

特別掲載

HBs 抗原汚染事故症例に対する
抗 HB ウイルスヒト免疫グロブリン (HBIG) の
肝炎予防効果に関する検討

東京女子医科大学消化器病センター 内科

久満	董樹	橋本	悦子	栗原	毅
<small>ヒサミツ</small>	<small>トウジュ</small>	<small>ハシモト</small>	<small>エツコ</small>	<small>クリハラ</small>	<small>ツヨシ</small>
筋野	秀子	富松	昌彦	竹田	佳子
<small>スジノ</small>	<small>ヒデコ</small>	<small>トミマツ</small>	<small>マサヒコ</small>	<small>タケダ</small>	<small>ケイコ</small>
藤野	信之	小幡	裕		
<small>フジノ</small>	<small>ノブユキ</small>	<small>オ</small>	<small>バタ</small>	<small>ヒロシ</small>	

(受付 昭和57年11月1日)

Postexposure Prophylaxis of Hepatitis B by Hepatitis B Immune Globulin (HBIG)

Toju HISAMITSU, Etsuko HASHIMOTO, Tsuyoshi KURIHARA, Hideko SUJINO,
Masahiko TOMIMATSU, Keiko TAKEDA, Nobuyuki FUJINO
and Hiroshi OBATA

Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical College

The efficacy of immunoprophylaxis by HBIG (hepatitis B immune globulin) was evaluated as the result of the study on postexposure prevention for fifty medical personnel accidentally exposed by HBsAg positive blood.

During an 18 month period, from February 1981 to July 1982, fifty persons were injected 10ml of HBIG (anti-HBs of 16,000u/ml) after exposure, and serial examination of recipient's sera for HBsAg, anti-HBs and anti-HBc, additionally sGOT, sGPT proved passive immunity (showing titer of 1: 8-64) during 12 weeks for the longest and no development of hepatitis B nor HBs antigenemia for 12 months.

Evaluation for anti-HBc after immunization remains as a problem clarified.

緒言

わが国では、およそ300万人がB型肝炎ウイルス (HBs 抗原) の保有者であるといわれ、これら保有者は常にB型肝炎の感染源となりうる。いわゆる healthy carrier がその90%を占め、実際に肝疾患を有する者は10%ほどであるとされている。献血制度の普及と供血者に対するHBs抗原検査の確立により、輸血後のB型肝炎は著しく減少し

たとはいえ、健康人と変わらない人に多数の感染源が存在するという事は、公衆衛生上の大きな問題であろう。Carrier にも e 抗原の陽性者がしばしば認められることは、一層この問題を深刻にしている。

一方HBs抗体陽性者は、わが国人口の20~30%といわれる。これらは必ずしもB型肝炎の既往歴をもたず、不顕性感染の機会がかなりあ

表1 HBIG接種例

NO.	症 例	年令	性別	職 種	汚 染 様 式	汚染源の HBe Ag/Ab	HBIGの lot. NO.	事故からHBIG 投与までの時間
1	N.S.	25	女	看護婦	傷 に 附 着	+ / -	C-5715A	< 48
2	T.K.	30	女	看護婦	傷 に 附 着	- / +	C-5715A	< 12
3	N.K.	26	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5715A	< 24
4	S.Y.	26	男	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5715A	< 12
5	O.T.	30	男	医 師	傷 に 附 着	+ / -	C-5715A	< 24
6	U.Y.	29	男	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5715A	< 24
7	M.R.	32	女	医 師	傷 に 附 着	+ / -	C-5715A	< 12
8	N.J.	22	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-5715A	< 6
9	N.Y.	25	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-5715A	< 12
10	M.M.	20	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	- / -	C-5715A	< 24
11	N.H.	27	男	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / -	C-5729A	< 6
12	K.N.	25	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-5729A	< 6
13	K.T.	29	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5729A	< 6
14	K.Y.	24	男	医 師	ルンバル針の刺傷	- / +	C-5729A	< 6
15	I. H.	34	男	医 師	眼 球 へ の 飛 沫	- / +	C-5729A	< 48
16	M.A.	26	男	医 師	傷 に 附 着	+ / -	C-5729A	< 12
17	H.M.	30	男	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5729A	< 48
18	K.Y.	23	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5729A	< 48
19	U.I.	24	女	医 師	縫合針による刺傷	- / +	C-5729A	< 12
20	M.R.	29	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-5729A	< 12
21	T.M.	27	女	看護婦	眼 球 へ の 飛 沫	?	C-5729A	< 6
22	A.M.	28	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-5729A	< 12
23	H.Y.	24	男	技 師	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-5729A	< 12
24	M.K.	23	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-5729A	< 24
25	Y.Y.	27	女	医 師	眼 球 へ の 飛 沫	+ / -	C-5729A	< 24
26	K.E.	27	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / 保留	C-50031A	< 6
27	H.M.	29	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-50031A	< 12
28	T.K.	37	女	医 師	傷 に 附 着	- / +	C-50031A	< 6
29	O.M.	26	女	学 生	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-50031A	> 48
30	Y.H.	26	男	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-50031A	< 24
31	H.K.	26	男	医 師	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-50031A	< 6
32	F.H.	26	男	医 師	縫合針による刺傷	- / +	C-50031A	< 12
33	N.H.	25	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-50031A	< 12
34	M.K.	21	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	- / -	C-50031A	< 24
35	K.M.	23	女	技 師	メスによる切傷	?	C-50031A	< 12
36	H.N.	28	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	?	C-50031A	< 24
37	O.M.	27	女	医 師	傷 に 附 着	+ / -	C-50031A	< 24
38	O.Y.	26	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / 保留	C-50031A	< 24
39	N.Y.	25	女	医 師	傷 に 附 着	?	C-50031A	< 24
40	S.F.	24	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	?	C-50031A	< 48
41	F.C.	55	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-50031A	< 48
42	S.R.	33	女	看護婦	眼 球 に 飛 沫	- / -	C-50031A	< 24
43	I. J.	25	女	薬剤師	傷 に 附 着	保留 / -	C-50031A	< 24
44	O.T.	27	女	薬剤師	傷 に 附 着	保留 / -	C-50031A	< 24
45	O.E.	25	女	薬剤師	傷 に 附 着	保留 / -	C-50031A	< 24
46	K.I.	29	女	看護婦	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-50031A	< 24
47	O.K.	23	男	技 師	口 中 に 吸 引	+ / -	C-50031A	< 48
48	H.R.	29	女	医 師	縫合針による刺傷	?	C-50031A	< 6
49	O.M.	24	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	+ / -	C-50031A	< 24
50	N.T.	25	女	医 師	注 射 針 の 刺 傷	- / +	C-50031A	< 12

るものと推測される。しかし、臨床の場において、B型慢性肝疾患はともかく、B型肝炎ウイルス陽性血液の汚染事故により惹起されるB型急性肝炎が、ときに劇症型の経過を辿ることは、自然に獲得した抗体をもたない人、ことに感染の機会に取り囲まれた医療従事者にとっては、まさに恐怖といわねばならない。

B型肝炎の予防対策として、現在、能動免疫を目指すワクチンと、受動免疫としての高力価HBs抗体をもつヒトグロブリン(HBIG)とが、実用化に向けて開発がすすめられている。安全でかつ確実な効果があるワクチンの出現がもつとも望まれるわけであるが、一般に使用されるにはまだ若干の日時を要するようである。HBIGについては、1971年にKrugmanの初めての試みが報告されて以来²⁾、わが国でも1975年から厚生省「抗B型肝炎ヒト免疫グロブリン開発研究班」によって研究がすすめられ、その成果が報告されている³⁾。さらに臨床応用の検討もなされ、ほぼその安全性と有効性が認められたが^{2)~4)}、HBIG投与後の経過追跡の期間が十分でない面があった。

われわれも、施設内で散発する医療従事者の汚染事故の対策に苦慮していたところ、1981年2月より、HBIGを試用する機会を得て、現在までに50例の投与例を経験したのでその結果を報告する。

対象と方法

施設内の医療従事者で、誤ってHBs抗原陽性の血液あるいはそれが混入した材料によつて汚染されたと認められた者を対象とした。事故の申告を受けたら、汚染源(患者)の血清と、被汚染者の血清についてHBs抗原、抗体を検査し、前者がHBs抗原陽性で後者が抗原抗体とも陰性と判明した場合にHBIGを投与した。HBIGは Cutter-Japan社のCJH-79を使用した。本剤は1バイアル5mlで、1ml中に16,000単位以上の抗HBs抗体を含み、保存剤チロメサル0.1mgが添加されたpH 6.8±0.4の液剤である。これを被汚染者の臀筋に左右5mlずつ合計10mlを筋注した。

注射後は、12カ月間にわたり被汚染者のHBs

抗原、抗体、HBc抗体、HBe抗原抗体、およびGOT、GPTを1カ月毎に測定し、その推移と肝炎発症の有無を観察した。初めの3カ月間は2週毎に検査した。HBs抗原、抗体はそれぞれR-PHA法、PHA法およびRIA法で、HBc抗体、HBe抗原抗体はそれぞれRIA法で測定し、所定の判定規準によつて判定した。

HBIGの投与は、症例1の1981年2月11日に始まり、症例50の1982年7月5日までの1年5カ月にわたつた。

成 績

1. 汚染事故の職種別頻度

汚染事故を起してHBIGの投与を受けた50症例のリストと背景因子を表1に示した。職種別頻度は表2に示す通り、医師29名、看護婦14名、検査技師3名、薬剤師3名、学生1名であつた。事故発生の時期には特別な偏りはなかつたが、人数の多い医師の場合に限つてみると、医師免許取得

表2 汚染事故の職種別例数

職種 性別	医師	看護婦	検査技師	薬剤師	学生	計
	男	11	0	2	0	0
女	18	14	1	3	1	37
計	29	14	3	3	1	50

直後の病院で実務につく6~7月にやや頻度が高いようであつた。

2. 汚染事故者の年齢と性別

男女比は13対37で女性に多かつた。これは看護婦が14名を占めることと、女子医科大学であるため女性医師の絶対数が多いためと考えられる。年齢は20歳から50歳に分布しているが、表3にみられるごとく、30歳以下が45名と圧倒的に多い。看護婦に若年層が多いことと、医師の場合も医療の実務に十分習熟していない時期に事故を起こすことが多いためと思われた。

3. 汚染事故の原因

汚染事故には全例HBs抗原陽性の患者血液が介在するわけであるが、その汚染経路はさまざまである。表4に示すように、注射針を誤つて手指

に刺す場合が最も多く29例であつた。縫合針、ルンパール針も同種と考えると、33例(66%)が、針による穿刺事故ということになる。次に手指の傷への血液の付着が11例であつた。そのほか眼球への飛沫、ピペットによる血清の吸引、メスによる切傷などがあつた。

4. 汚染事故後、HBIG 投与までの時間

対象が同一施設内であつたこと、R-PHA 法、PHA 法が比較的短時間に行なえることにより、事故後早期に HBIG を投与することが可能であつた。表 5 に示すごとく、1 例を除く 49 例が 48 時間以内に注射を受けている。42 例は 24 時間以内であり、6 時間以内のものも 10 例あつた。

5. 汚染源の e 抗原, e 抗体

汚染源の血液は表 6 のように e 抗原陽性であつたものは 16 例、抗原判定保留が 3 例であつた(表 1)。一方、e 抗体陽性は 19 例、抗体判定保留が 2 例であつた。6 例が未検査、4 例が抗原抗体とも

表 6 汚染源の HBe 抗原・HBe 抗体
(RIA 法による)

HBe 抗原	HBe 抗体	例数
+	-	16
保留	-	3
-	-	4
-	保留	2
-	+	19
未検		6
合計		50

陰性であつた。注射針による穿刺例 29 例中、e 抗原陽性例は 9 例であつた。

6. HBIG 投与後の HBs 抗体の推移

HBIG 投与後、定期的に採血を行ない HBs 抗体の出現状況を観察した。PHA 法によつたものを表 7、RIA 法によつたものを表 8 にあげた。NO. 24 の症例までが、1982 年 8 月末の時点でほぼ 1 年間の観察を終了しており、残りは現在も経過追跡中である。

NO. 8 の N.J. 例は、HBIG 投与後 8 カ月を経過追した時点で希望によりワクチン接種を受け、11~12 カ月目に再度抗体が出現している。能動免疫効果と考えられる。

NO. 21 の T.M. 例は、HBIG 投与前に HBs 抗体が PHA 法にて 8 倍陽性であつた。HBIG 投与を不要とする目安が抗体 8 倍か 16 倍かの問題があるが、東京都衛生局病院管理部の指針によれば、16 倍以上とし、カッタージャパン社 CJH-79 の使用要領には 8 倍以上とされている。本症例では HBe 抗体も投与前から陽性であり、既往感染により免疫が成立していたものと思われる(表 9 参照)。

NO. 31 の H.K. 例は、汚染事故の 3 カ月前にワクチン接種を受けていたが抗体の出現を見ないうちに事故にあつたため HBIG の投与を受けた。10 週目に抗体価 8 倍と低下したので、3 回目のワクチンを予定通り接種したところ抗体価は 64 倍となり 9 カ月後も 16 倍と陽性を示している。

NO. 15, NO. 39 の 2 症例は、長期出張、退職により経過追跡が不可能となつた。

表 3 汚染事故の年齢別・性別例数

年齢 性別	~25才	~30才	~35才	~40才	41才~	計
	男	3	9	1	0	0
女	17	16	2	1	1	37
計	20	25	3	1	1	50

表 4 汚染事故の原因別例数

注射針により誤って穿刺	29
手指などの傷に血液が附着	11
眼球への血液の飛沫	4
縫合針により誤って穿刺	3
ルンパール針により誤って穿刺	1
ピペットで誤って血清を吸引	1
メスで誤って切傷	1
合計	50

表 5 汚染事故後、HBIG 投与までの時間別例数

6時間未満	10
12時間未満	14
24時間未満	18
48時間未満	7
48時間以上	1
合計	50

表7 汚染事故症例のHB_s抗体価(PHA法)の推移

NO.	症例	前	2W	4W	6W	8W	10W	12W	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M	発症	備考
1	N.S.	-	16	8	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
2	T.K.	-	16	16	8		-		-	-	-							無	
3	N.K.	-	16	8	8	8	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
4	S.Y.	-	16	16	16	8	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
5	O.T.	-	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
6	U.Y.	-	8	8	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
7	M.R.	-	16		16		-	8	-	-	-							無	
8	N.J.	-	16	16	16	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	32	16	無	8M後にワクチン接種
9	N.Y.	-	32	8	-	16	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
10	M.M.	-	32	16	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
11	N.H.	-	32	16	16	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
12	K.N.	-	16	16	16	16	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
13	K.T.	-	64	16	16	8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
14	K.Y.	-	16	8		8		-										無	
15	I.H.	-																無	長期出張のため
16	M.A.	-	32	16	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
17	H.M.	-	32	32				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
18	K.Y.	-	32	16		8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
19	U.I.	-	16	16	-		8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
20	M.R.	-			8	-	-											無	
21	T.M.	8	16	-	8	8	8	8	-	-	-	8			8	8	8	無	既往感染ありと考える
22	A.M.	-	32	16			-											無	
23	H.Y.	-	16	8	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
24	M.K.	-	32	16	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
25	Y.Y.	-	32		16	16			-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
26	K.E.	-	32	32	16	8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
27	H.M.	-	16	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
28	T.K.	-	16	8			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
29	O.M.	-	32	32	16	8	8	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
30	Y.H.	-	32	-		-	-											無	
31	H.K.	-	32	16	16		8	64	64	64	32	32	16	16				無	汚染3M前からワクチン接種
32	F.H.	-	32				8	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
33	N.H.	-	32			8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
34	M.K.	-	64	16		8	8	4	8	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
35	K.M.	-	16	16	16	16	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
36	H.N.	-	32	32	16	8		8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
37	O.M.	-	32	32	32	16	16	8	4	4	-							無	
38	O.Y.	-	32	32	16	16	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
39	N.Y.	-	32															無	退職のため
40	S.F.	-	32	32	16	8	8	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
41	F.C.	-		32				8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
42	S.R.	-	32	32	32	16	8	8	4									無	
43	I.J.	-	32	32	32	16	8	8	-									無	
44	O.T.	-	32	32	16		16	4	8	-								無	
45	O.E.	-	64	32	32	16	16	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	無	
46	K.I.	-	32	32	32	16	8											無	
47	O.K.	-	32	16	16	8												無	
48	H.R.	-	16	16	8	8												無	
49	D.M.	-	16	16	16	8												無	
50	N.T.	-	16	32	8	8												無	

注1 (-)印は陰性、記入無しは未検を示す。

表8 汚染事故症例のHB_s抗体価 (RIA法%) の推移

NO.	症例	前	2W	4W	6W	8W	10W	12W	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M
1	N.S.	—	74	45	32	25	16	12	6	3	—	—	—	—	—	—	—
2	T.K.	—	84	62	43		14		6	3	2						
3	N.K.	—	72	48	34	23	14		5	2	—	—	—	—	—	—	—
4	S.Y.	—	74	71	48	32	23	18	9	6	4	—	—	—	—	—	—
5	O.T.	—	51	36	23	13	9	7	2	—	—	—	—	—	—	—	—
6	U.Y.	—	70	47	36	23	16	10	5	3	—	—	—	—	—	—	—
7	M.R.	—	81		52		24	19	9	4	—	—	—	—	—	—	—
8	N.J.	—	74	56	43	29	20	13	6	3	—	—	—	4	3	15	27
9	N.Y.	—	79	72	58	45	32	24	16	10		4	—	—	—	—	—
10	M.M.	—	79	54	33	28	19	13	6	3			—	—	—	—	—
11	N.H.	—	82	64	50	39	36	22	39	6		3					
12	K.N.	—	96	81	66	58	44		20		6	7	7	3	3	—	—
13	K.T.	—	85	71	54	40		25	10	7	—	—	—	—	—	—	—
14	K.Y.	—	60	57		31		18									—
15	I.H.	—															
16	M.A.	—	65	49	33	23	15	10		4	—	—	—	—	—	—	—
17	H.M.	—	63	37				13	6		—	—	—	—	—	—	—
18	K.Y.	—	74	48		37		16	9	6	2	—	—	—	—	—	—
19	U.I.	—	58	47	39		17	9	8		—	—	—	—	—	—	—
20	M.R.	—			38	21		8			—	—	—	—	—	—	—
21	T.M.	47	73	61	54		35	45	47		50	51			38	41	
22	A.M.	—	60	43			13										
23	H.Y.	—	47	35	26			9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24	M.K.	—	68	52	38			17		6	3	—	—	—	—	—	—
25	Y.Y.	—	67		36					5	—	—	—	—	—	—	—
26	K.E.	—	68	50	39			16	4	3	—	—	—	—	—	—	—
27	H.M.	—	60		34		23	22	4	3	2	—	—	—	—	—	—
28	T.K.	—	65	53		28		7		3	—	—	—	—	—	—	—
29	O.M.	—		69	42	49	41	20	6	5	3	—	—	—	—	—	—
30	Y.H.	—		33		26	14										
31	H.K.	—	64	64	57		18	53	58	41	24	16	13				
32	F.H.	—	93				26	13	13		3		—				
33	N.H.	—	79			21		8	10	4	3	—	—				
34	M.K.	—	58	85		94	25	27	22	20	8	2					
35	K.M.	—	80	69	58	23	30	24	9	6	3	—					
36	H.N.	—	93	67	65	36		21	6	6	2						
37	O.M.	—	63	82	74	54	36	17	12	8							
38	O.Y.	—	89	76	57	68	31	8	7								
39	N.Y.	—															
40	S.F.	—	74	36	46	14	9	9	3								
41	F.C.	—		117				20	14								
42	S.R.	→	123	75	82	53	43	23									
43	I.J.	—	78	84	39	19	24	12	6								
44	O.T.	—	96	112	47		35	16	15								
45	O.E.	—	92	99	48	27	31	17	11								
46	K.I.	—	72	99	72	43											
47	O.K.	—	71	76	49	26											
48	H.R.	—	70	76	49	26											
49	D.M.	—	85	63	36	31											
50	N.T.	—	52	54	30												

注1 (—)は陰性、記入無しは未検を示す。

注2 2.0以上の小数点以下を四捨五入した。

注3 判定保留(1.0以上2.0未満)は陰性あつかいと、2.0以上陽性

表9 汚染事故症例のHB_e抗体（RIA法%）の推移

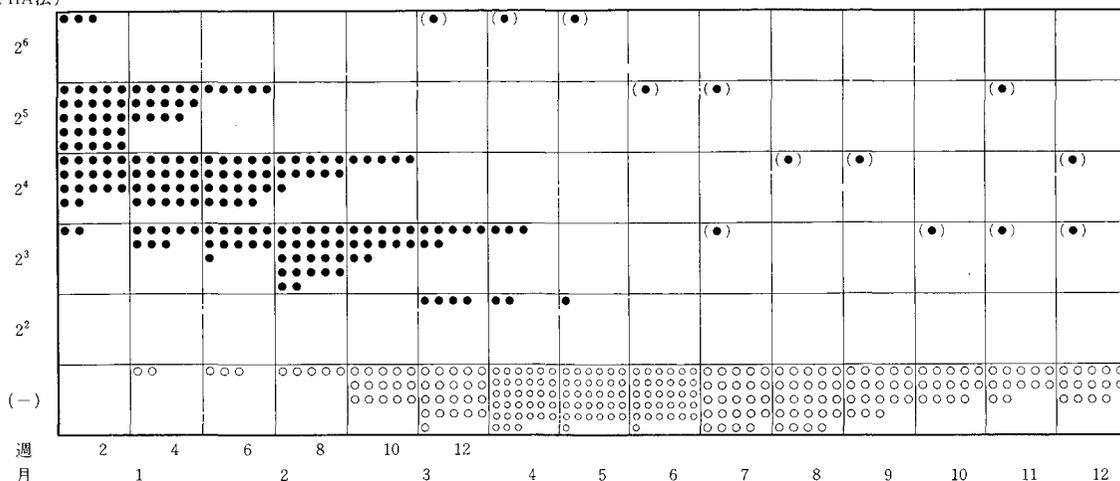
NO.	症例	前	2W	4W	6W	8W	10W	12W	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M
1	N.S.	33	64	50	50	27	36	36	-	-	-	-	-	-	-	-	34
2	T.K.	-	50	39	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	N.K.	-	52	-	36	-	-	-	-	-	-	37	-	-	36	42	-
4	S.Y.	-	50	56	43	36	38	34	-	-	-	36	-	-	-	-	-
5	O.T.	-	77	56	-	-	-	-	-	-	41	-	-	-	-	-	-
6	U.Y.	-	44	35	37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86	-	-
7	M.R.	45	32	-	57	-	58	-	-	36	-	-	-	-	-	-	-
8	N.J.	31	56	54	39	-	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	N.Y.	80	70	58	51	42	42	36	32	-	-	-	-	-	-	-	31
10	M.M.	-	73	35	-	-	30	-	-	-	-	-	33	-	-	-	-
11	N.H.	-	64	48	35	47	36	45	39	35	-	48	-	-	-	-	-
12	K.N.	-	63	59	45	56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	K.T.	49	71	56	46	-	-	-	35	-	-	-	-	-	-	-	32
14	K.Y.	32	63	55	-	38	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	I.H.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	M.A.	38	60	53	47	-	45	35	-	45	-	-	-	-	-	-	-
17	H.M.	34	62	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	K.Y.	-	50	39	-	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	U.I.	36	58	-	43	-	36	-	34	-	-	-	32	33	-	52	33
20	M.R.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	31	-	-	-	-	-
21	T.M.	98	97	100	100	-	100	-	100	-	100	99	-	-	99	99	-
22	A.M.	-	55	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	H.Y.	-	53	34	33	-	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	M.K.	33	58	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	Y.Y.	-	64	-	62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	K.E.	33	55	52	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	H.M.	-	52	-	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	T.K.	-	63	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	O.M.	-	-	49	42	43	37	-	-	32	-	-	34	39	-	-	-
30	Y.H.	-	-	39	-	43	-	-	-	-	-	-	-	43	-	-	-
31	H.K.	-	62	52	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	F.H.	36	60	-	-	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	N.H.	-	63	-	-	32	-	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	M.K.	-	61	52	-	43	43	-	-	32	-	-	-	-	-	-	-
35	K.M.	-	74	53	55	36	36	46	33	33	-	-	-	-	-	-	-
36	H.N.	-	58	42	42	-	-	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	O.M.	-	68	57	44	46	-	-	34	-	-	-	-	-	-	-	-
38	O.Y.	-	57	56	39	37	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
39	N.Y.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40	S.F.	56	54	50	60	61	39	42	39	-	-	-	-	-	-	-	-
41	F.C.	-	-	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
42	S.R.	-	72	66	59	50	42	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-
43	I.J.	-	53	41	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
44	O.T.	-	53	57	42	-	40	-	38	-	-	-	-	-	-	-	-
45	O.E.	-	64	48	-	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
46	K.I.	36	73	72	62	57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	O.K.	-	68	55	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
48	H.R.	-	52	55	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
49	D.M.	-	71	56	50	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	N.T.	-	49	46	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注1 (-)は陰性、記入無しは未検を示す。

注2 30.0以上は小数点以下を四捨五入した。

注3 30%未満陰性、30~70%判定保留、70%以上陽性。

HBs抗体価
(PHA法)



(●)はNO. 8, NO. 21, NO. 31 症例.

図1 HBIG 投与後のHBs抗体 (PHA法) の推移

HBs抗体価
(RIA法)

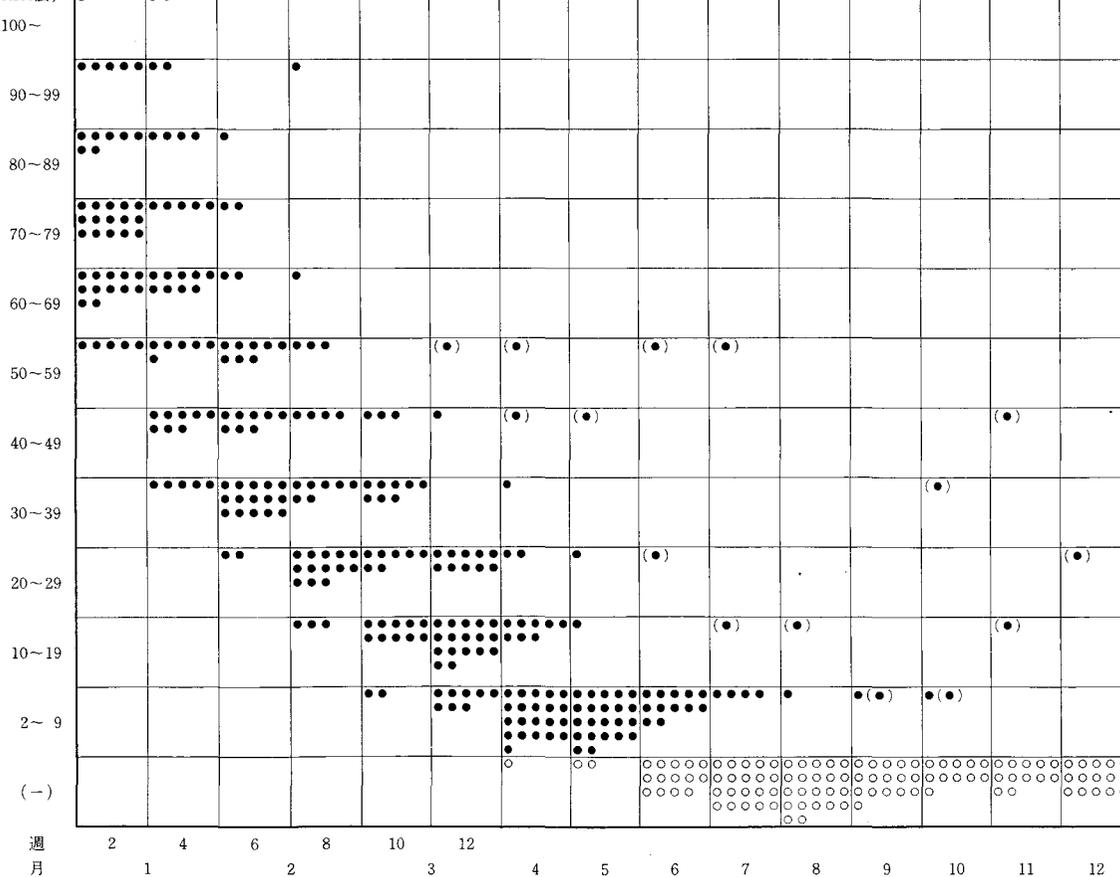


図2 HBIG 投与後のHBs抗体 (RIA法) の推移

図1, および図2に, PHA法, RIA法によつて経過を見たHBs抗体の出現状況, 持続状況を比較して示した. 12週以降の陽性例のうち()で囲んだものは, 前述の3症例(症例8, 21, 31)である. HBIG投与後の抗体価はPHA法によると最高64倍を示して, 経時的に減弱したが, 4カ月目で8倍を示す例が3例であつた. RIA法によると5カ月を経過しても抗体陰性と判定された例は, わずか3例しかなく, 低値ながら6カ月目にも12例に抗体が検出された.

7. 被汚染者のHBs抗原およびHBe抗原抗体について

HBIG投与後, 検査をしえたすべての症例で, HBs抗原, HBe抗原, HBe抗体が, RIA法によつて陽性となつたものは1例もなかつた(一覧表省略).

8. HBIG投与後のHBc抗体について

HBc抗体の検出成績は表9に示したごとくである.

HBIG投与前の血清について, HBc抗体を検索しえた47例のうち, 陰性例は32例で, これらの症例は, HBウイルスの既往感染が全くないものと考えられる. さらにその大多数の症例で, HBIG投与後, 判定保留領域ながらHBc抗体が検出され, 次第に減衰している. HBIG中に含まれるHBc抗体により受身免疫されるものと考えられ

る. 他の15例のうち13例は判定保留であり, 2例(症例9, 21)は70%以上の値を示した. これらの症例もHBIG投与後その値は増幅されたが, 概ね3~6カ月後には前値にもどつた. 一度陰性化したHBc抗体がHBIG投与後6カ月以上経過して再び判定保留領域内で検出される例が, 11例認められた(症例1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 19, 29, 30).

9. 経過追跡中にGOT, GPTが異常値を示した症例

GOT, 40単位以上, GPT35単位以上を異常値とすると, 観察期間中にそれを一度でも越えた例は表10に示した7例であつた.

症例5, 6, 14, 17はいずれも男性医師で, 他の生化学検査所見, 理学的所見などから, 軽度の脂肪肝の存在が疑われ, 感染の成立とは考えにくかつた. 症例7と9は, それぞれ10週目と, 6カ月目にGOTのみが164単位, 57単位と上昇した. 2症例とも汚染源のe抗原は陽性であつた. 症例7のHBc抗体はあたかも10週目でわずかなResponseがあつたようにも見受けられるが, 感染成立とするかどうか難しい. 症例43は, 図3にその経過を示した. 汚染事故後ほぼ4カ月目に無黄疸性の急性肝炎を発症した. しかし, この時点でのHB関連マーカーおよびHA抗体はすべて陰性であつた. Sporadicに起つた非A非B型肝炎

表10 経過観察中にGOT, GPTが異常を示した症例

NO.	症 例	前	2W	4W	6W	8W	10W	12W	4M	5M	6M	7M	8M	9M	10M	11M	12M
5	O.T.	31	34	41	42	29	24	28	56	39	31	36	29	51		38	40
		26	38	57	61	40	34	38	60	48	33	36	32	68		51	58
6	U.Y.	21	33	30	49	19	22	19	29	29	30	30	43	22	22		
		30	41	38	79	25	22	19	24	20	34	34	22	27	17		
7	M.R.	15	13		21		164	10	7	18	15						
		8	7		7		18	5	5	7	8						
9	N.Y.	12	12	15	14	15	15	13	12	17	57	16	18	21	15	15	15
		6	5	5	4	5	5	4	3	5	14	7	7	11	6	6	6
14	K.Y.	32	29	34		21		40									13
		32	31	36		23		37									
17	H.M.	40	47	40				50	41		35		32				26
		53	58	36				50	43		28		41				
43	I.J.	20	19	14	17	17	23	26	101	34	16						
		13	11	10	12	13	23	37	181	60	19						

注: GOT上段, GPT下段, GOT: >40, GPT: >35を異常値とした.

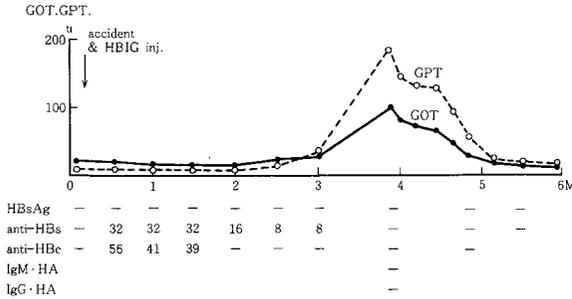


図3 Case No. 43 I.J. 25yrs, Female

炎か、汚染源がHBウイルスと同時に非A非BウイルスのCarrierであつたのかは、現状では判別できない。しかし、症例44, 45は同一の汚染源によるものであるが、これらに何ら異常が認められないことを考慮するとSporadicと見るのが妥当であろう。

10. HBIG 投与の副作用

検討した50例に、注射後、注射部位の発赤疼痛を認めた以外、副作用をみとめなかつた。

考 察

肝炎の予防一般については、いくつかのすぐれた綜説がある⁵⁾⁶⁾。B型肝炎予防法の理想像はやはりワクチンによるものといえよう。これは一般への実用化も今は時間の問題である⁷⁾。しかし、現状では、汚染事故の恐れを抱いて働く医療従事者にとって、HBIGが使用されるようになったことは救いである。

Krugmanが10人の子供にHBs抗原(MS-2 Strain)陽性の血清を注射して、6人の子供に肝炎の発症を防ぎ得たのはHBIGを投与したからであつた¹⁾。HBIGの投与を受けなかつた11例は全例が肝炎になつている。その後になつて、医療従事者においてneedle-stickを主な原因とした汚染事故例の報告がみられるようになった^{8)~10)}。

われわれの成績が示すごとく、事故者の職種、年齢、事故原因をまとめてみると、医師と看護婦、主として実務に就いて比較的経験の浅い者に、汚染された針を不注意によつて指に刺すというパターンが最も目立つ。1年5カ月の間に50例の汚染事故という事実は、それだけ危険をはらんだ職場であるということもできようが、当事者の注意

の欠除という問題をも含んでいる。傷への血液の付着などはゴム手袋着用により十分防ぎうるものであろう。HBIGに頼る以前の注意事項¹¹⁾が遵守されていないことも否定できない。

汚染後HBIGを投与するまでの時間はふつう48時間以内が良いとされているが、われわれの例では1例のみがそれを越えたが発症はしなかつた。HBIGの目的が、ウイルスの肝細胞内侵入以前に、それを中和することにあるのだから、投与は早期であるほど有利であろう。今回の症例では、42例が24時間以内に注射を受けたこと、もっとも汚染が確かと思われる針の穿刺例29例中に、e抗原陽性例が9例であつたことなどが、発症例がみられなかつた理由ではなからうかと考える。

被汚染者のHBs抗体の力価やその持続期間、HBc抗体の出現状況については、汚染源のe抗原の有無との間に、特に関係はなかつた。

HBIG投与後、HBs抗体の力価は最高64倍で他の報告³⁾⁴⁾と変わりはない。陽性持続時間は、坂本ら⁴⁾は大半が6週であつたとしているが、われわれの場合は、もう少し長く、12週まで検出されるものがかなり見られた。HBIGの半減期はおよそ27日とされているから¹⁰⁾、初期にPHA法32倍の抗体はそれが定量的なものと仮定すると単純計算で約12週間持続してよいと思われるが、侵入したHBs抗原の量や個人差で左右されよう。ウイルスの中和という目的から考えれば、陽性持続期間が長いよりも初期の抗体価が高いことの方が重要視されなければならない。Princeらは、3段階の力価のHBIGを使用し、高力価ほど肝炎を防ぎえたという¹²⁾。しかしそれも長期(12カ月位)の経過をみると差が少なくなり、潜伏期をのばしたにすぎないとも考えられており、力価の違いによる効果の差は簡単に結論できない⁵⁾。

汚染事故後の肝炎の発症あるいはHBウイルスの感染が成立したか否かをみるには、HBc抗体の出現とGOT, GPTの上昇を知ることが確かな方法である。HBIGにはHBc抗体が含まれているといわれる¹³⁾。われわれの症例も測定しえた全例で、HBIG投与後、HBc抗体の新たな検出、あるいは増量が確認されている。受身抗体として検

出されたものと考えられ次第に減弱している。HBIG 投与前に HBc 抗体が判定保留領域にある例を、HB ウイルスの既往感染例としてよいのかどうかには疑問がある。症例によつては一度上昇した HBc 抗体が次第に低値となつて投与前と同じレベルになるものもあれば、陰性化するものもあつた。ここで陰性化したもののうち、事故後6カ月以上を経て再度低値ながら検出されるものがあることが注目される。これらは中和される以前にウイルスが肝細胞内に侵入し、HBc 抗原を放出するにいたつたことも否定し得ない。しかしこのような症例も、その時期に一致した GOT, GPT の上昇はみとめていない。表10に示した GOT, GPT 異常例も詳細に検討すると汚染によつて感染が成立したとは考えにくく、また観察期間中、HBs 抗原が検出された例が1例もなかつたことから、今回の観察例の中には B 型肝炎発症例はなかつたと思われる。

興味あることは、症例43のように非 A 非 B 型と推測される肝炎がみられたことで、これは前述のように症例44, 45と同一の汚染源から同時に汚染されていることから、sporadic と考えたいが、汚染源が HBV と同時に非 A 非 B ウイルスの Carrier でもあつた可能性は捨て切れない。

なお、今回の観察例で、HBIG による副作用は1例もなかつたことより、汚染事故に対する HBIG の投与は有効でかつ安全と考えられる。

医療従事者への B 型肝炎ワクチン接種が徐々に行なわれているが、高齢ほど抗体の出現は遅く不安定である。それらの人々のためにも HBIG の用途は広く、今回のデータが示すように12週にわたつて HBs 抗体が検出されるなら、汚染機会の多い環境では3カ月毎に投与を受けるという予防 (preexposure) 法もありうると考えられる。

結 語

50例の HB ウイルス汚染事故例に対して、HBIG を投与し、B 型肝炎の発症例は1例もなかつた。観察期間の終り頃に HBc 抗体のわずかな応答をみた例が10例ほどであつたが、これらの解釈にはさらに検討が必要であらう。結果的には肝炎の発症がみられなかつたことは、肝炎ウイルス

が一部の例で肝細胞内に侵入した可能性も否定できないが、幸い排除されたものと考えられ、HBIG は肝炎の発症予防に有効であつたと思われる。

しかし、汚染事故の大半は、注意深い診療行為や器具の取扱いによつて防ぎうるものであることは銘記すべきであらう。

文 献

- 1) **Krugman, S., et al.:** Viral hepatitis. type B (MS-2 strain). Prevention with specific hepatitis B immune serum globulin. *JAMA* 218 1665~1670 (1971)
- 2) 厚生省肝炎研究連絡協議会: 昭和55年度研究報告, 12~32頁
- 3) 市田文弘・他: 抗 HB グロブリンによる HB ウイルス汚染事故例の肝炎発症防止効果に関する研究. 基礎と研究 13(12) 230~242 (1979)
- 4) 坂本久浩・他: HBV 感染事故に対する抗 HBs 人免疫グロブリンの使用経験. 肝臓 22(3) 391~396 (1981)
- 5) **Seeff, L.B., et al.:** Immunoprophylaxis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 77 161~182 (1979)
- 6) **Seeff, L.B.:** Immunoprophylaxis and treatment of viral Hepatitis B. *Semin Liver Dis* 1(1) 69~80 (1981)
- 7) 市田文弘・他: HB ワクチン開発の現況. 医学のあゆみ 118(9) 567~472 (1981)
- 8) **Grady, G.F., et al.:** Hepatitis B immune globulin-prevention of hepatitis from accidental exposure among medical personnel. *N Engl J Med* 293 1067~1070 (1975)
- 9) **Seeff, L.B., et al.:** Type B hepatitis after needle-stick exposure: Prevention with Hepatitis B immune globulin. Final report of the veterans Administration cooperative study. *Ann Intern Med* 88 285~293 (1978)
- 10) **Grady, G.F., et al.:** Hepatitis B immune globulin for accidental exposure among medical personnel: Final report of multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 138 625~138 (1978)
- 11) 久満董樹・他: 肝炎に対する予防対策. 治療 63(7) 97~101 (1981)
- 12) **Prince, A.M., et al.:** Hepatitis B immune globulin final report of a controlled multicenter trial of efficacy in prevention of dialysis-associated hepatitis. *J Intect Dis* 137 131~144 (1978)
- 13) 小島健一・他: HB ウイルス汚染事故による感染予防効果についての継続観察一特に、HBc 抗体産出例の検討一. 厚生省肝炎研究連絡協議会 昭和55年度研究報告 20~23頁