<症例報告>

針事故を契機に発症をみた C 型急性肝炎の 1 例

鈴木 憲治   石川 智久   内藤 嘉彦
唐沢 達信   新谷 稔   藤瀬 清隆

要 旨：症例は51歳女性，看護婦．主訴は全身倦怠感．平成 8 年 3 月22日，C 型慢性肝炎患者に使用した注射針にて左足背部を刺傷．同年4月 5 日頃より，全身倦怠感出現し，4 月13日の血液検査で肝機能障害を指摘され入院となった．入院時の肝炎ウイルスマーカーは HBs 抗体を除き全て陰性であったが，DNA probe 法による HCV-RNA の定量では40Meq/ml 以上と高値を呈していた．そのため，インターフェロン (IFN)- β の投与を施行し，効果が認められた．しかし，終了後19日目に再燃がみられ，IFN- α 2b の追加投与を行い著効が得られた．また，汚染血と被汚染血中の HCV-RNA の genotype は1b 型で一致していた．さらに，direct sequence 法による NS5A 領域内の40アミノ酸の解析でも，両者ともに 2 カ所に同一の変異がみられ一致していた．

索引用語： 針事故   C 型急性肝炎   HCV-RNA   インターフェロン
遺伝子解析

はじめに

医療従事者にとって，血液が付着した針による刺傷事故（針事故）に伴う肝炎ウイルス感染は，重要な問題である．しかし，針事故による感染であることを遺伝子レベルで証明し得た報告は極めて少数と思われる．また，C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関してはワクチンは未だ開発中であり，針事故後の発症予防対策も確立していない．今回我々は，C 型慢性肝炎患者による針事故で，事故後33日目に HCV 抗体が陽転し，C 型急性肝炎と診断された症例を経験したので HCV の遺伝子解析結果も合わせて報告する．

症 例

患者：51歳女性，看護婦．

既往歴：特記事項なく，輸血歴も無い．

嗜好，生活歴：機会飲酒に留まり，妊娠分娩歴は 2 回．常用薬や発症直前の薬剤の服用はない．例年の検診において肝機能障害を指摘されたことはない．B 型肝炎ワクチンを数回接種されている．

現病歴：1996年 3 月22日，C 型慢性肝炎患者に使用した注射針にて左足背部を刺傷．受傷直後に手指圧迫による瀉血と局所の水洗処置を行い，当日，C 型肝炎ウイルス第2世代抗体 (HCVAb-II) を含めた肝機能検査を実施した．その結果 HCVAb-II は陰性であり，その他有意な異常所見は認められなかった．受傷後 2 週間目の 4 月 5 日頃より全身倦怠感出現，その後褐色尿を自覚した．4 月13日の検査にて肝機能障害を指摘され，当科に紹介入院となった．

入院時現症：身長163.3cm，体重52.5kg，血圧116/60mmHg，体温36.9°C．意識清明で眼球結膜に黄染を認めた．右季肋部の鎖骨中線上に軽度圧痛を伴った肝を 2 横指触知された．神経学的異常は特に認められなかった．

入院時検査所見（表 1）：トランスアミナーゼ上昇 (AST 1,375mU/ml，ALT 1,885mU/ml) を認め，凝固能の低下 (HPT38%) を伴う高度肝機能障害を呈していた．HCVAb-II 陰性なるも DNAprobe 法によ

A case of acute hepatitis C after needle stick accident

Kenji SUZUKI, Tomohisa ISHIKAWA, Yoshihiko NAITO, Tatunobu KARASAWA, Minoru NIIYA, Kiyotaka FUJISE

*Department of General Internal Medicine, Kashiwa Hospital, The Jikei University School of Medicine (Chiba)

*東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

<受付日1997年 7 月 4 日>

表 入院時検査所見

WBC	5,000 / μ l	T. Bil	3.7 mg/dl	IgG	1,064 mg/dl
RBC	435×10^4 / μ l	D. Bil	3.0 mg/dl	IgA	145 mg/dl
Hb	11.5 g/dl	ALP	483 mU/ml	IgM	107 mg/dl
Ht	34.7 %	LAP	133 mU/ml	C3	55 mg/dl
Plt	25.8×10^4 / μ l	γ -GTP	81 mU/ml	C4	31 mg/dl
Hemogram		TTT	0.8 U	CH50	44 U/ml
Stab	1 %	ZTT	8.1 U	ANA	(-)
Seg	54 %	BUN	9 mg/dl	RF	(-)
Lym	28 %	Cr	0.4 mg/dl	IgM-HAAb	(-)
Mo	13 %	UA	3.6 mg/dl	HBsAg	(-)
Eo	4 %	Na	138 mEq/ml	HBsAb	(+)
Ba	0 %	K	3.2 mEq/ml	HBeAg	(-)
PT	55 %	Cl	105 mEq/ml	HBeAb	(-)
APTT	34.9 sec	TC	169 mg/dl	IgM-HBcAb	(-)
Fib	271 mg/dl	TP	5.5 mg/dl	HCV Ab II	(-)
HPT	38 %	Alb	3.3 mg/dl	HCV-RNA	(+)
GOT	1,375 mU/ml	BS	100 mg/dl		
GPT	1,885 mU/ml	NH3	65 mg/dl		
LDH	416 mU/ml	CRP	0.1 mg/dl		
Ch-E	1.6 U/ml	HGF	0.45 ng/ml		

図 1 臨床経過

る血中 HCV-RNA 量は、40Meq/ml 以上と極めて高値を示した。B 型肝炎ウイルス (HBV) マーカーは、ワクチン接種によると思われる HBs 抗体陽性以外は陰性であり、IgMHA 抗体を含め他のウイルスマーカーは全て陰性であった。

入院後臨床経過(図 1)：安静臥床のみにて経過観察したが、第 6 病日においてもトランスアミナーゼ値の

増悪がみられた。HCVAb-II 陰性なるも HCV-RNA 量高値であることより C 型急性肝炎と診断し、入院第 7 病日よりインターフェロン (IFN)- β 300 万 IU $\times$ 2/day の連日投与を開始した。投与開始直後よりトランスアミナーゼは漸減した。第 11 病日には、HCVAb-II は cut off index 2.8 と陽性に転じ、HCVcore 抗体価 14.0 倍であることを確認した。IFN- β 投与開始 24 日目

図2 腹腔鏡所見：肝辺縁は鈍化し、肝表面に数条の溝状陥凹を認める。既に赤色紋理は認められず、辺縁部に点状の白色紋理が散見された。

では、RT-PCR 法にて血中 HCV-RNA は検出されなくなった。そのため、6 週間で IFN- β 連続投与を終了とし、さらに終了後 7 日目の血中 HCV-RNA が再度陰性であることを確認した。

しかし、第76病日に全身倦怠感と共に AST 1,210 mU/ml、ALT 846mU/ml と肝炎の再燃を認め、血中 HCV-RNA も再陽性となった。C 型急性肝炎の再燃と考え第79病日より IFN- α 2b 1,000万 IU/day の週 3 回の隔日投与を開始した。投与開始15日目にはトランスアミナーゼは正常化に至り、かつ HCV-RNA も陰性化した。その後、C 型慢性活動性肝炎の治療に準じ24 週間の隔日投与を同年12月末まで継続、投与終了後 6 カ月経過した現在、トランスアミナーゼは正常を保ち、HCV-RNA も持続陰性で経過している。

腹腔鏡所見及び組織所見：入院第66病日に腹腔鏡下肝生検を実施した。腹腔鏡での肝表面肉眼所見は、両葉ともに軽度腫大し辺縁は鈍化していた。数条の溝状陥凹と辺縁に点状の白色紋理が散見されたが、赤色紋理等の強い活動性を示唆する所見は観察されなかった(図2)。生検所見では、肝実質炎の存在を示唆する肝細胞の集簇的壊死脱落像と同部への炎症細胞浸潤、類洞壁細胞の賦活像が認められ、急性肝炎の組織像に一致した(図3)。

HCV-RNA の遺伝子解析：汚染血の probe 法による HCV-RNA 定量も被汚染血と同様に5.2Meq/ml と高値であった。汚染血と被汚染血の genotype は1b 型と一致した。さらに direct sequence 法による NS5A 領域の2,209から2,248までの40アミノ酸に対応した塩基配列の検索を両者に行い、同一部位に同一の変異が2カ所で確認された¹⁾(図4)。以上より、遺伝子

図3 中心静脈領域の強拡大像：集簇的肝細胞の壊死脱落巣が認められ、同部への炎症細胞の浸潤と類洞壁細胞の賦活が観察される。(Masson-Trichrome 染色×16)

2209～2248

HPCJCG	Pro	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Cys	Thr	Thr	His	His	Asp	Ser	Pro	Asp
	1									10					
S.I.	Pro	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Cys	Thr	Ala	Arg	His	Asp	Ser	Pro	Asp
	CCC	TCC	TTG	AAG	GCG	ACA	TGC	ACT	GCC	CGT	CAT	GAC	TCC	CCA	GAC
A.M.	Pro	Ser	Leu	Lys	Ala	Thr	Cys	Thr	Ala	Arg	His	Asp	Ser	Pro	Asp
	CCC	TCC	TTG	AAG	GCG	ACA	TGC	ACT	GCC	CGT	CAT	GAC	TCC	CCA	GAC
	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
HPCJCG	Ala	Asp	Leu	Ile	Glu	Ala	Asn	Leu	Leu	Trp	Arg	Gln	Glu	Met	Gly
					20									30	
S.I.	Ala	Asp	Leu	Ile	Glu	Ala	Asn	Leu	Leu	Trp	Arg	Gln	Glu	Met	Gly
	GCC	GAC	CTC	ATC	GAG	GCC	AAC	CTC	CTG	TGG	CGG	CAG	GAG	ATG	GGC
A.M.	Ala	Asp	Leu	Ile	Glu	Ala	Asn	Leu	Leu	Trp	Arg	Gln	Glu	Met	Gly
	GCC	GAC	CTC	ATC	GAG	GCC	AAC	CTC	CTG	TGG	CGG	CAG	GAG	ATG	GGC
	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
HPCJCG	Gly	Asn	Ile	Thr	Arg	Val	Glu	Ser	Glu	Asn					
										40					
S.I.	Gly	Asn	Ile	Thr	Arg	Val	Glu	Ser	Glu	Asn					
	GGG	AAC	ATC	ACC	CGC	GTG	GAG	TCA	GAG	AAC					
A.M.	Gly	Asn	Ile	Thr	Arg	Val	Glu	Ser	Glu	Asn					
	GGG	AAC	ATC	ACC	CGC	GTG	GAG	TCA	GAG	AAC					
	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***					

図4 血中 HCV-RNA の NS5A 領域の塩基及びアミノ酸配列の比較
S.I.：被汚染者（患者）、A.M.：汚染者

解析からも本症例の感染の契機が今回の針事故によることが強く示唆された。

考 察

医療従事者の就労下の針事故等による肝炎ウイルス感染は重要な問題である。一般的に、針事故による急性肝炎発症の頻度は B 型肝炎ウイルスに比し、HCV では極めて低いとされている^{2,3)}。過去の報告においても肝炎発症頻度は 2～3% であるとするものが多い^{4～6)}。当科における過去 4 年間の自験例でも、発症例は針事故41例中 1 例 (2.4%) であった⁷⁾。しかし、Mitsui らは針事故による被汚染は、肝炎の発症に関わ

らず約10%あり,それらでは,一時的にでも血中 HCV-RNA が検出されると報告しており, HCV 感染と肝炎発症例の頻度は大きく異なると推察される⁹⁾。

本症例は受診時,凝固能の低下を伴った高度肝機能障害を呈しており, C 型急性肝炎と診断された段階で IFN 治療の導入を行った。C 型慢性肝炎に対する IFN 治療に関しては,基本的に6カ月をかけての種々投与法が主体となっているが,近年,高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対して IFN- β の1日2回投与が効果的との報告がなされている⁹⁾。一方, C 型急性肝炎は経過中にウイルス量が減少する症例もあり,積極的に IFN 治療を行うか否か,また,治療を行う場合にいかなる投与法を選択すべきかについてのコンセンサスは得られていない。C 型急性肝炎は,85~90%の頻度で IFN 治療が奏効すると言われているが¹⁰⁾,高野らは,初期ウイルス量が高いほど,慢性化率は高く,慢性化の阻止には,十分量の IFN が必要であると考察している¹¹⁾。また, genotype と慢性化率との関連については,移植肝での HCV 感染による急性肝炎の発症率や慢性化率の検討で genotype 1b 型が明らかに高率に慢性化すると報告されている¹²⁾。本症例は発症時 HCV-RNA の定量で40Meq/ml 以上と高ウイルス量であり,慢性化が高く予測され,また,肝合成能の低下と肝腫大の急激な消退が確認され,劇症化も危惧されたため IFN- β の1日2回投与を施行した。投与開始と3週間目,6週間目にて RT-PCR 法による HCV-RNA が陰性化したため, IFN- β は6週間(総量252MU)にて終了した。

しかし, IFN- β 投与終了の2週間後に血中 HCV-RNA 陽性化と肝炎の再燃が認められた。そのため慢性肝炎に準じた治療法として6カ月間の IFN- α の治療を追加し,現在も HCV-RNA 陰性と肝機能の正常化を維持でき,慢性化を防ぐことが出来たと考えられる。

本症例のごとく,発症初期に高ウイルス量を呈する症例においては,慢性肝炎に準じた十分量の IFN 投与が必要と思われる。針事故による HCV 感染の成立については,汚染血と被汚染血間での遺伝子解析が行われ,両者に一致をみるとの報告が少数ながらみられている¹³⁾。本症例でも HCV の NS5A 領域のシーケンス解析により,遺伝子レベルにおいて感染が強く示唆される結果が得られた。従って, C 型肝炎ワクチンが存在しない現在,また,針事故後の短期間の IFN 投与では C 型急性肝炎の発症例も報告されており,医療現場での針事故の予防が今後さらに重要な課題であることが

示された¹⁴⁾。

尚,現在,医療従事者が業務上, HCV に感染して C 型急性肝炎を発症した場合の療養補償は, IFN 治療を含め公務災害として認められていることを付記する。

ま と め

遺伝子レベルにおいて感染経路が明らかにされ,6週間にわたる IFN 治療後に再燃化を認めた針事故による C 型急性肝炎の興味ある1症例を経験した。初期の十分量の IFN 治療の重要性と医療従事者の事故予防を再考する上で示唆に富む症例と考え報告した。

文 献

- 1) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *The new England journal of medicine* 334: 77-81, 1996
- 2) 岡本憲和, 溝上雅史, 折戸悦朗, 他: 医療従事者の針刺し事故による C 型肝炎ウイルス感染について. *感染症誌* 65: 1470-1475, 1991
- 3) Hernandez ME, Bruguera M, Puyuelo T, et al: Risk of needlestick injuries in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. *J Hepatol* 16: 56-58, 1992
- 4) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 115: 367-369, 1991
- 5) Marannconi F, Mecenero V, Pellizzer GP, et al: HCV infection after accidental needlestick injury in health-care workers. *Infection* 20: 110, 1992
- 6) Sodeyama T, Kiyosawa K, Urushihara A, et al: Detection of hepatitis C virus markers and hepatitis C virus genomic-RNA after needlestick accidents. *Arch Intern Med* 153: 1565-1572, 1993
- 7) 藤瀬清隆, 内藤嘉彦, 新谷 稔, 他: 針刺傷事故による HCV 感染の調査研究. *日本臨牀* 53: 451-455, 1955 Suppl. 1
- 8) Mitui T, Iwano K, Masuko K, et al: Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 16: 1109-1114, 1992
- 9) 奥新浩晃, 森井和彦, 湯浅志郎: C 型慢性肝炎に対する IFN- β 1日2回投与の有用性について. *肝臓*

- 36 : 735, 1995
- 10) Omata M, Yokosuka O, Takano S, et al : Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 338 : 914—915, 1991
- 11) 高野 進, 小俣政男 : 輸血後 C 型急性肝炎—早期診断と治療. *日本臨牀* 53 : 510—514, 1995 Suppl. 1
- 12) Feray C, Gigou M, Sumuel D, et al : Influence of the genotype of hepatitis C virus on the severity of reccurent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 108 : 1088—1096, 1995
- 13) Suzuki K, Mizokami M, YN Lau, et al : Confirmation of hepatitis C virus transmission through needlestick accidents by molecular evoltionary analysis. I. *Infect Dis* 170 : 1575—1578, 1994
- 14) Nakano Y, Kiyosawa K, Sodeyama T, et al : Acute hepatitis C transmitted by needlestick accident despite short duration interferon therapy. *J. Gastroenterol Hepatol* 10 : 609—611, 1995
-