<症例報告>

HAV と HBV の重複感染による急性肝炎の 1 例

静間 徹^{1,2)} 小幡 裕¹⁾ 橋本 悦子
谷合麻紀子 林 直諒²⁾

要 旨：症例は24歳男性で、肝機能障害にて当科に入院。入院時 T-bil 5.8 mg/dl, AST 1262 IU/l, ALT 1877 IU/l で、IgM-HA 抗体5.9, HBs 抗原37.9, HBe 抗原96.2, IgM-HBc 抗体7.6, HBc 抗体(200倍希釈)68.5%であり、HAV と HBV の重複感染による急性肝炎と考えられた。入院 8 週後の肝生検では急性肝炎に一致した所見であり、HBs 抗原は発症から 6 カ月後に陰性化した。また T-bil の正常化には発症から12週以上、ALT の正常化・HBe 抗原の seroconversion には17週以上を要し、HAV あるいは HBV の単独感染による急性肝炎に比べると、経過は遷延傾向にあると考えられた。HAV と HBV の同時重複感染による急性肝炎は稀であり、ウイルスの相互作用については不明な点も多いが、本症例では HAV と HBV の重複感染による相乗作用を示唆するものと思われた。

索引用語： A 型肝炎 B 型急性肝炎 重複感染

はじめに

A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus, HAV) と B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus, HBV) の同時重複感染による急性肝炎は稀であるが、それらの症例¹⁻⁷⁾の中には、重複感染による相乗作用を示唆する報告^{1,3,7)}もみられる。今回我々は、HAV と HBV の重複感染により経過が遷延傾向にあり、相乗作用が示唆された急性肝炎の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：24歳、男性。

主訴：発熱、嘔吐、全身倦怠感。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：入院前の約半年以内に、不特定の異性との性交渉あり。海外渡航歴や生牡蠣の摂取はなし。

嗜好歴：アルコール 機会飲酒。

現病歴：1999年 6 月下旬より、38度台の発熱、嘔

吐、心窩部の不快感が出現し、以後全身倦怠感が強くなったため 7 月 3 日に他院を受診。肝機能障害を指摘され、急性肝炎の疑いで同日当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長170cm、体重58.0kg、体温37.2℃、脈拍84/分。意識清明。眼球結膜に黄染あり、肝脾は触知せず。

入院時検査所見(表 1)：T-bil は5.8 mg/dl, AST 1262 IU/l, ALT 1877 IU/l, PT 77.4%であった。肝炎ウイルスマーカー(RIA)は、cut off index がIgM-HA 抗体5.9, HBs 抗原37.9, HBe 抗原96.2, IgM-HBc 抗体7.6であり、HBc 抗体(200倍希釈)阻害率は68.5%であった。

腹部超音波検査：軽度の肝脾腫、#8リンパ節の腫大が認められた。

入院後経過(図 1)：T-bil の最高値は20.6mg/dl であったが、入院後約12週で正常上限となった。transaminase は入院 2 週目に再上昇がみられたが以後漸減し、ALT の正常化には発症より17週以上を要した。肝

A case of simultaneous acute hepatitis with hepatitis A and hepatitis B viruses

Toru SHIZUMA^{1,2)}, Hiroshi OBATA¹⁾, Etsuko HASHIMOTO, Makiko TANAI and Naoaki HAYASHI²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Nagashio Hospital

²⁾Department of Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

¹⁾長沙病院内科

²⁾東京女子医科大学消化器病センター内科

<受付日2000年 5 月 1 日>

表 1 入院時検査所見

(末梢血)		AST	1262 IU/l	(ウイルスマーカー)	
WBC	4320/mm ³	ALT	1877 IU/l	IgM-HA 抗体	5.9
Hb	15.8 g/dl	LDH	984 IU/l	HBs 抗原	37.9
Plt	12.8×10 ⁴ /mm ³	ALP	394 IU/l	HBs 抗体	(-)
(凝固系)		LAP	168 IU/l	HBe 抗原	96.2
PT	77.4 %	γ-GTP	263 IU/l	HBe 抗体	(-)
HPT	59.0 %	BUN	10.2 mg/dl	HBc 抗体(×1)	97.3 %
APTT	49.7 sec	Cr	1.16 mg/dl	HBc 抗体(×200)	68.5 %
(生化学)		NH ₃	81 μg/dl	IgM-HBc 抗体	7.6
T.P	6.7 g/dl	(血清学的検査)		HBV-DNA	6.2 LGE/ml
Alb	3.8 g/dl	CRP	1.0 mg/dl	δ 抗体	(-)
T-bil	5.8 mg/dl	IgG	1605 mg/dl	HCV 抗体	(-)
D-bil	4.7 mg/dl	IgM	353 mg/dl	HCV-RNA	(-)
TTT	4.1 KU	AFP	0.51 ng/ml	IgM-VCA	<×10
ZTT	13.3 KU	HGF	10.8 ng/ml	IgG-VCA	×160

図 1 臨床経過

炎ウイルスマーカーでは、IgM-HA 抗体・IgM-HBc 抗体価は入院8週以降漸減し、HBs 抗原は発症から6ヵ月後に陰性化した。また HBe 抗原の seroconversion には発症から17週以上を要し、TMA(transcription mediated amplification) 法による血中HBV-DNA は、発症から約9週後に陰性化した。入院8週後に肝生検を施行した。

肝組織所見(図2)：小葉構造は保持され、門脈域は浮腫状で炎症性細胞の浸潤を伴う軽度の拡張が認められた。また肝細胞の変性所見(好酸性変化, ballooning)・focal necrosisは、小葉辺縁部より小葉中心部で強

く認められた。ground-glass 様肝細胞は認めなかった。免疫染色では、HBs 抗原・HBe 抗原・HBc 抗原はいずれも染色されなかった。

入院9週目に退院となり、以後外来にて経過観察となったが、肝炎ウイルスマーカーの推移・肝組織所見より、本症例は HAV と HBV の重複感染による急性肝炎と考えられた。

考 察

複数のウイルスがほぼ同時期に感染した場合には、一方のウイルスが他方のウイルスの増殖を抑制する干渉作用や、逆に相乗作用が起こり得ることが知られて

図2 中心静脈域を中心とした壊死・炎症反応と高度の肝細胞の変性を認め、急性肝炎に合致する所見であった。

いる。本症例は HAV と HBV がほぼ同時期に感染し、急性肝炎が発症したと考えられたが、従来の HAV と HBV の重複感染例は、ほとんどが B 型慢性肝疾患と A 型肝炎の重複感染⁸⁾であり、それらの報告の中には、HAV の感染後に HBs 抗原価^{9,10)}や HBV-DNA¹¹⁾が一過性に低下し、急性肝炎の回復期に上昇する現象が認められ、HAV の感染による干渉作用を示唆する報告もみられている。また急性肝炎の臨床経過自体は、通常の A 型肝炎とほとんど差がないとする報告^{4,6,12)}と、経過の遷延化や重症化傾向が認められ、重複感染による相乗作用を示唆する報告^{2,8)}とがみられており、HAV と HBV の相互作用については一定の見解は得られていない。また HAV と B 型慢性肝疾患の重複感染例と同様に、HAV と C 型慢性肝疾患の重複感染例においても、HAV の感染後に HCV (hepatitis C virus)-RNA の低下する現象が報告^{11,13)}されている。これらの現象は HAV による HBV や HCV への干渉作用と考えられているが、C 型慢性肝疾患と HAV の重複感染例においても劇症化例や重症化例も認められており^{11,13)}、B 型及び C 型慢性肝疾患に HAV が重複感染した場合の急性肝炎の経過は一樣ではない。

本症例では、HBs 抗原価や HBV-DNA の一過性の低下などの干渉作用を示唆する現象はみられず、発症 4 カ月後の時点では transaminase の正常化や HBe 抗原の seroconversion は認めていなかった。当院及び東京女子医科大学に過去 5 年間(1995～1999年)に入院した A 型肝炎例は 57 例(男女比 45:12, 年齢 19～66(平均 38.1)歳)、B 型急性肝炎例は 46 例(男女比 36:10, 年齢 19～64(平均 32.1)歳)(いずれも劇症肝炎を除く)であったが、その集計では T-bil の最高値は A 型肝炎例で

8.5±5.3mg/dl、B 型急性肝炎例では 9.2±6.7mg/dl であった。本症例では T-bil の最高値は 20.6mg/dl であったが、我々の集計では T-bil の最高値が 20mg/dl を超えた症例は、A 型肝炎例で 3.5% (2/57 例)、B 型急性肝炎例では 6.5% (3/46 例)であった。また本症例のように T-bil の正常化に発症から 3 カ月以上を要した症例は、我々の集計では A 型肝炎の 1 例のみであり、A 型・B 型急性肝炎全体の約 1% (1/103 例)にすぎなかった。これらのことから、本症例では通常の A 型肝炎や B 型急性肝炎と比較し、黄疸の程度が強く、その正常化に要した期間も長いものと考えられた。また本症例では発症 4 カ月後の時点で transaminase は正常化していなかったが、我々の集計では transaminase の正常化に 4 カ月以上を要した症例(脂肪肝の合併した 3 例を除く)は、A 型肝炎例で 5.6% (3/54 例)、B 型急性肝炎例で 2.2% (1/46 例)であり、A 型・B 型急性肝炎全体の 4% (4/100 例)であった。なお従来より A 型肝炎が遷延化する要因のひとつとして加齢が挙げられている¹⁴⁾が、我々の集計でも transaminase の正常化に 4 カ月以上を要した A 型肝炎 3 例は、全例が 50～60 歳台であった。また諸家の報告でも、A 型・B 型急性肝炎において transaminase の正常化に 3 カ月以上を要した症例の割合は、谷川ら¹⁵⁾は A 型肝炎例で 4.4% (5/114 例)、B 型急性肝炎例で 4.8% (1/21 例)と報告し、矢野¹⁶⁾は A 型肝炎 66 例・B 型急性肝炎 71 例で 1 例も認めなかったと報告していることから、本症例では通常の A 型・B 型急性肝炎症例と比較し、肝機能の正常化に要した期間が長く、肝炎の経過は遷延傾向にあると考えられた。さらに我々の B 型急性肝炎 43 例の集計では、HBe 抗原の seroconversion の時期は、約 9 割 (39/43 例)の症例で発症から 10 週以内であり、15 週後が最も長期であったのに対し、本症例では発症から 17 週以上を要しており、HBe 抗原の seroconversion の時期についても遷延傾向にあると考えられた。

本症例においては、性行為により HBV に感染したものと推測されたが、感染経路の相違から HAV と HBV が全く同時に感染した可能性は低いものと考えられる。また比較的急性に 38 度台の発熱と消化器症状で発症しており、B 型急性肝炎よりは A 型肝炎発症時の臨床症状を疑わせる¹⁵⁾ため、HBV の感染後に HAV が感染し、自覚症状が出現した可能性が考えられるものの、先行感染が HAV か HBV かは特定できなかった。

A 型肝炎と B 型急性肝炎の肝組織像の相違については、A 型肝炎では肝細胞の変性所見が小葉中心部より

表2 HAVとHBVの同時重複感染による急性肝炎の報告例

報告者(報告年)	年齢	性別	主訴	肝生検	臨床経過
1 Moser ら ¹⁾ (1975)	14	男	発熱 倦怠感	persistent hepatitis	発症3ヵ月後に transaminase 正常化 発症7ヵ月後に HBs 抗体陽性化
2 佐田ら ²⁾ (1981)	6	男	?	施行せず	回復期(発症4ヵ月後以降)のみ経過観察
3 Piazza ら ³⁾ (1982)	28	女	嘔気 食思不振	施行せず	HBV が先行感染 HAV の重複感染後、劇症化し死亡
4 Zachoval ら ⁴⁾ (1983)	24	女	?	施行せず	経過観察開始から10週後に HBs 抗体陽性化
5 " (1983)	24	女	?	AH	経過観察開始から3ヵ月後に HBs 抗原陰性化
6 高橋ら ⁵⁾ (1984)	29	男	腹部膨満感 倦怠感	AH	発症3週後に HBe 抗原陰性化 発症15週後に HBs 抗原陰性化
7 Tassopoulos ら ⁶⁾	34± 12.7	男2 女2	?	?	経過観察3ヵ月以内に全例で HBs 抗体陽性化
8 " (1985)			?	?	
9 " (1985)			?	?	
10 " (1985)			?	?	
11 高橋ら ⁷⁾ (1999)	21	男	発熱	AH	入院3週後に ALT100 IU/l 以下
12 " (1999)	35	男	倦怠感	AH(限界板の 一部不明瞭化)	入院3週後に ALT100 IU/l 以下、その2週後肝機能増悪 入院約3ヵ月後に HBs 抗原陰性化
13 自験例	24	男	発熱 倦怠感	AH	発症より T-bil の正常化には12週以上、ALT の正常化・ HBe 抗原の seroconversion には17週以上

AH: acute hepatitis

小葉辺縁部で強いことが比較的特徴¹⁷⁾とされている。本症例では小葉中心部で肝細胞の変性所見が強かったが、HAVとHBVの感染時期や肝生検時期によっても組織像が変化すると考えられ、ワンポイントの肝組織像からHAVとHBVの相互作用を推測することは困難と考えられる。また本症例では免疫染色によりHBs抗原やHBc抗原は染色されなかったが、B型急性肝炎症例においては免疫染色で染色されることは少なく¹⁷⁾、また肝生検時期が急性肝炎の回復期であったことも要因と思われる。

我々の検索した限り、HAVとHBVの同時重複感染による急性肝炎の報告は、自験例を含めて13例(表2)であり、先行感染は1例³⁾のみで判明(HBVが先行)している。劇症肝炎例³⁾についてはHBVキャリアにHAVが重複感染し劇症化した報告例¹⁸⁾が類似した経過をとっている。重複感染例においては、宿主の免疫反応や感染時期のずれなどが急性肝炎の経過に影響すると考えられるが、自験例を含め12例中8例では劇症化や重症化の傾向はなく、通常の急性肝炎とほぼかわりがないとする報告⁴⁻⁷⁾であったが、12例中4例では劇症化³⁾や経過の遷延傾向¹⁷⁾が認められている。またDruckerらはチンパンジーへのHAVとHBVの重複感染実験の結果、HAVの排除が遅延し、肝組織像も単独感染例に比べ重症であったと報告¹⁹⁾している。この実験ではHAVを経静脈的に感染させており、感染経路における相違

はあるものの、重複感染による相乗作用を示唆するものと考えられる。また前述の通りHAVとB型慢性肝疾患との重複感染例では、HBs抗原価やHBV-DNAの低下する現象が多数報告されているが、同時重複感染による急性肝炎例においては、HAVのHBVに対する干渉作用を示唆する報告はみられていない。さらにHBVとヘルペスウイルスの重複感染例においては、免疫抑制によるB型肝炎のキャリア化の報告^{20,21)}がみられるが、HAVとHBVの同時重複感染例においては、慢性化の報告はみられていない。

本症例においても重複感染による干渉作用は認めず、通常のA型肝炎やB型急性肝炎症例に比較すると、黄疸の程度が強く、T-bil・transaminaseの正常化やHBe抗原のseroconversionに要した期間が長かった。これらのことから、本症例においては急性肝炎の経過が遷延傾向にあり、HAVとHBVの重複感染による相乗作用を示唆するものと考えられた。

結 語

今回我々は、HAVとHBVの同時重複感染による急性肝炎の1例を報告した。

なお本論文の要旨は、第258回日本消化器病学会関東支部例会(2000年3月、大宮)において発表した。

文 献

- 1) Moser MR, Petersen KM, Bradley DW, et

- al : Unresolved hepatitis in a patient with hepatitis A and B. *Lancet* 2 : 705, 1975
- 2) 佐田通夫, Beninger PR, 瀬戸山浩, 他 : HAV と HBV の重感染についての検討. *肝臓* 22 : 1654—1661, 1981
- 3) Piazza M, Guadagnino V, Orlando R, et al : Acute B viral hepatitis becomes fulminant after infection with hepatitis A virus. *Br Med J* 284 : 1913—1914, 1982
- 4) Zachoval R, Roggendorf M, Deinhardt F : Hepatitis A infection in chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 3 : 528—531, 1983
- 5) 高橋正純, 木下郁夫, 原田良策, 他 : HA と HB ウイルスの同時重複感染と考えられる急性肝炎の 1 例. *日内会誌* 73 : 1713, 1984
- 6) Tassopoulos N, Papaevangelow G, Roumeliotou-Karayannis A, et al : Double infections with hepatitis A and B viruses. *Liver* 5 : 348—353, 1985
- 7) 高橋秀明, 西川公嗣, 鈴木啓弘, 他 : A 型急性肝炎と B 型急性肝炎の合併例の検討. *肝臓* 40 suppl(2) : 245, 1999
- 8) Keeffe EB : Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 90 : 201—205, 1995
- 9) 福田善弘, 足立正彦, 杉山知行, 他 : HB 抗原陽性肝硬変症患者の経過中に A 型急性肝炎の重感染を認めた一例. *肝臓* 21 : 764—768, 1980
- 10) 堀江 裕, 吉田 裕, 今岡友紀, 他 : A 型肝炎が重複感染した B 型慢性肝炎の臨床経過. *肝臓* 22 : 889—894, 1981
- 11) Vento S, Garofano T, Renzini C, et al : Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 338 : 286—290, 1998
- 12) Hindman SH, Maynard JE, Bradley DW, et al : Simultaneous infection with type A and B hepatitis viruses. *Am J Epidemiol* 105 : 135—139, 1977
- 13) 木下秀樹, 大曲勝久, 生野信弘, 他 : C 型慢性肝炎の経過中に A 型急性肝炎を合併し, ウイルスの干渉現象が示唆された 1 例. *肝臓* 38 : 703—706, 1997
- 14) 村岡晴雄 : A 型肝炎の重症化因子に関する臨床疫学的研究. *日消誌* 87 : 1383—1391, 1990
- 15) 谷川久一, 安部弘彦, 佐田通夫, 他 : A 型肝炎の臨床. 「第12回犬山シンポジウム記録」, 中外医学社, 東京, 1982, p43—60
- 16) 矢野右人 : A 型肝炎. *日医雑誌* 122 suppl : 133—138, 1999
- 17) 安部弘彦, 池尻直幹, 佐田通夫, 他 : 佐賀県基山町に流行した A 型肝炎の肝組織像—B 型肝炎との比較. *肝臓* 22 : 22—31, 1981
- 18) 鴻江和洋, 渡辺 進, 山辺 博, 他 : HBV carrier の急性発症後 HAV が重感染し, 劇症化死亡した 1 症例. *肝臓* 24 : 1021—1025, 1983
- 19) Drucker J, Tabor E, Gerety RJ, et al : Simultaneous acute infections with hepatitis A and hepatitis B viruses in a chimpanzee. *J Infect Dis* 139 : 338—342, 1979
- 20) 井本 勉, 松本秀敏, 大矢美香子, 他 : HBV と EBV の同時初感染例の検討—特に HBs 抗原キャリアーへの移行の機序について—. *肝臓* 26 : 797, 1985
- 21) 松永高志, 中村東樹, 木下盛敏, 他 : サイトメガロウイルスとの 2 重感染によりキャリア化した急性 B 型肝炎の 1 症例. *肝臓* 40 : 316—321, 1999
-