

氏 名 (本籍) なか やま はる お
 中 山 晴 夫

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 9 8 6 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 3 年 2 月 2 4 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 5 5 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 慢 性 B 型 肝 疾 患 に お け る I g M 型 H B c 抗 体 の 出
 現 意 義 に つ い て

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 後 藤 由 夫 教 授 今 野 多 助

 教 授 菅 村 和 夫

論 文 内 容 要 旨

目 的

IgM型HBc抗体は、急性B型肝炎を診断する上で最も有用な検査法であるが、慢性B型肝炎患者においても、IgM型HBc抗体が検出される。慢性B型肝炎患者におけるIgM型HBc抗体出現の特徴を知ることが、急性B型肝炎を鑑別する上で重要であり、初期の抗体反応であるIgM型HBc抗体が、なぜ慢性期に認められるのか、出現機序は必ずしも明らかでない。そこで、慢性期のIgM型HBc抗体の出現の特徴とその機序を明らかにする目的で、ウイルス増殖、宿主の抗体産生、IgM型HBc抗体の分子形態の3点より検討した。

対 象 と 方 法

肝生検によって診断したB型急性肝炎8例、B型慢性肝炎73例、B型肝硬変18例について検討した。IgM型HBc抗体：RIA法、HBc抗体：PHA法、血中HBV-DNA：32P標識 cloned HBV-DNAによる spot hybridization法、肝組織内HBc抗原：酵素抗体法、肝組織中HBV-DNA：肝生検で得られた肝組織を southern blot 法にてHBV-DNAの肝内での存在様式をみた。IgM型HBc抗体の分子性状：血清を蔗糖密度勾配超遠心法により各分画に分け、IgM型HBc抗体の分子形態をみた。in vitro 末梢血単核球の抗体産生：末梢血単核球をPWM刺激し、培養上清中のIgG、IgM抗体を測定した。

結 果 と 考 案

まず第1に、ウイルス側との関係を検討した。IgM型HBc抗体価と血中HBV-DNA量及び肝組織中HBc抗原量との間には、相関関係は認められなかった。また、陽性率でも関連性を認めず、IgM型HBc抗体価からHBV量を推測することは不可能であった。しかし、血中HBV-DNAが陰性であっても、IgM型HBc抗体が陽性ならば、肝組織中のHBV-DNAは、replicative intermediate formを示し、肝内でのウイルス増殖を認めた。又、肝組織内HBc抗原陽性細胞の総数とは別に、肝細胞内HBc抗原の分布様式により、核型と細胞質型HBc抗原に分けて検討すると、IgM型HBc抗体陽性例で細胞質型HBc抗原を有意に多く認め ($p < 0.01$)、IgM型HBc抗体出現に深く関与していた。

また、HBe抗体陽性期は、通常ウイルス活動が、低下していると考えられている。HBe抗体陽性で肝機能異常を示す26例中21例にHBV増殖を認め、うち12例にIgM型HBc抗体が出現した。これに反し、血中HBV-DNA常時陰性例では、肝障害があってもIgM型HBc抗体は出現

しなかった。HBe 抗体陽性で IgM 型 HBc 抗体が認められる例では、全例に HBV の reactivation を認め、IgM 型 HBc 抗体は持続陽性例が多く、病態把握に有用であった。第 2 に、抗体反応の面から検討した。HBc 抗体価でみると、IgM 型 HBc 抗体陽性群では、 $2^{20.8 \pm 1.8}$ と、陰性群 $2^{18.2 \pm 2.1}$ よりも有意に HBc 抗体価が高かった ($p < 0.005$)。

又、IgM 型 HBc 抗体陽性、陰性群の間で、血中 IgG、IgM の免疫グロブリンレベルに有意差はなかった。しかし、PWM 刺激で、in vitro での末梢単核球の IgG、IgM 産生能をみると、IgM 型 HBc 抗体陽性群で、IgG 抗体産生が、有意に亢進していた ($p < 0.01$)。また、肝組織像からみると、IgM 型 HBc 抗体は、肝機能増悪を繰り返す慢性活動性肝炎に 62% と高率にみられ、炎症の少ない NSR (H) は 14% と少なかった。

これらの結果より、IgM 型 HBc 抗体は、活動性肝炎に多く、IgM 型 HBc 抗体出現時には、HBc 抗原特異的及び非特異的抗体産生能が亢進していると推測された。

第 3 に、IgM 型 HBc 抗体を sucrose gradient で分画に分け、その分子性状を検討した。急性 B 型肝炎 4 例は、すべて 5 量体を示す 19S 型 IgM 型 HBc 抗体であった。慢性 B 型肝炎 12 例中、IgM 型 HBc 抗体低値を示した 8 例中 6 例は、単量体を示す 7S 型 IgM 型 HBc 抗体優位であり、慢性 B 型肝炎にも拘わらず IgM 型 HBc 抗体が、急性肝炎様高値を呈した 4 例は、19S 型優位の IgM 型反応を呈した。これら 4 症例は、細胞性免疫異常例や steroid 離脱療法例であり、細胞質型 HBc 抗原が強陽性を呈した例であった。これら慢性 B 型肝炎において、IgM 型 HBc 抗体価により IgM 抗体反応の分子性状に違いを認めた。単量体型 IgM 反応は、その他に、SLE、関節リウマチ、原発性胆汁性肝硬変等にも認められ、これらの疾患においても抗体産生が亢進し、j 鎖による重合化されない IgM 型反応を呈すると報告されている。

以上、慢性 B 型肝炎での IgM 型 HBc 抗体は、急性増悪時に出現し、活動性肝炎で、肝組織内 HBc 抗原が細胞質型を呈し、抗体産生能の亢進している例に多く認められた。その時の IgM 型 HBc 抗体反応は 7S 型 IgM 抗体優位あり、急性 B 型肝炎の 19S 型 IgM 抗体とは異なり、免疫学的背景が異なっていることを示唆した。

審 査 結 果 の 要 旨

急性B型肝炎診断上、IgM型HBc抗体は最も重要な検査法であるが、慢性B型肝炎でも本抗体が出現する。この研究は、慢性期におけるIgM型HBc抗体の出現の特徴とその機序を明らかにする目的で、ウイルス増殖、宿主の抗体産生、IgM型HBc抗体の分子形態の3点より検討したものである。対象としては、肝生検によって診断したB型急性肝炎8例、B型慢性肝炎73例、B型肝炎硬変18例について検討し、以下の成績を得ている。

IgM型HBc抗体価と血中HBV-DNA量及び肝組織中HBc抗原量との間には、相関を認めずIgM型HBc抗体価より血中HBV量を推測することは不可能であった。しかし、IgM型HBc抗体陽性の場合には、血中HBV-DNAが陰性でも肝内ではHBV増殖を認め、IgM型HBc抗体陽性例に、細胞質型HBc抗原を有意に多く認めた。

HBc抗体価で見ると、IgM型HBc抗体陽性群では陰性群より有意にHBc抗体価が高く($P < 0.005$) PWM刺激によるin vitroの末梢血単核球のIgG産生能は、IgM型HBc抗体陽性症例が有意に亢進していた。肝組織型別にIgM型HBc抗体の陽性率をみると、CAHに62%と高率に認め、NSR(H)では14%と少なかった。これらより、IgM型HBc抗体出現例では、活動性肝炎でHBc抗体特異的及び非特異的抗体産生能が亢進していると推測された。

IgM型HBc抗体を蔗糖密度勾配超遠心法により分子性状を検討したところ、急性B型肝炎4例は、すべて5量体を示す19S型IgM型HBc抗体であった。慢性B型肝炎12例では、8例が単量体を示す7S型IgM型HBc抗体を示し、B型急性肝炎と分子形態を異にした。他4例は19S型IgM型HBc抗体を示したが、IgM型HBc抗体価は高値を示し、細胞性免疫異常症例やステロイド離脱症例であった。

以上より著者は、慢性B型肝炎患者におけるIgM型HBc抗体出現は、HBV量とは関連せず急性増悪時に認められ、肝組織内HBc抗原が細胞質型を呈する症例で活動性肝炎に多く、また、抗体産生の亢進している症例に多く認めた。その時のIgM型HBc抗体は単量体型IgM反応が優位であり、急性B型肝炎の5量体型IgM反応とは異なり免疫的背景が異なっていることが示唆されるとしている。

この研究は、B型肝炎の診断に重要な示唆を与えるものであり、学位授与に値する。