

《原 著》

HBs 抗原, 抗体の量的変動よりみた慢性肝炎の検討

湯本 泰弘* 田中 義淳* 難波 経雄* 小坂 淳夫*

要旨 亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎 (SN 型) 20例の臨床経過中における血清 HBs 抗原, HBs 抗体の変動を Radioimmunoassay 法で定量し, 当疾患の進展と予後の関連を検討した. SN 型24例における HBs 抗原, 抗体の検出率はおおの62.5%, 30.8%と慢性肝炎活動型のそれに比較して高く, 7.7%に HBs 抗原と抗体の共存現象を認めたが, これら共存例の HBs 抗原は adr か adw の単一な subtype を示した. 臨床経過中の急性増悪を示す前 1~8 週において, HBs 抗原の峰型上昇をみとめ, この時期において, 血中に電顕で Dane 粒子を検出した. 再燃後半から, 直後にかけて HBs 抗体価の上昇する現象を認めた. HBs 抗原が持続陽性を呈するか, または, HBs 抗原が出没し, HBs 抗体が低値で変動したのち HBs 抗原が持続陽性を示す症例の予後は不良で, 肝硬変 A' へと移行した. これに対して再燃後, HBs 抗原の力価が低下しかつ, 陰性化して HBs 抗体価が上昇する例, ならびに HBs 抗原が陰性で, HBs 抗体価が比較的高い症例の予後は良好であった.

はじめに

HBs 抗原および抗体の検出のために Radioimmunoassay 法が確立され臨床応用されている. 中でも solid phase Radioimmunoassay は, 鋭敏度, 簡便さにおいて優れており, 今後一般に広く利用される方法である.

急性肝炎, 亜急性肝炎, 急性増悪を伴う慢性肝炎, 肝硬変について, HBs 抗原, 抗体の変動を観察し, 肝炎の遷延化, 慢性化ないし再燃と予後について HBs 抗原, 抗体がいかに関与しているかを明らかにしようとした. 本論文においては, 特に慢性肝炎で遷延経過をとるにとどまらず, 数年のうちにその半数以上が肝硬変へ進展することが判明している慢性肝炎活動型: 小坂¹⁾の提唱する「亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎 (SN 型と略す)」の臨床経過における HBs 抗原, 抗体の変動とそ

の予後に関して検討した.

観察方法および対象

研究対象

岡山大学第 1 内科に入院して, 腹腔鏡下生検または剖検によって診断を確定した, 劇症肝炎 10 例, 急性肝炎 67 例, 亜急性肝炎 15 例, 慢性肝炎 117 例 (活動型 15 例, 非活動型 33 例), 亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎 24 例, 組織未診断 45 例, 肝硬変 72 例, 原発性肝細胞癌 24 例, ルポイド肝炎 1 例, その他の肝胆道疾患 29 例, 計 498 例である.

方 法

患者血清中の HBsAg, Ab は abbott 社製の coated beadを用いた solid phase radioimmunoassay 法による Ausria II-125, Ausab-kit を使用した. HBs Ag, Anti-HBs の standard curve を作製するために, abbott 社 Ling¹⁾ 博士の精製 HBs Ag, Behring werke 社製の抗 Au/SH 抗体を倍数希釈して使用した.

SP-RIA による Ausria II-125, Ausab の定量性に関する検討

1) Abbott 社の Ling 博士により精製純化され

* 岡山大学医学部第 1 内科

受付: 54年 1 月 16日

最終稿受付: 54年 4 月 18日

別刷請求先: 東京都港区虎ノ門 3-8-21 (第33森ビル)

(☎105)

ダイナボット・ラジオアイソトープ研究所
著 荷 昭 男

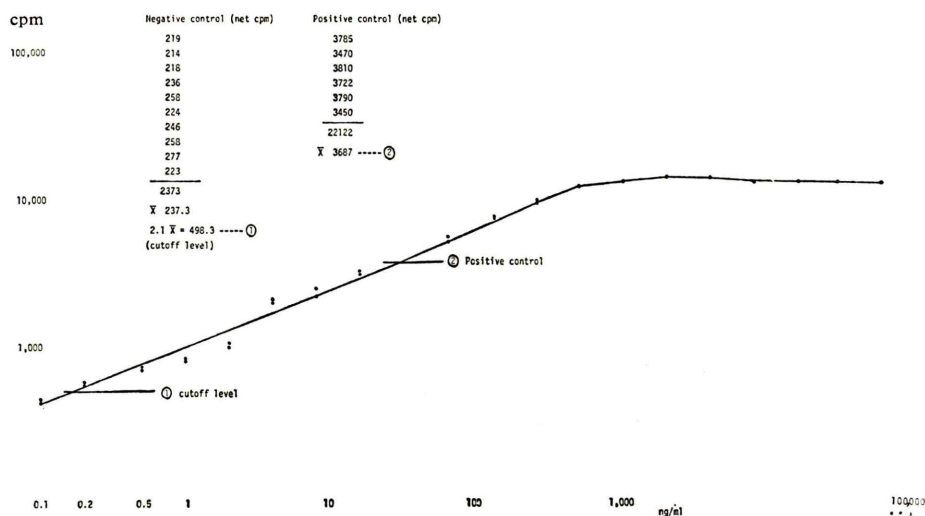


Fig. 1 Standard Curve of HBs Ag.

た HBs Ag の $256 \mu\text{g/ml}$ の標準液を倍数希釈して、HBs Ag に対する標準曲線を作製すると Fig. 1 のとき曲線を得た。 $2.0 \times 10^4 \text{ ng/ml}$ 以上の濃度のものは横ばいとなるので、希釈測定を行なう必要がある。

感度: HBsAg(Ausria-II-125) の positive control は 16.7 ng/ml に相当し、cutt off level は 2.0 ng/ml であった。豊島²⁾らに従い Negative control 血清の 7SD 以上を陽性とするれば、 0.5 ng/ml 以上の HBsAg が検出されることになる。

再現性: Ausria-II-125 キットにより $5.0 \times 10^3 \text{ ng/ml}$ の HBsAg を 20 回測定した時の変動について検討すると、within assay の CV が 9.8%, assay date のことなる 4 キットで各 5 検体ずつ測定した時の between assay の CV は 18% となり、HBsAg 20 ng/ml を測定した場合、within assay の CV は 10.2%, between assay の CV は 23% となり、HBsAg $5.0 \times 10^3 \text{ ng/ml}$ を測定した場合の再現性が良好であった。

2) HBs 抗原の場合と同様に HBs 抗体に関して検討した。

Behring werke 社の抗 HBs 抗体を HBsAg: Ab の両者を含まない血清で倍数希釈を行なった。cutt off level は 213 倍と 214 倍の中間にあり、希釈

では negative HBsAg serum の平均値の 7SD を越えていた。標準血清の 2^{-8} 希釈の血清の 20 回測定を行なった時の within assay の CV が 9.8%, assay date のことなる 4 キットで各 5 検体ずつ測定した時の between assay の CV は 13% であり再現性は良好であった。

Table 1 には、Behlenger werke 社製の HBsAg/SH, Ab の標準血清を倍数希釈して表に示す濃度の 0.5 ml ずつを混合したのち、HBsAg, Ab を含まない血清 1 ml を加えて 37°C , 10 時間 incubation した後、HBsAg, Ab を SP-RIA 法, IEP 法, SRID 法で測定するとともに、電顕法 (EM 法) で血清中の遊離 HBsAg 粒子, HBsAg, Ab 複合物を検査した。

HBsAg: Anti-HBs の比が 1:1/2 を示すものは EM 法で遊離の HBsAg および Ag, Anti-HBs complex が認められたが、この血清 SP-RIA 法で測定すると HBsAg, Anti-HBs とともに陽性に検出された。すなわち HBsAg, Ab 複合体を作っている状態において遊離 HBsAg が存在しても Anti-HBs を陽性に検出することができた。

Fig. 2 の亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎の症例で、その臨床経過中に急性再燃を起こしたあとの時期で、EM 法で遊離の HBs 粒子と HBsAg, Ab

Table 1 HBsAg and anti-HBs are mixed in various ratios in vitro

HBsAg	anti-HBs	anti-HBs		HBsAg			EM	
		IEP	RIA (cpm)	SRID	IEP	RIA	free	HBsAg anti-HBs complex
1	2-7	—	368 (—)					
1	2-6	—	336 (—)					
1	2-5	—	386 (—)					
1	2-4	—	351 (—)	++	++	+	+	—
1	2-3	—	353 (—)	++	++	+	+	±
1	2-2	—	491 (—)	++	++	+	+	+
1	2-1	—	1541 (+)	++	++	+	+	++
1	1	—	11403 (+)	++	++	+	+	++
2-1	1	—	24005 (+)	+	+	+	—	++
2-2	1	+	23159 (+)	—	—	+	—	++
2-3	1	+	29705 (+)	—	—	—	—	++
2-4	1	+	28340 (+)	—	—	—	—	++
2-5	1	+	28330 (+)	—	—	—	—	++
2-6	1	+	28325 (+)	—	—	—	—	++

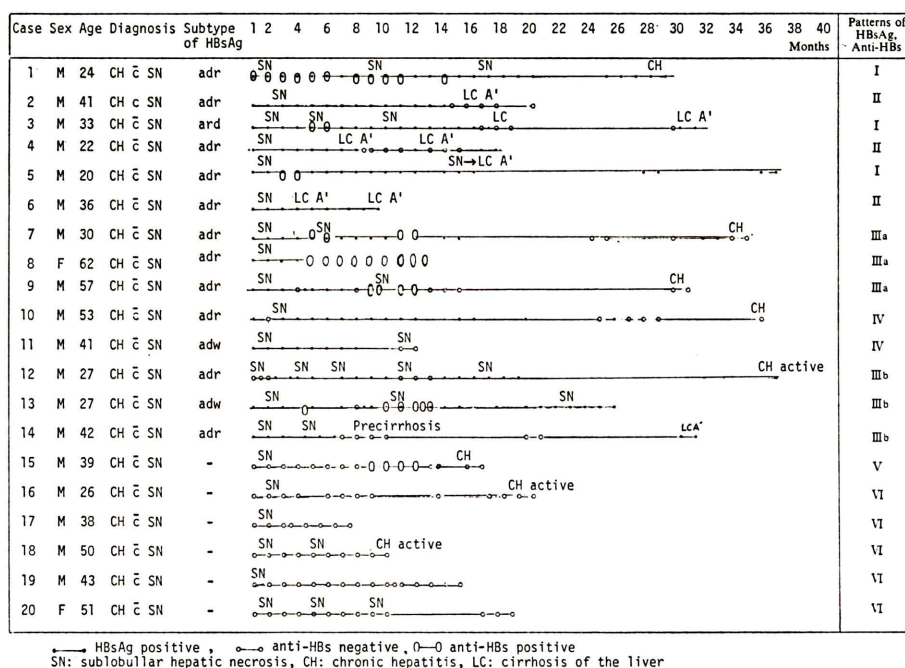


Fig. 2 HBsAg and anti-HBs in 20 follow-up cases of chronic hepatitis with sublobular hepatic necrosis.

の複合体を認め、かつ、HBsAg が IEP 法で陽性 (Anti HBs は陰性)を示した時期に、SP-RIA 法で HBsAg は陽性を示している。このことは HBsAg,

Ab の複合体が血中に多数存在すれば SP-RIA 法で Anti HBs は陽性として検出されることを示している。

Table 2 Incidence of HBsAg and anti-HBs in various liver diseases with solid phase radioimmunoassay.

Histological diagnosis	HBsAg		anti-HBs	
	IEP	RIA	IEP	RIA
Fulminant hepatitis	0/10 (0 %)	2/10 (20 %)	0/10 (0 %)	1/1 (100 %)
Subacute hepatitis	2/5 (40 %)	2/5 (40 %)	2/5 (40 %)	3/3 (100 %)
Acute hepatitis	13/67 (19.4%)	14/67 (20.9%)	1/68 (1.5%)	2/68 (2.9%)
Chronic hepatitis	25/157 (15.9%)	36/157 (22.9%)	1/157 (0.6%)	16/71 (22.5%)
active form	5/15 (9.1%)	8/15 (53.3%)	0/15 (0 %)	5/15 (33.3%)
inactive form	4/33 (12.1%)	5/33 (15.1%)	0/33 (0 %)	3/33 (9.0%)
with SN	15/24 (62.5%)	17/24 (70.8%)	0/24 (0 %)	8/26 (30.8%)
no histological finding	1/45 (2.2%)	2/45 (44 %)	1/45 (2.2%)	
Liver cirrhosis	12/72 (16.7%)	17/72 (23.6%)	0/72 (0 %)	1/11 (9.1%)
HCC	2/24 (8.3%)	27/40 (67.5%)	—	6/23 (26.1%)
Lupoid hepatitis	0/1 (0%)	0/1 (0 %)	0/1 (0 %)	1/19 (5 %)
Other liver diseases	1/29 (3.5%)	2/29 (3.5%)	0/29 (0 %)	1/29 (3.5%)

SN, submassive hepatic necrosis, HCC: Hepatocellular carcinoma

臨床成績

1) 肝疾患における HBs 抗原, 抗体の陽性率とその値

Table 2 は各種肝疾患 381 例の IEP 法, SP-RIA 法による HBsAg, Anti-HBs の陽性率を示した。慢性肝炎 SN 型における HBsAg は 24 例中 19 例 (75%) が陽性であり, 他の群に比較して高率に陽性である。HBsAg が一過性に陽性を示す症例と, HBs 抗原が常に陰性である肝炎において, HBs 抗体がその他の場合に比較して高率に陽性であり, 高値を示した。亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎で 24(6/25)% に HBsAg, Ab の共存現象が認められた。

Asymptomatic carrier の 7 例中 6 例において, HBsAg 量は $2 \sim 1.0 \times 10^5$ ng/ml の高値を示した劇性肝炎 (100%), 亜急性肝炎 (40.0%), 慢性肝炎活動型 (9.1%), 非活動型 (12.1%) に陽性を示した。肝細胞癌では 500 ng/ml 以下の比較的低値を示すものが多い。

HBs 抗体は劇性肝炎 (1/1, 100%), 急性肝炎 (0/1, 0%), 亜急性肝炎 (3/3, 100%), 亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎 (8/26, 30.8%), 慢性肝炎 (非活動型 9.0, 活動型 33.3%) に HBs 抗体が出現した。HBs 抗原が高値を示す asymptomatic carrier で HBs

抗体は陰性を示している。原発性肝細胞癌 24 例において, RIA 法による AFP, HBs 抗原, 抗体陽性率はおおの, 83.9%, 67.5%, 26.1% と高率を示した。HBs 抗原が陽性で肝硬変を合併している頻度は 68.0% と高い。また, RIA 法によって HBsAg, Ab の共存する症例は 24 例中 3 例に認められた。

2) 肝炎の臨床経過と HBsAg, Ab の変動様式

亜小葉性壊死を伴う慢性肝炎 20 例に関して臨床経過を追跡した。このうちの IK 例, 23 歳の男性の臨床経過を Fig. 3 に示した。急性再燃に先だって SP-RIA 法により HBs 抗原の上昇がある。この時期に一致して, 免疫電顕法で血清中に 400 Å の Dane 粒子と 200 Å の小粒子の出現をみている。これと前後して HBs 抗体が急上昇し, その後血清トランスアミナーゼ活性の一過性の峰型上昇を来し, HBsAg はこのころより低下を示した。その時期の血清中に EM 法で HBsAg, Ab の複合物を認めた。その後 HBsAg 値の低下を来した。

再燃後 HBs 抗原値は低下を示すが, その後の経過には 2 通りあり, 急性亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎 13 例中 6 例では 10,000 ng/ml 以下に一時的に低下したのち, 再上昇をきたして, それ以後は持続的に陽性を示した。他方, 13 例中 2 例

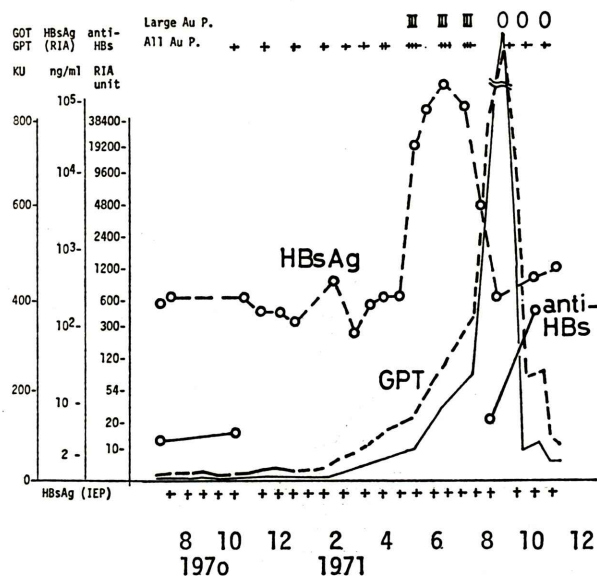


Fig. 3 Serial determination of serum HBsAg, anti-HBs, SGOT, SGPT and electron microscopic observation of serum HB particles in clinical course of a 23 year-old-male with chronic aggressive hepatitis.

では 100 ng/ml 以下に低下したのち HBsAg は陰性化し, HBsAb は高値を示し IEP 法でも陽性となった。前者の症例は再び再燃をきたし遷延化するが, 後者すなわち HBs 抗体の産生が良好で, HBs 抗原の陰性化をきたすものは予後が良好である。

臨床経過に伴う HBsAg および Ab の変動を 12 ~ 20 ヶ月間にわたり追跡した結果以下の 6 型に分けた。すなわち I 型: HBs 抗原が持続陽性で HBs 抗体が変動をくり返すもの, II 型: HBs 抗原が持続陽性を示し, HBs 抗体は常に陰性であるもの, III 型: HBsAg, anti HBs が出沒する型, IIIa: 5.0×10^4 ng/ml 以上の高値をとっていた HBs 抗原が低下, 陰性化するに伴い, HBs 抗体価が上昇を示すもの, IIIb: HBsAg, HBsAb が出沒, 変動をくり返し, 再燃をもたらすもの。IV 型: 再燃後 HBs 抗原が陰性化するが, 抗体が上昇しないもの, V 型: HBs 抗原が陰性で, かつ HBs 抗体が一過性または持続的に陽性を示すもの, VI 型: HBs 抗原陰性で, HBs 抗体が上昇を示さない型に分けた。

HBs 抗原陽性の SN を伴う慢性肝炎は, I 型 3 例, II 型 3 例, IIIa 型 3 例, IIIb 型 3 例, IV 型 2 例, V 型 1 例, VI 型 5 例であった。

I 型を示した 3 例中 1 例は chronic carrier, 2 例は HBs 抗原陽性の肝硬変 A' 型へと移行した。II 型を示した 3 例は HBs 抗原陽性の肝硬変 A' となった。IIIa 型 3 例のうち 1 例は HBs 抗原陰性の SN 型のままでとどまり, 3 例中 2 例は HBs 抗原陰性の慢性肝炎となった。IIIb 型を示した 3 例は HBs 抗原陽性の肝硬変 A' となった。IV 型 2 例は HBs 抗原陰性の慢性肝炎へ, V 型 1 例は HBs 抗原陰性の慢性肝炎となった。VI 型 5 例中 1 例は HBs 抗原陰性の慢性肝炎活動型, 5 例中 4 例は経過良好であり, 肝機能検査成績は落ち着いている。3 年ないし 5 年の追跡により, SN 型から肝硬変への進展が HBs 抗原持続陽性例および HBs 抗原, 抗体が出沒をくり返した 11 例中 6 例 (54.4%) にみられた。これに対して, HBs 抗原陰性の SN 型を伴う慢性肝炎 30 例の追跡調査では, 3 例 (10%) が肝硬変へと進展しているにすぎない。両者の間に明らかな予後上の差異が認められた。

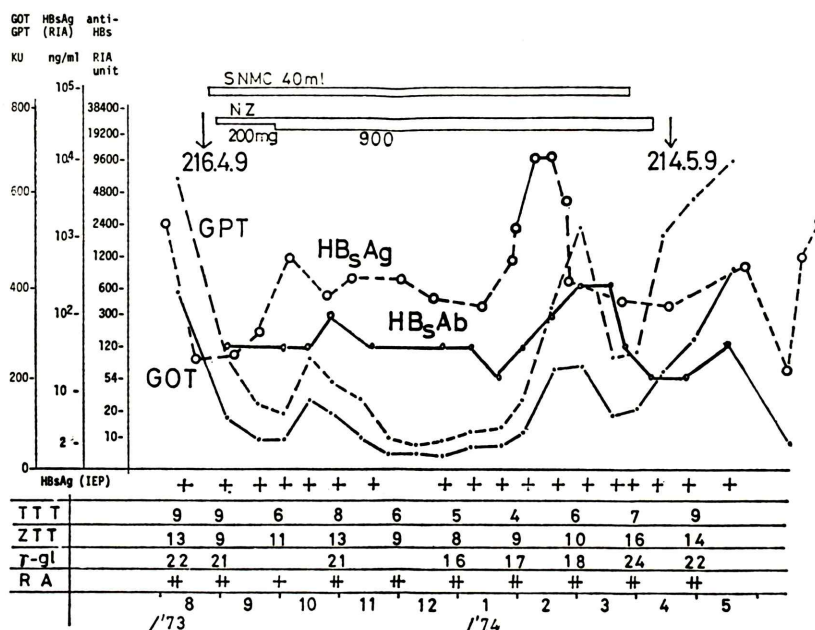


Fig. 4 Serial determination of serum HBs, anti-HBs, SGPT, SGOT, and electron microscopic observation of a 24 year-old-male with chronic aggressive hepatitis. Representative type I in correlation between alteration of levels of HBsAg, anti-HBs and that of glutamic pyruvic transaminase.

I型より順に症例を提示する。

【I型】慢性肝炎 SN, AN, 24歳, 男性

43年の発症以来 HBsAg は持続陽性であり, 再燃を4回くり返している。HBsAb の産生は悪く, 再燃時の GPT の一過性の上昇後 PHA 法で $16 \times \sim 64 \times$ に, RIA 法では 64 U/ml まで上昇したにもかかわらず, HBsAg は ES 法で常に陽性であり, 肝生検では, 1年3ヵ月の経過中に細胞浸潤を伴う門脈域の拡大, 膠原線維の増生を認め, 小葉構造のひずみを生じて, 偽小葉形成の傾向があり, 肝硬変への移行像を示した。肝機能でも Kicg の低下に代表されるように悪化を示す成績を得た。今後の進展が注目される型である。経過中に2回の再燃があり, 2回目の再燃後, HBsAg が一時陰性化する時期が認められたが, 再び陽性化して, HBsAg carrier となっている。

【II型】HM, 20歳, 男性

昭和45年8月に発病し, 同10年月より慢性肝炎として某院にて入院加療していたが, 翌年9月

に当院に転院した。転院前に再燃を経過していた。輸血歴, 飲酒歴は認めなかった。当時の自覚症は食欲不振, 倦怠感などであり, 理学所見では異常を認めず, 肝機能検査成績も Fig. 1 に示したように比較的良好で, ただ血中 HBs 抗原が陽性を示した。同年9月に行なった第1回の腹腔鏡検査では, 肝表面像は島田分類 214 番地であり, 肝表面は平滑で規則正しい小葉紋理が存在するが, これに一致して特有の赤色網状の細血管怒張を認めた。同時に行なった肝生検像では慢性肝炎活動型の像に加えて門脈域と中心帯の接近があり, この場に亜小葉大の肝壊死を経過した可能性が大であった。その後, 再び再燃があり, その途中の46年12月に第2回の腹腔鏡検査, 肝生検を行なった。理学所見では肝を2横指触れるようになっていたが, 腺は触知せず, 肝機能検査では Fig. 5 に示すごとく悪化していた。肝表面は 214, 216 番地で, 前回に比べて赤色網状紋理が目立ち, また表面の凹凸が観察された。肝生検では亜小葉大の大型

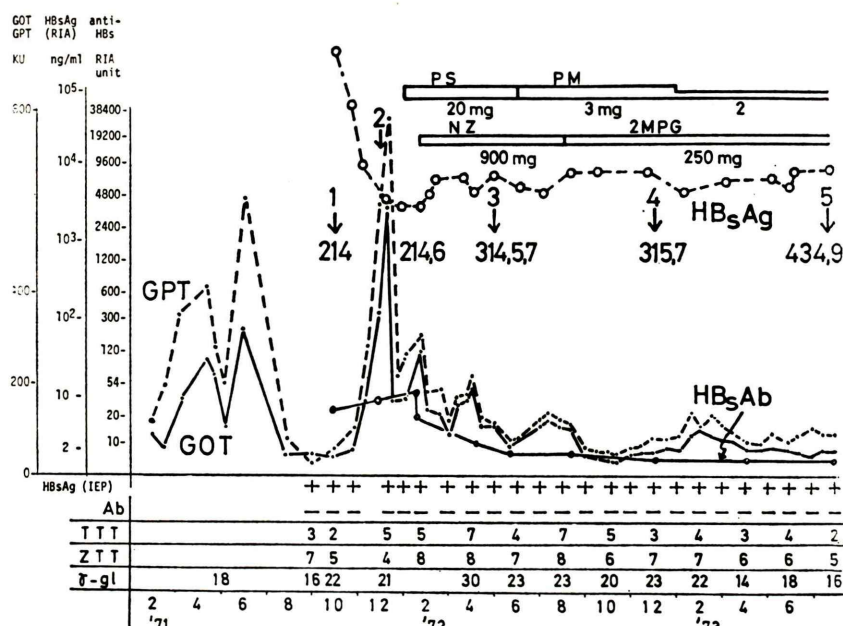


Fig. 5 Clinical course of a 20 year-old-male with CAH. Representative type II.

の肝壊死が小葉周辺部から中心帯にかけて認められ、この部に胆細管の増殖が強く、また、リンパ球・好中球の浸潤が強くみられた。その後血清ビリルビン値とトランスアミナーゼ活性値は下降傾向を示したが、逆に ZTT, γ -glob 量, Kicg は悪化した。5 ヶ月後に第3回の腹腔鏡検査を行なったが、肝表面は 314, 315, 317 番地で前回に比べ赤色網状紋理が軽減したが、肝表面の区域化が出現し、不平滑かつ斑紋状で、若い結節も認められ、明らかに進展を示した。同時に行なった肝生検像では、明らかな再生結節が出現し、前回に比べて部位によっては狭くなった間質には、変性した肝細胞, Rosettes 配列の肝細胞が散在するとともに、リンパ球, 形質細胞の浸潤を認めた。その後肝機能検査成績は改善した。さらに7ヵ月後の47年12月に施行した第4回の腹腔鏡検査では、肝表面像は 315, 317 番地で前回とほぼ同様であるが、赤色網状紋理は消失して結合織帯に変化しており、脾はさらに増大した。この時の肝生検像では再生結節がより明らかとなり、Rosettes 配列の肝細胞が増加したが、炎症は軽減した。48年8

月に第5回の腹腔鏡検査を行なった。肝表面像は、434, 437, 439 番地で、一部に再び赤色網状紋理が出現し、また、直径4~5mmの結節が明らかとなった。肝生検像では、再生結節の大きさを増し、一部には再び亜小葉大の肝壊死巣を認めた。HBsAgは持続陰性化したが、HBsAbは低値のままで、steroid hormone 離脱時にもHBsAbは上昇をみとめなかった。

〔IIIa型〕慢性肝炎c̄SN, KK, 55歳, 男性
昭和44年5月某院にて肝障害を指摘された。昭和47年7月の肝生検による病理組織像は慢性肝炎c̄SNで、HBs抗原陽性を続けていたが、48年3月より4月にかけて再燃をきたしたのち、HBsAgは陰転化し、このころ6MPによる治療から離脱した。その後引き続き陰性である。

一方抗HBs抗体は、再燃2ヵ月前より上昇をはじめ1,000~4,000 RI unit前後で動揺を続け、S-GPTの低下に伴い、抗HBs抗体価も急落を示したが、持続陽性を示している。そして、肝硬変への移行はなく、慢性肝炎に留まっている。

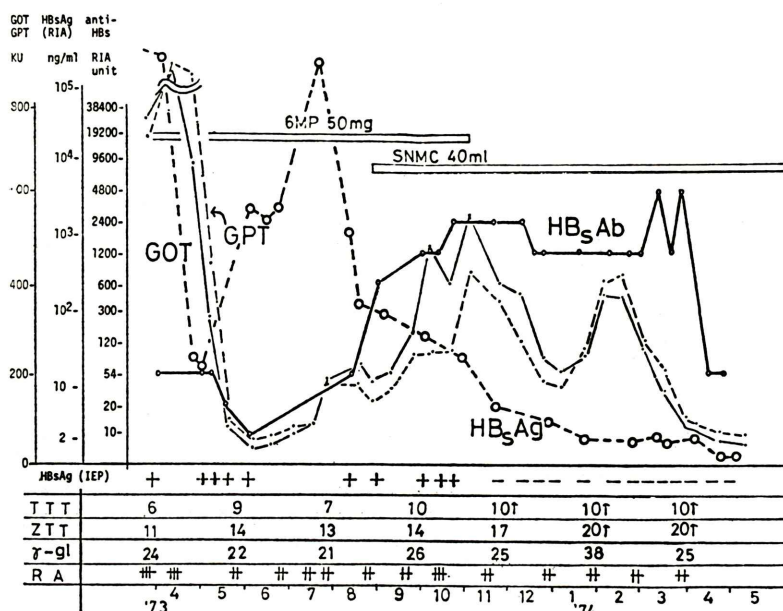


Fig. 6 Clinical course of a 55 year-old-male with CAH. Representative type IIIa.

[IIIb型] ST 27歳 男性

昭和44年5月急性肝炎に罹患し、3ヵ月間入院加療した。47年7月19に血清GPT 1300 KUを示す。再燃をきたしたprednisolonは胃潰瘍のため減量して、silimarin 6Tを投与した。トランスアミナーゼの急上昇前にHBsAgは 10^5 ng/ml以上の高値を示したが、HBsAgは再燃後一時低下した。その後再上昇して持続性高値をとった。トランスアミナーゼも300~600 KUの間で変動を続けた。47年10月13日の腹腔鏡で島田分類214番地、SNを伴う慢性肝炎の組織像を示した。48年5月HBsAbが120 RIA unitと上昇し、HBsAgは一時的に2 ng/mlまで低下を示し、IEP法では陰性を示したが、その後再上昇を示した。HBsAgの峰型上昇のあとで再燃を起こした。49年に入ると、HBsAgは1 ng/mlと低下し、一方HBsAbは上昇を示した。3月の腹腔鏡下生検では肝硬変初期へと進展した。その後50年7月まで、HBsAg、HBsAbとも陰性で肝機能は落ち着いていたが、8月よりHBsAbが陽性に転じ、トランスアミナーゼの軽度上昇を認めた。50年9月

の腹腔鏡では439番地、組織像で肝硬変A'へと移行した。HBsAgの力価も低下を示し、HBsAbは上昇して今後、臨床的に改善が期待される。SN型から早期に肝硬変へと進展した症例として注目される。

[IV型] 慢性肝炎SN型, DK, 57歳 男性

昭和26年と42年の2回黄疸があり、昭和42年には血清トランスアミナーゼ活性が高く、慢性肝炎の再燃といわれ、その後も4回急性増悪を繰り返している。腹腔鏡所見は大白色肝(322番地)で、病理組織学的にはCHcSNと診断された。prednisolon (20 mg/d)投与中に47年から48年にかけてトランスアミナーゼの著明な上昇が2峰性に観察された。ちょうどこのころ血清中に電顕でdane粒子を認め、HBsAgの増加を認めた。PSの減量とともにトランスアミナーゼ値は低下した。このころより、血中HBsAgは低下し、まもなく48年8月以後は陰性化した。肝機能は良好となってきた、予後良好型である。

[V型] 慢性肝炎SN, TK, 39歳, 男性

昭和43年某医で肝機能障害を指摘されたが、

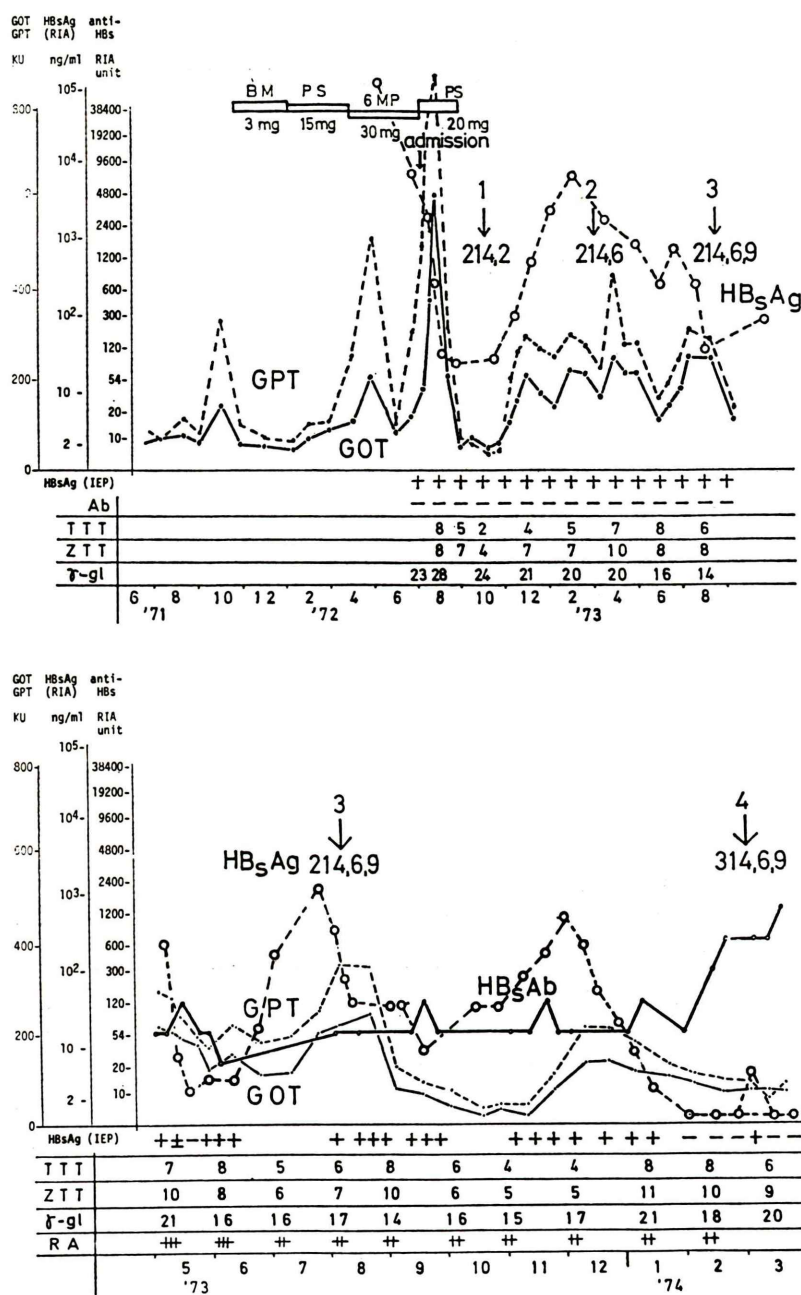


Fig. 7 Clinical course of a 33 year-old-male with CAH. Representative type IIIb.

黄疸, 輸血歴なし. 47年に慢性肝炎と診断され, 47年6月10日腹腔鏡下肝生検で亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎, 6月29日よりプレドニロゾン

20 mg (4:3) を投与, 10月12日よりリンデロン 2 mg に変更したが, 投与中再燃をきたして, S-GPT 次いで HBs 抗体が上昇をはじめ, Rinderon

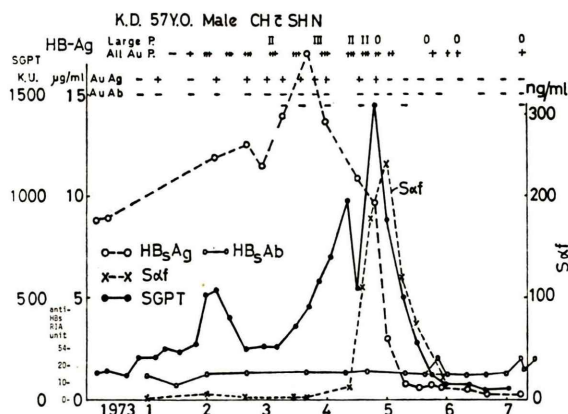


Fig. 8 Clinical course of a 57 year-old-male with CAH. Representative type IV.

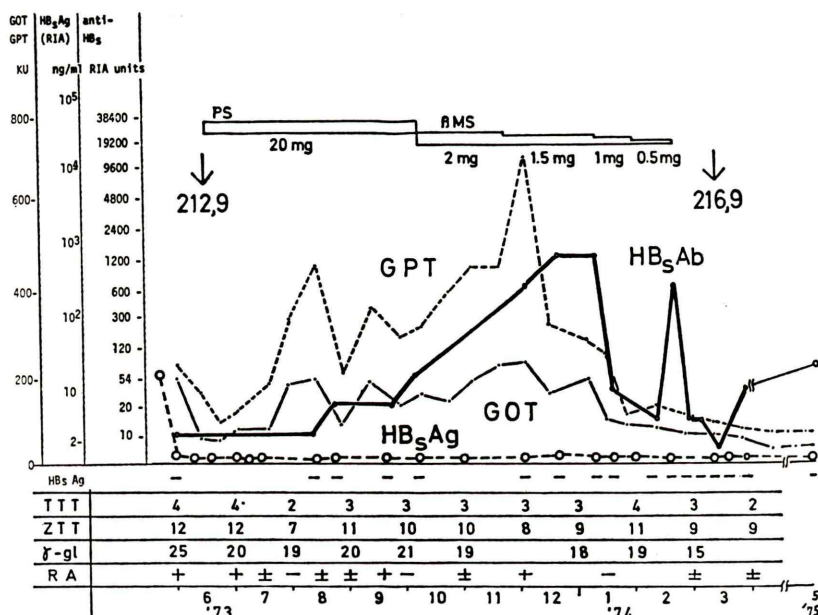


Fig. 9 Clinical course of a 39 year-old-male with CAH Representative type V.

の漸減療法を開始しはじめ、S-GPT が下降すると共に、HBs 抗体も低下して、持続陽性を示している。HBs 抗原は持続的に陰性であった。肝生検による組織所見では、特に進展は認められなかった。

〔VI 型〕 亜小葉性壊死を伴う慢性肝炎, SU, 51
歳, 女性
HBs 抗原, HBs 抗体とも陰性を呈した症例で,

2 回の再燃時には血清トランスアミナーゼ活性は 800~1,000 Ku (GOT>GPT) まで上昇した。3 回の肝生検は SN 型をまし、肝機能は正常化して肝硬変への進展はみとめられない。

考 案

著者らの使用した Auslia II-125 の cutt off level は 2.0 ng/ml で Negative control の 7 SD を陽性

としてとれば 0.5 ng/ml 以上の HBsAg が検出され、鋭敏度が高い PHA 法 (passive hemagglutination) と比較してもさらに鋭敏であるといえる。HBs 抗原の肝疾患における病型別検出頻度に関して多くの報告がある⁴⁻⁶⁾。Table 2 は Immuno-electrophoresis (IEP) 法による HBsAg の検出率と RIA 法によるそれを比較したものであるが、急性肝炎では IEP 法で 19.4%, RIA 法で 20.9% とほぼ同様な検出率を示しているが、市田⁷⁾ は急性肝炎の HBsAg 陽性率は RIA 法で 77 例中 32 例 41.6% で、32 例中 7 例 21.8% が持続陽性を示し、他は一過性の陽性であったとしている。また Nielsen ら⁸⁾ は HBs 抗原が一過性陽性を示す者は 13 週以内で陰転化し、13 週以上持続陽性を示したものはすべて慢性肝炎に移行したとしているが、13 週以内で陰性化しているものもあり、また HBs 抗原持続陽性の 2 例でも、慢性肝炎に移行せず、なかには carrier state に移行する例もあった。

慢性肝炎では全般的に RIA 法による HBsAg の検出率が高率に陽性であるが、特に SN を伴う慢性肝炎においては IEP 法 62.5%, RIA 法 75% と高率に陽性であったことから SN を呈するものが B 型肝炎ウイルスとの深い関連性をもつことがうかがえる。

B 型肝炎ウイルス性肝炎の発症、予後に関して HBs 抗体の産生程度と、その変動が B 型肝炎ウイルス性肝炎の複雑な病態解明に重要であることが、Almeida⁹⁾, Barker⁵⁾, Lander¹⁰⁾ らによって力説されている。RIA 法による HBs 抗体の検出率は慢性肝炎で 42.3% (11/26), SN 型では抗体価は比較的低い陽性検出率は 46.2% と高く、このうち 11.6% は HBsAg, Ab の共存現象を示している。Lander ら¹⁰⁾ は、MS-2 接種実験の成績として、HBsAg が陽性であった 3 例中 1 例に 18 カ月にわたり HBsAb を検出している。また、Krugman, Shulman¹¹⁾ においても、HBsAg, Ab の共存の事実が認められている。特に SN 型を示す慢性経過追跡例では、症例 1, 3, 5, 7, 13 の 5 例において HBs 抗体の力価の上昇時期で、HBsAg と HBsAb の immunocomplex が生ずる時期と一致して、

電子顕微鏡で、Dane 粒子を血中に証明している。肝炎の臨床経過中に数回にわたり HBsAg が陽性に検出される症例においては、HBsAb を同時に検出している症例が多い¹²⁾。他方 III, IV 型を示す症例のごとく、一過性に HBsAg が陽性を示した症例でも HBsAg と HBsAb の共存を認めている。これは、Lander¹⁰⁾, 重田¹³⁾ の症例と類似した現象であると考えたい。また一方、HBs 抗体を全く検出できない症例^{10,13)} も同時に報告されていることにより HBs 抗原が陽性の急性肝炎発症時、慢性肝炎再燃時における HBsAb の動きにいくつかの反応型があることが示される。一過性の HBs 抗原陽性例の全例に HBsAb の力価は低い、HBs 抗体が検出されたことなどから、血中 HBs 抗原の陰性化に HBs 抗体の中和抗体としての関与が推測されたが、HBs 抗体の産生がそのまま HBsAg の陰性化とつながらない多くの機序が推測される。

Almeida ら⁹⁾, Field によって急性肝炎で血清 GOT, GPT が上昇する以前に HB ウイルスの本態とされる、Dane 粒子が比較的多く出現することが明らかにされているが、慢性肝炎の急性増悪期においても Fig. 3, 8 に示すごとく再燃前期 3~10 週に HBsAg の峰状の上昇があり、この時期に、血中に多量の Dane 粒子が出現することは慢性肝炎の増悪期と急性肝炎の病態に類似性が存在し、また肝臓内で HB ウイルスが増殖し続けていると考えられる。血清 BPT 活性の一過性の上昇期の直前に Dane 粒子の出現があり、HBsAb の出現で抗原抗体複合物を思わせる aggregate を観察することができる。この immune complex 形成に伴う肝細胞の集団壊死の可能性^{14,16)} も否定できない。HBsAg, Ab およびそれらの複合物についての研究は Almeida ら⁹⁾, Shulman ら¹⁴⁾, Lander¹⁰⁾ らの報告もあって、病因論的に種々議論されているところであるが、HBsAg とくに Dane 粒子による直接的な肝細胞障害があり、細胞破壊に伴い S-GPT と同様な機序で血中に放出され、それが検出されるという見方に妥当性があるように思われる。

慢性肝炎には5~10年と経過を観察しても肝硬変へ進展しない病型と、一方では2~3年の短い経過で肝硬変へと進展する病型の2つのグループがある。著者らの亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎の追跡例で、HBsAgが持続陽性または出沒をくり返してそのうち持続陽性となるI, II, IIIb型の54.5%が肝硬変へと進展したのに対して、HBsAgが陰性となりHBs抗体陽性のIIIa型, IV, V型をとるものの10%が肝硬変へと移行したにすぎない。前者は、予後不良型で後者は予後良好な型である。辻ら¹⁷⁾は慢性肝炎82例の肝硬変への進展に関する成績で、亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎では23.8%と圧倒的に肝硬変へ進展している。そして、HBs抗原陽性28.6%, 陰性6.4%でHBsAg陽性例が陰性例の4~5倍の頻度で多く肝硬変に進展しているとしている成績と一致した。また、徳山⁶⁾は慢性肝炎追跡例のHBs抗体の観察から慢性肝炎の経過追例の経過と予後についてふれ、HBs抗体の反応によりある程度予後が規定されるとしている。すなわちHBs抗体の無反応型、低反応型、過剰反応型は予後が不良であり、そしてHBs抗体の正常反応型、亜正常反応型は予後良好なものが多いとしている。SNを伴う慢性肝炎で6~9ヵ月間の2~3回にわたる再燃に際して、HBs抗体、抗原の量的変動を追跡し、5~7年後の予後についてみて徳山とほぼ同様の傾向がうかがえる。

臨床経過中にCSまたは免疫抑制剤の投与によって、HBs抗原が陽性化したり、RA因子の力価の低下、 γ グロブリンの減少^{18,19)}などがみられ、さらに離脱時にHBs抗体の出現する例、あるいはHBs抗原の陰性化することなど報告されている⁶⁾。Fig. 6の症例で、6MP 50 mg投与中止後HBs抗体の上昇と、HBsAgの低下をきたす現象を認めた。また抗体のみの陽性患者でCS中止後抗体の一過性の上昇をみとめたことにより、抗体産生の抑制解除による現象と考えられるが、一方でFig. 7の症例においてはpredomsolon 20 mgの投与が胃潰瘍のため中止せざるを得なくなり、その後の再燃前にはHBs抗原の増量をきたして

おり、抗体価の増加はみられていない。この点と関連して太田¹⁷⁾は血中HBs抗原が常に陽性を示す例についてはCS投与で肝機能および肝生検像が改善されることは明らかであるが、経過中にくり返し現われる急性増悪はCSによって必ずしも防止し得なかったとのべさらに、HBs抗原の出沒する群では対照群に比してその頻度が減少する傾向にあるとしている。

結 論

亜小葉性肝壊死を伴う慢性肝炎の臨床経過中、特に再燃時期を中心として、Radioimmunoassay法によって血清HBs抗原、抗体量の変動を定量し、B型肝炎ウイルスと肝障害との関連、当疾患の進展と予後の関連を検討した。

1) SNを伴う慢性肝炎において慢性肝炎の他の型と比較してHBs抗原、抗体とも出現率が高く、かつHBs抗体陽性者の1/4にHBs抗原、抗体の共存現象を認めたが、HBs抗原のsubtypeはadr, adwの単一な型を示し、重感染はみとめられなかった。

2) 20例のSN型を伴う慢性肝炎のHBsAg, Abの変動を追跡して6型に分けた。HBs抗原が持続陽性を呈するか、またはHBs抗原が出沒しHBs抗体が低値で変動したのちHBs抗原の持続陽性をきたす症例の予後は不良で、肝硬変A'へと移行した。急性増悪後HBs抗原の力価が低下し抗体産生が良好であるもの、およびHBs抗原が陰性でHBs抗体価が比較的高い症例では、予後は良好であった。

3) SN型で血清GPT活性の上昇を伴う急性増悪を示した27例中25例において、GPT活性の上昇前1~8週に峰状を呈するHBs抗原の上昇を認めた。この時期に血中にDane粒子を検出し、引き続いてHBs抗体が上昇しはじめるとともに、HBs抗原、抗体の複合物を検出した。

4) 6例のSN型(慢性肝炎)に治療剤としてCorticosteroid (CS)を投与すると、その投与中はHBs抗体は低力価を示し、2例において、CS離脱時にHBs抗体が軽度の上昇を示したが、4

例では HBs 抗体価の上昇はみられなかった。しかしながら HBs 抗原の持続陽性を呈したこの 4 例では, HBs 抗原の陰性化がみられた。

文 献

- 1) 小坂淳夫, 他: 慢性肝炎の経過中にみられる亜小葉性肝壊死と肝硬変への進展について, 日内会誌 **59**: 10, 1970
- 2) Oberby LR, et al: Application of radioimmunoassay to the study of Australia antigen. Japanese society of Nuclear Medicine, Nov. 14, 1971
- 2b) 豊島 滋, 他: オーストラリア抗原, 抗体の Radioimmunoassay. 小児科臨床 **24**: 3044, 1971
- 3) Shimada Y et al: Peritoneoscopic diagnosis of the liver surface using a new code number system. Acta Medica Okayama **30**: 349, 1976
- 4) Shulman NR, et al: Viral hepatitis. Ann Int Med **72**: 257, 1970
- 5) Barker LF, et al: Antibody responses in viral hepatitis, type B. JAMA **223**: 1005, 1973
- 6) 徳山勝之: B 型肝炎における HBs 抗体の臨床的意義について—受身赤血球凝集反応による成績を中心に, 肝臓 **12**: 158, 1977
- 7) 市田文弘, 他: 急性ウイルス性肝炎 (B 型) における HB 抗体 (Anti HBs, Anti HBc), 血中抗体および細胞性免疫に関する研究. 第 72 回日本内科学会総会 1975
- 8) Nielsen JO, et al: Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis: Development of chronic hepatitis. New Eng J Med **285**: 1157, 1971
- 9) Almeida JD, et al: Immune complexes in hepatitis. lancet II: 293, 1969
- 10) Lander JJ et al: Viral hepatitis, Type B (MS-2 stain), Detection of antibody after primary infection. New Eng J Med **285**: 303, 1971
- 11) Shulman NR: Hepatitis-associated antigen. Amer J Med **49**: 669, 1970
- 12) 辻 孝夫, 他: B 型ウイルス性肝炎の慢性化と HB 抗原. (第 5 回犬山シンポジウム) 肝炎と HB 抗原 **59**, 1973
- 13) 市田文弘, 他: 肝炎と Au 抗原, Au 抗体—急性肝炎における Au 抗原, Au 抗体の動きと Au 抗原の肝組織内局在について, 日本臨床 **130**: 1147, 1972
- 14) Shulman NR, et al: Virus-like antigen, antibody and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complex fixation. Science **165**: 304, 1969
- 15) Almeida JD, et al: Immune complexes in hepatitis. Lancet **2**: 983, 1969
- 16) Shulman NR, et al: Virus-like antigen, antibody antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation. Science **165**: 304, 1969
- 17) Yamada G: Electron microscopic observations on hepatitis B antigen associated particles in sera of patients with various liver diseases. Acta Medica Okayama : 27, 1974
- 18) Cook GC, et al: Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. Quart J Med **40**: 159, 1971
- 19) Mackey IR: Chronic hepatitis: effect of prolonged suppressive treatment and comparison of azathiopurine with prednisolone. Quart J Med **37**: 379, 1968
- 20) 太田康幸, 他: 慢性肝炎のステロイド療法, その再評価. 臨床免疫 **7**: 145, 1975
- 21) 辻 孝夫, 他: 慢性肝疾患と HB 抗原. 新薬と治療 **199**: 10, 1975

Summary

Study on Clinical Significance in Alteration of Levels of HBsAg and Anti-HBs in Chronic Aggressive Hepatiti Severe

Yasuhiro YUMOTO, Yoshikiyo TANAKA, Tsuneo NANBA,
Gotaro YAMADA and Kiyowo KOSAKA

The First Department of Internal Medicine, Okayama University, Okayama, Japan

The incidence of HBs, anti-HBs in 24 patients with chronic aggressive hepatitis severe (CAH 2B) were 62.8%, 30.8% respectively, which were more high in the patients with other form of chronic hepatitis. The incidence of coexistence of HBsAg and anti-HBs was 7.7% in CAH 2B in which cases subtype of HBsAg showed single subtype of adr or adw.

In follow up study on 20 patients with CAH 2B, a peak elevation of HBsAg levels was detected for from one to 8 weeks before the peak of raised SGPT levels, at same time Dane particles was observed. Thereafter titer of HBsAg become decreased or negative and titer of anti-HBs increased in late or

post recrudescence stage of CAH 2B. The patients with CAH 2B, in whose serum HBsAg maintained positive for some months, or values of HBsAg and anti-HBs fluctuated crossly with RIA, progressed towards picture of liver cirrhosis A' histologically. On the other hand, prognosis of such patients with CAH 2B was good, that titer of HBsAg decrease to become negative after the recrudescences of CAH 2B, and also in patients with negative for HBsAg or with relative high values of anti-HBs continuously prognosis was good.

Key words: chronic aggressive hepatitis, HBsAg, anti-HBs, radioimmunoassay, Dane particle