

## 5 HBV感染症のウイルスマーカー

### ポイント

- HBs抗原陽性は、現在HBVに感染していることを示している。
- HBs抗体陽性は、過去にHBV感染を受けたこと、あるいはHBワクチン接種を受けたことを示している。
- HBc抗体は感染者、感染既往者をともに拾い出す検査である。
- IgM-HBc抗体はB型急性肝炎の診断に有用である。
- HBe抗原陽性は、HBVの増殖力が強く、血中のウイルス量が多いことを示している。
- HBV DNAは肝細胞でのHBV増殖状態を反映する。現在はリアルタイムPCR法で測定される。
- HBV遺伝子型（ゲノタイプ）は肝炎の予後予測に有用である。

B型肝炎ウイルスは（図1）に示すような構造をしており、ウイルス蛋白（抗原）、抗体、ウイルス遺伝子など様々なウイルスマーカーの測定が可能である。これらウイルスマーカーにより、肝炎の状態が正確に把握でき、治療の適応を判断することができる。

#### a) エンベロープ蛋白に関連するマーカー

##### ① HBs抗原

HBVの表面に存在する抗原であり、血中には完全粒子（Dane粒子）の他に、中空の小型球形粒子・管状粒子としても存在している。HBs抗原が陽性の場合、現在HBVに感染していることを示すが、HBVに感染していても、ウイルス量が少ない場合やHBs抗原の立体構造が変化する変異がある場合（Vaccine-induced escape mutantなど）では、HBs抗原が陰性となる場合がある。

HBs抗原検査試薬には一般測定用と精密測定用がある。前者は一般的なHBV感染のスクリーニングに用いる。これに対し後者は高感度であり、厳密にHBV感染を確認する場合などに用いる。

##### ② HBs抗体

HBs抗原に対する抗体であり、中和抗体としてHBVに対する感染防御能をもつ。HBs抗体が陽性であることは過去にHBV感染を受けたこと、またはHBワクチン接

種を受けたことを示す。HBV曝露後に投与するHBIGは、中和抗体であるHBs抗体そのものを精製した薬品である。HBs抗体はWHO標準品を用いて定量的（mIU/mL）に測定することが可能となっている。感染防御には10mIU/mL以上が必要であり、医療従事者のワクチン接種の目安として用いられる。

b) デーン粒子内部に存在する蛋白に関連するマーカー

③ HBc抗体

HBc抗原に対する抗体であり（主にIgG型）、感染の比較的早期から血中出现し、長年月持続する。HBV感染者を既往者も含めて最も広く拾い出す検査である。

既往感染者は低抗体価（CLIA法でCut off index 10未満が目安）で、通常HBs抗体も同時に陽性であるが、治癒後にHBs抗体が出現しない場合などはHBc抗体のみが陽性となる場合もある。HBVキャリアでは通常高抗体価（CLIA法でCut off index 10以上が目安）であるが、肝炎を経験していない症例では低抗体価陽性または陰性である。しかしながらこの両者を区別する意義は少なくなっている。

なお、ワクチン接種ではHBc抗体は陽性とならない。

④ IgM-HBc抗体

IgM-HBc抗体は、HBV感染初期に3～12ヶ月間一過性に高力価で出現するため、B型急性肝炎の診断に有用である。HBVキャリアの急性増悪でも低力価で陽性化することがあるが、測定レンジが広い測定系を用いると、抗体価により（CLIA法でCut off index 10）を基準にするとこの二つの病態を90%以上の精度で鑑別することが可能である。

⑤ HBe抗原

HBVゲノムのプレコア遺伝子とコア遺伝子が続けて転写翻訳された場合、このポリペプチドは小胞体膜を通過し、血中に分泌され、HBe抗原として検出される。

HBe抗原はデーン粒子から産生される蛋白であり、HBV増殖を反映するマーカーとして臨床的に用いられている。HBe抗原陽性者では、HBVの増殖力は強く、血中のウイルス量は多い。

HBe抗原陽性の無症候性キャリアは将来慢性活動性肝炎を発症する可能性が高い。慢性活動性肝炎の経過でHBe抗原が陰性化すると、約80%の例で肝炎は鎮静化する。

⑥ HBe抗体

HBe抗原に対する抗体である。血中ではHBe抗原と免疫複合体を作っているため、HBe抗原が過剰の状態では検出されず、HBe抗原が減少・陰性化した後で検出されるようになる。HBe抗体のみが持続的に検出され、かつHBV DNAが陽性の場合、存在するHBVはプレコア領域に変異を有することが多い。この変異株は通常増殖力に乏しいが、増殖力の高い場合には重症肝炎、劇症肝炎を惹起し得る。

#### ⑦ HBコア関連抗原

B型肝炎のプレコア領域が翻訳されてできる蛋白はHBe抗原とHBc抗原が代表的であるが、これら2つの他にもp22crと呼ばれるプレコア領域由来の蛋白が読み取られる。血液中におけるこれら3種類のHBコア関連抗原蛋白の総量を、血液中のウイルス粒子を変成破壊した後に測定することが現在可能になっており、HBコア関連抗原と呼ばれる(2)。この抗原はプレゲノムRNAから翻訳されるタンパクの総量を反映する。プレゲノムRNAは、肝細胞の核内に存在するcccDNAから転写されることから、HBコア関連抗原は、肝細胞に存在するウイルス量を反映すると思われる(3)。従ってラミブジンの中止の可否の判断に有用であり、健康保険の適用が認可されている。

#### c) ウイルス遺伝子検査

##### ⑧ HBV DNA

血中HBV DNA量は肝細胞でのHBV増殖状態を反映し、肝炎の増悪に先行して血中で増加する。5 log copies/mL以上に上昇するとALTの上昇を伴うことが多い。HBV DNA量の測定は病勢の把握や予後の予測、抗ウイルス薬の適応決定や治療効果判定にも用いられる。以前、この目的にHBV関連DNAポリメラーゼも測定されていたが、現在は行われない。

2008年になり、HBV DNA量の測定法は全面的にリアルタイムPCR法に変更された。リアルタイムPCR法には、①迅速に結果を得ることができる、②高感度で幅広い測定レンジを有している、③リアルタイムPCR法はウイルス遺伝子の定量検査の標準測定法と位置づけられている、といった特徴がある。

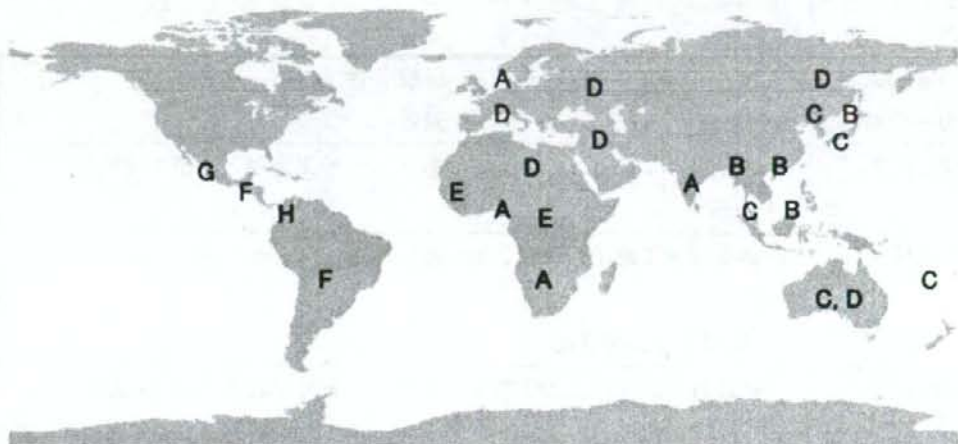
##### ⑨ プレコア変異、コアプロモーター変異

HBe抗原の合成が停止または減少するプレコア領域(1896番の塩基がGからAに置換されることで、プレコア遺伝子にストップコドンが形成され、HBe抗原が翻訳されなくなる)とコアプロモーター領域(1762番の塩基がAからT、1764番の塩基がGからA、に置換されることで、プレコア遺伝子の転写効率が低下する)

の変異が測定可能である。これらは、HBe抗原セロコンバージョンの予測や、急性増悪時の重症化の予測に有用である。

#### ⑩ HBV遺伝子型（ゲノタイプ）

HBVの遺伝子型（ゲノタイプ）はA～Hの8型に分類されている（4）。世界におけるHBV遺伝子型の分布を（図）に示す。日本では元来、遺伝子型BとCがほとんどである。



遺伝子型Bは遺伝子型Cに比較すると、（1）自然経過でセロコンバージョンを起こしやすい。また、遺伝子型Cに感染した患者の方が遺伝子型Bに感染した患者より肝疾患の進行が速く、肝硬変と肝細胞癌になりやすい（5, 6）。（2）インターフェロン治療の効果（治療応答）は、遺伝子型Cに感染した患者の方が、遺伝子型Bに感染した患者より悪い（同じように遺伝子型Dに感染した患者のIFN治療応答は、遺伝子型Aに感染した患者より悪い、と報告されている）（7）。（3）急性肝炎の予後に関しては、遺伝子型Bに感染した患者に劇症化が多い、ことがわかっている（8）。

また、急性肝炎では遺伝子型Aでは成人の初感染でも他の遺伝子型の場合に比べて慢性化しやすいことが知られている（9, 10）。

臨床的に有用な検査であるが保険適応は今のところない。

#### ⑪ ラミブジン耐性HBV遺伝子

ラミブジン治療の最大の問題点は耐性株の出現である。ポリメラーゼのYMDDモチーフがYIDDまたはYVDDに変異すると耐性となり、この変異を検出すること

が可能である。保険適応はない。ラミブジン以外の抗ウイルス薬についてもそれぞれ固有の耐性株が存在し、研究室レベルで測定が行われている。

以上をまとめたものが（表1）である。

表1 現在使用されているHBVマーカー

ウイルスマーカーの名称	意義	保険適応	註
HBs 抗原	・現在 HBV に感染していることを示す	あり	一般測定用と精密測定用あり
HBs 抗体	・過去に HBV 感染を受け、治療している ・HB ワクチン接種後	あり	
HBc 抗体	・過去あるいは現在 HBV 感染を受けている	あり	キャリアの場合 CLIA 法で Cut off index10 以上のことが多い
IgM-HBc 抗体	・高力価陽性の場合 B 型急性肝炎 ・低力価陽性の場合 B 型慢性肝炎急性増悪	あり	CLIA 法で Cut off index 10 が両者の鑑別の目安となる
HBe 抗原	HBV の増殖力は強く、血中のウイルス量は多い	あり	
HBe 抗体	HBe 抗原が減少・陰性化した後で検出される	あり	慢性肝炎ではプレコア領域に変異を有する場合が多い
HB コア関連抗原	肝細胞に存在するウイルス量を反映するとされる	あり	従ってラミブジンの中止の可否の判断に有用である
HBV DNA	肝細胞での HBV 増殖状態を反映する	あり	リアルタイム PCR 法に全面移行
プレコア・コアプロモータ一変異	HBe 抗原セロコンバージョンの予測に有用 急性増悪時の重症化の予測に有用	あり	

HBe抗原セロコンバージョン	なし	本邦の慢性肝炎ではBとC、急性肝炎ではA、B、Cが主体
HBV遺伝子型	の予測に有用	
インターフェロン治療効果	の予測に有用	
急性肝炎の重症化の予測に	有用	
ラミブジン耐性HBV遺伝子	ラミブジン耐性の診断	なし

## 6 HBVによる肝障害の機序

### ポイント

- 肝細胞障害は、主に肝炎ウイルス感染細胞を排除しようとする細胞性免疫によるものである。
- HBe抗原陽性無症候性キャリアの状態は肝炎ウイルスに対して生体が免疫寛容の状態である。
- B型急性肝炎では多数の免疫エピトープに対する免疫応答が働くのに対し、慢性肝炎では免疫応答の働くエピトープが一部に限られていることが慢性化の大きな要因である。

肝炎ウイルスはいずれもウイルス自身には細胞障害性がないか、あっても軽度と考えられている。肝細胞障害は肝炎ウイルス感染細胞を排除しようとする細胞性免疫、なかでも細胞障害性T細胞（CTL）が主に作用するものと考えられている。この他にも抗原特異的ヘルパーT細胞（Th）、さらにはマクロファージ、natural killer細胞 natural killer T細胞など、程々の免疫担当細胞が炎症、病態の形成に関与する。実際、B型肝炎患者の肝組織には肝炎ウイルス特異的CTLが存在することが証明されている（11）。

B型急性肝炎の際には、末梢血単核球、肝内浸潤単核球のいずれもがB型肝炎ウイルスの様々な免疫エピトープに対し強い免疫応答を示し、その強いCTL活性によりウイルスの排除が可能である（12）。ウイルス排除にはこの他にもIFN- $\gamma$ などのサイトカインにより非細胞障害性になされる経路も重要であることがトランスジェニックマウスを用いた実験で証明されている（13）。

これに対してB型慢性肝炎の場合、誘導される免疫応答が一部のエピトープに限られることが多い。B型慢性肝炎の特徴は、ウイルスを排除するほどの強い免疫応答がおこらず、中途半端な免疫応答がいつまでも持続することといえる(14)。

B型肝炎には母子感染の成立後を中心として免疫応答が極めて弱い無症候性キャリアの状態が存在する。HBe抗原陽性無症候性キャリアの状態は肝炎ウイルスに対して生体が免疫寛容の状態である。このことからHBV自体に細胞障害性がないことが裏付けられる。

## 7 HBV 感染後の経過

### ポイント

- B型急性肝炎の約3割が症状を伴って発症し、劇症化しなければ多くの症例は自然治癒する。
- しかし、B型急性肝炎の中で「欧米型急性肝炎」と呼ばれる遺伝子型Aによる肝炎では慢性化が稀でない。
- HBe抗原陽性無症候性キャリアは、Immune tolerant phase, Immune clearance phase, Low replicative phaseを経て肝炎が沈静化する。
- HBe抗原陽性の持続期間は患者により様々であり、最終転帰に大きな影響を及ぼす。
- HBe抗原が陰性化しても2～3割の症例では、肝酵素異常が持続する。

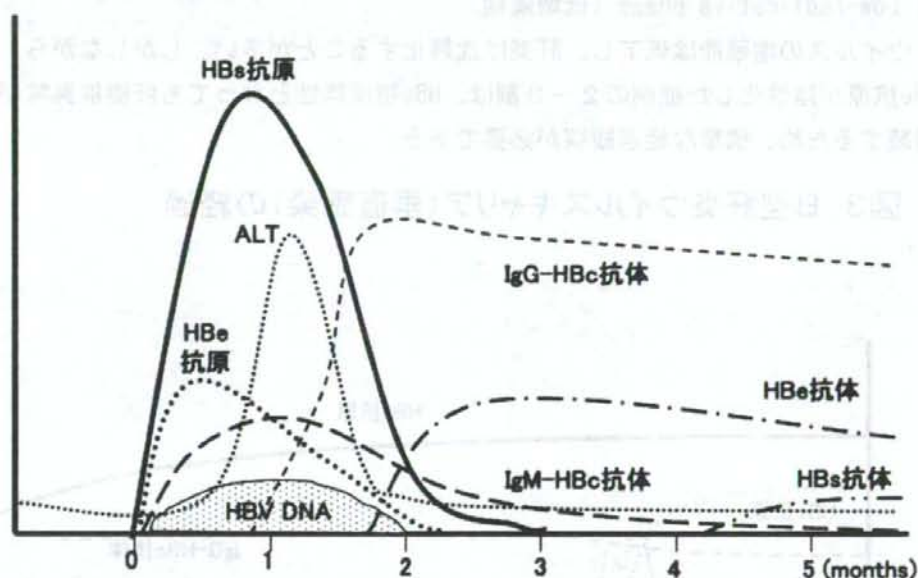
免疫異常のない成人にB型肝炎ウイルスの感染が起きた場合、約3割に急性肝炎を発症する。残りの7割は不顕性感染として経過する。

B型急性肝炎の経過は(図2)に示す通りである。肝細胞に感染、増殖したHBVに対する免疫応答が起こり、肝細胞ごと破壊される。この際にALT(GPT)が上昇し、肝細胞破壊が強い場合は血清ビリルビン値の上昇、プロトロンビン時間の延長を伴う。急性肝炎に急性肝不全(初発症状出現から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる場合)を随伴する場合劇症肝炎と定義される。急性肝炎の1-2%に合併するとされている。

本邦では、B型急性肝炎の成人患者が慢性化することはまれとされてきた。しかしながら、「欧米型B型肝炎ウイルス」と呼ばれるGenotype A HBVに感染した

場合、初期のウイルス量が多いにもかかわらず細胞障害が軽い。このため、ウイルスが排除されず慢性化する症例が約1割存在するとされている(9, 10)。現在本邦のB型急性肝炎は首都圏を中心にGenotype A HBV主体になってきており、今後HBVキャリアが増加することが懸念される。

## 図2 B型急性肝炎の経過



B型急性肝炎からの移行例を除けば、本邦のB型慢性肝炎の多くは母子感染による垂直感染である。出産の際、産道において新生児の体表の傷から母体血が侵入することが主な原因とされ、親子間で世代を超えて感染が起きるため「垂直」感染と呼ばれている。こうした場合の臨床経過を(図3)に示す。臨床経過は次の3つの時期に分けることができる(15)。

### 1) Immune tolerant phase (免疫寛容期)

キャリア状態へ移行した場合、HBVに対しては免疫寛容が成立するため、多くの場合、肝炎を起こさずにウイルスが増殖する。HBe抗原、HBV DNAは共に高値で推移する。

### 2) Immune clearance phase (肝炎期)

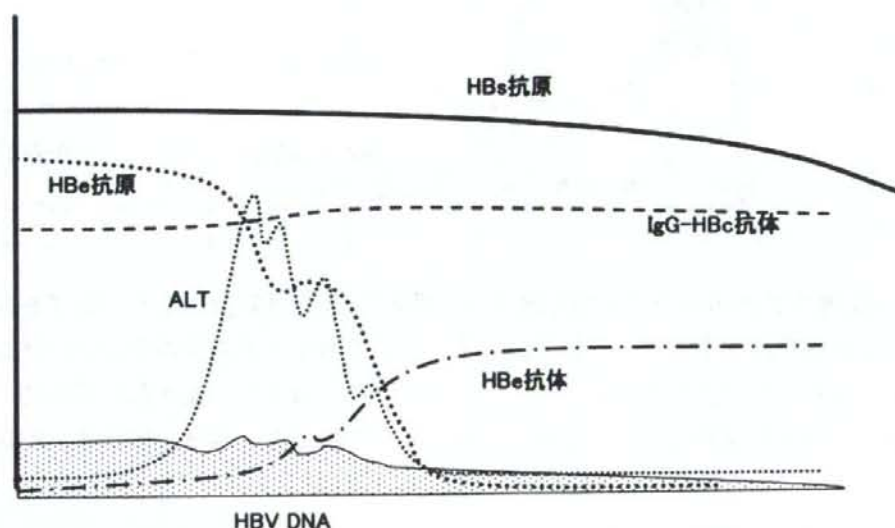


1)のImmune tolerant phaseは20歳前後まで続き、その後徐々に免疫寛容状態が崩れるが、早い例では7～8歳頃より肝機能異常が出現する例もある。肝炎発症時はHBe抗原陽性であるが、ウイルス遺伝子の変異の蓄積や増殖能の低下により、HBe抗原量が少なくなり、HBe抗体が出現してくる。HBe抗原陽性の慢性肝炎からは年率約7%でHBe抗原の陰性化が見られる。HBe抗原の陽性持続期間はさまざまであり、①HBe抗原陽性期より急速にHBe抗体陽性期となり肝機能の再燃がなく正常化する群、②HBe抗原、HBe抗体出没を繰り返しながら次第に肝機能が安定化する群、③HBe抗原が持続陽性で炎症の持続する群、の3群がある。

3) Low-replicative phase (低増殖期)

ウイルスの増殖能は低下し、肝炎は沈静化することが多い。しかしながら、HBe抗原が陰性化した症例の2～3割は、HBe抗原陰性となっても肝機能異常が持続するため、慎重な経過観察が必要である。

図3 B型肝炎ウイルスキャリア(垂直感染)の経過



## 8 HBV治療薬

### ポイント

- HBV治療薬は抗ウイルス薬と免疫調節薬に大別される。
- 抗ウイルス薬はインターフェロンと核酸アナログ製剤に大別される。
- インターフェロンは、治療効果が薬剤中止後も持続するのが利点であるが、肝細胞障害を起こす可能性があるため、進展例や急性増悪例には使用が難しいことが問題である。また、様々な副作用を合併する。
- 核酸アナログ製剤は肝細胞障害を起こすことなく治療が行えるのが利点だが、薬剤の中止時期の判断が難しい点と薬剤耐性株の出現が問題である。

B型急性肝炎は自然治癒傾向が強い疾患である。劇症化や慢性化が危惧される状況の場合、慢性肝炎に準じた治療が行われる。

B型慢性肝炎の治療薬は抗ウイルス薬と免疫調節薬に大別される。この他に肝庇護療法としてグリチルリチン製剤の静注、胆汁酸製剤の内服がある。

抗ウイルス薬はインターフェロンと核酸アナログ製剤に大別される。

インターフェロン療法はHBe抗原陽性の患者に投与することが多い。インターフェロンを投与した方が、HBe抗原の陰性化率、肝機能の正常化率が高いことが示されている。HBe抗原陰性の患者に対しても投与することがあるが、HBe抗原陽性の場合に比べ効果が低い。インターフェロン投与は、ALT値が上昇したあとの肝炎の回復期に投与する方法が最も効果的である(16)。

インターフェロンには抗ウイルス効果に加えて免疫応答増強作用があり、投与中や投与後にALTが上昇する可能性がある。従って進んだ肝線維化(非代償性肝硬変)を有する患者や、慢性肝炎の急性増悪をきたしている患者には使いにくい。また、35歳以上になると治療効果が低下することも指摘されている。従ってインターフェロン投与を選択するかどうか肝臓専門医とよく相談することが大切である。また、インターフェロンにはインフルエンザ様症状、種々の自己免疫現象/疾患の惹起などの副作用があり、十分に注意を払う必要がある。

B型慢性肝炎の治療に用いる核酸アナログ製剤としては、ラミブジン(LAM)、アデフォビル(ADF)、エンテカビルの3剤が現在本邦では使用可能である。いずれの薬剤も、投与後速やかにウイルス量が低下し、ALT値の改善が認められる。

どの薬剤も重篤な副作用の危険性は低く、肝硬変の症例をはじめとする肝機能の悪い症例に対しても比較的安全に使用することができるのが核酸アナログ製剤の最大の長所である。しかし、核酸アナログ製剤に共通の問題点として、

①投与を中止した場合、ウイルスの再増殖が速やかに始まる、②投与を継続することにより薬剤耐性ウイルスが出現する、の2点が挙げられる。

投与中止後にウイルスの再増殖が速やかに始まることから、抗ウイルス薬の中止は慎重に行う必要がある。患者には決して自己判断で休薬しないよう指導しなければいけない。

薬剤耐性ウイルスの出現頻度は薬剤により異なるが、例えばラミブジンをHBe抗原陽性の慢性活動性肝炎に使用した場合、5年で半数以上の症例に耐性ウイルスが出現するとされている(17)。薬剤耐性ウイルスが出現した場合、一般には他の抗HBV薬の併用あるいは切り替えが必要である。

免疫療法には、副腎皮質ステロイドホルモン離脱療法、プロパゲルニウム製剤内服があるが、現在は抗ウイルス療法の進歩により行われる機会は少ない。

## 9 HIV・HBV 重複感染症の疫学

### ポイント

- ともに血液媒介感染症であるため、HIV・HBV 重複感染例は多い。
- 特に、MSM症例に多く認められる。
- B型肝炎の症例にはHIV検査を行うべきである。

HIV とHBV はともに血液を介して感染する感染症であるため、重複感染を起す可能性は高い。現在世界には約3600万人のHIV感染者がいると推定されているが、そのうちの400万人がHBVに同時に感染しているとされる(18)。米国ではHIV感染者の7-10%に慢性HBV感染があるとされている(19)。また、欧米ではHIV感染者の半数にHBVへの曝露歴がある(20)ことが報告されている。

HIV感染者におけるHBVの感染リスクは外国の場合IV Drug User(麻薬静注者)や男性間性交渉(MSM; men who have sex with men)で高い。本邦の場合はIV Drug Userが少ないため、MSMの患者数が最も多い。厚生省科学研究エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班(小池和彦班長)の平成19年度に行なった全国拠点病院アンケート調査によると、HIV 感染例の約6%がHBVとの重複感染症を起こしていることがあきらかとなっている(21)。血液製剤によるHIV感染例では6%が、MSMでは8%がHBVに重複感染している。これは血液製剤によってHIVに感染した例のうちの約97%が重複感染例であるHCV感染と

は大きく異なっている。血液製剤に関してはHBs抗原やHBc抗体のスクリーニング検査が行われており、HBVへ感染するリスクが低かったためと考えられる。

HAART の登場以降、HIV 感染例の予後は著しく改善してきており、それに伴って、HIV 感染例の死因は従来に比べて大きく変化してきている。1999年から2004年にかけて行われたAdverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) studyによれば(22) 肝疾患が死因の14.5%を占め、そのうちの16.9%がHBVによるとされている。これはHCVの約4分の1であるが、HBVの強い感染性や増殖力を考えると、今後HBV感染症が死因の大きな部分を占めるようになることが危惧される。

我が国においても同様な傾向が見られ、日和見感染症による死亡が減少し、肝疾患による死亡が増加してきている。本邦の血友病患者のサーベイランス結果によれば、現在の血友病患者の死因の半数以上が肝疾患になっている。

現在、B型肝炎の患者に対し、HIVの検査を行うことはほとんど行われていない。しかし、わが国でのHBVの感染経路はHIVと同様に性的接触が多く、特に性的接触によるHIV感染例での合併例が多い。HIV感染症そのものは日和見感染の合併までは症状がないことも多く、「いきなりAIDS」の形でHIV感染症が発見される危険性がある。また、HBV感染症の治療にあたって現在用いられる核酸アナログ製剤のほとんどに抗HIV活性があるため、不用意な核酸アナログ製剤の使用は、HIV感染症治療に影響を及ぼすことがある。このため、HBV感染患者でHIV重複感染の有無を確認することが推奨される。重複感染と判明した場合、感染症科と消化器科の間で緊密な連携が必要になる。

## 10 我が国におけるHIV・HBV 重複感染例の臨床像

我が国におけるHIV・HCV 重複感染症は血液製剤による感染が多く、一般に感染からの年月が長い。HIV・HBV 重複感染例は、性交渉による感染例が多く、感染からの年月が比較的短い。このため、現時点ではまだ進展慢性肝疾患の占める割合はHCVほど高くはない。

我が国のHIV・HBV 重複感染例における肝疾患進展の状況を、厚生省科学研究エイズ対策研究事業「HIV 感染症に合併する肝疾患に関する研究」班(小池和彦班長)が平成18及び19年度に行なった全国拠点病院アンケート調査の結果から以下に紹介する(23)。

平成18年度には、全国エイズ拠点病院372施設に対してHIV感染者の受診数、そのうちの血清HBs抗原陽性者数、さらにそのうちで肝機能障害（ALT 100 IU/L）のある者の数に関してアンケート調査を行い、207施設（55.6%）から回答を得た。

さらに、研究班員の所属施設である以下の病院において、2007年6月までに受診したHIV・HBV重複感染症の症例の拾い上げと肝疾患の進行度調査を行った。一時的に来院し、その後他の班員の医療施設へ戻っている例は後者の医療施設での検討例とした。調査に当っては、各施設の倫理委員会に申請を行い、調査対象者からはインフォームドコンセントを得た。各施設の倫理委員会で承認され調査が行なわれた施設は、国立大学法人北海道大学医学部附属病院、同東京大学医学部附属病院、同名古屋大学医学部附属病院、国立病院機構国立国際医療センター、国立病院機構大阪医療センター、国立大学法人広島大学医学部附属病院、の6施設であった。

- ① 全国調査の結果、回答のあった207施設中、HIV・HBV重複感染例が1例以上の施設は67施設（回答施設中の32.4%）であった。また、HIV・HBV重複感染例が1例以上の施設は9施設（回答施設中の4.3%）であった。結果をまとめたものが以下の表である。

推定感染経路	HIV感染者受診数 (全体に占める割合)	血清HBs抗原陽性者数 (経路別HIV感染者 受診者数中の割合)	肝障害合併症例数 (経路別血清HBs抗原 陽性者数中の割合)
血液製剤	508 (8.5%)	30 (5.9%)	12 (40.0%)
麻薬・ 覚醒剤注射	23 (0.4%)	3 (13.0%)	2 (66.7%)
同性間性交渉	3213 (53.6%)	267 (8.3%)	86 (32.2%)
その他・ 異性間性交渉	2254 (37.5%)	77 (3.4%)	22 (28.6%)
総計	5998 (100%)	377 (6.3%)	122 (32.4%)

- ② 血清アルブミン値 (146例)、血清ビリルビン値 (208例)、血清ALT値 (252例) の変化は以下の通りであった。

項目	HBV感染判明時	最終観察時 (平均観察期間3.9±4.1年)
アルブミン (g/dL)	3.9±0.7	4.1±0.6
ビリルビン (mg/dL)	1.0±2.2	1.2±1.1
ALT (IU/L)	203±583	48±84 145例 (57%) でHAART施行

- ③ 観察開始時/最終観察時におけるHBV-DNA値は、高レベル ( $10^6$  copies/mL以上) →高レベル 41例 (27%)、高レベル→低レベル 61例 (42%)、低レベル→高レベル 2例 (1%)、低レベル→低レベル 44例 (31%) であった。
- ④ CD4陽性T細胞数が200/ $\mu$ L未満の例は、初診時には221例中82例 (37%)、最終観察時では211例中37例 (17%) であった。
- ⑤ HBVの遺伝子型では、測定された73例のうちAが58例 (79%)、Bが6例 (4.1%)、Cが7例 (9.6%)、Dが1例、A/Gが1例、Hが3例 (4.2%) であり、HIV非感染例においてB、Cが多いことは顕著な違いを見せた。近年の我が国のB型急性肝炎においては、遺伝子型AのHBVによるものが増加しているが、それに比べても遥かに高率であった。

## 11 HIV 感染とHBV 感染の相互作用

### a) HIV 感染のB型慢性肝炎に対する影響

#### ポイント

○HBV単独感染例と、HIV に重複感染したB型慢性肝炎例との進行の違いは明らかではない。

HIV 感染に合併したC型慢性肝炎は、HCV 単独感染に比べC型肝炎の進行が速いが、B型慢性肝炎に関しては一定の見解がない。Mills らは (24)、HIV陽性B型慢性肝炎の症例は、HIV陰性B型慢性肝炎の症例に比べ、ウイルス量や肝組織内HBc抗原量は多いものの、壊死炎症は軽度であると報告している。一方Housset

らは、HIV陽性B型慢性肝炎の症例とHIV陰性B型慢性肝炎の症例とは、ALT 値、Histology Activity Index (HAI)、肝硬変の合併率のいずれに関しても有意差を認めなかったとしている(25)。また、HIV感染合併例の方が非合併例に比べ、肝線維化の進展が速いとする報告もある(26)。

HIV陽性B型慢性肝炎の症例は、HIV陰性B型慢性肝炎の症例に比べ、血液及び組織中ウイルス量が多いとする事実は、他のグループからも報告されており、(27, 28) 間違いのない事実であると思われる。一方、活動性及び進行速度に関して見解が分かれるのは、HIV感染合併例では、HBe抗原の症例に、肝炎の活動性が低い症例が多いことによるものと思われる。

HIV感染の有無が肝疾患関連死に与える影響についてもいくつかの検討がなされている。最も大規模な検討であるThioらの報告によれば(29)、肝疾患関連死はHIV感染合併例で14.2/1000であり、非合併例(0.8/1000)に比較して高く、特にCD4数の最低値が低い症例では死亡率が高かったという。同じような報告が他からもある(30, 31)。

また、Di Martinoらは、インターフェロン療法が血清学的反応にかかわらず肝疾患死を減少させる可能性がある」と報告している(30)。

#### b) HBV 感染のHIV 感染症に対する影響

##### ポイント

○HBV 感染のHIV 感染症に対する影響は明らかではない。

HBV 感染がHIV 感染症の進行を速めるとする報告が初期には認められたが(32, 33)、その後の詳細な検討では、HBV感染の有無は、HIV感染症の自然経過に影響を与えないと報告されている(34)。これらの報告は、それぞれの例数も少なく、また後ろ向き調査であることもあり、十分に信頼できるデータとなっていない。HBV 感染症のHIV 感染症に対する影響については、はっきり結論は出ていないといえるが、少なくとも著明な影響はなさそうである。

#### 12 HAART のHBV 感染症に対する影響

##### ポイント

○HAARTのレジメンの一部に抗HBV作用のある薬剤が含まれるため、HAARTの一部のレジメンによりHBV量は減少する。しかし免疫再構築症候群 (Immune Reconstruction Syndrome: IRS) により肝炎が惹起される場合もある。

○HAARTに用いられる核酸アナログ製剤の中には抗HBV活性を有する薬剤が多い。ことに、ガイドラインでキードラッグに挙げられているラミブジン (3TC) やテノフォビル/エムトリシタピン (TDF/FTC) は、強力な抗HBV活性を有している。

B型慢性活動性肝炎の本態はHBVに対する免疫応答である。このため、HAARTで免疫能が回復することにより、それまで抑えられていた肝炎が惹起される場合がある (35)。これが免疫再構築症候群 (Immune Reconstruction Syndrome: IRS) と呼ばれる現象であり、HBV以外の感染症にも共通して見られる現象である。

抗HBV作用を有する薬剤がHAARTに使用された場合、ウイルス量が減り、HBVに対する免疫応答が回復する。このことも肝炎が惹起される要因として重要である (36)

den Brinkerらは、HAARTを開始された28例のHBe抗原陽性慢性肝疾患例中10例が、肝機能の増悪後に、HBe抗原陰性となったと報告している (37)。

IRSによる肝炎の発症がHBeセロコンバージョンから肝炎の沈静化につながればよいが、発症する肝炎が大きく、肝予備能の乏しい場合は、肝不全を惹起し得る (38)。従って肝予備能に乏しい症例にHAARTを行う場合、抗HBV作用を有する薬剤を含んだHAARTを選択する必要がある。

### 13 HAART と薬剤性肝障害

#### ポイント

○HIV・HBV重複感染例では、HAART施行時に薬剤性肝障害の頻度が高い。特に、プロテアーゼ阻害剤の投与時に多く見られる。

抗レトロウイルス剤使用時の肝障害は肝炎ウイルス共感染例で増加することが明らかにされている。Sulkowskiらの報告によれば、HAARTにより肝機能障害を呈した症例の63%はB型またはC型慢性肝炎の症例で、ウイルス肝炎非合併例に比較して高率であり、プロテアーゼ阻害薬の割合が高かった (39)。同じグループはHAARTに伴う肝機能障害の前向き検討を行っている。この検討によれば、



非核酸性逆転写酵素阻害剤 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: NNRTI) であるネピラビン (NPV) 及びエファビレンツ (EFV) による肝機能障害も15.6%、8%の症例に認められ、かつウイルス性慢性肝炎の合併例では69%の症例に肝機能障害が認められたとしている (40)。非核酸性逆転写酵素阻害剤では一般に肝障害が比較的少ないが、ネピラビンでは最大20%の重複感染例でGPT上昇(5～10倍)の報告があり、HCVあるいはHBVの重複感染例やプロテアーゼ阻害剤の同時使用で頻度が多いとされている (41)。HAARTにおいて非核酸性逆転写酵素阻害剤が多用されるようになって薬剤性肝障害の頻度は減少してきている。

HAART施行後肝障害が出現・増悪した場合でも、HAARTを必ずしも中断する必要はない。肝障害はHAART継続下でも軽快する場合も多いとされているからである (42)。しかしながら、HAART施行後の肝障害は肝線維化の進展した症例ほど高頻度に出現するため (43)、特に肝硬変の症例に対してHAARTを行う際には肝機能のモニタリングを頻繁に行い、肝障害の出現・増悪時にはHAARTの中断・薬剤の変更を行う必要がある。

#### 14 HIV・HBV 重複感染者の治療

##### a) HBV単独感染症の治療に関する考え方 (HBV単独感染症の治療ガイドライン)

#### ポイント

- 単独感染の経過観察は、HBe抗原、ALT、HBV DNAなどをモニターして慎重に行う。
- 治療法の選択は年齢、HBe抗原、ALT、HBV DNAなどから総合的に判断される。

HBV単独感染症の治療方針の決定にあたっては、厚生労働省の研究班から出されたガイドライン、アメリカ肝臓学会から出されたガイドラインが有用である。アメリカ肝臓学会から出されたガイドラインから治療の決定までの経過観察に関する部分を抜粋して (表) に示す (44)。

HBe抗原陽性	
ALT値が正常範囲内の場合	3-6ヶ月毎にALT、6-12ヶ月毎日にHBe抗原を測定
ALTが異常だが 正常上限の2倍未満の場合	3ヶ月毎日にALT、6ヶ月毎にHBe抗原を測定 異常が持続する場合、年齢が40歳以上の場合は肝生検を考慮 必要に応じて治療
ALTが 正常上限の2倍以上の場合	1-3ヶ月毎にALT、HBe抗原を測定 異常が持続する場合は治療 可能であれば肝生検 黄疸、非代償性期の場合速やかに治療
HBe抗原陰性	
ALT正常、HBV DNA 2000 IU/mL未満の場合	3ヶ月毎にALTを3回測定、正常が持続していれば6-12ヶ月毎
ALTが異常だが正常上限の2 倍未満、HBV DNA 2000-20000 IU/mLの場合	3ヶ月毎にALT、及びHBV DNAを測定 異常が持続する場合は肝生検を考慮 必要に応じて治療
ALTが正常上限の2倍以上、 HBV DNA 20000 IU/mL以上の 場合	異常が持続する場合は治療 可能であれば肝生検

実際に選択される治療に関しては、本邦の場合、厚生労働省研究班（熊田博光班長）によるガイドラインが用いられている。年齢、HBe抗原の有無、HBV DNA量により、方針が異なっている。以下に35歳未満、35歳以上を対象とした治療指針の大枠を示す（45）。

#### 35歳未満 B型慢性肝炎ガイドライン

	$\geq 7 \log \text{ copies / mL}$	$< 7 \log \text{ copies / mL}$
e抗原陽性	② IFN長期投与(3か月以上) ② Entecavir	① IFN長期投与(3ヶ月以上)
e抗原陰性	① 経過観察 ② IFN長期投与(3か月以上) あるいはEntecavir	経過観察 (F2以上の進行例にはIFN、 Entecavir)

## 35歳以上 B型慢性肝炎ガイドライン

	$\geq 7 \log \text{ copies / mL}$	$< 7 \log \text{ copies / mL}$
e抗原陽性	① Entecavir ② Entecavir+IFN継続療法(3か月以上)	① Entecavir ② IFN長期投与(3ヶ月以上)
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

## B型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足①)

1. 抗ウイルス療法は、ALT値が $\text{ALT} \geq 30 \text{ IU/L}$ の場合に考慮する。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肝庇護療法(SNMC、UDCA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、インターフェロン(IFN)長期投与(3か月以上)あるいはEntecavir投与が原則。尚、ステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用療法も考慮すること。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。(IFN在宅自己注射可能な症例はQOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。)
3. 中高年(35歳以上)症例では、核酸アナログ未使用症例は、Entecavirが第一選択になる。

4. 母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、Entecavir単独あるいはEntecavir+IFN連続療法も適応になる。
5. Lamivudine耐性ウイルスによる肝炎に対しては、Adefovirが第一選択になる。組織学的進行例ではHBVDNA量が上昇した時点でAdefovirを開始する。
6. 肝硬変例および肝細胞癌治癒後の症例も、核酸アナログの治療を行う。

#### B型慢性肝炎の治療（ガイドラインの補足②）

##### 注意

1. HIVを合併している症例では、Entecavirの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるためEntecavirは使用できない。
2. HBVDNA量が低値でALT値が正常の例であっても免疫抑制作用のある薬剤や抗がん剤投与時にはHBVDNA量が上昇して高度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。（免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン参照）

（肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 平成19年度報告書より）

実際の治療方針の決定にあたっては、この他に、HBV遺伝子マーカー（ウイルスゲノタイプ、プレコア遺伝子変異、コアプロモーター遺伝子変異）なども考慮される。このため消化器科医、ことに肝臓専門医との連携が望ましい。

治療方針の決定にあたっては肝病変の進展度を評価することが重要であるが、血液検査のみでは困難である。現在肝線維化進展度の評価として最も有望なのは、超音波検査（Fibroscan）による線維化進展度評価法（46）であるが、線維化が軽度の症例に関しては正確に判断できないとされており、さらに検討が必要であると考えられる。

#### b) HIV・HBV合併例の治療にあたっての一般的な注意

##### ポイント

○重複感染者は、禁酒、HAVワクチン接種、HBV伝播予防、HBV感染状態のモニターを行うべきである。

○HIV感染症とHBV感染症のどちらを治療する必要があるのか、あるいはどちらもとも治療する必要があるのかを確認する。