

森野 照代¹⁾ 長田 淳一¹⁾ 三枝 明子¹⁾ 田中 洋一¹⁾
 宮 恵子¹⁾ 阪田 章聖²⁾ 長田 浩彰³⁾

- 1) 徳島赤十字病院 内科
 2) 徳島赤十字病院 外科
 3) 徳島赤十字病院 腎センター

要 旨

近年、劇症肝炎の治療成績が各種補助療法により改善しているが、HBVによる場合、これまでは原因治療はIFN以外に特になく、また十分なものではない。HIV治療のため開発されたラミブジンは逆転写酵素阻害作用によりHBVにも効果があり、本邦でもB型慢性肝炎の治療に用いられている。B型劇症肝炎で入院した50歳男性に対して従来の治療に加えてラミブジン投与(100mg/日)を行った。ラミブジンは短期間でHBVウイルス量を減少させ、これに伴い肝再生の指標であるAFPの増加が認められた。本例の経過はラミブジンがB型劇症肝炎に対する有効な治療法であることを示していると思われる。

キーワード：急性B型肝炎、劇症肝炎、ラミブジン

はじめに

劇症肝炎はウイルス感染、自己免疫性肝疾患、種々の薬剤による障害などをはじめとして、さまざまな原因によって起こる致死的な肝疾患とされている。最近10年間の劇症肝炎患者数はA型肝炎流行の有無により若干増減するが、年間約1000例でほぼ不変と考えられており、従来から急性型とよばれていた劇症肝炎の原因は大半がHAVないしHBVであり⁶⁾非B非Cの多くもHBVの関与によるものと考えられている。一方で、1998年以降よりHIVの治療薬として開発された逆転写酵素阻害剤であるラミブジンは本来B型慢性肝炎の治療薬であるが、最近では重症例、劇症例に用いられた報告がみられるようになった。

今回我々は急性B型肝炎の劇症化例にラミブジンを併用し、速やかな血中ウイルス量の減少と肝細胞の再生を認めたと考えられた症例を経験し、今後の治療法の改善に役立つと考えたため報告する。

症 例

症例：50歳、男性

主訴：全身倦怠感、食欲低下、嘔気

表1 入院時検査成績

Blood cell count :	ChE	305U/l	HBV-DNA(TMA)8.5LGE/ml
RBC 519×10 ⁴ /μl	NH3	67μg/dl	HBV-DNAp 2080cpm
Hb 15.8g/dl	T-Cho	120mg/dl	IgM HA-Ab (-)
Ht 44.6%	TG	100mg/dl	HCVAb (-)
WBC 5430/μl	HDL-cho	13mg/dl	HCV-コア抗体 (-)
PLT 5.6×10 ³ /μl	LDL-cho	87mg/dl	HCV-RNA (-)
Blood chemistry :	BS	216mg/dl	ANA 40倍
TP 6.8g/dl	HbA1c	5.6%	サイトメガロ IgG 160倍
Alb 3.8g/dl	AFP	2.0ng/ml	サイトメガロ IgM<10
BUN 22mg/dl	Hemostatic test :		EB抗VCA IgG20倍
Cr 1.0mg/dl	PT	19%	EB抗VCA IgM<10
Na 126mEq/l	APTT	44.1sec	EB抗EA-DR IgG<10
K 3.6mEq/l	Fibrinogen	483mg/dl	EB抗EBNA10倍
Cl 88mEq/l	FDP	36μg/ml	単純ヘルペス 16倍
T-Bil 10.4mg/dl	AT-III	51%	水痘帯状ヘルペス 4未満
D-Bil 6.5mg/dl	Serological test :		Urinalysis
AST 6530U/l	CRP	16.2mg/dl	protein (1+)
ALT 7580U/l	HBsAg	(+)	urobilirinogen (-)
LDH 5070U/l	HBeAg	(-)	sugar (2+)
ALP 460U/l	HBeAb	(+)	keton (-)
γ-GTP 201U/l	IgM HBc-Ab	(+)	occult blood (3+)
	index	7.2	

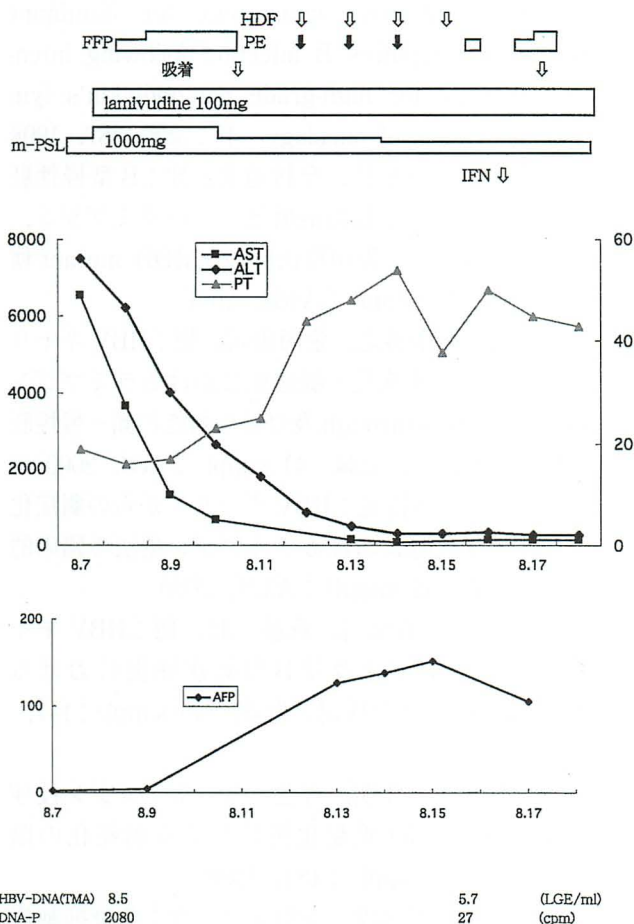


図 1

家族歴：特記事項なし

既往歴：45歳で糖尿病を指摘される

現病歴：平成13年8月初めより全身倦怠感を認めていた。平成13年8月6日、39℃の発熱を認めるようになったために近医を受診し、肝機能障害（AST 2999U/l、ALT 1903U/l、T-Bil 5.5mg/dl）を指摘され入院した。翌日の血液検査にてさらなる肝機能障害の増悪（AST 6584U/l、ALT 6348U/l、T-Bil 12.1mg/dl）があり劇症化が心配され当科に紹介された。

入院時現症：身長164cm、体重71.6kg、血圧153/99 mmHg、脈拍80/分、整、意識清明、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸あり、胸部所見に異常なし、腹部所見では右季肋部に肝を2横指触知、明らかな脾腫や腹水は認めなかった、下腿浮腫なし、神経学的所見に異常なし

入院後経過

入院時検査より急性肝炎重症型と診断した。これま

で肝炎ウイルスの指摘をうけたことがなかったこと、入院時のHBsAg(+)よりB型急性肝炎の可能性を考えステロイドパルス療法とラミブジン内服（100mg/日）、FOY投与を開始した。以後は肝機能、血小板数は徐々に改善したが、ビリルビン、NH₃は徐々に増加、PT値はFFPをtotal 28単位投与していたが、8月11日にはPT 25%と低値であった。8月11日の夕方から肝性脳症を認めるようになり、劇症肝炎急性型と診断し、血漿交換（40U/日）、血液濾過透析を併用したところPTは40%前後を保てるようになった。8月14日からは血液濾過透析のみとし必要に応じてFFP輸注を施行した。8月15日にはALT 332U/l、PLT 15.1×10³/μl、PT 38%と改善しておりAFP138.5 μg/mlと肝細胞再生の可能性が考えられたが、NH₃は211μg/dl、FDPも25μg/mlとなお高値であった。

8月16日よりIFN（スミフェロン600万単位）を併用したが同時期より38℃前後の発熱を認めるようになり、血圧や脈拍の変動がめだつたためにバランスコントロール等を優先し翌日には中止した。中止後も高熱は継続し、8月18日には脳出血をきたし同日、永眠された。

考 察

劇症肝炎の成因としてHBVによるとされる患者数は高率で、我が国でのHBVキャリアからの発症例は増加傾向にある。B型による劇症肝炎は1999年には37.5%を占めており⁶⁾B型肝炎の治療法の改善は劇症肝炎の予後改善にもつながるといえる。近年、HBVに対する新たな治療法として抗ウイルス剤であるラミブジン療法が導入され、B型慢性肝炎に対し投与され有効^{1),2)}であることが臨床的にも証明されてきているが、その重症化例、劇症化例にも投与が試みられており、有効であった症例が報告されている。^{3-5),7-14)}その多くはキャリアからの重症化例である。

本症例では、前医にて、同年3月26日にはHBsAg(-)、HBsAb(-)であったことと、当院入院時のHBsAg(+), IgM-HBcAb高値であったことより急性B型肝炎の劇症化例である可能性が高い。現時点ではHBVの急性感染例へのラミブジン療法の有効性は明らかにされていないが、ラミブジン（100mg/日）併用により8月7日から8月15日の間にHBV-DNA(TMA)が8.5から5.7LGE/mlにまで急速に減少し、

AFP 増加等により反映される肝細胞再生を認めた。脳出血を来し不幸の転帰をたどったが、治療経過は急性 B 型肝炎の劇症化例にラミブジンが有効であることを示唆するものであり、臨床的に貴重な症例と考え報告した。

文 献

- 1) Geoffrey D: Lamivudine Treatment of Chronic Hepatitis B. *Rev. Med. Virol* 8 : 153-159, 1998
- 2) Daryl L, Farooq K, Edward D: Long-Term Therapy of Hepatitis B With Lamivudine. *Hepatology* 32 : 828-834, 2000
- 3) 半田宏一, 井上和明, 関山和彦: ラミブジンを併用して治療した HB キャリアの重症化例. *日消誌* 95 : 1136-1140, 1998
- 4) 与芝 真: B 型劇症肝炎の治療例. *治療学* 34 : 101-104, 2000
- 5) 三上哲弥, 請川淳一, 松村卓哉: 示唆に富む経過を示した B 型劇症肝炎の一例. *医学と薬学* 42 : 590-595, 1999
- 6) 藤原研司, 持田 智: わが国における劇症肝炎の現状. *肝胆臓* 42 : 393-400, 2001
- 7) 坪田昭人: 劇症肝炎に対するラミブジン療法. *消化器科* 32 : 189-194, 2001
- 8) F.L.Clark, M.W.Drummond, S.Chambers: Successful treatment with lamivudine for fluminant reactivated hepatitis B infection following intensive therapy for high-grade non-hodgikin's lymphoma. *Annals of oncology* 9 : 385-387, 1998
- 9) 白川寛夫, 大石和佳, 今村道夫, 他: B 型慢性肝炎重症化に対する救命治療としてのラミブジン, サイクロスポリン併用療法時の YMDD mutant 検出. *肝臓* 42(suppl) : A132, 2001
- 10) 坪田昭人, 鈴木義之, 荒瀬康司, 他: HBV キャリアからの肝炎重症化・劇症化におけるラミブジン投与後の breakthrough 及び肝炎再燃の頻-慢性肝炎例との対比-. *肝臓* 41(suppl) : A88, 2000
- 11) 坪田昭人, 熊田博光: HBV キャリアからの劇症化予防と劇症化時におけるラミブジン療法の臨床的意義. *肝臓* 41(suppl) : A324, 2000
- 12) 坪田昭人, 荒瀬康司, 齊藤 聡, 他: HBV キャリアからの劇症化及び B 型劇症肝炎における lamivudine 投与の検討. *肝臓* 40(suppl) : 147, 1999
- 13) 山田雅哉, 井上和明, 吉芝 真: ラミブジン投与による HBcarrier 重症化例における劇症化の阻止. *肝臓* 40(suppl) : 184, 1999
- 14) 金井尚子, 長谷川潔, 小川美保, 他: 免疫抑制療法中の慢性 B 型肝炎急性増悪に対するラミブジンの有効性. *肝臓* 41(suppl) : A157, 2000

Lamivudine for Fluminant Hepatic Failure Associated with Acute Hepatitis B

Teruyo MORINO¹⁾, Junichi NAGATA¹⁾, Akiko SAIGUSA¹⁾, Yoichi TANAKA¹⁾,
Keiko MIYA¹⁾, Akimasa SAKATA²⁾, Hiroaki NAGATA³⁾

¹⁾Division of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

²⁾Division of Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

³⁾Kidney Center, Tokushima Red Cross Hospital

Advances of supportive care considerably improved the prognosis of patients with fluminant hepatitis. However, the outcome, even of interferon therapy, has been disappointing in hepatitis B (HBV) virus associated cases. Lamivudine, a reverse transcriptase inhibitor originally developed as an anti-HIV agent, is proved to be a potent inhibitor of HBV and widely used for the treatment of chronic hepatitis B in Japan.

Here, we report a 50-year-old man with fluminant hepatic failure due to acute hepatitis B who was successfully treated with lamivudine. A rapid clearance of serum HBV-DNA and a marked increase in AFP value indicating hepatic regeneration were observed after the administration of lamivudine (100mg/day). These

observation suggest that lamivudine is a promising therapeutic option for fluminant hepatitis B.

Key words: acute hepatitis B, fluminant hepatitis, lamivudine

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 7 : 52-55, 2002
