

慶應義塾大学病院における B 型肝炎ウイルス関連血液汚染事故対策への考察

横山 裕一* 河内山朝子* 藤井 香*
齊藤 郁夫*

1) はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) は、主に HBV 感染者の血液を媒介して感染する。10日間放置した乾燥血液検体でも汚染源になりうるとされる⁽¹⁾。ウイルス抗原は、HBV 感染者の乳汁、胆汁、髄液、便、咽頭ぬぐい液、唾液、汗、関節液、精液中など、種々の体液からも検出される⁽²⁾。一般的に感染力を持つウイルス粒子濃度は血液中に比べ、他の体液中では低く、感染危険率は低いもののすべての体液は感染源として扱う。

医療現場では、患者との接触や患者に使用した注射針を介して、医療従事者が患者の血液や体液と接触し (血液汚染事故)、HBV に感染する可能性がある。HBV へ感染しても、臨床症状が現れない不顕性感染で終わることも多いが、6週間から6月の潜伏期を経て、急性肝炎が引き起こされることもある⁽³⁾。HBV 関連の血液汚染事故における肝炎発症率は、HBe 抗原陽性血液との接触で 22-35%、HBe 抗原陰性血液との接触で 1-6%、不顕性感染の成立率は、前者で 37-62%、後者で 23-37%とされる⁽⁴⁾。

HBV 感染による急性肝炎は一般的には予後

が良好であるが、希に劇症化したり慢性化しさらに肝硬変に至り、生命の危険をもたらすこともある⁽³⁾。よって、医療従事者は、常に患者の体液と接触しないように注意を払うべきで、医療現場で患者の体液と接触する可能性がある場合は、常に手袋、ゴーグル、マスクなどの着用が推奨される。しかし、備えが不十分であったり、備えが十分でも不測の事態で、患者の体液に接触してしまうことは常に起こりうる。実際にどの医療現場においても血液汚染事故は無くならず、本院でも2001年度には135件の血液汚染事故が報告され、22件 (16.3%) が HBV 関連の事故であった。よって、医療従事者を HBV 感染から守るためには、さらなる対策が必要である。

現在、一般的な予防策は、事前の対策としての HBV に対するワクチンの使用と、事後の対策としての抗 HBV ヒト免疫グロブリン製剤 (グロブリン製剤) の使用である。それらの対策は、本院でも、保健管理センターを中心に行っているが、本論では、最新の知見を鑑み、その現状について考察する。

2) HBV の構造

HBV はヘパドナウイルス科に属する DNA

* 慶應義塾大学保健管理センター

ウイルスで 3215 個の DNA (塩基) を有し、その塩基を鋳型に 4 種の蛋白を作っている (図 1)。その蛋白は、2848-832 塩基がつくるエンベロープ蛋白、2037-1620 塩基がつくるポリメラーゼ蛋白、1814-2449 塩基がつくるコア蛋白、1374-1814 塩基がつくる X 蛋白である⁽⁶⁾。このうち、エンベロープ蛋白は、155-832 塩基の S 蛋白 (226 アミノ酸) と 2848-154 塩基の pre-S 蛋白 (174 アミノ酸) に分かれているが、これらの蛋白に対する抗体が、感染防御抗体となる⁽⁵⁾。現在市販されている HBV ワクチンは、遺伝子工学を用いてエンベロープ蛋白の一部を作成し、それに対する免疫反応を惹起させるものである。

3) HBV の構造の変異とワクチンおよび HBs 抗体価測定に関する問題

HBV は総てが同じ構造を持っているわけではなく、個々で構造が変化している。現在市販の HBV ワクチンの多くはエンベロープ蛋白のうち、S 蛋白を抗原にしたものであるが、この S 抗原にも変異が認められる。

HBV で S 蛋白領域の 518-520 塩基でリジン

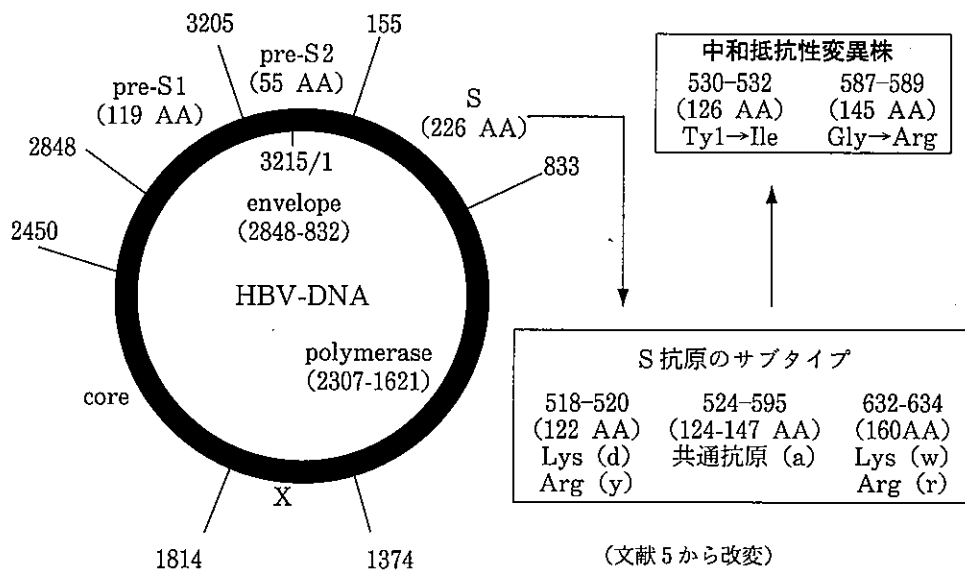
をコードするものを d 型、アルギニンをコードするものを y 型と定義されている。また、632-634 塩基がリジンをコードするものを w 型、アルギニンをコードするものを r 型と定義されている。これらの 2 つの変異とその間の 524-595 塩基で決まる 24 のアミノ酸からなる a 抗原と併せて HBV は adw, adr, ayw, ayr の 4 つサブタイプに分類される⁽⁵⁾。それぞれのサブタイプの分布には地域差があるとされる (表 1)。

α 抗原に変異を持つ HBV も知られている。多くの HBV は 530-532 塩基にタイロシン、587-589 塩基にグリシンがコードされているが、それぞれが、イソロイシン⁽⁶⁾ やアルギニン⁽⁷⁾ に変異した HBV が存在する。これらは、中和

表 1 世界各地に分布する HBV サブタイプ

adr	日本 80%, 東南アジア
adw	日本 20%, 欧米, フィリピン, 南アフリカ, オーストラリア 50%
ayr	日本 0.4%, ニューギニア 5%
ayw	アフリカ, 地中海, ソ連, 東欧, オーストラリア 50%

(文献 5 から改変)



(文献 5 から改変)

図 1 B 型肝炎ウイルスの構造

抗体変異株と呼ばれ、通常のワクチンでは、十分な感染防御が期待できない。

HBV の pre-S 領域にコードされた蛋白質に対する抗体も HBV 感染防御力を発揮する⁽⁵⁾。これらの抗体は上述の種々の S 抗原の変異に関係無く感染防御に有効であると考えられる。pre-S 蛋白に対するワクチンも開発され、日本では、3205-154 塩基にコードされる pre-S2 (55 アミノ酸) と adr タイプの S 抗原を混合したワクチンが市販されている。

HBV ワクチン接種によって免疫が獲得されたかどうかは、宿主の HBs 抗体測定を行って調べる。その抗体測定系は数社から市販されているが、系によって用いられている S 抗原のサブタイプに違いがある。測定系の抗原と宿主が獲得した抗体のサブタイプに不一致があると、抗体価が低く評価される可能性がある。現在本院では、adr 型のワクチン接種を行い、adr 型の抗原を使用した測定系 (ルミパレス, フジレビオ社) を用いて抗体価を測定しているため、抗体測定におけるサブタイプ不一致の問題はないと考える。また、現在 pre-S 蛋白に対する抗体測定は一般には行われていない。現在本院で用いているワクチンは pre-S 蛋白を含んでいるため、今後 pre-S 蛋白に対する抗体測定も併せて行っていくことは意義があると考えられる。

4) 本院における HBV ワクチン使用実績

上述のように、本邦では、数社が HBV ワクチンを販売している。本センターでは、過去に 5 社 6 種類の HBV を使用してきたがその使用成績を表 2 にまとめる。ワクチン 2-5 は adw 抗原を含みワクチン 1, 6 は adr 抗原を含んでる。またワクチン 6 は、pre-S 抗原も併せて含有している。

ワクチン接種による抗体獲得率は、78.9%—93.8%であった。これは報告されている各社ワクチンの抗体獲得率とほぼ一致している。一方、副作用出現率にかなりばらつきがあった。しかし、これは調査方法が毎年違い、これらの数字を単純に比較することはできない。

米国の厚生省にあたる疾病管理予防センター (CDC) は、HBV ワクチンは比較的 safely に接種できるとしている⁽⁸⁾。即ち、全米における約 1 億人に対する HBV ワクチン使用経験で生じた主な副作用は、ワクチン接種部位の疼痛、微熱であり、しかもその発生頻度はプラセボの接種時に生じる頻度と差がなかったとする報告も紹介している。また HBV ワクチン接種において、約 60 万例に 1 例の割合でアナフィラキシーが起こることも紹介している。よって、一度アナフィラキシーを起こした者へのワクチンの接

表 2 慶應義塾大学病院医療従事者への HBV ワクチン使用成績

	使用年度	使用件数	陽性率	副作用報告	抗原亜型
1 A 社	-1988	616	84.9%	31.1%	adr
2 B 社	1989	182	88.5%	6.6%	adw
3 C 社-1	1990-1993	961	92.7%	4.2%	adw
4 D 社	1994-1996	885	78.9%	23.6%	adw
5 C 社-2	1997-1999	749	83.7%	27.5%	adw
6 E 社	2000-	622	93.8%	32.5%	adr+preS

種は禁忌である。さらに、CDC は、ワクチン接種後に脱毛、Guillain-Barre 症候群、横断性脊髄炎、多発性硬化症、視神経炎、痙攣、慢性関節リウマチ、種々の自己免疫性疾患が起きたとする報告もあるが、全米ではそれらの副作用と HBV ワクチン接種の関連性は無いと結論づけられているとしている。当センターでは、ワクチン接種と関連が推測される好酸球増多症を 1 例経験したため、厚生労働省に報告した。

5) 本院におけるグロブリン製剤使用状況

HBs 抗体を獲得していない者が、HBV 汚染血液に曝露した場合は、曝露から 48 時間以内、遅くとも 7 日以内にグロブリン製剤が投与されることが推奨される。本院で用いているグロブリン製剤中には、HIV、HCV、HBV が混入していないことが PCR 法で証明されている。また、本剤投与による重篤な副作用は報告されていない。しかし、本剤には IgA が少量混入しており、希ではあるが IgA 欠乏症の者が本製剤の投与を受けると重篤なショックを起こすとされる⁽¹⁰⁾。また、本剤は非加熱血液製剤であり、バルボウイルスや未知の病原体の混入の可能性が否定できない⁽¹⁰⁾。バルボウイルスは妊婦に感染すると高頻度で胎児に奇形をもたらす。CDC は、グロブリン製剤は妊婦や授乳中の女性にも禁忌では無いと紹介している⁽⁸⁾が、本センターでは、妊娠中の者への投与は慎重に行うべきであると考えている。

HBV ワクチンプログラムを終了させるための費用（ワクチン 3 回接種の費用）は約 6000 円程度であるが、グロブリン製剤は 1 回の投与に約 4 万円かかる。医療経済面からも、グロブリン製剤投与は極力控えるべきであると考えられる。HBV ワクチン接種が完了していれば本剤投与の必要性はない。よって、医療従事者は、

グロブリン製剤投与に関する種々の問題を回避するためにも、就職時に HBV ワクチンプログラムを完了させておくべきである。筆者らは、HBV ワクチン接種頻度に差がある 2 つの集団の追跡調査を行い、グロブリン製剤の使用頻度は、ワクチン接種により有意に減少させることができることを示した⁽¹¹⁾。しかし、本センターで、HBV 関連の血液汚染事故対策として使用した、グロブリン製剤本数は年々増加しているのが現状である（表 3）。本院では毎年 100 万円程度を HBV ワクチン購入に充てているが、平成 13 年度には、約 70 万円をグロブリン製剤購入に使ったことになる。

6) 本院における HBV ワクチン接種とそのフォローアップの現状

本院では、医療従事者の HBs 抗体をまず就職時に測定している。抗体価が陰性を示した者へは、希望があれば、HBV ワクチン接種を行っている。米国では医療従事者は他の種々の感染症に対するワクチン接種とともに、HBV ワクチン接種を義務づけられている。しかし、日本ではそれを義務づける法律がまだ無いので、今後その整備が必要であろう。またワクチン接種は、厚生労働省が定めるところの予防接種実施規則、および予防接種実施要領に準拠して行われている。

HBV ワクチン接種は、ワクチン歴が無い者

表 3 慶應義塾大学病院における血液汚染事故時の乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン使用状況

平成 9 年	7 本
平成 10 年	9 本
平成 11 年	16 本
平成 12 年	18 本
平成 13 年	17 本

へは、初回、1 ヶ月後、6 ヶ月後の 3 回の基礎接種を行い、3 回目の接種から 1 ヶ月以上の間隔をあけて HBs 抗体を獲得したかどうか検査する。また、ワクチン歴があるものの、抗体価が低い者へは、希望があれば 1 回の追加接種を行う。さらに、本センターでは、毎年秋の教職員健診で、抗体価が維持されているかどうか確認する。抗体価が低くなった者へは、やはり希望があれば年 1 回の追加接種を行う。

表 4 に本院における成人病健診受診者数と、HBs 抗体陽性率を示す。1999 年には HBs 抗体獲得率は 42.4%であったが、2002 年には 56.6%と上昇した。この上昇は統計的に有意で、本院において HBs ワクチン接種がしだいに浸透していると考えられる。成人病健診を受けた医師、看護師に限ると、2002 年度における抗体陽性率は、66.6%で、陽性低値者を含めると 79.8%が陽性であった。

ワクチン接種により HBV に対する抗体を獲得しても、その抗体価は年々低下する。しかし、近年 HBV ワクチン接種後長期間経過し抗体価が低下した者でも、HBV に感染して再度抗原に曝露されると十分な抗体産生応答が起きることが報告された^(12, 13)。このことは、一度抗体を獲得すれば、抗体価が下がっても十分な免疫記憶が残っていることを意味する。即ち、ワクチン

コースが完了した後の抗体価追跡やワクチン追加接種は不要であると考えられ、CDC もその旨明言している⁽⁸⁾。この CDC のガイドラインに従うことで、ワクチン投与回数と抗体価検査回数を減らすことができる。そのことは、それらの費用削減や、ワクチン接種による健康被害の減少が期待できる。

また上述のように、ワクチンと抗体測定系の抗原のサブタイプが一致していないことにより、抗体価が低く算定される可能性があるため、その評価には注意を要する。

近年、本センターでは、HBs 抗体低値者 526 人にワクチンの追加接種を行い経過観察を行ったところ、1) 追加接種後 1 週間では抗体価は上昇しなかった、2) 28 週後には、56%が再度低値になったという知見を得た⁽¹⁴⁾。即ち、ワクチンにより HBs 抗体を一度獲得しても、抗体価が低下すると、HBV に感染した最初の 1 週間は抗体量が不十分で、免疫記憶だけでは完全には感染防御できない可能性を示唆する。実際に HBV ワクチンを接種した者を数年間経過観察した別の報告では、肝炎が発症したり、キャリアー化した者はいなかったものの、HBc 抗体の陽性化が約 2%に観察されたとしている⁽¹⁵⁾。このことは、HBV ワクチン接種を受けても、HBV に感染する可能性があることを

表 4 慶應義塾大学病院の成人病健診受診者の HBs 抗体陽性率

年度 (年)	1999	2000	2001	2002
健診受診者数	2106	2367	2413	2466
抗体陽性者数	892 (42.4)	1206 (51.0)	1353 (56.1)	1382 (56.0*)
抗体陽性低値者数	323 (15.3)	339 (12.7)	306 (14.3)	285 (11.6)
抗体陰性者数	891 (42.3)	822 (34.7)	754 (31.2)	799 (32.4)

人 (%)
*: P < 0.0001, 1999 年に比べ (χ² 検定)

意味する。このワクチン接種後の HBV 感染は宿主の免疫能が種々の原因で低下した可能性やワクチンが無効な変異株が感染した可能性なども考えられるが、ワクチン接種から時間が経過し抗体価が低値になり感染防御力が不十分になったため新たな感染が成立した可能性も否定できない。またその報告では感染例はすべて不顕性感染であったとしているが、このことは顕性感染は決して起こらないことを保証するものではない。これらの根拠から、本センターでは CDC のガイドラインには従わず、医療従事者の抗体価のモニターを年一回行い、抗体低値者へは追加接種を行っている。

7) 本院における HBV 関連血液汚染事故対策の現状

本院では血液汚染事故が起こった場合、汚染血液宿主の HIV, HCV, HBV, 梅毒の感染状況を調べ、陰性であることが確実である場合以外についてはマニュアルに基づいて種々の対策を行っている。CDC のガイドラインは、血液汚染事故の対策は HBV や HIV 感染への対

応など可及的速やかに対応すべきで、24時間体制で対応にあたることを奨めている⁽⁸⁾。よって、本センターの業務時間に本センターが対応しているのは勿論であるが、それ以外の時間帯では内科の当直医が対応にあっている。

本院における HBV 関連の血液汚染事故への対策の現状を図 2 にまとめた。本院では、医療従事者が HBV 感染血液に曝露した場合、曝露者のワクチン歴の有無に関わらず、曝露者の HBs 抗体価を測定し、陽性の場合は無処置とし、抗体価低値または陰性の場合にはグロブリン製剤の投与とワクチン接種を奨めている。現在のところ本センターでは、HBV 血液汚染事故時のグロブリン製剤投与は事故後 1 回に限っている。これは、グロブリン製剤が高価であることが主な理由であるが、今後 CDC が推奨するように数回の投与を行うようにするかどうか検討を要する。また事故後の緊急ワクチンプログラムは最近本センターでも取り入れた。

しかし、上述の CDC のガイドラインが示すように、ワクチンコースが完了した後の抗体価のモニターやワクチンの追加接種は不要という

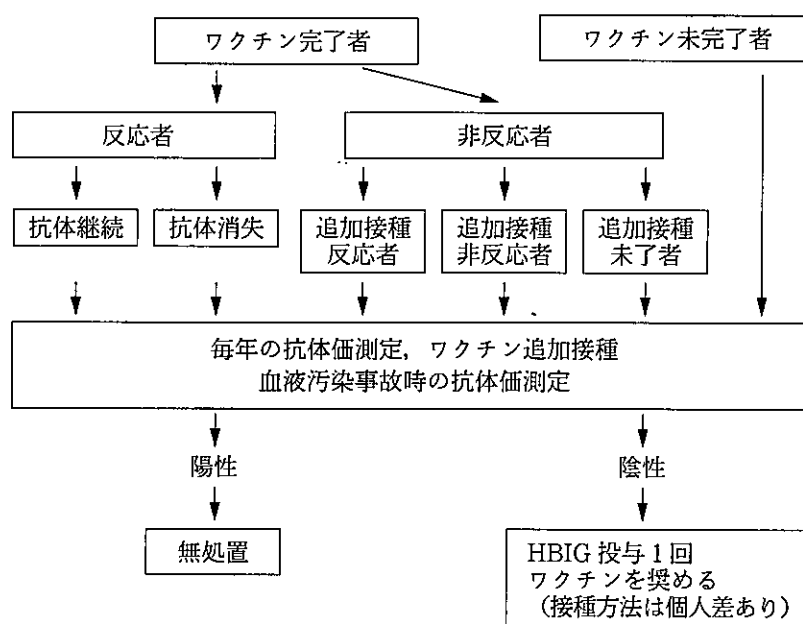


図 2 慶應義塾大学病院の医療従事者における HBV 関連血液汚染事故への対策

ことであれば、図 3 に示すような簡略化したマニュアルに書き換えることも可能である。即ち、医療従事者が HBV 感染血液に曝露した場合、曝露者が HBs 抗体の陽性化が過去に確認されていれば無処置、未確認であればグロブリン製剤を投与し、ワクチン接種をワクチン歴によって選択されたスケジュールに従って行うということになる。このマニュアルであれば、曝露者の曝露時における HBs 抗体測定は省略でき、グロブリン製剤、ワクチン追加接種の適応も狭まるので、感染対策費の削減が期待される。しかし筆者らは、現在のところ、HBs 抗体価低値者が HBV 感染に対して十分な感染防御力を有しているかどうか不明であるとする立場から、血液曝露時に抗体低値を示した事故者へも、グロブリン製剤を投与すべきと考えている。

一般に HBs 抗原 (+) 抗体 (-) HBe 抗原 (-) HBe 抗体 (+) を示す HBV キャリアは、セロコンバージョンを起こしたキャリアとされ、ウイルス量は低く感染力も弱いと考えられる。実際に上述のように、肝炎の発症率は、HBe 抗原陰性血液との接触では、HBe 抗原陽性血液との接触に比べかなり低い⁽⁴⁾。しかし、

近年、HBV の precore 変異株という特殊なウイルスの存在が明らかとなった。この変異株は、HBe 抗原をコードする DNA に変異があり、産生される HBe 抗原の構造が通常のものとは変化していてウイルス量が多くても、HBe 抗原が従来の検査では検出されないことがある。この precore 変異株が劇症肝炎を起こすことも報告されており⁽¹⁶⁾、HBe 抗原陰性の汚染血液が感染源の血液汚染事故であっても厳重な管理が必要であると考えられる。

総 括

B 型肝炎ウイルスおよびその感染症に関する知見をまとめ、慶應義塾大学病院における B 型肝炎ウイルス関連の血液汚染事故対策の現状を総括し、最新の知見をふまえその現状に考察を加えた。

文 献

- 1) Bond WW et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1, 550-551, 1981
- 2) Bond WW et al. Viral hepatitis B: aspects of

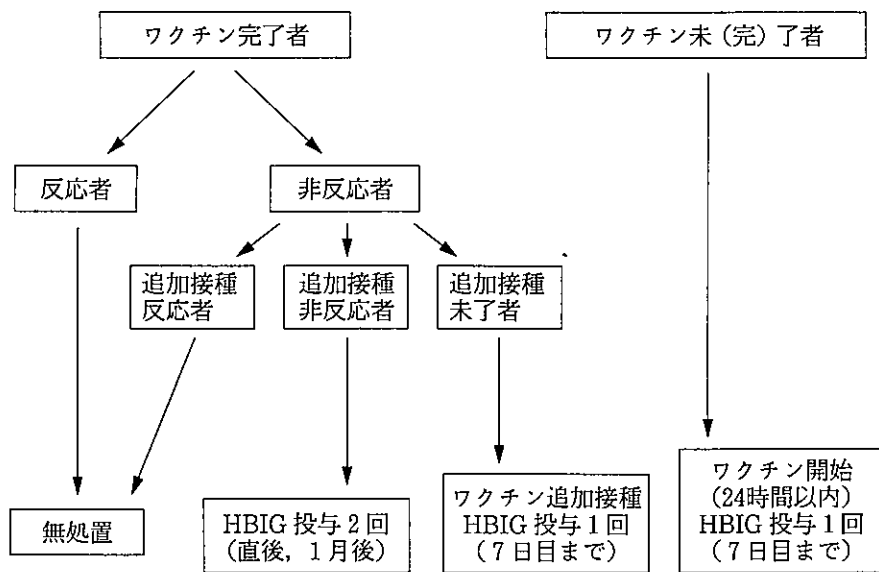


図 3 HBs 抗原陽性血液への曝露時の対策 (新案)

- environmental control. *Health Lab Sci* 14, 235-252, 1977
- 3) 内科学 (杉本恒明, 小俣政男編) 朝倉書店, 1999
 - 4) Werner BG et al. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations. Use of e antigen to estimate infectivity. *Ann Int Med* 97, 367-369, 1982
 - 5) ワクチンハンドブック (国立予防衛生研究所学友会編) 丸善・出版事業部, 1994
 - 6) Carman WF et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 2, 588-91, 1989
 - 7) Okamoto H et al. Mutations within the S gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatr Res* 32; 264, 1992
 - 8) Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure. Prophylaxis <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5011a1.htm> (June 2001)
 - 9) Grady GF et al. Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 138, 625-638, 1978
 - 10) 血漿分画製剤静注用ヘブスプリン-IH 使用説明書. 三菱ウエルファーマ株式会社. 2001年10月作成
 - 11) 河内山朝子他. 医学部における B 型肝炎ワクチン接種の意義. 慶應保健研究, 2003 (印刷中)
 - 12) European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 355; 561, 2000
 - 13) Williams JL et al. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized healthcare workers. *Vaccine* 19; 4081, 2001
 - 14) Yoshida T et al. Hepatitis B booster vaccination for healthcare workers. *Lancet* 355, 1464, 2000
 - 15) Ayerbe MC et al. Assessment of long-term efficacy of hepatitis B vaccine. *Eur J Epidemiology* 17; 150, 2001
 - 16) Liang TJ et al. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *NEJM* 324; 1705, 1991