

図1 各キットを用いた抗HBs抗体希釈系列検体の測定結果

表に示した8種類のキットを用いて抗HBs抗体国内標準品の希釈系列検体(0~640 mIU/ml)を測定した結果を表す。なお、図におけるキットの番号は、表におけるキットの番号に対応する。

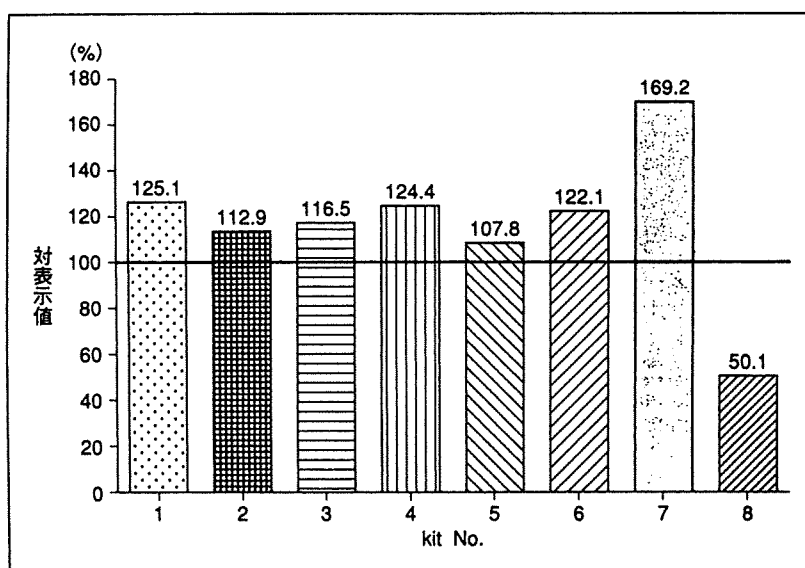


図2 各キットの対表示値  
対表示値(%)とは、各検体の抗体濃度(期待値)と測定値の比を各濃度ごとに計算し、それらを平均した値のことである。

assay), CLEIA 法による「mIU/ml」表示の両者が混在して用いられている。しかし今後は国際的調和の観点からも、WHO の国際標準品を基にした「mIU/ml」に統一されるべきである。また“緒言”でも述べたように、HBV 感染防御に有効な抗 HBs 抗体価の基準について、WHO や CDC が提唱する 10 mIU/ml という基準についてわが国でも詳細に検討すべき時期がきている。以上の観点から、現在国内で承認を受け販売/使用されている抗 HBs 抗体測定キットにおいて、同一検体系列を測定しその結果を比較した場合、使用するキットによる測定結果に乖離がないことが今後の基準作成の前提条件となるだろうと考える。

本研究の結果から、現在国内で使用されている 8 種類のキットのなかで、6 種類のキットにおいてはほぼ同様の測定値を示したが、2 種類のキットではそれぞれ約 1.5 倍、約 0.5 倍の測定値を示した(図 2)。この結果は Ogata によってすでに報告されているアーキテクト(#2)とルミパルス(#7)における測定値の乖離と良く一致する<sup>4,5)</sup>。そこでこれらのキットについて製造メーカーと検討した結果、その原因が判明し、それに従いキットが改善されることとなった。そして、それぞれのキットにおいて現在申請に向けて開発中、および一部変更申請が行われている。したがって、こ

れらの申請が認められた段階では、8 種類すべてのキットで同一検体に対してほぼ同一の測定値を示すことになるだろう。

今後は HB ワクチン投与の有効性(感染防御能の獲得)を検証するためにも、抗 HBs 抗体価の正確な測定が重要である。そのためには測定キット間での測定結果に乖離がないことが必須であり、今回の報告でそれが実現されつつあることが示された。

#### 謝辞

本研究における抗 HBs 抗体価の測定にあたり、各キットの製造/販売会社の方々に多大な御協力をいただきましたことを深謝いたします。また本研究の遂行にあたり、数多くの御助言をいただきました燕労災病院の小方則夫博士に深く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Meeting on hepatitis B control through immunization. RS/2002/GE/05, Japan, 2002
- 2) A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 54(RR16): 1-23, 2005
- 3) A Comprehensive Immunization Strategy to Elimi-

nate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Part II : Immunization of Adults. MMWR 55(RR16) : 1-25, 2006

- 4) Ogata N : Requirement of standardizing anti-HBs assay methods in Japan for HBV infection-preventing strategy-discrepancy of anti-HBs measurements among three different kits widely used in Japan. Rinsho Byori 54 : 960-965, 2006

- 5) Ogata N : Measurements in international units of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) after immunization with a yeast-derived, subtype adr hepatitis B vaccine are considerably different between chemiluminescent immunoassay (CLIA) and chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA). Rinsho Byori 54 : 340-343, 2006

## 許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、  
(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。  
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail : info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)

# 病院機能向上研究結果報告集

第 3 号

平成19年度

独立行政法人  
労働者健康福祉機構

## 序 文

この研究結果報告集は、「病院機能向上のための研究活動支援要綱」（平成16年4月制定）に基づき労災病院に勤務する職員が取り組んだ研究のうち、19年度に終結した39題（施設間の共同により研究を行う『労災病院間共同研究』5題、同一施設内において個人又は共同により研究を行う『施設単独研究』34題）の研究結果を取りまとめたものです。

本研究は、労働者健康福祉機構の担う医療の質を高め、併せて研究に対する職員の意欲の向上を促し、ひいては『労災病院の機能向上』に寄与することを目的としており、疾病の予防法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の調査、分析等を内容とする医学研究(医学、歯学、薬学、リハビリテーション学、予防医学、看護学、健康科学など)はもとより、日常業務の改善方法、病院の経営改善策の検討に至るまで幅広い内容となっており、労災病院に勤務する全ての職種(医師、看護職、医療職、事務職)を対象に広く募集しております。

今回提出された研究結果報告書を拝見しますと、医師による研究報告だけでなく、看護職や医療職による研究報告も多数あり、テレビ電話による在宅認知症の方の生活支援に取り組んだ言語聴覚士による研究報告や、労災病院の治験ネットワークの構築のための研究に取り組んだ薬剤師による研究報告など、様々な視点により取組まれた研究報告、また、既に報告を終えた研究の更なる発展・改善に取り組んだ研究報告など、たいへん興味深い内容になっております。今後益々多くの職種の方々が積極的に本研究に取り組み、有意義な研究報告がなされることを心から期待しております。

末筆ではございますが、労災病院を取り巻く厳しい状況の下、日常業務の傍ら日夜本研究に励んでこられた皆様に深甚の敬意を表します。

今後、各位の一層の御努力を期待しております。

平成21年3月

独立行政法人

労働者健康福祉機構

理事長 伊藤 庄平

医療従事者における B 型肝炎ウイルス (HBV)・C 型肝炎ウイルス (HCV)  
陽性血液曝露事故後の感染予防対策：国際標準との整合性確立に向けて

小方 則夫 \*

---

要旨

医療従事者の職業災害である B 型肝炎ウイルス (HBV)・C 型肝炎ウイルス (HCV) 施設内感染対策について、日本と諸外国との間に多くの相違がある背景に鑑み、国際標準との整合性確立を目指した対策構築を目的とし、燕労災病院職員を対象に実践を開始した。

HBV 感染対策は、HB ワクチン接種による感染防御最小血清 HBs 抗体値保持を勧奨し、この値を国際標準評価に統一した。HB ワクチン既接種者に対しては、国産 HBs 抗体測定法による定量値を自験データに基づき国際標準値に換算し、感染防御値未満者には過去に接種したワクチン (国産ビームゲン) の追加接種を勧奨した。HB ワクチン未接種者に対しては、国際基準 HBs 測定法による国際基準値を採用し、感染防御値未満者に米国 FDA 認可ワクチン (輸入ヘプタバックス II) の新規接種を勧奨した。曝露後対策は、曝露血液由来患者の血清 HBV DNA 定量により感染危険度を把握し、国際標準 (換算) HBs 抗体値を基準に処置の要否を判断、曝露事故後は 1 ヶ月毎の血清 HBs 抗原検査を勧奨し HBV 感染の早期発見に努めた。HCV 感染対策は、HC ワクチンが実用化されていない。曝露後対策は、曝露血液由来患者の血清 HCV RNA 定量により感染危険度を把握し、曝露事故後 1 ヶ月毎の血清 HCV RNA 検査を勧奨し HCV 感染の早期発見に努めた。また、感染成立時の早期抗ウイルス療法開始体制を整えた。2005 年度から 2007 年度までの 3 年間にのべ 63 件の血液曝露事故報告があり、うち HBV 関連は 2 件、HCV 関連は 2 件であったが、上記対策のもと感染成立者は存在しなかった。

2008 年現在、日本の肝炎ウイルス感染予防対策は国際標準対策との間に相違が多く国際的エビデンスを共有できない。本研究で提唱・構築した対策に対するご理解・ご批判をいただきながら、日本の現状を考慮しつつ国際的整合性を目指した対策を発信していきたい。

---

\* 独立行政法人労働者健康福祉機構燕労災病院 副院長 (消化器内科・臨床検査科)

〒 959 - 1228 新潟県燕市佐渡 633 番地

Management of Occupational Exposure to HBV and HCV with Strategies of  
Postexposure Prophylaxis Elaborated to Hold International Evidence in Common

Norio Ogata, MD, Ph.D \*

\* Japan Labour Health and Welfare Organization Tsubame Rosai Hospital

Sawatari 633, Tsubame City, Niigata 959-1228, Japan

## 1. 背景と目的

### 1) 背景

#### (1) 医療従事者の職業災害としての肝炎ウイルス感染症

医療施設内感染症は医療従事者の職業災害のひとつであり、したがって労災病院群はその対策確立に日本のリーダー的役割を担ってよいものと考えられる。

施設内感染症のうち B 型肝炎ウイルス (HBV)・C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染症は致死性病態となりうるがゆえに予防対策は重要である。

#### (2) HBV・HCV 感染予防対策の日本と米国との相違

職業性肝炎ウイルス感染対策は、日本では厚生労働省 Q&A<sup>1)</sup>、日本肝臓学会ガイドライン<sup>2)</sup>、日本感染症学会相談窓口<sup>3)</sup>、等に対策を求めることができるが、最終的には各施設に一任されている。世界では米国 CDC 勧告<sup>4-7)</sup>が流布し、最近では日本においてもこれを踏襲する傾向にある。

日本において策定・継続されてきた歴史的対策と米国 CDC 勧告に代表される国際的対策との間には表 1 に要約する相違があり、現場では国際的整合性を求める思考・作業が必要である<sup>8-12)</sup>。

### 2) 目的

HBV・HCV 感染予防対策、とくに暴露事故後対策について国際的エビデンスを共有するために、国際標準との整合性を目指した対策を提唱、実践し、その妥当性を検討する。

表 1. 医療従事者施設内 HBV 感染予防対策・HCV 感染予防対策、日本と米国との対策の相違。

#### HBV 感染予防対策

		日本	米国
曝露前対策	Universal vaccination	施行せず	勧奨
	Booster doses	勧奨	施行せず
曝露後治療	HB ワクチン接種記録	不要(不備)	重要
	感染防御最小 HBs 抗体値	10 mIU/mL 以上(？) (測定法指定なし)	10 mIU/mL 以上 (WHO 基準測定法)
	処置	HBIG 投与 + HB ワクチン接種	
曝露後検査	項目	HBs 抗原	推奨なし
	時期	曝露時、4-6 ヶ月後	推奨なし
感染成立直後治療		推奨なし	推奨なし

#### HCV 感染予防対策

		日本	米国
曝露前対策	Vaccination	不可	
曝露後治療		IG 投与(？)	施行せず
曝露後検査	項目	HCV 抗体	HCV RNA
	時期	曝露時、4-6 ヶ月後	4-6 週間毎
感染成立直後治療		抗ウイルス療法(？)	抗ウイルス療法

## 2. 対象と方法

### 1) 対象

2005年度・2006年度・2007年度に燕労災病院に在職した職員を対象とした。

なお、事務系職員は本研究に参画する職員がごく少数名であったため対象から除外した。

### 2) 方法

#### (1) 曝露事故前対策

##### a. HBV・HCV 感染状況調査

春季（例年5月）職員健康診断の一環として血清 HBs 抗原・HBs 抗体、ならびに血清 HCV 抗体を調査した。

##### b. HB ワクチン追加接種

HB ワクチン既接種者のうち感染防御血清最小 HBs 抗体値未満（後述）者には、1回の追加接種を勧奨した。接種ワクチンは国産のビームゲン（化学及血清療法研究所ーアステラス製薬）である。ビームゲン採用理由は、燕労災病院においては1990年前後以降継続採用されてきたHB ワクチンであり、HBs 抗体評価の混乱（後述）を避けるためである。

##### c. HB ワクチン新規接種

HB ワクチン未接種者には、標準スケジュール（0・1・6ヶ月）3回の新規接種を勧奨した。接種ワクチンは、2005年度は沈降HB ワクチン「明乳」（明治乳業）、本研究を開始した2006年度以降は米国FDA認可ワクチンのひとつヘプタバックスII（メルクー万有製薬）である。ヘプタバックスII採用理由は、日本で使用可能なHB ワクチンのうち、唯一アレルギー反応の原因となる保存剤チメロサル除が望ましいとするWHO勧奨を遵守した製剤であること、ならびに米国CDC勧告に準拠可能（後述）であること、である。

#### (2) 曝露事故後対策

##### a. HBV 感染予防マニュアルの改訂

改訂したHBV感染対策マニュアルを図1に提示する。

改訂の要点は、

- ① 感染成立した場合に、曝露血液由来患者からの感染であることを証明するためのHBV塩基配列解析を目的として患者血漿（血清）保存を勧奨したこと、
- ② 事故者の感染防御最小血清HBs抗体値を50 mIU/mLとしたこと（後述）
- ③ 侵入するHBV量により感染危険が相違するため、露血液由来患者の血清HBe抗原・抗体のみならず血清HBV DNA定量検査（外注）施行を勧告したこと、
- ④ 同様の理由により、暴露血液由来患者の血清HBe抗原の陽性・陰性に関わらず、事故者のうち感染防御最小血清HBs抗体値未満者にはHBIG投与に加えHBワクチン接種を勧奨したこと、
- ⑤ 侵入するHBV量により潜伏期間も相違するため、曝露事故後の経過観察としての血清HBs抗原・AST/ALT検査は、1ヶ月毎の実施を勧奨したこと、

以上である。



HBV 曝露事故への対応

HBs 抗原陽性血液曝露事故を起こした職員



患者の AST/ALT、HBe 抗原・HBe 抗体、HBV DNA 定量、血漿保存用採血 1 本  
 （目的＝感染リスクの予測：HBV 量が多いほどリスクが増加、結果は後日見ればよい）

事故者の HBs 抗原・HBs 抗体検査

（この結果により処置が異なる）

註： 日本で普及している HBs 抗体測定法では 50 mIU/mL を感染防御最小抗体価、つまり通常の針刺し事故における安心抗体価とするのが妥当である



HBs 抗原	(+)	(-)	(-)
HBs 抗体	(-)	50 mIU/mL 以上	50 mIU/mL 未満



消化器内科を受診

\*ヘブスブリン-IH は常備していないので  
 薬剤部へ連絡し取りよせてもらう  
 処置は早いほど良い  
 （遅くとも 48 時間以内）



勤務時間内：内科担当医  
 勤務時間外：日・当直医



\* HBIG（ヘブスブリン-IH）  
 1000 U / 5 mL x 2 vials /  
 生食 100 mL 点滴静注  
 +  
 HB ワクチン（ビームゲン）  
 0.5 mL 皮下注または筋注



HB ワクチンを初回接種の  
 1ヶ月後と3ヶ月後に接種



1ヶ月毎に以下の検査  
 AST/ALT、HBs 抗原・HBs 抗体  
 HBV DNA 定量検査用血漿保存採血  
 （通常、6ヶ月後まで）



AST/ALT 上昇または HBs 抗原陽性を認めたら（通常、HBs 抗原陽転が先）  
 消化器内科を受診（治療）

図 1. 燕労災病院における HBV 陽性血液曝露事故後感染予防マニュアル。

**b. HCV 感染予防マニュアルの改訂**

改訂した HCV 感染対策マニュアルを図 2 に提示する。

改訂の要点は、

- ① 感染成立した場合に、曝露血液由来患者からの感染であることを証明するための HCV 塩基配列解析を目的として患者血漿（血清）保存を勧奨したこと、
  - ② 事故者の血清 HCV 抗体が陽性であっても、再（々）度の HCV 感染の危険がある可能性を明記したこと、
  - ③ 侵入する HCV 量により HCV 感染危険が相違するため、暴露血液由来患者の血清 HcC 抗原（HCV コア蛋白）・HCV RNA 定量検査（いずれも外注）施行を勧告したこと、
  - ④ 侵入する HCV 量により潜伏期間も相違するため、曝露事故後の経過観察としての血清 HCV 抗体・AST/ALT 検査は、1 ヶ月毎の実施を勧奨したこと、
  - ⑤ 上記検査に、血清 HCV RNA 定性検査（外注）を追加したこと、
- 以上である。

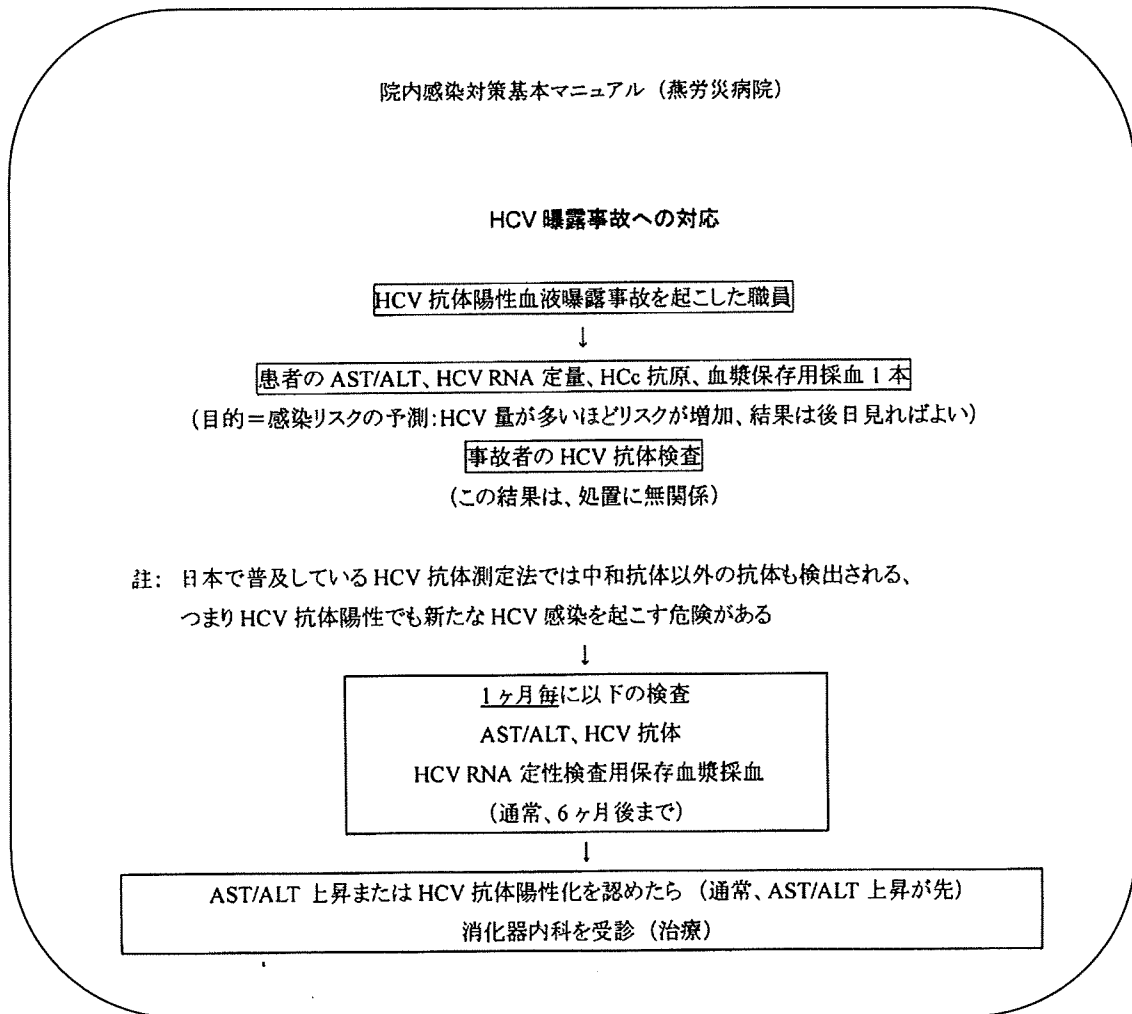


図 2. 燕労災病院における HCV 陽性血液曝露事故後感染予防マニュアル。

### 3. 結果

#### 1) 国際標準との整合性を目指した対策構築の要点と実施

##### (1) HBV 感染予防対策

##### a. 血中 HBe 抗原陽性・陰性に無関係な感染危険と劇症肝炎発症危険の根拠と啓発

筆者らは、院内感染による B 型劇症肝炎で死亡した医師・看護師が感染した HBV が由来した日本人患者血漿のチンパンジーへの感染実験と HBV DNA 全塩基配列を解析した結果、HBV 複製能は HBe 抗原合成能よりもコア遺伝子プロモーター塩基配列変異が重要で、この増殖力旺盛な HBV 変異株が重症肝炎を引き起こす可能性を世界で初めて提唱し<sup>13)</sup>、広く認められた。

このような根拠により、事故者の血清 HBs 抗体値が不十分な場合は、曝露血液由来患者血清の HBe 抗原の陽性・陰性に関わらず曝露事故後対策を講ずるよう職員を啓発している。

##### b. 感染防御最小 HBs 抗体値の設定とその理論

筆者らは、日本で汎用される (された) 4 種の HB ワクチンと 3 種の HBs 抗体測定法の組合せにより同一検体でも HBs 抗体評価が乖離することを報告してきた<sup>8-12)</sup>。これら結果のうち、燕労災病院が採用してきたビームゲン接種者におけるルミパルス・フォルテとアーキテクト・オーサブ (WHO 基準法) とによる HBs 抗体評価の乖離状況を図 3 に提示する。

ルミパルスはアーキテクトの 2 倍以上の定量値を示し、アーキテクト 10 mIU/mL 未満検体のルミパルス最高値は 45.5 mIU/mL (矢印) であった。したがって国際基準 HBV 感染防御最小抗体値 10 mIU/mL は、ルミパルスでは 50 mIU/mL 程度に相当すると判断した。

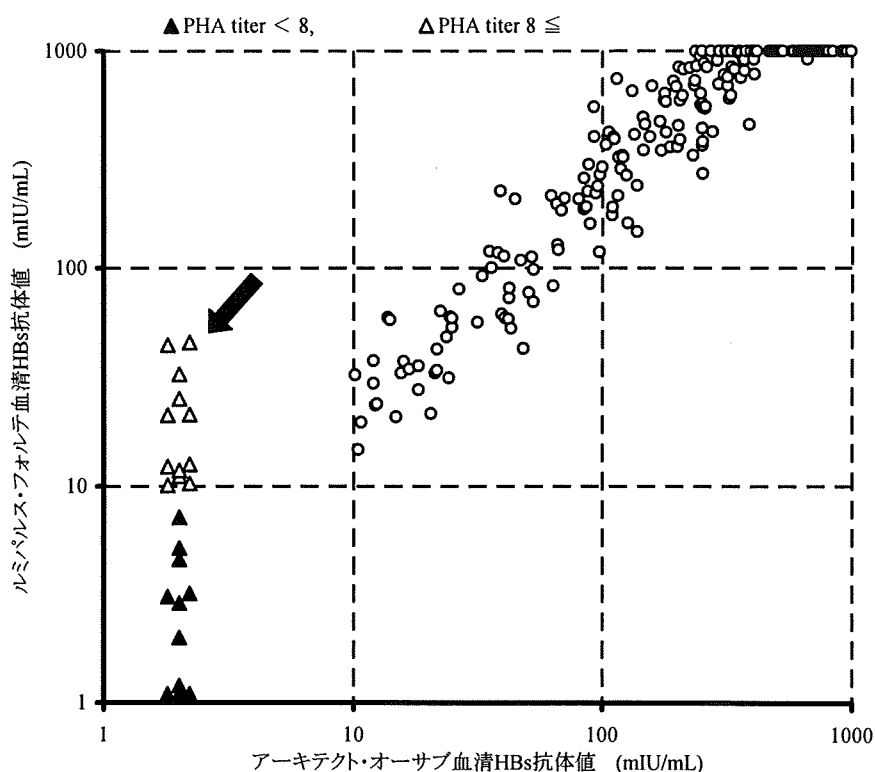


図 3. ビームゲン接種者における血清 HBs 抗体定量値、測定法間の乖離。

**c. 感染防御最小 HBs 抗体値保持の勧奨と実施**

HB ワクチン（ビームゲン）接種歴のある職員に対しては、ビームゲンの追加接種を勧奨した。HB ワクチン接種歴のない職員に対してはヘプタバックス II の新規接種を勧奨した。

2005 年・2006 年・2007 年、各年度春季職員健康断時の血清 HBs 抗体分布を図 4 に提示する。

2005 年度は血清 HBs 抗体陰性（5 mIU/mL 未満）者 74 名、感染防御値未満（5～50 mIU/mL）者 98 名であり、ワクチン未接種者 20 名全員に新規接種、ワクチン既接種者のうち 33 名に追加接種を実施した。2006 年度は陰性 67 名・防御値未満 80 名で、14 名に新規接種、25 名に追加接種、2007 年度は陰性 64 名、防御値未満 98 名で、29 名に新規接種、25 名に追加接種を施行した。

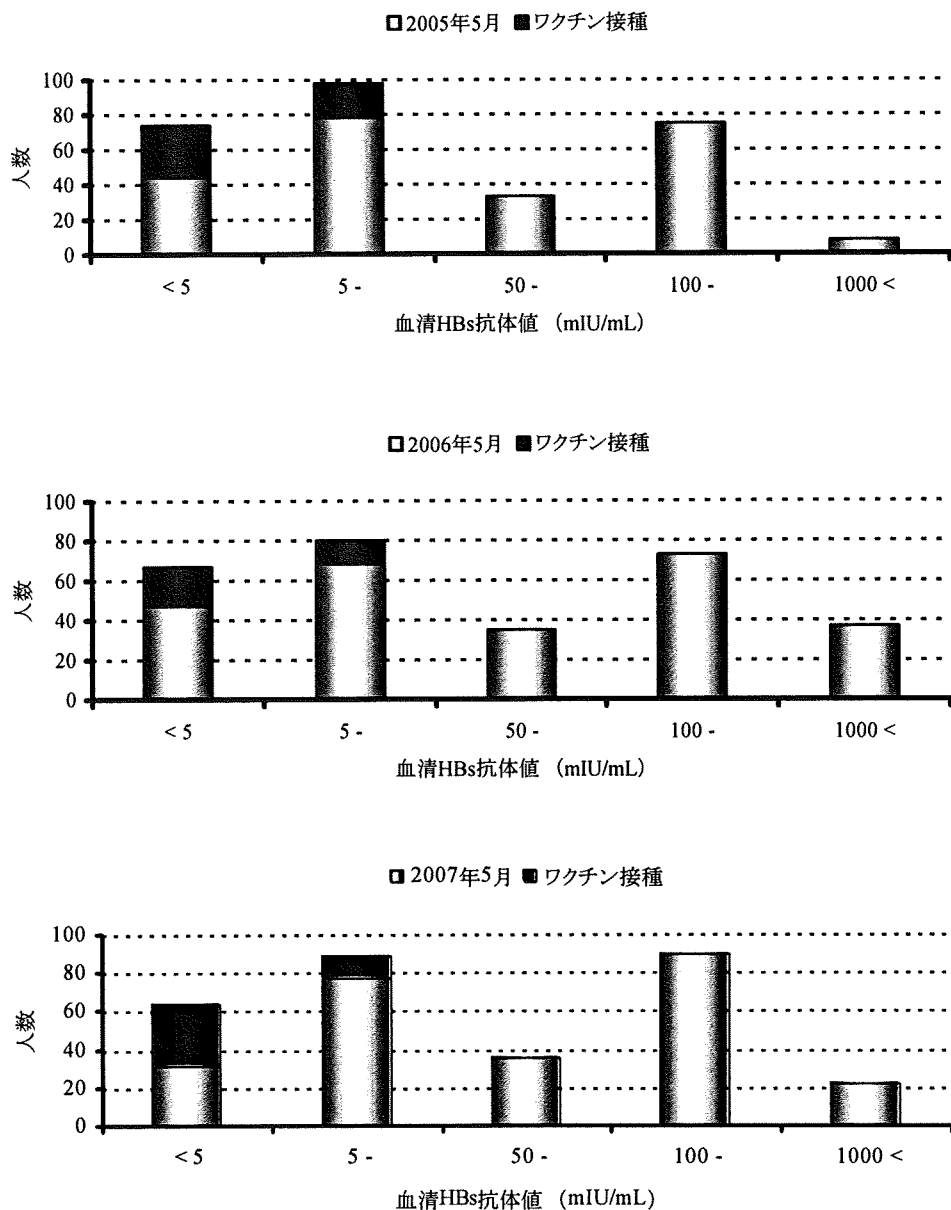
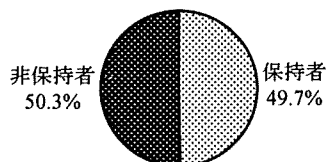


図 4. 2005 年度・2006 年度・2007 年度 HBs 抗体分布と HB ワクチン接種者の推移.

2005年 5月:感染防御血清HBs抗体



2007年11月:感染防御血清HBs抗体

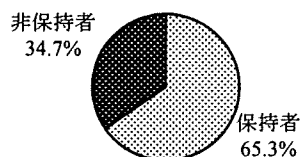


図 5. 感染防御最小 HBs 抗体保持者割合の推移.

HB ワクチン接種勧奨を開始した 2005 年 5 月時点と直近の 2007 年 11 月現在の感染防御最小血清 HBs 抗体保持者と非保持者との比率を図 5 に提示する。

感染防御最小 HBs 抗体保持者は 2005 年 5 月（ビームゲン接種者でルミパルスによる定量評価 50 mIU/mL 以上者）には 49.7%と半数未満であったが、2007 年 11 月（上記とヘプタバックス II 接種者でアーキテクトによる定量評価 10 mIU/mL 以上者の合計）には 65.3%に上昇した。

血清 HBs 抗体値は、春季健診時には前年度の秋季健診時（ワクチン追加接種 1~2 ヶ月後）より低下し感染防御最小 HBs 抗体値未満になる職員が存在する。かかる職員に対しての毎年の追加接種は現実的でないため、原則 5 年程度に 1 回の追加接種でよいものと考えている。

#### d. 曝露事故後の検査

HBV 感染成立時に出現する血液検査異常は、通常、HBs 抗原陽転、AST/ALT 上昇、の順である。潜伏期間は侵入 HBV 量や HBV 複製能に逆相関するため、最低 1 ヶ月毎の上記検査施行を勧奨した。

### (2) HCV 感染予防対策

#### a. 曝露事故者の血清 HCV 抗体陽性でも新たな感染危険存在の根拠と啓発

筆者らは、HCV 感染歴 13 年以上の米国人患者血漿における HCV RNA 塩基配列を経時的に決定した結果、HCV の変異速度を計算するとともに、経時的変異の激しい領域を発見しこの超可変領域がエンベロープ遺伝子の中和抗体産生エピトープである可能性を世界で初めて提唱し<sup>14)</sup>、広く認められた。さらに、異なる HCV 株が存在する血漿のチンパンジーへの繰り返し感染実験の結果、個体が血清 HCV 抗体陽性でも、上記、中和抗体産生エピトープ変異が迅速なため、新たな HCV 感染が中和抗体活性を回避して何度でも成立する事実を報告した<sup>15)</sup>。

このような根拠により、事故者の血清 HCV 抗体陽性でも新たな HCV 感染をこうむる危険性があるため、曝露血液由来患者の血清 HCV 抗体が陽性であれば曝露事故後対策を講ずるよう職員を啓発している。

#### b. 曝露事故後の検査

HCV 感染成立時に出現する血液検査異常は、通常、HCV RNA 出現、AST/ALT 上昇、HCV 抗体陽転、の順である。

潜伏期間は侵入 HCV 量や HCV 複製能に逆相関するため、最低 1 ヶ月毎の上記検査施行を勧奨した。

### (3) 血液曝露事故発生状況の概略と処置・転帰

院内感染対策委員会へ報告された針刺し等の血液曝露事故発生件数は、2005年度は25件で、本研究を開始した2006年度以降は、2006年度が19件、2007年度が17件と減少傾向にある。

これら事故のうち、曝露血液が由来した患者血清のHBs抗原陽性件数は2件、同HCV抗体陽性件数は2件であった。その概略を表2に提示する。

HBV陽性血液曝露事故のうち、症例1は事故者の血清HBs抗体が陰性であったため、HBIG投与とHBワクチン接種とを行った。患者の血清HBV DNA量は3.7 LC/mL未満と検出限界未満であったこともあり、幸い感染は成立しなかった。症例2は事故者の血清HBs抗体は80.4 mIU/mLと50 mIU/mL以上であったため処置は行わなかった。患者の血清HBV DNA量は3.7 LC/mL未満と検出限界未満であったこともあり、幸い感染は成立しなかった。

HCV陽性血液曝露事故は、症例3・症例4ともに患者の血清HCV RNA量は、それぞれ、2300 KIU/mL・4800 KIU/mLと高値であったが、幸い感染は成立しなかった。なお、症例3は曝露事故後4ヶ月目に、感冒に罹患、このためか否かは明らかでないが、軽度AST/ALT上昇を認め緊張したが、結成HCV RNAは陰性であり続け、結局HCV感染は成立しなかった。

表2. 2005年度から2007年度までの3年間に発生した血液曝露事故とその転帰。

	事故者		曝露血液由来患者	処置	検査	感染
	HBs抗体 (mIU/mL)	HCV抗体 (C.I.)				
HBV (HBs抗原) 陽性血液曝露事故						
症例 1	0.1	0.1	HBs抗原 (mIU/mL) 9.7 HBe抗原 (C.I.) 0.4 HBe抗体 (Inh. %) 81.5 HBV DNA (LC/mL) <3.7	HBIG + HBワクチン	1ヶ月毎 AST/ALT HBs抗原	なし
症例 2	80.4	0.2	HBs抗原 (mIU/mL) 5.1 HBe抗原 (C.I.) 0.1 HBe抗体 (Inh. %) 97.2 HBV DNA (LC/mL) <3.7	なし	同上	なし
HCV (HCV抗体) 陽性血液曝露事故						
症例 3	145.2	0.1	HCV抗体 (C.I.) 91.0 HCc抗原 (fmol/L) 4023.0 HCV RNA (KIU/mL) 2300.0	なし	1ヶ月毎 AST/ALT HCV RNA	なし
症例 4	2.5	0.1	HCV抗体 (C.I.) 100< HCc抗原 (fmol/L) 5476.7 HCV RNA (KIU/mL) 4800.0	なし	同上	なし

#### 4. 考察

筆者は長年ウイルス肝炎を専門としてきたためか、医学の根源は疾病の原因解明にあり、医療の根幹は治療より予防であると考える一人である。長年原因不明であった”黄色い血”（輸血後肝炎のこと）の原因がウイルスであり、その発見によりワクチンや抗ウイルス薬が作製・実用化され、致死性疾病である劇症肝炎や肝硬変・肝癌の予防が可能となった過程を歩んできた。また、複数の国立大学病院において肝炎ウイルス感染予防対策の責任的立場にあった<sup>16,17)</sup>。

本研究の契機のひとつは、燕労災病院における勤務開始にあたり、職業災害としての肝炎発症撲滅対策を徹底すべし、という責任による。契機のもうひとつは、米国・日本で多くの肝炎ウイルス検査に携わってきた結果、特に HBs 抗体測定法のキット間乖離が大きいことを発見し、しかしこの事実が見過ごされてきた<sup>8,11,12,18,19)</sup>、ということから、根拠に基づいた一定の対応をすべし、という発想による。医療従事者の施設内感染（死亡）は滅多に発生するものではないが、ひとたび発生すれば施設長・設立者の引責問題に発展する。1980年代末に国内某大学病院で発生した院内感染が原因となった医師・看護師の劇症肝炎による死亡事件は大きな教訓であるが、いまやこの事件を知らない医療従事者も多く、現場では危機感に乏しい感がある。

本研究で構築した対策は、米国 CDC 勧告をそのまま日本へ導入することは現状では危険であると判断したため<sup>12)</sup>、日本の伝統的対策と国際的対策とを調和させる方策とした。

特に重要な問題は、HB ワクチン接種者の血清 HBs 抗体が低下した場合、追加接種を勧奨するか否か、である。CDC 勧告では”必要なし”とあるが、日本にはエビデンスがないため、現状ではこれを踏襲することは危険であろう。

実務上の問題は、ひとつには、日本で使用可能な米国 FDA 認可（国際標準）HB ワクチンであるヘプタバックス II は、やはり日本で使用可能な国産 HB ワクチン 2 種と比べ HBs 抗体誘導能が低いことであり、もうひとつには、WHO 基準（国際標準）HBs 抗体測定法の院内検査が検査機器との兼ね合いで困難なことである。前者について、メルク社は免疫原性を高めた新しい HB ワクチンを開発したが、2008 年 4 月現在、日本で使用可能となるか否かは明らかでない。後者について、国立感染症研究所により国産 HBs 抗体測定法の標準化作業が開始され進行しているが、2008 年 4 月現在、標準化された新しい国産 HBs 抗体測定キットは院内検査現場へは供給されていない。

別の視点からの問題は、血液曝露事故後の検査・治療などの公務労災補償範囲が曖昧なことである。曝露事故後の経時的検査において、HBV 関連の場合は血清 HBs 抗原検査が最も鋭敏度が高く補償されることが明確であるため問題はないが、HCV 関連の場合は血清 HCV RNA 検査が最も鋭敏度が高いものの補償されるか否かが明確でない。感染成立後の治療についても補償されることになってはいるが、高額の抗ウイルス療法のどの範囲まで補償されるかは明確でない。事例によりけり、ということであるが、明確になるよう当該機関に働きかけたいと考えている。

本研究の成果は数年後から現れてくるものであり、妥当性の証明は今後の課題であるが、対策の基盤はできたものと考えている。今後も継続していくとともに、ご理解・ご批判を賜りながら、よりよい方策を模索し、多施設で統一した感染対策が講じられることを希望している。

## 5. 結論

医療従事者の職業災害である HBV・HCV 施設内感染撲滅を目的とし、感染対策の日本と世界、特に米国との相違を明確にしたうえで、国際的整合性を目指した対策を構築し、実践を開始した。本対策のもと、2005 年度から 2007 年度までの期間、HBV・HCV ともに感染成立者は存在しなかった。

職員の啓発、ワクチンの性能、肝炎ウイルスマーカーの選択、公務労災規定の解釈、等、様々な課題が存在するが、従来の日本式対策と国際的対策との間に調和を保ちながら、対策の有効性を検証し、また日本・世界の動向をふまえながら改正、また発信していきたい。

## 6. 倫理面への配慮

燕労災病院倫理委員会承認（2005 年 2 月 10 日）。

## 7. 謝辞

本研究は独立行政法人労働者健康福祉機構「病院機能向上のための研究活動支援」によるものである。

採択していただき、また激励のお言葉を賜りました、関原久彦総括研究ディレクターはじめ機構本部各位に謝意を表します。また、燕労災病院総務課・検査科・薬剤部・看護部において協力を賜りました関係各位に謝意を表します。

## 8. 参考文献

1. 厚生労働省. B型肝炎について. <http://www.mhlw.go.jp/>
2. 日本肝臓学会. 慢性肝炎診療のためのガイドライン. <http://www.jsh.or.jp/>
3. 日本感染症学会. 施設内感染対策相談窓口. <http://www.kansensho.or.jp/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposure to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. *Morb Mort Wkly Rep* 2001; 50 (RR-11): 1-42.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of infection with hepatitis viruses in correctional settings. *Morb Mort Wkly Rep* 2003; 52 (RR-1): 1-36.
6. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), Part 1: Immunization of infants, children and adolescents. *Morb Mort Wkly Rep* 2005; 54 (RR-16): 1-32.
7. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP), Part II: Immunization of adults. *Morb Mort Wkly Rep* 2006; 55 (RR-16): 1-25.



8. Ogata N, Takashima S, Shimaki K, Kitajima I, Watanabe A. Antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) induced by a recombinant hepatitis B vaccine consisting of subtype *adr* antigen is underestimated on the World Health Organization (WHO)-standardized assay. *Internal Med* 2003; 42: 446-447, 2003.
9. 小方則夫、島木貴久子、桑守美千代、高島修太郎、渡辺明治. ウイルス肝炎対策：医療系学生の B 型肝炎ワクチン接種状況、および獲得 HBs 抗体評価の問題. *CAMPUS HEALTH* 第 40 巻、全国大学保健管理協会（編集）、2003、pp 252-253.
10. 小方則夫、四間丁千枝、桑守美千代、高島修太郎、井上 博. ウイルス肝炎対策：医療系学生の B 型肝炎ワクチン接種による感染防御最小抗体設定の問題. *CAMPUS HEALTH* 第 41 巻、全国大学保健管理協会（編集）、2004、pp 142.
11. Ogata N. Measurements in international units of antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) after immunization with a yeast-derived subtype *adr* hepatitis B vaccine are considerably different between chemiluminescent immunoassay (CLIA) and chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA). *The Official Journal of Japanese Society of Clinical Laboratory Medicine* 2006; 54: 340-343:
12. 小方則夫. 検査の標準化：国際基準共有に向けた B 型肝炎ウイルス感染防御最小 HBs 抗体評価標準化の必要性—本邦にて汎用される HBs 抗体測定法の特性乖離—. *臨床病理* 2006; 54: 960-965.
13. Ogata N, Miller RH, Ishak KG, Purcell RH. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology* 1993; 194: 263-276.
14. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3392-3396.
15. Farci P, Alter HJ, Govindarajan S, Wong DC, Engle R, Lesniewski RR, Mushahwar IK, Desai SM, Miller RH, Ogata N, Purcell RH. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science* 1992; 258: 135-140.
16. 小方則夫. ウイルス肝炎・院内感染対策マニュアル. 新潟大学医学部附属病院院内感染対策委員会（編集）、1994.
17. 小方則夫、渡辺明治. 肝炎ウイルス対策. 富山医科薬科大学保健管理センター（編集）、1999.
18. Ogata N, Zanetti AR, Yu M, Miller RH, Purcell RH. Infectivity and pathogenicity in chimpanzees of a surface gene mutant of hepatitis B virus that emerged in a vaccinated infant. *J Infect Dis* 1997; 175: 511-523.
19. Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR, Miller RH, Shapiro M, Gerin J, Purcell RH. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* 1999; 30: 779-786.

## 9. 研究期間での発表

### (1) 著書・報告書

1. 小方則夫. B型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価に関する研究：日本で汎用される HBs 抗体測定法の互換性混乱の現状と標準化作業の提唱. 厚生労働科学研究：疾病障害対策研究分野：肝炎等克服緊急対策研究事業「肝炎ウイルス感染防御を目指したワクチン接種の基盤構築」平成 19 年度研究報告書、水落利明（国立感染症研究所室長）（主任研究者）、2008、pp 15-25.
2. 小方則夫. 日本において使用可能な B 型肝炎ワクチンの性能比較. 厚生労働科学研究：健康安全確保総合研究分野：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「特殊免疫グロブリンの国内製造に係わる基礎整備に関する研究」平成 19 年度研究報告書、白幡 聡（産業医科大学教授）（主任研究者）、2008、pp 9-12.

### (2) 講演・学会発表

1. 小方則夫、内田守昭、本間信之、玄間雅克、馬場伸男. B型肝炎ウイルス・HBs 抗体評価：真核細胞由来 *adr* 型 HB ワクチン接種者における 3 種測定法の比較. 第 53 回日本臨床検査医学会学術集会、2006 年 11 月、弘前.
2. 小方則夫、本間信之、内田守昭、玄間雅克、馬場伸男. HB vaccination 再考：日本製ワクチンが誘導する HBs 抗体値からみた感染防御基準の混乱. 第 31 回リバーカンファレンス総会、2007 年 3 月、新潟.
3. 小方則夫. 日本における HBs 抗体評価基準化の必要性—接種 HB ワクチンと測定キットの組み合わせによる HBs 抗体評価の特性乖離—. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会ランチョンセミナー、2007 年 10 月、札幌.
4. 小方則夫、本間信之、内田守昭、玄間雅克、馬場伸男. B型肝炎ウイルス・HBs 抗体評価：米国 FDA 認可 *adv* 型 HB ワクチン接種者における 3 種測定法の比較. 第 54 回日本臨床検査医学会学術集会、2007 年 11 月、大阪.
5. 小方則夫. B型肝炎ウイルス感染防御 HBs 抗体評価の混乱：国際単位表示法・PHA 法の特性乖離とその標準化の過程. 第 44 回日本肝臓学会総会、2008 年 6 月、松山（予定）.

予防接種に関する Q&A 集 2008

pp.101-104

「B 型肝炎」

岡部信彦・多屋馨子

# 11 B型肝炎

## 1. B型肝炎について

B型肝炎ウイルスは、ヒトの肝臓に慢性持続性感染を起こし、その内10～15%が慢性肝炎、肝細胞癌・肝硬変を発症することが知られています。感染は主にB型肝炎ウイルス保有者（キャリア）の血液で非経口的に汚染されることによって生じます。母親がB型肝炎ウイルス保有者である場合、妊娠中あるいは、多くは出産時に母親の血液によって胎児あるいは新生児がウイルスの感染を受けます（母子感染）。さらに、血液に接する機会が多い医療従事者などでは、針刺し事故（汚染事故）によって感染する場合があります。また、最近では性感染症のひとつとして重要視されています。海外では、同性愛者、麻薬常習者間での流行が知られています。

成人がウイルス感染を受けると、約30%の人が急性肝炎として発病します。その予後は一般に良好で、キャリアになる割合も母子感染に比べて低くなりますが、約2%は劇症肝炎となり、そのうち約70%は死亡します。近年、成人になってから感染してもキャリアになる割合の高いgenotypeが国内でも見つかるようになってきており、注意が必要です。感染症法に基づく感染症発生動向調査では、急性B型肝炎は5類感染症全数把握疾患のウイルス性肝炎の中に規定され、平成12年（2000）に425名、平成13年（2001）に330名、平成14年（2002）に332名、平成15年（2003）に245名、平成16年（2004）に241名、平成17年（2005）に209名、平成18年（2006）に228名が報告されています。性別は男性が約7割と多く、年齢は男性が20～30代にピークがあり、女性は20代にピークがあります。推定感染経路は、40%は不明であるものの、55%が性的接触による感染が推定されており、今後性感染症としての対策も必要と考えられます。

## 2. B型肝炎ワクチン

組換えB型肝炎ワクチン（HBワクチン）は、B型肝炎ウイルスDNAのHBs抗原に相当する部分を酵母菌や動物細胞などの遺伝子（DNA）に挿入し、培養することで、ワクチンの有効成分であるHBs抗原をつくり、免疫増強剤（アジュバント）としてアルミニウムゲルを加えて調製したものです。また、ヒト培養細胞huGK-14細胞株由来の沈降B型肝炎ワクチンは、HBs抗原は高産生するもののHBウイルスを産生しない細胞を分離・クローニングした細胞株に由来しており、培養上清中に分泌される抗原を精製し、同様にアルミニウムゲルに吸着させてワクチンとしたものです。

これまでの成績では、10%前後に軽度な倦怠感、頭痛、局所の腫脹、発赤、疼痛等の副反応が認められています。

## 3. 予防接種スケジュール

### ①一般的な感染予防スケジュール

通常、0.5mLずつを4週間隔で2回、さらに、20～24週を経過した後に1回0.5mLを皮下又は筋肉内に接種します。ただし、10歳未満の者には、0.25mLずつを同様の投与間隔で皮下に接種します。

HBs抗体が獲得されていない場合にはさらに追加接種します。

