



特集

肝炎ウイルスについて 感染対策の基本

堤 武也

東京大学医学部附属病院 感染制御部 教授/部長

はじめに

肝炎ウイルスには、A型、B型、C型、D型、E型の5種類があります(表1)。A型肝炎ウイルス(hepatitis A virus : HAV)とE型肝炎ウイルス(hepatitis E virus : HEV)は主に経口的に媒介され、ウイルスに汚染された飲食物を摂取することにより感染が成立します。HAVは生牡蠣などの生の海産物、HEVはブタやイノシシ、シカなどの生肉が感染リスクが高いとされています。また、これらのウイルスに感染した人の排泄物にもウイルスが多く含まれているため、排泄物に触れた後の不潔な手で触れた食品も感染源となることがあります。B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus : HBV)、C型肝炎ウイルス(hepatitis C virus : HCV)、およびD型肝炎ウイルス(hepatitis D virus : HDV)は血液や体液を介して感染します。HDVはウイルス複製のためにHBVの存在が必要であり、HDV単独で健常者に感染することではなく、日本における感染者は少ないとされています。一方で、日本に

おけるHBVのキャリア率は1%程度といわれていますが、感染力が強いため、日常的に血液や体液に触れる機会が多い医療従事者は特に注意する必要があります。HCVについては抗ウイルス薬の進歩に伴い、最近ではウイルス駆除が比較的簡単にできるようになりました。結果として、日本におけるHCV感染者は減ってきましたが、針刺しなどによる感染リスクはあるため、医療従事者はHBV同様に注意が必要です。今回の特集では、これらの肝炎ウイルスについての一般的知識、ならびに医療従事者が知っておくべき感染対策について説明をします。

A型肝炎ウイルス (HAV)

HAVはエンベロープを持たない直径27nm程度の小型球形ウイルスで、全長約7,500塩基のプラス一本鎖RNAウイルスです。HAVに汚染された食物の経口摂取により感染し、2～6週間の潜伏期間を経て急性肝炎を発症します。なお、感染者の糞便中には発症前から多量のウイルスが排出されているため、潜伏期間でも感染リスクがあります。発症すると全身倦怠感や発熱、その後黄疸が出現しますが、小児では不顕性感染や軽症のことが多く、成人の方が臨床症状や肝障害の程度が強

い傾向があります。血清学的にIgM型HAV抗体の上昇により診断がされます。特異的な治療法はなく対症療法が中心となりますが、慢性化することなく予後は一般的に良好です。ごく稀に劇症肝炎(急性肝不全)を発症することがあり、WHOの推計では2016年に全世界で7,134人がA型肝炎で死亡していると報告されています¹⁾。A型肝炎の感染リスクは安全な水の不足や衛生環境の悪さと関連しているため、日本を除くアジアやアフリカ、中南米などでは感染リスクが高い一方、日本を含めた先進諸国では公衆衛生の改善とともに感染者は減少しています。そのため、日本人の抗体保有率も低下傾向で、全体で16.8%、60歳未満では2%以下と報告されています²⁾。

HAV感染を予防するワクチンとして日本では主に乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチンが使用され、3回接種により健常者はほぼ100%の人が免疫(IgG型HAV抗体)を獲得できるため、HAVの高浸淫地域へ渡航する際にはワクチン接種が推奨されます。また、2016年から2018年にかけて日本を含む欧米諸国にて男性同性愛者(Men who have Sex with Men: MSM)の間で糞口感染に起因するとされるHAV感染の流行が見られたこともあり、ヒト免疫不全ウイルス(human immunodeficiency virus: HIV)感染者を含むMSM

表1 肝炎ウイルスとその特徴

	A型 (HAV)	B型 (HBV)	C型 (HCV)	D型 (HDV)	E型 (HEV)
ウイルス属	ピコルナウイルス (RNA)	ヘパドナウイルス (DNA)	フラビウイルス (RNA)	デルタウイルス (RNA)	ヘペウイルス (RNA)
エンベロープ	なし	あり	あり	あり	なし
感染経路	経口(糞口)感染	血液感染	血液感染	血液感染	経口(糞口)感染 まれに血液感染
潜伏期間	2～6週間	6週間～6か月	2週間～6か月	不明	2～10週間
慢性化	慢性化しない	新生児～乳幼児期の感染では高率 成人期では1～10%	高率に慢性化する	HBV存在下で慢性化する	慢性化しないが、免疫不全者でまれに慢性化する
ワクチン	あり(乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン)	あり(組換え沈降B型肝炎ワクチン)	なし	なし(B型肝炎ワクチンが予防に有効)	なし
治療薬	なし	あり	あり	なし	なし
感染対策	標準(+接触)予防策	標準予防策	標準予防策	標準予防策	標準(+接触)予防策

についてもHAVワクチンが推奨されています。一方、医療従事者に対してのHAVワクチンはルーチンでは推奨されていません³⁾。医療関連HAV感染は稀であり、これまでの病院内アウトブレイク事例も不適切な感染対策によるものであり、標準予防策、そして糞便処理時などは追加で接触予防策をしっかりと行うことにより、HAV感染の予防が可能です。HAV感染者の医療行為の際には、十分な手指衛生、便失禁があるような場合は手袋・ガウンの着用を徹底することが重要です。なお、HAVの便中への排出は肝炎症状軽快後も認められ、特にHIV感染者など免疫不全がある場合は数か月持続することもあるため、注意が必要です。また、HAVはエンベロープを持たないウイルスであるため、アルコール耐性が強く、手指衛生の際に留意する必要があります。

E型肝炎ウイルス (HEV)

HEVはエンベロープを持たない直径約30nm程度の小型球形ウイルスで、全長約7,200塩基のプラス一本鎖RNAウイルスです。HAV同様、HEVに汚染された食物の経口摂取により感染し、2～10週間(平均5～6週間)の潜伏期間を経て、急性肝炎を発症します。HAVと同様に衛生環境の整っていない途上国での発生が多く見られますが、日本でも野生のシカやイノシシ、ブタを加熱せずに食した発生例などが地域的に認められています。症状は発熱や倦怠感、腹痛、黄疸が認められ、1～6週間後に軽快しますが、固形臓器移植後など免疫不全のある症例においては慢性化することも報告されています。また、稀に劇症化することもあり、特に妊婦においてはリスクが高いとされています。血清学的にIgMあるいはIgA型HEV抗体の上昇により診断されますが、治療については特異的なものはなく、対症療法が主となります。HEVワクチンは、組み換えワクチンが2011年に中国で承認されましたが、それ以外の国につ

いては日本を含め承認されたワクチンはありません。

HEVの感染対策は、HAVと同様に手指衛生を含めた標準予防策の徹底が重要です。HEVも糞便中にウイルスが排出され、HAVよりは二次感染の頻度は少ないとされていますが、感染者の糞便を扱う際には標準予防策に加えて必要に応じて接触予防策を加える必要があります。またHEVはHAV同様にエンベロープを持たないウイルスであるため、アルコール耐性が強く、手指衛生の際に留意する必要があります。

C型肝炎ウイルス (HCV)

HCVは直径50～60nmのエンベロープを有する球形ウイルスで、全長約9,600塩基のプラス一本鎖RNAウイルスです。HCVは血液を介して感染し、HCVが同定される1989年より前に投与された血液製剤などにより多くの人が感染しましたが、現在はスクリーニング検査により血液製剤による感染はほとんど見られなくなりました。一方、不法薬剤の静脈投与や、稀に性行為によると考えられる新規感染は現在も発生しています。また医療従事者においては、HCV感染者の観血的行為に使用した鋭利器材で誤って自傷してしまう、いわゆる針刺し事故により感染が成立してしまうことがあり、感染成立の頻度は3%程度と考えられています。HCVについてはワクチンがないため、曝露時に曝露部の十分な流水洗浄を行うこと以外、特別に実施する対応はなく、基本的にはHCVに感染していないかどうかを血液検査等でモニタリングしていきます。急性HCV感染症は、無症状のことが多く、劇症化することも非常に少なく、およそ30%の感染者は特に治療を受けることなく、感染後6か月以内に自然にウイルスが排除されます。一方、残る70%の感染者は慢性HCV感染症へ進展します。慢性感染が持続すると20年以内に肝硬変に至るリスクが15～30%となり、肝硬変となってしまうと年率5～

10%程度で肝臓癌の発生が認められます。HCV感染の診断は、血清学的に抗HCV抗体を用いてスクリーニングが行われ、抗体陽性者については確定診断のためにHCV-RNAの核酸増幅検査を行います。HCV感染歴があるが、自然にあるいは抗ウイルス治療によりHCVが排除できている場合は、HCV抗体のみ陽性となり、HCV-RNAは陰性となります。このような患者の血液に曝露した場合については、一般的に特別な対応は不要とされています。一方で、HCV抗体が陽性となるのは感染後8～11週であるため、曝露源となった患者が最近HCVに感染するようリスク行為があった場合は、HCV抗体が陰性であってもHCV-RNAを検査する必要があります。

慢性HCV感染症に対しては、2010年代前半頃までは免疫賦活を期待してインターフェロン(IFN)製剤の注射による治療が行われ、その後抗ウイルス薬のリバビリンの追加や持続型IFN製剤であるペグIFN製剤などの投与が行われてきました。しかし、その治療効果はウイルスの遺伝子型にもよりますがせいぜい3割程度であり、一方で治療期間も半年から1年と長く、かつ様々な副作用が見られていました。しかしHCV研究の進展に伴い、HCVに対して直接的に作用する抗ウイルス薬(direct acting antivirals : DAA)が開発され、現在では2～3か月間の内服のみで、大きな副作用もなくほぼ100%のHCV感染者がウイルス排除できるようになりました。そのような背景から、曝露源となった患者がHCV抗体陽性の場合に、問診による治療歴の確認やHCV-RNA検査の実施は、医学的ならびに心理的な負担を軽減する観点からもその意義は高いと考えられます。

HCVの感染対策は標準予防策が基本となります。採血や他の観血の手技を実施する際には、手指衛生と手袋着用の遵守、鋭利器材の安全かつ適正な使用と廃棄に特に注意する必要があります。万が一針刺し等により血液に曝露した際には、まず一般的な対応として直ちに流水または石鹼併用で傷口を十分に洗浄します。な

お、HCV感染を予防するワクチンやグロブリン製剤はありません。DAAによる曝露後予防の妥当性について検討も行われていますが、現時点で明らかな有用性を示した報告は認められていません。曝露後48時間以内に、曝露者が曝露前にすでにHCVに感染していないかを確認するためにHCV抗体検査、必要に応じてHCV-RNA検査を行い、未感染の場合は曝露3～6週後に再度HCV-RNA検査を行い感染が成立していないかを確認します。陰性の場合、曝露3～6か月後にHCV抗体検査を行い、陰性であればフォロー終了となります(図1)⁵⁾。もし感染が成立してしまった場合でも、自然排除される可能性もあるため6か月間ほど経過を観察し、感染が持続する場合はDAAによる治療を考慮することになります。

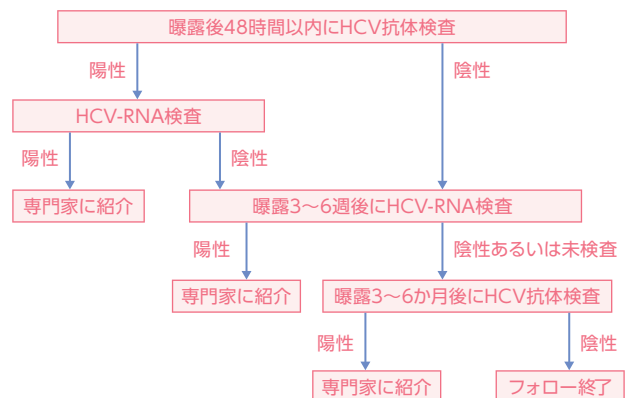


図1 HCV曝露後対応のフローチャート(文献5より引用)

B型肝炎ウイルス(HBV)

HBVは直径40～42nmの球形粒子で全長約3,200塩基の不完全二本鎖環状DNAウイルスです。HCV同様、主に血液を介して感染し、また粘膜を介して性行為による感染や母子感染(垂直感染)も高頻度に見られます。幼児期までにHBVに感染すると高率に慢性化するため、母子感染の予防対策としてHBe抗原陽性のHBV感染のある母体から生まれた児に対して、出生直後にB型肝炎ワクチン(HBワクチン)と高力価抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)を接種する母子感染防止事業が、本邦で1985年から開始されました。また

1995年からはHBe抗原陰性のHBV感染のある母体から生まれた児にも拡充され、これにより母子感染は激減しました。しかし、父子感染や感染経路不明で乳幼児がHBVに感染する例も少なからず認められるため、本邦では2016年10月から、世界的に実施されていた全ての乳児への定期接種(ユニバーサルワクチン)が開始となっています。

成人がHBVに感染すると、6週～6か月の潜伏期間後に30～50%の患者で急性肝炎を発症し、その中の1%弱が劇症化するとされています。また日本古来の遺伝子型C型のHBVでは成人期の急性感染後の慢性化は1%程度と低いですが、欧米に多い遺伝子型A型では慢性化率が約10%程度と高いことが知られています。感染が慢性化すると慢性肝炎に移行し、将来的に肝硬変に至り肝臓癌を発症するリスクがあります。HBVに感染している(HBVキャリア)か否かのスクリーニング検査としては、まずはHBs抗原検査を行います。HBVキャリアには様々な病態が存在するため、HBs抗原陽性の場合にはASTやALTなどの肝機能検査、HBe抗原・抗体やHBV-DNA定量検査、腹部超音波などの画像検査を実施し、病状や治療の必要性について検討することになります。B型肝炎治療ガイドライン(第4版)では、HBV持続感染者における治療対象は、1)慢性肝炎ではALT 31 U/L以上かつHBV-DNA量 2,000 IU/mL(3.3 Log IU/mL)以上、2)肝硬変ではHBV-DNA陽性(ALT値は問わない)としています⁶⁾。実際の治療としては、IFN製剤とウイルス複製を抑制する核酸アナログ製剤が使用されていて、慢性肝炎に対しては両者のうちのいずれか、肝硬変に対しては核酸アナログ製剤が使用されます。一方で、ALT値が正常で肝硬変ではないHBVキャリア(非活動性HBVキャリア)については基本的には経過観察を行い、定期的に肝機能検査やHBV関連検査を実施し、ALT値やウイルス量の上昇が認められた場合は必要に応じて上記治療を開始することになります。なお、HBVキャリアは非活動性HBV

キャリアであっても肝臓癌のリスクがHBV非感染者に比べて高いため、腹部超音波検査などの画像検査や、腫瘍マーカー等の血液検査を定期的に行う必要があります。

また最近、HBVの再活性化が臨床的に問題となっています。悪性腫瘍患者へ抗がん剤や、自己免疫性疾患患者へ免疫抑制剤などを投与した際に、非活動性HBVキャリアにおいてHBVの増殖とそれに伴う肝炎の発症が認められることがあります。再活性化により劇症肝炎を生じた例も報告されており、注意が必要です。したがって、上記のような治療を開始する際には、事前にHBVキャリアでないかを確認するためにHBs抗原、HBs抗体、Hbc抗体を測定し、HBs抗原陽性の場合には核酸アナログ製剤の予防投与を行います。HBs抗原陰性であっても、Hbc抗体陽性やワクチン未接種でのHBs抗体陽性など既往感染の所見があれば、HBV-DNAを測定し、ウイルスが一定量(1.3 Log IU/mL)以上検出されれば核酸アナログ製剤の予防投与を行い、そうでない場合は定期的にモニタリングを行う必要があります。そしてウイルス量が1.3 Log IU/mL以上に上昇した場合は、核酸アナログ製剤の投与を開始します(図2)。

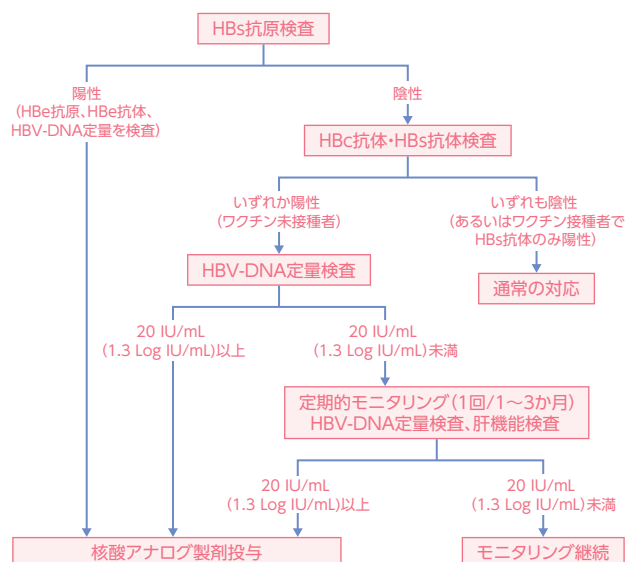


図2 HBV再活性化予防のフローチャート(文献6より引用)

HBVの感染対策はHCV同様、標準予防策です。HBVはHCVに比べ感染力が高く、針刺しや切創による感染成立頻度は30%程度と高率のため、観血的な処置等をする際には特に注意が必要です。また粘膜、小さな外傷や皮膚炎など傷害された皮膚などへの血液・体液の曝露でも感染が成立する場合があります。もしHBVを含む血液に曝露した際には、他の場合と同様に直ちに流水または石鹼併用で傷口を十分に洗浄します。被曝露者がHBs抗原、HBs抗体ともに陰性の場合、感染予防のためにHBワクチンとHBIGの接種が有効とされています。曝露後の対応は早いほど有効性が高く、できれば24時間以内、遅くとも48時間以内に接種するのが望ましいとされています。HBワクチンは1か月後、6か月後にも接種をします。なおHBIGは血液製剤である点については留意が必要です。一方で、被曝露者がすでにワクチン接種等によりHBs抗体陽性(10 mIU/mL以上)の場合は、HBIGやHBワクチンの接種は不要です。逆に言えば、HBVの感染は事前のワクチン接種により予防することが可能であり、HBVに曝露されるリスクがある医療従事者は、事前にHBワクチンを接種することが推奨されます(図3)。

HBs抗原ならびにHBs抗体が陰性であることを確認後、HBワクチンを3回接種(初回接種1か月後、6か月後に追加接種)することで、40歳未満の医療従事者では約92%、40歳以上では約84%が基準値以上の抗体を獲得できると報告されています⁷⁾。抗体獲得すればHBV陽性の血液に曝露されても顕性の急性B型肝炎を発症することはなく、またこの発症予防効果は30年以上にわたるとされています。もしHBワクチン3回接種後にHBs抗体が陽転化しない場合は、ワクチンを単回追加接種する、あるいは2シリーズ目として3回の接種を行います。2シリーズ目の接種を行うと、30~50%がHBs抗体陽性となるとされています。一方で、2シリーズ目でも抗体獲得できない場合は、3シリーズ目の接種の有効性は乏しいことが知られています。このように2シリーズ目の接種でも抗体獲得できない場合は、「ワクチン不応者」として、血液・体液曝露時には厳重な対応と経過観察を行う必要があります。「ワクチン不応者」がHBVへの曝露があった場合には、米国ガイドラインではHBIGを曝露直後とその1か月後の2回接種を推奨しています。

HBワクチン接種後にHBs抗体陽性が確認された人でも、時間経過とともにHBs抗体が陰転化することが少

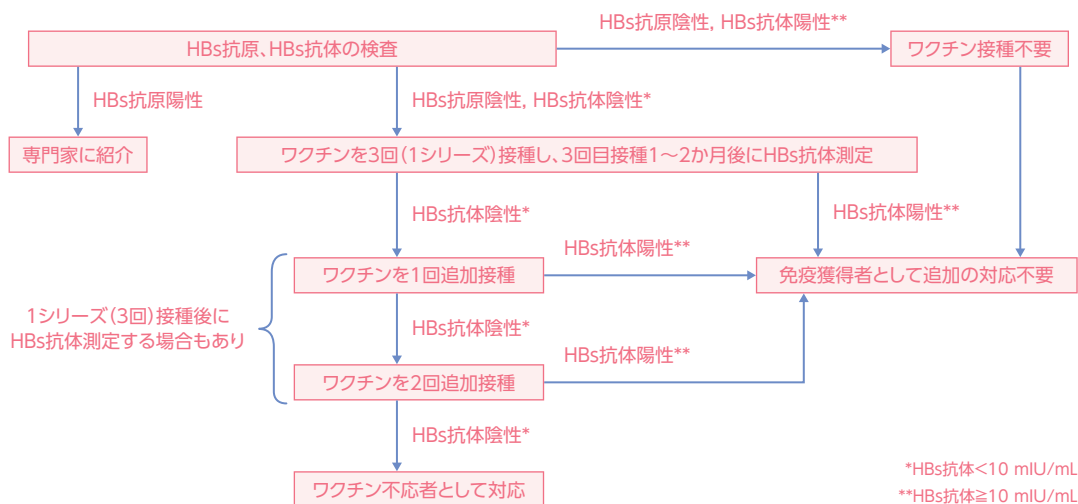


図3 HBワクチン接種のフローチャート(文献8を参考に作成)

ならず見られます。このような場合でも、HBVに曝露しても発症を防止する免疫反応が期待されるため、米国疾病管理予防センター（CDC）や日本環境感染学会のガイドラインでは、追加の対応は不要としています^{B)}。ただ、このようなケースにおいて急性B型肝炎の発症は認められない一方で、HBc抗体が陽転化する事例があることは知られており、慎重にフォローアップするのが適切と考えられます。そして、このような形でHBc抗体陽性となった場合に、前述した再活性化リスクの可能性も考慮されます。そのようなリスクを鑑み、当院ではHBs抗体獲得が確認されているケースにおいても、曝露時にHBs抗体が陰転化している場合は、HBs抗体陰性に準じてHBワクチンとHBIGの接種を推奨しています（この対応については医療機関によって異なります）。

さいごに

肝炎ウイルスのなかでもHBVとHCVは、HIVと併せて日常の医療行為において針刺しなどの血液・体液曝露により感染するリスクのある病原体です。もし血液・体液曝露が発生した場合は、慌てずにまずは曝露部位を十分に流水洗浄し、上長に報告するとともに、曝露源である患者がこれらの病原体を有していないかを確認し、もし有していれば本稿に記載したような対応を実施します。今回は触れませんでした。HIV陽性の場合、感染予防目的にできるだけ早期に抗HIV薬を内服しますが、副作用リスクなども考慮する必要があり、感染症専門医の介入が望ましいと考えられます。なお、曝露源の感染症情報が得られない、あるいは廃棄後の針を使用した患者がわからないなどの場合は、基本的に感染リスクがあるとして対応することが推奨されます（この点については各医療機関によって対応が異なる可能性があります）。万が一実際に針刺し等を起こしてしまった場合に、気が動転して何をしたいかわからないということが

ないように、各医療機関で準備されている対応マニュアル等を、事前に確認しておくことが重要です。

肝炎ウイルスの感染リスクを減らすために、まずは標準予防策の遵守が大切です。糞口感染リスクのあるHAVとHEVについては、必要に応じて接触予防策も追加します。血液を媒介して感染するHBVとHCVについては、可能な限り血液や体液に曝露されないように、採血時の手袋着用など標準予防策を徹底するとともに、採血後の針に再度キャップをつけない（リキャップしない）、安全器材のついた点滴針などを適切に使用する、医療廃棄物は決められた方法で適切に分別する、などの基本的な行為を日常的に実施することが重要です。

引用・参考文献

- 1) WHO. Fact sheets. Hepatitis A. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>. 2024年1月5日現在。
- 2) Yamamoto C, et al. Very low prevalence of anti-HAV in Japan: high potential for future outbreak. *Sci Rep* 2019; **9**(1): 1-5.
- 3) Noele P. Nelson, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. *MMWR* 2020; **69**(5): 1-38.
- 4) Skidmore S. Overview of Hepatitis E Virus. *Curr Infect Dis Rep* 2002; **4**(2): 118-123.
- 5) 國島 広之ら. 職業感染制御委員会～医療機関におけるC型肝炎ウイルス曝露後検査の進め方～ *環境感染誌* 2022; **37**(1): 31-32.
- 6) 日本肝臓学会. B型肝炎治療ガイドライン(第4版). 2022年6月.
- 7) Averhoff F, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; **15**(1): 1-8.
- 8) 日本環境感染学会. 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. 2020年7月.

第7回国際感染制御学術集会ICPICに参加

2023年9月12日から15日、スイス ジュネーブで行われた国際感染制御学術集会International Conference on Prevention and Infection Control(ICPIC)にサラヤはゴールドスポンサーとして参加しました。学会では、サラヤ協賛によるシンポジウム”Hand hygiene: Lessons learned from Asia-Pacific and Africa”も開催され、世界各国から来場している多くの医療従事者が聴講しました。

シンポジウムでは、日本から愛知医科大学 三嶋 廣繁教授、聖マリアンナ医科大学 國島 広之 教授、齋藤 浩輝 先生、またマレーシア、ベトナムの先生方に世界各国の医療施設での感染制御に関わる取り組みや、課題に関する研究成果をご発表頂きました。ご講演後には多数の質問が挙がり、大きな盛り上がりを見せました。



サラヤ協賛イベント NY オペラ公演「ゼンメルワイス」のご案内

2023年12月5日、アメリカのニューヨーク医学アカデミー(New York Academy of Medicine)にてサラヤ協賛のオペラ公演が行われ、その様子がYouTubeで公開されました。公演では、ブルックリンを拠点とするアメリカン・オペラ・プロジェクトにより、手洗いの父、イグナーツ・ゼンメルワイス(1818-1865)の半生が、壮大な音楽と共に展開されました。

産科医のイグナーツ・ゼンメルワイスは、細菌やウイルスなどの微生物が、感染症を引き起こす原因とは認められていなかった時代に、「手洗い」を感染症の予防法として提唱しました。しかし当時の医学界に受け入れられることのないまま、その生涯を閉じました。ゼンメルワイスの死後、彼の学説の正しさは立証され、今日では手指衛生は感染対策の基本となっています。

公演ではさらに、ゼンメルワイスの実績が世界に与えた影響や公衆衛生の重要性について、ニューヨーク医学アカデ

ミーのエレイン・ラーソン先生からご紹介いただき、多くの医療従事者や大学関係者が同公演に深い関心を寄せました。

オペラ全編はこちらからご視聴いただけます。

https://youtu.be/JU_DhOSzmzo



the AMERICAN OPERA PROJECT

ALFRED P. SLOAN FOUNDATION

SARAYA

BEST SANITIZERS INC.