

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

劇症肝炎分科会

分担研究報告書

WG I 報告

- ①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討
- ②劇症肝炎，急性肝不全の概念の改変
- ③肝移植適応ガイドラインの改訂

研究分担者 持田 智 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：①劇症肝炎の診断基準項目であるプロトロンビン時間（PT）を%表記からINR表記に変更する目的で、全国454施設を対象として、測定キットに関するアンケート調査を実施した。350施設から回答があり、16種類のキットが利用されていることが判明した。各キットのメーカーに、PT 40%に相当するINR値を問い合わせたところ、1.6から2.12の間に分布していることが判明した。従って、劇症肝炎の診断基準はプロトロンビン時間40%以下とともにINRは1.6から2.12までの間の数値を設定して、両者を併記するのが実用的と考えられた。②劇症肝炎以外の急性肝不全の実態を明らかにするために、全国の救急救命センター235施設及び救急科専門医指定の218施設を対象として、2006～2008年に発症から8週以内にPT 50%以下またはINR 1.5以上を呈する、ないしは肝性脳症を発症した急性肝不全症例に関するアンケート調査を実施した。58施設から217症例が登録されたが、劇症肝炎には分類されない成因の症例は96例（45.5%）で、アルコール性が最も多く、循環障害が次いでいた。これらはacute-on-chronicないしは非昏睡型肝不全の病型を呈する症例が多く、肝不全に比して、多臓器不全など合併症が死因の症例が多かった。わが国における劇症肝炎以外の急性肝不全は、劇症肝炎とは病態が大きく異なり、海外と同様に両者を一括して扱うのは適当でないと考えられた。③1998～2003年の劇症肝炎、LOHF症例を基にして作成した新たな肝移植適応ガイドライン（案）の有用性を、2004～2007年に発症した症例のうち65歳以下、昏睡出現時に血液製剤未使用、肝移植非実施の3条件を満たす111例を対象に検証した。合計スコアが5点以上を死亡と予測した場合の正診率74%、sensitivity 60%、specificity 89%、PPV 85%、NPV 67%と良好な値が得られ、従来のガイドラインに変わる予後予測法をして有用であると考えられた。

共同研究者

中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科 講師
名越 澄子 埼玉医科大学 消・肝内科 教授

ワーキンググループ-1

滝川 康裕 岩手医科大学 消・肝内科
中山 伸朗 埼玉医科大学 消・肝内科
山岸 由幸 慶應義塾大学 消化器内科
市田 隆文 順天堂大学静岡病院 消化器内科
内木 隆文 岐阜大学 第一内科
矢野 公士 国立国際医療センター国府台病
桶谷 真 鹿児島大学 消化器・生活習慣病

A. 研究目的

わが国における劇症肝炎、LOHFは、病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定しており、肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝炎、薬物アレルギーなどがその成因である¹⁾。薬物中毒、循環障害、術後肝不全、妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全は劇症肝炎、LOHFから除外しているが、欧米ではこれらも含めて劇症肝不全と診断している。また、劇症肝炎の診断では、プロトロンビン時間（PT）が40%以下であることを基準としているが、欧米ではINR表記が一般化しており、成績を比較す

るのが困難である。一方、劇症肝炎、LOHFの予後は、日本急性肝不全研究会の肝移植ガイドライン（1996年）を基に予測されてきた²⁾。しかし、このガイドラインは最近の劇症肝炎、LOHF症例を対象にした検討では正診率が低下していることが指摘されており³⁾、厚生労働省科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班ではスコア法による新たなガイドライン（案）を作成した⁴⁾。新ガイドライン（案）は最近の症例を対象に有用性を評価することが課題となっている。

以上のようなわが国の劇症肝炎、LOHFに関する問題点、特に、定義、診断基準、予後予測指針の再評価をワーキンググループ（WG-1）では実施している。

①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討

B. 方法

日本肝臓学会の理事、評議員（地方会も含む）の所属する454施設（550診療科）を対象に、PTの測定に用いているキットのアンケート調査を実施した。アンケートで回答のあったキットに関しては、製造メーカーに連絡し、そのISI値と%表記で40%に相当するINRの数値に関して問い合わせた。

C. 成績

350施設（387診療科）から回答が得られた。これらの施設で利用されているキットは16種類で、トロンボレルS（シスメックス社）が138施設（39%）で最も多く、トロンボプラスチンCプラス（シスメックス社）50施設（14%）、トロンボチェックPT（シスメックス社）47施設（13%）が次ぎ、上位6種類のキットで全体の92%を占めていた（表1）。これら16種類のキットのISI値は0.81から2.05に、%表記で40%に相当するINR値は1.6から2.12に分布していた。但し、使用頻度で上位6位までのキットでは、40%に相当するINR値は1.6から1.98に分布し、その平均は1.86であった。

D. 考案と結語

我が国における肝臓病専門医が所属する施設で利用されているPT測定用のキットは16種類であるが、その92%は6種類のキットに集中していた。これらキットのISI値は多彩であったが、PTの%表記で40%に

相当するINR値は1.6から2.12に分布しており、ほぼ一定であった。このため、劇症肝炎の診断基準は「PTが40%以下またはINRで2.0以上」などと、INRに関して1.6から2.12の間の数値設定し、%表記と併記するのが現状では実用であると考えられる。定義としては2.0が多くの利用者に理解しやすい基準値であるが、利用頻度の多い6キットに限定するとPT40%に相当するINRは1.8ないし1.9といった中途半端な数値に設定するほうが正確である。この点に関しては更に検討が必要であろう。また、キット毎にISI値は多彩であったことから、PT%が低値の場合にはキットによってINR値の差異が大きくなる可能性もあると推定された。

従って、しばらくは劇症肝炎、LOHFの全国集計ではPTの%表記とINR値を併記して集計し、40%に相当するINR値の設定に関する妥当性と、より低値におけるキット毎のばらつきの有無を検証する必要があると考えられた。

表1. 我が国の肝臓病専門医施設で利用されているPT測定用キットと%表記で40%に相当するINR値の関連

試薬名	メーカー	施設数	ISI	40%に相当するINR
トロンボレルS	シスメックス	138	0.95-1.27	1.7
トロンボプラスチンCプラス	シスメックス	50	1.21-1.80	1.9
デイド イノビン	シスメックス	11	0.99-1.10	1.6
トロンボチェックPT	シスメックス	47	1.44-2.05	1.9
トロンボチェックPTプラス	シスメックス	24	1.16-1.41	1.9
STA 試薬シリーズPTネオプラスチンプラス	ロシュ	35	1.22-1.24	1.98
ネオプラスチンプラス	ロシュ	3	1.22	データなし
STA 試薬シリーズPTネオプラスチンR	ロシュ	2	1.00-1.02	1.86
ヒーモスアイエルリコンビラスチン*	三菱化学メディエンス	27	0.81-1.00	1.7 - 1.9
ヒーモスアイエルPTフィブリノゲン	三菱化学メディエンス	1	1.8	1.8
ヒーモスアイエルPTフィブリノゲンリコンビナント	三菱化学メディエンス	1	1.06	2.1
シンプラスチンHTF	協和メデックス	3	1.18-1.21	1.7
シンプラスチンエクセル	協和メデックス	1	1.65	2
シンプラスチンエクセルS	協和メデックス	2	1.07-1.10	1.9
ドライヘマトPT	エイアンドティー	4	1.73	2.12
コアグピアPT-S	積水メディカル	1	1.09	発売中止

*従来品（20003000）と改良試薬（20003050）の2種類をまとめて表記。

②劇症肝炎、急性肝不全の概念の改変

B. 方法

全国に救急センター553施設（救急救命センター218施設および救急科専門医指定の235施設）を対象として、2006～2008年に発症した急性肝不全のアンケート調査を実施した。急性肝不全の基準は「発症から8週以内にPTが50%以下またはINR値が1.5以上を呈する症例、ないしは肝性脳症を発症した症例で、劇症肝炎、LOHFには分類されないもの」とし、「非代償性肝硬変を除く慢性肝疾患の先行している症例」も含めて集計した。

病型は非昏睡型急性肝不全、劇症肝炎急性型に準じる症例、劇症肝炎亜急性型に準じる症例、LOHFに準じる症例、acute-on-chronic型肝不全の5型に分類した。

C. 成績

58施設（10%）から217例が登録された。病型別では非昏睡型急性肝不全が79例（36%）、劇症肝炎急性型に準じる症例が58例（27%）、劇症肝炎亜急性型に準じる症例が34例（16%）、LOHFに準じる症例が2例（1%）、acute-on-chronic型肝不全が44例（20%）

であった(表2)。また、成因は劇症肝炎と同様のウイルス性、自己免疫性、薬物性、成因不明例の何れかに相当するのが121例(56%)、劇症肝炎には分類されないものが96例(44%)であった。これらの成因で最も多いのはアルコール性(43例)であり、以下は循環障害(18例)、悪性腫瘍浸潤(8例)、中毒性(8例)、術後肝不全(2例)、代謝性疾患(1例)の順で、その他は16例であった。これら劇症肝炎以外の症例の成因は、acute-on-chronic型肝不全ないしは非昏睡型急性肝不全が大部分を占めていた(表1)。

救命率は非昏睡型急性肝不全が78%と高率であったが、劇症肝炎急性型に準じる症例は35%、劇症肝炎亜急性型に準じる症例は12%、LOHFに準じる症例が0%、acute-on-chronic型肝不全は21%と低率であった。なお、肝移植は劇症肝炎急性型に準じる症例の10%、劇症肝炎亜急性型に準じる症例は12%、LOHFに準じる症例が50%で実施されていた。

表2. 劇症肝炎、LOHFに分類されない急性肝不全の病型と成因

(症例数) %	非昏睡型 急性肝不全 (79)	劇症肝炎 急性型類似 (58)	劇症肝炎亜 急性型類似 (34)	LOHF 類似 (2)	Acute-on-Chronic 肝不全 (44)	計 (217)
ウイルス性	32.9	32.8	32.4	0	25	30.9
薬物性	5.1	13.8	17.6	50	2.3	9.2
自己免疫性	0	8.6	11.8	0	0	4.1
成因不明	11.4	8.6	17.6	50	4.5	10.6
分類不能	0	3.4	0	0	0	0.9
中毒性	5.1	5.2	0	0	2.3	3.7
アルコール性	17.7	12.1	8.8	0	43.2	19.8
循環障害	15.2	5.2	0	0	6.8	8.3
悪性腫瘍浸潤	3.8	0	2.9	0	9.1	3.8
代謝性	0	0	2.9	0	0	0.5
術後肝不全	0	1.7	0	0	2.3	0.9
その他	8.9	8.5	5.9	0	4.5	7.4

③ 従来法による肝移植適応ガイドラインの改変

B. 方 法

平成19年度に作成した劇症肝炎、LOHFの新たな肝移植適応ガイドライン(表3)の有用性を、2004~2007年の発症例を対象に検討した。なお、これらvalidationに利用する症例のデータベースではアンケート用紙の記載事項を基に肝委縮の発現時期を明確にし、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現した時点における新たなデータベースを構築して検討した。

C. 成 績

2004~2007年に発症した劇症肝炎、LOHFの中で肝移植非実施例のうち、1)肝移植適応年齢である65歳以下、2)昏睡出現時まで血液製剤が非投与の両条件を満たし、かつスコアの算定に必要なデータの欠損のない症例は111例(救命53例、死亡58例)であった。これらの症例で、合計スコアが5点以上を死亡予

死因は肝不全以外の合併症が44症例(40%)と多く、特に非昏睡型急性肝不全ではその比率が87%と高率であった。特にアルコール性の症例はacute-on-chronic型肝不全に分類される症例が多く、多臓器不全で死亡する頻度が高率であった。

D. 考案と結語

我が国の劇症肝炎、LOHFには分類されない急性肝不全の予後は、肝性脳症の有無によって規定されていた。このため、非昏睡型急性肝不全は劇症肝炎、LOHFとは別の疾患単位として取り扱うのが適当であると考えられた。また、劇症肝炎の成因以外の症例は肝不全ではなく合併症、多臓器不全などが予後を規定するなど、その病態が劇症肝炎、LOHFとは異なっている可能性があり、海外と同様に両者を一括して分類するのは適当でない可能性がある。この点に関しては更なる検証が必要であろう。

測とした場合の正診率は74%(劇症肝炎急性型72%、亜急性型78%)であり、sensitivityは60%、specificityは89%、PPVは85%、NPVは67%であった。各スコア毎の死亡率も、モデル作成に利用した症例における死亡率とほぼ一致していた(表4)。

D. 考案と結語

新たな肝移植適応ガイドラインは作成に利用した1998~2003年の556例(生存208例、死亡348例)における正診率は78%(急性型75%、亜急性型87%)であり、全体ではsensitivity 80%、specificity 76%、PPV 84%、NPV 70%であったが、今回、2004~2007年の症例を対象に肝萎縮の出現時期を明確にしてデータベースを作成して評価してもほぼ同等の値が得られた。本スコア法は劇症肝炎急性型、亜急性型の何れに適用してもPPVが高値であり、肝移植の適応ガイドラインとして有用であることが検証された。

表3. 劇症肝炎, LOHF の肝移植適応ガイドライン (新案)

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 比	0.7 ≤	0.5 ≤ < 0.7	< 0.5
血小板 (万)	10 <	5 < ≤10	≤5
肝萎縮	なし	あり	

表4. 新たな肝移植適応ガイドラインの有用性の

合計点	症例数	急性：亜急性：LOHF	死亡率 (%)	作成モデルでの死亡率 (%)
9以上	2	1/1/00	100	90
8	2	1/1/00	100	96.3
7	8	5/1/02	100	91.3
6	15	7/8/0	93.3	85.5
5	16	8/1/05	64.2	73.8
4	21	13/8/0	57.1	56.3
3	21	12/9/0	28.6	23.1
2	17	17/0/0	17.6	20
1	8	8/0/0	25	8.7
0	3	3/0/0	0	0

E. 参考文献

1. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
2. 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英, et al. わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究：日本急性肝不全研究会1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯. *肝臓* 2001; 42: 543-556.
3. Mochida S, Nakayama N, Matsui A, Nagoshi S, Fujiwara K. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. *Hepatology Res* 2008; 38: 970-979.
4. 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 名越澄子, 滝川康裕, 多田慎一郎, 市田隆文, 内木隆文, 矢野公士, 桶谷 真. ①劇症肝炎の診断基準：プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 厚生労働省科学研究費補助金 (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20年度報告書, 2009; pp16-18.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

劇症肝炎分科会
分担研究報告書

WG II 報告

B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪による重症肝炎の
劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価

研究協力者 坂井田 功 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：劇症肝炎は、急激かつ広汎な肝細胞壊死に基づいて急速に肝不全症状を呈する予後不良の疾患である。殊に B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア例の救命割合は 20% 以下であり、極めて予後不良である。本邦でも生体肝移植が増加しつつあるが、肝移植の普及は十分とは言えず、内科的治療を主体に行われているのが現状である。今回我々は HBV キャリア急性増悪による重症肝炎を対象集団とし、劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的とし、難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（内科系 29 施設）およびその関連施設における多施設パイロット試験をおこなっている。

A. 研究目的

本研究は、HBV キャリア急性増悪による重症肝炎を対象集団とし、劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的とする。主要エンドポイントは肝性脳症の発現（劇症化）、副次エンドポイントは、死亡、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体、総ビリルビン、直接ビリルビン/総ビリルビン比、プロトロンビン時間（PT）、HGF 濃度、AST、ALT とする。

B. 研究方法

難治性の肝・胆道疾患に関する研究班（内科系 29 施設）およびその関連施設における多施設パイロット試験（各施設で治療群を選択する registry 形式）各施設で選択した治療以外で治療した場合にも登録、転帰調査を行う。

【対象】

- 1) 下記項目を満たす肝性脳症（II 度以上）を認めない重症肝炎
- (1) 成因：HBV 無症候性キャリアないし慢性肝炎の急性増悪例（過去 6 カ月以上 HBs 抗原陽性を確認可能な症例）
- (2) 肝性脳症 I 度以下（1972 年 犬山分類）*2
- (3) PT60% 以下

【症例登録】

山口大学医学部附属病院消化器病態内科を事務局とし、専任の医師が適格性を確認して本研究の被験者として登録する。登録方法は Fax を用いた中央登録制とし、登録期間は 2 年 6 か月とする。

4. 目標登録症例数：100 例（劇症化例を約 15 例と推定）

【プロトコル治療】

各参加施設が下記治療（①～⑥）の中から選択して登録するものとする。

I. 抗ウイルス療法単独群

- ①核酸アナログ

（エンテカビル 0.5 mg or ラミブジン 100mg を含む）

- ②核酸アナログ + IFN

II. 免疫抑制療法併用群（抗ウイルス療法 + 免疫抑制療法）

- ③核酸アナログ + ステロイドパルス療法

- ④核酸アナログ + IFN + ステロイドパルス療法

- ⑤核酸アナログ + IFN + （ステロイドパルス療法 or not） + サイクロスポリン療法

- ⑥その他 免疫抑制剤治療群（ステロイド動注・大量療法も含む）

C. 研究結果

現時点において 2 例登録している。今後本登録症例を増やしていく予定である。

D. 考察

現時点では症例少数のため、現在参加施設を増やし、登録症例を増やす予定にしている。

E. 結論

国内において重篤な疾患であり内科的治療による劇症化抑制あるいは肝移植までの治療期間の延長も視野に入れ、今後の検討が重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 特になし

2. 学会発表

第 45 回日本肝臓学会総会にてワークショップ 8 劇症肝炎：診療ガイドラインの作成の現状と問題点

WS8-2 B 型肝炎ウイルスキャリア急性増悪による劇症化予防に対する早期免疫抑制療法の有効性評価
- 劇症肝炎治療の標準化に向けた研究班の現況報告 -
遠藤龍人（難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

班劇症肝炎分科会ワーキンググループ2)にて現状を
発表した。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

劇症肝炎及び遅発性肝不全（LOHF:late onset hepatic failure）の全国集計（2008年）

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：全国552施設を対象としたアンケート調査により、2008年に発症した劇症肝炎65例（急性型33例、亜急性型32例）、LOHF 5例を集計し、その患者背景、臨床像、予後および治療法を解析した。性別では急性型は男性、亜急性型とLOHFは女性が多くみられた。患者平均年齢は急性型49歳、亜急性型55歳、LOHF 64歳であった。生活習慣病などの基礎疾患を有する症例の割合は、急性型50%、亜急性型68%、LOHF60%、薬物歴を有するのはそれぞれ50%、75%、80%といずれも高率であった。成因はウイルス性が全体の41%を占めており、その内訳はB型（33%）が最多であった。B型では急性感染例（16%）、キャリア例（16%）、判定不能例（1%）の割合で、急性感染例が例年より減少し、キャリア例と同率であった。急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型の割合が高率であった。急性型に限定するとウイルス性は58%を占めていたが、そのほとんどはB型（46%）であった。一方、亜急性型ではウイルス性は25%で、うち19%がB型であった。免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎はB型例全体の35%（8/23）、キャリア例の73%（8/11）を占めた。成因不明例は急性型の27%、亜急性型の47%、全体では34%に相当した。また、薬物性は急性型の12%、亜急性型の13%、LOHF1例を含め全体で13%、自己免疫性例は急性型の3%、亜急性型の16%を占め、LOHF 2例を含めて全体では11%に相当した。肝移植非実施症例における救命率は急性型42%、亜急性型21%で、LOHF5例に救命例はなかった。肝移植は急性型7例（21%）、亜急性型8例（25%）に行われ、これらを含めた救命率は、急性型55%、亜急性型38%であった。成因と予後との関連では、B型急性感染22%、B型キャリア11%、自己免疫性13%と救命率が低かった。HBV再活性化肝炎の救命例はなかった。

結語：わが国の劇症肝炎の背景はその成因を中心に徐々に変化している。成因別のより効果的な治療体系の確立、適切な肝移植適応ガイドラインの適用などが重要な課題と思われた。

共同研究者

桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師
井戸 章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 准教授
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師

属する552施設を対象に1次調査を行い、2008年に発症した劇症肝炎およびLOHFの症例数を調査した。228施設（41%）から回答があり、82施設に121の該当例が存在することが判明した。これらを対象に2次調査を実施し、49施設（60%）から90症例が登録された（6症例が重複）。データに不明な点のあった57例（32施設）に対しては3次調査を行い、53例（30施設）から回答を得た。これらのうち14例（アルコール性肝疾患4例、B型慢性肝疾患3例、自己免疫性慢性肝炎1例、肝硬変2例、Wilson病1例、心不全1例、その他2例）を除外し、計70例を対象に患者背景、成因、合併症、臨床検査成績、治療法及び予後に関する解析を行った。

A. 研究目的

わが国の劇症肝炎、LOHFの発症数は減少傾向にあると推測されるが、その内容は変化しつつある¹⁾。A型急性肝炎の大規模な流行がみられなくなったことなど、ウイルス性例は総じて減少傾向にあると思われる。一方、近年の免疫抑制・化学療法の進歩により、de novo B型肝炎を含めたHBV再活性化肝炎の増加など新たな問題が生じ、その対策が必要となった²⁾。また1998年以降、自己免疫性肝炎とHEVが新たな成因に加えられたが、未だに成因不明例が全体の30%以上を占めている状況である。治療法としてはエンテカビルなどの抗ウイルス療法や血液浄化療法の進歩にも関わらず、内科的治療による救命率は必ずしも上昇する傾向は認めていない。

これら、劇症肝炎、LOHFの実態に関する最近の動向を明らかにするために、本年度は2008年の発症例を対象に全国調査を実施し、解析を行った。

B. 対象と方法

主に日本消化器学会及び日本肝臓学会の評議員が所

C. 研究成果

1. 患者背景と予後（表1）

70例のうち、劇症肝炎は65例（急性型33例、亜急性型32例）、LOHFは5例であった。急性型は男性の割合が高く、亜急性型、LOHFは女性の割合が高かった。患者平均年齢は急性型49歳、亜急性型55歳、LOHF64歳で、急性型に比し亜急性型、LOHFはより高齢であった。

HBVキャリアは急性型の12.0%、亜急性型の9.4%、LOHFの40%を占めていた。また、生活習慣病、悪性腫瘍、精神疾患などの基礎疾患を有する割合は、急性型50%、亜急性型68%、LOHF60%、薬物歴を有するのは急性型50%、亜急性型75%、LOHF80%に達しており、いずれも高率であった。投与されている薬物

としては、循環器疾患治療薬（19例）、消化器疾患治療薬（16例）、代謝疾患治療薬（12例）精神疾患治療薬（9例）、抗炎症薬（8例）、抗菌薬など（7例）が多かった。また免疫抑制薬（6例）、抗癌薬（4例）も認めた。

肝移植非実施例における救命率は、全体では29%であり、急性型42%、亜急性型21%、LOHF0%と亜急性型、LOHFの予後が不良であった。救命率は急性型、亜急性型とも2007年より低率であった³⁾。またLOHFは2007年同様、救命例がなかった。肝移植は急性型7例、亜急性型8例で実施され、死亡例は亜急性型の1例のみであった。肝移植を含めた救命率は急性型55%、亜急性型38%、LOHF 0%、全体で43%であった。

2. 成因と予後（表2）

ウイルス性は全体の41%を占めており、病型別では急性型58%、亜急性型25%、LOHF40%であった。ウイルス性の大部分がB型であり、急性型の46%を占め、その内訳は急性感染例が33%、キャリア例が9%であった。一方、亜急性型ではB型が19%を占め、急性感染例はなく、全てキャリア例であった。また、B型例の35%（8/23）、キャリア例の73%（8/11）は免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化肝炎であった。背景は悪性リンパ腫に対するリツキシマブ・ステロイド併用療法によるものが4例で最も多かったが、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ治療が1例、慢性関節リウマチに対するメソトレキセートおよび副腎皮質ステロイドによるものが各1例みられた（表3）。またHBV再活性化肝炎8例中3例は発症前HBs抗原陰性のde novo B型肝炎であった。3例はいずれも悪性リンパ腫に対するリツキシマブ・ステロイド併用療法によるものであった。de novo B型肝炎は2007年の5例より減少していたが、B型例全体に占めるHBV再活性化肝炎の割合は依然高率であった。B型以外のウイルス性は急性型ではA型2例、C型1例、HHV-6 1例、亜急性型ではA型1例、EBV 1例であった。

ウイルス性以外では全体で薬物性が13%、自己免疫性が11%、成因不明例が34%みられた。薬物性は急性型、亜急性型とも12%を占め、病型別に差はみられなかった。薬物性の起因薬物は抗菌薬、感冒薬、精神疾患治療薬、消化器疾患治療薬、抗不整脈薬、健康食品、漢方薬などであった（表4）。自己免疫性の割合は急性型3%、亜急性型16%、LOHF40%で、亜急性型およびLOHFが高かった。成因不明は急性型27%、亜急性型47%と、亜急性型で高率であった。

成因と予後の関連をみると、B型急性感染の救命率は内科的治療で22%、キャリア例では11%の救命率であった。2007年に比べキャリア例の救命率は同様に低率であったが、急性感染例の救命率も低かった。HBV再活性化肝炎8例の病型別内訳は急性型2例、亜急性型4例、LOHF 2例であったが、全例が死亡しており、病型に関わらず予後は不良であった。薬物性では内科的治療の救命率は全体では38%であった

が、急性型75%に対し亜急性型では救命例はなかった。成因不明でも急性型の救命率が57%であったのに対し、亜急性型では22%と低率であった。自己免疫性例のほとんどにステロイドパルス療法が施行されていたが、亜急性型1例が救命されたのみで、内科的治療の救命率は13%と低かった（表5）。

3. 肝性脳症出現時の身体所見、画像所見及び血液検査成績

劇症肝炎、LOHF全体では、昏睡Ⅱ度以上出現時に99%で黄疸がみられた（表6）。全身性炎症性症候群（SIRS: systemic inflammatory response syndrome）の診断基準による高熱または低熱の体温変動が15%、頻脈が45%、呼吸促進が49%で観察された。羽ばたき振戦は75%で、腹水が64%、肝濁音界消失49%、肝性口臭34%、下腿浮腫が37%で観察された。腹水と肝濁音界消失は急性型に比して亜急性型で有意に高率であった。下腿浮腫はLOHFで急性型に比し高率であった。肝濁音界消失は急性型では肝移植非実施の救命例に比し死亡例では有意に高率であった。

腹部超音波またはCT検査における肝萎縮は、急性型の30%、亜急性型の72%、LOHF全例で観察された（表7）。また急性型および劇症肝炎とLOHF全体では肝移植非実施の救命例に比して、死亡例では有意に高率であった。

血液検査成績では亜急性型は急性型に比して、PT（%）、総ビリルビン、直接ビリルビン、AFPが高値、PT-INR、AT-Ⅲ、アルブミン、AST、ALT、LDH、CK、CRNN、CRP、赤血球数が低値であった（表8）。LOHFは急性型に比してPT（%）が高値、AST、ALT、LDHが低値であった。BUNは亜急性型に対して高値であった。また赤血球数は急性型、劇症肝炎いずれに対しても有意に低値であった。劇症肝炎では肝移植非実施の救命例に比して死亡例では、総ビリルビン、直接ビリルビンが高値で、アルブミン、AST、ALTが低値であった。また移植例では肝移植非実施の死亡例に比してBUNが低値であった。

4. 合併症

劇症肝炎およびLOHF全体における合併症の頻度は、腎不全58%、DIC40%、感染症40%の順で高く、腎不全と感染症はいずれも2007年に比べ高率であった。以下脳浮腫21%、心不全10%、消化管出血9%の順であった（表9）。劇症肝炎とLOHF全体では感染症、腎不全の頻度は移植例では生存例、死亡例に対し低率であった。急性型においては感染症、脳浮腫、DICの頻度は生存例に比し死亡例で有意に高率であった。また感染症、腎不全の頻度は死亡例に対し移植例は有意に低率であった。また、亜急性型では感染症の頻度は移植例では生存例、死亡例に対し低率で、腎不全は死亡例に対し有意に低率であった。

合併症の数と予後の関連を検討したところ（表10）、急性型では合併症の認められない症例は全例が救命されたが、合併症数が増加するに従って救命率は低下した。合併症数が2個以上では救命率は13%であった。しかし、亜急性型、LOHFでは合併症数がなしました

は1個の症例でも救命率が低く、合併症数と予後の関係は明らかでなかった。

5. 治療法

劇症肝炎、LOHF 全体では大部分の症例で血漿交換と血液濾過透析による人工肝補助が実施されていた(いずれも89%)。副腎皮質ステロイドや抗凝固薬はそれぞれ73%、50%で投与されていた(表11)。成因に対する治療や肝庇護療法は、急性型の45%、亜急性型の75%、LOHFの100%で、昏睡出現前から実施されており、その割合は2007年より高率であった(表12)。一方、人工肝補助が昏睡出現前から実施された症例は急性型18%、亜急性型22%であり、それぞれ55%、41%は昏睡出現日に開始されていた。

B型23例では5例にラミブジン、13例にエンテカビル、3例に両剤が投与され、計21例(91%)で核酸アナログが投与されていた。うち急性感染例は9例(82%)、キャリア例は11例(100%)、判定不能例は1例(100%)であった(表4)。自己免疫性の8例中7例でパルス療法、1例が経口で副腎皮質ステロイドが投与されていたが、生存例は1例のみであった(表6)。

肝移植の適応は、急性型76%、亜急性型69%及びLOHF60%で検討され、計15例で生体部分肝移植が実施された(表13)。肝移植が実施された頻度は、急性型が21%、亜急性型25%であった。肝移植適応の決定に急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン(日本急性肝不全研究会:1996年)を用いた症例は、急性型が48%、亜急性型91%、LOHF67%であった⁴⁾。また、昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間が4日以内であったのは、肝移植実施例の73%であった(表14)。2004~2008年の肝移植非施行310例を対象に、肝移植適応ガイドラインの有用性を検討した。従来と同様、急性型の正診率が70%、亜急性型の特異度が28%と低率、5日後の再評価で正診率が向上していないことなどが問題であった。(表15)。

D. 考察

2008年の急性型と亜急性型を合わせた劇症肝炎の症例数は70例を下回った。症例数の経年推移をみると2003年以降は100例を下回っており、全体数は漸減傾向にあると思われる。成因別発症数を1998~2003年の集計と比較するとA型、B型を主とするウイルス性と成因不明例が減少傾向にあると推測された⁵⁾。発症平均年齢は2007年に比べ亜急性型が高く、LOHFも高齢発症例が多かった。また、基礎疾患および薬物服用歴を有する割合はいずれの病型も高率であった。薬物の内訳も抗炎症薬、抗菌薬、精神疾患、循環器疾患、消化器疾患治療薬が多くみられた。

成因別ではウイルス性が41%を占め、その大部分がB型(33%)であった。B型では急性感染例(16%)とキャリア例(16%)が同率であり、例年と比べ急性感染例が少なかった。急性感染例は全例が急性型であったのに対し、キャリア例はほとんどが亜急性型であった。B型以外ではA型3例、C型1例、HHV-6

1例、EBV 1例が認められた。薬物性は全体の13%、成因不明は34%を占め、例年とほぼ同率であった。自己免疫性は全体の11%で、亜急性型およびLOHFでの比率が高かった。

成因と予後との関連を検討すると、急性型ではB型急性感染例の救命率が22%と低下していた。救命例と死亡例の間で発症年齢などの背景を比較したが、明らかな差異はみとめず、その原因は明らかでなかった。亜急性型では全ての病型で予後不良であったが、特にB型キャリア例の内科的治療による救命率は11%と低かった。亜急性型6例中、HBV再活性化肝炎が4例を占めており、予後不良の一因と考えられる。HBV再活性化肝炎の原因としてはリツキシマブ・ステロイド併用療法がほとんどであった。de novo B型肝炎の発症数は2007年より減少したものの、HBV再活性化肝炎がB型例全体に占める割合は35%と依然高率であった。イマチニブやメソトレキセート治療による発症例がみられ、今後も関係領域へのHBV再活性化対策ガイドラインの周知が必要と思われた。B型例に対しては全体の91%で核酸アナログ投与が行われており、エンテカビル投与例が増加していた。しかし、発症後の核酸アナログ治療はHBV再活性化肝炎の劇症化を阻止できておらず、予防投与の重要性が示唆された。

合併症に関しては、これまでの報告と同様に感染、腎不全、DICの頻度が高率であった。急性型では合併症数と救命率が密接に関連していたが、亜急性型とLOHFでは合併症数が少なくとも死亡する例がみられた。これはHBV再活性化肝炎など合併症の有無に関わらず予後不良な成因による可能性がある。

生体部分肝移植に関しては2008年の症例では、全体の21%で実施されていた。急性型で21%、亜急性型で25%とほぼ同率であった。また昏睡出現から肝移植を実施するまでの期間は、2008年は73%が昏睡出現4日以内であった。肝移植適応ガイドラインに関しては、亜急性型の特異度が低いなど従来と同様の問題が残存した。現在、ワーキンググループで作成した新肝移植適応ガイドライン(2008年)の検証が行われている過程である⁶⁾。新ガイドラインでは肝萎縮の客観的な評価が課題となるが、本年度の全国調査からCT volumetryによる肝萎縮率(CTLV/SLV比)のデータも集積されている。

E. 結論

B型急性感染例の減少やHBV再活性化肝炎の増加などわが国の劇症肝炎の背景は徐々に変化していることが示唆される。成因別のより効果的な治療体系の確立、適切な肝移植適応ガイドラインの適用などが重要な課題と思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 桶谷 真, 井戸 章雄, 坪内 博仁. 劇症肝炎の現況. Annual Review 消化器2010 151-157,2010
- 2) 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. HBV キャリアに対する化学療法, 免疫抑制療法時の対応基準は 肝胆膵58 591-599,2009
- 3) 桶谷 真, 宇都浩文, 井戸章雄, 坪内博仁. B型肝炎の病態解明最前線 (6) 化学療法によるB型肝炎再活性化とその対策 臨床消化器内科24 677-683,2009

2. 学会発表

- 1) 桶谷 真, 井戸 章雄, 坪内博仁. HBV 再活性化による劇症肝炎の現状と対策 第13回日本肝臓学会大会 京都 2009.10.14-16. 肝臓50 Suppl. (2) :A423 S3-2

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- (ア) 特許取得 なし
 (イ) 実用新案登録 なし
 (ウ) その他 なし

I. 参考文献

- 1) 森 満, 板内 文, 鷲尾昌一, 他. 全国疫学調査による難治性の肝疾患の日本の患者数の推計. 厚生労働省科学研究費補助金「特定疾患の疫学に関する研究班」平成17年度報告書, pp39-42 2006.

- 2) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 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-肝臓 50:38-42,2009
- 3) 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 (2007年). 厚生労働省難治性疾患克服研究疾患事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成20年度 総括・分担研究報告書, pp83-93 2009.
- 4) 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英, 他. わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究:日本急性肝不全研究会 1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯. 肝臓 42:543-556, 2001.
- 5) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res. 2008 Jul;38 (7) :646-57.
- 6) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 他.
 ①劇症肝炎の診断基準:プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 厚生労働省難治性疾患克服研究疾患事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成20年度報告書, pp16-18 2009.

表1 劇症肝炎, LOHF の背景因子と予後

		急性型 (n= 33)	亜急性型 (n=32)	LOHF (n= 5)
男:女		20:13	15:17	2:3
年齢 ^a		48.5 ±20.4	54.5 ±18.2	64.4 ±14.2
HBV carrier (%)		12.0(3/25)	9.4(3/32)	40.0 (2/5)
基礎疾患 ^b (%)		50.0 (16/32)	67.7(21/31)	60.0 (3/5)
薬物歴(%)		50.0 (15/30)	75.0 (24/32)	80.0 (4/5)
救命率(%)	内科治療	42.3 (11/26)	20.8 (5/24)	0 (0/5)
	肝移植	100 (7/7)	87.5 (7/8)	—
	全体	54.5(18/33)	37.5 (12/32)	0 (0/5) *

^a 平均±標準偏差, ^bHBV carrier を含まない:生活習慣病,悪性疾患,精神疾患など

*p<0.05 vs 急性型 by Student's t-test or Fisher's exact tests.

表2 劇症肝炎, LOHF の成因と予後

()は疑診例	急性型 (n= 33)								亜急性型 (n=32)							
	全体		転帰				救命率(%)		全体		転帰				救命率(%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	19	57.6	4	10	5	0	29	47	8	25.0	2	5	1	0	29	38
A型	2	6.1	2	0	0	0	100	100	1	3.1	0	1	0	0	0	0
B型	15	45.5	2	10	3	0	17	33	6	18.8	1	4	1	0	20	33
急性感染	11 (5)	33.3	2 (1)	7 (3)	2 (1)	0	22	36	0	0	0	0	0	0	—	—
キャリア	3 (1)	9.1	0	2	1 (1)	0	0	33	6 (3)	18.8	1	4 (3)	1	0	20	33
判定不能	1	3.0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—
C型	1	3.0	0	0	1	0	—	100	0	0	0	0	0	0	—	—
E型	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
その他	1	3.0	0	0	1	0	—	100	1	3.1	1	0	0	0	100	100
自己免疫性	1	3.0	0	1	0	0	0	0	5 (4)	15.6	1 (1)	4 (3)	0	0	20	20
薬物性	4	12.1	3	1	0	0	75	75	4	12.5	0	3	1	0	0	25
成因不明	9	27.3	4	3	2	0	57	67	15	46.9	2	7	5	1	22	47
評価不能	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
合計	33	100	11	15	7	0	42	55	32	100	5	19	7	1	21	38

	LOHF (n= 5)								全体 (n=70)							
	全体		転帰				救命率(%)		全体		転帰				救命率(%)	
	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体	症例数	比率%	生存	死亡	移植生存	移植死亡	非移植例	全体
ウイルス性	2	40.0	0	2	0	0	0	0	29	41.4	6	17	6	0	26	41
A型	0	0	0	0	0	0	—	—	3	4.3	2	1	0	0	67	67
B型	2	40.0	0	2	0	0	0	0	23	32.9	3	16	4	0	16	30
急性感染	0	0.0	0	0	0	0	—	—	11 (5)	15.7	2 (1)	7 (3)	2 (1)	0	22	36
キャリア	2	40.0	0	2	0	0	0	0	11 (4)	15.7	1	8 (3)	2 (1)	0	11	27
判定不能	0	0	0	0	0	0	—	—	1	1.4	0	1	0	0	0	0
C型	0	0	0	0	0	0	—	—	1	1.4	0	0	1	0	—	100
E型	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
その他	0	0	0	0	0	0	—	—	2	2.9	1	0	1	0	100	100
自己免疫性	2 (1)	40.0	0	2 (1)	0	0	0	0	8 (5)	11.4	1 (1)	7 (4)	0	0	13	13
薬物性	1	20.0	0	1	0	0	0	0	9	12.9	3	5	1	0	38	44
成因不明	0	0	0	0	0	0	—	—	24	34.3	6	10	7	1	38	54*
評価不能	0	0	0	0	0	0	—	—	0	0	0	0	0	0	—	—
合計	5	100	0	5	0	0	0	0	70	100	16	39	14	1	29	43

その他のウイルス性(EBV 1例、HHV-6 1例)

*p<0.05 vs 自己免疫性 by Fisher's exact tests.

表3 B型キャリア症例における背景と治療

核酸アナログはB型症例の91.3%(21/23)で投与(ラミブジン5例、エンテカビル13例、重複3例) 急性感染例81.8%(9/11)(ラミブジン3例、エンテカビル5例、重複1例), キャリア例100%(11/11) (ラミブジン2例、エンテカビル7例、重複2例), 判定不能例100%(1/1)(エンテカビル1例)

年齢・性	病型	転帰	基礎疾患	薬物療法 その他	発症前 HBs 抗原	治療内容	ステロイド /核酸アナ ログ開始日*
41 女	急性	肝移植			+	Pulse+ETV	-3/-3
15 男	亜急性	生存			+	Pulse+IFN+LMV +ETV	1/-1
59 男	亜急性	肝移植			+	ETV	/-26
29 女	急性 [#]	死亡	UCTD、Sjogren syndrome	PSL	+	Pulse+LMV	-1/-1
76 女	亜急性 [#]	死亡	RA	MTX	+	ETV	/-22
59 女	遅発性 [#]	死亡	RA	PSL	+	Pulse+ETV	-3/-5
80 男	遅発性 [#]	死亡	CLL	Imatinib mesylate	+	Pulse+LMV+ETV	-2/-1
61 男	急性 [#]	死亡	ML	R-CHOP、R-CEPP	+	Pulse+LMV	-1/
63 男	亜急性 ^{##}	死亡	ML	R-CHOP	-	IFN+ETV	/-24
70 男	亜急性 ^{##}	死亡	ML	R-CHOP、R-CHASE	-	Pulse+IFN+ETV	-7/-7
70 男	亜急性 ^{##}	死亡	ML	R-CHOP	-	Pulse+IFN+ETV	-3/-9

*昏睡Ⅱ度以上出現時との期間

[#]HBV再活性化 ^{##}de novo B

UCTD(Undifferentiated connective tissue disease)

R-CHOP(Rituximab, CPA, ADM, VCR, PSL) R-CHASE(Rituximab, Ara-c, CPA, VP-16, dexamethasone)

R-CEPP(Rituximab, CPA, VP-16, Procarbazine) LMV(Lamivudine) ETV(Entecavir)

表4 薬物性症例とその診断根拠

性	年齢	病型	転帰	薬物名	診断根拠	薬物性肝障害 スコア
男	63	急性	生存	抗菌薬(ジェニナック)	臨床経過 D-LST	5
女	24	急性	生存	抗不安薬(セニラン)、抗うつ薬(デプロメ ール)	臨床経過	5
女	17	急性	生存	鉄剤(フェロミア)	D-LST	8
男	57	急性	死亡	抗精神病薬(リスパダール)、抗炎症薬(ロキ ソニン)、消化器疾患薬(ガスター散)など多 数	臨床経過	-
女	40	亜急性	肝移植	感冒薬(エスタックイブ)	臨床経過 D-LST	6
女	68	亜急性	死亡	消化器疾患薬(オメプラール)	臨床経過 D-LST	-
女	38	亜急性	死亡	漢方薬(防風通聖散)	臨床経過 D-LST	12
女	67	亜急性	死亡	抗不整脈薬(ピメノール)、消化器疾患薬(パ リエット)	臨床経過	-
男	49	遅発性	死亡	健康食品(マカ)	D-LST	10

表5 自己免疫性症例の背景と治療

年齢	性	病型	AIH スコア	転帰	ステロイド		
					投与方法	開始時脳症	時期*
82	男性	急性	-	死亡	パルス静注	II	0
38	女性	亜急性	-	生存	経口	なし	-2
71	女性	亜急性	19	死亡	パルス静注	なし	-1
73	男性	亜急性	12	死亡	パルス静注	なし	-32
73	女性	亜急性	8	死亡	パルス静注	なし	-1
84	女性	亜急性	10	死亡	パルス静注	なし	-1
55	女性	遅発性	20	死亡	パルス静注	なし	-4
79	女性	遅発性	12	死亡	パルス静注	なし	-9

*昏睡II度以上出現時との期間

表6 劇症肝炎, LOHFにおける昏睡II度以上出現時の身体所見と予後

	劇症肝炎+LOHF (n=70)			急性型 (n=33)			亜急性型 (n=32)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
体温変動 ^a	10/65(15.4)			6/31(19.4)			4/29(13.8)			0/5(0)		
	4/16	3/37	3/12	3/11	1/14	2/6	1/5	2/18	1/6	0/0	0/5	0/0
黄疸	64/65(98.5)			31/31(100)			29/29(100)			4/5(80.0)		
	15/15	36/37	13/13	10/10	14/14	7/7	5/5	18/18	6/6	0/0	4/5	0/0
腹水	40/63(63.5)			11/30(36.7)			25/29(86.2)**			4/4(100)*		
	8/16	25/34	7/13	4/11	5/12	2/7	4/5	16/18	5/6	0/0	4/4	0/0
痙攣	5/66(7.6)			4/32(12.5)			1/29(3.4)			0/5(0)		
	0/16	4/37	1/13	0/11	3/14	1/7	0/5	1/18	0/6	0/0	0/5	0/0
頻脈 ^b	29/65(44.6)			16/31(51.6)			12/29(41.4)			1/5(20.0)		
	8/16	13/37	8/12	4/11	7/14	5/6	4/5	5/18	3/6	0/0	1/5	0/0
呼吸促進 ^c	26/53(49.1)			16/27(59.3)			10/22(45.5)			0/4(0)*		
	8/12	13/31	5/10	6/10	7/11	3/6	2/2	6/16	2/4	0/0	0/4	0/0
肝濁音界消失	20/41(48.8)			6/22(27.3)			12/17(70.6)*			2/2(100)		
	2/12	15/24 [#]	3/5	0/9	5/10 [#]	1/3	2/3	8/12	2/2	0/0	2/2	0/0
羽ばたき振戦	46/61(75.4)			17/28(60.7)			24/28(85.7)			5/5(100)		
	11/15	29/37	6/9	6/10	9/14	2/4	5/5	15/18	4/5	0/0	5/5	0/0
肝性口臭	16/47(34.0)			6/23(26.1)			8/21(38.1)			2/3(66.7)		
	5/14	10/27	1/6	4/10	2/11	0/2	1/4	6/13	1/4	0/0	2/3	0/0
下腿浮腫	19/52(36.5)			5/26(19.2)			10/22(45.5)			4/4(100)**		
	4/14	12/29	3/9	3/10	1/11	1/5	1/4	7/14	2/14	0/0	4/4	0/0

^a 体温: >38℃または<36℃, ^b 脈拍数:> 90/min, ^c 呼吸数:>20/min または PaCO₂:<32Torr

*p<0.05 **p<0.01 vs 急性型, #p<0.05 vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表7 劇症肝炎, LOHFにおける肝萎縮の有無と予後

	劇症肝炎+LOHF (n=70)			急性型 (n=33)			亜急性型 (n=32)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
肝萎縮	34/63(54.0)			9/30(30.0)			21/29(72.4)**			4/4(100)*		
	3/16	26/35 ^{##}	5/12	0/11	8/14 ^{##}	1/5	3/5	14/17	4/7	0/0	4/4	0/0

*p<0.05 **p<0.01vs 急性型, ##p<0.01vs 生存例 by Fisher's exact tests.

表8 劇症肝炎, LOHF における昏睡Ⅱ度以上出現時の血液検査所見

	劇症肝炎(n=65)			急性型(n=33)			亜急性型(n=32)			LOHF (n=5)
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
PT (sec)	35.5±20.5			39.5±26.1			31.0±10.8			23.6±6.5
	37.1±25.1	35.2±22.9	34.6±11.1	39.2±29.2	43.2±29.6	31.8±12.5	32.2±15.0	27.2±9.0	36.6±10.6	
PT (%)	24.5±12.7			20.9±13.6			28.4±10.5*			34.1±11.6*
	22.0±12.1	26.9±13.9	21.7±9.7	20.4±13.4	21.1±15.5	21.0±11.4	26.3±7.5	31.5±10.9	22.3±8.7 ^s	
PT-INR	3.95±2.91			5.02±3.73			2.91±1.13**			2.33±0.72
	4.00±3.42	3.88±2.98	4.02±2.36	4.60±3.91	5.45±3.96	4.85±3.47	2.49±0.79	2.78±1.27	3.40±0.87	
HPT (%)	19.6±9.0			18.1±9.7			21.5±8.4			-
	17.8±11.2	22.2±8.7	17.3±8.2	16.4±12.4	20.7±10.0	17.7±8.5	23.2	23.1±8.9	16.8±11.0	
ATⅢ (%)	44.0±33.7			54.3±38.8			29.8±17.7*			47.5±17.1
	48.5±17.5	40.2±44.6	45.4±26.9	48.8±17.7	54.0±57.7	67.5±22.7	47.5±23.3	24.8±15.2	30.7±18.4	
albumin (g/dl)	3.2±0.6			3.4±0.7			2.9±0.4**			2.8±0.4
	3.4±0.7	3.0±0.6	3.2±0.5	3.5±0.8	3.3±0.7	3.4±0.5	3.3±0.3	2.8±0.4 [#]	2.9±0.5	
T.Bil (mg/dL)	13.9±9.1			9.2±6.1			18.7±9.1**			16.0±16.1
	9.0±6.1	16.1±9.0 [#]	14.5±10.4	7.4±6.5	11.8±6.3	6.7±2.8	12.5±3.4	19.2±9.5	21.2±9.8	
D.Bil (mg/dL)	9.1±6.6			5.6±3.5			12.9±7.1**			10.8±11.8
	5.4±3.2	10.7±6.8 [#]	8.6±7.4	4.1±2.7	7.2±3.9	4.3±2.1	8.0±2.8	13.9±7.2	13.7±8.4	
D/T 比	0.64±0.11			0.63±0.12			0.65±0.11			0.56±0.22
	0.64±0.13	0.65±0.10	0.62±0.13	0.63±0.16	0.62±0.12	0.64±0.07	0.66±0.05	0.67±0.08	0.6±0.18	
AST (IU/L)	705[29-26,100]			2,507[271-26,100]			174[29-16,180]**			178 [50-282] ***
	1,409[86-26,100]	585[29-14,716] [#]	816[49-17,050]	2,840[271-26,100]	2,565[310-14,716]	1,909[677-17,050]	435[86-16,180]	171 [29-1,467]	158[49-1,224]	
ALT (IU/L)	1037[14-13,000]			3,090[509-13,000]			282 [14-8,610]**			122 [68-184] ****
	1,591[153-13,000]	701[14-9,717] [#]	1,815[41-8,390]	2,570[762-13,000]	4,654[509-9,717]	2,766[1,815-8,390]	774[153-8,610]	191[14-1,512]	309[41-2,099]	
LDH (IU/L)	439[179-17,960]			1,127[179-17,960]			351[195-13,570]**			391 [283-454] *
	740[309-16,300]	420[179-17,960]	493[216-13,600]	1,023[309-16,300]	2,399[179-17,960]	917[311-13,600]	425[315-13,570]	352[195-615]	251[216-654]	
CK (IU/L)	84[16-2,881]			133[31-2,881]			68[16-1,715] *			764 [50-2,547]
	154[58-763]	94[16-2,881]	65[23-1,715]	82[58-763]	196[31-2,881]	67[48-160]	214[80-550]	47[16-85] [#]	31[23-1,715]	
BUN (mg/dL)	22.6±22.5			27.6±26.2			17.5±16.9			38.7±17.1 &
	25.9±26.4	25.9±22.7	12.3±14.4 ^s	31.3±29.8	31.2±25.9	14.8±19.3	13.8±12.0	21.7±19.6	10.2±9.1	
CRNN (mg/dL)	1.8±1.9			2.4±2.3			1.2±1.1**			1.9±1.3
	2.3±2.4	1.9±1.8	1.1±1.5	2.6±2.5	2.8±2.3	1.4±2.1	1.6±2.3	1.1±0.8	0.9±0.6	
CRP (mg/dL)	1.7±2.9			2.4±3.7			0.9±1.1*			1.0±1.3
	1.0±0.9	2.5±3.8	0.8±1.3	1.0±1.0	4.1±5.1	1.2±1.9	0.8±0.5	1.1±1.4	0.4±0.3	
AFP (ng/mL)	6.1[0.7-280.5]			3.9[0.7-53.0]			54.3[2.3-280.5]*			19.1[2.8-35.3]
	8.1[2.1-121.1]	14.0[0.7-280.5]	4.2[2.4-54.3]	7.0[2.1-17.0]	2.7[0.7-53.0]	4.2[2.6-17.6]	35.9[2.3-121.1]	76.0[6.1-280.5]	28.4[2.4-54.3]	
NH3 (ng/dL)	146±107			168±133			123±68			150±111
	105±56	159±124	164±106	94±45	205±159 [#]	217±137 [#]	128±73	124±79	118±37	
Fisher 比	0.88±0.13			1.00			0.82±0.11			-
	-	0.88±0.13	-	-	1.00	-	-	0.82±0.11	-	
BTR	2.18±2.00			2.30±2.16			1.43			1.67±0.25
	3.91±3.45	1.49±0.95	-	3.91±3.45	1.50±1.10	-	-	1.43	-	
HGF (ng/mL)	5.21[0.77-50.97]			7.5[0.77-23.63]			2.89[1.95-50.97]			7.18[0.31-14.05]
	8.79[0.77-24.74]	3.29[1.95-50.97]	3.13	8.79[0.77-11.54]	5.4[2.32-23.63]	-	13.66[2.58-24.74]	2.57[1.95-50.97]	3.13	
血小板 (万/mm ³)	12.4±9.1			11.4±5.9			13.4±11.6			8.7±3.7
	11.8±5.1	11.4±6.9	14.9±14.9	11.8±5.1	12.1±7.5	9.1±2.4	11.6±5.7	10.9±6.6	20.0±19.3	
白血球 (千/mm ³)	11.5±8.0			11.4±6.8			11.7±9.1			13.4±6.3
	10.5±4.9	10.6±6.9	14.8±11.8	11.9±5.1	10.7±8.9	11.9±4.7	7.3±2.6	10.5±5.2	17.3±15.6	
赤血球 (万/mm ³)	409±73			437±60			379±75**			314±65 ****
	426±81	403±63	405±87	439±60	430±64	449±59	396±118	380±54	366±92	
FDP (μg/mL)	37.5±45.3			47.3±51.7			18.8±20.9			4.9±0.8
	31.0±29.4	48.9±59.6	22.2±18.7	34.2±31.8	69.1±68.0	24.2±22.8	18.1±17.1	18.7±26.9	19.4±15.6	
D-dimer (μg/mL)	20.1±29.3			27.6±34.9			8.5±11.4			3.3±1.6
	14.9±15.2	26.4±40.1	14.1±14.8	16.9±16.3	40.4±46.6	14.2±14.1	10.3±14.1	4.0±2.8	14.1±18.4	

平均±標準偏差, 中央値[最小-最大]

*p<0.05 and **p<0.01 vs 急性型 &p<0.05 vs 亜急性型 %p<0.05 and ^Wp<0.01 劇症肝炎全体

[#]p<0.05 vs 生存例, ^sp<0.05 vs 死亡例 by Student's *t*-test or Mann-Whitney *u*-test.

表9 劇症肝炎, LOHF における合併症と予後

	劇症肝炎+LOHF (n= 70)			急性型 (n= 33)			亜急性型 (n=32)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
感染	26/65(40.0)			9/30(30.0)			13/30(43.3)			4/5(80.0)		
	5/16	21/34	0/15 ^{#&&}	0/11	9/12 ^{##}	0/7 ^{&&}	5/5	8/17	0/8 ^{##&}	0/0	4/5	0/0
脳浮腫	12/56(21.4)			6/25(24.0)			5/28(17.9)			1/3(33.3)		
	1/15	8/26	3/15	0/10	4/8 [#]	2/7	1/5	3/15	1/8	0/0	1/3	0/0
消化管 出血	6/66(9.1)			2/30(6.7)			4/31(12.9)			0/5(0)		
	1/16	4/35	1/15	1/11	1/12	0/7	0/5	3/18	1/8	0/0	0/5	0/0
腎不全	40/69(58.0)			22/33(66.7)			15/31(48.4)			3/5(60.0)		
	10/16	27/38	3/15 ^{#&&}	7/11	13/15	2/7 ^{&}	3/5	11/18	1/8 ^{&}	0/0	3/5	0/0
DIC	24/60(40.0)			15/30(50.0)			7/27(25.9)			2/3(66.7)		
	4/15	16/31	4/14	1/10	11/13 ^{##}	3/7	3/5	3/15	1/7	0/0	2/3	0/0
心不全	6/60 (10.0)			3/29 (10.3)			2/27(7.4)			1/4(25.0)		
	1/15	5/30	0/15	1/11	2/11	0/7	0/4	2/15	0/8	0/0	1/4	0/0

[#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例, [&]p<0.05 and ^{&&}p<0.01vs 死亡例 by Fisher's exact tests.

表10 劇症肝炎, LOHF における合併症数と予後

合併症数	劇症肝炎+LOHF (n= 55)		急性型 (n= 26)		亜急性型 (n=24)		LOHF (n=5)	
	症例数 (%)	救命数 ^a (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)	症例数 (%)	救命数 (%)
0	9 (16.4)	3/9 (33.3)	3 (11.5)	3/3 ^{##} (100)	6 (25.0)	0/6 (0)	1 (20.0)	0/1 (0)
1	10 (18.2)	7/10 (70.0)	7 (26.9)	6/7 ^{##} (85.7)	2 (8.3)	1/2 (50.0)	2 (40.0)	0/2 (0)
2	14 (25.5)	2/14 (14.3)	6 (23.1)	2/6 ^{##} (33.3)	6 (25.0)	0/6 (0)	2 (40.0)	0/2 (0)
3	19 (34.5)	3/19 (15.8)	8 (30.8)	0/8 ^{##} (0)	9 (37.5)	3/9 (33.3)	0 (0)	0/0 (0)
4以上	3 (5.5)	1/3 (33.3)	2 (7.7)	0/2 ^{##} (0)	1 (4.2)	1/1 (100)	0 (0)	0/0 (0)

^a肝移植非実施例における救命症例数,

「急性型」: 救命率が合併症数に依存する (^{##}p<0.01 by Kruskal Wallis test)

表11 劇症肝炎, LOHF で実施された治療法と予後

	劇症肝炎+LOHF (n=70)			急性型 (n=33)			亜急性型 (n=32)			LOHF (n=5)		
	(%)			(%)			(%)			(%)		
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植
ステロイド	51/70(72.9)			21/33(63.6)			25/32(78.1)			5/5(100)		
	11/16	31/39	9/15	6/11	12/15	3/7	5/5	14/19	6/8	0/0	5/5	0/0
GI 療法	6/70(8.6)			1/33(3.0)			3/32(9.4)			2/5(40.0)*		
	0/16	4/39	2/15	0/11	0/15	1/7	0/5	2/19	1/8	0/0	2/5	0/0
特殊組成 アミノ酸	9/69(13.0)			2/32(6.3)			6/32(18.8)			1/5(20.0)		
	1/16	8/38	0/15	0/11	2/14	0/7	1/5	5/19	0/8	0/0	1/5	0/0
血漿交換	62/70(88.6)			32/33(97.0)			27/32(84.4)			3/5(60.0)*		
	15/16	32/39	15/15	11/11	14/15	7/7	4/5	15/19	8/8	0/0	3/5	0/0
血液濾過透析	62/70(88.6)			31/33(93.9)			27/32(84.4)			4/5(80.0)		
	14/16	33/39	15/15	10/11	14/15	7/7	4/5	15/19	8/8	0/0	4/5	0/0
PGE1	6/69(8.7)			3/32(9.4)			3/32(9.4)			0/5(0)		
	1/16	3/38	2/15	1/11	1/14	1/7	0/5	2/19	1/8	0/0	0/5	0/0
IFN	8/70(11.4)			4/33(12.1)			4/32(12.5)			0/5(0)		
	2/16	5/39	1/15	1/11	2/15	1/7	1/5	3/19	0/8	0/0	0/5	0/0
CyclosporinA	7/70(10.0)			3/33(9.1)			4/32(12.5)			0/5(0)		
	2/16	4/39	1/15	0/11	3/15	0/7	2/5	1/19	1/8	0/0	0/5	0/0
核酸アナログ	25/70(35.7)			15/33(45.5)			8/32(25.0)			2/5(40.0)		
	3/16	17/39	5/15	2/11	10/15 [#]	3/7	1/5	5/19	2/8	0/0	2/5	0/0
抗凝固療法	35/70(50.0)			16/33(48.5)			17/32(53.1)			2/5(40.0)		
	3/16	22/39 [#]	10/15 [#]	1/11	10/15 [#]	5/7 [#]	2/5	10/19	5/8	0/0	2/5	0/0
肝移植	15/70(21.4)			7/33(21.2)			8/32(25.0)			0/5(0)		
			15/15			7/7			8/8			0/0

*p<0.05 vs 急性型, [#]p<0.05 and ^{##}p<0.01vs 生存例
by Fisher's exact tests.

表12 劇症肝炎, LOHF における治療開始の時期: 昏睡Ⅱ度以上出現からの日数

日	成因に対する治療,肝底療法(%)									血漿交換,人工肝補助療法(%)								
	急性型 (33)			亜急性型 (32)			LOHF (5)			急性型 (33)			亜急性型 (32)			LOHF (5)		
	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移	生	死	移
~-8	0(0)			10(31.3)			2(40)			0(0)			0(0)			0(0)		
	0	0	0	0	7	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
-7~-3	1(3.0)			6(18.8)			2(40)			0(0)			3(9.4)			1(20)		
	0	0	1	0	3	3	0	2	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0
-2~-1	14(42.4)			8(25.0)			1(20)			6(18.2)			4(12.5)			0(0)		
	3	9	2	2	6	0	0	1	0	0	1	5	1	3	0	0	0	0
0	7(21.2)			3(9.4)			0(0)			18(54.5)			13(40.6)			1(20)		
	1	4	2	2	0	1	0	0	0	7	9	2	3	6	4	0	1	0
1~2	4(12.1)			2(6.3)			0(0)			7(21.2)			5(15.6)			0(0)		
	3	0	1	1	1	0	0	0	0	4	3	0	0	3	2	0	0	0
3~7	1(3.0)			0(0)			0(0)			1(3.0)			2(6.3)			0(0)		
	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
8~	1(3.0)			1(3.1)			0(0)			0(0)			0(0)			1(20)		
	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
なし	5(15.2)			2(6.3)			0(0)			1(3.0)			5(15.6)			2(40)		
	4	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	4	0	0	2	0

表13 肝移植適応の検討

	急性型(n=33)			亜急性型(n=32)			LOHF(n= 5)			
	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	生存	死亡	移植	
肝移植適応の検討(%)	25/33(75.8)			22/32(68.8)			3/5(60.0)			
	6/11	12/15	7/7	3/5	11/19	8/8	0/0	3/5	0/0	
検討時期 ¹	-8 日以前	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	-7~-3	0	0	0	0	3	5	0	1	0
	-2~-1	2	4	0	1	1	0	0	1	0
	0	2	5	3	1	3	0	0	1	0
	1~2	1	2	3	0	2	2	0	0	0
	3~7	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	8 日以降	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	不明	1	0	0	0	1	1	0	0	0
適応基準 ² の利用(%)	12/25(48.0)			20/22(90.9)			2/3(66.7)			
	1/6	8/12	3/7	3/3	10/11	7/8	0/0	2/3	0/0	

¹ 昏睡Ⅱ度以上出現後の日数

² 日本急性肝不全研究会(1996年)肝移植適応ガイドライン

表14 昏睡出現から肝移植までの日数

発症年	症例	平均±SD	0~2	3~4	5~7	8~14	15~	4日以内の比率(%)
2008	15	3.8±3.7	9	2	2	1	1	11/15(73.3)
2007	17	9.5±16.8	4	6	3	1	3	10/17(58.8)
2006	19	6.8±11.2	9	3	4	1	2	12/19(63.2)
2005	19	12.3±19.2	6	5	1	2	5	11/19(57.9)
2004	14	11.5±18.4	4	4	1	2	3	8/14(57.1)
2003	21	5.9±7.0	4	9	4	3	1	13/21(61.9)*
2002	36	10.1±14.9	2	15	7	7	5	17/36(47.2)
2001	25	8.0±14.7	7	12	1	3	2	19/25(76.0)*
2000	28	14.8±23.4	4	6	6	6	6	10/28(35.7)
1999	28	13.3±16.6	3	5	5	7	8	8/28(28.6)
1998	6	9.7±9.4	1	1	1	2	1	2/6(33.3)

*p<0.05 vs 1998年

表15 肝移植適応判定基準（日本急性肝不全研究会1996年）による予測と予後との関連：
2004～2008年の肝移植非施行例における検討

(昏睡出現時) 急性型 (n=162)					亜急性型 (n=128)					LOHF (n=20)				
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B		
救命	49	24	—	11	8	21	—	1	2	1	—	0		
死亡	19	50	—	9	0	97	—	1	1	15	—	1		

(5日後) 急性型 (n=162)					亜急性型 (n=128)					LOHF (n=20)				
	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B	生存	死亡	A	B		
救命	46	24	—	14	8	15	—	7	2	1	—	0		
死亡	2	47	17	12	5	69	12	12	1	9	4	3		

A：昏睡Ⅱ度以上出現5日以内の死亡， B：データ不足のため評価不能

	劇症肝炎全体	急性型	亜急性型	LOHF
昏睡出現時の正診率(%)	221/287(77.0)	99/142(69.7)	105/126(83.3)	17/19(89.5)
Sensitivity	162/182(89.0)	50/69(72.5)	97/97(100)	15/16(93.8)
Specificity	59/105(56.2)	49/73(67.1)	8/29(27.6)	2/3(66.7)
PPV	162/208(77.9)	50/74(67.6)	97/118(82.2)	15/16(93.8)
NPV	59/79(74.7)	49/68(72.1)	8/8(100)	2/3(66.7)
再評価後の正診率(%)	181/229(79.0)	93/119(78.2)	77/97(79.4)	11/13(84.6)
Sensitivity	125/133(94.0)	47/49(95.9)	69/74(93.2)	9/10(90.0)
Specificity	56/96(58.3)	46/70(65.7)	8/23(34.8)	2/3(66.7)
PPV	125/165(75.8)	47/71(66.2)	69/84(82.1)	9/10(90.0)
NPV	56/64(87.5)	46/48(95.8)	8/13(61.5)	2/3(66.7)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

de novo B型肝炎におけるHBV遺伝子解析および病態解明

研究代表者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻 人間環境学講座 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：近年、移植療法、免疫療法の進歩に伴い、HBs抗体またはHBc抗体陽性者におけるde novo B型肝炎が増加している。当科で経験したde novo B型肝炎5例について、B型肝炎ウイルス（HBV）の全長シーケンスを行い、遺伝子変異と病態における特徴を検討した。2006年4月から2008年12月までに当科でde novo B型肝炎と診断した5例のHBV全長シーケンスを行い、HBV-DNAが増幅可能であった3例について、その遺伝子変異と臨床像を比較した。発症前のHBc抗体は全例陽性、HBs抗体陽性者は1例、HBV genotypeは全例C。背景疾患は全例が悪性リンパ腫で、R-CHOP療法が行われていた。肝炎発症後、全例に核酸アナログ製剤が投与され、3例中2例が劇症肝炎亜急性型で死亡、1例は救命されたが、キャリア化した。HBVの遺伝子解析では、全例にコアプロモーター変異があり、死亡例にはプレコア変異が認められた。HBs抗体陽性の1例はS領域の1256塩基が欠損しており、他の2例もS領域にI120M, K135R, L141F, E151Vの変異を認めたが、G145Rの変異はなかった。今後、S領域における変異が病態に及ぼす影響を解析する必要がある。

共同研究者

井戸 章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 准教授
桶谷 真 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師
宇都 浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師
佐々木文郷 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学
熊谷公太郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

近年、移植療法、免疫療法の進歩に伴い、HBs抗体陽性またはHBc抗体陽性者におけるde novo B型肝炎が問題となっている。特に抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）投与例では劇症化することも多く、死亡例も報告されている。そこで発症を予防する目的で、「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」が作成され、今後もその発症予防効果については検証が必要である。今回、我々の施設で経験したde novo B型肝炎5例について、B型肝炎ウイルス（HBV）の全長シーケンスを行い、遺伝子変異と病態における特徴について比較検討した。

B. 研究方法

2006年4月から2008年12月までに当科で経験したde novo B型肝炎5例を対象に以下の検討を行った。

1. 臨床背景の解析：患者背景（基礎疾患、前治療など）、検査所見などを解析した。
2. HBV全長DNAの解析：保存血清からHBVの全長DNAを増幅し、その塩基配列を決定して、HBV-DNAの遺伝子変異と臨床像を解析した。

C. 研究結果

1. 発症前のHBc抗体は全例陽性で、HBs抗体陽性者は1例、HBV genotypeは全例Cであった（表1）。背景疾患は悪性リンパ腫が4例、多発性骨髄腫が1例で、悪性リンパ腫の4例全てでリツキシマブとステロイドを併用したR-CHOP療法が施行されおり、また多発性骨髄腫の1例では末梢血幹細胞移植（PBSCT）が施行されていた。核酸アナログ製剤は肝炎発症後、全例に投与され、5例中2例が劇症肝炎亜急性型で死亡、残り3例は救命された、うち2例がキャリア化した。
2. HBVの全長DNAの増幅が可能であった3例（症例1, 2, 4）について解析した。3例全例にコアプロモーター変異があり、死亡例にはプレコア変異が認められた（表2）。YMDD変異（rtM204I）は全例みられなかった。HBs抗体陽性の症例2はS領域の1256塩基が欠損しており、他の2例もS領域にI120M, K135R, L141F, E151Vの変異を認めたが、G145Rの変異はなかった。

表1 当科におけるde novo B型肝炎の臨床背景

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	76	70	61	83	53
性別	女性	男性	女性	男性	男性
HBsAb	-	+	-	未測定	+
HBcAb	+	+	+	未測定	+
背景疾患	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫	多発性骨髄腫	悪性リンパ腫	悪性リンパ腫
原疾患治療	R-CHOP	R-CHOP	PBSCT	R-CHOP	PBSCT
化学療法終了後から肝炎発症までの期間	1.4ヵ月	6.4ヵ月	8.2ヵ月	20.7ヵ月	20.5ヵ月
予防投与の有無	-	-	+	-	-
経過	劇症化	劇症化	治癒	キャリア化	キャリア化
転帰	死亡	死亡	生存	生存	生存

表2 当科における de novo B 型肝炎の発症時検査所見

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
*ALT (IU/L)	232	145	2575	1279	218
*T-bil (mg/dl)	28.7	26.5	9.0	1.7	0.5
*Albumin (g/dl)	2.5	3.0	3.3	3.4	3.0
*PT (%)	21	19	72	83	88
HBV-DNA (LC/ml)	>7.6	>8.8	4.4	>8.8	7.1
Genotype	C	C	C	C	C
PG変異	+	+	-	-	-
OP変異	+	+	+	+	-
IgM-HBcAb (S/GO)	0.03	0.07	23.3	42.6	19.0
HBeAg	+	+	+	+	+
HBsAb	+	+	+	-	-
HQF (ng/ml)	1.63	7.15	0.76	0.45	-
AFP (ng/ml)	23.4	19.9	12.2	30.5	-
OD20 (%)	0	0	13	4	-

*経過中のpeak値

D. 考 察

死亡例2例にはいずれもプレコア，コアプロモーター変異を認め，劇症化との関連性が示唆された。全例でS領域に共通の変異を認め，さらにHBs抗体陽性者ではS領域が欠損しており再活性化前のHBs抗体の影響が推測された。de novo B型肝炎におけるHBV変異の病的意義に関しては，今後も症例を蓄積して解析する必要性が考えられた。

E. 結 論

de novo B型肝炎の発症，病態には宿主因子およびウイルス因子の関与が考えられる。本研究では，de novo B型肝炎患者のHBV-DNAのS領域に欠損および複数の変異が存在することが明らかとなった。今後，これらのHBV-DNA S領域の変化とde novo B型肝炎の病態との関わりを明らかにすることが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 熊谷公太郎，井戸章雄，大納伸人，馬渡誠一，呉建，玉井努，森内昭博，長谷川将，宇都浩文，桶谷真，坪内博仁. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のレコメンデーション作成に向けて. 第34回日本急性肝不全研究会 2009年（松山市）
- 2) 熊谷公太郎，井戸章雄，馬渡誠一，呉建，玉井努，森内昭博，長谷川将，宇都浩文，桶谷真，坪内博仁. 当科で経験した de novo B型肝炎の5例. 第13回日本肝臓大会 2009（京都市）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし