

## HBe 抗原沈着を認めた膜性腎症の 1 例

吉江 崇宏<sup>1)</sup> 小口 寿夫<sup>1)</sup> 古川 猛<sup>1)</sup>  
洞 和彦<sup>1)</sup> 寺島 益雄<sup>1)</sup> 佐藤 清隆<sup>1)</sup>  
小野 正孝<sup>1)</sup> 徳永 真一<sup>1)</sup> 岩下久美子<sup>1)</sup>  
小岩井俊彦<sup>1)</sup> 清沢 研道<sup>1)</sup> 古田 精市<sup>1)</sup>  
内田 光枝<sup>2)</sup> 大嶽 富夫<sup>3)</sup> 花村 潔<sup>3)</sup>

- 1) 信州大学医学部第 2 内科学教室  
2) 信州大学医学部第 1 病理学教室  
3) 市立大町総合病院小児科

### A Case of Membranous Glomerulonephropathy with Deposition of HBe Antigen

Takahiro YOSHIE<sup>1)</sup>, Hisao OGUCHI<sup>1)</sup>, Takeshi FURUKAWA<sup>1)</sup>, Kazuhiko HORA<sup>1)</sup>, Masuo TERASHIMA<sup>1)</sup>, Kiyotaka SATO<sup>1)</sup>, Masataka ONO<sup>1)</sup>, Shin-ichi TOKUNAGA<sup>1)</sup>, Kumiko IWASHITA<sup>1)</sup>, Toshihiko KOIWA<sup>1)</sup>, Kendo KIYOSAWA<sup>1)</sup>, Seiichi FURUTA<sup>1)</sup>, Mitsue UCHIDA<sup>2)</sup>, Tomio OOTAKE<sup>3)</sup> and Kiyoshi HANAMURA<sup>3)</sup>

- 1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*  
2) *Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine*  
3) *Department of Pediatrics, Oomachi City Hospital*

Chronic hepatitis B virus infection rarely contributes to the development of membranous glomerulonephropathy with deposition of HBe antigen-antibody immune complex. This paper reports a case of HBs antigen-positive chronic hepatitis accompanied by membranous glomerulonephropathy caused by HBe antigen-antibody immune complex.

A 13-year-old female patient was found to have hematuria in July 1984 at a school health screening and was admitted to a hospital for further examination. She underwent kidney biopsy which showed membranous glomerulonephropathy.

Immunofluorescence study of the frozen tissue sections revealed depositions of HBe antigen, IgG, and C3 on the glomerular basement membrane, but no HBs antigen could be detected. At that time her serum was HBe antigen-positive and had normal values of immune complex (1.8 mIU/ml) and C3 (80mg/dl).

Histopathology of biopsied liver was chronic active hepatitis. *Shinshu Med. J.*, 34: 449-457, 1986

(Received for publication February 20, 1986)

---

**Key words:** HB nephropathy, HB related antigen, membranous nephropathy  
HB腎症, HB関連抗原, 膜性腎症

---

## I はじめに

B型肝炎ウイルス(以下 HBV)が関与すると思われる腎症については、Combes ら<sup>1)</sup>の報告以来 HBs 抗原抗体免疫複合体(以下 HBs Ag-Ab IC)によると考えられてきた。しかし1979年 Takekoshi ら<sup>2)</sup>は蛍光抗体法により、糸球体基底膜に沿って HBe 抗原(以下 HBe Ag)を証明しえたが、HBs 抗原(以下 HBs Ag)は証明できなかった事から、HBe Ag の関与する免疫複合体(以下 IC)に起因するものと考えられるようになり、現在では後者の説を支持する報告が多い。

今回著者は、HBs Ag 陽性慢性活動性肝炎例で腎糸球体基底膜に IgG, C3 および HBe Ag の細顆粒状沈着を認めたが HBs Ag の沈着は陰性であった膜性腎症(以下 MGN)の1例を経験したので、これまでに当科における血清 HBs Ag 陽性で尿所見異常のみ

られた症例の腎生検組織所見について検討した成績を併せて報告する。

## II 症 例

患者：13歳女性，中学生。

主訴：顕微鏡的血尿。

家族歴：母，兄；HBs 抗体陽性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和59年学校検尿で、顕微鏡的血尿を指摘された。昭和60年1月11日左下腹部痛が出現し某病院受診。検尿にて蛋白(±)，糖(-)，尿沈渣にて赤血球20~30/HPF が認められた。排泄性腎孟造影上異常所見が認められず、腹痛は2~3日で軽減したが血尿が持続するため1月16日同病院内科に精査目的にて入院。

入院時現症：身長150cm，体重48kg，血圧100/66 mmHg，脈拍102/min 整，結膜に貧血，黄疸なし。手

表1 入院時検査所見

血 沈	8 mm/hr	T. Bil	0.7 mg/dl
検 尿	(-)	ALP	55 IU/l
ウロビリノーゲン	(±)	γ-GTP	12 IU/ml
糖	(-)	BUN	11.0 mg/dl
沈 渣	12/HPF	Cr	0.6 mg/dl
赤血球	1/HPF	Na	143 mEq/l
白血球	1/HPF	K	4.9 mEq/l
上皮	(-)	Cl	104 mEq/l
円柱	(-)	血清 CRP	(-)
血 液	507×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	ASO	<×160 TU
Hb	14.9 g/dl	ASK	×160 TU
Ht	44.0 %	HBs Ag/Ab	+/-
WBC	3,900/mm <sup>3</sup>	HBe Ag/Ab	+/-
(Neutro 52% Eo 4% Ba1% Ly43%)		IC	1.8mIU/ml
Plt	24.8×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	C3	80 mg/dl
生化学	7.3 g/dl	C4	25 mg/dl
T.P	63.1 %	CH <sub>50</sub>	30.1 U/ml
Alb	2.8 %	IgG	1,173 mg/dl
α <sub>1</sub>	8.0 %	IgA	181 mg/dl
α <sub>2</sub>	11.6 %	IgM	169 mg/dl
β	14.2 %	AFP	(-)
γ	2.1 単位	腎機能 PSP	15' : 9.5%
TTT	4.8 単位		120' : 72.0%
ZTT	232 mg/dl	Fishberg	Max : 1.028
T. Chol	41 IU/l	Ccr	96ml/min
GOT	102 IU/l		
GPT	87 IU/l		
LDH			

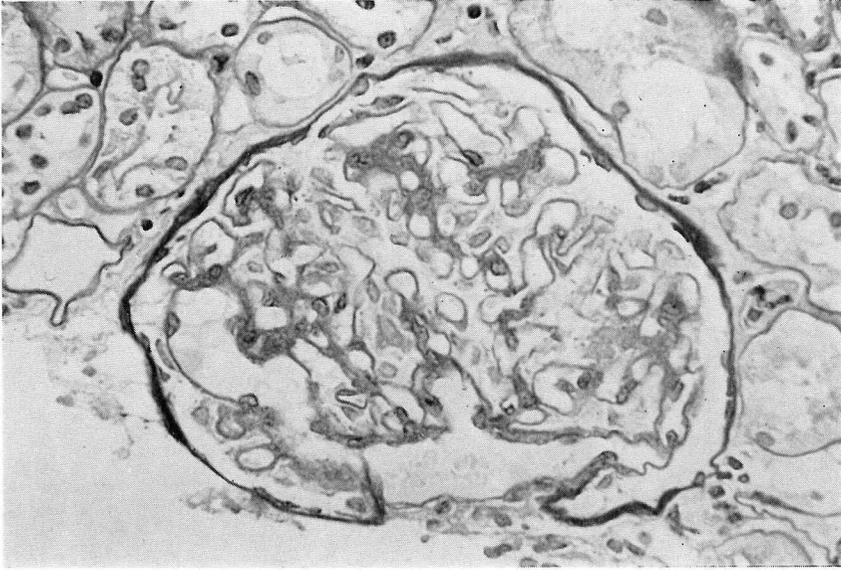


図1 糸球体基底膜の軽度の肥厚が認められる。間質および尿細管の変化は認められない。(PAS染色×400)

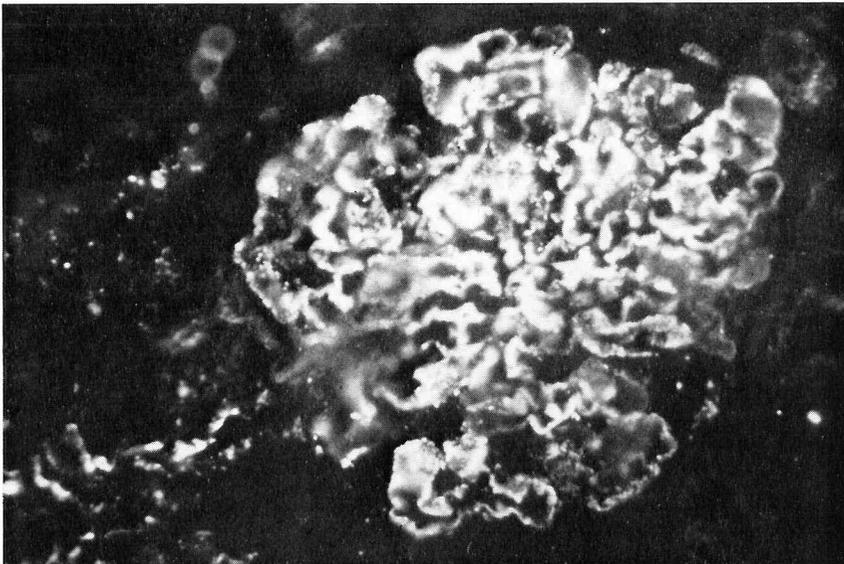


図2 IgG の沈着が、糸球体係蹄壁に沿って微細顆粒状に認められる。(直接蛍光抗体法)

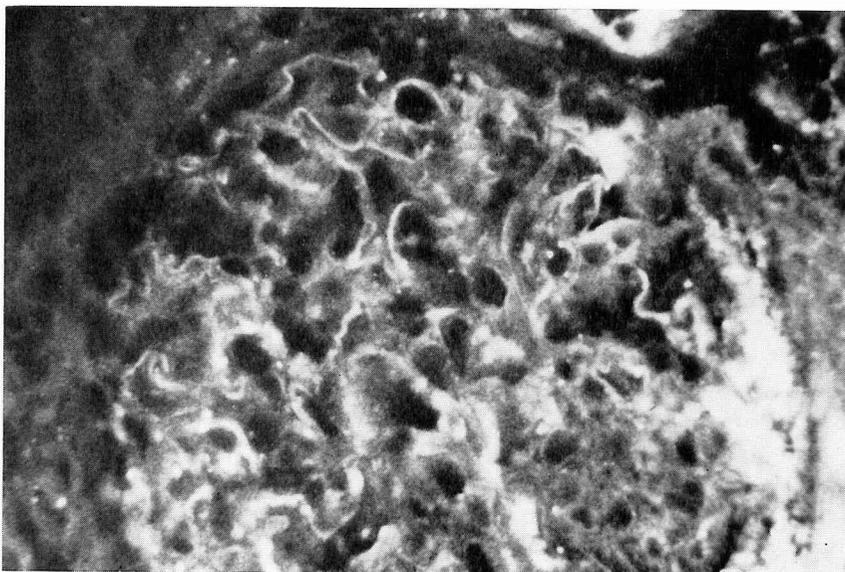


図3 HBe Ag の沈着が，糸球体係蹄壁に沿って微細顆粒状に認められる。  
(直接蛍光抗体法)

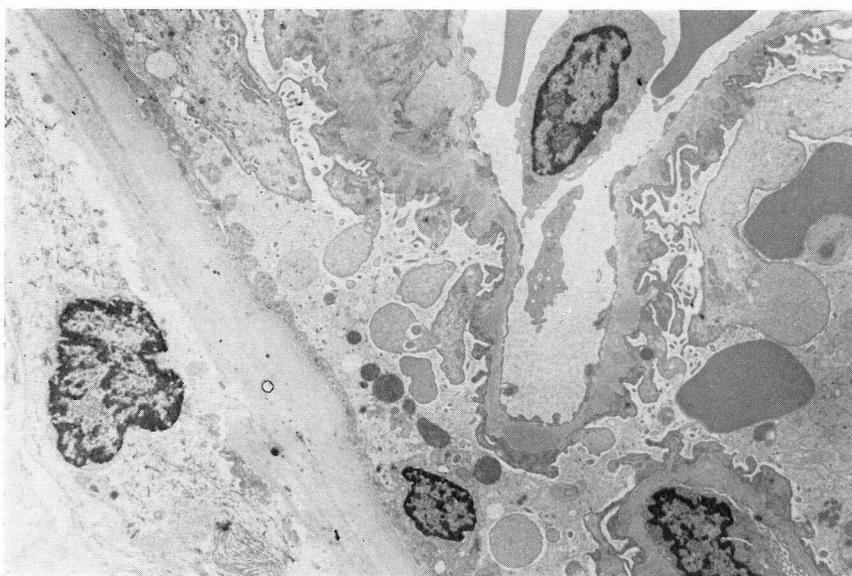


図4 糸球体基底膜の肥厚と上皮下の高電子密度沈着物が認められる。  
(電顕×2,000)

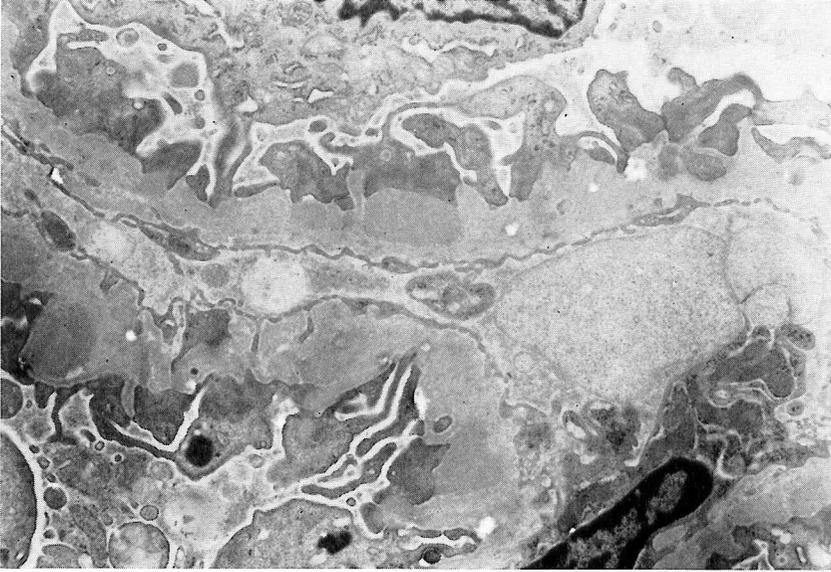


図5 上皮下の高電子密度沈着物と沈着物両端に新生された糸球体基底膜（スパイク）が認められる。（電顕×5,000）

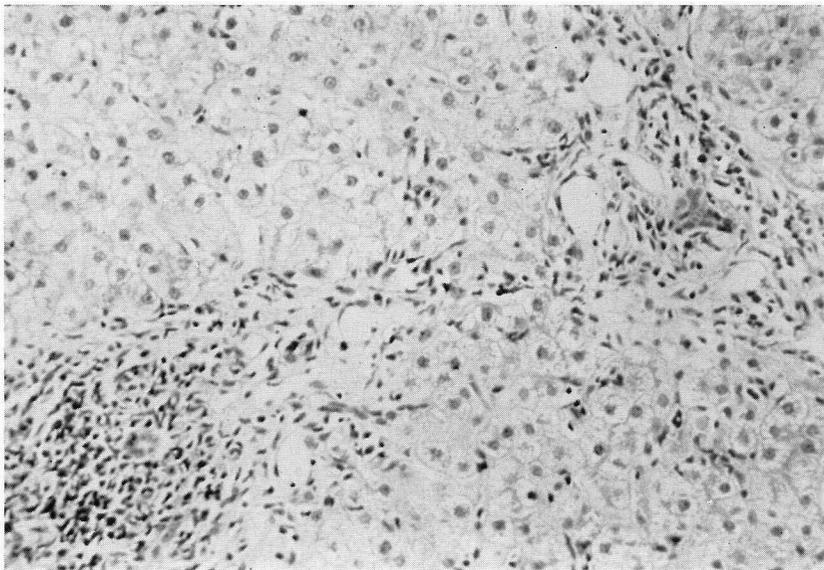


図7 門脈域を中心とした単核細胞浸潤とその周辺の piecemeal necrosis. (HE 染色×100)

掌紅斑，クモ状血管腫も認めない。胸部では異常所見を認めない。腹部は平坦，軟で肝脾を触知せず，下腿浮腫も認めない。

入院時検査所見（表1）：尿検査では蛋白（±），糖（-），沈渣では赤血球 12/HPF であった。末梢血では貧血，白血球増多等を認めなかったが，生化学において，S-GOT 41 IU/l，S-GPT 102 IU/l とトランスアミナーゼの上昇が認められ，BUN，Cr は正常であった。血清学的には，HBs Ag 陽性，HBs 抗体（以下 HBs Ab）陰性，HBe Ag 陽性，HBe 抗体（以下 HBe Ab）陰性であった。IC は 1.8mIU/ml と正常であった。腎機能はクレアチニンクリアランス（以下 Ccr）は 96ml/min と正常であったが，PSP test 15 分値は 9.5% と低下していた。同年 2 月 5 日に施行した腎生検では，光顕上糸球体基底膜の肥厚を認めるもメサンギウム基質および細胞成分の増殖は著明ではなかった。また間質および尿細管や血管系の変化は認められなかった（図1）。FITC 標識抗血清（IgG，IgA，IgM，C3）を用いた蛍光抗体直接法では，IgG（図2），C3 が糸球体係蹄壁に沿って微細顆粒状に沈着が認められた。FITC 標識抗 HBe 抗体を用いた蛍光抗体直接法による検索では HBe 抗原も IgG と同様に糸球体

係蹄壁に沿った微細顆粒状の沈着が認められた（図3）。他の免疫グロブリンや HBs Ag の沈着は認められなかった。電顕では基底膜の肥厚と上皮下の高電子密度沈着物（図4）が認められた。基底膜にはスパイクの形成が認められており（図5），MGN の stage II と診断した。入院後の経過は，図6に示すとおり，血尿は持続していたが蛋白尿や血中 Cr の上昇は認められなかった。また PSP の再検で15分値は30%であった。血中 HBs Ag および HBe Ag は持続的陽性で，トランスアミナーゼ値は次第に上昇傾向が認められ，6 月 29 日には S-GOT 300 IU/l，S-GPT 700 IU/l まで上昇した。

6 月 15 日に施行した肝生検の病理所見は，門脈域を中心とした単核細胞浸潤とその周辺の piece meal necrosis が認められ chronic active hepatitis の所見であった（図7）。肝における蛍光抗体所見は，HBs Ag は細胞膜および細胞質への沈着が認められ，HBe 抗原は核を中心とした沈着が認められた。

以上のように本症例は HBs Ag 陽性，HBe Ag 陽性の chronic active hepatitis に，糸球体係蹄壁に HBe Ag の沈着による MGN を合併した例である。

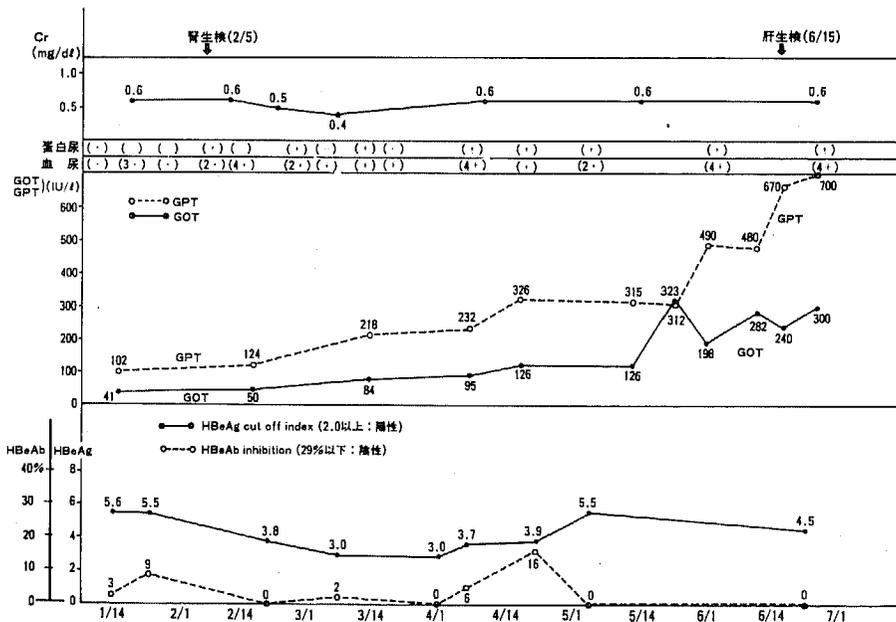


図6 入院後の経過

## III 考 案

持続性の HBV 感染と関連した腎炎 (HB 腎症) は一般に 2~3 歳より発症する例もあるが主として 15~16 歳頃にみられ、成人の発症例<sup>3)</sup> はまれである。Takekoshi ら<sup>2)</sup> は、血中の HBe Ag は小児では free small HBe Ag が多く、成人では IgG bound large HBe Ag が多くなる事を指摘し、この様な HBe Ag の血中での存在様式が年齢とともに変化することが、HB 腎症の発症年齢と関係していると考えている。そして HBe Ag-Ab 系の sero-conversion に伴って抗体過剰な状態になると、軽快するものと思われる。本症例は、図 6 に示す通り、現在なお HBe Ag 陽性であり、かなりの血尿も持続している。B 型肝炎にともなう MGN の治療としてステロイド療法は、あきらかな有効性が認められず、sero-conversion を遷延化させる可能性があり<sup>4)</sup>、またインターフェロン療法も、Garcia ら<sup>5)</sup> によると一時、蛋白尿の改善を見たものの、明らかな効果は得られていない、しかし小児期における B 型肝炎に伴う MGN は、6 年寛解率 93% と予後良好<sup>4)</sup> であり、現在のところ特別な治療は必要ないと思われる。本例では、今後、肝機能および HBe Ag-Ab 価の変化をみるとともに、腎に関しては治療せず、尿所見、腎病変の推移を観察してゆく予定である。

HBV の関与する肝臓以外の疾患としては、結節性動脈周囲炎<sup>6)</sup>、Gianotti 病<sup>7)</sup>、糸球体腎炎等が報告されている。糸球体腎炎は、1971 年 Combes ら<sup>1)</sup> が HBs Ag 陽性の MGN を報告した。その後 Blaker<sup>8)</sup>、Kohler ら<sup>9)</sup> も同様の報告をしている。また、Brozsko<sup>10)</sup> は HBs Ag 陽性者に合併した MGN、膜性増殖性腎炎、増殖性腎炎の糸球体に HBs Ag の沈着を証明したことから、HBs Ag-Ab IC による腎障害が原因と考えた。しかし、糸球体基底膜上皮下に沈着して MGN をきたしやすい IC の分子量は  $1.0 \times 10^6$  dalton 以下であるといわれる<sup>11)</sup>。HBs Ag の小型粒子の分子量が  $3.0 \times 10^6$  dalton であることから、HBs Ag-Ab IC はかなり大きな分子量となり、HBs Ag-Ab IC の上皮下沈着は疑問視されてきた。Maggiore ら<sup>12)</sup> は、HBs Ag 陰性の SLE または cryoglobulinemia の患者の一部に、FITC 標識抗 HBs 抗体により蛍光を示す物質を認め、その蛍光が抗ヒト IgM 抗体により完全にブロックされること、Fab' 抗 HBs 抗体では染色不可能であったことから、HBs 陽性は FITC 標識抗 HBs 抗体の Fc 部分が、IgM 分画に含

まれる抗グロブリン抗体と反応したためにおこったことを明らかにしている。Takekoshi ら<sup>2)</sup> は小児 HBs Ag 陽性、HBe Ag 陽性のネフローゼ症候群 2 例の MGN に蛍光抗体直接法を行い、腎糸球体に HBe Ag、補体、免疫グロブリンの沈着を認めたが、HBs Ag の沈着を認めることができなかったことから、IC が HBe 抗原抗体免疫複合体 (以下 HBe Ag-Ab IC) によるものと考えた。また HBe Ag の分子量が  $1.0 \times 10^6$  dalton で、IgG と結合した HBe Ag-Ab IC でも分子量は  $3.0 \times 10^6$  dalton であることから、理論的にも HBe Ag の腎糸球体基底膜上皮下への沈着が説明可能であるとした。

表 2 は、当科における HBs Ag 陽性患者の腎生検例であるが、MGN 型 4 例、minimal lesion 型 2 例、IgA 腎症型 2 例であった。これら 9 例のうち腎に HBV 関連抗原が認められたのは、今回症例として報告した MGN の 1 例 (表 2 の case 7) と、肝臓に明らかな病変を認めない無症候性 HBs Ag キャリア (表 2 の case 5) で同様に MGN を示し腎糸球体基底膜に HBs Ag が陽性であった 1 例の計 2 例である。以前より、慢性肝疾患、特に肝硬変に伴う腎病変として、hepatic glomerulosclerosis<sup>13)</sup> が知られているが、これらの症例の多くの蛍光抗体所見では、IgA が IgG、IgM に比して優勢にメサンギウムを中心に顆粒状に沈着する事が知られている。Case 2 はこのタイプに属するものと考えられる。Case 1 のように、肝病変をほとんど認めない HBs Ag キャリアでは、原発性の IgA 腎症の合併が考えられる。今回の報告例の Case 7 は、腎糸球体に HBe Ag とともに IgG、C3 が沈着しており、Takekoshi らの HBe Ag-Ab IC 沈着による MGN の発症を示唆するものと考えられた。しかし Case 5 は、HBs Ag と IgG、C3 が腎糸球体に沈着し、IgM は認められなかった。したがって、この HBs Ag の沈着は、Maggiore ら<sup>12)</sup> が指摘した IgM の沈着による非特異的陽性ではないと思われる。

Slusarczyk ら<sup>14)</sup> は、MGN での HBs Ag は小型粒子でなく、抗原性を備えた低分子の component であると考えられると述べている。またメサンギウム領域に HBs Ag の沈着を認めたメサンギウム増殖性腎炎も<sup>15)</sup> 報告されており、IgG、C3 とともにメサンギウム領域に、HBs Ag の沈着が認められている。以上の事から、HBe Ag-Ab IC が HB 腎症の病因と考えられる一方、HBs Ag の関与している腎症例が存在する可能性も否定できないと思われる。

表2 HBs Ag 陽性患者に合併した腎疾患症例

Case	Age	Sex	HBs Ag	HBe Ag	HBe Ab	Liver disease	Urine			Serum			Renal disease			IF					
							Prot.	O. B.	IgA	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	IgA	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	IgG	IgA	IgM	C <sub>3</sub>	IgG	IgA	HBsAg
1*	27	M	+	-	+	AsC	#	#	N	↓	N	N	N	IgA GN	-	+	-	+	-	-	-
2*	36	M	+	+	-	LC	#	#	↑	↓	N	N	N	(IgA GN)	-	+	-	+	-	-	-
3	42	M	+	-	-	CH	-	#	N	N	N	N	N	ML	-	-	-	-	-	-	-
4	41	M	+	+	-	CH	#	#	N	↓	N	N	N	MGN	+	+	+	+	-	-	-
5*	17	M	+	-	-	AsC	#	#	N	↓	N	N	N	MGN	+	+	-	+	-	-	-
6*	47	F	+	+	-	CH	#	#	↑	↓	N	nt	nt	MGN	+	+	+	+	-	-	+
#7	13	F	+	+	-	CH	-	#	N	N	N	N	N	MGN	+	-	-	+	-	-	+
8	28	M	+	+	-	CH	#	#	N	N	N	N	N	ARF	-	-	-	-	-	-	-
9	30	M	+	-	+	CH	+	+	N	N	N	N	N	ML	-	-	-	-	-	-	-

AsC: asymptomatic carrier  
 CH: chronic hepatitis  
 N: normal  
 ML: minimal lesion  
 ARF: acute renal failure  
 O. B.: occult blood

LC: liver cirrhosis  
 \*: nephrotic syndrome  
 nt: not tested  
 MGN: membranous glomerulonephritis  
 prot: proteinuria  
 #: presented case

## IV ま と め

血清 HBs Ag, HBe Ag ともに陽性で、腎糸球体に HBe Ag の沈着を認めた膜性腎症の1例を報告し、当科における HBs Ag 陽性で尿異常所見の認められた

患者の腎生検症例をあわせて考察した。

(終わりに、HB 関連抗原の蛍光抗体法の検索を行っていたいただいた東京都臨床研の宮本浩吉先生に深謝致します。)

## 文 献

- 1) Combes, B., Peter, S. and James, S. : Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complex in glomerular basement membrane. *Lancet*, 2 : 234-237, 1979
- 2) Takekoshi, Y., Tanaka, M., Miyagawa, Y., Yoshizawa, H., Takekoshi, K. and Mayumi, M. : Free "small" and IgG-associated "large" hepatitis Be antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *N Engl J Med*, 300 : 814-819, 1979
- 3) 広瀬 洋, 宇土一道, 足立信幸, 青山政史, 小林成禎, 大島健次郎, 渡辺佐知郎, 小島峯雄, 高橋善弥太, 真弓 忠 : HBV 腎症を合併した慢性B型肝炎の一成人例. *肝臓*, 22 : 306-311, 1981
- 4) 吉川徳茂, 松尾 保, 伊藤 拓 : HB腎症の治療. *小児内科*, 16 : 239-243, 1984
- 5) Garcia, G., Scullard, G., Smith, C., Weissberg, J., Alexander, S., Robbin, W., Gregory, P. and Merigan, T. : Preliminary observation of hepatitis B-associated membranous glomerulonephritis treated with leukocyte interferon. *Hepatology*, 5 : 317-320, 1985
- 6) Gocke, D., Hsu K., Morgan, C., Bombardieri, S., Locken, M. and Christian, C. : Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet*, 2 : 1149, 1970
- 7) Gianotti, F. : Papular acrodermatitis of childhood. An Australia antigen disease. *Arch Dis Child*, 48 : 794-799, 1973
- 8) Blaker, F. : Membranous nephropathy and hepatitis b antigen. *Lancet*, 2 : 955-956, 1974
- 9) Kohler, P., F., Cronin, R. E., Hammond, W. S., Olin, D. and Carr, R. I. : Chronic membranous glomerulonephritis caused by hepatitis B antigen-antibody immune complexes. *Ann Intern Med*, 81 : 448-451, 1974
- 10) Brozoko, W. J. : Glomerulonephritis associated with hepatitis B surface antigen immune complexes in children. *Lancet*, 2 : 478-482, 1974
- 11) Germuth, F. G. Jr. and Rodriguez, E. : Immunopathology of the renal glomerulus immune complex deposit and antibasement membrane disease. p.22, Little Brown and Company, Boston, 1973
- 12) Maggiore, Q., Bartolomeo, F., L'abbate and Misefari, V. : HBs Ag glomerular deposit in glomerulonephritis : Fact or arti-fact? *Kidney Int*, 19 : 579-586, 1981
- 13) Called, P., Feldmann, G., Prandi, D., Belair, M., Mandet, C., Weiss, Y., Druet, P., Benhamou, J. and Bariety, J. : Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver. *Am J Pathol*, 80 : 329-340, 1975
- 14) Slusarczyk, J., Michalak, T., Nazarewiczde Mezer, T., Krawczynski, K. and Nowostawski, A. : Membranous glomerulopathy associated with hepatitis B core antigen immune complexes in children. *Am J Pathol*, 98 : 29-39, 1980
- 15) 広田保蔵, 藤沢知雄, 楠美嘉晃, 赤木 稔, 吉岡重威, 岩波文門, 吉沢信行, 今関信夫, 布施裕補 : Mesangium 増殖性腎炎所見を呈した HB 腎症の1小児例. *小児科診療*, 45 : 2017-2021, 1982

(61. 2. 20 受稿)