

第 44 回日本小児感染症学会教育講演

わが国における B 型肝炎および
C 型肝炎の過去, 現在, 未来

林 純*

要旨 新たな HBV 感染および HCV 感染は減少した, しかし, HBV に関しては強力な免疫抑制剤が投与された既感染者からの *de novo* B 型肝炎, また, 在来の genotype (B, C 型) ではない A 型の増加がある. 治療は核酸アナログ製剤長期投与であるが, 薬剤耐性ウイルス出現がある. C 型慢性肝炎の治療は genotype 2 型には pegylated interferon α +ribavirin 併用投与, genotype 1 型には telaprevir (HCV プロテアーゼ阻害剤) を加えた 3 剤併用療法である.

はじめに

医学分野の発展の目覚ましきはいうまでもないが, 本稿では実際に筆者が直接深くかかわったウイルス肝炎の分野から述べる. 筆者が所属していた九州大学病院第 1 内科の 1975~1979 年で肝臓癌と診断され, 外科的治療が困難であった例の予後は平均 2 カ月であり, 外科的治療を受けた例で 12 カ月であった. 慢性肝疾患に対する治療は安静のみであった当時, 超音波検査, CT 検査はいまだ実施されておらず, シンチグラフィ検査の結果をみて, 血管造影の実施を決定していた. 血液検査では, 1964 年に Blumberg ら¹⁾によって発見されたオーストラリア抗原 (HBs 抗原) が B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の感染マーカーとして認知され, α -fetoprotein (AFP) が肝臓癌のマーカーとして測定され始めていた (当時は陽性・陰性の判定で, 陽性は現在の 300 ng/ml 以上).

その後の 1988 年に C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の感染を判定することができるようになり, 非 A 非 B 型慢性肝疾患の大部分が C 型慢性肝疾患であることが理解された²⁾. 肝臓癌の予後も延長し 10 年も可能となったが, その要因としては肝臓癌の治療の進歩もさることながら, 画像診断の進歩による微小肝臓癌の早期発見によるものが大きい³⁾. さらに, ウイルス性慢性肝炎に対する治療も進歩し, 肝炎ウイルスの遺伝子検査により治療効果が確認が可能になったことから, ウイルス性慢性肝疾患からの肝臓癌の発症も減少している.

ここで慢性肝疾患の大部分を占める HBV および HCV 感染について, その感染様式の差を確認する. HBV では乳幼児期に感染すると 5~6% が持続感染となり, その 10% が慢性肝疾患となる. 一過性感染の場合, 劇症肝炎の危険性がある. 一方, HCV では感染すると年齢に関係なく 60~80% が持続感染となり, その 60% 以上が慢性肝疾

Key words : B 型肝炎, C 型肝炎, *de novo* 肝炎, 核酸アナログ製剤, インターフェロン

* 原土井病院九州総合診療センター

〔〒 813-8588 福岡市東区青葉 6-40-8〕

患となる。一過性感染の場合、症状は比較的軽い。また、それぞれのウイルスに対しては抗ウイルス療法が行われるが、治療が奏効しても HBV は体内から完全にウイルスが排除されることはないが、HCV では完全にウイルスが排除される可能性がある。以上のことを踏まえて、この2つの肝炎ウイルス感染について述べる。

1. B 型肝炎ウイルス (HBV)

HBV 持続感染が成立する機序としては母子感染を中心とした家族内感染であるが、それ以外に乳幼児が集団生活を行う保育園⁴⁾などもあげられる。また、一過性感染ではあるが、障害者施設では不十分な口腔ケアによる歯肉炎をもった障害者が多く、その唾液のなかには血液が多量に含まれ、HBV 感染者では当然 HBV が含まれることになるが、彼らの嘔みつき行為などから感染が蔓延していた⁵⁾。その他に、高校相撲部で稽古の際の HBV 感染者の創傷と相手の創傷の接触による感染⁶⁾、カミソリの共用による感染⁷⁾の事例が認められた。また、医療従事者の事故感染も多くみられたが、筆者らも HBe 抗原陰性の HBV 感染者の手術を行った外科医の劇症肝炎例を経験した⁸⁾。HBe 抗原は細胞障害性 T 細胞の活性化を抑制するとされ、HBe 抗原を産生しない変異ウイルスに感染した場合、細胞障害性 T 細胞の活性化が抑制されないため肝細胞の破壊が激しくなり、劇症肝炎に至ることが考えられている⁹⁾。劇症肝炎の治療としては交換血漿が行われ肝細胞の再生を待つのであるが、その生存率は 15%と低率であったが、現在では肝移植なども行われ生存率は 50%以上となっている(肝移植施行例では 75%以上)。

現在、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus : HIV)、成人 T 細胞白血病ウイルス (human T lymphotropic virus type 1) などの発見に伴い、これらのウイルスとともに HBV および HCV は血液由来ウイルスとして認識され、感染に対する衛生教育が進み、近年 HBV 感染および HCV 感染は減少した。特に HBV に関しては、HB ワクチン接種により母子感染が遮断され、さらに医療事故による感染防止のためのワクチン接種¹⁰⁾が普及したことにより、新たな HBV 感染者は激

減した¹¹⁾。

また、HBV 持続感染者の約 1%はその血液中から HBs 抗原が消失することが知られ、当初は感染者の体から HBV が完全に排除されたと考えられていた¹²⁾。しかし、その後の研究から、B 型急性肝炎で HBs 抗原が血液中から消失し治癒したと考えられた例でも、その肝臓のなかには HBV が存在していることがわかった¹³⁾。すなわち、いったん HBV に感染すると、血液中から HBV DNA あるいは HBs 抗原が消失しても、HBV は生涯肝臓には感染していることとなる。以上のことから、悪性腫瘍あるいは自己免疫性疾患(特に慢性関節リウマチ)などに対して免疫を強力に抑制するような治療が行われた場合、HBs 抗原および HBV DNA は陰性であるが、過去に HBV に感染し HBs 抗体あるいは HBc 抗体が陽性の患者では、急に HBs 抗原および HBV DNA が陽性となり肝炎を発症する、いわゆる *de novo* 肝炎の存在が明らかとなった。わが国では現在新たな HBV 感染は減少したものの、悪性腫瘍や慢性関節リウマチに罹患しやすい高齢者では、過去の感染者が多く存在しており、*de novo* 肝炎の予備軍となる。*de novo* 肝炎が問題なのは、急性肝炎と異なり劇症肝炎に移行する例が多く、上述したように高齢者が多いため、死亡例の頻度が極めて高いことである¹⁴⁾。劇症肝炎となる要因については、肝臓に潜伏する HBV は HBs 抗原消失に至る過程として、HBe 抗原を産生しない変異ウイルスになっているため、変異ウイルスが再出現することが多いと考えられる。

HBV は genotype の違いにより臨床的にも差がみられる。わが国の固有の genotype は B 型および C 型であり、B 型は早期に HBe 抗原が陰性化し無症候性持続感染者が多く、C 型は HBe 抗原の陰性化が遅く慢性肝疾患患者が多い¹⁵⁾。また、同じ genotype B でも日本型の B (Bj) 以外のアジア型の B (Ba) は若年肝臓癌の頻度が高い。この日本古来の genotype B および C に、近年、欧米由来の genotype A が加わってきている¹⁶⁾。現在の B 型急性肝炎の感染経路は 95%が性行為感染と考えられるが、その感染 HBV の genotype は A 型が増加している。その要因として、わが国におけ

る HIV 感染者の増加と関連していると考えられる。わが国の HIV 感染は初期の段階は血液凝固製剤からの感染であったが、その後欧米から性行為感染として広がった。福岡地区の調査では、HIV 感染者の 10% は HBV の持続感染者であり、2005 年以降ではその genotype A 型が 70% を占めていた。ここでもう一つ問題がある。成人が genotype B 型および C 型の HBV に感染した場合、ほとんどが一過性感染として血液中からウイルスが消失するが、genotype A 型では 10% 以上が持続感染となるため新たな感染源となる¹⁷⁾。

B 型慢性肝炎に対する治療は interferon (IFN) あるいは核酸アナログ製剤が用いられ、治療目標は議論のあるところであるが、HBs 抗原陰性化を目指している。前者の場合、催奇形性もなく、治療期間が 48 週と短いのが利点であるため、肝病態が進行していない若年者に使用される頻度が高い(肝硬変には禁忌)。また、2004 年より週 1 回の注射で IFN の十分な血中濃度が保たれる Pegylated (Peg) IFN α が C 型慢性肝炎に対して一般に使用可能となり、この Peg-IFN α は抗ウイルス効果が強く HBs 抗原陰性化も望める¹⁸⁾ため、最近、B 型慢性肝炎に対しても推奨されている。後者の場合、初期の段階で lamivudine が使用されていたが¹⁹⁾、耐性ウイルスの出現頻度が高く治療効果が減弱しやすい。そのような例には adefovir を併用すると抗ウイルス効果が再び高まるが、その長期投与により近位尿細管の再吸収が障害される Fanconi 症候群を発症し、骨軟化症を呈することがある²⁰⁾。したがって、近年では耐性ウイルス頻度が低く、抗ウイルス力の高い Entecavir が推奨されている。

II. C 型肝炎ウイルス (HCV)

1990 年の調査では、筆者ら臨床医が日常診療する慢性肝疾患の 60% 以上は HCV 感染によるものであり、特に肝臓癌の 80% が HCV 感染によるものであった²⁾(現在では生活習慣病に起因する肝臓癌が増加しており、HCV 感染の占める割合は約 70% である)。HCV の感染経路を検討すべく、沖縄・九州の各地域で疫学調査を行ったが、HCV 抗体陽性率は福岡県が 3.3% に比較し沖縄県は

0.4% と低かった。その原因として、沖縄県では 1945 年以降アメリカの司政下にあり輸血用血液は返血制度で、輸血された患者の親族や友人が血液を返す制度であったが、沖縄県を除いた日本では 1969 年までは売血制度で行われていた。売血者は頻回に血液を採取されるため貧血となり、そのため鉄剤を消毒不十分な注射器で再使用していたとのことで、売血者自身が感染し感染源となったと思われる²¹⁾。実際に 1962 年の東京大学病院での輸血後肝炎は 65% と高率であったことが報告されている²²⁾。さらに、感染者が医療機関を受診し、まだディスプレイでなかった注射器(1960 年代は水洗あるいは煮沸で消毒されていた)により、さらに一般住民に感染が拡大した地域の存在も確認された²³⁾。その他に特殊な場合として、血友病患者、刺青者、血液透析患者²⁴⁾に感染率が高い。また、わが国の HCV の genotype は 1 型が 80% と主流を占め、残りは 2 型であった²³⁾。

HCV 感染者の肝機能検査を長期に経過観察すると、40% は持続的に正常で、40% は間欠的に異常がみられ、20% は持続的に異常がみられた。肝機能検査が持続的に異常であった HCV 感染者からは年間 5~6% が肝臓癌を発症し、持続的に正常であった感染者からの肝臓癌発症はほとんどみられなかった²⁵⁾。

C 型慢性肝炎に対する治療は、1992~2002 年までは IFN の単独投与(24 週)が行われ、その有効率は治療完遂例で genotype 1 型では 15%、2 型では 50% で、この頃から 1 型は難治例であると認識された²⁶⁾。2002 年から免疫賦活剤である ribavirin (RBV) の併用投与が行われるようになり、2004 年からは上述した Peg-IFN α と RBV の併用療法(24~72 週)が一般的に行われるようになった。筆者ら九州大学関連肝疾患研究会 (Kyushu University Liver Disease : KULDS) での成績を紹介すると、その有効率は intent-to-treat (ITT) 解析で genotype 2 型は 80% となったが、genotype 1 型は 40% と低率であった。多変量解析による治療の有効性予測因子としては、HCV RNA 量が低値、肝病態が軽度、年齢が低い、性別では男性、インスリン抵抗性がないことが指摘されてきたが²⁷⁾、

治療患者の *interleukin (IL) 28B* 遺伝子多型が測定されるようになると、*IL28B* 遺伝子 TT 型とインスリン抵抗性がないことが重要な因子と認識されるようになった²⁸⁾。

2012 年からは HCV のプロテアーゼを直接阻害する薬剤, terapevir (TVR) が使用可能となり、難治例である genotype 1 型の C 型慢性肝炎に対して Peg-IFN α +RBV+TVR の 3 剤併用療法 (24 週) が行われるようになった。その有効率は飛躍的に上昇し、80% 以上となった。多変量解析による治療の有効性予測因子としては、やはり *IL28B* の遺伝子 TT 型が抽出され、さらに low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) 高値も抽出された²⁹⁾。LDL-C 値については、肝病態の進行していない例のなかでも、高値例で SVR 率が高かった。これは LDL-C は肝細胞における受容体を HCV と競合関係にあるため³⁰⁾、LDL-C が高値の場合、HCV が肝細胞に感染しにくいことが考えられる。すなわち、肝細胞中の HCV 感染量が低いため、治療効果が高まるのではないかと思われる。今年中には第 2 世代の HCV プロテアーゼ阻害薬 simeprevir も使用可能になる予定である。

C 型慢性肝炎における IFN 療法による有効例は、治療終了後持続的に HCV RNA が血液中および肝臓から消失し、肝機能検査も正常化する。その結果、肝臓の病態も改善し、ファイブロスキヤンで測定する肝臓の硬度は、治療終了後 2 年でほぼ正常値にまで改善する³¹⁾。さらに、IFN 療法後の症例を長期に経過観察すると、有効例からは肝臓癌の発症が減少していることも確認されている³²⁾。

おわりに

わが国では HBV 感染は家族内感染および医療行為により、HCV 感染は輸血などの医療行為により拡大したが、現在、衛生教育の充実およびワクチンを含む医療介入により、輸血後肝炎を含む新たな HBV および HCV 感染は減少した。HBV に関しては、既感染者からの *de novo* 肝炎および HIV のわが国への浸淫に伴った外来株である HBV/genotype A の増加が問題と考えられる。治療としては、慢性 HBV 感染に対しては主に核酸

アナログ製剤の長期投与が行われているが、耐性ウイルスの出現が問題であり、慢性 HCV 感染に対しては主に Peg-IFN α +RBV (24~72 週) で、難治性の genotype 1 型に対しては Peg-IFN α +RBV+TVR の 3 剤併用療法 (24 週) が行われるようになり、良好な成績が得られている。抗ウイルス療法の発達によりウイルス性慢性肝疾患からの肝臓癌発症は減少していくと思われる。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Blumberg BS, et al : A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191 : 541-546, 1965
- 2) Hayashi J, et al : Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. Fukuoka Acta Med 82 : 648-654, 1991
- 3) Sangiovanni A, et al : Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterol 126 : 1005-1014, 2004
- 4) Hayashi J, et al : Hepatitis B virus transmission in nursery schools. Am J Epidemiol 125 : 492-498, 1987
- 5) Hayashi J, et al : Hepatitis B virus infection among mentally retarded patients in institution, Okinawa, Japan. Fukuoka Acta Med 80 : 436-440, 1989
- 6) Kashiwagi S, et al : An outbreak of hepatitis B in members of a high school sumo wrestling club. JAMA 248 : 213-214, 1982
- 7) 林 純, 他 : カミソリの共用により感染した B 型劇症肝炎の 1 例. 感染症誌 59 : 315-320, 1985
- 8) Hayashi J, et al : Electrocardiographic changes induced by hypersecretion of catecholamine in the patients with fulminant hepatitis. J J Med 27 : 187-190, 1988
- 9) Milich DR, et al : The selected hepatitis B pre-core antigen can modulate the immune response to nucleocapsid : a mechanism for persistence. J Immunol 160 : 2013-2021, 1998
- 10) 林 純, 他 : 医療従事者における HB ワクチン接種後の長期観察. 感染症誌 62 : 805-810, 1988

- 11) Furusyo N, et al : The elimination hepatitis B virus infection : changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan over a 26-year period. *Am J Trop Med Hyg* 59 : 693-698, 1998
- 12) Furusyo N, et al : Hepatitis B surface antigen disappearance and hepatitis B subtype : a prospective, long-term, follow-up study of Japanese residents of Okinawa, Japan, with chronic hepatitis B infection. *Am J Trop Med Hyg* 60 : 616-622, 1999
- 13) Brechot C, et al : Persistent hepatitis B virus infection in subjects without hepatitis B surface antigen : clinically significant or purely "occult" ? *Hepatology* 34 : 194-203, 2001
- 14) Umemura T, et al : Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 47 : e52-56, 2008
- 15) Furusyo N, et al : Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV infection. *Am J Trop Med Hyg* 67 : 151-157, 2002
- 16) Yotsuyanagi H, et al : Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 77 : 39-46, 2005
- 17) Suzuki Y, et al : Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 76 : 33-39, 2005
- 18) Buster EHCJ, et al : Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon α -2b. *Gastroenterology* 135 : 459-467, 2008
- 19) Furusyo N, et al : Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients : A project for Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol* 28 : 561-567, 2006
- 20) 熊手絵璃, 他 : 長期のアデホビル投与により Fanconi 症候群を来した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 54 : 187-193, 2013
- 21) Hayashi J, et al : An epidemiologic survey of hepatitis C virus in Japan. *J Epidemiol* 3 : 41-45, 1993
- 22) Shimizu Y, et al : The influence of viral hepatitis after blood transfusion. *J Gastroenterol* 44 : 740-744, 1963
- 23) Hayashi J, et al : Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 89 : 794-799, 1995
- 24) Hayashi J, et al : Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Am J Epidemiol* 134 : 651-657, 1991
- 25) Hayashi J, et al : A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 181 : 1523-1527, 2000
- 26) Hayashi J, et al : Age-related response to interferon- α treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 158 : 177-181, 1998
- 27) 林 純, 他 : C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α -2b とリバビリン併用療法の成績. *消化器科* 49 : 95-104, 2009
- 28) Ogawa E, et al : Insulin resistance undermines the advantages of IL28B polymorphism in the pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment of chronic hepatitis C patients with genotype 1. *J Hepatol* 57 : 534-540, 2012
- 29) 林 純, 他 : C 型慢性肝炎に対する Telaprevir/Peg-IFN/RBV 3 剤併用療法の実臨床経験. *消化器内科* (印刷中)
- 30) Agnello V, et al : Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 12766-12771, 1999
- 31) Ogawa E, et al : The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin. *Antivir Res* 83 : 127-134, 2009
- 32) Ogawa E, et al : Efficacy of pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C : A prospective, multicenter study. *J Hepatol* 58 : 495-501, 2013

Hepatitis B and C in Japan, past, present, and future

Jun HAYASHI

Center of General Medicine, Haradoi Hospital

New infections of HBV and HCV are decreased. Unfortunately, *de novo* hepatitis B occurs among patients with prior resolution of HBV infection and HBV genotype A, along with human deficiency virus, is introduced to Japan from Europe and the U. S. by sexual transmission. The nucleocid analog drugs (lamivudine, adefovir, entecavir) are effective for patients with chronic hepatitis B, however, the appearance of drug-resistant HBV by long-term treatment are problems. Pegylated Interferon α + ribavirin is effective for patients with chronic hepatitis C of genotype 2 and added telaprevir (protease inhibitor of HCV) is effective for those of genotype 1.

* * *