<症例報告>

HBV genotype C の急性感染後にキャリア化した1成人例

塩道 信一¹⁾ 今利 泰久²⁾ 鮎川 楠夫²⁾徳松 誠²⁾ 中牟田 誠³⁾

要 旨：1年前の検診でHBs抗原陰性であった37歳の男性が、B型急性肝炎発病後キャリア化した。患者のHLAはA2, B39, B51, Cw7, DR4, DR9だったが、このうちB51とDR9は国内外でHBVキャリアと関連があると報告されたものである。またEIA法でHBV genotypeを検索したところgenotype Cであり、さらにHBV DNAのPre C領域を解析したが第1858塩基の変異は認めなかった。欧米では成人のB型急性肝炎の約10%がキャリア化するとされるが本邦ではまれと考えられている。最近わが国で、HBV急性感染後にキャリア化した成人例の原因ウイルスが北欧に多いgenotype Aであったとする報告が2例なされ、著者の1人は欧米のキャリア化率が高い原因がgenotype A感染によるものである可能性を考察している。しかし今回の症例は本邦に多いgenotype Cでもキャリア化する可能性があることを示すものである。

索引用語： 急性B型肝炎 キャリア化 HLA HBV genotype C

はじめに

欧米では成人のHBV急性感染後に約10%がキャリア化すると考えられている¹⁾が、わが国ではまれとされている²⁾。最近わが国で報告された2つのB型急性肝炎のキャリア化例が、いずれもわが国には低頻度で北欧に多いHBV genotype Aによるものだったことから^{3,4)}、著者の1人は本邦と欧米のキャリア化率の差がgenotypeの違いによって説明できる可能性を論じている⁴⁾。今回我々もB型急性肝炎後にキャリア化した成人例を経験し、患者のHLA, HBVのgenotype, HBV DNAのPre C領域の検索を行い興味ある結果を得たので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：37歳、男性。

主訴：自覚症状なし(B型急性肝炎として他医より紹介される)。

既往歴：10年前より腰痛のため時々針治療を受けていた(最近は平成11年3月、5月に治療を受けた)。

生活歴：職業は高校の体育教師。飲酒はビール1本/日、喫煙なし。最近、妻以外との性交渉はないとのことであった。

家族歴：血縁者に肝疾患を認めない。妻はその後の他医での検査でHBs抗原・HBs抗体ともに陰性であった。

現病歴：元来健康であり、平成10年6月24日の他医での検診では肝機能正常、HBs抗原陰性(immuno-

An adult case who became HBV carrier state after acute HBV-genotype C infection

Shin-ichi SHIOMICHI¹⁾, Yasuhisa IMARI²⁾, Kusuo AYUKAWA²⁾, Makoto TOKUMATSU²⁾, Makoto NAKAMUTA³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kokura-Nakai Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Saiseikai Fukuoka General Hospital

³⁾Third Department of Internal Medicine, Kyushu University School of Medicine

¹⁾小倉中井病院内科

²⁾済生会福岡総合病院内科

³⁾九州大学第3内科

<受付日2001年6月11日>

表 1 平成 10 年 6 月 24 日の検診時検査成績

Peripheral Blood					
WBC	4500/ μ l	RBC	420 $\times 10^4$ / μ l	Hb	13.5 g/dl
Ht	41.0%	Plt	28.3 $\times 10^4$ / μ l		
Serum Chemistry					
TP	6.6 g/dl				
(Alb 69.3%, α 1 3.1%, α 2 8.4%, β 7.1%, γ 12.1%)					
T-Bil	0.6 mg/dl	GOT	24 IU/l	GPT	19 IU/l
γ -GTP	27 IU/l	LDH	350 IU/l	ALP	158 IU/l
Ch-E	280 IU/l	T. chol	170 mg/dl		
TG	52 mg/dl				
Hepatitis Viral Marker					
HBsAg (Immunochromatography)			(-)		

表 2 入院時検査成績 (平成 11 年 7 月 21 日)

Peripheral Blood					
WBC	4000/ μ l	RBC	421 $\times 10^4$ / μ l	Hb	14.1 g/dl
Ht	41.0%	Plt	25.0 $\times 10^4$ / μ l		
Serum Chemistry and Coagulation Study					
TP	6.8 g/dl				
(Alb 61.6%, α 1 2.9%, α 2 6.4%, β 9.7%, γ 19.4%)					
Alb	4.3 g/dl	T-Bil	1.5 mg/dl	D-Bil	0.6 mg/dl
GOT	498 IU/l	GPT	1044 IU/l	γ -GTP	150 IU/l
LDH	629 IU/l	ALP	6.7 KAU	Ch-E	1.07 Δ PH
T. chol	161 mg/dl	TG	92 mg/dl	HPT	58%
Hepatitis Viral Markers					
HBsAg<EIA>	(+)	IgM HBcAb<C.O.I.>	5.6(+)		
HBeAg<C.O.I.>	160(+)	HBeAb<%>	0(-)		
HBV DNA-P<cpm>	2033(+)				
IgM HA Ab	(-)	HCV Ab<3rd>	(-)	HDV Ab<EIA>	(-)
HBcAb	$\times 200$ <%>	79(+)	(H.11.8.19)		

chromatography 法⁵⁾であった(表 1)。平成 11 年 7 月 7 日の同院での検診で T. Bil 2.6 mg/dl, GOT 556 IU/l, GPT 635 IU/l, HBs 抗原陽性を指摘された。7 月 19 日の再検でも T. Bil 1.5 mg/dl, GOT 490 IU/l, GPT 829 IU/l であったため、急性 B 型肝炎の診断で同日当科を紹介され入院となった。

入院時現症：身長 178 cm, 体重 75 kg, 血圧 120/80 mmHg, 脈拍 68/min・整, 意識清明, 貧血・黄疸なし, 頭頸胸部に異常なし, 肝脾触知せず, 腹水・浮腫なし, 神経学的に異常なし。

入院時検査所見(表 2)：GOT 498 IU/l, GPT 1044

IU/l, HPT 58%と高度の肝障害を認めたが T. Bil は 1.5 mg/dl であきらかな黄疸はなかった。1 年前に陰性であった HBs 抗原が陽性(EIA 法)となり, IgM 型 HBc 抗体も cut off 値 5.6 であったことから B 型急性肝炎と診断した(immunochromatography 法にて HBs 抗原を再検したが陽性であった)。HBV DNA ポリメラーゼは 2033 cpm と高値であった。他の肝炎ウイルスマーカーは陰性であった。

入院後経過(図 1)：7 月 31 日に GPT 値は 1152 IU/l まで上昇したが以後低下し, 8 月 9 日には 571 IU/l となった。しかしそこから再上昇し 8 月 19 日には

図1 臨床経過図

1172 IU/l と悪化，いわゆる 2 峰性の経過を示した。その後は順調に改善し 9 月 27 日には 121 IU/l まで低下したため退院とした。経過中，食思不振等の自覚症状は認めなかった。その後は外来で経過を見たが，トランスアミナーゼは正常化したものの，HBs 抗原陽性，HBs 抗体陰性，HBe 抗原陽性，HBe 抗体陰性，HBV DNA 高値のまま 2 年後の今日に至っている。生体側の要因を調べるため後日患者の HLA を検索したが，A 2，B 39，B 51，Cw 7，DR 4，DR 9 であった。また HIV 抗体を調べたが陰性であった。

HBV genotype の検討：平成 12 年 8 月の患者血清を用いて HBV genotype を検討した。Usuda らが発表した Pre S 抗原上の 5 つのエピトープに対するモノクローナル抗体を用いた EIA 法を行い⁶⁾，genotype C と判明した。さらに患者血清より DNA を抽出し Pre C 領域を PCR で増幅後，ダイレクトシーケンシング法で nt.1848～1911 の塩基配列を決定した。その結果，第 1858 塩基はチミン(T)であり，シトシン(C)への変異は認められず，第 1896 塩基を含むその他の変異もなかった。

考 察

B 型急性肝炎後のキャリア化を診断するにあたっては，キャリアからの急性発症との鑑別が常に問題となる。IgM HBc 抗体価の高値は前者と診断する手助けになる⁷⁾が，ときに後者でも高値を示すことがあり，確実な診断が下せるのは過去の検査で HBV キャリアが否定されている場合である。本症例は 1 年前の検診で HBs 抗原陰性が証明されており，B 型急性肝炎後のキャリア化と診断できた。感染経路として，妻以外との性交渉はないとのことだったが，発病 2 カ月および 4 カ月前に針治療を受けており，これからの感染が疑われた。

本例は臨床経過で自覚症状がなく，検診時に見つからなければ気づかれぬままキャリア化したものと思われる。国内外のキャリア化例の報告でも自覚症状のないものが多く^{2,8)}，これはウイルスを排除できる場合は宿主の免疫反応が強いため自覚症状も強くなり，一方キャリア化するものは免疫反応が弱いため症状がないかあっても軽微なためと考えられている²⁾。前者は医療機関を受診する確率が高くなるが，後者のうち症

状のないものは本例のように検診等で偶然に診断されるしかなく、したがってキャリア化率は医師の目にとまる以上に高いものと推察される。

HBV のキャリア化については生体側とウイルス側の2つの要因が考えられる。HBV 感染の生体側の要因の1つとしてHLAとの関連が指摘されており、健常者と比較してHBVの無症候性キャリアでB51とDR5が出現頻度が高いとのわが国の報告があり⁹⁾、またHBVの自然排除群と比較して慢性キャリア群でDR9が高頻度であったとの韓国の報告もある¹⁰⁾。本例のHLAは、A2, B39, B51, Cw7, DR4, DR9であり、このうちB51とDR9が前述の報告と合致したことは興味深く、この2つのうちの一方または両方がHBV急性感染後のキャリア化に影響を与えた可能性も考えられる。もちろんこれは本症例1例のみでの推測に過ぎず、今後の多数例での検討を期待する。

また、一方ウイルス側の要因としてHBVのgenotypeが注目されている。HBVのgenotypeは1988年にOkamotoらにより決定され¹¹⁾、その後の研究により現在ではAからGまでの7つに分類されている¹²⁾。B型慢性肝炎の原因ウイルスは、北欧ではgenotype Aが約60%、genotype Dが約30%であるのに対し¹³⁾、わが国ではgenotype Aが1~2%、genotype Bが約10%、genotype Cが約85%とされ¹⁴⁾、その分布は地域により大きく異なっている。最近わが国で、B型急性肝炎後にキャリア化した成人例のHBV genotypeを調べたところいずれも本邦ではまれなgenotype Aであった、とする報告が菊池³⁾、新妻ら⁴⁾により続けて2例なされた。従来より欧米では成人のB型急性肝炎の10%前後がキャリア化するとされているが¹⁾本邦ではまれとされ²⁾、先の報告の中で新妻らはこの差の原因がgenotype A感染によるものである可能性を論じている⁴⁾。またMayeratらは西欧の急性および慢性活動性B型肝炎患者のgenotypeの解析を行い、その結果genotype Aはgenotype Dと比して明らかに慢性化しやすいとしている¹⁵⁾。以上より本例の原因ウイルスもgenotype Aを疑ったが検索の結果はgenotype Cであり、わが国に最も多いgenotype Cでも急性感染後のキャリア化の可能性あることが示された。

HBV genotype AのDNAの他と異なる特徴として、Pre C領域の第1858塩基のチミン(T)からシトシン(C)への変異があり、それと対をなす第1896塩基がグアニン(G)からアデニン(A)へ変異しづらくな

る。その結果HBe抗原の産生停止が起こりにくくなり、慢性肝炎時は宿主から排除されにくくなる¹⁶⁾。genotype Cにもこの変異を有するものがあるとの報告がある^{17,18)}ため、本例のHBV DNAのpre C領域を検索した。しかし第1858塩基の変異は認められず、これを急性肝炎からのキャリア化と関連づけることはできなかった。

以上、本症例にて、genotype Aに限らずgenotype Cでも、健常成人のHBV急性感染後のキャリア化が起こりうることを示され、また生体側の要因としてHLAのB51とDR9が関与することが示唆された。しかし、genotype Aとgenotype Cとでは急性感染後のキャリア化率に差があるのか、genotype Bやgenotype Dではキャリア化しないのか、キャリア化率にgenotypeが関与するとすればどの遺伝子によるのか、それがHLA等の生体側の要因とどう関連するのか、といった問題が残っており、今後のさらなる検討が必要であろう。

結 語

HBV genotype Cの急性感染からキャリア化した成人例を経験した。患者のHLAは、A2, B39, B51, Cw7, DR4, DR9であった。原因ウイルスDNAのPre C領域には変異を認めなかった。

HBVのgenotypeの検索と遺伝子解析、およびHLAの検索を行っていただいた大塚アッセイ研究所の方々に感謝いたします。

本論文の要旨は第76回日本消化器病学会九州支部例会(2000年12月、長崎)で発表した。

文 献

- 1) Sherlock S, Dooley J: Virus hepatitis. In: Diseases of the Liver and Biliary System, 10th edition. Blackwell Science Ltd, London, 1997, p265-302
- 2) 山崎隆弘, 藏田さつき, 川野博章, 他: 成人期の初感染によるB型肝炎後にHBV carrier化した1例. 日消誌 89: 2725-2729, 1992
- 3) 菊池健太郎, 宮川 浩, 阿部和裕, 他: HBV genotype A初感染後キャリア化した夫より夫婦間感染した妻の急性B型肝炎の1例. 肝臓 39: 533-538, 1998
- 4) 新妻宏文, 石井元康, 小島敏明, 他: HBV genotype Aの急性感染からキャリア化した成人例の検討. 肝臓 40: 346-349, 1999
- 5) 濱 尚枝, 中林徹雄, 熊谷俊子, 他: イムノクロ

- マトグラフィー法による感染症簡易検出キットの緊急検査適用についての検討—HBs 抗原, HBs 抗体および TP 抗体検出キットについて. 医学検査 49 : 150—154, 2000
- 6) Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, et al : Serological detection of hepatitis B virus genotype by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the pre S 2-region product. J Virol Method 80 : 97—112, 1999
- 7) Chau KH, Hargie MP, Decker RH, et al : Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. Hepatology 3 : 142—149, 1983
- 8) Gocke DJ : A prospective study of post transfusion hepatitis : The role of Australia antigen. JAMA 219 : 1165—1170, 1972
- 9) 渡辺文時, 銭谷幹男 : HBV/HCV 感染に伴う生体反応—HBV/HCV 感染排除と HLA. 肝胆膵 39 : 601—609, 1999
- 10) Ahn SH, Han KH, Park JY, et al : Association between hepatitis B virus infection and HLA-DR type in Korea. Hepatology 31 : 1371—1373, 2000
- 11) Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al : Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence : Comparison of surface antigen subtypes. J Gen Virol 69 : 2575—2583, 1988
- 12) Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C : A new genotype of hepatitis B virus : Complete genome and phylogenetic relatedness. J Gen Virol, 81 : 67—74, 2000
- 13) Lindh M, Andersson AS, Gusdal A : Genotype, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus—Large-scale analysis using a new genotyping method. J Infect Dis 175 : 1285—1293, 1997
- 14) 折戸悦朗, 溝上雅史, 大野智義, 他 : 日本における B 型肝炎ウイルス genotype の分布状況とその臨床的意義について. 肝臓 41(suppl. 1) : 6, 2000
- 15) Mayerat C, Mantegani A, Frei PC : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? J Viral Hepatitis 6 : 299—304, 1999
- 16) Li JS, Tong SP, Wen YM, et al : Hepatitis B virus genotype A rarely circulates as an HBe-minus mutant : Possible contribution of a single nucleotide in the precore region. J Virol 67 : 5402—5410, 1993
- 17) Lindh M, Hannoun C, Dhillon Ap, et al : Core promoter mutations and genotypes in relation to viral replication and liver damage in east Asian hepatitis B virus carriers. J Infect Dis 179 : 775—782, 1999
- 18) Chan HLY, Hussain M, Lok ASF : Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. Hepatology 29 : 976—984, 1999
-