<短 報>

肝内 HBV DNA に及ぼすインターフェロン療法の効果と 血中 B 型肝炎ウイルスマーカーの推移 —治療後の肝炎の再燃との関連を中心に—

松本 昌之*¹⁾ 奥野 忠雄*²⁾ 武田 誠
進藤 道子 新井 賢 瀧野 辰郎*¹⁾
山田 明 今西 二郎*³⁾ 宗川 吉汪*⁴⁾

はじめに：B 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法後の肝炎の鎮静化には HBe 抗原の消失が重要な役割を演じている。しかし IFN 投与により一旦 HBe 抗原が消失した例でもその後の経過中に肝炎の再燃をみる例がある。我々は IFN 投与前後の肝内 B 型肝炎ウイルス (HBV) DNA を分析し、IFN 治療が肝内 HBV DNA の増殖形態に及ぼす効果と血中 HBV マーカーの推移との関係から、主として肝炎の再燃との関連を中心に検討した。

対象と方法：IFN 治療を施行した HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎 12 例を対象とした。HuIFN- α ないしは β を一日 300～600 万 IU を 4 週連続投与し、投与直前と終了 1 週後に得た肝生検組織から、肝組織 DNA を抽出し、その 10 μ g を用いて Southern blot hybridization 法にて肝内 HBV DNA を検索した。血中 HBV DNA は ³²P 標識 HBV DNA probe を用いた dot hybridization 法にて測定した。Pre-S2 抗原は EIA 法 (特殊免疫研究所キット) で測定し、492nm の OD 値を Pre-S2 抗原価とした (陰性 < 0.50D)。

結果：肝内 HBV DNA は IFN 投与前 2 例を除き全例で single-stranded (SS), supercoiled (SC), linear and full-length circular (L), partially double-stranded (PDS) HBV DNA の各増殖形態がみられた。組み込み HBV DNA は 1 例もみられなかった。IFN 治療後肝内 HBV DNA は 2 例で消失し 8 例で DNA 量が減少した。減少した 8 例のうち 2 例では SC のみが残存したが他の 6 例では SS, SC, L, PDS の全増殖

Fig. Autoradiogram of hepatic HBV DNA
Lane 1 & 2: case 1 before and after IFN
Lane 3 & 4: case 3 before and after IFN
Lane 5 & 6: case 5 before and after IFN

形態がみられた。投与前陰性の 2 例は投与後も陰性であった (Fig.)。血中 HBV DNA は投与前 2 例を除き陽性で投与後に 5 例が陰性化した。Pre-S2 抗原は投与前全例が陽性で投与後 3 例が陰性化した。HBe 抗原は投与後 4 例が陰性化した (Table)。治療後 1 年以上経過観察した 6 例のうち投与後肝内 HBV DNA が陰性であった 2 例 (cases 1 and 11) と SC のみ残存した 1 例 (case 3) では投与後に alanine aminotransferase (ALT) が正常化した。しかし case 1 と case 11 はその後血中 HBV DNA の再上昇とともに ALT が再上昇した。Pre-S2 抗原は IFN 投与後 case 1 と 11 で持続陽性、case 3 は陰性化した。

考察：肝内 HBV DNA は IFN 投与により全例で減少ないしは消失した。各増殖形態の中では既報¹⁾のごとく SC が消失しにくい傾向がみられた。

*¹⁾ 京都府立医大第 3 内科

*²⁾ 明石市立市民病院内科

*³⁾ 京都府立医大微生物学

*⁴⁾ 京都工芸繊維大学

<受付日 63 年 8 月 15 日>

Table Changes of hepatic and serum HBV DNA, Pre-S₂ Ag and HBe Ag in patients with chronic hepatitis, type B before and after IFN

case	hepatic HBV DNA		serum HBV DNA ^a		Pre-S ₂ Ag ^b		HBe Ag		ALT level ^c
	before	after	before	after	before	after	before	after	after IFN
1	SS, SC, L, PDS	—	+4	0	1.72	3.94	+	—	abnormal
2	SS, SC, L, PDS	—	+1	0	1.06	0.22	+	—	
3	SS, SC, L, PDS	SC	+3	0	0.58	0.46	+	—	normal
4	N. D	SC	+2	+1	0.79	0.41	+	+	
5	SS, SC, L, PDS	SS, SC, L, PDS	+3	+3	1.58	0.78	+	+	abnormal
6	SS, SC, L, PDS	SS, SC, L, PDS	+3	+3	1.05	1.78	+	+	abnormal
7	SS, SC, L, PDS	SS, SC, L, PDS	+3	+1	1.90	1.88	+	+	abnormal
8	SS, SC, L, PDS	SS, SC, L, PDS	+2	0	1.72	1.73	+	+	
9	SS, SC, L, PDS	SS, SC, L, PDS	+4	+3	1.71	1.70	+	+	
10	SS, SC, L, PDS	SS, SC, L, PDS	+3	0	1.78	0.59	+	+	
11	—	—	0	0	0.58	0.72	+	—	abnormal
12	—	—	0	0	1.70	1.73	+	—	

SS: single-stranded HBV DNA, SC: supercoiled HBV DNA, L: linear and full-length circular HBV DNA, PDS: partially double-stranded HBV DNA. ^a +1: < 10 pg/ml, +2: 10~100 pg/ml, +3: 100~1000 pg/ml, +4: > 1000 pg/ml, ^b OD value at 492 nm, negative < 0.5, ^c ALT level for 12 mo to 16 mo follow-up period. N.D: not done.

肝内 HBV DNA と血中 HBV DNA との関係では血中 HBV DNA が陰性化した 5 例のうち肝内 HBV DNA は 2 例で消失し、3 例で残存した。したがって IFN 治療によりまず血中 HBV DNA の消失がみられた後に肝内 HBV DNA が消失した。

一方肝内 HBV DNA の動態は血中 HBe 抗原と密接な相関があるとの報告がみられる²⁾。今回の成績では HBe 抗原が消失した 5 例では肝内 HBV DNA は消失もしくは SC のみ残存した。Pre-S₂ 抗原は肝内 HBV DNA が消失もしくは SC のみが残存した 3 例で陰性化した。肝内 HBV DNA が消失しても Pre-S₂ 抗原は持続陽性の例もあり、HBe 抗原が肝内 HBV DNA とくに SS, L, PDS の各増殖形態の動態と密接に関係していると考えられた。

次に IFN 治療後の肝炎の再燃については IFN 投与

終了後 1 年以上経過観察できた 6 例中 2 例で肝炎の再燃を認めたが、いずれも IFN 投与終了時に肝内 HBV DNA が陰性の例であった。このことは検出限界以下の肝内 HBV が再び増殖し、肝炎の再燃をきたしたと考えられた。一方武田は Pre-S₂ 抗原が陰性の場合はたとえ HBe 抗原が陽性であっても肝炎の再燃はみないと報告している³⁾。今回の成績でも Pre-S₂ 抗原が投与後陰性化した例では肝炎の再燃をみなかった。したがって IFN 治療後の長期予後の予測には肝内 HBV DNA の消失のみではなく同時に Pre-S₂ 抗原の持続的な陰性化が必要である。

索引用語: IFN 治療, 肝内 HBV DNA, Pre-S₂ 抗原

文献: 1) Yokosuka O, et al: Hepatology 5: 728—734, 1985 2) Adrian O, et al: Gastroenterology 93: 1236—1241, 1987 3) 武田 誠: 肝臓 印刷中

Effect of IFN treatment on HBV DNA in liver and changes of serum HBV associated markers —with a reference to reactivation of hepatitis—

Masayuki MATSUMOTO*¹, Tadao OKUNO*², Makoto TAKEDA, Michiko SHINDO, Tatsuro TAKINO*¹, Akira YAMADA, Jiro IMANISHI*³ and Yoshihiro SOUKAWA*⁴

*¹ Third Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto)

*² Department of Internal Medicine, Akashi Municipal Hospital (Akashi)

*³ Department of Microbiology, Kyoto Prefectural University of Medicine (Kyoto)

*⁴ Department of Biotechnology, Kyoto Institute of Technology (Kyoto)