

HBs 抗原・抗体共存例における e 抗原

川崎医科大学 消化器内科¹⁾, 中検²⁾
山本晋一郎, 平野 寛¹⁾, 上田 智²⁾
(昭和56年12月26日受付)

Studies of HBe Antigen in the Serum of Coincident Hepatitis B Surface Antigen and Antibody

Shinichiro Yamamoto, Yutaka Hirano¹⁾
and Satoshi Ueda²⁾

Division of Gastroenterology, Department of Medicine¹⁾
and Department of Clinical Pathology²⁾,
Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 26, 1981)

HBs 抗原陽性血清 257 例中 96 例 (37.4%) に HBs 抗原・抗体共存例が検出された。e 抗原は 96 例中 38 例 (39.6%) に陽性で、疾患別では肝硬変がもっとも高く (69.2%)、無症候性キャリアーでは 30% が陽性であった。年齢別では 30 歳以前までは 50% 以上の高い e 抗原陽性率を示し以後加齢とともに低下した。共存する HBs 抗原の S/N 比が 50 以上の例では 70% 以上の e 抗原陽性率を示した。

Coincident hepatitis B surface antigen and antibody was detected in 37.4% (96 cases) out of 257 HBsAg positive serum. The positive frequency of HBeAg in coincident cases was 39.6% on the average and highest in liver cirrhosis (69.2%), while it was 30% in asymptomatic carrier. The positive rate of HBeAg was more than 50% in the younger age groups (below 30 year old), and the rate fell stepwise in the older age groups. In coincident cases with high titer of HBs antibody, Positive rate of HBe antigen was more than 70%.

はじめに

HBs 抗原陽性血清中に HBs 抗体が同時に検出される両者の共存例が RIA 法等の高感度測定法により稀ならずみられることが報告されている^{1)~6)}。今回我々は HBs 抗原抗体両者共存例を多数経験し、それらの血清の e 抗原の動態について検討を加えたので、その結果を報告する。

対 象

HBs 抗原陽性血清 257 例を対象とした。HBs

抗原陽性で HBs 抗体陰性の非共存例 161 例、両者陽性の共存例 96 例である。性別では非共存例中男性 108 例、女性 53 例、また共存例は男性 63 例、女性 33 例といずれも男性が女性の約 2 倍を占めていた。

方 法

測定方法はすべて RIA 法に従って施行した。HBs 抗原はオースリア II-125 キット、HBs 抗体はオーサブキットを使用した。HBs 抗原の有無は陰性コントロールの平均値を 2.1 倍した

カットオフ値の5倍以上のカウントを陽性と判定し、HBs 抗体の有無は陰性コントロールの平均値を2.1倍したカットオフ値の2倍以上のカウントを陽性とした。HBe 抗原も HBs 抗体と同様の判定方法で行ない、HBe 抗体はインヒビション% (Nc-S/Nc-Pc × 100) (Nc = negative control Pc = positive control S = sample の各々のカウント数) で算出し、インヒビション%が70%以上を陽性、30%未満を陰性、30%以上70%未満を判定保留とした。

結 果

Table 1 は各疾患における共存例の占める割合を示したものであるが、257例中96例(37.4

Table 1. Cases of coincident HBs antigen and antibody in 257 of HBs positive serum

	No. of cases	No. of coincident cases (%)
Asymptomatic carrier	111	40 (36.0)
Acute hepatitis	12	3 (25.0)
Chronic hepatitis	104	37 (35.6)
Liver cirrhosis	26	13 (50.0)
Hepatoma	4	3 (75.0)
Total	257	96 (37.4)

%) が共存例であった。疾患別では急性肝炎にやや少なく肝硬変および肝癌では共存例が多く認められた。

Table 2 は年齢別の e 抗原陽性率を示す。非共存例、共存例ともに若年者に高い e 抗原陽

Table 2. Age distributions of HBeAg in non-coincident and coincident cases

Age	non-coincident cases	coincident cases
0—10	3/5 (60.0)	1/2 (50.0)
11—20	9/17 (52.9)	3/5 (60.0)
21—30	9/29 (31.0)	13/23 (56.5)
31—40	17/40 (42.5)	9/21 (42.8)
41—50	7/31 (22.5)	6/16 (37.5)
51—60	7/17 (41.2)	3/15 (20.0)
60<	10/22 (45.4)	3/14 (21.4)
Total	62/161(38.5)	38/96 (39.6)

性が認められ加齢とともに e 抗原は低下する傾向を認めた。しかし非共存例では50歳代より再び e 抗原陽性率が増加する傾向を示した。全体としての e 抗原陽性率は非共存例で38.5%、共存例で39.6%と両者の間には差を認めなかったが、共存例では30歳までは50%以上の陽性率を示した点が非共存例と相異した点である。

Table 3 は共存例における HBs 抗体のタイター別にみた e 抗原陽性率を示す。タイターは検体の測定カウント(S)を陰性コントロールの平均値(N)で割った値(S/N比)で示している。この表から明らかなように S/N 比が50以上を

Table 3. Frequency of HBeAg in coincident cases. High titer group of anti-HBs (S/N ratio 50<) shows high positive rate of HBeAg

Anti-HBs titer in coincident cases	No.	eAg positive (%)
5>	42	11 (26.2)
5—10	18	8 (44.4)
10—50	22	8 (36.4)
50—100	7	5 (71.4)
100<	7	6 (85.7)

示す高 HBs 抗体者では70%以上の e 抗原陽性率を示した点が極めて特徴的であった。さらに **Table 4** に S/N 比50以上を示した14例の内訳を示す。年齢、性別ともに特別な変化はなく、疾患別では慢性肝炎が7例と半数を占めていたが、無症候性キャリアーから肝硬変まで含まれており、No. 7 の症例が劇症化して死亡した以外には肝機能検査上特徴的な変化はみられなかった。 **Table 5** は共存例14例の肝生検像を検討した結果を示す。e 抗原陽性者は門脈域の炎症反応、限界板の破壊等は e 抗体陽性者より明らかに多く認められた。肝実質の変化についても肝細胞の壊死やクッパー細胞の増生は e 抗原陽性者の方に有意に多く認められたが、e 抗体陽性者では脂肪沈着が66.7%とかなり高率にみられた点が特徴的であった。

Table 4. Relationship of e status and anti-HBs titer in coincident cases

No.	Name	Age	Sex	Diseases	HBs-Ag (S/N)	anti-HBs (S/N)	HB eAg	anti-HBe
1	M. A.	30	F	AsC	83.4	72.6	+	-
2	T. I.	79	F	CH	214.1	411.9	+	pended 49%
3	M. O.	37	F	CH	55.9	220.7	+	-
4	M. E.	9	M	CH	121.1	58.1	-	+
5	M. O.	61	F	LC	122.7	213.0	+	-
6	Z. T.	38	M	CH	147.0	195.7	+	-
7	H. N.	39	M	CH	294.9	183.1	+	-
8	Y. N.	25	F	AsC	134.6	91.0	+	-
9	Y. H.	55	M	LC	261.8	92.3	+	-
10	M. M.	43	M	CH	214.1	50.2	+	-
11	Y. M.	27	M	AsC	145.2	65.8	-	+
12	K. M.	33	F	CH	173.9	58.7	+	pended 41%
13	T. Y.	50	M	LC	119.0	183.9	+	+
14	H. I.	45	M	AH	179.4	142.9	-	-

Table 5. Histological features of 14 cases of coincident cases

Histological features		HB eAg (+)	anti HBe (+)
Portal triads	fibrosis	8/8 (100)	5/6 (83.3)
	inflammatory cells	8/8 (100)	4/6 (66.7)
	destruction of limiting plate	7/8 (87.5)	3/6 (50.0)
	P-P bridging	7/8 (87.5)	4/6 (66.7)
Parenchyma	acidophilic body	5/8 (62.5)	2/6 (33.3)
	spotty necrosis	7/8 (87.5)	1/6 (16.7)
	inflammatory cells	6/8 (75.0)	4/6 (66.7)
	Kupffer cell proliferation	6/8 (75.0)	2/6 (33.3)
	pleomorphism	2/8 (25.0)	2/6 (33.3)
	fat deposition	1/8 (12.5)	4/6 (66.7)

考 察

同一血清中に HBs 抗原と HBs 抗体がともに検出される症例があることは Sasaki ら¹⁾によりはじめて指摘された。その意義については共存する HBs 抗原と抗体が immune complex を形成している³⁾とするもの、非特異性反応であるとするもの²⁾およびある種の subtype の HBs 抗原と heterosubtypic な HBs 抗体の共存である^{1), 4), 5), 6)}との説がある。しかしながら共存例は極めて稀であるとされており、赤羽ら⁶⁾も 157 例中 16 例を報告しているが、共存する HBs 抗体のタイターは低いものが多く S/N 比が 5 以上のものはこのうち 2 例にすぎない。こ

の点我々は 96 例の共存例中 S/N 比が 5 以上のものは 54 例にも上り、このような多数の共存例の報告は過去に例をみない。Sasaki ら¹⁾は無症候性キャリアー 2 例の共存例を報告し、HBs 抗原および抗体の subtype の検討から HBs 抗原/adr と HBs 抗体/anti-w および HBs 抗原/adw, HBs 抗体/anti-r の共存であることを報告している。同様な結果を赤羽ら⁶⁾慢性肝疾患患者でもみられることを報告している。以上のことからある種の subtype の HBs 抗原キャリアーでも heterosubtypic な HB ウイルスに感染する可能性はわが国では稀でないと考えられる。わが国が欧米^{4), 5)}に比較して共存例の多い背景にはキャリアーの約 25% が HBs 抗

原/adw で、約75%がHBs抗原/adrであること⁷⁾に關係していると考えられる。今回我々の症例についてはHBs抗原添加による吸収試験を行なっていないため subtype の決定がなされていない。従って subtype の違うHBウイルスの重複感染か否かは確認しえなかった。ただ興味深い点は共存するHBs抗体のタイトーの高いものにはe抗原陽性率が極めて高かったことである。このような報告は文献上全くなくその臨床的意義については不明である。

今回257例のHBs抗原陽性者中96例(37.4%)という高率に共存例を認め、その内訳は**Table 1**に示すように肝硬変でもっとも多く、急性肝炎では一番少なかった。表には示していないが、共存例のe抗原陽性率を検討した結果、肝硬変13例中9例(69.2%)、慢性肝炎37例中16例(43.2%)、肝癌3例中1例(33.3%)、無症候性キャリアー40例中12例(30%)、急性肝炎3例中0例(0%)の順であった。非共存例についても同様の検討を行ない、肝硬変および慢性肝炎でe抗原陽性頻度が高く(各々53.8%および37.3%)、無症候性キャリアーでは32.3%と共存例とほぼ同じ傾向を示したが、急性肝炎では9例中7例(87.5%)と高い陽性率を示した点が異なっていた。ただ急性肝炎では病期との関連がつかよくこの差を非共存例と共存例の違いとするには無理がある。過去の報告では無症候性キャリアーのe抗原陽性率は26.5—31.2%程度であり⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾、慢性肝疾患では25—53.8%⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾という報告がある。

肝癌では39%と報告¹³⁾されている。測定方法がMO法あるいはRIA法と一定しないため頻度上かなりの幅がみられるが、いずれにしても無症候性キャリアーより慢性肝疾患の方がe抗原陽性率が高い点は諸報告とも一致している。肝組織学的検討は清沢ら¹¹⁾によりなされているが、e抗原陽性者では肝細胞壊死や炎症細胞浸潤がe抗体陽性者より多いことが報告されている。我々の共存例での肝組織学的検討でも同様な結果を得た。

ま と め

HBs抗原抗体共存例96例につき検討し次の結果を得た。

1. 共存例のe抗原陽性率は39.6%であり、肝硬変でもっとも高い陽性率(69.2%)を示した。
2. 年齢別では30歳までの共存例ではe抗原陽性率は50%以上を示し、以後加齢とともに低下した。
3. 共存するHBs抗体価(S/N比)が50以上を示した。
4. 肝組織像ではe抗原陽性群の方がe抗体陽性群より炎症反応、肝細胞壊死が強くみられた。

本論文の要旨は日本消化器病学会中国四国第36回地方会(昭和56年11月28日、松山)で発表した。ご協力いただいた本学中検為近美栄主任技師に感謝する。本研究は川崎医大プロジェクト研究(56—405)の援助による。

文 献

- 1) Sasaki, T., Okubo, Y., Yamashita, Y., Imai, M., Miyakawa, Y. and Mayumi, M.: Co-occurrence of hepatitis B surface antigen of a particular subtype and antibody to heterologous subtypic specificity in the same serum. *J. Immunol.*, 117: 2262—2264, 1976
- 2) Vyas, G. N., Roberts, L., Peterson, D. L. and Holland, P. V.: Nonspecific test reactions for antibodies to hepatitis B surface antigen in chronic HBsAg carriers. *J. Lab. Clin. Med.* 89: 428—432, 1977
- 3) Holland, P. V., Alter, H. J., Purcell, R. H., Lander, J. J., Sgouris, J. T. and Schmidt, P. J.: Hepatitis B antigen (HBsAg) and antibody (anti-HBsAg) in cold ethanol fractions of human plasma. *Transfusion*, 12: 363—370, 1972
- 4) Le Bouvier, G. L., Capper, R. A., Williams, A. E., Pelletier, M. and Katz, A. J.: Concurrently

- circulating hepatitis B surface antigen and heterotypic anti-HBs antibody. *J. Immunol.*, 117 : 2262—2264, 1976
- 5) Tabor, E., Gerety, R. J., Smallwood, L. A. and Barker, L. F.: Coincident hepatitis B surface antigen and antibodies of different subtypes in human serum. *J. Immunol.*, 118 : 369—370, 1977
 - 6) 赤羽賢浩, 清沢研道, 長田敦夫, 山村伸吉, 田中英司, 大森昌彦, 古田精市, 内藤成子, 伊瀬 都, 津田文男: 慢性 HBs 抗原 carrier 血清中に稀ならず検出される anti-HBs 活性について, *肝臓* 22 : 377—382, 1981
 - 7) Yamashita, Y., Kurashima, S., Miyakawa, Y. and Mayumi, M.: South-to-north gradient in distribution of the r determinant of hepatitis B surface antigen in Japan. *J. Inf. Dis.*, 131 : 567—569, 1975
 - 8) 赤羽賢浩, 清沢研道, 長田敦夫, 小池ゆり子, 山村伸吉, 小松敬直, 三浦正澄, 野村元積, 野沢敬一, 古田精市, 津田文男, 真弓 忠: HBs 抗原陽性肝疾患および無症候性 HBs 抗原 carrier における HBe 抗原抗体系, 第1編 凝集法による HBe 抗原抗体の測定. *肝臓* 21 : 113—123, 1980
 - 9) 加藤道夫, 奥山卓正, 益沢 学, 羽間収治, 松尾重雄, 矢倉 廣, 松本洋子, 船橋修之, 鎌田武信, 阿部裕: HBe 抗原抗体系の臨床的検討. *肝臓* 21 : 1310—1315, 1980
 - 10) 大村 明, 松尾雄二, 笈 紘一, 西野泰典, 中西一絵, 清水 修, 中野重男, 今井光信, 真弓 忠: e 抗原抗体に関する疫学的研究—無症状 HBsAg キャリアにおける e 抗原, 抗 e 抗体の年齢別出現頻度と感染性に関する考察—, *肝臓* 17 : 741—747, 1976
 - 11) 清沢研道, 赤羽賢浩, 長田敦夫, 小池ゆり子, 山村伸吉, 三浦正澄, 宜保行雄, 袖山 健, 鈴木陽一, 村山伸介, 野沢敬一, 古田精市: Asymptomatic HBsAg carrier に関する研究. 第一報: e 抗原, e 抗体別にみた臨床病理学的検討. *肝臓* 21 : 265—274, 1980
 - 12) 熊田博光, 吉場 朗, 小宅映土, 池田健次, 若林郁子, 瀬戸幸子, 塚田理康, 遠藤雄三: 組織学的に診断のついた HBs 抗原持続陽性肝疾患 155 例における e 抗原 e 抗体についての検討, 特に seroconversion について, *肝臓* 22 : 820—826, 1981
 - 13) 福田善弘, 河崎恒久, 宮村正美, 杉山知行, 佐野万寿, 中野 博, 井村裕夫, 清水達夫, 伊藤憲一: 肝細胞癌における血中 HBe 抗原, HBe 抗体の検索と考察. *肝臓* 22 : 859—865, 1981