

症例報告

化学療法後に重症の急性 C 型肝炎を発症した
急性前骨髄球性白血病

金森 弘恵¹ 堤 豊¹ 川村 孝仁¹
 佐々木 淳² 森田 耀江² 妹尾のり子²
 村田 則明² 梅原伸太郎¹ 小原 慎二¹
 小椋 庸信¹ 政氏 伸夫¹

A case of severe acute C type hepatitis suspected
 of infection by transfusion after chemotherapy
 for acute promyelocytic leukemia

Hiroe KANAMORI, Yutaka TSUTSUMI, Takahito KAWAMURA,
 Jun SASAKI, Akie MORITA, Noriko SENOH,
 Noriaki MURATA, Shintaro UMEHARA, Shinji OBARA,
 Nobutaka OGURA, Nobuo MASAUI

Key words : 急性前骨髄急性白血病 急性肝炎
 C型肝炎ウイルス 化学療法

はじめに

本症例は、化学療法後に C 型肝炎ウイルス (HCV) による急性肝炎を発症し、輸血による感染と考えられた。同時期に HCV 陽性の患者が入院しており、院内感染の可能性も含め検討したところ、患者間での HCV のジェノタイプが一致せず、輸血ドナーの保存血清および追跡調査可能な範囲では HCV による感染は否定的であったが、すべての輸血ドナーに対して追跡調査を行う事ができず、window 期の輸血製剤による感染と考えられた。C 型肝炎感染時の抗癌剤による化学療法では、臨床上問題となる肝障害を起こさないと報告されているが^{1,2}、急性白血病の初回寛解導入療法時における HCV の感染は重篤な肝障害を引き起こす可能性があり、今後注意すべき合併症と考えられた。

症 例

52歳，女性

現病歴：平成14年3月22日に全身倦怠感のため当院受

診し、末梢血中に芽球を95%認め、精査加療目的で同日当科入院となった。

入院時所見：体温37.5℃，眼瞼結膜に貧血を認め、下肢に点状出血を認めた。他に異常所見を認めなかった。入院時検査所見を表1に示す。白血球数 $397 \times 10^9/l$ (芽球87%)であり、染色体解析でt(15;17)(q22;q11)を認め急性前骨髄球性白血病と診断した。また当院で施行した3月25日の検査ではHCV抗体(第3世代RIA法)検査, RT-PCR定性法でのHCV-RNAは認めなかった。

入院後経過：入院時経過を図1に、肝機能の推移を表2に示す。平成14年4月1日よりキロサイド、ダウノマイシン、メルカプトプリン、ATRAを併用し寛解導入療法を施行した。同年5月15日には完全寛解を確認した。骨髄抑制から回復してきた同年4月24日より肝障害を呈しグリチルリチンおよびウルソデオキシコール酸内服で改善し薬剤性肝障害と考えていた。肝障害改善後、キロサイドとミトキサントロンによる地固め療法を施行した。骨髄抑制から回復してきた6月14日より再度肝障害を呈した。A型肝炎ウイルス(HAV), B型肝炎ウイルス(HBV), HCV抗体, 坑核抗体, 坑ミトコンドリア抗体, すべて陰性であったため薬剤性肝障害を考え強力ネ

1. 市立函館病院 内科

2. 市立函館病院 輸血管理センター

表1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Biochemistry		Coagulation and Serology	
WBC	38300 / μ l	T-bil	1.6 mg/dl	PT	12.2 sec
Seg	1 %	TP	6.7 g/dl	Fib	136 mg/dl
Stab	0 %	Alb	4.3 g/dl	FDP	22 μ g/dl
Mo	1 %	ALT	35 IU/l	CRP	0.4 mg/dl
Myelo	1 %	AST	43 IU/l	HBs-ag	(-)
Met	1 %	LDH	481 IU/l	HCV (RIA)	(-)
Lym	9 %	AMY	65 IU/l		
Blast	87 %	NA	142 mEq/l	Bone Marrow	
RBC	321 $\times 10^4$ / μ l	K	3.6 mEq/l	NCC	92.8 $\times 10^4$ / μ l
Hb	9.9 g/dl	CL	103 mEq/l	MgK	0 / μ l
MCV	90.0 fl	Ca	8.4 mg/dl	Blast	95.4 %
MCH	30.8 pg	BUN	9 mg/dl		
MCHC	34.3 %	Cre	0.6 mg/dl	Chromosome	
PLT	1.6 / μ l	FBS	99 mg/dl		46XX t(15;17)(q22;11)20/20cells

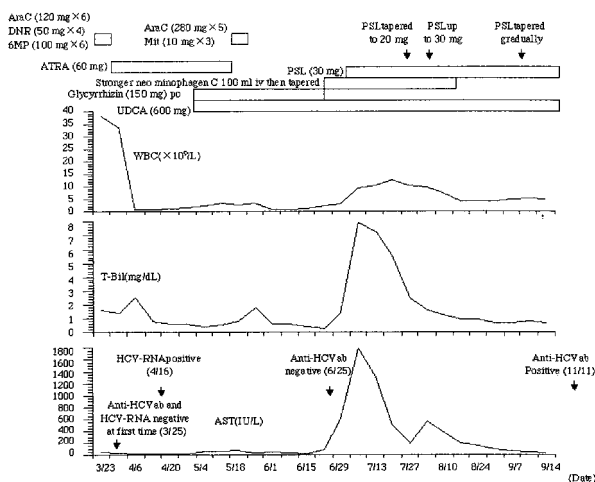


図1 The clinicalcourse of this case. Hepatitis was developed after recovery of the bone marrow suppression. HCV-RNA was negative until April 16. Anti-HCV antibody was positive since November 11.

表2 The change of liver functions

	T-bil	ALP	GOT	GPT	LDH	-GTP
Normal range	0.2-1.2	110-350	7-38	4-43	119-229	5-50
21-Apr-02	0.6	222	15	12	205	30
24-Apr-02	0.5	254	54	44	234	31
13-May-02	0.7	512	81	97	280	51
20-May-02	1.8	378	34	34	167	40
31-May-02	1.1	279	20	29	131	26
10-Jun-02	0.4	316	33	40	152	36
14-Jun-02	0.3	346	69	90	177	51
21-Jun-02	1.4	959	433	585	369	333
27-Jun-02	7.5	779	1775	1672	508	267
04-Jul-02	6.5	536	1130	1402	300	271
12-Jul-02	5.5	475	227	499	171	249
18-Jul-02	2.5	316	73	178	169	140
22-Jul-02	2.5	429	467	660	277	164
30-Jul-02	1.6	247	147	439	173	117
08-Aug-02	0.9	234	57	205	156	80
15-Aug-02	0.9	201	49	155	154	63
22-Aug-02	0.7	205	27	87	151	44
10-Oct-02	0.7	242	30	59	224	24
22-Oct-02	0.7	243	53	239	326	25
11-Nov-02	1.2	291	127	451	263	133

オミノファーゲン C, グルカゴン-インスリン療法を中心に治療したが肝障害の増悪を認めた。6月27日よりプレドニン30mgを併用し徐々に肝障害は改善し、7月16日にプレドニンを20mgに減量したところで肝障害の再増悪を認め、7月23日にはプレドニンを30mgへ増量した。以後順調に回復し同年9月10日に退院となった。その後外来でプレドニンを減量したが、再度肝障害を呈し11月11日にHCV抗体が陽性となった。血液製剤による感染を考え、輸血時に保存していた血清も含めHCV抗体およびHCV-RNAについて検討した。当院に保存されていた患者の保存血清も含め血液センターでHCVのRT-PCR定性法で検査をおこなったところ、4月16日にはじめて患者の保存血清でHCV-RNAが陽性となった。一方、血液センターで行った献血時に保存した供血者の血清からはHCV-RNAを検出し得なかった。これらより輸血ドナーがウィンドウ期であった可能性も考え、追

跡調査を血液センターにお願いした。46の血液製剤が本症例で使用され追跡検索可能であった33製剤については血液センターで施行したRT-PCR定性法でHCV-RNA陰性を確認した。しかし、HCV-RNAが陽性となる前の未検索の12例中にwindow periodであった症例を否定し得なかった(表3)。

感染が確認された4月16日の前後一月以内にHCV陽性の患者家族、医療スタッフ、入院患者を確認したところ、患者家族、医療スタッフはHCV感染を認めなかったが、入院患者にHCV陽性の症例を1例認めた。HCVのジェノタイプをHCVコアジェノタイプ法で検討したところ、本症例のジェノタイプが1B型であったのに対し、同時期入院中の患者のジェノタイプが2B型であったため、院内感染は否定的となり、間接的ではあるが輸血ドナーのHCV感染のwindow期の輸血製剤による感染と考えられた。

表3 Clinical Course of the HCV-RNA and transfusio

Days (2002)	Source	HCV-RNA at trans fusion	HCV-RNA follow-up result	HCV-RNA of patient	Days (2002)	Source	HCV-RNA at trans fusion	HCV-RNA follow-up result	HCV-RNA of patient
3 / 23	PC20U	negative	negative		4 / 3	MAP2U	negative	ND	
3 / 25	PC20U	negative	ND	negative		FFP2U	negative	negative	
3 / 26	FFP2U	negative	negative			FFP2U	negative	negative	
	FFP2U	negative	ND			FFP1U	negative	ND	
	FFP1U	negative	negative		4 / 4	MAP2U	negative	negative	
3 / 28	PC10U	negative	negative			FFP2U	negative	negative	
	PC10U	negative	negative			FFP2U	negative	negative	
	MAP2U	negative	ND			FFP1U	negative	ND	
	FFP2U	negative	negative			PC15U	negative	negative	
	FFP1U	negative	negative		4 / 6	FFP2U	negative	negative	
3 / 29	MAP2U	negative	ND			FFP1U	negative	ND	
3 / 30	FFP2U	negative	negative			MAP2U	negative	negative	
	FFP1U	negative	negative			PC20U	negative	negative	
3 / 31	FFP2U	negative	ND		4 / 7	MAP2U	negative	negative	
	FFP2U	negative	negative		4 / 9	PC20U	negative	negative	negative
	FFP1U	negative	negative		4 / 10				
	PC20U	negative	negative		4 / 14	PC20U	negative	negative	negative
4 / 1	FFP2U	negative	negative		4 / 15	MAP2U	negative	negative	
	FFP2U	negative	ND		4 / 16	MAP2U	negative	ND	positive
	FFP1U	negative	negative		5 / 28	PC20U	negative	negative	positive
4 / 2	FFP2U	negative	negative		5 / 30	MAP2U	negative	ND	positive
	FFP2U	negative	negative		6 / 2	PC20U	negative	negative	positive
	FFP1U	negative	negative						
	PC10U	negative	ND						
	PC10U	negative	negative						

Abbreviation : ND , not done

考 察

化学療法後の免疫抑制状態における易感染状態では予測しがたい感染症が合併する事がある。化学療法後の肝炎ウイルス再活性化をみても、HBV 陽性患者においては、標準的化学療法を行った悪性リンパ腫症例の約半数でHBV の再活性化が認められている^{2,3}。しかし一方でHCV でのウイルス再活性化による肝炎は化学療法時には大きな問題とはならないとの報告があり⁴、またC型肝炎合併症例の化学療法施行時も治療の大きな妨げとならないと報告されている¹。B型肝炎との感染力の違いからも、通常の血液悪性疾患の治療ではHCV の感染は大きな問題にならないと考えられている。

しかし本症例では急性前骨髄球性白血病の初回寛解導入療法を行っており、通常の治療に比較して治療前より免疫不全状態であり、より易感染状態であったと考えられる。肝炎を発症した時期も骨髄抑制よりの回復期であり免疫抑制から解除されてきたためにHCV に対する免疫反応がおこったと考えられた。今回肝障害が重篤化したのは肝障害が沈静化してすぐに地固め療法を行ったためにHCV が完全には排除されずウイルス量が増加し、これに対して骨髄抑制の回復時期に、より強く免疫反応が生じたためと考えられた。急性白血病の寛解導入療法

など患者の免疫抑制が強い時はHCV 等の感染力の弱い感染症でも治療に支障をきたす合併症を引き起こす可能性があり注意が必要である。本症例では急性肝炎と、HCV 抗体が陽性となるまでかなりの時間差がある。これはプレドニンを急性期より使用していたためウイルスに対する抗体産生が遅れたためと考えられる。

感染経路の可能性として、(1)本症例が微量のHCV 保菌者であり抗体が陽性にならず、化学療法で免疫抑制状態となっている内にウイルスが増幅され肝障害を発症した可能性、(2)院内感染、(3)輸血製剤による感染が考えられる⁵。(1)については初診時、初回寛解導入療法中にHCV-RNA が陰性であり可能性は低いものと考えられた。輸血後の感染については追跡調査を含め検索できたすべての検体でHCV-RNA は陰性であり輸血からの感染は可能性も低いものと考えられた。しかし、HCV-RNA が陽性となる前の供血者の中に追跡調査で確認のとれていないドナーが12例あり、この未検ドナーのなかにHCV の window period の症例の存在の可能性も考えられた。

一方、肝炎ウイルスの院内感染については、透析を中心に報告されている⁶⁻⁹。これは透析時のブラッドアクセスから医療者を介して感染を起こすものであるが、手洗

い等の清潔操作の徹底で予防する事が可能である¹⁰。血液疾患での院内感染も報告されており注意が必要である^{5, 11, 12}。このため、肝炎発症前後に当科の医療従事者、家族にHCV陽性者がなく、また個室管理症例であったため他の患者との接触が無かったが、本症例にC型肝炎が発症した前後一月にHCV陽性患者が当科に1例入院しており、HCVのジェノタイプの確認を行ったところ一致しなかったため、間接的ではあるが輸血ドナーのHCV感染のwindow期の輸血製剤による感染と考えられた。

血液疾患等の輸血が頻回であり、さらに化学療法など過度の免疫抑制がかかる症例について、輸血後のHCV感染による重症急性肝炎の発症の可能性があり、注意すべき合併症と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, et al. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 83: 1224-1230.
- 2) Yeo W, Chan PKS, Zhong S, et al. Frequency of Hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Med Virol* 2000; 62: 299-307.
- 3) Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188.
- 4) Persico M, De Marino F, Russo GD, et al. Efficacy of lamivudine to prevent hepatitis reactivation in hepatitis B virus-infected patients treated for non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2002; 99: 724-725.
- 5) Silini E, Locasciulli A, Santoleri L, et al. Hepatitis C virus in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome. *Haematologica* 2002; 87: 1200-1208.
- 6) Mizuno M, Higuchi T, Kanmatsuse K, et al. Genetic and serological evidence for multiple instance of unrecognized transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2926-2931.
- 7) Stuyver L, Claeys H, Wyseur A, et al. Hepatitis C virus in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *Kidney Int* 1996; 49: 889-895.
- 8) Allender T, Medin C, Jacobson SH, et al. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994; 43: 415-419.
- 9) Esteban JI, Gomez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334: 555-560.
- 10) Pittet D, Mourouga P, Perneger TV, and the members of the infection control program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* 1999; 130: 126-134.
- 11) Allender T, Gruber A, Naghavi M, et al. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995; 345: 603-607.
- 12) Widell A, Christensson B, Wiebe T, et al. Epidemiologic and molecular investigation of outbreaks of hepatitis C virus infection on a pediatric oncology service. *Ann Intern Med* 1999; 130: 130-134.