

一病院における肝臓病患者の HBVの抗原抗体系調査について

(附, 農村における肝臓病調査方法に関する考察)

北川内科クリニック 北川 鉄人

富山県下の農業従事者を対象に各地でその住民検診と指導がおこなわれているが、今年度は富山県農村医学会が日本農村医学会での総合研究テーマとして農村の生活と肝臓病に取りくむ予定であるといわれている。富山県農村医学会では多くの調査研究の内、肝臓病についてもすでにいくつかの報告がなされている。

しかし、いつも問題になるのは専業農家住民の肝臓病に関して何が調査テーマになるかである。調査研究の目的は疾病の生命に及ぼす危険度、成人病予防(死因・合併症)に目を向けるべきものである。この意味から少なくとも肝臓病調査に対しては当然①B型肝炎とその他のビールス肝炎②労働、食事、生活様式などの生活習慣の肝臓病に及ぼす影響③農村で使用する毒性物質がまだあるかなどに目をむけるべきであろう。

問題の例記は簡単であるが、このような問題にとりくんで、時世の変ほうをも考え合わせるとその調査は並大抵のことではないと考える。この問題の一部について、石田らは農繁期と肝臓病に対してすでに数回報告⁶⁾⁷⁾している。

以下、①の感染性の問題、それとHBVの抗原抗体系についてはほんの一部にすぎないが、今後の農村医学の肝臓病調査研究方法の思索に何か参考になればよいと考えて記述した。

肝臓病の原因が明らかになったと言われた時代、HBVが発見されてすでに10年余の年月がすぎ、少なくともビールス肝炎の内HBVについてはほとんどその抗原抗体系の感

染様式と臨床検査が解明され、その予防についてもHBグロブリンに対する受動免疫、あるいはHBワクチンによる能動免疫なども実施される段階になった。しかし、現実的には成人病の死亡の原因のひとつとなっている肝硬変とその合併症、肝臓癌もあとをたたくHBVの関与が多である。血液をより多く扱い、またその感染予防も必ずしも十分とは言えない。当病院で、肝臓病の患者のHBVの内HBC抗体を中心にHBs抗原抗体系、HBe抗原をも調べてみることにした。

HBC抗体検査の臨床的意義について簡単に述べてみると表1になることはすでに知られている。すなわち、その経過について言えば、またHBV感染後その抗原・抗体系には臨床的に3型と3つの経過に分かれることが知られている。①急性感染後HBs-抗原が消失し、HBs抗体出現前にHBe抗体が出現して(30

表1 慢性肝障害の経過観察

HBe抗体検査の臨床的意義	
1.	HBs抗原・陰性、HBs抗体陰性 ・HBe抗体陽性→HB肝炎の病歴がある
2.	HBe抗体値の著しく高いもの ・肝細胞でのB型肝炎増殖 ・HBs抗原・抗体陰性であっても HBs抗原陽性化することがある →感染性?
3.	急性肝障害→HBe抗体の高いもの ・キャリアーよりの発症→肝炎の予後不良
4.	人工透析(頻回輸血例を含む)とHBe抗体?

～40%)くるもの。②HBsの一過性出現後、sub clinicalな経過をとり、比較的低いHBc値を保持して行くもの。③HBs-抗原感染後7年余にわたりHBs抗原の持続キャリアーとなり、HBc抗体価のたかいものなどである。

方法 HBVの血清学的診断はBML社に依頼した。HBs抗原はRIAでcut off index 5以上、HBs抗体はcut off index 16以上を陽性とされている。HBc抗体はIAHA法により、HBeについては一部の症例についてのみ調べた。(表2)

表2 HBVの血中・尿中測定例(RIAによる)

RIAによるHBs抗原・抗体検査	
cut off	: $N \cdot c \times 2.1$
cut off index	: $\frac{\text{sample cpm}}{\text{cut off}}$
RIAによるHBe抗体検査	
a) cut off index	
a) inhibition percent	: $\frac{Nc\bar{x} - \text{sample cpm}}{Nc\bar{x} - Pc\bar{x}}$
	30% > (-)
	70% < (+)
IAHA法 (2-2 ²⁴)	
HBc-Ab	

症例 昭和56年4月より6ヵ月間に経験した慢性肝炎23例、肝硬変8例、急性肝障害2例、透析患者16例の計49例についてHBs抗原・抗体、HBc抗体例を調べた。慢性肝炎、23例は臨床経過および血液化学検査、一部は組織診断したものも含まれている。HBs抗原持続例にすべてHBc抗体値が高値であり、2例にHBe抗原陽性、他にHBs抗原陰性例のほとんどがHBc抗体値が低く、1例のみHBcの2¹²の症例があった。肝硬変8例中3例に肝癌を合併し、内2例はHBs-抗原・HBcも高値であった。(表3)

人工透析患者はすべて、貧血が著明で輸血回数の多い症例もあり、免疫機構の低下している症例である。56年の4月より10月の6ヵ月にわたりHBVの抗原・抗体系をしらべた。すべての症例は経過中変動をみなかった。HBc抗体の1例のみキャリアーからの腎不全

例があり、他の1例にて2⁸のHBc抗体を示す例があった。2例ともHBe抗原は陰性であった。(表4)

表3 慢性肝炎(CH), 肝硬変(LC)

患者名	年齢	病名	HBs抗原	HBs抗体	HBc抗体
キクM	62才♀	LC	39.6	0.6	2 ¹⁸
スザフK	41才♀	CH	48.6	0.4	2 ¹⁶
ワマツK	60才♀	LC(K)	76.7	1.0	2 ²⁰
ワケベJ	53才♀	CH(K)AFP320	46.7	1.3	2 ¹⁸
シミズT	31才♀	CH	33.0	2.6	2 ¹⁶
ナミノH	32才♀	CH	29.7	0.5	2 ¹⁴
コイズミ	53才♀	LC	49.0	0.7	2 ²⁴ <
ソノベY	77才♀	LC	0.4	80.2	2 ¹²
カワジリH	71才♀	LC(K)	0.5	0.3	2 ⁴
ミナモトM	69才♀	LC	0.4	0.4	2 ⁴
フルヤT	51才♀	CH	0.5	42.4	2 ⁸
オイケS	46才♀	LC	0.4	0.3	2 ⁴
ハマクニK	42才♀	CH	0.4	19.8	2 ⁴
タカオカH	46才♀	CH	(+)	(+)	2 ⁴
ニシノM	43才♀	LC	0.4	14.1	2 ⁴
オオギヤH	40才♀	CH	0.4	0.4	2 ⁴
サワイK	60才♀	CH	0.4	17.8	2 ⁴
イガラシK	44才♀	CH	0.3	0.5	2 ⁴
スギウラY	58才♀	CH	0.6	0.5	2 ⁴
イガラシS	33才♀	CH	0.4	2.8	2 ⁵
シノダS	30才♀	CH	0.5	21.6	2 ⁴
フジマキY	33才♀	CH	0.4	0.3	2 ⁴
ワタセY	52才♀	CH	0.4	0.3	2 ⁴
オオハナS	52才♀	CH	0.4	104.7	2 ⁵
フジタS	57才♀	CH	0.5	8.6	2 ⁴
ウラヤマS	42才♀	CH	0.5	58.5	2 ⁶
タカヤH	54才♀	CH	0.5	142.3	2 ⁸
ハシモトT	52才♀	CH	0.5	0.4	2 ⁹
メクワT	27才♀	AH	0.5	1.2	2 ⁴
シイナY	19才♀	AH	27.6	0.5	2 ²²
サイトS	50才♀	CH	0.9	0.4	2 ⁴
フルイM	55才♀	CH	0.6	0.6	2 ⁴

表4 人工透析患者とHBc抗体 (56年3月-10月)

No.	患者	年齢性	透析歴	HBc抗体	HBs抗原	HBs抗体	GPT	ZTT
1	F.S	57才♂	2年	2 ⁴	LT4	LT4	6.6	18.3
2	F.S	51才♂	1年6ヵ月	2 ⁴	0.5	0.4	11	10.5
3	H.K	44才♂	5ヵ月	2 ⁴	0.4	0.6	16	10.0
4	Y.K	38才♂	1年6ヵ月	2 ⁴	0.5	63	25	9.2
5	X.S	42才♂	1年	2 ⁴	0.4	0.5	13	10.6
6	Y.Y	20才♂	1年2ヵ月	2 ⁴	0.4	0.4	17	8.6
7	H.K	65才♂	1年6ヵ月	2 ⁴	0.4	0.5	32	10.8
8	M.K	75才♂	3年6ヵ月	2 ⁴	0.5	28.9	47	9.3
9	S.K	68才♂	8年	2 ⁴	0.5	52.9	10	13.9
10	K.Y	57才♂	2年6ヵ月	2 ⁸	0.5	33.2	10	8.8
11	K.K	29才♂	3年	2 ⁴	0.4	0.4	6	8.9
12	N.R	38才♂	5ヵ月	2 ⁴	0.4	0.4	14	12.9
13	Y.G	46才♂	8ヵ月	2 ¹⁰	50.3	1.3	14	10.4
14	H.T	50才♂	2年8ヵ月	2 ⁴	0.3	1.6	12	7.0
15	T.K	50才♂	4ヵ月	2 ⁴	0.4	1.7	13	14.3
16	N.T	56才♂	3ヵ月	2 ⁴	0.4	0.4	16	7.8

長年にわたり血中HBsが高値を持続し、高HBc、HBe陽性を有する肝硬変の患者と透析患者に尿中のHBV抗原、抗体をRIAで調べたところHBs、HBcいずれも陰性であった。(表5)

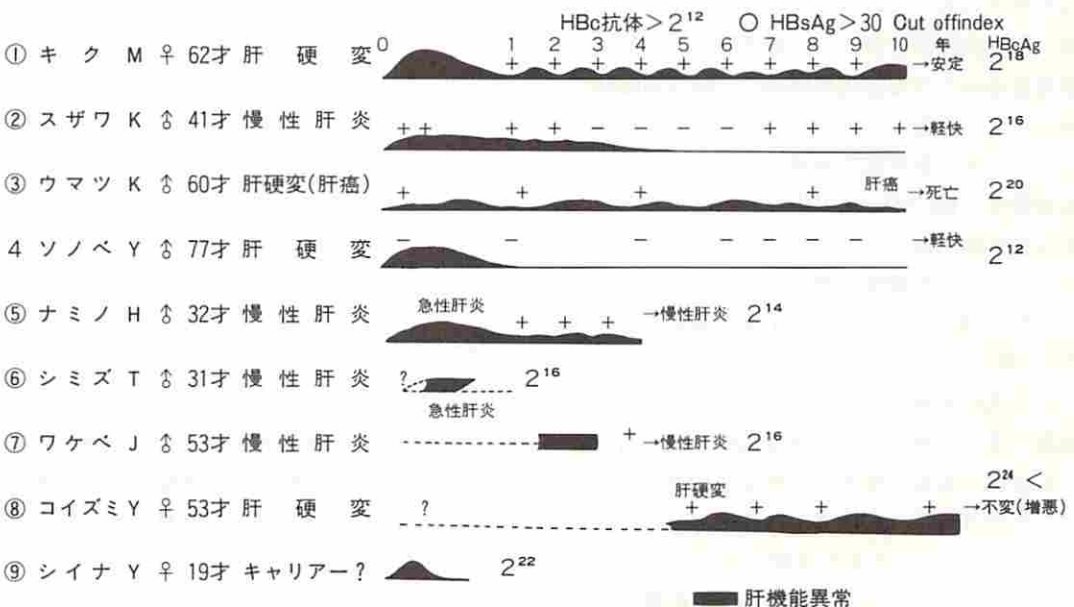
表5 HBVの血中・尿中測定例(RIAによる)

症例	HBV検査	血中HBV	尿中HBV
コイズミ Y 53才 女 (肝硬変)	HBs-Ag cut off index	35.7	1.2
	cut off	384	380
	判定	(+)	(±)
	HBs-Ab cut off index	0.7	
	cut off	195	LT ₄
	判定	(-)	(-)
	HBe-Ag 計測値	2581	
	cut off	1000	
ヨシダ G 45才 男 キャリアー? (腎不全)	判定	(+)	
	HBe-Ab	(-)	
	HBc-Ab(IAHA)	2 ²⁴	2 ⁴
	HBs-Ag cut off index	25.1	0.5
	cut off	473.1	380
ヨシダ G 45才 男 キャリアー? (腎不全)	判定	(+)	(-)
	HBs-Ab cut off index	1.3	0.5
	cut off	244	28.3
	判定	(-)	(-)
	HBe-Ag 計測値	473	
	cut off	922	
	判定	(-)	
	HBc-Ab(IAHA)	2 ⁸	2 ⁴

すなわち、これらの患者接触、尿などによる感染性についてはあり得ないということである。

HBc抗体の2¹²以上のたかい症例を選んでその経過を10年ふりかえてみた。肝硬変で臨床的に軽快した1例をのぞき、すべての例がHBc抗原が高値持続しており、この肝硬変例

図1 慢性肝障害の経過観案

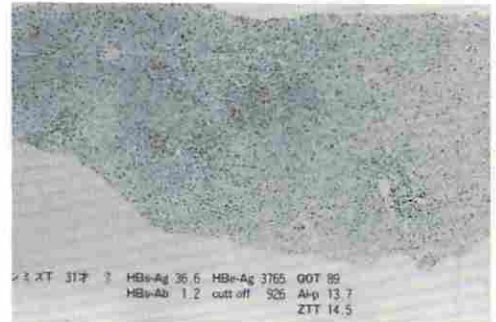


とHBsの消長した1例以外はすべて病状が進行性であり、予後不良であった。最下例はキャリアー発症例である。(図1)。

予後不良の肝臓病肝者は、いかにHBs抗原抗体系の(とくにHBc抗体のたかいもの)関与が多大であるかを示す例であろう。

31才の男性でHBc抗原陽性、HBc抗体、HBe抗原RIAで陽性の慢性肝炎の生検像を示す。ク朮域の拡大、限界板の破かいと一部P-C結合がみられる。(図2)。

図2

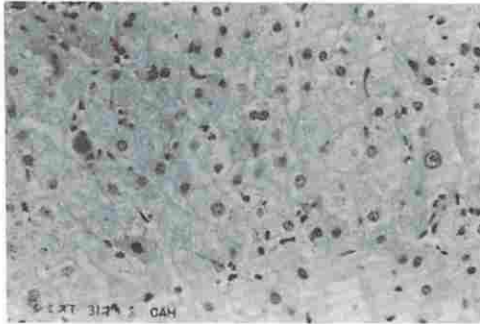


肝臓の細胞の中に実際にビールスがあるものはHBc抗体がたかく、HBe抗原も陽性である。このような例のH E染色標本を拡大する

とsingle cell necrosis やacid phylic body”の他に、特殊染色をしなくても肝細胞内にHBVが内在すると言われている細胞状態、すなわちGround Glassがみられた。¹³⁾

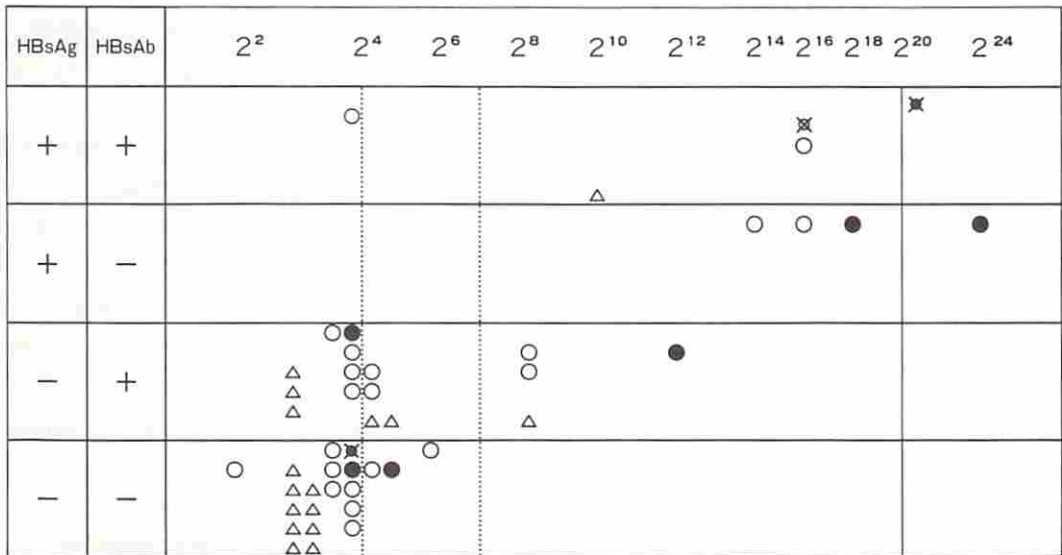
(図3 ↑印)。

図3



もう一度、疾患を慢性肝炎にしぼりHBc抗体値の程度とHBs抗原系についてまとめ、同時に人工透析例も対象にした。慢性肝炎、肝硬変でHBs抗原陽性例ではHBc抗体もたかく、病状は活動性であった。HBs陰性例はHBc抗体も低かった。慢性透析患者にはHBc抗体の高い例はほとんどなかった。(表6),(図4)。

図4 慢性肝疾患のanti HBc抗体価



○慢性肝炎(CH) ●肝硬変(LC)
△人工透析例 ×肝癌(K)

以上私の症例をまとめ、反省する意味でも最近のHoof nagle のHBVの感染、血清学的診断をHBs-抗原,HBs抗体,HBc抗体をもとにして5つに分類したものを例示した。(表7)

私の症例中で、HBVの感染後、持続しているものにはHBc抗体がたかく重症例も多い。HBs抗原陰性例ではHBc抗体価と肝の重症慢性化とは必ずしも関係がない。また表7のpattern 5でみられるようなHBc抗体のみたかい症例は慢性肝炎にはみられなかった。

考察のまとめ

この1年間、扱ったいわゆる病院で治療しなければならない肝臓病患者では、やはりHBVによる肝臓病患者が圧倒的に多い。HBc抗体の高い症例は長期にHBs抗原が存在したことを示し、またHBc抗原が肝細胞内に内在する可能性があるのも、その肝障害の進展に関連があると考えられよう。ビールス様の粒子であると言われているHBe抗原の陽性例は少ないのは、その発症様式が間歇的又は一過性であり私の扱った症例は少ないのでHBc抗体や病状の進展との関係は明らかではない。

表6 疾患別にみたHBc抗体, HBs抗原, HBe抗原の検討

症 例	HBs抗原 (cut off index)	HBc抗体 (IHA法)	HBe抗原 (+)
慢性肝炎	(>10) 4例	$2^{10} < 4$	2
		$2^{10} < 1$	0
	(<10) 19例	2^8 2	0
		$2^8 > 16$	0
肝硬変	(>10) 3例 (肝硬2)	$2^{10} < 2$ (肝硬)	1
		$2^{10} > 1$	0
	(<10) 5例 (肝硬1)	$2^{10} < 1$	0
		$2^{10} > 4$ (肝硬1)	0
急性肝障害	2例	$2^{10} < 1$ (*セリター)	1
		$2^{10} > 1$	0
透析患者	(>10) 1例	$2^{10} < 1$	0
		$2^{10} > 1$	0
	(<10) 15例	2^8 1	0
		2^{5-6} 2	0
		$2^4 > 11$	0

表7 Serologic markers of hepatitis B infection

Pattern	HBs-Ag	Anti-HBs	Anti-HBc	
1.	+	-	-	early acute type B hepatitis.
2.	+	-	+	(a) acute type B hepatitis, (b) chronic HBs-Ag carrier state recovery from type B hepatitis.
3.	-	+	+	(a) long after HBV infection, (b) immunization with HBs-Ag.
4.	-	+	-	
5.	-	-	+ ++	(a) long after HBV infection, (b) immediate recovery from type B hepatitis. (c) "low level" carrier state.

Serologic markers of hepatitis B virus infection.
: J. H. Hoofnagle, Ann-Rev. Med. 32 : 11, 1981.

ただし, HBs抗原が極端にたかく, HBc抗体も同様に高い症例にはHBeが証明されている。

HBc抗原, 抗体も証明されずHBc抗体のある症例は証明されなかったことはこのような症例は少ないものであろうと考えられる。最近, ウィルスの増殖をとらえるマーカーとして, HBc抗原を血液で調べられるといわれ, 肝組織中の抗原が必ずしも血中に放出されると限らないと述べられている。¹⁰

文 献

- 1) 北川鉄人, 高岡市とその周辺地区の肝障害患者に関する調査, 富農医誌 2 : 46~47, 46年3月
- 2) 北川鉄人, 高岡市とその周辺地区の農村婦人の肝障害調査報告, 富農医誌 4 : 31~33, 48年3月
- 3) 北川鉄人, 高岡市とその周辺地区における肝障害患者調査, 日農医誌 21(2) : 246~247, 47年
- 4) 北川鉄人, 谷内荘成, 和田美智子, ミニドック健診成績の検討について, 富農医誌 8 : 70~72, 52年3月
- 5) 北川鉄人, 厚生連高岡病院にて交換輸血をおこない, その後, 6年間経過観察した急性肝炎例について, 富農医誌9 : 62~65, 52年3月
- 6) 石田礼二ほか, 農繁期の肝機能に及ぼす影響, 富農医誌 10 : 24~29, 54年3月
- 7) 石田礼二ほか, 農繁期の肝機能に及ぼす影響, 富農医誌 11 : 18~24, 55年3月
- 8) 北川鉄人, β_2 マイクログロブリンの癌の臨床的指標として経験例について, 富農医誌 11 : 82~84, 55年3月
- 9) 北川鉄人, 農村の住民健診一超音波検査と肝疾患症例検討について,
- 10) 石田礼二ほか, 農繁期の肝機能に及ぼす影響, 富農医誌, 12 : 11~15, 56年3月
- 11) 真弓忠, 吉沢浩司, 宮川侑三 B型肝炎ヒールズ感染の基礎と臨床 日医床 83 : 691~712, 昭55年, 3月
- 12) Hoofnagle, JH, Serologic Markers of hepatitis B virus infection. Ann, Rev, Mad, 32 : 1~11, 1981
- 13) Hadziyannis, S, Popper H. et al Cytoplasmic Hepatitis B Antigen in "Ground-Glass Hepatocytes of Carriers Arch Pathol 96 : 327~330, 1973

14) Dizgetto M, etal

A Radioimmunoassay for HBc-Ag in the Sera of
HBsAg Carriers : Serum HBcAg, Serum DNA
polymerase Activity, and Liver HBcAg Imuno-
fluorescences as Markers of Chronic Liver Disease
Gastro enterology 80 : 1420~1427, 1981

(本報告の要旨については、昭56年12月6日第46回
日本消化器病学会、北陸地方会で発表した)