

HB<sub>e</sub>抗原陰性B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアー母親のpre-C変異解析

木村 昭彦 ・ 藤沢 卓爾 ・ 松隈 義則 ・ 加藤 裕久

〈要旨〉HB<sub>e</sub>抗原陰性B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアー母親のpre-C変異株(28番目のコドンTGGの変異)について検討した。その結果、(1)乳児B型劇症肝炎(重症急性肝炎)6例の内、3例の母親のpre-C変異解析を行い、1例に変異株を認めた。(2)母子感染予防児の母親(HB<sub>e</sub>抗原陰性HBVキャリアー)16例では、変異株8例、野性株1例、混合株1例、及び感度以下6例であった。結果は、HB<sub>e</sub>抗原陰性HBVキャリアー母親のpre-C変異株保有率とHB<sub>e</sub>抗原陰性HBVキャリアー妊婦から生まれた児の感染率とは異なり、pre-C領域の28番目のコドンTGGの変異のみが肝炎発症に関与しているのではないことが示唆された。

〈見出し語〉HBV、pre-C変異株、母子感染、劇症肝炎

〈はじめに〉B型慢性肝炎におけるpre-C領域のpoint mutationと劇症肝炎との関係が注目されている。最も多く経験されるpre-C領域のpoint mutationは、29個のアミノ酸コードの内28番目のコドンTCGが、TAG(終始コドン)に変異しているものである<sup>1)</sup>。この終始コドン形成性のpre-C変異株が、HB<sub>e</sub>抗体陽性の慢性活動性肝炎や劇症肝炎例で報告され、pre-C変異株が肝炎に関与していることが示唆されている。小児科領域で特に問題になるのは、HB<sub>e</sub>抗原陰性のキャリアー妊婦から生まれた児に発生する乳児劇症肝炎である。

HB<sub>e</sub>抗原陰性B型肝炎ウイルス(HBV)キャリア

久留米大学小児科

ー妊婦から生まれた児の自然経過は、HBVキャリアー化(1.5%)、一過性HB<sub>s</sub>抗原陰性(1.5%)、HB<sub>s</sub>抗体陽性(10.6%)、感染率(13.7%)と報告されている<sup>2)</sup>。さらに劇症肝炎の発生頻度は、一過性HB<sub>s</sub>抗原陽性児の2,000-3,000人に一人の割合と推定されている。

今回、我々はHBV乳児劇症肝炎(重症急性肝炎)6例の母親のpre-C変異株の検討、及びHB<sub>e</sub>抗原陰性HBVキャリアー母親のpre-C変異株保有率を検討したので報告する。

〈対象・方法〉

(1) 我々は、表1に示すように約10年間に6例

の乳児 B 型劇症肝炎（重症急性肝炎）を経験した。そこで、協力の得られた 3 例の母親の GOT (U/1)、GPT(U/1)、HBe 抗原抗体(RIA)、HBs 抗原抗体(RIA)、pre-C 変異解析 (PCR-RFLP)、HBV-DNA(ドットプロット法) について検討を行った。

(2) 外来経過観察中の母子感染予防児の母親 (HBe 抗原陰性 HBV キャリアー) 16 例について(1)と同様の検討を行った。

尚、pre-C 変異解析 (PCR-RFLP) は前述の 28 番目のコドン (TGG) の変異についてのみ検討した。

<結果>

(1) 症例 1、3、6 (表 1) について検討した。症例 1 の母親は、GOT 19U/1、GPT 19U/1、HBe 抗体陽性、HBs 抗原抗体共に陽性、HBV-DNA 陰性、pre-C 変異解析は変異株であった。本母親は現在でも時に GOT、GPT の上昇を見ている。HCV 抗体は陰性である。他の 2 症例の母親は GOT、GPT 正常、HBe 抗体

陽性、HBs 抗原陽性、HBV-DNA 陰性、pre-C 変異解析は感度以下であった。

(2) 16 例の HBe 抗原陰性 HBV キャリアー母親において、GOT、GPT は全例正常範囲、HBs 抗原は全例陽性で内 1 例は HBs 抗体(±)、HBe 抗体は 13 例陽性、2 例(±)、1 例陰性、さらに HBV-DNA は全例陰性であった。pre-C 変異解析結果は表 2 に示す。

表 2. HBe 抗原陰性 HBV キャリアー母親の pre-C 変異解析

n=16	変異株	野性株	混合型	感度以下
pre-C 変異解析	8(50%)	1(6%)	1(6%)	6(38%)

<考察> 乳児 B 型劇症肝炎（重症急性肝炎）6 例の内、3 例の母親の pre-C 変異解析の結果、1 例 (33%) に変異株を検出した。このことは、病態との関連性については必ずしも一定の見解が得られていないが、少なくとも pre-C 変異株は強い肝病変惹起能があり、その病態や予後を左右する可能性のあることを示唆した。

外来経過観察中の母子感染予防児の母親 (HBe 抗原陰性 HBV キャリアー) 16 例の結果は、

表 1. HBe Ag 陰性キャリアーから出生した肝炎児の臨床病理像

症例	母体 HBeAg/Ab	発症年齢 (Mo)	初発症状	最高GPT (K.U.)	最高TBil (mg/dl)	HPT/PT (%)	昏睡度 (Stage)	治療	予後	病理所見	臨床診断
1 (80-3155)	(-)/(-)	3	白色便 黄疸	1582	10.4		I		生存		急性肝炎
2 (86-3066)	(-)/(-)	2	発熱 黄疸	2000以上	5.5	10/14	V	交換輸血 凍結血漿	死亡	広範壊死 脂肪変性 細胞浸潤	劇症肝炎
3 (86-3094)	(-)/(+)	2	黄疸 下痢	983	7.1	34/41		Vit.K	生存	巨細胞化 果状壊死 小円形細胞浸潤	急性肝炎
4 (87-0025)	(-)/(+)	3	黄疸 下痢 (白色便)	958	2.4	63/85			生存		急性肝炎
5 (88-0291)	(-)/(-)	12	発熱 不機嫌 黄疸	1525	21.2	9/32	I	GI療法 FOY	生存	果状壊死 胆汁うっ滞 細胞浸潤	慢性肝炎 (急性増悪?)
6 (91-2157)	(-)/n.d.	4	発熱 黄疸	706	4.9	14/20		インターフェロン GI療法 Vit.K	生存		急性肝炎

50%に変異株、また野性株は混合株を含めると12%であった。変異株が半数にみられたことは、HBV無症候性キャリアー、及びB型慢性肝炎において野性株から変異株への置換は、HBe抗原からHBe抗体へのseroconversionに伴う一般的な現象であることを示す<sup>3)</sup>ものと考えられた。また、野性株を保有する2例は、変異株に置換していないことからseroconversionが生じていてもHBe抗原へ再陽性化する可能性があり、<sup>3)</sup>母子感染の危険性が示唆された。

今回の結果では、乳児B型劇症肝炎（重症急性肝炎）に至った3症例の母親の1人（33%）にpre-C変異株を検出した。これは、必ずしもpre-C変異株が、肝炎を惹起するものではないことを示す。また、HBe抗原陰性HBVキャリアー母親のpre-C変異株保有率（50%）とHBe抗原陰性HBVキャリアー妊婦から生まれた児の感染率（13.7%<sup>2)</sup>とは異なっていた。これより、HBe抗原陰性HBVキャリアー妊婦から生まれた乳児の劇症肝炎は、pre-C変異株のみで起こるとは考えにくい。したがって、pre-C領域の28番目のコドンTGGの変異のみだけでなく、pre-C領域の他の部位（29番目コドンでのGからAへの変異）、Core領域の変異、あるいはS遺伝子領域の変異が肝機能障害に関与している可能性を示唆する。今後の検討が必要である。pre-C変異解析が可能であった症例にもかかわらず、HBV-DNAがすべて陰性であった理由は、測定法による感度の問題があったと考えた。

以上、HBe抗原陰性HBVキャリアー母親のpre-C変異株と乳児劇症肝炎について検討した。

#### <文献>

- 1) Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection, *Lancet* 1989; 11: 588-591.
- 2) 富樫武弘, 松本脩三, 桑島 滋, 他. HBe抗原陰性のHBVキャリアー妊婦から生まれた児の自然経過と抗HBsヒト免疫グロブリン製剤による感染予防効果. *日児誌* 1986; 90: 2748-2756.
- 3) Takeda K, Akahane Y, Suzuki H, et al. Defects in the precore region of the HBV genome in patients with chronic hepatitis B after sustained seroconversion from HBeAg to anti-HBe induced spontaneous or with interferon therapy. *Hepatology* 1990; 12: 1284-1289.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



<要旨 HBe 抗原陰性 B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリアー母親の pre-C 変異株(28 番目のコドン TGG の変異)について検討した。その結果、(1)乳児 B 型劇症肝炎(重症急性肝炎)6 例の内、3 例の母親の pre-C 変異解析を行い、1 例に変異株を認めた。(2)母子感染予防児の母親(HBe 抗原陰性 HBV キャリアー)16 例では、変異株 8 例、野性株 1 例、混合株 1 例、及び感度以下 6 例であった。結果は、HBe 抗原陰性 HBV キャリアー母親の pre-C 変異株保有率と HBe 抗原陰性 HBV キャリアー妊婦から生まれた児の感染率とは異なり、pre-C 領域の 28 番目のコドン TGG の変異のみが肝炎発症に関与しているのではないことが示唆された。