

East Asia, including Japan, Korea, and Northern China, were determined by the PCR-RFLP method described previously.¹²

Quantification of HBV DNA and Sequencing. HBV DNA sequences spanning the S gene were determined by real-time detection PCR according to the method of Abe et al.,²⁵ with the detection limit of 100 copies/mL. HBV DNA sequences bearing core promoter, precore region, and the core gene were amplified by PCR with hemi-nested primers by the method described previously.¹⁰ Negative samples were tested by another more sensitive second-round PCR with HB7F and HBV1917R (5'-CTC CAC AGT AGC TCC AAA TTC TTT A-3'). Thereafter, PCR products were directly sequenced with Prism Big Dye (Applied Biosystems, Foster City, CA) in the ABI 3100 DNA automated sequencer.

Construction of Plasmid and Site-Directed Mutagenesis of HBV DNA. Serum samples were obtained from two patients infected with HBV/Bj and a patient with Ce. HBV DNA was extracted from 100 μ L serum using QIAamp DNA blood kit (QIAGEN, GmbH, Hilden, Germany). Four primer sets were designed to amplify two fragments covering the entire HBV genome. Amplified fragments were inserted into pGEM-T Easy Vector (Promega, Madison, WI) and cloned in DH5a competent cells (TOYOBO, Osaka, Japan). At least five clones of each fragment were sequenced and the consensus sequence determined. Among them, those containing the consensus sequence were identified and adopted as templates for further construction. Finally, 1.24-fold the HBV genome (nt 1413-3215/1-2185), just enough to transcribe oversized pregenome and precore mRNA, was constructed into pUC19 vector (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). For site-directed mutagenesis, the wild-type HBV was digested by *HindIII* and *EcoO65I* and ligated with the fragment carrying T1762/A1764 to produce 1.24-fold the genome carrying the core-promoter double mutation. Similarly, 1.24-fold the HBV genome with the precore stop-codon mutation (1896A) was generated. Further details are available online at: <http://interscience.wiley.com/jpages/0270-9139/suppmat/index.html>.

Cell Culture and DNA Transfection. For the standard replication assay, 10-cm-diameter dishes were seeded with 1×10^6 Huh7 cells each. After 16 hours of culture, cells were transfected with 5 μ g DNA construct using the FuGENE 6 transfection reagent (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) and harvested 3 days later. Transfection efficiency was measured by cotransfection with 1 μ g reporter plasmid expressing secreted alkaline phosphatase and estimating its enzymatic activity in the culture supernatant.

Southern Blot Hybridization. HBV DNA samples

from cells at day 3 in culture were separated on 1.2% (wt/vol) agarose gel, transferred to a positive-charged nylon membrane (Roche Diagnostics), and hybridized with full-length HBV DNA labeled with alkaline phosphatase. Detection was performed with CDP-star (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ), and signals were analyzed in the LAS-1000 image analyzer (Fuji Photo Film, Tokyo, Japan).

Statistical Analysis. Categorical variables were compared between groups by the chi-squared test and non-categorical variables by the Mann-Whitney *U*-test. A *P* value less than .05 was considered significant. Multivariate analyses with logistic regression were used to determine independent factors for fulminant hepatitis. STATA Software (StataCorp LP, College Station, TX) version 8.0 was employed for analyses.

Results

Demographic and Clinical Differences in Patients Infected With Various HBV Genotypes/Subgenotypes.

Genotypes of HBV were not classifiable in 28 (8%), and sufficient clinical data were not available in 7 (2%) of the 336 patients with acute hepatitis B. Exclusive of these 35 patients, 301 (90%) were left for evaluation of HBV genotypes in reference to clinical outcome.

HBV genotypes/subgenotypes were Aa in 10 (3%), Ae in 33 (11%), Ba in 22 (7%), Bj in 22 (7%), Cs in 11 (4%), Ce in 192 (64%), D in 5 (2%), and G in 6 (2%); none of them were infected with F or H (Table 1). All six patients with HBV/G were co-infected with another genotype; Ae in two, Ba in two, and Ce in the remaining two. The mean age was lower in the patients with HBV/Ae than Ba ($P = .0001$), Aa ($P < .01$), Bj or Cs ($P < .05$ for each) and Ce than Ba ($P < .05$). Men predominated in HBV infections with foreign (Ae and Ba) compared with domestic genotypes (Bj and Ce) ($P < .05$).

HBeAg was detected in 79% of patients with HBV/Ae at a frequency much higher than that with Bj ($P < .005$), Ce ($P < .001$) or Ba ($P < .05$). HBeAg in four of the six (67%) patients with HBV/G was coded for by HBV of the other genotypes co-infecting them, because it has two stop codons and an insertion in the core gene that prohibit encoding HBeAg.²¹ HBV DNA levels as well as HBeAg-positive rates at the presentation were higher in HBV/Ae than Ce ($P < .005$) or Bj ($P < .05$) infection.

The peak alanine aminotransferase (ALT) level was higher in HBV/Bj than Ae infection ($P < .05$). Fulminant hepatitis was significantly more frequent in patients infected with HBV/Bj (55%) than the other genotypes ($P < .05$); it occurred in two of the five (40%) patients with HBV/D, also. In reflection of severe clinical course,

Table 1. Clinical Characteristics of Patients Acutely Infected With HBV of Distinct Genotypes/Subgenotypes

Features	Genotypes/Subgenotypes							
	Aa (n = 10)	Ae (n = 33)	Ba (n = 22)	Bj (n = 22)	Cs (n = 11)	Ce (n = 192)	D ^a (n = 5)	G ^{a,b} (n = 6)
Age (years)	42.2 ± 13.1	31.2 ± 10.3 ^d	41.5 ± 10.7 ^e	43.5 ± 19.1	38.5 ± 11.1	36.3 ± 15.0	38.6 ± 20.8	42.7 ± 17.5
Men	8 (80%)	30 (91%) ^f	19 (86%) ^g	9 (41%)	7 (64%)	122 (64%)	2 (40%)	6 (100%)
HBeAg positive	7 (70%)	26 (79%) ^h	11 (50%)	8 (36%)	8 (73%)	101 (53%)	1 (20%)	4 (67%)
ALT (IU/L)	1875 ± 759	2070 ± 1113 ⁱ	2523 ± 1185	3472 ± 2720	2269 ± 995	2610 ± 1719	2559 ± 1672	2142 ± 722
Duration of elevated ALT (weeks) ^c	7.9 ± 5.8	9.5 ± 6.2	8.8 ± 3.7 ^j	6.0 ± 2.5	10.1 ± 7.5	7.7 ± 5.1	5.7 ± 2.1	9.8 ± 1.5
Total bilirubin (mg/dL)	14.1 ± 10.3	9.0 ± 7.2	9.3 ± 5.9	10.9 ± 9.0	11.0 ± 13.8	9.8 ± 10.7	8.2 ± 2.2	13.0 ± 7.8
HBV DNA (log copies/mL)								
Median	4.76	6.08 ^k	5.15	4.93	5.61	4.94	5.91	5.97
(range)	(2.90-8.08)	(2.00-8.46)	(2.00-8.19)	(2.00-8.44)	(2.00-8.50)	(2.00-9.06)	(2.00-8.37)	(3.35-7.11)
<2.00 (undetectable)	0 (0%)	1 (3%)	2 (9%)	3 (14%)	2 (18%)	28 (15%)	1 (20%)	0 (0%)
Medication with								
Lamivudine	1 (10%)	9 (27%)	2 (9%)	5 (23%)	2 (18%)	28 (15%)	4 (80%)	2 (33%)
Steroid	0	3 (9%)	0	5 (23%)	1 (9%)	16 (8%)	0	0

^aPatients with HBV genotype D or G were not included in the analysis.

^bAll patients with HBV genotype G were co-infected with HBV of another genotype; Ae in two, Ba in two, and Ce in two.

^cExclusive of the 16 patients who died of fulminant hepatitis, 3 receiving liver transplantation and 10 without clinical data available.

^dP = .0001, Ae vs. Ba. P < .01, Ae vs. Aa. P < .05, Ae vs. Bj or Cs.

^eP < .05, Ba vs. Ce.

^fP = .0001, Ae vs. Bj. P < .005, Ae vs. Ce.

^gP < .005, Ba vs. Bj. P < .05, Ba vs. Ce.

^hP < .005, Ae vs. Bj. P < .01, Ae vs. Ce. P < .05, Ae vs. Ba.

ⁱP < .05, Ae vs. Bj.

^jP < .01, Ba vs. Bj. P < .05, Ba vs. Ce.

^kP < .005, Ae vs. Ce. P < .05, Ae vs. Bj.

the peak ALT level tended to be high in patients with HBV/Bj.

Presumed infection routes of 301 patients were sexual transmission in 172 (57%), blood transfusion in 4 (1%), medical accidents in 17 (6%), and unknown in the remaining 108 (36%).

Clinical Outcome of Patients With Acute Hepatitis B. Fulminant hepatitis developed in 40 (13%) patients. To cope with severe acute liver disease, lamivudine and steroid were administered to 53 (18%) and 25 (8%) patients, respectively. Fulminant hepatitis led to death in 16 (5%) patients, and three (1%) received liver transplantation. Exclusive of the 40 patients with fulminant hepatitis who received various treatments and five without clinical data, 256 (85%) were followed for the chronic outcome (Fig. 1). Serum ALT levels stayed elevated for longer than 24 weeks for the diagnosis of chronic hepatitis in eight (3%) of them. Among them, five had cleared HBsAg from serum until then, and therefore, their liver function abnormality was not attributed to persistent HBV infection. Table 2 summarizes persistence of HBV infection in the 256 patients with acute hepatitis; 253 (99%) lost serum HBsAg by 6 months. Hence, HBV infection evolved into chronicity in only 3 of the 256 (1%) patients, representing 2 of the 32 (6%) infected with HBV/Ae and 1 of the 21 (5%) with Ba. All of the three with chronic outcome had low-titered IgG anti-HBc at the presentation, and

two of them had been negative for HBsAg before the presentation. None of them had received lamivudine or steroid treatment during their acute phase of illness. Of the patients without antiviral therapy, chronic outcome was significantly more frequent in those infected with HBV/Ae than non-Ae genotypes (9% $\frac{2}{23}$ vs. 0.5% $\frac{1}{187}$, P = .032).

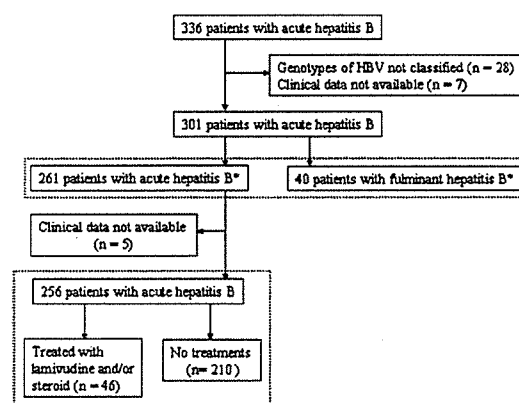


Fig. 1. A flow diagram of 336 patients studied. Comparison was made between patients with fulminant and acute self-limited hepatitis (upper dotted area), and the chronicity was compared between patients with and without treatments (lower dotted area). *Of 301 patients, 37 were negative for HBV DNA, including 27 with acute and 10 with fulminant hepatitis.

Table 2. Persistence of HBV Infection in the Patients With Acute Hepatitis Who Did or Did Not Receive Lamivudine or Steroid

Treatment	Total	Genotypes/Subgenotypes							
		Aa (n = 8) ^a	Ae (n = 32) ^a	Ba (n = 21) ^a	Bj (n = 10) ^a	Cs (n = 10) ^a	Ce (n = 167) ^a	D (n = 3) ^a	G (n = 5) ^a
Total (n = 256)	3/256 (1.2%)	0	2/32 (6%) ^c	1/21 (5%)	0	0	0	0	0
Lamivudine (n = 36) ^b	0/36 (0%)	0/1 (0%)	0/9 (0%)	0/2 (0%)	0	0/1 (0%)	0/19 (0%)	0/2 (0%)	0/2 (0%)
Steroid (n = 16) ^b	0/16 (0%)	0	0/3 (0%)	0	0	0/1 (0%)	0/12 (0%)	0	0
Neither	3/210 (1.4%)	0/7 (0%)	2/23 (9%) ^c	1/19 (5%)	0/10 (0%)	0/8 (0%)	0/139 (0%)	0/1 (0%)	0/3 (0%)

^aExclusive of 40 patients with fulminant hepatitis and 5 without clinical data available.

^bSix patients received steroid along with lamivudine.

^c $P < .05$, Ae vs. non-Ae.

Comparison Between Patients With Fulminant and Acute Self-Limited Hepatitis. Table 3 compares demographic, clinical, and virological characteristics between the 40 patients with fulminant and the 261 with acute self-limited hepatitis for whom analysis was feasible. Patients with fulminant hepatitis were significantly older (44.7 ± 16.3 vs. 36.0 ± 14.3 years, $P = .0017$), less predominantly male (43% vs. 71%, $P = .0005$) and less often positive for HBeAg (23% vs. 60%, $P < .0001$) than those with acute hepatitis. Peak ALT and total bilirubin levels were higher for fulminant than acute hepatitis ($P < .0001$), reflecting severe hepatic lesions. Notably, the median HBV DNA level was lower in patients with fulminant than acute hepatitis (4.89 vs. 5.19 log copies/mL, $P = .0178$); the frequency of unde-

teachable HBV DNA at the presentation was higher in fulminant hepatitis (25% vs. 10%, $P = .0086$). Lamivudine or steroid was given significantly more often to patients with fulminant hepatitis.

There were marked differences in the distribution of genotypes between patients with fulminant and acute hepatitis. HBV/Ae was less frequent (0% vs. 13%, $P = .0121$), whereas Bj was more often (30% vs. 4%, $P < .0001$) in patients with fulminant than acute hepatitis. Although HBV/Ce tended to be less frequent in patients with fulminant than acute hepatitis (55% vs. 65%), the difference fell short of being significant.

Precore stop-codon mutation (G1896A) and core-promoter double mutation (A1762T/G1764A) were more

Table 3. Comparison Between Patients With Fulminant and Acute Self-Limited Hepatitis Who Were Infected With HBV

Features	Fulminant (n = 40)	Acute (n = 261)	P Value
Age (years)	44.7 ± 16.3	36.0 ± 14.3	.0017
Men	17 (43%)	186 (71%)	.0005
HBeAg positive	9 (23%)	157 (60%)	<.0001
ALT (IU/L)	4315 ± 2889	2284 ± 1221	<.0001
Total bilirubin (mg/dL)	20.5 ± 16.4	8.3 ± 7.3	<.0001
HBV DNA (log copies/mL)			
Median	4.89	5.19	.0178
(range)	(2.00-8.44)	(2.00-9.06)	
<2.00 (undetectable)	10 (25%)	27 (10%)	.0086
Treatment			
Lamivudine	16 (40%)	37 (14%)	.0003
Steroid	9 (23%)	16 (6%)	.0022
Genotypes/subgenotypes			
Aa	1 (2.5%)	9 (3%)	NS
Ae	0 (0%)	33 (13%)	.0121
Ba	1 (2.5%)	21 (8%)	NS
Bj	12 (30%)	10 (4%)	<.0001
Cs	1 (2.5%)	10 (4%)	NS
Ce	22 (55%)	170 (65%)	NS
D	2 (5%)	3 (1%)	NS
G	1 (2.5%)	5 (2%)	NS
Mutations ^a			
nt 1753 and/or nt1754 ^b	11/30 (37%)	28/234 (12%)	.0003
A1762T/G1764A	15/30 (50%)	39/234 (17%)	<.0001
G1896A	16/30 (53%)	21/234 (9%)	<.0001
G1899A	7/30 (23%)	8/234 (3%)	<.0001

^aExclusive of 37 patients in whom precore region and core-promoter could not be amplified by PCR.

^bT1753C/A/G and/or T1754C/A/G.

Table 4. Multivariate Analysis for Factors Independently Associated With Fulminant Hepatitis

Factors	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P Value
Age (yr)			
<34 ^a	1		
≥34	3.472	1.094-11.023	.0347
Sex			
Male	1		
Female	2.272	0.780-6.613	.1323
HBeAg			
Positive	1		
Negative	3.344	1.065-10.506	.0387
ALT (IU/L)			
<2200 ^a	1		
≥2200	2.094	0.683-6.414	.1957
Total bilirubin (mg/dL)			
<10.0 ^a	1		
≥10.0	18.818	4.320-81.980	<.0001
HBVDNA (log copies/mL)			
<5.00 ^a	1		
≥5.00	1.042	0.367-2.961	.9383
Treatment			
Lamivudine (-)	1		
Lamivudine (+)	2.650	0.814-8.625	.1056
Steroid (-)	1		
Steroid (+)	2.515	0.668-9.472	.1728
Genotypes/Subgenotypes			
Non-Bj	1		
Bj	7.001	1.737-28.228	.0062
Mutations			
nt 1753 and/or 1754 ^b			
Absent	1		
Present	2.316	0.698-7.683	.1700
A1762T/G1764A			
Absent	1		
Present	1.013	0.295-3.478	.9841
G1896A			
Absent	1		
Present	4.157	1.265-13.657	.0189
G1899A			
Absent	1		
Present	2.525	0.534-11.949	.2427

^aMedian values.^bT1753C/A/G or T1754C/A/G.

frequent in patients with fulminant than acute hepatitis (53% vs. 9% and 50% vs. 17%, respectively, $P < .0001$ for each). Likewise, mutations in core-promoter at nt 1753 or nt 1754, and G1899A mutation were more frequent in patients with fulminant than acute hepatitis ($P = .0003$ and $P < .0001$, respectively).

Factors Independently Associated With the Development of Fulminant Hepatitis. Various factors found in association with fulminant hepatitis were evaluated for the independence in multivariate analysis (Table 4). Age ≥34 years or older (odds ratio 3.47 [95% confidence interval 1.09-11.02], $P = .035$), HBV/Bj (7.00 [1.74-28.23], $P = .006$), HBeAg-negative (3.34 [1.07-10.51], $P = .039$), total bilirubin ≥10.0 mg/dL (18.82 [4.32-81.98], $P < .0001$) and G1896A (4.16 [1.27-13.66], $P = .019$)

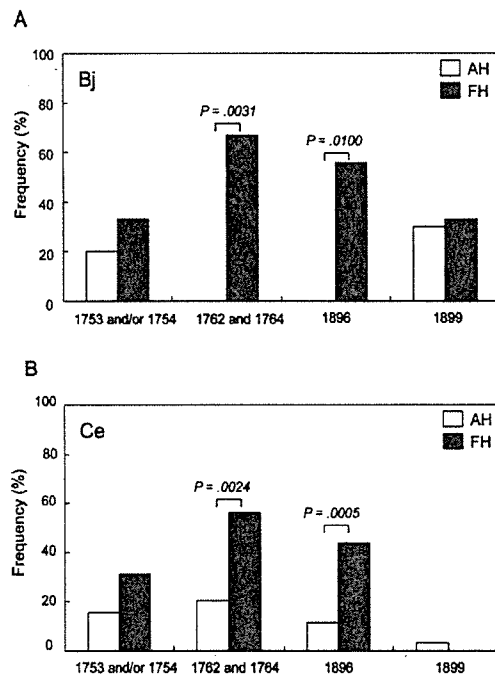


Fig. 2. Frequencies of precore and core-promoter mutations compared between patients with fulminant and acute self-limited hepatitis who were infected with HBV/Bj (A) or Ce (B).

were independent risk factors for the development of fulminant hepatitis.

In view of the majority of Japanese patients who were infected with Bj or Ce, mutations in the precore region and core-promoter were compared between those with fulminant and acute self-limited hepatitis for each subgenotype (Fig. 2). G1896A and A1762T/G1764A were significantly more frequent in patients with fulminant than acute hepatitis infected with either HBV/Bj or Ce (56% vs. 0% and 67% vs. 0% for Bj or 44% vs. 11% and 56% vs. 22% for Ce, respectively, $P \leq .01$ for all). For the patients infected with HBV/Bj, in particular, precore and core-promoter mutations were highly frequent in those with fulminant hepatitis (56% and 67%, respectively), whereas they occurred in none of those with acute hepatitis. G1899A was equally frequent in both patients with fulminant and acute hepatitis infected with HBV/Bj; it was rarely seen in those with Ce. Mutations involving nt 1753 or nt 1754 tended to be more frequent in patients with fulminant than acute hepatitis.

Replication of the Wild-Type HBV as Well as Precore and Core-Promoter Mutants In Vitro. Full-length HBV DNA of the wild-type HBV/Bj from a patient with chronic hepatitis B was incorporated with G1896A or A1762T/G1764A mutation *in vitro*. Another plasmid was constructed with HBV/Bj_58 carrying G1896A from a fulminant patient. Figure 3 compares

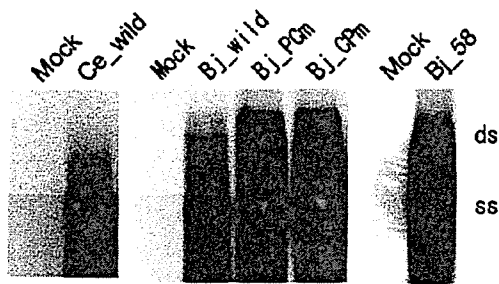


Fig. 3. Southern blot analysis for replicative activity of the wild-type HBV clones (HBV/Ce_wild and Bj_wild), as well as mutants with precore (Bj_PCm) or core-promoter (Bj_CPm) mutation, and Bj_58 with precore stop-codon mutation obtained from a patient with fulminant hepatitis.

densities of migration patterns of the wild-type, precore, and core-promoter mutants in Southern blotting analysis. The wild-type HBV/Bj displayed a band for single-stranded (ss) HBV DNA and an additional band for double-stranded (ds) HBV DNA. Of note, the densities of these bands were far greater for HBV/Bj mutants incorporated with precore or core-promoter mutation, as well as Bj_58 with the precore mutation, thereby indicating much enhanced replicative activity of precore or core-promoter mutant *in vitro*. Although the intracellular HBV DNA level for the wild-type HBV/Bj was comparable with that for the wild-type Ce (Fig. 3), the extracellular HBV DNA level in culture media was approximately threefold higher for Bj than Ce ($P < .01$) (Sugiyama M et al., manuscript in submission).

Discussion

A nationwide survey of genotypes/subgenotypes in patients with acute HBV infection from Japan during the past 2 decades has examined their influence on fulminant and chronic outcomes. The study was feasible in a country where mass vaccination has not been performed because of an extremely high efficacy of immunoprophylaxis on babies born to carrier mothers; it has decreased the persistent HBV carrier rate from 1.4% to 0.3%.²⁶ Acute HBV infection keeps increasing, however, predominantly through promiscuous sexual contacts in Japan.

Fulminant hepatitis developed rather frequently in 40 of the 301 (13%) patients. This is likely due to selection bias because the study included only patients who were hospitalized for acute hepatitis B. Exclusion of subclinical cases of acute HBV infection would have overestimated the incidence of fulminant hepatitis. Regardless of such a selection bias, influence of HBV genotypes/subgenotypes was evident in comparison with the 40 patients with fulminant and the 261 with acute self-limited hepatitis. Remarkably, none of the 33 patients infected with HBV/Ae,

developed fulminant hepatitis. In sharp contrast, 12 of the 22 (55%) patients infected with HBV/Bj developed it. Furthermore, both precore (G1896A) and core-promoter (A1762T/G1764A) mutations were detected significantly more frequently in patients with fulminant than acute self-limited hepatitis. In infection with HBV/Bj, in particular, the frequency of core-promoter mutation was much higher in the patients with fulminant (67%) than that reported in those with chronic hepatitis (16%).²⁷ Precore and core-promoter mutations are very frequent in patients with fulminant hepatitis from Asia²⁸⁻³⁰ and the Middle East.³¹ The failure in detecting these mutations in Western countries³²⁻³⁵ could be attributed to frequent HBV/Ae and rare Bj there. In multivariate analysis, HBeAg-negative, HBV/Bj, and the precore stop-codon mutation for G1896A were independent risk factors for the development of fulminant hepatitis (Table 4). Various mutations at nt 1753 for enhanced HBV replication,³⁶ as well as those adjacent at nt 1754 prevailing in patients with fulminant hepatitis,³⁷ occurred more frequently in patients with fulminant than acute self-limited hepatitis. Host factors, such as age and total bilirubin, contributed to the development of fulminant hepatitis as well (Table 4).

In vitro replication analysis demonstrated the intracellular HBV DNA level of the wild-type HBV/Bj comparable with that of the wild-type Ce (Fig. 3). The extracellular HBV DNA level of HBV/Bj-clone, however, was much higher than those of the other genotypes, indicating its strong inclination to be secreted from cells (Sugiyama et al., manuscript in submission). Such a high concentration of HBV/Bj in the circulation of patients would rapidly and extensively promote infection of hepatocytes.

Enhanced replication capacities of precore (G1896A) and core-promoter (A1762T/G1764A) mutants for HBeAg-minus and -reduced phenotypes, respectively, were demonstrated in a replication model *in vitro* (Fig. 3). These observations were concordant with those in previous reports^{38,39}; however no data are available on the replication of HBV/Bj *in vitro*, either of the wild-type or variants with these mutations. Extremely high intracellular and extracellular expressions of viral DNA were observed for the HBV/Bj clone with precore stop-codon mutation from a patient with fulminant hepatitis. These results might implicate high replication due to mutations of precore region and core-promoter in the induction of fulminant hepatitis. In support of this view, Bocharov et al.⁴⁰ have proposed that enhanced HBV replication would efficiently stimulate immune reactions, represented by the cytotoxic T lymphocyte response, suggesting that enhanced replication by HBV/Bj or precore/

core-promoter mutation might lead to fulminant hepatitis.

That HBV DNA levels were lower in patients with fulminant than acute hepatitis, despite a high replication capacity of HBV/Bj incriminated in the development of fulminant hepatic failure, may seem surprising. Because destruction of hepatocytes proceeds swiftly in patients with fulminant hepatitis, hepatic mass for HBV to thrive would have been extremely reduced in them at presentation. As a consequence, some patients with fulminant hepatitis B are without serum HBsAg; they are diagnosed by high-titered IgM anti-HBc.⁴¹ On the contrary, HBV DNA levels were higher in the patients with HBV/Ae than Bj (Table 1); those with Ae tend to delay reducing HBV DNA, some of whom have chronic outcome. Combined, correlating HBV DNA levels with the clinical outcome in acute HBV infection would be difficult.

A wide variation has been seen in the rate of persistence after acute HBV infection in adulthood. No chronic outcomes of acute hepatitis B were seen in female recipients of red blood cells contaminated with HBV (0/28)⁴² or patients in an acupuncture-associated outbreak (0/35).⁴³ In marked contrast, they ranged from 0.2% (14/715) in Greece⁴⁴ through 2.7% (1/37) in university students in Taiwan⁴⁵ to 10.4% (5/8) in Alaskan Eskimos⁴⁶ and 12.1% (7/58) in Germany.⁴⁷ HBV genotypes are implicated in a high rate of persistence in European countries where HBV/A is predominant.⁴⁸ In Japan, also, adulthood infection tends to persist longer with HBV/A than B or C (23% $\frac{3}{13}$ vs. 13% $\frac{1}{8}$ or 12% $\frac{3}{25}$).⁴⁹ In the current series on 256 patients with acute hepatitis B in Japan who were followed rigorously, HBV infection persisted in only three (1%), representing 2 of the 32 (6%) with HBV/Ae and 1 of the 21 (5%) with Ba. Hence, 99% of patients lost their HBsAg by 6 months. Persistence of HBV observed in the patients with HBV/Ae (6%) is less frequent than that in 4 of the 31 (13%) patients with Ae from a hospital in metropolitan Tokyo.⁴⁹ The difference would be ascribable, at least in part, to lamivudine given to some patients in this study (18%). All patients treated with lamivudine recovered from acute hepatitis, whereas none of the three patients with chronic outcome had received antiviral treatment during their acute phase of illness, indicating that lamivudine might be able to prevent the chronic outcome. Likewise, some patients from metropolitan Tokyo, in whom HBV persisted,^{49,50} had received immunosuppressants in the acute phase of infection before referral to their hospital.

Using cell culture and chimeric mice models for the replication system of different genotype/subgenotype clones, we have observed that the replication of HBV is the highest for HBV/Bj or C and the lowest for Aa/Ae

(Sugiyama M et al., manuscript in submission). It is probable that the propensity of HBV/A infection to chronicity would be due to less intensive immune response against its slow viral dynamics. Taken together, the infection with HBV/A appears to persist longer than those with the other genotypes; this needs to be confirmed by further investigation in patients from various countries.

In conclusion, persistence of HBV after acute infection is rare and occurs more often in patients infected with HBV/Ae than others. Fulminant outcome is frequent in hospitalized patients and associated with HBV/Bj accompanied by the lack of serum HBeAg as well as high replication due to precore stop-codon mutation (G1896A), a finding supported by an *in vitro* replication model.

References

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745.
2. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83:2059-2073.
3. Norder H, Hammas B, Lofdahl S, Courouce AM, Magnius LO. Comparison of the amino acid sequences of nine different serotypes of hepatitis B surface antigen and genomic classification of the corresponding hepatitis B virus strains. *J Gen Virol* 1992;73:1201-1208.
4. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69:2575-2583.
5. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81:67-74.
6. Chu CJ, Lok AS. Clinical significance of hepatitis B virus genotypes. *HEPATOLOGY* 2002;35:1274-1276.
7. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-650.
8. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329-338.
9. Sugauchi F, Kumada H, Acharya SA, Shrestha SM, Gamutan MT, Khan M, et al. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol* 2004;85:811-820.
10. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, 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* 2002;76:5985-5992.
11. Huy TT, Ushijima H, Quang VX, Win KM, Luengrojanakul P, Kikuchi K, et al. Genotype C of hepatitis B virus can be classified into at least two subgroups. *J Gen Virol* 2004;85:283-292.
12. Tanaka Y, Orito E, Yuen MF, Mukaide M, Sugauchi F, Ito K, et al. Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotype C: A novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *Hepatol Res* 2005;33:216-224.
13. Kramvis A, Kew MC. Relationship of genotypes of hepatitis B virus to mutations, disease progression and response to antiviral therapy. *J Viral Hepatol* 2005;12:456-464.
14. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, et al. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 2003;38:315-321.
15. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003;124:925-932.

16. Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T, Orito E, Hirashima N, Acharya SK, et al. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *HEPATOLOGY* 2004;40:747-755.
17. Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus: large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997;175:1285-1293.
18. Mitamura K. Epidemiology of HDV infection in Japan. *Prog Clin Biol Res* 1991;364:81-87.
19. Trey C, Lipworth L, Chalmers TC, Davidson CS, Gottlieb LS, Popper H, et al. Fulminant hepatic failure. presumable contribution of halothane. *N Engl J Med* 1968;279:798-801.
20. Usuda S, Okamoto H, Tanaka T, Kidd-Ljunggren K, Holland PV, Miyakawa Y, et al. Differentiation of hepatitis B virus genotypes D and E by ELISA using monoclonal antibodies to epitopes on the preS2-region product. *J Virol Methods* 2000;87:81-89.
21. Kato H, Orito E, Gish RG, Bzowej N, Newsom M, Sugauchi F, et al. Hepatitis B e antigen in sera from individuals infected with hepatitis B virus of genotype G. *HEPATOLOGY* 2002;35:922-929.
22. Bowyer SM, van Staden L, Kew MC, Sim JG. A unique segment of the hepatitis B virus group A genotype identified in isolates from South Africa. *J Gen Virol* 1997;78:1719-1729.
23. Hasegawa I, Tanaka Y, Kramvis A, Kato T, Sugauchi F, Acharya SK, et al. Novel hepatitis B virus genotype A subtyping assay that distinguishes subtype Aa from Ae and its application in epidemiological studies. *J Virol* 2004;78:7575-7581.
24. Sugauchi F, Kumada H, Sakugawa H, Komatsu M, Niitsuma H, Watanabe H, et al. Two subtypes of genotype B (Ba and Bj) of hepatitis B virus in Japan. *Clin Infect Dis* 2004;38:1222-1228.
25. Abe A, Inoue K, Tanaka T, Kato J, Kajiyama N, Kawaguchi R, et al. Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 1999;38:2899-2903.
26. Noro H, Terao T, Ryou S, Hirose Y, Yoshida T, Ookubo H, et al. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state in Shizuoka, Japan during 1980-1994. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:943-949.
27. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, Michitaka K, Ishikawa K, Ichida T, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Japan HBV Genotype Research Group. HEPATOLOGY* 2001;33:218-223.
28. Kosaka Y, Takase K, Kojima M, Shimizu M, Inoue K, Yoshida M, et al. Fulminant hepatitis B: induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen. *Gastroenterology* 1991;100:1087-1094.
29. Omata M, Ehata T, Yokosuka O, Hosoda K, Ohto M. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1699-1704.
30. Sato S, Suzuki K, Akahane Y, Akamatsu K, Akiyama K, Yunomura K, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995;122:241-248.
31. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N, Wands JR, Ben-Porath E. A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *N Engl J Med* 1991;324:1705-1709.
32. Karayiannis P, Alexopoulou A, Hadziyannis S, Thursz M, Watts R, Seito S, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis B virus e antigen-negative infection: importance of host factors. *HEPATOLOGY* 1995;22:1628-1634.
33. Laskus T, Persing DH, Nowicki MJ, Mosley JW, Rakela J. Nucleotide sequence analysis of the precore region in patients with fulminant hepatitis B in the United States. *Gastroenterology* 1993;105:1173-1178.
34. Laskus T, Rakela J, Nowicki MJ, Persing DH. Hepatitis B virus core promoter sequence analysis in fulminant and chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1995;109:1618-1623.
35. Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ, Shapiro CN, Yoffe B, McMahon BJ, et al. Hepatitis B virus precore mutation and fulminant hepatitis in the United States. A polymerase chain reaction-based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest* 1994;93:550-555.
36. Parekh S, Zoulim F, Ahn SH, Tsai A, Li J, Kawai S, et al. Genome replication, virion secretion, and e antigen expression of naturally occurring hepatitis B virus core promoter mutants. *J Virol* 2003;77:6601-6612.
37. Imamura T, Yokosuka O, Kurihara T, Kanda T, Fukai K, Imazeki F, et al. Distribution of hepatitis B viral genotypes and mutations in the core promoter and precore regions in acute forms of liver disease in patients from Chiba, Japan. *Gut* 2003;52:1630-1637.
38. Buckwold VE, Xu Z, Chen M, Yen TS, Ou JH. Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 1996;70:5845-5851.
39. Ogata N, Miller RH, Ishak KG, Purcell RH. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology* 1993;194:263-276.
40. Bocharov G, Ludewig B, Bertolotti A, Klenerman P, Junt T, Krebs P, et al. Underwhelming the Immune Response: effect of slow virus growth on CD8+ T-lymphocyte responses. *J Virol* 2004;78:2247-2254.
41. Shimizu M, Ohyama M, Takahashi Y, Udo K, Kojima M, Kametani M, et al. Immunoglobulin M antibody against hepatitis B core antigen for the diagnosis of fulminant type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84:604-610.
42. Rinker J, Galambos JT. Prospective study of hepatitis B in thirty-two inadvertently infected people. *Gastroenterology* 1981;81:686-691.
43. Kent GP, Brondum J, Keenlyside RA, LaFazia LM, Scott HD. A large outbreak of acupuncture-associated hepatitis B. *Am J Epidemiol* 1988;127:591-598.
44. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH, Roumeliotou-Karayannis A, Gerin JL, Purcell RH. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults. *Gastroenterology* 1987;92:1844-1850.
45. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC, Twu SJ. Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan. *Am J Epidemiol* 1983;117:213-222.
46. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
47. Schomerus H, Wiedmann KH, Dolle W, Peerenboom H, Strohmeyer G, Balzer K, et al. (+)-Cyanidanol-3 in the treatment of acute viral hepatitis: a randomized controlled trial. *HEPATOLOGY* 1984;4:331-335.
48. Sherlock S. The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987;63:S7-S11.
49. Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, et al. Viral genotypes and response to interferon in patients with acute prolonged hepatitis B virus infection of adulthood in Japan. *J Med Virol* 2002;68:522-528.
50. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arase Y, Akuta N, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 2005;76:33-39.

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^{*1)}・鈴木一幸^{*2)}

*岩手医科大学医学部第一内科 ¹⁾講師, ²⁾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、2 cm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¹⁾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値の上昇を認めた²⁾。
- 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ら³⁾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⁴⁻⁶⁾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、再投与例の治癒目的の治療は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-IFNα2a(48週間投与)も考慮する。
 - ③初回投与例でPeg-IFNα2b+リバビリン非適用症例の治癒目的の治療は、geno-

表1 平成17年度 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン —初回投与—

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

再投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b+リバビリン (48週間)	
低ウイルス量 1 Meg/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満		Peg-IFN α 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 α 2b+リバビリン 非適応症例は, Peg-IFN α 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⁹⁾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¹⁰⁾など発癌年齢も異なっている。
- 遺伝子型でも異なり, 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¹¹⁾が, 日本に分布する genotype Bj は発癌頻度が低い^{12,13)}。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)

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 10^5 コピー/mL 以上で肝機能異常が起きやすいことが報告¹⁴⁾されている。
- 加藤ら¹⁵⁾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 10^5 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

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)

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高年 (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 observational 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)

< Editorial >

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^{1,2)}、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、肝臓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³⁾。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、年齢とともにさらに上昇している^{4,5)}。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⁶⁾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⁷⁾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歳刻みで見ると70歳では10%を超えている⁸⁾。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、本邦の一般健康者集団ではHCV感染がほとんど起こっていないとする報告がある⁹⁾。しかし、本号にとりあげられている加藤らの論文¹⁰⁾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¹¹⁾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¹²⁾。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¹⁾HCV抗体の測定が可能となり²⁾、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¹³⁾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¹⁴⁾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¹⁵⁾、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¹⁶⁾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%¹⁷⁾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¹⁸⁾。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^{19,20)}。

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^{21~23)}。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²⁴⁾。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²⁵⁾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²⁶⁾。

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の報告が多い^{27~29)}。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³⁰⁾。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^{31,32)}されている。高齢での感染の原因として、免疫力の低下や生殖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³³⁾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³⁴⁾。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がある。清澤らの報告³⁵⁾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%^{36~40)}で、地域からの募集では26~69%のHCV感染率^{41, 42)}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⁴²⁾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Hutchinson⁴³⁾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⁴⁴⁾。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⁴⁵⁾。

和田の報告⁴⁶⁾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。

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⁴⁷⁾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⁴⁸⁾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⁴⁹⁾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%⁵⁰⁾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⁵¹⁾。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型肝炎を認めた受刑者の報告⁵²⁾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⁵³⁾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⁵⁴⁾。

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⁵⁵⁻⁵⁷⁾。

売春婦の HCV 陽性率は報告により異なるが、1~10.1%⁵⁸⁻⁶¹⁾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⁶⁰⁾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⁶²⁾。

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⁵⁾。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⁸⁾、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一諸外国との比較一. *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. わが国の健常者集団における 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 or 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 Virol* 1997 ; 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の分子進化学的解析. 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 though 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) 権藤和久, 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・肝炎診療の最前線

肝炎治療の最前線—その実際

肝炎劇症化時の対応

滝川康裕^{*1)}・八角有紀^{*}・渡辺雄輝^{*}・
佐藤彰宏^{*}・遠藤龍人^{*}・鈴木一幸^{*2)}

Summary

急性肝炎は本来、特別な治療を要さない予後良好の疾患であるが、1～2%が昏睡を発現し劇症肝炎となる。劇症化した場合の内科的救命率は急性型で約50%、亜急性型で約20%と極めて予後不良である。劇症化の予知・予防は困難だが、強い倦怠感、進行性の黄疸、肝濁音界の消失、プロトロンビン時間の延長、尿素窒素の低下などに注意し、劇症化が疑われた場合は専門施設への速やかな搬送を考慮する。劇症化した場合は、直ちに人工肝補助を中心とした集中治療を行いつつ、肝移植の準備も並行して進める。治療法、救命率、肝移植の必要性などを家族に説明する。

Key Words

劇症肝炎／急性肝不全／劇症化予知／人工肝補助／肝移植

劇症肝炎の定義と診断

急性肝炎のうち、重篤な肝機能障害により肝性脳症をはじめとする肝不全症状を呈する場合を劇症肝炎と言い、わが国では表1に示すような診断基準が定められている。この基準の特徴は、肝性脳症を客観的に判断が可能なⅡ度以上と定め、また、重篤な肝障害の客観的な指標としてプロトロンビン時間40%以下と定めていることである。

急性肝炎劇症化の頻度と予後

発生頻度は、日本では急性肝炎全体の約2%と言われている¹⁾が、成因によって異なり、A型肝炎では0.14～0.35%、B型肝炎では1～4%、いわゆる非A非B型肝炎では2.3～4.7%が劇症化すると報告されている²⁻⁴⁾。

劇症肝炎の予後は発症から肝性昏睡発現までの期間により大きく異なることが知られており、この期間が10日以内の比較的予後良好な急性型と、11日以上極めて予後不良

*岩手医科大学第一内科 (たきかわ やすひろ), (やすみ ゆうき), (わたなべ ゆうき), (さとう あきひろ), (えんどう りゅうじん), (すずき かずゆき) 1) 助教授, 2) 教授