

表1 B型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化における HBs 抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴

リスク群	HBs 抗原陽性	HBs 抗原陰性ハイリスク群 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性)
HBV 血清 マーカー陽 性頻度	Japan (Nagoya): 1.5% USA (MDACC): 0.1% Italy: 2.7-5.1% Hong Kong: 23.1%	Japan: 23.2% USA: 4.6% Italy: 17.6-36.2% Hong Kong: 44.2-62.0%
診断	肝炎を伴う、ベースラインからの HBV-DNA の 10 倍以上の上昇	HBs 抗原の陽転化 and/or HBV-DNA の陽転化
B 型肝炎再 活性化の発 症頻度	全身化学療法: 24-53% リツキシマブ併用: 80% 造血細胞移植: >50% 少量 MTX: 不明 抗 TNF 製剤: 不明	リツキシマブ+ステロイド併用: 12.2-23.8% 抗 TNF 製剤: 不明
治療前リス ク因子	HBV-DNA 量 HBe 抗原 Occult infection 肝硬変・肝がんの合併	Anti-HBs 陰性
時期	<ul style="list-style-type: none"> ●多くは化学療法終了後であるが、治療開始早期の再活性化もしばしば ●リツキシマブ併用下では早期 (50%が1コース目) の再活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ●大半はがん化学療法後半から終了後の肝炎発症である。 ●最終がん化学療法と肝炎発症までの期間中央値は2カ月である (全薬工業社内資料より)。 ●リツキシマブ併用化学療法例においては、最も遅く発症した例は1年である (全薬工業社内資料では8.5カ月)。 ●造血幹細胞移植例では、移植後数年経過してからの発症例もある (免疫の再構築)。
先行する HBV-DNA 上昇	●定まったパターンはなく、肝炎発症時には HBV-DNA 量のピークは過ぎていることもある。	●肝炎に先行する HBV-DNA の上昇は 18.5 週 (range 12-28)

(Kusumoto S, et al. J Gastroenterol. 2010; 46: 9-16)⁷⁾

の報告がある²⁾。

これらの新規分子標的治療薬の登場により原疾患のコントロールは著明に改善したが、長期間の免疫抑制や複数の免疫抑制剤併用を行う症例の増加に伴い、HBV再活性化のリスクが上昇する可能性が考えられる。

名古屋市立大学病院受診患者の輸血前検査データでは、2005-2006年の2年間3,874検体において、HBs抗原陽性例は1.5%、HBc抗体(および/)またはHBs抗体陽性例は約23%であった⁵⁾。すなわち、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性もしくはHBs抗体陽性をハイリスク群とすると、従来ハイリスク群であったHBs抗原陽性例に比べて10倍以上の症例を対象として再活性化に対する方策を講じる必要が出てくる。

これまでの報告をもとに、HBV再活性化におけるHBs抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴をまとめた(表1)⁷⁾。

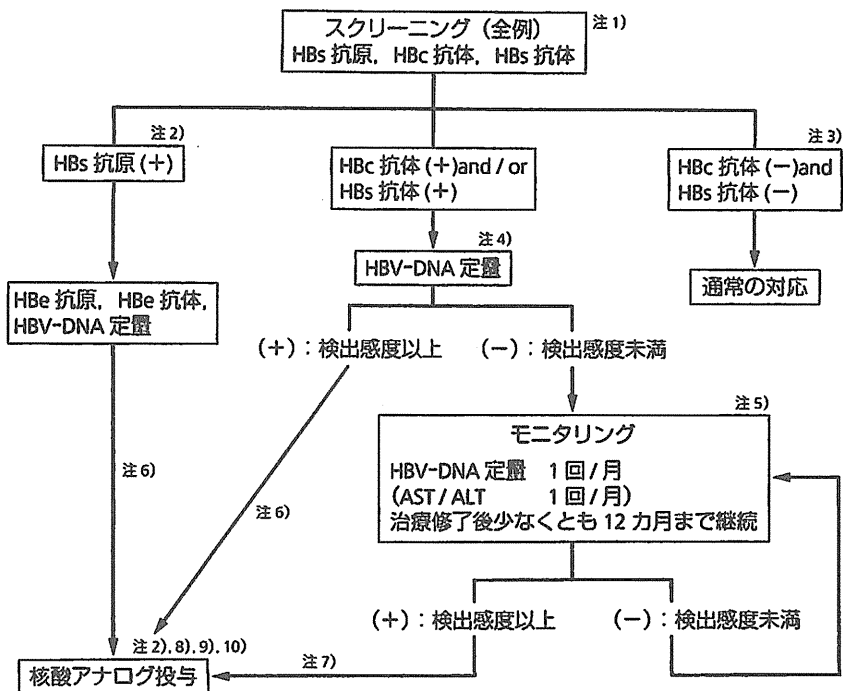
がん化学療法および免疫抑制療法開始前のスクリーニング検査として、HBs抗原だけでなく、HBc抗体およびHBs抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合にはHBV-DNA定量検査を追加し、B型肝炎再活性化リスクを判断する^{3,5)}。ただし、すでに初回治療が施行されている場合には、がん化学療法・免疫抑制療法によって抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある。

3 がん化学療法・免疫抑制療法中のHBV再活性化対策

再活性化によるB型肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には対策として十分でない可能性がある。Yeoらは、32例のB型肝炎再活性化に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)投与を行ったところ、5例(16%)は死亡、22例(69%)はがん化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告した⁸⁾。また、本邦においても通常の急性B型肝炎と比較して、B型肝炎再活性化では劇症化率が高く、死亡率も高いことが報告されている⁹⁾。

したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を開始する必要がある。

現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与(prophylax-



補足

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、
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。

図2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン*

*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の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) 治療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HBe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定置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定置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よい。
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HBe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カ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。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カ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定置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。

* (坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 肝臓. 2009; 50: 38-42)

is), ②肝炎に先行する HBV-DNA 上昇をモニタリングし, 陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する “preemptive therapy” が考えられる。

2009 年 1 月, 厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインが発表された³⁾。詳細はガイドラインに譲るが, HBs 抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である。一方, HBs 抗原陰性ハイリスク群 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性) に対しては, HBV-DNA モニタリング (月 1 回, 化学療法中および化学療法終了後少なくとも 1 年間) を行い, 肝炎に先行する HBV-DNA の上昇をとらえて, 陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する (鹿児島大学・坪内博仁教授の御厚意により図を掲載する, 図 2)。

(注: HBs 抗原陰性例においては, HBV-DNA モニタリング, 抗ウイルス薬の予防投与いずれにおいても現時点で保険適応はない)

4 がん化学療法中の C 型肝炎ウイルス再活性化への対策

C 型肝炎ウイルス (HCV) は HBV に比べて, 再活性化肝炎が劇症化することがきわめてまれである¹⁰⁾。しかしながら, がん化学療法による免疫抑制状態において C 型肝炎ウイルス量は上昇していること¹¹⁾, まれではあるが劇症化することが報告¹²⁾されていることから全身化学療法終了後の免疫回復期の肝機能障害には注意する必要がある。一方, 肝移植後, 免疫抑制剤使用下では HCV は急激に増殖し, 比較的短期間で肝硬変に至ることが報告されている。現状では, がん化学療法による免疫抑制状態における長期間フォローアップデータは限られていて, 肝硬変・肝がんによる予後への影響は十分解析されておらず, 化学療法後も厳重なフォローが必要である。

また, 慢性 C 型肝炎の治療成績は年々向上してきており, 抗ウイルス薬 (リバビリン) とペグ化されたインターフェロンとの併用により, ウイルス遺伝子型によっては高率に治癒が期待できる。一般に, 慢性 C 型肝炎の治療期間は, 1 型では 48 週, 2 および 3 型では 24 週であり, それぞれで 40-50% および 70-80% の著効 (ウイルス排除) が得られている¹⁰⁾

したがって, がん化学療法の治療開始を待つことが可能な症例においては, がん治療に先行して慢性 C 型肝炎の治療を行うことも選択肢の 1 つである。

文献

- 1) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med.* 2001; 344: 68-9.
- 2) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008; 28: 718-20.
- 3) Tsubouchi H, Kumada H, Kiyosawa K, et al. 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. *Kanzo.* 2009; 50: 38-42.
- 4) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2: 1104-8.
- 5) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009; 90: 13-23.
- 6) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 983-9.
- 7) Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2010; 46: 9-16.
- 8) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 927-34.
- 9) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med.* 2006; 45: 747-8.
- 10) Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2008; 22: 117-26.
- 11) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 2010; 116: 5119-25.
- 12) Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996; 347: 92-3.

<楠本 茂 田中靖人>



関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化にて劇症化したHBVキャリアの1症例

平野 克治* 玄田 拓哉* 甘楽 裕徳*
 佐藤 俊輔* 金光 芳生* 成田 諭隆*
 菊池 哲* 飯島 克順* 市田 隆文*

要旨：症例は72歳のHBVキャリアの女性。関節リウマチの治療中に肝機能障害が出現し入院した。肝障害の原因がB型肝炎ウイルスの再活性化によるものと診断したが、経過中に劇症化し、集学的治療を施行するも入院から第28病日に死亡した。免疫抑制剤の治療中のHBV再活性化予防の重要性を再認識する示唆に富んだ1例を経験したので報告した。

はじめに

近年、悪性腫瘍に対する化学療法が進歩し、より強力な化学療法薬が使用されるようになってきた。また、移植医療や自己免疫疾患に対して強い免疫抑制薬や新規の分子を標的とした生物学的製剤を使用する機会が増えている。これらの薬剤の使用または使用後にB型肝炎ウイルス(HBV)の再増殖が起こり、B型肝炎が再活性化する事例の報告が増加している¹⁾。

今回われわれは、関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化から劇症化した非活動期のHBVキャリアの1例を経験したので報告する。

症例

症例：72歳，女性

主訴：肝機能障害

現病歴：2005年より関節リウマチと診断され他院通院していた。2006年6月よりステロイドとブシラミン投与されたが軽快せず、7月よりインフリキシマブが導入された。症状軽快したためインフリキシマブは2007年12月まで継続し、以後MTXとFK506が投与されていた。2008年2月に、AST144 IU/l、ALT128 IU/lと肝機能障害を認めた。薬物性肝障害が疑われたため、原因と思われる薬剤を一旦休薬するも改善せず、さらなる肝障害の増悪のため当科紹介入院となった。

入院時現症：意識清明。身長152cm、体重55kg。体温37.3℃。脈拍78回/分。血圧155/84mmHg。

* 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科

表 1 Laboratory data at admission

〈血算〉		〈生化学〉		Na	139 mEq/l
WBC	4,600 /mm ³	TP	5.8 g/dl	K	4.7 mEq/l
RBC	368 万 /mm ³	Alb	2.6 g/dl	Cl	102 mEq/l
Hb	11.2 g/dl	Amy	33 IU/l	Ca	7.9 mg/dl
Ht	34.0 %	CPK	65 IU/l	CRP	0.5 mg/dl
PLT	9.1 万 /mm ³	AST	376 IU/l	IgG	1,948 mg/dl
		ALT	264 IU/l	IgA	579 mg/dl
〈凝固系〉		LDH	321 IU/l	IgM	89 mg/dl
PT	14.0 秒	ALP	283 IU/l	〈ウイルスマーカー〉	
PT-%	70 %	γ-GTP	124 IU/l	HBs-Ag	(+)
INR	1.17	T-Bil	2.0 mg/dl	HBe-Ag	(-)
TT	52 %	D-Bil	1.3 mEq/l	HBe-Ab	(+)
FIB	204 mg/dl	NH3	11 ug/dl	HBV-DNA	>7.6 LC/ml
FDP	9.9 μg/ml	T-cho	143 mg/dl	IgM HBc	(-)
		TG	88 mg/dl	HCV-Ab	(-)
		BUN	22.9 mg/dl	IgM HA	(-)
		Cre	0.8 mg/dl	Genotype	Bj
				PC 変異	変異型
				CP 変異	野生型



図 1 CT (enhanced) on admission didn't show chronic liver change

眼球結膜軽度黄染あり。眼瞼結膜貧血なし。
心音・呼吸音に異常なし。腹部平坦・軟、
肝脾触知せず。下腿に浮腫なし。

血液生化学検査 (表 1) : AST 376 IU/l,
ALT 264 IU/l, T-Bil 2.0 mg/dl, PT 70%と
肝障害を認めた。HBs 抗原陽性で、HBe 抗
体が陽性であるが、HBV-DNA 量は PCR で
7.6 LC/ml 以上と高値であった。HBV の
genotype は Bj であり、core promoter 変異
は野生型であったが、pre core 変異は変異型
であった。IgM-HA 抗体、IgM-HBc 抗体が陰
性で急性のウイルス感染は否定的であり、ま
た、IgG も関節リウマチのため高値であつた
が、自己免疫性肝炎の急性発症も否定的で

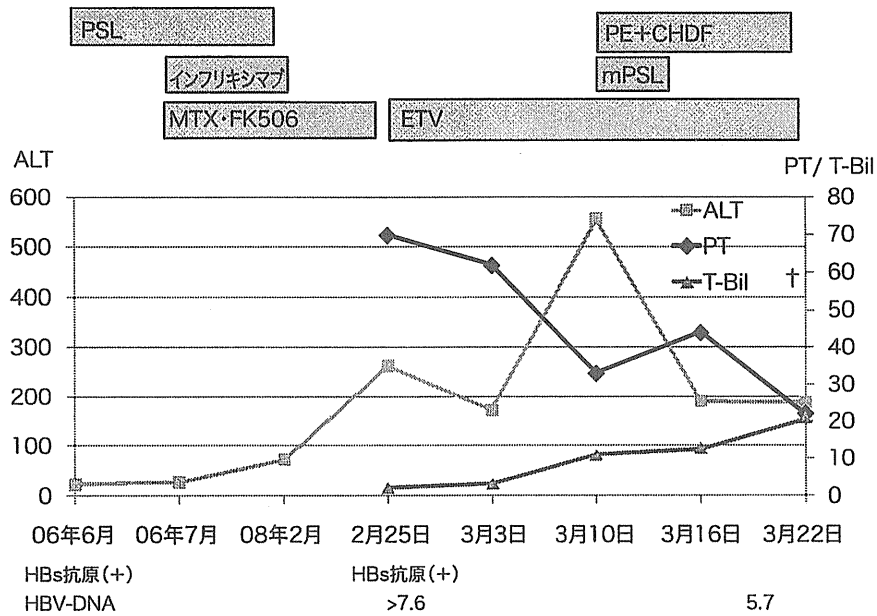
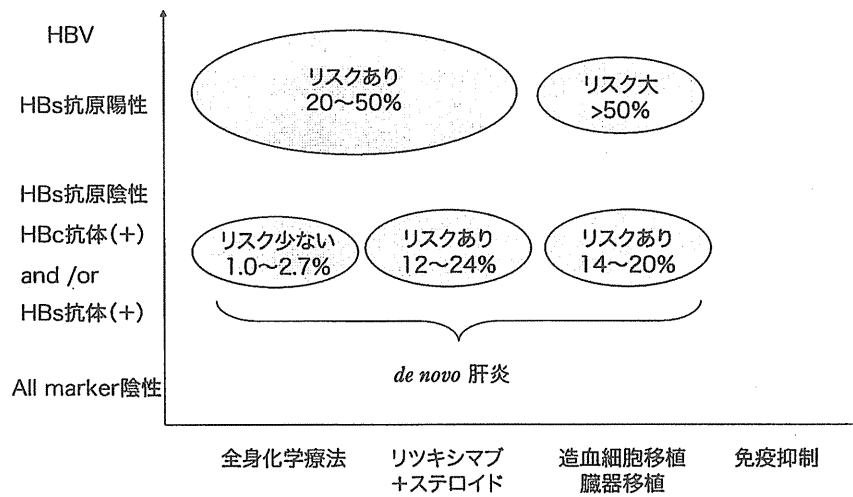


図2 Clinical course



Hui CK, et al : Gastroenterology 131: 59-68, 2006
 Yeo W, et al : Hepatology 43 : 209-220, 2006
 Yeo W, et al : J Clin Oncol 27 : 605-611, 2009 より作図

図3 HBV 再活性化のリスク分類

あったため、HBVの非活動性キャリアの急性増悪と考えられた。

画像検査(図1): 右葉の委縮や左葉の腫大を認めず、肝辺縁の鈍化や脾腫もなく、門

脈圧亢進を示唆する所見は認められなかった。また、腹水も認められなかった。

入院後経過: 免疫抑制療法中のHBVの再活性化としてウイルス量を下げ目的で、

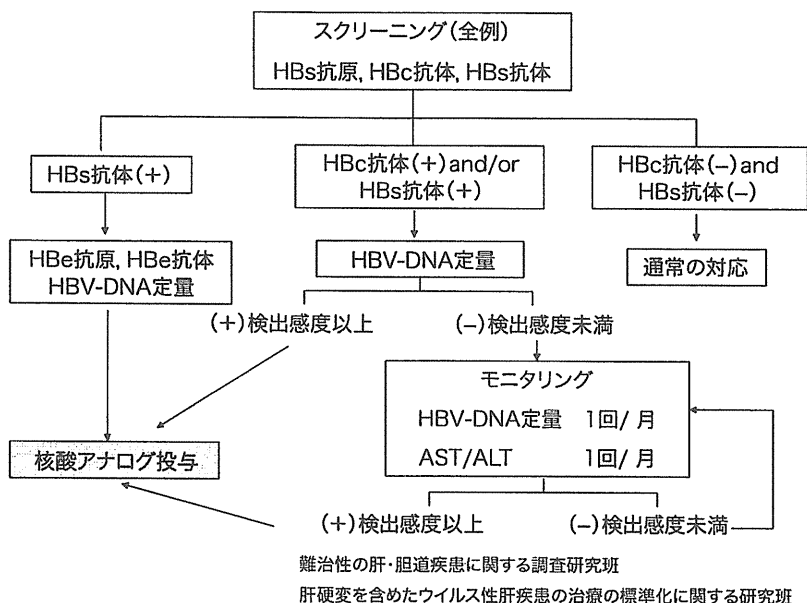


図4 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

ETV開始するとともに、食欲低下に対して糖液主体の点滴を行っていた。しかし、検査値は改善せず、第14病日にはT-Bil 10.9 mg/dlの上昇とPT 33%の低下を認め、さらに意識レベルの低下も認められた。この時点で劇症肝炎亜急性型と診断し、血漿交換、CHDF、メチルプレドニンのパルス療法などの集学的加療をするも奏効せず、第28病日に永眠された(図2)。

考 察

本例は、当初関節リウマチの治療薬に関連した薬物性肝障害を疑ったが、疑いのある薬を休薬しても改善せず、HBV-DNAが高値であったことから非活動期であったキャリアのHBVの再活性化による肝障害と診断した。経過中に劇症化し集学的治療に奏効せず、第28病日に死亡した。

HBV再活性化の原因としては、強い免疫抑制状態で誘発されやすいことは知られてい

る(図3)。HBVキャリアだけでなく、HBs抗原陰性で、HBc抗体あるいはHBs抗体のみ陽性のHBV既感染例からも悪性リンパ腫に対するR-CHOP療法などでHBVが再活性化し、時に劇症化している事例も報告されている²⁻⁵⁾。本例ではMTXやFK506などの免疫抑制剤の関与も疑われるが^{6,7)}、インフリキシマブを休薬してからの肝機能異常であることから、インフリキシマブの休薬がHBVの再活性化になんからの影響を与えた可能性が考えられた^{8,9)}。

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドラインが作成されている(図4)。HBs抗原のみならずHBc抗体やHBs抗体もスクリーニングすることや、既感染例であっても治療中HBV-DNAを1カ月に1回モニタリングすること、HBV-DNAが検出感度以上になった時点での核酸アナログ投与が推奨されている¹⁰⁾。本例は、非活動期であったとはいえHBs抗原が陽性であったことから、免疫抑制療法中のHBVのモニ

タリングを施行していればHBVの再活性化を予測できたのではないかと推察された。

治療については、HBVの再活性化を確認した時点で集学的治療を施行するも奏効しなかった。HBVの既感染例からのB型肝炎の再活性化は*de novo* B型肝炎とも呼ばれており、劇症化した場合の予後が極めて悪いことが知られている¹¹⁾。また、本例が劇症化した原因としてHBVのgenotypeがBjかつPC変異が認められていたことがあげられる。BjのPC変異を有するHBV株は*in vitro*で他の株より複製能が亢進していることが報告されており¹²⁾、本例の肝炎の劇症化に関連した可能性が示唆された。それでも、HBVウイルス量が低い時点から核酸アナログを投与することによりHBVの再活性化や肝炎が抑えられていることから、本例でも重症化する前の予防投与の重要性を再認識させられるものであった¹³⁾。

結 語

HBVが非活動性であっても他疾患治療時の免疫抑制状態ではB型肝炎ウイルスのモニタリングが極めて重要であり、適切な核酸アナログの予防投与が必要と考えられた。

文 献

- 1) Hoofnagle JH : Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 49 : 156-165, 2009
- 2) 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* 131 : 59-68, 2006
- 3) Yeo W, Chan TC, Leung NW et al : Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 27 : 605-611, 2009
- 4) Yeo W, Johnson PJ : Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 43 : 209-220, 2006
- 5) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M et al : Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90 : 13-23, 2009
- 6) Ito S, Nakazono K, Murasawa A et al : Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 44 : 339-342, 2001
- 7) Mori S : Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*, 2011
- 8) Chung SJ, Kim JK, Park MC et al : Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 36 : 2416-2420, 2009
- 9) Tamori A, Koike T, Goto H et al : Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 46 : 556-564, 2011
- 10) 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
- 11) 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. *Japan de novo Hepatitis B Research Group. Clin Infect Dis* 47 : 52-56, 2008
- 12) Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F et al : Influences on hepatitis B virus replication by a naturally occurring mutation in the core gene. *Virology* 365 : 285-291, 2007
- 13) Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C et al : Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 36 : 1188-1194, 2009

VII. 肝移植

2. 肝移植後の抗ウイルス治療

はじめに

肝硬変患者の多くがB型肝炎ウイルス(HBV), またはC型肝炎ウイルス(HCV)に感染していることから, 肝硬変に対する肝移植後は, ウイルス性肝炎の再発が大きな問題となる(図)。B型肝炎再発に関しては, 移植前からの核酸アナログ製剤投与と, 術中・術後の高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(hepatitis B immunoglobulin:HBIG)の投与によって再発を予防できるようになった。一方, C型肝炎に関してはいまだ標準的予防法はなく, その術後再発が大きな問題となっている。本項では, 現在の肝移植後のウイルス肝炎対策の現状とその問題点について概説する。

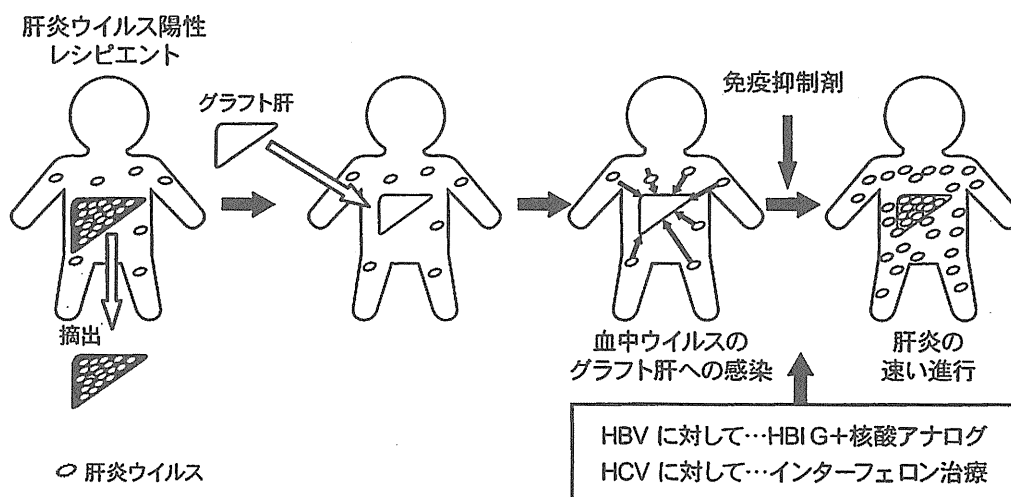


図 肝炎ウイルス陽性レシピエントにおける肝移植後の肝炎再発とその対策

肝炎ウイルス(HBVまたはHCV)陽性レシピエントに対する肝移植の際には, ウイルスが多量に存在する肝臓は摘出されるが, 血中に残っているウイルスが移植されたグラフト肝に感染する。肝移植後には免疫抑制剤などの影響を受けてウイルスが増殖し, 肝炎の進行が速いことが明らかになっている。この進行を予防するため, HBV に対してはHBIGと核酸アナログ製剤による予防策が, HCV に対してはインターフェロン治療が行われる。

HBIG : hepatitis B immunogloblin

1 B型肝炎ウイルス対策

1) 肝移植後B型肝炎再発の特徴

HBs抗原陽性レシピエントに対して肝移植を行った場合、適切な予防処置を行わなければ、多くの症例で術後にB型肝炎の再発を認める。ヨーロッパにおけるHBs抗原陽性レシピエントに対する脳死肝移植後の報告では¹⁾、予防策を行わなかった場合の移植後HBs抗原の陽性化率は、B型肝炎硬変患者全体で67%であり、特に術前HBV DNAが陽性のレシピエントでは83%と高率にHBs抗原再陽性化を認める。血中のHBV DNAが陰性(測定感度以下)かつHBe抗原陰性であっても58%にHBs抗原陽性化を認めることから、血中HBVが減少していても依然として再感染可能なHBVが体内に存在していたことがわかる。一方、HBVによる急性肝不全例では、移植時に血中HBV DNAが陰性となっている症例が少なからず存在するため、移植後のHBs抗原陽性化率はB型肝炎慢性肝疾患と比べて低率であるが(17%)、現時点では移植後のグラフト肝への再感染の有無を移植時に予測することは困難である。これらの移植後B型肝炎再発症例は、術後のステロイドを含む免疫抑制剤の影響が一因となり急速に肝硬変へと進展することが知られており、その予後はきわめて不良であった。

2) 肝移植後HBV再発予防法

これらのHBs抗原陽性レシピエントに対して、1990年代からB型肝炎再発予防法が試みられるようになった²⁾。まず、HBIGの単独投与またはラミブジン単独投与が試みられ、一定の予防効果は認められたものの、多くの報告で30~40%程度のB型肝炎再活性化を認めた。その後、ラミブジンとHBIGの併用療法が行われ、ほぼ全例でB型肝炎再活性化が予防できるようになり、B型肝炎疾患に対する肝移植後の予後は著明に改善した。現在では移植前に核酸アナログ製剤の内服を開始し、術中からHBIGを投与、術後は核酸アナログ製剤とHBIGの併用を行うのが標準的予防法となっている。この核酸アナログ製剤とHBIGを併用したHBV対策により、術前のHBV DNA量に関係なく移植後のB型肝炎の再発は0~10%ときわめて低く抑えることができるようになった。そのため、HBs抗原陽性レシピエントに対する肝移植後の予後は他の疾患と比較して良好となっている。

3) 問題点

上記の予防法にて、肝移植後のB型肝炎再発はほぼ全例で予防できるようになったが、依然いくつかの問題が残されている。1つはHBIG投与の経済的負担の問題である。2008年2月より肝移植後のB型肝炎再発・発症予防のためのHBIG投与が保険適用となり、以前よりは軽減されたものの、HBIGは高価であり長期間の投与は経済的負担が大きい。さらに、ヒト血液を原料とするため、供給量に限界もある。この問題に対し、B型肝炎ワクチン投与により能動免疫を誘導することによりHBIGの減量や中止の試みがなされている。また、ラミブジンに対する耐性変異株(YMDD変異株)の出現とそれに伴う肝炎再発の問題があり、実際に移植後ラミブジンの継続により10~20%

Ⅷ. 肝移植

の頻度で YMDD 変異株が出現する。この場合、アデホビル(adefovir dipivoxil)の追加が有効である。また、ラミブジンの代わりにエンテカビルを使用することによって変異株出現率は低下すると予想される。ただし、エンテカビル耐性変異株やアデホビル耐性変異株、HBIG に対する HBs 抗体エスケープ変異株の出現も報告されており、今後問題となる可能性が示唆される。さらに、HBIG やラミブジン、アデホビル、エンテカビルの長期投与に対する安全性の問題や、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルの妊婦への投与時の胎児に対する影響の問題などが残されている。

2. C型肝炎ウイルス対策

1) 肝移植後C型肝炎再発の特徴

肝移植後C型肝炎には以下の5つの特徴がある³⁾。

(1) 高い再発率

HCV 陽性レシピエントに対して肝移植を行った際には、HCV が多く存在する肝臓が取り出され、未感染の正常肝が移植されるが、血中に残存するウイルスがグラフト肝に再感染する⁴⁾。現時点ではその再感染を予防する方法はなく、ほぼ全例で移植後血中 HCV RNA が陽性となり、大部分の症例で組織学的にも肝炎の再発が確認される。

(2) 高ウイルス量

肝移植直後は HCV RNA 量は一時的に低下するが、すぐに移植肝に再感染し、多くの例において移植後1カ月程度で血中 HCV RNA 量が移植前の10～100倍にまで増加することが知られている。

(3) 急速な肝硬変への進行

肝移植後C型肝炎は進行が速いことが知られており、10～25%の症例が移植後5年以内という短い期間で肝硬変に進行することが知られている。感染(肝移植)から肝硬変へと至るまでの平均期間は10年とされており、通常のC型肝炎の20～30年の経過と比較して明らかに短い期間で肝硬変に至る。

(4) 胆汁うっ滞

肝移植後には、fibrosing cholestatic hepatitis (FCH) と呼ばれる、特殊な病態を示すことがあり、注意が必要である⁴⁾。FCH は免疫抑制下に生じる原因不明の胆汁うっ滞性の肝障害を示す病態であり、HCV 陽性レシピエントに対する肝移植例の7～15%程度に認めるとされている。本症は一度発症すると3～6カ月の経過で肝不全に進行し、きわめて予後不良である。また、FCH と診断されなくても、肝移植後C型肝炎の特徴として、胆道系酵素(ALP と γ -GTP)の上昇を認めることが多いことも明らかになっている。

(5) 他の肝疾患の併存の可能性

肝移植後は拒絶反応や胆道系合併症、血管系合併症など多くの合併症が生じる可能性があり、これらが肝移植後C型肝炎の病態や治療に影響を与える。また、これらの疾患とC型肝炎再発との鑑別が臨床上困難な例が多いため、肝移植後C型肝炎再発の診断も非常に困難となる。

2) C型肝炎ウイルス対策

肝移植後C型肝炎の治療としては、通常のC型慢性肝炎の治療と同様にペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が中心となる^{3, 5)}。投与量や投与期間については、通常のC型慢性肝炎に準じて行われることが多い。しかしながら、肝移植後C型肝炎症例は、前述のように高ウイルス量であること、移植前に治療が行われ無効例が多く、遺伝子型1b型が多いこと、高齢者が多いこと、血球低下例が多いこと、免疫抑制剤などの影響で腎障害や糖尿病の合併症が多いこと、拒絶や胆管合併症などの移植後合併症が併存する場合があること、などの理由から、治療抵抗例が多く有害事象の発生率も高い。これらの問題のため、肝移植後C型肝炎の治療成績は満足いくものではなく、HCVの排除に至る例は全体の30%程度にとどまっている⁵⁾。さらに、ウイルス排除に至らない場合には、急速に肝硬変へと進行する場合がある。そのため、各施設で以下のようなさまざまな工夫がなされている。

(1) 治療開始時期の選択

肝移植後C型肝炎治療の特徴の一つとして、治療時期が選べるという点がある。これまでの報告から、大きく分けて、肝移植前、移植後早期 (preemptive 治療)、肝炎再発後の3つの時期に治療が開始されている。

肝移植前治療については、ほとんどの症例が非代償性肝硬変であり、副作用の問題から術前の治療は困難である場合が多い。比較的肝予備能が保たれている肝細胞癌症例に対しては検討されるべき治療法であるが、治療期間中の肝細胞癌の進展が懸念される。移植後早期治療 (preemptive 治療) は、C型肝炎再発の有無にかかわらず、移植後数週間という早期から抗ウイルス治療を開始し、肝炎を予防しようとする試みである。術後早期の急速な進行やFCH発症の予防に有効である可能性がある一方で、移植後早期の全身状態の悪い状態での治療開始によって有害事象が増加する可能性もあり、今後、長期成績の比較などの検討が必要である。肝炎再発後の治療は、肝生検にて肝炎再発を確認してから、主にはF1以上の肝線維化を認め、門脈域の炎症を認める慢性肝炎期に治療を開始する治療法である。最も一般的な治療開始時期であり、欧米ではこの時期の治療が推奨されている。

(2) 血球減少対策

肝移植後C型肝炎症例は、一度肝硬変を経ているために脾腫を伴っている症例がほとんどであり、多くの例で血球減少が持続している。その対策として、肝移植時に脾臓摘出術を行う施設が増えてきている。脾臓を摘出することによって、インターフェロン治療前に十分な血小板数が得られる。また、インターフェロン治療中の血球減少に対して、好中球低下にはG-CSF製剤が、貧血にはエリスロポエチン製剤が使用される場合があり、欧米では一般的な対策となっている。

(3) インターフェロン長期投与

肝移植後C型肝炎は難治性の場合が多いため、通常の投与期間ではウイルス排除を達成できず、治療終了後の再発率が高いことが明らかとなっている。そのため、治療期間を延長して治療を行う場合が多い。現在わが国の多くの施設で、血中HCV RNAが陰性化してから1年間治療を継続す

Ⅶ. 肝移植

る個別化延長治療が行われている⁹⁾。また、ウイルスを排除できない症例に対しては、インターフェロン治療を中止すると肝線維化が急速に進行することが多いため、インターフェロン治療を長期に渡って継続することが進行抑制につながると考えられる。わが国では多くの施設が長期継続投与を行っており、その線維化進行抑制効果が報告されている⁷⁾。

3) 問題点

肝移植後C型肝炎に対する治療の際には、有害事象の発生率が高く、治療の減量・中止例が多いことが問題となる。中でも、肝移植後症例に特徴的な2つの問題点を以下に示す。

(1) 拒絶反応の誘発

インターフェロン治療によって拒絶反応が誘導される可能性が示唆されている。肝移植後に生じる拒絶反応は病理組織学的に大きく、急性（ならびに遅発性）細胞性拒絶反応、急性抗体関連拒絶反応、慢性拒絶反応、*de novo* 自己免疫性肝炎（特発性移植後肝炎）の4種類に分けられる。この中で、慢性拒絶と*de novo* 自己免疫性肝炎の2つが肝移植後C型肝炎に対するインターフェロン治療中に問題になることが報告されている^{8, 9)}。これらはいずれも放置すると肝不全へと進行する可能性が高いため、適切な免疫抑制剤の使用ならびに肝生検による早期診断、早期治療が必要である。

(2) 免疫抑制剤の選択

シクロスポリンが*in vitro* でHCVの増殖を抑制することが報告され、C型肝炎再発に対する免疫抑制剤の影響が議論されている¹⁰⁾。現在のところ、臨床的にはタクロリムスとシクロスポリンとの間でC型肝炎再発に対する影響に相違はないと考えられている⁹⁾。一方、ステロイドパルス療法が肝移植後C型肝炎重症化のリスクファクターであるとする報告が多くなされている⁹⁾。ステロイドを使用しないプロトコールによる免疫抑制が試みられているが、C型肝炎再発に対する影響についての結論は出ていない。前述したように、C型肝炎に対するインターフェロン治療によって拒絶反応が誘導される可能性もあるため、免疫抑制剤の安易な変更や減量は避けるべきであると考えられる。また、HCV陽性例に拒絶反応を認めた際には、安易にステロイドパルス療法を行わず、可能であれば他の免疫抑制剤の増量で対処するほうが望ましいと考えられる。

おわりに

以上のように、肝移植後の大きな問題点として、肝炎ウイルス再発があり、その対策についてはいまだ多くの問題が残されている。今後、HCVまたはHBV陽性肝疾患症例がますます増加することが予想される。手術手技や周術期管理の進歩により肝移植の短期予後は改善してきており、肝炎ウイルスのコントロールによる長期予後の改善が今後の重要な課題となるであろう。特にHCV再発に関しては、治療開始の時期、適応、副作用の防止、免疫抑制剤の選択などの問題点を解決し、より有効な、副作用の少ない治療法を確立することが急務である。

(上田 佳秀)

文 献

- 1) Samuel D, Muller R, Alexander G, et al : Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 329 : 1842-1847, 1993
- 2) Papatheodoridis GV, Cholongitas E, Archimandritis AJ, et al : Current management of hepatitis B virus infection before and after liver transplantation. *Liver Int* 29:1294-1305, 2009
- 3) Watt K, Veldt B, Charlton M: A Practical guide to the management of HCV infection following liver transplantation. *Am J Transplant* 9 : 1707-1713, 2009
- 4) Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, et al: Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 23 : 971-976, 1996
- 5) Berenguer M : Systematic review of the treatment of established recurrent hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin. *J Hepatol* 49:274-287, 2008
- 6) Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, et al : Individualized extension of pegylated interferon plus ribavirin therapy for recurrent hepatitis C genotype 1b after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 90 : 661-665, 2010
- 7) Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, et al : Effect of maintenance therapy with low-dose peginterferon for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *J Viral Hepat* (in press).
- 8) Fernández I, Ulloa E, Colina F, et al: Incidence, risk factors, and outcome of chronic rejection during antiviral therapy for posttransplant recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 15 : 948-955, 2009
- 9) Berardi S, Lodato F, Gramenzi A, et al : High incidence of allograft dysfunction in liver transplanted patients treated with pegylated-interferon alpha-2b and ribavirin for hepatitis C recurrence : possible de novo autoimmune hepatitis? *Gut* 56 : 237-242, 2007
- 10) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al: Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 38 : 1282-1288, 2003

Novel classification of acute liver failure through clustering using a self-organizing map: usefulness for prediction of the outcome

Nobuaki Nakayama · Makoto Oketani · Yoshihiro Kawamura ·
Mie Inao · Sumiko Nagoshi · Kenji Fujiwara ·
Hirohito Tsubouchi · Satoshi Mochida

Received: 21 February 2011 / Accepted: 14 April 2011
© Springer 2011

Abstract

Background Patients with acute liver failure are classified according to the interval between the onset of hepatitis symptoms and the development of hepatic encephalopathy. We examined the validity of such classifications.

Methods The subjects were 1,022 patients enrolled in a nationwide survey in Japan. The intervals between the onset of the hepatitis symptoms and the development of encephalopathy were 10 days or less in 472 patients (group-A), between 11 and 56 days in 468 patients (group-B), and longer than 56 days in 82 patients (group-C). Data on a total of 104 items collected from the patients were subjected to clustering using a self-organizing map.

Results The patients were classified into three clusters. The first cluster consisted of 411 patients (group-A: 57%, group-B: 39%, group-C: 4%). Their incidence of complications was low; 34% underwent liver transplantation (LT), and their survival rate was 90%, while 94% of those treated without transplant were rescued. The second cluster

consisted of 320 patients (21, 65, and 14% groups A, B, and C, respectively), who showed a high incidence of complications; the survival rate was 7% in the patients treated conservatively without LT. Sixteen percent underwent LT and survival rate of these patients was 52%. There was a third cluster, of 291 patients (59, 34, and 7% groups A, B, and C, respectively). Without LT, 81% of the patients died. Seven percent were treated by LT and their survival rate was 60%.

Conclusions Clustering revealed that patients with acute liver failure could be classified into three clusters independent of the interval between the onset of disease symptoms and the development of encephalopathy. This technique may be useful, since the outcomes of the patients differed markedly among the clusters.

Keywords Hepatic encephalopathy · Fulminant hepatitis · Data-mining · Artificial neural network · Liver transplantation

N. Nakayama · M. Inao · S. Nagoshi · S. Mochida (✉)
Department of Gastroenterology and Hepatology,
Faculty of Medicine, Saitama Medical University,
Morohongo 38, Moroyama-Machi, Iruma-Gun,
Saitama 350-0495, Japan
e-mail: smochida@saitama-med.ac.jp

M. Oketani · H. Tsubouchi
Department of Digestive and Life-Style Related Disease,
Kagoshima University Graduate School of Medical
and Dental Sciences, Kagoshima, Japan

Y. Kawamura
Life Sciences Solutions, IBM Japan, Tokyo, Japan

K. Fujiwara
Yokohama Rosai Hospital for Labor Welfare Corporation,
Yokohama, Japan

Abbreviations

LOHF Late-onset hepatic failure
LT Liver transplantation
DIC Disseminated intravascular coagulation
SOM Self-organizing map
HBV Hepatitis B virus
HAV Hepatitis A virus

Introduction

In Japan, fulminant hepatitis is diagnosed when grade II or more severe hepatic encephalopathy develops with a prothrombin time of <40% of the standardized value. In Japan,

as well as in the United States and Europe, patients with acute liver failure are classified according to the interval between the onset of hepatitis symptoms and the development of hepatic encephalopathy [1–5]. In Japan, fulminant hepatitis is classified into two types; an acute type, in which the encephalopathy develops within 10 days after the onset of the symptoms of hepatitis, and a subacute type, in which the encephalopathy develops between 11 days and 8 weeks after the onset of the hepatitis symptoms [1–3]. Also, patients showing a prothrombin time of <40% of the standardized values in whom hepatic encephalopathy develops between 8 and 24 weeks of the onset of the hepatitis symptoms are diagnosed as having late-onset hepatic failure (LOHF) [1, 3]. Thus, fulminant hepatitis and LOHF, respectively, are almost synonymous with the usage of the terms acute liver failure and LOHF, respectively, in the United States and Europe [4, 5], except that patients without histological evidence of hepatitis, such as those with toxic and ischemic liver injuries, are excluded from both disease conditions.

Although the definition and classifications of acute liver failure in Japan differ from those in Europe and the United States, the Japanese classifications are considered to be useful for prediction of the prognosis of the patients [1–3]. Thus, the indications for liver transplantation (LT) in patients with acute liver failure are currently determined according to the guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996, which includes the interval between the onset of the hepatitis symptoms and the development of hepatic encephalopathy as one of the parameters in the criteria [6]. Recently, however, a decrease in the predictive accuracy of the guideline was shown when it was adopted for patients seen later than 1998 [7]. Also, in the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) position paper [4], regarding the interval between the onset of the hepatitis symptoms and the development of hepatic encephalopathy, the following statement was made: “terms used signifying length of illness such as hyperacute (<7 days), acute (7–21 days) and subacute (>21 days and <26 weeks) are not particularly helpful since they do not have prognostic significance distinct from the cause of the illness”.

Several factors other than the disease type, depending on the interval from the onset of the hepatitis symptoms to the development of encephalopathy, may influence the outcome of patients with hepatitis, including the age of the patient, the etiology of hepatitis, liver function tests such as the prothrombin time and serum bilirubin concentration at the onset of hepatic encephalopathy, and the presence of complications such as bacterial infections, renal and cardiac failure, gastrointestinal bleeding, and disseminated intravascular coagulation (DIC) [3, 6]. These data prompted us to reevaluate, by clustering analysis, the validity of the disease type for determination of the outcome in patients with acute

liver failure. We applied a self-organizing map (SOM), one of the data-mining methods introduced by Kohonen [8] as an artificial neural network, which has been shown to be suitable for analyses of complex multidimensional relationships in various medical science fields [9–15].

Patients and methods

Patients

The subjects of this study were 1,022 patients with acute liver failure who were enrolled in the nationwide survey performed by the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan between 1999 and 2008. All of the patients showed grade II or more severe hepatic encephalopathy and a prothrombin time of <40% of the standardized value and were admitted to 610 hospitals of Japan specializing in hepatology between 1998 and 2007. The interval between the onset of the hepatitis symptoms and the development of encephalopathy was 10 days or less in 472 patients (group-A), between 11 and 56 days in 468 patients (group-B), and more than 56 days in 82 patients (group-C). Group-A, group-B, and group-C patients were diagnosed as having acute-type fulminant hepatitis, subacute-type fulminant hepatitis, and LOHF, respectively, based on the classification used in Japan (Tables 1, 2). All patients were followed up until they either died in hospital or were discharged. They were classified as having survived if they left hospital alive. The patients with hepatitis B virus (HBV) infection were classified into three subgroups according to the serum markers of HBV: (1) transient HBV infection; hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive before the onset of acute liver failure (ALF) or IgM-hepatitis B core antibody (HBcAb)-positive and low titer of IgG-HBcAb, (2) acute exacerbation in HBV carriers; HBsAg-negative before the onset of ALF or IgM-HBcAb-negative or high titer of IgG-HBcAb, and (3) undetermined [neither (1) nor (2)].

Self-organizing map for classification of patients with acute liver failure

Data on a total of 104 items, including the demographic and clinical features, laboratory and imaging data, and the therapies received, were collected from the patients, both before and after the development of grade II or more severe encephalopathy (Table 3). Items such as age, body weight, and biochemical data were analyzed as continuous variables, while those such as gender, outcomes, and complications were analyzed as nominal variables. Clustering analysis was performed through the SOM technique using the IBM Intelligent Miner software (IBM, Tokyo, Japan), as reported in a previous paper [15]. An SOM is a type of

Table 1 Demographic features and outcome and etiology of acute liver failure patients in Japan between 1998 and 2007

	Total (n = 1,022)	Group-A ^a (n = 472)	Group-B (n = 468)	Group-C (n = 82)
Male:female (:unknown)	498:522 (:1)	249:222 (:1)	216:252	33:49
Age (years)	48.3 ± 16.7 ^b	46.3 ± 16.3	49.4 ± 17.1 [†]	53.8 ± 14.7 [†]
HBV carrier [% (n)]	13.5 (127/940)	11.8 (49/417)	16.2 (72/444)*	6.3% (5/79) [#]
Underlying diseases ^c [% (n)]	40.2 (404/1,005)	35.0 (162/463)	43.5 (200/460)*	51.2 (42/82)*, [#]
Previous medication [% (n)]	47.7 (466/977)	41.5 (187/451)	52.5 (234/446)*	56.3 (45/80)*
Etiology [% (n)]				
Viral infection	47.7 (487)	69.3 (327)	31.2 (146)*	17.1 (14)*
HAV	5.4 (55)	10.2 (48)	1.3 (6)*	1.2 (1)*
HBV	39.5 (404)	56.6 (267)	26.9 (126)*	13.4 (11)*
Transient infection	22.8 (233)	40.7 (192)	8.1 (38)*	3.7 (3)*
Carrier	13.1 (134)	10.2 (48)	17.1 (80)*	7.3 (6) [#]
Undetermined	3.6 (37)	5.7 (27)	1.7 (8)*	2.4 (2)
HCV	1.3 (13)	1.3 (6)	1.3 (6)	1.2 (1)
HEV	0.7 (7)	0.4 (2)	1.1 (5)	0 (0)
Other virus	0.8 (8)	0.8 (4)	0.6 (3)	1.2 (1)
Autoimmune hepatitis	7.8 (80)	2.1 (10)	12.0 (56)*	17.1 (14)*
Drug allergy-induced	11.0 (112)	8.1 (38)	13.0 (61)*	15.9 (13)*
Indeterminate	31.2 (319)	18.2 (86)	41.5 (194)*	47.6 (39)*
Insufficient examinations ^d	2.3 (24)	2.3 (11)	2.4 (11)	2.4 (2)

HBV hepatitis B virus, HAV hepatitis A virus, HCV hepatitis C virus, HEV hepatitis E virus

[†] $p < 0.05$ versus group-A by one-way analysis of variance (ANOVA) and multiple comparisons

* $p < 0.05$ versus group-A; [#] $p < 0.05$ versus group-B by χ^2 test and analysis of residuals in cross tabulation

^a The interval between the onset of the hepatitis symptoms and the development of grade II or more severe hepatic encephalopathy was 10 days or less (group-A), between 11 and 56 days (group-B), and more than 56 days (group-C)

^b Mean ± SD

^c Diseases such as metabolic syndrome, malignancy, and psychiatric disorders

^d The etiology was unknown because of insufficient examinations

Table 2 Outcome of acute liver failure patients in three groups

	% (Number of patients)			
	Total (n = 1,022)	Group-A ^a (n = 472)	Group-B (n = 468)	Group-C (n = 82)
Survival rates in all patients	46.3 (473/1,022)	56.4 (266/472)	39.7* (186/468)	25.6* (21/82)
Treated without liver transplantation	79.4 (811)	86.0 (406)	72.4 (339)	80.5 (66)
Survival rates with medical treatment alone in all patients	30.1 (308/1,022)	46.0 (217/472)	17.7* (83/468)	9.8* (8/82)
Survival rates in patients receiving medical therapies alone	38.0 (308/811)	53.4 (217/406)	24.5* (83/339)	12.1* (8/66)
Treated by liver transplantation	20.6 (211)	14.0 (66)	27.6 (129)	19.5 (16)
Survival rates	78.1 (165/211)	74.2 (49/66)	79.7 (103/129)	81.3 (13/16)

* $p < 0.05$ versus cluster 1 and versus cluster 2 by χ^2 test and analysis of residuals in cross tabulation

^a The interval between the onset of the hepatitis symptoms and the development of grade II or more severe hepatic encephalopathy was 10 days or less (group-A), between 11 and 56 days (group-B), and more than 56 days (group-C)

artificial neural network and topology preserving mappings, consisting of two layers, an input layer and a competitive layer. It provides a low-dimensional representation of multi-dimensional datasets, an array of nodes, called a map. The most important feature of SOM is its preservation of the topological relations among high-dimensional input

data, imposed on the output map, usually one or two dimensions, and its technique can be applied to clustering. SOM operates in two phases: training and mapping phases. Training constructs the map using input data, which is a competitive process called vector quantization. A new input vector is classified automatically during the mapping

Table 3 Item characteristics of acute liver failure patients used in the self-organizing map analysis

The types of hepatitis: acute and subacute types of fulminant hepatitis and LOHF

Outcomes: survived and dead among patients treated conservatively without liver transplantation and the patients who underwent transplantation

Gender: male and female

Age (years, continuous variable)

Complications preceding acute liver failure: diseases different from liver diseases such as metabolic syndrome, psychiatric diseases, and malignancies

HBV carrier

Past medical history: operations, blood infusions, alcohol intake, and medications

Family history: liver diseases

Etiology of hepatitis: viral infection, autoimmune hepatitis, drug-induced, indeterminate, and unknown due to insufficient examinations

Serum markers: anti-HAV (IgM), HBs antigen and antibodies, anti-HBc (IgM and IgG), HBV-DNA, anti-HCV, HCV-RNA, anti-HEV (IgM and IgG), HEV-RNA, anti-HDV, HGV-RNA, TTV-DNA, anti-nuclear antibodies, and serum IgG concentration

Interval between the onset of the hepatitis symptoms and the subsequent events (days, continuous variables): development of jaundice and grade II or more severe hepatic encephalopathy, recovery of consciousness, death, and/or transplantation

Interval between the onset of jaundice and the subsequent events (days, continuous variables): development of hepatic encephalopathy of grade II or more, recovery of consciousness, death, and/or liver transplantation

Interval between the onset of grade II or more severe hepatic encephalopathy and the subsequent events (days, continuous variables): recovery of consciousness, death, and/or transplantation

Maximal grade of hepatic encephalopathy (II–V, continuous variable)

Cause of death: liver failure, infection, and other complications

Symptoms at the onset of grade II or more severe hepatic encephalopathy: fever, jaundice, ascites, edema, flapping tremor, halitosis, loss of liver dullness, convulsion, tachycardia, and hyperventilation

Laboratory data at the onset of grade II or more severe hepatic encephalopathy (continuous variables): the grading of the encephalopathy; peripheral counts of WBC and platelets; prothrombin time; hepaplastin test; plasma concentrations of antithrombin III and ammonia; serum concentrations of AST, ALT, total albumin, total bilirubin, direct bilirubin, AFP, and HGF; the serum concentration ratios of direct-to-total bilirubin and the BCAA-to-tyrosine and Fischer ratio

Symptoms and laboratory data 5 days after the onset of encephalopathy (continuous variables): the grading of the encephalopathy, prothrombin time

Atrophy of the liver at the onset of grade II or more severe hepatic encephalopathy, 5 days after the onset of encephalopathy and during the whole course of the disease

Complications of acute liver failure at the onset of grade II or more severe hepatic encephalopathy, 5 days after the onset of encephalopathy and during the whole course of the disease: bacterial and fungal infections, gastrointestinal bleeding, renal failure, cardiac failure, disseminated intravascular coagulation, other complications

Number of complications at the onset of grade II or more severe hepatic encephalopathy, 5 days after the onset of encephalopathy, and during the whole course of the disease (continuous variables)

Hospitals providing medical care and liver transplantation: plasma exchange, hemodiafiltration, glucocorticoids, glucagon and insulin, prostaglandin E1, interferon, lamivudine or entecavir, cyclosporine-A, anticoagulants, fresh frozen plasma, and liver transplantation

LOHF late-onset hepatic failure, *HAV* hepatitis A virus, *HBV* hepatitis B virus, *HDV* hepatitis D virus, *HGV* hepatitis G virus, *TTV* torque teno virus, *WBC* white blood cell count, *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase, *AFP* alpha-fetoprotein, *HGF* hepatocyte growth factor, *BCAA* branched-chain amino acids, *HBs* hepatitis B surface, *HBc* hepatitis B core

phase [16]. The training phase utilizes competitive learning. Unsupervised learning of SOM processes was carried out as follows. First, an input vector was selected randomly from among the 104 items. D was defined as the Euclidean distance between the input vector X and the reference vector W . An individual D value was applied to every neuron j .

$$D_j = \sqrt{\sum_{i=1}^N (X_i - W_{ij})^2} \quad \text{for } j \in L$$

where i is the individual item, N the number of items, j the individual neuron, and L is the number of neurons.

During the mapping phase, a neuron with the minimum D value was determined as the winning neuron c . Reference vectors of the winning and neighbor neurons $N_c(t)$ were modified according to the following formula:

$$W_j(t+1) = W_j(t) + \alpha(t)(X(t) - W_j(t)) \quad \text{for } j \in N_c(t)$$

where α is the learning rate, initially close to 1 and diminished at each iteration ($0 < \alpha \leq 1$).

SOM processes were terminated when the change in D was less than a certain level. Calculation of cluster aggregation levels on the map resulted in the identification of three major clusters.