<症例報告>

成人期の初感染後 HBV carrier 状態となり、 その後インターフェロン療法により HBs 抗原の消失した 2 例

鈴木 文孝 茶山 一彰 小林 正宏 坪田 昭人
 鯉田 勲 斉藤 聡 荒瀬 康司 村島 直哉
 池田 健次 熊田 博光*

要 旨：成人期の HBV 初感染から HBV carrier となった 2 例に対して、インターフェロン (IFN) 療法を施行し肝機能の正常化とともに HBs 抗原の消失を認めた。症例 1 は、急性 B 型肝炎の経過中に重症化を懸念しステロイド剤を使用したところ、肝機能は正常化したものの HBs 抗原は持続陽性となった。急性肝炎発症後 8 カ月めの時点より IFN 療法を施行した。IFN の一時的中断後急性増悪を認めたが IFN 療法の再開にて肝機能の改善と HBs 抗原の消失をみた。症例 2 は HBV 感染後グリチルリチン製剤 (以下 SNMC) を使用したところ症例 1 と同様肝機能は正常化したものの HBs 抗原は持続陽性となった。急性肝炎発症から 9 年後の肝機能の上昇後に IFN 療法を施行し、同様に HBs 抗原の消失を認めた。IFN 療法は、このように感染期間の比較的短い慢性 B 型肝炎症例に対しては非常に有効な治療法になると考えられた。

索引用語： HBs 抗原消失 HBV carrier インターフェロン療法

はじめに

本邦での HBV carrier は、ほとんどが垂直感染及び乳幼時期での水平感染により成立するものと考えられており、成人では免疫不全状態にある例を除いて、HBV 感染により carrier になることは極めて稀であるとされている¹⁾。今回我々は、成人期の初感染により HBV carrier となったが、その後インターフェロン (IFN) 療法により HBs 抗原の消失した 2 例を経験したので報告する。

症例 (1)

症例：56歳、女性。

職業：看護婦。

家族歴：父、閉塞性黄疸にて死亡。

既往歴：29歳時左尿管結石症手術 (このとき輸血あり)。38歳時肝炎、HB ワクチン接種歴なし。

現病歴：1985年7月、9月、11月に勤務先の病院にて施行した採血では、肝機能は正常であった。また1985年11月の採血では、HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性で

あった。1986年1月7日全身倦怠感を認め、勤務先病院受診。GOT 346IU/l, GPT 486IU/l, HBs 抗原陽性にて急性 B 型肝炎と診断され入院となった。1月13日 GOT 495IU/l, GPT 835IU/l, T. Bil 1.2mg/dl の時点から、重症化を懸念しプレドニゾロン40mg/day を投与された。その後トランスアミナーゼは、低下傾向となりプレドニゾロンは減量中止された。しかし HBs 抗原及び HBe 抗原が持続陽性となり、1986年7月より再度トランスアミナーゼが上昇してきたため8月11日当院を紹介され受診、精査目的にて当科入院となった。なお、肝炎発症前に針事故歴は認めていない。

入院時現症：身長150.5cm, 体重52.0kg, 血圧124/62mmHg, 脈拍84/分, 腹部、肝脾ともに触知せず。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血血液像、血液凝固能に異常は認めなかった。血液生化学検査では、トランスアミナーゼの軽度上昇を認めた。血清学検査では、HBs 抗原 (RIA) 及び HBe 抗原 (EIA) は共に陽

Fumitaka SUZUKI, Kazuaki CHAYAMA, Masahiro KOBAYASHI, Akihito TSUBOTA, Isao KOIDA, Satoshi SAITOH, Yasuji ARASE, Naoya MURASHIMA, Kenji IKEDA and Hiromitsu KUMADA

*虎の門病院消化器科

<受付日1995年1月11日>

Table 1 Laboratory data on admission of case 1.

Hematology		Serological examination	
WBC	3,800 /mm ³	HBsAg	51 C.I.
RBC	435×10 ⁴ /mm ³	(RIA)	
Hb	13.1 g/dl	Anti-HBs	0.5 C.I.
Ht	40.4 %	(RIA)	
Plat	18.8×10 ⁴ /mm ³	HBeAg	8.54 C.I.
Blood chemistry		(EIA)	
T. Bil	0.7 mg/dl	Anti-HBe	0 %
D. Bil	0.4 mg/dl	(EIA)	
GOT	31 K.U./l	Anti-HBc	100.6 %
GPT	31 K.U./l	×200 (%)	98.0 %
LDH	215 Hill U	Anti-HBc IgM	
Alp	7.8 K.A.U.		4.64 C.I.
γ-GTP	27 mIU/ml	HBs subtype	adw
LAP	38 mIU/ml	ANA	(-)
TTT	13.4 S.H.	Coagulation system	
ZTT	9.6 K.	PT	84 %
T. Chol	241 mg/dl	APTT	32 sec
T.P	8.0 g/dl	HPT	75 %
Alb	4.4 g/dl		
A/G	1.3		

性であった。また-80°C保存血清にて測定した HCV 抗体 (第二世代 RIA) は陰性であった。

臨床経過 (Fig. 1) : 1985年 8月15日腹腔鏡, 肝生検を施行した。腹腔鏡では, 微細陥凹肝, 肝生検像 (Fig. 2) では, 門脈域に軽度のリンパ球浸潤と膠原線維の増

加を伴っており, 門脈域辺縁に軽度の piecemeal necrosis を認め慢性活動性肝炎 (CAH2A) の像であった。8月19日より IFN-alfa2a 6M.U. を週2回の間歇投与で開始した。トランスアミナーゼは, IFN 投与中軽度の上昇認めていたが, 9月10日母親が死亡したため本人の希望にて退院となった。IFN は, 勤務先の病院にて継続投与の予定であったが, IFN の投与方法が正しく守られておらずほとんど投与されていない状況であった。9月26日 GOT 416K.U./l, GPT 253K.U./l と上昇したため, 10月2日再入院となった。入院時 GOT 436K.U./l, GPT 222K.U./l, T.Bil 2.5mg/dl, HBs 抗原 (RIA) 陽性, HBe 抗原 (EIA) 陽性であった。再度 IFN-alfa2a 6M.U. 週2回の投与再開したところトランスアミナーゼは急速に改善し, 10月14日に HBe 抗原が EIA 法にて陰性となり IFN は10月28日で中止した。その後, トランスアミナーゼは正常値を持続し, 1987年5月に HBs 抗原は RIA 法にて陰性化するとともに HBs 抗体が RIA 法にて陽性化した。

症例 (2)

症例: 33歳, 女性。

職業: 看護婦。

既往歴: 特記すべきことなし。HB ワクチン接種歴なし。

家族歴: 特記すべきことなし。

Fig. 2 Histopathological findings of the liver biopsy specimen of case 1.

現病歴：1983年10月勤務先の病院にて施行した定期健康診断の採血では、GOT 16K.U./l, GPT 7K.U./l, HBs 抗原陰性, HBs 抗体陰性であった。1983年10月ごろから HBV carrier 患者の看護をすることが多かった(針事故歴なし)。1984年1月中旬より関節痛, 筋肉痛出現し, 1月20日採血にて GOT 161K.U./l, GPT 270K.U./l, HBs 抗原陽性であったため B 型急性肝炎と診断され, 約4カ月間同病院に入院し SNMC (40 ml/day)の投与をうけた。その後トランスアミナーゼは改善したが HBs 抗原および HBe 抗原が持続陽性

Table 2 Laboratory data on admission of case 2.

Hematology		Serological examination	
WBC	3,900 /mm ³	HBsAg	67 C.I.
RBC	436 × 10 ⁴ /mm ³	(RIA)	
Hb	13.1 g/dl	Anti-HBs	0.5 C.I.
Ht	40.0 %	(RIA)	
Plat	20.3 × 10 ⁴ /mm ³	HBeAg	3.2 C.I.
Blood chemistry		(EIA)	
T. Bil	0.7 mg/dl	Anti-HBe	0 %
D. Bil	0.4 mg/dl	(EIA)	
GOT	38 K.U./l	Anti-HBc IgM	
GPT	50 K.U./l		0.3 C.I.
LDH	152 Hill U	HBs-subtype	adw
Alp	4.0 K.A.U.	HBV DNA polymerase	
γ-GTP	12 mIU/ml		5,020 cpm/ml
LAP	30 mIU/ml	Anti-HCV	(-)
TTT	5.4 S.H.	Coagulation system	
ZTT	5.5 K.	PT	73 %
T. Chol	178 mg/dl	APTT	31 sec
T.P	7.4 g/dl	HPT	74 %
Alb	4.4 g/dl		
A/G	1.5		

となった。1992年9月当院受診。HBs抗原(RIA)陽性、HBe抗原(EIA)3.5 C.I., HBe抗体(EIA)0%, DNA-p 11,322cpm/mlであった。1993年3月10日トランスアミナーゼが GOT 58K.U./l, GPT 79K.U./

Fig. 3 Time course for a patient (2) treated with interferon.

Fig. 4 Histopathological findings of the liver biopsy specimen of case 2.

と再上昇したため精査加療目的にて1993年3月22日入院となった。

入院時現症：身長158.8cm，体重42kg，血圧114/76mmHg，脈拍72/分，腹部，肝脾ともに触知せず。

入院時検査所見 (Table 2)：末梢血血液像，血液凝固能に異常はみとめなかった。血液生化学検査では，トランスアミナーゼの軽度上昇を認めた。血清学検査では，HBs抗原およびHBe抗原は共に陽性であった。

臨床経過 (Fig. 3)：1993年3月23日腹腔鏡，肝生検を施行した。腹腔鏡では平滑肝，肝生検像 (Fig. 4) では，門脈域は軽度拡大し軽度のリンパ球浸潤をともなっていた。門脈域辺縁にはpiecemeal necrosisを認め慢性活動性肝炎 (CAH2A) と診断した。3月26日 GOT 34K.U./l，GPT 41K.U./l とトランスアミナーゼが改善傾向の時点より lymphoblastoid IFN- α 3 M.U.を週2回投与開始した。その後，トランスアミナーゼは30～50K.U./l にて経過していたが，DNA polymerase は徐々に低下し IFN は，1993年11月1日で中止した。トランスアミナーゼは，11月1日以降正常値を持続しており，HBe抗原は，11月1日 EIA 法にて消失した。さらに1994年2月 HBs抗原は RIA 法にて陰性化した。

考 察

本邦の HBV carrier は，ほとんどが母児間の垂直感染か乳幼時期の水平感染によるものであり，成人に HBV が初感染したのち carrier 化する例は極めて稀であると報告されている¹⁾。これまでに本邦にて成人の HBV 初感染後 carrier 化した例は，我々の報告例2例を加えてもわずかに28例である²⁻¹¹⁾。このうち carrier 化以前に基礎疾患をもっていた症例は，脳血管

障害13例，非 A 非 B 型慢性肝炎2例，白血病1例，慢性関節リウマチ1例，ネフローゼ症候群1例，アトピー性皮膚炎1例，von Recklinghausen 病1例の合計20例である。その他の8例には，基礎疾患が認められていない。ただし，脳血管障害の13例は，高齢者でありすべて同じ病院にて感染した例である¹¹⁾。Carrier 化の要因として，何らかの免疫能低下が関係していると考えられている。山崎ら⁹⁾は，carrier 化した1例を報告し，肝炎回復期に NK 細胞活性及び ADCC 活性の低下を認め，これが carrier 化の一因と推測している。高原ら³⁾は，非 A 非 B 型慢性肝炎の経過中に B 型肝炎に罹患し carrier 化した1例を報告し，非 A 非 B 型肝炎による免疫能低下の可能性を示唆している。我々の症例は2例とも明らかな基礎疾患を認めていないが，その経過中に，ステロイド剤と SNMC が投与されていた。ステロイド剤は，免疫系に作用を及ぼしインターロイキン-2の分泌とその作用を抑制し免疫反応を抑制することや，抗体産生を抑制する作用が認められている¹²⁾。一方，SNMC は，in vivo の実験系において polyclonal な抗体産生細胞を増強し免疫増強作用があるとされている¹³⁾。しかし，急性 B 型肝炎患者における SNMC の免疫系に及ぼす影響は，明らかでない。この2例においては発症時の末梢血リンパ球分画，ADCC 活性および NK 活性等測定していないが，臨床経過から考えてステロイド剤と SNMC が HBV の carrier 化に影響を及ぼした可能性は十分考えられる。実際成人後 HBV carrier 化した症例においてステロイド剤が使用されていた症例は，他にも2例認められている^{5,8)}。一方 SNMC が使用されていた報告例は，他には認められていない。しかし我々の症例から考えて，急性 B 型肝炎の症例では SNMC の使用にても carrier 化の可能性があり，ステロイド剤同様その使用は慎重でなくてはならない。

また，この2例では HBe 抗原陽性でかつ組織上慢性肝炎の所見を認めたため，IFN 療法を施行した。Lok ら¹⁴⁾は，B 型肝炎に対する IFN 療法のなかで，急性肝炎後 carrier 化した症例に対して IFN 療法を施行し HBs 抗原の消失した1例を報告し，carrier 成立後早期の治療によるウイルス排除の可能性を示唆している。また Petit ら¹⁵⁾は，発症後2～3カ月にわたって肝機能が改善せず HBe 抗原陽性の状態が続いている遷延した B 型急性肝炎患者に対して IFN 療法を施行し，その70%で HBs 抗原が消失したと報告している。本症例2例では，ともに IFN 療法にて肝機能

の正常化とともにHBs抗原が消失しておりその治療に成功している。我々は、IFNを2例とも肝機能が上昇したのちその改善傾向の時に使用した。IFN療法は、従来報告されているように急性増悪のピーク後に開始する方法が有効であり、また間歇投与が連日投与よりも優れているからである¹⁶⁾。特に症例2では、carrier化後正常化していた肝機能が動き始めた時期に合わせてIFN療法を施行したことが、治療の成功に繋がったと考えられる。一方症例1ではIFNの間歇投与施行中に軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めていたが、その後IFNが一時中断され肝機能の急激な悪化を認めた。しかし再度IFNを投与し治療に成功している。ただし、経過から考えて症例1で治療が成功したのは再開したIFNの作用だけでなくIFN中止後のリバウンド現象が大きな役割を果たしていると考えられる。実際B型慢性肝炎に対するIFNの作用は、HBVの増殖抑制(投与中)と免疫賦活作用(投与後)によると考えられている¹⁷⁾。IFN投与後のリバウンド現象は、IFNの中止によりHBVの増殖が再開されるとともにそれまで以上の強い免疫応答が引き起こされ、肝炎の急性増悪が起こるものである。IFNの奏功する例では、この機会にHBe抗原の陰性化と肝炎の鎮静化がみられることが多いとされている。現在までの本邦の報告例において、成人後HBV carrier化した症例に対しIFN療法を施行した例は山崎ら⁹⁾の1例のみであるが、この症例ではHBe抗原及びHBs抗原の陰性化には至っていない。山崎らの症例でも、IFN療法はトランスアミナーゼの低下傾向の時に使用開始している。しかしIFN施行中肝機能の悪化を認めたのちすぐに治療を中止しており、中止時のトランスアミナーゼおよびDNA-pは高値であることから十分な治療とならなかったと考えられる。我々の症例では、IFNをHBe抗原の陰性化またはDNA-pの陰性化時点まで使用しており、このことが治療の成功に繋がったと考えられる。

本邦では慢性B型肝炎患者において、IFN療法にてHBs抗原まで消失する例は、非常に稀である。一方欧米では、IFN療法によって比較的高率にHBs抗原の消失を認めたという報告もされている¹⁸⁾。このことは、本邦における慢性B型肝炎患者の大半が乳幼時期の感染によるものであり、欧米ではimmunodeficiency syndrome¹⁹⁾やhomosexualによるHBV感染²⁰⁾等によって成人後にHBV carrierとなった症例が多いためではないかと推定される。このような成人後carrier

となった症例では、HBVの感染期間が短く、治療に対する反応性が良好であると考えられる。実際成人後HBV carrier化した症例のうち我々の2例、および中村らの1例⁵⁾と大蔵らの1例⁸⁾の合計4例でHBs抗原の消失が認められている。従ってIFN療法は、成人後HBV carrier化した症例に対して一つの有効な治療法になると考えられる。

結 語

成人期の急性B型肝炎発症後にHBV carrierとなった2例を経験した。2例では、肝炎の急性期にステロイド剤又はSNMCが投与されており、このことがcarrier化の1成因と推定された。また、この2例に対してIFN療法を施行したところ、肝機能の正常化と共にHBs抗原も消失しその治療に成功した。このように感染期間の比較的短い症例では、IFN療法による治療効果が高いと考えられた。

文 献

- 1) 松下 寛: HBV キャリアーの疫学。肝胆膵 1: 9—17, 1980
- 2) 鈴木 宏, 三田村圭二, 平沢 堯: 急性B型肝炎の一過性感染と持続感染例の比較。第10回犬山シンポジウム記録。肝 in situ における反応論, 中外医学社, p3—10, 1979
- 3) 高原 仁, 藤沢 冽, 亀田治男, 他: 非A非B型慢性肝炎の経過中にHBV キャリアー状態となった1症例。肝臓 26: 94—97, 1985
- 4) 満谷夏樹, 小泉岳夫, 桜井幹己, 他: 散発性急性B型肝炎初感染後にHBV carrier化した成人の3症例。肝臓 26: 69—75, 1985
- 5) 中村 信, 清沢研道, 神山 健, 他: 成人期に免疫抑制療法期間中HBVのcarrier-stateとなった1例と、急性B型肝炎後carrier化した1例。肝臓 27: 215—221, 1986
- 6) 吉沢 要, 今井康晴, 古田清一, 他: 成人期の初感染による急性B型肝炎後にHBV carrier化した1例。日消誌 83: 126—129, 1986
- 7) 矢野洋一, 安部弘彦, 谷川久一, 他: HBs抗原陽性血輸血後にHBV carrier化した成人の1例。肝臓 29: 81—85, 1988
- 8) 大蔵健一, 増井秀久, 大中宣之, 他: 骨髓移植後にHBV キャリアー状態となり、経過中にステロイド離脱現象様の急性増悪を認めHBs抗原のsero-conversionと肝機能の改善を認めた1症例。肝臓 30: 352—357, 1989
- 9) 山崎隆弘, 蔵田さつき, 川野博章, 他: 成人期の初

- 感染による急性 B 型肝炎後に HBV carrier 化した 1 例. 日消誌 89 : 2725—2729, 1992
- 10) 大畑 充, 山内眞義, 奥田丈二, 他 : 輸血後 B 型肝炎後に HBV キャリアー状態となった von Recklinghausen 病の 1 例. 肝臓 344 : 814—818, 1993
 - 11) Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T, et al : High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. Hepatology 18 : 768—774, 1993
 - 12) 矢野三郎 : ステロイド剤の作用とその機構. 「ステロイド剤の選び方と使い方」, 南江堂, 東京, 1990, p1—9
 - 13) 溝口靖紘, 池本吉博, 新井孝之, 他 : グリチルリチン *in vivo* における抗体産生細胞におよぼす影響. アレルギー 33 : 328—335, 1984
 - 14) Lok ASF, Weller IVD, Karayiannis P, et al : Thrice weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication. Liver 4 : 45—49, 1984
 - 15) Petit MA, Zoulium F, Berthillon P, et al : Pre S1 antigen/antibody patterns following interferon therapy in acute and chronic hepatitis B. J Hepatol 20 : 47—56, 1994
 - 16) 熊田博光, 池田健次, 茶山一彰, 他 : B 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法. 「慢性肝炎の診断と治療」 自然科学社, 東京, 1991, p141—150
 - 17) 飯野四郎 : B 型慢性肝炎の治療, インターフェロン. 「ウイルス肝炎」 辻 孝夫 編, 南江堂, 東京, 1993, p195—201
 - 18) Alexander GJ, Brahm J, Fagan EA, et al : Loss of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. Lancet 2 : 66—69, 1987
 - 19) Ravenholt RT : Role of hepatitis B virus in acquired immunodeficiency syndrome. Lancet 2 : 885—886, 1983
 - 20) Perriri RP, Campbell CR, Sanders GE, et al : Spontaneous clearans and reactivation of hepatitis B virus infection among male homosexual with chronic type B hepatitis. Ann Intern Med 100 : 43—46, 1984

Two chronic hepatitis patients who developed the disease after acquiring hepatitis B virus infection in adulthood

Fumitaka SUZUKI, Kazuaki CHAYAMA, Masahiro KOBAYASHI, Akihito TSUBOTA,
Isao KOIDA, Satoshi SAITOH, Yasuji ARASE, Naoya MURASHIMA,
Kenji IKEDA and Hiromitsu KUMADA*

Two cases became hepatitis B virus (HBV)-carriers after initial infection of HBV in adulthood. Interferon therapy eliminated HBV, i.e. they became negative for HBs antigen. The first case received steroid therapy and developed a HBV carrier state. Eight months after HBV infection, she worsened and received interferon therapy. Alanine aminotransferase (ALT) activity increased one month after cessation of the therapy, and she received interferon administration again. After the second therapy she showed prolonged normalization of ALT and became negative for HBs antigen. The second case developed a HBV carrier state after acute HBV infection, and she was treated with glycyrrhizin. Nine years after HBV infection, she was admitted to our hospital and she received interferon administration. She lost HBs antigen after the therapy. Interferon therapy seems to be quite effective for chronic hepatitis B carriers who acquired it in adulthood.

*Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital. (Tokyo)