

表3 入院時検査項目

血算：	白血球, 赤血球, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板, 網状赤血球
生化学：	AST, ALT, LDH, ALP, 直接型ビリルビン, 間接型ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, γ -GTP, 総コレステロール, 中性脂肪, コリンエステラーゼ, BUN, Cr, Na, K, Cl, 血糖, CRP, アミラーゼ, アンモニア, 血沈, ハプトグロビン
静脈血液ガス分析：	pH, PCO ₂ , HCO ₃ ⁻ , Base Excess
血液凝固系：	PT, APTT, ヘパプラスチンテスト, フィブリノーゲン, D-dimer, AT-III
サイトカイン誘導蛋白：	FDP, フェリチン, ミトコンドリア AST, 尿 β 2MG/Cr (尿 NAG も同時に測定して尿細管障害と鑑別), 可溶性 IL-2 レセプター
免疫検査/自己抗体：	抗核抗体 (蛍光抗体法, 抗平滑筋抗体 (蛍光抗体法, 抗 LKM-1 抗体, 抗ミトコンドリア抗体, リウマチ因子, 抗カルジオリピン抗体 (IgG, IgM β)), IgG, IgA, IgM, HLA-DR
ウイルス検査：	HA-IgM 抗体, HBs 抗原, HBe-IgM 抗体, HBe 抗体, HBV-DNA (realtimePCR), HCV 抗体, HEV-RNA, (CMV-IgM, EBV-VCA IgG, EBV-VCA IgM, EBV-EA IgG, EBNA), RPR, TPHA, HSV-DNA (realtimePCR), CMV-DNA (realtimePCR), EBV-DNA (realtimePCR), HHV-6 DNA (realtimePCR), HHV-7 DNA (realtimePCR) (ウイルス分離：尿, 咽頭, 鼻腔, 便)
その他：	α 1-アンチトリプシン, 血中 Cu, 24 時間蓄尿 Cu, セルロプラスミン, Fe, 総鉄結合能, (トランスフェリン飽和率 = Fe/総鉄結合能), AFP, HGF, 総胆汁酸, 乳酸, ビルビン酸, 動脈ケトン体, 遊離脂肪酸, カルニチン分画, NK 活性 (HLH 疑うとき), 血中アミノ酸分析, 尿中有機酸分析, 骨髄像
画像検査等：	腹部エコー, 心エコー, 頭部 CT, 腹部 CT (肝 volumetry も), ^{99m} Tc-GSA 肝シンチグラフィ, 脳波
肝生検：	Hematoxylin Eosin (HE) 染色, Periodic acid-Schiff (PAS) 染色, Masson trichrome 染色, Elastica van Gieson (EVG) 染色, 鍍銀染色, 脂肪染色, 電子顕微鏡検査

表4 劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン

スコア	0	1	2
発症から昏睡までの日数	0~5	6~10	11 \leq
PT (%)	20<	5< \leq 20	\leq 5
総ビリルビン (mg/dl)	<10	10 \leq <15	15 \leq
直接/総ビリルビン比	0.7 \leq	0.5 \leq <0.7	<0.5
血小板数 ($\times 10^4/\mu$ l)	10<	5< \leq 10	\leq 5
肝萎縮	なし	あり	

では、5点以上の死亡確率は84.1%であり、5点以上を死亡予測と判定した場合の正診率は78%である⁷⁾。筆者らが小児のALF昏睡型を対象に行った検討では5点以上の症例は全て移植もしくは死亡しており陽性的中率は100%であった⁸⁾。したがって、5点以上の場合には移植外科医に速やかに連絡し、移植を前提とした治療を進めるべきである。

治療

前述したように、小児ALFの診療は、患児を中心として、小児肝臓専門医 (Pediatric hepatologist)、移植外科医、集中治療医の三者が協力し、さらにそれを多診療科医師、多職種で支えるチーム医療である(図2)。単一の施設で全て完結できることが理想だが、本邦の現状ではそのような施設はほとんど存在しない。したがって、現実的には多施設間で連携して、チームを構成し、診療に当たることになる。

急性肝不全の基本的な治療方針は①脳症からの覚醒と脳保護、②肝組織破壊を可及的速やかに止める、③破壊された肝組織の再生を促す、の3本柱からなる。それぞれの患者の病態に応じて、①~③を重視して治療にあたる必要がある。筆者らの考える小児ALFの治療戦略の概念を図3にまとめた。血液浄化療法は「①脳症から覚醒と脳保護」のみならず、「②肝破壊を可及的速やかに止める」に対しても効果があり、ALF治療の中心にしている。小児では肝性脳症の評価は非常に難しく、とくに肝性脳症I/II度ではretrospectiveに判断されることがあるため、明らかな脳症の出現を待ってから治療を開始しては、回復を見込めないところまで肝組織破壊が進行する場合もある。したがって、ALFと診断されたら、まずは人工肝補助療法を開始し、その後は病態に応じた治療を展開する。

(1) 全身管理

ALFと診断したら、原則的には集中治療室で管理する。橈骨動脈を穿刺し、動脈ラインを確保して動脈圧

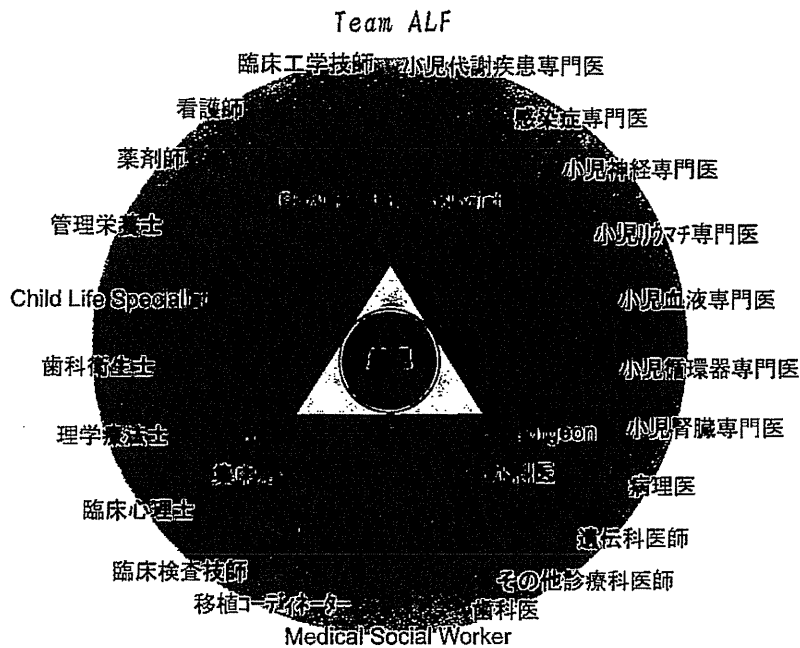


図2 小児急性肝不全治療におけるチーム医療
患児を中心として、多診療科、多職種で支える体制が重要である。

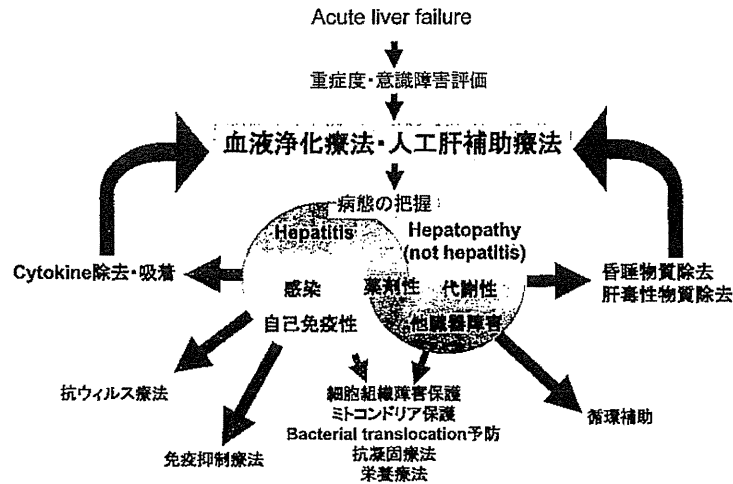


図3 急性肝不全の治療概念図
血液浄化療法を中心として、病態に応じた治療を実施する。

測定を行う。ヘパリンは低濃度とし、ヘパリンと水分の負荷を減らすために動脈ラインからの採血は極力避ける。

血圧低下がみられた際には心臓超音波検査を行い、血行動態を評価し、昇圧剤を使う前に hypovolemia を是正する。volume 負荷に無反応の場合は再度心臓超音波検査を施行し、心機能と血管内 volume の再評価を行う。重篤な全身の低血圧(成人では収縮期血圧<90mmHg, 平均動脈圧<65mmHg)の改善もしくは脳灌流圧[平均動脈圧-頭蓋内圧(ICP)] 50~80mmHg

を維持するために昇圧剤(ノルエピネフリンやドーパミン[DOA])の使用が欧米では推奨されている⁹⁾。ノルエピネフリンは外傷性脳障害の患者においてDOAより安定した脳灌流上昇が予測されるため、ノルエピネフリンの方が望ましい。腎血流増加の目的でのDOA少量投与は予後を改善するというエビデンスはない。エピネフリンは重症 septic shock 患者においては腸間膜血流を減少させ、門脈血流を低下させることより¹⁰⁾、肝血流動態を悪化させる可能性があるため使用しない。

気管内挿管の適応は呼吸不全(低酸素, 高CO₂), 進行した脳症(III/IV度)である。Tidal volumeとplateau pressureは,それぞれ6ml/kgと<30cmH₂Oに制限し, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)への進展のリスクを下げる。呼吸回数を調整し, PCO₂を30~40mmHgに維持する。High PEEPに関しては頭蓋内圧(ICP)の上昇と肝血流を減少させるので,適切な酸素化が達成できる最低限のPEEPに設定する⁹⁾。

過剰な水分は脳浮腫, 肺水腫の原因となる。水分摂取は前日尿量+不感蒸泄量が基本である。体重測定は連日行い, 急激な体重増加や水分摂取が『前日尿量+不感蒸泄量』を超える場合は利尿剤の投与や血液ろ過透析(HDF)で徐水する。中心静脈圧測定は血管内volumeを正確には反映しない⁹⁾。

血清電解質は最低でも1日1~2回は測定し, 速やかな補正を行う。持続血液ろ過透析(CHDF)中は低K血症を起こすため, 安定するまでは電解質を3時間毎に測定する。低Na血症は脳浮腫を増悪するので血清Na値を144~155mEq/Lに維持するように補正する¹³⁾。

PE施行時やFFP大量輸血時にはFFP含まれるクエン酸により低Ca血症を起こすことがある。PE施行中には1~2時間毎にCa濃度を測定し, 補正する。

肝性脳症が進行すると, 頭部CTでは脳浮腫がしばしばみられるが, 頭蓋内圧亢進の感度は低い。ICUからCT室への移動のリスクも考慮すると, 出血などの頭蓋内病変の除外のため以外には頻回に脳CTを撮影する必要はない⁹⁾。入院時, 肝性脳症III/IV度へ進行した時, 精神状態の急激な変化のあった時やICPモニター留置前には脳CTを撮影する。

欧米ではICPモニタリングが脳浮腫管理を改善すること, 移植後の神経学的予後に関して重要な情報が得られると考えられ, III/IV度の脳症患者ではICPモニターを留置しており, 肝性脳症III/IV度のすべての移植待機患者はICPモニター留置を推奨している⁹⁾。しかし, 本邦では感染管理の問題や実際に挿入するのは脳神経外科医であることなどより, 全ての移植待機患者に挿入はされていない。筆者らの施設でもICPモニターは挿入していない。

ICPを下げるため, 頭部は中立位に維持し, ベッドは頭部を30度挙上する。これは誤嚥性肺炎のリスクを減らす効果もある。ベッドの頭部挙上を行っている間は脳灌流圧の減少を避けるために平均動脈圧を下げすぎない。Trendelenburg体位, 頭部屈曲, 頭部回旋, そして背臥位への突然の体位変更は避けるべきである。刺激の少ない静かな環境が望ましく, 胸部理学療法や気管内吸引も最小限にする。

ALF患者では自発性の過換気がしばしばみられるが, 過換気による低CO₂血症は脳血管を収縮させ, ICPを下げるため, とくに治療は必要としない⁹⁾。予防的な過換気療法は脳浮腫の進行を予防するという十分なエビデンスはなく, 血管収縮は脳の酸素利用を減少させる可能性もあり, 推奨されない。PCO₂30~40mmHgを目標に維持する。しかし, 間脳ヘルニアが疑われる患者では緊急避難的に過換気を行ってもよい⁹⁾¹²⁾。

発熱は頭蓋内圧亢進を増悪させるため, 積極的にクーリングをするが, 解熱鎮痛薬は腎, 胃粘膜毒性, 肝障害の可能性があるので使用しない。人工肝補助療法中にみられる35~36.5℃程度の低体温は加温する必要はない。低体温療法に関しては十分なデータがないが, マンニトールに反応しない難治性の頭蓋内圧亢進の治療では低体温療法(32~33℃)はICPを下げ, 脳を保護した状態での肝移植への橋渡しが可能がある。しかし, 低体温療法は理論的には肝再生が阻害され¹⁴⁾, 凝固能はむしろ悪化させる可能性がある。

マンニトールは頭蓋内圧亢進の最初の治療であるが, ICPモニター留置症例ではICP \geq 25mmHgが10分以上持続した時に投与し, 0.25~0.5g/kg bolus投与後, ICP>25mmHgかつ血清浸透圧<320mOsm/Lが続けば, 繰り返す⁹⁾。筆者らは肝性脳症II度以上に進行した場合にマンニトール(0.25~0.5g/kgを15~20分で投与を6時間毎)を開始するが, 腎不全を合併し, 自尿がない場合には投与しない。人工肝補助療法で脳症が改善すれば, 直ちに投与を中止する。

血漿アンモニア値が75 μ mol/L以上は頭蓋内圧亢進のリスクとなるため¹⁵⁾, アンモニア値を蛋白制限や血液浄化療法でアンモニア値をコントロールする。ラクチュロース投与に関しては, ALF患者に投与を推奨する十分なエビデンスはない。むしろラクチュロース投与により, 腸管ガスによる腹部膨満を増強させ, 肝移植時の術野を不明瞭にすることがある。さらに肝性昏睡の進行した患者では誤嚥のリスクがあるため, 気管内挿管前にはラクチュロースの経口もしくは経管チューブからは投与すべきではない⁹⁾。

ALF患者における肝性脳症治療のための非吸収性抗菌薬投与を支持する十分なデータはなく, 特にカナマイシンは腎毒性のため投与しない。筆者らはbacterial translocation予防のために硫酸ポリミキシンBおよびアムホテリシンBを経口的, もしくは経管で投与している。

意識レベルの評価のためには可能な限り, 鎮静は行わないが, 不穏・興奮状態が持続する場合にはICP上昇の原因となるため, 鎮静をする。また, ICPモニター留置, 肝生検, 気管内挿管など侵襲的な処置を行う場合には鎮静をする。ミダゾラム, ジアゼパムなど

のベンゾジアゼピン系薬剤はGABAによる神経伝達を亢進させ、肝性脳症を増悪させる可能性がある⁹⁾。これは内因性ベンゾジアゼピン様物質が肝性昏睡起因物質の一つであると考えられているため、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用は避ける。一方、プロポフォールはベンゾジアゼピン系薬剤よりも回復時間が短く、頭蓋内圧を低下させるので成人においては推奨されている⁹⁾。しかし、小児においては横紋筋融解の副作用もあるため、慎重に使用するべきである。オピオイド静注、特にフェンタニルは半減期が短いため、侵襲的検査時の使用としては望ましい。脳波検査やCT等の短時間の鎮静であれば、抱水クロラルで十分である。筆者らは不穏・興奮状態に対しては中枢性 α_2 受容体作動薬であるデクスメトミジン塩酸塩を使用している。デクスメトミジン塩酸塩投与により、鎮静効果は得られるが、刺激をすると覚醒し、簡単な会話をすることもできるので、意識障害の評価も可能である。

(2) 血液浄化療法

欧米ではさまざまな蛋白結合性の毒性物質が肝性昏睡を引き起こしていると考え、Molecular Adsorbents Recirculation System (MARS)、Single-Pass Albumin Dialysis (SPAD)などのアルブミン透析やPrometheusといった血漿分離と吸着をベースとした血液浄化療法が試みられてきたが、好ましい成績は得られていない¹³⁾¹⁴⁾。一方、本邦では、1980年代の血漿交換療法(PE)、さらにその後はCHDFやHDFを組み合わせて、水溶性の中分子昏睡物質を想定し、独自に発展してきた¹⁴⁾。内科領域では前希釈 on-line HDFがALFの血液浄化療法の標準治療になりつつある^{14)~16)}。昏睡物質の除去効率の良い後希釈法ではなく、on-line HDFでは大量の置換液を用いることができるため、前希釈法でも多量の置換液を用いることで昏睡物質を十分に除去可能であり、昏睡からの覚醒率も90%以上である¹⁶⁾。今までは肝性昏睡のため、患者自身が肝移植を含む治療の決定に関与できなかったが、現在ではon-line HDFにより、肝性昏睡から覚醒させた上で、患者からインフォームド・コンセントを得る時代になってきている。小児ALF患児でも体重30kg以上であれば、on-line HDFは施行可能と思われるが、筆者らはまだ経験がない。筆者らの施設で用いている血液浄化療法導入プロトコルを表5に示す。

人工肝補助療法・血液浄化療法の目的は、①肝性昏睡起因物質やビリルビンなどを除去、②肝合成能低下により不足する凝固因子等の補充、③サイトカインなど臓器不全の原因となるhumoral mediatorの除去、④水分・電解質の補正など、があげられる。人工肝補助療法・血液浄化療法導入のタイミングについて、とくに軽度の肝性脳症の判定が困難な乳幼児例においては

迷うことが多いが、肝補助療法の目的を考えることが重要である。すなわち、PEは凝固因子の補充やビリルビン除去には優れているが、肝性昏睡起因物質は小～中分子と考えられており、PE単独ではその除去は不十分である¹⁷⁾。PEによるサイトカインの除去に関しては議論があるが、我々の検討ではPE単独でも治療前後で血中サイトカインの有意な低下が認められる¹⁸⁾。肝性脳症が明らかでなくても、PT活性<40%以下の症例ではビタミンK2 10mg iv×3日間行い、PTが改善しない場合にはPEを行う。通常のPEでは循環血漿量と等量の置換(約50ml/kg)にて交換率は約66%、2倍量(約100ml/kg)では約82%になるとされており⁹⁾、病態や重症度に応じて100~150ml/kgを新鮮凍結血漿(FFP)で置換する。血流量は3~4ml/kg/minを目標とし、血圧、脈拍数などの循環動態等をモニターして調整する。一般に血流量を20ml/hr以上にしないと回路内で凝固してしまう。置換に要する時間は通常のPEであれば、2~3時間程度であるが、高Na血症、代謝性アルカローシス、膠質浸透圧の急激な低下などの合併症の予防や、小～中分子物質やビリルビンの効率的な除去を目的に6~8時間かけて行うslow PEや24時間持続して行う持続PEの効果が報告されている¹⁷⁾。

HDFには肝性昏睡起因物質の除去やサイトカインなどのhumoral mediatorの除去に優れている。polymethyl methacrylate (PMMA)膜は透析膜へのサイトカイン吸着の効果があるが¹⁹⁾、筆者らの経験ではhigh flowで使用するとどうしてもPMMA膜の目詰りを起こしやすく、長時間の使用に向かない。現在、我々が主に使用している旭化成メディカル社製エクセルフロー® [polysulphone (PS)膜]は肝性昏睡物質として想定されている中分子物質の透過性能が高く、サイトカイン除去性能も証明されている^{19)~21)}。

概して、ALF治療においては、エネルギー補充のための高カロリー輸液や抗菌薬等の投与により水分負荷が多くなる。したがって、血管内スペースを確保するために徐水を行う必要がある。特にFDP・D-dimer高値例では血管内皮の障害のため、水分は3rd spaceに容易に移行するので水分過剰になりやすい。また、ALFでは高率に腎不全も合併するので水・電解質のコントロールも必要である。小児は循環動態の変化の許容量が狭いため、徐水速度は0.2ml/kg/min以下にする²²⁾。さらにHDFはPEに用いるFFPによる電解質異常やアルカローシスを補正することができるので、PE終了後にHDFを行うか、もしくはPE回路とHDF回路を直列で接続して行う。筆者らは、主にCHDFを行っているため、1日1回の回路交換時に、PEを行い、PE終了後にCHDFを再開するようにして

表 5-1 小児人工肝補助療法導入プロトコール 持続ろ過透析

体重 (kg)	カテーテル (Fr)	血流量*1 (ml/min)	開始時フサン*2 (mg/hr)	透析液流量*3 (L/hr)	補液流量 (L/hr)	膜*4	回路*5	
5.0 ~ 8.9	7	30	5	1.8	0.1	AEF-03 (PV: 25ml) CH-0.6N (PV: 38ml)	CHDF-P21 (PV: 37ml)	
9.0 ~ 10.9		35		2.1				
11.0 ~ 13.9		40		2.4				
14.0 ~ 16.9	8	50	10	3.0	0.3	AEF-07 (PV: 52ml) CH-1.0N (PV: 58ml)		
17.0 ~ 19.9		60		3.6				
20.0 ~ 23.9	10	70	15	4.0	0.5 (AEF-10) 0.3 (CH-1.0N)	AEF-10 (PV: 74ml) CH-1.0N (PV: 58ml)		
24.0 ~ 26.9		80						
27.0 ~ 29.9		100						
30.0 ~	10 or 12	100	20 以上	4.0 又は HDF				CHDF-21B

PV: priming volume

*1 血流量は 3 ~ 4ml/kg/min とする。

*2 抗凝固薬はフサンとし 0.5mg/kg/hr 程度から開始、血液回路 V 側の ACT が 200sec となるよう調節する。

*3 透析液流量は I ~ III 度昏睡で ×1.0, IV 度昏睡で ×1.5, V 度昏睡で ×2.0 とし、4.0L/hr を上限とする。

重症度・意識状態などを勘案し、特に 20kg 以上の症例では HDF も考慮する。

*4 膜は透析液流量に応じて適宜サイズアップすることとし、体重 14.0kg 以下でも透析液流量 3.0L/hr 以上の場合は AEF-07 又は CH-1.0N を使用する。サイトカイン吸着を目的とする場合は PMMA 膜を選択する。

*5 血液浄化装置はプラソート iQ21 を、回路は専用回路を使用する。

プライミングについて

①原則 20kg 以下は RCC-LR プライミング返血なし。但し、バイタルが安定していれば、アルブミンプライミング、生食プライミングも OK とする。血行動態が不安定な場合は RCC-LR: 25% アルブミン=3:2 でプライミング (Ht30 ~ 40%, Alb10% の溶液) をすることも考慮する。プライミングに使用する RCC-LR は必ずカリウム除去フィルターにてカリウム除去したものを使用する。

② CHDF 回路の加温器は透析液ラインに接続する。

ヘパロックについて

青のヘパリンロックシリンジ (10U/ml) を A・V それぞれ 1 本ずつ使用する。

抗凝固薬

基本はメシル酸ナファモスタット (フサン) を使用するが、フサンのみで十分な抗凝固作用が得られない場合にはダナパロイドナトリウム (オルガラン) を併用する。頻回に回路凝固を繰り返す、かつ AT 活性が低い場合 (60% 以下) には AT-III 製剤 (ノイアート) も併用することとする。

	抗凝固薬	単位		開始量	最大投与量
基本薬	フサン	(mg/kg/hr)		0.5	1.0
併用薬	オルガラン	(U/kg/hr)	(無尿)	3	: 5
			(有尿)	4	6

済生会横浜市東部病院 小児科・集中治療科・臨床工学部 2009.07.24 改訂

いる。

ALF 患者ではしばしば循環動態が不安定となるため、成人で行われている、間欠的 HDF では循環動態に影響を与える他、脳圧も上昇させる危険があるとされている。したがって、当院の血液浄化導入プロトコールでは体重 30kg を目安にし、体重 30kg 未満では CHDF を用いることとしている。但し、腎不全患者に対して実施する CHDF と異なり、通常、ALF 患児では透析液量を増加させた high flow CHDF を行う必要がある¹⁹⁾。肝性昏睡起因物質は小～中分子量物質と考えられており、透析量を増やすか (high flow CHDF)、濾

過量 (補液量) を増やすか (high volume CHDF) して、昏睡物質除去能を増加させる必要がある。一般的には透析量よりも濾過量を増やした方が中分子量物質の除去量は増加すると考えられている。しかし、高い濾過率で血液濾過を施行すると回路の目詰まりを起し、hemofilter の寿命が短くなる。また、濾過量を増加させるには血流量を増加させなければならない。pore size/膜面積の大きな hemofilter へ変更し濾過量を増やした場合には体外循環量が増加してしまう。そのため、小児においては透析液量を増やした high flow CHDF の方が安全・確実である。

表5-2 小児人工肝補助療法導入プロトコール 血漿交換

体重 (kg)	カテーテル (Fr)	置換液量*1.5 (U)	QB*2.5 (ml/min)	開始時フサン*3 (mg/hr)	膜	回路*4
5.0 ~ 8.9	7	10	30	5	OP-02W (PV: 25ml)	PE-P21 (PV: 37ml)
9.0 ~ 10.9		15	35			
11.0 ~ 13.9			40			
14.0 ~ 16.9	8	20	50	10		
17.0 ~ 17.9			60			
18.0 ~ 19.9		25	70		15	
20.0 ~ 22.9	10			30		
23.0 ~ 23.9				80		
24.0 ~ 26.9		10	35	100		
27.0 ~ 29.9	10 or 12		40	100	20 以上	OP-05W
30.0 ~						

*1 置換液量は 100-150ml/kg/回とし、重症度・凝固能・意識状態などを勘案し、決定する。但し、上限は 40 単位とする。

*2 血流量は 3 ~ 4ml/kg/min とする。

*3 抗凝固薬はフサン、0.5mg/kg/hr 程度とし、直前まで CHDF を施行していた場合はこのときのフサン流量に準じる。

*4 血液浄化装置はブラソート iQ21 を、回路は専用回路を使用する。

*5 施行時間は血漿分離速度 16% で 3.0 ~ 4.0 時間、20% で 2.5 ~ 3.0 時間となる。

プライミングについて

①原則 20kg 以下は RCC-LR プライミング返血なし。但し、バイタルが安定していれば、アルブミンプライミング、生食プライミングも OK とする。血行動態が不安定な場合は RCC-LR:25% アルブミン=3:2 でプライミング (Ht30 ~ 40%, Alb10% の溶液) をすることも考慮する。プライミングに使用する RCC-LR は必ずカリウム除去フィルターにてカリウム除去したものを使用する。

② PE 回路の置換液ラインも生食から置換液にプライミングし直して開始する。

抗凝固薬の溶き方

体重 (kg)	開始時フサン (mg/hr)	シリンジ速度 (ml/hr)	フサン 50mg (バイアル)	5% ブドウ糖液 20ml (アンプル)
5.0 ~ 13.9	5	2.0	1	1
14.0 ~ 19.9	10	2.0	2	1
20 ~ 30	15	2.0	3	1

ヘパロックについて

青のヘパリンロックシリンジ (10U/ml) を A・V それぞれ 1 本ずつ使用する。

済生会横浜市東部病院 小児科・集中治療科・臨床工学部 2009.07.24 改訂

抗凝固剤としてはメシル酸ナファモスタット (0.5 mg/kg/hr) から開始する。ALF ではヘパリンは AT-III を消費し、DIC の病態を悪化させるので禁忌とされている。回路返血側の活性化全血凝固時間 (ACT) を測定し、200 秒前後になるようにメシル酸ナファモスタット投与量を調節する。

小児では血液浄化療法の成否を左右するのは何と言ってもブラッドアクセスの確保である。我々は血液浄化用のブラッドアクセスは大腿静脈から、高カロリー輸液用には内頸静脈から挿入するようにしている。小児では血管径が細いため、サイドホール型のカテーテルでは脱血不良となりやすい。したがって、エ

ンドホール型のカテーテルを用いる。

(3) 感染管理

感染は ALF 患者の主要な死因の一つである。移植外科医の言葉を借りれば、「肝不全は移植で救命できるが、感染症を起こすと救命できない。」。したがって、感染には細心の注意を払う必要がある。臨床症状や血液検査では必ずしも明らかでないことも多い。vital sign や血糖値が不安定なときにはまず感染症を疑う。細菌感染巣は呼吸器、尿路、血液が多く、分離菌はグラム陽性球菌 (Staphylococci, Streptococci) と腸管のグラム陰性桿菌が多い。真菌感染、特にカンジダは ALF 患者の 1/3 にみられる⁹⁾。

静脈内留置カテーテル関連は重要な感染要因であり、カテーテルは2週間に1回は交換し、汚染や感染兆候があれば、その都度交換する。

予防的な抗菌薬投与はALF患者の予後や死亡率の改善に関して十分なエビデンスはないが、Empiricな抗菌薬投与は、a) 監視培養で有意菌が検出される、b) 肝性脳症の進行もしくは進行したstage(III/IV)、c) 難治の低血圧、d) SIRDSの存在、e) 肝移植待機患者に対し、推奨される⁹⁾。

ALF患者では肝移植を常に考慮して対応する必要があるため、筆者らは監視培養(血液、便、尿および鼻腔もしくは喀痰)を週3回行い、予防的に、まずはセファゾナトリウム(CEZ)をDIVし、感染兆候があれば、グラム陽性球菌と陰性桿菌をカバーする第3世代セファロsporin系のような広域スペクトラム抗菌薬を選択している。胸部単純レントゲンも感染の早期発見と血管内volumeの評価のために週2回以上は撮影している。

(4) 栄養管理

ALF治療の3本柱の一つである肝細胞再生を促す治療に関しては、現時点では栄養療法が最も重要である。ALFはnegative窒素バランスによって特徴づけられる異化亢進状態であり、安静時のエネルギー消費が健常時に比して約1.5倍に上昇している^{9,20)}。但し、患児の病態などに応じて差が大きいので、代謝モニターを施行し、安静時基礎代謝量を測定した上で、必要栄養量を決定することが望ましい。

経口栄養摂取は肝性脳症II度以下で、嘔吐や下痢がなく、経口摂取が可能であれば制限する必要はない。但し、肝性脳症がみられる場合には蛋白摂取量を0.5~1g/kg/dayに制限し、回復すれば直ちに解除する。

脳症がIII度以上に進行し、誤嚥・誤飲の可能性がある場合は中心静脈ルートからの非経口栄養を行う。糖質中心の組成とし、血糖値を確認しながら徐々に糖濃度高くする。血糖測定は2~3時間毎に定期的に行う。動脈ラインからの採血は患児に苦痛を与えないが、ヘパリン負荷/水分負荷となるため、簡易血糖測定器を用いて指先からの採血で血糖を測定する。高血糖はALF患者の頭蓋内圧上昇を悪化させる可能性があるため、インスリンを側管より持続静注し、血糖を100~150mg/dlに維持するようにインスリン投与量を適宜調整する。

破壊された肝細胞修復のためにはアミノ酸が必要であるが、どのようなアミノ酸が肝細胞修復に必要であるかは不明である。代謝過程において核酸代謝に近いアミノ酸を重視し、アルギニン、グルタミン酸、アスパラギン酸や分岐鎖アミノ酸(BCAA)が重視されている²⁰⁾。ALFに対するBCAA製剤の効果に関しては

十分なエビデンスがない。肝細胞内の尿素サイクルが回転しない状況ではアミノ酸負荷により高アンモニア血症を増悪させるため、禁忌であるとも言われている。我々は先天性尿素サイクル異常症時の高アンモニア血症に準じて、アンモニア値を少なくとも12時間毎に測定しながら、食事がとれない患者では0.5~1g/kg/dayの分岐鎖アミノ酸製剤を中心ルートから静脈内投与している。

脂肪乳剤はKupffer細胞などの肝網内系で処理されるため、網内系が破綻した劇症肝不全では禁忌との報告がある。しかし、volume-overloadの患者ではカロリーが濃縮されているため、勧められている⁹⁾。

高カロリー輸液を行っている場合にも、腸肝循環の維持、bacterial translocation防止のために消化管を使った栄養が必要である。高カロリー輸液を行わない場合でも、経口摂取が不十分な場合には経鼻胃管を挿入し、経口補水液、成分栄養剤(エレンタール[®])などを24時間持続で投与する。筆者らは栄養士に依頼し、滋養糖、中鎖脂肪酸(MCT)パウダー、成分栄養剤などを患児の状態に応じて調整してもらい、投与することもある。

(5) 免疫抑制療法

急性肝不全の病態の一部には炎症性サイトカインの異常放出など、免疫の異常活性化が一因となっている例がある²⁰⁾。また、近年、急性肝炎として発症する自己免疫性肝炎の病態が注目されているが²⁰⁾、自己抗体陰性、IgG値正常であることが多く、自己免疫性肝炎の診断に苦慮する²⁰⁾。また、本邦成人の成因不明の劇症肝炎を統計学的に分析し、クラスター分類を行うと、自己免疫性肝炎を多く含むクラスターに成因不明が多く分類されることから、成因不明例の中に診断できない自己免疫性肝炎が多く含まれている可能性が示唆されている²⁰⁾。肝再生が望めないほどに肝破壊が進行してしまってからでは効果がないが、このような症例においては免疫が異常活性化した病態を早期に把握して、適切な時期に免疫抑制療法を行うことで、内科的に救命例が増加する可能性がある。

しかし、臨床現場で迅速にサイトカインを測定するのは難しい。そこでサイトカインにより誘導される蛋白を保険診療内で測定し(表6)²⁰⁾、病態を早期に把握し、治療に反映させることが重要である。

ステロイド剤は異常活性化した免疫を抑える効果があるが、メチルpredニゾロンパルス療法は血管内皮障害の強い症例では、血管透過性を亢進させ、出血を助長することがある。バルミチン酸デキサメタゾン(リメタゾン注射液[®])はリポ化したステロイド剤であり、マクロファージに直接取り込まれて作用する。したがって、マクロファージが活性化した病態ではバルミ

表6 サイトカイン誘導蛋白と検査所見 (文献29より引用, 一部改変)

検査所見	所見の示す病態	関連サイトカイン
1. FDP-E 分画*	凝固線溶系亢進: 血管内皮細胞障害	IFN- γ , TNF- α
2. AST, LDH, ミトコンドリア AST	ミトコンドリア障害: アポトーシス/ネクローシス	TNF- α
3. 血清フェリチン	鉄代謝/網内系異常	TNF- α
4. 高TG血症	肝・脂肪代謝障害: リポ蛋白リパーゼ活性低下	TNF- α
5. 尿中 β_2 -ミクログロブリン	HLA class I 過剰発現: β_2 -ミクログロブリン = クラス I/L 鎖	IFN- γ
6. 可溶性 IL-2 レセプター, 2-5A 合成酵素活性	T 細胞活性化	

*通常の FDP でも、ほとんどが E 分画なので代用可能。

チン酸デキサメタゾンの投与をする。

シクロスポリン A (CsA) は活性化した T 細胞を抑制するのみならず、ミトコンドリア膜の保護効果があり、抗アポトーシス効果が期待できる²⁹⁾。また、最近では C 型肝炎ウイルスの複製を抑制することも報告されている³⁰⁾。1mg/kg/day 持続静注で開始し、血中濃度を 1 日 1~2 回測定し、150~250ng/ml になるよう投与量を調節する。CsA は肝で代謝されるため、ALF では予想以上に血中濃度が高値となることがあるので注意する。したがって、当日に CsA 血中濃度が判明しない場合には、0.3~0.5mg/kg/day 程度から開始した方が安全である。CsA は透析ではほとんど除去されないが、PE では一部除去されるため、血中濃度は低下する。筆者らの施設では薬剤師の協力を得て、薬物血中濃度モニタリング (TDM) と血中濃度シミュレーションを行い、至適投与量を決定している。

(6) 抗ウイルス療法

B 型肝炎ウイルス (HBV) による ALF ではラミブジンあるいはエンテカビルなどの核酸アナログ製剤を投与し、同時にインターフェロン β を投与する。近年、HBV の遺伝子型 (genotype) とその臨床病態が明らかになった³¹⁾。本邦では genotype C および Bj が多くを占め、幼児期以降の感染ではキャリア化することはまれであった。しかし、本来、本邦にはなかった genotype A が近年、本邦でも増加傾向にあり、本邦小児にも感染する症例がみられる³²⁾。genotype A は幼児期以降の感染でも高率にキャリア化することが知られており、genotype A ではキャリア化防止のために、ALF を発生する前の急性肝炎の状態から、抗ウイルス薬を投与するという選択肢もある。

また、従来 HBV 既往感染とされ、臨床的には治癒の状態と考えられてきた HBs 抗原陰性で HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例においても、移植後や免疫抑制剤の投与により、肝細胞や末梢血単核球に潜んでいた HBV の再活性化により重症肝炎や劇症肝炎を発症することが報告され、de novo B 型肝炎と呼ばれている³³⁾。このような症例においては、厚生労働省の「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」に

従い、定期的なモニタリングと、HBV-DNA が検出された場合には速やかに核酸アナログ製剤を投与する必要がある³³⁾。

HSV が原因と考えられる際にはアシクロビルを投与する。サイトメガロウイルス (CMV) が原因と考えられる際は、まず γ グロブリン 100~150mg/kg/回を投与し、CMV アンチゲネミア陽性例、real time PCR 陽性例、肝組織中に CMV 抗原を検出したり、核内封入体がみられたりした場合においてはガンシクロビルを投与する。但し、ガンシクロビルは血球減少などの副作用が問題となり、血液浄化療法施行時には体外への排泄が著明に増加することより投与量の設定が難しいため、感染症専門医や薬剤師とも協力して、至適投与量や投与期間を決定する必要がある。

(7) その他の治療

ALF 患者では臨床的に自然出血が問題となることは少ない (<10%)⁹⁾。胆汁うっ滞の強い症例では脂溶性ビタミンであるビタミン K 欠乏により凝固異常がみられることがある。前述したようにビタミン K² 10mg/day を連日静注する。どの程度の PT 値や血小板数を維持すれば、出血の予防が可能となるというデータはないが、筆者らは PT 活性 30% 以上、血小板数 2 万/ μ l 以上を保つように PE、血小板輸血を計画している。欧米では PT INR < 1.5、血小板 < 5 万/ μ l を目標とすることが推奨されている⁹⁾。しかし、予防的な FFP の投与は予後因子としての PT の評価を難しくし、volume overload のリスクもある⁹⁾¹²⁾。

上部消化管出血は H₂ blocker 静脈内投与での胃酸抑制により減少するとされるが⁹⁾¹²⁾、筆者らは H₂ blocker の投与にも関わらず、コントロール困難な消化管出血例を経験して以来、プロトンポンプ阻害剤静脈内投与を行っている。

ALF では消化管蠕動低下がよくみられる。消化管蠕動が低下し、消化管内での便の滞留時間が長くなると、高アンモニア血症の原因となりうる。麻痺性イレウスの状態では bacterial translocation による菌血症の頻度が高くなるため、消化管蠕動を促すためにパンテノールの点滴静注を行っている。また、それでも定期

的な排便がみられないときには、炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐剤（新レシカルボン坐剤[®]）、ラクチュロース注腸、グリセリン浣腸のいずれかを行っている。

また、抗酸化作用を期待して、ビタミンC点滴静注を行っている。

新生児ヘモクロマトーシスが疑われた場合には、移植外科医に速やかに連絡するとともに、交換輸血およびγグロブリン静注を連日行い、回復兆候がなければ、肝移植を考慮する。

(8) 肝移植のタイミング

実際の臨床現場では時間単位で病状が変化することもあり、一概に肝移植のタイミングを述べることは難しい。本邦では、未だ生体部分肝移植が主流であるが、ALFのように短期間でインフォームド・コンセントを得て、ドナーの適格性を評価しなければならないことも患児の家族には大きな負担となる。脳死臓器移植法の改正により、現時点では約6日に1人程度の脳死ドナー候補が得られる状況になったが、どのタイミングで内科的治療を断念し、移植に踏み切るかの判断はきわめて難しい。内科的に救命できるか否かを判断するための基準は以前から検討されてきているが、小児に適応できるものは限られている。King's Collegeの基準は海外では広く用いられてきているが、小児ではその精度が問題視されている³⁴⁾³⁵⁾。

また、本来、慢性肝不全のためのスコアであった Pediatric End-stage Liver Disease (PELD) score, Model for Endstage Liver Disease (MELD) score を小児 ALF に適用することが検討されている³⁵⁾³⁶⁾。Yantornoらは King's College の基準と比較して、PELD/MELD score の優位性を示した³⁵⁾。Sanchezらは PELD score の cut-off 値を 33 に設定し、特異度 81%、感度 86%、PPV 92%、陰性的中率 69% と報告している³⁶⁾。PELD/MELD score は以下の URL にアクセスするとインターネット上で自動計算出来るので参照されたい。

PELD/MELD calculator : <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocationcalculators.asp>

その他、Liver Injury Unit Score (LIU score) が小児 ALF の無移植生存率の予測に有用であることが報告されている³⁷⁾³⁸⁾。LIU は以下の計算式で得られた数値から無移植生存率が推測できる。

$$\text{LIU} = 3.584 * \text{peak total bilirubin (mg/dl)} + 1.809 * \text{peak PT (秒)} + 0.307 * \text{peak ammonia (}\mu\text{mol/l)} \text{ もしくは}$$

$$\text{LIU} = 3.507 * \text{peak total bilirubin} + 45.51 * \text{peak INR} + 0.254 * \text{peak ammonia.}$$

筆者らは前述の通り、厚労省のガイドラインをもっとも重視しているが、現状ではいくつかの基準を組み合わせて、肝移植のタイミングを判断する必要がある

と考えられる。

予 後

1979年～1994年の本邦小児劇症肝炎全国調査では³⁹⁾、本邦で肝移植導が実施されるようになる以前であり、救命率は30.7%であった。一方、2006年の調査での救命率は69%と向上した。これは主に肝移植術の導入によるものと考えられるが、血液浄化療法の進歩もその一躍を担っている。

2006年の調査で注目すべきは、1歳以下の救命率の低さである。肝移植率は1歳未満と1歳以上で、それぞれ73%と75%で大きな差はなかったが、救命率は1歳未満で54%、1歳以上で76%である。さらに肝移植後の救命率も1歳未満で54%に対して、1歳以上では76%と1歳未満では肝移植後も予後が悪い⁴⁰⁾。

一方で、欧米のデータでは、3歳未満と3歳とで検討すると、生存率に差はないとされている⁴¹⁾。しかし、3か月未満の乳児は有意に生存率が低いことも報告されている⁴²⁾。3か月未満の乳児 ALF では代謝異常症（ガラクトース血症、ミトコンドリア異常症、チロジン血症、Neiman-Pick type C、尿素サイクル異常症など）、新生児ヘモクロマトーシス、ウイルス感染（HSV、CMV など）が約半数を占める一方、成因不明も約4割ある⁴²⁾。これは代謝異常、感染症、自己免疫疾患などの原因検索が十分にされていない可能性を示唆しており、早期に確実に診断を行うことで予後を改善する可能性はある⁴³⁾。

今後の展開

血液浄化療法の進歩などにより救命率は向上したが、現在、ALF 治療の3本柱の「破壊された肝細胞の再生を促す」だけが、栄養療法以外の方法がない。recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) の ALF に対する効果の医師主導型治験が実施されたが、まだ、十分な効果は確認されていない⁴⁴⁾。ALF に対する肝細胞移植も、まだ、研究途上である⁴⁵⁾。これらの研究がさらに進み破壊された肝細胞が再生されるようになれば、ALF の内科的治療は飛躍的に向上すると期待される。

現状では、さらに救命率を向上させるためには、早期診断早期治療の体制作りである。各施設での診断能力に差があり、単一施設での診断には限界がある。したがって、今後は原因究明のための診断システム作りと小児肝臓専門医、移植外科医、集中治療医を中心とした治療チーム作りが重要と考えられる。

おわりに

ALF の治療は時間との勝負でもある。早期診断、早期治療、そして、ALF 昏睡型を発症する前に進行を止めることがきわめて重要である。したがって、筆者らが提唱している、① ALT>1,000IU/L 以上、② PT<60% または PT-INR>1.5、③ 総ビリルビン値>2.0mg/dl、以上の3項目のうち2項目以上を満たす場合には、「肝臓を専門とする小児科医」に速やかに連絡し、診断、治療などの方針を決めることが大切である。

文 献

- 1) 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 他. 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 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, ワーキンググループ-1, 研究報告. 肝臓 2011; 52: 393-398.
- 2) Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. Hepatology 2008; 47: 1401-1415.
- 3) 乾あやの, 位田 忍, 須磨崎亮, 他. 本邦における小児期の劇症肝不全. 日本腹部救急医学会雑誌 2009; 29: 583-589.
- 4) 坪内博仁. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計(2008年). 代表研究者 坪内博仁. 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・胆道疾患に関する調査研究. 平成 21 年度 総括・分担研究報告書. 2010: 95-106.
- 5) 十河 剛, 橋本卓史, 小松陽樹, 他. 小児の劇症肝不全の最近の治療. 小児科 2008; 49: 1885-1893.
- 6) 十河 剛, 乾あやの, 小松陽樹, 他. RI を用いた肝予備能検査. 小児内科 2000; 32: 729-731.
- 7) Naiki T, Nakayama N, Mochida S, et al. Novel scoring system as a useful model to predict the outcome of patients with acute liver failure: Application to indication criteria for liver transplantation. Hepatol Res 2012; 42: 68-75.
- 8) 十河 剛, 日衛嶋栄太郎, 菅原秀典, 他. 『劇症肝炎に対する肝移植適応ガイドライン』の小児期発症劇症肝不全への適用. 肝臓 2010; 51: 582-585.
- 9) Stravitz RT, Kramer AH, Davern T, et al. Intensive care of patients with acute liver failure: recommendations of the U.S. acute liver study group. Crit Care Med 2007; 35: 1-11.
- 10) Steiner LA, Johnston AJ, Czosnyka M, et al. Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. Crit Care Med 2004; 32: 1049-1054.
- 11) Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology 2012; 55: 965-967.
- 12) Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology 2005; 41: 1179-1197.
- 13) Rifai K. Extracorporeal albumin dialysis. Hepatol Res 2008; 38 (Suppl. 1): S41-S45.
- 14) 井上和明, 与芝真彰. 劇症肝炎に対する血液浄化療法 (HDF と PE) による救命 その歴史の変遷と治療上の意義. 肝胆膵 2009; 59: 421-434.
- 15) Inoue K, Kourin A, Watanabe T, et al. Plasma exchange in combination with online-hemodiafiltration as a promising method for purifying the blood of fulminant hepatitis patients. Hepatol Res 2008; 38 (Suppl. 1): S46-S51.
- 16) 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.
- 17) 平澤博之, 織田成人, 貞広智仁, 他. 浄化量を強化した血液浄化法による人工肝補助療法—HFCHDF— ICU と CCU 2007; 31: 361-369.
- 18) Nozaki M, Sogo T, Inui A, et al. Serial changes in cytokines, soluble cytokine receptors, soluble Fas and soluble Fas ligand in a case of fulminant hepatitis complicated with hemophagocytic syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39 (suppl. 1): S161.
- 19) 畑中美博. ポリスルホン製持続緩徐逆罪液濾過器「エクセルフロー」の特長. ICU と CCU 2008; 32 (別冊): S146-S151.
- 20) 大段 剛, 太鼓千恵, 小林 力. 旭化成クラレメディカル社製エクセルフロー AEF-10 の CHDF 療法における溶質: 除去性能の検討—透析患者に対する冠動脈バイパス術後—. ICU と CCU 2009; 33 (別冊): S252-S255.
- 21) 白水和宏, 杉森 宏, 藤吉哲宏, 他. 急性腎不全患者に対する持続的濾過透析におけるポリスルホン膜とポリメチルメタクリレート膜との有効性の比較. 日集中医誌 2012; 19: 419-420.
- 22) 服部元史, 古江健樹, 相馬 泉. 小児患者に対する急性血液浄化. 救急・集中治療 2006; 18: 155-163.
- 23) 市田隆文, 森 広樹, 玄田拓哉, 他. 急性肝不全に対する栄養管理. ICU と CCU 2007; 31: 357-360.
- 24) 藤澤知雄. 肝不全と食事・栄養. 小児科臨床 2004; 57: 2603-2610.
- 25) Chung RT, Stravitz RT, Fontana RJ, et al. Pathogenesis of liver injury in acute liver failure. Gastroenterology 2012; 143: e1-7.
- 26) 恩地森一. 急性肝炎ないしは重症肝炎, 急性肝不全として発症する自己免疫性肝炎の病態についての提唱. 肝臓 2011; 52: 327.
- 27) Hiejima E, Komatsu H, Sogo T, et al. Utility of simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 52: 470-473.
- 28) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, et al. Novel classification of acute liver failure through clustering using a self-organizing map: usefulness for prediction of the outcome. J Gastroenterol 2011; 46: 1127-1135.

- 29) 横田俊平. 高サイトカイン血症症候群. 炎症と免疫 2003 ; 11 : 289—295.
- 30) Liu JP, Ye L, Wang X, et al. Cyclosporin A inhibits hepatitis C virus replication and restores interferon-alpha expression in hepatocytes. *Transpl Infect Dis* 2011 ; 13 : 24—32.
- 31) Inui A, Komatsu H, Sogo T, et al. Hepatitis B virus genotypes in children and adolescents in Japan : before and after immunization for the prevention of mother to infant transmission of hepatitis B virus. *J Med Virol* 2007 ; 79 : 670—675.
- 32) Komatsu H, Sugawara H, Inui A, et al. Does the spread of hepatitis B virus genotype A increase the risk of intrafamilial transmission in Japan? *J Infect Chemother* 2011 ; 17 : 272—277.
- 33) 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.
- 34) Sundaram V, Shneider BL, Dhawan A, et al. King's College Hospital Criteria for Non-Acetaminophen Induced Acute Liver Failure in an International Cohort of Children. *J Pediatr* 2013 ; 162 : 319—323.
- 35) Yantorno SE, Kremers WK, Ruf AE, et al. MELD Is Superior to King's College and Clichy's Criteria to Assess Prognosis in Fulminant Hepatic Failure. *Liver transpl* 2007 ; 13 : 822—828.
- 36) Sanchez MC, D'Agostino DE. Pediatric end-stage liver disease score in acute liver failure to assess poor prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ; 54 : 193—196.
- 37) Lu BR, Gralla J, Liu E, et al. Evaluation of a Scoring System for Assessing Prognosis in Pediatric Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 1140—1145.
- 38) Lu BR, Zhang S, Narkewicz MR, et al. Evaluation of the Liver Injury Unit Scoring System to Predict Survival in a Multinational Study of Pediatric Acute Liver Failure. *J Pediatr* 2012 [Epub ahead of print].
- 39) 原田友一郎, 白木和夫. 日本における劇症肝炎の全国調査. *小児科診療* 1995 ; 10 : 1689—1694.
- 40) 須磨崎亮, 乾あやの, 位田 忍, 他. 小児の急性肝不全の特徴. *肝胆膵* 2007 ; 55 : 197—205.
- 41) Squires RH Jr, Shneider BL, Bucuvalas J, et al. Acute liver failure in children : the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *J Pediatr* 2006 ; 148 : 652—658.
- 42) Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR, et al. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 813—818.
- 43) Narkewicz MR, Olio DD, Karpen SJ, et al. Pattern of Diagnostic Evaluation for the Causes of Pediatric Acute Liver Failure : An Opportunity for Quality Improvement. *J Pediatr* 2009 ; 155 : 801—806.
- 44) Ido A, Moriuchi A, Numata M, et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis : a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety. *J Transl Med* 2011 ; 9 : 55.
- 45) Yu Y, Fisher JE, Lillegard JB, et al. Cell therapies for liver diseases. *Liver Transpl* 2012 ; 18 : 9—21.

急性肝不全の成因分類

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

持田 智¹，滝川康裕²，中山伸朗¹，桶谷 真³，内木隆文⁴，山岸由幸⁵，藤原慶一⁶，市田隆文⁷，坪内博仁³

¹埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科，²岩手医科大学 消化器・肝臓内科，³鹿児島大学 消化器疾患・生活習慣病学，⁴岐阜大学 消化器内科，⁵慶應義塾大学 消化器内科，⁶千葉大学 消化器・腎臓内科学，⁷順天堂大学静岡病院 消化器内科

わが国の急性肝不全はウイルス性症例が多く，組織学的に肝炎像を呈する症例を対象とした「劇症肝炎」の診断基準が，1981年に犬山シンポジウムで確立した¹。従って，劇症肝炎の成因はウイルス性，薬物性（アレルギー），自己免疫性に分類され，成因不明の症例も診療経過から肝炎と推定される場合は劇症肝炎の範疇で扱ってきた²。一方，欧米では1970年TreyとDavidsonが“fulminant hepatic failure”の概念を提唱し³，2005年には同病態を呈する症例を“acute liver failure”と総称することを明記したposition paperがAASLDより発表された⁴。これら欧米での診断基準では，acute liver failureには薬物中毒，代謝性疾患，循環不全などの肝炎像を呈さない症例も含まれており，わが国の劇症肝炎とは疾患概念が異なっている。そこで，これらの整合性を明確にするために，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」班は2011年に「わが国における急性肝不全の診断基準」を発表した^{5,7}。同基準では「正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ，初発症状出現から8週以内に，高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示す症例」を「急性肝不全」と診断し，組織学的に肝炎像の認められない症例も，その範疇で扱うことになった。

これに伴って，わが国における急性肝不全の成因分類（案）も以下のように改編する。なお，この成因分類に関する診断基準は，肝臓病専門医以外が診断する際に参考とする指標であり，肝臓病専門医が臨床経過から基準に合致しない成因に分類する必要があることを留意する必要がある。

1. 劇症肝炎の診断基準.A型肝炎，劇症肝炎：第12回犬山シンポジウム，中外医学社，東京，1982；pp110-230.
2. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Diseases, New York: Grune & Stratton, 1970: pp282-298.*
4. Julie Polson, William M. Lee. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197.
5. 持田 智，滝川康裕，中山伸朗，*et al.* 我が国における「急性肝不全」の概念，診断基準の確立：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，ワーキンググループ-1，研究報告. *肝臓* 2011; 52 : 393-398.
6. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
7. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.

表 1. 急性肝不全の成因分類

- I. ウイルス性：以下のウイルス検査等の基準を満たし、臨床経過から当該ウイルスが肝障害の原因と考えられる症例
- I-① A型：IgM-HAV 抗体陽性
 - I-② B型：HBs 抗原または IgM-HBc 抗体が陽性、HBV-DNA のみが陽性の場合もある*
 - I-②-1. 急性感染例：以下の3項目のうち、いずれかに該当する症例
 - ・発症前に HBs 抗原が陰性で1年以内に免疫抑制・化学療法の未実施例
 - ・IgM-HBc 抗体が高力価の症例
 - ・HBc 抗体が低力価の症例
 - I-②-2. キャリア例：以下の4項目のうち、いずれかに該当する症例
 - ・発症前に HBs 抗原が陽性の症例 (A)
 - ・IgM-HBc 抗体が低力価の症例 (B)
 - ・HBc 抗体が高力価の症例 (C)
 - ・発症前に HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性で、1年以内に免疫抑制・化学療法を実施した症例 (D)
 - I-②-2-i. 無症候性キャリア (誘因なし)
 - 上記 A, B, C の何れかに該当し、1年以内に免疫抑制・化学療法が未実施の症例
 - I-②-2-ii. 無症候性キャリア (誘因あり：再活性化例)
 - 上記 A, B, C の何れかに該当し、1年以内に免疫抑制・化学療法の実施した症例
 - I-②-2-iii. 既往感染の再活性化例 (*de novo* B 型肝炎)
 - 上記 D に該当する
 - I-②-3. 分類不能例：
 - ・上記の何れにも該当しない症例
 - * 肝炎発症時には原則的に HBV-DNA 量が高値であることを考慮して診断する
 - I-③ C型：HCV 抗体ないし HCV-RNA が陽性の症例
 - I-④ E型：IgA-HEV 抗体ないし HEV-RNA が陽性の症例
 - I-⑤ その他のウイルス：EBV, CMV などの急性感染、再活性化を抗体ないし遺伝子検査で証明した症例
- II. 自己免疫性：国際診断基準を満たす症例、または抗核抗体陽性ないし血清 IgG 濃度が正常上限の 1.1 倍以上の症例**
- ** 上記基準を満たさない成因不明例ないし薬物性症例にも自己免疫性肝炎が含まれている可能性を念頭において治療を開始する
- III. 薬物性：臨床経過から内服している薬物が肝障害の原因と考えられる症例
- III-① アレルギー性 (肝炎症例) ***
 - III-② 中毒性 (肝炎以外の症例) ***
- *** アレルギー性と中毒性は、肝生検未施行例では薬物の種類、量および臨床経過によって分類する
- IV. その他の肝炎以外の症例：臨床経過に基づいて以下の成因に分類する
- IV-① 循環障害****
 - IV-② 代謝性：Wilson 病、神経性食欲不振症、急性妊娠脂肪肝、Reye 症候群など
 - IV-③ 悪性腫瘍の肝浸潤
 - IV-④ 肝切除後ないし肝移植後肝不全
 - IV-⑤ その他
- **** 肝切除後ないし肝移植後以外の術後肝不全、感染症ないし DIC に伴う肝不全、熱中症などは循環障害の病態を呈する場合が多いことを考慮して分類する
- V. 成因不明：十分な検査を実施したにも拘らず、上記の何れにも分類されない症例
- VI. 評価不能：十分な検査を実施されていないため、上記の何れにも分類されない症例

(2013/12/19 配布資料)「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 血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ (WGIII)

急性肝不全に対する人工肝補助療法についての提言： high-flow CHDF, on-line HDF による覚醒率向上の認識とその全国標準化の必要性

1. 本邦における人工肝補助療法 (artificial liver support, ALS)の現状

昏睡型急性肝不全の症例数は減少しているが、内科的救命率には有意な改善が認められない。ALSの施行目的は肝性昏睡起因物質・不要物の除去、水・電解質・pHの管理による良好な全身状態の維持、肝合成能低下により不足する凝固因子をはじめとする蛋白の補充などである。急性肝不全は多臓器不全を呈することが多く、救命率を改善するにはALSによる、肝移植を前提とした意識覚醒率の向上(脳浮腫の防止、レシピエントの治療意志確認)と合併症治療を含む全身管理が不可欠である。

2012年に施行した「急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告」(1)によると、全国の80%以上の施設で血漿交換(plasma exchange, PE)と何らかの血液濾過透析(hemodiafiltration, HDF)の併用が標準療法となっていた。HDFについては、continuous HDF(CHDF)・HDF(従来法)が多く、透析液流量を大幅に増加させたhigh-flow CHDF(HFCHDF)や透析液を清浄化して補充液として用いるon-line HDF(OLHDF)のどちらかが施行されていたのは23施設にとどまっていた。ALS施行例の覚醒率は全体で53%であり、これはHFCHDFやOLHDFを用いた報告の70-90%(2-4)と比較すると低率であり、より強力な覚醒能を有するALSの標準化が急務である。

2. 現時点における最善のHDFについての提言

前希釈法を用いたOLHDFは、①大量の置換液を用いることにより単位時間当たり最高効率のHDFが可能であり、②回路凝固が起こりにくいため回路交換の頻度も少なく簡潔・安全で、しかも③透析液から置換液を作成することで大幅にコストが抑えられることから、ALSの第一選択と成り得ると思われる。しかし、①水質の清浄化管理の問題、②肝不全用透析液の開発、③適切・安全な施行条件の設定、④急性肝不全への保険未適応など、解決すべき課題は多く、その壁は高い。

現時点における最善のHDFとして、OLHDFが施行可能で習熟している場合にはOLHDFが第一選択となる。OLHDFが施行困難な場合には、現状でも多くの施設で可能な透析液流量(Q_d)を強化したHFCHDFを施行しながら覚醒率の改善をはかりつつ、一方でワーキンググループとしてOLHDFの標準化を進めていくことが必要である。HFCHDF/OLHDF

の施行により全国的に覚醒率の改善が確認された場合には、ALSとしてのPEのあり方の見直しも必要になってくると思われる。

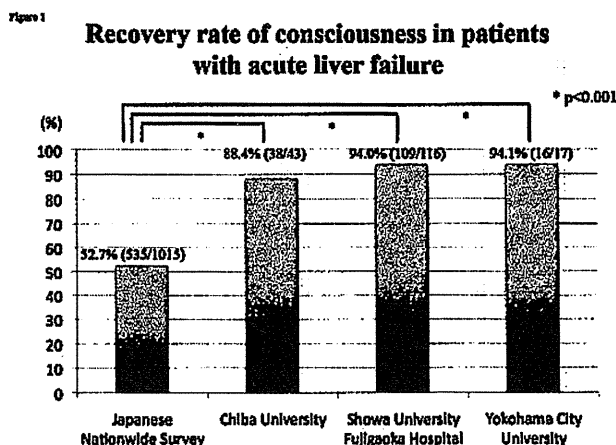
また、昏睡型急性肝不全の非移植生存率は覚醒率に比べて依然として低率である。早期診断・早期治療、内科的治療の徹底ができれば、現状でもALS・肝移植を要する症例は大幅に減らすことができる可能性があり、そのための啓蒙が何より重要である。

文献

- 1) 藤原慶一,他:「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 血液浄化法の有効性評価を目的としたワーキンググループ. 急性肝不全に対する血液浄化療法の有効性評価: 急性肝不全に対する人工肝補助療法の現状に関するアンケート調査報告. 肝臓 2012; 53: 530-533.
- 2) Yokoi T, et al. Efficacy of high-flow dialysate continuous hemodiafiltration in the treatment of fulminant hepatic failure. Transfus Apher Sci 2009; 40: 61-70.
- 3) Inoue K, et al. Japanese-style intensive medical care improves prognosis for acute liver failure and the perioperative management of liver transplantation. Transplant Proc 2010; 42: 4109-4112.
- 4) Arata S, et al. Treatment of hepatic encephalopathy by on-line hemodiafiltration: a case series study. BMC Emerg Med 2010; 10: 10.

(肝臓 Meeting Report in press)

(参考図)



**Classification of the Etiologies of Acute Liver Failure in Japan
- A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan -**

Satoshi MOCHIDA¹, Yasuhiro TAKIKAWA², Nobuaki NAKAYAMA¹, Makoto OKETANI², Takafumi NAIKI⁴, Yoshiyuki YAMAGISHI⁵, Keiichi FUJIWARA⁶, Takafumi ICHIDA⁷ and Hirohito TSUBOUCHI³

¹Department of Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

²Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Iwate Medical University

³Department of Digestive and Life-Style Related Disease, Health Research Course, Human and Environmental Sciences, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

⁴Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine

⁵Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

⁶Department of Gastroenterology and Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University

⁷Department of Gastroenterology, Shizuoka Hospital, Juntendo University

ABSTRACT: The Intractable Liver Diseases Study Group of Japan, supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, established novel diagnostic criteria for “acute liver failure” in 2011. In these criteria, patients without histological findings of hepatitis are included in the disease entity of “acute liver failure,” as in Europe and the United States. In this report, classification criteria for the etiologies of “acute liver failure” in Japan are proposed.

Hepatitis viral infection is the most important and common cause of acute liver failure in Japan. Acute liver failure is typically represented by fulminant hepatitis in Japan, and the diagnostic criteria for “fulminant hepatitis” were established by the Inuyama Symposium in 1981 [1]. The etiology of fulminant hepatitis includes viral infections, autoimmune hepatitis, drug allergy-induced liver injuries, and hepatitis of indeterminate etiologies [2]. In contrast, in the United States, Trey and Davidson proposed criteria for the diagnosis of “fulminant hepatic failure” in 1970 [3], which includes liver failure caused by drug toxicity, circulatory disturbances, metabolic diseases, acute fatty liver of pregnancy, and postoperative liver damage, none of which is included in the etiological factors of the disease entity of “fulminant hepatitis” in Japan. Then, Polson and Lee published an AASLD position paper in 2005 [4], and “fulminant hepatic failure” was replaced by “acute liver failure”, although the etiological factors of the disease entity of “acute liver failure” have not been changed until now, either in Europe or in the United States.

The diagnostic criteria for “fulminant hepatitis” in Japan need to be revised to correspond to those for “acute liver failure” in Europe and the United States. Thus, the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan, supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, established novel diagnostic criteria for “acute liver failure”, which includes the disease entity of “fulminant hepatitis” in 2011 [5,6]. According to these criteria, patients showing prothrombin time values of 40% or less of the standardized values or INRs of 1.5 or more caused by severe liver damage developing within 8 weeks of the onset of symptoms are diagnosed as having “acute liver failure”, with the liver function prior to the current onset of liver damage being estimated to be normal. Patients without histological findings of hepatitis are included in the disease entity of “acute liver failure,” as in Europe and the United States. In this report, classification criteria for the etiologies of “acute liver failure” in Japan are proposed (*Table 1*).

ACKNOWLEDGEMENTS: This study was supported by Health Labor Sciences Research Grant, Research on Measures for Intractable Diseases, Ministry of Health Labor and Welfare of Japan.

REFERENCES

1. *The Proceedings of the 12th Inuyama Symposium. Hepatitis Type A and Fulminant Hepatitis. Chugai Igaku-sha, Tokyo, 1982 (in Japanese).*
2. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.
3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Diseases, New York: Grune & Stratton, 1970: pp282-298.*
4. Julie Polson, William M. Lee. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197.
5. Mochida S, Takikawa Y, Nakayama N, et al. Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepato Res* 2011; 41: 805-812.
6. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.

Table 1. Classification of the Etiologies of Acute Liver Failure

I. Viral infection; those satisfying the following criteria for laboratory data, showing clinical features consistent with viral infection.

I-① HAV: Positive test result for anti-HAV (IgM)

I-② HBV: Positive test result for either HBs-antigen or anti-HBc (IgM), but care should be exercised in rare cases in which the test result for serum HBV-DNA is positive whereas all of the serum markers for HBV are negative*

I-②-1. Transient HBV infection; when any of the following 3 situations is satisfied.

- Negative test result for HBs antigen preceding the onset of liver injury in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months
- High levels of anti-HBc (IgM)
- Low levels of anti-HBc (IgG)

I-②-2. Acute Exacerbation in HBV carriers; when any of the following 4 situations is satisfied.

- Positive test result for HBs antigen preceding the onset of liver injury (A)
- Low levels of anti-HBc (IgM) (B)
- High levels of anti-HBc (IgG) (C)
- Negative test result for HBs antigen, but positive test results for anti-HBc or anti-HBs preceding the onset of liver injury, in cases with a history of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous recent 12 months (D)

I-②-2-i. Asymptomatic or inactive HBV carriers without drug exposure; those satisfying A, B or C above in the absence of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months

I-②-2-ii. Reactivation in asymptomatic or inactive HBV carriers receiving immunosuppressive and/or anti-cancer drugs; those with a history of immunosuppressive and/or anticancer therapies in the previous 12 months satisfying A, B or C above.

I-②-2-iii. Reactivation by immunosuppressant and/or anticancer drugs in patients with resolved HBV (*de novo* HBV hepatitis); those satisfying D

I-②-3. Indeterminate HBV infection; those with HBV infection, but not fulfilling the criteria shown in I-②-1 and I-②-2.

*** To bear in mind that in general, hepatitis due to HBV is associated with high levels of serum HBV-DNA, except in HBe-antigen-positive asymptomatic carriers.**

I-③ HCV: Positive for anti-HCV and/or HCV-RNA

I-④ HEV: Positive for anti-HEV (IgA) and/or HEV-RNA

I-⑤ Other viruses: Demonstration of transient infection or reactivation of EB virus, cytomegalovirus and other viruses through measurements of serological markers and viral genomes.

II. Autoimmune hepatitis; those satisfying "Criteria for Diagnosis of Autoimmune Hepatitis" proposed by the International Autoimmune Hepatitis Group, or those positive for antinuclear antibody or serum IgG concentrations 1.1 times the upper limit of the normal range at each institution or greater**

**** To bear in mind that patients with autoimmune hepatitis might be confused with those having drug-induced liver injuries or hepatitis of indeterminate etiology. Patients with the possibility of this condition should be treated as soon as possible as cases for autoimmune hepatitis.**

III. Drug-Induced Liver Injuries; those consistent with drug-induced liver injury based on their clinical courses.

III-① Drug allergy-induced hepatitis***

III-② Drug toxicity-induced liver injury (excluded from hepatitis)***

**** Differential diagnosis between drug allergy-induced hepatitis and drug toxicity-induced liver injuries is based on the types and doses of the drugs and the clinical features of the patients.

IV. Liver injuries without the histological findings of hepatitis; diagnosis is based on the clinical features of the patients.

IV-① Circulatory disturbance****

IV-② Metabolic diseases; Wilson's disease, anorexia nervosa, acute fatty liver of pregnancy, Reye's syndrome and others.

IV-③ Infiltration of the liver by malignant cells

IV-④ Liver injuries after liver resection and transplantation

IV-⑤ Miscellaneous etiologies

**** Liver injuries after operation other than liver resection and transplantation, those due to bacterial infection, DIC and heat stroke are in general classified as being caused by circulatory disturbance

V. Indeterminate etiology despite adequate examinations

VI. Unclassified due to inadequate examinations

A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy

Masayoshi Harigai · Satoshi Mochida ·
Toshihide Mimura · Takao Kolke ·
Nobuyuki Miyasaka

Received: 5 November 2012 / Accepted: 30 November 2012
© Japan College of Rheumatology 2012

Abstract Reactivation of hepatitis B virus (HBV) and de novo HBV hepatitis in patients with rheumatic diseases given intensive and long-term immunosuppressive therapy with or without biological disease-modifying antirheumatic drugs is of great concern, especially in regions where the virus is endemic, including Japan. To ascertain a better benefit–risk balance for immunosuppressive therapy for patients with rheumatic diseases, the Japan College of Rheumatology developed this proposal. All patients with rheumatic diseases commencing immunosuppressive therapy should be screened for hepatitis B surface antigen

(HBsAg); those who are negative for HBsAg should be screened for hepatitis B core antibody (HBcAb) and hepatitis B surface antibody (HBsAb) as well. HBV carriers and serum HBV DNA positive patients with resolved infection should receive nucleoside analog as soon as possible, prior to commencing immunosuppressive therapy. For serum HBV DNA negative patients with resolved infection, careful monthly monitoring using serum levels of aspartate and alanine aminotransferases and HBV DNA is recommended during and at least 12 months after withdrawal of immunosuppressive therapy. If serum HBV DNA becomes positive, patients should receive nucleoside analog treatment as soon as possible, while ongoing immunosuppressive therapy should be continued to avoid severe or fulminant hepatitis development. To facilitate proper management of patients with HBV infection, collaboration between rheumatologists and hepatologists is strongly encouraged.

M. Harigai (✉)
Department of Pharmacovigilance, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan
e-mail: mharigai.mpha@tmd.ac.jp

M. Harigai · N. Miyasaka
Department of Medicine and Rheumatology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

S. Mochida
Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

T. Mimura
Department of Rheumatology and Applied Immunology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

T. Kolke
NTT Sapporo Medical Center, Hokkaido, Japan

N. Miyasaka
Global Center of Excellence Program, International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Diseases, Tokyo, Japan

Keywords Hepatitis B virus · Reactivation · Rheumatic diseases · Immunosuppressive therapy · Glucocorticoid

Introduction

Epidemiological data have indicated that about 350 million people worldwide (6 % of the world population) are infected with hepatitis B virus (HBV) and that 200 million of those live in Asian countries [1, 2]. Previous studies estimated that the number of HBV carriers who are positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) in Japan is 1.0–1.5 million and that 23.2 % of the total Japanese population has been previously infected with HBV [3, 4]. Once hepatocytes are infected with HBV, replication-competent covalently closed circular DNA (cccDNA) is formed in the nuclei of the infected hepatocytes during the viral

replication process. The cccDNA serves as the main template for transcription of viral pregenome RNA, as well as messenger RNA (mRNA), and persists permanently in the cells [5]. Hence, HBV carriers and patients with resolved HBV infection [HBsAg negative and hepatitis B core antibody (HBcAb) and/or hepatitis B surface antibody (HBsAb) positive] are equivalent in terms of the presence of replication-competent HBV genome in their hepatocytes. Chemotherapy- or immunosuppressive therapy-associated immunosuppressed status may increase the risk for reactivation of HBV, both in patients who are HBV carriers and in patients with resolved HBV infection. Hepatitis following viral reactivation in patients with resolved HBV infection is called "de novo HBV hepatitis" and often leads a fatal and fulminant course, especially in patients with malignant lymphoma given chemotherapy containing rituximab, i.e., anti-CD20 chimeric antibody, and corticosteroids [6, 7].

Recent advances in treatment for rheumatoid arthritis (RA) have improved outcomes for patients. In Japan, six biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) have been approved for RA since 2003, and the maximum approved dosage of methotrexate for RA was increased to 16 mg/week in February 2011. Together with these changes in medications, goal-oriented early aggressive therapy has been introduced in clinical practice, aiming at remission and maintenance of remission of the disease [8]. Similar therapeutic strategies have also been introduced for other rheumatic diseases, such as systemic lupus erythematosus and systemic vasculitides [9, 10]. As a result, patients with rheumatic diseases receive intensive remission-induction treatment with long-term maintenance therapy using corticosteroids, immunosuppressants, and/or biological DMARDs, which have potential risk for reactivation of HBV and de novo HBV hepatitis. During the past few years, several investigators reported reactivation of HBV in patients with rheumatic diseases given biological DMARDs, especially tumor necrosis factor inhibitors [11–16]. Development of HBV reactivation and fatal fulminant hepatitis was also reported in patients with rheumatoid arthritis given low-dose methotrexate [17–19]. These data strongly suggest that appropriate screening for HBV infection and monitoring for reactivation in HBV-infected patients are mandatory in rheumatology clinical practice (Fig. 1).

In this proposal we summarize epidemiological data on reactivation of HBV in Japan and in patients with rheumatic diseases. Based on the latest evidence and expert opinions, we indicate methods of proper management for HBV-infected patients with rheumatic diseases who will receive immunosuppressive therapy. The diagnosis of HBV infection and prophylaxis of reactivation are in accordance with the "Guidelines for prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection" that were jointly

developed by the Intractable Hepatobiliary Disease Study Group of Japan and the Study Group for the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis in the Health and Labour Sciences Research [20, 21]. This proposal is subject to changes as advances occur in research in this and related medical fields. This proposal was originally published in Japanese on the website of the Japan College of Rheumatology on September 6, 2011, and revised on October 17, 2011 and September 5, 2012.

Fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan

Since 1998, the Intractable Hepatobiliary Diseases Study Group of Japan has conducted an ongoing nationwide annual survey for fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure (LOHF). By 2009, 1,186 patients with these hepatic disorders [19–21], 39 % of which were HBV related, had been accumulated. In Japan, HBV-related acute liver failure is classified into transient infection, acute exacerbation in HBV carrier, and indeterminate infection patterns; de novo HBV hepatitis due to viral reactivation in patients with resolved HBV infection is classified as one of the subgroups of acute exacerbation in HBV carriers [22]. According to this classification, the causes of HBV-related fulminant hepatitis and LOHF in Japan are transient infection (55 %), acute exacerbation in HBV carrier including reactivation in patients with resolved infection (35 %), and indeterminate infection pattern (10 %) [19–21]. The percentage of HBV carriers who developed fulminant hepatitis or LOHF gradually decreased from 1998 to 2004, but increased again in and after 2005 due to the increased number of patients with viral reactivation in resolved HBV infection [23–25]. Of 488 patients who developed fulminant hepatitis or LOHF during 2004 and 2009, 194 (40 %) were HBV related; causes of these infections were transient infection in 91 (47 %), acute exacerbation in HBV carrier including reactivation in patients with resolved infection in 72 (37 %), and indeterminate infection pattern in 31 (16 %). Among the 72 patients classified into acute exacerbation in HBV carrier, the investigators identified 17 patients with reactivation of HBV in patients with resolved infection; these patients had been initially classified as HBV carriers showing acute hepatitis exacerbation. Thirteen of these 17 patients were treated with rituximab-containing regimens, but some received other chemotherapy or immunosuppressive therapy. All of these patients died, pointing to an extremely unfavorable prognosis [21]. Although the "Guidelines for prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection" were first published in 2009 [26], more recent data from the Intractable Hepatobiliary Diseases Study Group of Japan