

局所治療の主流となり、PEIはラジオ波治療のリスクが高い病変などに限られてきている。

■ PEIの術前術後管理

1. 患者への説明

患者に治療手技の内容を十分説明し、治療中の協力が得られるようにしておく。

特に、穿刺の際に呼吸をすると、横隔膜につられて肝が動いてしまうため、腫瘍に対して確実な穿刺を行なうためには呼吸を10秒間程度止めることを練習してもらう。

また、エタノールを注入することにより疼痛が起こるが、数分以内に治まることなどの説明も行ない、不安感を除くようにしておく。前投薬は、過緊張など特別なことがない限り必要がない。

また、アルコールを直接注入しても大丈夫な体質かどうか、問診にて情報を得る。たとえば、おちょこ1杯の酒でも身体が受け付けないような体質の人では行なうことができない。

2. 術後の観察

治療後数時間は床上安静とする。その後、通常の安静度とし、食事を開始する。

背景の肝疾患の状態が肝硬変であったり、行なわれたPEIの手技によっては、肝膿瘍予防のため必要に応じて抗生物質の投与が行なわれることもある。

また、以下の副作用が起こりうるので、注意する。

- 一過性の疼痛：エタノールの量が多かったり、薬液が肝表面に漏出することが原因である。
- 胆管炎：エタノールが胆管に流入すると、胆汁が胆管内で凝固してしまい、閉塞性黄疸や胆管炎をきたすことがある。黄疸、発熱、腹痛持続の症状に注意する。

- 非癌部の壊死：エタノールが門脈に流入すると、ねらった肝癌部以外の部分の壊死を引き起こす。持続して発熱がみられた場合に疑う。

- 肝機能の悪化：肝萎縮や腹水の貯留をきたすことがある。

- 腹腔内出血：高度の肝硬変（ビリルビンが5mg/dLを超えたり、腹水を伴う）では、肝に穿刺した針穴から出血をきたすことがある。

■ PEIの治療効果

PEI施行ごとに、CTにより腫瘍が完全壊死に陥ったか否かを確認する。

PEI治療から1か月後では、90%以上の症例で完全壊死が得られる（図9）。

完全壊死に至らない例は、PEI治療に伴う副作用のために治療を中断した症例か、門脈血流の状態や技術的な理由で治療継続を断念する例である。



●治療前の造影CT。
直径約2cmの肝癌が右葉にみられる（→）。



●PEI3回施行後の造影CT。
肝癌は完全壊死に陥り、低吸収域となっている（→）。

図9 高度肝硬変症例に行なわれたPEIの効果

1. PEI 後の再発率

PEI 開始時の腫瘍径が大きいほど、再発率が高い。

副作用のために PEI を中断した例を除いて、治療後長期の再発率をみると、1年 32%、2年 50%、3年 75%、4年 75%、5年 88%に肝癌再発がみられた。

2. PEI 施行開始後の生存率

筆者の施設では、外科的肝切除を行なえない重症肝硬変患者を対象にすることが多いので、PEI 開始1年後の生存率は88%、2年後は71%、3年後は57%、4年後44%、5年後44%とやや不良である。

ほかに、PEI 施行開始後の生存期間に影響する要因は、以下の2つと考えられる。

- 背景である肝硬変の重症度：代償期である

か否か。

- 多発性か否か：多発であれば生存率が低下する。

■ 経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA)

ラジオ波とは電磁波の一種で、電気メスで用いられているように、高周波電流を流すことによって肝癌組織を熱凝固する作用がある。

ラジオ波凝固療法は、この原理を利用して皮膚の局所麻酔と注射で行なう鎮痛薬を使用しながら、直径2~3mmの電極を肝癌組織に刺入し、電極に通電しラジオ波を発生させ、そのエネルギーで腫瘍局所を100℃まで加温し、肝癌を切り取らずに腫瘍を凝固させる治療法である (図10)。

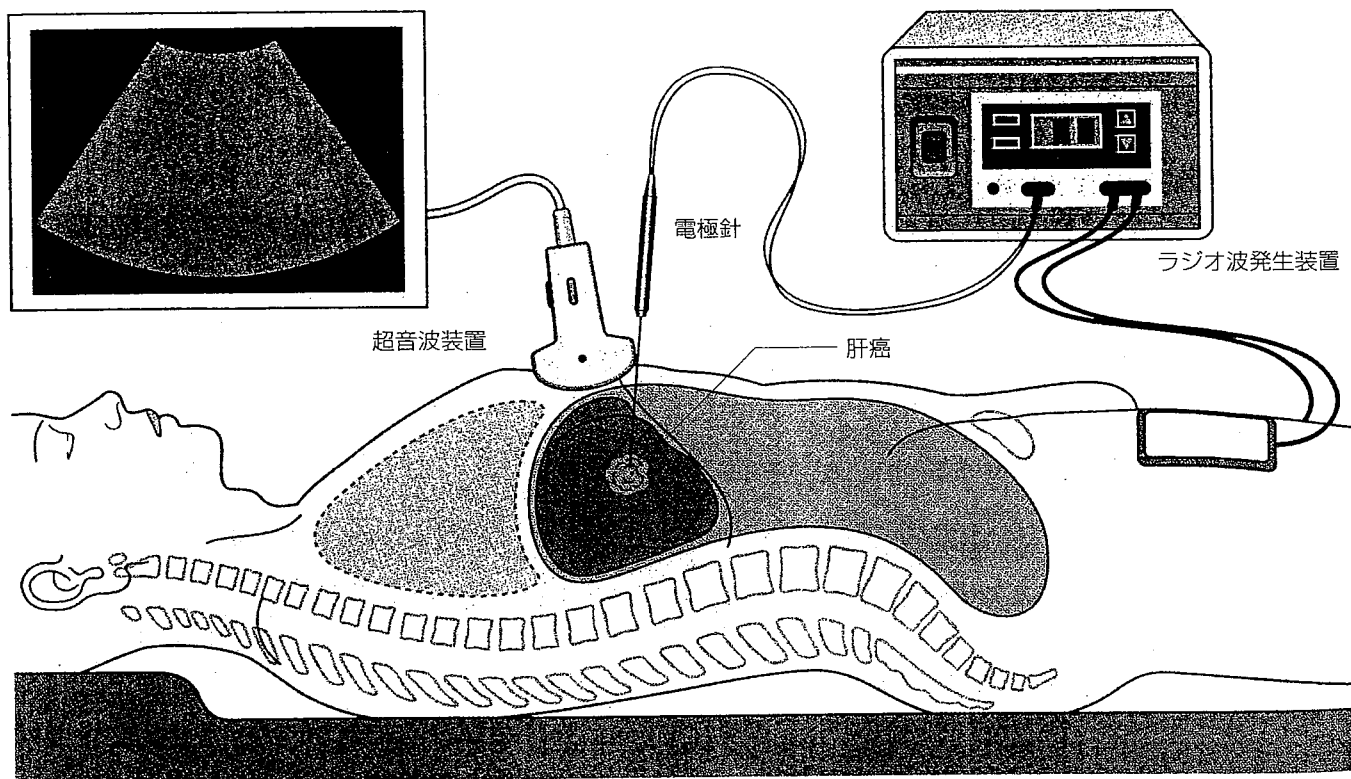


図10 経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) の方法

■ RFA の適応

一般的には 3cm, 3 個以下, あるいは最大径 5cm 以下単発の腫瘍が適応基準とされているが, 3cm 以上の肝細胞癌で局所遺残なく根治的制御が得られるかどうかははっきりしていない。

■ RFA の術前術後管理

1. 患者への説明

全身麻酔や皮膚を切り開く処置がなく, もともと肝臓病がある人にも, 身体的に少ない負担で行なえる治療であることを理解してもらう。

ただ, 全身麻酔をかけないため, 通電中は腹痛・背部痛・右肩痛が出ることがあり, これに対しては痛み止めの注射を行なうことなどの説明をする。

ラジオ波凝固療法は, 腫瘍内部に直径 2 ~ 3mm の電極針を刺し, 大腿部に貼った大きなシール状の電極との間に高周波電流を流すことにより, 腫瘍部分を 100℃ 近くまで加熱して凝固壊死させる治療で, 普通は 40 ~ 60 分くらいの時間がかかると説明する。

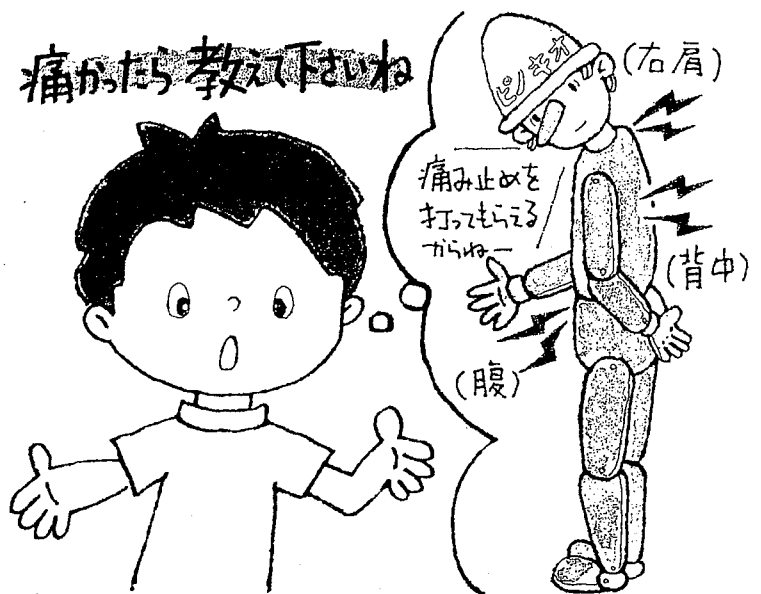
2. 術後の観察

治療後数時間は床上安静とする。その後, 通常の安静度とし, 食事を開始する。

PEI と同様に背景の肝疾患の状態が肝硬変であったり, 行なわれた RFA の手技によっては, 肝膿瘍予防のために, 必要に応じて抗生物質の投与が行なわれることもある。

以下の副作用が起こりうるので, 注意する。

- 一過性の疼痛: 通電中は腹痛・背部痛・右肩痛が出ることがある。
- 腹腔内出血: 高度の肝硬変では, 電極を刺した後に, 肝臓の表面から出血することがあ



る。通常は少量で治療を要さないが, 時には輸血を必要とすることがある。治療後の急激な血圧低下, 気分不快などの症状に注意する。

- 一過性の肝機能悪化: 電極針が肝臓の血管や胆管などを損傷すると, 一時的な AST・ALT の上昇や黄疸が出ることもある。胆管を損傷した場合, まれに胆汁膿瘍を起こすことがある。
- 腸管穿孔・胆嚢穿孔: 治療部の近くに胃・腸・胆嚢があると, 熱の影響で腸管穿孔や胆嚢穿孔の合併症を起こす可能性がある。
- 皮膚熱傷: 大腿などに貼った対極板の場所に軽いやけどが生じることがある。

■ RFA の治療効果

RFA 施行ごとに, CT により腫瘍が完全壊死に陥ったか否かを確認する。

局所再発率は, 治療直後の CT 判定で壊死範囲が腫瘍全周囲 5mm 以上ある場合が 0.8%, ない場合が 18.2% である。

1. RFA 後の再発率

治療後長期の再発率をみると、1年25%、2年51%、3年62%、4年73%に肝癌再発がみられた。

2. RFA 施行開始後の生存率

累積生存率は、RFA 開始後1年98.2%、2年後90.4%、3年後85.5%、4年後80.2%で、肝切除術との差はない。

RFA 治療後の生存期間を左右する最も大きな要因は、以下の2点である。

- 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II) 高値

- 肝癌多発性:多発であれば生存率が低下する。

肝動脈塞栓術
(TACE または TAE)

肝臓は肝動脈と門脈の2系統の血流を受けており、その割合は1:3であるとされている。しかし、進行した肝癌は肝動脈のみの血流を受け、門脈血流には依存しない。

この特性を利用したのが肝動脈塞栓術

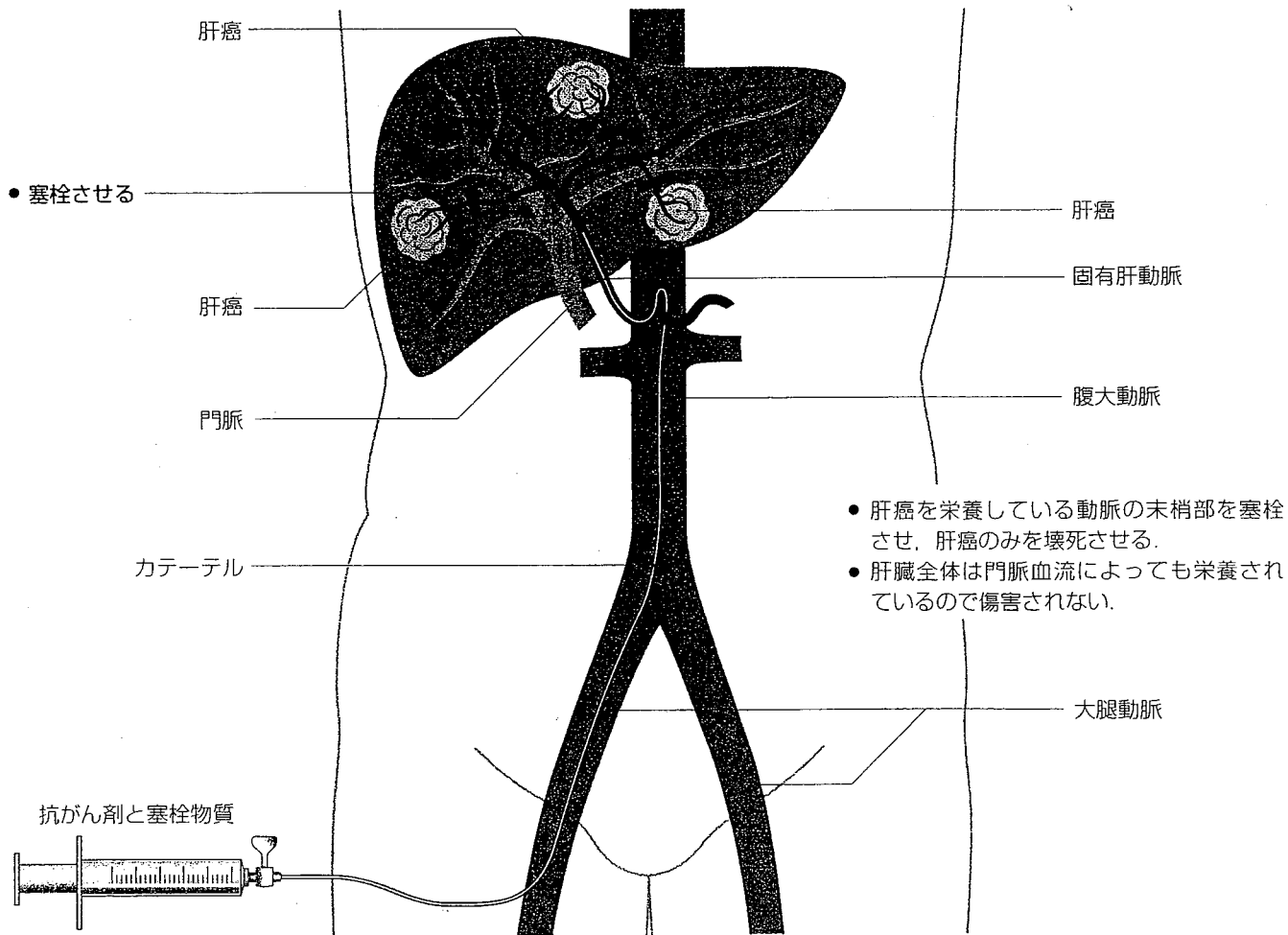


図 11 肝動脈塞栓術 (TACE / TAE) の方法

(TACE または TAE) で、肝細胞癌を栄養している肝動脈の末梢部を塞栓することにより、他の肝細胞を損傷させずに腫瘍のみを壊死に陥らせる (図 11)。

切除後の再発肝癌や、肝機能が悪くて肝切除などが行なえない症例に対しても、広く行なわれている治療法である。

■ TACE (TAE) の適応と禁忌

1. 適応

基本的には、肝切除や局所療法といった根治療法が優先されるが、いずれもが適応とならず、TACE (TAE) のほうが優れているとされる肝癌症例が適応の対象となる (表 3)。

その他、さまざまな理由で肝癌が進行してほかの治療が困難となった症例にも、施設ごとの基準に基づいて、広く TACE (TAE) が施行される。

2. 禁忌

一般的に、肝硬変の重症度と門脈腫瘍栓の状態により、禁忌の基準が定められている場合が多い。

特に以下の 2 例では、治療を強行すると肝不全に陥る危険が高いため、避けるべきである。

- 門脈本幹が閉塞している例。
- 重症肝硬変例 (総ビリルビン値が 3mg/dL 以上)。

■ TACE (TAE) の実際

経皮的なセルジnger法でのカテーテル操作により、固有肝動脈よりも末梢動脈から塞栓物質を注入する。塞栓物質として最も一般的なものは、ゼラチンスポンジ細片である。

最近では、マイクロカテーテルの進歩によ

表 3 TACE (TAE) の適応

- 肝癌が両葉に多発している症例
- 大型で肝機能が不良の症例
- ほかの治療後に再発した症例
- 肝切除や局所治療の困難な症例 (癌が肝門部や画像診断上の死角に存在するなど)
- 肝癌に限れば外科的切除の対象であるが、重大な全身疾患の合併症のある症例
- 高齢者

り、肝動脈の第 3～5 次分枝と、より末梢にまで選択的にカテーテルを誘導することが容易になった。

1. TACE (TAE) の応用

末梢肝動脈に、やや大量のリピオドール (油性造影剤) を限局的に注入する方法が、優れた効果を示す (区域性リピオドール TAE; 図 12, セメント療法)。

■ 術前術後管理

1. 術前の処置

- 腹水のある症例に対して：利尿薬・アミノ酸製剤でできるだけ腹水を除去する。腹水除去によりかえって肝性昏睡となる高度進行肝硬変症例では、ふだんの体重より 1～2kg 程度多め (腹水のたまっている状態) として行なう。
- 食道静脈瘤のある症例に対して：術後に静脈瘤破裂による吐血をきたすことがあり、TACE (TAE) と食道静脈瘤硬化療法のどちらを優先したほうがよいかを検討する。
- 糖尿病・腎障害などの合併例：内科的に最良のコントロール状態としておく。



●治療前の造影 CT 像。
直径約 1.5cm の小型肝癌がみられる (+)。



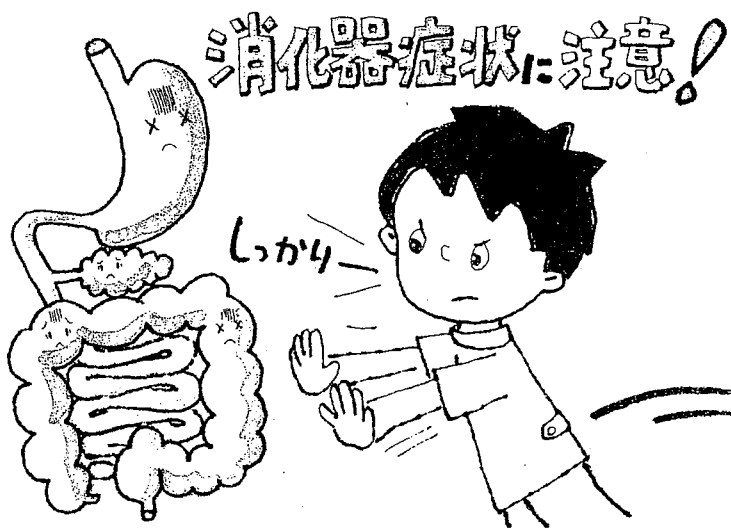
●治療後の造影 CT 像。
肝癌を含む亜区域にはリピオドールと TAE の効果により、完全な梗塞巣 (◀で囲まれた部分) が形成され、肝癌は完全壊死に陥っている。

図 12 区域性リピオドール TAE

2. 術後の観察

発熱、腹痛、全身倦怠感、食欲不振・嘔吐などの消化器症状に注意する。

- 肝機能検査上の一時的な悪化：しばしばみられ、アルブミンの低下、ビリルビンの上昇、腹水の顕性化などのほか、肝性脳症を誘発す



ることもある。

- 疼痛：TACE (TAE) 後の塞栓そのものによる。ペンタゾシン (ソセゴン®、ペンタジン®) や塩酸ペチジン (オピスタン®) などの鎮痛薬を投与する。
- 急性胆嚢炎・胆管炎：塞栓物質が胆嚢動脈や胆管動脈などへ流入した結果、起こりうる。TACE (TAE) 後に抗生物質を投与して予防する。
- 胃十二指腸潰瘍：塞栓物質が胃十二指腸動脈などへ流入した結果、起こりうる。術直後から抗潰瘍薬 (H₂ ブロッカーやプロトンポンプ阻害剤) の投与を行なう。
- 急性膵炎、脾梗塞。
- 食道静脈瘤の悪化や破裂。

■ TACE (TAE) の治療効果

画像上で完全壊死が得られた状態を「著効」という。完全に著効が得られない場合は、繰

り返し施行することを前提としている治療法なので、「再発」という表現はしない。

筆者の施設での成績では、第1回目のTACE (TAE) の後に著効が得られた症例が15%、70%以上の壊死となった症例が52%あり、合わせて約2/3の症例に良好な効果が得られた。このうち著効が達成できなかった症例に対して、反復してTACE (TAE) を施行したところ、最終的に29% (約1/3) が著効を達成できた。

初回のTACE (TAE) 後から、繰り返し施行した後の著効率がほぼ2倍に増加したことから、TACE (TAE) を繰り返して行なうことの意義は明らかである。

1. 生存率

初回TACE (TAE) 後の累積生存率は、1年83%、2年59%、3年45%、4年30%、5年19%、7年7%であった。

TACE (TAE) 後の生存率に関連する要因を調べてみると、以下の4点が生存期間に影響する。

- TACE (TAE) 治療により著効となったか。
- 肝硬変の重症度。
- 肝癌が門脈浸潤しているか否か。
- 腫瘍径が大きいか。

つまり、TACE (TAE) への反応性がよく、背景となる肝硬変が軽く、進行肝癌でない症例では、より長期の生存が望むことができる。

自己免疫性肝疾患

鈴木義之*

B-3

OUTLINE

自己免疫性肝疾患は、自己免疫現象を主たる原因として引き起こされる病気であり、その障害の部位により、代表的な3疾患がある。日本では、B型、C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患が多く、自己免疫性肝疾患はまれである。

しかしながら、最近では、生活環境の変化や、診断技術、知識の普及に伴い、診断される患者数は増加傾向にある。

欧米の症例と比べ、遺伝的素因の違いから、日本の自己免疫性肝疾患は独自の特徴を持っている可能性もあり、新しい診断、治療の方法が模索されている。

Key Words : 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性肝硬変, 原発性硬化性胆管炎, プレドニゾロン, 副腎皮質ホルモン, UDCA, 抗ミトコンドリア抗体

自己免疫性肝疾患の代表的疾患として、自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis : AIH), 原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis : PBC), 原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis : PSC) の三つがあげられる。この三疾患においては、病気の発症機序に自己免疫現象がかかわっているという共通点はあるものの、病態、治療の面では異なるものである。

I. 自己免疫性肝炎 (AIH)

自己免疫性肝炎とは自己の肝細胞に対する

*すずきよしゆき：虎の門病院消化器科

免疫応答によって、肝組織が障害され、炎症が引き起こされる疾患である。女性に多く、無症状で経過することが多いが、ときに慢性活動性肝炎の様相を呈し急速に肝硬変に進行することがある。免疫抑制薬、特に副腎皮質ステロイド治療が奏効する^{1~4)}。しかし、再燃することもあり、経過観察が重要である。診断基準 (後述) がいくつか定められているが、診断は困難であることもある。急性発症し、中には劇症肝炎へと進行することもあり、黄疸や肝酵素の急激な変化には注意を要する。ウイルス性の慢性肝炎に比べ、肝細胞癌の合併は非常に少ない。

自己免疫性肝炎と確診される症例はあまり多くなく、また、特徴的な症状等もないため診断に苦慮することが多い。このため診断基準が作られ、診断の一助となっている。近年

AIHに特徴的なHLAも解明されつつあり、HLA-DR2, DR3, DR4が関与しているとの報告も多い^{5,6)}。

● 疾患の概念 ●

中年以上の女性に好発し、肝障害の明らかな原因は不明だが、発症・進展に自己免疫反応が関与すると考えられている慢性肝疾患である。

● 疫学 ●

日本では比較的稀な疾患であり、欧米にみられるAIHとは遺伝的素因が異なることから年齢分布、治療反応性に違いがみられる。男女比は1:7で女性に多い病気で、平均発症年齢は、50歳代前半である。

● 症状 ●

特徴的な症状はないが、倦怠感や黄疸が出現し受診することが多い。ほかにも食思不振、関節痛、発熱、皮膚発疹、レイノー症状などを主訴とすることもある。

● 検査 ●

1 生化学的検査

a. AST, ALTの上昇

持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ (AST, ALT) の上昇がみられる。一般に、ウイルス性慢性肝炎に比し、血清トランスアミナーゼは高値で、300IU/l以上の上昇を示すことが多い。ときに急性肝炎様の急峻な血清トランスアミナーゼの上昇で発症することもある。

b. 高γグロブリン血症

血清γグロブリン、あるいはIgG値の上昇(2g/dl以上)、膠質反応(ZTT, TTT)の高値がみられる。

c. 赤沈亢進

約60%に30mm/h以上の赤沈亢進を認める。

d. 自己抗体

日本では多くの場合、抗核抗体が高力価陽性を示す(80倍以上)。抗核抗体と共に抗平滑筋抗体や抗DNA抗体が同時に陽性を示すことも多い。また、抗核抗体陰性で抗平滑筋抗体のみが陽性である症例や、抗肝腎ミクロゾーム抗体のみ、あるいは抗肝可溶性抗原抗体のみが陽性の症例も認められるが特異的な抗体は無い。

2 腹腔鏡所見

肝表面所見では広範壊死、溝状陥凹と出血様の赤色紋理が、肝硬変では大きな再生結節と溝状陥凹が特徴的である。

3 病理学的所見

各診断基準にもあるように著明な形質細胞浸潤と肝細胞壊死所見が目立つ活動性の慢性肝炎、肝硬変、ときに急性肝炎像を呈する。壊死炎症は小葉内を中心とする事が多く、典型例では小葉内の広範な壊死が特徴的である。

● 診断 ●

自己免疫性肝炎(AIH)の診断は、困難をきわめることが多くまたone pointのみでは確定診断に至らず、経過を追うことによって

表1. 自己免疫性肝炎診断基準⁵⁾

| | |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 概念 | 女性に好発し，早期に肝硬変への進展傾向を示す慢性活動性肝炎であり，その病因としては自己免疫性機序が関与し，ウイルス，アルコール，薬物などは除外される．コルチコステロイドが著効を奏する． |
| I. 主要所見 | <ol style="list-style-type: none"> 1 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ活性の上昇 2 血清γ-グロブリン値が2.5g/dl以上またはIgG値が2,500mg/dl以上 3 自己抗体の陽性：(a)または(b) <ol style="list-style-type: none"> (a) LE細胞現象陽性^{*1} (b) 抗核抗体陽性またはLE test陽性^{*2} 4 IgM anti-HAV陰性，HBs抗原陰性かつanti-HBc陰性または低力価 5 C型肝炎ウイルス関連マーカーが原則として陰性^{*3} |
| II. 副所見 | <ol style="list-style-type: none"> 1 発熱，関節痛，発疹などの全身症状を認める 2 膠原病を含む自己免疫疾患の合併^{*4} 3 検査所見：(a)または(b) <ol style="list-style-type: none"> (a) 赤沈の促進 (30mm/時以上) (b) CRP陽性 |
| III. 組織学的所見 | 著明な形質細胞浸潤と肝細胞壊死所見が目立つ活動性の慢性肝炎，肝硬変である ^{*5} |
| 診断 | <ol style="list-style-type: none"> 1 Iのすべての項目およびIIIを満足する場合を確診とする． 2 Iのすべての項目を満足する場合は自己免疫性肝炎が疑われ，Iのすべての項目を満足し，さらにIIのうち1項目を認めた場合は自己免疫性肝炎がきわめて疑わしい． |

*1 自己免疫性肝炎のうちLE細胞現象陽性の場合ルポルド肝炎と呼ぶこともある．

*2 抗核抗体陰性で肝腎マイクロソーム1抗体陽性の自己免疫性肝炎が報告されている．

*3 C型肝炎ウイルスマーカー陽性の症例も除外するものではない．

*4 SLEが疑われる場合は，IIIを満たすこと，尿タンパクが陰性であることを確認する．

*5 ときに急性肝炎の像を示す例がある．

初めて診断がつくことも多い．さらに，国際診断基準もこの10年間に2回改訂され，本邦独自のものも同様に改訂されている．診断基準に合致しない症例でも疑わしい症例は経過を観察する必要がある．

1 日本における診断基準

日本では，欧米に比べHCV感染者が多く，また疾患感受性遺伝子も異なることにより独自の基準が用いられてきた．1992年に診断

基準，1996年に診断指針が「難治性の肝炎」調査研究班より提案されており表1，2にそれを示す．

2 国際診断基準

1992年にイギリスのBrightonで会議を行い，International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) が作られた．その翌年，meeting reportとして最初の診断基準がdescriptive systemとscoring systemの形でHepatologyに

表2. 厚生省「難治性の肝疾患」調査研究班 自己免疫性肝炎分科会自己免疫性肝炎の診断指針 (1996)

| | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I 概念 | <p>中年以降の女性に好発し、慢性に経過する肝炎であり、肝細胞障害の成立に自己免疫機序が想定される*¹。診断にあたっては肝炎ウイルス*²、アルコール、薬物による肝障害、および他の自己免疫性疾患にもとづく肝障害を除外する。免疫抑制剤、特にコルチコステロイドが著効を奏する*³。</p> |
| II 主要所見 | <ol style="list-style-type: none"> 1 血中自己抗体（特に抗核抗体、抗平滑筋抗体など）が陽性。 2 血清γグロブリン値またはIgG値の上昇（2g/dl以上）。 3 持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常。 4 肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性*² 5 組織学的に肝細胞壊死所見およびpiecemeal necrosisを伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり、しばしば著明な形質細胞浸潤を認める。ときに急性肝炎像を呈する。 |
| III 診断 | <p>上記の主要所見1から4より、自己免疫性肝炎が疑われた場合、組織学的検査を行い、自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する。</p> |
| IV 治療指針 | <ol style="list-style-type: none"> 1 診断が確定した例では原則として免疫抑制療法（プレドニゾロンなど）を行う 2 プレドニゾロン初期投与量は十分量（30mg/日以上）とし、血清トランスアミナーゼ値の改善を効果の指標に漸減する。維持量は血清トランスアミナーゼ値の正常化をみて決定する。 3 C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては国際診断基準（scoring system）でのスコアが高い症例ではステロイド治療が望ましい。 国際診断基準でのスコアが低い症例ではインターフェロン治療も考慮される。 しかし、その実施にあたっては投与前のウイルス学的検索を参考に適応を決定する。 投与開始後は血中ウイルス量、肝機能を測定し、明らかな改善がみられない場合には速やかに投与を中止し免疫抑制剤の使用を考慮する。 |

*¹ 本邦ではHLA-DR4陽性症例が多い。

*² 本邦ではC型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎がある。

*³ HCV感染が明らかな症例では、インターフェロン治療が奏効する例もある。

発表された。その後、1999年に薬剤性肝障害やPBCおよびPSCといった胆道系疾患を除外するために改訂がなされJournal of Hepatologyに掲載された⁷⁾。表3に、1999年の revised scoring system for diagnosis of autoimmune hepatitisを示す。

● 治療 処置 ●

いわゆる自己免疫反応を抑えるために免疫抑制療法特に副腎皮質ステロイド（プレドニ

ゾロン）が治療の第一選択となる。この副腎皮質ステロイドは自己免疫性肝炎に対して効果を示す事が多く、ほとんどの症例において血清AST、ALTは速やかに正常化し、この治療効果によって診断が確定されることもある。一般的にはプレドニゾロンが使用される。通常30から40mg/日で開始し、血清AST、ALTの改善を確認しながらゆっくりと減量する。肝酵素が正常化しても肝組織内の炎症反応は続いており、投与は長く続けることが大

表3. 自己免疫性肝炎の国際診断基準

| 検査項目/特徴 | 点数 | 注釈 |
|-------------------------|-----------|-----|
| 性 女性 | 2 | |
| ALP : AST (またはALT) 比 | | |
| < 1.5 | 2 | *1 |
| 1.5 ~ 3.0 | 0 | |
| < 3.0 | -2 | |
| 血清グロブリンまたはIgG値の正常上限値との比 | | |
| >2.0 | +3 | |
| 1.5 ~ 2.0 | +2 | |
| 1.0 ~ 1.5 | +1 | |
| < 1.0 | 0 | |
| ANA, SMA または LKM-1 | | |
| >1 : 80 | +3 | *2 |
| 1 : 80 | +2 | |
| 1 : 40 | +1 | |
| < 1 : 40 | 0 | |
| AMA陽性 | -4 | |
| 肝炎ウイルスマーカー | | |
| 陽性 | -3 | *3 |
| 陰性 | +3 | |
| 薬剤服用歴 | | |
| あり | -4 | *4 |
| なし | +1 | |
| 平均飲酒量 | | |
| < 25g/日 | +2 | |
| >60g/日 | -2 | |
| 肝組織所見 | | |
| Interface hepatitis | +3 | |
| 著しい形質細胞優位な浸潤 | +1 | |
| 肝細胞のロゼット形成 | +1 | |
| 上記所見のすべてを欠く | -5 | |
| 胆管病変 | -3 | *5 |
| 他の病変 | -3 | *6 |
| 他の自己免疫疾患の合併 | +2 | *7 |
| 付加的検査項目 | | *8 |
| 他の自己抗体陽性 | +2 | *9 |
| HLADR3 あるいは DR4 | +1 | *10 |
| 治療に対する反応性 | | |
| 著効 | +2 | *11 |
| 再燃 | +3 | |
| 総合点数による評価 | | |
| 治療前 AIH 確診例 | >15 点 | |
| AIH 疑診例 | 10 ~ 15 点 | |
| 治療後 AIH 確診例 | >17 点 | *12 |
| AIH 疑診例 | 12 ~ 17 点 | |

- *1 ALP : AST (orALT) 比はこれらの測定値をそれぞれの正常上限値 (upper normal limits : unl) で除した値とする。
例 : (IU/l ALP ÷ unl ALP) ÷ (IU/l AST ÷ unl AST)
- *2 抗体力価はげっ歯目動物組織片や Hep-2細胞を用いた間接蛍光抗体法で測定する。小児では低力価のことが多く (特に LKM-1)、小児の低力価陽性は最低+1とする。
- *3 A型、B型およびC型肝炎ウイルス関連マーカーを測定する (例 : IgMHA抗体、HBs抗原、IgMHBc抗体、HCV抗体および HCVRNA)。これら肝炎ウイルスマーカーがいずれも陰性でも、病因にウイルス感染が疑われれば、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどの肝炎に関連したウイルスマーカーを測定する。
- *4 肝障害性が知られているものあるいは疑われる薬剤を最近服用したか、あるいは服薬歴があるかを確認する。
- *5 胆管病変とはPBCやPSCに認められる典型的な胆管病変 (すなわち、十分な生検肝組織における肉芽腫性胆管炎または、胆管減少を伴う高度な胆管周囲の線維化) および銅/銅関連蛋白の沈着を伴う門脈周囲肝実質の胆管の変化 (いわゆる細胆管炎を伴う門脈周囲の胆管増生)。
- *6 他の病因を示唆する重要な組織学的特徴およびその合併が認められる。
- *7 患者本人あるいは1親等以内での他の自己免疫疾患の合併
- *8 付加的検査項目は、他の自己抗体およびHLADR3あるいはDR4 (測定可能な場合のみ算定) の点数の加算は、血清ANA, SMA およびLKM-1が陰性の患者にのみ適応される。
- *9 他の自己抗体とは測定方法が確立され、AIHとの関連に関する成績が報告されたものである。すなわち、pANCA抗体、LC1抗体、SLA抗体、ASGPR抗体、LP抗体、スルファチド抗体などである。
- *10 HLADR3とDR4は、主に北ヨーロッパ白人種および日本人に関連する。他のHLAクラスII抗原でもその人種においてAIHとの関連を示す証拠が報告されれば1点を割り当てよ。
- *11 治療効果判定はどの時期に評価してもよく、治療効果の点数は初診時の算定に加算する。
- *12 治療効果の判定は表4 (原著論文では、Table7) に示す。

表4. 治療効果判定の定義

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>著効 次の一方あるいは両者を示すもの：臨床症状が著明に改善し、1年以内に血清AST、ALT、ビリルビン、免疫グロブリン値が完全正常化し維持療法で6カ月以上正常が持続、あるいはこの間の生検肝組織所見の炎症がごくわずかであるもの</p> <p>または、 次の一方あるいは両者を示すもの：臨床症状が著明に改善し、全ての肝機能検査が治療開始1カ月で少なくとも50%改善し、6カ月以内の漸減療法中に血清ASTあるいはALT値が正常上限値の2倍未満を持続する、あるいは1年以内の生検肝組織所見の炎症がごくわずかであるもの。</p> <p>再燃 次の一方あるいは両者を示すもの：上記で定めた著効の後、症状の再出現の有無に関係せず、血清ASTかALT値が正常上限値の2倍以上に上昇、または生検肝組織所見が活動性病変を示すもの</p> <p>または 上記で定めた著効の後、血清ASTかALT値のいずれかの上昇を伴い、免疫抑制薬の増量あるいは再投与を必要とするほど高度な自覚症状の再出現をきたしたもの。</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

切である。再燃をきたさないために、維持量は血清AST、ALTの正常化をみて決定する。あせらず、ゆっくり減量する必要がある。

しかしながら、再燃してしまった例では、プレドニゾロンの増量が必要となる。さらに重症化の危険が懸念される場合（肝酵素の急激な上昇、黄疸の出現など）は思い切って40mg以上まで増量したほうがよい。また、アザチオプリンなどを併用する事も考慮する。軽症例では、ウルソデオキシコール酸（UDCA）を最初に投与すると効果的であるとの報告もあり、UDCAの併用によりプレドニゾロンの減量が可能ともいわれているが、明確な結果はでていない。又、C型肝炎ウイルス血症を伴う自己免疫性肝炎の治療にあたっては、国際診断基準でのスコアの高い症例はプレドニゾロン治療が望ましい。そのスコアが低い症例では、インターフェロン治療を考慮する。プレドニゾロン治療例の10年生存率は60%であり、非治療例の10年生存率は25%と報告されており、両者間に有意差がある。さらに、免疫抑制療法が奏功してい

る場合には組織学的にも改善がみられるといった特徴がある。本疾患を疑った場合には積極的に治療を行っていくべきと考える。

● 予防・予後 ●

発症を予防する方法は今のところない。そのため本疾患を疑ったら自己抗体や免疫グロブリンを早めに測定し、早期診断することが重要となる。治療が奏功していても進行する症例もあり、また寛解しない患者もほとんどが肝硬変となるので、食道静脈瘤の出現にも留意する。まれではあるが肝癌の合併もある。

経過中に他の自己免疫疾患を合併する（甲状腺疾患、膠原病、PBC-AIH overlap syndromeやPSCの合併もある）こともあり、肝胆道系酵素の変動や自覚症状に十分注意する。また、プレドニゾロンが長期になることが多いため、糖尿病、胃潰瘍、骨粗鬆症、易感染症などの合併症に留意する。

II. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

原発性胆汁性肝硬変とは、肝外胆管系の閉塞を伴わず、長期にわたり黄疸が持続し、数年の経過で門脈圧亢進症状をきたす疾患である⁸⁾。女性に多く、以前は皮膚掻痒感を主訴に診断される症候性 (symptomatic) PBCが大半で、予後も非常に悪かったが、最近では無症候性 (asymptomatic) PBCも多数診断されるようになった。また、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) が著効を示すことが多く、予後が向上している。しかし肝硬変に移行し、黄疸が出現した症例では依然予後は不良なため、日本でも保険による移植が認められており、最近では移植例も増えている。

日本では、比較的まれな疾患と考えられていたが、本症に関する知識の普及とともに診断される症例数も増えている。本症の中には皮膚掻痒感や黄疸などの臨床症状を欠く例があり、これら無症候性PBCでは無症候のまま数年以上を経過することもあり、最近では、このような症例が増えている。

● 発症の概念 ●

中年の女性に好発し、AIHと同様に明らかな病因は不明であるが、自己免疫現象の関与が考えられている。抗ミトコンドリア抗体といった特異的な自己抗体があることや、組織学的にも特徴があることより診断は容易である^{9,10)}。

● 発症機序 ●

病因は不明であるが、血中に抗ミトコンドリア抗体 (anti mitochondrial antibody : AMA) が陽性であること、自己免疫疾患の

合併が多いことなどから、自己免疫現象の関与が考えられている。

● 分類 ●

PBCとは、肝外胆管系の閉塞を伴わず、長期にわたり黄疸が持続し、数年の経過で門脈圧亢進症状をきたす疾患である。臨床的には、無症候性 (a-PBC) と症候性 (s-PBC) に分けられ、s-PBCは、皮膚掻痒感を伴うs1-PBCと、病期が進んで黄疸を伴ったs2-PBCにさらに分けられる。

● 疫学 ●

男女比は圧倒的に女性に多く、80%以上が女性である。日本では、比較的まれな疾患と考えられていたが、本症に関する知識の普及と共に症例数も増えている。最近では、早期発見例が増えたため、無症候性PBCで診断される例が多くなり、その比は約2:1となっている。発症時の年齢は無症候性PBCでは50歳代にピークがあり、症候性では40歳代に発症する例が多いとされている。

● 症状 ●

従来は、初発症状として約50%の症例で黄疸に先行する皮膚掻痒感がみられ、臨床症状により診断されることが多かった。しかし、近年では、検診等で肝胆道系酵素の異常を指摘され、ウイルスマーカーが陰性であれば次に自己抗体を測定するといった順で診断がなされていくことが多いため、掻痒感を欠く症例も多い。本疾患では、高頻度に食道静脈瘤の形成がみられる。肝細胞癌を併発することは少ないとされてきたが、最近の傾向をみると、その頻度は上がってきている。

●検査●

1 生化学的検査**a.** 肝・胆道系酵素，ビリルビン値の上昇

臨床所見を欠く a-PBC では，血液学的所見から本疾患を疑わねばならない．検査所見としては，初期に血清ビリルビン値が上昇していても，血清 ALP， γ -GTP などの胆道系酵素や血清総コレステロール値の上昇がみられる．s2-PBC では，血清ビリルビンは発症時には平均約 4mg/dl 程度であるが，経過とともに増加していく．AST，ALT も高値となるが，他の慢性肝疾患に比べると低く 150～200IU/l 以下のことが多い．

b. 赤沈亢進

赤沈亢進，血清 IgM 高値もみられる．

c. 自己抗体

特異的な所見として，血中抗ミトコンドリア抗体が陽性となることであり，陽性頻度は 90% 位でその力価も高いことが多いとされている．さらに，最近では抗ミトコンドリア抗体は M1 から M9 まで分けられ，M2 抗体が本疾患に特異性が高く，このうちの一つのコンポーネントである抗 PDH 抗体が一般的には測定可能である．

2 腹腔鏡所見

肝表面所見ではなだらかな起伏性変化があり，症候性 PBC においては，赤色パッチが特徴的である．

3 病理組織学的所見

特徴的なのは，中等大の小葉間胆管，隔壁胆管にみられる炎症性の破壊像である．その周囲には小円形細胞，形質細胞の集簇性浸潤がみられ，いわゆる慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic nonsuppurative destructive cholangitis：CNSDC）の像を呈する．病変の進行とともに線維増殖を伴い，次第に小葉間胆管は消失し，肝硬変へと移行する．しかしながら，CNSDC は診断的価値の高い病変であるが，本症の全例にみられるものではないので，注意が必要である．

●診断●

本症は抗ミトコンドリア抗体といった特異的な自己抗体があることや，組織学的にも特徴があることより診断は容易である．厚生省の難治性の肝炎調査研究班による診断基準を表 5 に示す．黄疸は出現すると，消褪することなく漸増していく．肝は中等度に腫大し，しばしば脾腫も認める．病状が進行すると，腹水，浮腫，食道静脈瘤など，門脈圧亢進の症状をみるようになる．なお本症と鑑別すべき疾患としては，慢性薬剤性肝内胆汁うっ滞があげられる．例えば，クロルプロマジン，サルファ剤などによって長期間遷延する黄疸がみられるが，これらでは AMA は陰性である．合併症としては，黄色腫のほかに脂肪便，骨病変がある．骨病変は胆汁酸の分泌障害に伴うビタミン D，Ca の吸収障害によると考えられ，骨粗鬆症をきたすので注意が必要である．

表5. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 診断基準¹⁵⁾

| | |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 概念 | 中年以後の女性に好発し、皮膚掻痒感で初発することが多い。黄疸は出現後消退することなく漸増することが多く、門脈圧亢進症状が高頻度に出現する。なお、皮膚掻痒感、黄疸など肝障害に基づく自覚症状を欠く場合があり、無症候性 (asymptomatic) PBCと呼び、無症候性のまま数年以上経過する場合がある。 |
| 1. 検査所見 | 黄疸の有無にかかわらず、血沈の促進、血清中の胆道系酵素 (ALP など)、総コレステロール、IgMの上昇を認める。抗糸粒体抗体 (AMA) または抗pyruvatedehydrogenase (PDH) 抗体が高頻度に陽性で、高力価を示す。 |
| 2. 組織学的所見 | 肝組織像では中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronicnonsuppurativedestructivecholangitis : CNSDC) あるいは胆管消失を認める。連続切片による検索で診断率は向上する。 |
| 3. 合併症 | 高脂血症が持続する場合に皮膚黄色腫を伴う。シェーグレン症候群・慢性関節リウマチ・慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患を合併することがある。 |
| 4. 鑑別 | 慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞・肝内型原発性硬化性胆管炎・成人性肝内胆管減少症など。 |
| 診断 | つぎのいずれか1つに該当するものをPBCと診断する。 1) 組織学的にCNSDCを認め、検査所見がPBCとして矛盾しないもの。AMAまたは抗PDH抗体が陰性例もまれに存在する。 2) AMAまたはPDH抗体が陽性で、組織学的にはCNSDCの所見を認めないが、PBCに矛盾しない (compatible) 組織像を示すもの。 3) 組織学的検索の機会はないが、AMAまたはPDH抗体が陽性で、しかも臨床像および経過からPBCと考えられるもの。 |

● 治療 ●

1 ウルソデオキシコール酸 (UDCA)

第一選択薬である。1987年 Pouponらによる報告以来、本疾患に対する有効性、安全性共に認められており、容量設定試験の結果600mg/日で投与されている。UDCAは、コレステロール胆石溶解剤として用いられてきたが、古くから漢方では“熊胆：くまのいとして知られており、胆石症や慢性肝臓病の治療に使用されてきた。胆汁酸の一種で、胆汁を

流れやすくし肝臓の細胞を保護する働きがあり、現在重症の黄疸の方を除いたほとんどの患者さんに使われている。副作用も下痢以外ほとんど認められず、長期にわたって飲むことが可能である。諸外国における長期投与効果も認められており、肝移植への移行率を低下させることができるとされている。肝生検により、診断が確定した場合には肝機能の改善を目指して本剤の投与を開始する。

2 コルヒチン

もともと痛風の発作時に使用されてきた

が、肝臓の炎症や線維化を抑えるためにPBCでも使われることがある。生存期間や肝機能検査の改善を認めるとの報告もあるが、組織学的改善はないとの報告がほとんどである。最近では、UDCAだけで反応の悪い場合に併用薬として効果があるといわれている。

③ 皮膚掻痒症に対する薬剤

皮膚掻痒症に対して以下の薬剤が使用される。

a. 抗ヒスタミン剤

痒みが軽い場合、初回の投与にあたっては、一般によく使われる抗ヒスタミン剤の飲み薬や塗り薬が有効であることが多い。

b. コレステラミン

停滞している胆汁の成分を吸着する働きがあり、痒みに効果があるが、UDCAの吸収を阻害するため、両薬剤の服用時間をあけることが必要である。また、脂溶性ビタミン(A・D・E・K)やカルシウムの吸収を阻害するため、ときどきこれらの注射による補給が必要となる。

PBCが進行して肝硬変に至った場合は、他の肝硬変と同様の治療を行う。また食道や胃に静脈瘤ができ、出血の危険性が高いと判断される場合、予防的に内視鏡や血管造影を使った治療が行われている。さらに進行して肝不全状態に陥り高度の黄疸が持続する場合、血漿交換やビリルビン吸着療法も行われることがある。内科的治療を行ってもなおその効果がみられない場合、肝移植を検討する¹¹⁾。無症候性の症例の10年生存率は約

70%であり、黄疸例(s2-PBC)のそれは約10%であり、両者間には明らかな有意差がみられ、後者では移植の適応時期を判断することが大切である。また、本疾患では高頻度に骨粗鬆症をきたし、これに対しても、ビタミンD3活性型製剤、など種々の投薬が行われる。



UDCAが著効を示すことが多く、最近では予後が向上している^{12, 13)}。本症の予後は、最近では比較的早期に診断される例がふえてきたことで随分向上したが、黄疸を有する例(s2-PBC)は、予後不良であるので、本症の予後を推定する上で、黄疸の有無は重要といえる。PBCの死因の大部分は肝不全、あるいは消化管出血であり、上部消化管内視鏡検査等を行うことが必要である。なお少数ではあるが消化管出血を初発症状とする症例もある。日本でも、保険による移植が認められており最近では移植例も増えている。

Ⅲ. 原発性硬化性胆管炎 (PSC)

日本では、他の自己免疫性肝疾患に比べても頻度の低いまれな疾患である。しばしば、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患を合併することが知られており、自己免疫性疾患と考えられているが、その病因は不明である。肝移植を含めた外科的治療も最近では広く行われるようになった。我が国での長期予後に関してはまだ明らかではない。

他の自己免疫性肝疾患に比し、非常に症例数は少ない。炎症性腸疾患(特に潰瘍性大腸炎)との合併症例も多い。

● 病名の概念 ●

肝内外胆管の炎症性線維化による多発性の狭窄や閉塞を特徴とする原因不明の疾患であり、進行性の慢性胆汁うっ滞により肝硬変まで至る病気である。遺伝的背景が重要な要素を占めるとされているが、後天的には門脈を介する細菌感染やサイトカインによるものが考えられている。組織学的には、肝内、肝外の胆管に慢性炎症や線維化がおり病期の進行とともに閉塞に陥る¹⁴⁾。

● 疫学 ●

男性にやや多く、20歳代と50～60歳代の発生頻度が高い。約2割の症例で潰瘍性大腸炎を合併する。

● 症状 ●

進行例では、全身倦怠感、易疲労感、皮膚掻痒感、黄疸を認めるが、本疾患に特徴的な自覚症状はない。

● 検査 ●

1 血液学的検査

血清ALP、LAP、 γ -GTPの高値が特徴であり、特にALPの高値は必発である。

胆汁うっ滞の進展と共に、血清胆汁酸値の上昇を伴う。

2 画像診断

ERCPやPTCで特徴的な胆道画像を示す。肝内胆管のびまん性狭窄や、狭窄と拡張の混在 (beaded appearance) を認めることである。また、肝外胆管においても不整狭窄を認め、その程度により病型が分類されている。

● 診断 ●

炎症性腸疾患患者において、胆道系優位の肝機能異常がある場合には本疾患を念頭におくべきである。胆管癌、PBCとの鑑別が重要となる。

● 治療 処置 ●

根本的治療は確立されていない。内科的治療としては、胆汁うっ滞の改善を目的としたUDCAによる治療が第一選択となっている。自己免疫疾患との考えから、サイクロスポリン、ステロイド、メソトレキサートなども用いられるが確立されたものではない。胆管の閉塞を改善するために、機械的拡張による病態改善を目的として内視鏡的または、経皮経肝的胆管拡張術を行う方法もある。

● 予後 予言 ●

日本での長期予後に関してはまだ明らかではない。

以上自己免疫性肝疾患の代表的な3疾患について個別に述べたが、それぞれの特徴をまとめとして表6に示す。

文 献

- 1) Mackay IR et al: Lupoid hepatitis. Lancet II : 1323-1326, 1956
- 2) Mackay IR et al: Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. Lancet I : 65-69, 1959
- 3) Honberg J-C et al: Chronic active hepatitis associated with antiliver/kidney microsome antibody type 1; A second type of autoimmune hepatitis. Hepatol-

表6. 自己免疫性肝疾患の比較

| | 50代前半 | 50代 | 50~60代 |
|-----------|--------------------------|------------------------------|-----------------------|
| 特徴的臨床化学検査 | 高γグロブリン血症 AST, ALTの上昇 | ALP, γ-GPTの上昇 | ALP, LAP, γ-GPTの上昇 |
| 抗体 | 抗核抗体 抗平滑筋抗体 | 抗ミトコンドリア抗体 抗M2抗体 | P-ANCA |
| 病態 | 小葉内の広範な壊死 | 門脈域内の胆管の破壊像 | 肝内・肝外の胆管に慢性炎症や線維化が不均一 |
| 治療 | ステロイド | ウルソデオキシコール酸 | ウルソデオキシコール酸 |
| 合併症 | 他の自己免疫疾患 | 骨粗しょう症 食道静脈瘤 シェーグレン症候群 | 炎症性腸疾患 |

- ogy 7: 1333-1339, 1987
- 4) Manns MP, Kruger M: Immunogenetics of chronic liver diseases. Gastroenterology 106: 1676-1697, 1994
 - 5) Seki T et al: Association of autoimmune hepatitis with HLA Bw54 and DR4 in Japanese patients. Hepatology 12: 1300-1304, 1990
 - 6) Czaja AJ et al: Significance of HLA DR4 in type 1 autoimmune hepatitis. Gastroenterology 105: 1502-1507, 1993
 - 7) Alvarez F et al: International autoimmune hepatitis group report; review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 31: 929-938, 1999
 - 8) Ahrens EH Jr et al: Primary biliary cirrhosis. Medicine 29: 299-364, 1950
 - 9) Berg PA et al: Antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2: 123-131, 1986
 - 10) Mackay IR: Primary biliary cirrhosis showing a high titer of autoantibody. New Engl J Med 258: 185-188, 1958
 - 11) Markus BH et al: Efficacy of liver transplantation in patients with primary biliary cirrhosis. New Engl J Med 320: 1709-1713, 1989
 - 12) Mithison HC et al: A pilot double-blind, controlled one year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis; Hepatic improvement but greater bone loss. Hepatology 10: 420-429, 1989
 - 13) Poupon RE et al: A multicentre, controlled trial of UDCA for the treatment of PBC. New Engl J Med 34: 1548-1554, 1991
 - 14) LaRusso NF: Current concepts; Primary sclerosing cholangitis. New Engl J Med 310: 899-903, 1984

Clinical and Virological Features of Non-Breakthrough and Severe Exacerbation Due to Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus Mutants

Fumitaka Suzuki,^{1,2*} Norio Akuta,¹ Yoshiyuki Suzuki,¹ Hitomi Sezaki,¹ Yasuji Arase,¹ Tetsuya Hosaka,¹ Takashi Someya,¹ Masahiro Kobayashi,¹ Satoshi Saitoh,¹ Kenji Ikeda,¹ Mariko Kobayashi,³ Marie Matsuda,³ Junko Satoh,³ Sachiyo Watahiki,³ and Hiromitsu Kumada¹

¹Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan

²Okinaka, Memorial Institute for Medical Research, Tokyo, Japan

³Research Institute for Hepatology, Toranomon Branch Hospital, Kawasaki, Japan

Patients who develop YMDD mutant during lamivudine therapy for hepatitis B virus (HBV) infection exhibit various clinical courses. Some patients show normal ALT levels, whereas others develop severe hepatitis exacerbations (SHEs) due to YMDD mutants. We studied 136 patients with YMDD mutant among 362 Japanese adult patients on lamivudine therapy. Clinical and virological features of patients without elevated HBV DNA after emergence of YMDD mutant (non-elevated group) were investigated. Moreover, virological analysis was also performed in patients with SHE due to YMDD mutants. Patients in the non-elevated group were characterized by HBeAg-negative pretreatment, HBeAg loss during therapy, a longer duration from commencement of therapy until emergence of YMDD mutant, and no mixed-type YMDD mutants. Patients with SHE had more substitutions in the reverse transcriptase (rt) region within the polymerase gene at the time of exacerbation than those without SHE, although no specific substitutions were noted. Sequence analysis of full-length HBV genome showed more substitutions in X, rt, and surface proteins in patients with SHE than in those without elevated HBV DNA level. In conclusion, negativity for HBeAg at commencement of therapy or before emergence of YMDD mutant was an important factor among non-elevated group. More substitutions in the rt region and the other proteins may be related to the emergence of severe hepatitis caused by lamivudine-resistant virus. *J. Med. Virol.* 78:341–352, 2006. © 2006 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: HBV; breakthrough hepatitis; YMDD mutant; reverse transcriptase

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a common disease that can lead to a chronic carrier state, and is associated with the risk of development of progressive disease and hepatocellular carcinoma [Beasley et al., 1981]. Several studies have reported the effectiveness of a number of nucleoside analogs, such as lamivudine in the suppression of HBV replication, improvement of transaminase levels and liver histology, and enhancement of the rate of loss of hepatitis B e antigen (HBeAg) [Dienstag et al., 1995, 1999; Lai et al., 1998; Suzuki et al., 1999]. A major problem with the long-term use of lamivudine, however, is the potential development of viral resistance, associated with increases in HBV DNA and serum transaminases. Long-term lamivudine therapy may therefore increase the likelihood of the development of resistance [Nafa et al., 2000; Suzuki et al., 2003].

HBV polymerase can be divided into several functional domains, which have been designated the 'fingers,' 'palm,' and 'thumb' sub-domains by comparison with the reverse transcriptase (rt) of human immunodeficiency virus [Das et al., 2001]. The YMDD motif is located in the palm sub-domain, which is thought to contain the major catalytic nucleus of the polymerase, while the fingers sub-domain contains the region that overlaps the 'a-determinant' of hepatitis surface antigen (HBsAg) [Torres et al., 2002a]. The polymerase gene completely overlaps the surface gene, resulting in the potential to significantly alter the activity of the

Grant sponsor: Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

*Correspondence to: Fumitaka Suzuki, MD, Toranomon Hospital, Department of Gastroenterology, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan. E-mail: fumitakas@toranomon.gr.jp

Accepted 7 November 2005

DOI 10.1002/jmv.20546

Published online in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com)