

References

- 1) 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* **69**, 2575-2583, 1988.
- 2) Stuyver L, De Gendf S, Van Geyt C, et al. : A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* **81**, 67-74, 2000.
- 3) Courouce AM, Plancon A and Soulier JP : Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox Sang* **44**, 197-211, 1983.
- 4) Ding X, Mizokami M, Yao GB, et al. : Hepatitis b virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* **44**, 43-47, 2001.
- 5) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. : Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **118**, 554-559, 2000.
- 6) Orito E, Ichida T, Sakuragawa H, et al. : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* **34**, 590-594, 2001.
- 7) Lindh M, Andersson AS, Gusdal A, et al. : Genotype, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus-large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* **175**, 1285-1293, 1997.
- 8) Mayerat C, Mantegani A, Frei PC, et al. : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* **6**, 299-304, 1999.
- 9) Joh R, Hasegawa K, Ogawa M, et al. : Genotype analysis of hepatitis B virus from patients with fulminant hepatitis: comparison with acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res* **26**, 119-124, 2003.
- 10) Orito E, Mizokami M, Sakuragawa H, et al. : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* **33**, 218-223, 2001.
- 11) Orito E and Mizokami M : Hepatitis B virus genotype and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology* **46**, 408-412, 2003.
- 12) 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* **124**, 925-932, 2003.
- 13) Sugauchi F, Kumada H, Sakuragawa H, et al. : Two subtypes of genotype B (Ba and Bj) of hepatitis B virus in Japan. *Clin Infect Dis* **38**, 1222-1228, 2004.
- 14) Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. : Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* **32**, 294-298, 2001.
- 15) Brunetto MR, Giarin NM, Oliveri F, et al. : Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci* **88**, 4186-4190, 1991.
- 16) Ishikawa K, Koyama T and Masuda T : Prevalence of HBV genotypes in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: the relevance to changes in the HBeAg/anti-HBe system. *Hepatol Res* **24**, 1-7, 2002.
- 17) Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, et al. : Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Viol Methods* **80**, 97-112, 1999.
- 18) Koyama T, Matsuda I, Sato S, 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. *Hepatol Res* **26**, 287-292, 2003.
- 19) Niitsuma H, Ishii M, Ojima T, et al. : An adult patient with acute hepatitis B (genotype A) infection who became a chronic carrier. *Acta Hepatol Jpn* **40**, 346-349, 1999.
- 20) Mayerat C, Mantegani A and Frei PC : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection. *J Viral Hepatol* **6**, 299-304, 1999.
- 21) Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al. : A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* **333**, 1657-1661, 1995.
- 22) Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al. : A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **339**, 61-68, 1998.
- 23) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al. : Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* **30**, 743-748, 1999.
- 24) Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al. : Extended lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* **33**, 1527-1532, 2001.
- 25) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al. : The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepoatol* **38**, 315-321, 2003.

特集Ⅱ 非代償性肝硬変症治療の工夫

B型非代償性肝硬変に 対するラミブジンの 治療効果と限界*

宮坂 昭生**
熊谷 一郎**
阿部 弘一**
滝川 康裕**
加藤 章信**
鈴木 一幸**

Key Words : hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis, lamivudine

はじめに

B型非代償性肝硬変においては各種肝庇護療法, 分岐鎖アミノ酸栄養療法が効果なく肝不全への進行が予測される例ではラミブジン投与により肝機能の改善を計ることが期待されている。しかし, 非代償性肝硬変に対するラミブジンの評価はいまだ定まっていない。そこで, 非代償性肝硬変に対するラミブジンの有効性と限界を明らかにすることを目的として検討した。

対象と方法

対象は2000年以降に当科にて経過観察中のB型肝硬変例の中で, 各種治療にも関わらず黄疸あるいは腹水が出現し肝不全への進行が懸念され, ラミブジン投与を行った非代償性肝硬変15例[男性10例, 女性5例, 平均年齢51.5歳(36~69歳)]を対象とした。

対象の背景を表1に示す。

ラミブジン100~150mg/日経口投与し, 平均22か月(1.5~55か月)観察し, 肝機能とHBV-DNA量の推移, 予後, YMDD変異の出現の有無とその対応などについて検討した。

表1 対象の背景

年齢	51.5歳(36~69歳)
男女比	男性10例, 女性5例
黄疸	9例
平均総ビリルビン値	3.5±3.3mg/dl
平均血清アルブミン値	2.9±0.6g/dl
平均プロトロンビン時間	42±17%
腹水	8例
脳症	0例
平均Child-Pugh score	9.5±2.6
平均血清ALT値	117±79IU/L
HBe抗原陽性: HBe抗原陰性	12例: 3例
平均HBV-DNA量	3.4×10 ⁶ copies/ml (3.1×10 ⁶ ~1.0×10 ⁹ copies/ml)
Genotype(A/B/C/D)	0/1/14/0

結 果

1. ラミブジン投与後の経過

ラミブジン投与後の経過と転帰を図1および表2に示す。全対象のうち3例が死亡し, 2例(症例4, 6)が肝不全死, 1例(症例3)が胸水穿刺後の急性循環不全による他病死であった。また, 1例(症例11)がラミブジン投与後も黄疸が増強し内科的治療は困難と判断し米国にて脳死全肝移植を受けた。また, 1例(症例14)が経過中に直腸癌が発見され肝予備能低下により手術困難と判断されたが, ラミブジン投与5か月後に改善し手術を受けている。肝不全死した2例と肝移植

* Efficacy and limitation of lamivudine treatment in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis.

** Akio MIYASAKA, M.D., Ichirou KUMAGAI, M.D., Kouichi ABE, M.D., Yasuyuki TAKIKAWA, M.D., Akinobu KATO, M.D. & Kazuyuki SUZUKI, M.D.: 岩手医科大学医学部第一内科(〒020-8505 盛岡市内丸19-1); First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka 020-8505, JAPAN

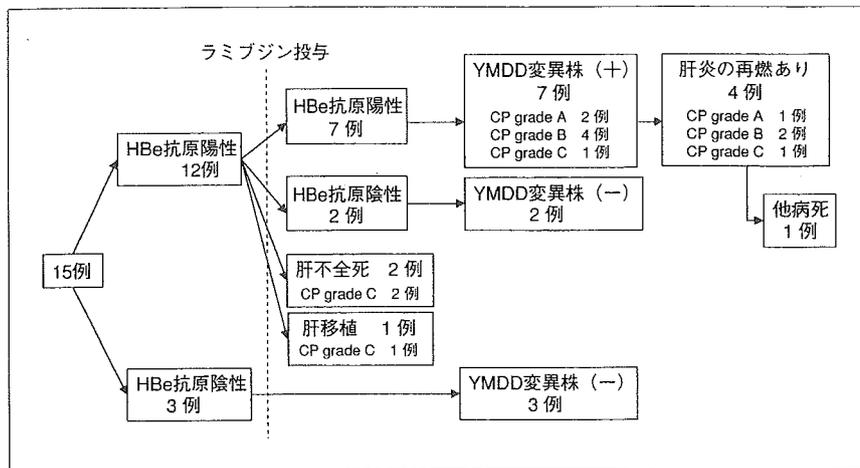


図1 ラミブジン投与後の経過

表2 ラミブジン投与期間と転帰

症例	投薬期間 (月)	CP分類		YMDD変異		YMDD変異出現時期(月)	転帰
		投与前	投与後	投与前	投与後		
1.	55	B(8)	A(5)	(-)	(-)		生
2.	26	B(9)	B(9)	YMDD	YIDD	15	生
3.	26	B(8)	C(12)	YMDD	YIDD	9	死(他病死)
4.	1.5	C(13)	C(15)	nt.	nt.	(-)	死(肝不全死)
5.	37	A(5)	B(8)	nt.	YIDD	36	生
6.	2	C(13)	C(15)	nt.	nt.	(-)	死(肝不全死)
7.	37	A(6)	A(5)	nt.	YIDD	28	生
8.	33	C(12)	A(5)	(-)	(-)		生
9.	31	B(9)	A(5)	(-)	(-)		生
10.	19.5	C(12)	B(7)	YMDD	YVDD	13	生
11.	2	C(13)	C(11)	(-)	(-)		生(肝移植)
12.	22	B(9)	B(8)	YMDD	YIDD	20.5	生
13.	16.5	B(7)	A(6)	YMDD	YVDD	16.5	生
14.	14	B(9)	A(6)	(-)	(-)		生(直腸癌)
15.	8	C(10)	B(7)	(-)	(-)		生

を受けた1例はChild-Pugh grade Cであった。

ラミブジン投与前HBe抗原陽性12例、陰性3例であったが、ラミブジン投与後HBe抗原陽性12例中、肝不全死した2例と肝移植を受けた1例を除いていたHBe抗原陽性9例中2例(22%)にseroconversionを認めた。HBe抗原陽性が持続した7例は全例ラミブジン投与後1年前後にYMDD変異株が出現し、1年で8%(12例中1例)、2年で42%(12例中5例)、3年で55%(11例中6例)であった。YMDD変異株が出現した7例中4例に肝炎の再燃を認めたため、アデフォビルを投与し肝

炎の沈静化をみた。ラミブジン投与前にHBe抗原陰性であった3例とseroconversionを認めた2例からは現在のところYMDD変異株の出現を認めていない。

Child-Pugh scoreはラミブジン投与前9.5±2.6点であったラミブジン投与後最終観察時点では8.3±3.5点となり、改善10例、不変1例、増悪4例であった。Grade Cからgrade Bへの改善は2例、grade Aへの改善は1例、grade Bからgrade Aへの改善は4例であったが、肝不全死例ではscoreの改善がみられず、むしろ増加を示し

表3 ラミブジン投与前後の比較

症例	T-Bil		ALT		Alb		PT		腹水		脳症		CP分類		HBV-DNA量	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1.	1.8	1.9	75	18	3.3	4.3	47	72	(+)	(-)	(-)	(-)	B(8)	A(5)	8.1(LEG)	<3.7(LEG)
2.	2.1	2.5	78	115	2.2	3.0	48	31	(-)	(-)	(-)	(-)	B(9)	B(9)	3.6×10 ⁸	2.8×10 ⁸
3.	2.5	3.5	329	61	2.8	2.7	58	29	(-)	(+)	(-)	(-)	B(8)	C(12)	>1.0×10 ⁸	2.0×10 ⁸
4.	8.2	16.3	32	20	2.4	2.1	29	22	(++)	(++)	(-)	(+)	C(13)	C(15)	1.0×10 ⁸	1.4×10 ⁸
5.	1.0	2.0	188	235	4.0	3.8	75	34	(-)	(-)	(-)	(-)	A(5)	B(7)	6.5(LEG)	>1.0×10 ⁹
6.	7.3	21.7	32	50	2.3	2.0	25	6	(+)	(+)	(-)	(+)	C(13)	C(15)	7.0×10 ⁷	3.0×10 ⁸
7.	1.1	0.8	167	46	4.2	4.5	53	79	(-)	(-)	(-)	(-)	A(6)	A(5)	7.7×10 ⁸	8.5(LEG)
8.	4.9	0.7	53	10	3.5	5.0	22	83	(+)	(+)	(-)	(-)	C(12)	A(5)	>1.0×10 ⁹	<2.0×10 ²
9.	2.1	0.9	118	258	3.1	3.6	38	89	(-)	(-)	(-)	(-)	B(9)	A(5)	7.9×10 ⁷	>1.0×10 ⁹
10.	2.9	1.6	97	72	2.5	2.9	34	40	(+)	(+)	(-)	(-)	C(12)	B(7)	4.8×10 ⁸	>1.0×10 ⁹
11.	12.5	23.6	67	48	2.5	3.1	17	13	(+)	(+)	(-)	(-)	C(13)	C(11)	3.1×10 ⁸	2.8×10 ⁴
12.	1.5	1.1	62	45	2.6	2.4	71	100	(++)	(++)	(-)	(-)	B(9)	B(8)	7.8×10 ⁷	5.6×10 ³
13.	1.3	1.3	141	21	3.4	3.9	47	69	(-)	(-)	(-)	(-)	B(7)	A(6)	7.2(LEG)	3.2×10 ⁸
14.	1.2	0.6	206	14	2.3	4.0	42	100	(+)	(+)	(-)	(-)	B(9)	A(6)	>1.0×10 ⁹	<2.0×10 ²
15.	2.8	1.3	108	20	2.5	3.4	32	57	(-)	(-)	(-)	(-)	C(10)	B(7)	2.7×10 ⁷	<2.0×10 ²

た、肝移植例は内科的治療により2点の改善をみたがgrade C内での変動であった。また、YMDD変異株出現後肝炎が再燃した4例中2例ではscoreは増加した。

2. 肝予備能の推移

対象の血液検査値の推移を表3に示す。

ラミブジン投与後の血清総ビリルビン値は、肝不全死例、肝移植例ではいずれも上昇傾向を示したが、他の例では最終的に低下を示した。しかし、YMDD変異株が出現し肝炎の再燃した例では経過中に軽度の再上昇を認めた。

血清アルブミン値は、アルブミン投与などの影響を受けるが、肝不全死例、肝移植例を除いた例では徐々に上昇している。しかし、YMDD変異株が出現し肝炎が再燃した例では一過性に低下傾向を示した。

プロトロンビン時間はラミブジン投与後、肝不全死例、肝移植例では改善は明らかではなかった。他の例ではラミブジン投与後上昇しているが、YMDD変異株が出現し肝炎が再燃した例では同様に一過性に低下を示した。

血清ALT値の推移を図2に示す。全例、ラミブジン投与1か月後には低下し、投与後6~9か月は低値のまま推移した。しかし、YMDD変異株が出現し肝炎が再燃した例ではYMDD変異株出現後、血清ALT値の上昇と変動を認めた。

HBV-DNA量の推移を図3に示す。血清ALT値と同様に全例ラミブジン投与後低下したが、YMDD変異株が出現後した症例では上昇していた。

3. 投与開始時の血液検査値と転帰との関連

図4に投与開始時の血液検査値と転帰との関連を示した。肝不全死例、肝移植例と生存例の判別は血清総ビリルビン値7 mg/dl以上、Child-Pugh score 13点以上で可能であった。

考 案

肝硬変に対するラミブジン治療ははまだ保険適応はない。しかし、肝炎の沈静化のみならず肝予備能を向上させ、肝不全への移行を遅らせることを目的としたラミブジン治療は有効であると考えられる。これまでに、B型非代償性肝硬変に対するラミブジン治療の有効性を示すい

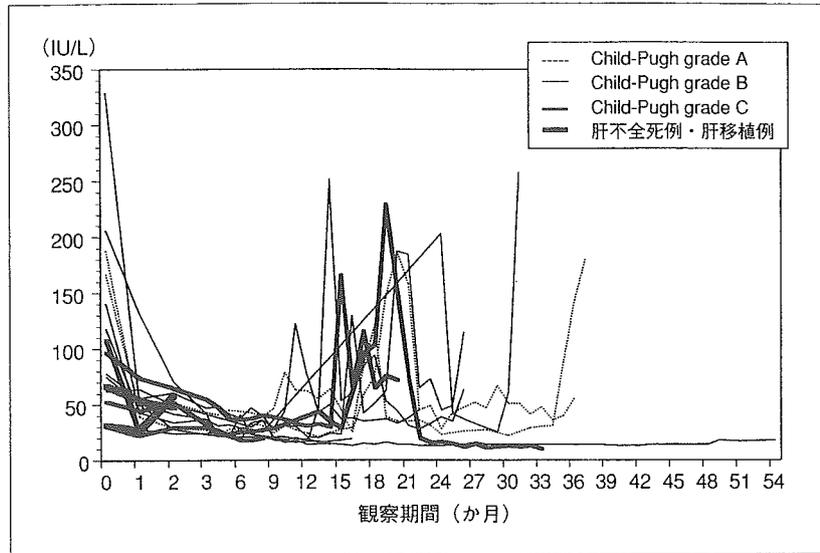


図2 血清ALT値の推移

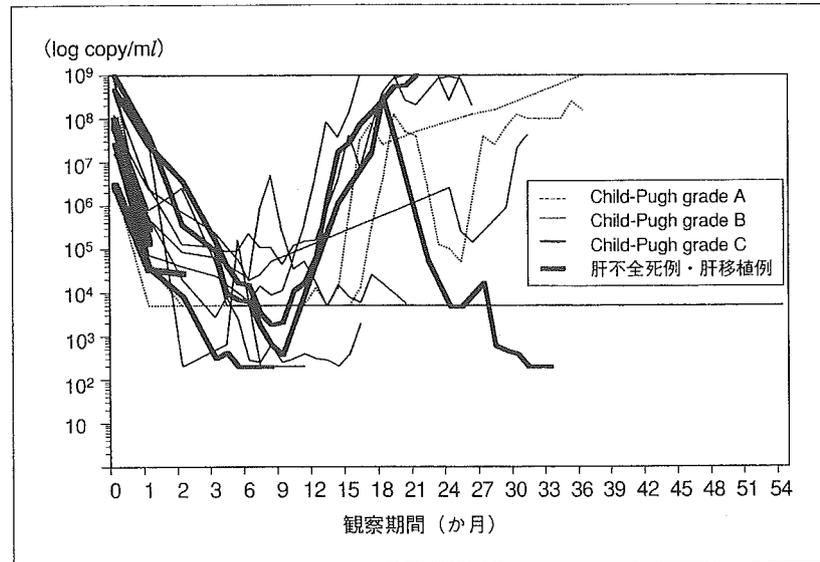


図3 HBV-DNA量の推移

くつかの報告がある。Yaoら¹⁾は非代償性肝硬変23例にラミブジンを投与し、Child-Pugh score 3点以上の改善を認めた症例が14例(60.9%)存在したと報告し、Velleneuveら²⁾も肝機能検査値が改善し、23例中22例に2点以上のChild-Pugh score

の改善が認められたと報告している。また、Kapoorら³⁾もラミブジン投与により、Child-Pugh scoreが平均8.3から6.7へ有意に改善したと報告している。当科における検討でも、ラミブジン投与開始後、ほとんどの例でHBV-DNA量および血

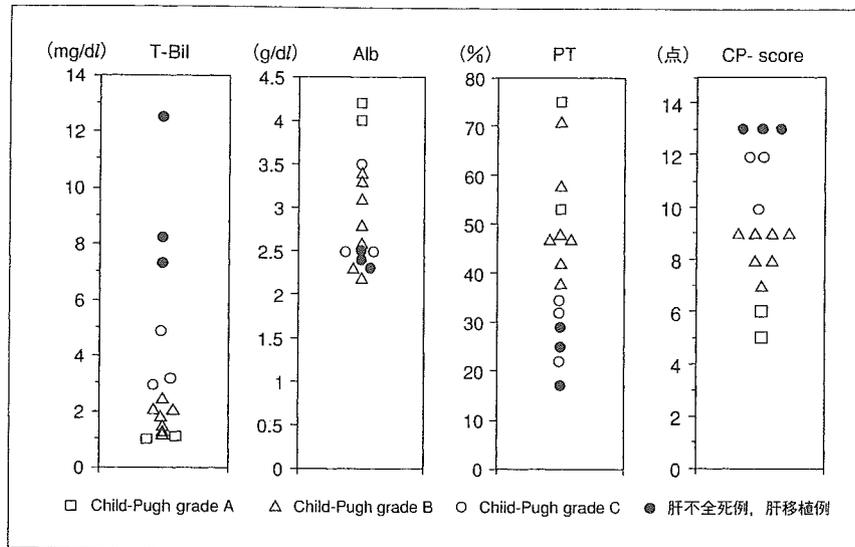


図4 投与開始時の検査値と転帰

清ALT値の低下、血清総ビリルビン値、血清アルブミン値などの肝予備能の改善を認め、Child-Pugh scoreも平均9.5から8.3へと低下し、B型非代償性肝硬変に対するラミブジン治療は有効であると考えられた。

しかし、Fontanaら⁴⁾は非代償性肝硬変では治療開始前の血清総ビリルビン値とクレアチニンの高値、HBV-DNA陽性例では予後不良で、ラミブジン投与後の死亡率は投与後6か月以内とそれ以降の二峰性のピークがあると報告している。当科でもラミブジンを投与しても、肝予備能が改善せず2か月以内に肝不全にて死亡する症例が2例、ラミブジン投与後も黄疸が増強し内科的治療は困難と判断し肝移植を受けた症例が1例認められた。これらの予後不良例の特徴は、治療開始前の血清総ビリルビン値が7 mg/dl以上で、Child-Pugh score 13点以上であった。したがって、今後、B型非代償性肝硬変に対するラミブジン投与は少なくともこれらの値以下で開始すべきと考えられた。

一方、ラミブジンの投与が長期になると、YMDD変異株出現後のBreakthrough hepatitisが問題となり、肝予備能の少ない肝硬変では時に致命的となる。YMDD変異株はラミブジン投与

後1年で約20%、2年で約40%、3年で約50%出現するとされ、YMDD変異株出現に關与する因子として、投与前のHBV-DNA量、HBe抗原の有無などが考えられている。当科における早期に肝不全死した2例と肝移植を受けた1例を除く12例の検討では、1年前後以降にYMDD変異株が出現し、1年で8% (12例中1例)、2年で42% (12例中5例)、3年で55% (11例中6例)であり、投与前のHBV-DNA量は高値であった。また、YMDD変異株の出現した7例は全例HBe抗原陽性が持続した症例であったが、投与前にHBe抗原陰性であった症例やseroconversionを認めた症例からのYMDD変異株の出現についてはさらなる観察期間が必要であると考えられる。

YMDD変異株が出現した例では、血清ALT値が正常な時期からHBV-DNA量の増加が確認できた時点から血清アルブミン値は低下しはじめ、血清ALT値の上昇とともに急激に肝予備能は低下し肝不全状態に逆戻りするとされる⁵⁾。そのような症例に対しては現在、インターフェロン、アデフォビルが使用可能であるが、インターフェロンは肝予備能の低下した非代償性肝硬変に対して使用困難であるため、副作用の少ないアデフォビルが有効であると考えられ、肝硬変例へ

のラミブジンとアデフォビルの併用療法の安全性と抗ウイルス効果も確認されている⁹⁾。

おわりに

B型非代償性肝硬変に対してラミブジンは有効であり、肝硬変への進展を阻止することが期待されるが、高度黄疸を呈し肝予備能が著しく低下している例では限界がある。また、ラミブジンの効果発現までには数日かかることより適切な投与時期を見誤らないことが重要である。さらに、長期投与によりYMDD変異株出現後のBreakthrough hepatitisに注意する必要がある。

文 献

- 1) Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001 ; 34 : 411.
- 2) Velleneuve JP, Condeary LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000 ; 31 : 207.
- 3) Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 308.
- 4) Fontana RJ, Hann HL, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 719.
- 5) 長岡進矢, 八橋 弘. 非代償性B型肝硬変の実態と予後. *肝胆臓* 2005 ; 50 : 695.
- 6) Perrillo RP, Hann H-W, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 81.

* * *

E型肝炎の重症例

熊谷一郎* 葛西幸穂* 宮坂昭生*
 妻神重彦* 遠藤龍人* 阿部弘一*
 滝川康裕* 鈴木一幸* 岡本宏明**

索引用語：E型肝炎ウイルス，劇症肝炎，急性肝炎重症型，亜急性肝炎，薬剤性肝障害

1 はじめに

E型肝炎は、E型肝炎ウイルス(HEV)によって引き起こされる肝炎である。これまで、主に糞口感染(主に水系感染)によって感染する肝炎として知られ、その発生には地域差があり、赤道周囲の国や地域(東南アジア、アフリカ、中南米など)、いわゆる開発途上諸国で多く発生しているとされてきた^{1,2)}。そのため、わが国では、その流行地域へ旅行に行った際に感染して帰国後に発症する「輸入感染症」の一つとして考えられていた。しかし、近年、海外渡航歴のない人がE型肝炎を発症する国内感染もあることが次第に判明してきて、国内株のHEVも存在することが明らかとなり³⁾、注目されている。さらに、われわれの検討により原因不明の劇症肝炎の中にE型劇症肝炎例が存在することが初めて明らかとなり⁴⁾、その後の実態調査も進められている。一方、HEVの感染様式に

ついては、最近、人畜共通感染症(Zoonosis)を間接的あるいは直接的に証明する報告^{5~8)}が相継いでおり、また、輸血後E型肝炎の報告⁹⁾もある。

本稿では、われわれの施設で経験した急性肝炎および劇症肝炎におけるE型肝炎の実態とE型肝炎の重症例(重症化および劇症化した症例)を中心に述べる。

2 E型急性肝炎および劇症肝炎の頻度

1998年から2002年までにわれわれの施設で経験した急性肝炎(重症型を含む)166例について、入院時の保存血清を用いてHEV-RNAを測定した。A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、薬剤性肝炎、自己免疫性肝炎およびアルコール性肝炎と診断された例、EBウイルス、サイトメガロウイルス、TTウイルスなどの肝炎ウイルス以外のウイルスによる急性肝炎例を除くと、残りの25例が原因不明の急性肝炎であった。このうち4例(16%)が

Ichiro KUMAGAI *et al*: The severe form of hepatitis E in Japan

*岩手医科大学内科学第一講座 [〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1]

**自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学部門

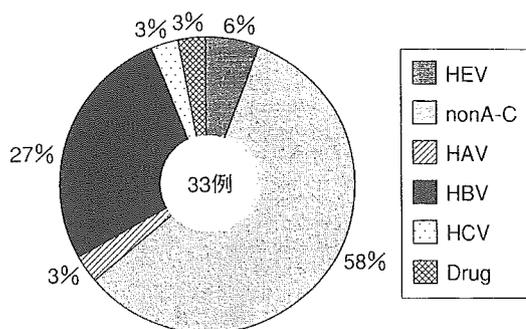


図1 劇症肝炎におけるHEVの頻度(岩手医科大学第一内科)

HEV-RNA陽性を示し、E型急性肝炎と診断された¹⁰⁾。これらの遺伝子型はいずれもⅢ型であった。一方、当科で経験した劇症肝炎(1992～2001年)33例のうち非A非B非C型(非A-C型)の劇症肝炎と診断されたのは22例であるが、入院時の血清が保存されていた19例についてHEV-RNAを測定したところ、2例(10.5%)が陽性を示した。したがって、劇症肝炎全体では6%の頻度となる(図1)¹¹⁾。

わが国における非A-C型の急性肝炎におけるE型急性肝炎あるいは劇症肝炎の頻度に関するこれまでの報告をみると、多施設共同による原因不明の急性肝炎例におけるE型肝炎の検討¹²⁾では、北海道地域において25%と高い。大西ら¹³⁾も過去5年間に経験した原因不明の急性肝炎の中で血清が保存されていた59例中16例(27.1%)にE型(血中HEV-RNA陽性)を認めている。また、松井ら¹⁴⁾は非A-C型急性肝炎35例中5例(14%)に、劇症肝炎10例中1例(10%)にE型を認め、小島ら¹⁵⁾は非A-C型急性肝炎104例中5例(4.8%)に、劇症肝炎21例中1例(4.8%)にE型を認めている。このように、HEV感染による急性肝炎の発生頻度には地域差がみられている。一方、劇症肝炎におけるE型の頻度につ

いては、難治性の肝疾患に関する研究班の2003年度総括研究報告書¹⁶⁾によると、劇症肝炎、遅発性肝不全(LOHF)の全国集計に登録された症例中A, B, C型肝炎ウイルスの感染が明らかでない症例は、2000～2001年には124例が登録されており、そのうち血清供与などで測定可能であった38例でHEV-RNAを測定したところ2例が陽性(5.3%)であった。また、2002年には同様の症例が69例登録され、うち24例でHEV-RNAが測定され2例が陽性(8.3%)であった。そして、これら4例はすべて北海道からの登録症例であり、これらの遺伝子型はすべてⅣ型であった。

3 E型肝炎の重症例の臨床像

HEV感染の多くは不顕性に経過するが、感染者の一部が2～9週(平均6週)の潜伏期を経て急性肝炎を発症する。多くの症例は経過が良好とされている。

しかし、稀に重症化し、E型肝炎の重症化または劇症化例の報告もみられるが、その頻度は少ない^{4, 11, 17)}。特に、妊娠後期の妊婦が罹患すると高率に劇症化すると報告されている¹⁸⁾が、これまでのところわが国の妊婦からの発症例は報告がない。

われわれの施設では、これまで2例の劇症肝炎¹¹⁾と3例の重症肝炎(1例は急性肝炎重症型、1例は亜急性肝炎、1例はLOHF)、および1例のHEVが関与して死亡に至った急性肝炎を経験している(表1)。6例中3例は中年の女性で、また、6例中3例は薬剤性肝障害の合併がみられ重症化には薬剤の関与も考えられた^{11, 19)}。いずれの症例も過去1年以内の海外渡航歴はなく、感染経路は不明であった。遺伝子型は劇症化した1例はⅣ型であったが、他の5例はⅢ型であった。

表1 E型急性重症肝炎例(岩手医科大学第一内科)

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
性・年齢(歳)	男・61	男・60	女・65	女・59	女・54	男・65
職業	塗装店経営	会社経営	主婦	精肉加工業	主婦	左官業
生活歴						
海外渡航歴(1年以内)	無	無	無	無	無	無
井戸水摂取(3カ月以内)	無	無	無	無	無	無
生の海産物摂取(3カ月以内)	無	無	無	無	無	無
動物との摂食(3カ月以内)	無	無	無	無	無	無
薬剤の内服	無	無	有	有	無	有
臨床症状						
発熱(>38℃)	無	無	無	無	有	無
感冒様症状	有	有	無	無	有	有
全身倦怠感	有	有	有	有	無	無
下痢症状	無	有	無	無	有	無
食欲不振・嘔気・嘔吐	有	有	無	有	無	無
発生年度	1993	1995	2001	2002	2004	2004
臨床病型	劇症肝炎	劇症肝炎	遅発性肝不全	亜急性肝炎	急性肝炎 重症型	急性肝炎 (HEV+薬剤)
T.Bil (mg/dl)	23.5	35.0	36.0	28.1	6.4	30.4
AST (IU/L)	184	2,276	1,965	1,458	2,380	1,548
ALT (IU/L)	572	2,256	2,153	819	692	1,483
PT (%)	6	13	9	24	38	79
HEV genotype	IV	III	III	III	III	III
転帰	死亡	死亡	死亡	生存	生存	死亡
関連事項			発症前 薬剤服用あり	DLST陽性		薬剤過敏性 症候群, DIC

1993～2004.9まで

他施設の報告では、相川の報告例(1998年)^{4,20)}は66歳の男性で、劇症肝炎亜急性型の経過をたどり死亡しており、遺伝子型はIV型である。Yazakiら⁸⁾の報告した2例は、いずれも中高齢者の男性(64歳, 58歳)で、それぞれ急性型および亜急性型の経過で死亡しているが、遺伝子型はいずれもIV型であった。さらに、Ohnishiら¹⁷⁾は2例のE型劇症肝炎例を報告しているが、1例は34歳の女性、他の1例は51歳の男性であり、いずれも亜急性型の経過をたどり死亡している(女性の1例は生体肝移植後に死亡)。遺伝子型はそれぞれIII型, IV型であった。また、三浦

ら²¹⁾は腸チフスによる敗血症を併発したE型急性肝炎の1例(22歳, 男性, 海外渡航歴あり)を報告しているが、重症化についてはHEVそのものに起因するのか、あるいは薬剤などの他の要因や合併症が関与しているのかは明らかでない。最近、Mizuoら²²⁾は北海道地域で経験した重症E型肝炎の臨床像と遺伝子型を検討し、遺伝子型IV型はIII型に比べて血清トランスアミナーゼのピーク値が有意に高く、一方、プロトロンビン時間(PT)のピーク値は有意に低いことを報告し、遺伝子型の違いが肝炎の重症度に関係する可能性を報告している。

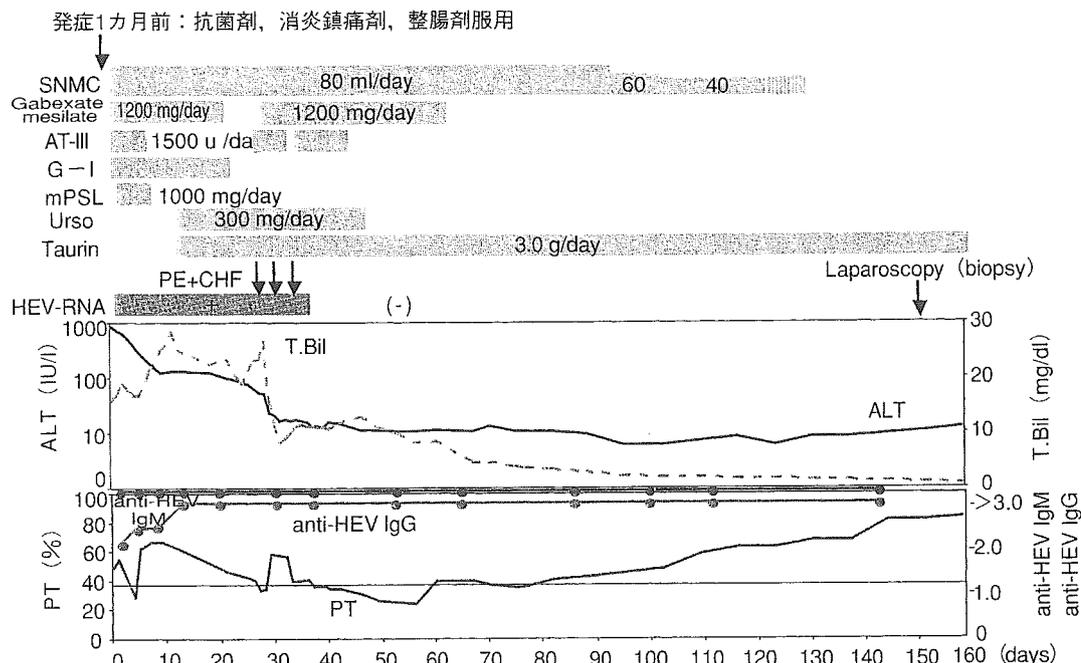


図2 症例4 (59歳, 女性, 亜急性肝炎)臨床経過

以下に、薬剤性肝障害にE型肝炎を合併し重症化した1症例を示す。

症例は59歳, 女性(表1の症例4)で, 図2に臨床経過を示した。既往歴に46歳時のB型急性肝炎, 55歳時の高血圧を指摘されている。魚介類の生食, 湧き水の摂取があり, 職業は精肉加工業であったが, これらとの関連性を示す証拠は得られなかった。海外渡航歴はなく, 動物との接触, 飲酒歴, 喫煙歴はなかった。平成14年(2002年)1月15日に歯科医院で歯科治療を受け, 同院で処方された抗菌剤, 消炎鎮痛剤, 整腸剤の3種類を3日間内服し, 2月8日にも同院で同歯科治療を受け, 同薬を2日間内服した。同日より全身倦怠感, 食欲不振, 尿濃染を自覚していたが放置。2月12日に眼球黄染を自覚し, 2月13日に近医を受診。採血で, 黄疸, 肝機能障害を認めたため当科紹介入院となった。入院時検査所見上, T.Bil 15.2 mg/dl, AST 1,458

IU/l, ALT 819 IU/lと高度の黄疸と肝機能値異常を認め, PTは49%と低下していた。各種ウイルスマーカーでは, HBVの既感染を示す所見およびTTV陽性以外は異常所見を認めなかった。各種薬剤のDLSTでは, 消炎鎮痛剤と整腸剤が陽性を示した(表2)。入院当初, 肝庇護剤(強力ネオミノファーゲンC: SNMC), 抗凝固療法(Gabexate mesilate, AT-III), グルカゴン-インスリン(G-I)療法, ステロイド(mPSL)療法を施行し, 血清トランスアミナーゼ値は低下したが, 黄疸が遷延したためウルソ, タウリンの内服を開始した。しかし, PTの低下傾向と, 腹水の増悪傾向を認めたため, 血漿交換(PE)と血液濾過透析(CHF)を3日間施行した。その後, 徐々にではあったが軽快し, 第161病日に退院した。入院時保存血清および経時的な保存血清のHEV検討により40日間HEV-RNA陽性を示し, 遺伝子型はⅢ型であった。症状軽

表2 入院時血液検査成績(症例4)

Hematology		BUN	10.5 mg/dl	anti- HBc	99.9 %
WBC	5,200 / μ l	CRNN	0.7 mg/dl	anti- HBc \times 200	19.6 %
Neutrophil	64.1 %	Na	139 mEq/l	HBV (realtimePCR)	
Lymphocyte	22.0 %	K	3.9 mEq/l		$< 2.0 \times 10^2$ COPY/mL
Monocyte	9.4 %	Cl	107 mEq/l	anti-HCV	0.2 C.O.I.
Eosinophil	0.5 %			EBV.VCA IgM	$< \times 10$
Basophil	0.2 %	Coagulation tests		EBV.VCA IgG	$\times 320$
RBC	$420 \times 10^4 / \mu$ l	APTT	29.6 sec	EBV.EBNA	$\times 40$
Hb	13.5 g/dl	PT	13.9 sec	CMV IgM	$< \times 10$
PLT	$19.7 \times 10^4 / \mu$ l		49 %	CMV IgG	$\times 40$
		HPT	42.1 %	パルボB19 IgM	0.19
Blood Chemistory		Fbg	221.3 mg/dl	パルボB19 IgG	6.15
T.P.	6.6 g/dl	FDP	3.1 μ g/ml	TTV-DNA	(+)
Alb	3.0 g/dl	D-dimer	1.4 μ g/ml	HEV RNA	(+)
T.Bil.	15.2 mg/dl			anti-HEV IgM	> 3.0
D.Bil.	12.1 mg/dl	Auto-antibodies		anti-HEV IgG	2.111
AST	1,458 IU/l	ANA	(-)		
ALT	819 IU/l	AMA	(-)	Others	
LDH	519 IU/l	AMA-M ₂	(-)	hHGF	2.49 ng/ml
Al-P	652 IU/l	ASMA	(-)	AFP	6.8 ng/ml
γ -GTP	389 IU/l			CD 4/8	1.29
ChE	206 IU/l	Viral markers		DLST: 消炎鎮痛剤	
TC	175 mg/dl	IgM HA Ab	0.1 C.O.I.		(371 S.I.%)
TBA	263.2 μ M/l	IgM-HBc Ab	0.2 C.O.I.	整腸剤	
IgG	1,698 mg/dl	HBs-Ag	0.0 C.O.I.		(807 S.I.%)
IgA	578 mg/dl	anti- HBs	13.7 C.O.I.	IV型 collagen	400 ng/ml
IgM	176 mg/dl	HBe-Ag	0.0 C.O.I.	HYA	824 ng/ml
NH ₃	96 μ g/dl	anti-HBe	79.4 %		



図3 腹腔鏡像(症例4)
左葉

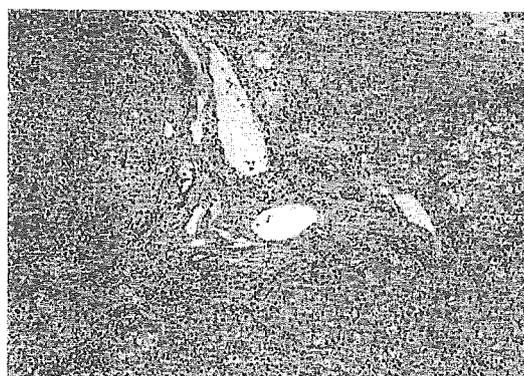


図4 肝組織像(症例4)
H-E stain ($\times 100$)

快後、腹腔鏡下肝生検を施行したが、腹腔鏡像では肝臓の辺縁は両葉とも鈍化、左葉は肥大、右葉は萎縮し、肝表面は区域化がみられた。血管増生、白色紋理をびまん性に認め、島田の分類300.10.4.番に相当する所見であった(図3)。生検標本では、門脈域に炎症細胞浸潤と細胆管の増生、門脈域辺縁には piecemeal necrosis がみられ、focal necrosis も認めた。門脈域は線維性の拡大をしており、bridging fibrosis がみられ、一部で実質域の辺縁は丸みを帯びており、小葉構造のひずみが示唆された。一部では pericellular fibrosis をみた。過去に感染したHBVが関与したかどうかは不明であった(図4)。

4 おわりに

E型肝炎の重症例について自験例を中心に解説した。E型急性肝炎は、一般に、男性かつ高齢の飲酒者が多く、重症化には遺伝子型IV型が関わる可能性が高い。また、当科の重症化例の経験から薬剤などの関与も考えられる。今後、E型肝炎は増加することも予想されることから、血清学的な診断法の確立や感染経路の解明、ウイルス学的な解析、病態の実態調査などさらなる検討を要すると考えられる。また、日常の臨床の現場では、急性肝炎の原因の一つとして、HEVの関与も常に念頭におきながら、病歴聴取などを行う必要があると思われる。

文献

- 1) 田中栄司, 清澤研道: E型肝炎. 肝臓 42: 114-119, 2001
- 2) Worm HC, van der Poel WH, Brandstatter G: Hepatitis E: an overview. Microbes Infect 4: 657-666, 2002
- 3) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N et al: Fullgenome nucleotide sequence of a hepatitis

- E virus strain that may be indigenous to Japan. Virology 287: 9-12, 2001
- 4) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H: Fulminant hepatitis E in Japan. New Engl J Med 347: 1455-1456, 2002
- 5) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T et al: Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. Biochem Biophys Res Commun 289: 929-936, 2001
- 6) Tei S, Kitajima N, Takahashi K et al: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. Lancet 362: 371-373, 2003
- 7) Matsuda H, Okada K, Takahashi K et al: Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. J Infect Dis 188: 944, 2003
- 8) Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M et al: Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. JGV 84: 2351-2357, 2003
- 9) Matsubayashi K et al: Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. Transfusion 44: 934-940, 2004
- 10) 鈴木一幸, 阿部弘一: 日本でE型急性肝炎に感染することはありますか? 肝炎診療ガイドンス, 渡辺純夫編, メディカルビュー社, 東京, 2003, pp62-63
- 11) 鈴木一幸, 阿部弘一, 熊谷一郎, 他: E型劇症肝炎. 肝胆膵 47: 665-670, 2003
- 12) Mizuo H, Suzuki K, Takikawa Y et al: Polyphyletic strains of hepatitis E virus are responsible for sporadic cases of acute hepatitis in Japan. J Clin Microbiol 40: 3209-3218, 2002
- 13) 大西幸代, 姜貞憲, 前久保博士, 他: E型急性肝炎は増えているか? 肝臓44 (Supple2): A492, 2003
- 14) 松井 淳, 持田 智, 高橋和明, 他: 非A-C型急性肝疾患症例におけるHEV感染の実態. 日消誌 100 (Supple): A196, 2003
- 15) 小島広成, 横須賀收, 李天成, 他: 非A非B非C型急性肝炎におけるE型肝炎の検討. 肝臓 44 (Supple1): A82, 2003
- 16) 持田 智: 我が国の劇症肝炎, LOHFにおけるHEV感染の意義: 全国集計からの検討. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業 平成15年度総括研究報告, 2004, pp33-34
- 17) Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H et al: A case

- report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido. *Japan Hepatol Res* 25 : 213–218, 2003
- 18) Khurro MS, Teli MR, Skidmore S et al : Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med* 70 : 252–255, 1981
- 19) 鈴木一幸, 妻神重彦, 遠藤龍人, 他 : わが国におけるE型肝炎の実態とその対策. *Vita* 87 : 50–53, 2004
- 20) 相川達也, 小島真樹, 岡本宏明 : E型肝炎ウイルス感染による劇症肝炎. *肝臓* 43 (Supple3) : A492, 2002
- 21) 三浦英明, 古橋修介, 山田春木 : 腸チフスによる敗血症を併発したE型急性肝炎重症型の1例. *肝臓* 42 : 133–137, 2001
- 22) Mizuo H, Yazaki Y, Sugawara K et al : Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J Med Virol* 76 (3) : 341–349, 2005

*

*

*

劇症肝不全の全国統計

滝川 康裕* 佐藤 彰宏*
遠藤 龍人* 鈴木 一幸*

索引用語：臨床病型, HBV, 救命率, 肝移植

1

わが国における急性肝不全 全国統計の経緯

わが国の急性肝不全の定義・診断基準に関しては、1968年の消化器病学会において亜急性肝炎の定義が、1981年の犬山シンポジウムにおいて劇症肝炎の診断基準が定められた(表1)。この基準に従った劇症肝炎の集計は1983年の症例から、厚生労働省(当時厚生省)「難治性の肝疾患(当時肝炎)調査研究班」(研究班)の主導で、全国の主要施設を対象に行われている。また、1986年にはGibsonら¹⁾により遅発性肝不全(LOHF)の概念が提唱され、わが国でも肝疾患研究班において「発症後8～24週に肝性脳症Ⅱ度以上が発現した急性肝不全」として1985年以降の症例からLOHFの集計が加えられた。さらに、プロトロンビン時間(PT)が40%以下を示すも肝性脳症Ⅰ度以内の症例を急性肝炎重症型として脳症発現の頻度、危険因子、脳症発現(劇症化)予知の可能性などが検討されてきた。これとは別に厚生労働省「特定疾患に関する

表1 劇症肝炎の診断基準(第12回犬山シンポジウム, 1981)

劇症肝炎とは肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡Ⅱ度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すものとする。そのうちには発病後10日以内に脳症を発現する急性型とそれ以後に発現する亜急性型がある。

疫学研究班」との共同調査として、全国での年間発生数の調査がこれまで3回なされている。

一方、米国では1997年に全国規模の急性肝不全の調査研究グループが発足し、症例の集計や治療法に関する共同研究がなされている²⁾。このグループにおける急性肝不全の定義は、肝性脳症をきたし、かつPT/INR 1.5以上の急性肝障害とされている³⁾。

2 発生頻度

劇症肝炎の年間推定発生数の調査はこれまで3回行われており、1972年は約3,700例、1989年は1,000例、1995年は1,050例と報告

Yasuhiro TAKIKAWA et al: Nationalsurver of fulminant hepatic failure

*岩手医科大学第1内科学教室 [〒020-8505 盛岡市内丸19-1]

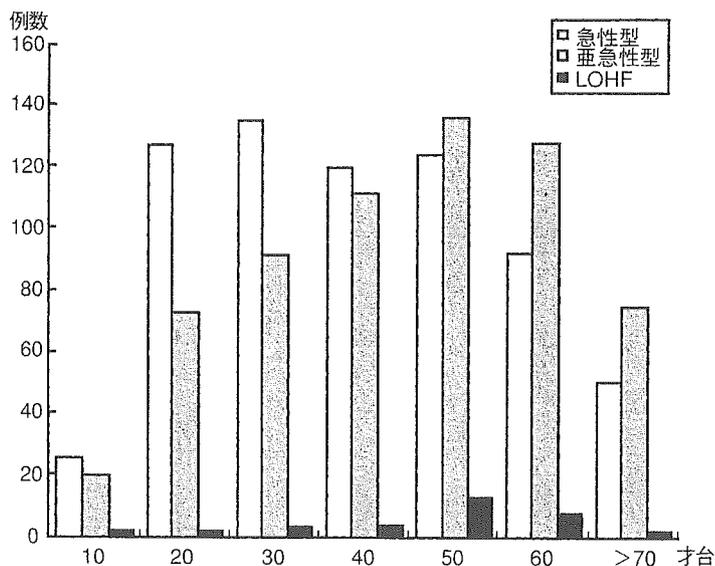


図1 劇症肝炎各臨床病型およびLOHFの年齢分布

表2 劇症肝炎およびLOHFの患者背景：1997年前後の比較

	劇症肝炎			LOHF
	急性型	亜急性型	全体	
1983～1997				*
年齢 (Median [range] 歳)	45 [15-85]	51 [15-84]	48 [15-85]	55 [16-75]
男性 / 女性	343 / 331	277 / 358	620 / 689	11 / 24
救命率 (%)	36.2	15.0	25.9	14.3
基礎疾患 (%)	29.6	27.1	28.4	29.4
HBVキャリア (%)	6.4	14.4	10.4	18.2
1998～2003				
年齢** (Mean ± s.d. 歳)	43.6 ± 17.7	48.5 ± 15.9	-	55.1 ± 14.3
男性 / 女性	167 / 148	151 / 166	318 / 314	27 / 37
内科的救命率 (%)	45.9	17.9	31.9	9.3
基礎疾患 (%)	32.7	41.5	37.1	51.6
HBVキャリア (%)	12.3	17.2	14.8	6.3
薬剤歴 (%)	36.6	45.4	41.0	56.4

*: 1997年以前のLOHFのデータは1993～1997年のもの **: 年齢のみ1998～2000

されている⁴⁻⁶⁾。また、急性肝炎の発生数との比較から劇症化率は2%と推定されている⁷⁾。1972年の調査の段階では劇症肝炎の定義が確定しておらず、また、調査方法もその後の2回とは異なるため単純に比較はできないが、発生数は大きく減少していると考えら

れる。その原因として輸血スクリーニングと母児感染対策の進歩が考えられる⁸⁾。

急性肝炎の劇症化率の頻度は成因により大きく異なることが知られており、欧米の報告では、A型肝炎の劇症化率は低く成因不明例の劇症化が圧倒的に高くなっている⁹⁻¹¹⁾。

表3 劇症肝炎およびLOHFの臨床検査成績：1997年前後の比較

	劇症肝炎		LOHF
	急性型	亜急性型	
1993～1997			
総ビリルビン (mg/dL)	9.6 ± 7.2	21.0 ± 10.2	24.3 ± 14.9
直接 / 総ビリルビン比	0.59 ± 0.15	0.62 ± 0.19	0.62 ± 0.13
AST (IU/L)	2360 [764 - 4609]	355 [159 - 839]	79 [51 - 157]
ALT (IU/L)	2849 [1430 - 5148]	392 [156 - 793]	74 [35 - 110]
アルブミン (g/dL)	3.3 ± 0.5	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.6
PT (%)	17 ± 11	26 ± 14	30 ± 10
アンモニア (μg/dL)	150 [98 - 219]	118 [86 - 172]	118 [69 - 156]
2003			
総ビリルビン (mg/dL)	9.6 ± 4.6	16.9 ± 8.8	24.8 ± 10.2
直接 / 総ビリルビン比	0.60 ± 0.14	0.60 ± 0.15	0.57 ± 0.21
AST (IU/L)	1565 [70 - 27600]	327 [31 - 8760]	101 [30 - 222]
ALT (IU/L)	3942 [119 - 9860]	459 [45 - 6489]	77 [22 - 277]
アルブミン (g/dL)	3.5 ± 0.5	3.1 ± 0.6	3.3 ± 0.6
PT (%)	17.0 ± 10.8	25.2 ± 10.4	23.3 ± 10.8
アンモニア (μg/dL)	176 ± 103	138 ± 68	120 ± 52

Mean ± s.d., 1997年以前のデータはmedian [25 - 75 percentile], 2003年のデータはmedian [最小値, 最大値]

この現象は、わが国の研究班の研究報告でも明らかにされており、HBV carrier, 自己免疫性肝炎患, 成因不明例が劇症化の危険因子に挙げられている¹²⁾.

3 患者背景¹³⁻²¹⁾

劇症肝炎は新生児から高齢者までいずれの年代にも発症し得る。成人では30代から50代をピークとし年代間で大きな差はないが、亜急性型が急性型に比しやや高齢の傾向がある(図1, 表2)。男女比では、急性型では男性がやや多く、亜急性型では女性がやや多くなっている。HBVキャリアの率も亜急性型が高い。LOHFは高齢で基礎疾患を有する率が高く、女性の比率がさらに高いという傾向が一般的であったが、最近3年間の集計では、男女比19:12と逆転している。HBVキャリアの率が劇症肝炎では増加しているのに対し、LOHFでは低下傾向にあることと併せ、

患者背景の変化が考えられる。基礎疾患を有する率は劇症肝炎、LOHFともに近年増加傾向にあり、これとともに薬剤の服用も重要な要因と考えられる。薬剤性以外でも薬剤服用歴を調査・集計しているのは1998年以降であるが、劇症肝炎では41%, LOHFでは56%に薬剤使用歴があり、基礎疾患を有しない例での使用薬剤は抗菌薬と抗炎症薬が大部分と報告されている。欧米でも近年、薬物使用が急性肝炎の劇症化に関与する可能性が報告されており²¹⁻²²⁾、基礎疾患に対する常用的な薬物投与とともに急性肝炎発症時の感冒様症状や消化器症状に対する薬物投与など詳細な検討が必要と考えられる。

4 臨床検査成績^{13, 20)}

昏睡発現時の臨床検査値を表3に示す。1993～1997年の5年間と2003年の症例の比較を示したが、病型別の特徴に大きな変化は

表4 劇症肝炎の成因分類の比較

1983～1997年の集計	
HAV	IgM HA陽性
HBV	IgM HBc陽性
HBV疑い	IgM HA陰性, IgM HBc陰性または不明のものでHBs抗原またはHBV DNAが陽性
非A非B	IgM HA陰性かつIgM HBc陰性でHBs抗原, HBV DNAが陰性または不明
薬剤性	臨床経過またはD-LSTより薬剤が特定
成因不明	IgM HAあるいはIgM HBcのいずれかが検索されていないもの
1997年以降	
I. ウイルス性	
1) A型	IgM HA陽性
2) B型	HBs抗原, IgM HBcまたはHBV DNAが陽性
・急性感染	発症前HBs抗原陰性または経過中にHBs抗体陽性化
・急性感染(疑)	IgM HBc陽性かつHBc抗体(200×) 80%未満
・キャリア増悪	発症前HBs抗原陽性または治癒後HBs抗原陽性の持続
・キャリア増悪(疑)	IgM HBc陰性またはHBc抗体(200×) 95%以上
・判定不能	上記以外
3) C型	HCV抗体またはRNAが陽性だが発症前は陰性またはHCVコア抗体低力価
4) その他	TTV, EBVなど
II. 自己免疫性	
1) 確信例	ステロイドで改善し, 減量または中止後に再燃またはAIH基準を満たす
2) 疑診例	抗核抗体陽性またはIgG 2,000 mg/dL以上
III. 薬剤性	臨床経過またはD-LSTより薬剤が特定
IV. 成因不明	十分な検査が施行されているが, I～IIIのいずれにも属さない
V. 分類不能	十分な検査が施行されていない

ない。一般に急性型は著明な血清AST, ALT, アンモニアの上昇とPTの低下が見られ, 極めて急激な肝細胞障害による昏睡発現を裏付けている。これに対し亜急性型, LOHFは血清AST, ALTの上昇は軽度でPTも比較的保たれている反面, アルブミンが低下し, ビリルビンの上昇が著明となっていることから, 徐々に肝細胞機能不全が進行し昏睡に至ったことを伺わせる。

5 臨床病型および成因¹³⁻²⁰⁾

成因の判定方法, 成因分類は1998年に変更されたため, その比較を表に示す(表4)。旧来の成因判定法では, HBVの診断は単純にIgMHBc抗体(IgMHBc)陽性をもって判断していた。これは, HBVキャリアにしろ初

感染にしろ近い過去にHBVに対する免疫反応があったことを示す指標としてこれが最も優れているからである²³⁾。また, HBs抗原, HBV DNA陽性, HBs抗体陽性化など多数の項目を“または”で連結して基準とした場合, 症例の拾い上げに落としは少なくなるが, 逆に“非B”の判定にはこれらすべてが陰性であることを証明する必要があり, すべてが測定されていない症例は分類不能に入れざるを得なくなる。厚労省班会議の2003年の集計報告では, 集計された94例のうち, 評価(分類)不能例はわずか2例のみであり, 現在の対象施設では, ほぼ全例これらの指標すべてを的確に判定していることが示されている。しかし, 1980年代から1990年代前半の症例では3者すべてを確認している症例はむしろ少な

表5 成因分類の比較

	'83 ~ '97	'98 ~ '03
	成因不明 (評価不能)	評価不能
	薬剤性	薬剤性
	非A非B	成因不明 自己免疫性肝炎 他のウイルス
	HBV疑い (IgM (-) HBV) IgM (+) HBV	HBV
	HAV	HAV

く、現在の基準をあてはめると非A非Bのほとんどが成因不明ではなく評価(分類)不能に分類せざるを得なくなってしまう、現在の成因分類との整合性がとれなくなる恐れがある。そこで、1997年までの集計¹³⁾では、非A非Bあるいは成因不明例の中でHBs抗原陽性あるいはHBV DNA陽性のものをHBV疑いと分類した。この分類のHBVとHBV疑いを併せると現在のHBVに相当し、非A非Bはほぼ成因不明および自己免疫性に相当すると考えられる。成因の経時的変遷を評価する目的で本項では表5のように成因を統合して

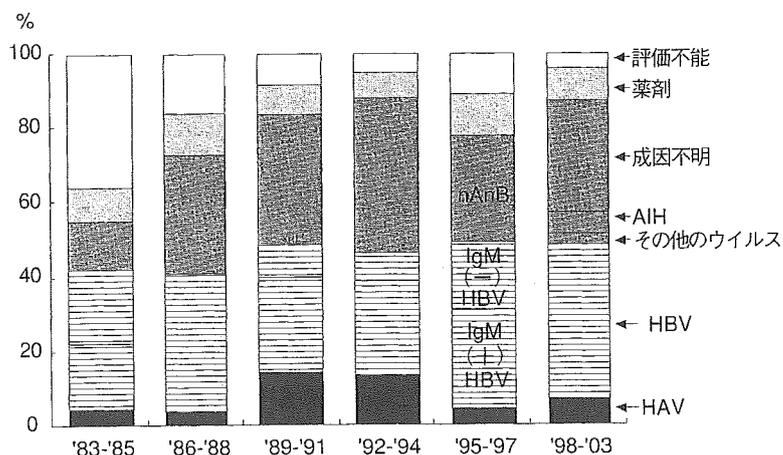


図2 劇症肝炎の成因の変遷

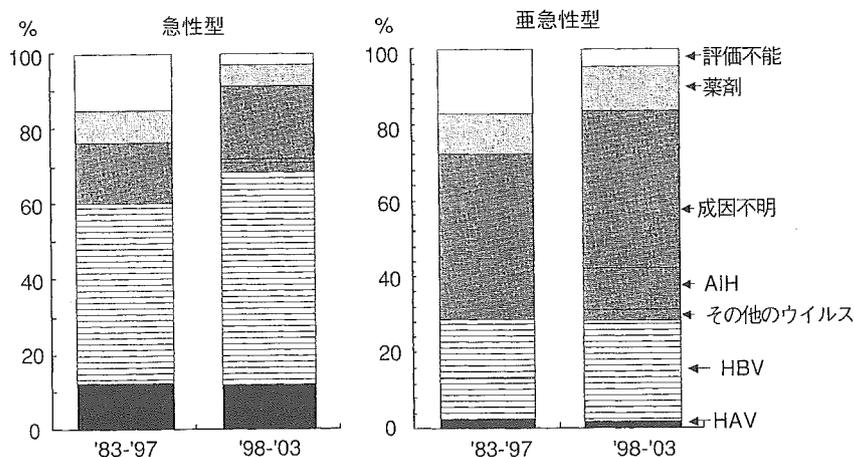


図3 劇症肝炎の臨床病型と成因との関連

表6 HBV関連劇症肝炎のIgM HBc抗体による臨床病態の差異

	IgM HBc (+)	IgM HBc (-)	p
	HBV	HBV	
年齢 (median [range])	40 [16 - 83]	50 [20 - 83]	<0.001
性 (men / women)	159 / 152	50 / 18	<0.001
臨床病型 (acute / subacute)	242 / 69	20 / 48	<0.001
基礎疾患 (%)	23.2	38.1	<0.05
HBV carrier (%)	12.2	73.8	<0.001
救命率 (%)	36.7	20.6	<0.05

表7 劇症肝炎に対する内科的治療法の変遷

	1983-1985	1986-1988	1989-1991	1992-1994	1995-1997	1998-2000	2001-2003
特殊組成アミノ酸	79.7	86.6	92.8	87.9	66.8	38.6	24.2
G-I療法	82.0	87.7	84.2	79.7	65.7	54.5	29.2
副腎皮質ステロイド	56.4	54.0	43.7	54.7	69.7	67.6	69.5
サイクロスポリンA	-	-	7.5	13.7	16.1	15.1	11.7
抗凝固療法	50.5	69.6	-	71.4	65.1	58.7	58.7
プロスタグランジン	-	-	41.4	43.4	37.4	27.5	17.8
インターフェロン	5.9	3.6	17.1	15.2	15.9	21.8	19.8
ラミブジン	-	-	-	-	-	16.2	35.9
血漿交換	77.4	82.7	85.6	88.4	89.1	91.9	91.6
血液濾過透析	-	-	-	-	56.0	73.8	62.2
活性炭血液灌流	13.8	9.4	12.2	10.5	2.3	-	-

比較した。

この統合方法に従った劇症肝炎の成因の変遷を図2, 図3に示す。1980年代はIgM抗体の測定が十分に普及しているとは言えず評価不能例が多く、したがってHBVの中でもIgMHBc (-) (厳密には陰性または不明)例が半数を占めている。この20年間を通じて成因に大きな変化はなく、今日でもHBVが劇症肝炎の成因の約40%を占める最も重要な要因である。この点がアセトアミノフェンによる肝障害が圧倒的に多い米国²³⁾や英国²⁴⁾と最も異なる点である。

HBVによる劇症肝炎に関しては、急性感染かHBVキャリアからの発症かが予後を考える上で極めて重要である。両者の鑑別としてIgM HBcやHBc抗体の力価が有効といわれているが、いずれもoverlapがあり発症前

からの経過がとらえられている場合を除くと決定的な指標ではない¹⁴⁾。ただし、HBVとされたもののうちIgM HBc陽性例と陰性例を比較すると背景因子、予後などに歴然とした差が見られる(表6)ことから、IgM HBcの意義は大きいと考えられる。今後は、予後や病態に応じた治療を考える上で急性感染とキャリア発症を鑑別することが重要なのか、それとも他の適切な指標があるかを検討する必要があると考えられる。また、HBV関連劇症肝炎に関しては1995~1997年の間、推定感染経路が調査されている。それによると、IgM HBc陽性劇症肝炎では、少なくとも45%が性行為感染であること(パートナーがHBVキャリアであると確認)が判明している。したがって、母児感染対策によりHBVキャリア率が激減した年代が生産年齢に達す