

# 臨床と検査

## 一 病態へのアプローチ (VOL.19)

### HBs抗原の変異と測定系の問題について

現在、B型肝炎ウイルス（HBV）感染症の診断はHBs抗原の有無を検索することによって行われています。HBs抗原はHBVのウイルス粒子表面抗原であり、通常実施されているHBs抗原測定はHBV感染を直接把握できる基本検査です。

HBs抗原測定は、古くはマイクロオクタロニー（MO）法、ゲル拡散法などを経て、簡便で感度の優れた赤血球受身凝集（R-PHA）法の開発により、日本では、一般的な検査として広く実施されるようになりました。その後更に高感度のラジオイムノアッセイ（RIA）法、エインザイムイムノアッセイ（EIA）法や化学発光物質を応用した化学発光免疫測定（CLIA）法の導入により更なる高感度化がなされています。このように測定系により感度が異なる場合があることは知られていますが、ただ単に感度の違いのみで測定系の優劣を論じるだけでなく、同じ測定法でも変異型HBs抗原にも対応できる多様な反応性をもった測定法が必要です。

我が国におけるHBV持続キャリアは、殆ど全てが乳幼児期の母子感染または水平感染に起因するもので約150万人いると推定されています。HBVキャリアの主な感染経路は乳幼児期の母子感染または水平感染で、成人での感染は免疫状態が悪い場合を除いては殆どキャリア化することは無いようです。

我が国のHBV感染対策としては、1986年から母子感染対策国家事業としてHBs抗原陽性の母親から生まれた子供に対するHBVワクチン接種が開始されました。乳幼児期の感染が我が国における新規HBVキャリア成立の主要な感染経路であった事からも、本事業は極めて有用でした。図1に1980年～1990年にわたる岩手県におけるHBVキャリア率の推移を示しています。母子感染対策事業としての治験が開始される以前は約1.0%弱程度のHBVキャリア化率であったのに対し、治験が開始された時点から効果が認められはじめ、約0.5%程度にまで減少しています。その後1986年より国家事業としてHBV母子間感染対策事業が完全に開始されてからは、HBVキャリア化率は0.1%前後で推移しています。

このように新規HBVキャリアを抑制する効果が得られていることが理解出来ますが、100%完全に抑制出来るまでには至っていません。その原因としては、HBVワクチンを正しくきちんと最後まで受けられなかったことなどが最も重要な原因として挙げられます。一方、正しくHBVワクチンを接種されていたにも関わらずHBVキャリアとなってしまう例も存在します。

HBVワクチンを接種されたにも関わらずHBVキャリアとなってしまう例のHBV遺伝子を丹念に調べると、HBs抗原領域の遺伝子に変異があるウイルスが同定され、これらはHBV Vaccine Escape Mutantと呼ばれ、我が国でもエスケープ変異株として報告されています。

これらのHBs抗原変異型HBVが、HBVワクチンやグロブリン製剤として投与されたHBs抗体から逃れる形でHBVキャリアを作り出すと考えられます。

このようなHBs抗原の変異に対して、当然のこととして、測定系についても正しい値が得られているのか、感度や測定値などにこれらの影響が及ばないのかが、懸念とされています。HBs抗原検査は、測定系の原料にHBs抗体を用いており、最近の試薬では特異的ではあるが反応性の限られたモノクローナル抗体を使用している事が多いので、特にその様な場合には反応性のチェックが必要となってきます。表1に比較的報告頻度の多いHBs抗原変異型HBVのHBs抗原部分をリコンビナントとして発現させ1.0ng/mLに調整して、種々の測定系にて測定した結果を示しています。

モノクローナル抗体のみを用いたサンドイッチ法では、一部のHBs抗原変異株の検出能が十分でないことがわかります。

以上、HBs抗原の変異と測定系の問題について概説しましたが、HBV感染症の拡大を抑制し完全な撲滅に至るには未だ時間が必要ですが、測定試薬に変異を見逃さない試薬を選定することはHBV感染症の拡大抑制に繋がる重要なものと考えられます。

当検査センターではこのような問題点を認識し、検査目的に適した高感度で幅広い検出域をもった試薬を選択しています。

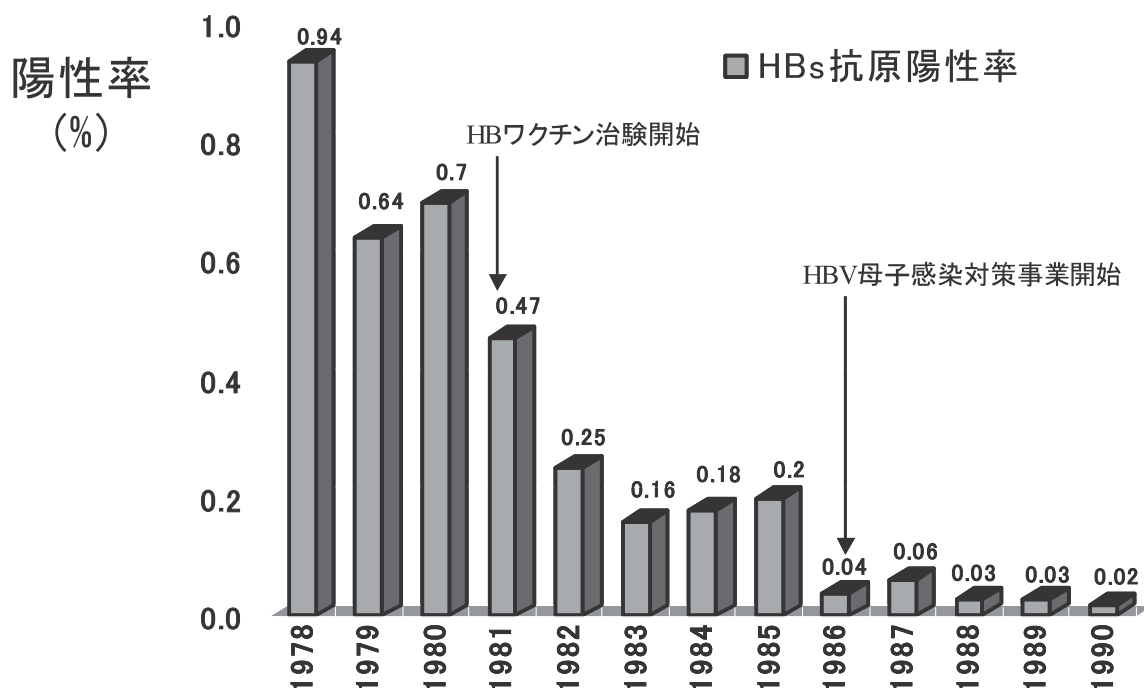


図1 東北地方における小児（6歳児）のHBs抗原陽性率の推移

表1 報告頻度の高いHBs抗原変異株における各種HBs抗原検出試薬の反応性

	Assay A	Assay B	Assay C	Assay D	Assay E	Assay F	Assay G	Assay H	Assay I
	Poly/Poly	Mono/Mono	Mono/Poly	Mono/Poly	Mono/Poly	Mono/Poly	Mono/Mono	Mono/Mono	Mono/Mono
<b>Wild type</b>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<b>Thr126-Ser</b>	++	+	+	++	++	++	+	++	++
<b>Gln129-His</b>	++	+	+	++	++	++	+	++	++
<b>Met133-Leu</b>	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<b>Asp144-Ala</b>	++	++	++	++	++	++	—	++	++
<b>Gly145-Arg</b>	++	++	++	++	++	++	—	—	—
<b>Thr126-Ser+Gly145-Arg</b>	++	++	++	++	++	++	—	—	—
<b>Por142-Leu+Gly145-Arg</b>	++	++	++	++	++	++	—	—	—
<b>Por142-Ser+Gly145-Arg</b>	++	++	++	++	++	++	—	—	—
<b>Asp144-Ala+Gly145-Arg</b>	++	++	++	++	++	+	—	—	—