

3200 nucleotides.^{2–5} They have distinct geographical distributions and are associated with the severity of liver disease.^{6,7} Furthermore, subgenotypes have been reported for HBV/A, B and C, and they are named A1/Aa (Asian/African type) and A2/Ae (European type),⁸ B1/Bj (Japanese type) and B2/Ba (Asian type),⁹ and C1/Cs (Southeast Asian type) and C2/Ce (East Asian type).^{10,11} HBV genotypes/subgenotypes and mutations in the pre-core region and the core promoter can influence the viral replication and expression of hepatitis B e-antigen (HBeAg).^{6,12}

Acute HBV infection in adulthood resolves in the most cases by far, but can induce FH or go on to become chronic in some. It has been reported that host and viral factors may influence the development of fulminant hepatitis B (FHB), but the pathogenesis of FHB remains unclear. As for virological factors associated with FHB, mutations in the core promoter (A1762T/G1764A)¹³ and the pre-core region (G1896A)^{14–16} have been reported in association with the development of FHB in Asia and the Middle East. Additional mutations, including T1753V, T1754V and A2339G in the core gene are implicated, also.^{17,18} In regard of HBV genotypes, subgenotype B1/Bj is highly associated with the development of FHB in Japan.¹⁵ In contrast, an association of HBV genotypes with the fulminant outcome has not been reproduced in patients from the USA and Europe.^{19–22} Such a discrepancy would be attributed, at least in part, to distinct geographical distributions of HBV genotypes/subgenotypes over the world.

The original definition by Trey *et al.*²³ about fulminant hepatic failure is widely used all over the world. On the other hand, in Japan, the diagnosis of FH was contingent on a slight modification of Trey's original definition by the Inuyama Symposium (Aichi, Japan in 1981). Furthermore, the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan modified the criteria for the etiology of FH and late-onset hepatic failure in 2002. According to the criteria of the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan, there are two clinical entities of FHB that are induced, respectively, by transient HBV infection and acute exacerbation (AE) of an asymptomatic HBV carrier (ASC).¹

Recently, FH developing in ASC who undergo AE is increasing in Japan.¹ In patients with hematological malignancy, in particular, rituximab and/or glucocorticoid, can reactivate HBV for the development of FHB.²⁴ The outcome is poor for FHB precipitating in ASC who undergo acute exacerbation,¹ but it has been difficult to identify it by clinical examinations.

As there have been no case-control studies for figuring out virological parameters that can distinguish FHB,

a case-control study was conducted on the patients with FH by transient HBV infection and acute self-limited hepatitis B (AHB) in this study, for the identification of virological factors that influence a fulminant outcome. In addition, the patients with FH by AE of ASC, which is assumed as a different clinical condition from transient HBV infection, were also compared with the patients without FH by AE of chronic hepatitis B (CHB) in a case-control study.

METHODS

Patients

DURING 9 YEARS from 1998 to 2006, in twenty-six hospitals all over Japan, sera were obtained from the 50 FH patients by transient HBV infection (the FH-T group) and the 50 patients with AHB (the AHB group) who were controlled for age and sex. As the elder patients with FHB were enrolled in this study (mean age, 42.8 years), the mean age of AHB patients became relatively high (42.9 years, Table 1). Furthermore, the 12 FH patients developed by AE of ASC (the FH-C group) were also compared with the 12 patients without FH by AE of CHB who were matched by age and sex (the AE-C group).

All the serum samples tested for this study were collected at hospitalization. All 124 patients had hepatitis B surface antigen (HBsAg) in serum. Infection with hepatitis A virus and hepatitis C virus, as well as alcoholic hepatitis, were excluded in them.

The diagnosis of acute hepatitis B was based on sudden manifestation of clinical symptoms of hepatitis and detection of high-titered immunoglobulin (Ig)M anti-hepatitis B core (HBC). Patients with initial high-titered anti-HBC (>90% inhibition by a 1:200 diluted serum) were excluded. The diagnosis of FH was contingent on a slight modification by Inuyama Symposium (Aichi, Japan in 1981) of the original definition by Trey *et al.*:²³ (i) coma of grade II or higher; and (ii) a prothrombin time less than 40% developing within 8 weeks after the onset of hepatitis. To exclude AE of ASC in FH-T and AHB groups, we confirmed the negativity of HBsAg before onset of FHB or AHB and no family histories of hepatitis were found among all the patients. Furthermore, serum HBsAg in all patients with FH-T or AHB became naturally seronegative within 24 weeks. AE of ASC or CHB was defined as the elevation of alanine aminotransferase (ALT >300 IU/L) or total bilirubin (T.bil >3.0 mg/dL).²⁵ All 24 patients with AE of ASC or CHB could be confirmed positive for serum HBsAg before the onset of acute liver injury.

Table 1 Baseline characteristics between fulminant hepatitis B patients by transient infection (FH-T) and acute self-limited hepatitis B (AHB) patients

Features	FH-T (n = 50)	AHB (n = 50)	Differences P-value
Age (years)	42.8 ± 16.1	42.9 ± 14.6	Matched
Men	25 (50%)	25 (50%)	Matched
ALT (IU/L)	3788 ± 2856	2170 ± 1350	<0.001
AST (IU/L)	3131 ± 3673	1676 ± 1851	<0.05
Total bilirubin (mg/dL)	14.8 ± 8.6	9.5 ± 9.8	<0.01
Prothrombin time (%)	16.9 ± 11.2	72.8 ± 26.0	<0.001
HBeAg positive	15 (30%)	28 (56%)	<0.01
Core protein (log U/mL)	3.21 ± 1.28	3.01 ± 1.00	NS
HBcrAg (log U/mL)	5.30 ± 1.32	5.95 ± 1.13	<0.01
HBV DNA (log copies/mL)	5.97 ± 1.87	4.98 ± 1.17	<0.005
Deceased	19 (38%)	0 (0%)	<0.001

AHB, acute self-limited hepatitis B; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; FH-T, fulminant hepatitis B by transient HBV infection; HBcrAg, hepatitis B core related antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; NS, not significant.

Serological markers of HBV infection

Hepatitis B surface antigen, HBeAg and the corresponding antibody (anti-HBe) were determined by enzyme immunoassay (EIA) (AxSYM; Abbott Japan, Tokyo, Japan) or chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) (Fujirebio, Tokyo, Japan). Anti-HBc of IgM and IgG classes were determined by radioimmunoassay (Abbott Japan). Core protein constituting the viral nucleocapsid and HBV core-related antigen (HBcrAg), both of which correlate with HBV DNA in serum, were measured by CLEIA as described elsewhere.^{26,27}

Quantification of serum HBV DNA

Hepatitis B virus DNA sequences spanning the S gene were amplified by real-time detection polymerase chain reaction (RTD-PCR) in accordance with the previously described protocol²⁸ with a slight modification;⁸ it has a detection limit of 100 copies/mL.

Sequencing and molecular evolutionary analysis of HBV

Nucleic acids were extracted from serum samples (100 µL) using the QIAamp DNA extraction kit (Qiagen, Hilden, Germany) and subjected to PCR for amplifying genomic areas bearing enhancer II/core promoter/pre-core/core regions [nt 1628–2364], as described previously.²⁹ The target of PCR covered several mutations which were associated with FHB. Amplicons were sequenced directly with use of the ABI Prism Big Dye ver. 3.0 kit in the ABI 3100 DNA automated

sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). All sequences were analyzed in both forward and backward directions.

Hepatitis B virus genotypes were determined by molecular evolutionary analysis. Reference HBV sequences were retrieved from the DDBJ/EMBL/GenBank database and aligned by CLUSTAL X, then genetic distances were estimated with the 6-parameter method in the Hepatitis Virus Database (<http://s2as02.genres.nig.ac.jp/>).³⁰ Based on obtained distances, phylogenetic trees were constructed by the neighbor-joining (NJ) method with the mid-point rooting option. To confirm the reliability of the phylogenetic trees, bootstrap resampling tests were performed 1000 times.

Statistical analysis

Statistical differences were evaluated by the Mann-Whitney *U*-test, Fisher's exact probability test and χ^2 -test, where appropriate. Differences were considered to be statistically significant at $P < 0.05$. Multivariate analyses with logistic regression were utilized to sort out independent risk factors for FHB. STATA Software ver. 8.0 was employed for all analyses.

RESULTS

Baseline characteristics of the patients with FHB by transient HBV infection and AHB

TABLE 1 COMPARES baseline clinical characteristics of the 50 FH-T patients and the 50 AHB who

were matched for age and sex. The peak ALT, AST and T.bil levels were significantly higher (3788 ± 2856 vs 2170 ± 1350 IU/L, $P < 0.001$; 3131 ± 3673 vs 1676 ± 1851 IU/L, $P < 0.05$; and 14.8 ± 8.6 vs 9.5 ± 9.8 mg/dL, $P < 0.01$, respectively), while HBeAg was less frequent (30% vs 56%, $P < 0.01$) in the FH-T patients than AHB. The level of HBcrAg was significantly lower (5.30 ± 1.32 vs 5.95 ± 1.13 log U/mL, $P < 0.01$), while HBV DNA loads were higher (5.97 ± 1.87 vs 4.98 ± 1.17 log copies/mL, $P < 0.005$), in the FH-T patients than AHB. The level of core protein in sera tended to be higher in the FH-T patients than AHB (3.21 ± 1.28 vs 3.01 ± 1.00 log U/mL). Death occurred more often in the FH-T patients than AHB (38% vs 0%, $P < 0.001$).

HBV Genotypes and enhancer II/core promoter/pre-core/core Mutations in Patients with FHB by transient HBV infection and AHB

Figure 1(a) compares the distribution of HBV genotypes/subgenotypes between the FH-T and the AHB patients. The subgenotype C2/Ce was most prevalent in both patients with FH-T and AHB (66% and 62%, respectively), whereas B1/Bj was more frequent in the FH-T patients than AHB (22% vs 6%, $P < 0.05$). Likewise, mutations in enhancer II/core promoter/pre-core/core regions are compared between the FH-T and AHB patients in Figure 1(b). A1762T/G1764A, G1896A, G1899A and A2339G mutation were more frequent in the FH-T patients than AHB (48% vs 16%, $P < 0.001$; 62% vs 6%, $P < 0.001$; 24% vs 4%, $P < 0.001$; and 8% vs 0%, $P < 0.05$, respectively).

Figure 2(a) compares various mutations between the 11 FH-T patients and the three AHB patients who were infected with B1/Bj. Only G1896A was significantly more frequent (73% vs 0%, $P < 0.05$), while the lack of any mutations was less common (0% vs 33%, $P < 0.05$) in the FH-T patients than AHB. In comparison with the 33 FH-T patients and the 31 AHB patients who were infected with C2/Ce (Fig. 2b), A1762T/G1764A (70% vs 19%, $P < 0.001$), G1896A (61% vs 6%, $P < 0.001$) and the combination of all three mutations (A1762T/G1764A and G1896A) (45% vs 6%, $P < 0.001$) were significantly more frequent, while the lack of any mutations was less common (9% vs 70%, $P < 0.001$) in the FH-T patients than AHB. Interestingly, all the AHB patients with both G1896A and A1762T/G1764A mutations suffered acute severe hepatitis B that was defined by prothrombin time less than 40% but without coma of grade II or higher.

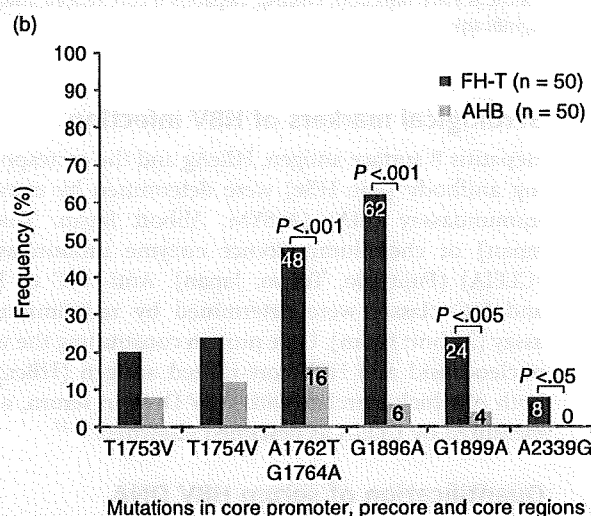
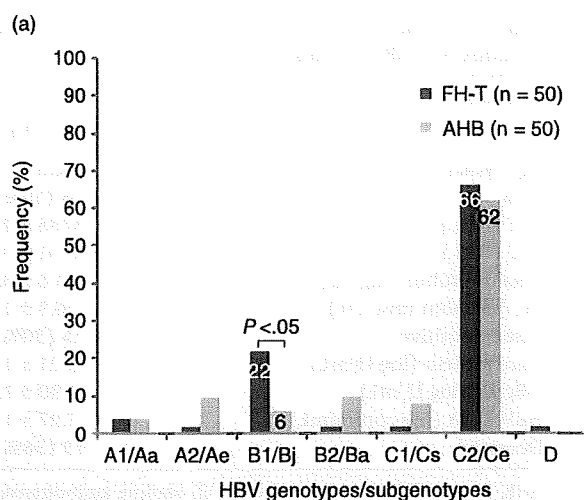


Figure 1 Genotypes/subgenotypes (a) and mutations in core promoter, pre-core and core regions (b) between the 50 transient hepatitis B virus infection (FH-T) and the 50 acute self-limited hepatitis B (AHB) patients.

Factors independently associated with the development of FHB by transient HBV infection

The following independent factors, promoting the development of FHB, were evaluated by multivariate analysis: ALT, AST, T.bil, HBeAg, HBV DNA, core protein, HBcrAg, genotypes/subgenotypes (B1/Bj or not) and mutations (T1753V, T1754V, A1762T/G1764A, G1896A, G1899A and A2339G). T.bil more than 10.35 mg/dL (OR, 7.81 [95% CI, 1.77–34.51], $P = 0.0067$), G1896A mutation (OR, 13.53 [95% CI,

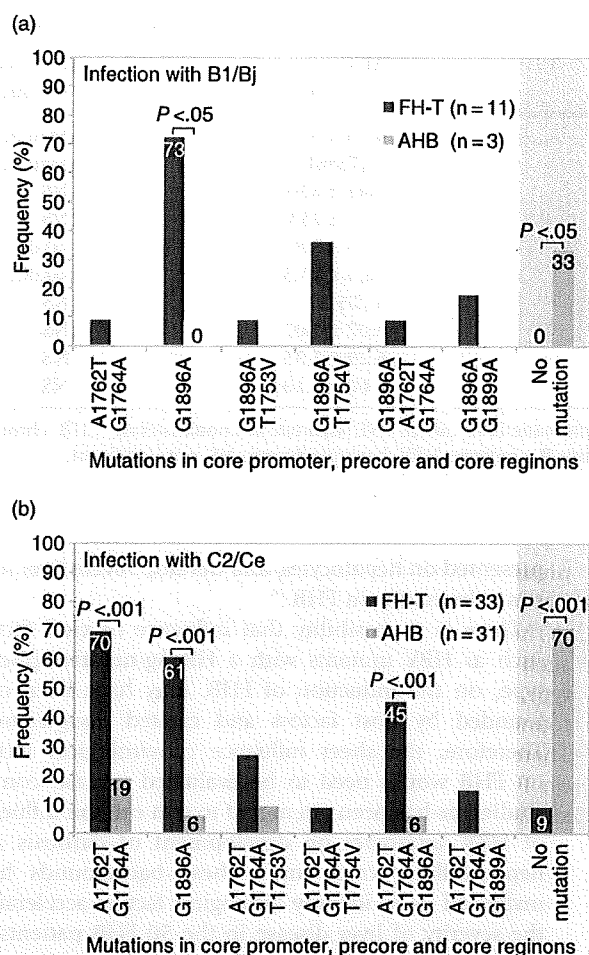


Figure 2 Frequencies of core promoter, pre-core and core mutations compared between the transient hepatitis B virus infection (FH-T) and the acute self-limited hepatitis B (AHB) patients who were infected with HBV of subgenotype B1/Bj (a) or C2/Ce (b).

2.75–66.64], $P = 0.0014$) and serum HBV DNA more than 5.23 log copies/mL (OR, 5.14 [95% CI, 1.10–24.15], $P = 0.0379$) were independent risk factors for the development of FHB by transient HBV infection (Table 2). Other mutations (T1753V, T1754V, A1762T/G1764A, G1899A and A2339G) were not significantly associated with the development of FHB by transient HBV infection, however.

Baseline clinical characteristics for distinguishing between the patients with FHB by AE of ASC (FH-C) and those without FHB by AE of CHB (AE-C)

Table 3 compares baseline clinical characteristics between the 12 FH-C patients and the 12 AE-C patients who were matched for age and sex. The levels of T.bil were significantly higher in the FH-C patients (15.0 ± 7.3 vs 7.3 ± 8.8 mg/dL, $P < 0.05$), but the peak ALT and AST levels tended to be slightly higher in the FH-C patients than AE-C (887 ± 681 vs 641 ± 620 IU/L and 701 ± 451 vs 601 ± 753 IU/L, respectively). There were also no significant differences in levels of sera HBV DNA, core protein and HBcrAg between these two groups (7.44 ± 1.51 vs 6.60 ± 1.10 log copies/mL, 5.04 ± 1.45 vs 5.07 ± 1.07 log U/mL, and 6.35 ± 1.70 vs 6.29 ± 1.95 log U/mL, respectively).

HBV genotypes and enhancer II/core promoter/pre-core/core mutations between the patients with FH-C and those with AE-C

There were no significant differences in the frequencies of any HBV genotypes between the 12 FH-C patients and the 12 AE-C patients (Fig. 3a). In addition, there were also no significant differences in the frequencies

Table 2 Multivariate analysis for factors independently associated with fulminant hepatitis by transient HBV infection

Factors	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Total bilirubin (mg/dL)†			
<10.35	1		
≥10.35	7.81	1.77–34.51	0.0067
G1896A mutation			
Absent	1		
Present	13.53	2.75–66.64	0.0014
HBV DNA (log copies/mL)†			
<5.23	1		
≥5.23	5.14	1.10–24.15	0.0379

†Median values. HBV, hepatitis B virus.

Table 3 Baseline characteristics between patients with FH by AE of ASC (FH-C) and those without FH by AE of CHB (AE-C)

Features	FH-C (n = 12)	AE-C (n = 12)	Differences P-value
Age (years)	51.7 ± 14.7	49.9 ± 5.6	Matched
Male	10 (83%)	9 (75%)	Matched
ALT (IU/L)	887 ± 681	641 ± 620	NS
AST (IU/L)	701 ± 451	601 ± 753	NS
Total bilirubin (mg/dL)	15.0 ± 7.3	7.3 ± 8.8	<0.05
Prothrombin time (%)	25.8 ± 6.6	48.4 ± 21.5	<0.005
HBeAg positive	4 (33%)	3 (25%)	NS
Core protein (log U/mL)	5.04 ± 1.45	5.07 ± 1.07	NS
HBcrAg (log U/mL)	6.35 ± 1.70	6.29 ± 1.95	NS
HBV DNA (log copies/mL)	7.44 ± 1.51	6.60 ± 1.10	NS

AE, acute exacerbation; ALT, alanine aminotransferase; ASC, asymptomatic HBV carrier; AST, aspartate aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; HBcrAg, hepatitis B core related antigen; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; NS, not significant.

of any specific mutations between these two groups (Fig. 3b).

DISCUSSION

THE MAGNITUDE OF liver injuries depends on the replication level of HBV and cytotoxic immune responses of the host raised against viral epitopes in general.³¹ Various viral factors have been proposed that promote the development of FHB, represented by pre-core (G1896A) and core promoter (A1762T/G1764A) mutations.^{13–16} Impact of virological factors on the development of FHB has remained controversial, however, especially because these mutations are rarely detected in the patients from the USA and France.^{19–21} It has been argued that the development of FHB is not promoted by these mutations and is dependent on host factors including the human leukocyte antigen (HLA) environment.²²

The expression of HBeAg is terminated by G1896A mutation in the pre-core region at the translation level,³² and downregulated by the A1762T/G1764A double mutation at the transcription level.^{33,34} Lamberts *et al.* are the first to implicate a negative influence of HBeAg on the replication of HBV.³⁵ Should HBeAg suppress the replication of HBV, presumably by inhibiting the encapsidation of pre-genome,³⁵ the lack or decrease of HBeAg would enhance the reproduction of HBV. Furthermore, HBeAg acts as a tolerogen to T cells recognizing epitopes on core protein, thereby, obviating immune injury of hepatocytes.^{36,37} In the absence or decrease of HBeAg, therefore, hosts would mount vigorous cytotoxic T-cell responses to core epitopes excessively

presented on hepatocytes, and develop severe liver injuries culminating in FHB.³⁸

There is a possibility that influence of viral factors such as HBV mutants with a HBeAg-negative phenotype, on the induction of FHB, may have been confounded by host factors and created disagreement. Therefore, the sheer influence of virological factors on FHB would need to be evaluated in case-control studies, as has been attempted to sort out the influence of HBV genotypes on development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.⁸ These backgrounds have instigated us to identify virological factors accelerating the severity of liver disease in the 50 FHB patients by transient HBV infection and the 50 AHB patients who were of the same ethnicity and matched for age as well as sex.

In this case controlled study, A1762T/G1764A, G1896A, G1899A and A2339G mutation were significantly more frequent in the patients with FH-T than AHB, providing further corroboration of previous studies;^{13–16} these mutations could enhance viral replication. Interestingly, our recent study using an *in vitro* replication model, showed that A2339G mutation in the core region enhanced viral replication and the effect of A2339G mutation may be associated with inhibition of the cleavage of the core protein by a furin-like protease, resulting in the high expression of the complete core protein.¹⁸ Such enhanced HBV would induce significant immune response, resulting in development of FHB.

In multivariate analysis, higher levels of serum HBV DNA and G1896A mutation were independent virological risk factors for the development of FHB by transient

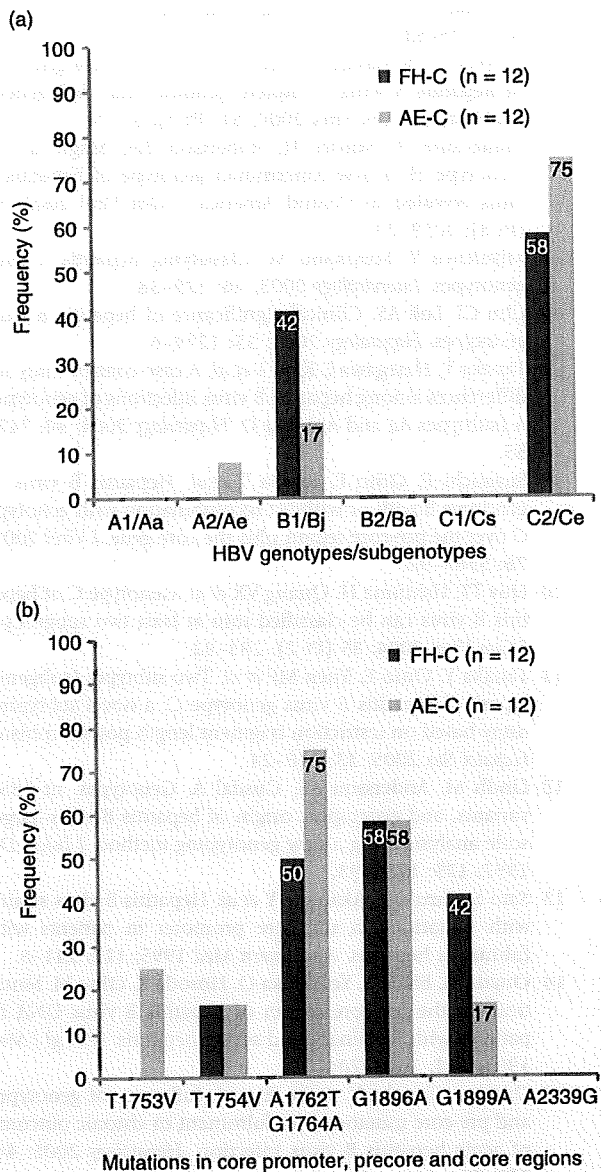


Figure 3 Genotypes/subgenotypes (a) and mutations in core promoter, pre-core and core regions (b) between the 12 transient hepatitis B virus infection (FH-T) and the 12 acute self-limited hepatitis B (AHB) patients.

HBV infection (Table 2). In particular, G1896A mutation was the most important factor associated with the development of FHB. Host responses, represented by T.bil, contributed to the development of FHB as well.

As for HBV genotypes, B1/Bj alone was significantly more frequent in the FH-T patients in univariate analy-

sis. In the patients infected with B1/Bj, G1896A was more frequent in those with FH-T than AHB. In *in vitro* replication analysis, Ozasa *et al.*¹⁵ observed extremely high expressions of intra- and extracellular HBV DNA in culture transfected with an HBV clone of B1/Bj genotype having the G1896A mutation; a high replication would be induced by this pre-core mutation for the induction of FHB. Our clinical results stand in support of this *in vitro* analysis. Taken altogether, chances for developing severe acute or FH would be high in the patients with acute hepatitis who are infected with HBV/B1 having the pre-core mutation. By contrast, in patients infected with C2/Ce, G1896A or A1762T/G1764A, or both was much more frequent in the FH-T patients than AHB. Of note, the co-occurrence of G1896A and A1762T/G1764A mutations was invariably accompanied by either FHB or acute severe hepatitis B in this study. Hence, these pre-core and core-promoter mutations might have additive or synergetic effects for exacerbating hepatitis, when they emerge in the patients infected with C2/Ce. Such high-risk patients deserve special care and surveillance for signs and symptoms of fulminant or severe acute hepatitis B.

In the present study, serum levels of HBV DNA were significantly higher in the patients with FH-T than AHB. High serum levels of HBV DNA have been reported in patients with FHB;³⁹ they are followed by rapid decrease as the sequel of virus elimination operated by vigorous immune responses. Because of rapid and extensive elimination of HBV by the host immune system, HBV DNA in serum, in general, has decreased to low levels in patients with FHB at the presentation.⁴⁰ HBV DNA levels may be subject to the time that has elapsed from the onset of hepatitis to its measurement.³⁹ Also, serum levels of core protein (the product of the C gene) closely correlate with serum HBV DNA levels in patients with hepatitis B,²⁷ and they were compared between the FH-T patients and AHB. The core protein was determined by the newly developed CLEIA method; it is much easier and less expensive than the determination of HBV DNA. The level of core protein has turned out to be marginally higher in the FH-T patients than AHB (Table 1), and therefore might not contribute to an early diagnosis of FHB by transient infection.

Fulminant hepatitis B by AE of ASC is assumed as a different clinical condition from FHB by transient HBV infection. In this study, as there was no case-control study on virological factors associated with FHB for the patients with AE of ASC, we also attempted to identify virological factors associated with the development of FHB in the 12 FH-C and the 12 AE-C patients who were

matched for age as well as sex. Disappointingly, no differences of virological factors such as HBV genotypes and pre-core mutations, which were strongly associated with the development of FHB by transient infection, were found between the FH-C and AE-C patients (Fig. 3a,b). Furthermore, there were also no significant differences about HBeAg-positive rate and the levels of serum HBV DNA or core protein (Table 3), suggesting that several host factors may play a more important role in the development of FHB in ASC instead of virological factors. In this case-control study, however, there seems to be some problems: a small number of patients, different duration of HBV infection, different clinical stage (ASC or CHB) at the onset of AE, and HBV quasispecies complexity. Further investigations are needed to identify factors associated with FHB precipitating in asymptomatic HBV carriers.

In conclusion, virological factors associated with enhancement of viral replication seemed to be important for the development of FHB in the patients by transient HBV infection. But no virological factors were identified for differentiation of the FH-C patients from the AE-C patients. Hence, the pathogenic mechanism of FHB between transient HBV infection and AE of ASC would be different.

ACKNOWLEDGMENTS

WE WOULD LIKE to thank Dr S. Baba, Showa University Hospital, Dr Y. Koga, Kurume University School of Medicine and the other doctors for collecting serum samples in this study. We would also thank Dr N. Maki, Advanced Life Science Institute (Saitama, Japan) for measuring core protein in serum. This study was supported in part by a Grant-in-Aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, and a Grant-in-Aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

REFERENCES

- 1 Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-57.
- 2 Norder H, Hammas B, Lofdahl S, Courouge AM, Magnius LO. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992; 73 (Pt 5): 1201-8.
- 3 Okamoto H, Tsuda E, Sakugawa H *et al.* Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69: 2575-83.
- 4 Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C *et al.* A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81 (Pt 1): 67-74.
- 5 Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002; 83 (Pt 8): 2059-73.
- 6 Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329-38.
- 7 Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *Hepatology* 2002; 35: 1274-6.
- 8 Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T *et al.* A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 2004; 40: 747-55.
- 9 Sugauchi F, Orito E, Ichida T *et al.* Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the pre-core region plus the core gene. *J Virol* 2002; 76: 5985-92.
- 10 Huy TT, Ushijima H, Quang VX *et al.* Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgroups. *J Gen Virol* 2004; 85 (Pt 2): 283-92.
- 11 Tanaka Y, Orito E, Yuen MF *et al.* Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotype C: a novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *Hepatol Res* 2005; 33: 216-24.
- 12 Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus-large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997; 175: 1285-93.
- 13 Sato S, Suzuki K, Akahane Y *et al.* Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241-8.
- 14 Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the pre-core region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699-704.
- 15 Ozasa A, Tanaka Y, Orito E *et al.* Influence of genotypes and pre-core mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-34.
- 16 Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1705-9.
- 17 Imamura T, Yokosuka O, Kurihara T *et al.* Distribution of hepatitis B viral genotypes and mutations in the core promoter and pre-core regions in acute forms of liver disease in patients from Chiba, Japan. *Gut* 2003; 52: 1630-7.
- 18 Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F, Nakayama N, Mochida S, Mizokami M. Influences on hepatitis B virus replication by a naturally occurring mutation in the core gene. *Virology* 2007; 365: 285-91.

- 19 Laskus T, Persing DH, Nowicki MJ, Mosley JW, Rakela J. Nucleotide sequence analysis of the pre-core region in patients with fulminant hepatitis B in the United States. *Gastroenterology* 1993; 105: 1173–8.
- 20 Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ *et al.* Hepatitis B virus pre-core mutation and fulminant hepatitis in the United States. A polymerase chain reaction-based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest* 1994; 93: 550–5.
- 21 Feray C, Gigou M, Samuel D, Bernuau J, Bismuth H, Brechot C. Low prevalence of pre-core mutations in hepatitis B virus DNA in fulminant hepatitis type B in France. *J Hepatol* 1993; 18: 119–22.
- 22 Karayiannis P, Alexopoulou A, Hadziyannis S *et al.* Fulminant hepatitis associated with hepatitis B virus e antigen-negative infection: importance of host factors. *Hepatology* 1995; 22: 1628–34.
- 23 Trey C, Lipworth L, Chalmers TC *et al.* Fulminant hepatic failure. Presumable contribution to halothane. *N Engl J Med* 1968; 279: 798–801.
- 24 Ng HJ, Lim LC. Fulminant hepatitis B virus reactivation with concomitant listeriosis after fludarabine and rituximab therapy: case report. *Ann Hematol* 2001; 80: 549–52.
- 25 Fujiwara K, Mochida S, Matsui A. [Prospective study for the efficiency of lamivudine for the patients with acute exacerbation of HBV carrier.] *Annual Report of Intractable Liver Disease Study Group of Japan, the Ministry of Health, Welfare and Labor* 2004. (In Japanese.)
- 26 Kimura T, Rokuhara A, Sakamoto Y *et al.* Sensitive enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigens and their correlation to virus load. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 439–45.
- 27 Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A *et al.* New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1901–6.
- 28 Abe A, Inoue K, Tanaka T *et al.* Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2899–903.
- 29 Sugauchi F, Mizokami M, Orito E *et al.* A novel variant genotype C of hepatitis B virus identified in isolates from Australian Aborigines: complete genome sequence and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2001; 82 (Pt 4): 883–92.
- 30 Shin IT, Tanaka Y, Tateno Y, Mizokami M. Development and public release of a comprehensive hepatitis virus database. *Hepatol Res* 2008; 38: 234–43.
- 31 Chisari FV, Ferrari C. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 29–60.
- 32 Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S *et al.* Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2 (8663): 588–91.
- 33 Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou JH. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on pre-core gene expression and viral replication. *J Virol* 1996; 70: 5845–51.
- 34 Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y *et al.* Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 1994; 68: 8102–10.
- 35 Lamberts C, Nassal M, Velhagen I, Zentgraf H, Schroder CH. Precore-mediated inhibition of hepatitis B virus progeny DNA synthesis. *J Virol* 1993; 67: 3756–62.
- 36 Chen MT, Billaud JN, Sallberg M *et al.* A function of the hepatitis B virus pre-core protein is to regulate the immune response to the core antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 14913–8.
- 37 Chen M, Sallberg M, Hughes J *et al.* Immune tolerance split between hepatitis B virus pre-core and core proteins. *J Virol* 2005; 79: 3016–27.
- 38 Bocharov G, Ludewig B, Bertoletti A *et al.* Underwhelming the immune response: effect of slow virus growth on CD8⁺-T-lymphocyte responses. *J Virol* 2004; 78: 2247–54.
- 39 Sainokami S, Abe K, Sato A *et al.* Initial load of hepatitis B virus (HBV), its changing profile, and pre-core/core promoter mutations correlate with the severity and outcome of acute HBV infection. *J Gastroenterol* 2007; 42: 241–9.
- 40 Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A, Ticehurst JR, Feinstone SM, Purcell RH. Search for hepatitis B virus DNA in sera from patients with acute type B or non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1986; 2: 410–8.

<特別寄稿>

免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策
 —厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班
 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の
 治療の標準化に関する研究」班合同報告—

坪内 博仁^{1)*} 熊田 博光²⁾ 清澤 研道³⁾ 持田 智⁴⁾ 坂井田 功⁵⁾
 田中 榮司⁶⁾ 市田 隆文⁷⁾ 溝上 雅史⁸⁾ 鈴木 一幸⁹⁾ 與芝 眞彰¹⁰⁾
 森脇 久隆¹¹⁾ 日比 紀文¹²⁾ 林 紀夫¹³⁾ 國土 典宏¹⁴⁾ 藤澤 知雄¹⁵⁾
 石橋 大海¹⁶⁾ 菅原 寧彦¹⁴⁾ 八橋 弘¹⁶⁾ 井戸 章雄¹⁾ 滝川 康裕⁹⁾
 井上 和明¹⁰⁾ 桶谷 真¹⁾ 宇都 浩文¹⁾ 中山 伸朗⁴⁾ 内木 隆文¹¹⁾
 多田慎一郎¹²⁾ 木曾 真一¹³⁾ 矢野 公士¹⁶⁾ 遠藤 龍人⁹⁾ 田中 靖人⁸⁾
 梅村 武司⁶⁾ 熊谷公太郎¹⁾

索引用語： 劇症肝炎 HBV再活性化 *de novo* B型肝炎 核酸アナログ製剤
 リツキシマブ

近年、化学療法、免疫療法、移植療法の進歩に伴い、多様な抗癌剤や免疫抑制剤を使用する機会が増加している。以前より B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアに合併した悪性腫瘍患者に対し、ステロイドを併用した化学療法を施行した場合、HBV の急激な増殖すなわち

HBV の再活性化 (reactivation) により致死的な重症肝炎が発症することが知られていた¹⁾²⁾。HBV 遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在するため³⁾、ステロイドにより直接的にウイルス複製が助長されるだけでなく、化学療法による免疫抑制や治療終了後に生じる免疫学的な均衡の破綻により、HBV の増殖とともに広範な感染肝細胞の破壊を伴う重症肝炎が惹起される。このような HBV キャリアに対する化学療法時にはラミブジンなどの核酸アナログを予防投与して HBV 再活性化を避けることが必要である⁴⁾。

一方、HBs 抗原陰性で HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例は従来 HBV 既往感染とされ、臨床的には治療の状態と考えられてきた。しかしこのような既往感染例でも肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が長期間持続することが明らかになっている^{5)~7)}。最近、移植後や B 細胞表面抗原 CD20 に対する抗体であるリツキシマブなど強力な免疫抑制剤の使用により、このような既往感染例からも HBV 再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B 型肝炎と呼ばれている^{8)~10)}。厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班の全国調査によりこのような *de novo* B 型肝炎は通常の B 型肝炎

- 1) 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
- 2) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
- 3) 長野赤十字病院内科
- 4) 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
- 5) 山口大学大学院消化器病態内科学
- 6) 信州大学医学部消化器内科
- 7) 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科
- 8) 名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学
- 9) 岩手医科大学第一内科
- 10) 昭和大学藤が丘病院消化器内科
- 11) 岐阜大学大学院消化器病態学
- 12) 慶應義塾大学医学部消化器内科
- 13) 大阪大学大学院消化器内科学
- 14) 東京大学大学院肝胆膵外科学・人工臓器移植外科学
- 15) 済生会横浜市東部病院こどもセンター
- 16) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター

*Corresponding author:

htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

<受付日2008年10月23日><採択日2008年12月8日>

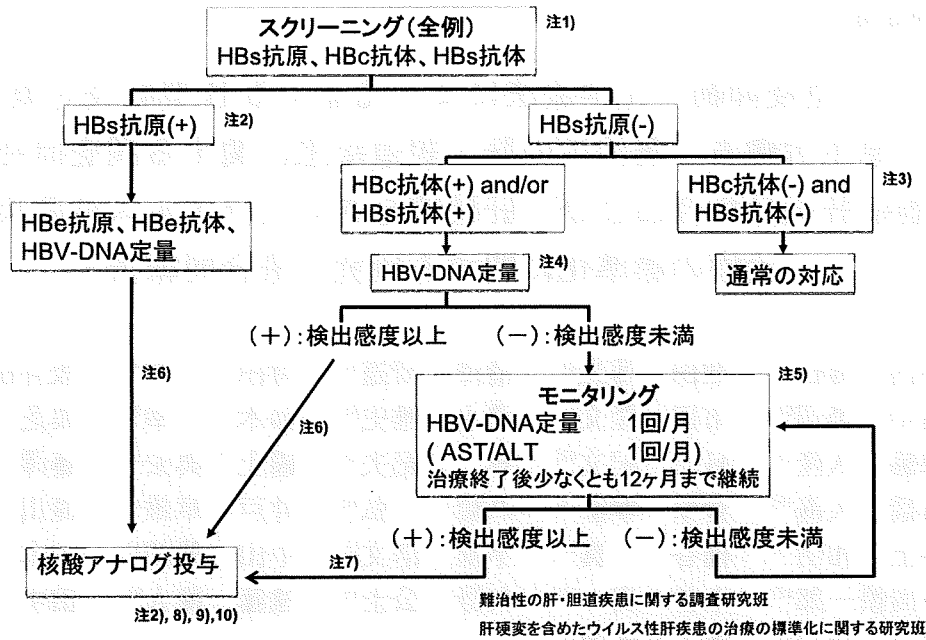


Fig. 1 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン*

補足

*血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注 1) CLIA 法で測定することが望ましい。
- 注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注 3) 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- 注 4) PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。
- 注 5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV 再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注 8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。
- 注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。
スクリーニング時に HBs 抗原 (+) 例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時に HBc 抗体 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(但し HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)(3) この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後 12 か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

に比して劇症化する頻度が高率で、死亡率も高いことが明らかになった^{11)~13)}。また、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で実施している劇症肝炎・遅発性肝不全 (LOHF) の全国調査でもここ数年、特に悪性リンパ腫に対しリツキシマブとステロイドを併用した R-CHOP 治療例からの劇症化や de novo B 型肝炎が増加傾向にあり、予後不良であった¹⁴⁾¹⁵⁾。以上のような経緯から、早急な HBV 再活性化対策が必要

となり、両研究班が合同でワーキンググループを立ち上げ、Fig.1 に示すガイドラインを作成した。

ガイドラインの要旨は以下のとおりである。まず HBV 再活性化リスク群の同定を目的にスクリーニング検査として、全ての症例に HBs 抗原および HBc 抗体、HBs 抗体を測定する。HBs 抗原が陽性の場合にはさらに HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量検査を実施する。HBs 抗原陽性例では、無症候性キャリアだけではなく、慢

性肝炎, 肝硬変例が含まれる可能性があるため肝臓専門医にコンサルトする必要がある。HBs 抗原陽性例での再活性化のリスクは大きいので, 基本的に核酸アナログの予防投与を実施する。但し, HBV 再活性化のリスクが少ない悪性疾患以外の若年 HBc 抗原陽性無症候性キャリアに対するステロイド治療例などでは, 核酸アナログ予防投与の有効性に関するエビデンスはなく経過観察など他の選択肢があり, 適応は慎重に判断する必要がある。HBs 抗原陰性で HBc 抗体, HBs 抗体いずれも陰性の場合には通常の対応とする。HBs 抗原陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性, すなわち感染既往例と判断される場合は更に HBV-DNA 定量検査を実施し, HBV-DNA が陽性の場合には核酸アナログの予防投与を行う。一方, HBV-DNA が陰性の場合には HBV-DNA を毎月モニタリングしながら, 陽性化した時点で直ちに核酸アナログを投与する。特にリツキシマブ・ステロイド使用例, 造血細胞移植例は再活性化のリスクが高いため慎重な対応が必要である。核酸アナログ予防投与例の投与中止時期に関する明確なエビデンスはないが, HBs 抗原陰性, HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例では免疫抑制・化学療法終了後も 12 カ月間は投与を継続し, この継続期間中に一定の基準を満たせば投与終了も可能とした。以下にガイドライン作成にあたり論点になった事項を補足する。①スクリーニングにあたっては HBs 抗原だけでなく HBc 抗体, HBs 抗体をできるだけ感度の高い検査法で実施する必要がある。HBs 抗原陰性で HBc 抗体, HBs 抗体いずれも陰性の場合でも, 患者が既に免疫抑制状態にある場合には抗体が検出されないことがあり, HBV-DNA 定量検査まで測定することが望ましい。② B 型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効であるが, HBV 再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後不良であり, 発症前の予防投与が必要である。しかし既往感染例での HBV 再活性化率は明らかでなく, また本邦における HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の既往感染例の頻度は高率であることより, 全ての症例に核酸アナログの予防投与を実施するのは医療経済的にも困難である。Hui らの報告¹⁰⁾では HBs 抗原陰性例の HBV 再活性化では, HBV-DNA が陽性化し, 肝炎が発症するまでに 12~28 週 (平均 18.5 週) を要しており, したがって HBV-DNA を PCR 法またはリアルタイム PCR 法で毎月モニタリングし, 検出感度以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与しても肝炎の重症化は予防可能と推測される。③核酸アナログ製剤は B 型慢性

肝炎の治療ガイドライン¹⁷⁾に準拠して, エンテカビル投与を推奨している。しかし, 投与期間が長期に及ばない場合など, より安価なラミブジンへの代用も検討の余地がある。④核酸アナログ投与終了に関する明確な基準はない。HBs 抗原陽性例では使用する各核酸アナログの投与終了基準に準ずる。HBs 抗原陰性, HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例では免疫抑制・化学療法終了後も 12 カ月間は投与を継続し, この継続期間中に ALT の正常化と HBV-DNA の持続陰性化が見られる場合は投与終了の検討も可能である。但し, HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は ALT の正常化は必須ではない。また, 核酸アナログ予防投与終了後の HBV 再活性化例の報告もあり, 投与終了後も更に 12 カ月間は厳重な経過観察が必要である¹⁸⁾。

本ガイドライン作成にあたってはワーキンググループ委員の他, 名古屋市立大学腫瘍・免疫内科学および鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学血液内科グループの協力および助言を得た。今後は本ガイドラインを血液内科をはじめとする関係領域に周知させていくとともに, 各分野と協力して本ガイドラインの有効性を検証していくことが重要である。

謝辞: 本研究は厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業および肝炎等克服緊急対策研究事業からの助成金によって支援された。

文 献

- 1) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188
- 2) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220
- 3) Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-18
- 4) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 5) Kuhns M, McNamara A, Mason A, et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 1649-1656
- 6) Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, et al. Per-

- sistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313—1318
- 7) Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 230—239
 - 8) Hui CK, Sun J, Au WY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 2005; 42: 813—819
 - 9) Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2001; 67: 45—50
 - 10) Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616—619
 - 11) 清澤研道, 梅村武司, 熊田博光, 他. 免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B 型急性肝炎の発症機序の検討. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」班 平成 18 年度研究報告書」2007, p30—32
 - 12) 田中榮司, 梅村武司, 清澤研道, 他. de novo B 型急性肝炎の全国調査成績. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班 平成 19 年度研究報告書」2008, p34—35
 - 13) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52—56
 - 14) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2005 年). 「厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成 18 年度研究報告書」2007, p90—100
 - 15) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2006 年). 「厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 平成 19 年度研究報告書」2008, p83—94
 - 16) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
 - 17) 熊田博光. 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班 平成 19 年度研究報告書」2008, p1—11
 - 18) Dai MS, Chao TY, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004; 83: 769—774

Prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced
reactivation of hepatitis B virus infection
—Joint report of the Intractable Liver Diseases Study Group of
Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral
Therapy for Viral Hepatitis—

Hirohito Tsubouchi¹⁾*, Hiromitsu Kumada²⁾, Kendo Kiyosawa³⁾, Satoshi Mochida⁴⁾, Isao Sakaida⁵⁾, Eiji Tanaka⁶⁾, Takafumi Ichida⁷⁾, Masashi Mizokami⁸⁾, Kazuyuki Suzuki⁹⁾, Shinsyo Yoshiba¹⁰⁾, Hisataka Moriwaki¹¹⁾, Toshifumi Hibi¹²⁾, Norio Hayashi¹³⁾, Norihiro Kokudo¹⁴⁾, Tomoo Fujisawa¹⁵⁾, Hiromi Ishibashi¹⁶⁾, Yasuhiko Sugawara¹⁴⁾, Hiroshi Yatsuhashi¹⁶⁾, Akio Ido¹⁾, Yasuhiro Takikawa⁹⁾, Kazuaki Inoue¹⁰⁾, Makoto Oketani¹⁾, Hirofumi Uto¹⁾, Nobuaki Nakayama⁴⁾, Takafumi Naiki¹¹⁾, Shinichiro Tada¹²⁾, Shinichi Kiso¹³⁾, Koji Yano¹⁶⁾, Ryujin Endo⁹⁾, Yasuhito Tanaka⁸⁾, Takeji Umemura⁶⁾, Kotaro Kumagai¹⁾

Key words: fulminant hepatitis HBV reactivation *de novo* hepatitis B nucleoside analog
rituximab

Kanzo 2009; 50: 38—42

- 1) Digestive Disease and Life-style related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
 - 2) Department of Hepatology, Toranomon Hospital
 - 3) Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital
 - 4) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saitama Medical University
 - 5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
 - 6) Department of Internal Medicine, Hepatology, and Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine
 - 7) Department of Gastroenterology, Juntendo University Shizuoka Hospital
 - 8) Department of Clinical Molecular Informative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 - 9) First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
 - 10) Division of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital
 - 11) Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine
 - 12) Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
 - 13) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine
 - 14) Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
 - 15) Children's Center for Health and Development, Yokohama City Tobu Hospital
 - 16) Clinical Research Center and Clinical Laboratory, NHO Nagasaki Medical Center
- *Corresponding author: htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

<総説>

劇症肝炎：わが国における問題点

持田 智*

索引用語： 劇症肝炎 遅発性肝不全 急性肝炎重症型 肝移植

はじめに

劇症肝炎 (fulminant hepatitis) はわが国における急性肝不全の代表的疾患である。年間発症数は約 350 例の希少疾患であるが¹⁾、予後不良で救命には肝移植が必要な症例が多いことから、難病として扱われている。その疾患概念、診断基準は 1981 年に犬山シンポジウムにおいて規定された²⁾。厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究班」は 2002~2003 年にその見直し作業を行ったが、改変した診断基準も原則的には 1981 年のものを踏襲した³⁾。なお、ウイルス性肝疾患の多いわが国では、劇症肝炎の診断基準を欧米における急性ないし劇症肝不全 (acute or fulminant hepatic failure) とは異なる疾患概念を想定して作成している。このため海外との整合性をどのように取るべきかを今後検討しなければならない。一方、治療に関しては、1998 年以降は生体肝移植が劇症肝炎に対しても普及した⁴⁾。わが国では 1996 年に日本急性肝不全研究会が作成したガイドラインに従って劇症肝炎に対する肝移植の適応を決定してきた⁵⁾。しかし、最近の症例を対象にした検討では、同ガイドラインの正診率は低下しており、その改変が求められている⁶⁾。

以上のように、わが国における劇症肝炎の疾患概念を理解するためには、1980 年代以降の歴史的経緯を振り返る必要があり、若い医師は難解に感じるようだ。日本肝臓学会の専門医試験でも、この領域からの出題は正答率が概ね低率であるのが実態である。一方、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」(坪内博仁班長)は劇症肝炎の疾患概念、診断基準を再び見直し、新たな肝移植適応ガイドラインを作成することを重要課題としており、平成 19 年度にはその実務作業を担当するワーキンググループを立ち上げた。本

稿ではわが国における劇症肝炎の疾患概念が確立するに至った経過とその問題点を整理し、その解決を目指したワーキンググループにおける活動の現況を紹介する。

1. 劇症肝炎とその類縁疾患の疾患概念、診断基準

わが国では劇症肝炎は 1981 年に犬山シンポジウムにおいて「初発症状出現から 8 週以内に昏睡 II 度以上の肝性脳症を生じ、プロトロンビン時間が 40% 以下を呈する肝炎」と定義され、昏睡出現までの期間が 10 日以内の急性型と 11 日以降の亜急性型に分類される¹⁾³⁾。厚生労働省研究班はこの診断基準の妥当性を 1998~2000 年の症例を対象に再評価したが、内科的治療による救命率は昏睡出現までの期間が 10 日と 11 日及び 56 日を境に大きく変わることが確認された⁷⁾。従って、最近の症例を対象にしても旧来の診断基準は有用であり、2003 年の診断基準改変に際しても、字句を若干修正するのみにとどめた (Table 1)。但し、概念を明確にするため、5 項目の注記事項を追加した。

まず、先行する慢性肝疾患が存在する場合や、肝炎像を示さない急性肝不全は劇症肝炎から除外することを注 1, 2 で明記した。慢性肝疾患が認められる場合は「acute-on-chronic」と診断するが、B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアは肝組織像が正常であるため、その急性増悪例は従来どおり劇症肝炎に分類する。また、注 3, 4 では肝性昏睡と成因に関する診断の方法を明記した (Table 2)。更に、注 5 では類縁疾患である急性肝炎重症型⁸⁾、遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure)⁹⁾の定義を記載した。

これらの注記の中で、従来の考え方と大きく変更したのは 4 の成因分類である。平成 12 年度までは、わが国の劇症肝炎は大部分が肝炎ウイルス感染に起因するとの想定に基づき、成因を A 型、B 型、非 A 非 B 型及び薬物性に分類しており、非 A 非 B 型もウイルス性と見なしていた¹⁰⁾。また、B 型は IgM-HBc が陽性例と陰性

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

*Corresponding author: smochida@saitama-med.ac.jp

Table 1 劇症肝炎の診断基準 (厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班: 2003 年)

劇症肝炎とは、肝炎のうち初発症状出現後 8 週以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡 II 度以上の肝性脳症をきたし、プロトロンビン時間が 40% 以下を示すものとする。そのうちには症状出現後 10 日以内に脳症が発現する急性型と、11 日以降に発現する亜急性型がある。

- (注 1) 先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。但し、B 型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。
- (注 2) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、Reye 症候群など肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。
- (注 3) 肝性脳症の昏睡度分類は大山分類 (1972 年) に基づく。
- (注 4) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針 (2002 年) に基づく (Table 2)。
- (注 5) プロトロンビン時間が 40% 以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡 I 度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から 8 週以降 24 週以内に昏睡 II 度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。
- (特定疾患の申請に際しての臨床調査個人票には (注 3) と (注 4) のみが記載されている)

Table 2 劇症肝炎の成因分類 (厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班: 2003 年)

I. ウイルス性	
1) A 型	IgM-HA 抗体陽性
2) B 型	HBs 抗原, IgM-HBc 抗体, HBV-DNA の何れかが陽性
	・急性感染 肝炎発症前に HBs 抗原陰性が判明している症例
	・急性感染 (疑) 肝炎発症前後のウイルス指標は不明であるが、IgM-HBc 抗体が陽性かつ HBc 抗体が低力価 (血清 200 倍希釈での測定が可能な場合は 80% 未満) の症例
	・キャリア 肝炎発症前から HBs 抗原陽性が判明している症例
	・キャリア (疑) 肝炎発症前後のウイルス指標は不明であるが、IgM-HBc 抗体陰性ないし HBc 抗体が高力価 (血清 200 倍希釈での測定が可能な場合は 95% 以上) の何れかを満たす症例
	・判定不能 B 型で上記の何れをも満たさない症例
3) C 型	肝炎発症前は HCV 抗体陰性で、経過中に HCV 抗体ないしは HCV-RNA が陽性化した症例、肝炎発症前の HCV 抗体は測定されていないが、HCV コア抗体が低力価で、HCV-RNA が陽性の症例
4) E 型	HEV-RNA 陽性
5) その他 (TTV, EBV など)	
II. 自己免疫性	
1) 確診	AIH 基準を満たす症例またはステロイドで改善し、減量、中止後に再燃した症例
2) 疑診	抗核抗体陽性または IgG 2,000 mg/dl 以上でウイルス性、薬物性の否定された症例
III. 薬物性	臨床経過または D-LST より薬物が特定された症例
IV. 成因不明	十分な検査が実施されているが、I ~ III の何れにも属さない症例
V. 分類不能	十分な検査が実施されていない症例

例に分類し、前者には急性感染例が、後者にはキャリア例が多く含まれると見なしてきた。しかし、1998、1999 年の症例を対象とした全国集計から、非 A 非 B 型の 22% で主治医が自己免疫性肝炎を想定していることが判明した¹¹⁾。また、2001 年の症例では E 型肝炎の国内固有株による劇症肝炎も登録されるようになり¹²⁾、厚生労働省研究班は 2002 年に劇症肝炎、LOHF の成因分類法を抜本的に改変した¹³⁾。まず、非 A 非 B 型から自己免疫性を独立させ、C 型、E 型をウイルス性に移す

ことで、残った症例を成因不明例として扱うことにした。B 型は急性感染例とキャリア例に分類するが、1998~2000 年に発症した B 型劇症肝炎 129 例を解析でも肝炎発症時のウイルス指標では両者を正確に区分するのは困難であることが明らかになった¹³⁾。そこで、急性感染例とキャリア例の確診例は、あくまでも肝炎発症前または治療後のウイルス指標を基に分類することにした。なお、最近では HBc 抗体価を CLIA 法で測定するのが一般化しており、RIA、EIA による 200 倍希釈での測定

は実施されなくなっている。このため疑診例の基準を改変することが、新たな課題として浮上している。

以上のようなわが国独自の診断基準を運用するにあたって、以下の3項目に留意する必要がある。

(1) 劇症肝炎、急性肝炎重症型は重篤な急性肝炎ではない

急性肝炎は肝炎ウイルスの初感染で肝障害が生じ、全身倦怠感、黄疸などの症候を呈する疾患群である。A, B, CおよびE型肝炎ウイルスの急性感染がその原因であるが、成因不明例も少なからず存在する。また、わが国ではEBウイルス(EBV)やサイトメガロウイルス(CMV)など肝炎ウイルス以外のウイルス感染による急性肝障害も急性肝炎に加えるのが一般的である

が、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害およびB型キャリアの急性増悪例は除外している(Fig.1)。

このため成因に関しては、急性肝炎は劇症肝炎より狭義の疾患単位であると見なされる。また、急性肝炎重症型は決して重篤な急性肝炎ではなく、劇症肝炎およびLOHFの前駆病変に相当することに留意する必要がある。なお、岩手医科大学による急性肝炎重症型の実態調査では、その約30%が肝性脳症を発症して、劇症肝炎ないしLOHFに移行することが判明している⁹⁾。一方、急性肝炎の症例数や成因の年次変動は、国立病院急性肝炎共同研究班が全国調査を実施している¹⁰⁾。この統計にも成因不明例は含まれているが、自己免疫性肝炎、薬物性肝障害およびB型キャリア例は当然のことながら含まれていない。従って、成因不明例の頻度を劇症肝炎、急性肝炎重症型と単純に比較することはできない。急性肝炎の成因不明例にはウイルス性以外の症例が含まれている可能性が否定できないため、成因分類としては劇症肝炎の基準(Table 2)がより合理的とも考えられる。

また、わが国では発症後2~3週間の経過で腹水、肝性脳症、出血傾向などの肝不全症候を呈する症例を亜急性肝炎と診断している¹⁵⁾。しかし、肝性脳症を発症した亜急性肝炎は劇症肝炎亜急性型ないしLOHFと診断することが可能であり(Fig.2)、非昏睡症例のみを対象にこの病名を用いることが一般化している。なお、LOHFを対象とした実態調査では、47%の症例でその主治医は肝性脳症が出現する前、すなわち非昏睡型亜急性肝炎の段階で肝移植の適応を検討していることが明らかになった¹⁵⁾。非昏睡型亜急性肝炎はLOHFの前駆病変

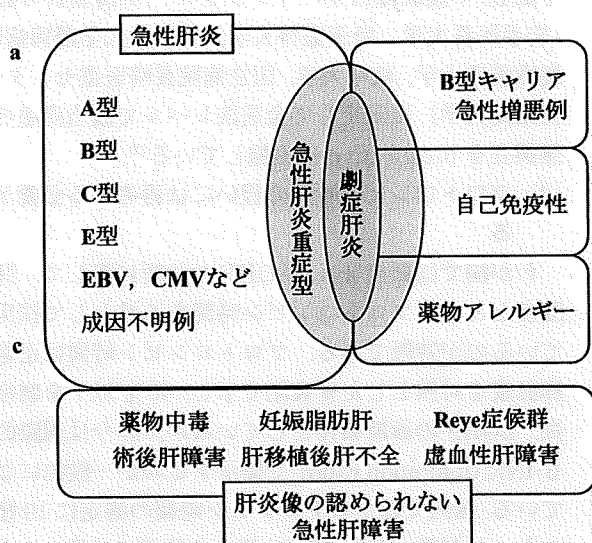


Fig. 1 成因からみた急性肝不全の疾患概念

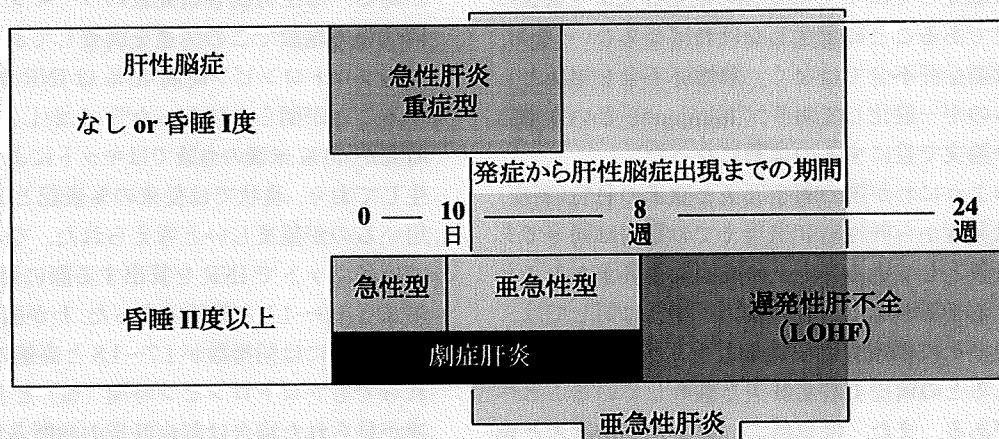


Fig. 2 劇症肝炎と類縁疾患の病型分類

として、特に肝移植適応の観点から、その病態を整理することが今後の課題になっている。

(2) 欧米の急性(劇症)肝不全とは疾患単位が異なる

欧米における劇症ないし急性肝不全の疾患概念はわが国とは異なる経過で変遷し、今日に至っている。先ず、第二次世界大戦中に米軍兵士間で“sharp & stormy”な経過を呈する肝炎が流行したが、LuckeとMalloryはこれを劇症肝炎と命名した¹⁶⁾。その後、ハロセンなどの薬物中毒でも同様の経過を呈する肝不全が生じることが明らかになり、1970年にTreyとDavidsonがこれらを劇症肝不全と命名し、症候群として扱うことを提唱した¹⁷⁾。その際、劇症肝不全はわが国の劇症肝炎と同様に「発症から肝性脳症出現までの期間が8週以内の症例」と定義されたが、初発症状の明らかでない場合は「黄疸出現と肝性脳症出現の期間が2週間以内の症例」も同様に診断することが提案された¹⁸⁾。その後、Williamsらは肝性脳症が出現するまでの期間が8週以降24週以内の症例をLOHFと定義し⁹⁾、一方では劇症肝不全をこの期間が7日以内の場合はhyperacute、8日以降28日以内ならacute、28日以降はsubacuteと分類した¹⁹⁾。また、国際肝臓病会議(IASL)のsubcommitteeは発症から肝性脳症出現までの期間が4週間以内の症例はacute hepatic failure、4週以降6カ月以内の症例はsubacute hepatic failureに分類することを提唱している²⁰⁾。

欧米の急性肝不全にはアセトアミノフェン中毒など肝炎像を呈さないものが多く²¹⁾、これら中毒型肝障害のみならず循環障害、妊娠脂肪肝、術後肝障害なども含めて劇症肝不全と総称するのは理に適っている(Fig. 1)。一方、LuckeとMallory以来の劇症肝炎との名称もあるが、急性肝炎と同様に肝炎ウイルス感染に起因する症例に限定しており¹⁷⁾、わが国の劇症肝炎より狭義の疾患単位であることに留意しなければならない。なお、最近では劇症肝不全ではなく、急性肝不全を用語として用いるのが一般化しており、“fulminant”という単語を欧米の論文で目にするのは稀になった。

以上のようにわが国の劇症肝炎と欧米の急性(劇症)肝不全は発症から肝性脳症出現までの期間は同等であるが、対象としている肝不全の成因に差異があることを留意する必要がある。特に成因不明例に関しては、わが国ではその組織所見を確認することなく、肝炎像が見られるとの前提で劇症肝炎と診断していることへの批判がある。また、疾患概念、診断基準が欧米と異なることが、わが国の劇症肝炎を対象とした臨床研究が欧米のジャーナルや学会発表に採用されることを困

難にしているとの指摘もある。そこで厚生労働省研究班のワーキンググループは劇症肝炎、LOHF以外の急性肝不全の実態調査を実施しており、これを基に疾患概念を欧米と同一化することが可能かどうかを検討している²²⁾²³⁾。平成19年度は血清ALT値が300 IU/L以上を示した急性肝障害で、これに起因する症状発現から24週以内に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現、ないしはプロトロンビン時間50%以下またはINR 1.5以上を示した症例を対象に全国調査を実施したが、劇症肝炎、LOHFと成因が同様にプロトロンビン時間が40%未満に低下していない症例が登録例の大部分を占めていた²¹⁾。中毒型、循環障害、血液疾患や代謝疾患に起因する肝障害および術後肝障害の実態は消化器内科を中心として調査では解明できない可能性がある。そこで、平成20年度以降はワーキンググループ構成員の施設(岩手医科大学、埼玉医科大学、順天堂大学静岡病院、慶應義塾大学、岐阜大学、国立病院長崎医療センター、鹿児島大学)に限定して全病院レベルで該当疾患の実態調査をprospectiveに実施している²³⁾。

(3) プロトロンビン時間の扱いには再考する必要がある

わが国では劇症肝炎、LOHFの診断に際して、肝性脳症とともにプロトロンビン時間を基準として採用しているのが特徴である。プロトロンビン時間は正常新鮮血漿を対照とした%表記で示し、40%以下を劇症肝炎、LOHFの診断条件としているが、昨今は国際的にもINR(inhibition ratio)で提示するのが一般的になっている。国内ではプロトロンビン時間の測定に19種類のキットが用いられており、異なる施設では用いるキットによって%表記とINRの関連に差異が生じる可能性がある。厚生労働省研究班のワーキンググループでは構成員の施設でこの関連を調査しており、何れの施設でもプロトロンビン時間40%はINRがほぼ2.0に相当することが明らかになった²³⁾。しかし、プロトロンビン時間が40%未満の血漿ではキットによってINRに差が生じており、現状では従来の%表記とINRを併記して用いるのが望ましいと考えられた。なお、今回の調査では各キットでINRを算出する際に用いるISI指数が何れも1.0~1.1と低値であった。わが国で頻用されているキットには同指数が1.7~1.8と高値のものもあり、これらでもプロトロンビン時間(%)とINRに同様の関連が見られた場合は劇症肝炎の診断基準を両者併記の形式に変更することが可能である。ワーキンググループは本年度中に日本肝臓学会の理事、評議員の施設を

Table 3 劇症肝炎, LOHF の成因, 合併症, 予後 (1998 ~ 2003 年の発症例)

厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班による全国集計より^{4)24)~26)}

	急性型		亜急性型		LOHF		
	98 ~ 03 年	04 ~ 06 年	98 ~ 03 年	04 ~ 06 年	98 ~ 03 年	04 ~ 06 年	
症例数	316	116	318	106	64	14	
男 : 女 (不明)	167 : 148 (1)	61 : 55	151 : 166 (1)	46 : 60	27 : 37	6 : 8	
年齢	45.1 ± 16.6	58.5 ± 15.8	47.8 ± 17.1	53.9 ± 14.6*	51.9 ± 15.0	55.6 ± 12.6	
HBV carrier (%)	12.3	10.8	17.2	11.7	4.8	7.7	
基礎疾患 ^b (%)	32.7	42.1	41.5	49.5	51.6	35.7	
薬物歴 (%)	36.6	36.1	45.4	65.4	50.0	71.4	
成因 (%)	ウイルス性	70.9	64.7	31.4	29.2	12.5	28.6
	自己免疫性	1.6	2.6	10.7	15.1	14.1	35.7
	薬物性	6.0	12.9	11.3	17.0	18.8	14.3
	不明例	18.7	16.4	41.8	38.7	50.0	21.4
	評価不能例	2.8	3.4	4.7	1.9	4.7	0
救命率 (%)	内科的治療	53.7 (145/270)	54.5 (54/99)	24.4 (57/234)	24.0 (18/75)	11.5 (6/52)	30.0 (3/10)
	肝移植例	71.7 (33/46)	76.5 (13/17)	81.0 (68/84)	74.2 (23/31)	75.0 (9/12)	100 (4/4)
	全体	56.3	57.8	39.3	39.6	23.4	50.0

*平均 ± SD, ^b生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など

対象として利用しているキットに関するアンケート調査を実施し, その結果を基に診断基準を変更することを予定している。

2. 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン

我が国における急性肝不全の実態は, 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究班」が全国調査を実施している。平成 11~16 年度は埼玉医科大学, 平成 17 年以降は鹿児島大学が事務局を担当し, この間に 1998~2006 年に発症した劇症肝炎 856 例 (急性型 432 例, 亜急性型 424), LOHF 78 例が登録された^{4)24)~26)}。これら症例の解析から, 劇症肝炎および LOHF の治療では生体肝移植が完全に定着しており, 一方ではその適応を決定する際に利用している日本急性肝不全研究会のガイドラインには問題があることが明らかになってきた。

(1) わが国の劇症肝炎の実態と肝移植の位置付け

1998~2006 年に発症した劇症肝炎, LOHF では, HBV キャリアおよび生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など基礎疾患を有する症例が, 従来の報告に比して増加している (Table 3)⁴⁾¹⁰⁾。基礎疾患を有する頻度は亜急性

型と LOHF では特に高率で, その多くでは薬物が投与されていた。しかし, 薬物アレルギーが成因の症例は劇症肝炎, LOHF 全体の約 10% に過ぎない。成因で最も多いのはウイルス性で, 急性型の約 70%, 亜急性型の約 30% を占めていた (Table 3)。A 型は大部分が急性型に分類され, その頻度は流行の程度によって年毎に変動する。しかし, 何れの病型とも最も多いのは B 型であり, 急性感染例とキャリア例が 2 : 1 の比率で見られ, 前者は急性型, 後者は亜急性型を呈する頻度が高率であった。自己免疫性例は亜急性型と LOHF で多く, 夫々の 12%, 18% を占めていた。また, 成因不明例も未だ多く認められ, 亜急性型と LOHF では成因として最多であり, それぞれの 41%, 45% に相当した。

急性肝不全の予後は病型に依存しており, 内科的治療のみを実施した症例における救命率は 1998~2006 年全体では急性型 54%, 亜急性型 24%, LOHF 15% であった (Table 3)。成因との関連では A 型が特に良好であり, 亜急性型を含めた場合でも 70% 以上が救命されている。一方, B 型キャリア例と自己免疫性例は, 急性型, 亜急性型ともに救命率が低く, その対策が急務

Table 4 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (旧)

第 22 回日本急性肝不全研究会 (1996 年)⁵⁾

- I) 脳症発現時に下記の 5 項目のうち 2 項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。
1. 年齢: 45 歳以上
 2. 初発症状から脳症発現までの日数: 11 日以上 (亜急性型)
 3. プロトロンビン時間: 10% 以下
 4. 血清総ビリルビン濃度: 18 mg/dl 以上
 5. 直接/総ビリルビン比: 0.67 以下
- II) 治療開始 (脳症発現) から 5 日後における予後の再評価
1. 脳症が I 度以内に覚醒, あるいは昏睡度で II 度以上の改善
 2. プロトロンビン時間が 50% 以上に改善
- 以上の項目のうち, 認められる項目数が
- 2 項目の場合: 生存と予測し肝移植登録を取り消す
- 0 または 1 項目の場合: 死亡と予測して肝移植登録を継続する

Table 5 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン (新)

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班⁽²²⁾²³⁾

スコア	0	1	2
発症-昏睡 (日)	0~5	6~10	11 ≤
PT (%)	20 <	5 < ≤ 20	≤ 5
T.Bil (mg/dl)	< 10	10 ≤ < 15	15 ≤
D/T	0.7 ≤	0.5 ≤ < 0.7	< 0.5
血小板 (万)	10 <	5 < ≤ 10	≤ 5
肝萎縮	なし	あり	

昏睡 II 度出現時に計 5 点以上の場合を死亡と予測する。

となっている。なお, 1998 年以降は生体部分肝移植を実施する症例が増加しており, 移植例の生存率は 77% と高率であるため, 全体での救命率は急性型 57%, 亜急性型 39%, LOHF 28% に達している。肝移植の普及が劇症肝炎, LOHF の予後向上に寄与していることは明らかである。しかし, 一方では肝移植を実施する頻度の高い亜急性型および LOHF には基礎疾患を有する高齢者が多く, 移植適応はあっても断念せざるを得ない症例が増加している可能性がある。

(2) 現行の肝移植適応ガイドラインの問題点

劇症肝炎の肝移植適応基準としては, 欧米では英国王立大学の作成したガイドラインを利用するのが一般的である²⁷⁾。同ガイドラインでは, 成因为アセトアミノフェン中毒の場合には動脈血 pH, プロトロンビン時間, 血清クレアチニン濃度の 3 項目, ウイルス性や薬物アレルギーによる場合は成因为, 年齢, 黄疸出現から肝性脳症が出現するまでの期間, プロトロンビン時間, 血

清ビリルビン濃度の 5 項目を指標として予後を予測している。しかし, このガイドラインをわが国の症例に適用すると肝性脳症出現時での正診率が 55% と低率であり⁵⁾, 有用性に乏しいことが明らかになっている。また, 肝性脳症の昏睡度, 血液凝固 V 因子活性, 内科治療開始 24 および 48 時間後のプロトロンビン時間などを指標とする予後予測ガイドラインも提唱されているが²⁸⁾²⁹⁾, その有用性に関しては国際的にも一定の見解が得られていない。そこで, わが国では岐阜大学が中心となって日本急性肝不全研究会のガイドライン (Table 4) が作成された⁵⁾。

同ガイドラインは昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現した時点で, 患者の年齢や病型, プロトロンビン時間およびビリルビン濃度など簡単な肝機能検査値を基に初回の予後予測を行うものであり, 内科的治療を 5 日間実施できた症例では, 肝性脳症とプロトロンビン時間の改善状況から, 予後を再予測する点の特徴である。作成された当初は正診率が 83% と高率であったことから⁵⁾, 優れたガイドラインと考えられてきたが, 内科的治療の実態が変化する中で, 有用性が低下している。

1998~2003 年の肝移植非実施例を対象にガイドラインの正診率を評価すると, 急性型は 67%, 亜急性型は 78% であり, 特に急性型において低率であった⁶⁾。急性型では sensitivity, specificity とともに低率であるが, 特に sensitivity が 56% と低く「死亡例を生存と誤って予測する」ことが問題になる。一方, 亜急性型は sensitivity が高いものの specificity が 39% と低く, 「救命例を誤って死亡と予測する」ことが問題となる。また, 急性型,

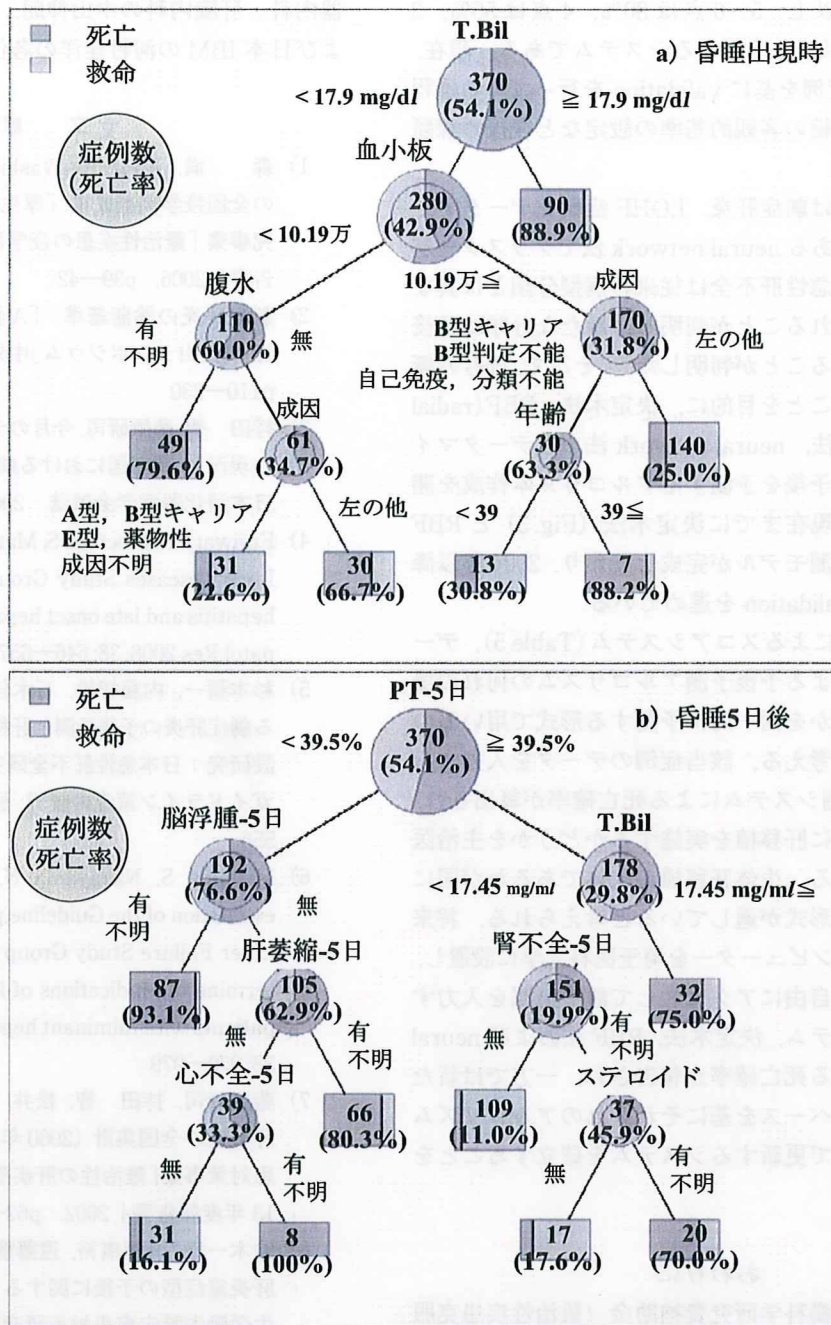


Fig. 3 決定木法による劇症肝炎の予後予測アルゴリズム

亜急性型ともに5日後に予後を再予測しても、正診率は殆ど向上していないことも大きな問題である。更に、LOHFでは主治医が肝性脳症出現前から肝移植の適応を考慮していた症例が多数存在したことから⁶⁾、劇症肝炎とは別途に指針を作成する必要があると考えられた。

(3) 新ガイドラインの作成の現況

厚生労働省研究班のワーキンググループは1998~2003

年に発症した劇症肝炎、LOHFの臨床所見を基に新たなガイドライン(2008年)を作成した(Table 5)²²⁾²³⁾。このガイドラインでは肝萎縮と血小板数を新たな指標として導入している。これらと、発症から昏睡までの日数、プロトロンビン時間、総ビリルビン濃度、直接/ビリルビン濃度比など従来から用いられていた指標を夫々スコア化し、昏睡出現時における死亡確率は計7