

症例 低用量メソトレキセート(MTX)治療中止後にB型肝炎ウイルスの再活性化による亜急性肝炎をきたして死亡した慢性関節リウマチの1例

三枝 明子¹⁾ 宮 恵子¹⁾ 森野 照代²⁾ 竹内 恭子¹⁾
後藤田康夫¹⁾ 佐藤 幸一¹⁾ 長田 淳一¹⁾

1) 徳島赤十字病院 内科
2) 徳島県立中央病院 消化器科

要 旨

症例は77歳の女性で、B型肝炎のヘルシーキャリア（以下HBVキャリア）の慢性関節リウマチ（以下RA）である。4mg/週内服の低用量メソトレキセート（以下MTX）療法を始めたが、嘔気や肝機能障害のために3週間で治療を中止し、その2週間後に重症肝炎の状態で当科に転入院した。経過よりB型肝炎の急性増悪と判断し、プレドニゾロン（以下PSL）の点滴とラミブジン100mg/日の内服を開始したところ臨床症状と検査成績は改善し、血中B型肝炎ウイルス量は減少した（TMA法にて<3.7LGE/ml）。しかしビリルビン高値が続いて再び肝障害が増悪し、腎障害をきたして死亡した。剖検時の肝組織所見は亜急性肝炎であり、肝細胞内にB型肝炎ウイルス（以下HBV）の増殖が確認された。HBVキャリアに対して免疫抑制療法を行う場合は、治療中の肝炎ウイルス再活性化や治療中止後に重症肝炎発症の可能性を十分考慮して行うべきである。

キーワード：低用量メソトレキセート療法、B型肝炎キャリア、ラミブジン

はじめに

B型肝炎キャリア状態の患者に対して、ステロイド剤・免疫抑制剤・抗癌剤治療を行って免疫抑制状態をきたしたB型肝炎ウイルスの再活性化と肝炎の再燃はしばしば経験される¹⁾²⁾³⁾。また、肝炎が重症化して死亡した症例も報告されており、RAに対する低用量MTX療法に伴う例もみられる⁴⁾⁵⁾⁶⁾。我々は、B型肝炎キャリアのRA患者で、短期間（1ヶ月）の低用量MTX治療を受けた後に重症肝炎をきたして死亡し、剖検時の肝組織所見でB型肝炎ウイルスの再活性化による亜急性肝炎を確認した症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例：77歳、女性。

主 訴：嘔気、倦怠感、発熱。

既往歴：15年前より高血圧で内服治療中。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：50歳頃よりHBs抗原（以下HBsAg）陽性であったが、健康診断で肝障害を指摘されたことはなく、平成12年6月のALT 22IU/Lと正常範囲であった。平成12年9月より関節痛があり、近医でRAと診断されてPSL 7.5mg/日とブシラミン200mg/日の内服治療を受けていたが症状が改善せず、平成14年1月20日より低用量MTX療法に変更された（4mg/日で週1回内服）。1月26日頃より発熱・倦怠感・嘔気が出現し、2月16日の血液検査にてALT 193IU/Lと肝機能障害も認めため、投与開始から4週間目で同療法は中止された（1月20日、26日、2月6日、13日にそれぞれ内服）。しかし自覚症状は改善せず3月5日ALT 665IU/L、T-Bil 9.2mg/dlと肝障害が急速に増悪したため3月7日に当科に紹介され、同日入院された。

入院時現症：身長148cm、体重67kg。血圧120/76mmHg、脈拍72/分・整。体温37℃。皮膚・眼球結膜に黄疸あり。表在リンパ節を触知せず。胸部に異常所見なく、腹部は軟で肝脾を触知しなかった。

検査成績（表1）：入院時検査で白血球増多17520/ μ lとAST 547IU/L、ALT 905IU/L、T-bil 15.5mg/dl、

表1 検査成績

〈検尿〉蛋白 (-)		〈血液生化学検査〉			
〈赤沈〉	2 mm/h	AST	547 IU/L	Na	141 mEq/L
〈末梢血〉		ALT	905 IU/L	K	3.0 mEq/L
Hb	15.6 g/dl	T-Bil	15.5 mg/dl	Cl	98 mEq/L
RBC	493x10 ⁴ / μ l	D-Bil	10.5 mg/dl	Ca	9.6 mg/dl
WBC	17520 / μ l	LDH	411 IU/L	BUN	15 mg/dl
stab	12 baso 1	ALP	473 IU/L	Cr	0.9 mg/dl
seg	83 mono 2	γ -GTP	183 IU/L	UA	2.7 mg/dl
eosino	0 lymph 2%	T-Cho	115 mg/dl	CK	42 IU/L
Plt	17.5x10 ⁴ / μ l	TG	168 mg/dl		
〈凝固検査〉		Ch-E	121 U/L	HGF	4.38 ng/ml
PT	18.7 s	HDL	9 mg/dl		
APTT	38.3 s	TP	6.4 g/dl	内因性Cr	68.7 ml/min
Fib	196 mg/dl	Alb	2.4 g/dl		
HPT	32 %	NH3	46 μ g/dl	胸部 X-P	著変なし
FDP	5 μ g/ml	FBA	159.9 μ mol/L	心電図	洞性頻脈
AT3	37 %	ヒアルロン酸	6560 ng/ml		

〈肝炎ウイルス関連検査〉		〈血清免疫検査〉	
HBs 抗原	(+)	CRP	1.8 mg/dl
HBs 抗原 (CLIA 法)	1710IU/ml	IgG	1482 mg/dl
HBs 抗体	(-)	IgA	210 mg/dl
HBe 抗原	(-)	IgM	54 mg/dl
HBe 抗体	(+)	IgE	255 mg/dl
HBc 抗体	(+)	RA	(-)
IgM-HBc 抗体	(-)	抗核抗体	40 倍
HBV-DNA (プローブ法)	1.3Meq/ml	AMA (M2)	<5 U/ml
		C3	36 mg/dl
HCV 抗体	(-)	C4	7 mg/dl
IgM-HA 抗体 (EIA 法)	(-)	AFP	482.5 ng/ml
		CA19-9	1260 U/ml
		CEA	5.4 ng/ml

D-bil 10.5mg/dl、LDH 411IU/L、ALP 473IU/L、Alb 2.4g/dl、PT 18.7秒、HPT 32%、AT Ⅲ 37%と著明な肝細胞障害と肝予備能の低下を認めた。HBsAg(+)、HBeAg(-)、HBeAb(+)、HBcAb(+)、HBV-DNA (プローブ法) 1.3Meq/mlでHBVキャリアの状態であった。CRPは1.8mg/dlと陽性、AFP 482.5ng/mlと上昇し各種自己抗体は陰性であった。入院時の肝CT検査では肝に形態的な変化は見られず、少量の腹水貯留を認めた。

臨床経過 (図1)：上記経過と検査所見よりB型肝炎の急性増悪と判断し、直ちにPSL 60mg/日の点滴とラミブジン100mg/日の内服を開始した。2日後の3月9日より嘔気と倦怠感および発熱は改善して食事摂取が可能となり、905IU/Lまで上昇していたALTが徐々に低下して3月15日に150、20日には58IU/Lへと改善

し、PTは61%程度を保っていた。また、入院時にプローブ法にて1.3Meq/ml (TMA法で約6.0LGE/ml程度)であったHBV-DNAは3月20日には、3.7LGE/ml未満となりHBV量の減少も確認された。しかし黄疸が遷延し、3月17日にはT.Bil 23.4mg/dlと上昇しており、22日頃より再び嘔気と倦怠感が出現して23日にはT.Bil 25.6mg/dlとなり、PTも42%まで低下した。新鮮凍結血漿 (FFP)の輸注及びビリルビン吸着療法を施行したが改善が得られず肝不全が徐々に進行し、腎障害をきたして4月15日に永眠された。

剖検時の肝組織像は (図2)、肝細胞の広範囲、かつ高度な脱落と、その部分に膠原線維の形成、胆管・偽胆管の増生およびリンパ球浸潤を認める亜急性肝炎の所見であった。また免疫組織化学法にて肝細胞膜にHBs抗原が発現し、細胞質内にはHBc抗原が高度に発現していた。

考 察

低用量MTX治療の中止後に亜急性肝炎を起こして死亡したHBVキャリアRA症例を経験した。

HBVキャリアにステロイド剤¹⁾や抗癌剤²⁾、免疫抑制剤³⁾を使用した場合に重症肝炎を起こすことはしばしば経験され、その原因は免疫抑制状態におけるHBVの再活性化にあると考えられている³⁾⁷⁾。また、免疫抑制療法終了後においては高齢者であっても末梢や胸腺髄質においてcytotoxic memory Tリンパ球の再活性化が急速に起こることが知られている⁸⁾⁹⁾。そして、HBキャリアからの亜急性型劇症肝炎においては宿主のcytotoxic memory Tリンパ球の過剰な免疫応答による広範な肝細胞障害が長期間持続して肝不全が進行することも知られている¹⁰⁾。

本例に対して私達は、当科入院後直ちにラミブジン投与によるHBV量の減量とPSL 60mg/日投与による過剰免疫の抑制を開始し、血中のHBV量の減少と炎症症状の改善を得た。それにもかかわらず肝不全が

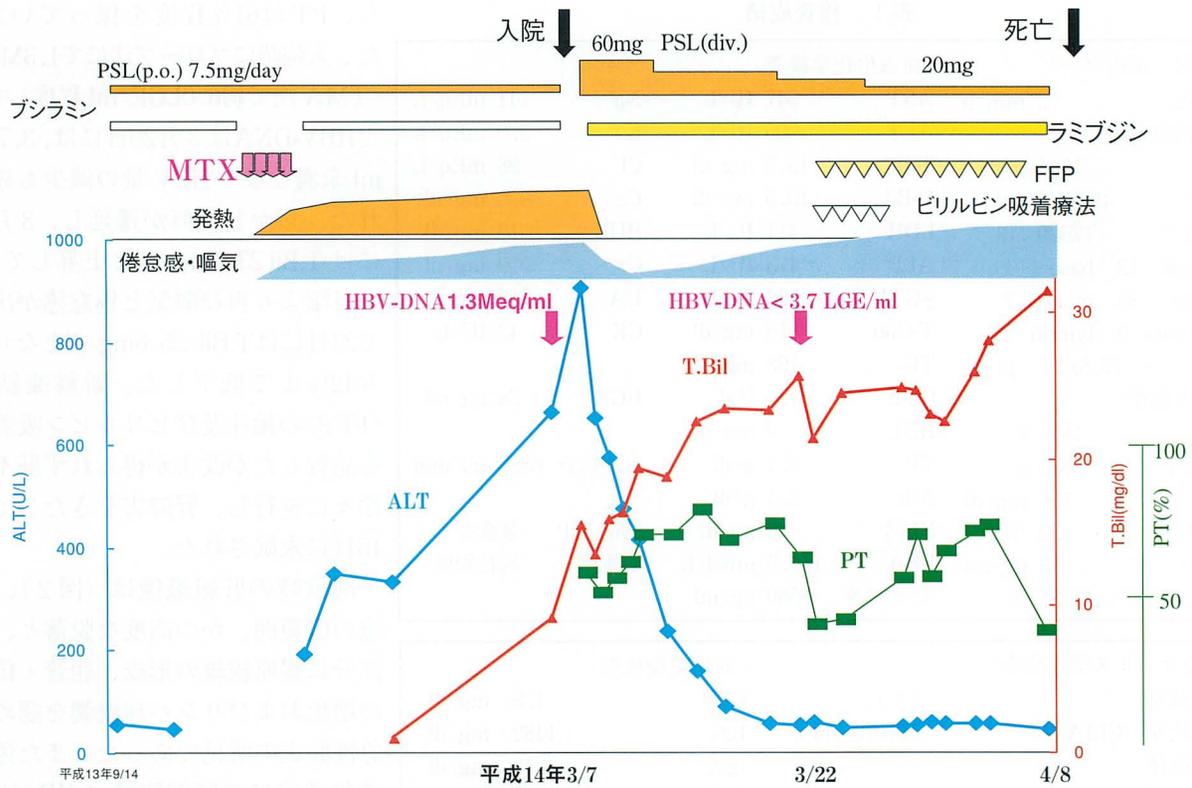


図1 臨床経過図

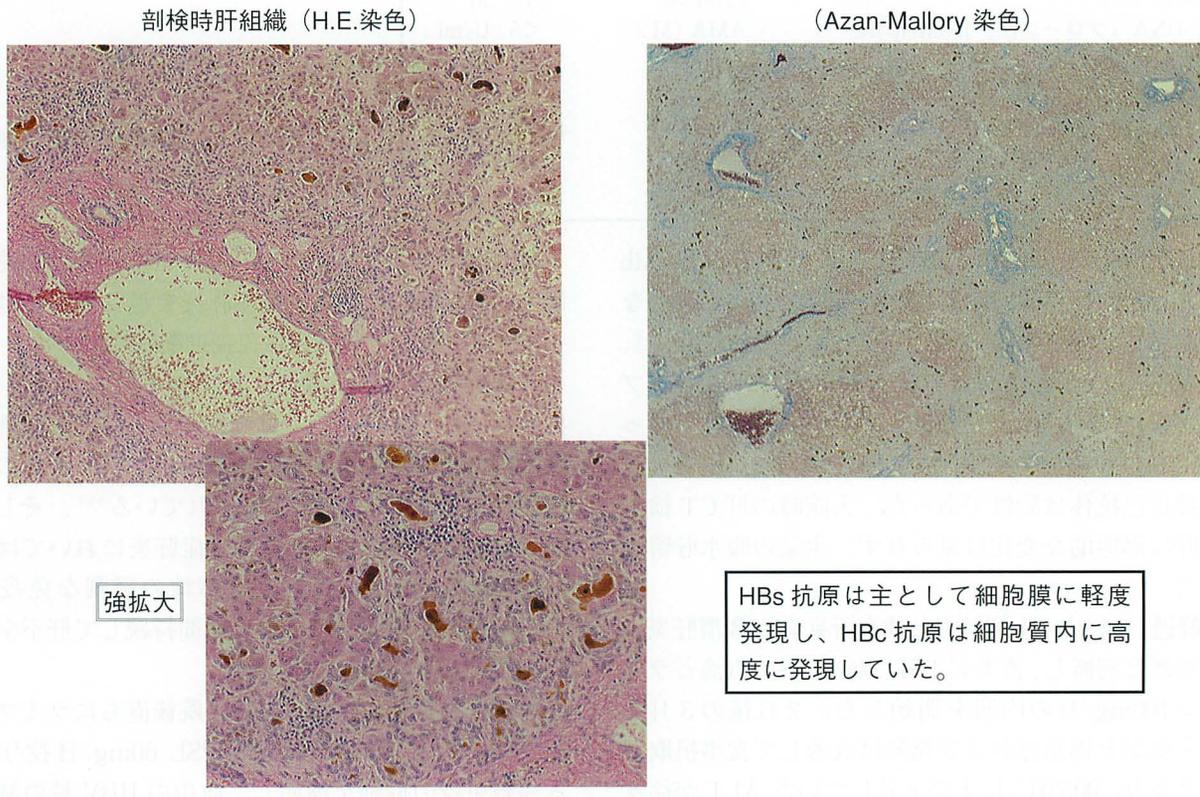


図2 剖検時肝組織像

進行して死に至った原因としては以下のようなことが考えられる。まず、MTX 投与による免疫抑制状態下の HBV 再活性化により広範な肝細胞に HBV 感染が成立してしまっていたこと。次に、MTX 中止後から当院での PSL 投与が始まるまでの約 3 週間の間にこれら HBV 感染肝細胞に対する cytotoxic memory T リンパ球の過剰な免疫応答が続き広範な肝細胞破壊が進行していたこと。加えて、肝細胞の再生が不十分であったことである。そして、剖検肝組織における HBV の増殖像と肝細胞の高度な脱落像は以上の推察を裏付ける所見であった。

これまでも、RA に対する低用量 MTX 治療中断後に重症肝炎を起こして死亡した例は 1990 年頃より報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。既報告例では MTX 投与期間が 2～3 年間であるが(表 2) 本例では僅か 4 週間の投与にもかかわらず中断後に重症肝炎を起こしていた。PSL 量の変化に関しては、MTX 投与中および中止後も 7.5mg/日内服を続けているので肝炎重症化の主因とは考え難く、HBV キャリアでは例え短期間の MTX 投与であってもその中止後に重症肝炎を発症することを示した症例と考えられる。

我が国の 50～64 歳の年齢層における推定 B 型肝炎ウイルスキャリア数は 301,990 人と報告されている¹¹⁾。また、HBV キャリアのなかには HBsAg 陰性・HBcAb 陽性の者がいること、そして彼らの血中 HBV-DNA 陽性率は 30% に上ると報告されている¹²⁾。このような症例に免疫抑制療法を行うと本例のような HBV の再増殖は十分予想される。従って、たとえ HBsAg 陰性であっても HBcAb、HBV-DNA 検査を行うべきであ

る。HBcAb 陽性例においては治療前に血中の HBV-DNA 量を測定しておき、投与中は頻回に肝機能検査を行う必要があり、肝障害が出現した場合にはラミブジン投与を開始するとともに血中の HBV-DNA 量を再測定して、B 型肝炎の再燃の有無を明らかにしなければならない。経過によっては、PT、HPTなどをモニターし、重症肝炎に至らしめないように亜急性劇症肝炎としての治療を始めるべきであろう¹³⁾¹⁴⁾。また、このような患者に対する免疫抑制療法を終了する場合は、急激な免疫過剰状態を誘発しないために投与薬量の漸減や、他の免疫抑制剤への変更を行う必要があると考える。

文 献

- 1) 荒瀬康司, 熊田博光: ステロイド離脱療法: 過去と現在. 肝胆膵 41: 95-100, 2000
- 2) Anna SFL, Raymond HSLiang, Edmond KW Chiu et al: Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Gastroenterology 100: 182-188, 1991
- 3) Marusawa H, Uemoto S, Hijikata M et al: Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. Hepatology 31: 488-495, 2000
- 4) Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Martinez-Aguila M et al: Severe hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy. J Rheumatol 25: 2037-2038, 1998

表 2 文献報告例のまとめ

～RA の低用量 MTX 療法中断後に重症肝障害をきたした B 型肝炎症例～

報告者	年齢	性別	MTX 投与量 期 間	中止理由	転 帰	B 型肝炎 の 状 態	肝組織所見
M.Flowers 1990	57	F	7.5-10mg/w 3 年	間質性肺炎	劇症肝炎 肝移植	キャリア	HBcAg は肝細胞核内に存在
J.Narvaez 1998	67	M	7.5mg/w 2 年	間質性肺炎	重症肝炎 死亡	キャリア	重症慢性活動性肝炎 肝細胞の広範な架橋状壊死
伊藤ら 2001	75	F	5-7.5mg/w 2 年11ヶ月	肝機能障害 食欲不振	劇症肝炎 死亡	キャリア	広範な肝細胞壊死
本例	76	F	4mg/w 1 ヶ月	肝機能障害 食欲不振 倦怠感	亜急性肝炎 死亡	キャリア	亜急性肝炎 HBsAg は細胞膜に軽度発現 HBcAg は細胞質内に高度発現

- 5) Flowers MA, Heathcote J, Wanless Ian R et al: Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Int Med* 112: 381-382, 1990
- 6) Satoshi I, Kiyoshi N, Akira M et al: Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. *Arythritis & Rheumatism* 44: 339-342, 2001
- 7) Perrilo R.P.: Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 120: 1009-1022, 2001
- 8) 京泉誠之, 楠 洋一郎, 林 奉権: リンパ球の寿命と免疫記憶-T細胞ホメオスタシスに関する最近の話題-。 *臨床免疫* 38: 213-220, 2002
- 9) 高瀬勝教, 土岐純子, 木下利彦, 他: 老化に伴う末梢T細胞の胸腺髄質への集積。 *臨床免疫* 35: 624-627, 2001
- 10) 藤原研司, 持田 智: 劇症肝炎。 *肝胆臓* 45: 847-854, 2002
- 11) 片山恵子, 田中純子, 水井正明, 他: わが国における肝炎ウイルスキャリアの動向。 *医学の歩み* 200: 3-8, 2002
- 12) 四柳 宏: HBs抗原陰性, HBc抗体陽性例におけるHBV DNAの存在。 *医学の歩み* 200: 47-50, 2002
- 13) 鳥居信之, 長谷川 潔: B型肝炎の重症化のメカニズムとその対策。 *医学の歩み* 200: 65-68, 2002
- 14) 鈴木一幸, 阿部弘一, 宮坂昭生: 劇症化時の治療。 *医学の歩み* 200: 69-72, 2002

Fatal Subacute Hepatitis Due to Reactivation of Hepatitis B Virus Following Discontinuation of Immunosuppressive Therapy with Low-Dose-Methotrexate for Rheumatoid Arthritis

Akiko SAEGUSA¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Teruyo MORINO²⁾, Kyoko TAKEUCHI¹⁾
Yasuo GOTODA¹⁾, Koichi SATO¹⁾, Junichi NAGATA¹⁾

1) Division of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Department of Gastroenterology, Tokushima Prefectural Chuo Hospital

A 77-year-old woman who was a healthy carrier of hepatitis B virus (HBV) had been treated with prednisolone for rheumatoid arthritis since September 2000 by a local physician. Subsequently, she took 4mg/week of methotrexate for three weeks and discontinued the agent for nausea and malaise. Two weeks later, she developed severe hepatitis and was referred to our department on March 7. Laboratory examinations on admission showed the following findings: ALT 905 U/L, LDH 411 U/L, γ -GTP 183 U/L, ALP 473 U/L, T-Bil 15.5mg/dl, ChE 121, Alb 3.4g/dl, PT 52%, HPT 32%, Plt $17.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, HBV-DNA 1.3Meq/ml. CT showed no specific changes in the liver. Since fulminant hepatitis due to reactivation of HBV was suspected, 100mg/day of lamivudine and corticosteroid were administered in addition to plasma exchange. These treatments brought transient remission of the hepatitis and a decrease in circulating HBV-DNA content. However, the patient died of renal failure 40 days later. Autopsy revealed pathologic findings of subacute hepatitis and amplification of HBV in the hepatocytes. One should consider the possibility of severe hepatitis when immunosuppressive therapy is to be performed in HBV carriers.

Key words: low-dose-methotrexate therapy, hepatitis B carrier, lamivudine

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 8: 68-72, 2003