

## 自然経過でHBs抗原の陰性化をみた無症候性B型肝炎ウイルスキャリア住民における長期臨床経過のgenotype別比較検討

石川和克\*, 磯部直子\*, 菊池綾子, 遠藤文代, 小山富子\*\*, 妻神重彦\*\*\*

### Comparative analysis of clinical features in hepatitis B virus carrier residents who lost hepatitis B surface antigen during long-term follow-up according to a difference of genotype.

Kazuyoshi ISHIKAWA\*, Naoko ISOBE\*, Ayako KIKUCHI\*\*, Fumiyo ENDO\*\*  
Tomiko KOYAMA\*\*\*, Shigehiko SAINOKAMI\*\*\*\*

#### 要 旨

岩手県予防医学協会による住民検診において、1979年8月～2000年7月の観察期間に、自然経過でHBs抗原が消失した52例を任意に抽出し、RFLP法によりHBV genotypeを検出し、genotype別にその臨床像を比較検討した。その内訳は、男性24例、女性28例で、観察開始時平均年齢は48.5±8.2歳(31～67歳)、平均観察期間は12.9±4.5年(47～249ヵ月)である。これらの対象例には、原則として年に1回の肝機能とRPHA法およびPHA法によるHBs抗原・HBs抗体の測定、EIA法によるe抗原・e抗体の測定を行った。各genotypeの検出頻度は、Aが2例(4%)、Bが24例(46%)、Cが26例(50%)であった。慢性疾患例に高頻度とされるgenotypeCでもHBs抗原が陰転化し予後良好な症例が存在したことが注目された。観察開始時からHBs抗原消失までの期間はgenotypeBにおいてgenotypeCより有意に短期間(8.3±3.9年, 10.6±4.1年,  $p<0.05$ )であったが、HBs抗原消失年齢においては差は認められず(58.4±8.6歳, 58.5±7.8歳)、HBs抗原の消失には、genotypeよりはむしろHBVの持続感染の期間が関与していると推察された。HBs抗原消失前のALTの最大値の平均はgenotypeBに比しgenotypeCが高値の傾向であったが(46.5±65.0 IU/L, 63.9±116.7 IU/L)有意差は認められなかった。GenotypeBではHBs抗原消失前後を通じ、全例e抗体持続陽性であったが、genotypeCではe抗体持続陽性は81%で、e抗体の出現が遅れる症例やe抗体価が低値の例が散見され、genotype間の臨床像の相違が示唆された。

キーワード：無症候性B型肝炎ウイルスキャリア住民, HBs抗原, 陰転化, genotype

#### はじめに

最近、B型肝炎ウイルス(HBV)の遺伝型分類(genotyping)が可能となり、感染ウイルスのgenotypeを同定することにより、より詳細な病態の解析が可能となり、リスク別に患者を管理することの重要性が指摘されている<sup>1)</sup>。これまでの報告では、わが国のHBVキャリアの大部分がgenotypeBかCの感染で、genotypeCの方が進行性の病態を示すとするものが多い<sup>2,3)</sup>。われわれも、genotypeCの方が肝機能異常を有し医療機関に通

院している例が多いことや、疾病発症例および無症候性キャリア住民においては、いずれもe抗体はgenotypeBでより高率に認められること、などを報告してきた<sup>4)</sup>。

一方、無症候性HBVキャリアの長期観察経過中に、自然経過でHBs抗原が消失し、以後良好な経過をたどる症例をしばしば経験する。今回われわれは住民検診でHBs抗原陽性を指摘され、自然経過でHBs抗原が陰性化した症例について、各genotypeの頻度やその臨床経過について検討した。

\*岩手県立大学大学院看護学研究科  
Graduate School of Nursing, Iwate Prefectural University

\*\*岩手県立大学看護学部  
Faculty of Nursing, Iwate Prefectural University

\*\*\*岩手県予防医学協会  
Iwate Health Service Association

\*\*\*\*市立総合水沢病院内科  
Department of Internal Medicine, Mizusawa City Hospital

## 対象および方法

岩手県予防医学協会による住民検診において、1979年8月～2000年7月の観察期間に、自然経過でHBs抗原が消失した52例を任意に抽出し対象とした。その内訳は、男性24例、女性28例で、観察開始時平均年齢は48.5±8.2歳(31～67歳)、平均観察期間は12.9±4.5年(47～249ヵ月)である。これらの対象例には、原則として年に1回の肝機能とRPHA法およびPHA法によるHBs抗原・HBs抗体の測定、EIA法によるe抗原・e抗体の測定を行った。HBVのgenotypeは観察開始時の保存血清より、Mizokamiら<sup>5)</sup>の方法により、RFLP法にて検出した。

データの解析は、個人が特定できないよう匿名化し、統計ソフトSPSS10.0J for Windows (SPSS Inc. IL USA)を用い、カイ2乗検定およびStudentのt検定を行った。

## 成 績

### 1) 各Genotypeの頻度 (表1)

GenotypeAが2例(3.8%)、genotypeBが24例(46.2%)、genotypeCが26例(50.0%)で、genotypeBとCがほぼ同頻度でgenotypeAは少数であった。男女別にみると、genotypeAは男性のみであったが、genotypeBおよびCはいずれも女性の方が多かった。

表1. Genotype別列数

Genotype	男性	女性	合計(%)
A	2	0	2 (3.8)
B	10	14	24 (46.2)
C	12	14	26 (50.0)

### 2) Genotype別観察年齢および観察期間 (表2)

平均観察期間は、genotypeBが12.2±4.6年、genotypeCが13.6±4.6年で両者の間に有意差は認められなかった。GenotypeAの2例はそれぞれ

表2. Genotype別観察年齢および観察期間

Genotype(N)	観察期間(年)	観察開始時年齢(歳)	最終観察時年齢(歳)
A (2)	17, 19	31, 50	48, 69
B (24)	12.2±4.6	49.8±8.3	62.0±9.8
C (26)	13.6±4.6	47.8±7.7	61.4±8.1

(M±SD)

れ17, 19年であった。観察開始時平均年齢は、genotypeBが49.8±8.3歳、genotypeCが47.8±7.7歳で、genotypeCの方が若年の傾向であったが有意差は認められなかった。GenotypeAの2例はそれぞれ31, 50歳であった。

### 3) Genotype別HBs抗原消失までの期間 (表3)

GenotypeBが8.3±3.9年、genotypeCが10.6±4.1年で、genotypeCの方が有意に(p<0.05)長かった。GenotypeAの2例はそれぞれ、9, 18年であった。

表3. Genotype別HBs抗原消失までの期間

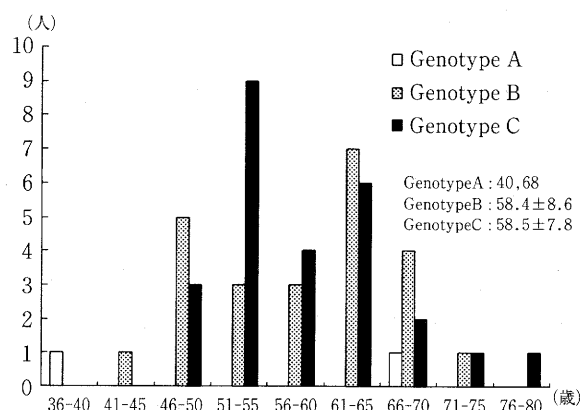
Genotype(N)	HBs抗原消失までの期間(年)
A (2)	9, 19
B (24)	8.3±3.9
C (26)	10.6±4.1

\* p<0.05  
(M±SD)

### 4) Genotype別年代別HBs抗原消失例の分布 (図1)

HBs抗原消失時の年齢を5歳きざみでみると、genotypeBは46～50歳および61～65歳に2つのピークを認め、HBs抗原消失平均年齢は、58.4±8.6歳、GenotypeCは51～55歳および61～65歳にピークを認め、HBs抗原消失平均年齢は58.5±7.8歳であったが、両者の間に差は認められなかった。

図1. 年代別HBs抗原消失症例数



### 5) Genotype別HBs抗体の出現頻度および

s-windowの期間 (表4)

HBs抗体の出現頻度はgenotypeBが15例(62.5%)、genotypeCが16例(61.5%)、HBs抗体出現例における、HBs抗原およびHBs抗体とも陰性のs-windowの期間はgenotypeBが2.8±3.1年、genotypeCが2.9±3.0年でいずれも両

者の間に差は認められなかった。GenotypeAの2例ではHBs抗体の出現はみられなかった。

表4. Genotype別HBs抗体の出現頻度およびs-windowの期間

Genotype (N)	HBs抗体の出現頻度 (%)	s-windowの期間 (年)
A (2)	0	—
B (24)	15 (62.5)	2.8±3.1
C (26)	16 (61.5)	2.9±3.0

(M±SD)

6) Genotype別HBs抗原消失前後のe抗原・e抗体系の動向 (表5)

GenotypeBは全例e抗体持続陽性であった。GenotypeCは、e抗原陽性例はなく、e抗体持続陽性 (-/+→-/+ ) が21例 (80.8%)、e抗体陽性→e抗体弱陽性 (-/+→-/+ ) が3例 (11.5%)、e抗体陰性→e抗体弱陽性 (-/-→-/+ ) が1例 (3.8%)、e抗体持続陰性 (-/-→-/- ) が1例 (3.8%) であった。GenotypeAの2例は、いずれもe抗体持続陽性であった。

表5. Genotype別HBs抗原消失前後のe抗原・e抗体系の動向

Genotype (N)	e抗原・e抗体の推移	例数 (%)
A (2)	-/+→-/+	2 (100)
B (24)	-/+→-/+	24 (100)
C (26)	-/+→-/+	21 (80.8)
	-/+→-/+	3 (11.5)
	-/-→-/+	1 (3.8)
	-/-→-/-	1 (3.8)

7) Genotype別HBs抗原・HBs抗体系の各相におけるALTの最大値の平均 (表6)

HBs抗原陽性期 (+/-) は、genotypeBは46.4±65.0 IU/L、genotypeCは63.9±116.7 IU/Lを示し、genotypeCがやや高値の傾向を示したが、有意差は認められなかった。GenotypeAの2例はそれぞれ65、25 IU/Lを示した。S-window期 (-/-) は、genotypeBは26.8±14.2 IU/L、genotypeCは29.2±18.8 IU/Lを示し、両者の間には差は認められなかった。HBs抗体陽性期 (-/+ ) は、genotypeBは27.8±11.5 IU/L、genotypeCは29.5±18.7 IU/Lを示し、やはり両者の間に差は認められなかった。

表6. Genotype別HBs抗原/抗体の各相におけるALTの最大値の平均

Genotype (N)	+/-	-/-	-/+
A (2)	65,25	39,21	—
B (24)	46.4±65.0	26.8±14.2	27.8±11.5
C (26)	63.9±116.7	29.2±18.8	29.5±18.7

(M±SD IU/L)

## 考 案

最近、HBV感染において、感染ウイルスのgenotypeによる病態の進展の差が注目されている。われわれは今までに、慢性HBV感染患者における検討で、genotypeはAが2%、Bが12%、Cが86%で、e抗体の頻度はそれぞれ、100%、80%、52%であることを報告した<sup>6)</sup>。また、住民検診受診者のHBVキャリアのgenotypeはAが0%、Bが54%、Cが46%で、長期経過観察における、e抗体へのseroconversion率はBが100%、Cが61%であることを報告した<sup>4)</sup>。

これらの検討から、概してgenotypeCはgenotypeBに比しe抗原からe抗体へのseroconversionの頻度が低く、進行性の病態を示す例が多いという認識が一般的となっている。しかし一方では無症候性のキャリア住民検診においては、genotypeBとCの頻度はほぼ半々であり、genotypeCでも多くの例は、ALT値が安定して経過しているという事実がある。

さらに無症候性キャリア住民の経過中に、自然経過でHBs抗原が消失する例をしばしば経験する。われわれは、1977年4月～2001年3月までの期間に、2回以上にわたり経過を観察しえたHBVキャリア住民5,631例のうち、RPHA法によるHBs抗原消失を378例 (6.7%) 経験しており、かかる現象は長期観察中には、約10人に1人弱の頻度で見られるものと推察される。

今回対象にしたHBs抗原消失例においても、genotypeBとCは、HBs抗原持続陽性例を対象とした前回の報告<sup>4)</sup>と同様、ほぼ半々の頻度であった。したがって、HBs抗原の消失というエピソードの頻度と、感染genotypeとは明らかな関連は認められず、疾患例で頻度が高いgenotypeCであっても、無症候に経過し、HBs抗原が消失する予後良好例が多数存在することが明らかとなった。HBs

抗原消失までの期間は、genotypeCがgenotypeBに比し有意に長かったが、観察開始時の年齢がgenotypeCの方が若年の傾向を認めたこと、両者のHBs抗原消失時の年齢の分布や平均年齢には明らかな差は認められなかったことから、HBs抗原の消失時期はgenotypeより、持続感染の期間がより大きく関与していると推察された。さらにHBs抗体出現までの期間（s-window期）やe抗原・e抗体系の推移にもgenotypeBとCでは明らかな差は認められなかったとも、このことを支持する結果と考えられる。

今回の対象例は、観察開始時のHBs抗原陽性期から、HBs抗原消失期、HBs抗体出現期を通じ、ほとんどがe抗体持続陽性であった。このことについてわれわれは以前に、HBVの持続感染の長期経過中には、HBV遺伝子のcore promoterあるいはprecore領域は、ほとんどが野生株から変異株推移し、いずれはe抗原が産生されない、e抗体持続陽性に収束していくものと推察した<sup>7)</sup>。今回の対象例は、HBs抗原が消失するいわゆるHBV感染の終末期をみているため、ほとんどの例がe抗体持続陽性を示したと考えられる。しかしgenotypeCでは、e抗体の出現がやや遅れるか、e抗体価が低値の例が散見され、またHBs抗原陽性期のALTの最大値の平均はgenotypeCがBに比しやや高値の傾向を示したことから、疾患例ほど顕著ではなくても、genotypeBとCの臨床像の差を示している可能性が示唆された。しかしgenotypeB, Cとも、HBs抗原陽性期には軽度の異常値を示していたALTの最大値の平均は、HBs抗原消失後は、正常化しウイルスの増殖の停止とともに病態が改善された様子を反映していると考えられる。

今回の対象例では、genotypeAは2例のみであったが、genotypeAでは垂直感染のみならず、成人してからの水平感染によるキャリア化の報告もみられることから<sup>8)</sup>、HBs抗原の消失にはgenotypeBおよびCとは異なる機序が関与している可能性が有り、今後家族におけるHBVの集積の有無や感染経路を詳細に検討して見る必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) 磯部直子, 三浦奈都子 他: B型肝炎ウイルスキャリア住民のgenotype別長期観察—地域保健におけるリスク別看護指導の確立にむけて. 第29回日本看護研究学会学術集会抄録 日本看護研究学会雑誌 26, 262, 2003
- 2) Niitsuma H, Ishii M et al.: Low level hepatitis B viremia detected by polymerase chain reaction accompanies the absence of HBe antigenemia and hepatitis in hepatitis B virus carriers. *Am J Gastroenterol*, 92, 119-123, 1997
- 3) Orito E, Mizokami M et al.: A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Hepatology*, 33, 218-223, 2000
- 4) Ishikawa K, Koyama T et al.: Prevalence of HBV genotypes in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: The relevance to changes in the HBeAg/anti-HBe system. *Hepatol Res*, 24, 1-7, 2002
- 5) Mizokami M, Nakao T et al.: Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Letters*, 450, 66-71, 1999
- 6) 阿部弘一, 熊谷一郎 他: 慢性HBV感染におけるGenotypeと病態との関連—core promoter, pre core 領域の変異の検討. 第4回日本肝臓学会大会抄録 肝臓, 41 Suppl. (2), A383, 2000
- 7) 石川和克, 磯部直子 他: HBVキャリア住民のHBe抗原からHBe抗体へのseroconversionの過程におけるcore promoterおよびprecore領域の変異の解析. 岩手県立大学看護学部紀要, 5, 13-18, 2003
- 8) Kikuchi K, Miyakawa H et al.: A case of acute hepatitis B transmission from her husband with HBV carrier state after primary infection of HBV-genotype A. *Acta Hepatol Jpn*, 13, 533-538, 1998

### Abstract

Randomly selected 52 HBV carrier residents who had lost HBsAg during a annual health-screening program (HBsAg/anti-HBs:RPHA, HBeAg/anti-HBe:EIA, serum ALT level) between August 1979 and July 2000 were enrolled in the present study. The subjects comprised 24 males and 28 females with a mean age at the start of follow-up of  $48.5 \pm 8.2$  years. The mean follow-up period was  $12.9 \pm 4.5$  years. Genotyping by RFLP method revealed 2(4%) of genotype A, 24(46%) of genotype B and 26(50%) of genotype C. Although disappearance of HBsAg occurred significantly earlier in genotype B than in genotype C ( $8.3 \pm 3.9$  vs.  $10.6 \pm 4.1$  years,  $p < 0.05$ ), no significant difference was noted in the mean age of HBsAg disappearance between both groups suggesting that the duration of HBV infection played more important role in loss of HBsAg rather than difference in genotype.

The mean maximum ALT level before loss of HBsAg tended to be higher in genotype C than in genotype B ( $63.9 \pm 116.7$  vs.  $46.5 \pm 65.0$  IU/L). In all genotype B individuals, anti-HBe remained positive during follow-up, while, it did in 81% in genotype C ones and in some of genotype C, delayed appearance of anti-HBe or low anti-HBe titer was observed. It is speculated that these phenomena were caused by genotypical difference, however, stronger attention should be paid to that there existed a number of genotype C carriers who had lived their healthy lives irrespective of their dominance in chronic liver diseases.

key words : asymptomatic HBV carrier, HBsAg, disappearance, genotype