

# B型肝炎外套抗原與腎絲球腎炎 關係之探討

作者·楊美都

指導老師·王正怡、蔡啓仁

一九七一年 Combes 等人報告一例輸血後發生肝炎的病人，其腎臟組織在使用免疫螢光染色檢查，證明腎絲小球基底膜有 HBsAgAntiHBs 複合物的瀰漫性沈澱後，HBsAg 與腎絲小球腎炎的關係一直被積極地研究著。在肝炎盛行的台灣，腎絲小球腎炎與肝炎間是否存有某種關係，更是我們所不應忽略的問題。本文嘗試回顧有關的文獻報告，並就目前已知的免疫基礎觀念加以討論。

## 一、回顧第一個被報導的病例

一個五十三歲的男性病人，過去健康情形一向良好。在一九六八年十一月因車禍住院治療骨折，同時接受四個單位（一千西西）的輸血。四個月後，病人發生急性肝炎的症狀，以後血清轉氨酶（SGOT）顯示持續不正常。一九七〇年四月，病人前腳出現水腫（Pedal edema）；三個月後，腹部發生腹水，並且尿液中出現嚴重蛋白尿現象（++++）。同年九月，病人的血清學檢查發現，血液中含有 B 型肝炎病毒的表面抗原（HBsAg）而且持續存在。十一月時，病人接受經由皮下的腎臟穿刺活體切片檢查（Percutaneous renal needle Biopsy），組織病理報告

，病人的腎絲小球有局部的硬變（Focal sclerosis），而且間質細胞增多，同時有瀰漫性的微血管基底膜（GBM）增厚和慢性炎症細胞浸潤於細胞間質中。而在電子顯微鏡下觀察的結果，證實為瀰漫性膜性腎絲小球腎炎（Diffuse membranous glomerulonephritis）。最重要的發現是，在免疫螢光染色檢查中找到 HBsAg，IgG 和補體 C<sub>3</sub> 的免疫複合體（immune complex）沉積在微血管基底膜上。因此，在一九七一年，Combes 等人提出此一病例報告，同時認為此病人所以發生瀰漫性膜性腎絲小球腎炎，是因為血液中的 HBsAg 與 IgG 抗體結合形成免疫複合體，以後沈積在腎絲小球微血管基底膜，進一步激發免疫病理反應（immunopathological reaction）所致。

## 二、HBsAg與腎絲小球腎炎關係的確認

病毒肝炎與腎臟疾病的關係，早在一九四四年 Lucké 即有報告<sup>(12)</sup>：於病毒肝炎（HB）患者的解剖研究，發現腎絲小球和腎小管均有病理變化存在。以後的日子裏，一過性的腎絲小球腎炎伴隨急性病毒性肝炎發生的現象，亦為學者所注意。至於在慢性活動性肝炎（chronic active hepatitis）的病人中，曾有報告指出多達百分之五十的病例併發腎絲小球腎炎<sup>(10)</sup>。在這段期間，病毒肝炎與腎絲小球腎炎的關係一直不十分清楚，直到一九七一年 Combes 的報告，才喚起大家的注意。一九七二年 Myers<sup>(10)</sup> 等人也以免疫螢光染色檢查方法，證實第二個報導的病例，同時也指出 HBsAg 與腎絲小球腎炎的形成具有密切關係。後來，Knieiser<sup>(8)</sup>，Brzosko<sup>(1)</sup>，Knecht<sup>(7)</sup> 等人亦陸續報告許多腎絲小球腎炎或腎病症候群（Nephrotic Syndrome）的病人的腎臟活體切片檢查，都發現有 HBsAg - 免疫複合體的存在。這些腎絲小球腎炎包括膜性腎絲小球腎炎，膜性增殖性腎絲小球腎炎（membranoproliferative），上膜性腎絲小球腎炎（epimerbranous），間質增殖性腎絲小球腎炎（mesangial proliferative）等等。

### 三、HBsAg腎絲小球腎炎的免疫病理機轉 (immunopathogenesis)

目前，大多數學者認為HBs Ag引起腎絲小球腎炎，主要是HBs Ag-抗體-補體免疫複合體沉積在腎絲小球內所致。當人體感染B型肝炎病毒後，病毒在肝細胞內複製，以後肝細胞膜即出現與B型肝炎病毒有關的抗原HBsAg，進而免疫T細胞(T cell)對此種新抗原產生反應。接著病毒隨肝細胞的破壞進入血流中，數天後，人體即產生對抗HBs Ag的抗體(IgG)。當抗體產生後可能發生三種變化：第一、由於足夠的抗體產生，中和了HBs Ag而使肝炎病毒消失。第二、由於抗體的量或親合力(affinity)不夠，無法使肝炎病毒完全消失，殘餘的病毒又造成新的肝細胞感染。第三、由於抗原抗體的結合形成免疫複合體，在肝外組織，例如腎絲小球沉積，最後造成肝外病變，至於為什麼免疫複合體容易在腎絲小球沉積，原因尚不清楚，可能和腎絲小球微血管叢的濾過作用，以及內皮細胞組織(endothelial tissue)的篩濾作用有關。當免疫複合體沉積在腎絲小球後，可能有兩種命運：一是被具有吞噬作用的間質細胞mesangial cells 吞噬而排除，另一即無法被間質細胞吞噬而引起免疫病理反應。

免疫複合體引發的腎絲小球腎炎，其免疫病理研究在一九一一年即已開始，當時 Von Pirquet 利用異體血清的注射，引起宿主的血清病反應(Serum sickness)。四年後 Longcope 的動物實驗，發現異體蛋白的注射，與腎臟和血管的病變具有密切關係。到一九五〇年代，由抗原、

抗體形成的免疫複合體與腎絲小球腎炎的關係才漸為學者所瞭解。目前，大部分的資料是由兔子和牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)的反應研究而來。一般而言，抗原和抗體數量的比與免疫複合體的致腎炎性(nephritogenicity)有關。當宿主的免疫反應較差時，只要有少量的抗原，所形成的免疫複合體即可具有致腎炎性；假如抗原大量存在時，則只有在宿主免疫反應很強時才造成致腎炎性。除此之外，抗體本身的親合力以及免疫複合體的穩定性也是決定致腎炎性的重要因素。其他的研究更指出，當免疫複合體的沈澱係數，大於19 S時，較容易經由血液循環而沈積在腎絲小球組織。

綜合地說，人體的腎絲小球腎炎大都是由於免疫複合體沈積引起病理變化造成的。根據研究，百分之八的腎絲小球腎炎，其腎臟中含有IgG, IgM或IgA，以及C<sub>3</sub>的複合物，成顆粒狀沈積物。這些沈積物由於

表面的細緻或粗糙，局部或瀰漫性分佈在微血管基底膜或間質(mesangium)，即造成各種不同的病理變化，其分類見於(表一)(4)。至於一部分蛋白尿或腎病症候群的病人，其腎臟病理切片找不到明顯腎絲小球腎炎變化(minimal change lesions)，有的學者認為可能是由於IgE沈積所致，然而此說尚須進一步的研究證實。

當免疫複合體沈積在腎絲小球後，所引發的免疫病理反應首先是活化補體系統。一般來說，它是遵循正統途徑(classical pathway)。(目前所知，遵循此途徑的免疫球蛋白有IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>和IgM，而IgG<sub>4</sub>, IgA, IgE是遵循交替途徑(alternative pathway)免疫複合體首先活化「認識單位」recognition unit的C<sub>1q</sub>, C<sub>1r</sub>, C<sub>1s</sub>，接著由前者活化「激發單位」activation unit的C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>，再由此導致「細胞膜攻擊單位」membr-

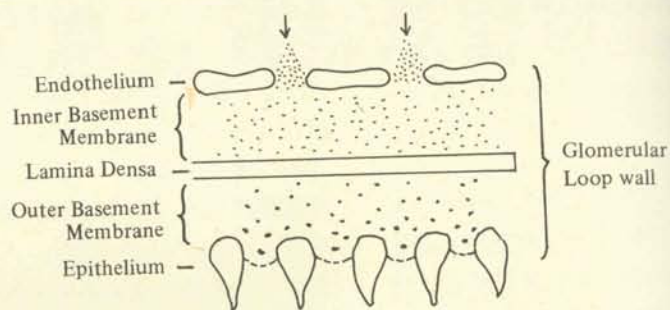
表一：免疫複合體引起的腎絲小球腎炎，其病理變化與臨床症狀。

Morphology	Clinical Features
<b>Proliferative glomerulonephritis</b> Diffuse proliferative glomerulonephritis; diffuse proliferation of endothelial, epithelial, or mesangial cells (or all 3 types); electron-dense glomerular basement membrane deposits Poststreptococcal glomerulonephritis; as above with subepithelial electron-dense "humps" Diffuse proliferative, crescent-forming glomerulonephritis; diffuse proliferation with extracapillary proliferation and crescent formation; electron-dense glomerular basement membrane deposits Focal or segmental proliferative glomerulonephritis; focal and segmental proliferation; often confined to the mesangium; electron-dense deposits in the glomerular basement membrane or mesangium (or both)	Proteinuria, hematuria; nephrotic syndrome may be present. Onset and course variable but often progressive to renal failure.  Proteinuria, hematuria, active urinary sediment, edema, hypertension. Acute onset. Usually resolves in children. Proteinuria, hematuria, active urinary sediment. Often rapidly progressive renal failure, nephrotic syndrome unusual.
<b>Membranous glomerulonephritis</b> Thickening of the glomerular basement membrane with little or no proliferative changes; subepithelial "spikes" with silver stains; diffuse subepithelial electron-dense deposits	Proteinuria, nephrotic syndrome frequent. Slow progression to renal failure with remission in 30%.
<b>Membranoproliferative glomerulonephritis</b> Mesangial proliferation and hypertrophy with interposition between endothelium and thickened glomerular basement membrane; 2 electron microscopic variants on basis of dense deposits: subendothelial and intramembranous	Proteinuria, often with nephrotic syndrome. Frequent hypocomplementemia. Most common in children. Usually progressive to renal failure.
<b>Focal sclerosing glomerulonephritis</b> Segmental glomerular sclerosis progressing to hyalinization; most severe in juxtamedullary glomeruli	Proteinuria, corticosteroid-unresponsive nephrotic syndrome common. Frequently progresses to renal failure.
<b>Chronic glomerulonephritis</b> End stage renal architecture, hyalinized glomeruli, extensive tubulo-interstitial damage; electron-dense glomerular basement membrane deposits may be present	Proteinuria, hypertension frequent. Renal failure progressing to uremia. End stage of other morphologic and clinical forms of glomerulonephritis.

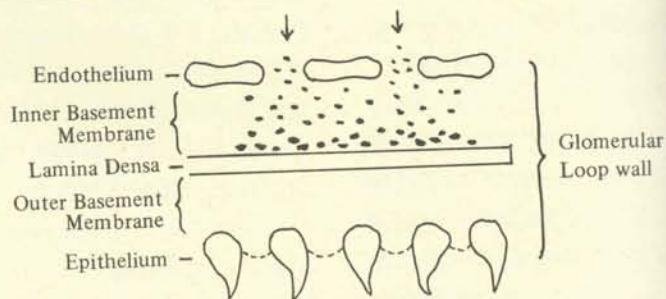
ane attack unit  $C_5, C_6, C_7, C_8, C_9$  的活化。當細胞膜攻擊單位活化完成後，整個免疫複體—補體系統即附著於鄰近細胞的細胞膜上，造成細胞毒性和溶解（表二），也因而形成腎絲小球微血管基底膜或間質的炎症反應，導致腎絲小球腎炎。

對於免疫複體沈積部位的不同，所造成的病理變化也不一樣。由動物實驗 BSA- 兔子系列的研究，發現免疫複體的沈積大抵可分兩種途徑：第一種是直接穿透基底膜而沈積在腎絲小球外環（outer loop）的壁上。經由此途徑的免疫複體較小，溶解度較大，通常是在具有過剩的抗原狀況下形成的。第二種是由較大而且不易溶解的免疫複體進行，沈積在內皮細胞下一間質系統中（subendothelial-mesangial system）而這種免疫複體可在過量的抗原或抗體的狀況下形成。二者的沈積情形分別見於圖（一）圖（二）。至於腎絲小球腎炎的病理變化是屬於自限性（Self-limited），迅速擴展性（rapid progressive）或者持續性（persistent）大體上是由免疫複體通過和沈積速率，以及存在時間的長短來決定。

腎絲小球環（glomerular loop）的破壞機轉，目前所了解的可能是在第一種免疫複體的沈積部位，經



圖一：第一種免疫複體的沈積。箭頭表示免疫複合物由血液循環通過基底膜的情形。



圖二：第二種免疫複體的沈積。

由前述的補體活化系統，造成多形核白血球的化學趨向性，當這些細胞集中後所釋出的溶解酶（lysosomal enzyme）即造成微血管基底膜的破壞。對於第二種免疫複體，因為大多數無法穿透微血管基底膜，結果沈積在內皮細胞下間隙（subendothe-

lial space），進而刺激間質系統（mesangial system）的增殖反應，由於間質細胞與間質（matrix）的增殖擴展，充滿微血管基底膜與內皮細胞間隙，並且進入微血管腔，最後造成腎絲小球的破壞。在這種變化過程中並無證據顯示補體系統或多形核白血球的參與。至於腎絲小球病變所在纖維蛋白（fibrin）的沉積，可能是由於：(1)腎絲小球微血管叢（tuft）的破壞，形成環部的漸進性壞死（Necrobiosis），再經由凝血機制的活化所致；(2)免疫複體的沉積，進而活化凝血機制的進行。此二者雖均由凝血機制的活化進行 fibrin 的沉積，但彼此途徑各異；前者是由 extrinsic pathway，而後者可能是由 intrinsic pathway。

表二：免疫複合物 S 的炎症反應步驟

- (i) the reaction of bound Ig with the Fc receptor and the reaction of bound C3 with the C3 receptor
- (ii) the induction of complement fixation
- (iii) the fixation on the complex of C3b and amplification by the C3b feedback cycle
- (iv) the production of chemotactic factors
- (v) the response of cells to chemotactic factors
- (vi) the degranulation and exocytosis of polymorphs and platelets
- (vii) the activation of other mediator systems, kinin and prostaglandin.

#### 四、HBsAg腎絲小球腎炎的臨床表現

由HBsAg - Anti-HBs免疫複合體引起的腎絲小球腎炎，其臨床症狀與一般腎絲小球腎炎的症狀相似。根據Combes報告的第一個病例，病人在輸血後十七個月相繼發生前腳水腫，腹水，蛋白尿，血清白蛋白減少的腎病症候群症狀。另據Mytrts的報告，病人除腎病症候群症狀外，尚有血尿，高血壓和漸進性腎衰竭現象。綜合以後的病例報告，HBsAg - 腎絲小球腎炎病人的症狀大致不出這些範圍。除了腎臟病變的症狀外，病人的血清生化學檢查大都肝功能異常，SGOT呈輕度到中度升高，同時B型肝炎病毒表面抗原檢查大都HBs(+)或者抗HBsAg - 抗體anti-HBs(+)。若追溯病人的病史，大都可發現具有B型肝炎的既往歷。此外，一些非特異性症狀如：疲倦、頭痛、食慾不振、輕度發燒等亦合併存在。尿液檢查可見紅血球圓柱(cast)，顆粒狀或透明狀圓柱，白血球，上皮組織，蛋白質等。

#### 五、免疫學診斷

由免疫複合體引起腎絲小球腎炎的診斷，最重要的是必須在腎絲小球找到顆粒狀免疫球蛋白，或伴隨著補體的沉積。目前所知，最常見的免疫球蛋白是IgG，間或併存著IgM或IgA，或者三者同時存在。此種檢定方法，主要靠免疫螢光染色檢查(immunofluorescent staining)，在螢光顯微鏡下，沿著腎絲小球微血管叢和間質找出免疫球蛋白(抗體)和β<sub>1</sub>C(或稱C<sub>3</sub>)球蛋白。

對於HBsAg免疫複合體引起的腎絲小球腎炎，一般病理上並不具任何單一特色存在。根據Brzosko等人的研究，在32個患有腎絲小球腎炎的小孩的腎臟活體切片檢查，將之分類為四(見表三)微血管內增殖性腎絲小球腎炎(endocapillary proliferative)膜性增殖性腎絲小球腎炎，微血管內、外增殖性腎絲小球腎炎(Endo- and extracapillary proliferative)和膜性腎絲小球腎炎。其中18個找到HBsAg於腎絲小球(56.2%)，而血清中具有HBs

Ag者16人(88.9%)，若以anti-HBc來說，則有18人(100%)，似乎可說這18人的腎絲小球腎炎是由於HBV感染所致。

如何偵測免疫複合體的存在於組織或血清中，一直是免疫診斷學的重要課題。在組織內，例如腎絲小球，現行的偵測法是利用免疫螢光學方法或immunoperoxidase staining。所使用的抗體都是具有特異性的，包括對免疫球蛋白，補體成分，纖維蛋白，或纖維蛋白原(fibrinogen)的特異性抗體等。對於HBsAg - IgG(或加上YM, YA) - 補體免疫複合體在腎絲小球沉積的偵測法一般有二種：一是利用DIF法(Direct immunofluorescence)，此法大都以fluorescein-isothiocyanate-labeled goat anti-human IgG, IgA, IgM, IgE, C<sub>3</sub>和fibrinogen當研究材料(agents)。二是以IIF法(Indirect immunofluorescence)，先以由兔子血清獲得的抗-HBsAg抗體附著於組織上，經過45分鐘後，再以fluorescein-isothiocyanate-labeled goat anti-rabbit 7S globulin染色。染色完成後，將切片置於螢光顯微鏡下觀察。簡言

表三：SERUM HBsAg AND ANTI-HBc AND GLOMERULAR HBsAg-IMMUNE COMPLEXES IN 32 CASES OF G.N. IN CHILDREN

Histological diagnosis of G.N. type	No. of cases	Serum samples (no. of positives)		Kidney-biopsy specimens (no. of positives)				
		HBsAg	anti-HBc	HBsAg	IgG	IgM	IgA	β <sub>1</sub> C
Endocapillary proliferative	13	2	2	2	13(+)	13(+)	7(+)	13(+)
Membranoproliferative	15	10	12	12	15(+++)	15(+++)	15(+)	15(++)
Endo and extracapillary proliferative	2	2	2	2	2(++)	2(+++)	2(+++)	2(++)
Membranous	2	2	2	2	2(+++)	2(+++)	2(++)	2(++)

The approximate amount of deposit ranges from + to +++.

之，就是利用 D I F 法分別以 anti Ig G, anti Ig M, anti Ig A 來測得 Ig G, Ig M, Ig A 的存在於免疫複合物中，而後利用 I I F, 以 anti HBs 與 HBs Ag 結合而證實免疫複合物中 HBs Ag 的存在。

至於血清中免疫複合體的偵測法有許多種，(見表四)。其中值得一提的是 Radiolabeled Clq Binding Test。此法原理大致如下：已知免疫複合體大都與 Clq 結合後才進行一連串的免疫病理變化，因此利用 I<sup>125</sup> 來標定 Clq — 免疫複合體，最後測定其放射量，當所得大於正常值 1.4 % 時，即知血清中免疫複合體與疾病的關係了。(意即可診斷病人患有 immune complex disease)。

除了上述測定各種免疫複合體的成分外，也可用同樣方法測定 HBs Ag 的 class 和 subtype, 進一步研究腎絲小球腎炎與 HBs Ag 的關係。根據 Pedreira<sup>(11)</sup> 的報告，在 105 個慢性腎絲小球腎炎病例中，有 8 例 (7.6%) 是 HBs Ag (+)。而這 8 例中有 7 例 (87.5%) 是屬於 ad 型。隨後 Renznikoff - Etievant<sup>(12)</sup> 的報告指出，ad 型占 59%，ay 型占 41%。詳細關係為何，尚待進一步的研究。

綜合來說，要診斷病人的腎絲小

球腎炎是因為 HBs Ag 所引起必須具備三條件：

(1) 以 radioimmunoassay (RIA) 或電子顯微鏡，在血液循環中的免疫複合體內找到 HBs Ag。

(2) 以免疫螢光染色檢查法在病變地方，證明 HBs Ag 的存在。

(3) 對 HBs Ag (+) 肝炎病人或外表健康的 HBs Ag 帶抗原者 (carrier)，在其腎臟切片中找到組織學變化的證據。

## 六、治療和預後

對於免疫複合體引起腎絲小球腎炎的治療，理想的原則是<sup>(14)</sup>是：

(1) 去除抗原的來源，或使循環中的抗原消失。(2) 抑制相關抗體的產生。(3) 移除已存在的免疫複合體。前二者的目的，在使免疫複合體的形成減少，後者目的在中斷免疫病理反應的進行。(4) 非特異性療法：包括抗炎治療和免疫抑制劑療法。現分述於下：

(1) 去除抗原的來源或使循環中的抗原消失：

最主要的是即早中止 HBs Ag (+) 肝炎的進行。病人應有充份的營

養和休息，若是 CAH 的患者，應即早以 steroid 和 azathioprine 或 cyclophosphamide 治療，期使 HBs Ag 早日自循環中消失。另外，在動物和人體的實驗方面，以干擾素 Interferon 或其 inducers 治療慢性 B 型肝炎，發現能使與丹氏顆粒 (Dane particle) 有關的 DNA polymerase 活性降低，也可使 HBs Ag, HBc Ag, HBe Ag 的有效度 (effectivity) 減弱。希望不久的將來干擾素的臨床應用能夠實現。

(2) 抑制相關抗體的產生：

由動物實驗的結果 (BSA - Rabbit system) 發現，大量的外給抗原，能促使已形成腎絲小球腎炎的免疫複合體沉積清除，同時使遭受短暫破壞的腎絲小球恢復正常。此法詳細機制尚不清楚，可能是大量的抗原反而抑制抗體反應，因而避免免疫複合體的形成。然而在臨床上是能否以此法治療尚待研究。目前最常用的方法是，以 Steroid 等免疫抑制劑來抑制抗體的產生。

(3) 移除已存在的免疫複合體：

可能的情况是，利用免疫吸附劑 (immunoabsorbents) 來吸取循環中的抗原，抗體或者免疫複合體。例如，在血液透析膜上 (Hemodialysis membrane) 附著具特異性的抗原或抗體，當血液流經透析膜時，即可相對地結合而析出體外。或許另可發展出一種能結合免疫複合體內的 Clq 的吸附劑，也可達到移除免疫複合體的目的。

(4) 非特異性療法：

主要即針對臨床症狀來治療，對有蛋白尿的病人，使用抗發炎藥物，例如 Indomethacin，能使症狀減輕。對較難控制的病情，則以腎上腺皮質固醇 (corticosteroid)，cyclophosphamide, azathioprine 或

表四：偵測免疫複合物常用的各種方法

- (1) Ultracentrifugation
- (2) Gel filtration
- (3) Precipitin reaction with Clq
- (4) Monoclonal rheumatoid factor precipitation
- (5) Platelet aggregation test
- (6) Binding to surface receptors of cultured lymphoblasts (Raji cells)
- (7) Inhibition of uptake of aggregates by macrophage
- (8) Consumption of complement
- (9) Clq binding test
- (10) Inhibition of agglutination of IgG-coated latex particles

mechlorethamine (是一種 nitrogen mustard) 試著治療。一般說來, 膜性和膜性增殖性腎絲小球腎炎對於免疫抑制劑的治療反應較差, 而對屬於極小變化 (minimal change lesion) 的腎絲小球腎炎則效果最好。除此之外, 亦有學者嘗試以抗組織胺 (antihistamine) 和 antiserotonins 來修飾中間介質的效應 (effect of mediators) 進而降低免疫複合體引起的炎症反應; 或者使用 anticoagulants 抗凝劑和抗血小板藥物 (antiplatelet drugs) 企圖改變凝血機制, 減少血管炎, 纖維蛋白沉積的產生, 這些方法的效果截至目前仍待進一步的評估。

在器官移植盛行的今天, 是否藉腎臟移植能改善病人的情況? 根據學者們的經驗, 只要免疫複合體繼續存在血液循環中, 由它引發的腎絲小球腎炎仍可發生在移植後的腎臟。因此, 對於一個由 immune complex disease 導致腎衰竭 (renal failure

) 的病人, 在其 rapidly progressive stage 是不能進行腎臟移植的, 必須等到免疫複合體的產生降低後才實施「換腎」手術, 以確保移植腎的功能, 延長病人的生命。

由 HBs Ag 導致腎絲小球腎炎病人的預後, 到目前尚無充分資料可循。不過, 根據 Knecht<sup>(7)</sup> 的報告, 我們似乎沒有理由持悲觀的看法: 患者是一個 24 歲的男性白種人, 由於腎病症候群的臨床症狀求診, 經肝臟活體切片檢查後發現病人有 HBs Ag (+) 的慢性活動性肝炎, 腎臟活體切片檢查結果是膜性增殖性腎絲小球腎炎, 而且在腎絲小球找到 HBs Ag, IgG 和 Clq 的沉積。病人經 prednisone 治療兩星期, 以後即慢慢恢復正常, HBs Ag 自然消失, 腎絲小球腎炎和慢性活動性肝炎症狀獲得顯著改善。此病例似乎暗示我們, 當 HBs Ag 消失後, 腎絲小球腎炎的治癒是可期待的。

## 七、國內的研究 (13,15)

B 型肝炎在台灣是相當普遍的。在北美洲及澳洲, B 型肝炎病毒的帶抗原者 (HBs Ag carrier) 不過只占全人口的千分之一, 日本為百分之二到三, 而在台灣却高達百分之十三。而 Anti-HBs 的陽性率, 在台灣高達百分之四十二, 這表示約有一半的人口曾經感染過 B 型肝炎病毒。若以 HBs Ag 陽性率加上 Anti-HBs 陽性率約為 55%, 表示全台灣超過一半以上的人正感染著或曾經感染過 B 型肝炎病毒。對於如此廣泛的感染, 是否造成腎絲小球腎炎併發症, 是值得我們探討的。台大醫院從民國五十七年一月至六十七年六月, 共收集原發性腎絲小球腎炎 (Primary glomerulonephritis) 病例 157 例 (皆經腎臟穿刺證明), 其中 98

表五: HBs Ag 一腎絲小球腎炎的肝臟和腎臟切片檢查發現。

Author	Kidney: histological diagnosis	Liver histology
Combes et al.	membranous GN	mild fibrosis and inflammation, no necrosis
Myers et al.	membranoproliferative GN	cirrhosis, intense inflammation, necrosis
Knieser et al.	membranous GN focal glomerulosclerosis membranoproliferative GN	chronic active hepatitis persistent hepatitis chronic active hepatitis
Brzosko et al.	12 membranoproliferative GN 2 membranous GN 4 proliferative GN (2-extra-and 2 endocapillary)	not mentioned
Köhler et al.	membranous GN	portal inflammation
Bläker et al.	membranous GN	not mentioned
Hirschel et al.	membranoproliferative GN	mild fibrosis, minimal inflammation
Knecht et al.	membranoproliferative GN	chronic active hepatitis



例以 Orcein 染色，企圖找出 HBs Ag 沉澱的證據，但其結果顯示 HBs Ag Orcein 染色皆呈陰性。（根據報告，Orcein 染色之敏感度與免疫螢光檢查法相近）這種結果告訴我們可能是腎臟組織中 HBs Ag 的沉澱太細小或太稀少，或者是根本沒有沉澱。至於真正的關係為何，尚須利用免疫螢光檢查法做進一步的研究。就目前而言，在台灣的腎絲小球腎炎與 HBs Ag 的關係似乎言之尚早。

## 八、結論

腎絲小球腎炎的衆多病因當中，B 型肝炎病毒感染似乎占有一席重要地位。就目前的報告顯示，HBs Ag

引起的腎絲小球腎炎以膜性腎絲小球腎炎 ( Membranous GN ) 和膜性增殖性腎絲小球腎炎 ( Membranoproliferative GN ) 為主，其中在小兒科病人方面更以後者為多 ( 表五 )。臨床表現上，腎病症候群 ( Nephrotic Syndrome )，和一般腎絲小球腎炎的症狀是主要病徵。對於其致病機轉，可能是經由抗原-抗體免疫複合體沉積於腎臟組織後，引起免疫病理反應所致。目前欲證實由 HBs Ag - Anti HBs 免疫複合體沉積所引起的腎絲小球腎炎，必須具備下列條件：(1) 去除其他致病因素，例如鏈球菌感染後所引起者。(2) 以 RIA 或電子顯微鏡在血液循環中的免疫複合體內，找到 HBs Ag。(3) 以免疫螢光染色法，證明 HBs Ag 存在於腎臟組織中。(4) 對 HBs Ag 陽性肝炎病人或外表健康的帶抗原者 ( carrier )

，在其腎臟組織切片中找到組織病理變化的證據。至於 HBc Ag, HBe Ag 與其相對抗體和腎絲小球腎炎的關係，至今仍不明瞭。治療 HBs Ag - GN 到目前尚無理想的方法，近年來，Plasmapheresis 曾被使用於治療 SLE<sup>(6)</sup>，TTP<sup>(2)</sup> ( Thrombotic Thrombocytopenic Purpura ) 等疾病，效果似乎不錯，也許他日可藉以實現治癒 HBs Ag - GN 的希望，對於 HBs Ag 與腎絲小球腎炎的確實關係，仍有待更多的研究。

( 本文承北醫微生物學科主任王正怡副教授及附設醫院內科蔡啓仁醫師指導，特此誌謝。 )

## 參考資料

1. Brzosko: Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. *Lancet*, August, 31, 1974.
2. Bukowski: Plasmapheresis in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*: Vol. 50, 413-417, 1977.
3. Combes: Glomerulonephritis with deposition of Australia antigen-antibody complex in glomerular basement membrane. *Lancet*, 2:234-237, 1971.
4. Fudenberg: *Basic & Clinical Immunology*, 1976.
5. Hirschel: Glomerulonephritis associated with hepatitis B. Report of a case and review of the literature. *Clinical Nephrology* Vol. 8. No. 404-409, 1977.
6. Jones: Plasmapheresis in the management of acute systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1, 709-711, 1976.
7. Knecht: Reversibility of hepatitis B virus-induced glomerulonephritis and chronic active hepatitis after spontaneous clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Gastroenterology* 75:1152-1156, 1978.
8. Knieser: Pathogenesis of renal disease associated with viral hepatitis. *Arch Pathol*. Vol. 97:193-200, 1974.
9. Miescher: *Textbook of Immunopathology*, 1976.
10. Myers: Membrano-proliferative glomerulonephritis associated with persistent viral hepatitis. *A. J. C. P.*, 59:222, 1973.
11. Pedreira: HBs subtype and chronic glomerulonephritis. *Lancet*, 2:1513, 1974.
12. Reznikoff-Etievant: HBsAg subtype in glomerulonephritis. *Lancet*, 1:1192-1193, 1975.
13. Wan-Yu Chen: A study on orcein staining of hepatitis B surface antigen in primary glomerulonephritis. *J. Formosan Med. Assoc.* 78:355-361, 1979.
14. WHO published: The role of immune complexes in disease
15. 吳昭新：台灣之乙型肝炎病毒感染情形及其預防。當代醫學，第五卷，第四期。