＜症例報告＞

救命し得た GBV-C/HGV-RNA 陽性劇症肝炎の 1 例

船岡 正人 中島 裕子 藤盛 修成 長山正四郎*
 孟 祥偉 小松 眞史 正宗 研**

要 旨：症例は38歳，男性。発熱，全身倦怠感を主訴に1996年2月20日入院。入院時，血液生化学的検査では極めて重篤な急性肝不全を示し，2月21日より肝性昏睡 III 度となり，劇症肝炎急性型として血漿交換，continuous hemodiafiltration などの治療を開始した。一時肝性昏睡は V 度に達し，急性腎不全，呼吸不全を合併したが救命し得た。血清ウイルスマーカーは非 A～E 型を示したが，5'untranslated region をプライマーとした reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で測定した血清 GBV-C/HGV-RNA は，入院時および劇症肝炎治癒後とも陽性であった。同時に行った direct sequence では入院時と劇症肝炎治癒後の血清 GBV-C/HGV strain は異なっており，両者の塩基配列の相同性は97.1%であった。

索引用語： 劇症肝炎 GBV-C/HGV

はじめに

1995年と96年，2つの研究グループからそれぞれ新しい肝炎ウイルスとして報告された GBV-C^{1,2)}と HGV³⁾は，核酸配列の相同性から，同一のウイルスであることが確認されている。この GBV-C/HGV の遺伝子構造は C 型肝炎ウイルスに類似し，Flaviviridae に属すると考えられている。このウイルスは急性感染や持続感染によりヒトに肝障害を起こすが，その程度は軽度との報告が多い^{4,5)}。一方，非 A-E 型劇症肝炎の原因ウイルスとして GBV-C/HGV の重要性が指摘されているが⁶⁾，このウイルスが劇症肝炎の原因ウイルスになりうるか否かについては，一致した見解はまだ得られていない。

われわれは，血清 GBV-C/HGV-RNA 陽性の劇症肝炎急性型の 1 救命例を経験することで，治癒後の GBV-C/HGV-RNA の消長についても検討できたので報告する。

症 例

症例：38歳，男性，建設業。

主訴：発熱，全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

輸血歴や海外渡航歴はない。

飲酒歴：日本酒 1 日 4 合，10年間。

現病歴：1994年10月の検診で肝機能異常を指摘され，1995年1月5日公立横手病院内科を受診。血液生化学的検査で AST 45U/l，ALT 42U/l， γ -GTP 92 U/l，HBsAg(－)，HCVAb(－)であり，超音波検査で脂肪沈着が認められたことから，アルコール性脂肪肝と診断された。1996年2月17日より39℃台の発熱，全身倦怠感および食欲不振が出現したため市販薬を服用。2月19日近医を受診し肝機能検査値の高度異常を指摘され，2月20日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長174cm，体重73.5kg，体温37.3℃，血圧142/56 mmHg，脈拍70/分，整。意識レベルはほぼ清明で，羽ばたき振戦はなかった。眼瞼結膜に貧血はなかったが，眼球結膜に黄疸が認められた。腹水，浮腫を認めず。肝は右季肋下に 1 横指触知したが，脾

A surviving case of GBV-C/HGV-RNA positive fulminant hepatitis

Masato FUNAOKA, Hiroko NAKAJIMA, Shusei FUJIMORI, Shoshiro NAGAYAMA*, Shoi MO, Masafumi KOMATSU and Osamu MASAMUNE**

*Department of Internal Medicine, Yokota Municipal hospital (Akita)

**The First Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine (Akita)

*公立横手病院内科，**秋田大学第 1 内科

＜受付日1997年3月3日＞

は触知しなかった。

入院時血液生化学的検査成績：肝機能検査成績では

表1 Laboratory data on admission.

Hematology		Blood chemistry	
WBC	6,800 / μ l	AST	25,620 U/l
RBC	436 $\times 10^4$ / μ l	ALT	10,080 U/l
Hb	14.9 g/dl	ALP	410 U/l
PLT	10.5 $\times 10^4$ / μ l	LDH	28,470 U/l
ESR	1 mm/h	γ -GTP	601 U/l
Coagulation test		LAP	237 U/l
APTT	56.5 s	ChE	289 U/l
PT	44.7 s	T.Bil.	4.9 mg/dl
(%)	5 %	D.Bil.	3.4 mg/dl
TT	10 %	TTT	7.7 MU
HPT	10 %	ZTT	3.3 KU
Fibrinogen	134 mg/dl	T.P.	7.0 mg/dl
FDP	20 μ g/dl	Alb	4.2 mg/dl
Serology		γ -Globulin	14.9 %
CRP	<0.1 mg/dl	BUN	19.1 mg/dl
HBsAg	(-)	Cr	2.0 mg/dl
anti-HBc	(-)	T-cho.	111 mg/dl
anti-HBcIgM	(-)	AMY	68 U/l
anti-HAIGM	(-)	NH ₃	104 μ g/dl
anti-HCV	(-)		
HBV-DNA (PCR)	(-)		
HCV-RNA (PCR)	(-)		
HEV-RNA (PCR)	(-)		
GBV-C/HGV-RNA (PCR)	(-)		

AST, ALT, LDH は高度上昇し, T. Bil. 4.9mg/dl, NH₃ 104 μ g/dl, プロトロンビン時間 5 %, ヘパプラスチンテスト10%と極めて重篤な急性肝不全が認められた。肝炎ウイルスマーカーは, IgM anti-HA, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HBc, anti-HCV はいずれも陰性, polymerase chain reaction (PCR) 法による HCV-RNA や HBV-DNA, HEV-RNA も陰性であったが, GBV-C/HGV-RNA の5'untranslated region (5' UTR) をプライマーとした reverse transcription nested polymerase chain reaction (RT-PCR) は陽性であった(表1)。

入院後の経過：入院翌日の2月21日午前中に羽ばたき振戦が出現し, 午後には不穏状態となり肝性昏睡 III 度の状態となった。劇症肝炎急性型と診断し, 同日より血漿交換3,500~4,000ml/日を5日間施行した。これにより, ヘパプラスチンテストなどの血液凝固能は改善傾向を示したが, 2月23日には血清 NH₃ 152 μ g/dl と上昇し, 肝性昏睡も V 度に進行し, 急性腎不全, 呼吸不全を合併した。2月26日よりセルローストリアセテート膜による continuous hemodiafiltration (CHDF) を施行したところ, それ以後次第に意識レベルは回復し, 腎不全, 呼吸不全も改善し, 4月12日退院した(図1)。

肝生検組織所見：3月27日の劇症肝炎治癒期と考えられる時期の肝組織像は, 壊死後性の変化としてみられる幅の広い線維帯の他に, アルコール性肝線維症に

図1 臨床経過。PE, plasma exchange ; CHDF, continuous hemodiafiltration.

図2 肝生検組織所見 (3月27日). a:壊死後性的変化としての幅の広い線維帯の他,肝細胞周囲性線維化も認められた(銀染色,×50). b:炎症性細胞浸潤は門脈域および小葉実質にもほとんど認められなかった (H & E,×100).

特徴的な肝細胞周囲性線維化が観察された(図2a).炎症性細胞浸潤は門脈域の他,小葉実質にもほとんど認めなかった(図2b).

超音波所見: 2月20日入院時には胆嚢壁の著明な肥

厚を認めたが,2月23日,肝性昏睡Ⅴ度の時点では,壁の肥厚は消失していた(図3).超音波カラードブラ検査では,2月20日には肝内の門脈血流および肝動脈血流はほとんど認められなかった.しかし,2月22日には門脈血流がわずかに認められ,2月24日には門脈の他,肝動脈にも血流が明らかに観察できた.さらに2月27日,3月18日には血流はさらに改善された.

血清 GBV-C/HGV ゲノムの検出:入院時(2月20日)と劇症肝炎治癒後(6月12日)の血清について HGV-RNA を5'UTR 領域をプライマーとした RT-PCR 法により測定した.その結果,GBV-C/HGV-RNA は入院時,劇症肝炎治癒後ともに陽性であった. direct sequence 法による5'UTR (161-301) の塩基配列の比較では,入院時と劇症肝炎治癒後の血清中の GBV-C/HGV strain は異なっており,両者の塩基配列の相同性は97.1%であった(図4). HCV に関しては,入院時(2月20日)と劇症肝炎治癒後(6月12日)の anti-HCV および血清 HCV-RNA はともに陰性であった.

考 察

われわれの症例は常習飲酒家で,以前より肝機能異常が存在し,臨床的には脂肪肝と診断されていたが,劇症肝炎治癒後施行した腹腔鏡下肝生検で肝細胞の周囲に線維化がみられたことから,今回の発症時,軽度のアルコール性肝線維症の状態があったものと推測される.しかし,臨床経過や血液生化学的検査成績より acute on chronic 型の重症型アルコール性肝炎は否定であった.また,薬剤は発熱や全身倦怠感など肝炎の症状出現後から服用を開始しており,薬剤による劇症肝炎の可能性は考えにくかった.

血液製剤使用前の血中の肝炎ウイルスマーカーは非

図3 超音波所見. a:(2月20日)胆嚢壁の著しい肥厚が認められた. b:(2月23日)胆嚢壁の肥厚は改善した.

	10	20	30	40	50	60
2/20/96	CTTAAGGGTTGGTCAAGGTCCTCTGGCGCTTGTGGCGAGAAAGCGCACGGTCCACAGGT					
6/12/96						
	70	80	90	100	110	120
2/20/96	GTTGGTCCTACCGGTGTGAATAAGGACCGACGTCAGGCTCGTCGTTAAACCGAGCCCAT					
6/12/96	C.....G.....A.....					
	130					
2/20/96	TACCCACCTGGGCAAACG					
6/12/96	A					

図4 血清 GBV-C/HGV ゲノムの5'UTR (161-301) の塩基配列 (入院時 (2月20日) と肝炎治癒後 (6月12日)). 入院時と肝炎治癒後の GBV-C/HGV strain は異なっており, 両者の塩基配列の相同性は97.1%であった。

A-E型を示し, GBV-C/HGV-RNA が陽性であった。GBV-C/HGV は感染しても必ずしも GPT 値の上昇を伴わない³⁾など, 肝細胞障害との関連については不明の点が多い。劇症肝炎に関しては, Yoshiba ら⁶⁾は原因不明の劇症肝炎 6 例中 3 例に GBV-C/HGV-RNA が検出されたことから, GBV-C/HGV が劇症肝炎の発症に重要な役割を果たしている可能性を示唆した。しかし, Kao ら⁷⁾は Yoshiba ら⁶⁾の結果のみでは GBV-C/HGV が劇症肝炎の原因とは確定できないと反論し, Kuroki ら⁸⁾も血液製剤使用前の非 A～E 型劇症肝炎の中に GBV-C/HGV-RNA 陽性例は 1 例もなかったことから, Yoshiba ら⁶⁾の見解に否定的な立場をとっている。一方, Heringlake ら⁹⁾は 11 例の GBV-C/HGV-RNA 陽性の劇症肝炎を対象にウイルスの NS3 領域の塩基配列を検討した結果, 6 カ所に共通した塩基配列の変異が全例に認められ, これは対照の blood donor には認められなかったことから特異性が高いことを報告した。これまで B 型の劇症肝炎では HBV の core や precore 領域の変異が高頻度に認められることが報告されており¹⁰⁻¹²⁾, 今後 GBV-C/HGV と肝障害の重症化との関連について遺伝子レベルでのさらに詳細な比較検討が重要と考えられた。

劇症肝炎では一般に大量の血液製剤が使用されることが多く, 原因ウイルスの検索には, これらの製剤を使用する前の血清の検索が不可欠である。われわれの症例では凍結血漿使用前の血清で GBV-C/HGV-RNA が検出され, 回復期にも陽性であった。しかし, 肝炎発症前の血清が保存されていないため, この GBV-C/HGV が急性感染か慢性感染かの判定はできない。また, 劇症肝炎との因果関係については, 既知の肝炎ウイルスマーカーは全て陰性で, GBV-C/

HGV-RNA のみ陽性であったことから, 原因ウイルスであった可能性は否定できない。

これまで報告された血清 GBV-C/HGV-RNA 陽性劇症肝炎例のうち, Yoshiba ら⁶⁾の 3 例は亜急性型, 為田ら¹³⁾の 6 例は 4 例が急性型, 2 例が亜急性型であったが, いずれも全例死亡例であり, GBV-C/HGV-RNA 陽性劇症肝炎治癒後の GBV-C/HGV-RNA の消長についての報告は皆無であった。われわれの症例は急性型であり, 劇症肝炎治癒後の血清中にも GBV-C/HGV-RNA が検出されたが, direct sequence 法による塩基配列の結果異なった strain であった。その理由として, 肝炎初期に存在したウイルスが変異した可能性, 複数の異なった strain が当初存在し, 治癒後主要な strain が交代した可能性なども考えられるが, GBV-C/HGV-RNA の 5'UTR は保存性が高く, 変異の少ない領域であることから, 血漿交換により再感染した可能性が最も高いものと思われた。

結 論

血清 GBV-C/HGV-RNA 陽性の劇症肝炎急性型の 1 救命例について, その臨床経過および GBV-C/HGV-RNA の消長について報告した。

文 献

- 1) Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, et al: Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1: 564-569, 1995
- 2) Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, et al: Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of flaviridae associated with human non-A-E hepatitis. *J Med Virol* 48: 60-67, 1996

- 3) Linnen J, Wages J, Jr Zhang-Keck ZY, et al : Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 271 : 505—508, 1996
 - 4) Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al : Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 336 : 741—746, 1997
 - 5) Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al : The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 336 : 747—754, 1997
 - 6) Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S : Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 346 : 1131—1132, 1995
 - 7) Kao JH, Chen PJ, Chen DS : GBV-C in the aetiology of fulminant hepatitis. *Lancet* 347 : 120, 1996
 - 8) Kuroki T, Nishiguchi S, Tanaka M, et al : Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 347 : 908, 1996
 - 9) Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, et al : Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 348 : 1626—1629, 1996
 - 10) Kojima M, Shimizu M, Tsuchimochi T, et al : Posttransfusion fulminant hepatitis B associated with precore-defective HBV mutants. *Vox Sang* 60 : 34—39, 1991
 - 11) Kosaka Y, Takase K, Kojima M, et al : Fulminant hepatitis B : induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen. *Gastroenterology* 100 : 1087—1094, 1991
 - 12) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al : Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 122 : 241—248, 1995
 - 13) 為田靱彦, 小坂義種, 高瀬幸次郎 : 劇症肝炎における GBV-C の関与について。 *肝臓* 37 suppl (1) 115, 1996
-