<短 報>

HBe 抗体陽性 B 型慢性肝炎の病態： HBV 増殖関連マーカーおよび HCV 重複感染の面より

中野 善之 今井 康晴 袖山 健 古田 清
田中 栄司 清沢 研道 古田 精市*

B 型慢性肝炎の自然経過において一般的には、HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion に伴い HBV の replication や肝炎の活動性は低下し、血清 transaminase は正常化することが多い¹⁾。しかし一部には HBe 抗体が持続陽性にもかかわらず長期間にわたり transaminase が著明に変動する症例が存在する。かかる症例の病態および長期予後については必ずしも明らかではない。今回、HBe 抗体が高力価持続陽性にもかかわらず transaminase の変動する症例について HCV 抗体²⁾の検索、HBV 関連マーカーの解析および肝組織学的な長期予後を検討したので報告する。

対象および方法：対象は HBe 抗体価が EIA で阻止率 90% 以上の持続陽性であり、かつ血清 GPT 値が 200 KU 以上の変動が 2 年間以上持続する B 型慢性肝炎症例 15 例である (A 群)。比較対照として HBe 抗原持続陽性で対象と同様な血清 GPT 値の変動を示す症例 19 例を選択した (B 群)。A 群、B 群の男女比は各々 11 : 4、15 : 4 で、平均年齢は各々 40.7 歳、34.6 歳、平均経過観察期間は各々 8.9 ± 3.0 年、6.7 ± 3.7 年であった。輸血歴を有する症例は、A 群 3 例、B 群 1 例であった。経過観察開始時の肝組織診断の内訳は、A 群、B 群各々、PH 3 例、1 例、CPH 3 例、5 例、CAH 6 例、10 例、CAH ± SN 1 例、1 例、CAH ± LD 2 例、2 例であった。経時的採取血清について HBe 抗原・抗体は EIA で、IgM HBc 抗体は RIA で、HBV-DNA は spot hybridization 法で測定した。HCV 抗体測定は、凍結保存血清を用い日赤中央血液センターの御厚意により Ortho 社製 HCV Antibody ELISA Test Kit にて行なった。A 群 14 例および B 群 18 例については追跡肝生検を 2 回以上施行し組織学的推移を両群間で比較した。統計学的解析は χ^2 検定により行なった。

Table 1 Detection of serum HBV-DNA, IgM anti-HBc and anti-HCV in patients of group A (anti-HBe + ve cases).

Case No.	Age	Sex	history of blood transfusion	HBV-DNA*	IgM anti-HBc*	anti-HCV
1	46	F	—	+	+	—
2	28	F	—	+	+	—
3	40	M	+	—	—	+
4	26	M	+	+	+	—
5	36	M	—	—	—	+
6	31	M	—	+	+	—
7	32	M	—	+	+	—
8	56	M	—	+	+	—
9	31	M	—	+	ND**	—
10	39	M	—	+	—	—
11	52	F	—	+	+	—
12	57	F	+	—	+	—
13	47	M	—	+	+	—
14	45	M	—	+	+	+
15	45	M	—	+	+	—

* + : positive at least once or more during follow-up period in anti-HBe positive phase

— : negative at any point throughout follow-up period

**ND: not done

成績：

1) Table 1 に A 群の HBV 関連マーカー、HCV 抗体の検索成績を示した。A 群 15 例中 13 例では経過観察中のいずれかの時点で血中 HBV-DNA または IgM HBc 抗体が陽性となったのに対し、残りの 2 症例 (症例 3、5) では経時的な測定にもかかわらずこれらのマーカーは全て常に陰性であった。血清 HCV 抗体は、症例 3、5、14 の 3 例で陽性 (いずれも O.D. > 2.0) であった。HBV-DNA、IgM HBc 抗体が常に陰性であった症例 3 および 5 はいずれも HCV 抗体が陽性で、症例 3 は輸血歴を有していた。症例 14 は HBV-DNA、IgM HBc 抗体、HCV 抗体がいずれも検出された。一方、B 群は全例で経過中に、HBV-DNA および IgM

* 信州大学第 2 内科

<受付日 1990 年 5 月 28 日>

Fig. 1 Comparison of histologic evolution between group A (anti-HBe positive cases) and group B (HBeAg positive cases)

HBe抗体が検出され、かつHCV抗体は陰性であった。

2) A群14例B群18例の肝組織所見の推移をFig. 1に示した。A群ではCAHの1例およびCAH & LDの2例はLCへと進展した。しかし、5例は不変、5例は改善を示した。HCV抗体は当初CPHで組織所見が不変であった3例中2例およびCAH & LDからLCに進展した1例に検出され、そのうちHBV-DNAはLCに進展した1例のみ陽性であった。一方、B群は18例中15例が増悪を示し9例がLCへと進展し、A群に比し増悪例は有意に高率であった ($p < 0.01$)。

考察：HBe抗体持続陽性のB型慢性肝炎においてtransaminaseが変動する、すなわち活動性の肝病変が存在する機序としては、HBVのreactivation、HBVのvariant、HDVの重複感染、非A非B型肝炎ウイルス(C型肝炎ウイルス)の重複感染、肝炎ウイルス以外の原因などが考えられているが、多くの場合HBVのreactivationがみられるといわれている^{3,4)}。しかし、HBe抗体陽性で活動性の肝病変を有する症例で非A非B型肝炎ウイルスの重複感染の関与する頻度については明らかではなかった。今回の我々の成績では、かかる症例においてはその8割以上の症例にHBVの

active replicationがみられ、このため活動性の肝病変が持続しているものと考えられた。一方、HBVのactive replicationのみられない症例では全例HCVの重複感染がみられた。したがって、このような症例では活動性の肝病変はHBV-DNAをPCR法で検索する必要はあるものの、多くはHCV感染に起因しているものと考えられた。

transaminaseが変動するHBe抗体持続陽性B型慢性肝炎の長期予後については、今回の検討では、当初HBVのactive replicationがみられ、かつHCV抗体陰性の症例は、11例中9例は肝組織学的な予後は良好で、HBe抗原持続陽性の症例に比べ有意に良好であった。この原因としては、HBe抗体持続陽性の症例は長期間経過観察すると半数以上は数年後にはHBV-DNAが陰性化しtransaminaseの変動がおさまったことから、LCに至る前に肝病変の活動性が鎮静化し、その後は肝組織所見も改善するものと考えられる。しかし、CAH & LDのような肝組織学的に進行した症例はHBe抗原からHBe抗体へのseroconversionが肝炎発症後長期間経過して出現したものと考えられHBVのreplicationが終息するまでにLCに進展してしまうものと推測される。したがって、HBe抗体持続陽性でもHBV-DNAが陽性でtransaminaseが変動している間は、HBe抗原陽性例と同様な経過観察が必要と考えられ、特に組織学的に進展した症例では抗ウイルス療法などを積極的に行なう必要があると思われる。また、HCV抗体陽性の症例はHBVとHCVの相乗作用により急速に肝病変が進展することもありうると思われる。

索引用語：HBe抗体陽性B型慢性肝炎、transaminase変動、HCV抗体

文献：1) 袖山 健：肝臓 23：731, 1982 2) Kuo G, et al：Science 244：362, 1989 3) Davis GL, et al：Gastroenterology 86：230, 1984 4) 堀池典生，他：日消誌 84：1764, 1987

Clinicopathological studies of the patients with anti-HBe positive chronic type B hepatitis in relation to HBV replication and HCV superinfection

Yoshiyuki NAKANO, Yasuharu IMAI, Takeshi SODEYAMA, Kiyoshi FURUTA, Eiji TANAKA, Kendo KIYOSAWA and Seiichi FURUTA*

* The Second Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine (Matsumoto)