

●症 例

特発性間質性肺炎に対しステロイドおよび免疫抑制剤投与中に発症した
de novo B 型肝炎の 1 例

田中 徹 角田 義弥 林 士元
谷田貝洋平 関根 朗雅 斎藤 武文

要旨：症例は 56 歳，男性。胸部異常陰影精査目的に国立病院機構茨城東病院を受診。線維性非特異性間質性肺炎（fibrotic non-specific interstitial pneumonia：f-NSIP）の診断のもと，ステロイドパルス療法を施行後に，プレドニゾロン（prednisolone）およびシクロスポリン（cyclosporin）による免疫抑制療法を開始した。治療開始前の血清 HBs 抗原，HBs 抗体，B 型肝炎ウイルス（HBV）-DNA はいずれも陰性であったが，HBc 抗体は測定しなかった。免疫抑制療法開始 3 ヶ月後に肝機能障害が出現し，再度測定した HBs 抗原および HBV-DNA の陽転化から，HBV 再活性化による *de novo* B 型肝炎と診断した。治療抵抗性であり，最終的に死亡した。*de novo* B 型肝炎はリツキシマブ（rituximab）や造血幹細胞移植などの宿主免疫を強力に抑制する治療による発症例の報告が多く，特発性間質性肺炎に対する通常の免疫抑制療法により発症した報告はない。本症例からは，特発性間質性肺炎に対する免疫抑制療法においても *de novo* B 型肝炎を発症し，予後も不良である可能性が示唆された。免疫抑制療法の開始時は HBs 抗原のみでなく HBc 抗体および HBs 抗体を測定し，HBs 抗原陰性の HBV 感染既往例を見逃さないことが望まれる。

キーワード：特発性間質性肺炎，HBV 感染既往，HBV 再活性化，*de novo* B 型肝炎
Idiopathic interstitial pneumonia, Resolved hepatitis B virus infection,
Hepatitis B virus reactivation, *de novo* hepatitis B virus infection

緒 言

癌化学療法および免疫抑制療法に伴う，HBs 抗原陽性非活動性 B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリアからの，HBV 再活性化による肝炎発症は以前より知られていた。近年，リツキシマブ（rituximab）や造血幹細胞移植などの宿主免疫を強力に抑制する治療法の増加に伴い，HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性 HBV 感染既往例においても HBV 再活性化により肝炎が発症する「*de novo* B 型肝炎」が報告されるようになってきた¹⁾²⁾。

今回，線維性非特異性間質性肺炎（fibrotic non-specific interstitial pneumonia：f-NSIP）に対して免疫抑制療法を施行中に *de novo* B 型肝炎を発症し，致命的な経

過をたどった 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：56 歳，男性。

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし，喫煙歴：40 本/日（18～53 歳），
粉塵吸入歴：なし。

現病歴：2008 年に検診で施行した胸部 X 線写真で異常陰影を指摘された。2009 年に国立病院機構茨城東病院を受診し間質性肺炎と診断され，経過観察となっていた。しかし 2010 年 2 月から 1 年間の経過で画像所見の悪化に加えて，%TLC は 90.7% から 71.3%，PaO₂ は 83.5 Torr から 62.9 Torr（いずれも室内気吸入下）と病態の進行が認められ，2011 年 2 月に第 1 回目の入院となった。間質性肺炎をきたしうる併存疾患は特定できず，画像所見やリンパ球分画上昇を伴った細胞数増加の BAL 所見より，特発性間質性肺炎・f-NSIP と臨床診断した。詳細は不明であるが，過去に肝炎を指摘されたことがあると聴取されたため，治療開始前に HBs 抗原・HBs 抗体・HBV-DNA（TMA-HPA 法）を測定したがいずれも

連絡先：田中 徹

〒319-1113 茨城県那珂郡東海村照沼 825

国立病院機構茨城東病院内科診療部呼吸器内科

(E-mail: toru10302000@nms.ac.jp)

(Received 20 Feb 2012/Accepted 9 May 2012)



Fig. 1 Chest X-ray on second admission showed reticular shadows in both lower lung fields.

陰性であり、HBV の感染歴はないと判断した。

3月上旬よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン（methylprednisolone）1.0 g/日×3日間）を2回施行後、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）30 mg/日およびシクロスポリン A（cyclosporin：CyA）100 mg/日を内服開始し、その後 PSL は 25 mg/日まで漸減した。しかしながら5月6日の時点で、画像所見、酸素化、呼吸機能検査の改善が認められず、また CyA のトラフ値が 47 ng/ml と低値であったことから、同日より PSL 30 mg/日および CyA 150 mg/日に増量した。

治療開始約3ヶ月後、6月8日の採血ではトランスアミナーゼの上昇が認められた。まずは薬剤性肝障害を疑い、スルファメトキサゾール-トリメトプリム（sulfamethoxazole-trimethoprim, バクタ®）を中止するとともに、HBV-DNA を再度測定した。後日、HBV-DNA の陽転化が認められたことより HBV 再活性化による肝炎の診断に至り、6月22日に第2回目の入院となった。

入院時現症：身長：171.3 cm，体重：89.1 kg，意識清明，体温：36.5℃，血圧：114/80 mmHg，脈拍：70/min・整。眼瞼・眼球粘膜に貧血・黄疸は認めず。表在リンパ節は触知せず。呼吸音は両側背部を中心に捻発音を聴取した。心雑音は認めず。腹部は平坦かつ軟で圧痛は認めず。腸音は正常。皮膚・関節に特記すべき異常所見は認めず。ばち指を認めた。神経学的異常所見は認めず。

胸部単純 X 線写真（Fig. 1）：両側下肺野を中心とした網状影を認めた。

胸部 CT（Fig. 2）：両側胸膜下優位の線状網状影、すりガラス状陰影を認めた。明らかな蜂巣肺は認めず。両側下葉の収縮を認めた。

検査所見（Table 1）：第1回目入院時、免疫抑制療法開始前の検査では肝障害を示唆する所見はなく、血清 HBs 抗原、HBs 抗体、HBV-DNA はいずれも陰性であっ

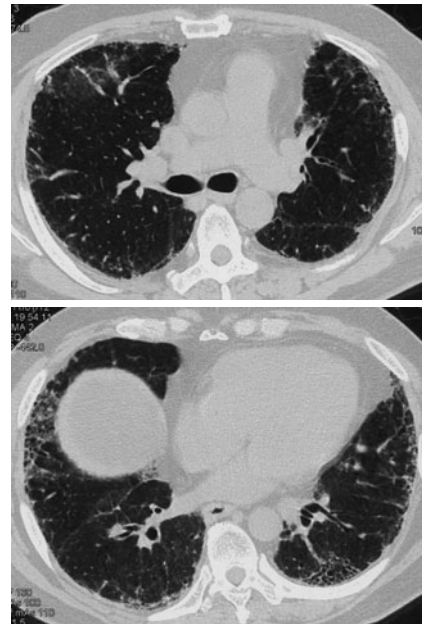


Fig. 2 Chest CT scan on second admission showed reticular shadow and ground-glass opacities, predominantly in subpleural areas of the lower lobes without a honeycomb shadow. Volume loss in both inferior lobes was observed.

たが、HBc 抗体は測定しなかった。第2回目入院時、肝炎発症時の採血ではトランスアミナーゼおよび胆道系酵素の上昇が認められ、また入院直前、6月8日の採血では HBs 抗原および HBV-DNA の陽転化（TMA-HPA 法：7.4 LGE/ml）が認められた。

臨床経過（Fig. 3）：HBs 抗原・HBV DNA の陽転化およびトランスアミナーゼ上昇より、HBV 再活性化による *de novo* B 型肝炎と診断した。入院後、PSL 減量および CyA 中止のうえで、entecavir（バラクルード®）0.5 mg/日を内服開始した。entecavir 開始後、トランスアミナーゼの上昇は軽快したが、第28病日には総ビリルビン 134 mg/dl および PT% 58.7%まで悪化し劇症化への移行が懸念されたため、第29病日に専門施設へ転院となった。転院先では集約的治療を行うも劇症肝炎を発症し、転院第40病日に死亡した。

考 察

本症例から、特発性間質性肺炎に対する通常の免疫抑制療法においても、HBs 抗原陰性 HBV 感染既往者から HBV 再活性化による *de novo* B 型肝炎をきたし、予後が不良である可能性が示唆された。間質性肺炎の免疫抑制療法中に *de novo* 肝炎をきたした報告は過去になく、HBs 抗原陽性 HBV キャリアからの肝炎発症例が我が国から1例報告されているのみである³⁾。

Table 1 Laboratory data on first and second admissions.

First admission		Second admission	
[Hematology]	[Serology]	[Arterial blood gas (room air)]	[Biochemistry]
WBC 7,900/ μ l	CRP 0.21 mg/dl	pH 7.428	T-bil <u>1.3 mg/dl</u>
Seg 43.60%	HBs Ag 0.7 (-)	PaO ₂ 62.9 Torr	AST <u>196 IU/L</u>
Ly 38.80%	HBs Ab 8.6 (-)	PaCO ₂ 44.0 Torr	ALT <u>578 IU/L</u>
Eo 6.70%	HBc Ab not evaluated	HCO ₃ ⁻ 28.4 mmol/L	LDH <u>515 IU/L</u>
RBC 374 \times 10 ⁴ / μ l	HBV-DNA (-)	[Pulmonary function test]	ALP <u>255 IU/L</u>
Hb 12.8 g/dl	HCV Ab (-)	FEV ₁ 2.55 L	γ -GTP <u>136 IU/L</u>
Plt 14.1 \times 10 ⁴ / μ l	[Immunochemistry]	FEV ₁ % 90.10%	[Serology]
[Biochemistry]	KL-6 <u>2,415 U/ml</u>	TLC 3.98 L	HBs Ag <u>4,583.0 (+)</u>
TP 7.7 g/dl	SP-D <u>617.0 ng/ml</u>	%TLC 71.30%	HBs Ab 8.3 (-)
Alb 3.6 g/dl	RF 5.6	%DL _{co} 44.40%	HBc Ab <u>12.29 (+)</u>
T-bil 0.4 mg/dl	ANA <40	[BALF analysis (Rt.B ⁵)]	HBV-DNA <u>7.4 LGE/ml (+)</u>
AST 25 IU//L	Anti-DNA Ab (-)	Recovery rate 91/150 ml	
ALT 37 IU/L	Anti Jo-1 Ab (-)	Total cell count 4.0 \times 10 ⁵ /ml	
LDH <u>263 IU/L</u>	Anti-SS-A Ab (-)	Macrophage 65.0%	
BUN 16 g/dl	Anti-SS-B Ab (-)	Lymphocyte 24.0%	
Cre 0.77 mg/dl	Anti-RNP Ab (-)	Neutrophil 2.0%	
Na 141 mg/ml	Anti CCP Ab (-)	Eosinophil 9.0%	
K 4.0 mEq/L	P-ANCA (-)		
Cl 105 mEq/ml	C-ANCA (-)		
	[Urine]		
	Analysis normal		

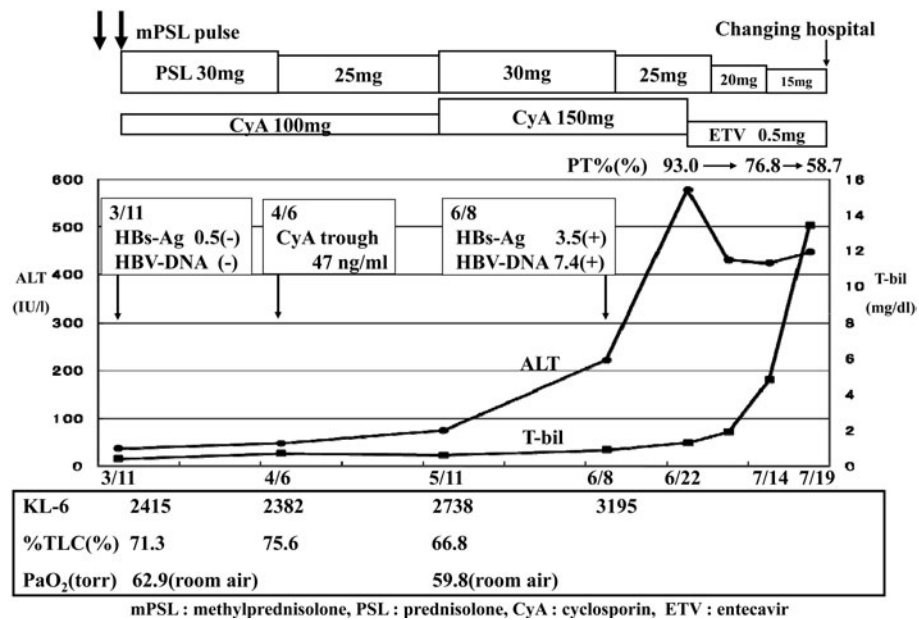


Fig. 3 Clinical course.

従来, HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性例は HBV 感染既往とされ, 臨床的に治癒の状態と考えられてきた. しかしこのような感染既往例でも肝臓や末梢血単核球内には低レベルながら HBV-DNA の複製が長期間持続しているとされ⁴⁾, 通常は cytotoxic T-

lymphocytes (CTL) を中心とした細胞性免疫や, HBs 抗体を中心とした液性免疫による HBV 排除機構により増殖が抑制されている⁵⁾. これら HBV 感染既往例に対し, 免疫抑制療法を契機に HBV 再活性化をきたして発症する肝炎は *de novo* B 型肝炎と呼ばれる. Hui らの報告¹⁾

では、*de novo* B型肝炎の定義を、① HBV 感染既往のある患者が免疫抑制療法を契機に発症、② HBs 抗原の陽転化、③ ALT 値が正常の3倍以上の上昇、④ HBV-DNA が 10^5 copies/ml 以上の上昇としている。

de novo B型肝炎は特に造血器腫瘍分野におけるリツキシマブでの発症例の報告が多い。HBs 抗原陰性 HBV 感染既往の悪性リンパ腫症例に対してリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法施行時に、12.2～23.8% との高い肝炎発症率を有し、また肝炎発症例の27%が劇症化し、そのうちの死亡率が100%と予後がきわめて不良と報告されている¹⁾²⁾⁶⁾。リツキシマブは CD20 発現正常 B 細胞も排除するため、液性免疫の阻害のほか、B 細胞由来のサイトカインや抗原提示による CTL の活性阻害により細胞性免疫の低下もきたし、HBV 再活性化を招く⁵⁾。

本症例では、ステロイドパルスを含む免疫抑制療法を契機に発症したが、通常のステロイドおよび免疫抑制剤による *de novo* B型肝炎発症の頻度やその予後は明らかでない。しかしながらリウマチ性自己免疫性疾患に対する通常の免疫抑制療法による発症例は散見され、リウマチ性自己免疫性疾患に対する免疫抑制療法中、HBs 抗原陰性 HBV 感染既往の患者 35 症例中 6 症例 (17.1%) に、HBV-DNA の陽転化が認められ、そのうち 3 例 (50%) が死亡し、PSL＋シクロホスファミド (cyclophosphamide) 投与群で多かったとの報告がある⁷⁾。ステロイドは免疫抑制作用だけでなく HBV ゲノム内の glucocorticoid responsive element に作用し、ウイルスの直接的増加にも関与するとされ⁸⁾、その観点からも本症例ではステロイドパルス療法をはじめとした高用量のステロイド投与が *de novo* B型肝炎発症に影響したと考えられた。また、CyA 投与中に発症した *de novo* B型肝炎の報告も散見されることから⁹⁾、本症例で使用した CyA の免疫抑制作用が HBV の再活性化を助長した可能性が考えられた。一方、CyA には *in vitro* で HBV 複製に対する阻害作用があるとする報告や¹⁰⁾、B 型劇症肝炎の治療に際して IFN と CyA の併用療法の有用性を論じた報告がある¹¹⁾。しかし、HBV 再活性化例に治療として CyA を用いた報告はなく、本症例において我々は CyA の継続によりその免疫抑制作用のためさらなる HBV 増殖をきたし、核酸アナログでは抑えきれなくなると判断し、肝臓専門医にコンサルトのうえで CyA を中止した。

de novo B型肝炎は劇症化率が高く致死的事であることより、予防が重要とされる。厚生労働省の B型肝炎再活性化対策ガイドラインでは¹²⁾、癌化学療法・免疫抑制療法前にスクリーニングとして HBs 抗原のみでなく HBe 抗体・HBs 抗体を測定し、HBs 抗原陰性かつ HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例を HBV 感染既往例として重要視している。また HBV 感染既往例は HBV-DNA 定

量検査を施行し、HBV-DNA が陽性の場合には核酸アナログの予防投与を行い、一方で HBV-DNA が陰性の場合には免疫抑制療法開始後に HBV-DNA を毎月モニタリングし、陽転化した時点での核酸アナログ投与を推奨している。HBV-DNA をモニタリングし、早期に治療を開始する根拠としては、HBV 再活性化の際に肝炎発症より HBV-DNA の陽転化が平均約 18.5 週先行するとの報告¹⁾や、肝炎発症後に核酸アナログを投与開始しても劇症化は回避できないとの報告⁶⁾による。本症例から得られる教訓は、免疫抑制療法開始前に HBe 抗体を測定すべきであったことである。HBe 抗体陽性とわかれば HBV-DNA 定量をモニタリングし、陽転化した時点で肝臓専門医にコンサルトのうえ、核酸アナログの投与をすべきであった。一方で、上述した厚生労働省の B型肝炎再活性化対策ガイドラインでは、どの程度の免疫抑制療法に対して HBV 感染既往のスクリーニングをすべきかについての記載はない。本症例を受けて、間質性肺炎の治療に際して、ステロイドおよび免疫抑制剤併用時は全例でスクリーニングすべきであると考え。またステロイド単独治療においても *de novo* 肝炎を発症した報告もあり¹³⁾、現時点では中等量の以上のステロイド単独治療時も同様にスクリーニングを行うべきであると考え。ただし医療経済的な観点からも、スクリーニングを行うべき対象範囲を明らかにする必要がある。今後大規模な検討を要するといえる。

特発性間質性肺炎に対する免疫抑制療法を施行中に発症し、致死的な経過をたどった *de novo* B型肝炎の 1 例を報告した。近年の間質性肺炎に対する免疫抑制療法の増加に伴い *de novo* B型肝炎の発症が増えることが予想され、造血器腫瘍・膠原病分野のみでなく、今後は呼吸器内科領域でも注意が必要である。

謝辞：本症例の診断・治療に際し、ご教示賜りました松本クリニックの松本尚志先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of *de novo* hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
- 2) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.
- 3) 高木重人, 西川正憲, 鈴木基好, 他. 免疫抑制投与により劇症肝炎を来した B 型肝炎キャリア合併特発性間質性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 917-

- 22.
- 4) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996; 2: 1104-8.
 - 5) 佐藤一也. 化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化. *癌と化学療法* 2011; 38: 161-8.
 - 6) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (5): e52-6.
 - 7) Kato M, Atsumi T, Kurita T, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol* 2011; 38: 2209-14.
 - 8) Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-8.
 - 9) Annemarie B, Wolfgang P, Hans GL, et al. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005; 32: 162-5.
 - 10) Xia WL, Shen Y, Zheng SS. Inhibitory effect of cyclosporin A on hepatitis B virus replication in vitro and its possible mechanisms. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005; 4: 18-22.
 - 11) Yoshiba M, Sekiyama K, Inoue K, et al. Interferon and cyclosporin A in the treatment of fulminant viral hepatitis. *J Gastroenterol* 1995; 30: 67-73.
 - 12) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
 - 13) Cheng J, Li JB, Sun QL, et al. Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic disease. *J Rheumatol* 2011; 38: 181-2.

Abstract

A case of *de novo* hepatitis B virus infection caused by immunosuppressive therapy for idiopathic interstitial pneumonia

Toru Tanaka, Yoshiya Tsunoda, Shin-yuan Lin, Yohei Yatagai, Akimasa Sekine and Takefumi Saito
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital

A 56-year-old man presented at our hospital with an abnormal shadow on his chest X-ray. He was diagnosed with fibrotic nonspecific interstitial pneumonia, and prednisolone and cyclosporin therapy were initiated after steroid pulse therapy. Before initiating an immunosuppressive agent, serological tests revealed that HBs antigen, anti-HBs antibody, and hepatitis B virus infection (HBV)-DNA were negative, but anti-HBc antibody was not tested. During the first 3 months after immunosuppressive therapy, his serum transaminase levels increased. Also, HBs antigen and HBV-DNA became positive, indicating the development of *de novo* hepatitis B virus infection (HBV) resulting from the reactivation of a resolved hepatitis B virus infection. On the fortieth day after admission, he died of hepatic failure in spite of intensive care. Intensive immunosuppressive therapy, such as rituximab therapy or stem cell transplant, is widely recognized as a contributor to the development of *de novo* hepatitis B virus infection. On the other hand, it has never been reported that conventional immunosuppressive therapy for idiopathic interstitial pneumonia may cause *de novo* hepatitis B virus infection. This case report indicates that *de novo* hepatitis B virus infection with fatal prognosis can be caused by conventional immunosuppressive therapy for idiopathic interstitial pneumonia. At the initiation of this therapy, it is important to detect the history of hepatitis B virus infection by checking patient's HBsAg, anti-HBs antibody, and anti-HBc antibody.