

るに従い、急性感染のHBV劇症肝炎は減少が期待され、キャリア発症の比重がさらに増えるものと推定される。

臨床病型別に見ると急性型では60～70%をHAVとHBVが占めているのに対し、亜急性型では成因不明および自己免疫性肝炎が50%以上を占め、この傾向は近年さらに顕著になっている。わが国における劇症肝炎に占める自己免疫性の比率は6.2%^{14~19)}で、米国の集計²³⁾の3.7%を上回っている。後述する救命率や肝移植適応の観点からも自己免疫性劇症肝炎の正確な診断方法の検討が必要と考えられる。

表8 主な合併症の頻度と合併時の救命率

合併症	頻度 (%)	救命率 (%)	
		合併群	非合併群
感染	39.1	14.9	34.8***
消化管出血	36.1	13.8	34.6***
腎不全	47.1	10.9	39.5***
播種性血管内血液凝固	49.7	13.1	40.9***

***: p < 0.001 合併群に比し

6 治療法および合併症^{13~20)}

劇症肝炎に対する治療法はこれまで種々のものが試みられてきた(表7)が、無作為比較試験において単独で救命率の向上を証明しえた治療法はなく、肝移植が生命予後を改善す

表9 内科的救命率の変遷

年代 (n)	1983-1987 (497)	1988-1992 (369)	1993-1997 (443)	1998-2003 (634)
全体	22.5	28.7	27.3	31.9
臨床病型				
急性型	28.6	38.9	43.3	45.9
亜急性型	15.4	17.9	12.3	17.9
成因				
HAV	60.0	56.4	58.1	72.7
IgM (+) HBV	34.3	40.4	35.8	36.8
IgM (-) HBV	16.5	10.5	21.1	13.7
非A非B	18.8	20.1	16.8	27.0
薬剤性	21.2	23.1	26.7	36.4

救命率 (%)

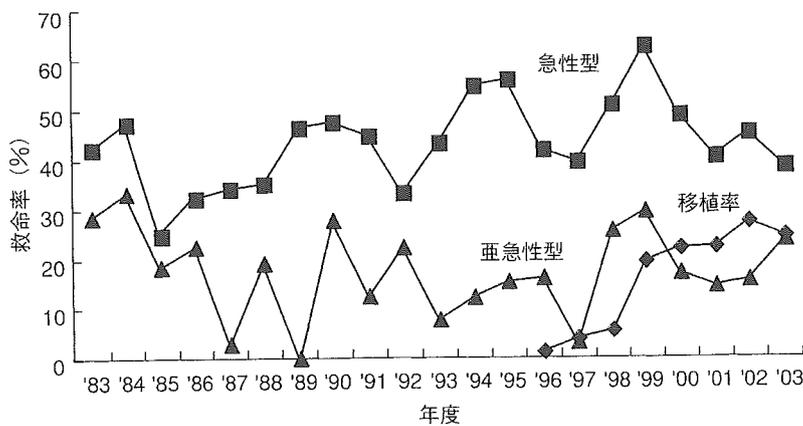


図4 劇症肝炎の病型別内科的救命率の変遷

る唯一の治療法であると考えられている²⁶⁾。わが国では脳死肝移植が行われることは極めて少ないため親族をドナーとした生体肝移植が普及し、2003年の集計では劇症肝炎の24%に行われ、その75%が救命されている²⁰⁾。この移植率は米国の劇症肝炎における移植率27%にほぼ匹敵する²⁷⁾。内科的治療は第一に救命を目指すのはもちろんであるが、移植を念頭に入れた内科的管理も必要になるため、移植の普及により内科的治療はむしろ重要性を増していると言える。特に表8に示したように重篤な合併症を併発した場合は、救命率が著しく低下するばかりでなく肝移植の適応外になることも多いため、合併症予防を含めた内科的管理が重要である。

表7に、わが国における内科的治療法の変遷を示す。特殊組成アミノ酸、G-I療法は近年激減し、血漿交換と血液濾過透析による肝補助療法と副腎皮質ステロイド、抗凝固療法、抗ウイルス療法との併用治療が標準的になっていると考えられる。副腎皮質ステロイドは1990年前後に一時減少したが、近年70%近くに施行されるまでになっている。抗ウイルス療法として、ラミブジンの使用の増加が目立つ。HBVの頻度から考えてHBV関連劇症肝炎のほとんどに使用されていると考える。

7 救命率^{13~20)}

表9、図4に内科的救命率の変遷を示す。1999~2003年の肝移植による救命率は劇症肝炎急性型で71%、亜急性型で81%、劇症肝炎全体で78%、LOHFで73%となっている。したがって、内科的救命率は急性型で向上が認められるが、肝移植の救命率71%には遠く及ばず、亜急性型は依然として低迷していると言わざるを得ない。成因別では

HBVの救命率は全く向上が見られていない。現状では移植に匹敵する内科的救命率が得られているのはHAVのみであり、他の成因によるもの、特に亜急性型では肝移植を念頭におきながら内科的治療を進める必要があると考えられる。

文 献

- 1) Gibson AES, O'Grady JG, Ede RJ et al : Late onset hepatic failure: Clinical serological and histological features. *Hepatology* 6 : 288-294, 1986
- 2) Editor : The acute liver failure study group. *Hepatology* 36 : 1326, 2003
- 3) Rossaro L, Lee W an the acute liver failure study group : Acute liver failure: early referral is the Key. *Prac Gastroenterol* 28 : 15-42, 2004
- 4) 松下 寛 : 昭和47年度劇症肝炎全国疫学調査成績補遺。厚生省特定疾患「難治性の肝炎、胆汁うっ滞」調査研究班、昭和50年度調査研究報告書、1975、pp23-28
- 5) 武藤泰敏 : 劇症肝炎全国集計 : 平成元年度。厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班、平成2年度報告書、1991、pp85-91
- 6) 森 満 : 難治性肝疾患の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患に関する疫学研究班、平成8年度研究業績集、1997、pp23-27
- 7) 武藤泰敏 : [肝移植適応基準] 各肝疾患の適応基準、劇症肝炎における肝移植の適応。肝移植適応基準、日本肝移植適応研究会記録、市田文弘、谷川久一編。国際医書出版、1991、東京、pp4-12
- 8) Muto Y : Present status of fulminant hepatitis in Japan. *Gastroenterologica Japonica* 28 : 120-127, 1993
- 9) McNeil M, Hoy JF, Richards MJ et al : Aetiology of fatal viral hepatitis in Melbourne. A retrospective study. *Med J Aust* 141 : 637-640, 1984
- 10) Papaevangelou G, Tassopoulos N, Roumeliotou - Karayannis A et al : Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* 4 : 369-372, 1984
- 11) Kim WR, Brown RS, Jr, Terrault NA et al : Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 36 : 227-242, 2002
- 12) 鈴木一幸 : 急性肝炎の劇症化予知の関する研究。厚生労働科学研究費補助金（難治性の肝疾患克服研究事業）、平成15年度報告書、2004、

- pp123-130
- 13) Sato S, Suzuki K, Takikawa Y et al : 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. *Hepatology* 30 : 155-161, 2004
- 14) 持田 智, 藤原研司 : 我が国における劇症肝炎, LOHFの実態. *日消誌* 99 : 895-904, 2002
- 15) 藤原研司 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (1998) . 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業) , 平成11年度報告書, 2000, pp59-62
- 16) 藤原研司 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (1999) . 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業) , 平成12年度報告書, 2001, pp24-31
- 17) 藤原研司 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2000) . 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業) , 平成13年度報告書, 2002, pp87-96
- 18) 藤原研司 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2001) . 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業) , 平成14年度報告書, 2003, pp81-90
- 19) 藤原研司 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2002) . 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業) , 平成11年度報告書, 2004, pp85-106
- 20) 藤原研司 : 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2003) . 厚生労働科学研究費補助金 (難治性の肝疾患克服研究事業) , 平成11年度報告書 2005, 印刷中 (会議資料)
- 21) Garfein R, Bower WA, Loney CM et al : Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B. *Hepatology* 40 : 865-873, 2004
- 22) Bernuau J : Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. *J Hepatol* 41 : 152-155, 2004
- 23) Lemon SM, Gates NL, Simms TE et al : IgM antibody to hepatitis B core antigen as a diagnostic parameter of acute infection with hepatitis B virus. *J infect Dis* 143 : 803-809, 1981
- 24) Shiodt FV, Fontana RJ, Larson AM et al : Auto-immune hepatitis - induced acute liver failure in the United States. *Gastroenterology* 122 : M1638 (Abstract) , 2002
- 25) Makin AJ, Wendon J, Williams R : A 7-year experience of severe acetaminophen - induced hepatotoxicity (1987-1993) . *Gastroenterology* 109 : 1907-1916, 1995
- 26) Rolando N, Wade J, Davalos M et al : The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 32 (4 Pt 1) : 734-739, 2000
- 27) Lee WM : Acute liver failure in the United States. *Semin Liv Dis* 23 : 217-226, 2003

* * *

教育講演：

E型肝炎の臨床

鈴木 一 幸*

はじめに

E型肝炎ウイルス (HEV) による肝炎の発生は地域差があり赤道周囲の国や地域 (東南アジア, 中南米など) で多く発生している。そのため, わが国では従来は輸入感染症の一つとして考えられ, 実際に流行地域で感染した人が帰国後に発症する場合がほとんどであった¹⁾。しかし, 最近, 海外渡航歴のない国内居住者に発生した原因不明の急性肝炎例の中に E型肝炎が存在すること, さらにその遺伝子解析によりこれまで報告された HEV 株とは異なりわが国固有の HEV 株であることが明らかにされ, にわかに注目された^{2,3)}。また我々の検討から原因不明の劇症肝炎例の中に HEV が原因と考えられる例が存在することも判明した⁴⁾。その後, わが国では E 型急性肝炎の散发例の報告が相次いでいる⁵⁻⁸⁾。

一方, HEV の感染経路については, 患者の発生した同一地域で飼育されているブタの HEV 株と塩基配列が類似していることより人畜共通感染症 (Zoonosis) の可能性⁹⁾が指摘されていたが, 最近になりその直接証拠がわが国で初めて報告された^{10,11)}。しかし, E型肝炎例の感染源については不明な例も多く, 今後の検討が待たれている。

本稿では, わが国における E型肝炎の実態, その臨床像を中心に解説する。

E型肝炎の頻度

ウイルス性急性肝炎全体における E 型の頻度はそれほど高いものではないと考えられるが, 血清学的診断法が普及していないこともあり詳細な検討はなされていない。我々の成績ではウイルス性急性肝炎の約 3.2% が E 型であったが, 経年的には年間 1～2 例の発生にとどまっている¹²⁾。さらに, 非 A 非 B 非 C 型急性肝炎における E 型の頻度には施設間のバラツキがあり, 本州地域では約 4.8～14% であるが, 北海道地域では約 25～27% ときわめて高く, 地域差がみられている^{12,13)}。また, 国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設による実態調査では, 過去 13 年間に診断した非 A 非 B 非 C 型急性肝炎の中からランダムに選択した 311 例について初診時血清中の HEV 抗体 (IgM 型, IgG 型抗体) を測定し, 9 例 (2.9% うち 8 例は HEV-RNA 陽性) が E 型肝炎と診断されているが, その陽性率は 2000 年以降に高いと報告している¹⁴⁾。現時点では E 型肝炎の確定診断には HEV-RNA の測定が必須であり, また IgM 型および IgG 型の HEV 抗体の測定系も広く普及していないため, ウイルス性急性肝炎における E 型肝炎の頻度については今後の実態調査が必要である。しかし, 非 A 非 B 非 C 型急性肝炎の中に少なからず E 型が存在している可能性が高く, 原因肝炎不明の急性肝炎例に遭遇した場合には, 初期血清を保存しておくことが極めて重要と考えられる。

HEV の感染源

最近報告されている国内例のほとんどは海外

* 〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1
岩手医科大学医学部・第一内科

渡航歴がなく国内で感染している症例であるが、わが国においては糞口感染、水系感染はほとんど考え難く、感染経路を確認できた例は極めて少ない。当初、HEV 遺伝子の分子系統樹の解析よりブタが感染源として注目されたが、実際の市場に出回っている生肉からの感染は考え難い状況にあった。しかし、最近、市販されているブタレバーには HEV が存在していることが明らかとなり、生で飲食する習慣を有する人では HEV の感染の機会が多い可能性が指摘された¹⁵⁾。さらに、鹿生肉あるいはイノシシ肉の摂取により発症した症例が確認され、これら獣肉と肝炎発症例の HEV 遺伝子型が完全に一致していたことより、Zoonosis が証明された^{10, 11)}。しかし、我々の経験した症例を含め多くの症例では感染源が不明であり、今後も詳細な病歴聴取（職業、獣肉接触機会の有無、生肉摂取の有無、ペット飼育の有無、飲料水の状況など）を行ない感染源あるいは感染経路の同定に向けた努力を続ける必要がある。

昨年、わが国でも初めて輸血後の E 型急性肝炎例の報告¹⁶⁾があり、これまで 2 例の報告がなされた。いずれも北海道地区での報告例であり、血液ドナーはウイルスのウィンドウ期にある感染者であったという極めて稀なケースであるが、一般住民の HEV 抗体価の陽性率が近年上昇していることを考慮すると、輸血による感染もありうることを認識する必要がある。現時点では、献血時にすべての検体について HEV-RNA の測定を行なうことは経済的あるいは効率的にみても現実的でないが、北海道地区では輸血時に感染機会の有無などについての聴取を献血者より具体的に行なわれようとしている。

E 型急性肝炎の臨床像

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¹⁷⁾。多くの症例は経過が良好であるが、稀に重症化し、とく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⁾。しかし、わが国の劇症肝炎例ではこれまでのところ妊婦からの発症例はない。

E 型急性肝炎例の臨床像が他の肝炎ウイルスによる急性肝炎例と異なるか否かについては各施設での経験症例数が少なく十分検討されていない。最近、我々は E 型肝炎と同様に経口感染による肝炎である A 型急性肝炎と比較検討した¹⁹⁾。その結果、E 型急性肝炎は A 型急性肝炎に比し発症時の年齢が有意に高く、性差では男性が有意に多いことが明確となった。また、発症時の臨床症状では発熱の頻度が低く、全身倦怠感は有意に多い。肝機能ではピーク時の血清 ZTT, IgM 値が A 型急性肝炎で有意に高いが、他の肝機能検査値には差を認めていない。肝機能の推移を検討すると、E 型急性肝炎では黄疸のピーク値が有意に短い、重症化例を除くと黄疸や肝機能異常は速やかに改善し正常化する例が多い。さらに、発症月を検討したが、A 型急性肝炎と異なり季節的な変動は認めない（表 1, 2, 3, 図 1）。

このように、一般的には臨床症状および血液生化学検査から E 型急性肝炎を予想あるいは診断することは難しいものと考えられる。したがって、E 型急性肝炎の確定診断のためには、急性期の血清を保存し、原因が不明であった場合には HEV-RNA, IgM 型および IgG 型 HEV 抗体を測定し E 型肝炎の有無を確認することが極めて重要である。

E 型急性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, 13, 20)}。我々の施設ではこれまで 2 例の劇症肝炎と 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 例は遅発性肝不全）を経験しているが、後者の 2 例は中年の女性でいずれも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例である^{12, 13)}。E 型急性肝炎の予後は良好で慢性化することなく治癒すると考えられるが、重症化または劇症化例が稀にみられることを念頭に置き、重症化または劇症化の要因については他の原因も考慮する必要があると思われる。表 4 に当科の重症肝炎および劇症肝炎例のまとめを示した。

一方、HEV の遺伝子型と臨床病型については、国内発生例（急性肝炎および劇症肝炎）で

表1. A型急性肝炎とE型急性肝炎の背景因子と臨床所見の比較

項目	AH-A(41)	AH-E(17)	P
背景因子			
年齢(歳) Mean±SD	45.9±10.8	56.1±10.6	0.0017
性 Male/Female	16/25	16/1	0.0001
発症より3か月以内の輸血歴	4(9.8)	0(0)	0.3100
飲酒歴(1日エタノール60g以上)	12(29.3)	5(29.4)	0.8562
薬剤服用歴	15(36.6)	4(23.5)	0.3349
合併症	17(41.5)	7(41.2)	0.9839
自覚症状			
発熱(>38℃)	30(73.2)	7(41.2)	0.0210
倦怠感	27(65.9)	17(100)	0.0055
インフルエンザ様症状	17(41.4)	10(58.8)	0.2276
嘔気・嘔吐	17(41.5)	7(41.2)	0.9839
腹痛	9(22.0)	2(11.8)	0.4796
搔痒感	6(14.6)	2(11.8)	0.9999<
下痢	1(2.4)	0(0)	0.9999<
他覚所見			
黄疸	34(82.9)	15(88.2)	0.9999<
肝腫大	10(24.4)	4(23.5)	0.9999<
脾腫大	8(19.5)	3(17.6)	0.9999<
リンパ節腫大	8(19.5)	0(0)	0.0900
発疹	1(2.4)	2(10.5)	0.9999<
浮腫	0(0)	0(0)	0.9999<

No. (%)

表2. A型急性肝炎とE型急性肝炎の血液生化学検査成績(ピーク値)の比較

検査項目	AH-A(41)	AH-E(17)	P
白血球数(per mm ³)	8620±4088(41)	9013±8368(17)	0.8104
異型リンパ球数(%)	7.81±9.56(41)	3.28±3.60(17)	0.0643
T-Bil(mg/dl)	8.88±4.50(41)	10.89±8.31(17)	0.2377
TTT(KU)	15.79±3.93(40)	17.54±14.83(15)	0.4917
ZTT(KU)	26.17±8.50(41)	14.24±7.26(16)	<0.0001
AST(IU/L)	3384±4117(41)	1842±1575(17)	0.1410
ALT(IU/L)	3775±2682(41)	2407±1247(17)	0.0496
γ-GTP(IU/L)	400±236(41)	380±294(17)	0.7819
ALP(IU/L)	730±223(41)	262±194(17)	0.5415
IgM(mg/dl)	509.7±204.1(41)	237.6±129.3(13)	<0.0001

平均値±標準偏差

は遺伝子型ⅢおよびⅣ型が中心であるが、本州地区ではⅢ型が、北海道地区ではⅣ型が多い傾向にある¹³⁾。なお、肝炎の劇症化に関する遺伝子型や遺伝子構造の特徴などについては現時点では不明であり、今後の検討が待たれるところである^{21,22)}。

おわりに

わが国におけるE型肝炎の実態とその臨床像を中心に解説した。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とともに感染経路の解明、ウイルス学的な解析もさらに進めることが必要と考えられ

表 3. A 型急性肝炎と E 型急性肝炎の予後の比較

項 目	AH-A(41)	AH-E(17)	P
生存/死亡	0/41	1/16	0.2931
発症から回復までの期間 T-Bil<20mg/dl (日)			
No.	34	15	
Median (range)	24.5(12-55)	30(11-95)	0.4036
ALT<40IU/L (日)			
No.	41	16	
Median (range)	42(16-66)	36(18-95)	0.3421
T-Bil がピークに達するまでの期間 (日)			0.0076
≤ 7	4	8	
8 - 14	20	5	
15 -	10	2	

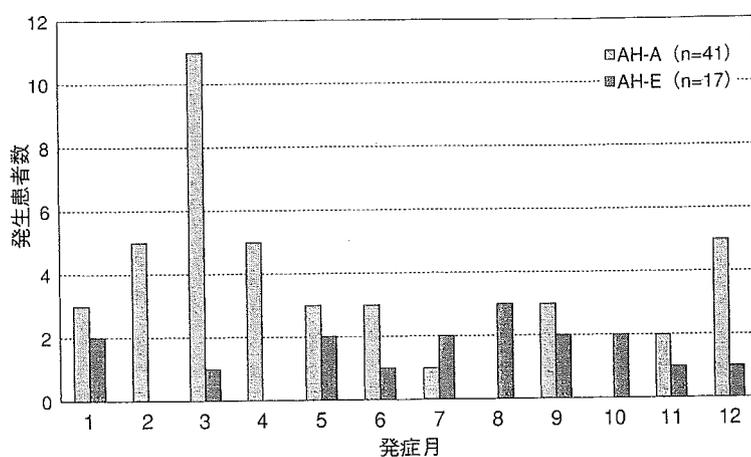


図 1. A 型急性肝炎と E 型急性肝炎の発症月の比較

表 4. E 型急性重症肝炎例 (岩手医科大学第一内科)

症例	年齢 (才)	性	年度 臨床病型	T-Bil (mg/dl)	AST/ALT (IU/L)	PT (%)	遺伝 子型	転帰	関連事項
1	61	男	1993 劇症肝炎	23.5	184/572	6	IV	死亡	薬剤関与 薬剤関与 薬剤過敏性症候 群, DIC
2	60	男	1995 劇症肝炎	35.0	2276/2256	13	III	死亡	
3	65	女	2001 遅発性肝炎	36.0	1965/2153	9	III	死亡	
4	59	女	2002 亜急性肝炎	28.1	1458/819	24	III	生存	
5	54	女	2004 急性重症肝炎	6.4	2380/692	38	III	生存	
6	65	男	2004 急性肝炎(HEV+薬剤)	30.4	1548/1483	79	III	死亡	

1993~2004.9まで

る。

共同研究者

阿部弘一，熊谷一郎，宮坂昭生，遠藤龍人，滝川康裕（岩手医科大学第一内科），妻神俊彦（水沢総合病院内科，岩手医科大学第一内科），岡本宏明，真弓 真（自治医科大学感染免疫学講座ウイルス学部門）

文 献

- 1) 田中英司，清澤研道. E型肝炎. 肝臓 2001; 42: 114—119.
- 2) Takahashi K, Iwata K, Watanabe N, et al. Full-genome nucleotide sequence of hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 2001; 287: 9—12.
- 3) Takahashi M, Nishizawa T, Yoshikawa A, et al. Identification of two distinct genotype of hepatitis E virus in a Japanese patients with acute hepatitis who had not traveled abroad. *JGV* 2002; 83: 1931—1940.
- 4) Suzuki K, Aikawa T, Okamoto H. Fulminant hepatitis E in Japan. *NEJM* 2002; 347: 1455—1456.
- 5) 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.* 2002; 40: 3209—3218.
- 6) 矢島義昭，高橋信孝，山岸初志，他. 日本の国内産ブタから得られたE型肝炎ウイルスと高い一致率を示す塩基配列のウイルス株に感染していた急性肝炎国内発症の1例. *日消誌* 2003; 100: 454—458.
- 7) 大西幸代，姜 貞憲，前久保博士. E型急性肝炎の臨床像. *肝胆膵* 2003; 47: 657—664.
- 8) Yamamoto T, Suzuki H, Toyota T, et al. Three male patients with sporadic acute hepatitis E in Sendai, Japan, who were domestically infected with hepatitis E virus of genotype III or IV. *J Gastro-enterol* 2004; 39: 292—298.
- 9) 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.* 2001; 289: 929—936.
- 10) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; 362: 371—373.
- 11) 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.* 2003; 188: 944.
- 12) 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* 2004; 87: 50—53.
- 13) 鈴木一幸，阿部弘一，熊谷一郎，他. E型劇症肝炎. *肝胆膵* 2003; 47: 665—670.
- 14) 八橋 弘. 本邦の急性肝炎およびE型急性肝炎の発生頻度と感染状況に関する研究. 厚生労働科学研究費肝炎等克服緊急対策研究 平成14年度研究報告, 2003, 56—62.
- 15) 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* 2003; 84: 2351—2357.
- 16) 長岡康裕，藤井重之，長嶋裕之，他. 輸血後E型肝炎の検討. *肝臓* 2003; (Supple 2): A452.
- 17) 高橋雅春，岡本宏明. E型肝炎のウイルス学的診断. *肝胆膵* 2003; 47: 647—656.
- 18) Khurro MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med.* 1981; 70: 252—255.
- 19) Sainokami S, Abe K, Kumagai I, et al. Epidemiological and clinical study of sporadic acute hepatitis E caused by indigenous strains of hepatitis E virus in Japan compared with acute hepatitis A. *J Gastroenterol* 2004; 39: 640—648.
- 20) Ohnishi A, Kang JH, Maekubo H, et al. A case report: two patients with fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan. *Hepatol. Res.* 2003; 25: 213—218.
- 21) Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Int Med.* 2003; 42: 1065—1071.
- 22) 三代俊治. E型肝炎研究これからの課題. *肝臓* 2004; 45: 177—185.

特集II

原因不明の肝炎, 肝硬変, 肝癌の病態

原因不明の急性肝炎および
劇症肝炎の実態と病態*

遠藤龍人** 八角有紀**
片岡晃二郎** 葛西幸穂**
熊谷一郎** 宮坂昭夫**
佐藤彰宏** 林 世徳**
阿部弘一** 滝川康裕**
鈴木一幸**

Key Words : acute hepatitis, acute hepatic failure, non-A-E hepatitis

はじめに

わが国における急性肝炎の成因はウイルスと薬剤が多くを占めるが、ウイルスが関与すると推定されながらも原因ウイルスが同定されない症例も多い。一方、劇症肝炎はきわめて予後不良な疾患であり、ことに亜急性の内科的救命率はいまだに約20%と低迷している。その理由として非A非B型、成因不明例が約半数を占めていることが考えられているが、最近では自己免疫性肝炎の関与も指摘されている¹⁾。われわれは、原因不明の肝炎の実態とその臨床像を明らかにすることを目的として自験例をもとにretrospectiveに検討した。

対象と方法

1. 原因不明の肝炎の定義(表1)

本検討では、「難治性の肝疾患に関する研究班」による劇症肝炎の成因分類²⁾を基本として成因を分類した。全例でHAV, HBV, HCV, HEV, CMV, EBV, HSV, HHV-6, Parvo B19のウイルスマーカーの検索を行い、一部の症例でペア血清での検診やTTV, HGVの検索を行った。また、本邦の自己

表1 原因不明の肝炎の定義

- 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陽性
 - 3) C型: HCV抗体またはHCV-RNA陽性化
 - 4) E型: IgM-HEVまたはHEV-RNA陽性
 - 5) その他: CMV, EBV, HSV, HHV-6, ParvoB19
- II. 自己免疫性
自己免疫性肝炎診断指針(1996)を満たす
またはAIH scoring system(1999)確診症例
- III. 薬剤性
臨床経過またはDLSTより薬剤が特定
- IV. 原因不明: I~IIIのいずれにも属さない

免疫性肝炎診断基準²⁾(1996年)を満たす症例やAIH scoring system³⁾(1999年)確診症例を自己免疫性肝炎とした。薬剤性は、臨床経過またはリンパ球刺激試験(DLST)で原因薬剤が特定される症例とし、これらいずれにも属さない症例を「原因不明」とした。

2. 対象と方法

1998年から2002年までに当科に入院した急性肝障害237例のうち、自己免疫、アルコール、循環障害、敗血症の関与が否定された213例を対象とした(表2)。これらを急性肝炎(AH; 急性肝炎重症型47例を含む)190例(89.2%)と急性肝不全(AHF)23例(10.8%)に分け、原因不明例の頻度、背景因子、初発症状、肝機能検査、自己抗体陽

* Clinical epidemiology and pathophysiology of acute and fulminant non-A-E hepatitis.

** Ryujin ENDO, M.D., Yuki YASUMI, M.D., Kojiro KATAOKA, M.D., Yukiho KASAI, M.D., Ichiro KUMAGAI, M.D., Akio MIYASAKA, M.D., Akihiro SATO, M.D., Shi De LIN, M.D., Koichi ABE, M.D., Yasuhiro TAKIKAWA, M.D. & Kazuyuki SUZUKI, M.D.: 岩手医科大学第一内科[〒020-8505 盛岡市内丸19-1]; First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka 020-8505, JAPAN

表2 対 象

HAV	52例 (24.4)
HBV(急性感染)	25例 (11.7)
HBV(キャリア発症)	18例 (8.5)
HCV	8例 (3.5)
HEV	7例 (3.3)
EBV	8例 (3.8)
CMV	7例 (3.3)
ParvoB19	2例 (0.9)
Drug	43例 (20.2)
原因不明	43例 (20.2)
計	213例 (100.0)

() : %

性例の特徴, 予後について検討した. HBV-DNAはTMA法またはTaq-Man PCR法で測定し, 自己抗体は抗核抗体(ANA; 蛍光抗体法), 抗平滑筋抗体(ASMA; 蛍光抗体法), 抗肝腎マイクロソーム抗体(抗LKM抗体; ELISA)の3種類を測定した.

成 績

1. 原因不明例の頻度

原因不明例は全体の21% (43例)を占め, そのうち昏睡発現例は23.3% (10例)であった. 発症一昏睡期間は17(12-41)日であり, 他の成因に比して劇症肝炎亜急性型や遅発性肝不全の頻度が高かった(表3). 病型別の原因不明例の頻度は, AHの16.3% (31例), AHFの52.2% (12例)であった(A型: おのおの27.4%, 0%, B型: 11.6%, 13.0%, E型: 4.2%, 0%, 薬剤: 22.1%, 4.3%) (図1).

2. 背景因子(表4)

原因不明例の年齢[median (25-75 percentile)]はAH 43 (29-58)歳, AHF 64 (26-68)歳であり, AHFで高い傾向を示したが男女差は認めなかつ

た. 基礎疾患に自己免疫疾患を有する症例は, AHの22.6% (7例), AHFの8.3% (1例)に認めた. さらに, B型既感染例はおのおの19.4% (6例), 33.3% (3例), 輸血歴は12.9% (4例), 8.3% (1例)あり, 多剤薬剤内服例は両者とも半数以上存在した. また, SLE合併AHの1例が慢性化し, B型既感染の2例がおのおの3年後と4年後に原因不明の肝炎として再燃した. AHの背景因子について成因別にみると, 原因不明例はB型[27 (23-47)歳]に比して高齢であり, 自己免疫疾患の合併率が多い傾向にあった(A型: 2.0%, B型: 0%, 薬剤: 0%).

3. 初発症状の頻度および月別発生数

AHの初発症状を成因別にみると, 発熱はA型では77%で認めたのに対し, 原因不明例では48%であった. 嘔気や嘔吐などの他の症状を有する頻度に明らかな差はなかった. 月別の発生数では, A型は2~4月, 薬剤は4~6月に多発したのに対し, 原因不明例は通年ほぼ同数であった.

4. 初診時の肝機能検査[median (25-75 percentile)]

AHでは, T.Bil. 2.6 (1.5-9.6)mg/dl, ALT 1,060 (348-1,608)IU/l, PT 65 (32-96)%であり, ALTは他の成因に比して低値傾向を示した(表5). AHFでは, T.Bil. 14.2 (4.0-21.3)mg/dl, ALT 1,458 (577-4,909)IU/l, PT 23.0 (18.2-32.3)%であり, 他の成因に比してT.Bil.は高値, ALTは低値傾向を示した.

5. 自己抗体陽性例の頻度と臨床的特徴(表6)

原因不明例でいずれかの自己抗体が陽性であった症例は, AHでは31例中8例(26%), AHFでは12例中4例(33%)であった. ASMA陽性であった

表3 成因と臨床病型

	急性肝炎	急性肝炎 重症型	劇症肝炎 急性型	劇症肝炎 亜急性型	遅発性 肝不全	亜急性 肝炎	その他の 肝不全	計
HAV	39	13						52
HBV(急性感染)	15	7	3					25
HCV	7	1						8
HEV	5				1	1		5
Drug	37	5					1	43
原因不明	20	11	1	7	2		2	43
計	123	37	4	7	3	1	3	178

(例数)

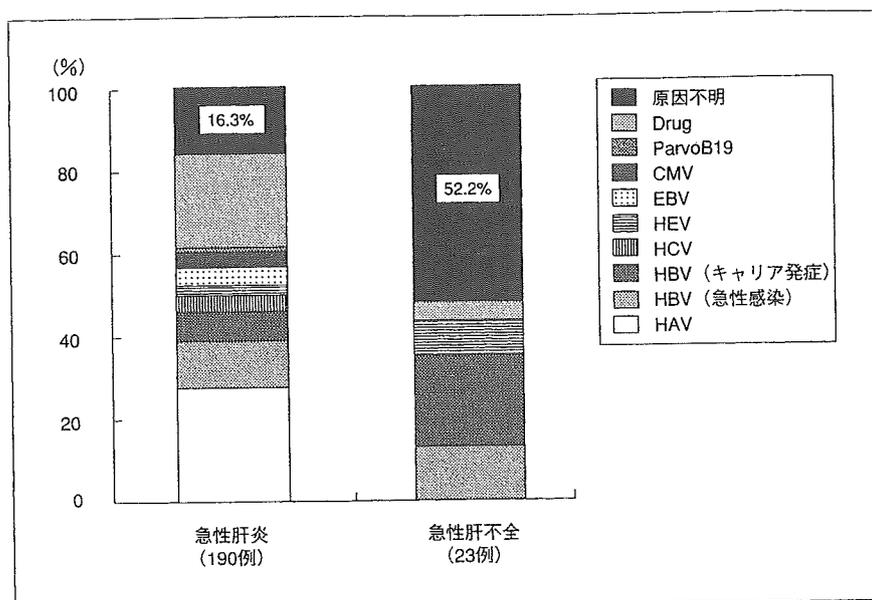


図1 急性肝炎および急性肝不全の成因

1例を除く全例がANA単独陽性例であり，抗LKM抗体の陽性例はなかった。

AHでは，入院時にANAが一過性陽性であった症例もあり，IgG値は全例で2,000/mg/dl以下であった。多くは女性，ANA単独陽性であり，発症前に薬剤内服歴を有する症例が7例あった。また，AIH scoring systemに当てはめると疑診例が4例あり，自己免疫疾患合併例は3例存在した。一方，AHF自己抗体陽性例のANA抗体価はいずれも80倍以下と低力価であった。AHと同様に女性が多く，多剤薬剤内服歴を有する症例が3例，AIH疑診例が2例，自己免疫疾患合併例が1例であった。これらの症例で，組織学的検討が可能であった8例では，いずれも自己免疫性肝炎に特異的な組織所見は認めなかった。

6. 予 後

AHF昏睡発現例10例のうち内科的治療により救命可能であった症例は2例のみであり，予後不良であった。自己抗体陽性例4例中3例は劇症肝炎亜急性型であり，いずれの症例も内科的治療による救命は得られなかった。

考 察

1. 原因不明例の頻度と臨床像

今回の検討では，原因不明例は急性肝炎の16.3%

表4 原因不明例の背景因子

	急性肝炎(31)	急性肝不全(12)
年 齢	43(29-58)	64(26-68)
男/女 比	17/14	7/5
家族歴(肝疾患)	5(16.1%)	2(16.6%)
自己免疫疾患	7(22.6%)	1(8.3%)
アレルギー疾患	3(9.7%)	1(8.3%)
B型 既感染	6(19.4%)	3(33.3%)
輸血歴	4(12.9%)	1(8.3%)
歯科治療	1(3.2%)	0(0.0%)
多剤薬剤内服例	21(67.7%)	6(50.0%)

，急性肝不全の52.2%(急性肝障害全体の21%)を占めることが明らかとなった。急性肝炎における原因不明例の頻度に関する報告はあるが⁵⁴⁾⁵⁾，急性肝不全における頻度は，欧米では30~40%⁶⁾，本邦では30.1%⁷⁾と報告されており，やや高率であった。成因頻度が報告により差がある理由として地域差が無視できない要因であるが，ウイルスマーカーの測定法や成因分類基準が統一されていないことも大きな要因と考えられる。

一方，成因別に臨床像を比較すると，原因不明例は重症例が少なくなく，なかでも劇症肝炎亜急性型や遅発性肝不全の症例が多かった。Rochlingらは，非A-E型急性肝炎は黄疸が遷延し，重症例が多いと報告している⁴⁾。また，本邦の急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective

表 5 初診時検査所見の比較(急性肝炎)

	HAV(52)	HBV(22)	Drug(42)	原因不明(31)
WBC(10 ³ /mm ³)	5.30(4.08-6.96)	6.07(5.28-6.85)	5.44(3.92-8.12)	7.11(4.57-10.85)
PLT(10 ³ /mm ³)	167(134-234)	159(126-238)	194(147-290)	216(105-268)
T.Bil.(mg/dl)	4.1(2.7-5.1)	3.0(1.5-8.1)	4.2(1.1-13.0)	2.6(1.5-9.6)
AST(IU/L)	1,754(334-4,290)	1,295(449-2,231)	282(115-845)	532(217-1,278)
ALT(IU/L)	2,915(1,092-4,511)	2,182(841-3,231)	630(193-1,228)	1,060(348-1,608)*
LDH(IU/L)	795(318-2,479)	636(314-860)	384(264-566)	490(292-819)
ALP(IU/L)	608(477-715)	450(367-528)	554(358-1026)	235(102-489)
PT(%)	60(46-96)	68(42-77)	89(62-109)	65(32-96)

* P < 0.05(v.s. HAV)

表 6 原因不明例の自己抗体陽性例

	性	ANA	ASMA	LKM-1	IgG	γ-glob	AIH score	薬剤	その他
AH									
1	女	40→(-)	-	-	1,018	1.02	3	有	
2	女	40→80	-	-	1,085	1.12	(8)	有	HGV(+)
3	女	40→80	-	-	1,035	1.05	(8)	有	間質性肺炎
4	女	80→160	-	-	1,631	1.81	11	有	HLA DR2,9
5	女	320	-	-	1,371	1.52	(13)	有	RA,HLA DR2,4
6	女	1,280→160	-	-	1,132	1.25	12	有	SLE
7	男	40	-	-	827	0.96	9	有	
8	男	-	40	-	1,560	1.69	13	なし	バセドウ病
AHF									
1	女	80	-	-	1,137	0.83	6	有	死亡
2	女	80	-	-	1,496	1.1	10	なし	肝移植
3	女	40	-	-	2,399	2.8	13	有	RA, 死亡
4	男	80→80	-	-	2,786	1.48	(6)	有	

() : 肝生検なし

studyにおいても約30%が劇症化することが明らかにされているが⁷⁾, なかでも原因不明例の劇症化率は44%とをもって高率であること, 劇症肝炎全国集計においても成因不明例の約75%が亜急性型もしくは遅発性肝不全であるという報告⁸⁾と同様の結果であった。

2. HBVの関与

従来よりHBV感染に関しては主に血清学的検査により診断がなされてきたが, 血清学的に捉えられない非定型的なB型肝炎(いわゆる“occult HBV infection”)の存在が認識されてきている。また, HBs抗原が陰性化したB型急性肝炎後の血清においてHBV-DNAが長期にわたり存在すること⁹⁾, HBs抗原陰性のドナーから肝移植されたレシピエントのHBV感染例の報告⁹⁾があることから, HBVが一部の原因不明肝炎の発症に関与している可能性が示唆されている。本検討での原因不明例は全例HBV-DNA陰性を確認しているが,

HBV既感染例が21%(9例), 輸血歴を有するものが22%(5例)存在した。注目すべきことに, 原因不明の急性肝炎2例で肝炎の再燃を認め, いずれもB型既感染例であったことから, 肝組織中HBVの関与や未知の肝炎ウイルスの解明にむけた研究の必要性を改めて認識した。

3. 自己免疫の関与

最近, 原因不明例の中に自己免疫性肝炎が含まれている可能性あることが指摘されている。原因不明例における自己抗体陽性例の頻度は, Rochlingらの報告では40%⁴⁾, 本検討では全体で5.6%であり, 自己免疫性疾患の合併率が18.6%であった。本邦の非A非B型劇症肝炎の中に抗核抗体陽性ないし血清IgG高値を根拠に自己免疫性肝炎を疑っている症例が22%あり¹⁾, 非B非C慢性肝疾患では63.4%存在するとする報告もある¹⁰⁾。一般に, 急性肝炎様の病態で発症する症例は自己免疫性肝炎の20~30%を占め, 抗核抗

体陰性、低力価例が多く、IgG値も2,500mg/dl以上を呈する症例が少ないなど、本邦の診断基準あるいは国際診断基準いずれも満たさない症例も多いとされている¹¹⁾。さらに、肝炎ウイルス感染に伴って自己抗体が出現する例¹²⁾や自己免疫性肝炎が発症する症例が存在し¹³⁾、膠原病の50%で肝障害が認められる¹⁴⁾ことも相俟って、成因診断を一層困難にしている。

4. 薬剤の関与

今回の検討では、原因不明例の中に多剤薬剤内服例が27例(62.8%)存在し、なかでも自己抗体陽性例における頻度が12例中10例と高率であった。これらは、臨床経過またはDLSTからは原因薬剤が特定されなかったために原因不明に分類したが、新たな診断基準に向けた論議なされているものの¹⁵⁾いまだにコンセンサスが得られていないことや、薬剤の相互作用、薬物代謝酵素(CYP)との関連が未解明なこともあることから、薬剤の関与が完全に否定されているとは言い難い。さらに、肝炎ウイルスの増殖や免疫系に対する影響も考慮すると、診断基準の見直しをしていくことが大きな課題と思われる。

5. 未知のウイルスが存在する可能性

上述のように、原因不明例の中にはHBV感染、自己免疫や薬剤の関与が否定できない症例が含まれている可能性があるが、これらの関与が完全に否定され、未知のウイルスが関与している可能性のある症例は、急性肝炎の4例(12.9%)、急性肝不全では3例(25%)、計7例(16.3%)存在した。この中には肝疾患の家族歴や輸血歴、手術歴、糖尿病合併例、肥満例(BMI>25)はなく、慢性化した症例も認めなかったが、歯科治療歴を有する急性肝炎が1例、複数のパートナーとの性交渉の経験をもつ亜急性型劇症肝炎が1例存在した。Paranaらは、原因不明例はC型に比して慢性化率は低く、明らかな感染危険因子は認められないとしているが⁹⁾、今回の検討からは、医療行為や性行為が感染経路として否定できないものと思われる。

6. 今後の課題

近年、亜急性型劇症肝炎をはじめとする肝移植施行例が増加しているが、原因不明例を高率に含むこれらの症例では移植後の再発予防が確

立されていないことから肝炎の再燃が危惧される。Ben-Ariらは、原因不明の劇症肝炎の肝移植例7例中2例で術後に肝炎の再発を認めたことを報告し¹⁶⁾、これを受けてGowらは原因不明例の詳細な検討の必要性を推奨している¹⁷⁾。原因不明例を検討する際には、HBVの関与や自己免疫性肝炎、薬剤性肝炎を的確に除外することが前提となる。各成因の診断基準は時代とともに見直されているが、さらに質の高い検討をするためには、「原因不明例の定義」を明示し、統一した土台で検討することが重要と考える。

結 論

- 1) 原因不明の急性肝炎は、AHの16.3%、AHFの52.2%を占め、その病態はA型、B型とは異なる。
- 2) 薬剤や自己免疫の関与の関与が否定的な症例は急性肝障害全体の少なくとも16.3%存在する。

文 献

- 1) 持田 智, 藤原研司. 我が国における劇症肝炎, LOHFの実態. 日消誌 2002; 99: 895-904.
- 2) 戸田剛太郎. 自己免疫性肝炎診断指針1996. 肝臓 1996; 37: 298-300.
- 3) Alvarez F, Breg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31: 929-38.
- 4) Rochling FA, Jones WF, Chau K, et al. Acute sporadic non-A, non-B, non-C, non-D, non-E hepatitis. Hepatology 1997; 25: 478-3.
- 5) Parana R, Vitvitski L, Andrade Z, et al. Acute sporadic non-A, non-B in northeastern Brazil: etiology and natural history. Hepatology 1999; 30: 289-93.
- 6) Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. Hepatology 1995; 21: 240-52.
- 7) 鈴木一幸, 滝川康裕, 遠藤龍人. 急性肝炎重症型の劇症化予知に関するprospective study. 厚生科学研究補助金特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班, 平成13年度総括・分担研究報告書. 2002. p. 104-9.
- 8) Yotsuyanagi H, Yasuda K, Iino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepa-

- titis B. *Hepatology* 1998 ; 27 : 1377-82.
- 9) Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M, et al. Latent hepatitis B infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000 ; 31 : 488-95.
- 10) 金子 晃, 加藤道夫, 藤本研治, ほか. 非 B 非 C 慢性肝疾患に含まれる自己免疫性肝炎潜在例の検討. *肝臓* 1996 ; 37 : 688-94.
- 11) 石橋大海, 大黒 学. 自己免疫性肝炎の急性発症と II 型 AIH. *肝臓* 2003 ; 44 : 431-4.
- 12) Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995 ; 21 : 613-9.
- 13) Rahaman SM, Chira P, Koff RS. Idiopathic autoimmune hepatitis triggered by hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 : 106-8.
- 14) 大平弘正, 高木 徹, 粕川禮司. 全身疾患における肝病変—膠原病—. *肝胆脾* 1994 ; 28 : 487-92.
- 15) 滝川 一, 高森頼雪, 久持顕子, ほか. 新しい薬物性肝障害診断基準の提案—国際コンセンサス会議による診断基準の改定をもとに—. *肝臓* 2003 ; 44 : 176-9.
- 16) Ben-Ari Z, Samuel D, Zemel R, Baruch Y, et al. Fulminant non-A-G viral hepatitis leading to liver transplantation. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 388-92.
- 17) Gow PJ, Mutimer D. Non-A, non-B fulminant hepatic failure. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 1013-4.

* * *

Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C

YUMIKO NAGAO¹, TAKUMI KAWAGUCHI^{1,2}, TATSUYA IDE²,
RYUKICHI KUMASHIRO² and MICHIO SATA^{1,2}

¹Research Center for Innovative Cancer Therapy and ²Second Department of Medicine,
Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan

Received September 6, 2004; Accepted October 22, 2004

Abstract. Hepatitis C virus (HCV) induces extrahepatic manifestations such as oral lichen planus (OLP) as well as chronic liver diseases. The treatment of HCV-related chronic liver disease has evolved from the use of a single agent, mainly interferon (IFN), to the combination of IFN and ribavirin. We present a case of erosive OLP, cutaneous lichen planus (CLP), and leukoplakia of the vocal cord in a man with chronic hepatitis C infection treated with IFN and ribavirin. A 65-year-old man suffered from OLP before undergoing combination of IFN and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. He was initially treated with IFN β (6 million units (MU) /day for 2 weeks), then a combination of IFN α -2b (6 MU/day for 2 weeks and 3 times a week for 14 weeks) and ribavirin (400-600 mg/day). The OLP lesion was not aggravated by application of steroids during the 7 weeks after the treatment, but after 18 weeks, the combination of IFN and ribavirin was stopped because of aggravation of the OLP. Elevated aminotransferase levels returned to normal during the therapy. But 7 weeks after discontinuation, aminotransferase levels rose to 10 times the normal range. Five months after discontinuation, the papules of CLP appeared. Eight months after discontinuation, the OLP erosion had gradually

reduced, but some erosion remained. Aminotransferase levels were decreased, but serum HCV RNA had not disappeared. Caution should be exercised when IFN or ribavirin therapy is given to chronic hepatitis C patients with prior erosive OLP.

Introduction

It is thought that about 170 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide, and 2 million people in Japan (1,2). HCV is recognized as a main major threat to global public health. HCV is a major cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC) (3,4). Moreover, HCV induces extrahepatic manifestations such as oral lichen planus (OLP) as well as chronic liver diseases (5,6). In some patients, treatment with a single agent, mainly interferon (IFN), or with a combination of IFN and ribavirin, leads to sustained eradication of the HCV (7). As regards the effects of IFN therapy on lichen planus (LP) lesions, there are several reports (8-22). We report the course of a patient with chronic hepatitis C who experienced the exacerbation of a severe OLP by combination therapy of IFN and ribavirin.

Materials and methods

On February 18, 2003, a 65-year-old Japanese man consulted the Digestive Disease Center of Kurume University for examination of chronic liver disease. He had chronic hepatitis at age 49, and had periodical blood tests and abdominal ultrasound exams by a family doctor, but did not receive treatment. Concerning his past history, the patient underwent an appendectomy at age 23. At ages 37 and 47, the patient underwent hemorrhoidectomy. Hypertension was noted at age 50, and antihypertensive treatment was started. There was no habitual alcohol drinking or smoking. The patient had discontinued smoking 13 years prior to presentation. There was no history of blood transfusion or tattoo, and his family history was not contributory. In 2002 (at age 64), the patient noted contact pain at in the left buccal mucosa, consulted a local otolaryngologic clinic and was treated under a diagnosis of ulcer, but there was repeated aggravation and resolution of the oral lesion without the patient ever recovering completely.

Correspondence to: Dr Yumiko Nagao, Research Center for Innovative Cancer Therapy, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi, Kurume 830-0011, Japan
E-mail: nagao@med.kurume-u.ac.jp

Abbreviations: HCV, hepatitis C virus; LP, lichen planus; OLP, oral lichen planus; CLP, cutaneous lichen planus; IFN, interferon; anti-HCV, antibodies to HCV; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; HCC, hepatocellular carcinoma; MU, million units; RBC, red blood cell; Hb, hemoglobin; WBC, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ -GTP, gammaglutamyl transpeptidase; LDH, lactate dehydrogenase; ZTT, zinc sulfate turbidity test

Key words: hepatitis C virus, oral lichen planus, cutaneous lichen planus, interferon, ribavirin

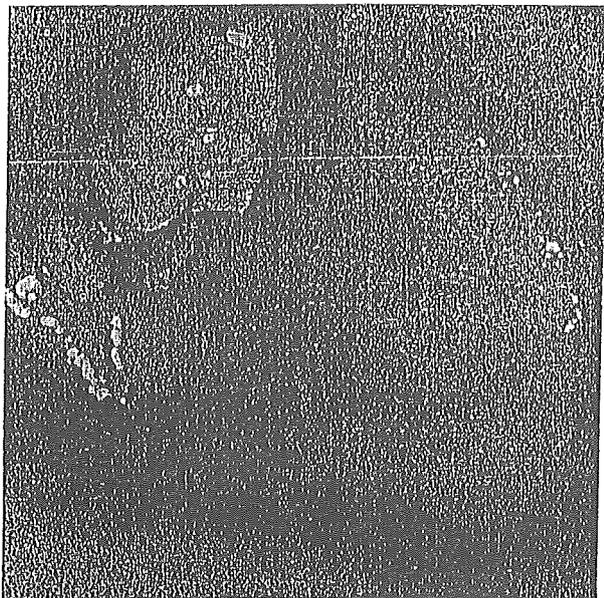


Figure 1. Lichen planus of the left buccal mucosa before administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5A.

Among his physical findings, characteristic observations were an erosive type with white papules on his bilateral buccal mucosae, lower lip, and gingivae of the upper and lower molars (Fig. 1). Contact with most of the lesions caused mild contact pain. A biopsy specimen of his left buccal mucosa showed LP with parakeratosis and band-like lymphocytic infiltration. A physical examination by a dermatologist indicated that he did not have cutaneous LP (CLP) and genital LP.

Other findings were as follows: blood pressure, 150/100 mm Hg; pulse, 60/min; no anemia in the palpable conjunctiva; no jaundice in the bulbus conjunctiva; no findings such as palmar erythema, vascular spider and pitting edema of either leg or foot; no abnormalities in the heart and breath sounds; and no distention or fluctuation of the abdomen. The liver was palpable by one finger's breadth below the right costal margin, the liver edge was blunt and smooth, and its consistency was soft. The spleen was not palpable and the area of splenic dullness was widened.

Clinical examinations were as follows: the results of peripheral blood examination included red blood cells (RBC), $448 \times 10^4/\text{mm}^3$; hemoglobin (Hb), 15.9 g/dl; hematocrit, 44.3%; white blood cells (WBC), $6000/\text{mm}^3$ (Seg, 59.7%); and platelets, $14.4 \times 10^4/\text{mm}^3$. Blood chemistry tests on serum showed aspartate aminotransferase (AST), 57 IU/l; alanine aminotransferase (ALT), 96 IU/l; γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), 44 IU/l; lactate dehydrogenase (LDH), 149 IU/l; zinc sulfate turbidity test (ZTT), 21.8; total bilirubin, 1.13 mg/dl; total protein, 7.68 g/dl; and albumin, 4.47 g/dl. Antibody to HCV (anti-HCV) was positive and serum HCV RNA was detected. The serum HCV RNA level quantified by Roche Amplicor Monitor assay and HCV genotype was 660 kIU/ml, and 1b, respectively. The serum was negative for hepatitis B surface antigen (HBsAg) and anti-nuclear antibody. Ultrasonographic examination, computerized tomography, and MRI scans of the abdomen performed in the outpatient clinic revealed a hepatic shape similar to that in chronic hepatitis, while multiple hemangiomas in segments eight (S8), five (S5), and six (S6), and liver cysts in S5 and S6 were observed as intrahepatic space-occupying lesions, but HCC was not observed. The spleen was enlarged. Regarding this patient who underwent liver biopsy, grading and staging of liver tissues were diagnosed as F2A1 according to the new Inuyama classification (23).

The patient was admitted to the Second Department of Medicine in our university hospital for treatment of chronic hepatitis C on April 9, 2003. The schedule of his treatment for chronic liver disease was as follows: initial administration of IFN β [Feron[®], at a dose of 6 million units (MU)/day] for 2 week, then administration of IFN α -2b (Intron A[®], at a dose of 6 MU/day for 2 weeks and thereafter 3 times a week for 22 weeks) and ribavirin (600 mg/day for 24 weeks). On April 18, 2003, the patient started to receive injections of IFN, and started to take ribavirin at a dose of 600 mg/day from May 2. The dose of ribavirin was reduced to 400 mg/day from May 15 because of vomiting and anorexia, and ribavirin was discontinued for 3 weeks, from May 27 to June 17, because of anemia. At the beginning of May, hoarseness developed and it was diagnosed histopathologically as leukoplakia of the right vocal cord. He underwent inhalation therapy by nebulizer. The erosive OLP lesion was not widely aggravated by application of steroids agent during the 7 weeks after IFN

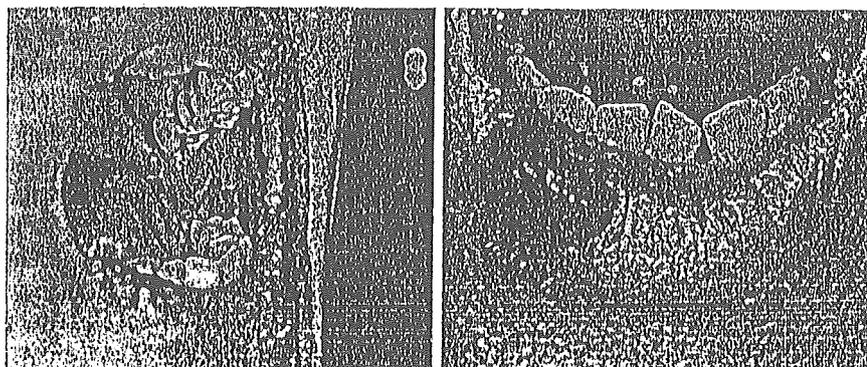


Figure 2. Exacerbation of lichen planus of the buccal mucosa and lip during administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5B. The patient's oral pain and hemorrhagic crusts on the lower lip became severe and impaired his intake of food.

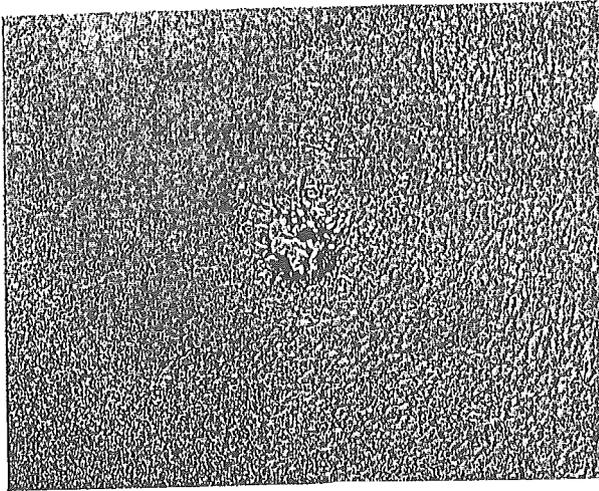


Figure 3. Cutaneous lichen planus of the legs and arms 6 months after stopping administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5D.

treatment, but aggravation began at the beginning of the 8th week of administration. Hence, after 18 weeks and 4 days (on August 25), IFN and ribavirin were stopped completely because of aggravation of the OLP (Fig. 2). His oral pain and hemorrhagic crusts on the lower lip became severe and impaired his intake of food. A steroid for external use (Salcoat[®]) and gargles with an enzyme drug (Elase[®]) were used to treat the site showing severe inflammation. We also instructed him in tooth brushing. Elevated aminotransferase levels returned to normal during IFN and ribavirin therapy, then and serum HCV RNA disappeared. But during the 7th week after the discontinuation, aminotransferase levels increased to 10 times the normal range and the level of serum HCV RNA rose to 354 kIU/ml (on January 13, 2004). The patient then received the medication for his liver disease other than IFN treatment, such as glycyrrhizin (Stronger Neo-Minophagen C[®]) and ursodeoxycholic acid (Urso[®]) as conservative (anti-inflammatory) therapy, and his elevated aminotransferase levels decreased, but serum HCV RNA became positive. Papules of CLP with pruritic violaceous papules developed on the skin of his arms, legs, and trunk at the beginning of February 2004, and treatment

of CLP was started (Fig. 3). At this writing, eight months have passed since IFN and ribavirin therapy were discontinued, and the erosion of OLP has reduced gradually. The pain has relieved, but the erosion of the lower lip remains (Fig. 4). The leukoplakia of the vocal cord was resected under general anesthesia on May 6, 2004. Fig. 5 illustrates the results of liver function tests and the clinical course of the patient.

Discussion

Many studies have shown that IFN results in biochemical improvement, viral suppression, histologic improvement, regression of fibrosis and reduced incidence of HCC (24,25). Moreover, therapy with IFN and ribavirin for patients with chronic hepatitis C is more effective than IFN alone in inducing virologic and histologic improvement (26).

On the other hand, it is well known that HCV induces not only chronic liver diseases but also extrahepatic manifestations (5,6). Subsequently, it has been reported that therapeutic effects of IFN alone or IFN plus ribavirin have also been confirmed in the treatment of extrahepatic lesions such as membranoproliferative glomerulonephritis (27), cryoglobulinemia (28), and porphyria cutanea tarda (29). With regard to the effects of IFN therapy on the LP lesion, one of the extrahepatic manifestations, there are reports of improvement in LP lesions (8,9), reports of LP manifestations triggered by IFN (10-18), and reports of aggravation of LP (19,20). Recently, Harden *et al* reported 5 cases (4 with CLP, 1 with CLP and OLP) that were treated with IFN α and ribavirin for chronic hepatitis C (22). The authors reported that 3 patients who became HCV negative as a result of therapy of with IFN α and ribavirin after 4 weeks showed improvement in their LP. In the remaining two patients the eruption worsened initially, but improved later, near the end of therapy, and one of these patients was a non-responder. However, the clinical course of CLP or OLP and the details about the inflammation of chronic hepatitis are unknown because long follow-up on the 5 patients was not carried out. We observed long-term histologic changes in Japanese patients with OLP and chronic hepatitis C (21). Over 3 years or longer, some OLP lesions (all reticular types) were improved, not only macroscopically, but also on histo-



Figure 4. Lichen planus of the buccal mucosa and lip at the 7 months after stopping the administration of interferon and ribavirin as shown in Fig. 5C. Exacerbation of the oral erosion was reduced gradually.

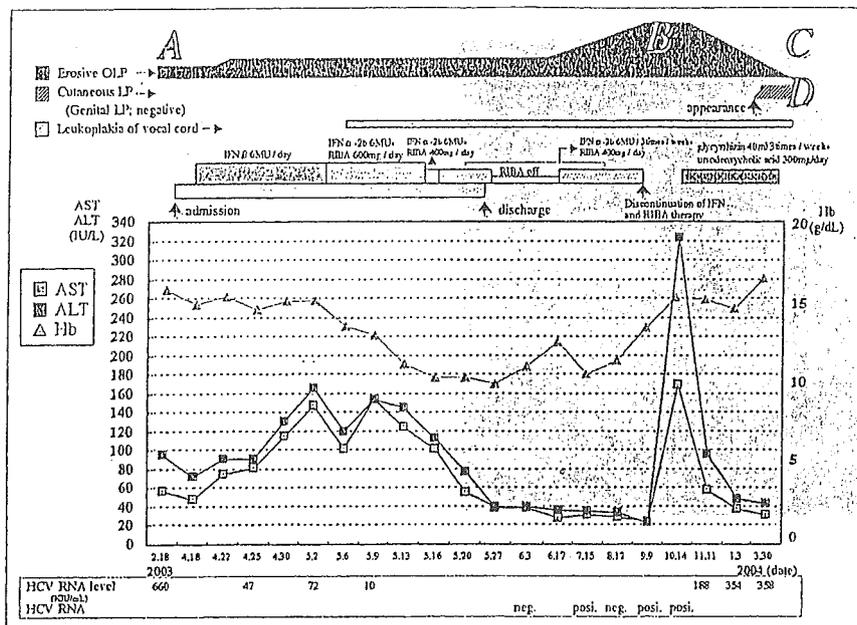


Figure 5. Clinical course of the patient. The photograph at point A shows oral lichen planus (OLP) before administration of interferon and ribavirin therapy (Fig. 1). The photograph at point B shows exacerbation of OLP during the therapy (Fig. 2). The photograph at point C shows reduced OLP after discontinuation of the therapy (Fig. 4). The photograph at point D shows the appearance of cutaneous lichen planus after discontinuation of therapy (Fig. 3).

pathologic examination. This finding resembles a histologic cure that has been confirmed in cases of chronic hepatitis C for which IFN treatment is markedly effective. The ability of IFN to eradicate HCV and improve liver damage may contribute to the improvement of OLP because histologic improvement of OLP was observed in our cases of OLP with chronic hepatitis C (21).

Dalekos *et al* prospectively evaluated dermatological side-effects during IFN therapy for chronic hepatitis B or C (15). Their study, which was done in northwestern Greece, demonstrated that IFN α only rarely (3.3%) induces immune-mediated dermatological disorders, especially LP in patients with chronic viral hepatitis. The authors reported that the development of these disorders may reflect a subclinical or covert autoimmune background of the patients. In our observations of oral lesions made before, during and after IFN treatment, OLP occurred in 16.7% (4/24 patients) of Japanese subjects (13). Some OLP lesions that appeared during IFN treatment and were aggravated temporarily were improved by symptomatic therapy, so that IFN treatment was continued. Two had OLP before treatment, 1 during treatment and 1 after treatment. Oral leukoplakia was seen in 4 patients before treatment and oral cancer in one patient 6 months after completing treatment (30).

In general, it has been reported that caution should be exercised when IFN therapy is applied to chronic hepatitis C patients with prior OLP manifestations (5). It is difficult to predict which HCV cases will show IFN/ribavirin-induced OLP or cutaneous LP. However, caution is required in administering IFN or ribavirin to the HCV carriers who already suffer from LP, especially severe OLP of the erosive type. A close inspection of LP is essential before administering antiviral drugs to HCV carrier patients. When oral or cutaneous symptoms are exacerbated during IFN or ribavirin therapy, even if an oral surgeon or a dermatologist treats OLP or

CLP, IFN or ribavirin should be reduced or discontinued immediately.

IFN may induce the expression of previously hidden surface antigens on keratinocytes, similar to the probable mechanism for achieving virus elimination from hepatocytes (19). Prolonged courses of IFN were reported to induce autoantibodies as well as autoimmune disorders (31). Garcia-Buey *et al* reported that 7 female patients developed features of autoimmunity during IFN therapy for chronic hepatitis C, suggesting a triggering by immune-stimulating effects of IFN (31). IFN contributes to the exacerbation of autoimmune phenomenon. HCV infection can be a trigger to an underlying immunologic abnormality that can worsen with IFN immunomodulation.

In conclusion, we report a case of chronic hepatitis C patient with exacerbation of prior erosive OLP, appearance of CLP and leukoplakia by treatment with IFN and ribavirin. The aggressive OLP has gradually diminished after discontinuation of the therapy, aminotransferase levels decreased, but serum HCV RNA levels remained elevated. Aggressive treatment with IFN or with a combination of IFN plus ribavirin for eradication of HCC may increase the chance of complications with various extrahepatic manifestations such as lichen planus. It is therefore important to examine oral membranes and skin before administering IFN or IFN plus ribavirin for patients with HCV infections. Accumulation of a larger study cohort and long-term follow-up is now needed to elucidate the therapeutic effects of IFN therapy on extrahepatic lesions.

Acknowledgements

This study was supported in part by grants as a project for establishing new high technology research centers and by a Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (No. 14770256) from

the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

References

1. Yoshizawa H: Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 62 (Suppl 1): 8-17, 2002.
2. Higuchi M, Tanaka E and Kiyosawa K: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. *Jpn J Infect Dis* 55: 69-77, 2000.
3. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, *et al*: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18: 47-53, 1993.
4. Niederau C, Lange S, Heiniges T, *et al*: Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 28: 1687-1695, 1998.
5. Pawlotsky JM, Yahia MB, Andre C, *et al*: Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 19: 841-848, 1994.
6. Nagao Y and Sata M: Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 1101-1113, 2004.
7. Hoofnagle JH and Di Bisceglie AM: The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 336: 347-356, 1997.
8. Doutre MS, Beylot C, Couzigou P, Long P, Royer P and Beylot J: Lichen planus and virus C hepatitis: disappearance of the lichen under interferon- α -therapy. *Dermatology* 184: 229, 1992.
9. Lapidoth M, Arber N, Ben-Amitai D and Hagler J: Successful interferon treatment for lichen planus associated with chronic active hepatitis due to hepatitis C virus infection. *Acta Derm Venereol* 77: 171-172, 1997.
10. Boccia S, Gamberini S, Dalla Libera M, Strumia R and Venturini D: Lichen planus and interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 105: 1921-1922, 1993.
11. Barreca T, Corsini G, Franceschini R, Gambini C, Garibaldi A and Rolandi E: Lichen planus induced by interferon- α -2a therapy for chronic active hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 367-368, 1995.
12. Nunez M, Miralles ES, De las Heras ME and Ledo A: Appearance of oral erosive lichen planus during interferon- α -2a therapy for chronic active hepatitis C. *J Dermatol* 22: 461-462, 1995.
13. Nagao Y, Sata M, Ide T, Suzuki H, Tanikawa K, Itoh K and Kameyama T: Development and exacerbation of oral lichen planus during and after interferon therapy for hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 26: 1171-1174, 1996.
14. Schlesinger TE, Camisa C, Gay Jd and Bergfeld WF: Oral erosive lichen planus with epidermolytic hyperkeratosis during interferon- α -2b therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol* 36: 1023-1025, 1997.
15. Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J and Tsianos EV: A prospective evaluation of dermatological side-effects during α -interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10: 933-939, 1998.
16. Varela P, Areias J, Mota F, Canelhas A and Sanches M: Oral lichen planus induced by interferon- α -N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol* 39: 239-240, 2000.
17. Pinto JM, Marques MS and Correia TE: Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon- α -2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17: 193-195, 2003.
18. Guijarro B, Lopez Sanchez AF and Hernandez Vallejo G: Presence of lichen planus during a course of interferon- α -2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med Oral* 6: 358-363, 2001.
19. Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A and Holtermuller KH: Exacerbation of lichen planus during interferon- α -2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 104: 903-905, 1993.
20. Areias J, Velho GC, Cerqueira R, *et al*: Lichen planus and chronic hepatitis C: exacerbation of the lichen under interferon- α -2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8: 825-828, 1996.
21. Nagao Y, Sata M, Suzuki H, Kameyama T and Ueno T: Histological improvement of oral lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterology* 117: 283-284, 1999.
22. Harden D, Skelton H and Smith KJ: Lichen planus associated with hepatitis C virus: no viral transcripts are found in the lichen planus, and effective therapy for hepatitis C virus does not clear lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 49: 847-852, 2003.
23. Ichida F, Tsuji T, Omata M, *et al*: New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *Int Hepatol Commun* 6: 112-119, 1996.
24. Shiffman ML, Hofmann CM, Thompson EB, *et al*: Relationship between biochemical, virological, and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 26: 780-785, 1997.
25. Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, *et al*: Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 132: 517-524, 2000.
26. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, *et al*: Interferon- α -2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 339: 1485-1492, 1998.
27. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, *et al*: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of α -interferon therapy. *Kidney Int* 46: 1700-1704, 1994.
28. Misiani R, Bellavita R, Fenili D, *et al*: Interferon- α -2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 330: 751-756, 1994.
29. Takikawa H, Yamazaki R, Shoji S, Miyake K and Yamanaka M: Normalization of urinary porphyrin level and disappearance of skin lesions after successful interferon therapy in a case of chronic hepatitis C complicated with porphyria cutanea tarda. *J Hepatol* 22: 249-250, 1995.
30. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Harada H and Kameyama T: Oral cancer and hepatitis C virus (HCV): Can HCV alone cause oral cancer? (a case report). *Kurume Med J* 43: 97-100, 1996.
31. Garcia-Buey L, Garcia-Monzon C, Rodriguez S, *et al*: Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 108: 1770-1777, 1995.

Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: A pilot study

TAKUMI KAWAGUCHI¹⁻³, YUMIKO NAGAO^{1,2}, KAZUO TANAKA³, TATSUYA IDE^{1,3},
MASARU HARADA^{2,3}, RYUKICHI KUMASHIRO³ and MICHIO SATA¹⁻³

¹Department of Digestive Disease Information and Research, ²Research Center for Innovate Cancer Therapy and
³Second Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan

Received January 31, 2005; Accepted March 21, 2005

Abstract. Hepatitis C virus (HCV) infection may contribute to the development of type 2 diabetes mellitus. However, this association at the population level remains unclear. The aim of this pilot study is to examine the relationship between HCV infection and the development of type 2 diabetes mellitus in an HCV hyperendemic area where we conducted health screenings in 1995. After 7 years of follow-up, we evaluated the relative risk of the development of type 2 diabetes mellitus in anti-HCV-inhabitants. Among 71 subjects free of diabetes mellitus in 1995, 7 developed type 2 diabetes mellitus during the 7-year follow-up evaluation. Overall, anti-HCV-positive subjects were nearly 3-fold as likely as anti-HCV-negative subjects to develop diabetes mellitus, but this difference was not statistically significant ($p=0.08$). After stratification of the anti-HCV-positive group according to serum HCV core titer, a significant increase in the incidence of diabetes was seen in subjects with high titer of HCV core compared to anti-HCV-negative subjects ($p=0.02$; relative hazard, 5.60; 95% confidence interval, 1.41 to 37.42). In conclusion, HCV infection potentially has a significant role in the development of type 2 diabetes mellitus at the population level. Further large-scale studies are needed to confirm these preliminary findings.

Introduction

Nearly 170 million people worldwide are infected with the hepatitis C virus (HCV) (1), which can lead to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), as well as to other various manifestations (2-4). Since 1990, we have conducted health screenings of the residents of 'H town' (adult population, 7,389), Fukuoka prefecture in Northern Kyushu, Japan, which is known for its high prevalence of liver disease. The prevalence of antibody to HCV (anti-HCV) among the local residents of 'H town' in 1990 was 23.6% (120/509) (5). In terms of the area, we previously reported that the town had a high prevalence of HCV carriers (5), HCV infection was the principal cause of liver disorders (5-11), and most HCV carriers died of HCC or liver cirrhosis (9,10). We also reported that early detection and treatment of HCC should be carried out as the age of HCV carriers (10,11), and the prevalence of various extrahepatic manifestations such as oral lichen planus, rheumatoid arthritis, abnormal thyroid function, hypertension, and heart disease was higher in HCV carriers than those without HCV infection (12,13). In the same area, we recently demonstrated an increased prevalence of diabetes mellitus among subjects with HCV infection (13).

Insulin resistance precedes the onset of diabetes mellitus by 10 years and is a consistent finding in patients with type 2 diabetes mellitus (14,15). Thus, insulin resistance plays a crucial role in the development of type 2 diabetes mellitus. Several studies and our previous reports proposed that HCV infection antedates insulin resistance; however, these studies were based in referral centers, and the association may be restricted to patients with more severe forms of the disease (16-19). Insulin resistance in the general population with HCV infection remains unclear.

An increased prevalence of insulin resistance among subjects with HCV infection in the general population, including asymptomatic healthy HCV carriers, may suggest a unique mechanism other than the severity of hepatitis. HCV proteins, especially HCV core, affect many signalling pathways (20,21). We recently showed molecular mechanisms for HCV core-induced insulin resistance (19). HCV core up-regulates the suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 and

Correspondence to: Dr Yumiko Nagao, Department of Digestive Disease Information and Research, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume 830-0011, Japan
E-mail: nagao@med.kurume-u.ac.jp

Abbreviations: anti-HCV, antibody to hepatitis C virus; BMI, body mass index; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HOMA-IR, insulin resistance determined by homeostasis model assessment; IRS, insulin receptor substrate; Tg, transgenic; SOCS, suppressor of cytokine signaling

Key words: hepatitis C virus carrier, manifestation, insulin resistance, homeostasis model assessment for insulin resistance, epidemiology