

## 一症例報告一

# 明らかな誘因なく劇症化した高齢者無症候性 HBV キャリアーの1例

山 本 毅 近 藤 史 帆 菅 原 亜紀子  
米 地 真 西 岡 可 奈 目 黒 敬 義  
阿 部 眞 秀<sup>1)</sup> 村 上 一 宏<sup>2)</sup> 井 上 淳  
上 野 義 之 下 瀬 川 徹<sup>3)</sup>

**要旨**：82歳，男性。2006年からHBs抗原陽性を指摘されていたが，肝機能は正常。2007年5月に初めて肝機能異常を指摘され当科初診。HBe抗体陽性で，HBV-DNA>7.7log copy/ml。エンテカビルの投与，ステロイドパルス療法などを行ったが，劇症化し約1カ月後に死亡。剖検肝は垂広範肝壊死だが再生像に乏しく，GenotypeはBjで，precoreのnt1896はmutantであった。

**索引用語**：劇症肝炎，HBV キャリアー，高齢者

### はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）には直接的な肝細胞障害作用はなく，HBV関連抗原に対する宿主の免疫反応によって肝炎が惹起されると想定されている<sup>1)</sup>。したがって無症候性キャリアーは，宿主とウイルスが免疫学的均衡状態にあり，劇症化する場合はこの均衡が破綻する何らかの誘因が存在することがほとんどである。しかも高齢者では激しい免疫反応はおきにくいいため，高齢HBVキャリアーの劇症化例の報告はまれである。今回われわれは明らかな誘因なく劇症化した82歳の無症候性HBVキャリアーの1例を経験したので，若干のウイルス学的検討を加えて報告する。

### 1 症 例

症例：82歳，男性。

主訴：肝機能異常。

家族歴：弟2人がB型肝炎関連疾患で死亡。

既往歴：1992年（67歳），労作性狭心症に対し経皮的冠動脈形成術。2007年1月（82歳）にも冠動脈の再狭窄に対し，経皮的ステント挿入術。

現病歴：2006年11月に冠動脈造影検査目的で当院循環器科に入院した際に，HBs抗原が陽性であることが判明したが，肝機能は正常であったため，それ以上の精査はなされなかった。翌2007年1月17日冠動脈ステントが挿入されてから，抗血栓目的で塩酸チクロピジンが投与されていたため，同剤による薬剤性肝障害を懸念し，同科で定期的に採血検査をしていたが，肝機能は正常で推移していた。同年5月9日の定期受診時の採血で初めて肝障害を指摘されたため（Table 1），5月15日同科に入院。直ちに塩酸チクロピジンを中止して経過をみていたがその後も徐々に肝機能が悪化したため，5月16日当科紹介初診。同日の採血の結果が5月21日に判明し（Table 1，2），HBVによる急性増悪と判断し当科転科となった。同日から強力ネオミノファーゲンCの大量療法とともにエンテカビル0.5mg/日の内服を開始したが，5月25日には肝性脳症は認められないもののプロトロンビン時間が36.3%まで低下した。CT検査では軽度の肝萎縮が認められたた

1) 東北厚生年金病院消化器科

2) 東北厚生年金病院病理部

3) 東北大学消化器内科

Table 1. 検査成績

T-Bil	0.7 mg/dl	WBC	3600 / $\mu$ l
AST	177 IU/L	seg	63.0 %
ALT	182 IU/L	eosi	1.2 %
LDH	324 IU/L	baso	0.2 %
ALP	346 IU/L	lymph	24.2 %
$\gamma$ -GTP	43 IU/L	mono	11.4 %
TP	6.6 g/dl	RBC	$433 \times 10^4$ / $\mu$ l
BUN	15 mg/dl	Hb	13.5 g/dl
Cr	0.9 mg/dl	Ht	40.3 %
T-Cho	141 mg/dl	PLT	$14.8 \times 10^4$ / $\mu$ l
TG	43 mg/dl	PT	74.1 sec
HDL	42 mg/dl	APTT	34.7 sec
Na	141 mEq/L		(2007年5月9日)
K	3.9 mEq/L	IgG	1424 mg/dl
Cl	101 mEq/L	IgA	210 mg/dl
FBS	82 mg/dl	IgM	62 mg/dl
		抗核抗体	< 40倍
		抗平滑筋抗体	< 40倍
		抗ミトコンドリア抗体	< 20倍
			(2007年5月23日)

Table 2. ウイルス学的検査

HCV 抗体	< 1.0 S/CO (2007年5月9日)
HBs 抗原 (CLIA)	37700 IU/ml
HBs 抗体 (CLIA)	< 10.0 mIU/ml
HBe 抗原 (CLIA)	< 0.50 S/CO
HBe 抗体 (CLIA)	100 %
HBc 抗体 (CLIA)	13.5 S/CO
HBV-DNA (PCR)	> 7.7 log copy/ml (2007年5月16日)
HCV-RNA	(-)
HA 抗体	(+)
IgM-HA 抗体	(-)
HEV IgM 抗体	(-)
HEV IgG 抗体	(-)
EBV VCA-IgM	(-)
VCA-IgG	(+)
EBNA	(+)
CMV IgM	(-)
IgG	(+) (2007年5月21日)
IgM-HBc 抗体 (CLIA)	0.06 S/CO (2007年5月22日)

め劇症肝炎への移行を懸念し、同日からステロイドパルス療法を開始したところ、その日をピークにトランスアミナーゼは徐々に低下していったが、プロトロンビン時間の改善はなく、黄疸が日々

増強し、6月2日には肝性脳症II度となったため劇症肝炎(亜急性型)と診断した。2005年末までの報告では、本邦で実施された生体肝移植での最高齢レシピエントは70歳であり<sup>2)</sup>、本例が82

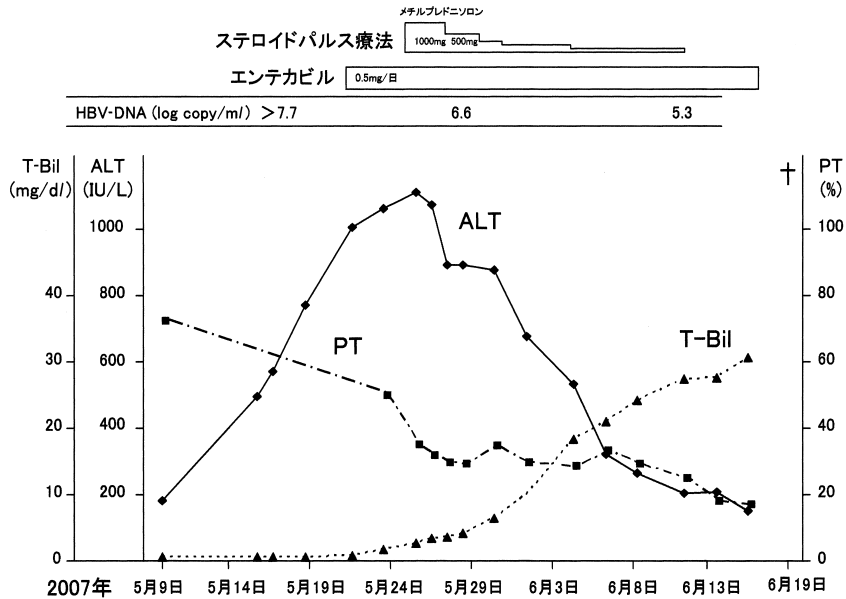


Figure 1. 入院後の経過

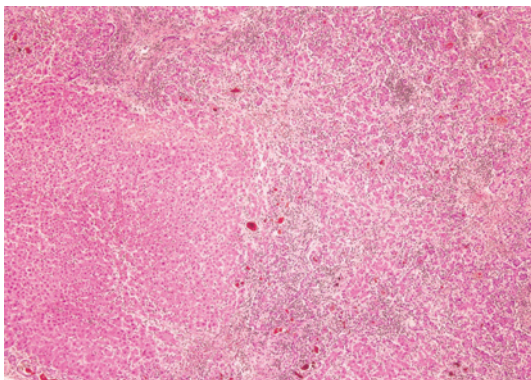


Figure 2. 肝細胞の壊死・脱落を広範に認めるが、一部は島状に集簇し残存している。しかし多くの肝細胞索は単層で非薄化し、再生像に乏しい (HE 染色, ×40)。

歳と高齢であることから肝移植の適応外と判断した。家族も積極的な治療を望まなかったため、血漿交換はせずにグルカゴン・インスリン療法や新鮮凍結血漿の補充など保存的治療を行っていたが、黄疸はさらに増強し、6月12日頃から腎機能も低下し、脳症も15日からIII度、17日からIV度へと進行し、肝不全のため19日に死亡した (Figure 1)。剖検肝は高度の黄疸のため暗緑色調

で、肝重量は808gと著明に萎縮していた。組織学的には一部に集簇した肝細胞の残存を認める亜広範肝壊死像であったが、肝再生像はほとんど認められなかった (Figure 2)。ただ線維化は認められず、無症候性キャリアーからの発症であることが裏付けられた。

## II 考 察

本例は当初塩酸クロピジンによる薬剤性肝障害が疑われた。同剤による肝障害は広く知られており、その機序として反応性の高いS-oxide体などの中間代謝産物による中毒性機序や<sup>3)</sup>、免疫学的機序が推察されている。したがって肝障害の発現はほとんどが投与2カ月以内とされているが、本例の発現時期は約4カ月以上経過している。またまれに「混合型」の肝障害を呈するが、ほとんどが「胆汁うっ滞型」であり<sup>4)5)</sup>、「肝細胞傷害型」の報告例はない。しかも劇症化の報告もほとんどなく、検索し得た星野らの報告<sup>6)</sup>も「胆汁うっ滞型」を呈していたが、本例は剖検肝組織で明らかのように、トランスアミナーゼの高度上昇後の残存肝細胞の減少にともなって黄疸が出現する典型的な「肝細胞傷害型」であった。以上から本例は

塩酸チクロピジンによる薬剤性劇症肝炎ではないと判断した。

本例は、HBc 抗体価が高力価であることや、兄弟2人がHBVキャリアーであったことから、垂直感染によるHBVキャリアーと考えられる。HBVキャリアーの急性増悪時にIgM型HBc抗体が陽性になる例があることが知られているが、中尾らの報告<sup>7)</sup>によればHBVキャリアーの急性増悪例での陽性率は60%とされており、本例では陰性であった。HBVキャリアーの劇症化には、ほとんどの場合何らかの誘因があり、まず他のウイルスの重複感染を考慮する必要がある。デルタ肝炎ウイルス(HDV)はHBVに重複感染し重症化させることで知られているが<sup>8)</sup>、わが国ではまれであり<sup>9)</sup>、本例も後日入院時の保存血清で抗HDV抗体を検索したが検出されなかった。またA型肝炎ウイルスには既感染であったが、C型肝炎ウイルスおよびE型肝炎ウイルスには未感染であり、検索し得た範囲では他のウイルスの重複感染は確認されていない(Table 2)。また、抗核抗体、抗平滑筋抗体はともに陰性で、IgG値も正常範囲であることから(Table 1)、自己免疫性肝炎も否定的であった。

HBVキャリアーは、幼年期をHBe抗原陽性かつ高ウイルス量の状態で経過し、自然経過で青年期に肝炎を発症しHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へとセロコンバージョンし、同時にウイルス量も低下し安定期に入る。したがって高齢者のHBe抗体陽性例ではウイルス量が少ない例が一般的であるが、本例はHBe抗体陽性でありながら肝炎発症時にはHBV-DNA >7.7log copy/mlとウイルス量は極めて多かった。ただ残念なことに他科でフォローされ、しかもトランスアミナーゼが正常で推移していたため、これ以前には1度もウイルス量は測定されていなかった。したがって本症例のHBV-DNA量が、肝炎発症前に急に増えたのか、あるいは以前から多かったのかは不明である。HBVキャリアーの劇症化の一因としてはHBVの急激な増殖があり、ウイルス増殖を活性化させる因子としてプレドニゾロンをはじめとする免疫抑制剤の投与<sup>10)</sup>、抗がん剤による化学療

法<sup>11)</sup>、過度の飲酒<sup>12)</sup>などが知られているが、最近ではある種の分子標的製剤使用例での報告も増えている<sup>13)</sup>。しかし本例は機会飲酒者で、HBV-DNA量を増やす可能性のあるそれらの薬剤も使用していなかった。一方、以前からHBV-DNA量が多かった場合には、ステロイド・リバウンド療法で知られるように、免疫学的均衡状態の破綻も劇症化の一因になり得るが<sup>14)</sup>、この点に関しても本症例には明らかな誘因は見当たらなかった。

近年B型肝炎の治療薬としてウイルスの複製を阻害する各種の核酸アナログが開発され、慢性肝炎や肝硬変症例での有効性の報告が相次いでおり<sup>15)~17)</sup>、なかでもラミブジンは劇症肝炎例にも有効とされている<sup>18)</sup>。今回われわれは高ウイルス量であることが確認され、劇症化する以前の早い段階で核酸アナログの一種であるエンテカビル<sup>19)</sup>の投与を開始した。エンテカビルはラミブジンに比べ、未使用例での耐性ウイルスの存在が少ない点で優れており<sup>19)</sup>、本症例でも期待通りのウイルス量の低下が得られ、トランスアミナーゼの改善を認めたが、救命にはつながらなかった。剖検肝を検討してみると、808gと著明に萎縮していたが、炎症は鎮静化し、肝細胞は比較的残存し、亜広範肝壊死像を呈していた。しかし、肝細胞索の重層化・ロセット形成・核分裂像などの肝再生像を示す所見はほとんど認められなかった。高齢者での劇症肝炎の組織学的特徴は、広範壊死に至らずに亜広範壊死で停まっても死亡している例が多い点にあり、肝再生が予後に大きく影響することが知られている<sup>20)</sup>。したがって肝再生能の低下している高齢者の劇症肝炎は救命がむずかしく<sup>21)</sup>、本例も82歳という年齢が救命できなかった最大の要因と思われた。

B型劇症肝炎はHBe抗体陽性者を感染源として発症する例が多く、HBe抗体陽性者ではHBe抗原陽性者に比べ遺伝子変異が多くなるとされている<sup>22)</sup>。それらの変異の中で、劇症化との関連が疑われるいくつかの部位が報告されているが、特にprecore領域とcore promoter領域の変異の重要性が示唆されている。血清中にHBe抗体が出現する現象は、precore領域の1896番目の核酸

がGからA変異することにより、28番目のアミノ酸がトリプトファンから stop codon となり、HBe 抗原が産生できなくなるためと理解されているが<sup>23)</sup>、わが国ではこの変異と劇症化の関連が疑われている<sup>24)25)</sup>。しかしアメリカなどの報告では否定的な見解もあり<sup>26)</sup>、むしろ core promoter 領域の1762、1764番目の塩基変異を重要視する報告もみられる<sup>27)</sup>。今回われわれは genotype 特定とこれらの変異の有無を検討するため、direct sequence 法により S 領域と core promoter/pre-core 領域の部分塩基配列を決定したところ、本例は genotype は Bj で、precore 領域の nt1896 は mutant type であったが、core promoter 領域の nt1762、nt1764 はいずれも wild type であった。Precore 領域の同変異と劇症肝炎との関連は主に HBV の急性感染例で報告されているが<sup>24)</sup>、HBV キャリアーでの同変異は比較的高頻度でみられ<sup>28)</sup>、HBV キャリアーの劇症化との関連は薄いとす報告もあり、本例も HBV キャリアーからの劇症化であることから、この変異が劇症化に関与したとは断定できない。劇症化以前の保存血清がなく、前後でのウイルスの変異が比較できなかったため、今回の検討では劇症化の機序に関する新たな知見は得られなかった。

本例は高齢で、しかも HBe 抗体陽性の無症候性キャリアーであるにもかかわらず測定感度を超える高ウイルス量の状態から、明らかな誘因もなく劇症化した。救命できなかった主因は年齢からくる肝再生不全と考えられるが、肝再生を促す有効な治療法がない現時点では、もう少し早い段階でウイルス量を減少させ炎症を鎮静化させる必要があった。そのためには、たとえ高齢者の無症候性キャリアーであっても定期的にウイルス量を測定し、注意深く経過観察することが重要と思われた。

## 文 献

- 1) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45;1056-1075: 2007
- 2) 日本肝移植研究会: 肝移植症例登録報告. 移植 41;599-608: 2006
- 3) Ha-Duong NT, Dijols S, Macherey AC, et al: Ticlopidine as a selective mechanism-based inhibitor of human cytochrome P450 2C19. *Biochemistry* 40; 12112-12122: 2001
- 4) Grieco A, Vecchio FM, Greco AV, et al: Cholestatic hepatitis due to ticlopidine: clinical and histological recovery after drug withdrawal. Case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 10; 713-715: 1998
- 5) Skurnik YD, Tcherniak A, Edlan K, et al: Ticlopidine-induced cholestatic hepatitis. *Ann Pharmacother* 37; 371-375: 2003
- 6) 星野天志, 関口博行, 松尾英徳, 他: 塩酸チクロピジン (パナルジン) 投与が原因として疑われた肝不全患者の一例. *ICU と CCU* 3; 268-1000: 1996
- 7) 中尾瑠美子, 八橋 弘, 明時正志, 他: B 型急性肝炎と HBV キャリアー急性増悪の CLIA 法 IgM-HBc 抗体価による判別. *肝臓* 47; 279-282: 2006
- 8) Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, et al: Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 86; 1417-1420: 1984
- 9) Mitamura K: Epidemiology of HDV infection in Japan. *Prog Clin Biol Res* 364; 81-87: 1991
- 10) McMillan JS, Shaw T, Angus PW, et al: Effect of immunosuppressive and antiviral agents on hepatitis B virus replication *in vitro*. *Hepatology* 22; 36-43: 1995
- 11) Shimizu D, Nomura K, Matsumoto Y, et al: Hepatitis B virus reactivation in a patient undergoing steroid-free chemotherapy. *World J Gastroenterol* 10; 2301-2302: 2004
- 12) Larkin J, Clayton MM, Liu J, et al: Chronic ethanol consumption stimulates hepatitis B virus gene expression and replication in transgenic mice. *Hepatology* 34; 792-797: 2001
- 13) Sera T, Hiasa Y, Michitaka K, et al: Anti-HBs-positive liver failure due to hepatitis B virus reactivation induced by rituximab. *Intern Med* 45; 721-724: 2006
- 14) Koga Y, Kumashiro R, Yasumoto K, et al: Two fatal cases of hepatitis B virus carriers after corticosteroid therapy for bronchial asthma. *Intern Med* 31; 208-213: 1992
- 15) Lai CL, Ching CK, Tung AK, et al: Lamivudine is effective in suppressing hepatitis B virus DNA in Chinese hepatitis B surface antigen carriers: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 25; 241-244: 1997
- 16) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al: Adefovir

- dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 32; 129-134: 2000
- 17) Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al: Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 123; 1831-1838: 2002
  - 18) Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al: Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 13; 256-263: 2006
  - 19) Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al: Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 44; 1656-1665: 2006
  - 20) Sawabe M, Arai T, Esaki Y, et al: Fulminant hepatic failure in the elderly: a clinicopathological study of autopsy cases aged over 65 years. *Pathol Int* 50; 98-105: 2000
  - 21) Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, et al: Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6; 648-651: 1986
  - 22) Fujiwara K, Yokosuka O, Ehata T, et al: The two different states of hepatitis B virus DNA in asymptomatic carriers: HBe-antigen-positive versus anti-HBe-positive asymptomatic carriers. *Dig Dis Sci* 43; 368-376: 1998
  - 23) Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al: Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 2; 588-591: 1989
  - 24) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324; 1699-1704: 1991
  - 25) Aritomi T, Yatsunami H, Fujino T, et al: Association of mutations in the core promoter and precore region of hepatitis virus with fulminant and severe acute hepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 13; 1125-1132: 1998
  - 26) Laskus T, Persing DH, Nowicki MJ, et al: Nucleotide sequence analysis of the precore region in patients with fulminant hepatitis B in the United States. *Gastroenterology* 105; 1173-1178: 1993
  - 27) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al: Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 122; 241-248: 1995
  - 28) Chen BF, Liu CJ, Jow GM, et al: High prevalence and mapping of pre-S deletion in hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. *Gastroenterology* 130; 1153-1168: 2006

〔論文受領, 平成19年11月2日〕  
〔受理, 平成20年7月27日〕

## A case of fulminant hepatic failure in an elderly asymptomatic HBV carrier without proximate cause

Takeshi YAMAMOTO, Shiho KONDO, Akiko SUGAWARA, Makoto YONECHI, Kana NISHIOKA, Takayoshi MEGURO, Masahide ABE<sup>1)</sup>, Kazuhiro MURAKAMI<sup>2)</sup>, Jun INOUE, Yoshiyuki UENO and Toru SHIMOSEGAWA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology, Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

<sup>2)</sup> Department of Pathology, Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

<sup>3)</sup> Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine

A 82-year-old asymptomatic HBV carrier man was admitted with liver dysfunction in May 2007. With anti-HBe antibody and high viral load, he had fulminant hepatic failure without proximate cause. He was treated with entecavir and corticosteroids, but died about one month later. Autopsy specimen of liver revealed submassive hepatic necrosis with faint regeneration. HBV obtained was segregated into genotype Bj, and mutation was detected at nt1896 in a precore region.