乳児期の散発性非Ａ非Ｂ型肝炎の検討

藤沢知雄　鍵本聖一　乾あやの　藤塚　聡

要約：乳児期の散発性非Ａ非Ｂ型肝炎22例について検討した。一般に肝機能異常は生後12か月以内に改善し、組織学的にはfocal necrosisのみでnon-specific reactive hepatitis と考えられる症例が最も多かった。chronic hepatitis は３例にみられ、この３例は生後12か月以上にわたり肝機能異常が続いた。HCV の関与については原因検索はHCV 抗体とHCV-RNA を丹念に調べたが、乳児期の散発性の非Ａ非Ｂ型肝炎ではHCV が関与している可能性は低いと考えられた。

見出し語：乳児非Ａ非Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、EBV、CMV

乳児期にみられる散発性非Ａ非Ｂ型肝炎の実態に関する報告は少なく、Ｃ型肝炎ｳｲﾙｽ(HCV)の関与に関しても一致した見解はみられない。私どもは乳児期の散発性非Ａ非Ｂ型肝炎の実態を調査するとともにHCV の関与を明らかにすることを目的にした。

【方法】対象は乳児期の輸血歴や血液製剤の投与歴のない非Ａ非Ｂ型肝炎である。診断基準は生後12か月以内に発症し、肝機能異常（GPT ≧ 50 U/L）が少なくとも３か月以上にわたり持続し、かついったんはGPT 値が100 U/L 以上になった例のうちＡ型肝炎ｳｲﾙｽ(HAV)、Ｂ型肝炎ｳｲﾙｽ(HBV)、ｻｲﾄﾒｶﾛｳｲﾙｽ(CMV)、EBｳｲﾙｽ(EBV) による肝機能異常、各種代謝異常症を除外した。しかし後述するが結果的にCMV、EBV が関与した可能性のある症例を必ずしも正確に除外できなかった。対象例については適時に肝機能を検査し、HCV 抗体や一部の症例ではHCV-RNA を検索した。HCV 抗体はC-100 抗体をOrtho 社あるいはDainabot社のEIA Kit を用いて測定し、説明書のとうりの判定をおこなった。HCV-RNA は逆転写酵素によりHCV cDNAを作成し、5'end non-coding

防衛医大小児科（Department of Pediatrics,National Defense Medical College

regionをprimerとしnested-PCRにて検索した。

【結果】乳児期の散発性非A非B型肝炎と診断した22例を表に示した。男女比は11/11 で性差はなく、初診時月齢は0～11か月におよび、18例（81.8%）は生後3か月以内に発症していた。主訴はさまざまであるが、外来で検査をして偶然の機会に発見された症例が14例（63.6%）と最も多く、なかでも上気道感染所見があって検査をして肝機能異常が発見されたのは6例あった。肝疾患に特異的な症状としては遷延性黄疸5例、黄疸3例、肝腫大1例がみられた。最高GPT 値は111 ～1400 U/Lにおよび、肝機能異常の変動は図に示したように、症例ごとにまちまちであるが、一般的に乳児期早期～中期にピーク があり、生後12か月を過ぎると軽快する傾向があった。生後12か月以降も肝機能が著明な変動する症例は3例（症例15、16、17）であった。肝生検は13例にのべ16回施行したが、組織学的にfocal necrosisのみでnon-specific reactive hepatitis(NSRH) と診断したものが最も多く8例（61.5%）であった。組織学的に慢性肝炎と考えられるのは3例（症例15、16、17）であり、これらはいずれも生後12か月以降も肝機能異常が持続していた。そのほかgiant cell hepatitis(GCH) の所見は2例（症例8、22）にみられ、この2例はいずれも胆汁うっ滞がみられた。予後に関してはトランスアミナーゼ が正常（GPT<20）となり3年以上にわたり増悪がみられない症例を治癒、トランスアミナーゼ が正常化したがまだ3年以上の観察ができない症例を軽快、最終観察時点で肝機能異常のあるものを不明としたが、治癒は11例（55.0%）、軽快は5例（22.7%）、不明5例（5 22.7%）、死亡1例（4.4%）であり、まだ経過観察が不十分な症例あるが、多くの症例の予後は良好と考えられた。死亡例（症例15）の詳細はすでに報告しているが（小児科臨床、41巻、pp 119-122,1988)、生後8か月に黄疸を伴う重症な急性肝炎（T.Bil 9.5mg/dl、GPT 1017 U/L、HPT 44%）で発症し慢性肝炎から急速に肝不全へ進行し2歳6か月に死亡した。対象22例のうちHCV抗体は18例（81.8%）について、のべ39回にわたり検索した。また可能な限り家族構成員のHCV抗体も検索した。18例中2例（症例14、15）のみHCV 抗体は陽性時期があり、ほかの16例は陰性であった。HCV 抗体陽性例も一過性であった。HCV 抗体陽性2例を含み、臨床的にC型肝炎を強く疑った6例（症例14、15、16、17、20、22）にのべ8回、HCV-RNA を検索したが、いずれも陰性であった。除外診断に関してはHBV,HAV による肝炎は確実に除外できたが、肝炎が軽快し12か月以降にEBV 抗体価が上昇したのが1例（症例9）、CMV 抗体が非定型的ではあるが上昇したのが3例（症例19、21、22）みられた。

【考察および結語】非A非B型肝炎の大部分はHCV が原因であることが次第に明らかになっている。しかし、乳児期のHCV 感染は輸血後非A非B型肝炎以外は不明な点が多い。私どもは輸血歴や血液製剤の投与歴のない乳児期の非A非B型肝炎を検討することは重要と考え、散発性の非A非B型肝炎を検討した。

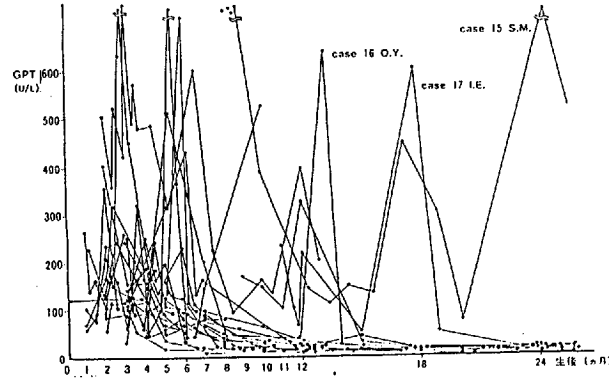
乳児期の非A非B型肝炎におけるHCV 抗体の陽性率は当初予想したよりはるかに低く、HCV抗体を検索した18例中、わずか2例で、11.1%であった。しかも陽性となった2例（症例14、1

）でも一過性であり、肝機能異常が持続するにもかかわらずHCV 抗体は陰性化した。最近、HCV 抗体が陰性の非A非B型肝炎の多くにPCR 法によりHCV-RNA が検出されたとする報告がみられ、私どもも臨床的に強くC型肝炎を疑った6例に、HCV-RNA を検索したが、いずれも陰性であった。HCV は変異を起こしやすいことが知られており、比較的、保存性が安定しているnon-coding領域を検出するPCR をおこなった。また家族内感染も証明できなかった。現時点では乳児期の非A非B型肝炎にはHCV が関与している可能性は少ないと考えられた。多くの症例は外来における血液検査で偶然の機会に発見されており、臨床的には肝炎を示唆する症状がなく、成長や発育にも問題なく、血液検査をしなければ健康乳児と区別することは困難であった。また短期的な予後は良く、乳児期の散発性非A非B型肝炎の大部分は潜在性に発症し自然治癒する傾向があると考えられた。しかし重症例や慢性化例もあるので、慎重な経過観察は必要であろう。肝組織では組織学的にNSRHと考えられる症例が多く、これらは肝炎ウイルス感染ではなく全身性のウイルス感染時に見られる組織所見と考えられた。臨床的に慢性肝炎と考えられる症例では組織学的にも慢性ウイルス性肝炎に一致していたが、C型肝炎は否定的であった。

除外診断ではEBV やCMV 感染の鑑別診断は必ずしも容易ではなく、それぞれ乳児期の感染は非定型的であり、今後、これらによる乳児期の肝機能異常についての診断法の確立が望まれる。

乳児期の散発性NANB肝炎の臨床

症例	性	初診時月齢	主訴	初診時GPT (U/L)	最高GPT (月齢)	LFD 持続期間	肝生検	予後	HCV 抗体 (月齢)	HCV-RNA (月齢)	備考
1 M.D.	M	4m	URI sign	43	808 (6m)	4～7m	NSRH (6m)	治癒	陰性 (12m)	ND	
2 T.M.	F	2m	遷延性黄疸	84	122 (5m)	2～10m	ND	治癒	陰性 (10,18m)	ND	
3 M.M.	F	3m	URI sign	116	244 (4m)	3～6m	ND	治癒	ND	ND	
4 T.Y.	M	1m	URI sign	58	349 (3m)	1～4m	NSRH (2m)	治癒	ND	ND	
5 T.M.	F	2m	URI sign	213	998 (5m)	2～	ND	不明	陰性 (5,6m)	ND	10m 現在も肝炎せず
6 S.N.	M	3m	chance LFD	109	111 (3m)	3～6m	NSRH (4m)	治癒	ND	ND	
7 S.E.	M	11m	chance LFD	237	237 (11m)	11～	ND	不明	陰性 (12m)	ND	15m 現在も肝炎せず
8 S.H.	M	3m	母乳性黄疸	126	182 (4m)	3～8m	GGH (4m)	治癒	陰性 (37m)	ND	
9 K.M.	F	2m	遷延性黄疸	113	113 (2m)	2～6m	almost normal	治癒	陰性 (34,47m)	ND	EBV infection?
10 D.H.	M	9m	chance LFD	172	322 (12m)	9～12m	NSRH (13m)	軽快	陰性 (9m)	ND	
11 O.S.	F	2m	chance LFD	127	508 (6m)	2～7m	ND	治癒	ND	ND	
12 T.T.	M	1m	URI sign	62	309 (2m)	1～	ND	不明	陰性 (6m)	ND	6m 現在も肝炎せず
13 A.S.	F	1m	FUO	267	416	1～7m	NSRH (6m)	治癒	陰性 (7,12m)	ND	
14 T.H.	M	3m	肝腫大	244	244 (3m)	3～6m	NSRH (6m)	軽快	陰性 (3,6,7m)	陰性 (3,6m)	家族はHCV-Ab(-)
									陰性 (9,10,11m)		
15 S.M.	F	8m	黄疸	1017	1460 (9m)	8～	AH (8m)	死亡	陰性 (8,9,9,7m)	陰性 (9,10m)	父親はHCV-Ab(-)
							CLH (21m)	(40m)	陰性 (10,11m)		
16 O.Y.	M	1m	chance LFD	233	946 (2m)	1～	CAH? (3m)	不明	陰性 (2,11,14m)	陰性 (6m)	14m 現在も肝炎せず
17 I.E.	F	2m	poor WT gain	500	1047 (3m)	2～18m	NSRH (3m)	治癒	陰性 (14,20,64m)	陰性 (14m)	
							CH (14m)				
18 A.M.	M	0m	母親HBsAb 高値	110	129 (3m)	0～6m	ND	軽快	陰性 (4,12m)	ND	
19 N.A.	F	1m	URI sign	100	233 (2m)	1～4m	NSRH (5m)	治癒	陰性 (20m)	ND	CMV infection?
20 E.Y.	F	2m	黄疸	97	152 (2m)	2～6m	ND	軽快	陰性 (24m)	陰性 (10m)	
21 O.Y.	M	2m	遷延性黄疸	392	392 (2m)	2～	ND	不明	陰性 (7,10m)	陰性 (3m)	CMV infection?
22 O.C.	F	3m	黄疸	96	116 (5m)	3～7m	GGH, PILBD (3m)	軽快	陰性 (6m)	ND	CMV infection?
							almost normal (13m)				
22例	M/F=11/11		chance LFD 15/22				NSRH 8/13	治癒 11 死亡 1	陽性 2/18	陽性 0/6	



乳児期のNANB型肝炎におけるGPT値の変動

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

要約:乳児期の散発性非A非B型肝炎22例について検討した。一般に肝機能異常は生後12か月以内に改善し、組織学的には focal necrosis のみで non-specific reactive hepatitis と考えられる症例が最も多かった。chronic hepatitis は3例にみられ、この3例は生後12か月以上にわたり肝機能異常が続いた。HCV の関与については原因検索は HCV 抗体と HCV-RNA を丹念に調べたが、乳児期の散発性の非A非B型肝炎では HCV が関与している可能性は低いと考えられた。