

黄疸を訴える 55 歳男性

Dr. Joseph D. Planer (医学) : オピオイド使用障害と C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染の病歴を持つ 55 歳の男性が黄疸で当院に来院した。

現在の発表の 4 か月前に、患者は 2 年間の投獄の後に刑務所から解放されました。彼が刑務所を離れた後、彼はヘロインの注射を再開し、過剰摂取の 3 つのエピソードを持っていました。彼は他の病院で鬱病の症状を評価され、精神科治療のために入院しました。その入院中に、舌下ブプレノルフィン - ナロキソン療法が開始され、患者は退院しました。退院の 1 日後、現在の発表の 5 週間前に、頭痛、体の痛み、汗、下痢、吐き気が発生しました。その患者は他の病院と提携している物質使用障害のために診療所に提示し、退院後に薬局から舌下ブプレノルフィン - ナロキソンを入手できなかったと報告した。体温は 36.6°C、脈拍は毎分 70 回、血圧は 100/68mmHg であった。体重は 72kg であった。彼は落ち着きがないように見えたが、身体検査の残りは正常だった。尿毒物学的スクリーニングは、ブプレノルフィン、ノルブプレノルフィン、およびノルフェンタニルについて陽性であった。ブプレノルフィン - ナロキソン療法が再開された。

今回の発表の 3 週間前には、濃い尿とふらつきが発生し、水分摂取量の増加によって改善することはありませんでした。患者はまた、思考鈍麻と手、手首、および肘の関節痛に気づいた。彼は新しいプライマリケアプロバイダーによって評価されました。体温は 36.7°C、脈拍は毎分 53 回、血圧は 104 / 66mmHg でした。手、手首、肘の関節は正常でした。身体検査の残りと同様に、神経学的検査は正常であった。電解質およびグルコースの血中濃度は正常であり、全血球数、鑑別数、および腎機能検査の結果も同様でした。尿検査は、比重 1.020 (基準範囲、1.00 から 1.030)、pH7.5 (基準範囲、5.0 から 9.0)、微量ケトン (基準値、陰性)、および 2+ウロビリノーゲンを有する、透明で濃い黄色の尿を示した。(参考値、マイナス)。他の実験室試験結果を表 1 に示す。

今回の発表の 1 週間前に、患者は眼と皮膚の黄変に気付いた。一週間後、彼は自分のプライマリケア提供者に診察を受け、直ちに救急車でこの病院の救急部に運ばれて評価された。評価時に、患者は 2 週間の食欲不振、倦怠感、暗褐色嘔吐を伴う悪心、大量の非血性水様下痢、断続的な腹部のけいれん、睡眠不足、ぼやけた視力、および忘却および集中力喪失のエピソードを報告した。彼は、発熱、悪寒、出血、肺または泌尿生殖器の症状がなく、病気の接触もありませんでした。変形性関節症、鬱病、および不安の病歴がありました。HCV 感染は診断されたが、患者が収監されている間は治療されなかった。彼は、彼が静脈内ヘロインを使用したとき、彼は針を再利用、共有、またはなめることはしなかったと報告しました。アレルギーはペニシリン、アスピリン、およびスルホンアミド含有抗生物質。唯一の薬は舌下ブプレノルフィン - ナロキソンでした。患者は離婚し、子供はいなかった。

彼は2年間性的に活発ではありませんでした。彼はアメリカ合衆国北東部で生まれ、国外へ旅行したことはありませんでした。刑務所からの釈放以来、彼は失業者で、ホームレスで、避難所で眠っていました。げっ歯類やげっ歯類の排泄物への曝露は知られていませんでした。彼はタバコを毎日吸っていて、20年間そうしていました。彼は以前に毎日2リットルのウォッカを消費していましたが、6年前に辞めました。彼の両親は亡くなりました。彼は兄弟から引き離され、彼らの病歴は知られていなかった。身体検査では、体温は36.3℃、脈拍は毎分57回、血圧は113 / 72mmHg、呼吸数は18毎分、酸素飽和度はルームエアーで97%であった。体重は68kgであった。患者は黄疸を呈し、強膜黄疸を示した。粘膜は湿っており、頸部リンパ節腫脹はなかった。腹部は軟らかくて無痛であり、腹水症の徴候は見られなかった。肝脾腫大を伴わずに、腹部の右上四分円の触診で軽度の圧痛があった。患者には、女性化乳房、白内障、またはクモの血管腫はみられなかった。彼は用心深く、羽ばたき振戦はありませんでした。発疹または脚浮腫はありませんでした。身体検査の残りは正常でした。電解質、グルコース、およびリパーゼの血中濃度は正常であり、全血球数、鑑別数、および腎機能検査の結果も同様でした。血清中毒物学的スクリーニングでは、アセトアミノフェン、サリチレート、三環系化合物、またはエタノールは検出されなかった。他の臨床検査結果を表1に示します。

マーク A. アンダーソン博士：右上象限の限局性超音波検査（図1）では、胆管拡張は認められず、肝門部血流を伴う主血管門脈と正常肝実質エコーが認められました。胆嚢の膨張、胆石症、または胆嚢周囲液なしで、びまん性の低エコー性胆嚢壁肥厚が認められた。マーフィーのサインは否定的だった。微量の周肝腹水症があった。

プラナー博士：追加の診断テストが行われました。

鑑別診断

Esperance A. Schaefer 博士：この患者の評価において取り組むべき最初の質問は、彼の症候群が、確立された肝硬変の存在下での急性肝障害または急性肝不全によるものであるかどうかである。アルコール依存症とHCV感染の既往。慢性HCV感染症の患者では、線維化はゆっくり進行し、20年後には16%で肝硬変が発症します。しかしながら、線維症の進行は宿主および環境要因の影響を受け、アルコールの使用によって促進されます。この場合の肝硬変から離れている臨床的手がかりには、身体診察での女性化乳房およびクモ血管腫の欠如、正常血小板数、超音波検査で結節性の肝臓の輪郭と脾腫の欠如です。彼のアラニンアミノトランスフェラーゼレベルの上昇の程度は、肝硬変では珍しく見られる特徴である、傷害を受けやすいかなりの量の生存可能な肝細胞の存在を示唆しているので、進行肝疾患に対しても論じている。

根本的な肝硬変がない場合は、急性肝不全を除外することが重要です。成人では、急性肝不全の診断は1.5を超える国際標準化比、ならびに26週未満の疾患期間および肝性脳症の存在を伴う合成機能障害を必要とする。この患者は軽度の認知変化を報告したが、彼の検

査は肝性脳症を明らかにしなかった。したがって、発表時の彼の臨床診断は、急性肝不全よりもむしろ重症急性肝障害と最も一致している。重症急性肝障害の鑑別診断に関する長年の定説は、ほとんどの場合、血管、ウイルス、または中毒性の原因によるものです。最近の多施設共同研究では、1リットルあたり1000U以上のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはアラニンアミノトランスフェラーゼレベルを有する患者における重症急性肝障害の原因を調べ、虚血性肝炎、膵胆管疾患、薬物誘発性肝障害、およびウイルスによる主な原因を確認した。

虚血性肝炎

この患者は急性肝障害を引き起こしている血管または虚血プロセスを持っていますか？虚血性肝炎は、肝細胞の死および壊死をもたらす肝血流の減少として定義される。この症状は重症患者によく見られ、多くの場合、明らかな低血圧のエピソードは文書化されていません。これは症状が一過性または無症状であることを示唆しています。アミノトランスフェラーゼレベルの上昇は劇的であるが活発である傾向があり、上昇と下降は24～48時間にわたって起こり、通常それに続いてビリルビンレベルが上昇します。この患者は、数週間にわたってアラニンアミノトランスフェラーゼレベルが持続的かつ持続的に上昇することを考えると、虚血性損傷を受けていない。

膵胆道疾患

超音波検査で胆管拡張、胆石、膵異常がないことは、この患者の肝障害の膵胆管原因に対する証拠を提供します。高ビリルビン血症の程度およびアミノトランスフェラーゼレベルの上昇の動態もまたそうではない胆道疾患を示唆する。アラニンアミノトランスフェラーゼレベルは急激に上昇および下降する傾向があり、ピークビリルビンレベルが1デシリットルあたり10 mg (1リットルあたり171 μ mol) を超えることはまれです。

薬物性肝障害薬物性肝障害

薬物性肝障害薬物性肝障害は、重度の急性肝障害または失敗のすべての場合に考慮する必要があります。この症状を伴う患者を対象とした大規模研究では、平均アラニンアミノトランスフェラーゼレベルが1200 Uで、それが一般的であったリットルあたりそして1.6の平均国際標準化比率。この場合、ブプレノルフィン - ナロキソンが唯一の新薬であり、これは非常にまれな薬物誘発性肝障害の原因です。ある報告では、ブプレノルフィン - ナロキソンが慢性HCV感染症の2人の患者における重篤な肝障害の原因として同定された。この患者では、ブプレノルフィン - ナロキソン注射の使用歴は報告されておらず、症状の発症からわずか1日で症状が現れました。

ウイルス性肝炎

この患者の臨床症状は急性ウイルス性肝炎を強く示唆しています。最も一般的に重篤な肝障害を引き起こす急性ウイルス感染症は、HCV 感染症（8.0%の場合）およびB型肝炎ウイルス（HBV）感染症（2.1%の場合）である。A型肝炎ウイルス（HAV）、デルタ型肝炎ウイルス（HDV）、エプスタイン - バーウイルス、およびサイトメガロウイルス感染症はそれほど一般的ではない原因です（症例全体の0.3%）。これらの所見は、HCV 感染症の41,000件の新規症例、HBV 感染症の20,900件の新規症例、および4000件のHAV感染の新規症例を示した、疾病管理予防センターの2016年のデータと一致しています。

急性 HCV 感染

急性 HCV 感染に関連する症状は、曝露後約9週間で発生します。感染後の最初の2ヶ月間に非常に低いレベルのウイルス血症があり、続いて8~10日の期間にわたってウイルス血症の活発で指数関数的な増加が続く。その後の段階では、宿主の免疫系がウイルス血症に反応し、アミノトランスフェラーゼレベルが上昇し、HCV RNA ウイルス量が平坦になり、症状が現れます。症状には、疲労、腹痛、黄疸、筋肉痛および関節痛、気分障害、下痢が含まれます。この段階では、ウイルス量とアラニンアミノトランスフェラーゼレベルは変動します。ウイルス量は、間欠的または持続的に陰性であり得る。アラニンアミノトランスフェラーゼレベルが正常範囲の上限の10倍を超えることは一般的ですが、著しい高ビリルビン血症およびプロトロンビン時間の上昇はまれです。この患者に急性 HCV 感染がありますか？彼は伝えられるところによると HCV 感染の病歴があったが、我々はこの発表の前に HCV ウイルス量が得られたのを見たことがない。HCV 抗体単独の陽性試験は以前の曝露を示唆しているが、慢性感染を確認するものではない。HCV に曝露された人の推定25%がウイルス除去に成功しています。HCV に対する免疫応答の理解における画期的な発見は、両方のインターフェロン応答と強く関連している IL28B 遺伝子中の一塩基多型の同定であった。そのような好ましい一塩基多型はまた、反復感染のクリアランスを増大させることが示されている。慢性 HCV 感染がない場合、この場合の特徴の多くは急性 HCV 感染を強く示唆している。患者は針を共有していませんでしたが、注射中のフラッシュ、調理器具、または他の要素の共有は暴露の危険をもたらすかもしれません。推定曝露からの時間経過、症状、および変動するウイルス量は急性 HCV 感染の診断を支持するであろう。しかしながら、高ビリルビン血症の程度および凝固障害はこの診断に特徴的ではない。

急性 HBV 感染症

急性 HBV 感染症の臨床症状と結果は患者の年齢によって大きく左右されます。新生児では、ウイルスクリアランスは5%未満と極めて稀な症例で起こるのに対し、成人では、95%以上の症例で感染の制御に成功しています。ウイルス自体は非細胞変性であり、症状と肝障害は宿主の免疫応答の結果起こるものです。肝不全はまれですが、症例の約1%に発生します。肝不全がない場合でも、肝障害は重度になる可能性があります。ある case series では、

ALT の平均値は 1419 U/L であり、平均ビリルビン値は 6.5 mg/dL (111 μ mol/L) であった。HBV 感染の古典的な症例では、ALT の亜急性の上昇及び下降が 2~8 週間の期間にわたって生じ、ALT がピークに達した後にウイルス DNA および表面抗原レベルが低下します。急性 HBV 感染に対する顕著な血清学的試験は、HBV コア抗原に対する IgM 抗体についての試験であり、これは曝露後 6 ヶ月まで陽性のままのこともあります。

HBV への以前の曝露に関する患者の状態が不明である場合、慢性 HBV 感染の再活性化を新たな急性 HBV 感染と区別するのは難しい場合があります。再活性化はウイルスが低ウイルス複製状態から活発な免疫応答や臨床的に指摘される黄疸または代償不全の肝疾患によって複製増加期間に移行すると起こります。ALT およびビリルビンのピーク値は、一次感染患者よりも再活性化患者の方が低くなる傾向があり、HBV コア抗原に対する IgM 抗体は、再活性化患者の半数未満に存在します。

この患者の肝炎は急性 HBV 感染者に一般的に見られるよりも重症であり、この発見は更なる要因が彼の状態に寄与したのかどうかという問題を提起します。背景にある HCV 感染は、HBV 感染のより重篤な臨床症状を引き起こす可能性があります。ある小規模症例シリーズでは、急性 HBV 感染症単独の患者は 6.9% だったのに対して、HCV と HBV の同時感染症患者では 34.5% に重症肝炎が観察されたとの報告もあります。背景に HCV 感染症を有する患者では、発症から 3~6 週間後にも検出不可能な HCV ウイルス量を保有していました。これは別の肝向性ウイルスに感染すると、強力な抗 HCV 免疫反応が引き起こされる可能性があることを示唆しています。この患者の HCV ウイルス血症の臨床的に有意な減少は、第二のウイルスの重複感染の可能性を支持しています。ただし、どのウイルスが関与しているかということについては明らかにはなりません。

急性 HDV 感染症

この患者の深刻な急性肝障害を説明できる他の要因は何があるのでしょうか。HDV 感染は HBV 感染に依存し、そしてそれを悪化させます。HDV 感染には 2 つの臨床的パターンがあります。1 つは同時感染であり、HDV への曝露と HBV への曝露が同時に起こるものです。もう 1 つは急性 HDV 感染であり、慢性 HBV 感染を有する人に起こるものです。成人では珍しい同時感染の場合、HDV 感染は HBV 感染の進行に依存しており、慢性重感染はまれです。急性同時感染の臨床像は重症度が異なります。重感染は臨床的に重篤である可能性が最も高く、慢性 HBV 感染患者における急性肝不全の主な原因であると考えられています。重感染の場合、慢性重感染が一般的に確立されています。急性 HBV 感染症と同様に、HDV 感染症の診断は血清学的検査を用いて行われます。急性同時感染症の患者では、HDV と HBV コア抗原の両方に対する IgM 抗体の検査が陽性です。HBV-DNA レベルは、重感染患者よりも急性同時感染患者のほうが一般的に上昇しています。この場合、抗 HDV 免疫反応のために HBV-DNA レベルはかなり低くなります。

米国では HDV 感染はまれです。1999 年から 2012 年までの国民健康栄養調査 (NHANES) に

参加し、HBV コア抗体および表面抗原について検査陽性を受けた人のうち、HDV 感染の全体的な有病率は 0.02%と推定されました。2011 年から 2016 年までの間に国民健康栄養調査で取得された HDV 感染の罹患率はわずかに高い 0.11%を示しました。しかし、国民健康栄養調査には、ホームレスや投獄された人など、高リスク集団は含まれていませんでした。さらに、HDV 感染の有病率は薬物を注射する人の間でより高い可能性もあります。薬物を注射している人たちの集団において、HDV 抗体および RNA についての試験を HBV 表面抗原陽性の参加者に行い、HDV 感染は慢性 HBV 感染を有する参加者の 35.6%において同定されたとの報告もあります。つまり、HDV 感染の全体的な罹患率は非常に低いですが、特定のハイリスク集団では罹患率が高くなっている可能性があります。

HAV 感染症

HAV 感染症は重症急性ウイルス性肝炎の典型的な原因です。HBV 感染症と同様に、HAV 感染症の臨床症状は患者の年齢によって異なります。子供は無症候性であることが多いのに対し、成人の 70%以上が、発熱、倦怠感、悪心、嘔吐、腹部不快感などの症状を 2~8 週間持続します。黄疸は通常 2 週間未満と短期間に発生し、再発の経過が見られる患者はごくわずかです。2017 年以前には効果的なワクチンによって HAV 感染症は年間わずか 1600 例しか報告されていませんでした。しかし 2017 年以降は HAV 感染の多状態発生が急増し、12 州で 7000 例が報告され、2019 年初頭までにマサチューセッツ州で 350 例の集団感染症例が報告されました。これらの集団感染症例に含まれる人のうち 48%がホームレスで、90%で違法薬物使用があり、63%が HCV 重感染をしていました。この流行を考慮すると、HAV 感染は本症例でも重要な鑑別疾患です。しかし、この患者では黄疸が 5 週間にわたって進行していたのに対し、HAV 感染症の患者では黄疸の持続は 2 週間未満でした。

まとめ

この症例の診断は、血清学的検査の結果に完全に頼っているものになります。重度の急性肝障害およびウイルス性肝炎の可能性がある場合、生検で追加情報が得られるとは考えられません。この患者にはおそらく慢性 HCV 感染があります。しかし、急性黄疸性肝炎の重症度と期間は急性 HBV 感染と最もよく一致しています。慢性 HCV 感染症では、重度の肝炎につながる可能性があります。患者の推定される暴露源は注射薬の使用であったので、HDV 同時感染を考慮すべきです。しかし、そういったことはめったに起こらないので、今回の症例での可能性は高くないでしょう。

エスペランス A. シェーファー博士の診断

慢性 C 型肝炎ウイルス感染が背景にある患者での急性 B 型肝炎ウイルス感染

病理学的考察

Maroun M. Sfeir 博士：この患者は HAV と HEV について検査されました。結果は両試験とも陰性であり、これら 2 つの急性ウイルス性肝炎の可能性を除外しました。

HBV についての検査も行いました。患者の血液検査では HBV 表面抗体は陰性でしたが、HBV 表面抗原、HBV コア抗原に対する IgM 抗体、HBV e 抗原は陽性でした。これらの試験結果は、血漿 HBV-DNA : 999000 IU/mL とあわせて急性 HBV 感染の診断となります。HBV 表面抗体についての陰性試験は急性 HBV 感染の場合に予想されます。

最後に、HDV は複製のために HBV に依存しているので、不完全なウイルスのタンパク質コートを構成する HBV 表面抗原の検査は HDV 感染の間は陽性となります。前にも述べたように、HBV と HDV の同時感染は患者が 2 つのウイルスに同時に感染した際に起こります。HDV 抗体は、重感染患者の 85% で曝露後 3 ヶ月の間検出可能であり、HBV 表面抗体レベルの上昇に反映されるように、感染が解決した後に検出不可能なレベルまで低下します。血清 HDV-RNA は早期に検出されますが、HBV と HDV の同時感染中は一時的なものです。この患者の血液検査では HDV-RNA ウイルス血症が陽性であり、急性 HDV 感染の診断が裏付けられました。まとめると、急性 HBV と HDV の重感染の診断となります。

管理とフォローアップの議論

Arthur Y. Kim 博士：ALT と PT を毎日測定したところ、着実に減少していました。免疫正常な大人では、急性 HBV 感染症は通常自然に軽快するため抗ウイルス治療はこの段階では行われません。しかし、この患者は症状の進行と著しい HBV ウイルス血症があり、多重ウイルス感染による肝疾患の急速な進行が懸念されたため、入院 4 日目にテノホビルジソプロキシルフマル酸による治療が開始されました。入院 6 日目にビリルビンは 24.6 mg/dL (421 μ mol/L) でピークに達しましたが、患者は症状改善して退院しました。1 ヶ月後、ALT は正常化した。退院後 6 ヶ月の時点でも患者はテノホビルの投与を継続し、HBV-DNA は 462 IU/mL に低下していました。HCV-RNA のウイルス量は 76,200 IU/mL に回復しました。したがって、患者は HBV、HCV、および HDV の三重感染を経験したものと考えます。

現在米国、特に北東部地域では、オピオイド使用とそれに伴う感染症の「シンデミック」(相乗的流行)があり、それぞれの重なり合う流行が疾患の予後と負担をさらに悪化させています。本症例のように一定の住居環境をもたないこともリスクファクターになります。HCV 感染は薬物を注射する人によく見られますが、HBV 感染はまれです。慢性 HBV 感染者における HDV への曝露はますます懸念されており、そして先に述べたように、HDV の罹患率は薬物を注射する HBV 感染者の間で特に高くなっています。さらにこの集団では細菌感染や HAV 感染、およびヒト免疫不全ウイルス 1 型感染の割合が増加しています。このような心でミックに対する対応は多面的であり、ホームレスのような社会的要因への対処やワクチン接種によるある種の感染症 (HAV や HBV など) の予防、オピオイドアゴニスト療法やシリンジサービスプログラムへのアクセス向上などを含んでいます。

この患者における 3 つすべてのウイルスの相互作用は複雑であるが、各慢性感染症は、肝

硬変および肝細胞癌などの将来の合併症の危険性に寄与するので、3つすべてについて治療を考慮すべきです。HCVは典型的には8週間または12週間にわたる安全で効果的な併用抗ウイルス療法によって治療可能であると考えられています。最近の静脈内薬物使用歴のある患者におけるそのような薬剤の試験は、優れた治癒率および比較的低い再感染率を示しています。

HDVはHBVの存在に依存する不完全なウイルスです。したがって、HBVに対する患者の抗ウイルス療法を継続する必要がありますが、HDVを解決することはほとんどありません。HDVのための治療法はインターフェロン α に基づいたものになりますが、多くの副作用と関連しており、結果もばらつきがあります。プレニル化阻害剤や侵入防止剤などの新しい実験薬は有望であるが、まだ使用が承認されていません。

発表から10ヵ月後、患者の住居は安定し、注射薬を使用しなくなり、雇用もされました。彼はテノホビルとブプレノルフィン - ナロキソンのレジメンを順守し続けました。彼はまだHCVやHDV感染症をターゲットとした治療はされていませんでした。

最終診断

慢性C型肝炎ウイルス感染が背景にある患者での急性B型肝炎ウイルスとデルタ型肝炎ウイルスの同時感染