<症例報告>

2 姉妹の HBs 抗原キャリアーに重感染した A 型肝炎

菅 充生 藤嶋 彰 菊池 晃 坂本 真一
赤保内良和 谷内 昭* 木下 博 安斎 哲郎**

要 旨：北海道登別温泉町に流行発生した A 型肝炎に際し、8 歳と 4 歳の 2 姉妹の HBs 抗原キャリアーに重感染した症例があり、経過中 HBs 抗原価、HBc 抗体価に変動が認められた。症例 1 は A 型肝炎の回復期に HBs 抗原価および HBc 抗体価が一過性に低下し、その後上昇し安定した。症例 2 は同じく回復期に HBc 抗体価が一過性に低下し、その後上昇し安定した。HBs 抗原キャリアーに A 型肝炎が重感染した症例は少く、文献的考察を加え報告した。

索引用語： A 型肝炎 HBs 抗原キャリアー HBs 抗原価 HBc 抗体価 HA 抗体

はじめに

わが国で A 型肝炎の血清学的診断が可能になった 1975 年以降、現在までに 10 件あまりの A 型肝炎の流行が報告されているが、昭和 54 年 5 月を中心に北海道登別市登別温泉町で発生した A 型肝炎は、患者数 61 名に及ぶ本邦第 3 位の規模の流行であった。この流行についての疫学的・血清学的検索の結果は他に報告したが^{1,2,3)}、この中に HBs 抗原キャリアーの 2 姉妹に重感染した症例があり、経過中 HBs 抗原価および HBc 抗体価に興味ある変動を認めたので報告する。

症 例

<症例 1>：8 歳、女子。

主訴：全身倦怠感、食欲不振、腹痛。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母親が HBs 抗原キャリアー。

現病歴：昭和 54 年 4 月 27 日頃より咽頭痛、腹痛、発熱（38℃）を認めていたが、その後咳嗽、食欲不振、全身倦怠感が持続したため同年 5 月某医を受診、5 月 9 日の肝機能検査で GOT 488U、GPT 589U と高値であり、急性肝炎の診断で 5 月 10 日登別厚生年金病院に入院した。

入院時現症：体重 21.5kg。脈拍 90/分、整。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めない。心・肺に異常なく、肝・脾を触知しないが心窩部に圧痛を認めた。腹水なく、神経学的検査で異常を認めなかった。

* 札幌医大第 1 内科（主任：谷内 昭教授）

** 市立室蘭総合病院内科

<受付日 55 年 9 月 17 日>

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血ではリンパ球の相対的増加があった他異常なく、肝機能検査で GOT 270 U、GPT 440U、LDH 533U、ALP 29.0KA であったが、TTT は 4.0U と正常値であった。IgM は 260mg/dl、HBs 抗原 (RPHA) 陽性、HBe 抗体陰性、HBe 抗原 (MO) 陽性、HBe 抗体陰性、HA 抗体 (HAVAB kit, Dainabot) 阻止率 68.4% であった。

入院後経過：肝底護剤、ビタミン剤の投与により GOT、GPT は 20 病日に正常化した。ALP は最後まで異常値を示し 34 病日に正常化した。経過中の HBs 抗原価、HBc 抗体価 (IAHA)、HA 抗体価および GPT の変化を Fig. 1 に示した。入院時 HBs 抗原価は 2^9 であったが、肝機能の回復期に 2^8 に低下、その後 2^{12} に上昇し安定した。HBc 抗体価も同様に入院時 2^{11} であった。

Fig. 1 Clinical course of Hepatitis A in HBsAg carrier (case 1)

Table 1. Laboratory data on admission

	case 1	case 2		case 1	case 2
Hematological exam.			ChE (0.8-1.1)	1.3 ΔpH	1.2 ΔpH
RBC	454 x10 ⁴	415 x10 ⁴	Blood chemistry		
WBC	4700	7100	T.P.	6.8 g/dl	7.5 g/dl
stab	5 %	3 %	Alb.	4.0 g/dl	4.4 g/dl
seg	32 %	46 %	T.Chol.	149 mg/dl	131 mg/dl
lymph	61 %	47 %	β-LP	241 mg/dl	432 mg/dl
eosino	0 %	2 %	Serological tests		
mono	2 %	2 %	IgG (700-1800)	1700 mg/dl	1800 mg/dl
Liver function tests			IgM (70-290)	260 mg/dl	249 mg/dl
T.Bil.(0.2-1.0)	0.6 mg/dl	0.7 mg/dl	IgA (110-370)	201 mg/dl	60 mg/dl
GOT (8-40)	270 U	96 U	AFP	(-)	(-)
GPT (5-35)	440 U	76 U	CRP	(-)	(-)
TTT (1-7)	4.0 U	9.5 U	RA	(-)	(-)
ZTT (4-12)	10.6 U	22.9 U	HBsAg	(+)	(+)
LDH (50-400)	533 U	266 U	HBsAb	(-)	(-)
LAP (70-200)	576 U	447 U	HBeAg	(+)	(+)
ALP (3-13)	29.0 KA	32.0 KA	HBeAb	(-)	(-)
γ-GTP (0-60)	93 IU	236 IU	anti-HA	68.4 %	94.2 %

が、肝機能の回復とともに^{2°}に低下、その後上昇し¹²に安定した。HA 抗体価は入院時68.4%であったが、42病日に94.5%、103病日に100%となった。IgM-index⁴⁾ は8病日に1.61であったが、42病日には1.04に低下した。経過中 TTT は正常域にあり、IgM は20病日に279mg/dl と最高値になり以下減少を示した。

<症例 2> : 4 歳、女子。

主訴：食欲不振、腹痛。

既往歴：特記すべきものなし。

家族歴：症例 1 の妹。

現病歴：昭和54年4月中旬より発熱(38℃)、咳嗽、嘔気、嘔吐があり、4月28日に某医を受診し自家中毒の診断で治療を受けていたが、食欲不振、腹痛が持続、さらに5月9日の肝機能検査で GOT 109U、GPT 102U であり肝炎の疑いで5月10日登別厚生年金病院に入院した。

入院時現症：体重18.0kg、血圧110/70mmHg、脈拍120/分、整。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めない。心・肺に異常なく、肝は正中で2横指触知、辺縁鈍、圧痛を伴っていた。脾は触知せず、神経学的検査で異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 末梢血に異常なく、肝機能検査で GOT 96U、GPT 76U、ALP 32.0KA、LDH 266U、TTT 9.5U であり、IgM は249mg/dl であった。HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性、HBe 抗原陽性、HBe 抗体陰性、HA 抗体阻止率は94.2%と高値を示していた。

入院後経過：肝庇護剤、ビタミン剤の投与により GOT、GPT は12病日に一度正常化した。33病日に GOT 72U、GPT 52U に軽度上昇し、44病日に再度正常化した。TTT は12.9U まで上昇し、IgM は33病日に

Fig. 2 Clinical course of Hepatitis A in HBsAg carrier (case 2)

576mg/dl と最高値となり以後減少した。

経過中の HBs 抗原価、HBc 抗体価、HA 抗体価および GPT の変化を Fig. 2 に示したが、入院時^{2°}であった HBs 抗原価は肝機能の回復期に増減をくりかえし、次第に²¹に安定した。HBc 抗体価は入院初期より²⁴と高抗体価であったが、症例 1 と同様に肝機能の回復期に²¹⁷に低下し、その後²¹になり安定した。

HA 抗体価は入院時より94.2%と高値であり、40病日95.1%、103病日97.5%とその後も高値を持続した。しかし IgM-index は8病日に1.58であったが40病日に0.97に低下し、本例は A 型肝炎であることが示された。

考 案

今回登別温泉町に発生した A 型肝炎は、北海道ではウイルス学的・血清学的に確認された最初の流行であり、また流行範囲が特定の施設に限定されず、地域社会 (コミュニティ) 単位に広がった本邦第 3 位の規模の流行で

Fig. 3 Changes of anti-HA titer and the ratio of IgM-HA titer at the initial stage and the later stage of the patients

あった。

発生患者61名中 HA 抗体価や HB ウイルス関連抗原を追跡できたものは27名であった。Fig. 3 にその一部を示したが、HA 抗体価は発病後上昇が認められ、IgM-index は急速な低下を示すものと、緩徐な低下を示すものに分れた。

これらの中で報告した2例は初診時より HBs 抗原および HBe 抗原が陽性であるため、最初は急性 B 型肝炎と考えていたが、発病初期より HBc 抗体価が高く、HBs 抗原も3カ月以上持続し、また母親が HBs 抗原キャリアーであることより HBs 抗原キャリアーと診断、さらに症例1は経過中 HA 抗体価の上昇が認められ、症例2は発病初期より HA 抗体価が上昇していたが、IgM-index の急速な低下が認められたことより両例はともに A 型肝炎の重感染であると診断した。

HBs 抗原キャリアーから急性 B 型肝炎が発症したときの特長として、初回感染の B 型肝炎に比べ HBc 抗体価が発病初期より 2^{15} 以上の高値を示し^{5,6)}、初回感染例では初期に IgM 型の HBc 抗体が上昇するのに対して、HBs 抗原キャリアーでは IgG 型の HBc 抗体が上昇する⁷⁾と報告されている。しかし HB ウイルス関連抗原・抗体の変動のみからは、HBs 抗原キャリアーから急性 B 型肝炎が発症したのか、A 型肝炎が重感染したのかを判断するのは困難であり、HA 抗体価および IgM-index^{*}の測定が必要となる。現在 HA 抗体の測定がルー

チンに行われつつあり、今後 A 型・B 型肝炎の重感染例の報告が増加するとおもわれるが、著者らが調べたかぎりこれらの報告は少ない。

Krugman ら⁸⁾は MS-1 (HA ウイルス) と MS-2 (HB ウイルス) を同時に投与すると、最初に A 型肝炎、次いで B 型肝炎が発症することより、HA、HB 両ウイルスが同一個体で同時に増殖することを証明し、Moser ら⁹⁾は、14歳男子に A 型肝炎と B 型肝炎が併発した例を報告している。

さらに Hindman ら¹⁰⁾は、施設内で発生した A 型肝炎の51例について、HBs 抗原陽性者は12例中8例 (67%)、HBs 抗原陰性者は68例中43例 (63%) の罹患率で両者に差はなく、また重症度にも差はなかったと報告している。

HBs 抗原キャリアーの成立には宿主免疫機能異常、とくに T 細胞機能の欠如にあるとする Dudley¹¹⁾ の仮説があるが、HBs 抗原キャリアーに A 型肝炎が重感染することは興味深い。報告した2例は、A 型肝炎の回復期に HB ウイルスの増殖を反映する HBc 抗体価の一過性の低下が認められ、また HBs 抗原は次第に上昇が認められた。清水ら¹²⁾も14歳男子の HBs 抗原キャリアーに重感染した A 型肝炎で、肝機能の改善とともに HBs 抗原価が一度低下し、その後再上昇するのを観察している。

これらの現象がウイルスの干渉によるのか、HA ウイルスによる肝細胞傷害に起因するのかは不明である。今後両ウイルスの増殖肝細胞の場合、および宿主 interferon 産生能や免疫機能に及ぼす影響を含め、症例を増やし検討する必要がある。

結 語

登別温泉町の A 型肝炎流行に際し、HBs 抗原キャリアーの2姉妹に重感染した症例があり、経過中 HBs 抗原価、HBc 抗体価に興味ある変動を認めたので報告した。

(本研究の一部は厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の補助によった。)

文 献

- 1) 安斎哲郎他：登別温泉町に流行発生した A 型肝炎。(1) 疫学的観察。肝臓，20：1109, 1979.
- 2) 安斎哲郎他：登別温泉町に流行発生した A 型肝炎。市立室蘭医誌，5：1, 1980.
- 3) 嵐 方之 他：A 型肝炎における HA 抗体の変動。消化器と免疫，No. 6, 医歯薬出版，東京，

- 1981, p. 149.
- 4) 矢野右人他：A 型急性肝炎の初期血清による診断. 肝臓, **20** : 430, 1979.
 - 5) 鈴木 宏他：肝炎と anti HBc. 第 7 回犬山シンポジウム 記録集, 中外医学社, 東京, 1976, p. 19.
 - 6) Hoofnagle, J.H. et al.: Antibody to hepatitis-B-virus core in man. Lancet, **II**: 869, 1973.
 - 7) 赤羽賢浩 他：IgM 分画抗 HBc 抗体による急性 B 型肝炎と HBs 抗原 carrier の急性増悪との鑑別. 肝臓, **20** : 432, 1979.
 - 8) Krugman, S. et al.: Viral hepatitis, type B. DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. N. Engl. J. Med., **290**: 1331, 1974.
 - 9) Moser, M.R. et al.: Unresolved hepatitis in a patient with hepatitis A and B. Lancet, **II**: 705, 1975.
 - 10) Hindman, S.H. et al.: Simultaneous infection with type A and B hepatitis viruses. Am. J. Epidemiol., **105**: 135, 1977.
 - 11) Dudley, E.J. et al.: Cellular immunity and hepatitis-associated Australia antigen in liver disease. Lancet, **I**: 723, 1972.
 - 12) 清水 勝他：HBs 抗原キャリアーに重感染した A 型肝炎. 肝臓, **20** : 1300, 1979.

Two sibling cases of hepatitis A superimposed upon the HBs-antigen carrier state

Mitsuo SUGA, Akira FUJISHIMA, Akira KIKUCHI, Shin-ichi SAKAMOTO,
Yoshikazu AKAHONAI, Akira YACHI*, Hiroshi KINOSHITA and
Tetsuro ANZAI**

During the course of an epidemic outbreak of hepatitis A in Noboribetsu Onsencho, Hokkaido, two sibling cases with hepatitis A were found to be of dual infection superimposed upon the HBs-antigen carrier state. During the clinical courses of these two cases, both both HBs-antigen titers and HBc-antibody titers were found to undergo characteristic fluctuations. In Case No. 1, both HBs-antigen titer and HBc-antibody titer showed temporary declines in the convalescence stage of hepatitis A, followed by recoveries and subsequent stabilization of the titers. In Case No. 2, the HBc-antibody titer similarly showed a temporary decline in the convalescence, followed by a similar recovery and subsequent stabilization.

In view of the limited literatures on HAV infection superimposed upon the HBs-antigen carrier state, the significance of the present observation was discussed, with comments on the available literatures.

* The First Department of Internal Medicine, (Director: Prof. Akira YACHI) Sapporo Medical College (Sapporo)

** The First Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital (Muroran)