

インフリキシマブを6か月間投与された。その際、血清HBV-DNA量は3.5 log IU/mlまで上昇したが、肝炎を発症することはなかった。一方、既往感染例では関節リウマチの1症例でHBV再活性化が認められた。この症例はメトトレキサートおよびエタネルセプトの投与歴があり、インフリキシマブへの変更の際に血清HBV-DNA量を測定したところ、2.1 log IU/ml未満であったが、増幅シグナルは検出された。その後、血清HBV-DNA量を毎月測定したところ、4か月後には2.6 log IU/mlまで上昇し、その時点でエンテカビル投与を開始して肝炎を発症することはなかった。

以上の成績から、インフリキシマブがHBV再活性化にかかわる薬物であることが想定される。炎症性腸疾患でもインフリキシマブを投与することでHBVの再活性化を生じた症例が国内外から報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、その実態を解明することが急務と考えられる。

おわりに

劇症肝炎の全国調査およびわれわれの施設の経験からも、HBVの再活性化はリツキシマブ以外の化学療法、免疫抑制療法を実施した際にも生じる可能性があることが明らかである。しかし、その実態は明らかでなく、厚生労働省研究班の検討の成果が得られることが期待される。この問題を取り組む上で、最も重要なのは各診療科の連携といえよう。HBV再活性化は肝臓専門医以外では血液領域では広く知られるようになってきているが、他の診療科における認知度は必ずしも高いとはいえないのが現状である。各診療施設において、肝臓病ないしは消化器疾患の専門医が中心となって、免疫抑制・化学療法を実施する際には最低限でもHBV既往感染のスクリーニング検査を実施する取り組みを実施し、さらにこれを地域の病診連携の範囲にまで広げていくことが求められよう。

文 献

- Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001 ; 34 : 590.
- Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatology Res* 2006 ; 36 : 107.
- Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006 ; 44 : 326.
- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 182.
- Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006 ; 43 : 209.
- Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992 ; 16 : 13.
- Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998 ; 65 : 494.
- Dervite I, Hober D, Morel P, et al. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 68.
- Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Me* 2006 ; 45 : 747.
- Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan : Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed in annual nationwide survey. *Hepatology Res* 2008 ; 38 : 646.
- 坪内博仁, 桶谷 真. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2004年). 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17年度報告書. 2006. pp61.
- 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2005年). 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18年度報告書. 2007. pp90.
- 13) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全(LOHF : late onset hepatic failure)の全国集計(2006年). 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19年度報告書. 2008. pp83.
- 14) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全(LOHF : late onset hepatic failure)の全国集計(2007年). 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. pp83.
- 15) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, ほか. 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21年度報告書. 2010. pp95.
- 16) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか. 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標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓 2009 ; 50 : 38.
- 17) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 59.
- 18) 持田 智. 免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎再活性化の実態解明と対策法の確立. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業(肝炎分野), 平成21年度研究報告書. 2010.
- 19) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients : need for primary prophylaxis. *GUT* 2004 ; 53 : 1363.
- 20) Ueno Y, Tanaka S, Simamoto M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2005 ; 50 : 163.

* * *

de novo の B 型劇症肝炎

持田 智

● はじめに

わが国における B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアの頻度は約 1.0% と推定され、genotype は約 85% が C2 型、残りは Bj 型であり、その分布には地域差が認められる¹⁾。これら genotype の HBV が成人に感染した場合は、HBs 抗体が陽性化して中和抗体として作用し、一過性感染で臨床的には治癒する。しかし、最近の性行為感染症としての B 型急性肝炎は、海外に由来する Ae 型の HBV 感染が多く²⁾、その際は HBs 抗体の陽性化が遅延する場合があります、約 10% で持続感染に移行すると報告されている³⁾。このため現在では「垂直感染」、「水平感染」と感染形式を分類する意義は乏しく、HBV はどの時期に感染しても、遺伝子レベルでは持続感染に移行すると考えられるようになった。

HBV キャリアは肝癌を併発する高リスク群であり、また、急性増悪をきたして劇症肝炎など急性肝不全の要因になる場合があります、核酸アナログ製剤を中心とした抗ウイルス療法を適切に実施することが重要である。一方、既往感染例は通常は肝疾患を発症することなく経過するが、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬などを投与した際には、ウイルス血症を生じて肝炎を発症する場合があります。この現象を「de novo B 型肝炎」ないしは「HBV 再活性化」と称する。わが国では 50 歳以上の年齢層では既往感染例が 20~25% を占めると推定され、「HBV 再活性化」の実態解明と対策法の確立が急務となっている。

● HBV 再活性化が認識されるまでの歴史的変遷

HBV 遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在するため、HBV キャリアに副腎皮質ステロイドを投与すると HBV-DNA 量が増加し、肝炎を発症する場合があります。この現象は肝臓専門医の間では古くから知られており、1980 年代には HBc

抗原陽性の B 型慢性肝炎に対する「ステロイド離脱療法」が提唱された基盤になった⁴⁾。その後、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬を投与した際にも、HBV に対する免疫応答が抑制されることでウイルス量が増加し、重症の肝炎を発症するリスクがあることが広く認識されるようになった。このため、2000 年にラミブジンが保険認可された以降は、HBV キャリアに免疫抑制療法を実施する際に、核酸アナログ製剤の予防投与をすることがコンセンサスとして定着した。

一方、B 型既往感染例の概念は、1998 年以降に成人レシピエントに対する生体部分肝移植が普及し、さらに 2005 年ごろから悪性リンパ腫の治療として抗 CD20 であるリツキシマブが頻用されるようになって、大きく変化した。まず、HBs 抗体陰性のレシピエントに、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植を実施し、術後に免疫抑制療法を開始すると、血清 HBV-DNA 量が高値となり、肝炎を発症することが明らかになった⁵⁾。また、悪性リンパ腫の治療では、リツキシマブを投与すると B 細胞数が減少するため、HBs 抗体陽性の既往感染例では、その抗体価が徐々に低下する。一般にリツキシマブは副腎皮質ステロイドと併用するため、中和抗体価が低下した状態でウイルス増殖が盛んになり、血清 HBV-DNA 量が高値となって、重症肝炎を併発する場合がありますと報告された⁶⁾。

以上のような変遷を経て、HBV の既往感染者も免疫抑制・化学療法を実施する際には、キャリアと同様に、重症肝炎の発症を予防する対策を講じる必要があると認識されるに至った。この概念は肝臓専門医のみならず、血液領域の専門家には一般化しているが、免疫抑制療法ないし化学療法を行っている他の領域の専門家は、まだ十分認識していないのが現状である。

もちだ さとし：埼玉医科大学 消化器・肝臓内科

● *de novo* B 型劇症肝炎の実態

わが国における *de novo* B 型肝炎の実態は、信州大学が中心となって全国調査を実施した⁷⁾。この調査によって、リツキシマブを含むプロトコールが HBV 再活性化の高リスク群であり、*de novo* B 型肝炎には劇症化例が多く、また、内科治療による救命率も低率であることが明らかになった。しかし、同調査は *de novo* B 型肝炎の病態を、通常の B 型急性肝炎と比較したものである。劇症肝炎の全国調査⁸⁾では、B 型劇症肝炎の予後は、急性感染例に比較してキャリア例で不良であることが明らかになっており、再活性化症例の病態をキャリアの急性増悪例と比較する検討が求められる。そこで、1998~2008 年に発症した劇症肝炎および遅発性肝不全 (LOHF) を対象とした厚生労働省研究班の報告書^{8~13)}をもとに、B 型症例、特に再活性化症例の特徴を検討した。

最近 11 年間に劇症肝炎 1004 例 (急性型 505 例、亜急性型 499 例)、LOHF 88 例の計 1092 例が登録されたが、このうち 430 例 (39%) で成因が B 型であった。B 型は急性感染 243 例 (57%)、キャリア 147 例 (34%) および判定不能 40 例 (9%) に分類され、急性感染例は急性型、キャリア例は亜急性型に分類される症例が多かった。キャリア例を年別にみると 1998 年が 23 例で最も多く、その後は徐々に減少して、2004 年には 8 例になった。急性肝不全の領域では 1998 年以降にラミブジンが使用されるようになり、2000 年以降はキャリア例のほぼ全例で投与されていることを考慮する⁸⁾と、核酸アナログ製剤の普及によって、B 型キャリアの急性増悪による劇症化症例が減少した可能性がある。しかし、キャリア例は 2005 年以降に再び増加する傾向があり、2007 年には 13 例が登録された。なお、2005 年以降は B 型既往感染例の再活性化による症例が、キャリア例として登録されており、B 型劇症肝炎における *de novo* B 型肝炎の重要性が増している。

de novo の B 型肝炎が登録されるようになった 2005 年以降に限定すると、成因が B 型の症例は 130 例 (40%) で、その内訳は急性感染 68 例 (52%)、キャリア 40 例 (31%)、成因不明 22 例 (17%) であった。キャリア例には再活性化症例が 12 例 (30%) 含まれており、全例が亜急性型に分類された。病型は急性感染例のうち 61 例 (90%) が急性型、7 例 (10%) が亜急性型であり、また、通常のキャリア例は 7 例 (25%) が急性型、17 例 (61%)

が亜急性型、4 例 (14%) が LOHF であることを考慮すると、再活性化例は B 型症例のなかでも特異な病態を呈するとみなされる。また、内科治療による救命率は急性感染例が 51% (救命 30 例、死亡 29 例、移植 9 例)、通常のキャリア例が 15% (救命 4 例、死亡 22 例、移植 2 例) であったのに対して、再活性化例は全例が死亡していた。したがって、再活性化例は予後に関しても特異的であり、キャリア例のなかでも特に不良であると考えられた。なお、肝炎発症の原因となった薬物は、通常のキャリア例では 14 例 (50%) で認められ、うち 6 例 (43%) がリツキシマブを含むプロトコールであったのに対して、再活性化例では全例で誘因が明らかであり、10 例 (83%) がリツキシマブないしフルダラビンに起因していた。リツキシマブないし同様の分子標的薬を用いた治療法が、再活性化の高リスク群であることが確認されたが、末梢血幹細胞移植で VAD (ビンクリスチン+アドリアマイシン+デキサメタゾン) 療法を実施した症例、乳癌でアドリアマイシン、5FUなどを投与された症例も存在したことが注目される。

● HBV 再活性化の予防

HBV 再活性化による B 型重症肝炎が注目されるようになり、厚生労働省の特定疾患対策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 (坪内博仁班長)」と肝炎等対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 (熊田博光班長)」が共同で、その予防に関するガイドラインを発表した (図 1)¹⁴⁾。HBV 再活性化によって肝炎を発症した症例では、まず、HBV-DNA 量が上昇し、その後 1 か月以上を経てから ALT 値が高値になる¹⁵⁾。このため、同ガイドラインでは HBV-DNA を高感度な TaqMan PCR 法で月 1 回測定し、検出感度以上になった時点でエンテカビルを投与することを推奨している。なお、HBV 再活性化は免疫抑制・化学療法終了後に生じる症例も多いため、治療終了後 12 か月までは HBV-DNA の測定を継続すべきとしている。

同ガイドラインはリツキシマブ以外による免疫抑制・化学療法も対象として提唱された。しかし、他の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬を投与した際に、どの程度の頻度で HBV 再活性化が生じるかは明らかになっていない。そこで、平成 21 (2009) 年度からは

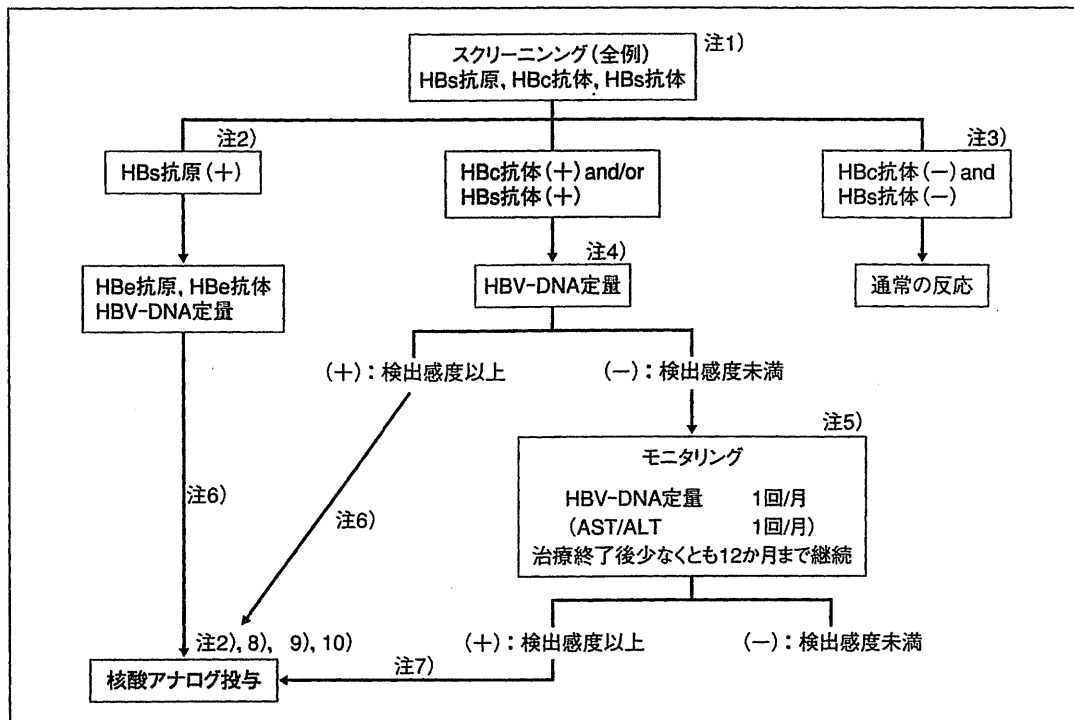


図 1 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策のガイドライン (文献 14 より引用)

(補足) 血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ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 HBc 抗体, HBs 抗体未測定で再治療例では抗体価が低下している場合があり, HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- 注 4) PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。
- 注 5) リツキシマブ・ステロイド使用例, 造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり, 注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが, HBV 再活性化のリスクは不明であり, 今後注意が必要である。
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前, できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注 8) 核酸アナログはエンテカピ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 HBc 抗体 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では, (1) 免疫抑制・化学療法終了後, 少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(3) この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後 12 か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

厚生労働科学研究費補助金肝炎等緊急克服研究対策事業「免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎再活性化の実態解明と対策法の確立」班 (持田智班長) が立ち上げられ, ガイドラインの有用性を検証して

いる¹⁶⁾。

なお, 末梢血幹細胞移植後の症例は, 肝移植後に免疫抑制薬を投与した場合と同様に, きわめて高い確率で HBV 再活性化を生じることが想定される。

したがって、同治療に関しては、既往感染例は全例で核酸アナログ製剤を予防投与することに関しても、今後検討する必要がある。

文献

- 1) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001; 34: 590-4.
- 2) Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatology* 2006; 36: 107-14.
- 3) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326-34.
- 4) 熊田博光, 池田健次, 古川恵一ほか. コルチコステロイド rebound 療法における DNA polymerase の動き. *肝臓* 1982; 23: 1217.
- 5) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-9.
- 6) Dervite I, Hober D, Morel P, et al. 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.
- 7) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006; 45: 747-8.
- 8) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed in annual nationwide survey. *Hepatology* 2008; 38: 646-57.
- 9) 坪内博仁ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2004 年). 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 17 年度報告書. 2006. p.61-9.
- 10) 坪内博仁ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2005 年). 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 18 年度報告書. 2007. p.90-100.
- 11) 坪内博仁ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2006 年). 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 19 年度報告書. 2008. p.83-94.
- 12) 坪内博仁ほか. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2007 年). 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. p.83-93.
- 13) 坪内博仁ほか. 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 21 年度報告書. 2010. p.95-106.
- 14) 坪内博仁ほか. 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標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
- 15) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
- 16) 持田智. 免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎再活性化の実態解明と対策法の確立. 厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業 (肝炎分野), 平成 21 年度研究報告書. 2010.

監修

佐治 重衡 先生

埼玉医科大学国際医療センター
腫瘍内科



免疫抑制・化学療法による B型肝炎ウイルスの活性化

中山 伸朗 先生・持田 智 先生
(埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科)



中山 伸朗 先生



持田 智 先生

わが国ではB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアの頻度が人口の約1.0%であるのに対して、HBs抗原陰性、Hbc抗体あるいはHBs抗体陽性の既往感染例は、50歳以上の年齢層に限ると20~25%を占めると推定される。

従来、これら既往感染例は肝炎が治癒した状態であり、再発しないと考えられていた。しかし、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬などを投与した際にはウイルス血症を生じ、肝炎を発症する場合がある。この現象を「*de novo* B型肝炎」あるいは「HBV再活性化」と呼んでおり、その実態解明と対策法の確立が急務となっている。

「HBV 再活性化」が認識されるまでの経緯

HBV 遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在するため、キャリアに副腎皮質ステロイドを投与すると、血清HBV-DNA 量が増加して高率に肝炎を発症する。それ以外の免疫抑制薬でも、免疫応答が抑制されることでウイルス量が増加し、同様に重症肝炎を発症する場合がある。このため、HBV キャリアに免疫抑制療法を実施する際は、核酸アナログ製剤を予防投与することがコンセンサスになっている。

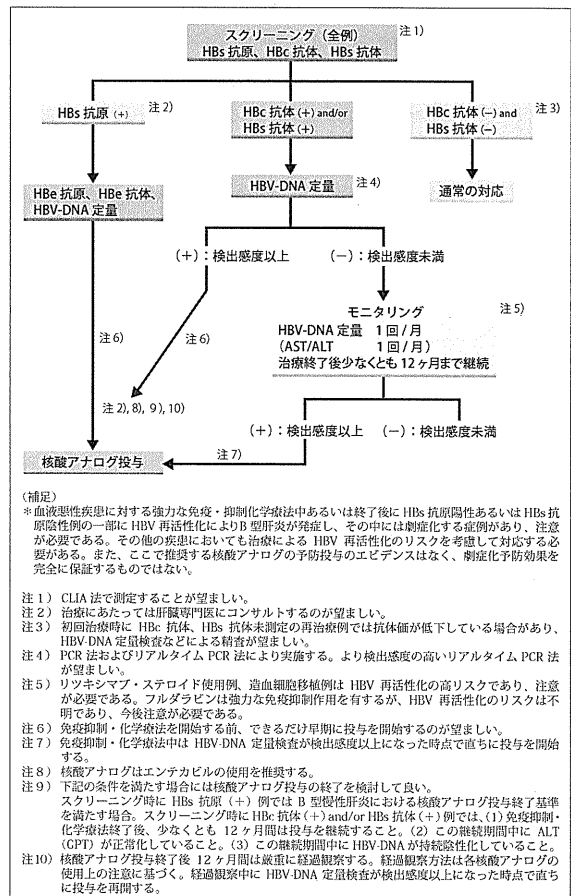
一方、1998年以降に成人間の生体肝移植が普及すると、既往感染例の概念が変貌した。HBs抗体陰性のレシピエントに、Hbc抗体陽性のドナーによる肝移植を実施して免疫抑制療法を開始すると、ほぼ全例で血清HBV-DNA量が増加し、肝炎を発症することが判明した¹⁾。また、悪性リンパ腫の治療でリツキシマブを投与すると、HBs抗体陽性の既往感染例でもウイルス血症を生じ、重症肝炎を併発することが報告された²⁾。抗CD20抗体であるリツキシマブを投与すると、HBVの中和抗体であるHBs抗体価が低下し、さらに併用する副腎皮質ステロイドがウイルス増殖を促進させることがその原因と推定される。*de novo* B型肝炎の実態に関する全国調査では、リツキシマブを含むプロトコルが高リスク群であること、また、劇症化例が多く内科治療による救命率は低率であることが明らかとなった³⁾。

HBV 再活性化の予防

厚生労働省の特定疾患対策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(坪内博仁班長)と肝炎等対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班(熊田博光班長)が合同で、『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』を発表した(図)⁴⁾。HBV 再活性化による肝炎症例では、まずHBV-DNA 量が上昇し、その後1カ月以上を経たからALT 値が高値になる。このためガイドラインでは、既往感染例

では血清HBV-DNA 量をTaqMan 法で月1回測定し、検出感度以上になった時点でエンテカビルを投与することを推奨している。このガイドラインはリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法も対象としているが、これらの治療法によるHBV 再活性化の実態は不明な点が多い。そこで、平成21年度に厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班(持田智班長)が立ち上げられ、リツキシマブ以外の薬剤を対象として、ガイドラインの有用性を検証中である⁵⁾。

図 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



文献4)より改変

参考文献

- 1) Uemoto S, et al: Transplantation. 1998; 65(4):494-499.
- 2) Dervite I, et al: N Engl J Med. 2001; 344(1):68-69.
- 3) Umemura T, et al: Intern Med. 2006; 45(12):747-748.

4) 坪内博仁, 他: 肝臓. 2009; 50(1):38-42.

5) 持田 智: 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立。厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野), 平成21年度研究報告書, 2010.

6. 急性肝炎・劇症肝炎

持田 智

■ 治療の目的と目標

急性肝炎はいわゆる common disease であり、大部分は経過観察のみで自然に治癒する。ごく一部の症例のみが重症化し、肝性脳症を併発して劇症肝炎、遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)へと至る。したがって、これら重症化するリスクのある症例を的確に診断し、肝壊死の進展を抑制するために、肝障害の成因に応じた治療を実施することが、最も重要である。

一方、劇症化した症例は内科的集学的治療を実施しても救命できない場合が多い¹⁾。これらの症例では血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助療法を実施し、さらに感染症などの各種合併症を予防することで、肝再生が生じて肝機能が回復するのを待つことになる。死亡が予測される症例や脳浮腫が急速に進行する場合は、内科的集学的治療を断念して、生体部分肝移植を実施すべきであるのはいうまでもない。

■ 主な薬剤の適応と使用量、

主な副作用

1. 副腎皮質ステロイド

自己免疫性や薬物アレルギーが成因の場合は必須である。しかし、肝炎の重症化には過剰免疫ないし Th1/Th2 系免疫応答の不均衡が関与していると想定されており、他の成因の症例も含めて劇症肝炎全体の約 70% で実施されているのが現状である¹⁾。

一般にメチルプレドニゾロンを点滴静注で 3 日間大量投与する。自己免疫性の症例では 4 日目以降の投与量を漸減して維持療法に移行するが、他の成因の症例は治療の反応性に応じて中止、漸減のいずれを選択するかを決定する。

〔処方例〕

ソル・メドロール[®] 1,000 mg, 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解して 2 時間で点滴静注, 3 日間継続し, 以後は中止または漸減

副腎皮質ステロイドの一般的な副作用である感染症, 耐糖能異常, 高血圧, 精神神経症状などに注意する。なお, B 型キャリア例では治療中にウイルス増殖が促進されるため, 抗ウイルス療法を併用する必要がある。また, 4 日目以降に投与量を漸減する場合は, リバウンドによる免疫系の活性化を予防するための配慮が必要である。特に, プレドニゾロン量を 40 mg/日以下に減量する際は, 10 mg の減量に最低 5 日以上の間隔を設けて, いわゆる「ステロイド離脱療法」にならないように注意する。

2. 抗凝固薬

A 型, B 型の急性感染例で末梢血血小板数が減少している症例では, 肝臓洞内凝固による微小循環障害が広汎肝壊死の成因である可能性があり²⁾, 抗凝固療法を実施する。全身の合併症として DIC を併発している症例も適応であり, 劇症肝炎全体では約 60% で実施されている¹⁾。

まず, 合成プロテアーゼ阻害薬による治療を開始するが, 血漿アンチトロンビン(AT)Ⅲ活性が低下している症例では, AT Ⅲ濃縮製剤を併用する。これらでも効果が不十分な場合は組換え型トロンボモデュリン製剤を投与する。

〔処方例〕

1) FOY[®] 39 mg/kg または フサン[®] 4.8 mg/kg, 5%ブドウ糖液 500 ml に溶解して 24 時間かけて静脈内持続注入

2) ノイアート[®] または アンソロピン[®] P 30 単位/kg を 1 日 1 回静注

3) リコモジュリン[®] 点滴静注用 380 U/kg を 30 分で点滴静注

合成プロテアーゼ阻害薬は皮疹、好酸球増加などのアレルギーによる副作用が多いことに注意する。なお、ヘパリン、低分子ヘパリンはATⅢを活性化する補充因子であり、肝不全でその血漿濃度が低下している場合は無効であるばかりでなく、ATⅢの消費を亢進することで、凝固亢進状態を増悪する可能性がある。このため、原則的にヘパリンなどを抗凝固療法に用いることはない。また、人工肝補助療法を実施している症例では、ATⅢ濃縮製剤、組換型トロンボモデュリン製剤を血漿交換後に投与するよう配慮する。

3. 抗ウイルス薬

B型キャリア例が適応である。しかし、B型急性感染例でも肝壊死が持続している場合、ないしは血清ウイルス指標からキャリア例との鑑別が困難な場合は抗ウイルス療法を実施する必要がある。抗ウイルス薬としては核酸アナログ製剤の中で最も有用性の高いエンテカビルを投与する。エンテカビルは抗ウイルス効果が発揮されるまでに日数を要するため、M204 I/V 変異がみられる症例に準じて1.0 mgを投与する。また、インターフェロン(IFN)製剤も併用するのが望ましい。

[処方例]

- 1) バラクルード[®]錠(0.5 mg)1ないし2錠分1
- 2) フェロン[®] 300 MU, 5%ブドウ糖液 100 mlに溶解して1日1回点滴静注

エンテカビルは基本的に副作用を考慮する必要がないが、経口投与する必要があるため、肝性脳症による意識障害が認められる場合は経鼻胃管などを利用して誤嚥を予防する必要がある。なお、IFN製剤は投与時の出血を予防するため、経静脈的に投与できるIFN-β製剤を選択する。また、IFN-β製剤を投与中に血清ALT値が上昇する場合があるため、投与量は通常(6 MU)の半量に減量する。

4. 肝性脳症の治療薬

劇症化のリスクがある症例では、肝性脳症が出現する前から高アンモニア血症の予防を目的に、合成二糖類製剤の経口投与、腸内殺菌を開始する。肝性脳症の昏睡度がⅢ度以上の場合は、脳浮腫を併発している可能性があるためマンニトール投与

を併用する。

[処方例]


- 1) ポルトラック[®], 6包分3で経口投与
- 2) ラクツロース・シロップ[®] 120~180 ml, 同量の微温湯に混ぜて注腸
- 3) 硫酸ポリミキシンB[®](100万単位)3~6錠, 分3で経口投与
- 4) マンニトール[®] 300 ml, 1日2回, 30分で点滴静注

肝性脳症が出現する前は経口投与による高アンモニア血症の対策を実施するが、出現後は誤嚥を予防するため注腸治療に切り替え、抗菌薬は経鼻胃管などを利用して投与する。注腸を行う場合は、合成二糖類製剤を微温湯に希釈し、高圧で注入することで大腸全体に充満するよう注意する。マンニトールは浸透圧利尿を誘発するが、通常は血液濾過透析を併用しているため問題にならない。なお、急性肝不全の患者はFischer比が低下しているものの、芳香族アミノ酸(AAA)とともに分枝鎖アミノ酸(BCAA)の血漿濃度も高値である場合が多いため、特殊組成アミノ酸製剤の投与は行うべきでない。

5. その他の合併症の治療薬

消化管出血の予防にプロトンポンプ阻害薬を投与する。感染症の予防には中心静脈の留置カテーテルを最低でも5日ごとに交換することが重要である。腸内殺菌は実施するが、全身的な抗菌薬投与を予防的に実施すべきではない。感染症の徴候が認められる場合は、肺炎などの下気道の感染症と腸管からのbacterial translocationを念頭に置いて抗菌薬を選択し、初期治療を開始する。

■ 薬のテーラーメイドな使用法と

治療開始のタイミング 

A. 病因、病期、重症度に応じた使いかた

急性肝疾患の治療体系で最も重要なのは、その成因に応じて根治的な治療を実施し、肝壊死の進展を防止することである(図1)。A、B型の急性感染例では抗凝固療法を、B型、特にそのキャリア例では抗ウイルス療法を、自己免疫性と薬物アレルギーの症例では副腎皮質ステロイドの大量投

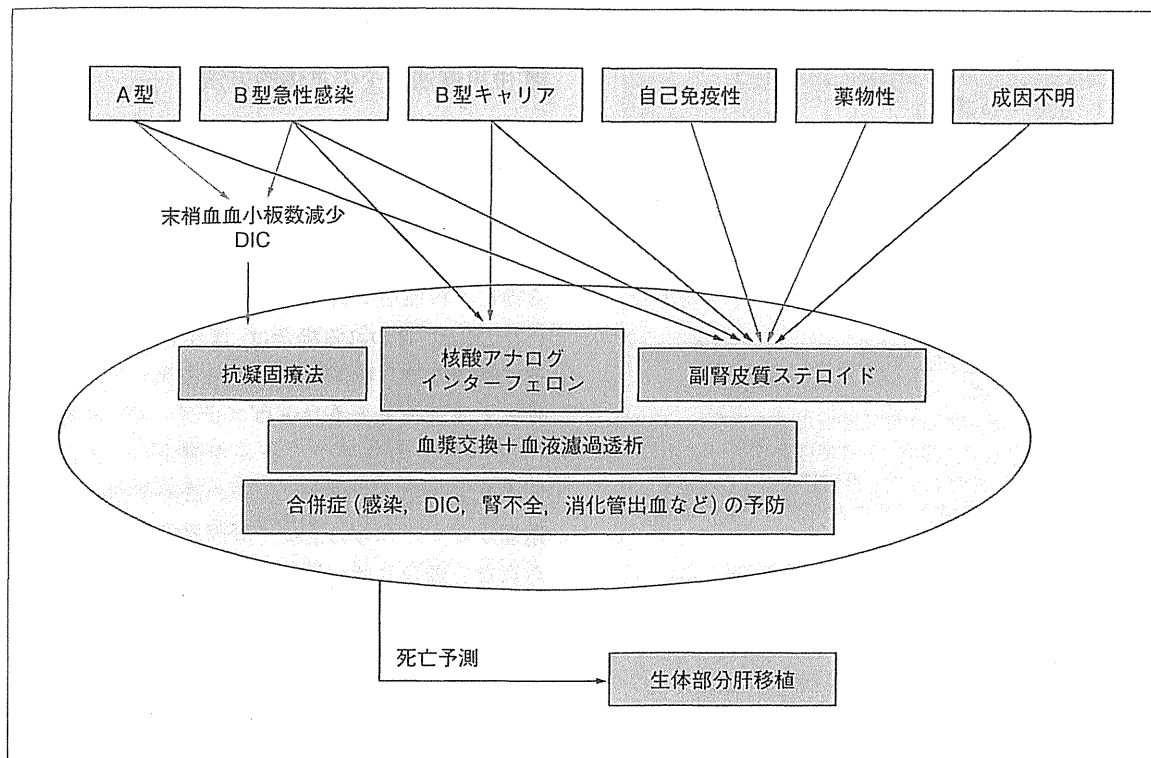


図1 成因に基づいた急性肝疾患の治療体系

与を成因に対する治療として選択する。また，成因不明例やウイルス性の症例でも過剰免疫の抑制，肝庇護を目的に副腎皮質ステロイドの大量投与は実施されている¹⁾。

成因に応じた治療は，劇症肝炎の前駆病変である急性肝炎重症型と診断された場合は必須である。しかし，劇症化例を retrospective に評価すると，プロトロンビン時間(PT)が40%以下に低下して急性肝炎重症型と診断されてから，昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現するまでの期間は約60%が4日以内であることから³⁾，より早期に治療を開始することが求められる。厚労省研究班が実施している「B型キャリアの急性増悪例に対するラミブジン治療の有効性に関する prospective study」を参考にすると⁴⁾，PTが60%未満に低下した時点で治療を実施することが，劇症化を予防するために必要と考えられる。

一方，肝性脳症を併発して劇症化した症例では，血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた人工肝補

助療法を実施する。その際も成因に対する治療は継続し，併発した合併症に応じた治療も開始する。肝性脳症の昏睡度がⅢ度以上の場合には脳浮腫に対する治療も併用する。

なお，劇症肝炎およびLOHFでは，昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症が出現した時点で肝移植適応ガイドラインを利用して予後を予測し^{5,6)}，死亡が予測される症例では生体部分肝移植の準備を開始する。

B. 検査データに基づいた使いかた

急性肝炎で成因に対する治療を開始する時期を決定する際には，PTとともに血清トランスアミナーゼ値の推移を評価することが重要である。トランスアミナーゼの血中半減期はASTが約18時間，ALTが約42時間である。急性肝炎で血清トランスアミナーゼ値が半減期に従って低下している場合はすでに肝壊死は終息していると判断される。その時点で肝不全の症候が認められなければ，その後に肝予備能が低下する可能性は少なく，

表1 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(旧)

<p>I) 脳症発現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 年齢: 45歳以上 2. 初発症状から脳症発現までの日数: 11日以上(亜急性型) 3. プロトロンビン時間: 10%以下 4. 血清総ビリルビン濃度: 18 mg/dl以上 5. 直接/総ビリルビン比: 0.67以下 <p>II) 治療開始(脳症発現)から5日後における予後の再評価</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳症がI度以内に覚醒,あるいは昏睡度でII度以上の改善 2. プロトロンビン時間が50%以上に改善 <p>以上の項目のうち,認められる項目数が 2項目の場合: 生存と予測し肝移植登録を取り消す 0または1項目の場合: 死亡と予測して肝移植登録を継続する</p>

(第22回日本急性肝不全研究会, 1996年)

治療を開始する必要はない。しかし, 血清トランスアミナーゼ値の低下が半減期より遅い症例では肝壊死が持続しており, PTが60%以下に低下する場合には成因に対する治療を速やかに開始すべきである。

C. 患者の特性に応じた使いかた

若年で基礎疾患のみられない症例では, 早期から常に生体部分肝移植を念頭に置いた治療方針を考慮する必要がある。このため搬入時の所見で死亡が予測される症例では, 移植に禁忌事項である感染を誘発する副腎皮質ステロイドの投与を制限し, 脳浮腫の対策を最優先した薬物療法を実施する場合がある。しかし, わが国における劇症肝炎, LOHFの最近の動向としては, 患者年齢が高齢化していること, 生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患などを併発した症例の増加が注目される¹⁾。これらの症例では肝移植を実施するのが困難であるため, 薬物療法を中心とした内科的集学的治療をむしろ徹底して実施することが求められる。

また, 治療法との関連では, 人工肝補助を開始した後は血漿交換を実施する時間帯との関連で, 各種薬物を投与するタイミングを決定する必要が生じてくる。抗ウイルス薬, 抗凝固薬, 副腎皮質ステロイドなどは血漿交換の終了直後に投与

するのが望ましい。

■ 併用療法とその具体的方法

劇症肝炎, LOHFは死亡率の高い疾患であり, 薬物療法などの内科的治療法は一斉に集学的に実施し, 段階的に併用することはない。ただし, 唯一の例外は抗凝固療法である。肝性脳症が出現する前に末梢血血小板数の減少から肝類洞内凝固ないしDICが疑われる場合は, まず合成プロテアーゼ阻害薬の投与を速やかに開始する。その際は血漿ATⅢ活性とともにトロンビン・ATⅢ複合体(TAT)などの分子マーカーを測定し, ATⅢ活性が低下している場合は, その濃縮製剤の投与を追加する。これらの治療で凝固異常の改善が認められない場合には, 組換型トロンボモデュリン製剤も併用する。

■ 治療の有効性の判断のしかたと

フォローのしかた

急性肝炎の症例で成因に対する治療によって肝壊死が軽減したかどうかは, 血清トランスアミナーゼ値とPTの推移によって判断する。劇症化した症例では, 肝移植適応ガイドラインによって予後を予測することで薬物療法などの内科的集学的治療の効果を判定する^{5,6)}。劇症肝炎の肝移植ガイドラインは1996年に日本急性肝不全研究会が作成したものが利用されてきたが(表1)⁵⁾, 最近の症例を対象にすると正診率が低下していることが問題となっており⁷⁾, 厚労省研究班は2009年にスコアリングシステムによる新たな基準を作成した(表2)⁶⁾。これらガイドラインに示されている指標の推移を検討することで, 各種内科的治療法の効果を判定することが可能であり, 薬物療法が無効で死亡が予測される場合は人工肝補助療法を継続するとともに, 生体部分肝移植の準備を急ぐ必要がある。

■ 薬を変更する判断のしかたと

次に使う薬

急性肝不全では薬物療法を実施する期間が限定されており, 薬の変更が治療上の問題になる状況

はまれである。ただし、自己免疫性症例およびB型キャリア例で副腎皮質ステロイドを長期間持続する場合には、薬の減量ないし変更の方法が問題になる。筆者らはメチルプレドニゾロンを1,000 mg/日で3日間連日静脈投与した後は500 mg, 250 mg, 120 mg, 60 mgと1日ごとに半減し、以後はプレドニゾロン40 mg/日の経口ないし経鼻胃管からの投与に変更している。自己免疫性では慢性肝疾患の場合と同様に30~40 mgを4週間持続してから漸減するが、B型キャリア例では1週間に10 mgずつ減量して4週間で投与を終了している。

文 献

- 1) Fujiwara, K., Mochida, S., Matsui, A., Nakayama, N. et al.: Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatology Res* 38: 646-657, 2008
- 2) 藤原研司, 持田 智: 肝炎劇症化の機序. *肝臓* 43: 341-351, 2002
- 3) 鈴木一幸, 滝川康裕, 遠藤龍人: 劇症肝炎及び急性肝炎重症型の予後に関する prospective study. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成13年度研究報告書, 2002, p87-96
- 4) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳: B型肝炎ウイルス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. 厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班 平成15年

表2 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(新)

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

昏睡Ⅱ度出現時に合計を計算し、死亡率は7点以上が90%以上、6点が85%、5点が74%、4点が56%、2~3点は20%、1点以下は10%未満と予測する。
(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」, 2009)

度研究報告書, 2004, p107-113

- 5) 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英ほか: 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
- 6) 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子ほか: 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, p100-102
- 7) 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. *Hepatology Res* 38: 970-979, 2008

肝炎ウイルスマーカー・
肝機能検査法の選択基準

好評
発売中!

肝炎ウイルスマーカー・肝機能検査法の選択基準

編集●日本消化器病学会関連研究会肝機能研究班

❖肝疾患の発見・診断に現時点で最も望ましいと考えられる、肝炎ウイルスマーカー、肝機能検査法の選択基準を、日本消化器病学会関連研究会消化器科医肝機能研究班での検討に基づきまとめた、実地診療医、消化器科医必携の1冊。

◎B5判・40頁・2色刷/定価1,260円(本体1,200円+税5%) ISBN978-4-8306-1870-3

文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

劇症肝炎患者への肝移植適応

内科の立場から

持田 智*

Frontier for Indication in Severe Liver Disease

Liver Transplant Frontier

Indication criteria of liver transplantation for patients with fulminant hepatitis in Japan

Satoshi Mochida*

key words : データマイニング, 決定木法,
Radial basis function 法, Neural network 法

鹿児島大学の坪内博仁先生が班長を担当されている厚生労働省の「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究」班で実施している事業を中心に, “劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドラインの改変” に関する作業の現状をお話しさせていただきます。

従来の肝移植適応ガイドライン

劇症肝炎における肝移植の適応は, 1996年に日本急性肝不全研究会が作成したガイドラインに基づいて決定されています(表1)。肝性脳症の出現時に, 年齢, 病型やプロトロンビン時間をはじめとする簡単な肝機能検査等の5項目のうち2項目以上を満たす場合を肝移植適応とし, さらに脳症出現から5日間にわたって内科的集学的治療が継続できる場合は, その時点での再予測を行うといったシステムです。しかし, このガイドラインは脳症発症5日後の再予測が行えない症例が多いことと, また, 最近の症例に適応すると正診率が低下していることが問題になっています。

本ガイドラインの有用性を1998~2003年に内科治療のみを実施した症例を対象に検討すると, その正診率は作成当初は80%以上と高率であったのに対して, 急性型では60%台に低下してお

表1 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン

- | | |
|---|-----------------------------------|
| I. 脳症出現時に5項目のうち2項目以上を満たす場合は, 死亡と予測して肝移植の登録を行う | |
| ① | 年齢: ≥ 45 歳 |
| ② | 発症から昏睡出現までの期間: ≥ 11 日 (亜急性型) |
| ③ | プロトロンビン時間: $< 10\%$ |
| ④ | 血清総ビリルビン濃度: ≥ 18.0 mg/dL |
| ⑤ | 直接/総ビリルビン濃度比: ≤ 0.67 |
| II. 治療開始(脳症出現)から5日後における予後の再予測 | |
| ① | 脳症がI度以内に覚醒または昏睡度でII度以上の改善 |
| ② | プロトロンビン時間が50%以上に改善 |
| 以上2項目のうち, 認められる項目数が, | |
| 2 | 生存と予測して登録を取り消す |
| 1 or 0 | 死亡と予測して登録を継続する |

(日本急性肝不全研究会, 1996年)

り, しかも昏睡5日後の再予測を行っても正診率が上昇しないことが判明しました(表2)。一方, 亜急性型では正診率は80%近い数値でまあまあですが, 再予測を行ってもその上昇はみられません。亜急性型でさらに問題なのは sensitivity が低いことです。これは, 内科治療でも救命可能な症例を死亡と間違えて予測する可能性がある, すなわち肝移植例のなかに内科治療でも救命できる症例が入ってしまうおそれがあることを意味しています。

また, 劇症肝炎患者に対して肝移植の適応をどの時期に検討したかに関して, 主治医にアンケート調査を行ったことがあります。その結果, 劇症肝炎急性型, 亜急性型は昏睡出現時に集中して検討を開始していますが, 遅発肝不全(LOHF)の場

*Department of Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University 埼玉医科大学消化器・肝臓内科

表2 劇症肝炎における肝移植適応ガイドラインの有用性(1998~2003年)

	急性型 (270例)	亜急性型 (234例)	LOHF (52例)
昏睡出現時(%)			
正診率	65.7	79.6	92.2
sensitivity	63.4	98.9	100
specificity	67.7	21.1	33.3
PPV	62.8	79.2	91.8
NPV	68.2	85.7	100
昏睡出現5日後(%)			
正診率	66.5	78.0	84.1
sensitivity	56.0	86.9	92.1
specificity	74.1	38.9	33.3
PPV	60.9	80.8	89.7
NPV	70.1	63.6	40.0

(Mochida S et al. : Hepatol Res 38 : 970-979, 2008)

合には昏睡出現より1週間以上も前から検討しているケースが多いことが明らかになりました。肝移植適応を昏睡出現時に検討するガイドラインは、LOHFには対応できないこととなります。

肝移植適応ガイドラインの改変

以上のような問題点を改善するために、厚労省の研究班は1998~2003年に発症した劇症肝炎、LOHFの計698例を対象に新しい肝移植適応ガイドラインを作成し、これを2004年以降の症例でvalidationを行うといった作業を開始しました。1998年は劇症肝炎に対する肝移植が普及しはじめた年で、この年以降は内科治療による救命率もほぼ一定になっています。このため、ガイドラインのモデルを作成する際の症例もvalidationの対象となる症例も、ほぼ同様の治療を受けている類似した症例と考えられます。

ガイドラインの作成には、多変量解析による従来法と、データマイニングを用いて、決定木法、RBF(ラジアル・ベイス・ファンクション)法、Neural network法の一つであるBP(バック・プロパゲーション)法を採用しました。

(1) 多変量解析による改変(スコアリングシステム)

従来法は、岐阜大学の内木隆文先生を中心にし

て作成しました。多変量解析などの操作のうえで予後予測に関するROCを作成し、最終的にChild Pughスコアのようなスコアリングシステムを完成しました。発症から昏睡出現までの日数、プロトロンビン時間、総ビリルビン濃度とそのD/T比とともに、血小板数、肝萎縮の有無に関して3段階のスコアをつけて、その合計点を計算します。なお、モデルの作成に用いた症例では、肝萎縮の基準が一定しておらず、あくまでもアンケート調査に記載された主治医の判断した成績に基づいています。

このスコアリングシステムで、モデル作成に用いた症例をもとに合計点と死亡率の関係をみると、5点以上の症例の死亡率は84.1%で、これらを死亡予測とすると正診率は約78%、sensitivity, specificity, PPV (positive predictive value), NPV (negative predictive value)も安定した成績が得られています。

なお、5点以上を死亡と予測するような判定法ではなく、スコアごとの死亡率を肝移植の適応判定に用いていただくほうが、より合理的と考えられます。たとえば、死亡率はスコアが3点で23%、4点で56%、5点で74%ですが、このような数値を提示し、これをもとに肝移植を実施するかどうかを主治医、移植コーディネーターが家族とともに検討して決定していただくことを目指しています。脳死肝移植ではなく、生体肝移植が中心のわが国では、死亡率を提示して検討していただくことを重視して、スコアリングシステムの場合もデータマイニングの手法の場合でも、モデル作成を行っています。

また、2004年以降の肝移植未施行例で、65歳以下で昏睡出現時までに血液製剤を使用していない111例に限定してvalidationを行うと、5点以上の症例の死亡率は85.4%で、正診率に関しても比較的良好な数値が得られています。

さらに、各スコアの死亡率をモデル作成に用いた症例とvalidationで対象にした症例とで比較すると、ほぼ一致していることが判明しました。したがって、このスコアリングシステムによる予後予測の評価法は、最近の症例を対象としても安定

しており、信頼性は高いと考えられました。

(2) データマイニングによる改変

以上のような、従来法による予後予測モデルの測定は、急性型、亜急性型といった従来の既成概念に依存した範囲内で、作業を実施しています。しかし、劇症肝炎、LOHF症例を対象に、データマイニングの一つである Neural network 法を利用してクラスター解析を行うと、従来の病型とはまったく違う3種類の病型に分類されることが判明しました。

このことは、データマイニングを利用すると、既成概念を超えた、より安定した予後予測モデルが作成できる可能性を示唆しています。そこで、1998～2003年までの劇症肝炎、LOHF症例で、昏睡出現時まで血液製剤を投与されていない65歳以下の肝移植未施行の371例を対象に、新たなモデル作成を試みました。新たなモデルとしては決定木法、RBF法、BP法の三つをすでに作成しています。この作業に際しては、肝萎縮や合併症などの発現時期も明確にしたデータベースを利用しており、きわめて質の高い予後予測システムを作成できたものと考えています。

① 決定木法

最初におみせするのは、昏睡出現時のデータに基づいて予後予測を行う決定木法のモデルです。まず、総ビリルビン濃度で予後は大きくわかれ、17.9 mg/dL以上の症例は89%が死亡しています。17.9 mg/dL未満の症例は、血小板数、腹水の有無、さらに肝疾患の成因によって予後がわかれていきます。各症例の成績に従って、この決定木を追っていき、到着したリーフによって、その症例の死亡予測がわかります。

この決定木では、死亡例が多数集まるリーフと、生存例が集まるリーフがあります。症例数が比較的少ないマイナーリーフもありますが、たくさんの症例が集まるメジャーリーフに属する症例が大部分を占めています。このように、メジャーリーフが中心となるモデルはすぐれた決定木と考えられます。なお、死亡率が50%未満のリーフを生存予測、50%以上のリーフを死亡予測とすると、モデル作成に利用した全症例での正診率は79%

になります。

内科的集学治療を行っている症例では、再予測が必要となる場合もありますから、昏睡5日後のデータをもとにした決定木も作成しました。まず、プロトロンビン時間39.5%を境にして二つの枝にわかれ、その後は脳浮腫の有無、ビリルビン濃度、肝萎縮、心不全や腎不全などでわかれていきます。死亡率ないし生存率が高いメジャーリーフが中心で、症例数の少ないマイナーリーフはあまりない安定したモデルです。各リーフを死亡、生存予測のいずれかとした場合には、その正診率は84%になります。

なお、予後予測で最も重要なのはPPV、すなわち死亡と予測した症例が死亡する確率です。Validationに用いた2004年以降の160例におけるPPVはモデル作成に用いた371例に比較して、昏睡出現時の数値がやや低下しています。しかし、validationの症例でも正診率、sensitivity、specificity、PPV、NPVともそろって安定した数値が得られており、予後予測に際して有用性の高いモデルと考えられます。

さらに、私たちは全経過のどの時点でも利用できるようなモデルも必要だと考えて、1998～2007年の全症例531例を用いて決定木を作成しました。全経過を通じると、やはり合併症の有無が予後に最も関連しており、ついで昏睡出現5日後のプロトロンビン時間が重要になってきます。

ただし、この決定木はあくまでも生死の予測であることに留意してください。合併症を有する症例では肝移植を実施できない場合もあり、この決定木で死亡と予測されるかどうかと、実際に肝移植ができるかどうかは別に考えていただく必要があります。このモデルは昏睡出現時ないしはその5日後に関係なく、その後になってからでも評価できるモデルですが、大部分の症例はメジャーリーフに収束するすぐれた決定木といえます。

② RBF法

つぎに、RBF法によって作成したモデルを紹介します。モデル作成に用いた371例に関して昏睡出現時のデータを登録すると、死亡率が91.8%から25.7%までの8群に分類されます。患者デー

タを登録すると、それぞれどこかの群に分類され、各群のなかでの死亡率が算出されるといったシステムです。昏睡出現5日後のデータを登録した場合も、同じように8群に分類され、その時点での死亡率が算出されます。計算された数値が0.5以上を死亡と予測した場合の正診率, sensitivity, specificityなどは、先ほど示しました決定木法とほぼ同様で、80%近い数値になっています。

このようにデータマイニングで作成したモデルの特徴は、sensitivity, specificityのいずれかのみが高率であるといったような偏った予後予測ではなくで、どの数値も高率であるという安定したモデルになっています。また、2004年以降の160例を対象にvalidationを行うと、正診率などの数値は多少低下しますが、比較的良好な数値が維持されており、このモデルも有用な可能性があると考えられました。

③ BR法

最後に紹介するのは、Neural network法の一つであるBR法で作成したモデルです。このモデルはおそらく精度が最も高いと考えられているものです。

このモデルの作成にあたっては、生死といった定性的な指標を用いるのは適当ではありません。そこで、死亡例は昏睡出現時から死亡までの日数を登録し、生存例はこの日数を1万日に統一して解析を行いました。算出された生存日数が5,000日以上の場合には生存例と判定します。

モデル作成に用いた371例の昏睡出現時のデータを登録すると、平均生存日数が8,969日から34日まで8群に分類され、それぞれの症例は各群のなかで予測生存日数が算出されます。同様に、昏睡出現5日後のデータを登録して作成したモデルでは、正診率, PPVともに80%以上と高率ですが、これらの有用性を2004年以降の160例を対象にvalidationを行っても、同様に高率が維持されています。最も有用性の高いモデルとして期待されます。

このように、さまざまなモデルを作成し、それぞれで死亡率を計算して、その数値を総合して予後を予測するといったシステムが確立できるのではないかと考えています。

発症～昏睡：26日 成 因：薬物性	検査所見 PT 34%、血小板数 10.2万/mm ³ T.Bil 7.1 mg/dL、D.Bil 4.8 mg/dL (D/T比：0.68) AST 136 IU/mL、ALT 134 IU/L 肝萎縮なし																								
身体所見 腹水あり 肝濁音界消失 昏睡Ⅲ度																									
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>旧基準</th> <th>新スコア</th> <th>決定木</th> <th>RBF法</th> <th>BP法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡率</td> <td></td> <td>23.1%</td> <td>25.0%</td> <td>33.0%</td> <td>6,769日</td> </tr> <tr> <td>生存日数</td> <td>(2項目)</td> <td>(3点)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>判 定</td> <td>死亡</td> <td>生存</td> <td>生存</td> <td>生存</td> <td>生存</td> </tr> </tbody> </table>		旧基準	新スコア	決定木	RBF法	BP法	死亡率		23.1%	25.0%	33.0%	6,769日	生存日数	(2項目)	(3点)				判 定	死亡	生存	生存	生存	生存
	旧基準	新スコア	決定木	RBF法	BP法																				
死亡率		23.1%	25.0%	33.0%	6,769日																				
生存日数	(2項目)	(3点)																							
判 定	死亡	生存	生存	生存	生存																				

図1 【症例1】 62歳、女性、劇症肝炎亜急性型、救命例(昏睡出現時)

新たな肝移植適応ガイドラインの活用法

このシステムをどのように応用するかというと、たとえば、埼玉医科大学にタワーコンピュータを置いて、全国各地の施設からウェブ上でアクセスして、登録された症例について、その死亡率をお答えするといったシステムを考えています。たとえば、九州地方で劇症肝炎患者が発生したら、主治医はご自分のパソコンでタワーコンピュータにアクセスして、患者データを登録します。これの応じて、スコアリングシステム、決定木法、RBF法、BP法の4種類のモデルでの死亡率をそれぞれお答えし、これらの数値を肝移植適応などの治療法を決定する際の参考にしていただきます。

これら四つのモデルのなかで、スコアリングシステムや決定木法は主治医が自身でもデータを追って計算過程を確認できますから、安心感をもって死亡率を評価することができます。一方、RBF法やBP法ではまったくのブラックボックスのなかで死亡率が算出されますので、主治医はその内容がわかりませんが、より精度が高い予後予測を提供できることになります。このため、これら4種類のモデルでの死亡率を総合して、主治医の考え方も反映させて、肝移植の適応を判断していただくことが可能です。また、各施設から登録していただいたデータをもとに、モデルのソフトをリアルタイムで更新していくこともできます。このため、常に最新の精度を有したモデルを利用していただくことが可能になります。

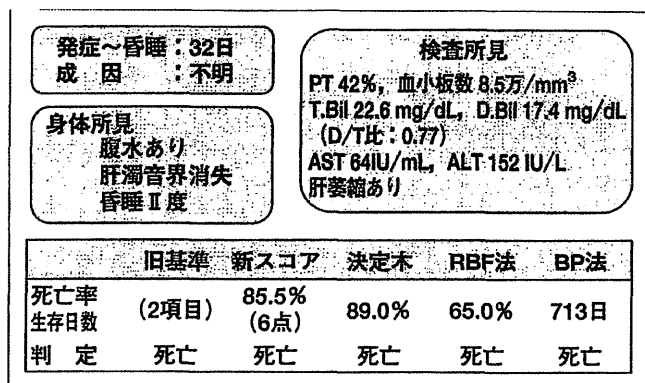


図2 【症例2】 40歳, 男性, 劇症肝炎亜急性型, 死亡例(昏睡出現時)

具体的な症例を呈示して、これらモデルの利用法を説明します。

これは劇症肝炎の全国調査に登録された症例で、劇症肝炎亜急性型の62歳の女性、内科治療での救命例です(図1)。昏睡出現時のデータとしては、発症から昏睡出現までが26日、成인은薬物性で、プロトロンビン時間が34%、肝萎縮はなく、D/T比は0.68でした。

亜急性型の62歳で判定が難しいのですが、従来法(旧基準)では2項目を満たしていますので、死亡予測になります。しかし、新たなモデルでの死亡率は、スコアリングシステム(新スコア)が3点で23.1%、決定木法が25%、RBF法が33%と低率で、内科治療でも救命可能であると推測されます。また、BP法では予測生存日数は6,769日で、5,000日以上ですから生存予測になります。これは1万日を生存と仮定した場合に6,700日と

いう計算ですから、死亡確率は33%に相当すると考えられ、RBF法と同等の予後予測であるとみなすことができます。このように、従来法では死亡と予測された救命例も、新しいモデルではすべて生存という予測になっています。

つぎは、劇症肝炎亜急性型の40歳の男性で、死亡例です。血液検査所見は前出の症例とほぼ同等ですが、肝萎縮が認められます(図2)。年齢が若いことと肝萎縮があることを相殺して評価する必要がある、専門医でも先ほどの症例とどちらが重症か判断に迷うと思います。

本症例は、従来法だと2項目を満たして死亡予測です。新たなモデルでの死亡率はスコアリングシステムでは6点で85.5%、決定木法では89%、RBF法では65%と高率です。また、BP法は生存日数が713日で、死亡予測になります。生存日数が713日で死亡という成績は違和感があるかもしれませんが、1万日に比較すると死亡率は93%に相当するとご理解いただければと思います。

これら劇症肝炎における肝移植適応ガイドラインの新たなモデルを主治医やドナー候補者などにみていただいて、肝移植をするかどうか、ドナーになるかどうかの判断に利用していただければと考えています。今後は、これらモデルの精度をさらに向上させ、どなたでもウェブ上で利用できるようにしていくことを目指しています。移植外科医のみならず、ぜひこれらモデルを利用していただいて、ご意見をいただければ幸いです。

V 劇症肝炎, 亜急性肝炎, 肝不全, 肝性昏睡

劇症肝炎

Fulminant hepatitis

Key words : 劇症肝炎, LOHF, 肝性脳症, 人工肝補助, 肝移植

持田 智

1. 概念・定義

我が国では「初発症状出現から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下に低下し、昏睡II度以上の肝性脳症を生じる肝炎」を劇症肝炎と定義しており、昏睡出現までの期間が10日以内の急性型と11日以降の亜急性型に分類される(表1)¹⁾。先行する慢性肝疾患が認められる症例は劇症肝炎から除外するが、B型無症候性キャリアの増悪例、薬物アレルギーや自己免疫性肝炎が成因の症例はこれに含めている。また、肝性脳症が出現するまでの期間が8-24週の症例は遅発性肝不全(late onset hepatic failure: LOHF)と診断し、劇症肝炎の類縁疾患として扱っている。一方、プロトロンビン時間は40%以下であるが、昏睡I度までの症例は急性肝炎重症型と診断するが、その約30%が肝性

脳症を発症することから劇症肝炎の前駆病変と見なされている²⁾。

2. 疫学

劇症肝炎は比較的まれな疾患であり、我が国における発症数は年間約400例と推定される。LOHFの発症数は劇症肝炎より更に少なく、1/10程度と考えられている。劇症肝炎およびLOHFの実態は、厚生労働省研究班が全国調査を実施している。平成11-16年度は埼玉医科大学が事務局を担当し、この間に1998-2003年に発症した劇症肝炎634例(急性型316例、亜急性型318例)、LOHF 64例が登録された³⁾。また、平成17年以降は事務局が鹿児島大学に移り、2004-08年に発症した370例(急性型189例、亜急性型181例)、LOHF 24例が登録されている⁴⁻⁸⁾。これら症例の解析から、最近ではB型キャ

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

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

(注1)先行する慢性肝疾患が存在する場合は劇症肝炎から除外する。但し、B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は劇症肝炎に含めて扱う。

(注2)薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、Reye症候群など肝臓の炎症を伴わない肝不全は劇症肝炎から除外する。

(注3)肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(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(表3)。

(注5)プロトロンビン時間が40%以下を示す症例のうち、肝性脳症が認められない、ないしは昏睡I度以内の症例は急性肝炎重症型、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は遅発性肝不全に分類する。これらは劇症肝炎の類縁疾患であるが、診断に際しては除外して扱う。

(特定疾患の申請に際しての臨床調査個人票には(注3)と(注4)のみが記載されている)

Satoshi Mochida: Department of Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科

©047-1852/10/¥40/頁/JCOFY

表2 劇症肝炎, LOHFの成因, 合併症, 予後(1998-2008年の発症例)

	急性型		亜急性型		LOHF		
	98-03年	04-08年	98-03年	04-08年	98-03年	04-08年	
症例数	316	189	318	181	64	24	
男:女(不明)	167:148(1)	102:87	151:166(1)	79:102	27:37	8:16	
年齢 ^{a,c}	45.1±16.6	48.6±15.5 48.5±20.4	47.8±17.1	52.9±16.3 54.5±18.2	51.9±15.0	60.3±11.5 64.4±14.2	
HBV carrier(%)	12.3	9.5	17.2	12.6	4.8	17.4	
基礎疾患 ^b (%)	32.7	41.1	41.5	51.4	51.6	50.0	
薬物歴(%)	36.6	40.9	45.4	67.2	50.0	75.0	
成因 (%)	ウイルス性	70.9	64.0	31.4	29.3	12.5	29.2
	自己免疫性	1.6	2.6	10.7	14.4	14.1	33.3
	薬物性	6.0	12.2	11.3	16.0	18.8	16.7
	不明例	18.7	19.0	41.8	40.3	50.0	20.8
	評価不能例	2.8	2.1	4.7	1.1	4.7	0
救命率 (%)	ウイルス性	52.9(155/293)	22.2(30/135)	33.3(2/6)	100(1/1)	30.0(3/10)	50.0(1/2)
	A型	77.1(37/48)	33.3(2/6)	17.4(20/115)	30.0(3/10)	28.6(2/7)	14.3(2/14)
	B型	47.0(111/236)	31.3(10/32)	13.0(10/77)	0(0/13)	10.0(3/30)	
	急性感染	54.7(88/161)	20.0(8/40)	27.1(13/48)	0(0/13)	10.0(3/30)	
	キャリア	29.3(12/41)	26.6(34/128)				
	自己免疫性	30.0(3/10)					
	薬物性	61.0(25/41)					
	成因不明	56.6(43/76)					

^a平均±SD, ^b生活習慣病, 悪性腫瘍, 精神疾患など, ^c04-08年は上段が2004-2007年, 下段が2008年

リアと生活習慣病, 悪性腫瘍など基礎疾患を有する症例が多くみられることが判明した(表2)。しかし, B型キャリアは1998-2003年では急性型の12%, 亜急性型の17%を占めていたのに対して, 2004年以降はこの比率が低下する傾向にあり, 核酸アナログ製剤の普及との関連が注目される。一方, 基礎疾患を有する症例は全経過を通じて亜急性型とLOHFの40%以上を

占めており, その大部分では薬物が投与されていた。しかし, 薬物性アレルギーが成因の症例は必ずしも多くなく, 各種薬物が劇症化に及ぼす影響に関しては今後の検討が必要である。

3. 病 因

劇症肝炎, LOHFの成因で最も多いのはウイルス性で, 急性型の7割, 亜急性型の3割を占

めている(表2)。

A型は大部分が急性型に分類され、その頻度は流行の程度によって年ごとに変動していたが、1998年以降は明らかな流行年がみられない。このため、A型は急性型であってもウイルス性の約15%を占めるにすぎないのが現状である。

いずれの病型でも最も多いのはB型であり、全体ではウイルス性症例の80%以上を占めている。B型は急性感染例とキャリア例が5:3の比率でみられ、前者は急性型、後者は亜急性型を呈する頻度が高率である。なお、最近ではHBs抗原陰性、HBcないしHBs抗体陽性のいわゆるB型既往感染例が、リツキシマブ、副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制・化学療法を受けた際に発症する‘de novo 肝炎’の症例も登録されていることが注目される⁸⁾。

ウイルス性ではC型症例も散見されるが、その頻度は5%未満と低率である。なお、2001年以降のウイルス性の症例としてE型の登録がみられるようになったが、いずれも北海道からの登録例であり、成因としての比率は高くないようである⁹⁾。

自己免疫性例は亜急性型とLOHFで多く、いずれも各病型の10%以上を占めている。自己免疫性と薬物性の症例は2004年以降に増加する傾向があり、今後の動向が注目される。また、薬物性症例に関しては、最近では健康食品、サプリメントなどが原因で発症する症例が多くなっていることが注目される¹⁰⁾。

と成因不明例もまだ多く認められ、亜急性型の成因として最多であり、その約40%に相当している。成因不明例に関しては、薬物性ないし自己免疫性の可能性が想定されているが、同定不能のウイルス感染による可能性も否定できない。

4. 病 態

劇症肝炎急性型は病理組織学的には広汎肝壊死を、亜急性型やLOHFは亜広汎肝壊死を特徴している。一般に急性型では肝壊死、炎症は一過性であり、血清トランスアミナーゼ値は高値を呈するが、半減期に従って速やかに低下

する場合が多い。動物実験の成績から、広汎肝壊死の成立には、類洞内皮細胞障害、類洞内凝固に起因する微小循環障害が関与していると想定される¹¹⁾。一方、亜急性型やLOHFでは血清トランスアミナーゼ値の上昇は軽度であるが、肝壊死、炎症が長期間持続して肝再生不全を併発し、予後不良である。

なお、劇症肝炎は全身性炎症反応症候群(systemic inflammatory response syndrome: SIRS)の病態を示す症例がまれではなく、感染、消化管出血、腎不全、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)などを25-50%が併発し、多臓器不全(multiple organ failure: MOF)に陥る症例も多い³⁾。

5. 診断と鑑別診断

病型の診断のためには初発症状の出現時期を正確に把握することが重要であり、家族や昏睡出現前に受診していた医療機関から情報を聴取する。成因の診断では、まず、IgM-HA抗体、HBs抗原、IgM-HBc抗体、HCV抗体、抗核抗体、IgGを測定し、服薬歴を聴取する。得られた成績に応じて、表3に掲示した成因分類に必要な検査を追加する。肝壊死の程度は血清トランスアミナーゼ値から評価するが、その変動を血中半減期と比較することによって、肝壊死が持続しているか、一過性であるかを判定することが重要である。肝不全の程度を判定する目的では、プロトロンビン時間とともに総ビリルビン濃度、直接/間接ビリルビン濃度比が有用である。また、肝萎縮の有無を判定するために、腹部超音波、CT検査を実施する。

劇症肝炎およびLOHFの診断では、類縁疾患を除外することが重要である。まず、薬物や化学物質の中毒性肝障害、妊娠脂肪肝、Reye症候群、血液悪性腫瘍の肝浸潤、Wilson病などの代謝疾患、うっ血や虚血による肝障害など組織学的に肝炎所見の認められない急性肝不全を除外する。アルコール性肝炎など先行する慢性肝疾患が存在する‘acute-on-chronic’を除外することも重要である。

