

生化学部門 免疫血清部門 尿一般部門 細菌部門 先天性代謝異常部門 血液一般部門 病理部門 細胞診部門



B型肝炎ウイルス(HBV)感染症の検査と臨床【前編】 ～HBV 感染症の概要から治療まで～

今月号から、当検査センターの各検査部門が協力し合い、医療情報を発信していくこととなりました。診療の際などにご活用いただければ幸いです。

■ B型肝炎ウイルスの感染経路 ■

B型肝炎ウイルス（以下 HBV）は主として HBV を含む血液を介して感染します。また、HBV を含む血液が混入した体液などを介して感染することもあります。具体的には、以下のような場合に感染が成立する可能性があります。

- ☑注射針・注射器を HBV 陽性の人と共用した場合
- ☑HBV 陽性血液の傷口からの侵入、あるいは針刺し事故を起こした場合
- ☑HBV 陽性ドナーからの輸血や臓器移植等を実施した場合
- ☑HBV 陽性の母親が出産した際、適切な母子感染予防措置を講じなかった場合
- ☑HBV 陽性者と性交渉を行った場合

■ HBVの感染様式 ■

HBV の感染には、感染成立後一定期間後にウイルスが生体（主として肝臓）から排除されて治癒する「一過性の感染」と、ウイルスが終生にわたって生体に住みついてしまう「持続感染（HBV キャリア）」との 2 つの感染様式があります。

一過性感染	一般に成人が初めて HBV に感染した場合、その大部分は「一過性感染」で治癒し、臨床的には終生免疫を獲得し、再び感染することはないと言われています。 「一過性感染」をうけた人の多くは自覚症状がないまま治癒し（不顕性感染）、一部の人が急性 B 型肝炎（顕性感染）を発症します。その場合にはまれに劇症肝炎に移行することがあります。
持続感染 (HBV キャリア)	HBV 陽性の母親から生まれた児への母子感染と幼児期（3 歳以下）の水平感染に起因する人がほとんどを占めています。 この時期は児の免疫力が未熟なため、侵入した HBV を外敵として認識できません。そのため、HBV は排除されず生涯体内に持ち続けます。この状態で肝炎を発症すると慢性 B 型肝炎となります。慢性 B 型肝炎を放置すると病気が進行して肝硬変、肝癌へと進行する場合があります、十分な経過観察が必要です。

■ HBVの検査(ウイルスマーカー)とその結果解釈 ■

HBV に感染し、ウイルスが血中に排出され始めると HBV に関連する抗原や、それぞれの抗原に対応する抗体が順次血中に出現してきます。各成分について下表にまとめてみました。

HBs 抗原	この抗原が「陽性」の場合は、ウイルス粒子の外殻を構成する成分が検出されたこととなり、 現在 HBV に感染している ことを意味しています。
HBs 抗体	この抗体が「陽性」の場合は、HBV 感染の既往（過去の感染）を意味します。一過性感染の場合、HBs 抗原が血中から消えた後に遅れてこの抗体が出現し、 感染防御抗体 （中和抗体）としてはたります。
HBe 抗原	HBe 抗原は HBV の増殖に伴って血中に放出される蛋白です。この抗原は HBV 増殖性マーカーで、「陽性」の場合は HBV の増殖性が盛んでウイルス量も多く、 感染力が非常に強い ことを意味しています。慢性肝炎例では肝炎の 活動期 にあたります。
HBe 抗体	HBe 抗原陽性であった状態から、HBV 遺伝子の一部に変異が起これば HBe 抗原の血中への放出がストップします。それにともない、多くの場合 HBe 抗体が産生されます。これが「陽性」の場合は HBV の増殖速度も緩やかとなり、血中の ウイルス量も少なく、感染力も弱く なります。
(HBc 抗原)	この抗原は HBV のコア粒子（芯）を構成する蛋白ですが、外殻に包まれているため、血中には放出されません。したがって、 通常は検出できません 。
HBc 抗体 (低抗体価)	HBc 抗原に対する抗体で、一般的には既往感染を意味します。多くの場合 HBs 抗体が陽性 となります。
HBc 抗体 (高抗体価)	HBc 抗原に対する抗体で、 持続感染 (HBV キャリア) を意味します。また、ほとんどの例で HBs 抗原が陽性 となります。
IgM-HBc 抗体	感染初期に現れ、数か月後には消える抗体です。この抗体が「陽性」ならば、 最近 HBV に感染したことを示し 、急性 B 型肝炎または慢性 B 型肝炎の急性増悪の可能性を示唆します。
HBV-DNA	ウイルス遺伝子である HBV-DNA 値はウイルス量とウイルスの増殖状態を表します。HBV 感染の自然経過を適切に把握して健康管理に役立てたり、あるいは抗ウイルス療法を行った際の経過観察や治療効果のマーカーとして有用です。
B 型肝炎ウイルス スコア関連抗原 (HBcrAg) ※今年新たに保険収載	現在 B 型肝炎の治療に使用され高い効果をあげているラミブジンなど核酸アナログ製剤については、投与中止後の肝炎の再発や長期投与による耐性株の出現など新たな問題も認められています。 本項目は、ラミブジン治療の投薬中止時期の決定や耐性株出現予測のモニタリングマーカーとして期待されています。

■ 今日のB型慢性肝炎治療 ■

治療の目標

HBV の増殖を低下させることで肝炎を鎮静化させ、最終的には発癌阻止や生存期間の延長、QOL（Quality Of Life）の改善をめざします。具体的には、HBV-DNA の検出感度以下への低下、血清 ALT（GPT）値の正常化、さらに HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性へのセロコンバージョンなどに努めます。

B 型慢性肝炎治療薬

B 型慢性肝炎の治療薬として、現在インターフェロン（以下 IFN）および核酸アナログ製剤であるラミブジン、アデホビル、エンテカビルの計 4 剤が承認され使用されています。

（表 1 参照）

なお、核酸アナログ製剤は 3 剤とも HBV の増殖に必要な逆転写酵素の作用を阻害するものです。

（表1）4種類の承認B型慢性肝炎治療薬の比較

	インターフェロン	ラミブジン	アデホビル	エンテカビル
作用機序	抗ウイルス＋免疫賦活作用	抗ウイルス作用	抗ウイルス作用	抗ウイルス作用
投与経路	注射	経口	経口	経口
投与量	5～10MIU、3～7回/週	100mg/日	10mg/日	0.5～1mg/日
投与期間	2～6ヵ月	12ヵ月～	12ヵ月～	12ヵ月～
治療反応性	30～40%	17～79%	12～72%	22～90%
再発	5～10%	20～80%	20～80%	20～80%
副作用	しばしば	まれ	腎障害	まれ
耐性出現	0%	高頻度	低頻度	低頻度

（Journal of Viral Hepatitis 9: 393-399, 2002; Hepatology(AASLD practice guigelines)45: 507-539, 2007より一部改変）

B型慢性肝炎患者に対する治療ガイドライン

厚生労働省研究班による 2007 年度版ガイドラインは表 2 のとおりです。

（表2）B型慢性肝炎の治療ガイドライン

	HBV DNA	≥7LGE/mL(10^7 copies/mL)	<7LGE/mL(10^7 copies/mL)
35歳未満	HBe抗原陽性	IFN長期間欠	IFN長期間欠
	HBe抗原陰性	経過観察(進行例はエンテカビル)	経過観察(進行例はエンテカビル)
35歳以上	HBe抗原陽性	①エンテカビル ②IFN長期間欠	エンテカビル
	HBe抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

原則：1) 35歳未満のHBe抗原陽性例には、IFNの長期間欠投与を原則とする。なおHBe抗原陰性例については基本的に経過観察を行い、進行例にはエンテカビルを投与する。2) 35歳以上ではIFN治療効果が低いため、HBe抗原の陽性・陰性を問わず、エンテカビルの長期単独投与を第一選択とし、HBe抗原陽性・抗ウイルス量にはIFN長期間欠投与も顧慮する。

（厚生省研究部による「B型慢性肝炎の治療ガイドライン2007年度版」より抜粋）

このガイドラインの要点としましては、

1. 年齢、ウイルス量（HBV-DNA 量）、HBe 抗原の有無で分類し、治療方針が示されています。
2. 35 歳未満では、IFN 治療やステロイドリバウンド療法が中心となり、35 歳以上では基本的にエンテカビルが第一選択となります。
3. 従来より治療に使用されておりますラミブジンは、長期投与で高頻度に耐性株が出現し、時に急性増悪を起こすこともであるとされています。ラミブジンから他の核酸アナログ製剤への切り替えガイドライン（表 3）が示されています。

（表3）現在ラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA		3年未満	3年以上
<2.6 log copies/mL持続		エンテカビルに切り替え可	ラミブジン継続
≥2.6 log copies/mL持続	BTH*なし	#エンテカビルに切り替え可	
	BTHあり	アデホビル併用	アデホビル併用

*BTH: Breakthrough hepatitis

#ラミブジン変異のないことを確認後投与

（厚労省班研究班による「B型慢性肝炎の治療ガイドライン2007年度版」より抜粋）

ラミブジンからエンテカビルへの切り替え：すでにラミブジンを投与中で、ALT値が持続正常である症例に対しては、ラミブジンの投与期間が3年未満か以上か、HBV DNA量が2.6 log copies/mL未満か以上か、さらにBTHやラミブジン耐性変異の有無をみて、上表に示すように、ラミブジン継続かエンテカビルへの切り替えを考慮することが必要である。

参考文献：

1. 慢性肝炎の治療ガイド 2008（社団法人 日本肝臓学会、2007 年 12 月）
2. HBV と B 型肝炎 Q アンド A（広島県地域保健対策協議会 慢性肝疾患対策専門委員会、2006 年 4 月）
3. 透析施設における肝炎ウイルス感染防止のてびき（財団法人ウイルス肝炎研究財団、2007 年 11 月）

《予告》

次号は、引き続き免疫血清部門からB型肝炎ウイルス(HBV)感染症の検査と臨床【後編】として、「HBV 感染防止への取組み」と「HBV に関する最近のトピックス」とをお届けいたします。

担当：熊川良則（精度保証室科長補佐）

文責：山崎雅昭（検査科技師長兼精度保証室長）