輸血の6カ月後に発症したB型急性肝炎の1例

井上 淳¹⁾ 上野 義之¹⁾ 福島 耕治¹⁾ 近藤 泰輝¹⁾
 嘉数 英二¹⁾ 小原 範之¹⁾ 木村 修¹⁾ 涌井 祐太¹⁾
 下瀬川 徹¹⁾ 内田 茂治²⁾

要旨 症例は31歳、女性。6年前より特発性血小板減少症にてプレドニゾロン(PSL)を内服中。出産に伴い血小板輸血を行い、PSLを60mgに増量。その後PSL漸減中にB型急性肝炎を発症した。この時には輸血から6カ月が経過していたが、調査を行ったところ、献血者のうちの一人がその後に再度献血し、HBV DNAが陽転化していたことが判明した。HBVの塩基配列の解析により感染の原因となっていたことが確認された。

〔日内会誌 99:1910~1912, 2010〕

Key words : B型急性肝炎, 輸血後肝炎, プレドニゾロン

症 例

患者 : 31歳、女性。主訴 : 肝機能障害。既往歴 : 2002年より特発性血小板減少性紫斑病(ITP)にてプレドニゾロン(PSL)内服。2004年、2006年、2008年に出産し、いずれも血小板輸血を受けた(それぞれ120単位、225単位、120単位)。家族歴 : 特記事項なし。現病歴 : 2008年4月の出産時に当院血液免疫科にてITPに対するPSLを60mgに増量、その後漸減していたが、2008年10月になりAST 95 IU/l、ALT 296 IU/lの肝機能障害を認め、6月は陰性であったHBs抗原が11月の検査で陽性であることが判明し、12月に当科紹介となった。初診時現症 : 身長153cm、体重53kg、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし、表在リンパ節触知せず、心音・呼吸音異常なし、腹部異常所見なし、下腿浮腫なし。初診時検査所見 : WBC 9,600/ μ l、RBC 462×10^4 /

μ l、Hb 13.9 g/dl、PLT 7.8×10^4 / μ l、T-Bil 0.7 mg/dl、D-Bil 0.1 mg/dl、AST 77 IU/l、ALT 223 IU/l、ALP 404 IU/l、 γ -GTP 101 IU/l、LDH 206 IU/l、BUN 13 mg/dl、Cr 0.5 mg/dl、TP 6.6 g/dl、Alb 3.6 g/dl、Na 143 mEq/l、K 3.7 mEq/l、Cl 108 mEq/l、CRP 0.2 mg/dl、PT 100.5%、HBs抗原 ≥ 250 IU/ml、HBe抗原 1,184.1 index、HBe抗体 陰性、HBc抗体 15.79 index、IgM-HBc抗体 1.8 index、HBV DNA 7.4 log copies/ml。腹部超音波検査では特に異常所見なし。

臨床経過

これまでの経過とIgM-HBc抗体が陽性であることからB型急性肝炎と診断。PSL内服中(15mgと12.5mgを隔日投与)であり、HBV DNA量も多く、B型肝炎の重症化・慢性化が懸念された。授乳中であったため、断乳が可能となった2009年3月よりエンテカビル0.5mgの内服を開

〔第189回東北地方会(2009/09/12)推薦〕〔受稿2010/03/02、採用2010/03/03〕

¹⁾ 東北大学病院消化器内科、²⁾ 日本赤十字社中央血液研究所

A case of acute hepatitis B who had an onset 6 months after blood transfusion.

Jun Inoue¹⁾, Yoshiyuki Ueno¹⁾, Koji Fukushima¹⁾, Yasuteru Kondo¹⁾, Eiji Kakazu¹⁾, Noriyuki Obara¹⁾, Osamu Kimura¹⁾, Yuta Wakui¹⁾, Tooru Shimosegawa¹⁾ and Shigeharu Uchida²⁾ : ¹⁾Division of Gastroenterology, Tohoku University Hospital, Sendai and ²⁾Central Blood Institute, Japanese Red Cross Society, Tokyo.

図 1. 臨床経過

始した。その後はHBV DNA, ALTともに低下し経過は良好である (図 1)。

HBVの感染源についてであるが、本患者に輸血した12本の血小板の献血者のうちの一人が当該献血から45日後に再度献血し、この時にHBV DNAが陽転化していたことが判明した。宮城県赤十字血液センターから、遡及調査の結果、「当該血液は個別の核酸増幅検査 (NAT) は陰性であるが、window periodに採血されており、検出限界以下のウイルスが存在する可能性がある」との連絡が当院に入った。この時点 (輸血の2カ月後)での患者のHBs抗原は陰性であったが、輸血から6カ月後の肝炎発症時にはHBs抗原が陽転化していたため血液センターに調査を依頼したところ、①輸血に使用した12本の血液はいずれも血液は個別NAT陰性であること、②患者および陽転時の献血者のHBVの塩基配列に高い相関性があること、などが明らかとなった。

HBVの遺伝子解析はPre-S/S遺伝子を含むP遺伝子前半部1,550塩基 (塩基2,333-3,215/1-667)をダイレクトシーケンス法にて解析した。その結果、1塩基のみに相違があり、それ以外に献血者のHBVにおいて30カ所に2種類の塩基の混

在が認められたが、患者のHBVはいずれもその一方の塩基と一致していた (一部を図2に示す)。このことから、献血者には2株のHBVが共存しており、そのうちの1株が本患者に感染したものと考えられた。いずれのHBV株もgenotypeは日本に最も多いCであった。

考 察

近年、急性B型肝炎の状況に変化が見られている。献血された血液に対する核酸増幅検査 (NAT)の進歩によりwindow periodが短縮され、輸血による感染例は激減している¹⁾。一方、sexual transmitted disease (STD)としての性格が鮮明となっており、欧米型のgenotype AのHBVの感染が都市部を中心に増加している^{2,3)}。さらに、共通した感染経路をもつHIV (human immunodeficiency virus)の重複感染例の増加も危惧されている³⁾。しかし、本症例は輸血以外の感染経路が考えにくかったため、肝炎発症の6カ月前の輸血が原因であることを疑い、詳細な調査にてその関連を証明することができた。

一般にHBVの感染から発症までの潜伏期間は1~6カ月とされており⁴⁾、本症例の潜伏期間は比較的長いものであった。長い潜伏期間を経て

Patient 272 AATTTTCTAGGGGAGCACCCACGTGTCTGGCCAAAATTGCGAGTCCCAACCTCCAATCACTACCAACCTCTTGTC
 Donor 272
 Patient 352 TCCAATTTGTCCTGGCTATCGCTGGATGTGTCTGCGCGTTTTATCATATTCTCTTCATCCTGCTGCTATGCCATCT
 Donor 352
 Patient 432 TCTTGTGTGGTTCTTCTGGACTACCAAGGTATGTTGCCCGTTTGCTCTACTTCCAGGAACATCACTACCAGCACGGGA
 Donor 432R.....
 Patient 512 CCATGCAAGACCTGCACGATTCTGCTCAAGGAACCTCTATGTTCCCTCTTGTGCTGTACAAAACCTTCGGACGGAAA
 Donor 512R.....
 Patient 592 CTGCACTTGTATTCCCATCCCATCATCCTGGGCTTTCGCAAGATTCTATGGGAGTGGGCTCAGTCGTTTCTCC
 Donor 592R.....
 (R=A or G)

図2. HBVのS遺伝子内の部分塩基配列(396塩基)の比較。上列が本症例, 下列が献血者。

感染が成立した原因としては, 輸血された血液中のHBVが個別NATでも検出できないほど微量であったが, PSL内服中のためにHBVが徐々に増殖したことが推測された。PSLによるHBV増殖の機序としては, 宿主の免疫が抑制されることに加え, HBVに存在するglucocorticoid-responsive elementの作用が考えられている⁵⁾。

最近, HBV既往感染者に免疫抑制薬や抗腫瘍薬を投与した場合にB型肝炎が再活性化する*de novo* B型肝炎と呼ばれる病態があり, 死亡率が高いことが注目されている⁶⁾。この病態は, 治療前にHBs抗体あるいはHBc抗体が陽性の既往感染状態であることを確認できていないと通常のB型急性肝炎との鑑別が難しい場合がある。免疫抑制薬や抗腫瘍薬などの治療を行っている患者は輸血を受けている場合も多く, 治療中にB型肝炎が生じた場合には現在では頻度は低いと思われるが輸血からの感染の可能性も考慮しなければならないことが本症例から示唆された。今回のケー

スは個別NATでも陰性のwindow periodの血液によるHBV感染であり, 献血者がHBV DNA陽性の時期に再度献血したこと, 献血者の陽転時のHBVの遺伝子解析により感染源を特定できたこと, など貴重な症例と考えられ報告した。

文 献

- 1) Candotti D, et al: Transfusion-transmitted hepatitis B virus infection. J Hepatol 51: 798-809, 2009.
- 2) Kobayashi M, et al: Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. J Med Virol 80: 1880-1884, 2008.
- 3) 井上 淳, 他: ウイルス感染に合併するHIV感染症の実態と対応. medicina 47: 473-475, 2010.
- 4) Webster GJ, et al: Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. Hepatology 32: 1117-1124, 2000.
- 5) Tur-Kaspa R, et al: Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. Proc Natl Acad Sci U S A 83: 1627-1631, 1986.
- 6) Umemura T, et al: Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 47: e52-56, 2008.