 智, 藤原研司: わが国における劇症肝炎, LOHFの実態. 日消病会誌 99: 895, 2002
- 2) 滝川康裕, 鈴木一幸: 劇症肝炎, LOHFの現況: 内科的治療. 日消病会誌 99: 905, 2002
- 3) 熊田博光: 慢性肝炎に対する抗ウイルス療法. 日消病会誌 99: 131, 2002
- 4) 鈴木一幸ほか: B型慢性肝疾患の急性増悪による重症

- 化例に対する lamivudine の効果. 第 23 回犬山シンポジウム記録刊行会, アークメディア, 東京, p 65-70, 2002
- 5) McNeil M et al : Aetiology of fatal viral hepatitis in Melbourne : a retrospective study. Med J Aust 141 : 637, 1984
- 6) Papaevangelou G et al : Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. Hepatology 4 : 369, 1084
- 7) Kim WR et al : Burden of liver disease in the United States : summary of a workshop. Hepatology 36 : 227, 2002
- 8) 鈴木一幸ほか : 重症 B 型肝炎は lamivudine か? 成人病と生活習慣病 32 : 1009, 2002
- 9) 鈴木一幸ほか : B 型肝炎ウイルス : 劇症化時の治療. 医のあゆみ 200 : 67, 2002
- 10) 佐田通夫, 井手達也 : B 型慢性肝疾患に対する Lamivudine 療法. 肝・胆・膵 41 : 101, 2000

INFORMATION

第 15 回 日本末梢神経学会学術集会

- 日時 2004 年 8 月 27 日(金), 28 日(土)
- 会場 つくば国際会議場 エポカルつくば
(☎ 305-0032 つくば市竹園 2-20-3 Tel 029-861-0001)
- 会長 落合直之
- 内容
1. シンポジウム : 「末梢神経・脊髄再生へのアプローチの最前線」
 2. 特別講演 : 「交感神経活動と痛み—神経損傷モデルの教えたもの」
 3. 産業医学講座 : 「振動障害の末梢神経機能評価法について」
 4. モーニングレクチャー : 「CRPS の診断基準をめぐる混乱」
 5. ランチョンレクチャー : 「脊髄神経の投射路形成」
 6. イブニングレクチャー : 「末梢神経外科における CAT 活性測定の有用性」
「末梢神経の病理—神経生検から糖尿病や虚血の病理まで」
 7. 一般演題(公募) : 末梢神経のみならず, 脊髄, 筋疾患の演題も広く募集します.

一般演題募集要項

一次締め切り : 2004 年 3 月 31 日

演題名, 所属, 氏名を下記アドレスまでご送信下さい, 抄録作成要項を送信します.

二次締め切り(抄録原稿締め切り) : 2004 年 4 月 30 日

送付先アドレス : seikei@md.tsukuba.ac.jp

受け取り確認, 採否の連絡を返信します. もし返信なき場合はご連絡下さい.

事務局 ☎ 305-8575 つくば市天王台 1-1-1

筑波大学臨床医学系整形外科 西浦康正, 金岡恒治

Tel 029-853-3219 Fax 029-853-3162

E-mail : seikei@md.tsukuba.ac.jp

II. B型肝炎ウイルス(HBV)

HBV無症候性キャリア

HBV無症候性キャリアの自然経過, 予後, 死因

Natural course and prognosis in asymptomatic carriers of hepatitis B virus

鈴木一幸 阿部弘一 熊谷一郎

Key Words: HBVキャリア, 自然経過, 予後

はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)は, 今なお肝疾患の原因ウイルスとして重視されている. HBVキャリア(HBVの持続感染者の総称)は全世界で約2億人にも達するといわれており, 特にアジア・アフリカ地域では全体の約80%を占める¹⁾. 我が国では当初人口の約3%, 300万人がHBVキャリアといわれていたが, 近年, 母子感染事業による感染防御の実施や衛生環境の改善などによりHBVキャリアは確実に減少してきており, 特に青少年層では顕著となってきているが, 中-高年齢層ではHBVキャリア率はいまだ1-2%と高い(後述)²⁾.

HBVキャリアは, 一般的には, ①肝障害のない無症候性HBVキャリア(asymptomatic HBV carrier: ASC)と, ②慢性肝炎あるいは肝硬変などの肝障害を有する症候性HBVキャリア(symptomatic HBV carrier)に大別される. 本稿ではASCの自然歴, 予後および死因について, 最近の動向を踏まえて述べる.

1. ASCの概念, 定義

ASCは, 前述したように, HBVの持続感染者で肝機能検査所見が正常の者をいう³⁾. 腹部超音波検査やCT検査, 肝生検による組織学的検

査により明らかな肝障害を確認し得た者は除外するが, 肝機能検査が正常でも組織学的検査により慢性肝障害の存在を認める者も少なからず認められ, なかには肝硬変に至っている例もみられる. 逆に, 肝組織学的検査にて肝障害を示す炎症所見が全くなく, かつ肝機能検査で異常を認めない者を健康HBVキャリア(healthy HBV carrier)と呼ぶこともある. したがって, ASCについては画像検査あるいは組織学的検査が施行されていない者をどう扱うかによって, 予後が大きく異なることを念頭に置く必要がある.

2. HBVの感染経路とASCの成立

HBVキャリアの感染経路は垂直感染と水平感染に大別される. 前者はいわゆる母子感染であり, 多くはe抗原陽性の母親から出産時に感染してキャリア化(約90%がキャリア化する^{5,6)})した者である. 乳幼児期のキャリア成立は年齢が低いほどキャリア化率は高く, 3歳以下の感染では約80%, 4-10歳までの感染で約30%と報告されている⁷⁾. 1970-80年当時, 我が国のHBVキャリアの感染経路は垂直感染と水平感染が各々約半数と推定されていたが, 最近では, 社会環境や医療環境の改善とともに乳幼児期の水平感染は著しく減少し, ほとんどが垂直感染

Kazuyuki Suzuki, Koichi Abe, Ichiro Kumagai: First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University 岩手医科大学第1内科

によるものと考えられている^{8,9}。更に、1986年から開始された母子感染事業により、この垂直感染も激減している¹⁰。

一方、成人の水平感染では、免疫低下状態にある患者(腎透析を受けている患者、血液疾患で免疫抑制剤の投与を受けている患者など)においてHBV感染後にキャリア化がみられることが以前より知られているが、それ以外でのキャリア化は極めて少ない^{1-3,8}。最近、欧米と我が国における成人でのキャリア化の頻度の違いに、HBVのgenotypeが関連していることが明らかになりつつある。すなわち、欧米と我が国のHBVキャリアのHBV genotypeの違いをみると、欧米ではgenotype Aの頻度が高く、我が国ではgenotype BとCの頻度が高いが、genotype Aに感染した場合にキャリア化が高い¹¹。実際、我が国でもgenotype AによるB型急性肝炎例の中に肝機能が遷延し、キャリア化した例も報告されてきている^{12,13}。

3. ASCの動向

1995年4月から1年間に献血した全献血者の中から初回献血者を抽出し、その集団におけるHBs抗原陽性率をみると、全体では0.67%と低い。年齢階級別にみると10歳代0.44%、20歳代0.61%、30歳代0.84%に比べて、40歳代では1.46%と依然として高い値を示していた。この年齢階級別のHBs抗原陽性率と、1994年の人口動態調査から得られた当該年齢階級の人口から、1990年代半ばでの20-64歳の年齢集団におけるHBVキャリア数を推定すると、全体のHBVキャリア数は823,224人と推定され、男性が女性に比べて多い傾向にある¹⁴。この数値は従来いわれてきた数字よりも低い。これには65歳以上のHBVキャリアを推定値から除外していること、通院または入院中のB型慢性肝疾患患者を除外していることによるものと考えられている。

岩手県における1998年の調査(一般住民検診者、職域検診者、人間ドック受診者など計66,274人を対象)では、全体のHBs抗原陽性率は1,226人(1.85%)であるが、40-50歳代をピ

ークとする分布を示し、男性で女性よりも高い傾向を示している(図1)。2002年度から40歳以上の一般住民に対するHBVおよびHCV肝炎検診事業が全国的に開始され、新たなHBs抗原陽性者が発見されてきている。今後、ASCの実態がより明らかになるものと期待される。

低年齢層におけるHBs抗原陽性率については、先に述べたように1986年から開始されたe抗原陽性の母親から生まれた新生児に対する感染対策事業により著しく低下してきており、1986年以降に出生した対象児32,049人の中では約0.04%にすぎない^{10,14}。したがって、今後ともASCは確実に減少し、それに伴い慢性肝疾患(慢性肝炎、肝硬変、肝臓)も減少してゆくものと推定される。

4. ASCにおけるHBe抗原・抗体系

ASCの自然経過の中では、宿主の免疫反応によってHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へとseroconversion(SC)する時期がある。SCはASCの約90%に起こり、その時期は10-30歳代にみられることが多く、男性に比べて女性の方が早い¹⁻³。また、炎症所見、組織所見によってもSCの頻度は異なるが、平均10%/年と考えられている⁸。実際に、岩手県におけるHBs抗原陽性者(図1の対象者)のHBe抗原、e抗体の陽性率の検討でも、図2に示すように、e抗原陽性率は20歳代で高い(男性>女性)が、半数以上は既にSCを起こしており、e抗体陽性の状態にある。

最近、このSCにはHBVのgenotype、core領域およびprecore領域の変異が密接に関連していることが明らかにされている^{15,16}。石川ら¹⁵は無作為に抽出したASC 50例を平均15.5年間経過観察し、genotype BとCに分けてe抗原、e抗体の推移を検討し、genotype Bではgenotype Cに比べて追跡開始時にe抗体の陽性率が有意に高いこと、経過観察中のSCの頻度が有意に高いことを報告している。我が国におけるHBVのgenotypeの頻度は地域差があり、沖縄や東北地方を除く本州地域ではgenotype Cが優位であるため¹⁷、ASCの頻度についても地域

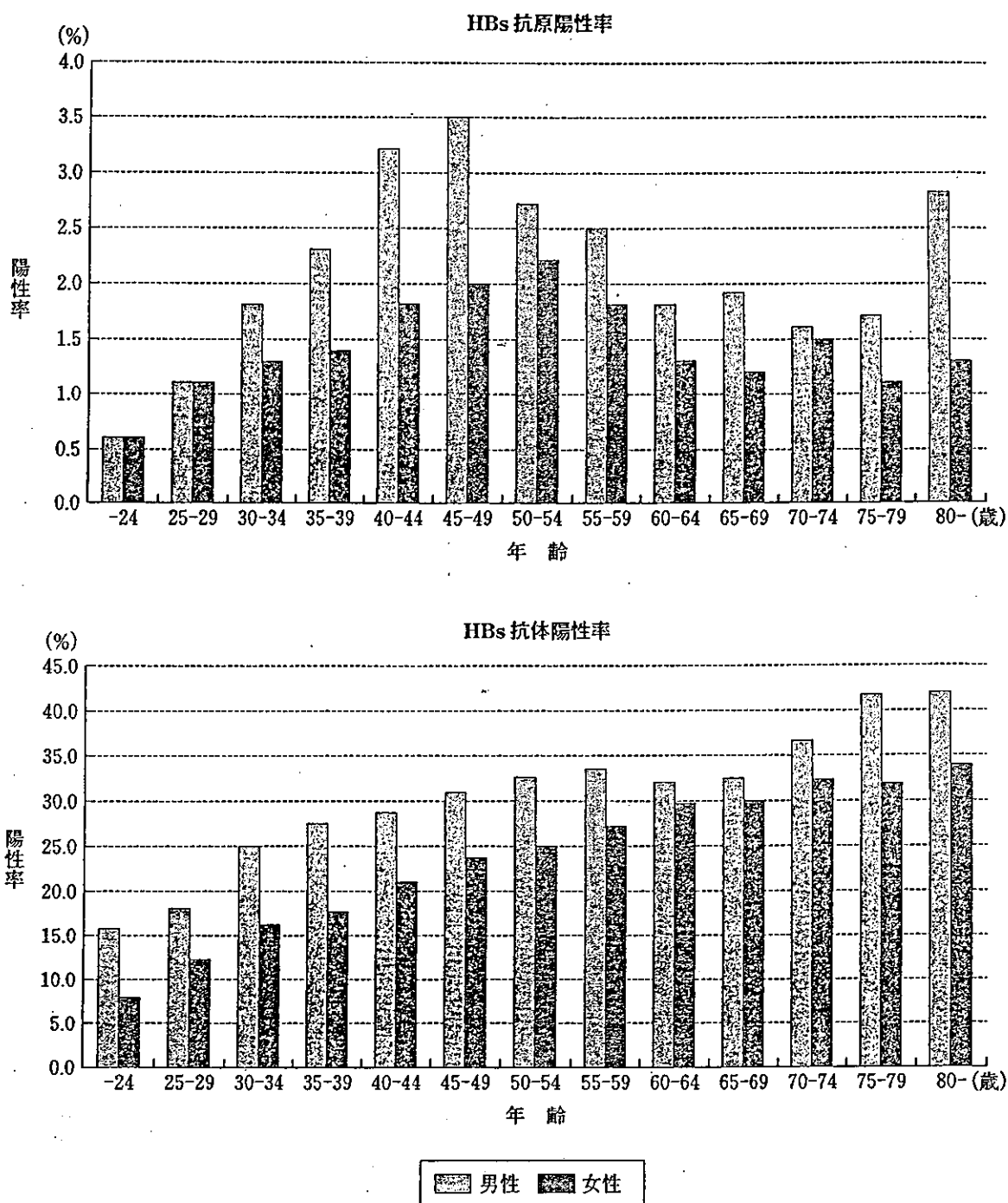


図1 岩手県における年齢階級別 HBs 抗原および HBs 抗体の陽性率(1998年)

差があると考えられる。

5. ASC の予後, 死因

ASC は, e 抗原陽性の ASC から SC の過程を経て e 抗体陽性の ASC に移行し, 一生を終えると考えられる(図3)。しかし, 慢性肝炎, 肝硬変および肝癌への進展例もみられる。ASC およ

び慢性肝炎からの肝硬変への進展は各々年率約 1%, 2%といわれている¹⁸⁻²¹⁾。5年以上の経過観察が可能であった HBV キャリアの長期経過について行った調査(全国 33 施設, 4,016 例)²²⁾によると, 初診時に ASC と診断された 712 例の経過は, 生存例が 695 例, 死亡例 17 例であったが, 生存例のうち ASC のまま経過した例は 76

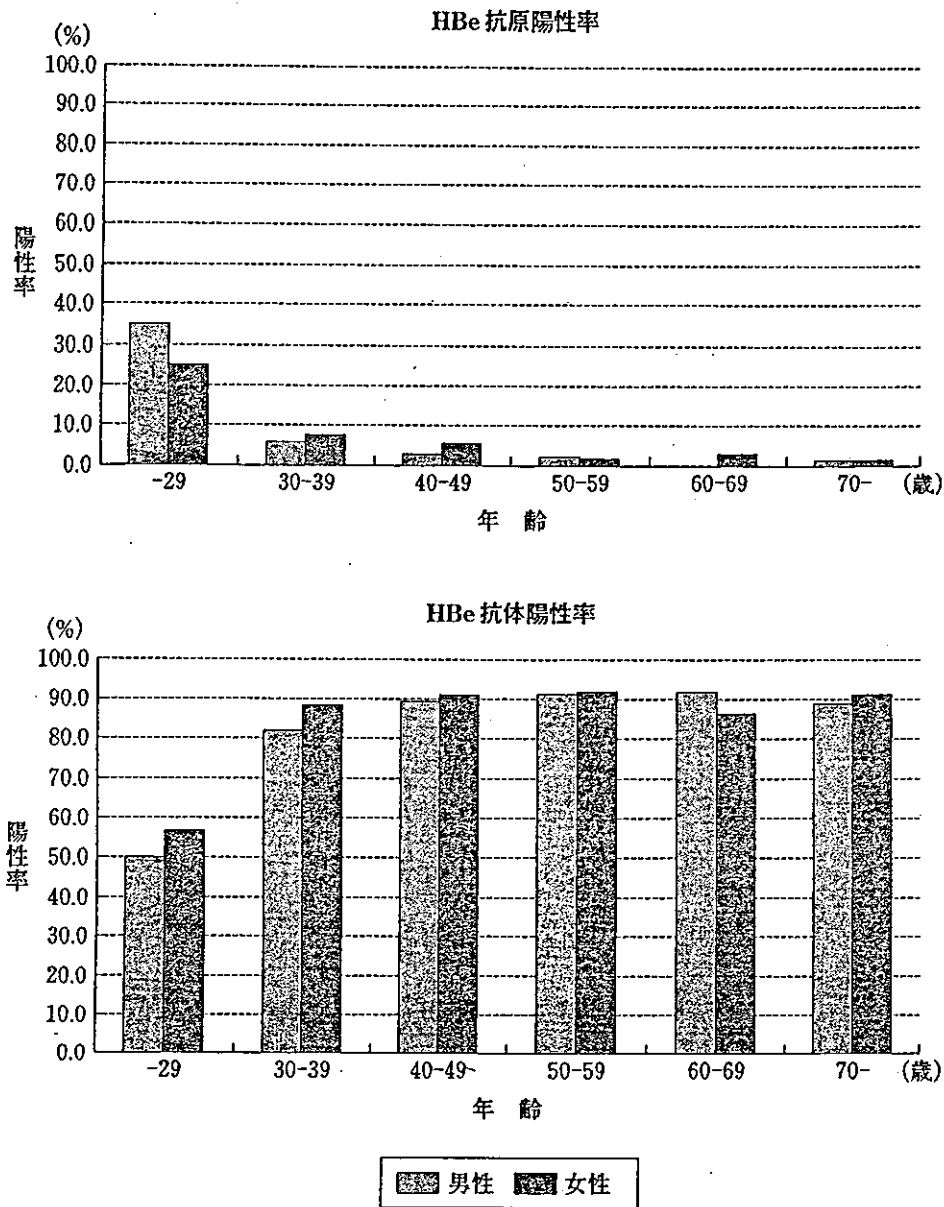


図2 岩手県における年齢階級別 HBe 抗原および HBe 抗体の陽性率 (1998 年)

%, 慢性肝炎に移行した例は 17%, 肝硬変へ移行した例は 14%, 肝癌が発生した例は 3% と報告している。また, 男女別にみると, 女性の方が ASC で経過した頻度が高い (男性 71%, 女性 81%) が, 女性の方が SC を早い時期に起こすことも一因と考えられる。

一方, 慢性肝炎および肝硬変と診断された例 (それぞれ 2,205 例, 849 例) の予後は, いずれも半数以上は初診時の診断名のまま経過しているが, 肝硬変および肝癌への進行例も少なからず認められ, 特に肝硬変からの発癌例は 28% と

高い。また, 死亡例では肝癌あるいは肝不全による死亡が 14 例, 他病死が 3 例であった。しかし, 病院未受診の ASC の長期予後, 死因について疫学調査をした報告はなく, 詳細は不明である。

最近, 著者らはある特定の地域における HBV キャリア 205 例の死因について調査を行った。約 90% はいわゆる ASC と考えられる例であるが, 26 年間 (1977-2003 年) の経過観察中, 12 例が死亡しており, その死因は肝臓関連死 5 例, 他病死 7 例という結果を得ている。

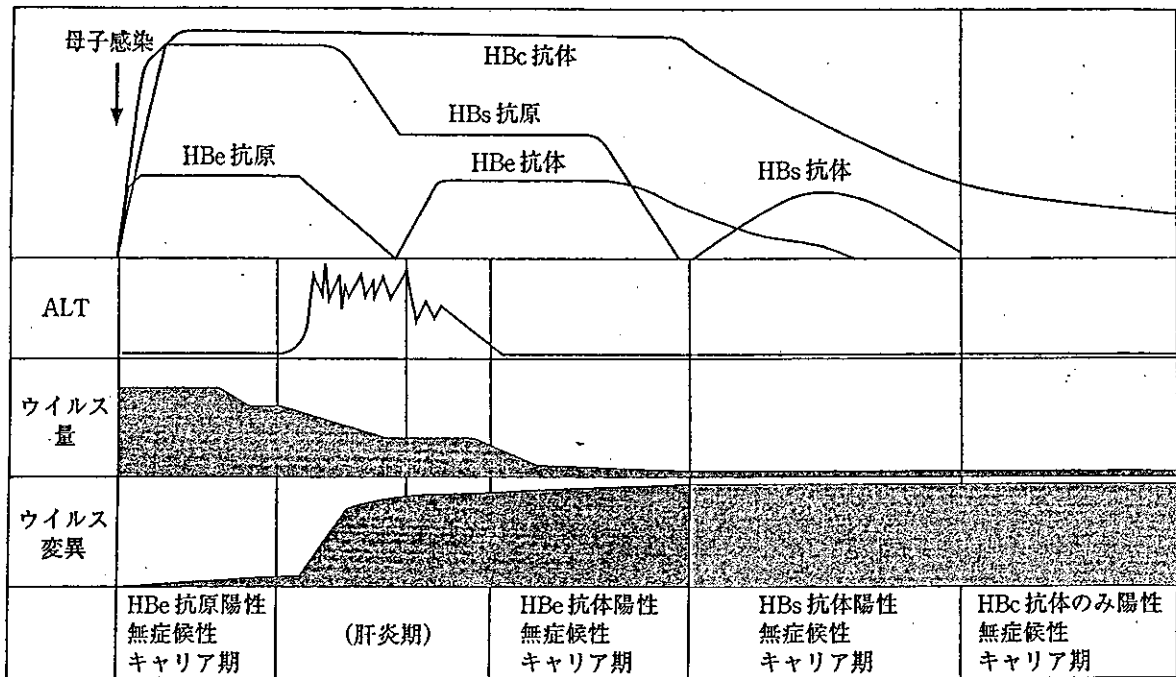


図3 B型肝炎ウイルス(HBV)持続感染者における病態とウイルスマーカーの推移
(第22回犬山シンポジウム「B型肝炎の新しい展開」より, p43, 2001.)

慢性肝炎から肝硬変, 更には肝癌への進展には, ①e抗原陽性, ②HBV-DNA量, ③肝機能異常の程度と持続期間, ④肝線維化の程度が密接に関連する。これらの因子をもつ慢性肝炎例では肝硬変への進展率が高いことが従来よりいわれている^{20,21}。近年, B型慢性肝炎の予後にはHBV genotypeが関連していることが明らかにされ, 一般にgenotype Bの方がgenotype Cに比べて予後は良好である¹¹。肝癌への進展については相反する成績²³もみられるが, その原因にはgenotype Bの亜型(HBVのcore領域の遺伝子配列よりJapan型とAsia型に分類)の違いが関係しているといわれている²⁴。

慢性肝疾患の進展には, 当然のことながら治療による影響も考慮する必要がある²⁵。インターフェロン(IFN)あるいはステロイドなどの薬

物療法が慢性肝炎の自然歴をどの程度修復するかについては, いずれの治療においてもe抗原からe抗体へのSCが起こるかがポイントである。松嶋ら²⁶は, IFN療法を施行した症例ではSCした群からの肝硬変, 肝癌への進展率は低率であることを報告している。また, 池田ら²⁷は, 治療例と無治療例に分けて5年以上経過観察したB型慢性肝炎例の予後を検討すると, 無治療例ではもともとe抗原陽性率は低いが, e抗原陽性例ほど経過中血清ALT値が異常値を呈する頻度が高く, 肝硬変への移行率も高く, IFNとステロイド(離脱療法)による治療例では発癌率が低い傾向にあると報告している。更に, 抗ウイルス薬であるラミブジンもHBVキャリアの長期予後を変えるものと期待されている²⁸。

参考文献

- 1) 鈴木 宏: B型肝炎ウイルスとその疫学・臨床. 医学のあゆみ 136: 1046-1051, 1986.
- 2) 矢野右人: B型肝炎ウイルス. 肝胆膵 37: 741-745, 1998.
- 3) Yoshizawa H: Trends of hepatitis virus carriers. Hepatol Res 24: S28-39, 2002.
- 4) 黒木哲夫ほか: 無症候性HBVキャリアの指導と管理. 日本臨床 53(増刊: 分子肝炎ウイルス病学(下)): 420-426, 1995.
- 5) Okada K, et al: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of

- positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med* 294: 747-749, 1976.
- 6) Beasley RP, et al: The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 105: 94-98, 1977.
 - 7) 福田信臣ほか: 乳幼児における HB ウイルス carrier 成立年齢について. *肝臓* 19: 936-941, 1978.
 - 8) 八橋 弘: B型肝炎—自然経過と感染予防. *コンセンサス肝疾患2002 診断・治療と病態*(矢野右人監), p63-70, 日本メディカルセンター, 2002.
 - 9) 田中雄二, 白木和夫: HBV 無症候性キャリアの成立機序と要因. *日本臨牀* 53(増刊: 分子肝炎ウイルス病学(下)): 394-400, 1995.
 - 10) Koyama T, et al: Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatology Res* 26: 287-292, 2003.
 - 11) Orito E, et al: A case-control study for clinical and molecular biological differences between B viruses of genotype B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* 33: 218-223, 2001.
 - 12) 新妻宏史ほか: HBV genotype A の急性感染からキャリア化した成人例の検討. *肝臓* 40: 346-349, 1999.
 - 13) 菊池健太郎ほか: HBV genotype A 初感染後, キャリア化した夫より夫婦感染した妻の急性 B 型肝炎の 1 例. *肝臓* 39: 533-538, 1998.
 - 14) 片山恵子ほか: わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向. *医学のあゆみ* 200: 3-8, 2002.
 - 15) Ishikawa K, et al: Prevalence of HBV genotype in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: the relevance to changes in the HBe/anti-HBe system. *Hepatology Res* 24: 1-7, 2002.
 - 16) 岡本宏明: B型肝炎ウイルスの変異と病態. *肝臓* 38: 477-488, 1997.
 - 17) Orito E, et al: Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001.
 - 18) Bonino F, et al: Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 90: 1268-1273, 1986.
 - 19) Yu MW, et al: Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 145: 1039-1049, 1997.
 - 20) Liaw YF, et al: The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology* 8: 493-496, 1988.
 - 21) Di Marco V, et al: The long-term course of chronic hepatitis B. *Hepatology* 30: 257-264, 1999.
 - 22) 小林健一ほか: B型肝炎ウイルス (HBV) キャリアに関するアンケート調査報告. B型肝炎の新しい展開(犬山シンポジウム記録刊行会編), p18-23, アークメディア, 2001.
 - 23) Kao JH, et al: Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118: 554-559, 2000.
 - 24) Sugauchi F, et al: Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76: 5985-5992, 2002.
 - 25) Ikeda K, et al: Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer* 82: 827-835, 1998.
 - 26) 松嶋 喬, 髭 修平: HBV キャリアの長期予後. B型肝炎の新しい展開(犬山シンポジウム記録刊行会編), p31-34, アークメディア, 2001.
 - 27) 池田健次, 熊田博光: B型慢性肝炎の自然経過と治療による修飾. B型肝炎の新しい展開(犬山シンポジウム記録刊行会編), p24-30, アークメディア, 2001.
 - 28) 清沢研道ほか: Lamivudine 治療は B型肝炎の自然経過を修飾するか. B型 C型肝炎の病態と治療(犬山シンポジウム記録刊行会編), p3-9, アークメディア, 2003.

Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan before the substantial introduction of liver transplantation: an analysis of 1309 cases in a 15-year national survey

Shunichi Sato^a, Kazuyuki Suzuki^{a,*}, Yasuhiro Takikawa^a, Ryujin Endo^a, Masao Omata^b

Japanese National Study Group of Fulminant Hepatitis

^a First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine, 19-1 Uchinaru, Morioka 020-8505, Japan

^b Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Received 22 March 2004; received in revised form 2 August 2004; accepted 9 August 2004

Available online 27 September 2004

Abstract

Background: The low incidence of fulminant hepatitis (FH) makes it difficult to accurately assess its viral etiology and clinical characteristics. Additionally, the therapeutic options for FH have markedly changed over the years because of the substantial introduction of living-donor liver transplantation.

Aim: To analyze and summarize a large-scale national survey on FH in the pretransplantation era in Japan.

Method: An analysis of answers to an annual questionnaire sent to 313 centers for liver diseases in Japan between 1983 and 1997.

Results: During the study period, 1309 patients were registered as having fulminant hepatitis. The causes of FH were: hepatitis A virus (HAV) in 7.8%, hepatitis B virus (HBV) in 23.8%, probable HBV (positive for serum HBs antigen or HBV DNA and negative for the IgM anti-hepatitis B core antibody) in 13.8%, non-A, non-B hepatitis in 29.3%, drug-induced in 9.3, and unknown in 16.0% of these patients. The incidence of HBV-related cases did not decrease during the study period. The acute type had a significantly better prognosis than the subacute type (survival rate, 36.2% versus 15.3%, $P < 0.001$). The survival rate tended to improve in the third 5-year period for the acute type (28.6% [1983–1987] versus 43.3% [1994–1997]), but not for the subacute type (15.4% versus 12.3%).

Conclusions: HBV remains a major cause of fulminant hepatitis in Japan. New therapeutic modalities, including liver transplantation, are required for improving the prognosis, in particular, for the subacute type of fulminant hepatitis.

© 2004 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Fulminant hepatitis; Hepatitis A virus; Hepatitis B virus; Drug-induced hepatitis; Non-A hepatitis; Non-B hepatitis

1. Introduction

Fulminant hepatitis (FH) has a poor prognosis in the absence of liver transplantation [1]. However, the low incidence of FH and the small number of patients even at major medical centers [2–5] have precluded studies of its pathogenesis and management at single institutions. Although some studies [6–8] have proposed prognostic indicators for an early decision for liver transplantation, the results of examinations in

other institutes have not always been satisfactory [9,10]. One of the reasons for this may be differences in the breakdown of causes and therapy administered at each facility. In Japan, the major cause of FH is viral infections, including non-A, non-B hepatitis, and liver transplantation was seldom performed for FH until late 1990s. Liver transplantation, however, has been promoted since 1998 when organ transplantation from brain-dead patients was legalized, and 23% of FH patients underwent liver transplantation in 2002 [11], a figure, which is almost comparable to that in USA [12].

On the other hand, the Japanese National Study Group of FH was organized by the Ministry of Health and Welfare in

* Corresponding author. Tel.: +81 19 651 5111; fax: +81 19 652 6664.
E-mail address: kasuzuki@iwate-med.ac.jp (K. Suzuki).