—臨床医のために—

B 型肝炎

荒牧 琢己*

日本医科大学第1内科学教室

Hepatitis B

Takumi Aramaki

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

1964年, Blumberg によるオーストラリア抗原の発見に端を発し, 肝炎ウイルスに関する研究は目覚ましい発展を遂げ, 特に B 型肝炎ウイルス (HBV) についてはほぼ全貌が解明されたと言っても過言ではない。その研究業績は直接臨床に応用され, 行政レベルでのワクチン等による肝炎予防にまで進展した。この間一般臨床医には急速な進歩に十分な理解が伴わず, 患者への対応に一部混乱もみられた。このような状況にかんがみ本稿では, HBV と B 型肝炎に関する臨床医に必要な最小限の知識を要約することとする。

1. HBV と抗原抗体系

HBV は既知のヒトウイルスとは類似性の乏しい特異な DNA ウイルスである。電顕的観察では, 図1のスキームで示すごとく, 2重構造を有する径42 nm の大型球型粒子と, 径22 nm の小型球型粒子と管状粒子とから成る。HBV の本体は Dane 粒子と呼ばれる大型球型粒子であり, 2重構造の内被, すなわち芯 (core) と, 外被 (surface) とから成る。HBs 抗原はこの外被と小型球型粒子, 管状粒子の抗原活性であり, 芯の抗原活性が HBe 抗原である。core 粒子を界面活性剤などで処理すると, HBe 抗原が露出する。さらに core 粒子の内部には HBV の遺伝物質である 2重鎖 DNA (HBV-DNA) と, その複写にかかわる DNA polymerase が含まれている。以上のこどく HBV と直接関連を有するのは Dane 粒子の core にある HBe 抗原, HBe 抗原などであり, HBs 抗原は HBV の存在を示すがウイルスそのものではない。

図1 B型肝炎ウイルス (HBV) 関連粒子

これら3種類の抗原に対し, 感染をうけた宿主はそれぞれに対する抗体, すなわち HBs 抗体, HBe 抗体, HBe 抗体を産生する。そのうち HBs 抗体のみが中和抗体, すなわち感染防御抗体である。

これらの HBV 関連抗原抗体系のうち, 日常臨床の検査技術で測定可能なのは, HBe 抗原を除く他の5つの抗原, 抗体である。HBe 抗原は肝組織蛍光抗体法によって証明される。

HBV 感染では, 通常のウイルス感染症と同様の一過性感染のほかに, 持続感染, すなわちキャリア (carrier) の成立が他と著しく異なる特徴である。

2. 一過性感染

HBV の一過性感染では図2のごとく1~6カ月の潜伏期の後, 黄疸, GOT, GPT の上昇にやや先行して HBs 抗原が血中に出現する。HBs 抗原は発症より1~2カ月後には消失する。HBs 抗体は発症よりほぼ6カ月以降に出現する。したがって, HBs 抗原の消失から HBs 抗体の出現まで, 両者が陰性の時期 (window) が存在することになる。HBs 抗体の存在は HBV 既感染, 免疫成立を意味する。したがって, 例え GOT, GPT など肝機能の異常があっても, HBs 抗体が陽性であれば, その肝障害は HBV とは別の原因によるとみなす

* 助教授

のが一般的である。

HBe 抗原も発症早期より血中に出現、短期間に消失、HBe 抗体へ seroconversion する。また、HBc 抗体も急性期に出現するが、その抗体価は低く、肝炎の回復に伴い上昇する。急性期の HBc 抗体は IgM 型であり、回復期には IgG 型となる。IgM 型の証明は HBV 初感染の診断に役立つ。

HBV の一過性感染では、一部劇症肝炎で死亡する例を除けば、ほとんどの例が治癒し、慢性化することはないと言われている。

3. 持続感染

初感染後、HBs 抗原は消失することなく数十年にわたり血中に放出され、HBc 抗体も持続的に陽性かつ抗体価は高く、IAHA 法で 2^{10} 以上を示す。一方、HBe 抗原抗体系については HBe 抗原が陽性のもの、seroconversion を起こし HBe 抗体が陽性のもの、両者陰性のものがある (図 3)。

HBs 抗原持続陽性者 (キャリア) のうち、肝障害を有するのは約 10% のみで、ほかはいわゆる無症候性キャリアである。このことは HBV それ自体には肝細胞障害性がないことを示唆する。肝細胞障害の発生に

図 2 HBV 一過性 (急性) 感染における抗原抗体系の推移

はウイルス側の因子よりも宿主の免疫応答がより重要である。

キャリアの成立に関与するのは、感染時の年齢、感染ウイルス量、体質などである。少なくとも本邦では成人の HBV 初感染からキャリアが生ずることは、腎不全、抗癌剤使用などによる免疫不全状態を除けばまれと考えられている。キャリアの感染時期はほとんど 4 歳以下の乳幼児期である。感染経路として約 30% が出生時の母児間感染、すなわち垂直感染で、残り 70% は父親を含む肉親など水平感染によると言われている。3 代にわたり母児間感染を示した自験 1 家系を図 4 に示す。

HBV の母児間感染では、HBe 抗原陽性の母親から生れた児に高率にキャリアが生じることより、キャリア化に感染ウイルス量も一部関与している可能性がある。キャリアは男性に多く、後述の HB ワクチンに対し一部 non-responder が存在するなど、キャリアの成立に体質の関与も疑われる。キャリア成立の機序として、侵入 HBs 抗原量が大量のため免疫反応が起こりにくい、あるいは HBs 抗原がヒトの生体成分に類似し、免疫監視機構の未熟な場合には免疫反応が起こらない、などの仮説が提唱されている。

現在、わが国人口の 2~3%, すなわち 200 万~300 万人がキャリアで、そのうち肝障害を有するものは前述のごとく約 10% である。肝障害の要因として宿主の

図 3 HBV 持続 (慢性) 感染における抗原抗体系の推移

図 4 3 代にわたり HBV の母児感染を示した 1 家系 (+, - は HBs 抗原を示す)

免疫応答の差をあげたが、臨床的検討からは HBe 抗原陽性のキャリアに多いことがわかっている。これらでは、急性肝炎様のシュブをくり返ししながら、あるいは潜行性に、慢性肝疾患へ進展する。一方、HBe 抗原は HBe 抗体へ natural seroconversion を起こすことがある。HBe 抗原陽性の慢性肝炎で seroconversion が起こり HBe 抗体が生ずると、肝硬変への進展率は少なくなる。したがってこのような現象はきわめて望ましいことであるが、1年で5～10%の頻度にすぎない。近年、B型慢性肝炎の治療法が種々研究されているが、その治療効果の目標は HBe 抗原の seroconversion にある。以上のごとく HBe 抗原の存在は、HBV の感染性、肝炎の活動性、進展性などに関連があり、その臨床的意義はきわめて大きい。

4. 予防

HBV 感染の予防、特に HB 免疫グロブリン (HBIG)、HB ワクチンによる予防法の確立は、この領域における飛躍的研究成果の一つである。

HBIG は 1ml 中に 200 国際単位以上の高単位の HBs 抗体を含むヒト γ -グロブリンで、通常、小児では 1 回量 1ml、成人では 5ml が筋注される。この受動的に与えられた HBs 抗体が感染 HBV の中和抗体として働く。したがって、HBV による汚染が生じた場合、あるいはごく近い将来、感染の可能性が強い場合が適応となる。PHA 法で 25,600 倍の抗体価を有する HBIG 1 回投与により 4～5 カ月は血中に HBs 抗体を維持できると言われる。

HB ワクチンは、HBs 抗原陽性で HBe 抗原が陰性、かつ GOT が正常の血液から、3 段階の遠沈により HBs 抗原を分離し、加熱処理、ホルマリン添加による感染性の不活化を行い、adjuvant として水酸化アルミニウムを吸着させたものである。この HB ワクチン中の精製 HBs 抗原量は 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。安全性はそのつどチンパンジー接種により確認される。HB ワクチンの適応を表 1 に示す。

本稿では主に医療従事者における HBs 抗原陽性血汚染事故および母児感染に対する予防について記す。

HBs 抗原陽性血による偶発汚染事故は主に医師、看護婦で生じ、注射針の刺傷によることが多い。本学付属病院でも年間 20 例以上みられる。この際行われねばならない手順は図 5 のとおりである。すなわち、第 1 は被汚染者の HBs 抗原抗体を明らかにすることである。HBs 抗原陽性者は対象外である。HBs 抗体が

表 1 HB ワクチンの適応*

[第 1 群]

1. HBe 抗原キャリア妊婦よりの出産児

[第 2 群]

1. HBe 抗原キャリアの家族 (特に乳幼児)
2. 頻回血液製剤投与予定者
3. HBe 抗原キャリアの婚約者、配偶者
4. HBe 抗原陽性血の汚染者

[第 3 群]

1. 医療関係者
2. HBs 抗原キャリアの家族
3. 海外長期滞在者

注：1 群から 3 群への順番は感染性の強さと理解してよい。
*厚生省肝炎研究連絡協議会による。

図 5 HBs 抗原陽性血による汚染事故における HBIG 投与手順

PHA 法で 2^3 以上であれば感染の危険はなく、無処置でよい。HBs 抗体が陰性または 2^3 未満であれば可能な限り早期、できれば 48 時間以内に HBIG を注射する。4～7 日後に必ず血中 HBs 抗体を調べ、陰性ある

いは2³未満であれば追加免疫が必要である。たとえHBs抗体の出現をみても以後少なくとも6カ月間にわたり定期的にHBs抗原抗体、GOT、GPTを検査する。HBIGによる受身免疫にもかかわらず発症した例では一般に潜伏期が長いからである。

HBワクチンの第1の適応は母児感染の予防である。その目的は一般ウイルス感染の予防とは異なり、出産時の感染予防のみならず、キャリア化の阻止にある。母児感染はHBe抗原陽性の母親の場合に高率に起こる。たとえ出産時の感染を防御しえても、出生後の水平感染の危険は残る。そこで、出産後の一定期間をHBIGの受身免疫により血中HBs抗体を維持しつつ、その間にHBワクチンを接種し能動免疫を獲得することを企てる。すでに厚生省通達による行政レベルでの予防が開始されている。その方法など詳細につい

ては省略する。

おわりに

HBV感染に関する必要最小限の事項を要約したが、キャリアあるいはB型肝炎患者に対する日常臨床での具体的対応など、残された重要な事項も少なくない。これらについては“B型肝炎医療機関内感染対策ガイドライン”などを参照されたい。

最後に、医療従事者の汚染事故対策、ワクチンによる感染予防などに関し、本学においても組織的対策の機運が高まることを切に望む。

この論文は日本医科大学医師会「第1回わかりやすい医学講座」(1985年10月)の講演要旨をとりまとめたものである。

(受付: 1986年8月21日)