



感染症の話

B型肝炎

B型肝炎の原因ウイルスであるB型肝炎ウイルス(HBV)は、1963年Blumbergらによるオーストラリア抗原の発見が契機となり、当初は免疫血清学的手法を用いて研究されてきた。1970年にHBVの本態であるDane粒子が同定され、さらに1979年ウイルス粒子から、そこに含まれるウイルスゲノムがクローニングされるにいたり、HBVは一躍分子生物学の研究対象となり、HBV及びB型肝炎に関する知見は飛躍的に進展した。

疫学

1972年にHBs抗原検査が導入されて以来、輸血後B型肝炎は減少の一途を辿っているが、1995年～1996年、日赤血液センターでの初回献血者集団においてHBs抗原陽性率を求めた結果から、30歳未満では陽性率1%以下であるものの、40歳代では約1.5%と依然として高い値を示すことがわかっている。また、低年齢層における陽性率は、母子感染防止事業が開始された1986年以降年々減少し、1997年の調査では0.05%と報告されている。HBVの持続感染は乳幼児期の感染によって成立し、成人期初感染によるものはまれである。持続感染後、大部分は肝機能正常なキャリアーとして経過し、その後、免疫能が発達するに従い顕性または不顕性の肝炎を発症する。そのうち90%はseroconversionを起こし、最終的に肝機能正常の無症候性キャリアーへ移行し、残り10%が慢性肝炎へ移行し肝機能異常を持続する。HBV抗原持続陽性の慢性活動性肝炎は1～10年の経過で肝硬変に至り、また、肝硬変ないし慢性肝炎進展例からは高率に肝細胞癌を発症することが知られている。(関連記事として、病原微生物検出情報(IASR)Vol.21, No.4(No.242) 「 <特集> 急性ウイルス性肝炎 1999.4～12 」を参照のこと)

病原体

HBVはDNA型の肝炎ウイルスでヘパドナウイルス科に分類される。直径約42nmの球状ウイルスで外被(エンベロープ)とコアの二重構造を有している。表面を被うエンベロープ蛋白がHBs抗原、その内側のコア蛋白がHBc抗原と呼ばれる。コアの中には、不完全二本鎖のHBV DNAやHBV関連DNAポリメラーゼが存在している。HBV DNAは約3,200塩基からなり、HBs抗原、HBc抗原、X蛋白質、DNAポリメラーゼがコードされている。HBVは、HBs抗原のエピトープの違いによって4つのサブタイプ(adr, adw, ayw, ayr)に分けられている。

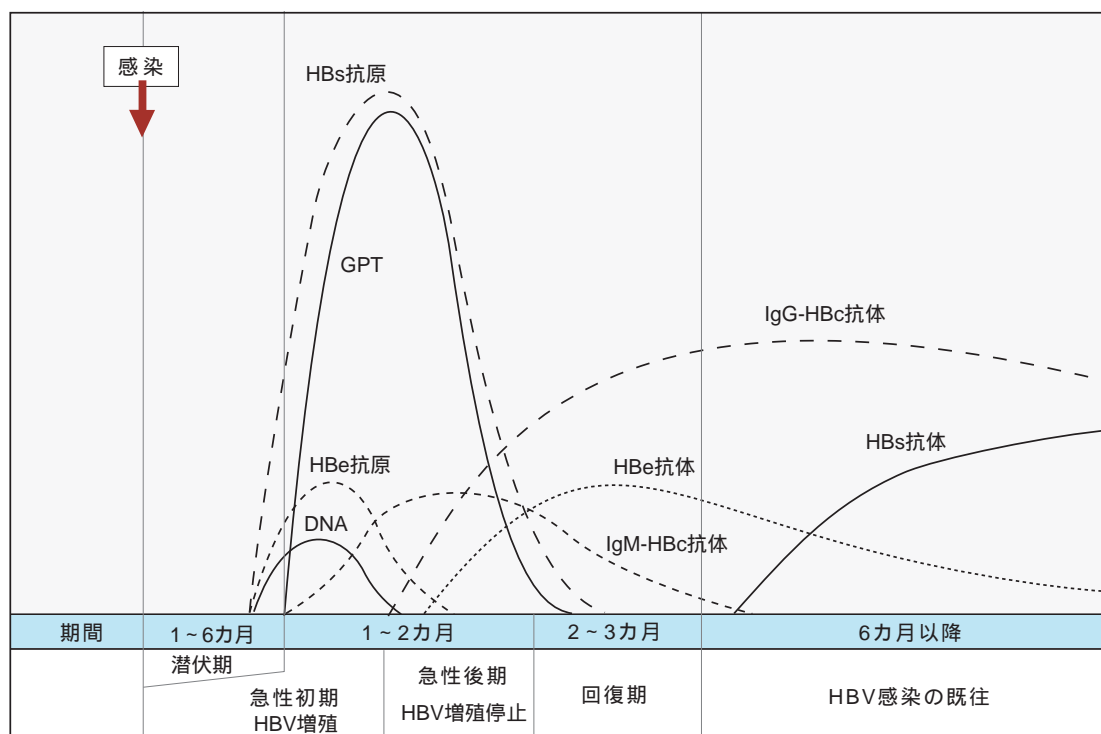
臨床症状

B型急性肝炎では、発熱、食欲不振、全身倦怠感、悪心・嘔吐、右季肋部痛、上腹部膨満感、濃色尿などの症状がみられ、引き続き黄疸が認められるようになる。宿主の免疫能に異常がなければ、以上の過程でHBVは生体から排除されキャリア化することはない。しかし、免疫機能の不十分な乳幼児の場合、宿主の免疫能が低下した病態、免疫抑制剤の投与を受けている場合、などの感染においてキャリア化へ移行する例が存在する。B型急性肝炎患者のうち約1%が劇症化へ進展すると言われている。B型急性肝炎の劇症化の機序は明らかでないが、HBs抗原/HBs抗体複合体によるArthus現象によって広範囲の肝細胞壊死を惹起することが考えられている。

病原診断

B型肝炎のウイルス診断として、HBs抗原・抗体、HBc抗体、HBe抗原・抗体、HBV DNA検査、及びHBV DNAポリメラーゼ活性の測定が行われている。図1にB型急性肝炎における各種ウイルスマーカーの経過を示す。HBVの感染状態ではHBs抗原が持続的に産生されており、HBs抗原が陽性であればB型肝炎と診断しうる。HBs抗体はHBVに対する中和抗体と考えられており、HBs抗原が経過とともに減少、消失し、HBs抗体が出現してくる。しかし、まれにHBs抗原の抗原決定領域に変異があるために、HBs抗原が検出されないことがある。また、HBVによる劇症肝炎の場合も、病院に運ばれた時点では既にHBsAgが消失していることがある。診断の際にはIgG-HBc・IgM-HBc抗体価をあわせて測定することが望ましい。すなわち、HBs抗原陰性でもIgM-HBc抗体が高力価であればHBVキャリアを疑い、HBV DNAの検出などを更に実施する。IgG-HBc抗体はIgM抗体に遅れて出現する。HBc抗体は中和抗体でなく、IgG-HBc抗体陽性の場合、現在HBVに感染している場合と既に治癒している場合の両方の可能性がある。可溶性蛋白であるHBe抗原はHBV増殖時に産生される。一般にHBe抗原陽性の場合、肝内でのウイルス増殖が盛んで血中にウイルスが多量に存在し、感染性も強いと考えられる。一方、HBV遺伝子のコアプロモーター領域やプレコア領域の変異によってHBe抗原を産生しないウイルスの存在が明らかになっており、B型劇症肝炎例でこのような変異HBVが多く観察されることが報告されている。より詳細な病原体診断には、高感度な遺伝子検査法によるHBV DNAの定量および塩基配列の解析が必要である。

図1. B型急性肝炎におけるウイルスマーカーの変動



(Medical Practice 13: 1367-1371, 1996)

治療・予防

B型急性肝炎は本来、自然治癒する傾向が強い疾患である。治療上最も大切な点は、極期を過ぎたか否かを見極めることであり、劇症化への移行の可能性に留意しながら対処することが重要である。特に、肝予備能を反映するプロトロンビン時間、ヘパラスチンテストなど凝固系検査は明らかな改善傾向を示すまで測定し、また、腹部エコー、CT検査により肝萎縮の程度を把握する。B型急性肝炎の生命予後は、重症化、劇症化しなければきわめて良好である。劇症化した場合には、血漿交換、人工肝補助療法、生体肝移植などの治療が必要となる。

HBV感染の予防は感染経路を遮断することであり、輸血用血液および血液製剤のウイルス検査、またワクチン接種が有効である。B型肝炎ワクチンは我が国では1985年に認可され、翌年からは母子感染防止事業にグロブリン製剤との併用で用いられ、大きな成果をあげている。また、医療従事者などのハイリスクグループにおいても、予防接種が感染防止に有効である。第一世代のワクチンは、HBVキャリアの血漿より精製されたHBs抗原を用いたものであるが、その後、組換えDNA技術を応用してHBs遺伝子を酵母や動物細胞で発現させ製造した第二世代、さらにプレS蛋白をHBs抗原に付加させたワクチンも認可されている。

発生動向調査について

急性ウイルス性肝炎は感染症法において4類感染症に分類されており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届けることとなっている。慢性肝炎、HBVキャリアについては届け出の対象にならない。なお報告の基準は以下の通りである。

診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたもの

- (1) 病原体抗原の検出
例: 血清からのHBs抗原の検出
- (2) 病原体遺伝子の検出
例: PCR法など
- (3) 病原体に対する抗体の検出
例: 血清中のIgM-HBc抗体の検出

上記のB型急性肝炎の報告のための基準を満たすもので、かつ劇症肝炎となったものについては、報告書の「症状」欄にその旨記載する。なお、劇症肝炎については以下の基準を用いる。

- ・ 肝炎のうち、症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡II度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すもの。発病後10日以内の脳症の出現は急性型、それ以降の出現は亜急性型とする。

(国立感染症研究所ウイルス第二部 鈴木哲朗)