HBs 抗原キャリアーの唾液および尿中抗原の日内変動について

篠崎 文彦・早津良和・田辺 均・伊田 正道
福田てる代・新谷 史子・蓮井義則

HBs antigen in the saliva, urine and its alteration throughout the day in HBs antigen carrier patients

Fumihiko SHINOZAKI・Yoshikazu HAYATSU・Hitoshi TANABE・Masamichi IDA
Teruyo FUKUDA・Fumiko SHINTANI・Yoshinori HASUI

Abstract: Recent studies have shown that hepatitis B virus exists not only in the blood but also in the saliva and other body fluids. They also pointed out the possibility of transmission through these fluids.

Because of this we tried to detect hepatitis B surface antigen (HBsAg) in saliva, urine and its alteration throughout the day in asymptomatic carrier patients.

Salivary and urinary HBsAg were shown by radioimmunoassay in five patients. After rinsing the mouth, the samples of mixed saliva were collected in the morning on rising, before lunch and before sleeping from each carrier patient. Urine was collected only in the morning.

Each time, the HBsAg was found in the saliva of 3 out of 5 carrier patients, although in the other two patients it was detected only once or twice in a day.

All saliva samples were tested for occult blood but it was not related to the detection of HBsAg.

Urinary HBsAg was not found in all patients.

Key words: HBsAg, saliva, day alteration

は じ め に

B型肝炎ウイルスの伝播には、その感染経路で主に血液を介することが知られているが、血液の他体液や浸出液からもこのウイルスの抗原が発見されたという報告¹⁻⁸⁾も多く、これらが感染源となる可能性が示唆されている。とくに唾液はいろいろの人たちによってHBs抗原の検出がなされて⁹⁻¹³⁾おり、重要な感染源の1つであることを認識せざるをえない。われわれもこれまでにHBs抗原キャリアーや急性B型肝炎患者の30~40%は唾液中に抗原が検出できることを報告^{14,15)}してきた。

このようなことを考慮すれば、従来から素手で診療にたずさわってきたわれわれ歯科医師は、感染の機会が非常に多いものと予想される。

そこでわれわれは、B型肝炎ウイルスキャリアーの唾液および尿中抗原に日内変動が見られるかどうか、RIA法によって検索を行ったので報告する。

対象および検査法

対象は、われわれの研究室で少なくとも1年以上 follow up を行ったB型肝炎ウイルスキャリアー5名で、いずれも肝機能検査で全く異常を認めない、いわゆる“無症候性キャリアー”であった。このうちe抗原陽性者は2名、他の3名はいずれもe抗体陽性であった。性別では男性4名、女性1名で年齢は最低が19歳、最高は26歳であった。

唾液の採取は早朝食事前、昼食前および就寝前の3回、いずれも軽くうがいをしたのちに混合唾液2~3ml

山口大学医学部歯科口腔外科学講座

(主任：篠崎文彦教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery,
School of Medicine, Yamaguchi University (Chief:
Prof. Fumihiko Shinozaki)

受付日：昭和60年12月9日

表 1 性、年齢と HBs 抗原および e 抗原・抗体系

Case	Sex	Age	HBsAg(R-PHA)	eAg-eAb
1	M	26	2 ¹²	eAg (+)
2	M	23	2 ¹²	eAb (+)
3	M	24	2 ¹²	eAb (+)
4	M	25	2 ¹²	eAb (+)
5	F	19	2 ¹³	eAg (+)

を、また尿は早朝中間尿を同様に採取させた。検体は採取後一定時間常温に放置したのち、3000rpm、10分間遠心分離を行い上清のみを取り、検査を施行するまで-20℃で冷凍保存した。なお血液も通常に従い、血清分離を行い同じように検査をするまで保存した。

唾液および尿については、検査施行前に潜血反応試験をテストテープ Hema-combistix II (マイルズ・三共)を用いて行い、その程度に応じて卅、卅、+、±、-と判定した。血清、唾液および尿の HBs 抗原および e 抗原・抗体の検索はすべて Radio-immunoassay 法 (RIA 法)で行い、キットはダイナボット株式会社の Ausria II -125 および HBe リアキットを使用した。HBs 抗原の判定は、陰性コントロールの平均値 (NCX̄) の 2.1 倍以上の cpm 値を cut off 値とし、cut off 値の 5 倍以上を陽性とした。cpm 値が cut off 値以上であるが、cut off 値の 5 倍未満のものは判定保留とした。

なお血清の HBs 抗原の検索は R-PHA 法で、また e 抗原・e 抗体は RIA 法で行った。e 抗原陽性の判定はマニュアルに従い、陰性コントロールの平均値の 2.1 倍を cut off 値とし、cut off 値の 2 倍以上を陽性とした。e 抗体の判定はインヒビション%で算出し、インヒビション%が70%以上を陽性、30%未満を陰性、30%以上70%未満のものは判定保留とした。

結 果

1) 血清中の HBs 抗原検索 および e 抗原・e 抗体の検索：血清中の HBs 抗原の検索は比較的抗原量と一致するといわれている R-PHA 法で行った。この結果、男性4名はすべて 2¹²で他の1名女性は 2¹³であった。また e 抗原・e 抗体系の検査では、e 抗原陽性者は男性1名、女性1名で他の3名はすべて e 抗体陽性であった (表1)。

2) 唾液および尿中の潜血反応試験：唾液および尿については、HBs 抗原および e 抗原・e 抗体の検査施行前に潜血反応試験もあわせて行った。この結果唾液は男性4名とも朝・昼・夜ともすべて陽性で、その程度は+〜卅であった。女性1名は朝・昼・夜ともすべて陰性であった。また尿の潜血反応は5例全例陰性であった。

3) 唾液および尿中の HBs 抗原および e 抗原・e 抗

表 2 唾液および尿中の HBs 抗原、e 抗原・e 抗体の検出状況

		唾 液			尿
		朝	昼	夜	朝
1	潜血反応	+	+	+	-
	HBsAg ($\frac{\text{cpm}}{\text{NCX}}$)	34.70	25.51	18.30	1.29
	eAg	+	+	+	
	eAb	-	-	-	
	判 定	+	+	+	-
2	潜血反応	卅	+	卅	-
	HBsAg ($\frac{\text{cpm}}{\text{NCX}}$)	83.09	62.16	12.67	1.31
	eAg	+	+	+	
	eAb	*	*	-	
	判 定	+	+	+	-
3	潜血反応	卅	+	+	-
	HBsAg ($\frac{\text{cpm}}{\text{NCX}}$)	2.58	5.46	2.26	1.08
	eAg	+	+	+	
	eAb	-	*	-	
	判 定	*	*	*	-
4	潜血反応	+	+	+	-
	HBsAg ($\frac{\text{cpm}}{\text{NCX}}$)	3.86	3.36	2.69	1.15
	eAg	+	+	-	
	eAb	-	-	-	
	判 定	*	*	*	-
5	潜血反応	-	-	-	-
	HBsAg ($\frac{\text{cpm}}{\text{NCX}}$)	174.46	147.60	30.24	1.80
	eAg	+	+	+	
	eAb	-	-	-	
	判 定	+	+	+	-

* 判定保留

体の検索：唾液中の HBs 抗原が朝・昼・夜ともいずれの時期にも陽性であった症例は2例で、また逆にいずれの時期も陰性であったものが1例、他の2例はいずれの時期も cut off 値以上であるが、cut off 値の5倍以上でないため判定保留とした。e 抗原は全例朝・昼、陽性を示したが夜は1例が陰性であった。e 抗体はすべての症例で陰性または判定保留であった。なお尿中の HBs 抗原はすべて cut off 値以下であり陰性であった。e 抗原・e 抗体については検索を行っていない。また唾液の潜血反応陽性の程度と HBs 抗原との関係はあまり相関性がなく、潜血反応陰性であっても HBs 抗原の値

(cpm/NCX)は高い症例(症例5), 卅であっても低い値(症例2の夜)を示したものなどがあり, 必ずしも潜血反応の陽性の程度と HBs 抗原の値とは一致していない(表2).

考 察

B型肝炎ウイルスの感染経路は血液を介する非経口感染が主で, 以前は輸血や血液製剤に起因するものが非常に多かった. しかし, このウイルス関連の抗原, 抗体の検査法が確立されてからは, ウイルスの混入する血液や血液製剤を使用することがなくなったので, B型肝炎はかなり減少したように思われる. しかし, 一方では医療従事者¹⁶⁻²¹⁾ や家族間^{22,23)} の感染が問題にされ, 昨今懸命に感染予防対策がなされつつある.

医療従事者は単に患者に接触するだけではなく, 血液や尿をはじめ患者の体液や浸出液に触れる機会が多い. さらに検査物の採取, 手術また注射針を刺すなどの医療行為中の事故にも遭遇する. このようなことから考えれば, 医療従事者の感染発症が多いことも当然のことかもしれない. なかでも歯科医師は従来から素手で患者の口腔内を診たり処置したりすることが慣習化されており, 抜歯など確実に血液に触れる時でさえもゴム手袋をすることはほとんどない. このようなことが感染の機会をさらに増大させているものと思われる. 事実われわれが行った調査でも歯科医師の HBs 抗原および抗体陽性率をあわせると50%近くにも及び, 歯科医師の2人に1人はB型肝炎ウイルスに暴露されていることになる^{24,25)}.

急性B型肝炎患者やB型肝炎ウイルスキャリアーからはHBs抗原が血液のほか尿や便, 胆汁などからも排泄¹⁻³⁾ されることが知られており, 唾液も例外ではない⁹⁻¹⁵⁾. とくに唾液は血液とともに大きな感染源になりうるという報告¹³⁻¹⁵⁾ もみられ, われわれにとっては身近な問題としてとらえる必要があるかと思う. 岡田ら²⁶⁾ および柏木ら²⁷⁾ は心身障害児施設でB型肝炎ウイルスの伝播に唾液が重要な役割を演じていることを明らかにしており, 感染経路で唾液の関与を重視している.

以上のようにHBs抗原陽性者の唾液中にはかなりの頻度でHBs抗原が検出できるが, その由来についてはまだ定説がない. 唾液中のHBs抗原の由来についてはいろいろと意見のわかれるところであり, 純粋な唾液に由来するとするもの²⁷⁾, 歯肉や口腔粘膜からの浸出液あるいは唾液中に放出された微量の血液に由来するものなど多々報告^{10,28,29)} があるがいまだ確たるものはないようである.

われわれが行った5症例でも唾液の潜血反応試験を行い, 4例は+〜卅であったが, 1例は朝昼夜ともに陰性であった. しかしHBs抗原はいずれの時期でも陽性であり, 唾液中の潜血との関連はないように思える.

唾液中のHBs抗原の日内変動とくに経時的变化については, 岩淵ら³⁰⁾ がウイルスキャリアーおよび急性B型肝炎患者の唾液を早朝から夕刻まで2時間ごとに採取して検索している. これによれば, ウイルスキャリアーでは朝および夕刻にはHBs抗原が検出されなかったことを明らかにしている. また急性B型肝炎患者ではすべての時刻で検出されているが, 抗原量すなわちcpm/NCX値はかなりの日内変動がみられることを明らかにしている. いずれも1例ずつの検索なのでこれだけでは唾液中抗原の日内変動について論ずることはできない.

われわれが行った5症例では3例が朝昼夜ともに抗原陽性でまた2例はcut off値以上であったが, cut off値の5倍以上ではなかったので判定保留とした. cpm/NCX値は朝の唾液が4例で最高値を示し, 昼から夜へと漸次下がる傾向にあった. 以上のようなことからすれば, 唾液中の抗原も日内変動があるのかもしれない. なお尿中HBs抗原はいずれの症例にも検出されなかった. これは唾液にくらべて尿中へのウイルスの排泄は少ないのかもしれない.

志方ら³¹⁾ の(1976)チンパンジーを用いた感染実験で明らかにされているように, HBs抗原陽性者でe抗原陽性の血液であれば, 1億分の1mlを接種しただけでも感染発症が成立していることを考えると唾液中に含まれる極微量のウイルスでも感染するといえる. 歯科医師は前述のように素手で患者を処置することが一般に慣習化されており, 唾液や血液に触れても細菌やウイルスの感染を受けるという認識が薄く反省せねばならない. まもなくこのウイルスに対するワクチンも発売され, 予防処置が一段と強化されると思うが, それにもましてわれわれ歯科医師は診療機器の消毒を含めて感染防止対策を考え直す時期にきているように思う.

結 語

- 1) HBs抗原キャリアー5症例について唾液および尿中抗原の日内変動をRIA法で検査を行った.
- 2) 5症例中3例は朝昼夜とも唾液中の抗原が陽性であったが, 他の2例はcut off値以上ではあったがcut off値の5倍以上の値でなかったので判定保留とした.
- 3) cpm/NCX値は4例が朝最も高値を示し, 昼, 夜と漸次下がる傾向を示した.
- 4) 潜血反応とcpm/NCX値は必ずしも関連はなく, 陰性でも高値を示したものがあった.
- 5) 早朝尿ではいずれの症例もHBs抗原は検出できなかった.

引 用 文 献

- 1) Apostolv, K., Bauer, D.J., et al.: Australia

- antigen in urine. *Lancet* 2: 1274-1275 1971.
- 2) Tripatizis, I. and Horst, H.G.: Detection of Australia-H-antigen in urine. *Nature* 231:266-267 1971.
 - 3) Serpeau, D., Mannoni, P., et al.: Hepatitis associated antigen in human bile. *Lancet* 1: 1266 1971.
 - 4) McKenna, P.J., O'Brian, J.T., et al.: Hepatitis and arthritis with hepatitis associated antigen in serum and synovial fluid. *Lancet* 2: 214-215 1971.
 - 5) Matsuda, S., Tada, K., et al.: Australia antigen in amniotic fluid. *Lancet* 1: 1117 1972.
 - 6) Linnemann, C.C. Jr. and Goldberg, S.: HBs Ag in breast milk. *Lancet* 2: 155 1974.
 - 7) Odelola, A.A., Johnson, A.O.K., et al.: Hepatitis B surface antigen in cerebrospinal fluid. *Lancet* 1: 674 1981.
 - 8) Friberg, T.R. and Williamson, D.: Hepatitis B surface antigen in human subretinal fluid. *Am J Ophthalmology* 95: 712-713 1983.
 - 9) Ward, R., Borchert, P., et al.: Hepatitis B antigen in saliva and mouth washing. *Lancet* 2: 726-727 1972.
 - 10) Villarejos, V.A., Visona, K.A., et al.: Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 291:1375-1378 1974.
 - 11) Heathcote, J.: Hepatitis B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1: 71-73 1974.
 - 12) Wong, M.L., Lehmann, N.I., et al.: Detection of hepatitis B surface antigen in the saliva of patients with acute hepatitis B and of chronic carriers. *Med J Aust* 2: 52-55 1976.
 - 13) Feiman, S.V., Krassnitski, O., et al.: Hepatitis B surface antigen in saliva of HBsAg carrier. *J Lab Clin Med* 85: 1042-1048 1975.
 - 14) 篠崎文彦, 早津良和, 他: B型肝炎ウイルスの伝播と唾液の役割について. *日口外誌* 29: 1632-1636 1983.
 - 15) 篠崎文彦, 早津良和, 他: HBs抗原キャリアーの唾液及び尿中の抗原検索について. *日口誌* 34: 110-115 1985.
 - 16) Pattison, C.P., Maynard, J.E., et al.: Epidemiology of hepatitis B in hospital personnel. *Am J Epidemiol* 101: 59-64 1975.
 - 17) 井戸健一, 小出富士夫, 他: 医療従事者における HBs 抗原, 抗 HBs 抗体および肝機能検査を中心とした疫学的研究(第一報). *肝臓* 16:712-717 1975.
 - 18) Smith, J.L., Maynard, J.E., et al.: Comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists. *J Infect Dis* 133: 705-706 1976.
 - 19) Denes, A.E., Smith, J.L., et al.: Hepatitis B infection in physicians; result of nation wide seroepidemiologic survey. *JAMA* 239: 210-212 1978.
 - 20) 荒川泰行, 勝原徳道, 他: 医療従事者における B型肝炎ウイルス感染の疫学的研究. *肝臓* 21: 1505-1512 1980.
 - 21) 柏木征三郎, 林 純, 他: 医療従事者における HBV 感染状況調査. *感染症学雑誌* 56:311-319 1982.
 - 22) Szmuness, W., Prince, A.M., et al.: Familial clustering of hepatitis B infection. *N Engl J Med* 289: 1162-1166 1973.
 - 23) 柏木征三郎, 加地正郎, 他: B型肝炎ウイルスの家族内伝播様式について. *感染症学雑誌* 50: 224-234 1976.
 - 24) 篠崎文彦: 歯科医療従事者と肝炎——とくに B型肝炎を中心として——. *北海道歯科医師会誌* 37: 21-36 1982.
 - 25) 篠崎文彦, 早津良和, 他: わが国における歯科医師の B型肝炎ウイルス感染に関する疫学的調査. *日口外誌* 29: 1865-1871 1983.
 - 26) 岡田隆滋, 平尾文男, 他: 重症心身障害児施設における HBV の浸淫状況——HBV 伝播における唾液の重要性——. *医学のあゆみ* 103:84-86 1977.
 - 27) 柏木征三郎, 林 純, 他: 心身障害児施設における HB 抗原の浸淫状況調査. HBV の伝播における唾液の重要性について. *感染症学雑誌* 53: 275-282 1979.
 - 28) Hurlen, B.: Origin of salivary hepatitis B surface antigen. *Scand J Dent Res* 88: 323-327 1980.
 - 29) Shikata, H., Suzuki K., et al.: Localization of hepatitis B surface antigen in the human parotid gland. *Oral Surg* 59: 58-62 1985.
 - 30) 岩淵武介, 相馬昭一, 他: 歯科診療と B型肝炎ウイルス感染防止について——とくに唾液を中心として——. *歯界展望* 54: 857-861 1979.
 - 31) 志方俊夫, 真弓 忠, 他: 抗原陽性血清の感染性と肝炎の潜伏期——チンパンジー実験による所見(予報)——. *肝臓* 17: 560 1976.