<症例報告>

遷延し組織学的に慢性肝炎像を示した成人初感染 B 型肝炎の 1 例

山本 和寿¹⁾ 道堯浩二郎²⁾ 宮田 朋史¹⁾ 越智 明子¹⁾
湯山 晋¹⁾ 矢野 哲郎¹⁾ 水上 祐治¹⁾ 恩地 森一³⁾

要 旨：B 型肝炎ウイルス (HBV) は、成人への初感染で慢性化・キャリア化することは稀である。今回我々は、初診時慢性肝炎が疑われたが、詳細な病歴聴取により HBV 成人初感染急性肝炎の慢性化例と判明した 1 例を経験した。症例は 20 歳女性。献血にて HBs 抗原陽性、GOT・GPT 上昇を指摘され来院。HBc 抗体高力価陽性より B 型慢性肝炎が疑われたが、病歴と過去の献血データの問い合わせにより性感染による HBV 初感染例と判定できた。HBe 抗原と transaminase 異常が続き、肝生検にて急性肝炎から慢性肝炎へ移行した像が得られた。インターフェロン療法により HBe 抗原と共に HBs 抗原も陰性化した。HBV genotype は本邦では稀な genotype D であった。成人初感染の慢性化例ではインターフェロン著効例が多いことが知られており、B 型肝炎例では感染時期・感染経路について詳細な病歴を聴取することが重要と考えられた。

索引用語： B 型急性肝炎 B 型慢性肝炎 HBV genotype インターフェロン

はじめに

B 型肝炎ウイルス (HBV) の持続感染は、周産期から乳幼児期にかけて HBV に感染することにより成立する例がほとんどであり、成人の初感染例で慢性化・キャリア化することは稀である。一方、成人初感染例で慢性化した例はインターフェロンの著効例が多いことが報告されている¹⁻³⁾。今回我々は初診時慢性肝炎が疑われたが、詳細な病歴聴取により成人初感染の慢性化例であることが判明し、インターフェロンが著効した 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：20 歳女性、学生。

主訴：全身倦怠感。

既往歴：なし。輸血歴なし。

家族歴：肝疾患なし。

現病歴：1999 年夏頃より軽度の全身倦怠感が持続していた。同年 11 月 2 日に献血を行ったところ、GOT 227 IU/l・GPT 186 IU/l と transaminase 高値および HBs 抗原陽性を指摘されたため、11 月 18 日当院を受診した。

受診時に患者が持参した血液センターからのデータを表 1 左段に示す。1999 年 11 月 2 日の献血時には GOT 227 IU/l・GPT 186 IU/l と肝障害があり、HBs 抗原が陽性であった。なお過去数回献血を行っているが、肝炎ウイルスマーカー陽性の告知を受けたことはないとの病歴であった。

現症：身長 158 cm、体重 60 kg、体温 36.9°C、血圧 98/50 mmHg、脈拍 72/min、意識清明、眼球

An adult patient with acute hepatitis B who progressed to chronic hepatitis

Kazuhisa YAMAMOTO¹⁾, Kojiro MICHITAKA²⁾, Tomohito MIYATA¹⁾, Akiko OCHI¹⁾, Susumu YUYAMA¹⁾, Tetsurou YANO¹⁾, Yuji MIZUKAMI¹⁾, Morikazu ONJI³⁾

¹⁾Department of Gastroenterology, Matsuyama Shimin Hospital

²⁾Endoscopic Center, Ehime University School of Medicine

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

¹⁾松山市民病院消化器科

²⁾愛媛大学光学医療診療部

³⁾愛媛大学第 3 内科

<受付日 2002 年 4 月 9 日>

結膜に黄疸を認めず。眼瞼結膜に貧血を認めず。心音・肺音に異常を認めず。皮疹なし。腹部に圧痛なし。肝脾腫を認めず。下腿浮腫なし。

当院初診時検査成績(表 2) : 肝機能検査では、GOT 182 IU/l・GPT 164 IU/l, また ZTT・TTT が上昇していた。肝炎ウイルスマーカーは、A 型肝炎ウイルス, 単純ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス, EB ウイルスの IgM 型抗体および HCV 抗体

はいずれも陰性であった。抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体も陰性であった。B 型肝炎のマーカーでは HBs 抗原陽性, HBc 抗体価が 200 倍希釈で 98% と高力価陽性で, HBe 抗原・DNA ポリメラーゼ(DNA-P)も陽性であった。なお, EIA 法(HBV ゲノタイプ EIA, 特殊免疫研究所)にて測定した本症例の genotype は genotype D, HBs 抗原サブタイプ(HBs 抗原サブタイプ EIA, 特殊免疫研究所)は ayw であった^{4,5)}。

経過 : 11 月 25 日, 再診時に過去の献血時のデータを持参してもらったところ, HBs 抗原陰性であったため(表 1 - 右段), 血液センターへ 1998 年 11 月の献血時のデータを問い合わせたところ, 1 年前の献血時は HBc 抗体も陰性であり, また HBV-DNA も陰性であった。この情報が得られたため, 再診時に IgM-HBc 抗体を検査したところ, cut off index 5.2 と陽性であることが判明した。これらのデータより HBV 初感染例と考えられたため詳細な病歴を聴取したところ, 1999 年 5 月に HBV キャリア(20 歳, 日本人男性)と性的接触があったことが判明した(性的接触は 5 月のみであった)。当院受診時の HBc 抗体が高力価であったこと, 当院初診後 transaminase 高値が持続

表 1 献血時データ

	初診時持参したデータ (1999.11.2)	再診時持参したデータ (1998.11.16)
GOT	227	14
GPT	186	5
γ -GTP	141	18
HBsAg	(+)	(-)
Anti-HBc	高力価陽性*	<2 ⁵ *
HBeAg	(+)	N.T.
Anti-HBe	(-)	N.T.
HBV-DNA (PCR)	N.T.	(-)*

* : 血液センターへの問い合わせにより判明したデータ

N.T. : not tested

表 2 初診時検査成績

WBC	6200/mm ³	PT	94%
RBC	418×10 ⁴ /mm ³	HPT	72%
Hb	13.8 g/dl	ESR	9 mm/hr
Ht	41.0%		
Platelet	24.7×10 ⁴ /mm ³	T. Bil	1.41 mg/dl
		D. Bil	0.37 mg/dl
HBsAg	(+)	GOT	182 IU/l
Anti-HBc (×1)	100%	GPT	164 IU/l
(×200)	98%	LDH	309 IU/l
HBeAg	+110	ALP	4.7 KA
Anti-HBe	-0	LAP	343 GR
HBV DNA-P	585 cpm	γ -GTP	75 IU/l
HBV genotype	D	Ch. E	1.20 ΔPH
Anti-IgM HA	0.3 (-)	ZTT	18.9 U
Anti-HCV	(-)	TTT	17.6 U
Anti-HDV	(-)	T-Chol	150 mg/dl
Anti-IgM HSV	<10	T. Protein	7.6 g/dl
Anti-IgM CMV	<10	alb.	60.6%
Anti-IgM EBV-VCA	<10	α 1-glob.	2.6%
Anti-IgG EBV-VCA	×320	α 2-glob.	5.9%
Anti EBV-EBNA	×40	β -glob.	10.7%
ANA	(-)	γ -glob.	20.2%
AMA	(-)	Amylase	254 IU/l

図1 経過図

したこと、HBe 抗原・HBV-DNA も陽性が持続したこと等より、初感染 B 型急性肝炎の慢性化が疑われた。このため、1999 年 12 月 10 日に肝生検を行った(図 1)。

肝生検組織像(図 2)では、小葉内の肝細胞壊死に加え、門脈域へのリンパ球浸潤と piecemeal necrosis を認めた。また d-PAS 染色で Kuppfer 細胞の貪食像も高度にみられたため、組織学的には急性肝炎から移行した慢性肝炎(F 1/A 2)と診断した。

これらの結果より B 型慢性肝炎としてインターフェロン治療の適応と考え、インターフェロン- α 10 MU $\sim$ 6 MU/day の 4 週間連日投与(計 192 MU)を行った。インターフェロン投与終了後 transaminase 値は一過性の上昇がみられたがその後低下し、インターフェロン投与終了 2 カ月後の 3 月 29 日には、GOT 15 IU/l・GPT 4 IU/l と正常化した。HBe 抗原・抗体は 1 カ月後に seroconversion をおこし、2 カ月後には DNA-P・HBs 抗原共、陰性化した(図 1)。以後 transaminase は正常範囲内であり、ウイルスも測定感度以下であるが、インターフェロン投与終了 1 年半後の時点では HBs 抗体は出現していない。

考 察

本症例は 1 年前の献血では HBs 抗原陰性であったが、当院受診時には HBs 抗原陽性・IgM-HBc 抗体陽性であったことより、B 型肝炎ウイルス初感染例と考えられる。また、HBc 抗体が 200 倍希釈で 98%と

図2 肝生検組織像(HE 染色)：肝小葉内の肝細胞壊死に加え、門脈域へのリンパ球浸潤と piecemeal necrosis を認め、組織学的には急性肝炎から移行した慢性肝炎(F 1/A 2)と診断した。

高力価陽性で、初診時より HBe 抗原・DNA-P の陽性が続き、また transaminase 高値が続いたため、B 型急性肝炎の慢性化を疑った。当院受診の 6 カ月前の 1999 年 5 月に HBV キャリアと性的接触をしたことが後に判明したことより、1999 年 5 月頃に HBV に感染、同年夏頃に発症し、その後キャリア化・慢性化したものと考えられた。1999 年 12 月の肝生検の組織結果も急性肝炎から慢性肝炎へ移行した組織像であった。

本症例の外來初診時のデータは HBc 抗体が高力価

陽性であり、以前の献血時のデータがなければ通常の B 型肝炎と判断し得るデータであった。このことより、献血の有無や以前の献血時のデータ、家族歴や性交渉歴など、感染経路・感染時期に関する詳しい問診を行うことが重要と考えられた。本例のような症例の存在より、従来 B 型肝炎と診断された例の中に、成人 B 型肝炎ウイルス初感染例の遷延化例や慢性化例が含まれる可能性があるものと考えられた。

B 型肝炎ウイルスキャリアは、周産期から乳幼児期に B 型肝炎ウイルスに感染することにより成立する例がほとんどであり、成人の初感染例で慢性化・キャリア化することは稀である。B 型急性肝炎の慢性化・キャリア化例は、免疫不全例や SNMC 使用例、免疫抑制剤使用例、抗癌剤使用例、糖尿病合併例、高齢者等で起こりやすいとされている^{3,6~13}。また、原因は不明であるが医療関係者の HBV キャリアへの移行例の報告が多い、との報告がある¹⁴。しかし本症例のように免疫不全・薬剤使用のない慢性化・キャリア化例の報告は少ない^{15~19}。本症例は免疫不全・免疫抑制剤等の薬剤使用もなく、他の疾患の合併もない健康的な成人であり、慢性化した理由は不明である。

近年、HBV の genotype によりその経過が異なるとの報告がある。当症例の HBV genotype は D であった。genotype A と genotype D の多い西欧では genotype D は急性肝炎で多く、genotype A は慢性肝障害で多いと報告されている²⁰。一方、日本人では HBV genotype D は稀で 0.2~0.4% と報告されている^{21,22}。HBV genotype D と慢性化との関係については、今後多数例での検討が必要である。

急性肝炎の慢性化症例に対してインターフェロンの投与が行われた報告が散見され^{1~3,8,23~25}、特に感染期間の短い症例には有効との報告がある^{2,3}。また、HBV genotype とインターフェロンの治療効果については genotype B と C に関する報告²⁶、genotype A および D, E に関する報告がみられ²⁷、genotype D, E は genotype A よりインターフェロンの効果が低いと報告されている²⁷。本症例は genotype D であったが、4 週間と短期間のインターフェロン投与で著効が得られており、成人の初感染例の慢性化例であったことが著効した理由として考えられた。

結 語

初感染 B 型急性肝炎の成人例で、遷延し組織学的に慢性肝炎像を示した症例に対し、早期にインターフェロン療法を行い著効した例を経験した。B 型肝炎例

では感染経路・感染時期について詳細な病歴の聴取を行うことが重要と考えられた。

尚、本症例報告の一部は第 22 回犬山シンポジウムにおいて報告した²⁸。

文 献

- 1) Lok ASF, Weller VD, Karayiannis P, et al : Thrice weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication. *Liver* 4 : 45-49, 1984
- 2) Petit MA, Zoulim F, Berthillon P, et al : PreS1 antigen/antibody patterns following interferon therapy in acute and chronic hepatitis B. *J Hepatol* 20 : 47-56, 1994
- 3) 鈴木文孝, 茶山一彰, 小林正宏, 他 : 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. *肝臓* 36 : 375-380, 1995
- 4) 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
- 5) 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 S2-region product. *J Virol. Methods* 80 : 97-112, 1999
- 6) 松永高志, 中村東樹, 木下盛敏, 他 : サイトメガロウィルスとの 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
- 7) 大蔵健一, 増井秀久, 大中宣之, 他 : 骨髄移植後に HBV キャリア状態となり、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 seroconversion と肝機能の改善を認めた 1 症例. *肝臓* 30 : 352-357, 1988
- 8) 満岡 聡, 大塚英司, 木下 昇, 他 : 慢性肝炎様経過を呈した B 型急性肝炎の一例. *臨床と研究* 66 : 3530-3532, 1989
- 9) 中村 信, 清沢研道, 袖山 健, 他 : 成人期に免疫抑制剤療法期間中 HBV の carrier-state となった一例と、急性 B 型肝炎後 carrier 化した一例. *肝臓* 27 : 215-221, 1986
- 10) 大畑 充, 山内真義, 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 34: 814-818, 1988
- 11) Kondo Y, Tsukada K, Takeuchi T, et al: High carrier rate after hepatitis B virus infection in the elderly. Hepatology 18: 768-1002, 1993
- 12) 矢野洋一, 佐田通夫, 酒井輝文, 他: HBs 抗原陽性血輸血後に HBV carrier 化した成人の1症例. 肝臓 29: 81-85, 1988
- 13) 高原 仁, 藤沢 洸, 亀田治男, 他: 非 A 非 B 型慢性肝炎の経過中に HBV キャリア状態となった1症例. 肝臓 26: 94-97, 1985
- 14) 田中 武, 林 栄時, 林 星舟, 他: 成人初感染 B 型急性肝炎後に HBV キャリアーとなった1例. 臨消内 10: 583-586, 1995
- 15) 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
- 16) 吉沢 要, 藪 剛爾, 今井康晴, 他: 成人期の初感染による急性 B 型肝炎後に HBV キャリア化した一例. 日消誌 83: 2076-2079, 1986
- 17) 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
- 18) 鈴木 宏, 三田村圭二, 平沢 堯: 急性 B 型肝炎の一過性感染例と持続感染例の比較. 第10回犬山シンポジウム記録. 中外医学社, 東京, 1979, 3-10
- 19) 満谷夏樹, 東 正祥, 松田裕之, 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: 349-356, 1985
- 20) Mayerat C, Mantegani A, Frei PC: Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection?. J Viral Hepat 6: 299-304, 1999
- 21) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al: Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. Hepatology 34: 590-594, 2001
- 22) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al: A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. Hepatology 33: 218-223, 2001
- 23) 中西曹輔, 山田剛太郎, 高口浩一, 他: B 型急性肝炎の遷延か慢性肝炎の急性発症かの診断が困難であった1例. 日消誌 86: 1744, 1989
- 24) 浦中妙子: 慢性化傾向の HBe 抗原陽性 B 型急性肝炎に対する抗ウイルス療法(インターフェロン)についての検討. 印刷局医報 34: 81-86, 1988
- 25) 山崎隆弘, 蔵田さつき, 川崎博章, 他: 成人期の初感染による急性 B 型肝炎後に HBV carrier 化した一例. 日消誌 89: 2725-2729, 1992
- 26) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al: Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. J Hepatol 33: 998-1002, 2000
- 27) Zhang X, Zoulim F, Habersetzer F, et al: Analysis of hepatitis B virus genotypes and pre-core region variability during interferon treatment of HBe antigen negative chronic hepatitis B. J Med Virol 48: 8-16, 1996
- 28) 恩地森一, 道堯浩二郎, 陳 彦, 他: 初感染 B 型肝炎の劇症化に関する pre-core, core promoter 変異以外の HBV-DNA 塩基配列解析. 「B 型肝炎の新しい展開」犬山シンポジウム記録刊行会編, アークメディア, 東京, 2001, p139-142