

### 3. HBV遺伝子型別にみた肝癌例の臨床像

鈴木 一幸\* 阿部 弘一\* 葛西 幸穂\* 黒田 英克\*  
 葛西 和博\* 三浦 義明\* 小山 富子\*\*

#### はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の genotype と肝病態との関連が注目されている<sup>1-7)</sup>。わが国の肝細胞癌 (以下, 肝癌) の大部分は genotype B と genotype C であるが, genotype の違いにより発癌年齢, 肝病態 (肝機能, HBe 抗原陽性率など) に差を認めることが明らかにされ<sup>5-7)</sup>, さらに genotype B の肝癌ではその subtype (Ba, Bj) による差<sup>8)</sup> が発癌年齢に関連していることが報告されている。しかしながら, HBV の genotype の分布には地域差がみられること<sup>6,9)</sup>, 医療機関を受診する HBV キャリアの多くは肝機能異常が持続し肝病態の進行した例が多いことなどのバイアスがかかっていることから, genotype 別の肝癌発生率やその臨床像の違いを明らかにするためにはさらに検討が必要と考えられる。そこで, 当科で経験した肝癌例と検診受診者の追跡調査で死亡が確認された肝癌例について genotype を測定し, genotype 別の臨床像を比較検討した。

#### I. 対象

##### 1. 検診受診者から肝癌死亡が確認された例についての検討

1977～2004年までに岩手県予防医学協会で検

診を受け HBV キャリアと診断された 6,711 例を岩手県がん登録「個人同定資料」と照合し肝癌で死亡が確認された 60 例を抽出し, この中から岩手県予防医学協会において血清保存が良好で HBV 遺伝子の測定が可能であった 30 例 (男 21, 女 9) を対象とした。なお, 対象者のデータ入手については岩手医科大学医学部倫理委員会および岩手県医師会がん登録運営委員会の承認を得て行った。

##### 2. 当科受診の肝癌例の検討

1991～2004年までに当科で入院加療を受けた HBV 肝癌 (HCV との重感染例, アルコール因子が加重した例は除外) のうち, HBV genotype の測定が可能であった 55 例 (男 44, 女 11) を対象とした。

#### II. 方法

検診受診者から肝癌死亡が確認された 30 名については, 死亡確認から初回検診までの期間 (観察期間) 中に複数回測定されていた検診時の血清 ALT 値を確認し, その最高値より L 群 (血清 ALT 値が 30 IU/L 以下), M 群 (血清 ALT 値が 30～60 IU/L), H 群 (血清 ALT 値が 60 IU/L 以上) に分類した。HBV の genotype (Usuda らの方法<sup>10)</sup>), HBe 抗原 (EIA 法) を測定し, genotype 別の臨床像を比較検討した。また, genotype B の subtype は Sugauchi らの方法<sup>11)</sup> にて決定した。一方, 当科で入院加療を受けた肝癌例については, 初回入院時の肝機能, HBe 抗原陽性率, HBV-DNA 量,

\*岩手医科大学第1内科

\*\*岩手県予防医学協会

表1 肝癌と診断された検診受診者の genotype 別検討

	Genotype B*		Genotype C	
発症年齢 (歳)	64 ± 13	P < 0.05	52.7 ± 9	
ALT 値群	L群	1例 (12.5%)	2例 (9.1%)	
	M群	1例 (12.5%)	9例 (40.9%)	
	H群	6例 (75.0%)	11例 (50.0%)	
初診時	陽性	0 (0%)	6 (27.3%)	
HBe 抗原	陰性	8 (100%)	16 (72.7%)	

\*9例がBj, 1例がBa

背景肝病変, 臨床病期, 腫瘍マーカー (AFP, PIVKA-II) などについて genotype 別に比較検討した。

### Ⅲ. 結果

#### 1. 検診受診者からの肝癌死亡例

肝癌例の初診時の平均年齢は男性46.9歳, 女性48.6歳であり, 平均観察期間はそれぞれ7.1年, 8.3年であった。GenotypeはBが9例(男6, 女3), Cが21例(男, 女)であり, genotype Bのsubtypeは1例がBa, 8例がBjであった。Genotype別の臨床像を表1に示す。Genotype Bの肝癌例は genotype Cの肝癌例に比較して肝癌発症年齢が有意に高齢であった。また, genotype Bでは全例HBe抗原は陰性を示したが, genotype Cでは27.3%がHBe抗原陽性を示し, これらは40~50歳代の例であった。経過観察中の血清ALT値は genotype B, CともM群, H群を示す例が多く認められた。

#### 2. 当科受診者の肝癌例

肝癌例の平均年齢は52.9 ± 10.1歳, 背景肝病変は慢性肝炎16例, 肝硬変39例であった。GenotypeはA3例(5.4%), B9例(16.4%), C43例(78.2%)であり, genotype Bのsubtypeは全例Bjであった。Genotype別の臨床像を表2, 3, 4に示す。発症年齢は genotype Bで最も高齢であり, genotype Aが最も低年齢であった。HBe抗原陽性率も genotype Bで低かったが, HBV-DNA量には差異はみられなかった。また, 性差, 背景肝病変, 肝機能にも3群間に明らかな差異はみられなかった。一方, 肝癌の臨床病期はいずれの genotype

においても stage III~IVの進行例が多く, 腫瘍マーカーも高値例が多かった。

### Ⅳ. 考案

今回, 当科で経験した肝癌例と検診受診者から見出された肝癌例についてHBVの genotypeを測定し, それぞれの臨床像を比較検討した。その結果, 従来の報告<sup>6-8)</sup>にみられるように, 肝癌例は genotype Cの割合が多く, 発症年齢は genotype Bが genotype Cに比べて有意に高齢であった。また, genotype Aは検診受診者からの発症例ではみられなかったが, 当科受診の肝癌例からは3例認められ, いずれも低年齢であった。その他, 発症年齢を除いた項目については genotype間に明らかな差異はみられなかったが, 検診受診者の肝癌例の検討より発症例の多くはHBe抗原が陰性化しているのも関わらず血清ALT値が観察期間中に異常を示している頻度が高い傾向を示した。また, HBVによる肝癌例は genotypeに関わらず進行した状態で発見されている例が多いことが認められた。

肝癌例を除く検診受診者のHBVキャリアの genotypeを検討した岩手県の成績<sup>9)</sup>では, genotype Aは20~30歳代のみにもみられ, 40~60歳代では genotype BとCが同程度, 70歳以降が genotype Bが優位となり, 全体での割合は genotype A 2.9%, B 44.9%, C 52.2%である。また, HBe抗原陽性率は genotype Bでは20歳代を除いてほとんどの年代で低率であり, genotype Cでは20~30歳代で約20%が陽性, 40~60歳代になると

表2 肝癌における Genotype 別臨床像 (1)

Genotype	A	B	C
Number	3	9*	43
Age	38.1 ± 12.1	59.7 ± 8.5	53.3 ± 10.1
Male : Female	2 : 1	8 : 1	35 : 8
CH : LC	1 : 2	5 : 4	10 : 33
HBeAg 陽性率	66.7 %	11.1 %	41.9 %
HBV-DNA (kopy/ml)	8.05 × 10 <sup>6</sup> (5.6 × 10 <sup>6</sup> ~ 1.1 × 10 <sup>7</sup> )	2.52 × 10 <sup>7</sup> (8.9 × 10 <sup>2</sup> ~ 2.3 × 10 <sup>8</sup> )	2.23 × 10 <sup>7</sup> (2.1 × 10 <sup>2</sup> ~ 2.5 × 10 <sup>8</sup> )

\*全例Bj

表3 肝癌における Genotype 別臨床像 (2)

Genotype	A	B	C
AFP (ng/ml)	7891.3 (1000 ~ 17358)	8751.4 (4.6 ~ 59100)	8573.2 (4.1 ~ 88880)
PIVKA-II (mAU/ml)	41669 (10 ~ 124497)	8416 (30 ~ 75300)	4002 (10 ~ 55800)
Stage I	0	1	2
Stage II	0	2	5
Stage III	1	2	12
Stage IV a	1	0	10
Stage IV b	1	1	1
不明	0	3	13

表4 肝癌における Genotype 別血液生化学検査値

Genotype	A	B	C
T-Bil (mg/dl)	0.95 ± 0.07	0.95 ± 0.47	1.74 ± 3.38
AST (IU/l)	52 ± 27	50 ± 27	79 ± 78
ALT (IU/l)	51 ± 19	59 ± 43	58 ± 32
PLT (× 10 <sup>4</sup> /μl)	16.7 ± 9.05	20.11 ± 10.20	12.16 ± 5.35

10%弱に低下する。さらに、血清ALT値をみると、genotype Bに比べてgenotype Cで異常を示す頻度が高く、これにはgenotype Cでは40歳以降にHBe抗原からHBe抗体へのseroconversionが起きにくいことが原因と考えられている<sup>12)</sup>。したがって、発見される肝癌例は当然のことながらgenotype Cが多いことが予想されるが、検診受診者からの肝癌例におけるgenotype Bの頻度は当科受診者からの肝癌例のgenotype Bの頻度よりも若干高い傾向を示した。さらに今回の検討より、

肝癌例ではHBe抗原陰性にも関わらず観察期間中の血清ALT値が軽度異常を持続していた例が多く認められた。通常、HBVキャリアの自然歴を考えると、大部分の例では10~30歳代にseroconversionが起こり血清トランスアミナーゼ値は正常化し、いわゆる無症候性HBVキャリアとなることが多い。そして、一部の例が慢性肝炎、肝硬変および肝癌へ進展するが、これらの進展例はHBe抗原が陽性を示す例が多い<sup>13)</sup>。一方、HBe抗原が陰性にも関わらず血清トランスアミナーゼ

値が異常を持続する例も稀にみられるが、このような例ではウイルス因子のみならずアルコール、肥満、脂肪肝、薬剤などの影響も考慮しなければならない。今回検討した検診受診者からの発癌例については病歴(既往歴、薬剤歴、アルコール歴、肥満の有無など)の詳細が不明でありHBV-DNA量の測定も行われていないため、なぜ検診受診者からの発癌例においてHBe抗原陰性にも関わらず観察期間中の血清ALT値が軽度異常を持続していた例が多いかの理由については明らかにすることができなかった。しかし、このことは今後のHBVキャリアのフォローアップ体制を見直すうえで重要な知見と考えられる。

肝癌例におけるgenotypeの頻度はその地域におけるgenotypeの頻度に影響を受け、さらに病院受診者というバイアスも受ける。実際、東北地域においては本州の他地域よりもgenotype BのHBVキャリアの頻度が高いことから、肝癌例でもgenotype Bの頻度が高いことが予想されるが、この点についても他施設との共同研究で明らかにする必要があると考えられる。次に、genotype Bの亜型(Bj, Ba)については台湾と日本におけるgenotype Bの肝癌例の発癌年齢が異なる(日本平均70歳、台湾平均50歳)ことから注目され検討された<sup>5,7,8)</sup>。今回の検討では1例を除いてBjであったため、BjとBaの違いを明らかにすることはできなかったが、日本におけるGenotype B肝癌例の亜型別にみた臨床像を検討するためには多くの施設からBaの肝癌例を集積して検討する必要がある。

一方、genotype Aの肝癌例も少数例ながら存在し、われわれの経験した例はいずれも他のgenotypeに比較して発癌年齢は低かった。Genotype Aについては最近、大都市を中心に急性肝炎例が増加しており、一部の例は慢性に移行することより注目されている<sup>14,15)</sup>。また、その亜型についても検討されほとんどがヨーロッパ型である。Genotype Aの肝癌例の発癌年齢あるいは臨床像が他のgenotypeと異なるか否かについては興味を持たれるが、1施設での症例数が少ないため検

討が難しく全国的な症例の集積が必要と考えられる。

## 結 語

検診受診者からの肝癌例と病院受診者の肝癌例についてHBV genotypeを測定し、genotype別の臨床像を検討した。HBVキャリアの自然歴とHBVのgenotypeとの関連、genotypeと肝癌との関連などについてはさらに検討が必要である。また今回の検討より、HBVによる肝癌例の多くは進行した状態で発見されていることから、HBVキャリアについてもHCVキャリアと同様に定期的なフォローアップ体制の構築と治療方針の再検討が早急に必要と考えられる。

## 文 献

- 1) Mayerat C, Mantegani A, Frei PC : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Virol Hepatol* 6 : 299-304, 1999
- 2) Mizokami M, Nakano T, Orito E et al : Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism patterns. *FEBS Lett* 450 : 66-71, 1999
- 3) Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C et al : A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 81 : 67-74, 2000
- 4) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H et al : A case control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. *Hepatology* 33 : 218-223, 2001
- 5) Kao JH, Chen PJ, Lai MY et al : Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118 : 554-559, 2000
- 6) Orito E, Ichida T, Sakugawa H et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001
- 7) Orito E, Mizokami M : Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirol* 46 : 408-412, 2003
- 8) Sugauchi F, Orito E, Ichida T et al : Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with geno-

- type C. *Gastroenterology* 124 : 925-932, 2003
- 9) Kasai Y, Suzuki K, Abe K et al : Genotype of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: results from health-screening program. *J Iwate Med Assoc* 2005 (in press)
  - 10) Usuda S, Okamoto H, Iwanari H et al : Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Viol Methods* 80 : 97-112, 1999
  - 11) Sugauchi F, Orito E, Ichida T et al : Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core region. *J Viol* 76 : 5985-5992, 2002
  - 12) Ishikawa K, Koyama T, Masuda T : Prevalence of HBV genotypes in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: the relevance to changes in the HNeAg/anti-HBe system. *Hepatol Res* 24 : 1-7, 2002
  - 13) 鈴木一幸, 阿部弘一, 熊谷一郎 : HBV 無症候性キャリアの自然経過, 予後, 死因. *日本臨床増刊号 ウイルス性肝炎(下)*, 日本臨床社, 2004, pp227-232
  - 14) Kobayashi M, Suzuki F, Arase Y et al : Infection with hepatitis B virus genotype A in Tokyo, Japan during 1976 through 2001. *J Gastroenterol* 39 : 844-850, 2004
  - 15) Joh R, Hasegawa K, Ogawa M et al : Genotypic analysis of hepatitis B virus from patients with fulminant hepatitis: comparison with acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res* 26 : 119-124, 2003

\*

\*

\*

## 討論

【林】 どうもありがとうございました。ご質問がありましたらどうぞ。

【岡上】 結論でも述べられましたけれども、検診では genotype B も C もほとんど e 抗体陽性ですよ。ところが先生のところの教室のデータでは genotype B の e 抗原陽性が 11% で genotype C では 43% でしたが、熊田先生のグループや Kao などたくさんの論文があるわけですけれども、HV DNA 陽性者が肝発癌の危険群であるものということですので、検診の患者さんをフォローする場合は e 抗体陽性であっても HV DNA が陽性か否かということが重要ではないかと思えます。この検診の 30 例の HV DNA の測定はされているのでしょうか。

【鈴木(一)】 現在、血清を確認しましてその測定を進めているところです。

【岡上】 その結果はまだですか。

【鈴木(一)】 まだです。

【林】 前半の検診の部分なのですが、genotype B の方が e 抗体陽性率が高かったのですが、genotype B の方がトランスアミナーゼが高いように思えたのですがそれは正しいですか。年齢が若いとトランスアミナーゼが高いのですが、同じ年齢でも genotype B は e 抗体陽性で ALT が高い群の

割合が多かったような気がしたのですけれども、それはそうではないのですか。

【鈴木(一)】 全体では genotype C の方が…

【林】 全体ではね。検診の肝癌例のところだけ。

【鈴木(一)】 例数が 30 例の検討ですのではっきり有意差とかがでたところはありません。今回の検討では、経過中 1 年に 1 回とか 2 年に 1 回とか受けていてワンポイントでもトランスアミナーゼが 60 を超えていれば high group の方に入りますので、患者さんによっては測定回数とか間隔も違うものですから、そこをきちんと揃えることはなかなか難しいのですね。

【林】 後半の発表で genotype A が 3 例ございましたね。年齢が 30 と非常に若いのですが、あれは先生のところでかなり前からフォローできている例なのですか。偶然肝癌になってからこられた 3 例なのですか。

【鈴木(一)】 確か 1 例くらいがフォローアップしていた例で、後は他院からの紹介例ですが、個々の症例の詳細はまだ検討しておりません。

【林】 成人で感染して非常に短期間で肝癌が発症したかどうかというのが非常に興味があるところなのですから、それはわからないわけですね。

【鈴木(一)】 はい。今後検討したいと思います。

【林】 どうもありがとうございました。

\*

\*

\*

## &lt; Editorial &gt;

## C型肝炎の最近の感染経路の動向

阿部 弘一 鈴木 一幸

## はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)は、輸血後の非A非B型肝炎の主な原因ウイルスとして1989年にChiron社の研究グループにより発見された<sup>1,2)</sup>、約9600塩基長のプラス鎖RNAをもつヘパチウイルス属のフラビウイルス科に分類されているウイルスである。

HCVは遺伝子変異の速いウイルスであり、感染すると高率に持続感染となり、慢性肝炎、肝硬変の病態をもたらす、肝癌の原因ともなっている。現在、世界のHCV感染者はWHOによると世界人口の3%、約1億7千万人と推定されている<sup>3)</sup>。国や年代別にHCV陽性率は異なっており、エジプト、タンザニア、モンゴル等は10%を超えており、中国、ブラジル等は2~10%、日本や欧米諸国は約1~2%である。年代別のHCV陽性率は、第二次世界大戦後の戦後復興期における薬物濫用とその後の医療行為等によりHCV感染が拡散したと考えられる日本やイタリアでは、高齢になるほど高い陽性率を示しており、ベトナム戦争後に拡散したと考えられる米国、オーストラリアは、年齢とともにHCV陽性率は30~40歳代まで増加してピークとなり、50歳代以上で低下している。また、1990年代後半まで実施されていた住血吸虫症に対する静脈注射による医療行為が、不適切な注射器管理のために拡散したと考えられるエジプトではHCV陽性率は若い年代から高く、加齢とともにさらに上昇している<sup>4,5)</sup>。HCV感染が社会的に広く拡散するには、医療行為や薬物濫用が関連していると考えられる。

本邦のHCV感染者は厚生労働省が実施している患者調査<sup>6)</sup>と日赤血液センターにおける献血者からの推計からも、それぞれ医療施設を受診している61.5万と社会に潜在している88.5万人<sup>7)</sup>と推定され、最低でも150万人のHCV感染者の存在が見込まれる。さらに調査対象以外の集団や全ての年齢を含めると、一般に言われている約150~200万と考えられる。年代別のHCV抗体陽性率は厚生労働省のC型肝炎に関する疫学研究班と日本赤十字社によると、1995年1月から2000年12

月までの6年間の全献血者の中から抽出した初回献血者総計3,485,648例の検討で、10~20歳代では0.2%以下の低い値を示すが、年齢が高くなるにつれて陽性率は上昇して60歳以上の年齢では3%を超えており、さらに1歳刻みでみると70歳では10%を超えている<sup>8)</sup>。これは第二次世界大戦後の復興混乱期に、特定の集団の中で静脈注射による覚醒剤が横行し、不適切な注射器の使用が繰り返されたためにHCV感染が拡散して、さらに1960年代まで行われていた売血制度により、「黄色い血」と呼ばれて問題となった輸血後肝炎が多発し、特定の集団から一般の社会へHCV感染が拡散したと考えられる。この拡散が60歳以上のHCV抗体陽性率の高値を反映しており、その後、1968年に日赤血液センターによる献血制度の確立により、多くの感染症スクリーニング検査とともにHCV抗体スクリーニング、さらにHCV-RNAの核酸増幅検査が導入されて輸血後C型肝炎が減少、使い捨ての医療器具の普及などによる新たなHCV感染の減少もあり、若年になるにつれてのHCV抗体陽性率の低下がもたらされていると考えられる。事実、本邦の一般健常者集団ではHCV感染がほとんど起こっていないとする報告がある<sup>9)</sup>。しかし、本号にとりあげられている加藤らの論文<sup>10)</sup>のように薬物の濫用者間の感染は未だ認められる。非合法的行為によるHCV感染の実態の全貌把握は困難であることが多く、たまたま医療機関を受診した症例を集めて検討するなど方法は限定されている。加藤らの論文の症例では病歴から遺伝子配列と分子系統樹にてHCVの伝播が正確に証明されており、科学的にも明解で貴重な論文である。この論文の症例のような薬物濫用者の集団のHCV抗体陽性率は78.9%と高い値を示している<sup>11)</sup>と言われており、今後の対策が必要である。そこでHCV感染様式の動向を再検討してC型肝炎の現況を確認し、今後のHCV持続感染者への取り組みを考えたい。

## HCV感染様式の動向

## A) 輸血におけるHCV感染の動向

1964年のライシャワー米大使の刺傷事件を契機に売血から献血への転換の方針が閣議決定され、1968年に日赤血液センターを中心とする献血制度が確立された。

しかし輸血用血液のスクリーニング検査に肝機能検査やB型肝炎ウイルス(HBV)が採用されてからも全輸血例の10~20%、約20万人の輸血後肝炎が発生し、その後高率に慢性化することが認められていた<sup>12)</sup>。1989年にChiron社の研究グループがHCVをウイルス遺伝子の断片として発見して<sup>1)</sup>HCV抗体の測定が可能となり<sup>2)</sup>、1989年12月に輸血用血液のスクリーニング検査にHCV抗体スクリーニング検査(C100-3:第1世代)が導入<sup>13)</sup>された。導入前後の輸血後肝炎の発生率を1~10単位輸血群と11~20単位輸血群に分けて検討すると、各々導入前は4.9%、16.3%であったが、導入後は1.9%と3.3%に減少する効果が認められた。1992年2月にコア蛋白を追加し、感度と特異性を向上させた第2世代のHCV抗体スクリーニング検査が導入<sup>14)</sup>され、さらに輸血後肝炎の発生率は0.48%まで減少した。しかしHCV-RNA陽性、HCV抗体陰性のウィンドウ期の献血血液によるC型肝炎として科学的に証明された我が国初の症例が報告されるに至り<sup>15)</sup>、1999年10月より500人分の検体をプールし、核酸増幅検査を導入(NAT:肝機能検査や梅毒検査などの血清学的検査に合格した血液のみに対して実施)した。2000年2月にはさらにプールサイズを50人分に縮小(検出感度310copies/ml)して、ウィンドウ期のHCV-RNAの検出感度を改善し、35万回の献血に1件の頻度まで検出して輸血後肝炎を防止している。

NATの導入により輸血後肝炎の発生率についての安全性は飛躍的に向上したが、リスクがゼロではなく数十万~数百万回の献血に1件のウィンドウ献血が発生すると推測されるのが現状である。

#### B) 母子感染におけるHCV感染の動向

HCV母子感染は我が国の出生児の0.025~0.07%で、300~800例発生すると推定<sup>16)</sup>される。母子感染の頻度は報告によって異なるが、母親からの移行抗体で判定されないようにHCV-RNAでの母子感染率を検討した報告は9.7%<sup>17)</sup>である。そしてこれらの母子感染でHCV-RNA陽性となった児において、約30%は3歳頃までに血中よりHCV-RNAが自然消失する<sup>18)</sup>。従って、成人までHCVの持続感染が継続するのはさらに低い確率となる。

これまでの報告によると、HCVの母子感染を高める要因はHIV感染合併、高HCV-RNA量、経膈分娩児といわれている。HIV感染合併例においては免疫防御能の抑制により、母体はHCV-RNA量が多くなり出生児も感染し易くなっているためと考えられている<sup>19, 20)</sup>。

高HCV-RNA量が感染し易いかどうかの有意差の有無については必ずしも一定の見解は得られていないようだが、おおよそ $10^5$ copies/ml以上のHCV-RNA量で感染が成立するとの報告が多い<sup>21~23)</sup>。分娩方式においては母体の高HCV-RNA量と条件を揃えると、経膈分娩児で有意に帝王切開分娩児より感染率が高い<sup>24)</sup>。これは母体血と胎児血の混合が、予定帝王切開に比較して緊急帝王切開や経膈分娩では有意に多量である<sup>25)</sup>が、血液とともに混入するHCV-RNA量も多いためと考えられる。

こうして母子感染によりHCV感染したC型慢性肝炎は、小児期の進行は緩徐であり、肝硬変、肝癌の報告はほとんど見られない。IFN単独療法は、成人に比べて効果が高く副作用が少ないと言われているが、特に最新のPEG-IFNとリバビリンの併用療法等は、成長期の子供に対する未知の副作用の可能性を考えると現時点では成人期まで経過をみることも可能かもしれない。

#### C) 家族内感染におけるHCV感染の動向

同じ地域、環境におかれている家族内でのHCV感染の評価は、塩基やアミノ酸の相同性だけでは家族外の同一の感染源から感染している可能性もあり、家族内感染と断定することは難しく、分子系統樹による解析が不可欠である<sup>26)</sup>。

夫婦間感染は婚姻期間が長いほどHCV感染の頻度が増すと報告が多い<sup>27~29)</sup>。一方、結婚期間とHCV感染率には関係がないとの報告もある<sup>30)</sup>。最近、分子系統樹による解析により結婚40~50年目で感染したHCV夫婦感染例が相次ぎ報告<sup>31, 32)</sup>されている。高齢での感染の原因として、免疫力の低下や性器粘膜の萎縮による易出血性などが考察されている。

これらのことからHCV持続感染者の配偶者も定期的なHCV検査が必要である。

#### D) 医療機関におけるHCV感染の動向

HCV感染多発地域の調査を行うと、かつての民間療法や医療行為が関与していると考えられる場合がある。現在は使い捨ての医療器具を使用することにより、このような可能性はなくなっている。しかし、稀には散発的にHCV抗体が陽性化する患者が認められる。C型肝炎ウイルス抗体陽性患者に対する内視鏡洗浄法について荒川ら<sup>33)</sup>の報告があり、従来の洗浄法ではHCV-RNAで汚染されている場合に洗浄後にHCV-RNAが検出されるため、新たな洗浄方法を考案している。また静注麻酔アンプルを使用して、HCVが患者間伝播し



た症例の報告も2例以上ある<sup>34)</sup>。これらの報告は医療機関内での診療中のHCV伝播を示すものであるが、今後対策を施せば十分防げるものである。

医療機関内においては医療従事者はHCVの感染に曝露され易く、HCV感染率が高い集団の可能性もある。清澤らの報告<sup>35)</sup>によると、医療従事者の急性肝炎の検討で血液によって感染するB、C型肝炎の比率が一般の人々より高いと指摘している。これらの医療従事者の血液汚染事故によるHCV伝播は、感染予防対策の監視と指導によって減少させることが可能と考えられる。

#### E) 麻薬や覚醒剤濫用者におけるHCV感染の動向

注射針や注射器を共有する麻薬や覚醒剤濫用者(IDUs)はHCV感染の主な感染経路であり、戦争などの社会の混乱期にこの感染経路でHCV感染が社会に拡大してきた事実があり、とても重要な感染経路である。しかし、この感染の経路の全貌把握は非合法的行為であることからとても困難であり、医療機関を受診して判明したIDUsや特定地域での調査によるボランティアなどの調査から実態を評価するしかない。

医療機関受診のIDUsのHCV感染率は59~78%<sup>36~40)</sup>で、地域からの募集では26~69%のHCV感染率<sup>41, 42)</sup>であり、医療機関受診者での調査のほうがHCV感染率が高い傾向があるが、それぞれの論文で調査内容が同一ではないために断定はできない。同じ論文<sup>42)</sup>の中で注射歴4年以内と4年を超える集団でHCV感染率を検討しているが、前者が26%、後者が69%であり、注射歴が長い方がHCV感染率が高いことを示している。最近のHutchinson<sup>43)</sup>らの報告でも注射の期間や連日投与がHCV抗体陽性化の危険因子としている。

これらのHCV伝播は注射針や注射器の共有が原因であり、従って注射針交換プログラム(needle exchange program)が行われている。このプログラムはHIV感染の対策としてヨーロッパを中心に始まり、HCV感染対策としても認識され、オーストラリアではこの活動によりHCV感染率が2年間で63%から50%まで低下したとの報告がある<sup>44)</sup>。しかし、WHOはneedle exchange programの長期効果を判定するにはデータが不十分と指摘しており、また古くからこの活動が行われていたチューリッヒの公園では、あらゆる犯罪の温床と化し中止に至っている<sup>45)</sup>。

和田の報告<sup>46)</sup>によると本邦においては覚醒剤使用方法に変化があり、覚醒剤を火であぶり、その水蒸気を吸引する“あぶり”という使用方法が増え、注射針の

共有は1999年以降30%台まで減少していると報告している。また違法薬物使用の経験も欧米の12~46%に比べて本邦においては3%と低く、needle exchange programなどの対策は今のところ緊急の課題ではないが、全貌を把握するのが困難である以上、HIV感染ともども爆発的な感染拡大が起こらないよう監視を怠らないようにする必要があるだろう。

IDUsのHCV持続感染者の中では一般のHCV持続感染者のgenotype分布と異なる。フランスからの報告<sup>47)</sup>ではgenotype 1a, 3aが多く、本邦ではSatohらが、麻薬常習者のHCV持続感染者ではgenotype 2a, 2bが広がっていると報告<sup>48)</sup>している。権藤らは、若年者(16~20歳)に発生した覚醒剤乱用が原因と考えられるC型肝炎10例を報告<sup>49)</sup>しており、genotypeは2aか2bであり、5例にIFNを投与して著効を得ている。このようにIDUsのHCV持続感染者のgenotypeはIFNの感受性の高いものが多く、積極的にIFNを適用すべきと考えられる。しかし再感染の問題もあり、啓蒙活動も併せて必要である。

#### F) 血液透析患者におけるHCV感染の動向

血液透析(HD)患者はHCV感染率の高い集団であり、HCV抗体陽性率12.0%、HCV-RNA陽性率7%<sup>50)</sup>で、日本人の平均1~2%より明らかに高い感染率を示している。HD患者のHCV抗体、HCV-RNA陽性率は、輸血歴の有無に拘わらず透析期間の長さ按比例して増加する傾向が見られる<sup>51)</sup>。しかし、今後はエリスロポエチンの開発による輸血頻度の減少や透析施設内での水平感染対策の進歩により、血液透析におけるHCV感染率の減少が期待される。

#### G) 刺青や鍼におけるHCV感染の動向

かつて刺青は一部の限られた集団のみに見られたが、現在若者の中ではお洒落の表現の一つと認識され、増加している。刺青後にC型急性肝炎を認めた受刑者の報告<sup>52)</sup>や、脊椎外科受診者のうち刺青をした者のHCV陽性率は22.1%、刺青のない者では3.5%と、刺青をしている受診者が明らかにHCV陽性率が高かったと報告<sup>53)</sup>している。しかし、刺青以外の感染経路を全て否定した上での刺青とHCV陽性率を検討することは難しい。薬物濫用や不特定多数との性交渉、男性の同性愛などは事実が隠されてしまうことが多いためである。また、静脈注射群とシンナー常用者群の刺青者についてHCV抗体陽性率を比較した結果、前者では30%陽性、後者では0%であり、刺青はあまり関与していないとの報告もある<sup>54)</sup>。

感染経路不詳の HCV 陽性者では最も鍼の治療歴が高く (29.7%), 不衛生な民間医療を受けていた可能性が高い。

#### H) STD としての HCV 感染の動向

性交渉に関連した HCV 感染の危険因子は初交年齢が低い, 性交渉相手の数が多い, 麻薬常用者や HCV 陽性者との性交渉を有する, 同性愛である等があげられている<sup>55-57)</sup>。

売春婦の HCV 陽性率は報告により異なるが, 1~10.1%<sup>58-61)</sup>であり, 一般人よりも高い傾向を示す。しかし, 売春婦の間では静脈注射による覚醒剤濫用や刺青が横行していることもあり, 性交渉のみによる HCV 陽性率ではないと考えられる。Nakashima ら<sup>60)</sup>は売春婦を 2 年間追跡調査し, HCV 陽性化率は性行為以外の危険因子 (麻薬常用, 輸血, 刺青) のないものは年率 0.5% と報告している。HCV は HBV や HIV に比べ性行為では感染しにくいと考えられる。しかし, 性病に罹患していると HCV 感染が成立しやすいとの報告がある<sup>62)</sup>。

#### C型肝炎の病態の動向

感染経路の動向の変化により C型肝炎の各種病態の頻度も変化してきている。本邦における C型急性肝炎の動向は, 輸血後 C型肝炎が HCV 抗体でのスクリーニングが始まってから減少し, さらに第 2 世代の抗体スクリーニングの始まった 1992 年以後は顕著に減少しているのに対して, 散発性の C型急性肝炎は全急性肝炎の 10% に見られ, 横ばいの発生状況である<sup>5)</sup>。また, 難治性の肝疾患に関する研究班の 2000 年の全国集計では C型の劇症肝炎, 遅発性肝不全ともに認められていない。C型の肝癌の死亡数は増加しており, もうしばらく増加するものと思われる。慢性肝炎, 肝硬変の正確な実数のデータは十分把握できていないが, HCV 抗体陽性率は年齢が若いほど低くなっており<sup>8)</sup>, 今後は減少してくるものと思われる。

#### まとめ

本邦においては輸血後肝炎がほぼ撲滅されるなど医療機関が関わっている感染経路の分野では新たな HCV 感染拡大の危険性はほとんどなくなり, 家族内感染, 母子感染, STD においても社会的に HCV 感染拡大にはつながらないと思われる。C型慢性肝炎に対しても PEG-IFN, リバビリン併用療法等の治療法の向上により, 持続感染者の減少が期待される。しかし, 全貌の把握が困難な覚醒剤濫用者集団では未だに高率の HCV 陽性率を示していると考えられ, 社会的な対策と感染

に対しての正しい知識の啓蒙, 積極的な HCV 陽性者への IFN 治療が必要であろう。

#### 文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-bone non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989 ; 244 : 359-62
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989 ; 244 : 362-64
- 3) WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat.* 1999 ; 6 : 35-47
- 4) Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C : geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis.* 2000 ; 20 : 1-16
- 5) 矢野公士, 八橋 弘, 矢野右人. 我が国における C型ウイルス肝炎の疫学動向—諸外国との比較—. *日本臨床* 62 増刊号 2004 ; 7 : 241-7
- 6) 厚生労働省統計表データベース : H 14 年患者調査 (<http://www.dbtk.go.jp/toukei/index.html>)
- 7) 田中純子, 山中烈次, 片山恵子. わが国の健康者集団における HCV キャリア, HBV キャリアの推計数. 厚生労働省新興再興感染症研究事業 C型肝炎の自然経過および介入による影響等の評価を含む疫学的研究, 平成 14 年度報告書
- 8) 田中純子, 熊谷純子, 小宮 裕, 他. 我が国における地域別 HCV 罹患状況とその疫学的特徴. *日本臨床* 2004 ; 62 (増刊号) 7 : 253-7
- 9) Sasaki F, Tanaka J, Moriya T, et al. Very low incidence rates of community-acquired hepatitis C virus infection in company employees, long-term inpatients, and blood donors in Japan. *J Epidemiol* 1996 ; 6 : 198-203
- 10) 加藤秀章, 折戸悦朗, 西 祐二, 他. C型慢性肝炎にて通院中の患者からの感染が証明された C型急性肝炎の 1 例. *肝臓* 2006 ; 47 : 105-112
- 11) 田辺泰登, 佐々木富美子, 守屋 尚, 他. 覚醒剤常用者における B型肝炎ウイルスおよび C型肝炎ウイルスの感染状況についての検討. *肝臓* 1993 ; 34 : 349

- 12) 宮村達男. C型肝炎ウイルス発見まで. 日本臨床 2004 ; 62(増刊号7)7-9
- 13) Japanese Red Cross Non-A, Non-B Hepatitis Research Group : Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. Lancet 1991 ; 338 : 1040-41
- 14) Inaba S, Fukuda M, Okochi K, et al. HCV transmission after receiving anti-c 100-negative blood units. Lancet 1991 ; 337 : 1354
- 15) 永山亮造, 三宅和彦, 滝川 一, 他. HCV感染早期のHCV抗体陰性時期での献血に由来する輸血後C型肝炎の1例. 肝臓 1998 ; 39 : 73-6
- 16) Kudo T, Yanase Y, Ohshiro M, et al. Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus : quasispecies nature and buoyant densities of maternal virus populations. J Med 1997 ; Virology 51 : 225-30
- 17) 白木和夫. C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究. 平成15年度厚生労働科学研究報告書, p1-13
- 18) National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C. Hepatology 2002 ; 36(Suppl 1) : 5
- 19) Manzini P, Saracco G, Cerchier A, et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission : Hepatology 1995 ; 21 : 328-32
- 20) Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lancet 1995 ; 345 : 289-91
- 21) Lin HH, Kao JH, Hsu HY, et al. Possible role of high-titer maternal viremia in perinatal transmission of hepatitis C virus. J Infect Dis 1994 ; 169 : 638-41
- 22) Nagata I, Iizuka T, Harada Y, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. In : Viral Hepatitis and Liver Disease(ed by Nishioka K, et al), 1994 : 468-70
- 23) Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et al. A review of hepatitis C virus(HCV) vertical transmission : risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. Int J Epidemiol 1998 ; 27 : 108-17
- 24) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al. Prospective re-evaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus : high virus load, vaginal delivery and negative anti-NS4 antibody. J Infect Dis 2000 ; 182 : 1511-14
- 25) Kaneda T, Shiraki K, Hirano K, et al. Detection of maternofetal transfusion by placental alkaline phosphatase levels. J Pediatr 1997 ; 130 : 730-5
- 26) 長谷川泉, 田中靖人, 溝上雅史. 家族内感染に関する疫学とHCVの分子進化的解析. 日本臨床 2004 ; 62(増刊号7)291-5
- 27) Kao JH, Hwang YT, Chen PJ, et al. Transmission of hepatitis C virus between a couple. Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 2087-90
- 28) 奥新浩晃, 上田久志, 藪下和久, 他. C型肝炎ウイルスの配偶者感染の実態について. 肝臓 1992 ; 33 : 667-76
- 29) Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, et al. Hepatitis C virus infection in a couple of patients with type C chronic liver disease. Ann Intern Med 1994 ; 220 : 748-52
- 30) Honda M, Kaneko S, Unoura M, et al. Risk of hepatitis C virus infections through household contact with chronic carriers ; Analysis of nucleotide sequences. Hepatology 1993 ; 17 : 971-6
- 31) Nakayama H, Sugai Y, Ikeya S, et al. Molecular investigation of interspousal transmission of hepatitis C virus in two Japanese patients who acquired acute hepatitis C after 40 or 42 years of marriage. Journal of medical virology 2005 ; 75 : 258-66
- 32) 矢倉道泰, 田中晃久, 時田 元, 他. 結婚50年後に感染したHCV夫婦間感染の1例. 肝臓 2005 ; 46 : 19-25
- 33) 荒川泰行, 田中直英, 金子弥樹, 他. 医療機関内におけるHCV感染と予防対策総論—リスクマネージメントの立場から—. 日本臨床 2004 ; 62(増刊号7)291-5
- 34) Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, et al. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. J Viral Hepat

- 2003 ; 10 : 234-9
- 35) 清澤研道, 小口寿夫, 神山 健, 他. 医療従事者とC型肝炎ウイルス感染. 肝胆膵. 1992 ; 24 : 31-4
- 36) van den Hoek JA, van Haastrecht HJ, Goudsmit J, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of hepatitis C infection among drug users in Amsterdam. *J Infect Dis* 1990 ; 162 : 823-6
- 37) van Beek I, Buckley R, Stewart M, et al. Risk factors for hepatitis C virus infection among injecting drug users in Sydney. *Genitourin Med* 1994 ; 70 : 321-4
- 38) Galeazzi B, Tufano A, Barbierato E, et al. Hepatitis C infection in Italian intravenous drug users: epidemiological and clinical aspects. *Liver* 1995 ; 15 : 209-12
- 39) Smyth BP, Keenan E, O'Connor JJ, et al. Blood-borne viral infection in Irish injecting drug users. *Addiction* 1998 ; 93 : 1649-56
- 40) 和田 清, 石橋正彦, 小田晶彦, 他. 薬物乱用・依存者における HIV 感染の実態とハイリスク行動についての研究. 厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「HIV 感染の動向と予防介入に関する社会疫学的研究」(主任研究者: 木原正博)平成 14 年度研究報告書 2003 : p 215-33
- 41) Garfein RS, Doherty MC, Monterroso ER, et al. Prevalence and incidence of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998 ; 18(Suppl 1) : S 11-19
- 42) Miller M, Mella I, Moi H, et al. HIV and hepatitis C virus risk in new and Longer-term injecting drug users in Oslo, Norway. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 ; 33 : 373-9
- 43) S J Hutchinson, S M Bird, D J Golaberg. Modeling the current and future disease burden of hepatitis C among injection drug users Scotland. *Hepatology* 2005 ; 42 : 711-23
- 44) MacDonald MA, Wodak AD, Dolan KA, et al. Hepatitis C virus antibody prevalence among injection drug users at selected needle and syringe programs in Australia. *Med J Aust* 2000 ; 172 : 57-61
- 45) Huder C. Needle Park. What can we learn from the Zurich experience? *Addiction* 1994 ; 89 : 513-6
- 46) 和田 清. 麻薬・覚せい剤乱用者と HCV 感染. *日本臨床* 2004 ; 62(増刊号 7)326-9
- 47) M Bourliere, j M Barberin, M Rotily, et al. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *Journal of Viral Hepatitis* 2002 ; 9 : 62-70
- 48) Satoh Y, Hino K, Kato T, et al. Molecular epidemiologic analysis of hepatitis C virus infection in injecting drug user with acute hepatitis C in japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 : 1305-11
- 49) 榎藤和久, 江森啓悟, 松山幸弘, 他. 若年者に発生した覚せい剤乱用が原因と考えられる C 型肝炎. *日本消化器病学会雑誌* 2002 ; 99 : 10 : 1240-2
- 50) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況 (2002), 2003
- 51) 露口雅子, 齋藤正雄, 久木田和丘, 他. 血液透析患者における HCV 感染. *日本臨床* 2004 ; 62(増刊号 7)319-22
- 52) Post JJ, Dolan KA, Whybin LR, et al. Acute hepatitis C virus infection in an Australian prison inmate: tattooing as a possible transmission route. *Med J Aust* 2001 ; 174 : 183-4
- 53) Haley RW, Fischer RP. Commercial tattooing as a potentially important source of hepatitis C infection. *Clinical epidemiology of 626 consecutive patients unaware of their hepatitis C serologic status. Medicine* 2001 ; 80 : 134-51
- 54) 田中栄司, 古田精市. 抗 HCV 抗体よりみた C 型肝炎ウイルスの疫学 C 型肝炎の輸血外感染経路. *日本臨床* 1991 ; 49 : 351-6
- 55) Alter M J, Kruszon-Moran D, Nainan O V, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999 ; 34 : 556-62
- 56) Kaur S, Rybicki L, Bacon B R, et al. Performance characteristics and results of a large-scale screening program for viral hepatitis and risk factors associated with exposure to viral hepatitis B and C: results of the National Hepatitis Screening Survey, National Hepatitis Surveillance Group. *Hepatology* 1996 ; 24 : 979-86
- 57) Dubois F, Desenclos J C, Mariotte N, et al.

- Hepatitis C in a French population-based survey, 1994: seroprevalence, frequency of viremia, genotype distribution, and risk factors. The Collaborative Study Group. *Hepatology* 1997 ; 25 : 1490-6
- 58) 南谷幹夫. 特殊浴場従業女性の HCV 抗体保有状況. *日本医事新報* 1990 ; 3460 : 28-9
- 59) 飯島敏彦, 金子和弘, 小町谷恭平, 他. C 型肝炎ウイルスの感染経路に関する研究. *肝臓* 1993 ; 34 : 345-6
- 60) Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among female prostitutes in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 1996 ; 31 : 664-8
- 61) 宮崎元伸, 高木 繁. 特殊浴場で働く日本女性の性感染症. *医学のあゆみ* 2000 ; 194 : 700-1
- 62) David L.Tomas, Jonathan M. Zenilman, Harvey J. Alter, et al. Sexual Transmission of Hepatitis C Virus among Patients Attending Sexually Transmitted Diseases Clinics in Baltimore-An Analysis of 309 Sex Partnerships. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 768-75
-

## 特集 肝細胞がん患者にどう対応するか

# 1. まず、肝炎から肝がんへの進行を抑止するために

阿部弘一<sup>\*1)</sup>・鈴木一幸<sup>\*2)</sup>

<sup>\*</sup>岩手医科大学医学部第一内科 <sup>1)</sup>講師, <sup>2)</sup>教授

### View Points !

- ▶ 肝炎から肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての対策が重要。
- ▶ 潜在している肝炎ウイルスキャリアの発見には肝炎検診が必要。
- ▶ C型慢性肝炎においてはインターフェロン治療は肝がん発生率の低下に有効。
- ▶ B型慢性肝炎においてはHBV-DNA量を $10^5$ コピー/mL未満を目標に抗ウイルス療法で治療。
- ▶ B、C型慢性肝炎の治療ガイドラインを参考に積極的な治療が実行できる体制が必要。

### 肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての治療が効果的

- わが国における肝がんによる死亡者数は3万人を超えて毎年増加していたが、2003年には死亡者数が2002年の3万4,615人から3万4,089人と年齢死亡率と共に減少に転じた。
- 減少の理由は肝がんの約95%がB型あるいはC型肝炎ウイルスのキャリアであり、特にC型肝炎ウイルスがそのほとんどを占めている(約80%)ため、HCV抗体スクリーニングによる輸血後の新規HCV感染者の減少や肝がん治療の進歩と共に1992年にC型慢性肝炎(以下CH-C)の治療に保険認可されたインターフェロン(以下IFN)治療による発癌の抑制効果が貢献しているものと考えられる。
- 肝炎ウイルスが原因となっている肝がんは肝硬変などのハイリスクグループを集中的に定期検査を行い、2cm以下の微小肝が

んに完全な治療をしても非がん部からの他部位再発の問題があり、肝がんへの進行抑止には肝炎ウイルスに対しての対策が重要かつ効果的治療と思われる。

### 肝炎検診によるキャリアの発見で治療対象を把握

- HCVキャリアは150万人から200万人存在するといわれている。CH-Cはほとんど自覚症状を認めないことが多いために自分の感染に気づいていないHCVキャリアが潜在的に存在する。
- 一方、HCVキャリアの中には慢性肝炎、肝硬変、肝がんへと病態が進行し、肝がん死に至る自然歴が明らかにされている。
- 平成13年3月に作成、公表された厚生労働省「肝炎対策に関する有識者会議」報告書<sup>1)</sup>によると正しい知識の普及と感染者については自身が感染の状況を認識し、必要な指導や医療を受けることが重要であり、健康診断において実施されるスクリーニング検

査が、その重要なきっかけになることが指摘されている。

- 平成14年度より老健法に基づくHCVの住民検診がはじまり、平成15年度に当科にてI県の850の医療機関にアンケート調査を実施したところ、HCVキャリアと診断された58.9%が、検診受診が最初の診断機会であったことが判明し、肝炎検診が潜在している新たなHCVキャリアの拾い上げに有効と考えられた。
- 一方、医療機関に定期受診しているものは66%で、IFN治療を受けたものは3.9%に過ぎないことも明らかになった。いずれもアンケート結果からは自覚症状もなくAST、ALT値が正常であることが、その理由の上位を占めていたが、I県でのHCV高感染のX町での平成14年度の検討では、平成5年度の血清ALT値正常のHCVキャリア68例(平均67.3±8.6歳, 男:女=21:47)について血清ALT値の経過を10年間毎年検討したところ、41%に血清ALT値の上昇を認め<sup>2)</sup>。
- 血清ALT値が正常でも経過を追って定期検査を行い、その炎症に応じた治療適応を検討することが必要であり、2~3ヵ月毎の医療機関の定期検査を行えばさらにHCVキャリアの治療適応を詳細に検討して肝炎の病態が慢性肝炎、肝硬変そして肝がんと進展するのを抑止することが重要である。
- HBVキャリアに対しても肝炎検診が実施されており、HCVキャリア同様に2~3ヵ月毎の医療機関の定期検査による病態把握と適切な治療が必要である。

## C型肝炎における肝がん抑止のための治療

- IFN治療が施行されたCH-C例ではウイ

ルス排除の有無に拘らず、肝がん発生の確率が低下することを笠原<sup>3)</sup>は報告している。IFN未治療群に比してIFN治療群では肝がん発生率が38%低下しており、累積の肝がん発生率はIFN治療群ではIFN未治療群に比して5年後で各々3.3%, 5.2%, 10年後に各々12.4%, 19.1%, 13年後に各々16.9%, 25.8%と有意に低率であることを示している。

- 文献的検討でもCH-Cに対してのIFN治療効果と肝がん発生率のコホート研究<sup>4)</sup>において肝がん発生率はウイルス排除が認められた例で未治療例の1/5~1/16に低下し、ウイルス排除が認められなくても再燃例や生化学的著効例で未治療例、無効例に比して1/4~1/2に有意に抑制されることを示している。
- このようにIFN治療は肝がん発生率の低下に有効であり、積極的にCH-Cに対してのIFN治療を進めることがC型肝炎における肝がんの抑止のために必要である。
- 最近では毎年C型慢性肝炎に対しての治療ガイドライン(表1, 2)が提示されており、また新たな治療の保険認可も進んでいる。第一選択薬が分かり易くなっているが、治療対象の病態によっては以下に述べるガイドラインの補足を参考にする必要がある。
  - ①初回投与の高ウイルス量症例、再投与例の治療目的の治療はIFNとリバビリンの併用療法が、治療の基本である。
  - ②初回投与でgenotype 1b, HCV量が中等度(100~500KIU/mL, 300~2,400fmol/L)症例、genotype 2の高ウイルス量症例はPeg-IFN $\alpha$ 2a(48週間投与)も考慮する。
  - ③初回投与例でPeg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン非適用症例の治療目的の治療は、geno-

表1 平成17年度 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン ー初回投与ー

	Genotype 1	Genotype 2
<b>高ウイルス量</b> 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (48週間)	Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (24週間)
<b>低ウイルス量</b> 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN $\alpha$ 2a (24~48週間)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

表2 平成17年度 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン ー再投与ー

再投与	Genotype 1	Genotype 2
<b>高ウイルス量</b> 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (48週間)	
<b>低ウイルス量</b> 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満		Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン (24週間)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

type 1で IFN 長期 (2年), genotype 2で IFN (24~48週) とする。

- ④再投与症例で Peg-IFN $\alpha$ 2b+リバビリン 非適応症例は, Peg-IFN $\alpha$ 2a (48週間) または IFN 長期 (2年間) とする。
- ⑤IFN 治療中に HCV-RNA の陰性化が得られない症例では, 肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する。
- IFN 不適応例や無効例に対してはウルソデオキシコール酸 (UDCA), 強力ネオミノファーゲンシー (SNMC), 漢方薬などの肝庇護剤の多剤併用療法の有用性も多良尾ら<sup>9)</sup>による報告がある。慢性肝炎から肝硬変症への移行が遅延し, 肝がん発生率が 0.7%と低いと報告している。

## B 型肝炎における肝がんの抑止のための治療

- 60歳代で最も発癌の危険度が高いと報告されている HCV キャリアに比べれば, HBV キャリアの発癌の危険度は特定の年代に限らないが遺伝子型によって自然経過を異にしており, genotype B は genotype C より高齢での発癌が多い<sup>10)</sup>など発癌年齢も異なっている。
- 遺伝子亜型でも異なり, 日本では稀で台湾等日本以外のアジアに分布する genotype Ba は若年での発癌を認める<sup>11)</sup>が, 日本に分布する genotype Bj は発癌頻度が低い<sup>12, 13)</sup>。日本には genotype B,C が多く分布しており, 遺伝子型の異なる諸外国での検討より



表3 平成17年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン  
—35歳未満—

HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e 抗原陽性	IFN 長期間歇	IFN 長期間歇
e 抗原陰性	経過観察*	経過観察*

\*進行例はラミブジン、エンテカビル  
(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

表4 平成17年 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン  
—35歳以上—

HBV-DNA	≥ 7 LGE/mL	< 7 LGE/mL
e 抗原陽性	①ラミブジン (エンテカビル) ②IFN 長期間歇	ラミブジン (エンテカビル)
e 抗原陰性	ラミブジン (エンテカビル)	ラミブジン (エンテカビル)

(厚生労働省肝炎等緊急克服緊急対策研究事業公開報告会)

本邦における成績を参考にすべきである。

- 病態には HBV-DNA 量も重要であり、HBV-DNA が10 コピー/mL 以上で肝機能異常が起きやすいことが報告<sup>14)</sup>されている。
- 加藤ら<sup>15)</sup>は肝機能異常を示す HBe 抗原陽性例や HBV-DNA 陰性例で HBV-DNA が10<sup>3</sup> コピー/mL 以上の症例群で発癌の危険度が高いことも報告しており、HBV-DNA に対する抗ウイルス療法は肝がんの抑止に有用である。
- B 型慢性肝炎に対しての治療ガイドライン(表3, 4)は自然経過で HBV-DNA の減少をもたらす HBe 抗原の消失と HBe 抗体の出現(seroconversion)が期待できる35歳未満とほとんど期待できない35歳以上にわけて治療適応を示している。
- 以下に述べるガイドラインの補足を参考に治療適応を考慮する必要がある。

- ①抗ウイルス療法は、ALT 値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT 値が正常値の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では、肝庇護療法(UDCA, SNMC 等)で経過をみることも可能である。
- ②若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法の IFN 長期間歇、またはステロイド、IFN、ラミブジンの短期併用投与が原則。ただし組織像の軽い症例では自然

経過での HBe 抗原の seroconversion を期待し follow up することもある。また組織像の進行例に関してはラミブジン長期投与も選択肢に加える。

- ③抗ウイルス療法の中老年(35歳以上)症例では、ラミブジン(またはエンテカビル)の投与が原則。
- ④ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビル(またはエンテカビル)の投与が有効である。また慢性肝炎で HBe 抗原陽性例では ALT 値が100 以上での投与が効果的である。
- ⑤肝病変進行例(組織所見が F3 以上)では、ラミブジン(またはエンテカビル)の投与を考慮する。

### 積極的な治療が可能な体制整備が必要

- 日本の肝がんは約95%が B, C 型肝炎ウイルスによるものであり、原因療法が可能である。肝がんに至る以前に抗ウイルス療法による治療が不可欠であるが、B, C 型ウイルスキャリアのほとんどは無症候や肝機能異常が軽微であり、抗ウイルス療法、特に C 型慢性肝炎に対しての IFN 治療が十分行われていないことが問題である。
- この現状に対して肝炎治療の拠点病院の必要性などが指摘されており、積極的な治療体制の整備が望まれている。

文 献

- 1) 杉村 隆ほか:「肝炎対策に関する有識者会議」報告書. 厚生労働省 (2001)
- 2) 阿部弘一ほか: HCVの住民検診とHCVキャリアの取り扱い. *Prog Med* 23: 1059-1064 (2003)
- 3) 笠原彰紀ほか: C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法による肝発癌予防. *臨床消化器内科* 21: 1063-1069 (2006)
- 4) Kasahara A et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27: 1394-1402 (1998)
- 5) Imai Y et al: Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129: 94-99 (1998)
- 6) Ikeda K et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29: 1124-1130 (1999)
- 7) Yoshida H et al: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131: 174-181 (1999)
- 8) Tanaka H et al: Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 87: 741-749 (2000)
- 9) 大川伸一ほか: C型慢性肝炎における肝庇護療法による肝発癌予防. *臨床消化器内科* 21: 1076-1081 (2006)
- 10) 住 一ほか: 遺伝子型と肝発癌. *肝胆膵* 47: 453-459 (2004)
- 11) Kao JH et al: Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118: 554-559 (2000)
- 12) Sugauchi F et al: Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76: 5985-5992 (2002)
- 13) Sugauchi F et al: Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 124: 925-939 (2003)
- 14) 八橋 弘ほか: IFN治療の適応と問題点. *肝胆膵* 49: 471-477 (2004)
- 15) 加藤道夫ら: HBVマーカーと発癌リスクからみたHBVキャリアのステージ分類-適切なウイルス治療の選択に向けて. *肝臓* 45: 581-588 (2005)

## II. B型肝炎ウイルス(HBV)

### B型肝炎硬変症

## B型肝炎硬変症に対する治療法の最新動向

Current status of treatment of HBV-related cirrhosis

池田健次

**Key words** : B型肝炎ウイルス, インターフェロン, 肝硬変, ラミブジン

### はじめに

e抗原陽性・HBV-DNA高値(一般的には血清で $10^6$  copies/ml以上)であれば, トランスアミナーゼ変動が起こり, 肝病変の進行が起こるため肝炎治療の対象となる。e抗原が陰性であっても, HBV-DNA高値・トランスアミナーゼ異常値であれば肝病変の進行が起こるため治療対象と考えるべきである。ALT正常値の症例は, e抗原陽性・陰性にかかわらず, 直ちに治療を行う必要はない。

治療開始前には可能なら腹腔鏡や肝生検を行うことが望ましい。B型慢性肝炎が疑われた場合でも, 血小板数が $15$ 万/ $\text{mm}^3$ 未満の場合や, e抗原陽性であるのにHBs抗原が $1:128$ (R-PHA法)以下の低い力価であるような場合には肝硬変である可能性が高いので, 可能なら腹腔鏡+肝生検を行うべきである。

e抗原陽性・HBV-DNA陽性の場合には, まずe抗原を陰性化させることを目標に治療が行われるが, 肝硬変進行例や高齢者などではALT正常化を目指した抗ウイルス療法や肝底護療法が行われることもある。e抗原が陰性の場合にはHBV-DNA陰性化(低下)もしくはALTの正常化を目標として治療される。

肝硬変に対する治療のうち, インターフェロン(IFN)治療に関しては, 腹水や脳症の合併の

ない無症状の病理学的な診断例のみが対象であったが, ラミブジンに関しては非代償期の症例も治療対象の候補になってくることが注目すべき点である。

### 1. IFNのHBV-DNA, ALTに対する効果

HBs抗原陽性肝硬変症例に対するIFN治療は, 保険診療がこれまでのところ困難であるが, e抗原またはHBV-DNA高値でトランスアミナーゼが変動している症例に対しては, ウイルス抑制を通じて肝炎状態に対する治療効果がみられる(図1)。

長期予後を見る観点で, 10年以上のウイルスマーカーと生化学的所見が確認できたB型代償期肝硬変症例についてIFNの効果を検討した1986-90年までの間にIFNの間欠投与を行った57例全例でのHBV-DNAとALTの臨床経過について検討した。IFNはIFN- $\alpha$ またはIFN- $\beta$ の300万-600万単位の週2回投与を行い, その使用期間の中央値は18カ月であった。

治療施行57例のうち, IFN投与中にHBV-DNAが $5,000$  copies/ml未満・ALT正常に低下し, その後もこれを維持したのは9例(15.8%), IFN終了後にHBV-DNAが持続的に $5,000$  copies/ml未満かつALT正常化したのが16例(28.1%)であった。その他9例(15.8%)はIFN投与中はHBV-DNA  $5,000$  copies/mlかつALT正常

Kenji Ikeda: Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital 虎の門病院消化器科

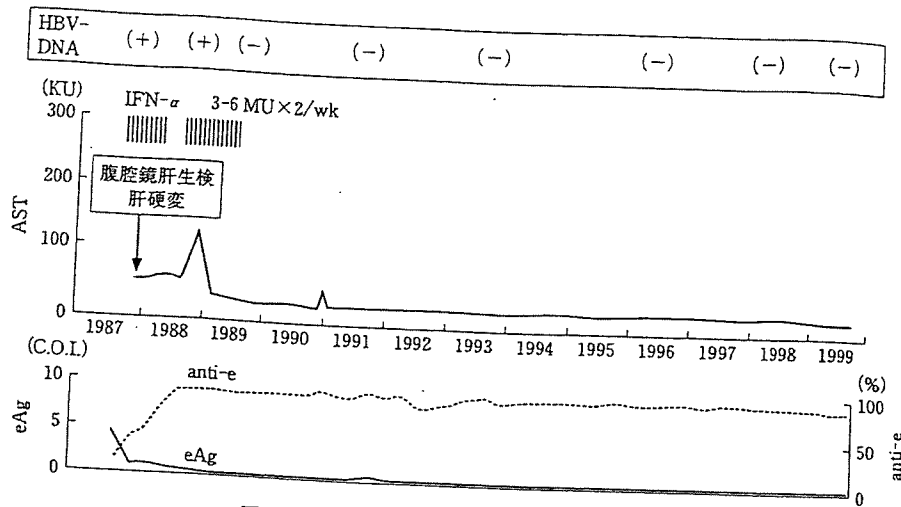


図1 長期間欠IFN投与を行った肝硬変症例  
 case S.K. 42y.o. male, cirrhosis, HBV+, HCV-

すなわち、長期経過でみると、57例中25例(43.9%)はやや長期の間欠IFN治療を行うことによりHBV-DNA 5,000 copies/ml未滿かつALT正常を維持する‘臨床的治癒’状態になった。更にIFN投与中のみ‘臨床的治癒’状態が維持できたのはこれ以外に9例あり、IFNを持続して使用することを含めた治療効果は57例中34例(59.6%)に上った。

## 2. B型肝硬変に対するIFNの発癌抑制効果

ここでは、肝癌高危険群であるB型肝硬変に対して長期にIFNを投与して、治療が発癌率を抑制するかどうかの観点で、長期的効果を比較した。

対象は、1974-99年までの間に腹腔鏡肝生検を確定診断されたB型肝硬変351例で、IFN治療を行った105例(30.0%)とIFN治療を行わなかった246例との肝癌発癌率を比較した。IFN治療群では年齢の中央値は41歳で未治療群より3歳若年で、男性例の比率がやや高かった。また、治療群ではe抗原陽性率が65.6%で未治療群の46.0%より有意に高く、トランスアミナーゼ値も高値の傾向であった。IFN治療は1日

300万-600万単位のIFN- $\alpha$ または $\beta$ の投与を基本とし、週2回の間欠投与を6カ月もしくはそれ以上の期間行った。治療を行った94例での投与期間の中央値は10カ月であった。経過観察よりの脱落例は24例(6.8%)で、この症例も含めた経過観察期間の中央値は7.0年(最短0.1年、最長22.3年)であった。

観察期間の中央値7.0年の間に、IFN治療群・未治療群からはそれぞれ15例(14.3%)、58例(23.6%)の発癌例がみられた。IFN治療群・未治療群での3年累積発癌率はそれぞれ4.5%、13.3%、5年発癌率はそれぞれ、10.4%、19.8%、10年はそれぞれ20.3%、30.0%で、IFN治療群では有意に発癌率が低かった(log-rank test,  $p=0.038$ ) (図2)。

多変量解析では、B型肝硬変からの肝癌発癌に影響する因子は、①積算飲酒量( $p=0.028$ )、②AFP値( $p=0.011$ )、③ICG 15分値( $p=0.029$ )、④IFN使用(ハザード比0.39,  $p=0.031$ )の4要因が独立要因であり、IFNの使用により発癌率が低下することが示された。すなわち、B型肝硬変からの発癌率を高める要因は、積算飲酒量が500kg以上であること(これより少ない例と比べて3.27倍のハザード比)、AFP値が20ng/ml以上(20ng/ml未滿に比し3.02倍のハザード

1  
1  
-  
-  
-  
-  
服  
性  
AI  
に  
医  
10  
が  
上  
前  
適  
合  
DN  
の  
ま  
き  
る  
徐  
に  
必  
要  
症  
状  
る  
た