<症例報告>

Genotype E による B 型急性肝炎の 1 例

原田 直毅* 竹田 晃 春名 能通 齋藤 義修
藤永 哲治 田中 聡司 石井 修二 西山 範
入江 孝延 鈴木 貴弘 井上 敦雄

要旨：症例は 35 歳日本人女性，海外渡航歴が多く，複数の外国人との交際歴がある．著明な肝機能障害にて入院．血液検査にて B 型急性肝炎と診断した．その後，第 10 病日に genotype E であることが判明した．肝炎は遷延化し，第 18 病日にエンテカビルの投与を開始した．その後，改善傾向を認め，約半年で HBs 抗原は陰性化，HBs 抗体陽性，HBV DNA 感度以下となった．今回本邦では臨床報告の稀な genotype E による B 型急性肝炎を経験したので報告する．

索引用語： B 型急性肝炎 Genotype E エンテカビル 輸入感染症

緒 言

B 型肝炎ウイルスには genotype A から H が報告されておりわが国では genotype B, C が多く最近では A 型が増加しつつある¹⁾²⁾．B 型急性肝炎はその genotype により経過が異なり genotype A は慢性化しやすいとも言われている³⁾⁴⁾．一方 genotype E は西アフリカ型とされわが国ではほとんど報告されておらず，その急性肝炎としての臨床的特徴は良くわかっていない．今回本邦では臨床報告の稀な genotype E による B 型急性肝炎を経験したので報告する．

症 例

30 歳代 女性．

主訴：全身倦怠感 黄疸．

現病歴：海外渡航歴が多く約 10 年前にアフリカへの渡航歴がある．約 10 年前にガーナに 3 カ月滞在し，ガーナ出身者との交際歴がある．現在のパートナーはアメリカ人である．2007 年 10 月初旬頃より全身倦怠感があり，10 月 13 日近医を受診した．急性肝炎を疑われ同日当院紹介となった．ALT 2643 IU/l，ビリルビン 11.4 mg/dl，HBs 抗原陽性であり，B 型急性肝炎疑いにて同日入院となった．

既往歴：特記すべき事項なし．

輸血歴：なし．

家族歴：特記すべき事項なし．

入院時現症：身長 164.0 cm 体重 55.4 kg 意識は清明 血圧 108/60 mmHg 脈拍 68/分 整 体温 36.8℃ 眼瞼結膜に貧血なし 眼球結膜の黄染著明 心音 清胸部にラ音を聴取せず 腹部は平坦・軟で右鎖骨中線上に肝を 2 横指触知する．

入院時検査所見 (Table 1)：AST 1305 IU/l，ALT 2643 IU/l，T-Bil 11.4 mg/dl と上昇しプロトロンビン活性は 63.1% にまで低下を認めた．EBV，CMV の初感染はなく HCV 抗体は陰性であった．また抗核抗体，抗ミトコンドリア抗体は陰性であった．HBsAg/Ab +/−，HBeAg/Ab −/+，HBCAb + で IgMHBcAb (≥200 PEIU/) の上昇を認め，HBV DNA は 5.4 log copy/ml，HBV genotype は E (HBV 遺伝子型測定キット) であった．なお，HIV Ag/Ab は陰性であった．

CT 所見 (Fig. 1)：軽度の肝腫大，脾腫を認めた．

入院後経過 (Fig. 2, Table 2)：服薬の既往がなく，HBV 以外のウイルスによる急性肝炎は否定的であった．また自己抗体も陰性であり HBV による急性肝炎を疑った．入院時血液検査で IgM 型 HBc 抗体が高値陽性であることより B 型急性肝炎と診断し経過を観察した．第 7 病日に genotype E であることが判明した．倦怠感が改善せず，ALT，ビリルビン，PT の改善傾向が緩慢で，ビリルビンの再上昇，PT の 40% 台への低下があり劇症化の可能性もあるため，第 18 病日より entecavir hy-

大阪府立急性期・総合医療センター

*Corresponding author:

naoki-harada@mvc.biglobe.ne.jp

<受付日2009年8月25日><採択日2010年2月3日>

Table 1 Laboratory data

CBC		Serum chemistry		Viral marker	
WBC	4300 / μ l	TP	7.6 g/dl	HCV Ab	(-)
Neut	50.3 %	Alb	4.0 g/dl	anti-HA-IgM Ab	(-)
Eos	1.7 %	BUN	10 mg/dl	HBsAg (EIA)	(+)
Bas	3.7 %	Cr	0.72 mg/dl	anti-HBs Ab (CLEIA)	(-)
Mon	10.3 %	T-Bil	11.4 mg/dl	HBeAg (CLEIA)	(-)
Lym	34.0 %	D-Bil	8.0 mg/dl	anti-HBe Ab (RIA)	(+)
Hb	14.5 g/dl	AST	1305 IU/l	anti-HBc Ab (CLEIA)	5.4 S/CO
Plt	38.8×10^4 / μ l	ALT	2643 IU/l	IgM class anti-HBc Ab (ELFA)	≥ 200 PEIU/ml
		ALP	429 IU/l	HBV DNA (PCR, TaqMan)	5.41 logcopy/ml
PT (%)	63.1	γ -GTP	81 IU/l	HBV genotype (PCR hybridization)	E
PT (INR)	1.3	CHE	152 IU/l	HIV Ag/Ab	(-)/(-)
APTT	39.8 sec	LDH	461 IU/l		
		CRP	0.13 mg/dl

Fig. 1 Enhanced abdominal CT shows hepatosplenomegaly.

Fig. 2 clinical course

Table 2 clinical course (HBV markers)

		0 week	2 week	4 week	8 week	17 week	25 week
HBsAg	IU/ml	> 250.00	> 250.00	> 250.00	52.37	0.01	0.01
anti-HBsAb	mIU/ml	0	0	0	0	1	14
HBeAg	S/CO	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.3
anti-HBeAb	INH.%	83.5	88.8	90.9	90.6	89.9	89.6
anti-HBcAb	S/CO	5.4	10.7	15.4	15.9	14.2	12.6
HBV DNA log	copy/ml	5.4	4.6	3.2	< 2.6	< 2.6	< 2.6

drate 0.5 mg の投与を開始した。その後は ALT, ビリルビン値, PT は徐々に改善に向かい, 第 48 病日には ALT 79 IU/l, ビリルビン 1.9 mg/dl, PT 74% となった。HBV DNA 量は 5.4 log copy/ml から感度以下にまで低下した。その後, 肝機能・全身状態が改善したため第 49 病日に退院した。以降外来にて entecavir hydrate での治療を継続し, HBs 抗原は発症後第 17 週に陰性化し, HBs 抗体は第 25 週に陽性となり, 第 25 週に entecavir hydrate 0.5 mg の投与を終了した。その後も再燃なく経過している。

考 察

B 型肝炎ウイルスには genotype A から H が報告されておりわが国では genotype B, C が多く最近では A 型が増加しつつある。厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業の平成 17 年度の報告⁵⁾によると, 全国の共同研究施設にて B 型急性肝炎 408 例中 HBV genotype を測定しえた 321 例の genotype の頻度は genotype A 82 例 (26%), genotype B 37 例 (17%), genotype C 187 例 (58%), genotype D 10 例 (3%), genotype E 1 例 (0.3%), typing 不能 34 例であった。また, 平成 19 年には genotype H による B 型急性肝炎の報告もなされている⁶⁾。HBV genotype E は元々西アフリカに高頻度に見られ, その遺伝子は高い相同性を示すとされている⁷⁾。近年ではヨーロッパ諸国, 北アメリカなどでアフリカ移民による発症例の報告がなされている⁸⁾⁹⁾。アフリカでは小児期の水平感染が主な感染ルートであるが, 近年は性交渉での感染が増加しているとの報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。本邦では HIV 陽性者において性交渉による感染の 1 例の報告があるが¹²⁾, 検索し得た範囲内では HBV genotype E により発症した急性肝炎の症例報告はない。

本症例では 10 年前にガーナ人との接触があり, HBV キャリアーからの発症も考えられたが, HBs 抗原陽性, IgM 型 HBc 抗体, HBc 抗体低値にて B 型急性肝炎と診

断した¹³⁾¹⁴⁾。また, PC/CP 変異について今回測定はできてはいないが, HBe 抗原が初診時に HBs 抗原陽性, HBe 抗原陰性, HBe 抗体陽性であり, PC 変異株である可能性が示唆された。B 型急性肝炎に対する核酸アナログの使用については一定の見解は得られていない¹⁵⁾¹⁶⁾。genotype A の急性肝炎では慢性化率が比較的高いため使用を勧めるとの意見もあるが, 一方 genotype E での慢性化率の報告はこれまでにない。また, 重症急性肝炎の治療に関してはキャリア発症の報告ではあるが B 型肝炎ウイルスキャリアの急性増悪例に対するラミブジンの有効性に関する Prospective Study¹³⁾が報告されている。本症例では経過が遷延し, PT が 46.5% まで, 総ビリルビン濃度が 11.4 mg/dl を超え, 肝障害が重症化した。IgM 型 HBc 抗体高値陽性であり急性感染が考えられたが, キャリア例からの発症も完全には否定はできず¹⁵⁾¹⁷⁾, PC 変異株である可能性もあり劇症化も危惧されたため, entecavir hydrate の投与を開始した。投与開始 3 カ月で HBs 抗原は陰転化を認め慢性化はきたさなかった。また, 本症例は HBV genotype E による B 型急性肝炎であったが, genotype E は主に西アフリカに分布する株であり, 輸入感染症と考えられる。HBV genotype A が日本国内に広く拡散したように今後, HBV genotype E もキャリア化する率が高ければ国内に拡散する可能性が危惧される。本症例において, パートナーの血液検査は不可であり感染源は特定できなかった。ガーナ人との交際歴もあり, キャリア例からの発症も疑われたが, HBs 抗原陽性, IgM 型 HBc 抗体高値陽性, HBc 抗体低値であったこと, HBs 抗原は陰性化, HBs 抗体は陽性化し肝炎が治癒した経過からも急性感染であると考えられた。近年 HBV genotype A による急性肝炎の割合が増加していると報告されている¹⁾²⁾。genotype A については, 主に国内に存在している genotype B, genotype C に比し高頻度に慢性化するとの報告や³⁾⁴⁾, 核酸アナログ, インターフェロンの投与が有効であっ

たとの報告がなされている¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし, genotype E についての臨床経過の報告例はなく, 今後さらに症例を集積し, 病態, 臨床学的特徴, ウィルス学的特徴の解析が必要と考えられる。

文 献

- 1) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001; 34: 590—594
- 2) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fluminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—334
- 3) Torii N, Hasegawa K, Ogawa M, et al. Effectiveness and long-term outcome of lamivudine therapy for acute hepatitis B. *Hepatol Res* 2002; 23: 34—41
- 4) Ogawa M, Hasegawa K, Naritomi T, et al. Clinical features and Viral sequences of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepatol Res* 2002; 23: 167—177
- 5) 「厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業 (肝炎部門) : 平成 17 年度報告書」 p25—30
- 6) 玉田陽子, 矢野公士, 小松達司, 他. 国内初となる HBV genotype H による B 型急性肝炎の 1 例. *肝臓* 2007 ; 48 : 109—111
- 7) Kramvis A, Restorp K, Norder H, et al. Full Genome Analysis of Hepatitis B Virus Genotype E Strains From South-Western Africa and Madagascar Reveals Low Genetic Variability. *Journal of Medical Virology* 2005; 77: 42—52
- 8) Singh J, Dicker C, Pahal V, et al. First Report of Genotype E of Hepatitis B Virus in an Indian Population. *Intervirology* 2009; 52: 235—238
- 9) Ganne-Carrie N, Williams V, Kaddouri H, et al. Significance of Hepatitis B Virus Genotypes A to E in a Cohort Patients with Chronic Hepatitis B in the Serine Saint Denis District of Paris (France). *Journal of Medical Virology* 2006; 78: 335—340
- 10) Kramvis A, Kew MC, et al. Epidemiology of hepatitis B virus in Africa, its genotypes and clinical association of genotypes. *Hepatology Reserch* 2007; 37: S9—S19
- 11) Jacobs B, Mayaud P, Changalucha J, et al. Sexual transmission of hepatitis B in Mwanza, Tanzania. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 121—126
- 12) Shibayama T, et al. Characterization of Seven Genotypes (A to E, G and H) of Hepatitis B Virus Recoverd From Japanese Patient Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Journal of Medical Virology* 2005; 76: 24—32
- 13) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2000 年). 「厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究」班, 平成 13 年度研究報告書」2002, p62—77
- 14) Brunetto MR, Cerenzia MT, Oliveri F, et al. Monitoring the natural course and response to therapy of choronic hepatitis B with an automated semi-quantitative assay for IgM anti-HBc. *Journal of Hepatology* 1993; 19: 431—436
- 15) 田中靖人, 新海 登, 溝上雅史. B 型急性肝炎の治療. *医学のあゆみ* 2007 ; 223 : 141—143
- 16) Kumar M, Satapathy S, Monga R, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 97—101
- 17) 持田 智, 藤原研司. B 型急性肝炎治療法の最新動向. *日本臨床* 2004 ; 62 : 248—252
- 18) Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54: 1009—1013
- 19) 大森 格, 鳥居信之, 長谷川潔, 他. HBV genotype A に対するラミブジン投与症例の検討. *肝臓* 2007 ; 48 : 145—152

A case of acute hepatitis B by HBV genotype E

Naoki Harada*, Akira Takeda, Takamichi Haruna, Yoshinobu Saitou,
Tetsuji Fujinaga, Satoshi Tanaka, Shuji Ishii, Osamu Nishiyama,
Takanobu Irie, Takahiro Suzuki, Atsuo Inoue

A 35-year-old Japanese female was admitted for remarkable hepatic dysfunction. She had traveled abroad frequently and had a history of sexual partnership with multiple foreigners. Examinations revealed that she was infected with hepatitis B virus (HBV) of genotype E, a very rare genotype in Japan. Since her hepatitis was deteriorating after admission, we started administration of entecavir on 18th hospital day. It took about 6 months until HBsAg was replaced by anti-HBs, and HBV DNA decreased to undetectable level. Here we report this case in detail because HBV genotype E infection is rarely experienced in Japan.

Key words: acute hepatitis B genotype E entecavir sexually transmitted disease

Kanzo 2010; 51: 107—111

Osaka General Medical Center

*Corresponding author: naoki-harada@mvc.biglobe.ne.jp