

図1 A型肝炎ウイルスの構造

N末端側より構造タンパク質(カプシド蛋白質) VP4, VP2, VP3, VP1および非構造タンパク質 2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C, 3Dをコードしている。

表2 本邦におけるA型肝炎ワクチンの開発と歴史

1979年	ワクチン産生ウイルス株HAV KRM003がA型肝炎患者より分離される
1981年	国立予防衛生研究所(現, 国立感染症研究所)を中心としたA型肝炎ワクチン研究班が組織される
1983年	森次博士によりワクチン産生細胞株GL37がアフリカミドリザル腎臓由来細胞より樹立される
1984年～	千葉県血清研究所, 財団法人化学及血清療法研究所, デンカ生研株式会社に参加し, 1986年3社がワクチン開発を受け継いだ
1994年10月	16歳以上の者を対象とし, A型肝炎ワクチンの製造承認を得る
1995年	本邦でA型肝炎ワクチンの任意接種が可能となる

表3 世界で使用されている主要なA型肝炎ワクチンの比較(参考文献6, 7, 9～12)

製品名 (会社名)	エイムゲン (化血研)	Havrix (GSK)	Vaqta (Merck)	Avaxim (Aventis Pasteur)	Epaxal (Crucell)
投与経路	筋注または皮下注	筋注	筋注	筋注	筋注
投与方法 (追加接種)	0, 2～4週 (24週)	0, 2～4週 (0～12月)	0 (6～18月)	0 (6～12月)	0 (12月)
保存形態	凍結乾燥	液体	液体	液体	液体
アジュバント	なし	Al (OH) 3	Al (OH) 3	Al (OH) 3	Virosome
保存剤	なし	2-PE	なし	2-PE	なし
ウイルス株	KRM003	HM175	CR326F	GBM	RG-SB
ジェノタイプ	IIIB	IB	IA	IA	IB

PAGE * MERGEFORMAT 1111

で39カ月間の長期保存試験でも安定であった⁷⁾。また不活化ワクチンに一般的に用いられているアルミゲルなどアジュバントおよび2-phenoxyethanol (2PE) など保存剤は含まないため、それらによる副作用はみられないという特徴がある。なお本剤は外国では発売されていない。

4 A型肝炎ワクチンの用法・用量について

16歳以上の人を対象とし, A型肝炎の予防を目的に使用される。本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水) 0.65 mLで溶解し, 通常, 0.5 mLずつを2～4週間間隔で2回, 筋肉内

または皮下に接種し、さらに初回接種後24週を経過した後に0.5 mLを追加接種することが推奨されている(表3)。免疫の賦活を急ぐ場合には、0, 2週の2回を筋肉内または皮下に接種する。しかし、長期に抗体価を維持するためには3回目の追加接種をすることが望ましい⁷⁾。

5 A型肝炎ワクチン接種後の効果について

筋注用人免疫グロブリンの予防効果から、A型肝炎の感染防御に有効な抗体価は、理論上2~3 mIU/mLと推測される⁷⁾。開発時に行われた10歳以上の健常者1,168人を対象とした臨床試験でELISA法の8 mIU/mL以上を抗体陽性とする3回接種においては、筋肉内接種群、皮下接種群ともに2回接種後4週目で100%の抗体陽転率が得られた。平均抗体価は3回接種後4週目には筋肉内接種3,388 mIU/mL、皮下接種群で2,344 mIU/mLであり、抗体価を比較すると筋肉内接種群が皮下接種群に比べて優れていた⁷⁾。

6 A型肝炎ワクチン接種の副作用について

0.1%未満の副作用としては蕁麻疹、0.1~5%未満の副作用としては発熱、注射部位の疼痛、発赤、そう痒感、腫脹、硬結、圧痛、そのほか倦怠感、頭痛、頭重感、下痢、熱感、全身筋肉痛などがみられる⁷⁾。

7 A型肝炎ワクチン接種の対象者について

韓国でも日本と同様にユニバーサルワクチンプログラムは実施されていないが、今回の韓国における大流行に際してワクチン接種の啓蒙がなされ、2010年9月の時点で2歳以下

の患者の発生が他の年齢層と比較して激減したとのことである(personal communication with Prof. Jeong SH)。一般的にHAV汚染地域(表1)⁸⁾への海外渡航者¹³⁾、福祉施設の関係者¹⁴⁾、男性同性愛者¹⁵⁾、A型肝炎患者の周辺家族などのハイリスク群¹⁶⁾、感染した時に重症化がみられる慢性肝疾患の患者¹⁷⁾、および感染を他人に広げる可能性のある飲食店従業員¹⁸⁾などが対象と考えられる。なお、残念なことに現段階ではエイムゲンは小児への接種は適応外であり、使用に際しては専門家へ相談することをお勧めする。

8 おわりに

近年衛生環境の整備改善により本邦におけるHAV抗体保有率は著しく低下しており、いつ流行が起きてもおかしくない状況である。本邦で使用可能な乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン(エイムゲン)は保存剤、賦活化剤を含まず、抗体獲得率の高いワクチンである。今後A型肝炎ワクチン対象者を適切に選び予防接種を推進することが重要であると考えられた。

謝 辞

本稿の執筆にあたり情報を提供していただきました。一般財団法人化学及血清療法研究所、倉永雅彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Jung YM, Park SJ, Kim JS et al : Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. J Med Virol 82 : 1318-1326, 2010
- 2) Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC) : http://www.cdc.go.kr/eng/english/kcdc_01.htm
- 3) 国立感染症研究所 感染症情報センター : <http://idsc.nih.gov.jp/disease/hepatitisA/2009week12>.

html

- 4) Kanda T, Zhang B, Kusov Y et al : Suppression of hepatitis A virus genome translation and replication by siRNAs targeting the internal ribosomal entry site. *Biochem Biophys Res Commun* 330 : 1217-1223, 2005
- 5) Totsuka A, Moritsugu Y : Hepatitis A virus proteins. *Intervirology* 42 : 63-68, 1999
- 6) エイムゲン Aimmugen : http://www.kaketsuken.or.jp/medical/dl/doc/human_a_012.pdf
- 7) エイムゲン医薬品インタビューフォーム : http://www.kaketsuken.or.jp/medical/dl/form/human_a_012.pdf
- 8) Jacobsen KH, Wiersma ST : Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010 Aug 17. [Epub ahead of print].
- 9) GSKSource : https://www.gsksource.com/gskprm/en/US/adirect/gskprm?cmd=ProductDetailPage&product_id=1244169537071&featureKey=600574
- 10) VAQTA : <https://www.merckvaccines.com/vaccines/hepa/>
- 11) Avaxim (hepatitis A vaccine) : <http://www.netdoctor.co.uk/medicines/100003051.html>
- 12) Crucell : Epaxal : <http://www.crucell.com/Products-Epaxal>
- 13) Ansdell VA, Abou-Sayf F : Prevalence of hepatitis A antibody in Travelers from Hawaii. *J Travel Med* 3 : 27-31, 1996
- 14) Hauri AM, Fischer E, Fitzenberger J et al : Active immunization during an outbreak of hepatitis A in a German day-care centre. *Vaccine* 24 : 5684-5689, 2006
- 15) Sonder GJ, Bovee LP, Baayen TD et al : Effectiveness of a hepatitis A vaccination program for migrant children in Amsterdam, The Netherlands (1992-2004) . *Vaccine* 24 : 4962-4968, 2006
- 16) David AM : Steering Committee for Prevention and Control of Infectious Diseases: Hepatitis A outbreaks—methods of intervention in South-East Asian countries. *Int J Infect Dis* 8 : 201-209, 2004
- 17) Vento S, Garofano T, Renzini C et al : Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 338 : 286-290, 1998
- 18) Massoudi MS, Bell BP, Paredes V et al : An outbreak of hepatitis A associated with an infected foodhandler. *Public Health Rep* 114 : 157-164, 1999

* * *

特集 急性肝障害—薬物性肝障害とウイルス肝炎

2

急性肝障害を起こす疾患

(2) ウイルス性急性肝障害とその治療

d. E 型肝炎

姜 貞憲*

Key words: E 型肝炎ウイルス, 急性肝炎, 劇症肝炎, genotype

要 旨

国内発症 E 型肝炎は東日本, 中高年, 男性により多く発症する孤発性急性肝炎であり, 人獣共通感染を背景とした感染経路が想定されている。診断は, 肝炎急性期における HEV RNA 血症または抗 HEV 抗体陽性による。E 型急性肝炎の重症化頻度は B 型急性肝炎のそれに匹敵し, HEV genotype 4, 高齢, 慢性肝疾患既往が重症化に関連する。ほかの肝炎ウイルスによる急性肝炎と同様に, 重症例における至適な治療方法は未だ定まったものがなく, 今後検討が必要である。

告された。その結果, 日本では genotype 3, 4 による E 型急性肝炎がおもに孤発的にみられ, 重症急性肝炎の成因の一部を担っている事実が明らかになってきた。国内発症 E 型肝炎の実態を解明するための努力は, やがて HEV 感染 254 例を対象とした全国的規模の報告に結実した⁵⁾。

本稿ではおもに, 日本を含む非流行地域における HEV 感染について臨床的な問題を中心に検討したい。

はじめに

最近 10 年間における E 型肝炎ウイルス (HEV) 感染をめぐる認識は著しく変貌した。

E 型急性肝炎非流行地域である欧米や日本においても, 熱帯・亜熱帯の流行地域とは異なる, 固有の genotype のウイルスに起因する E 型肝炎の存在が確認された^{1)~4)}。日本では, 海外渡航歴のない HEV genotype 3 の感染による孤発例の報告⁴⁾が端緒となり, 過去の成因不明肝炎例に対し retrospective に, あるいは実際の臨床現場で real time に HEV 感染が診断され報

I. 疫 学

この項のポイント

- 日本における E 型肝炎は, 東日本, 中高年, 男性で多く認められる。

2006 年に発表された阿部らの報告⁵⁾では, 全国から集計された HEV 急性感染 228 症例 (国内発症型 221 例) のうち 189 例 (83%) が東日本に集中しており, とくに北海道の症例数が 123 例と突出している。症例は 50 歳代に多く (平均 50.1 歳), 明らかな性差 (男性優位) が存在する (表 1)。発症は通年性で, 季節的変動を認めない。一方, 健診受診者 22, 027 名を対象に HEV 感染マーカーを検討した Takahashi らの報告⁶⁾では, 抗 HEV IgG 陽性率は日本全体で 5.3%

*手稲溪仁会病院消化器病センター

(〒006-8555 北海道札幌市手稲区前田 1-12, 1-40)

表1 日本における急性 HEV 感染

性 別 (n=243)	男/女	188/55
年齢別 (n=242)	39 歳以下	63 (26%)
	40～59 歳	105 (43%)
	60 歳以上	74 (31%)
地域別 (n=228)	北海道	123 (54%)
	東北	18 (8%)
	関東甲信越	48 (21%)
	中部北陸	8 (4%)
	近畿	10 (4%)
	中四国	10 (4%)
	九州・沖縄	11 (5%)

〔肝臓 47；384-391, 2006⁵⁾より作成〕

表2 日本における抗 HEV IgG 陽性率

	陽性率
陽性者数/健診受診者数	5.3% (1,167/22,027)
性別, 男/女	7.8%/3.4%
年齢階層別 49 歳以下	2.7%
50 歳以上	6.6%
地域別 北海道	7.4%
東北	6.9%
関東	6.5%
中部	6.2%
近畿	2.7%
中国	2.4%
四国	3.0%
九州	5.0%

〔Takahashi, M., et al.: J. Med. Virol. 82；271-281, 2010⁶⁾より作成〕

であり、陽性者はやはり男性優位で中高年に偏っていた(表2)。地域別の抗体陽性率は東日本(北海道、東北、関東、中部)が西日本(近畿以西)に比べてより高く(6.8%対3.3%)、東日本においては中部、関東、東北、北海道と北上するほどわずかずつだが増加を示した。以上の報告では地域的区分が同一ではないものの、Takahashi らが報告した抗体陽性率が西日本で低

いという地域的偏りは、HEV 急性感染症例が西日本で少ない事実⁵⁾とおおむね合致している。

II. 症候と診断

1. 症 候

この項のポイント

- E 型肝炎の症状は、他の急性肝炎と違いがみられない。

E 型急性肝炎の症状としては、発熱、上腹部痛、吐き気、食欲低下、全身倦怠感、濃色尿および黄疸などが挙げられる。ほかの成因による急性肝炎の症状と比較し特徴的な症状があるとはいえず、症候で E 型肝炎を他の肝炎と区別することは困難と思われる。実地臨床においては、発熱や上腹部痛などの症状を示す中年以上の男性で、A/B/C 型肝炎ウイルス(HAV/HBV/HCV)の感染指標がいずれも陰性の急性肝炎を認める場合は HEV 急性感染を疑い、さらに問診と HEV 感染指標の検査を進めることが望ましい。

2. HEV 感染診断

この項のポイント

- HEV 感染診断は、病初期における HEV RNA の同定、抗 HEV 抗体の検出による。

HEV 感染の診断には、初期血清に対し抗 HEV IgM, IgA および IgG を検出する血清学的方法と、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を用いた血中 HEV RNA の同定による遺伝子学的方法が挙げられる。病初期のごく早い時期には IgM class を含め抗 HEV 抗体は検出できず、PCR によるウイルス血症の確認によってのみ診断可能なことがある。一方、病初期を過ぎると宿主の免疫応答によりウイルスが感染肝細胞ごと排除され血中 HEV 量の減衰が進むと考え

られ、PCRによっても血中 HEV RNA の検出が困難となり、IgM、IgG など抗 HEV 抗体陽性のみで診断する場合がある。抗体系測定と PCR による RNA 検出は診断上互いに補完的であることを考慮し、病歴と AST、ALT の値を参考に肝炎発症後経過期間を推測しながら、HEV 感染の診断を進める。E 型急性肝炎は第四類感染症として保健所へ届け出る法的要請がある。しかし HEV 感染診断に必要な抗体系検査は未だに保険承認が得られておらず、実際の医療現場を困惑させている。抗 HEV 測定系検査が速やかに保険収載され、法的整合性が回復されることを期待したい。

Ⅲ. E 型肝炎の重症化

この項のポイント

- E 型肝炎の重症化率は、B 型急性肝炎のそれに匹敵する。

一般的に急性肝炎の臨床では、肝炎の進行(重症化)と慢性化の有無がともに重要である。HEV 感染では例外を除くと慢性化はみられないため、重症化とその予測、至適治療方法に対する知見が求められる。

E 型肝炎の重症化頻度はどれほどであろうか。劇症肝炎の前段階といえる急性肝炎重症型(プロトロンビン時間活性 40% 以下)および劇症を合わせて重症化とすると、阿部らの全国集計では HEV 感染 243 例における重症化率は 15.2% (37/243)であった⁵⁾。札幌の手稲溪仁会病院消化器病センターにおける HAV、HBV、HEV 起因急性肝炎の病型の割合を検討した(図)。筆者らの施設では急性肝炎重症例が多く、成因の別によらず劇症および重症型症例の割合は相当に高い。したがって当施設における成因別重症化率をそのまま一般的事実としてとらえるのは適当とはいえない。その点に留意しつつ、各成因間で重症化率を比較すると、E 型

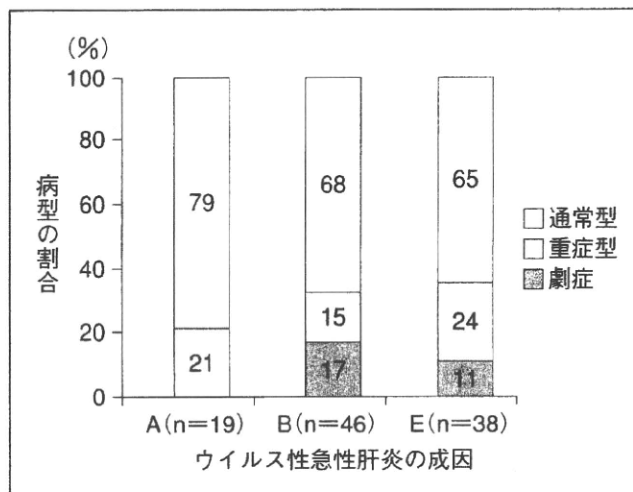


図 成因別急性肝炎の重症化率

重症化例の比率が著しく高いのは施設の特性による。

E 型急性肝炎の重症化率は B 型に匹敵すると思われる。

(1999～2010 年 4 月、手稲溪仁会病院消化器病センター)

急性肝炎は A 型に比べ重症化率が 1.7 倍高く、B 型にほぼ匹敵した。

Ⅳ. 重症化関連因子

この項のポイント

- 重症化に関連する HEV 側因子は genotype 4、宿主因子は高齢である。

HEV genotype の検討は E 型急性肝炎の重症化いかんを予測するにあたり、きわめて重要である。阿部らの報告で明らかなように HEV genotype 4 による感染は genotype 3 に比較して、重症化により強く関連する⁵⁾。日本国内発症例は genotype 3、または 4 の感染によることはすでに記したが、表 3 で示すように、genotype 3 による E 型急性肝炎は無症候性および保存的に改善する通常型急性肝炎の経過をとる例が多い。それに比べ、genotype 4 の感染では無症候性が少なく急性肝炎重症型、劇症肝炎の頻度が有意に高い。全国集計症例ではその 54% が北海道から報告されている⁵⁾(表 1)が、

表3 HEV genotype と臨床病型

HEV genotype	臨床病型		
	無症候性	通常型	重症型+劇症
1 (n=7)	—	6	1
2 (n=0)	—	—	—
3 (n=135)	52	76	7
4 (n=78)	7	48	23
4 の割合 ^a	7/59 (12%)	48/130 (37%)	23/31 (74%)

^a: $p < 0.001$, 無症候性 vs. 通常型, 通常型 vs. 重症型+劇症

重症型: プロトロンビン時間活性最低値 $\leq 40\%$
〔肝臓 47; 384-391, 2006⁵⁾より改変引用〕

北海道では genotype 4 症例が相対的に多いため HEV 感染後の有症状者が多く, その結果 E 型症例数が抗体陽性率の地域的偏りを凌駕しているものと思われる。

重症化に関与する宿主側因子としては, 患者の年齢が高いことがすでに明らかである⁵⁾が, 今後解明すべき因子としては飲酒, HEV 感染時慢性肝疾患の既往が挙げられる。筆者らの検討では, inactive HBV carrier や飲酒歴, 高脂血症の既往をすでに有する症例で重症化例が多く⁷⁾, またフランスからも慢性肝疾患既往が劇症化に関連していると報告されている⁸⁾。

V. 治療

- E 型急性肝炎重症化例における至適治療方法は, 未解明である。

HEV 感染は HCV のように急性感染から慢性感染へ移行することはないと思われる。例外的に免疫抑制状態における持続感染と肝炎慢性化^{9), 10)}が報告されている。ウイルス性急性肝炎はおおむね自然経過で軽快し, 重症化が懸念される少数例に限って治療介入を要すると考えられる。しかし, E 型急性肝炎重症化例における

至適治療方法は未だに定まったものがない。ステロイドパルス療法やほかの免疫抑制療法, インターフェロン (IFN) 投与などによる治療例の報告はあるが, これらが十分な検証を経たうえで確立されているとはいえない。実は, HEV 以外の成因による急性肝炎重症化例に対する治療法も同様で, 明確なコンセンサスは存在しないと思われる。HEV 急性感染による肝炎進行に対する至適治療方法が確立されるならば, 他のウイルス性急性肝炎治療にも一定の示唆を与える可能性がある。

おわりに

HEV 感染に対する知見の増加は最近 10 年間で著しい。しかし, 非流行地域の E 型肝炎に限るとしても, 解明が待たれる問題点は今なお山積している。日本における, genotype 3, 4 による HEV 感染は人獣共通感染症と考えられているが, ブタ, イノシシ, シカなどの摂食によらない症例は, 全体の 1/3 かそれ以上を占め, その感染経路は不明である^{5), 11)}。重症化の可能性が低いはずの HEV genotype 3 によっても少数の重症例が報告されているが, その臨床像はまだ知見が少なく, genotype 4 による肝炎重症化の機序とともに解明が待たれる。2009 年後半, 札幌では E 型肝炎の小流行が観察された¹²⁾が, 本流行の背景を含めた解析とウイルス学的検討が進行中である。HEV 感染による急性肝炎のウイルス学的, 病態的解明がなされ, ほかの成因による急性肝障害の検討にも資することが期待される。

文 献

- 1) Kwo, P. Y., Schlauder, G. G., Carpenter, H. A., et al.: Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. Mayo Clin. Proc. 72; 1133-

1136, 1997

- 2) Meng, X. J. : Zoonotic and xenozoonotic risks of the hepatitis E virus. *Infect. Dis. Rev.* 2 ; 35-41, 2000
- 3) Amon, J. J., Drobeniuc, J., Bower, W. A., et al. : Locally acquired hepatitis E virus infection, El Paso, Texas. *J. Med. Virol.* 78 ; 741-746, 2006
- 4) Takahashi, K., Iwata, K., Watanabe, N., et al. : Full-genome nucleotide sequence of a hepatitis E virus strain that may be indigenous to Japan. *Virology* 287 ; 9-12, 2001
- 5) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, 他 : 本邦に於ける E 型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴 : 全国集計 254 例に基づく解析. *肝臓* 46 ; 384-391, 2006
- 6) Takahashi, M., Tamura, K., Hoshino, Y., et al. : A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan. *J. Med. Virol.* 82 ; 271-281, 2010
- 7) 姜 貞憲, 松居剛志, 矢根 圭, 他 : E 型急性肝炎重症化予測因子の検討. *肝臓* 49 ; A557, 2008
- 8) Peron, J. M., Bureau, C., Poirson, J. M., et al. : Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France : description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J. Viral. Hepat.* 14 ; 298-303, 2007
- 9) Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J. M., et al. : Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 358 ; 811-817, 2008
- 10) Kamar, N., Mansuy, J. M., Cointault, O., et al. : Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am. J.*

Transplant. 8 ; 1744-1748, 2008

- 11) 大西幸代, 姜 貞憲, 荒川智宏, 他 : 札幌地域 E 型肝炎症例における HEV 感染リスクアンケート調査. *肝臓* 47 ; 163-164, 2006
- 12) 姜 貞憲, 松居剛志, 佐賀啓良, 他 : genotype 4 単一系統株による札幌圏内 E 型肝炎小流行. *肝臓* 51 ; 51-53, 2010

Summary

Diagnosis and Treatment of Hepatitis E

Jong-Hon Kang*

The incidence of acute hepatitis E in Japan, has been recognized to be closely related with middle aged or older males who reside in the North Eastern area of the country. Zoonotic food-borne manner is thought to be peculiar transmission route for indigenous hepatitis E virus (HEV). Diagnosis of acute HEV infection is based on viremia confirmed with polymerase chain reaction (PCR) or detection of anti HEV in early sera samples. The incidence of fulminant progression of hepatitis may be comparable to that observed in acute hepatitis B. Genotype 4 and advanced age, as well as the existence of background liver disease before HEV infection, are regarded as factors which correlate with serious progression. An optimal treatment for hepatitis E with acute hepatic failure has not yet been developed.

Key words : HEV, acute hepatitis, fulminant hepatitis, genotype

*Center for Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital, Maeda 1-12, 1-40, Teine-ku, Sapporo, Hokkai-do 006-8555, Japan

C E型肝炎

34 E型肝炎の国内での感染症例

手稲溪仁会病院消化器病センター 姜 貞恵／駒場福雄

症 例

男性, 68 歳.

〔主 訴〕 発熱, 食欲低下.

〔既往歴〕 高血圧症および通風に対し 1 年以上内服加療中. 虫垂切除術. 時に肝障害を指摘されるも精査に至らず.

〔現病歴〕 2008 年 10 月 38.1℃の発熱, 食欲低下および眼球結膜の黄染を主訴としてかかりつけ医を受診, AST 2,036 U/L, ALT 2,313 U/L を示した. 急性肝炎を疑われ手稲溪仁会病院救急部を受診, 精査目的で同日夜消化器病センターへ入院した.

〔家族歴〕 父は不明, 母と同胞 12 名および娘 2 名は健康.

〔社会歴〕 ビール 700 mL および焼酎 150 mL を週 4~5 回, 5 年以上. 時にブタ内臓肉(ホルモン, レバーなど)を焼肉で摂取. 健康食品, 民間薬の内服なし. 最近 1 年間の海外渡航歴なし.

〔身体所見〕 38.9℃. 意識清明. 眼球結膜は黄染. 腹部は平坦で軟, 圧痛を認めず. 右肋弓下で肝を触知せず.

〔血液検査所見〕 表 1 に示す. 入院時の AST, ALT はそれぞれ 3,913 U/L, 2,742 U/L とさらに上昇を示した. また, T.Bil 4.9 mg/dL, PT 活性 60%, INR 1.40 であり, その推移に留意する必要があると思われた.

〔腹部超音波検査所見〕 図 1a に示す. 肝は平滑だが辺縁は鈍, 両葉は腫大し実質エコーは不均一である. 肝腎コントラストは陰性. 胆嚢は虚脱するも総胆管, 肝内胆管に異常を認めない.

〔腹部 CT 検査所見〕 図 1b に示す. 肝左葉は軽度腫大, 両葉辺縁の鈍化を認める. 脾腫, 腹水なし.

a Problem lists

- ① 成因不明の急性肝炎.
- ② 国内型 E 型肝炎の HEV 感染経路.

表1 本症例の入院時(2008年10月)の検査結果

血 算		血液生化学		ウイルスマーカー	
WBC	5,770 / μ L	T.protein	7.2 g / dL	anti-HAV	96.1%
RBC	462×10^4 / μ L	albumin	3.4 g / dL	IgM anti-HAV	0.1
Hb	14.7 g / dL	AST	3913 U / L	HBsAg	(-)
Ht	43.9%	ALT	2742 U / L	HBsAb	(-)
Plt	24.9×10^4 / μ L	ALP	755 U / L	IgM HBcAb	0.1
凝 固 系		LDH	2133 U / L	HBcAb	0.17
PT	13.7 sec	γ -GTP	909 U / L	anti-HCV	(-)
活性	60.0%	LAP	260 U / L	HCV RNA	<1.2 log IU / mL
INR	1.40	cholinesterase	169 U / L	2-5AS	285 pmol / dL
APTT	35.3 sec	T.bil	4.9 mg / dL	HEV RNA	(+)
fibrinogen	277 mg / dL	D.bil	3.8 mg / dL	genotype	4
FDP	19 μ g / mL	TTT	4.9 U	anti HEV IgA	(+)
AT III	46%	ZTT	19.8 U	anti HEV IgM	(+)
免 疫 系		BUN	8.4 mg / dL	anti HEV IgG	(+)
IgA	288 mg / dL	Cre	0.81 mg / dL	anti-CMV IgG	6.9
IgM	91 mg / dL	UA	4.4 mg / dL		
IgG	2036 mg / dL	FBS	106 mg / dL	IgM	0.32
ANA	< $\times 40$	amylase	30 U / L	anti-EBVCA IgG	$\times 80$
		ferritin	6,580 ng / mL	IgM	< $\times \times 10$
		AFP	1.7 ng / mL	anti-EBNA	$\times 10$

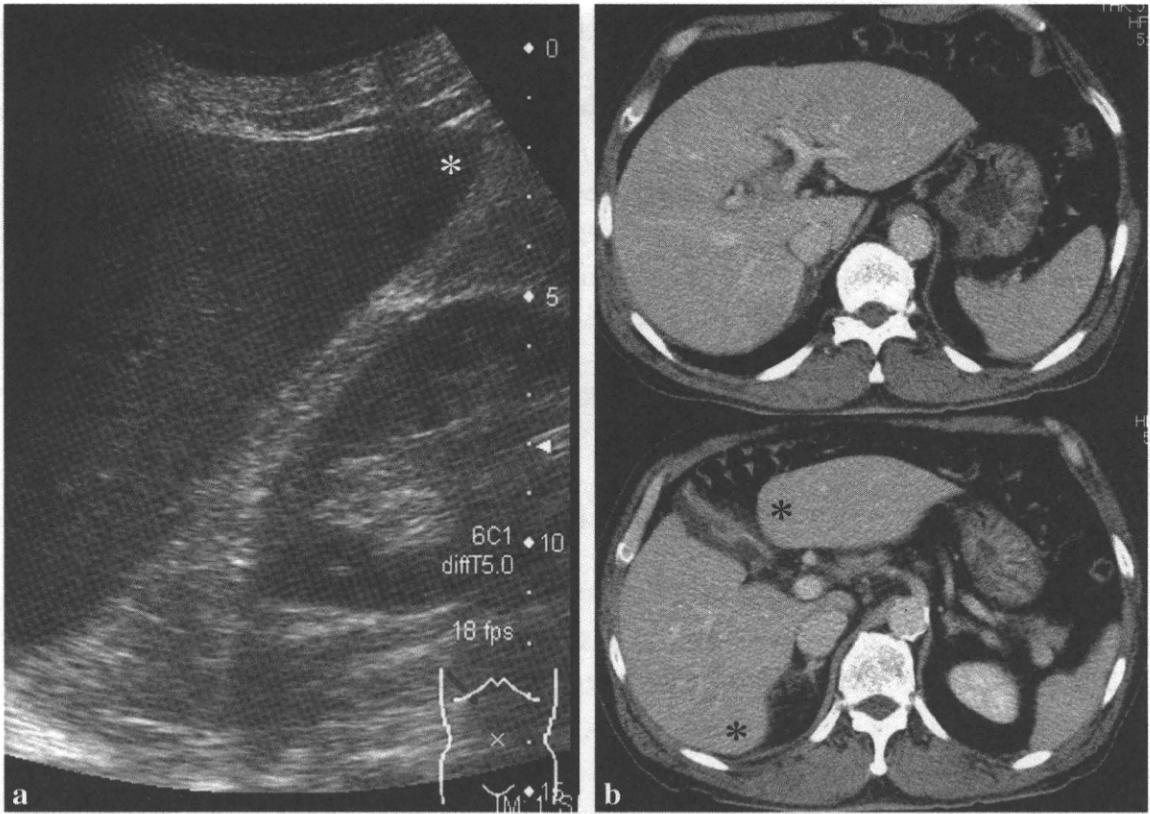


図1 本症例の腹部画像所見

a: 腹部超音波検査所見. 肝表面は平滑で辺縁は鈍(*), 右葉は腫大し実質エコーは不均一である. 肝腎コントラストは陰性.

b: 腹部造影CT検査所見. 肝左葉は軽度腫大, 両葉辺縁の鈍化(*)を認める. 脾腫, 腹水なし.

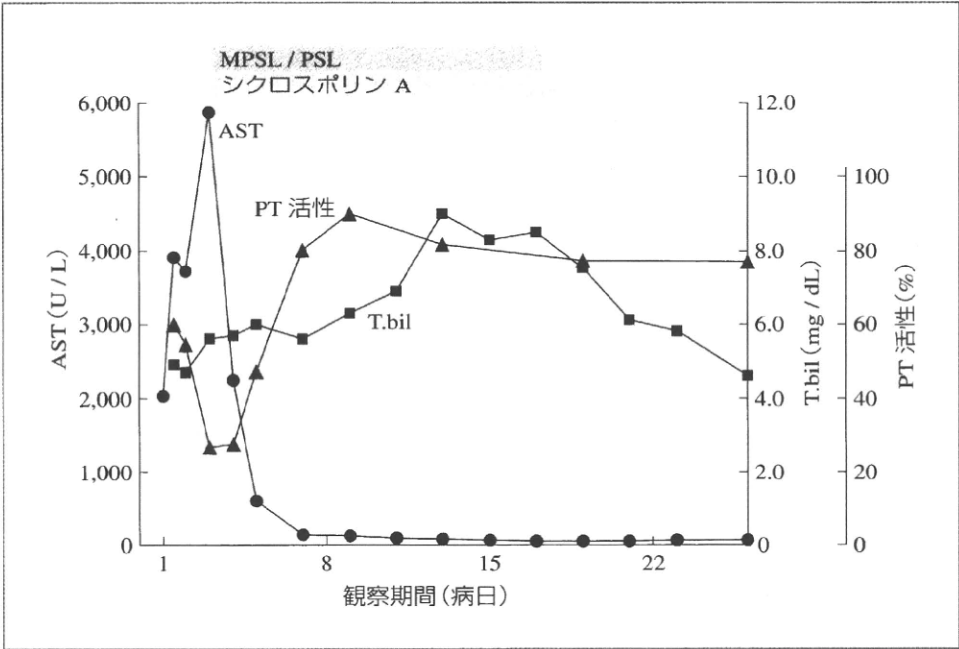


図2 本症例の臨床経過

病初期3日間でASTの著明な上昇とPT活性の急激な低下を認めたため、劇症化を懸念しメチルプレズノゾロン(MPSL)/プレズニゾロン(PSL)とシクロスポリンAによる治療介入に踏み切った。治療開始後ASTは速やかに減少し、PT活性はそれより1日遅れて改善した。

表2 本症例の会食同席者におけるHEV感染マーカーの検討

会食時期と同席有無		会食者	年齢	性	HEV RNA / IgM / IgG		
'08年6月中旬	9月中旬				10月23日	11月11日	11月20日
○	○	本症例	68	M	+/+/+	+/+/+	
○	○	妻	63	F		-/-/+	
○		同僚1	54	M			-/-/-
○		2	58	F			-/-/-
○		3	53	F			-/-/-
○		4	56	F			-/-/-
○		5	63	F			-/-/-

本症例と会食をともにした妻と5名の同僚のうち、妻のみに抗HEV IgG陽性を認めた。9月中旬のブタ内臓肉摂取によりHEV感染が生じた可能性がある。

b Commentary

1) 成因不明急性肝炎

入院時検査からA、B、C型肝炎ウイルス感染、CMV(サイトメガロウイルス)感染、EBウイルス感染は除外された。しかし、急性ウイルス感染を反映すると思われる2-5ASは高値のため、何らかのウイルス感染が肝炎の背景に存在することが疑われた。薬物性肝障害については、被疑薬(最近12か月以内の新たな内服薬)が見あたらず、その可能性は低い。一方、ANA(抗核抗体)陰性だがIgGは高値であるため急性発症様自己免疫性肝炎男性例である可能性は残ると思われた。HEV感染関連マーカーを検討したところPCRでHEV RNAが検出されIgM classなど抗HEV抗体も陽性であり、最終的にHEV genotype 4の急性感染によるE型急性肝炎と診断した(表1)。

a) 重症化診断と治療介入

入院当日の検査でAST、ALTが上昇傾向を示したことから、肝炎はなお持続することが予測さ

れた。詳細不明であるがアルコール性肝障害の既往により肝再生能が低い可能性があり、PT活性はそれほど低下していない(60%)ものの、経過中に重症化する懸念が存在した。実際、AST、ALTは3日間上昇を維持しPT活性は20%台に低下、急性肝炎は重症型(PT活性 $\leq 40\%$)と診断された。自然経過にゆだねると肝炎劇症化は回避できない恐れがあると思われた。そこで、抗炎症作用に期待し第3病日からメチルプレドニゾロン(漸減後プレドニゾロンに変更)、シクロスポリンAを用いて治療介入したところ肝炎と凝固障害の改善を得た(図2)。

2) 国内型E型肝炎のHEV感染経路

本症例は海外渡航歴がないことから国内発症型E型肝炎と診断した。HEV感染診断後に本症例と妻から詳細に聴取したところ、2008年6月、9月中旬に妻、同僚らとの会食でブタ内臓肉を焼肉店で摂取したことが判明した。本症例と会食者計7名の協力を得て血中HEV RNA、抗HEV IgG、IgMを検討した。6月と9月に本症例とともにブタ内臓肉を摂取した妻に抗HEV IgG陽性を認め、6月の会食同席者のうち妻を除く5名のHEV感染マーカーはいずれも陰性であった。以上から、本症例は発症5~6週前にブタ内臓肉を妻とともに摂取した際にHEVに感染した可能性が考えられた(表2)。

a) 人獣共通感染症としてのE型肝炎

日本を含む先進工業国におけるHEV感染は人獣共通感染症(zoonosis)¹⁾の感染様式をとり当該社会に根づいていると考えられる。日本国内におけるHEV reservoir(保有宿主)としてはイノシシ^{2,3)}、シカ¹⁾、ブタ⁴⁾などがあげられる。これらの摂取歴がないため感染契機が不明な例も存在する⁵⁾が、非A、B、C型急性肝炎例ではHEV感染例も念頭に置き食肉類の摂取歴を問診しHEV感染マーカーを検討することが望ましい。イノシシ、シカは野生動物であるため、ヒトが摂取しHEV感染が生じる範囲は限定されその予測も可能である。他方、ブタ枝肉・内臓肉は集約的に多量生産され製品は広範囲で迅速に流通するうえ、消費者の摂取方法も多彩である。したがってブタを介したHEV感染は公衆衛生における重大な懸念といえる。国内型HEV感染経路を解明するには、感染源、食肉加工施設および流通経路の汚染可能性について精査する必要がある。

c Solution

成因不明の急性肝炎では人獣共通感染によるE型肝炎を念頭に置き成因検索を進める。

(謝辞 HEV感染マーカーの検討には東芝病院研究部三代俊治、新井雅裕、高橋和明、安倍夏生、日本赤十字北海道血液センター松林圭二の各先生方にご協力を頂いたことを記し、深謝いたします)

文 献

- 1) Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al.: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003; **362**: 371-373
- 2) Matsuda H, Okada K, Takahashi K, et al.: Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 2003; **188**: 944
- 3) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H, et al.: Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 2004; **40**: 869-870
- 4) Matsubayashi K, Kang J-H, Sakata H, et al.: A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008; **48**: 1368-1375
- 5) 阿部敏紀, 相川達也, 赤羽賢浩, ほか: 本邦に於けるE型肝炎ウイルス感染の統計学的・疫学的・ウイルス学的特徴: 全国集計254例に基づく解析. *肝臓* 2006; **46**: 384-391

8. 劇症肝炎治療の現況

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 桶谷 真

同 准教授 井戸章雄

同 教授 坪内博仁

key words fulminant hepatitis, late onset hepatic failure, artificial liver support, liver transplantation, hepatocyte transplantation

動 向

急性肝不全は急激かつ重篤な肝機能障害をきたし予後不良な症候群である。わが国における急性肝不全の原因はウイルス性肝炎が中心であり、ウイルス性、薬物性、自己免疫性など組織学的に肝炎像を呈する急性肝不全を劇症肝炎と定義されている。一方、欧米では一般に劇症肝炎はウイルス性を意味しており、アセトアミノフェン中毒などの中毒型肝障害、代謝異常、循環不全、妊娠脂肪肝などの成因をふくめて急性肝不全と定義され、わが国とは疾患概念が異なっている。

劇症肝炎・遅発性肝不全 (LOHF) の全国調査 (2008年) によると、各病型での平均年齢は急性型49歳、亜急性型55歳、LOHF64歳で、亜急性型、LOHFを中心に高齢化の傾向がみられる²⁾。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全体の59%に達し、全体の64%が何らかの薬物を服用していた。常習的な薬物服用は肝障害のリスクを高めると考えられ^{3,4)}、高齢化とともに背景因子として注目される。成因別頻度はウイルス性41%、成因不明34%、薬物性13%、自己免疫性11%の順に多かった。ウイルス性の79%がB型であり、急性感染とキャリア発症は同率であった。近年はB型を主とする

ウイルス性の頻度は低下傾向にある。

劇症肝炎に対する内科的治療による救命率 (2004～2008年) は、急性型51%、亜急性型23%、LOHF15%であり、特に亜急性型とLOHFは予後不良である (図1)。1990年代に血液浄化療法、免疫抑制療法の普及などにより、急性型の救命率は上昇したが、亜急性型とLOHFは低いままである。成因別の救命率はウイルス性41%、自己免疫性27%、薬物性38%、成因不明例34%であり、ウイルス性ではB型キャリアの急性増悪例が21%と最も予後が不良であった。

劇症肝炎の成因以外の急性肝不全の実態を明らかにするために、厚生労働省研究班によりアンケート調査が行われた。2006年から3年間に発症した急性肝不全はアルコール性 (43例)、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)、その他 (16例) で、acute-on chronic型肝不全ないしは非昏睡型肝不全を呈するものが大部分を占める¹⁾。また、それらの主な死因は肝不全以外の合併症や多臓器不全であり、その病態は、劇症肝炎やLOHFとは大きく異なる。

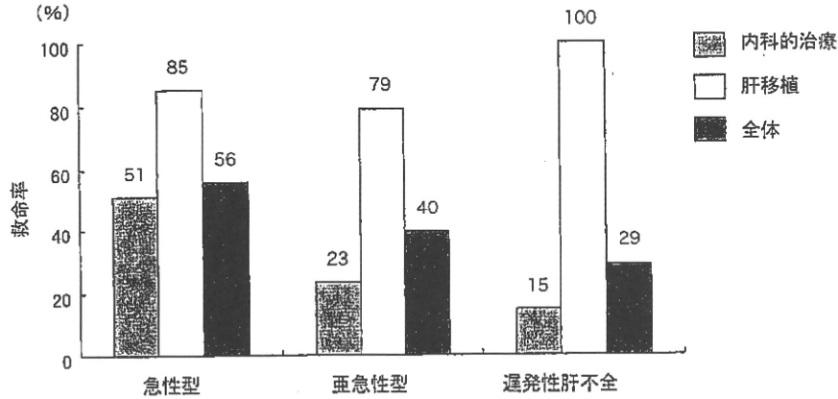


図1 劇症肝炎および慢性肝不全の予後 (2004～2008年)

A. 内科的治療

劇症肝炎における内科的治療においては、厳重なモニタリングと全身管理のもと、肝炎など成因に対する治療、人工肝補助と合併症対策を行う必要がある。劇症肝炎に対する各種治療法実施率の変遷を図2に示す。全国調査 (2008年) による合併症の頻度は感染症 (39%)、腎不全 (34%)、DIC (34%)、脳浮腫 (14%)、消化管出血 (14%)、心不全 (8%) の順に多い。いずれの合併症も死亡例が多く、合併症数が多いほど救命率は低下する。脳浮腫対策として欧米では頭蓋内圧のモニタ

リングとともに低体温療法⁵⁾などが行われるが、人工肝補助療法の普及したわが国では、脳浮腫の発現率は近年減少傾向にある。

1. 血液浄化療法

日本では血漿交換 plasma exchange (PE)、血液濾過透析 hemodiafiltration (HDF) による人工肝補助療法が治療法の中心で、それぞれ89%、71%の症例に施行されている。しかし、血液浄化療法の効果は一時的であり、肝が十分に再生されるまで、または肝移植までの代謝環境の維持が目的となる。PEは、凝固因子をはじめとする肝合

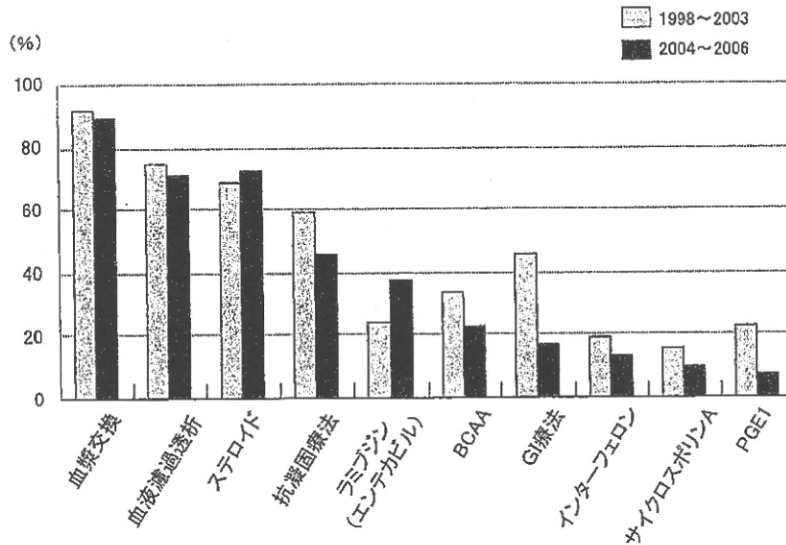


図2 劇症肝炎・慢性肝不全の治療法頻度の変遷

成物質の補充という点で重要な役割を持つが、意識覚醒効果は不十分で、HDFとの併用が一般的となっている。HDFは小～中分子量の昏睡起因物質の除去に有用とされ、間欠的に行う方法と、24時間持続的に行う持続的血液濾過透析がある。高流量血液濾過透析は通常のHDFの30～60倍に相当する透析液流量で濾過透析を行う方法で、高い意識完全効果が得られる⁶⁾。また、血液浄化量を増量する目的で、完全閉鎖回路で濾過透析を行うon-line HDFも用いられている。on-line HDFは容量制御方式のコンソール(UFコントローラー)を使用することにより透析液回路を密閉系とし、ここからローラーポンプにより無菌化した透析液を強制的に血液回路に注入し、ヘモフィルタで透析液の注入速度と同流速の濾過を行うものである。PEとon-line HDFを組み合わせた肝補助により、著しい意識改善効果が報告されている^{7,8)}。

2. 抗ウイルス療法

a. ヌクレオシド誘導体

ラミブジン、エンテカビルなどのヌクレオシド誘導体は、HBV DNAの逆転写阻害によりその増殖を強力に抑制する。エンテカビルはラミブジンよりも耐性株出現率が低いことより、慢性B型肝炎治療の第一選択薬となっている。現在、ヌクレオシド誘導体はB型例全体の約90%に使用され、最近ではエンテカビルの使用がラミブジンを上回っている。ヌクレオシド誘導体は、本来ウイルス増殖阻害により肝炎を沈静化することを目的としており、早期の使用が重要である⁹⁾。厚生労働省研究班による「B型キャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関するprospective study」では、無症候性キャリアからの発症ではプロトロンビン時間60%以下を指標に治療を開始すべきとしている¹⁰⁾。重症B型肝炎を対象とした研究では、ラミブジン非治療群の死亡率が

25.0%に対し、ラミブジン治療群は7.5%と有意に低く、予後の改善に有用であった¹¹⁾。また、ラミブジンが発症後1週間後に開始された群の肝不全の発症率が8.7%に対し、それ以降の群では35.3%であり、ラミブジンの早期治療がより有効であった。また、ヌクレオシド誘導体の急性肝不全に対する有用性を示唆する報告もみられる^{12,13)}。リツキシマブを用いる免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化による劇症肝炎では、肝炎発症後にヌクレオシド誘導体を使用しても、劇症化を十分に阻止できていない。非活動性HBVキャリアの場合は免疫抑制・化学療法前にヌクレオシド誘導体を予防投与することが必要である。また、HBV感染既往者においては経過中にHBV DNAが陽性化した時点で直ちにヌクレオシド誘導体を投与することが推奨されている¹⁴⁾。

b. インターフェロン

劇症肝炎に対するインターフェロン療法は、HBVキャリアからの発症やC型肝炎など、発症後もウイルスの持続感染が想定される場合の抗ウイルス療法として使用されている。しかし、インターフェロンは肝不全を増悪させることもあり、急性肝不全に対する有効性は明らかになっていない。

3. 免疫抑制療法

a. 糖質コルチコイド

糖質コルチコイドは細胞質内にある核内受容体と結合し、炎症性サイトカインの発現制御、リンパ球のアポトーシス促進など広範な抗炎症作用を発揮する。これまでの臨床試験では副腎皮質ステロイドの急性肝不全に対する有効性は証明されていない。長期投与による消化管出血や感染症等の合併症のために、最近では短期大量投与(ステロイドパルス療法)が主体となっている。また、全身の副作用を回避し、肝の炎症を局所的に制御する目的で肝動脈へのステロイドの注入療法も行わ

れている¹⁵⁾。

b. サイクロスポリンA

サイクロスポリンAは臓器移植後の拒絶反応抑制のための免疫抑制剤として開発され、現在では自己免疫疾患、アレルギー性疾患の治療薬としても用いられる。劇症肝炎においては、特にB型例におけるステロイドパルス療法導入後の免疫抑制維持の目的で使用されている。実験的にはサイクロスポリンAは肝細胞に対する抗アポトーシス作用や部分切除後の肝再生促進作用を有している。最近ではサイクロスポリンAのHCV増殖抑制作用が注目されている^{16,17)}。

B. 肝移植

肝移植は予後不良の急性肝不全に対して唯一有効な治療法である。わが国においては、生体肝移植がほとんどであり、肝移植率は近年定常状態に達している。全国調査(2004～2008年)では急性型14%、亜急性型29%およびLOHFの17%に生体肝移植が実施され、これらの救命率はいずれの病型でも約80%以上で、その成績は良好であった。日本肝移植研究会の肝移植症例登録では、2006年までに451例の劇症肝炎症例に肝移植が行われており¹⁸⁾、原因疾患では、成因不明(64.1%)、B型肝炎ウイルス(22.4%)、薬物性(5.1%)、自己免疫性(4.2%)、HBV以外のウイルス性(3.5%)の順に多かった。肝移植成績は1年・5年生存率がそれぞれ73%、67%と、他疾患に比べ約10%不良であった。また、成因別では自己免疫性と原因不明例の成績が不良である。脳死肝移植登録において劇症肝炎は医学的緊急度が最高位となり優先度は高いが、臓器提供が少ない状況は変わらず、脳死肝移植の普及が重要な課題となっている。

劇症肝炎の肝移植において最も重要なことは、移植の適応とタイミングの決定である。わが国で

は、これまで日本急性肝不全研究会による肝移植適応ガイドラインが最も頻用されていた。しかし本ガイドラインでは、近年急性型での正診率の低下と亜急性型での特異度の低さが指摘され¹⁹⁾、厚生労働省研究班により新しい肝移植適応ガイドラインが作成された²⁰⁾。2004～2007年に発症した肝移植非実施例のvalidationでは、正診率74%(急性型72%、亜急性型78%)、感度60%、特異度89%と良好な成績が得られている¹⁾。また、データマイニングの手法を用いた決定木法、RBF法、BP法などの新しい予後予測法も作成されている²¹⁾。

C. 新規治療

1. 生物学的人工肝臓

血液浄化療法が普及していない欧米では、肝性脳症の原因となる有害物質を除去する目的で、molecular adsorbent recycling system (MARS) や fractionated plasma separation and absorption (FPSA, Prometheus) といったアルブミン吸着療法が行われている。しかし、これらの臨床試験では肝性脳症改善効果はみられるものの、血液浄化療法を超えるものではなかった。また、高分化型肝芽細胞株を用いた Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD)²²⁾、ブタの初代培養肝細胞を用いた Hepato-Assist bioartificial liver support system²³⁾ といったバイオ人工肝臓が開発されている。バイオ人工肝臓とアルブミンや活性炭による吸着療法、濾過透析などを組み合わせた、次世代のハイブリッド型バイオ人工肝臓も報告された²⁴⁾。バイオ人工肝臓に用いるバイオリアクターの開発も行われ、多孔質ビーズを細胞接着担体として用いたラジアルフロー型バイオリアクターなどが作製されている²⁵⁾。

2. 肝再生促進療法

ヒト肝細胞増殖因子 (HGF) は肝再生促進作用のみならず、抗アポトーシス作用を有しており、肝再生促進療法として期待されている。HGFを用いた医師主導治験では、劇症肝炎亜急性型3例とLOHFI例の計4例にHGFが投与され、2名が生存した。HGF投与による重篤な副作用は認められず、さらに臨床開発が進められている²⁶⁾

3. 肝細胞移植

肝細胞移植は肝移植に替わる、あるいは肝移植までのbridgeとしての役割が期待されている。これまでに、ヒト肝細胞を脾、門脈、腹腔内に移植する試みがなされているが、その臨床効果は不十分である。大量の肝細胞を得るために、培養基材の表面修飾、3次元培養、遺伝子導入など新たな培養システムの開発が進められている。肝細胞以外にも、骨髄細胞や間葉系幹細胞を用いた細胞移植療法も試みられている。すでに肝硬変患者を対象に自己骨髄細胞投与療法が実施され、肝機能の改善効果が報告された²⁷⁾。さらに肝幹細胞、臍帯血細胞、人工多能性幹細胞 (iPS細胞) からの肝細胞分化誘導といった新しい細胞源の研究も進められている^{28,29)}。

むすび

劇症肝炎に対しては、いまだ予後を改善できるような内科的治療法は確立されていない。また、生体肝移植は予後の改善に明らかに寄与しているが、肝移植率は近年定常状態となっている。成因に対する早期治療による劇症化の予防とともに、適切な肝移植への移行、肝再生不全に対する治療法の確立が重要と考えられる。

文献

- 1) 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 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」平成21年度研究報告書. 2010. p. 89-92.
- 2) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計(2008年). 厚生労働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」平成21年度研究報告書. 2010. p. 95-106.
- 3) Lammert C, Einarsson S, Saha C, et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology*. 2008; 47: 2003-9.
- 4) Lammert C, Bjornsson E, Niklasson A, et al. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology*. 2010; 51: 615-20.
- 5) Jacob S, Khan A, Jacobs ER, et al. Prolonged hypothermia as a bridge to recovery for cerebral edema and intracranial hypertension associated with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care*. 2009; 11: 242-6.
- 6) Yokoi T, Oda S, Shiga H, et al. Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure. *Transfus Apher Sci*. 2009; 40(1): 61-70.
- 7) Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al. Artificial liver support system using large buffer volumes removes significant glutamine and is an ideal bridge to liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(1): 259-61.
- 8) Arata S, Tanaka K, Takayama K, et al. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. *BMC Emerg Med*. 2010; 10: 10.
- 9) Degertekin B, Lok AS. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49(5 Suppl): S129-37.
- 10) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計(2003年). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝疾患に関する調査

- 研究」平成16年度研究報告書. 2005. p. 93-107.
- 11) Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, et al. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci*. 2010; 55: 775-83.
 - 12) Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A, et al. Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med*. 2008; 47(14): 1293-9.
 - 13) Jochum C, Gieseler RK, Gawlita I, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion*. 2009; 80: 235-40.
 - 14) 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*. 2009; 50: 38-42.
 - 15) Kotoh K, Enjoji M, Nakamuta M, et al. Arterial steroid injection therapy can inhibit the progression of severe acute hepatic failure toward fulminant liver failure. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 6678-82.
 - 16) Inoue K, Sekiyama K, Yamada M, et al. J Combined interferon alpha2b and cyclosporin A in the treatment of chronic hepatitis C: controlled trial. *Gastroenterol*. 2003; 38: 567-72.
 - 17) Nakagawa M, Sakamoto N, Tanabe Y, et al. Suppression of hepatitis C virus replication by cyclosporin A is mediated by blockade of cyclophilins. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1031-41.
 - 18) 日本肝移植研究会:肝移植症例登録(第二報). *移植*. 2008; 43: 45-55.
 - 19) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, et al. 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. *Hepatol Res*. 2008; 38(10): 970-9.
 - 20) 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 他. 急性肝不全の予後予測: データマイニングによるアルゴリズムの作成 厚生労働科学研究費補助金(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」平成21年度研究報告書. 2010. p. 111-3.
 - 21) 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」平成19年度研究報告書. 2008. p. 110-3.
 - 22) Millis J, Losanoff J. Technology insight: liver support systems. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005; 2: 398-405.
 - 23) Demetriou A, Brown R, Busuttill R, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg*. 2004; 239: 660-70.
 - 24) Nyberg S, Hardin J, Amiot B, et al. Rapid, large-scale formation of porcine hepatocyte spheroids in a novel spheroid reservoir bioartificial liver. *Liver Transpl*. 2005; 11: 901-10. *Artif Organs*. 2007; 31(2): 148-51.
 - 25) Kanai H, Marushima H, Kimura N, et al. Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy. *Artif Organs*. 2007; 31: 148-51.
 - 26) Ido A, Tsubouchi H. Translational research to identify clinical applications of hepatocyte growth factor. *Hepatol Res*. 2009; 39: 739-47.
 - 27) Teraï S, Sakaida I. Current status of autologous bone marrow cell infusion therapy for liver cirrhosis patients. *Hepatol Res*. 2008; 38(suppl): S72-5.
 - 28) Stutchfield BM, Forbes SJ, Wigmore SJ. Prospects for stem cell transplantation in the treatment of hepatic disease. *Liver Transpl*. 2010; 16: 827-36.
 - 29) Si-Tayeb K, Noto FK, Nagaoka M, et al. Highly efficient generation of human hepatocyte-like cells from induced pluripotent stem cells. *Hepatology*. 2010; 51: 297-305.

劇症肝炎の現況

Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan

特集

桶谷 眞
OKETANI Makoto

井戸 章雄*
IDO Akio

坪内 博仁**
TSUBOUCHI Hirohito

肝炎診療の新たな展開

Key words 劇症肝炎 遅発性肝不全 急性肝不全 HBV 再活性化 肝移植

劇症肝炎の定義・診断基準

急性肝不全は、急激かつ高度の肝機能障害に基づいて肝性脳症をはじめとする肝不全症状をきたす予後不良の疾患群である。急性肝不全の定義・診断基準は、わが国と海外では異なっていることに留意する必要がある。欧米では急性肝不全は成因を問わず用いられるが、わが国ではウイルス性、薬物アレルギー性、自己免疫性など肝炎像を呈する成因の急性肝不全に限定して、劇症肝炎と定義している(表1)。また劇症肝炎の診断基準は、「症状発現後8週以内に肝性昏睡Ⅱ度以上およびプロトロンビン時間40%以下を示すもの」とされるが、国際的にはプロトロンビン活性はINR(inhibition ratio)で表記されることが多く、米国ではINR 1.5以上を急性肝不全の診断基準として用いている¹⁾。

厚生労働省研究班のワーキンググループ(WG)では、海外との整合性を図るため、劇症肝炎の定義・診断基準の再評価を実施している。日本で使用されているプロトロンビン活性測定キットの調査によると、プロトロンビン時間40%に相当するINR値はキット間で異なり、1.6~2.12の間に分布していた。また、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傾向もみられた。このことから、PT 40%に相当するINR値は、一定の範囲をもって設定するのが妥当と考えられている²⁾。

また、全国の主な救急施設などを対象に、劇症肝炎の成因以外の急性肝不全の実態調査が行われた。それによると、2006年から3年間に発症した急性肝不全はアルコール性、循環障害、悪性腫瘍浸潤、中毒性、術後肝不全、代謝性疾患などが多く、acute-on chronic型肝不全ないしは非昏睡型肝不全を呈するものが大部分を占めていた²⁾。また、それらの死因は肝不全以外の合併症や多臓器不全が主であり、その病態は、劇症肝炎や遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)とは大きく異なっていることが明らかになった。

劇症肝炎の背景

劇症肝炎・LOHFの全国調査(2004~2008年)では、5年間に、劇症肝炎370例(急性型181例、亜急性型189例)、LOHF24例が登録されている^{3)~7)}。特定疾患の疫学調査では劇症肝炎の年間推定発生数は、2004年では約430例と推測され、近年は減少傾向にあると推測される。病型別では急性型と亜急性型の比率はほぼ1:1であり、またLOHFの発生頻度は劇症肝炎の1/15程度である。平均年

鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学 講師 *准教授
**教授

表1 劇症肝炎の診断基準と成因分類

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障害に基づいて昏睡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には劇症肝炎から除外する。ただし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犬山分類(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。(下記)
- 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。

劇症肝炎の成因分類

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 のいずれかが陽性

- ・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)のいずれかを満たす症例
- ・判定不能 B型で上記のいず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 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 2,000mg/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のいず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

(厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班：2003年)

年齢は急性型49歳、亜急性型53歳、LOHF60歳であり、亜急性型と LOHF は急性型に比しやや高齢である。発症年齢は1998～2003年の統計と比べると全体的に上昇している⁸⁾。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、急性型で約40%、亜急性型と LOHF では50%に達し、いずれも高率である。

また何らかの薬物を服用していた症例は、急性型で約50%、亜急性型と LOHF では70%近くに達している。服用薬物としては抗菌薬、抗炎症薬が多かったが、近年は循環器疾患、消化器疾患、代謝疾患、精神疾患治療薬など複数の薬物を服用

している症例が多くみられた。常習的な薬物服用は肝障害の重症化をもたらす可能性があり⁹⁾、高齢化とともに劇症化の背景因子として注意が必要である。



劇症肝炎の成因と予後

劇症肝炎の成因分類は、表1の診断基準に基づく。わが国における成因別頻度は、劇症肝炎・LOHF 全体では、ウイルス性46%、成因不明29%、薬物性14%、自己免疫性10%の順でウイルス性の割合が高い。病型別にみると急性型ではウ