

Table 3 Differences between HBV reactivation in patients who are HBsAg carriers and patients with resolved infection

	Inactive carrier HBsAg(+) (n = 20)	Resolved infection HBsAg(-) (n = 17)	P-value
Age, years, median (range)	60 (29-84)	67 (48-86)	0.035
Male/female	11/9	11/6	NS
Disease types (F-A/F-SA/LOHF)	4/11/5	0/16/1	0.025
Prognosis (alive/died/LT)	2/16/2	0/17/0	NS
ALT, IU/L (mean ± SD)	1114 ± 1602	653 ± 1057	NS
Total bilirubin, mg/dL (mean ± SD)	13.6 ± 8.2	18.5 ± 6.3	NS
Prothrombin time (%), median (range)	28.8 (8.0-48.0)	30.3 (19.0-38.0)	NS
HBV DNA level, log copies/mL (mean ± SD)	7.6 ± 1.2	6.6 ± 1.5	NS
Treatment			
Lamivudine	13 (65)	9 (53)	NS
Entecavir	9 (45)	9 (53)	NS
Interferon	5 (25)	6 (35)	NS
Underlying disease			
NHL/MALT lymphoma	10 (50)	13 (76)	NS
Other onco-hematological	1 (5)	3 (18)	NS
Oncological	3 (15)	1 (6)	NS
Collagen disease	2 (10)	-	NS
Rheumatological	4 (20)	-	NS
HBV reactivation			
Under immunosuppressive therapy	10 (50)	2 (12)	0.015
After immunosuppressive therapy	3 (15)	14 (82)	<0.001
Type of immunosuppressive therapy			
CHOP	1 (5)	-	NS
R-CHOP	7 (35)	10 (59)	NS
Other rituximab-containing-therapy	1 (5)†	3 (18)‡	NS
Fludarabine plus prednisolone	-	1 (6)	NS
Anthracycline plus cyclophosphamide	2 (10)§	1 (6)	NS
Prednisolone	4 (20)	-	NS
Methotrexate	2 (10)	-	NS
Others	3 (15)¶	2 (12)††	NS

Unless otherwise indicated, data indicate the number of patients, and those in parenthesis indicate percentages of patients.

Laboratory data are at the onset of hepatic encephalopathy of coma grade greater than II. HBV DNA levels are at the onset of hepatitis. Significant difference among group was assessed by Student's *t*-test, Mann-Whitney *U*-test and χ^2 -test.

†One patient: only rituximab.

‡One patient: rituximab, etoposide. One patient: rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone. One patient: rituximab, etoposide, mitoxantrone, carboplatin, prednisolone.

§One patient: adriamycin, cyclophosphamide. One patient: epirubicin, cyclophosphamide, fluorouracil, dexamethasone.

¶One patient: imatinib mesylate. One patient: carboplatin, paclitaxel, prednisolone. One patient: tacrolimus, etanercept, infliximab, methotrexate, prednisolone.

††One patient: cyclophosphamide, prednisolone. One patient: vincristine, doxorubicin, dexamethasone (for peripheral blood stem cell transplantation).

ALT, alanine aminotransferase; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; F-A, acute type fulminant hepatitis; F-SA, subacute type fulminant hepatitis; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; LOHF, late-onset hepatic failure; LT, liver transplantation; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; NS, not statistically significant; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone; SD, standard deviation.

HBsAg negative patients with HBcAb and/or HBsAb

The optimal screening and prophylactic strategy for prevention of HBV reactivation in patients with resolved infection remain unsettled. However, the most important first step in avoiding the serious morbidity associated with HBV reactivation is to identify patients at risk before the start of immunosuppressive therapy. In high HBV endemic areas, all patients should be screened for HBsAg. A highly sensitive assay is desirable to detect low levels of HBsAg and escape mutants of HBV.⁵⁵ In the next step, if HBsAg is negative, patients should be screened for HBcAb and HBsAb when they are receiving chemotherapy regimens that are associated with a high risk of reactivation. (e.g. intensive chemotherapy for hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]). HBV reactivation during chemotherapy has been reported in HBsAb positive cases, HBcAb positive cases and cases positive only for HBcAb regardless of HBV DNA status.^{33,35,56,57} In addition, while rare, there have been sporadic reports of cases in which HBV reactivation was observed after administration of rituximab in patients who were positive for HBsAb alone.^{35,58} For the third step, if patients are HBcAb and/or HBsAb positive, they should be screened for HBV DNA. This screening can clarify the occult HBV infection.^{58–60} Several reports have suggested an association between a decrease in HBsAb and HBcAb titers and risk of HBV reactivation, and monitoring these antibodies may provide an index for HBV reactivation.^{61,62} However, this approach is not applicable to HBsAb negative and HBcAb positive patients. In addition, HBV reactivation has also been observed in patients with high HBsAb titers.³⁶ These may indicate that predicting reactivation only by monitoring HBsAb titers would be insufficient.

Using antiviral agents for patients with resolved infection in a prophylactic manner before the start of chemotherapy is probably as efficacious as in HBsAg positive carriers. However, there are issues such as obscure indications and cost-effectiveness. Alternatively, for patients with resolved infection, antiviral treatment can be deferred until seroconversion of HBsAg or detection of HBV DNA.^{63–65} However, the appearance of HBV DNA in serum precedes HBsAg appearance, and there are cases of HBV reactivation without the appearance of HBsAg.⁶⁶ Therefore, periodic monitoring of HBV DNA may predict HBV reactivation, and it is therefore advantageous to combine these indices. Hui *et al.* reported that the median time from the elevation of serum

HBV DNA to hepatitis onset was 18.5 weeks (range 12–28 weeks).³⁵ When monitoring for HBV reactivation, it is essential to identify HBV reactivation at an early stage. As previously shown in fulminant hepatitis cases, the start of nucleoside analogs after the onset of hepatitis cannot prevent fatal hepatitis. Therefore, commencement of nucleoside analogs at an early stage of HBV reactivation is important.^{63,64}

The optimal duration of antiviral prophylaxis in HBsAg negative patients receiving immunosuppressive chemotherapy is not well understood. The intensity and duration of immunosuppression, as well as a number of host and viral factors, should be taken into consideration. In a previous study, in patients receiving rituximab plus steroid combination chemotherapy, discontinuation of lamivudine 4 weeks after completion of chemotherapy was followed by HBV reactivation, which occurred up to 6 months after treatment was withdrawn.⁶⁷ In the other setting of allogeneic HSCT, HBV reactivation occurs later, in 40% at 2 years and 70% of patients at 5 years post-transplantation.⁶¹

GUIDELINES FOR PREVENTING HBV REACTIVATION

IN 2009, THE Intractable Hepatobiliary Disease Study Group in Japan and the Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis developed guidelines for preventing HBV reactivation.⁶⁸ These guidelines underwent minor revision in 2011, as shown in Figure 1.

The essential features of the guidelines are as follows. All patients should be screened for HBsAg before the start of chemotherapy. If HBsAg is positive, HBsAg, hepatitis B e antibody (HBeAb) and HBV DNA should be checked. Regardless of the patient's HBeAg, HBeAb or HBV DNA status, prophylactic therapy with entecavir before initiation is recommended. If HBsAg is negative, HBcAb and HBsAb testing should be performed. If HBcAb and/or HBsAb is positive, HBV DNA should be checked. When HBV DNA is detectable, antiviral prophylaxis before initiation is recommended. When HBV DNA is not detectable, HBV DNA and aspartate aminotransferase/ALT levels should be monitored monthly during and 12 months after completion of chemotherapy. Nucleoside analogs should be administered immediately when HBV DNA becomes positive during this period. The timing of termination of nucleoside analog treatment will be determined in accordance with the treatment for type B chronic hepatitis, if HBsAg is positive. If HBcAb and/or HBsAb is positive,

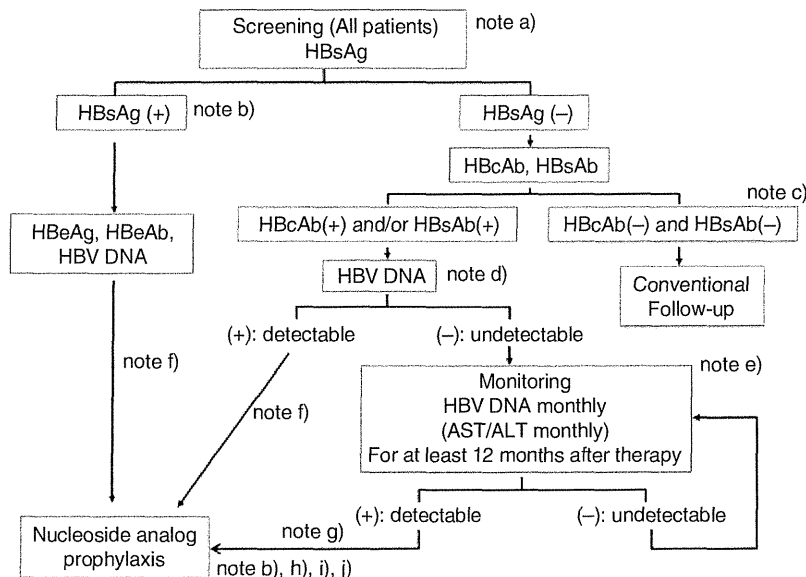


Figure 1 Guideline for preventing hepatitis B due to immunosuppressive therapy or chemotherapy (revised version). Reactivation of HBV can occur not only in HBsAg positive patients, but also in a proportion of HBsAg negative patients during and after intensive immunosuppressive therapy or chemotherapy of hematological malignancy. HBV reactivation deserves special attention because it can cause flare-up of hepatitis resulting in fulminant hepatitis. Appropriate measures are also necessary in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy for non-hematological malignancy in consideration of the risk of HBV reactivation. Because of a lack of evidence, there is no guarantee that prophylactic administration of nucleoside analog in these guidelines can prevent acute hepatic failure due to HBV reactivation. Notes: (a) HBV carriers and patients who have apparently recovered from HBV infection receiving immunosuppressive therapy or cytotoxic chemotherapy are at a risk of HBV reactivation. All patients should be screened for being HBV carriers by HBsAg. If results for HBsAg are negative, patients should be screened for evidence of previous infection by HBcAb and HBsAb. Highly sensitive detection methods for HBsAg, HBcAb and HBsAb are desirable. (b) HBsAg positive cases are subject to consultation with a hepatologist. Consultation with a hepatologist is desirable in all patients subject to administration of nucleoside analogs. (c) Detection of HBV DNA is desirable in those patients who have previously received immunosuppressive therapy or cytotoxic chemotherapy, and HBcAb and HBsAb are undermined before the start of the therapy. (d) Detection by PCR or real-time PCR is recommended. The sensitive real-time PCR method is desirable. (e) Patients receiving rituximab plus steroid combination therapy or hematopoietic stem cell transplantation are particularly at risk of HBV reactivation and deserve careful attention. Although there is a lack of evidence regarding the risk of HBV reactivation in patients receiving fludarabine, an intensive immunosuppressive agent, this still deserves careful attention in the future. (f) Prophylactic nucleoside analogs should be started as soon as possible before the start of immunosuppressive therapy or chemotherapy. (g) Nucleoside analogs should be administered immediately when HBV DNA becomes positive during and after immunosuppressive therapy or chemotherapy. (h) Entecavir is recommended as the nucleoside analog. HBV DNA is monitored monthly during administration of nucleoside analogs. (i) Termination of nucleoside analog treatment is considered when the timing is as follows: If HBsAg is positive at screening, the timing of termination of nucleoside analog treatment will be determined in accordance to the treatment for type B chronic hepatitis. If HBcAb and/or HBsAb is positive at screening, nucleoside analog treatment will be discontinued when: (1) nucleoside analogs are administered for 12 months after the completion of immunosuppressive therapy or chemotherapy; (2) ALT levels are normal during the administration period, and (3) HBV DNA is negative during the administration period. (j) Patients should be closely observed for 12 months after treatment with nucleoside analogs. The follow up is according to the instruction method of each nucleoside analog. Nucleoside analogs should be re-administrated immediately when HBV DNA becomes positive during the observation period. These guidelines were jointly developed by the Intractable Hepatobiliary Disease Study Group in Japan and the Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis Including Cirrhosis in 2009. The guidelines underwent minor revision in 2011. ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HBcAb, hepatitis B core antibody; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBeAb, hepatitis B e antibody; HBsAb, hepatitis B surface antibody; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; PCR, polymerase chain reaction.

nucleoside analog treatment will be discontinued if HBV DNA is negative and ALT levels are normal. Patients are closely observed for 12 months after treatment with nucleoside analogs.

Although reactivation of hepatitis B commonly occurs in the setting of cancer chemotherapy, it may also follow the use of immunomodulatory therapy for non-malignant conditions, for example, infliximab therapy for inflammatory bowel disease and therapy for rheumatological diseases with corticosteroids, methotrexate,^{69,70} anti-tumor necrosis factor- α alone^{71,72} or in combination with other therapies.^{73–75} However, for both HBsAg positive patients and HBsAg negative resolved infection patients, the data are currently insufficient to provide information on the incidence of HBV reactivation of these agents. Consequently, careful attention is necessary when using new immunosuppressive agents.

ACKNOWLEDGMENTS

THIS STUDY WAS supported in part by a research grant of the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. In addition to the authors, the following members participated in the study: Hiromitsu Kumada, Toranomon Hospital; Kendo Kiyosawa, Nagano Red Cross Hospital; Satoshi Mochida, Nobuaki Nakayama, Saitama Medical University; Isao Sakaida, Yamaguchi University Graduate School of Medicine; Eiji Tanaka, Takeji Umemura, Shinshu University School of Medicine; Takafumi Ichida, Juntendo University School of Medicine Shizuoka Hospital; Masashi Mizokami, National Center for Global Health and Medicine; Yasuhito Tanaka, Shigeru Kusumoto, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Kazuyuki Suzuki, Yasuhiro Takikawa, Ryujin Endo, Iwate Medical University; Shinsyo Yoshida, Kazuaki Inoue, Showa University Fujigaoka Hospital; Hisataka Moriwaki, Takafumi Naiki, Gifu University Graduate School of Medicine; Toshifumi Hibi, Shinichiro Tada, Keio University; Norio Hayashi, Shinichi Kiso, Osaka University Graduate School of Medicine; Norihiro Kokudo, Yasuhiko Sugawara, The University of Tokyo; Tomoo Fujisawa, Yokohama City Tobu Hospital; Hiromi Ishibashi, Hiroshi Yatsuhashi, Koji Yano, NHO Nagasaki Medical Center; and Kotaro Kumagai, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences.

REFERENCES

- 1 Tanaka J, Kumagai J, Katayama K *et al.* Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3 485 648 first-time blood donors during 1995–2000. *Intervirology* 2004; 47: 32–40.
- 2 McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25 (Suppl 1): 3–8.
- 3 Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–45.
- 4 Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009; 90: 13–23.
- 5 Rotman Y, Brown TA, Hoofnagle JH. Evaluation of the patient with hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (Suppl 5): S22–7.
- 6 Chu CM, Liaw YF. Spontaneous relapse of hepatitis in inactive HBsAg carriers. *Hepatol Int* 2007; 1: 311–5.
- 7 Nakamura Y, Motokura T, Fujita A, Yamashita T, Ogata E. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies. Survey in Japan, 1987–1991. *Cancer* 1996; 78: 2210–5.
- 8 Kumagai K, Takagi T, Nakamura S *et al.* Hepatitis B virus carriers in the treatment of malignant lymphoma: an epidemiological study in Japan. *Ann Oncol* 1997; 8 (Suppl 1): 107–9.
- 9 Yeo W, Lam KC, Zee B *et al.* Hepatitis B reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *Ann Oncol* 2004; 15: 1661–6.
- 10 Liang R, Lau GK, Kwong YL. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. *J Clin Oncol* 1999; 17: 394–8.
- 11 Yeo W, Zee B, Zhong S *et al.* Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306–11.
- 12 Yeo W, Chan PK, Zhong S *et al.* Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299–307.
- 13 Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699–712.
- 14 Yeo W, Chan PK, Hui P *et al.* Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003; 70: 553–61.
- 15 Dai MS, Wu PF, Shyu RY, Lu JJ, Chao TY. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy and the role of preemptive lamivudine administration. *Liver Int* 2004; 24: 540–6.
- 16 Takai S, Tsurumi H, Ando K *et al.* Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy. *Eur J Haematol* 2005; 74: 158–65.
- 17 Marcucci F, Mele A, Spada E *et al.* High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 554–7.

- 18 Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; **83**: 1627–31.
- 19 Liaw YF. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; **13**: 14–20.
- 20 Hsu CH, Hsu HC, Chen HL *et al*. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004; **24**: 3035–40.
- 21 Hui CK, Bowden S, Jackson K *et al*. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy. *Blood* 2005; **105**: 2616–7.
- 22 van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH, van Oers MH. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood* 2002; **100**: 2257–9.
- 23 Perceau G, Diris N, Estines O, Derancourt C, Lévy S, Bernard P. Late lethal hepatitis B virus reactivation after rituximab treatment of low-grade cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2006; **155**: 1053–6.
- 24 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.
- 25 Tsutsumi Y, Shigematsu A, Hashino S *et al*. Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma in Hokkaido. *Ann Hematol* 2009; **88**: 375–7.
- 26 Yang SH, Kuo SH. Reactivation of hepatitis B virus during rituximab treatment of a patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2008; **87**: 325–7.
- 27 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* 2009; **27**: 605–11.
- 28 Tanaka Y, Esumi M, Shikata T. Persistence of hepatitis B virus DNA after serological clearance of hepatitis B virus. *Liver* 1990; **10**: 6–10.
- 29 Mason AL, Xu L, Guo L, Kuhns M, Perrillo RP. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 1998; **27**: 1736–42.
- 30 Penna A, Artini M, Cavalli A *et al*. Long-lasting memory T cell responses following self-limited acute hepatitis B. *J Clin Invest* 1996; **98**: 1185–94.
- 31 Rehmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. 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.
- 32 Yeo W, Johanson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; **43**: 209–20.
- 33 Xunrong L, Yan AW, Liang R *et al*. Hepatitis B virus(HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy: pathogenesis and management. *Rev Med Virol* 2001; **11**: 287–99.
- 34 Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M *et al*. Fulminant hepatitis after allogenic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region. *Eur J Hematol* 2006; **77**: 255–58.
- 35 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.
- 36 Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A *et al*. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood* 2003; **102**: 1930.
- 37 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. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: e52–6.
- 38 Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: a perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26** (Suppl 1): 65–71.
- 39 Coppola N, Tonziello G, Pisaturo M *et al*. Reactivation of overt and occult hepatitis B infection in various immunosuppressive settings. *J Med Virol* 2011; **83**: 1909–16.
- 40 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.
- 41 Hsu C, Hsiung CA, Su IJ *et al*. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; **47**: 844–53.
- 42 Lau GK, He ML, Fong DY *et al*. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002; **36**: 702–9.
- 43 Loomba R, Rowley A, Wesley R *et al*. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; **148**: 519–28.
- 44 Law JK, Ali JA, Harrigan PR, Sherlock CH, Savage KJ, Yoshida EM. Fatal postlymphoma chemotherapy hepatitis B reactivation secondary to the emergence of a YMDD mutant strain with lamivudine resistance in a noncirrhotic patient. *Am J Hematol* 2006; **81**: 969–72.
- 45 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ *et al*. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; **49**: 1503–14.
- 46 Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ *et al*. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006; **44**: 1656–65.
- 47 Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ *et al*. Two-year assessment of entecavir resistance in Lamivudine-refractory hepatitis B virus patients reveals different clinical outcomes depending on the resistance substitutions present. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 902–11.

- 48 Watanabe M, Shibuya A, Takada J *et al.* Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 333–7.
- 49 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* 2011; 46: 556–64.
- 50 Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661–2.
- 51 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227–42.
- 52 Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F *et al.* Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009. *Hepatol Res* 2011; 41: 1–21.
- 53 Lubel JS, Angus PW. Hepatitis B reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy: diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 864–71.
- 54 Hui CK, Cheung WW, Au WY *et al.* Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. *Gut* 2005; 54: 1597–603.
- 55 Louisirirochanakul S, Kanoksinsombat C, Theamboonlert A, Puthavatana P, Wasi C, Poovorawan Y. Mutation of the “a” determinant of HBsAg with discordant HBsAg diagnostic kits. *Viral Immunol* 2004; 17: 440–4.
- 56 Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182–8.
- 57 Vento S, Cainelli F, Longhi MS. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol* 2002; 3: 333–40.
- 58 Awerkiew S, Däumer M, Reiser M *et al.* Reactivation of an occult hepatitis B virus escape mutant in an anti-HBs positive, anti-HBc negative lymphoma patient. *J Clin Virol* 2007; 38: 83–6.
- 59 Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002; 9: 243–57.
- 60 Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M *et al.* Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol* 2009; 20: 2013–7.
- 61 Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K *et al.* Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005; 79: 616–9.
- 62 Goyama S, Kanda Y, Nannya Y *et al.* Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2159–63.
- 63 Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Clinical significance of hepatitis B virus (HBV)-DNA monitoring to detect HBV reactivation after systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: e100.
- 64 Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, Kohri M, Takahashi N. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5097–100.
- 65 Yağci M, Ozkurt ZN, Yeğin ZA, Aki Z, Sucak GT, Haznedar R. Hepatitis B virus reactivation in HBV-DNA negative and positive patients with hematological malignancies. *Hematology* 2010; 15: 240–4.
- 66 Sarecchia C, Cappelli A, Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminating hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb. *J Infect Chemother* 2005; 11: 189–91.
- 67 Dai MS, Chao TY, Kao WY, Shyu RY, Liu TM. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004; 83: 769–74.
- 68 Tsubouch 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 Disease Study Group of Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis. *Acta Hepatol Jpn* 2009; 50: 38–42. (in Japanese.)
- 69 Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 888–9.
- 70 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 patient. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 339–42.
- 71 Ojio K, Naganuma M, Ebinuma H *et al.* Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn’s disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 2008; 43: 397–401.
- 72 Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn’s disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363–5.
- 73 Lubel JS, Testro AG, Angus PW. Hepatitis B virus reactivation following immunosuppressive therapy: guidelines for prevention and management. *Intern Med J* 2007; 37: 705–12.
- 74 Urata Y, Uesato R, Tanaka D *et al.* Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 16–23.
- 75 Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 621–7.

アンモニアの異常高値と 直接ビリルビン/総ビリルビン比の 著明な低下をきたした56歳の男性

劇症肝炎

いのうえ かずあき ご み くによ よしば しんしょう
井上 和明*1・五味 邦代*1・与芝 真彰*2

*1 昭和大学藤が丘病院消化器内科 ☎227-8501 横浜市青葉区藤が丘 1-30

*2 せんば東京高輪病院

I. 症例

56歳の男性。熱発と全身倦怠感を主訴に近医を受診したところ、風邪との診断で解熱剤の処方を受けた。その2日後に全身倦怠が増強し、さらに妻から目が黄色いことを指摘され、地元の基幹病院を受診した。血液検査の結果、AST 2,045 U/L, ALT 1,895 U/Lと著明な高値とアンモニアが635 $\mu\text{g}/\text{dL}$ と著明な高値であったため、劇症化の危険が高いと判断して当院へ転院となった。

入院時現症：意識状態は一見清明であるが、number connection test 80秒、身長170cm、体重69kg、体温37.4°C、血圧128/76mmHg、脈拍78/分、眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄染あり。胸部所見に異常なし。腹部所見では肝臓を右季肋下2横指触知しやや硬。その他異常なし。四肢に浮腫なし。

II. 症例の解説

⇒ 入院時検査データ

初診時のデータでは血液検査でPTが5%と著明な低値を示していた。また、血液生化学検査でもトランスアミナーゼが10,000 U/Lを超える高値を示していた。筆者らの経験からもトランスアミナーゼが10,000 U/Lを超えるとまず劇症化する。このデータは肝細胞破壊が急速に進行していることを示している。肝細胞破壊が急速に進むケースではビリルビンはあまり上昇しないことが多い。ただ、肝予備能の指標として直接ビリルビン/総ビリルビン比(D/T比)は重要であり、臨床経過のなかでその推移に注目してほしい。アンモニアの値も著明な高値である。後述するように、劇症肝炎においてアンモニアの値はさまざまであるが、これだけの高値は尿素サイクル機能が非常に強く障害されている可能性を示している。尿素サイクル機能を直接評価できる指標はBUNである。これも臨床経過のなかでその推移に注目してほしい。

ウイルスマーカーに関しては、B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)の急性感染はIgM

入院時検査データ

血液検査

検査項目	検査値	単位
白血球数	19,300	/ μ L
赤血球数	434 \times 10 ⁴	/ μ L
ヘモグロビン	13.7	g/dL
ヘマトクリット	43.7	%
血小板数	14.3 \times 10 ⁴	/ μ L

凝固・線溶検査

検査項目	検査値	単位
PT	10.4	%
APTT	61.1	%
フィブリノゲン	298	mg/dL
HPT	5.2	%
AT-III	38	%

肝炎ウイルスマーカー

検査項目	検査値
IgM-HA 抗体	0.16(-)
HBs 抗原	1.1(+)
HBs 抗体	58.7(+)
HBe 抗原	0.5(-)
HBe 抗体	99.3(+)
HBc 抗体	99.4(+)
HBc 抗体(\times 200)	82.6(+)
IgM-HBc 抗体	>100.0(+)
HBV-DNA (リアルタイム PCR)	6.0 Log copy/mL
HBV genotype	C
HCV 抗体	0.1(-)
HCV-DNA (リアルタイム PCR)	<1.2 Log IU/mL(-)
与芝の予知式	-0.96

免疫学的検査

検査項目	検査値
抗核抗体	<40 倍
抗ミトコンドリア抗体	20 未満
抗ミトコンドリア抗体 MZ	5.0 未満

臨床化学検査

検査項目	検査値	単位
総蛋白	5.5	g/dL
アルブミン	2.9	g/dL
BUN	25.2	mg/dL
クレアチニン	3.23	mg/dL
総ビリルビン	7.8	mg/dL
直接ビリルビン (D/T 比)	5.1 (0.65)	mg/dL
AST	12,031	U/L
ALT	8,497	U/L
LDH	9,070	U/L
ALP	866	U/L
γ -GTP	496	U/L
コリンエステラーゼ	196(168~470)	U/L
総コレステロール	88	mg/dL
CRP	5.0	mg/dL
アンモニア	895.5	μ g/dL

ウイルス検査

検査項目	検査値
CMV-IgG	36.2(+)
CMV-IgM	0.72(-)
EB-VCA-IgG	80 倍
EB-VCA-IgM	<10 倍
EBNA	20 倍
HSV-IgG	26.6(+)
VZV-IgG	56.2(+)
HTLV 1 抗体	0.1(-)

真菌検査

検査項目	検査値
アスペルギルス抗原	0.1(-)
カンジダ抗原	4 倍

その他

number connection test	80 秒
------------------------	------

HBc 抗体陽性で診断されることがまず前提である。さらに HBs 抗原の値に注目してほしい。HBV の急性感染が原因の劇症肝炎では、逆受身赤血球凝集反応(reversed passive hemagglutination, RPHA)法ではしばしば HBs 抗原が陰性化することが知られていたが、本例は化学発光免疫測定(chemiluminescence immunoassay, CLIA)法で陰性である。相当強い免疫応答が起きたことは確かであろうが、数日後に入院時の HBV DNA が real time-PCR(polymerase chain reaction, ポリメラーゼ連鎖反応)で 6.0 log

copy/mL であることが判明した。HBs 抗原が陰性でもウイルスが排除されたと考えることも早計である。

入院時現症では、意識は一見清明で会話可能であるが、number connection test を行うと 80 秒と延長していた。肝性脳症 I 度はただ話しても診断はつかず、何か手を動かさせてみて初めて診断が可能となる。

Ⅲ. 劇症肝炎

1. 劇症肝炎とは

劇症肝炎と急性肝不全とは、わが国においてはほぼ同義語として用いられている。肝炎とは病理学的な概念であり、一方、急性肝不全は臨床的な症候名である。急性肝不全は多様な原因による症候群と考えられる。例えば、パラセタモールによる肝障害は、英国では急性肝不全の原因で最も頻度の高いものであるが、これは中毒性肝障害であり、リンパ球反応を伴う病理学的な肝炎と異なるものである。発症メカニズムは異なっているが、症候は同じであるので、欧米では肝炎という疾患名ではなく、fulminant hepatic failure (FHF) という症候名で呼んでいる。わが国では臨床的な概念として劇症肝炎と急性肝不全とはほぼ同義語として扱われており、急性肝炎(=急性肝障害)のうちで肝不全の2大症候である意識障害と出血傾向の出現したものと考えてよい。

2. 疫学

急性肝炎の約1%が劇症肝炎になるといわれている。そして、わが国における劇症肝炎の原因の40%は原因不明であるが、筆者らの経験からいって原因の大半はウイルス性と考えられる。原因ウイルスのうちでもHBVの頻度が最も高く、その内訳としてHBVの急性感染とHBVキャリアからの発症がほぼ同じくらいの頻度で認められる。劇症肝炎の原因は地域により非常に異なり、ウイルスの関与の少ない英国においては劇症肝炎の原因の6割は自殺目的で服用したパラセタモールである。最近、劇症肝炎の原因として自己免疫性肝炎の関与を示唆する報告がある。自己免疫性肝炎は一般には慢性肝炎であり、この段階での診断は比較的容易である。しかし、急性発症したときには自己抗体が陰性のこともあり診断は難しい。

3. 主症状

1) 出血傾向

劇症肝炎の主症状は広範な肝細胞破壊による蛋

白合成能障害により半減期の短い凝固因子の低下が顕在化する。そのため、血中の第Ⅱ, V, VII, IX, X因子の著明な低下が一般の臨床検査で容易に認められる。回復期に入ると凝固因子は急速に元に戻る。

2) 意識障害

もう一つの主要な症状は肝解毒能の低下による意識障害である。脳症の程度と予後は必ずしも相関しないが、意識障害を起こした段階ですでに脳ヘルニアを起こしているような症例を救命することは不可能である。意識障害の原因物質はいまだに同定されていないが、中枢神経毒性のある物質としてアンモニアの上昇はしばしば劇症肝炎で認められる。ただし、アンモニア値は治療やさまざまな因子による修飾を受けやすい。アンモニアの最終解毒産物は尿素である。中間解毒産物はグルタミンである。劇症肝炎でも特に重症になれば尿素サイクル機能が障害されてBUNが低下し、アミノグラムではグルタミンが増加する。

3) 黄疸

黄疸は急性肝炎の一般的な症状である。急速に原因が排除されるような場合は回復期に黄疸が著明となるが、遷延した経過をとる亜急性型では血中ビリルビンの増加が続くことが多い。黄疸のデータから肝予備能を解釈するうえで重要な点は、ビリルビンのD/T比である。D/T比が0.6以下になれば脳症出現は必発であり、一見意識清明でもnumber connection testを施行してみる必要がある。

4) 腎不全

劇症肝炎で高頻度に認められる合併症の一つが腎不全である。英国の報告では、劇症肝炎の40~80%が腎不全を合併するといわれている。腎不全の原因の大半は機能的なものであるが、放置すると急性尿管細管壊死に進展する。強力な人工肝補助療法を施行している筆者らの施設では、治療開始後に新たな腎不全を合併した例は存在しない。また、腎不全を起こしたときの臨床的な指標は血清クレアチニンである。BUNは肝臓の尿素サイクル機能が低下していると、腎不全を起こしてもまったく上昇しないこともあるので注意を要する。

5) 脳浮腫

劇症肝炎では、以前より脳浮腫を合併して不可逆的な神経障害を残すことが知られていた。しかし、強力な人工肝補助療法を行って、中・低分子物質を十分除去すれば、ほとんど脳浮腫の発生の危険はない。脳浮腫を起こす物質はいまだ同定されていないが、低分子領域の物質が重要でグルタミンの関与が示唆されている。グルタミンは体内分布容積の大きな物質であり、大量の緩衝液を用いた血液濾過透析でなければ除去は不可能である。

4. 臨床像

劇症肝炎もようやく近年になり原因から病態と治療とを考えようという傾向がみられるようになってきた。まずは代表的な原因とその病態について述べる。

1) 一過性で排除される原因

(1) HAV (hepatitis A virus, A 型肝炎ウイルス)

急性 A 型肝炎が劇症肝炎になる可能性は非常に低く、症候のある A 型肝炎患者のうち 0.01% であるといわれている。劇症化した場合は急性型の経過をとる。臨床的な特徴としては腎不全や播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, DIC) を合併することが多く、重症化例で稀に遷延する例も報告されている。しかし、一般には急速にウイルス排除が起こり、速やかに肝機能の回復する症例が多く、基本的には血液浄化を主体とした治療で救命しうる。

(2) HBV の急性感染

HBV は世界中で劇症肝炎の原因として最も一般的なものであり、症候のある患者の約 1% が劇症化すると考えられている。HBV の急性感染は、ウイルスマーカーの点からは IgM-HBc 抗体陽性により診断するが、これだけではキャリア発症との区別が難しいときがある。劇症肝炎ではウイルス排除が早く起こるので、脳症発現時には HBs 抗原が陰性であることも稀ではない。

ウイルス排除は急速に起こるので強力な人工肝補助を行い、肝不全期間を乗り切れば大半の症例は自然回復する。本症例のように肝臓の再生限界を超えて破壊されている一部の症例は、早急に判

断して肝移植を行うしかない。

2) 持続する原因

HBV キャリアからの劇症化は、わが国をはじめとして台湾や近隣の東アジア諸国の劇症肝炎の主要な原因の一つである。台湾とわが国とにおける HBV キャリアの劇症化の相違は、台湾などでは C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus, HCV)、D 型肝炎ウイルス (hepatitis D virus, HDV) など他のウイルスの重感染の頻度が高く劇症化の誘因となっている可能性があるが、わが国では他のウイルスの重感染はほとんどなく、特に誘因なく劇症化する症例が多いのが特徴である。キャリアの劇症化のもう一つの臨床的特徴は、各種の悪性腫瘍の化学療法を数クール施行したあとで、HBV の急速な増殖が起こり劇症化するケースが目立つことである。先行する急速なウイルス増殖がなければ劇症化は起こらない。

脳症出現後もキャリアの劇症化の場合はウイルス増殖が持続するので、抗ウイルス療法と免疫抑制療法が必要になる。

5. 治療の実際

劇症肝炎の治療は血液浄化療法と原病治療に分けられる。血液浄化療法は血漿交換と血液濾過透析とにより成り立ち、肝不全の 2 大症状である出血傾向と意識障害を改善するために必要不可欠な対症療法である。劇症肝炎の原病に対する治療も十分な血液浄化療法が施行されて初めて可能となる。

1) 血液浄化療法の実際¹⁾

(1) 血漿交換 (plasma exchange, PE)

血漿交換は 40~60 単位の新鮮凍結血漿を用いて行う。劇症肝炎治療における血漿交換の意義は、安全に効率よく凝固因子を補充することである。欠乏した凝固因子の補充という点では他の治療に代えがたい利点をもっているこの治療法も、昏睡覚醒効果の点では限界がある。また、血漿交換は単独で施行すると大量のクエン酸と電解質が血中に入ることにより、①低カルシウム血症、②心機能の抑制、③クエン酸の代謝後に起こる overalkalization と、その結果生じるアンモニアの血液脳関門の透過性の亢進、④電解質異常などの副作用を引き起こすので、必ず血液濾過透析を

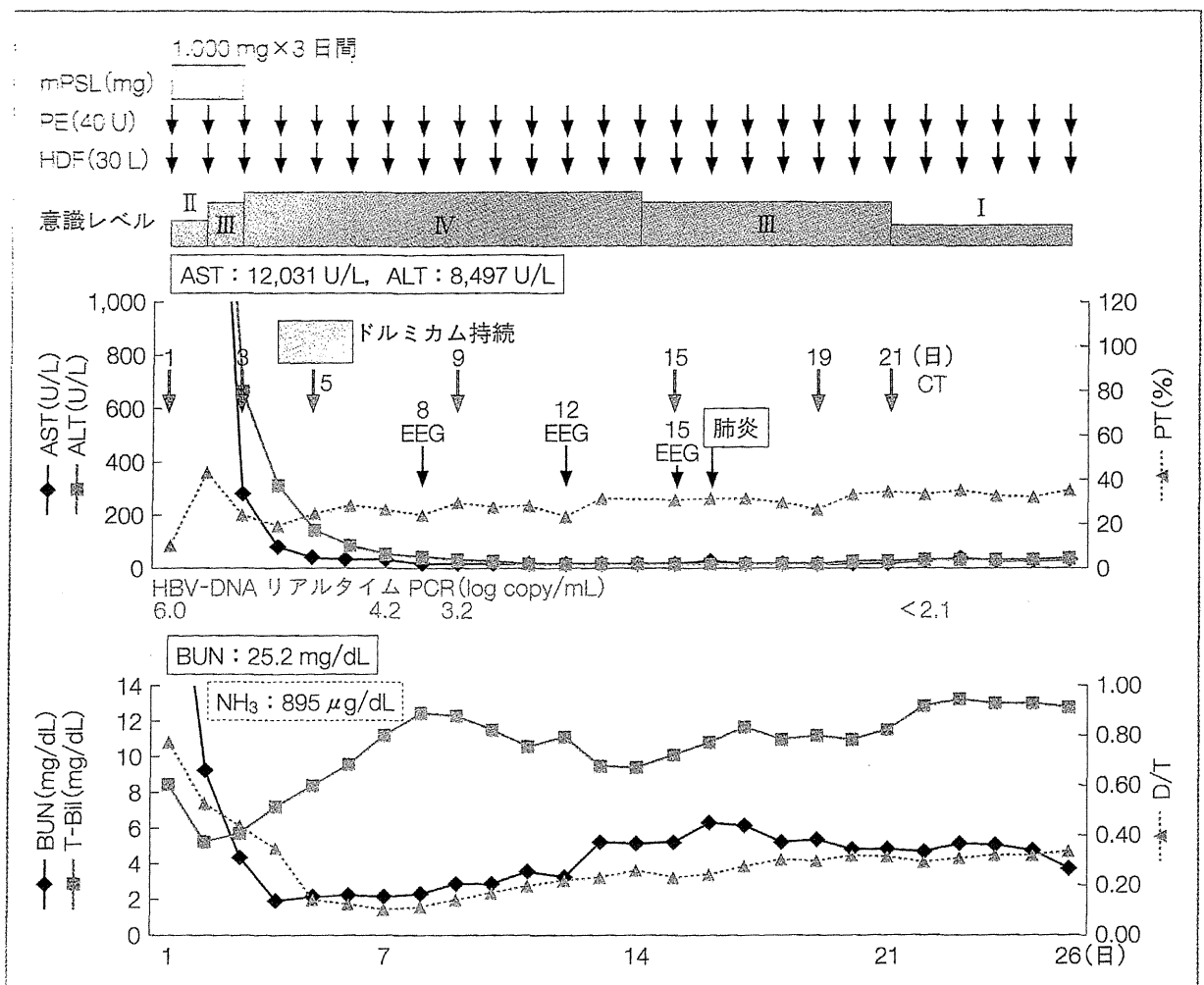


図 本症例の臨床検査値の推移

併用すべきである。

(2) 血液濾過透析(hemodiafiltration, HDF)

肝不全患者の血液濾過透析には重炭酸をバッファの主成分とした置換液と透析液とを用いて、大量の水で血液を浄化することが治療上最も重要な点である。現在、筆者らはonline法で行っており、透析液と置換液はカーボスター®(味の素製薬)を希釈して用いている。肝不全患者にアセテートをバッファの主成分とする緩衝液を用いると、アセテートの代謝が低下しているので、末梢血管拡張作用、心機能抑制作用、血圧低下などのアセテート不耐症の症状が出現しやすくなる。血液浄化を安全に施行するためには、重炭酸をバッファの主成分とした置換液を使うことが望ましい。置換液は前希釈法で時間当たり15L注入する。透析液は毎分500mLの量で流す。つまり、大量の透析液置換液を用いて、拡散と濾過とにより血中の溶質を除去するのがこの治療の

最大のポイントである。透析膜はABH-18P(旭化成クラレメディカル)を用いている。

2) 原疾患治療について

劇症肝炎患者を救命するうえでの基本は、肝細胞破壊をできるだけ早く止めることにある。肝細胞破壊が持続的に進行する患者では、血液浄化療法を継続しても患者を救命できないことが多い。これは適切な原病治療を行わなければ肝細胞傷害を起こす原因がなくなるからである。まず肝細胞破壊を早く止めて、肝細胞破壊の原因を排除し、肝臓を再生に向かわせることが重要である。

6. 臨床検査値の推移 (図)

劇症肝炎はさまざまな原因からなる症候群である。検査データを解釈するうえで注意が必要なのは、肝臓が急速に破壊される場合と肝臓がゆっくり持続的に壊される場合とでは、異常値の出る項目が異なることである。また、人工肝補助によ

りすべてのデータは修飾を受ける。したがって、病態と治療を十分理解したうえでデータの解釈をしなくてはならない。

1) アルブミン, コレステロール, コリンエステラーゼ

アルブミン, コレステロール, コリンエステラーゼは, 慢性肝障害における肝合成能障害の指標として一般に用いられている。一方, 劇症肝炎のような急性肝障害の肝合成能障害の指標としては, 一般に PT のような半減期の短い蛋白がより病勢を反映すると考えられている。しかし, 劇症肝炎亜急性型ではゆっくりと肝細胞破壊が持続進行するために, 劇症肝炎急性型とは異なり, 一般には慢性肝障害の指標と考えられているこれらの検査の値が低下する。劇症肝炎急性型ではこれらの有意な低下はまず認められない。これらの検査値が, 劇症肝炎亜急性型のようにゆっくりと肝細胞破壊が進行する場合になぜ低下するかというと, まず考えられるのは適応現象である。ヒトはまず生命維持に必要な蛋白質の遺伝子発現を優先し, そうでないものは後回しにされる。つまり, 持続的に肝細胞傷害の進行しているときは, 生命維持に必要な凝固因子の産生が, 生命維持に必要なアルブミンやコレステロールやコリンエステラーゼに対して優先される。血漿交換によりこれらの値は比較的容易に補正されるが, アルブミンは血液濾過透析により失われることも考慮して検査値を解釈する必要がある。血液濾過透析を 40 L の置換液を用いて行えば 20~30 g のアルブミンは失われる。また, これらは肝炎が回復期に入っても回復は比較的ゆっくりである。

2) PT

PT は第 II・第 V・第 VII・第 X 因子の活性の総和である。半減期の短い第因子が含まれるために, その値は直近の肝合成能を反映していると考えられる。この考え方は, 劇症肝炎急性型のように急速に肝細胞破壊が生じた場合にうまく当てはまる。一方, 劇症肝炎亜急性型のように肝細胞破壊のスピードが緩徐な場合は生体の適応現象が起こり, 凝固因子の発現が優先されるためか, 肝障害の進行と並行して低下はしない。しかし, いったん低下が始まると急速に低下するのが特徴である。PT のみに注目していると肝障害の進行の程度を見落とし, 気がついたときにはすでに不可逆

的に肝障害が進行していることもあるので, 肝機能は多くのデータを総合的に評価する必要がある。PT は血漿交換により補正は可能である。PT 値が 20% 前後であっても, 血漿交換終了直後には 50% 前後に回復することが多い。しかし, 肝再生が起こらなければ翌朝には元の値へ低下する。肝機能がほとんど廃絶しているような症例では, 連日血漿交換を行っても翌朝には PT は 10% 前後にしかならないことが多い。肝再生が起こると, まず凝固因子産生から回復するため, 急速に PT は回復する。一般に合成能の回復は解毒能の回復よりも早く, 意識障害が回復しないうちに PT が正常化する症例も経験される。

3) ビリルビン

血清ビリルビンの値は急性肝炎の回復期に入って上昇することが多く, 黄疸が出てから症状が軽快することが多い。黄疸の遷延する一部の急性肝炎を除いて, 血清ビリルビン値は時間とともに回復する。しかし, 肝細胞破壊の持続する症例と肝機能が早期に廃絶した場合には, 血漿浄化療法を続けてもビリルビンの値は上昇し続ける。ビリルビン値を読む場合に大切なのは, 少なくとも総ビリルビン値が 5 mg/dL を超えていれば D/T 比を計算してみることである。この比は肝臓の抱合能を表している。ただし, この比を用いて現在の肝臓の抱合能を評価するには注意が必要である。その理由は抱合を受けたビリルビン(=直接ビリルビン)は水に溶けるものであり, 組織にも溶け込むために, 高ビリルビン血症が遷延している場合は D/T 比が実際の抱合能より高く出る。2~3 回血漿交換と血液濾過透析とを行って, 組織に溶け込んでいる抱合型ビリルビンを除去して, 初めてその時点での真の抱合能が明らかにされる。肝障害が進行すると, たとえ血液浄化療法を行っていても総ビリルビンは上昇し, D/T 比は低下する。

4) BUN, クレアチニン, 血液ガスデータ

この三者は腎機能障害の指標として使われるが, BUN の値は腎臓の排泄能のみならず肝臓の解毒能も表している。ヒトは蛋白質やアミノ酸に含まれる窒素を毒性のある中間代謝産物のアンモニアを経て無害な尿素に解毒して排泄する。この解毒過程の 90% 以上は肝臓における尿素サイクルで行われる。したがって, 劇症肝炎ではこの過

症が障害されて、むしろ血中のBUNは低下する。劇症肝炎に腎不全を合併しても、血清クレアチニンが5 mg/dLでBUNは3 mg/dLということも実際に起こりうる。BUNとクレアチニンは血漿浄化療法とともに低下するが、BUNが1~2 mg/dL以下で高アンモニア血症を呈する場合は高度の尿素サイクル障害(=massive necrosis)が存在すると考えてよい。この場合、D/T比も0.2以下で、血液ガスのデータは代謝性アルカローシスを示しHCO₃⁻の値が上昇している。このようなデータを呈する患者はまず肝移植の適応となる。

IV. 本症例における 臨床検査値の変動

1. 生化学・血液凝固検査

劇症肝炎急性型に特徴的なことは、強力な免疫応答によりウイルス排除が起こるために、トランスアミナーゼも速やかに正常化することである。肝臓の再生がなかなか起こらないために、蛋白合成機能も回復せず、PTは治療経過を通して横ばい状態であった。入院時にはBUNは25.2 mg/dLあったが、高度の尿素サイクル障害の存在は入院時のアンモニアの異常高値から推察されるものの、血液浄化を開始するとBUNもすぐに感度以下に低下した。もう一つ大事なデータの読みは、ビリルビンのD/T比である。D/T比も血液浄化療法を施行すると、一般に水に溶ける直接ビ

リルビンが除去されるため、D/T比は低下する。本症例は連日D/T比が下がり続け、0.2を切ってしまった。一般に0.2を切ったら内科的な救命は難しい。血清ビリルビン値は連日の血液浄化療法にもかかわらず、むしろ増加する。

2. 肝炎ウイルスマーカーの読み

本症例は、入院時にHBs抗原がすでに陰性であった。劇症肝炎でもCLIA法で陰性化することは、筆者らの経験でも10%以下である。この症例の場合はHBs抗原が陰性であるにもかかわらず、HBV DNAはタックマン法で6.0と比較的多かったが、臨床経過とともに低下していった。HBVの急性感染による劇症肝炎の場合は、一般にウイルス量は低値で速やかに減少することが多い。

おわりに

本症例は数日で肝機能が廃絶する最も重症の劇症肝炎で、移植の絶対適応となる。たとえトランスアミナーゼが急速に正常化しても、D/T比やPTの明らかな回復がないケースは内科治療に拘泥せずに速やかに移植の準備を進める必要がある。

文 献

- 1) 井上和明：血液浄化療法。厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班(編)：劇症肝炎の診療ガイド。文光堂，pp 25-33，2010

WS18-1 インターフェロン応答性とプロテアーゼ阻害薬 3 剤併用療法の治療効果

○朝比奈靖浩, 泉 並木
武蔵野赤十字病院消化器科

【目的】テラプレビル+PEG-IFN/RBV 3 剤併用療法においても IFN 応答性は重要と考えられるが, まだその機序と臨床的意義は十分解明されていない。そこで IFN 応答性に関わる要因を解明し, プロテアーゼ阻害剤+PEG-IFN/RBV 3 剤併用療法の治療効果に関わる臨床的意義を検討した。

【方法】PEG-IFN/RBV 施行 943 例(平均 58 歳, M/F=566/377, 1b/others=772/171)を対象とし, IFN 応答性に関わる HCV 変異, 宿主遺伝子多型を明らかにすると共に RIG-I/IPS-1 系を中心とした宿主自然免疫と HCV 逃避機構を RTD-PCR 及び western blot を用いて解析した。さらにプロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法施行例 26 例 (うち 5 例はテラプレビル単独)において IFN 応答性と治療効果を検討した。

【成績】PEG-IFN/RBV 療法において NVR に関わる治療前の宿主・ウイルス因子は年齢, 肝線維化, rs8099917 non-TT, RIG-I・ISG-15 遺伝子高発現及び HCV コア変異であった。rs8099917 non-TT では RIG-I・ISG15 遺伝子が高発現し IPS-1 は低発現していたが, TT でも NVR 例では RIG-I・ISG15 遺伝子は高発現で, non-TT でも非 NVR 例ではこれら遺伝子は低発現であった。PEG-IFN/RBV 投与後 1, 2, 4 週における早期 HCV 動態を解析すると, HCV 減衰量がそれぞれ 0.5 log, 0.9 log, 1.7log 未満は non-TT と強い関連があったが(感度 89%, 特異度 87%, PPV 70%, NPV 96%, ROC 曲線下面積 0.86-0.89), 解離する症例もあり実際の最終治療効果には IL28B SNP に比し治療中の HCV 動態がより関連していた。Non-TT においても IFN 感受性を示した SVR には ITPA 遺伝子の minor allele と IPS-1 が HCV により cleavage されないことが関連していた。プロテアーゼ阻害剤 3 剤併用療法における SVR 率は 79% で, TT は全例 SVR となった。一方, non-TT では 50% が非 SVR となり, 過去の PEG-IFN/RBV 療法に対して応答性を示した症例では 75% が SVR となったのに対し, IFN 不応例ではいずれも非 SVR となった。テラプレビル単独投与例からの SVR はなく, 投与中に T54A や V36A/A156T などの耐性変異の出現を認めた。

【結論】IFN 応答性には HCV コア変異, IL28B SNP とともに宿主自然免疫と HCV 逃避機構が関連していることが示唆された。プロテアーゼ阻害剤 3 剤の治療効果に IFN 応答性が重要であり, テラプレビル単独投与の解析から IFN 不応例では耐性変異が生じやすいことが示唆された。

WS18-2 サイクロフィリンインヒビターの今後の展開について

○井上和明
昭和大学藤が丘病院消化器内科

【目的】最近 Direct acting antiviral (DAA) のテラプレビルが認可されて新たな治療の時代に突入した。今後多くの DAA の開発が進んでおり, 将来的には経口薬だけの治療の時代が到来すると考えられる。サイクロフィリンインヒビターの Alisporivir (Alv) は, ウイルス側の因子ではなくウイルス増殖に必要な宿主因子のシクロフィリンを標的としており, この点で唯一の host factor targeting drug である。またほぼすべての genotype をカバーしかつ耐性が非常に起こりにくいこともこの薬剤の特徴である。今回は欧州で行った欧州人を対象とした Phase IIb の治験と日本人を対象とした Phase I の結果から, 今後のこの薬剤のあり方について検討を行う。

【方法】Phase IIb study は 288 例の慢性 C 型肝炎 genotype1 を対象として, ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 180 μ g (PegIFN) とリバビリン (Rib) 1000-1200mg の標準治療 (SOC) と, PegIFN+Rib+Alv600mg (はじめの一週目は 600mg 一日 2 回, その後一日一回 600mg) の三者併用療法 48 週, 三者併用で RVR の症例は 24 週に治療期間を短縮する response guide therapy (RGT) と三者併用 24 週の 4arm に分けて primary endpoint を SVR として検討を行った。Phase I Study は日本人と Caucasian を対象として一日 600mg 投与または 400mg 投与で投与開始後一週間後, 投与開始 4 週間後の PK study を行った。また PK に食事が如何なる影響を与えるかも, 高脂肪食と低脂肪食を用いて検討した。

【成績】Phase IIb study では各群の年齢は 40 才前後と若くウイルス量は 4 群とも 6.2logIU/ml で IL28 の CC allele は SOC で 33% と最も高く他の 3 群は 19-24% であった。SVR は SOC で 55%。三者併用 48 週群で 76%, RGT 群で 69%, 三者併用 24 週群で 53% であった。IL28 が TT の患者においては SOC の SVR が 17% であったが三者併用 48 週の SVR は 73% であった。有害事象としては最初一週目の Als の loading dose の時に肝障害を伴わない高ビリルビン血症が見られたが, 2 週目以降に自然回復した。臨床的に耐性は起こりにくかった。Phase I study では 400mg または 600mg 投与時の一週目の PK study で日本人での血中濃度の peak 値は Caucasian の約 1.5 倍であった。また 4 週目の PK study では AUC および Cmax とともに日本人では Caucasian より 50-70% 高めであった。食事内容は血中濃度の推移に影響を与えなかったが, 食後の血中濃度は空腹時の約 2 倍になった。

【結論】Alisporivir (DEBIO-025) は genetic barrier が高く, pan-genotypic な作用を示し一日一回の投与で有効である。さらに PK study より日本人では少量の投与で効果が得られる可能性が示された。

OWS-223 本邦における重症型アルコール性肝炎

○現状

○堀江義則¹, 山岸由幸², 海老沼浩利², 日比紀文²

○系医療福祉大学山王病院¹, 慶應義塾大学医学部消化器内科²

【背景】重症型アルコール性肝炎 (SAH: severe alcoholic hepatitis) は、禁酒後も肝臓腫大が続き、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの多臓器不全を伴うことの多い予後不良な疾患である。近年、血漿交換 (PE) や顆粒球除去療法 (GMA) による救命例が報告されている。

【目的・方法】今回、日本消化器病学会認定、関連施設 130 施設に対して 2004-2009 年度に入院した SAH についてのアンケートを行い、性差などの背景因子や各治療法の有用性について検討した。

【結果】141 例 (男:女/98:43, 女性の割合 30%) の SAH 症例中、生存例は 90 例 (男:女/62:28) で生存率は 63.8% であった。死亡例で、消化管出血 (生存例 19%; 死亡例 49%), 感染症 (生存例 21%; 死亡例 37%), 腎不全 (生存例 33%; 死亡例 73%), DIC (生存例 6%; 死亡例 39%) の合併率が高かったが、PE, ステロイド投与、透析施行と生存率に有意差はなかった。生存例で GMA 施行例が多い傾向にあった ($p=0.07$)。しかし、これらの治療法の施行率は PE 28%, GMA 13%, ステロイド投与 32%, 透析 19% と低かった。白血球数 10,000/ μl 以上で GMA 未施行群では、生存率が 53.1% (43/81) と有意に低かったが、GMA 施行群では 84.2% (16/19) と白血球数 10,000/ μl 未満の群の 75.6% (31/41) と差がなかった。

【結語】消化管出血、感染症、腎不全、DIC などの合併症が予後に大きく関与しており、合併症を起こす前に治療介入を行うことが重要と思われた。合併症の罹患率に比して、PE, GMA, ステロイド投与、透析などの治療法の施行率は低く、重症度をスコア化し診療ガイドを作成するなどして、施行率を上げる必要があると考えられる。白血球数高値例において GMA が有効である可能性があり、今後のさらなる検討が必要と考えられる。

OWS-224 劇症肝炎成因不明例における肝細胞破壊機序の免疫学的検討

○井上和明¹, 与芝真彰²

○昭和大学藤が丘病院消化器内科¹, せんぼ東京高輪病院²

【目的】慢性肝疾患の成因は HBV, HCV の持続感染や自己免疫等により説明可能であるが、一方劇症肝炎は成因不明例が 40% 近くを占めている。成因不明であるが為に、治療上の対応が遅れ、予後不良となる症例も少なくない。劇症肝炎成因不明例を以前病理学的に検討し、大半の症例で肝炎が存在することを報告した。治療上の対応を確立するには肝細胞破壊のメカニズムを解明することが必須である。今回はこれらの症例の臨床的検討に加えて、肝細胞破壊メカニズムを推定するために血清及び血液浄化の濾液を用いてサイトカイン測定を行った。

【方法】対象は過去 7 年間に当院で治療を行った、成因不明と診断した劇症肝炎 21 例と急性肝炎重症型 2 例の計 23 例である。治療は脳症が出現した場合は血漿交換と血液濾過透析を併用した人工肝補助を行った。血漿交換は凍結血漿 40 単位を用い、血液濾過透析は透析液 500ml/min と置換液は前希釈の場合は 12-15L/時間、後希釈の場合は 4-5L/時間のスピードで注入した。また肝炎に対する治療として全例にステロイドパルス療法とその漸減を行い、さらに反応をみてサイクロスポリン A の持続点滴とインターフェロンの投与を行った。これらの治療は与芝の予知式で陽性になった 8 例は脳症出現前に開始した。これらの症例で入院時の血清、および一部の症例で透析の濾液におけるサイトカインのレベルを Bio Plex を用いて 48 種類のサイトカインを網羅的に測定し、IL-21 は ELISA kit を用いて測定した。

【成績】23 例のうち 8 例は肝性脳症が出現する前から治療を開始した。その結果劇症化した 21 例のうち 16 例が生存した (急性型 2/2, 亜急性型 14/19)。また劇症化前に治療介入した急性肝炎重症型の 2 例も生存した。総ビリルビンの peak は 14.9 (3, 5-32) mg/dl で、直接ビリルビン/総ビリルビン比の最小値は 0.56 (0.29-0.72) であった。サイトカインのパターンは劇症肝炎亜急性の病型を取った症例では、血清および透析濾液で IL-17, IL-6, IL-21 の高値を特徴とするパターンを示した。さらに大量の緩衝液を用いる我々の血液浄化における透析濾液を検討すると一回の除去量が数百 μg と膨大な量を除去することができた。これらの検討から劇症肝炎は今まで考えられてきたようにサイトカインストームが存在し、成因不明例では IL-17 が高値で Th17 系が亢進しており、Th17 の誘導に重用なサイトカインである IL-21 および IL-6 も高値であった。

【結論】劇症肝炎成因不明例の中には Th17 系の免疫応答が亢進して、持続的な肝細胞破壊に関与している可能性が示唆された。

群のうち内科的治療で救命しえたのは非昏睡型の1例のみであり、死亡が4例、肝移植による生存が3例であった。診断時の血液検査はALF群の総ビリルビン値 14.7 ± 4.1 mg/dl, AST 1123.0 ± 1210.0 U/L, ALT 828.4 ± 1036.4 U/Lに対し、non-ALF群は総ビリルビン値 7.6 ± 7.0 mg/dl, AST 691.3 ± 608.0 U/L, ALT 728.3 ± 612.9 U/LとALF群で総ビリルビン値, AST, ALTが有意に高値であった($p < 0.05$)。発症から治療開始までの期間はALF群 33.4 ± 15.2 日に対し、non-ALF群は 21.0 ± 26.2 日とALF群で有意に治療開始までの期間が長かった($p < 0.05$)。

ネットワーク導入前後の比較では治療開始までの日数が導入前 53 ± 37.9 日に対し、導入後 35 ± 25.6 日と有意に短縮した($P < 0.05$)。また、当科入院時にPTが40%未満であった症例の割合も導入前21.1%から14.8%に低下していた。予後は導入前の19例中14例が生存、3例が死亡、1例が移植にて生存したのに対して導入後は28例中23例が生存し、移植による生存を含むとネットワーク構築により78.9%から89.3%と救命率の改善が得られた。

IV 考察

急性肝炎期と急性増悪期のAIHを臨床検査値のみで診断することは困難であり、抗核抗体の検出と早期の組織診断が必要である。重症肝炎のネットワークを構築することで早期に治療を開始し予後を改善できる可能性がある。

V 結語

非ウイルス性の急性肝障害では自己免疫性肝炎を念頭におき、早期に自己抗体検出、組織診断を施行可能な重症肝炎・肝移植の診療ネットワークの構築が重要である。

6. 劇症肝炎成因不明例の検討

井上 和明¹⁾, 与芝 真彰²⁾

(昭和大学藤が丘病院消化器内科¹⁾, せんぼ東京高輪病院院長²⁾)

I 緒言

劇症肝炎のうち成因不明例はこれまで、予後不良の一群と見なされてきた。その最大の理由は肝炎の成因がわからないために、有効な治療が行われず脳症が出現した頃にはすでに肝細胞破壊が不可逆的なレベルまで進行していることが少なくないからである。成因不明の劇症肝炎は劇症肝炎亜急性型やLOHF (late onset hepatic failure) の病型を取ることが多く、持続進行型

で肝炎が自然に緩解することをほとんど望むことができない。内科治療で救命するためには人工肝補助に加えて、なるべく早期に肝炎の治療を開始することが必要と考えられる。今回は我々の治療経験を提示させていただく。

II 方法

症例は1996年以降昭和大学藤が丘病院に入院した成因不明の急性肝炎重症型6例、劇症肝炎急性型9例、劇症肝炎亜急性型38例、LOHF8例の合計61例である。成因不明例の診断は既存のウイルスマーカーが陰性で自己抗体陰性で薬物の可能性が低いものとした。脳症が出現した場合は血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた血液浄化を行った。肝炎治療としては肝細胞破壊を止めるためにステロイドパルス療法とサイクロスポリンの持続点滴、それに症例によってはインターフェロン β の静注を行った。

劇症化の予知は与芝の予知式に従った。

III 結果

急性肝炎重症型は6例全例が救命された。劇症肝炎急性型は9例中8例が救命された。劇症肝炎亜急性型は38例中24例が救命された。LOHFは8例中3例が救命された。LOHFのうち3例はドナーがみつからず移植施設から転送されてきた症例である。劇症肝炎亜急性型38例中11例は劇症化を予知して治療を開始し、11例中9例が救命されている。一方発症から特に治療されることなく一カ月以上経過して脳症の出た9例のうち救命されたのは4例である。

IV 考察

劇症肝炎成因不明例は一般に予後が悪いとされるが、早期から積極的に治療介入することで良好な治療成績が得られた。早期に肝炎の鎮静化を目指すことにより、内科的救命が可能となった。一部の亜急性型の症例でサイトカインの網羅的解析を行っているが、劇症肝炎においてはサイトカインストームが存在し、いかに治療を行ってもサイトカインストームの鎮静化には時間がかかり、すべての症例に共通するバイオマーカーとなるサイトカインは今のところ確立されていない。内科治療で救命を目指すには約1月間は免疫抑制療法が必要であり、細心の感染対策が求められる。移植治療以外では救命が難しい場合は一週間以内に決断して、可及的速やかに治療を施行することが望まれる。

V 結論

一般に予後が悪いとされる劇症肝炎成因不明例においても早期に集中治療を開始すれば、内科治療で高率

に救命が可能となる。

治療開始が遅れた症例では肝炎が鎮静化しにくく、肝再生も起こりにくい。移植を施行する場合は、一週以内に決断して可及的速やかに行うことが望ましい。

7. 非ウイルス性急性肝不全の早期診断と治療介入—原因究明より早期治療

海老沼浩利¹⁾, 山岸 由幸¹⁾, 中本 伸宏¹⁾,
谷木 信仁¹⁾, 若山 遊子¹⁾, 石橋 由佳¹⁾,
碓井 真吾¹⁾, 楮 柏松¹⁾, 金井 隆典¹⁾,
齋藤 英胤¹⁾²⁾, 日比 紀文¹⁾

(慶應義塾大学医学部消化器内科¹⁾, 慶應義塾大学薬学部²⁾)

[背景と目的] 近年、急性肝不全の定義が確立され、さらに劇症肝炎のガイドラインが浸透したことから、とりわけ亜急性型では劇症肝炎に移行する前に専門施設に転送されるケースが多くなってきた。これらの亜急性型急性肝不全には非ウイルス性、すなわち自己免疫性・薬剤性・原因不明例などが多く含まれるが、原因が特定できないことも多く、治療が遅れると予後が極めて悪いとされている。自己免疫性肝炎(AIH)の多くは慢性の経過を辿りステロイド治療に良好に反応する症例が多いが、中には急性に発症し肝不全へと移行する予後不良の症例が存在する。この急性発症型 AIH は自己抗体陽性や高 IgG 血症といった典型的特徴を呈さず、診断に難渋するケースが多く、実際自己免疫を

示す証拠はなく原因不明例との鑑別は困難である。そこで、これらの非ウイルス性急性肝不全(アルコール・shock liver は除く)を一括りにして、我々が経験した症例を後向きに解析し、今後の治療法を模索する。

[対象と方法] 2000 年から 2011 年に経験した急性肝不全症例 58 例の中から、非ウイルス性急性肝不全症例 32 例につきその検査所見、診断、治療、最終診断、転帰につき検討した。

[結果] 非ウイルス性急性肝不全の平均年齢は 48 歳で女性に多く、劇症肝炎 10 例、LOHF 2 例、非昏睡型 20 例という内訳であった。2 例を除きすべて亜急性であった。この中で治療開始前に肝生検が施行できたケースは 3 例で、多くは CT 上肝萎縮・地図上パターンが観察された。最終的診断は、AIH 25 例、薬剤性 3 例、原因不明 7 例となったが、治療開始前に診断することは大半の症例で困難であった。当院では、AIH を含む亜急性肝不全に対しては原因に関わらず、ステロイドパルス療法やサイクロスポリンといった強力な免疫抑制療法を行っている。その結果、脳症の発症前もしくは同時に(すなわち劇症肝炎診断前に)治療を開始出来た症例では、内科的治療で救命できる割合が高かった。

[結論] 非ウイルス性急性肝不全は、治療前に原因解明に至らないことが多い。しかし、確定診断に至らなくてもその病態は過剰な免疫応答であり、早期に強力な免疫抑制療法を行うことで救命できる可能性が示唆された。

死亡と生体移植移行例の割合が減少していた。すなわち、改正臓器移植法実施による脳死ドナーの増加は肝移植レシピエント待機リストにおける劇症肝炎患者の待機中死亡の減少と共に生体ドナーを回避する効果も認められた。ただし、依然として待機中死亡の割合は高く、更なるドナー活動の普及が予後改善には必要と考えられた。

V 結論

改正臓器移植法実施により劇症肝炎患者に対する脳死肝移植施行率は約 5 倍となったが、いまだに待機死亡率は高い。

4. 劇症肝炎超急性型から考える内科治療の意義と肝移植の時期とシステムの問題点

井上 和明¹⁾, 五味 邦代¹⁾, 与芝 真彰²⁾

(昭和大学藤が丘病院消化器内科¹⁾, せんぼ東京高輪病院院長²⁾)

I 緒言

我々は臓器移植法改正が 11 例の劇症肝炎を経験したが (7 例生存 4 例死亡), その中でも数日間で肝機能が廃絶してしまう劇症肝炎超急性型は、移植の絶対適応である。大量の緩衝液を使用する血液濾過透析により無肝状態の患者でも覚醒は可能となったが、移植までの期間が延びるほど感染のリスクは大きいと考えられる。劇症肝炎超急性型のような肝機能の廃絶例においては、感染の機会を減らし安全に移植を施行するためには、移植の適切な時期と免疫抑制の方法に加えて移植のシステム自体を再考する必要がある。

II 方法 (または実践内容)

対象となった症例は過去一年半に経験した劇症肝炎超急性型の 3 症例である (症例 1 ; 56 才男性 genotype C, 症例 2 ; 30 才女性 genotype B, 症例 3 ; 30 才女性 genotype C)。これらの症例はいずれも HBV の急性感染であり、発症後 5 日以内に深昏睡に陥りウレアサイクル機能も高度に傷害され BUN の値も感度以下まで低下した。これらの症例に対して当院入院直後より血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた血液浄化療法を施行した。これの 3 症例に対して治療としてステロイドパルスとその漸減、またシクロスポリンの持続投与を症例 2 に対して行った。

III 結果

3 例とも BUN が感度以下になるほど、高度にウレアサイクル機能が障害されていた。特に症例 1 はアンモニアの値が 900 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と著明に増加し、意識が回復する

までに 12 回の血液浄化を必要とした。一方で症例 2 は 8 回目で症例 3 は 6 回目で意識がほぼクリアになった。症例 1 では発症から 10 日目には真菌による肺炎が見られた。また症例 2 は特に合併症もなく、人工肝により覚醒して生体肝移植を施行することが出来たが、術後感染を繰り返し、再移植となった。症例 3 は短期集中の免疫抑制療法で合併症を併発することなく回復した。

IV 考察

無肝状態でも今日の人工肝補助療法により覚醒は可能となったが、時間がたてばたつほど、感染のリスクも増えると考えられる。移植への見極めをできる限り早める必要がある。同時に劇症肝炎の中でも死亡率 100% のグループは手続きを簡素化し、臓器提供を最優先しない限り救命は難しいと考えられる。

V 結論

劇症肝炎超急性型は肝移植の絶対適応であり、免疫抑制療法は短期間に集中し三日以内に移植の判断を行い、可及的速やかに肝移植を施行すべきである。そのためには臓器提供のシステムを改革する必要がある。

5. 新劇症肝炎肝移植ガイドラインの治療効果判定への応用

内木 隆文, 森脇 久隆

(岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学)

[はじめに] 2008 年に「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」より改訂された新劇症肝炎肝移植ガイドラインの最大の特徴は、スコアリングにより脳症発症時の死亡予測割合を明示することである。この死亡予測割合は、そのまま脳症発症以前および経過中においても重症度予測としても有用であると考えられ、新たに鹿児島大学で集積された 2004 年から 2009 年までの全国調査を元に、同様に予後予測、重症度ならびに治療効果判定として追加検討した。

[方法と成績] 対象は 2004 年から 2009 年まで鹿児島大学にて全国調査にて集積された症例劇症肝炎 488 症例 (平均年齢 51.4 歳, 男性 : 女性 236 : 252, FHA : FHS : LOHF 227 : 233 : 28, 病因 HBV 194 例, HAV 14 例, その他ウイルス 13 例, AIH 47 例, 薬物性 72 例, 不明およびその他 148 例, 内科生存 135 例, 内科死亡 240 例, 肝移植生存 91 例, 肝移植死亡 22 例) である。まず脳症発症時のスコアリングの有用性について検討すると、内科生存例 3.3 点, 内科死亡例 4.9 点, 移植生存 5.2 点, 移植死亡 6.3 点であった。内科治療で

消PD14-5 当院における急性肝不全症例の臨床的検討

群馬大大学院・病態制御内科学
○山崎 勇一, 佐藤 賢, 柿崎 暁

【目的】過去8年間に当院で経験した急性肝不全症例について臨床的に検討したので報告する。【対象及び方法】2004年から8年間に経験した急性肝不全症例14例の患者背景、成因、治療内容、救命率について検討した。【結果及び考察】14例の内訳は男性9例、女性5例、年齢中央値は58(0-81)歳。急性肝炎重症型が1例、劇症肝炎が11例、そのうち5例が急性型、6例が亜急性型、遅発型肝不全(LOHF)が2例であった。成因としては薬物性が6例、43%と多く、B型肝炎ウイルスが4例、自己免疫性、ヘモクロマトーシスが1例ずつ、成因不明が2例であった。薬物性の原因薬物は抗がん剤、解熱鎮痛剤が2例ずつ、抗真菌剤、糖尿病治療薬が1例ずつであった。B型肝炎ウイルス4例のうち、急性感染1例、キャリア発症1例、de novo肝炎2例であった。全例集中治療室に入室し、入室期間中央値は6.5(1-29)日であった。治療内容として血漿交換は13例に施行され、治療回数中央値は5(1-10)回であった。ステロイドパルス療法は9例(64%)に、持続性血液濾過透析(CHDF)は8例(57%)に施行され、CHDFの治療回数中央値は12(2-24)回であった。核酸アナログ製剤はB型肝炎ウイルス4例の全例に使用された。生体肝移植は4例(29%)に施行され、薬物性、B型肝炎ウイルス、自己免疫性、成因不明が1例ずつであった。救命は4/14例、29%であった。薬物性が3例、自己免疫性が1例であった。薬物性3例のうち、2例が劇症肝炎急性型、1例が急性肝炎重症型であった。劇症肝炎・LOHF全国調査集計結果(2009年)では成因としてB型肝炎ウイルスが41%と最も多く、薬物性が17%であったが、当院では薬物性が43%と最も多かった。当院の救命率は全体で29%と全国集計の44%と比較して低かったが、薬物性は50%と全国集計の25%より良好であった。【結論】過去8年間に当院で経験した急性肝不全は薬物性が46%と全国集計より多く、救命率は薬物性では50%と比較的良好であった。

急性肝不全

劇症肝炎

消PD14-6指 B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎の現状

鹿児島大大学院・消化器疾患・生活習慣病学
○井戸 章雄, 桶谷 眞, 坪内 博仁

【目的】劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査(2005~2009年)における、B型劇症肝炎およびHBV再活性化による劇症肝炎例の実態について検討した。

【方法】2005~2009年に劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査に登録されたB型劇症肝炎のうち、判定不能例を除いた163例(急性感染91例、キャリアからの急性発症35例、HBV再活性化37例)を対象として、B型劇症肝炎の臨床背景、HBV再活性化例の基礎疾患と治療について検討した。

【成績】(1) HBV再活性化例は高齢で、亜急性型および遅発性肝不全が多く、予後も不良であった。またHBV-DNA量が高値で血清ALT値が低く、総ビリルビン値は高値でプロトロンビン時間(%)が延長していた。(2) HBV再活性化例37例のうち、HBs抗原陽性キャリアからの再活性化は20例で、17例がde novo B型肝炎であった。de novo B型肝炎例は高齢で全例が亜急性型または遅発性肝不全であった。HBs抗原陽性例の55%、de novo B型肝炎例の94%が血液悪性腫瘍で、非ホジキンリンパ腫またはMALTリンパ腫はそれぞれ50%、76%を占めていた。血液悪性腫瘍以外では、HBs抗原陽性例で固形癌15%、膠原病10%、関節リウマチ20%であり、de novo B型肝炎例では固形癌が1例みられた。基礎疾患に対する治療としてはリツキシマブ併用化学療法がHBs抗原陽性例の45%、de novo B型肝炎例の76%に施行されていた。その他、ステロイド、アントラサイクリン系の化学療法剤、メソトレキセートなどの投与例でHBV再活性化が認められた。

【結論】リツキシマブ併用化学療法以外の免疫抑制・化学療法でもHBV再活性化による劇症肝炎進展例がみられた。悪性リンパ腫以外の血液悪性腫瘍、固形癌および膠原病領域におけるHBV再活性化の実態を明らかにする必要性が考えられた。

HBV再活性化

劇症肝炎

肝PD14-7指 B型急性肝炎の病型分類

千葉大大学院・腫瘍内科学¹⁾, 帝京大ちば総合医療センター・光学診療部²⁾

○安井 伸¹⁾²⁾, 藤原 慶一¹⁾, 横須賀 收¹⁾

【目的】B型急性肝炎には急性感染、キャリア急性増悪、de novo肝炎など様々な病態が包括され、各病型において治療方針も異なり、適切な治療を行うためには病型の鑑別が不可欠である。今回、我々は各病型における臨床学的特徴を検討し、鑑別の要点について考察した。【方法】2000年から2009年までに当科で経験したB型急性肝炎症例(急性感染例:A群、キャリア急性増悪例:C群)を対象として検討を行った。HBs抗原陽性かつIgM-HBc高力価陽性例を急性感染と定義し、発症前6ヶ月間HBs抗原陽性もしくはHBs抗原陽性かつHBc抗体高力価陽性、IgM-HBc抗体低力価陽性または陰性例をキャリア急性増悪と定義した。【成績】対象症例は50例(A群27例、C群23例)で非重症22例、重症11例、劇症17例であり、12例が死亡した。発症から入院までの期間は19±30日であった。入院時の検査成績はALT 2591±3348 IU/L、T-Bil 9.6±7.7mg/dl、PT 49±32%で、HBV-DNAは47例で陽性、IgM-HBc抗体は33例で陽性であった。抗ウイルス薬は42例で投与され(LMV34例、ETV6例、LMV+ADV2例)、19例でステロイドによる免疫抑制療法が行われた。A群とC群の比較では両群において重症度、死亡率に統計学的有意差は認めなかったが、A群において発症から入院までの期間が有意に短く(P=0.01)、ALT値が有意に高値であった(P<0.01)。またC群においてHBV-DNAが6 log copy以上となる例が有意に多かった(P=0.02)。【結論】B型急性肝炎の病型鑑別において、従来のHBs抗原、HBc抗体価、IgM-HBc抗体価に加えてHBV-DNA量が鑑別の一助となる可能性が示唆された。キャリア急性増悪例ではHBVの自己排除が困難であり抗ウイルス薬投与が必須であるが抗ウイルス薬効果発現までのタイムラグを乗り切るためには免疫抑制療法が必要となると考えられる。

急性肝不全

B型急性肝炎

消PD14-8指 急性肝不全：成因から考える治療移植医療との連携

昭和大藤が丘病院・消化器内科¹⁾, せんぽ東京高輪病院²⁾

○井上 和明¹⁾, 与芝 真彰²⁾

【目的】劇症肝炎という用語が示す通り日本では、急性肝不全のうち劇症肝炎は肝炎に限定されてきた。一方海外では劇症型肝不全という診断名のもと、症候に基づいた診断が行われ、予後に影響を与える因子は肝障害の原因であると考えられている。我々も急性肝不全(劇症型肝不全)の治療は、以前より劇症化の予知、病態メカニズムに基づいた現病治療、人工肝補助療法を三本柱としてきており、治療上の方向性と予後を決める因子として原因を重視してきたが、近年急性肝不全の原因が多様化しており、それぞれの原因に対応した治療法を確立することが急務とされる。またその上で移植外科医との連携体制の確立も必要である。【対象と方法】今回の検討では臓器移植法改正後に経験した11例の急性肝不全症例を検討の対象とした。原因はHBVの急性感染5例、HBVキャリア発症1例、成因不明例4例、AIH1例である。診断はPT40%以下と脳症II度以上を満たし基本的に先行肝疾患のないものを対象と診断した。治療は発症に対するものとして血漿交換と血液濾過透析(一部はonline)を全例に行い、肝炎に対する治療としては既報のごとく抗ウイルス療法と免疫抑制療法を行った。成因不明例でも薬剤、自己免疫が否定されたものは同様の治療を行った。【成績】HBVの急性感染は5例中3例が生存、キャリアは1例が生存、成因不明例は4例中3例が生存しAIHの一例は死亡した。HBVの急性感染で死亡した2例はいずれも超急性型で肝機能の廃絶した症例であった。成因不明例の中で死亡した1例はSinusoidal obstruction syndromeの可能性が臨床経過と剖検の結果より示唆された。移植でHBVの急性感染の1例が生存した(死亡例とカウント)【結論】多様な急性肝不全の原因に対応した治療法の確立と(重症のSOSに有効な治療は未だない)外科との連携を考えた治療法の確立が急務である。

劇症肝炎

成因不明

PS2-5 救命できなかった B 型急性肝不全 3 例の検討

○松岡俊一, 中村仁美, 森山光彦
日本大学医学部消化器肝臓内科

【緒言】1981 年から長年使用された犬山シンポジウムによる劇症肝炎診断基準が, 2011 年厚労省「難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班」によって作成された急性肝不全診断基準に変わり (以下, 新旧と称す) 非昏睡型という新たな診断が追加され迅速な人工肝補助療法 (ALS) 導入が可能になった. また抗ウイルス治療の発展, 効率的 ALS や肝移植の確立といった側面からも B 型急性肝不全の治療も変革した. 今回, 新旧診断基準前後に経験し脳死肝移植登録に至らなかった B 型急性肝不全 3 例について報告する. 【症例】症例 1 は 63 歳, 女性. 慢性関節リウマチに対する TNF- α 中止に伴う HBV 活性化による劇症肝炎急性型 (2010 年 10 月, 旧診断基準). DIC 合併のため IFN は併用できず第 25 病日死亡. 症例 2 は 46 歳, 男性. HBV 急性感染による劇症肝炎超急性型 (2011 年 5 月, 旧診断基準) で, 急激に脳死状態となり第 10 病日に死亡した. 症例 3 は 43 歳, 男性. HBV 急性感染による非昏睡型急性肝不全 (2012 年 5 月, 新診断基準). 第 5 病日まで意識清明であったが, 第 6 病日に急激に肝性昏睡 3 度が出現し急性肝不全重急性型と診断. 肝移植スコアリングは一気に増悪し 7 点に上昇し脳死状態となり第 14 病日に死亡した. 全例 HBV 判明時直ちに核酸アナログ製剤を開始しており, 診断基準を満たした時点で速やかに ALS (6 時間かけた slow PE に 6 時間の HDF を併用) を導入し, 10 回施行している. 病理組織は 2 例に得られている. 【考察】ステロイドや IFN- β が併用できなかった症例があり, また全例肝移植スコアリング (新スコアシステム, 決定木法) を行い生体肝 Donor が得られなかったため早期に IC して脳死肝移植登録に向けたが一例も登録できていない. この 2 点の詳細について公表する. HBV 急性感染による急性肝不全, HBV 活性化による急性肝不全は, 内科的治療での救命に限界がある. 2011 年に日本急性肝不全研究会から新しい肝移植適応ガイドラインが提唱され今まで記載がなかった肝萎縮と血小板の 2 項目が加わり, 5 点以上の症例における死亡予測が 84.1% で重急性型の正診率が 87.1% とされ, より簡便かつ実践的な診断基準が考案された. 提示症例を振り返り救命できた可能性があるかについて意見を頂きたく詳細に経過を提示したい. 【結語】現時点では救命不可能な HBV による急性肝不全を経験した.

PS2-6 超急性の経過をとる B 型劇症肝炎の検討

○五味邦代¹, 井上和明¹, 与芝真彰²
昭和大学藤が丘病院消化器内科¹, せんば東京高輪病院²

【目的】B 型劇症肝炎の一部には数日間で肝機能を廃絶させる超急性型が存在し, 肝移植の絶対適応となる. 短期間に無肝状態に陥り, 脳浮腫を併発するため, よほど移植の対応が早くなければ, 移植をおこなっても永続的な神経障害が残る可能性があった. 我々は新たに簡便な血液浄化療法として online HDF を用いて無肝状態に陥った患者をも覚醒させて, ドナーのみならずレシピエントに IC を行って移植をすることも可能としている. 今日までの超急性型の治療経験をもとに, 今後の内科治療および移植外科の望ましい連携のあり方を考案する. 【方法】対象は B 型劇症肝炎で超急性の経過をとったもの 4 例である. 超急性型劇症肝炎は以下の特徴を有する. トランスアミナーゼのピーク値が 10000U/l を超える. ウレアサイクル機能の障害により BUN は感度以下に低下する. 直接ビリルビン/総ビリルビン比 (D/T 比) は 0.1 前後となる. 治療は血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた血液浄化療法を行い, さらに肝細胞破壊を止めるためにステロイドパルス療法を施行した. ステロイドパルス療法は 2 症例では最初の一日目は 1 グラム \times 2 回の投与を行った. バラクルードの投与は経口または胃管から行った. 【結果】4 症例のうち 2 症例が生体肝移植をうけた. 移植例のうち 1 例は救命されたが残りの 1 例は graft に感染が起り, 死体肝による再移植となり救命された. 1 例は無感状態のまま, 人工肝補助療法下で 26 日間生存したが, ドナーが現れず不整脈死した. 1 例は内科的に救命された. 【結論】今日では人工肝補助療法の進歩により, たとえ無肝状態に陥っても理論的には肝移植に持ち込むことが可能である. 初期に強力な免疫抑制療法を行い, それでも D/T 比が低下し続ける場合は, 免疫抑制療法を打ち切り人工肝補助療法下で意識を覚醒させ, 内因性および外因性の感染症対策を徹底すべきである. すべての重症肝障害患者を救命するためには, ドナーアクションの推進と社会システムの構築が急務である.