

表3 劇症肝炎の成因分類(厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班：2003年)

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

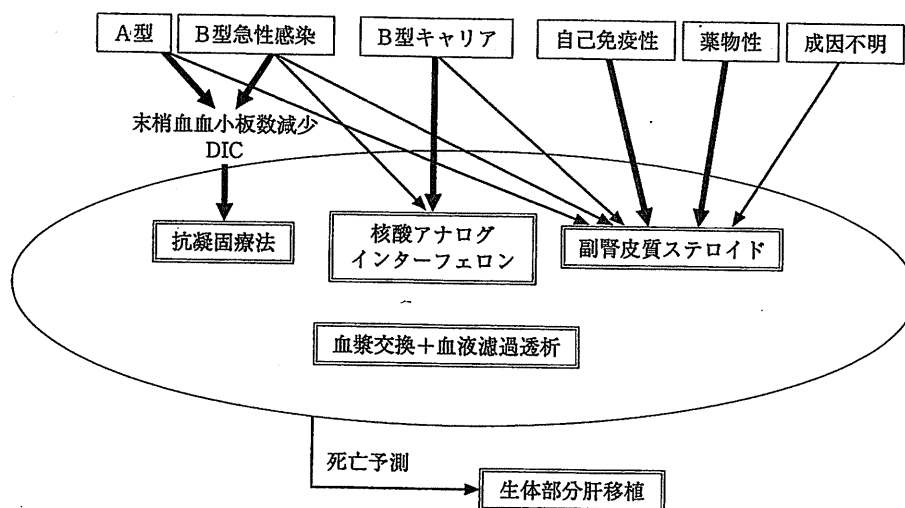


図1 成因に基づいた劇症肝炎の治療体系

6. 治療と予後

劇症肝炎の治療で最も重要なのは, 成因に対する治療と肝庇護療法によって肝壊死の進展を阻止することである(図1)。このため1次医療機関と肝臓専門医の連携が重要で, 急性肝炎重

症型と診断された症例は, 専門機関へ移送して可及的速やかに治療を開始すべきである。しかし, 最近の検討では, 劇症肝炎でプロトロンビン時間が40%以下に低下してから昏睡が出現するまでの期間は, 約60%の症例が4日以内であることが判明しており²⁾, 急性肝炎重症型

表4 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(旧)

第22回日本急性肝不全研究会(1996年)

I) 脳症発現時に下記の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。

1. 年齢: 45歳以上
2. 初発症状から脳症発現までの日数: 11日以上(亜急性型)
3. プロトロンビン時間: 10%以下
4. 血清総ビリルビン濃度: 18mg/dL以上
5. 直接/総ビリルビン比: 0.67以下

II) 治療開始(脳症発現)から5日後における予後の再評価

1. 脳症がI度以内に覚醒,あるいは昏睡度でII度以上の改善
2. プロトロンビン時間が50%以上に改善

以上の項目のうちで,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

と診断されるより早期に専門機関に転送することが提唱されている。その時期に関する明確な指針は存在しないが,厚生労働省研究班が実施している‘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’を参考にすると¹²⁾,プロトロンビン時間が60%以下に低下する以前に専門機関における治療を開始すべきと考えられる。

昏睡II度以上の肝性脳症を併発して劇症肝炎ないしLOHFと診断されたら,血漿交換,血液濾過透析を中心とした人工肝補助療法を開始する(図1)。また,この時点で日本急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドライン(表4)を用いて初回の予後予測を行い¹³⁾,死亡が予測される場合は家族に生体部分肝移植に関する説明を行うとともに,肝移植実施施設へ患者情報を提供する。家族内にドナー候補が現れた場合は,内科的集学的治療と並行して肝移植に向けた準備を開始する。全身状態が安定している患者では,治療開始5日後にガイドラインに従って予後を再予測し,死亡と予測された場合に肝移植を実施する。病態が急速に悪化し,特に脳浮腫の兆しが見られる場合は,5日後の再予測を待たず

に肝移植を実施せざるをえないのはいままでの。しかし,日本急性肝不全研究会のガイドラインは最近の症例を対象に評価すると,正診率が低下していることが問題になった¹⁴⁾。そこで,厚生労働省研究班は1998年以降の症例を対象として,新たなスコアリングシステムによる肝移植適応ガイドラインを作成した(表5)¹⁵⁾。このシステムでは,肝性脳症出現時にスコアを計算し,合計点に応じた死亡率を参考にして肝移植適応を検討する。

急性肝不全の予後は病型に依存しており,内科的治療のみを実施した症例における救命率は急性型53%,亜急性型24%,LOHF13%で,2003年以前と以降で変化はみられていない(表2)。成因との関連ではA型が特に良好であり,亜急性型を含めた場合でも76%が救命されている。一方,B型キャリア例と自己免疫性例は,急性型,亜急性型ともに救命率が低く,その対策が急務となっている。なお,1998年以降は生体部分肝移植を実施する症例が増加しているため,これも含めた救命率は急性型57%,亜急性型40%,LOHF25%に達している。

参考文献

- 1) 持田 智,藤原研司:今月のテーマ「劇症肝炎, LOHFの現況」:我が国における劇症肝炎, LOHFの実態. 日消誌 99: 895-904, 2002.
- 2) 鈴木一幸ほか: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, p87-96.

表5 劇症肝炎の肝移植適応ガイドライン(新)

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班

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

<スコア合計点と死亡率>

作成モデル(1998-2003年の370例)

0点: 0%, 1点: 8.7%, 2点: 20.0%, 3点: 23.1%, 4点: 56.3%, 5点: 73.8%,
6点: 85.5%, 7点: 91.3%, 8点: 96.3%, 9点以上: 90.0%

Validation用モデル(2004-2007年の111例)

0点: 0%, 1点: 25.0%, 2点: 17.6%, 3点: 28.6%, 4点: 57.1%, 5点: 64.2%,
6点: 93.3%, 7点: 100%, 8点: 100%, 9点以上: 100%

2002.

- 3) Fujiwara K, et al: Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepato Res* 38: 646-657, 2008.
- 4) 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, p61-69, 2006.
- 5) 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, p90-100, 2007.
- 6) 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, p83-94, 2008.
- 7) 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, p83-93, 2009.
- 8) 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. (印刷中)
- 9) 持田 智ほか: 我が国の劇症肝炎, LOHFにおけるHEV感染の意義: 全国集計からの検討. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究」班平成15年度報告書, p33-34, 2004.
- 10) 濱岡和宏ほか: 我が国における薬物性劇症肝炎, LOHFの実態. 薬物性肝障害の実態: 第44回日本肝臓学会総会, p81-86, 2008.
- 11) 藤原研司, 持田 智: 肝炎劇症化の機序. <Editorial>. *肝臓* 43: 341-351, 2002.
- 12) 藤原研司ほか: 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年度研究報告書, p107-113, 2004.
- 13) 杉本潤一ほか: 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.
- 14) Mochida S, 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. *Hepato Res* 38: 970-979, 2008.
- 15) 持田 智: 劇症肝炎: わが国における問題点. *肝臓* 50: 497-502, 2009.

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。

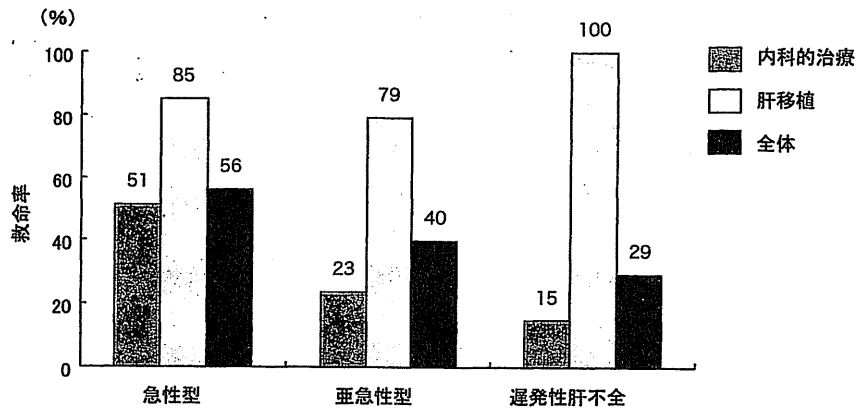


図1 劇症肝炎および遅発性肝不全の予後 (2004～2008年)

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

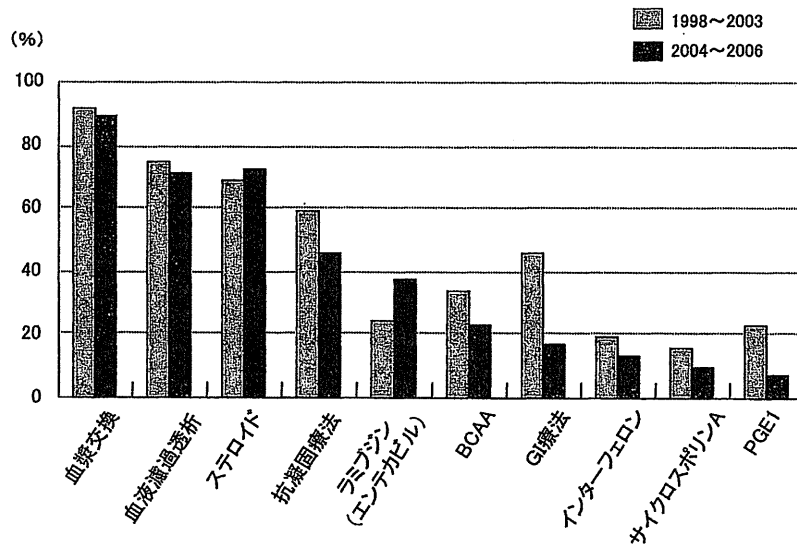


図2 劇症肝炎・遅発性肝不全の治療法頻度の変遷

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、ヘモフィルター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ンピン時間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、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用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LOHF1例の計4例にHGFが投与され、2名が生じた。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, Suri 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, Gawlista 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) Terai 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.

3

肝臓発生危険因子と高危険群の設定

(1) B型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝臓

池田 健次*

Key words: 肝臓, B型慢性肝炎ウイルス, 慢性肝炎, 肝硬変, 高危険群

要旨

抗ウイルス薬を投与しないB型慢性肝炎症例からの発癌率は5年2.9%, 10年7.2%, 15年9.9%で, B型肝硬変からの発癌率は5年19.7%, 10年29.8%, 15年36.3%であった。これらは同病期のC型慢性肝炎患者からの発癌率の約半分の率であった。発癌率を高める要因は, 進行肝臓, 多飲酒歴, 高齢, 男性, 低い血小板数, e抗原陽性, ICGR15高値などが挙げられるほか, B型肝硬変では, 血中DNA量の経時的経過が発癌リスクと強い関係にあった。非進行B型肝炎患者からの肝臓発癌は, すべての症例を肝臓高危険群として十分に囲い込むことは困難であり, 危険性が相対的に低いこれらの症例をいかにサーベイランスしていくかはまだ解決されていない。

からの発癌率を概観し, 肝臓発癌に寄与する要因を慢性肝炎・肝硬変別に検討する。B型肝炎での発癌過程はC型肝炎とは異なり, HBVウイルス量に関連する事実や, HBs抗原消失後など, 特殊な肝臓発癌状況についても記す。

I. 自然経過におけるB型慢性肝炎からの発癌率

この項のポイント

- B型慢性肝炎からの年率発癌率は0.5~1%で, 線維化進行とともに発癌率は上昇する。

1. B型慢性肝炎からの肝臓発癌率

1976年から1998年までの間に当科で腹腔鏡肝生検により確定診断したB型慢性肝炎について, 818例について検討した。全例初期血清でHBs抗原陽性・第II世代HCV抗体陰性が測定されており, 診断時に肝臓が合併していないことが確認されているが, このうち, これまでの経過観察期間にステロイド・インターフェロン・ラミブジンをまったく使用していない297例について発癌率の算出を行った。観察期間の中央値は8.6年(範囲: 0.1~24年)であった。発癌率の計算はKaplan-Meier法, 発癌率間の有意差検定はlog-rank testを使用した¹⁾。B型慢性肝炎297例からの累積肝臓発癌率は, 5年

はじめに

肝臓癌(肝臓)のほとんどは, 肝炎ウイルスやアルコールなどなんらかの原因による慢性肝炎患者に発生する。このうち, わが国ではB型肝炎・C型肝炎ウイルスが肝臓の原因の約85%を占めており, B型肝炎ウイルスが原因の肝臓は約15%を占めるとされている。

本稿では, わが国でのB型肝炎・肝硬変

* 虎の門病院肝臓センター

(〒105-8470 東京都港区虎の門2-2-2)

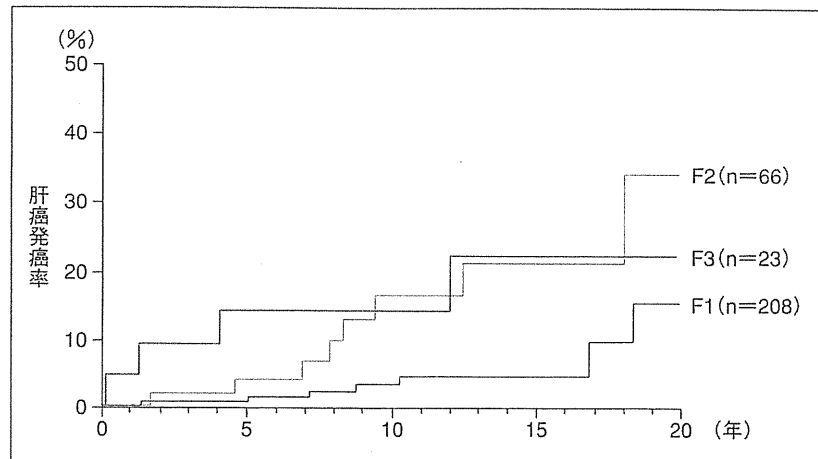


図1 新犬山分類別に見たB型慢性肝炎からの発癌率

2.9%, 10年7.2%, 15年9.9%, 20年20.3%であった。これを新犬山分類による慢性肝炎進行度別に発癌率を検討すると、5年発癌率はF1(208例), F2(66例), F3(23例)でそれぞれ、0.5%, 3.8%, 14.0%, 10年発癌率はそれぞれ3.0%, 16.0%, 14.0%, 15年発癌率は4.2%, 20.7%, 21.8%, 20年発癌率が14.9%, 33.9%, 21.8%であった(図1)。3群間には発癌率の有意差が認められた($P=0.0061$)が、C型慢性肝炎ではF1, F2, F3がこの順に発癌率が高くなっていくが、B型慢性肝炎ではやや異なり、F2とF3のステージで発癌率曲線に交叉が見られる現象が認められた。

2. B型慢性肝炎からの発癌に寄与する要因

無治療B型慢性肝炎297例について、肝癌発癌率を高める要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析を行うと、①肝炎病期($P=0.0042$)、②多飲酒歴($P=0.027$)の2要因が独立要因として挙げられ、有意水準($P<0.05$)には達しないが、これに、③慢性肝炎診断時e抗原陽性($P=0.078$)が続いた。すなわち、F1病期に対しF2/F3病期では発癌ハザード比が4.14倍であり、慢性肝炎診断時まで

多飲酒歴(総飲酒量が500kg以上)の患者はそれ以外の患者に比し2.97のハザード比を示した。また、e抗原陽性例は陰性例に比して2.42の発癌ハザード比を示した。飲酒歴は年齢・性別要因と密接であるが、B型慢性肝炎からの発癌に対しては、肝炎病期のほかにウイルスの状態も関与していることが示唆される。

II. 自然経過におけるB型肝硬変からの発癌率

この項のポイント

- B型肝硬変からの年率発癌率は約3%で、高齢、男性、血小板低値、e抗原陽性などが危険因子である。

I. B型肝硬変からの肝癌発癌率

1974年から1999年までの間に腹腔鏡肝生検で診断されたB型肝硬変245例について、肝癌発癌率をprospectiveに検討した。慢性肝炎の検討同様、全例初期血清でHBs抗原陽性・第II世代HCV抗体陰性が測定されており、診断時に肝癌が合併していないことが確認されている。自然経過での肝癌発癌率の検討なので、すべての症例で、これまでの経過観察期間にステロイド・インターフェロン・ラミブジンをまっ

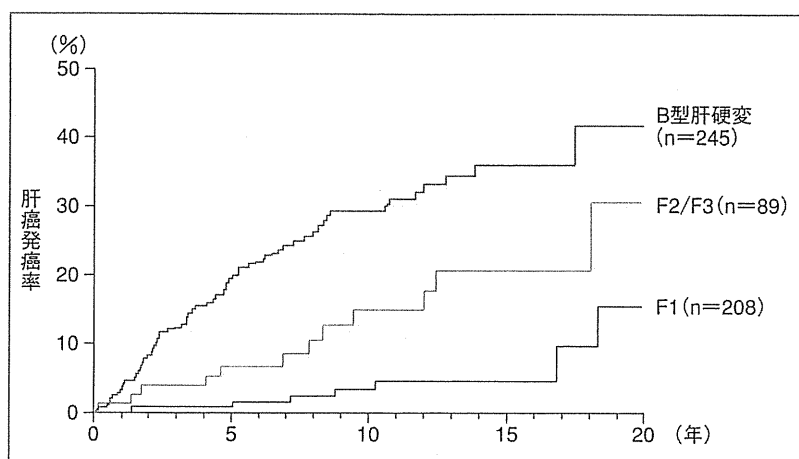


図2 B型慢性肝炎とB型肝硬変からの発癌率

たく使用していない。観察期間の中央値は6.9年(範囲:0.1~24年)であった²⁾。

B型肝硬変245例からの累積肝癌発癌率は、5年19.7%、10年29.8%、15年36.3%、20年42.1%であった。これを新犬山分類別にみたB型慢性肝炎からの発癌率と比較すると(図2)、B型慢性肝炎より明らかに発癌率が高いことがわかる。図ではF2/F3を一つの発癌率曲線に示してあるが、B型肝硬変ではこのいずれよりも明らかに高い発癌率曲線を示し、F1、F2/F3、F4(肝硬変)となるに従って、発癌率が高くなっていくことが示された。

2. B型肝硬変からの発癌に寄与する要因

無治療B型肝硬変245例について、肝癌発癌率を高める要因をCox比例ハザードモデルで検討した。多変量解析を行うと、①年齢($P=0.0001$)、②性別($P=0.029$)、③血小板数($P=0.0079$)、④e抗原($P=0.019$)、の4要因が独立要因として挙げられ、有意水準($P<0.05$)には達しないが、これに、⑤ICG15分値($P=0.052$)が続いた。すなわち、45歳以上の肝硬変症例ではこれ未満の症例の4.33倍であり、男性では女性に対し発癌ハザードが4.63倍で

あった。さらに、血小板数が10万/mm³未満の例はこれ以上の例に比し2.44倍の発癌ハザードを示し、e抗原陽性例は陰性例の2.19倍のハザード比を示した。

Ⅲ. B型肝硬変よりの発癌に及ぼすHBV DNA量の影響

この項のポイント

- B型肝硬変に進行した病態では、ALTよりHBV DNA値の経時的経過が発癌率に関係が強い。

B型肝硬変からの発癌に影響する要因が何であるかを検討するために、B型肝硬変症例について、長期経過観察しトランスアミナーゼ(ALT)・HBV DNAを経時的に測定し、肝癌発生がどのような臨床経過の後に発生するかを検討した³⁾。

対象は当院で肝生検し確定診断されたB型肝硬変217症例の連続症例のうち、インターフェロンなどの抗ウイルス療法を行っていない160例とした。この160例で1年以上の観察例で全期間にわたる保存血清のある146例のうち最終的に肝癌発癌をみた例は48例(発癌までの平均観察期間7.2年)、観察終了時に未発癌であった例は98例(観察終了までの平均観察期間

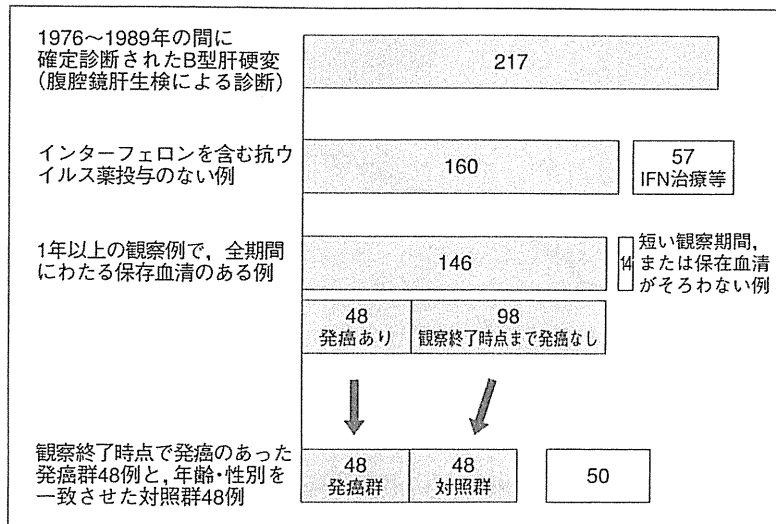


図3 B型肝炎硬変が発癌に寄与する要因を検討するための発癌群・対照群の設定

11.2年)であった。発癌例48例に年齢・性別をmatchさせた症例を、未発癌98症例からコンピュータによる乱数表により「対照群」として48例を抽出し、それぞれを「発癌群」(n=48)、「対照群」(n=48)として臨床経過を比較した(図3)。

経過中のHBV DNA定量測定値(TMA-HPA測定)により、測定感度以上($\geq 3.7 \log \text{ copy/ml}$ 以上)であるか測定感度未満($< 3.7 \log \text{ copy/ml}$ 未満)であるかにより、DNA高値・DNA低値と表現した。また、経過観察中のALT値が50 IU/l以上を高値・50 IU/ml未満を低値と表現し、DNA・ALTの発癌に及ぼす影響を検討した。

1. HBV DNA値と発癌との関連

発癌群(図4)、対照群(図5)に、各48例の発癌まで、もしくは観察終了までのHBV DNA値をプロットした。ほとんどの症例でもれなく保存血清でのHBV DNA測定がなされている。最終的に発癌に至った群(図4)では、発癌時にはほとんどの例でHBV DNAは高値($\geq 3.7 \log$

copy/ml)であり、全例が発癌前3年以内にDNA高値を経験していた。一方、対照群(図5)では、観察終了前3年以内に一度もDNA高値となっていない症例が22例、ほかの26例は一度は3年以内にDNA高値となっていた。

さらに詳細にHBV DNAの変動パターンを4型に分類し、B型肝炎硬変からの発癌・非発癌の状況をまとめた。発癌群ではHBV DNAが高値持続していた症例が39例、間欠的に高値を示した症例が9例あった。しかし、年齢・性別を一致させた対照群の肝硬変症例48例では、9例がDNA持続低値、13例がDNA低値安定化(最近3年間DNA持続低値)、9例がDNA間欠的高値、17例が持続高値例であった(表1)。最近3年間にDNA高値があったか否かで検討すると、発癌群では48例中48例が高値であったのに対し、対照群では48例中26例のみが高値を示していた($P < 0.0001$)。すなわち、このnested case-control studyで行った症例では、3年以上DNAが持続低値している症例からの発癌例はなかった。

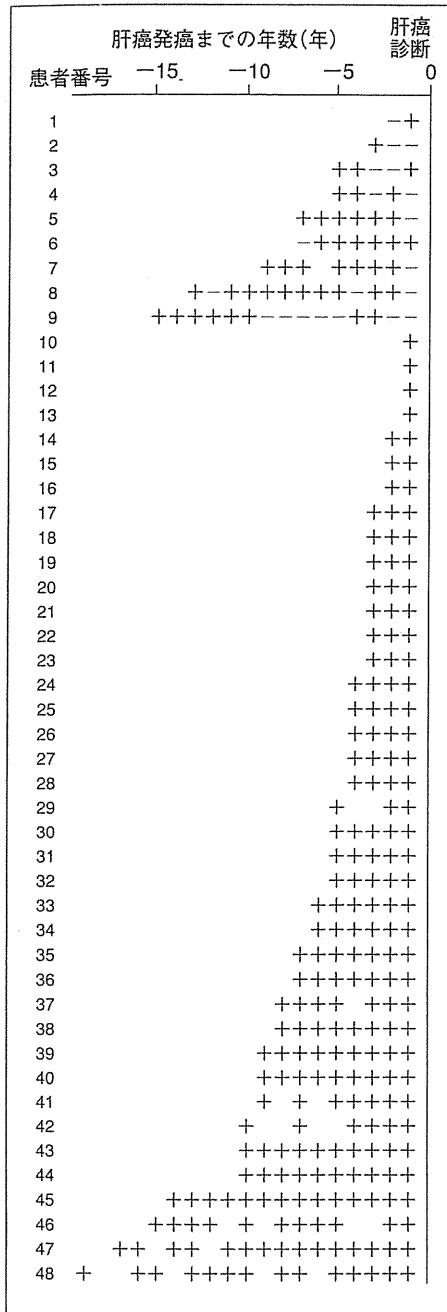


図4 発癌群48例の発癌に至るまでの経時的HBV DNA値のプロット

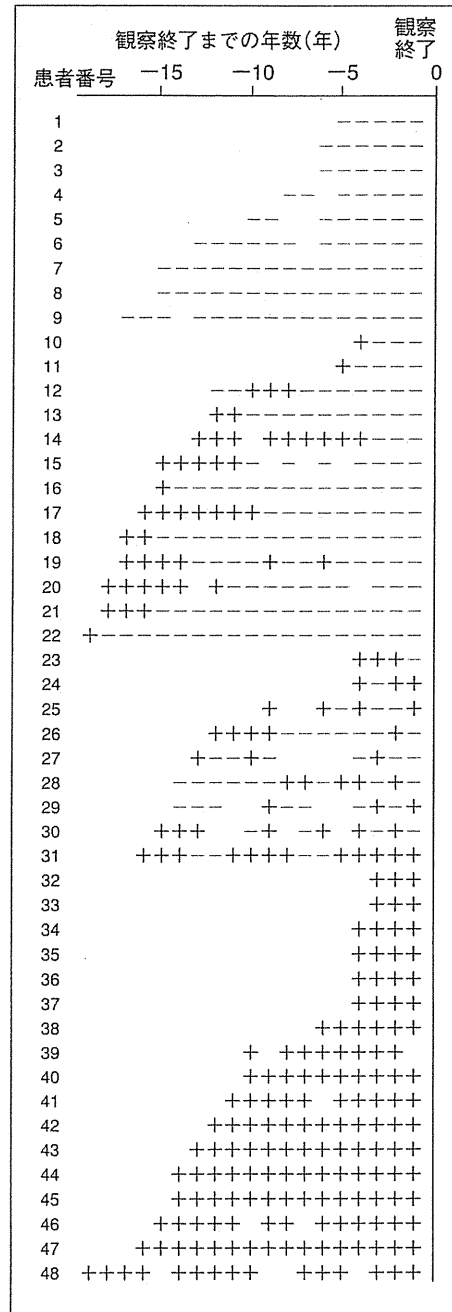
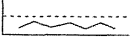
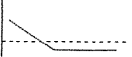
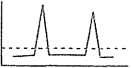
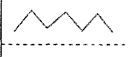


図5 対照群48例の観察終了に至るまでの経時的HBV DNA値のプロット


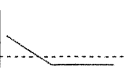
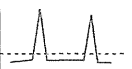
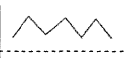
+ : HBV DNA 高値 ($\geq 3.7 \log \text{ copy/ml}$)
 - : HBV DNA 低値 ($< 3.7 \log \text{ copy/ml}$)

表1 発癌群・対照群でのHBV DNA 値の経過の比較

観察終了(または発癌)までの HBV DNA 値の時間的経過		観察期間中の発癌	
		あり(発癌群) n=48	なし(対照群) n=48
3.7 log copy/ml	 1. HBV DNA 持続低値	0	9
3.7 log copy/ml	 2. 最近3年以上 HBV DNA 低値安定化	0	13
3.7 log copy/ml	 3. HBV DNA 間欠的高値	9	9
3.7 log copy/ml	 4. HBV DNA 持続高値	39	17

χ^2 検定: $P < 0.001$

表2 発癌群・対照群でのALT 値の経過の比較

観察終了(または発癌)までの ALT 値の時間的経過		観察期間中の発癌	
		あり(発癌群) n=48	なし(対照群) n=48
50 IU/ml	 1. ALT 持続低値	2	4
50 IU/ml	 2. 最近3年以上 ALT 低値安定化	4	15
50 IU/ml	 3. ALT 間欠的高値	21	13
50 IU/ml	 4. ALT 持続高値	21	16

χ^2 検定: $P < 0.001$

2. ALT 値と発癌の関連

次に ALT 値と発癌との関連について検討した。発癌例では ALT が 50 IU/ml 以上の持続高値を示していたのは 21 例，間欠的に 50 IU/ml 以上に上昇していた例は 21 例，ALT 低値安定化(最近 3 年間は ALT 低値が持続)は 4 例，観察開始以後持続的に ALT 低値を示していたのが 2 例で，ALT 高値例は合計 42 例(87.5%)であった。一方，年齢・性別を一致さ

せた対照群の肝硬変症例 48 例では，16 例が ALT 持続高値，13 例が ALT 間欠的高値，15 例が観察開始時 ALT 高値であったのが経過中に低値安定化，4 例が ALT 持続低値を示していた(表 2)。発癌時もしくは観察開始終了時からさかのぼって検討したこの nested case-control study では，3 年以上 ALT が正常化している症例の比率は，発癌例で 6 例(12.5%)，対照群で 19 例(39.6%)と後者で高い結果であった

($P=0.022$).

B型肝硬変からの発癌例を見ると、DNAが高値例ほど発癌しやすく、ALTが高いほど発癌しやすい傾向が見られたが、DNAが3年間低値安定化している状態からの発癌は見られなかった。一方、ALT値についてみると、48例中6例のみではあるが安定低値持続の状態から発癌例が見られており、少なくとも肝硬変症例を見るかぎり、発癌にはALTよりHBV DNA値の経過のほうが関連が強いと考えられた。

本研究は、良好に血清が保存され長期経過観察が行えた均一な肝硬変症例の比較研究であり、かなり信頼性の高い研究と考えているが、実際には無治療例・治療例でHBs抗原が消失した症例からの発癌例もまれには見られる^{4),5)}。HBs抗原陰性化そのものがまれな事象であるが、DNA陰性化の後に発癌する例があるので、「DNA低値持続例からの発癌はない」との結論にはならないが、HBV関連肝硬変ではDNA値の時間的経過が発癌過程に大きく影響することを示している。

IV. B型慢性肝疾患に発生する肝癌と高危険群の設定

この項のポイント

- B型慢性肝疾患ではいかなる病態からもまれながら発癌リスクがあり、肝癌高危険群としての囲い込みが難しい。

B型慢性肝疾患における肝癌発生の高危険群は、線維化が進行した慢性肝炎・肝硬変、多飲酒歴、高年齢、男性、低い血小板数、e抗原陽性、ICGR15高値などが挙げられる。B型肝硬変について見ると、血中DNA量の経時的経過が発癌と強い関係があることが示されている。

B型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌の発癌率は、同程度進行のC型慢性肝炎・肝硬変と比

較すると、約半分の発生率と考えられる^{1),2)}。B型・C型慢性肝疾患は同様な肝癌発癌高危険群として、腹部超音波検査・腫瘍マーカーなどによる肝癌サーベイランスが行われていても、B型肝炎ウイルス由来の肝癌はやや「大きめ」に発見されることが多い。超音波検査ではB型慢性肝疾患、とくに肝硬変に近い病態では肝内のエコーパターンが粗大な網目状(meshwork pattern)となり小型の肝癌が発見しにくいことが一つの理由とされている。さらに、B型慢性肝炎症例は、病態が安定している症例を中心として経過観察されていない例が少なくなく、腹部超音波検査によるサーベイランスがなされていないことも、発癌時に肝癌がわずかに大きく見つかる理由と考えられる。

e抗原陰性・ALT正常のB型肝炎は、従来落ち着いた「心配のない肝炎状態」と考えられていたが、近年ではこれら症例のなかに進行肝硬変がかなり含まれることや、将来の発癌率が低いことも知られるようになった⁶⁾。B型慢性肝炎では安定した病態が多いことは事実であり、すべてにC型肝炎と同様の肝癌サーベイランスを行うことは医療資源の一定の無駄遣いになる可能性がある一方、HBs抗原陰性化後も発癌リスクが残存するデータもある。B型肝炎で「高危険群」を完全に見極めることは、C型肝炎よりもやや困難であり、肝癌が「やや大きく見つかってしまう」事実を理解し、サーベイランスが必要な集団をさらに効率よく囲い込む基礎的・臨床的研究が必要であろう。

文 献

- 1) Ikeda, K., Saitoh, S., Suzuki, Y., et al.: Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J. Hepatology* 28; 930-938, 1998
- 2) Ikeda, K., Saitoh, S., Koida, I., et al.: A multivari-

ate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis : a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 18 ; 47-53, 1993

- 3) Ikeda, K., Arase, Y., Kobayashi, M., et al. : Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. *Intervirolgy* 46 ; 96-104, 2003
- 4) Arase, Y., Ikeda, K., Suzuki, Y., et al. : Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. *Am. J. Med.* 119 ; 71-76, 2006
- 5) Tong, M. J., Nguyen, M. O., Tong, L. T., et al. : Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 7 ; 889-893, 2009
- 6) Ikeda, K., Arase, Y., Saitoh, S., et al. : Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. *Am. J. Med.* 119 ; 977-985, 2006

Summary

Carcinogenesis Rates and Risk Factors for Hepatocellular Carcinogenesis in Patients with Hepatitis B Virus-related Chronic Hepatitis and Cirrhosis

Kenji Ikeda*

Cumulative carcinogenesis rates for hepatitis B virus (HBV)-related chronic hepatitis and cirrhosis were 2.9% and 19.7% at the end of the fifth year, 7.2% and 29.8% at the tenth year, and 9.9% and 36.3% at the fifteenth year, respectively. Independent risk factors for hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis included fibrotic stage of hepatitis (F1 vs. F2/3, H.R. 4.14, $P=0.0042$), heavy alcohol intake (former alcohol intake ≥ 500 kg, H.R. 2.97, $P=0.027$), and positive HBe antigen levels ($P=0.078$). In patients with cirrhosis, carcinogenesis was significantly affected by advanced age ($P=0.0001$), male gender ($P=0.029$), low platelet counts ($P=0.0079$), and positive HBe antigen levels ($P=0.019$).

In a nested case-controlled study of 98 patients with untreated HBV-related cirrhosis, hepatocellular carcinogenesis was exclusively found in patients with a high HBV DNA level of 3.7 log copy/ml or higher. In the advanced stages of chronic hepatitis or cirrhosis, HBV DNA concentrations were more associated with future carcinogenesis rates compared to values of aminotransferase.

Since carcinogenesis rates are low in patients with HBs antigen-positive chronic "inactive" hepatitis, the significance of general surveillance of liver cancer for all "HBV-positive" patients still remains unknown.

Key words : hepatocellular carcinogenesis, hepatitis B, chronic hepatitis, liver cirrhosis, high risk group

*Department of Hepatology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon, Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan

<短 報>

核酸アナログ未使用の B 型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中に rtA181T 変異ウイルスが増殖した 1 症例

八辻 寛美^{1*} 鈴木 文孝¹ 平川 美晴¹ 川村 祐介¹ 瀬崎ひとみ¹
 保坂 哲也¹ 芥田 憲夫¹ 小林 正宏¹ 鈴木 義之¹ 斉藤 聡¹
 荒瀬 康司¹ 池田 健次¹ 岩崎 里美² 峰田 理恵² 綿引 祥予²
 小林万利子² 熊田 博光¹

緒言：核酸アナログ未使用の B 型慢性肝炎患者へのエンテカビル治療中に、既報のエンテカビル耐性ウイルスが出現していないにもかかわらず、viral rebound を生じた症例を経験したため、報告する。

症例：51 歳女性。1978 年に B 型慢性肝炎と診断され、2008 年 6 月よりエンテカビル (0.5 mg/日) 治療を開始した。治療開始時 HBV-DNA 7.2 log copies/ml, HBeAg 陽性、genotype C であった。2009 年 2 月 HBV-DNA 2.5 log copies/ml まで下がるも、その後 2009 年 4 月 HBV-DNA 6.0 log copies/ml, 8 月 8.2 log copies/ml と viral rebound が出現し、トランスアミナーゼの上昇も認めた (Fig. 1)。

治療開始時および治療中の HBV-DNA polymerase RT 領域のアミノ酸配列の比較検討：患者血清から抽出された HBV-DNA は PCR 法にて増幅したのち、direct sequence 法にて塩基配列を決定した。クローニング解析もあわせて行った。ダイレクトシーケンスでは核酸アナログ未使用であるにもかかわらず、エンテカビル開始時に rtA181T 変異のわずかな混在を認め、クローニング解析では 8.5% (3/35 クローン) に rtA181T 変異を確認した。また治療開始後 15 カ月ではダイレクトシーケンスにて rtA181T 変異の混在の割合が増加しており、クローニング解析にて rtA181T 変異は 39.5% (17/43 クローン) に増加していた。尚、エンテカビル開始時および治療中に rtA181 以外の既報のエンテカビル

耐性に関与するアミノ酸 (rtL180, T184, S202, M204, M250) に変異は認められなかった (Fig. 1)。

考察：今回我々は、エンテカビル投与にて rtA181T 変異が増殖した症例を経験した。本症例はエンテカビル投与中に viral rebound を生じ、その際既報のエンテカビル耐性ウイルスは出現せず、治療開始時よりわずかに認められていた rtA181T 変異ウイルスが増殖していた。クローニング解析にて rtA181T 変異ウイルスは治療開始時 8.5% から治療開始 15 カ月後に 39.5% に増加し、他に有意なアミノ酸変異を認めないことから、rtA181T 変異がエンテカビル耐性に関与している可能性が考えられた。しかし本症例で出現した rtA181T 変異ウイルスのエンテカビル耐性への関与を証明するためには、今後本症例の血清を使用した in vitro の実験にて評価する必要があると考える。また本症例では viral rebound と同時にトランスアミナーゼ上昇も認めたが、軽度上昇にとどまっているため、現在もエンテカビル治療を継続し厳重にフォローしている。

本症例は、核酸アナログ未使用の B 型慢性肝炎症例であったにもかかわらず、エンテカビル治療開始前より rtA181T 変異が存在していた。核酸アナログ未使用症例にラミブジン耐性に関与する rtL180M, rtM204V 変異が存在するという報告はあるが、本症例のように rtA181T 変異が核酸アナログ使用前に存在したという報告は過去になく、初めての報告である。

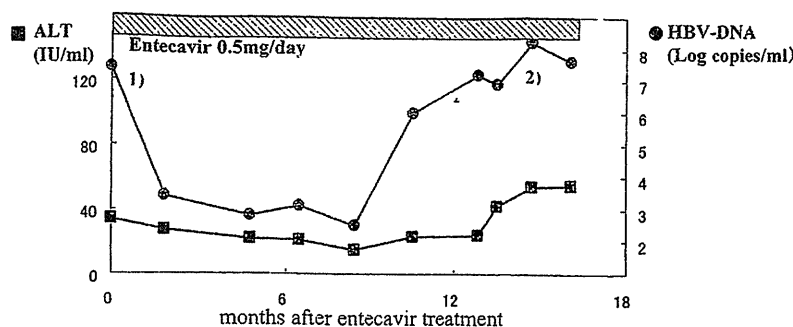
rtA181T 変異は以前よりアデホビル耐性に関与するアミノ酸変異として知られていたが、最近ではラミブジンとアデホビルの交差耐性のある変異であることがわかっている¹⁾。このため rtA181T 変異に対してエンテカビルの効果が期待されている。しかし海外からは、ラミブジン耐性ウイルスに対するアデホビル単独治療

1) 虎の門病院肝臓センター

2) 虎の門病院肝臓研究室

*Corresponding author: h-ooga@mx1.harmonix.ne.jp

<受付日2009年12月25日><採択日2010年2月25日>



Amino acid(AB033550)	rt181	rt184	rt202	rt204	rt250	No. of clones (Relative rate (%) of clones)
1) At the beginning of ETV						
a) wild	MGVGLSPFLLAQFTSAI		AF S YMDDL		NFMG	32 (91.5%)
b) mutant	-----T-----					3 (8.5%)
2) 15 months after ETV						
a) wild	-----		-----		-----	26 (60.5%)
b) mutant	-----T-----					17 (39.5%)

Fig. 1 Clinical course and clonal analysis of samples from patient with viral rebound during entecavir therapy

中に耐性ウイルス(rtA181T/VまたはN236T変異ウイルス)が出現した症例は、ラミブジン耐性ウイルスのみの症例に比べ、エンテカビル治療におけるウイルス抑制効果が低いという報告があり²⁾、また本症例のようにエンテカビル治療にてrtA181T変異ウイルスが増加する症例も存在することから、今後rtA181T変異ウイルスに対する治療として、エンテカビル以外の核酸アナログ(テノフォビル、その他新規薬剤等)の有効性も検討していく必要があると考えられる。

索引用語：エンテカビル、耐性ウイルス、rtA181T

文献：1) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. J Hepatol 2008; 48: 923—931 2) Shim JH, Suh DJ, Kim KM, et al. Hepatology 2009; 50: 1064—1071

英文要旨

Increase of rtA181T mutant strains during entecavir therapy for a patient with chronic hepatitis B virus infection

Hiromi Yatsuji^{1)*}, Fumitaka Suzuki¹⁾,
Miharu Hirakawa¹⁾, Yusuke Kawamura¹⁾,
Hitomi Sezaki¹⁾, Tetsuya Hosaka¹⁾,
Norio Akuta¹⁾, Masahiro Kobayashi¹⁾,
Yoshiyuki Suzuki¹⁾, Satoshi Saitoh¹⁾,
Yasuji Arase¹⁾, Kenji Ikeda¹⁾,
Satomi Iwasaki²⁾, Rie Mineta²⁾,
Sachiyo Watahiki²⁾, Mariko Kobayashi²⁾,
Hiromitsu Kumada¹⁾

A 51-year-old Japanese woman with chronic hepatitis B who had never treated with nucleotide analogues was admitted to our hospital and treated with entecavir. In this patient, entecavir successfully reduced the HBV level, but viral and biochemical breakthrough was observed at 10 months after the beginning of therapy. The HBV viral load reached up to 8.2 log copies/ml, but direct sequence analysis showed no LAM and ETV resistant-related mutation (rtT184, S202, M204, M250). Comparison by clonal analysis of samples obtained before and after the viral breakthrough showed the increase of the rtA181T mutant strains (8.5% versus 39.5%). It was considered that the rtA181T mutant

strain in this case might be related to entecavir resistance.

Key words: entecavir, drug-resistant mutant, rtA181T

- 1) Department of Hepatology, Toranomon Hospital
 - 2) Department of Research Institute for Hepatology, Toranomon Branch Hospital, Kawasaki
- *Corresponding author: h-ooga@mx1.harmonix.ne.jp

Kanzo 2010; 51: 196—198

© 2010 The Japan Society of Hepatology