

■C型肝炎に対するPEG-IFN/リバビリン併用療法の進歩

ウイルス遺伝子型の違いによる治療法の実際—トライアルの結果をもとに—
難治性C型慢性肝炎に対するウイルスの早期陰性化率
—九州大学関連肝疾患研究会 (KULDS) の中間成績から—

林 純*

索引用語：C型慢性肝炎, genotype 1b, 高ウイルス量, ウイルス早期陰性化率

I. はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)に対する抗体が測定可能となり、1992年にはこの抗体測定系が改良され、第二世代HCV抗体として、一般医療機関でも測定されるようになった。その結果、わが国は世界的にみてもHCVの感染の高浸淫国であることが判明した¹⁾。HCVの感染経路としては母子感染²⁾、性行為感染³⁾、薬物乱用のための注射器の共用、あるいは刺青などもあるが、わが国では輸血やデイスポーザブルではなかった注射器による医療行為も重要であり、HCVの感染を拡大したものと考えられた⁴⁾。さらに、HCVに感染すると60～80%が持続感染に移行し、慢性肝炎、肝硬変をへて、肝癌を高率に発症することから⁵⁾、このウイルスの感染はB型肝炎ウイルスにも増して重要な肝炎ウイルスと考えられる。衛生教育・環境の整ってきている現在では、新たなHCV感染はほとんどなくなっているが、すでに感染してい

共同研究者

九州大学大学院		
感染環境医学	古 庄 憲 浩	
病態制御内科学	遠城寺 宗 近	
病態修復内科学	下 田 慎 治	
病態機能内科学	東 晃 一	
国家公務員共済組合連合会		
新小倉病院	野 村 秀 幸	
浜の町病院	高 橋 和 弘	
新日鐵八幡記念病院	梶 原 英 二	
福岡市民病院	田 邊 雄 一	
独立行政法人国立病院機構		
九州医療センター	中牟田 誠	
小倉病院	増 本 陽 秀	
別府医療センター	酒 井 浩 徳	
福岡県済生会八幡総合病院	下 野 淳 哉	
北九州市立医療センター	丸 山 俊 博	

るものが癌年齢になり、肝癌による年間死亡者数は1970年頃の約10,000人から、この30年間に3倍に増加し、現在では34,000人に達し、悪性新生物の中では胃癌、肺癌とほぼ肩を並べている。

以上のことから、現在、肝癌発症抑制を目

Jun HAYASHI: Early viral response to peginterferon plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis with genotype 1b and high level of HCV RNA

*九州大学大学院感染環境医学 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]

表1 リバビリン投与量別背景の比較

ベースライン	調整投与群	通常投与群	p値*
年齢	60.4 ± 9.1	56.1 ± 10.3	< 0.0001
性別(男:女)	116:134	251:182	0.0041
RNA量	1992.3 ± 1522.4	1949.1 ± 1983.6	0.2432
ALT値	72.4 ± 50.2	79.1 ± 56.4	0.0735
アルブミン値	4.2 ± 0.4	4.1 ± 0.4	0.0486
WBC値	4933.1 ± 1363.1	5035.8 ± 1491.0	0.5940
PLT値	15.9 ± 5.1	16.0 ± 5.3	0.7156
Hb値	13.7 ± 1.4	14.1 ± 1.4	< 0.0001
CCr値	92.9 ± 29.4	101.5 ± 30.9	0.0009

*性別は Fisher's exact test 以外は Mann Whitney U test

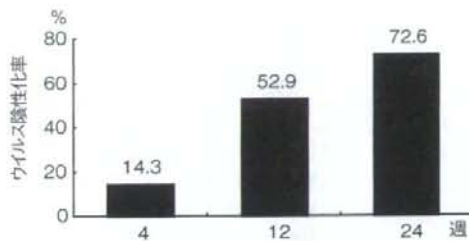


図1 経時的ウイルス陰性化率(全体)

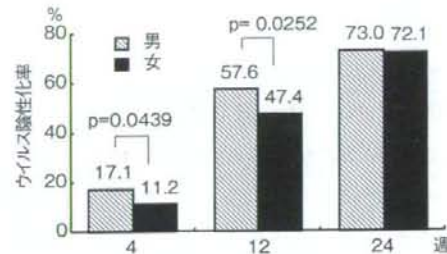


図2 経時的ウイルス陰性化率(性別)

的として、C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法が推進されているところである。IFN療法は1992年から始まっており、当初はIFN単独療法でα型は24週、β型は6～8週投与であった。治療終了後もウイルスが持続して血中から消失し、肝機能が正常となる著効率は全体の約25%であった。しかし、genotype 1b型で、高ウイルス量の例における著効率は5%と低率で⁶⁾、そのため、これらの例は難治性C型慢性肝炎と呼ばれるようになった。2002年からはリバビリンとIFN α-2bの併用投与が行われ、これら難治性C型慢性肝炎の著効率は、筆者ら九州大学関連肝疾患研究会(Kyushu University Liver Disease Study; KULDS)の成績では413例中95例、23.0%と上昇した⁷⁾。2004年末か

らは週1回の投与で効果が得られるPEG-IFN α-2bとリバビリン併用療法(1年間)が保険適応となった。海外の報告では難治性C型慢性肝炎に対する著効率が50～60%と高く⁸⁾、現在、最も行われている有効なIFN療法と考えられる。

KULDSではgenotype 1b型で、高ウイルス量例、すなわち難治性C型慢性肝炎に対するPEG-IFN + リバビリン併用療法の効果について、治療開始後24週までの成績をまとめ、検討したので報告する。

II. 対象と方法

KULDSのグループで登録されたC型慢性肝炎900例のうちgenotype 1b型かつ高ウイルス量で、解析可能であった683例(男性

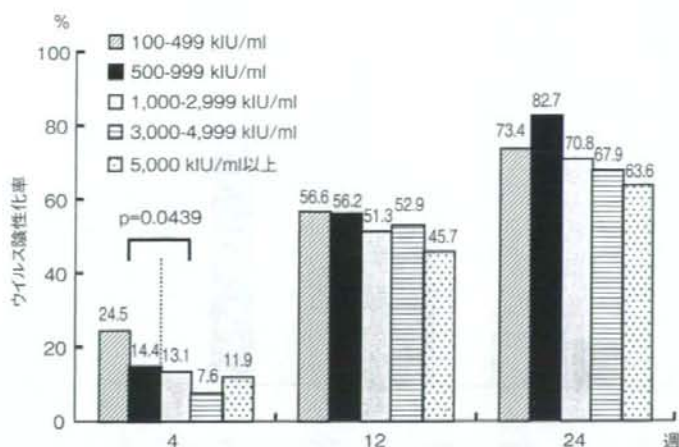


図3 経時的ウイルス陰性化率(ウイルス量別)

367, 女性316例)を対象とした。年齢分布は40歳以下が38例, 5.6%, 40歳代が89例, 13.0%, 50歳代が233例, 34.1%, 60歳代が254例, 37.2%, 70歳以上が69例, 10.1%であった。ウイルス量別では100~499 kIU/mlが96例, 16.2%, 500~999 kIU/mlが97例, 16.8%, 1,000~2,999 kIU/mlが267例, 46.1%, 3,000~4,999 kIU/mlが79例, 13.6%, 5,000 kIU/ml以上が42例, 7.3%であった。

治療はPEG-IFN+リバビリン併用療法で, PEG-IFN α -2bは1.5 μ g/Kg/週で, 通常投与群(434例)ではリバビリンは体重に応じて600 mg~1,000 mg/日で投与された。KULDSでは治療完遂率の向上を目指し有効率の向上をはかることでそれぞれ主治医の判断により, リバビリンの投与量を減量投与する調整投与群(249例)を設けた。投与前のHb値, 年齢, 性などを主治医が考慮し, リバビリンを200~600 mg/日に調整し投与された。その結果, 調整投与群は通常投与群と比較して, 有意に年齢が高く, 女性が多くなり, また, Hbが低く, 腎機能が低下してい

た(表1)。411例については肝生検が施行され, Staging別に効果の検討が可能であった。過去にIFNの治療歴がなかったのが352例, あったのが224例で, 治療歴不明が107例であった。

Ⅲ. 成績

ウイルスの陰性化率を全体で見ると, 治療開始後4週では579例中14.3%, 12週では503例中52.9%, 24週では434例中72.6%であった(図1)。男女別に検討すると, 4週では男性が310例中17.1%と女性の269例中11.2%に比較し, 有意に高率で($p=0.0439$), 12週でも男性が269例中57.6%と女性の234例中47.4%に比較し有意に高率であった($p=0.0252$)。24週では男性が237例中73.0%で, 女性の197例中72.1%と差はみられなかった(図2)。

ウイルス量別(100~499 kIU/ml, 500~999 kIU/ml, 1,000~2,999 kIU/ml, 3,000~4,999 kIU/ml, 5,000 kIU/ml以上)に検討すると, それぞれ, 4週では24.5%, 14.4%, 13.1%, 7.6%, 11.9%で, 999 kIU/ml以下

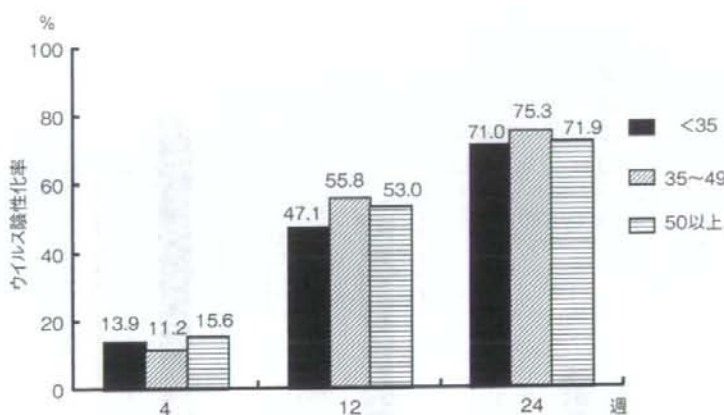


図4 経時的ウイルス陰性化率(ALT値別)

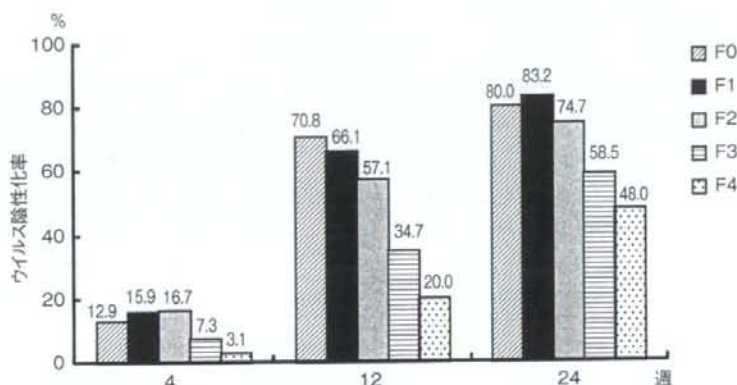


図5 経時的ウイルス陰性化率(Staging別)

の群は1,000 kIU/ml以上の群に比較して有意に高率であった($p = 0.0439$)。12週では55.6%, 56.2%, 51.3%, 52.9%, 45.7%で、24週では73.4%, 82.7%, 70.8%, 67.9%, 63.6%で各群間に差はみられなかった(図3)。

治療開始時のalanine aminotransferase (ALT) 値別(35IU/L未満, 35~49 IU/L, 50 IU/L以上)に検討すると、それぞれ、4週では13.9%, 11.2%, 15.6%, 12週では47.1%, 55.8%, 53.0%, 24週では71.0%, 75.3%, 71.9%で、各群間に差はみられな

かった(図4)。

Staging別(F0, F1, F2, F3, F4)に検討すると、それぞれ、4週では12.9%, 15.9%, 16.7%, 7.3%, 3.1%, 12週では70.8%, 66.1%, 57.1%, 34.7%, 20.0%, 24週では80.0%, 83.2%, 74.7%, 58.5%, 48.0%で、線維化の程度の進行に伴い、ウイルス陰性化率が低下し、12週と24週では統計学的に有意な傾向であった($p < 0.001$) (図5)。

IFNの治療歴が無かった群と有った群とで比較検討したが、それぞれ、4週では352例

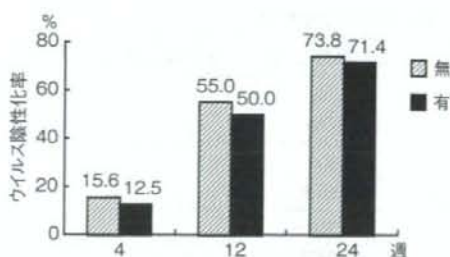


図6 経時的ウイルス陰性化率(治療歴別)

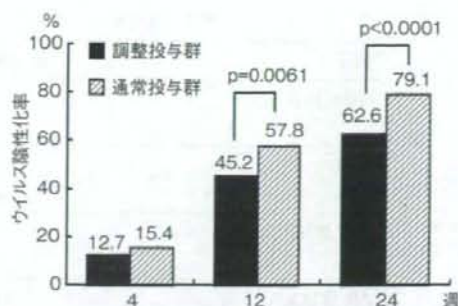


図7 経時的ウイルス陰性化率(投与群別)

表2 投与群別副作用によるリバビリン中止率

調整投与群				通常投与群			
年齢	副作用による中止			年齢	副作用による中止		
	症例数	例数	%		症例数	例数	%
<40	6	0	0	<40	32	2	6.3
40~49	18	3	16.7	40~49	71	4	5.6
50~59	77	2	2.6	50~59	156	8	5.1
60~69	108	6	5.6	60~69	146	20	13.7
70以上	40	3	7.5	70以上	29	7	24.1
合計	249	14	5.6		431	41	9.5

減量・中止の不明の3例を除く

中15.6%, 224例中12.5%, 12週では298例中55.0%, 204例中50.0%, 24週では248例中73.8%, 185例中71.4%と両群での差はみられなかった(図6)。

調整投与群と通常投与群とで比較検討すると、それぞれ、4週では12.7%, 15.4%で差はみられなかった。しかし、12週では45.2%, 57.8%, 24週では62.6%, 79.1%といずれも通常投与群が有意に高率であった(それぞれ、 $p=0.0061$, $p<0.0001$) (図7)。表2に調整投与群と通常投与群における治療中止率を比較した。全体でみると調整投与群では5.6%で、通常投与群は9.5%と差はなかった。しかし、60歳以上でみると調整投与群では148例中9例、6.1%で、通常投与群

の175例中27例、15.9%に比較して有意に低率であった($p<0.05$)。

ウイルスの消失に寄与する因子を、経時的に多変量解析を用いて検討した(表3)。4週では負の因子としては女性およびウイルス量で、正の因子としてはアルブミン値および血小板数であった。12週では負の因子として高齢者および女性で、正の因子としてALT値および血小板数であった。24週では負の因子として調整投与、正の因子として血小板数および腎機能であった。

IV. 考察

以前より、IFN療法ではウイルスが早期に血中より消失する例は著効例が多いことは報

表3 経時的ウイルス消失に寄与する因子(多変量解析)

因子	投与開始4週	投与開始12週	投与開始24週
年齢(10歳区分)		0.664 0.0001	
女性	0.442 0.0043	0.508 0.0019	
ALT値(62以上)		1.555 0.00474	
Alb値(4.2以上)	2.638 0.0010		
血小板数(5万区分)	2.000 < 0.0001	1.366 0.0056	1.484 0.0096
CL/F (5区分)			1.474 0.0052
HCV量(<100/<1000/≥1000)	0.503 0.0138		
調整投与			0.521 0.0156

数値上段はOdds比, 下段はp値

告されており, IFN α 単独療法では治療開始後2週間以内にウイルスが陰性化した34例中17例, 50%が著効例となった⁹⁾, すなわち, 治療開始後早期の結果を知ることは, 治療効果を予測する上で重要と考えられる. 48週間で完了するPEG-IFN+リバビリン併用療法の治験の成績をみると4週でウイルスが陰性化した23例中100%, 12週で陰性化した144例中75.7%, 24週で陰性化した177例中68.4%が, 治療終了後24週でもウイルスが陰性である著効例であった¹⁰⁾. 以上のことから, 本稿では治療途中の結果ではあるが, この時期のウイルス陰性化率およびそれに関与する因子について検討した.

治験での4週, 12週, 24週のウイルス陰性化率は, それぞれ249例中9.2%, 238例中60.5%, 227例中74.9%であった¹⁰⁾. 筆者らの成績は対象者に高齢者が多いこと, また,

100%の著効率が期待される4週でのウイルス陰性化率が, 有意差はなかったが14.3%と高率であったことを考えると, 治験に比較しても引けをとらないものと考えられた.

女性では男性に比較してウイルスの早期消失率が低く, 著効率が低いことが予測された. リバビリンによる貧血などの副作用によるものも考えられるが, 40歳以上の女性はIFN単独療法でも著効率が低いことから¹¹⁾, 女性ホルモンとの関連が考えられた¹²⁾. 過去のIFN単独療法ではウイルス量は著効を予測する上で最重要の因子の一つであったが, PEG-IFN+リバビリン併用療法ではウイルス量はその効果と関連が無いとの報告がなされている¹³⁾. しかし, 詳細に検討すると, 100%の著効率が期待される4週でのウイルス陰性化率は低ウイルス量例に高率であったことから, genotype 1bで確実な効果が得ら

れるのは999 kIU/ml以下のウイルス量と考えられた。

肝硬変はIFN単独療法での著効に対して、負の因子として寄与するとの報告がなされている¹⁰⁾。今回の解析でも線維化の軽度な例にウイルス消失率が高く、また、多変量解析では肝臓の病態と強く関連する血小板数が高値である例は、いずれの時期においても独立した正の因子であった。すなわち、PEG-IFN + リバビリン併用療法でも肝臓の病態が軽度の例では、治療開始後早期にウイルスが陰性化することから、著効が期待されるものと考えられる。

本研究の特徴であるリバビリン調整投与については、単変量解析では通常投与と比較してウイルス陰性化率は低いが、多変量解析でも24週には負の因子として抽出された。しかし、調整投与群では治療中止例が少ないことを考えると、リバビリンの減量投与は、高齢で貧血傾向がみられ、腎機能が低下しているC型慢性肝炎患者の治療には意義あることと考えられた。

なお、ウイルス陰性化率はIFN治療歴に無関係であったことから、過去のIFN療法で無効であった例でも、新たなPEG-IFN + リバビリン併用療法は試みるべき治療法と考えられた。

V. まとめ

60歳以上の例が47.3%、F3以上が23%、ウイルス量が3,000 kIU/ml以上の例が20.9%の母集団において、治療中のウイルス陰性化率は、それぞれ4週で14.3%、12週で52.9%、24週で72.6%とほぼ開発試験と同様の成績であった。経時的なウイルス陰性化に影響する因子として、4週では男性、アルブミン高値、血小板数高値、低ウイルス量、12

週では男性、若年者、血小板数高値、ALT高値、24週では血小板数高値、腎機能正常、リバビリンの非減量が抽出された。

実際の臨床での対象患者は開発試験よりも多様な症例が多かったが、PEG-IFN + リバビリン併用療法では治療開始後早期のウイルス陰性化率は高く、高い著効率が期待される。しかし、ウイルスの陰性化が得られていない症例、あるいは陰性化の遅い症例もみられ、このような症例に対する対策が必要と考えられた。

KULDS (九州大学関連肝疾患研究会)

九州大学大学院(感染環境医学、病態制御内科学、病態機能内科学、病態修復内科学)、国立病院機構(九州医療センター、福岡東医療センター、九州がんセンター、小倉病院、別府医療センター)、国家公務員共済組合連合会(浜の町病院、千早病院、新小倉病院)、九州厚生年金病院、九州中央病院、宗像医師会病院、九州労災病院、筑豊労災病院、門司労災病院、福岡市民病院、北九州市立医療センター、済生会(福岡総合病院、八幡総合病院)、新日鐵八幡記念病院、原三信病院、牟田病院、社会保険仲原病院、新栄会病院、岡部病院、新中間病院、山元記念病院、八木病院、原土井病院、舞の里病院、光武病院、天ヶ瀬クリニック

文 献

- 1) Hayashi J, Nakashima K, Noguchi A et al: An epidemiologic survey of hepatitis C virus in Japan. *J Epidemiol* 3: 41-45, 1993
- 2) Ohto H, Terazawa S, Sasaki N et al: Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 330: 744-750, 1991
- 3) Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J et al: Prevalence of hepatitis C virus infection among female prostitutes in Fukuoka, Japan. *J Gastroenterol* 31: 664-668, 1996
- 4) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K et al: Transmission of hepatitis C virus health

- care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 90: 794-799, 1995
- 5) Hayashi J, Hirata M, Nakashima K et al: Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in the Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka Acta Med* 82: 648-654, 1991
 - 6) Hayashi J, Ohmiya M, Kishihara Y et al: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 89: 2151-2156, 1994
 - 7) 林 純: ぜひ知っておきたいウイルス肝炎から肝癌まで. 大同学館出版部, 福岡, 2005, p13
 - 8) Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG et al: Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-hispanic whites. *N Engl J Med* 350: 2265-2271, 2004
 - 9) Yamaji K, Hayashi J, Kawakami Y et al: Hepatitis C viral RNA status at two weeks of therapy predicts the eventual response. *J Clin Gastroenterol* 26: 193-199, 1998
 - 10) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他: Genotype 1かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPEG-インターフェロン α -2bとリバビリン48週併用療法の有効性—インターフェロン α -2bとリバビリン6ヶ月併用療法とのretrospectiveな比較—. *肝胆膵* 49: 1099-1121, 2004
 - 11) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K et al: Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 158: 177-181, 1998
 - 12) 林 純, 古庄憲浩, 柏木征三郎: 肝疾患と性差医療. *臨牀と研究* 82: 1291-1296, 2005
 - 13) Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG et al: Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites. *N Engl J Med* 350: 2265-2271, 2004
 - 14) Furusyo N, Hayashi J, Ueno K et al: Human lymphoblastoid interferon treatment for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Ther* 19: 1352-1367, 1997
- * * *

特別講演

C型肝炎ウイルス感染症

——肝癌発症と生活習慣病——

九州大学大学院医学研究院感染環境医学，九州大学病院総合診療部

林 純，古庄 憲浩，澤山 泰典

はじめに

1989年にC型肝炎ウイルス(HCV)の抗体が測定可能になり，1992年にはこの抗体系が改良され，第二世代HCV抗体として，一般医療機関でも測定されるようになった。その結果，わが国は世界的にみてもHCVの感染率が高いことが判明した。さらに，一般医療機関で実際に診療する慢性肝疾患のうち60%はHCV感染によるもので，内訳としては，慢性肝炎の50%，肝硬変の70%，肝癌の80%はHCV感染によるものであった。衛生教育・環境の整ってきている現在では，新たなHCV感染は殆どなくなってきているが，既に感染している者が癌年齢になることから，わが国では肝癌の著明な増加が予想されていた。実際，1970年頃，肝癌による年間死亡者数は約10,000人であったが，この30年間に3倍に増加し，現在では34,000人に達しており，悪性新生物の中では胃癌，肺癌とほぼ肩を並べている。

一方，C型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法は唯一の原因療法であることから注目され，リバビリン併用療法へ，さらには週1回の投与で血中濃度が保てるPegIFN，そして肝癌発症抑制効果がみられることから，短期・中期投与から長期投与へと保健適応が変遷してきた。

本稿では，HCVの感染経路，肝癌との関連，IFN療法さらには最近注目されてきたインスリン抵抗性との関連についても述べる。

1. 感染経路

HCVの家族内感染については，多くの研究がなされている。母児間の感染率は約5%とされ，

その際HCV RNA量の高い母親から感染するとされている。また，夫婦間感染は結婚期間に比例して，HCVの感染率が増加しており，その重要性を指摘する報告もあるが，HCVの遺伝子解析から約3%とされている。一方，感染機会の多い特殊浴場女性従業者では6.2%で，従業期間が長いほど陽性率は高くなっており，性行為によるHCVの感染が考えられた²⁾。

以上のことを踏まえて，本邦におけるHCVの主な感染経路を知るために，HCV抗体陽性率が高い福岡県H村(19.7%)³⁾および長崎県I市(14.1%)⁴⁾において疫学的検討を行った。福岡県H村では，HCV RNA陽性母親の子供のHCV抗体陽性率は17.8%と高率であったが，彼らの平均年齢は43.8±3.3歳であり，住民の40歳代の15.4%と比較して差はみられなかった。さらに，両地区とも，19歳以下の住民にはHCV抗体陽性例は1例も存在しておらず，母児間感染が主流とは考えられなかった。

夫婦間感染についてみると，福岡県H村ではHCV RNA陽性女性の夫のHCV抗体陽性率は34.8%で，HCV RNA陽性男性の妻のHCV抗体陽性率は22.2%であった。その平均年齢は，それぞれ62.7±1.6歳，61.4±1.1歳であり，住民の60歳代男性の36.2%および女性の26.6%と比較して差は見られなかった。

HCVのgenotype 1b型と2b型が混在している長崎県I市で，夫婦ともHCV RNA陽性の11組についてgenotypeを検討した。このうち6組は夫婦が同じgenotypeであったが，5組は異なっており，また，例えgenotypeが同一でも，必

ずしも夫婦間感染によるものとは考えられなかった。

福岡県 H 村の HCV 感染者のうち輸血歴が認められたのは 11.9%のみであった。当地区における HCV の感染経路を解明するため、1950-60 年代の住民の医療圏、すなわち掛かり付けであった医療機関について、聴き取り調査を行った。その結果、ある医療機関に通院していた住民に HCV 抗体陽性率が高いことが判明し、さらに、そこでは使用した注射器および針が十分に滅菌されずに、繰り返し使用されていたことが判明した。台湾でも non-disposable の注射針が C 型急性肝炎の感染経路であったことが報告されている。本邦で disposable の注射器および針などが使用され始めたのは 1963 年頃であり、地方まで普及したのは最近である。

以上のことから、本邦における HCV の感染経路は母児間感染および夫婦間感染よりも、輸血を含む医療行為が主であったと考えられた。

2. 最近の HCV の感染状況

福岡県 H 村において、1993 年の調査で HCV 抗体が陰性であった 1,351 例について、追跡調査を 2003 年まで行った。新たな HCV 抗体陽性例が 70 歳および 74 歳女性に認められ、いずれも HCV RNA も陽性であった。このうち 1 例は医療機関で下部消化管内視鏡検査(生検を含む)を受けていた。C 型慢性肝炎患者の大腸ポリープ摘出術に用いた内視鏡で検査を受けた 1 組の夫婦が、HCV に感染し急性肝炎を発症した事例が米国で報告されている。著者らの症例も、他に感染機会などが無いことから、同様な感染経路が考えられた。いずれにしても、赤十字血液センターでのスクリーニング体制の改善、disposable 器材の普及などから、新たな HCV 感染は著明に減少していると思われる。しかし、欧米では薬物乱用者での注射器の廻し打ちによる感染が多く報告されているが、わが国でもこのような感染経路による感染が散見されている。

血液透析患者では HCV 感染例が高頻度にみられることは既に述べたが、その原因としては、

HCV 抗体陽性率が透析期間に比例して高率になっていたこと⁵⁾、HCV 感染者の透析後の透析液には HCV RNA が存在していること⁶⁾などから、透析という行為の周辺に感染機会が多く存在していることが考えられた。また、透析に必要なヘパリン生食を作製する際に、HCV 感染者の血液が誤って混入した事例もあり⁷⁾、血液透析施設では、リスクマネジメントも考慮した院内感染対策が必要と考えられた。

3. 肝炎発症機序

1) HCV 感染例における肝機能異常

福岡県 H 村での HCV 感染 306 例について、年 1 回行われる肝機能検査の 10 年間の成績をまとめて検討すると、39.5%が肝機能持続正常群、41.5%が間欠異常群、19.0%が持続異常群であった。また、持続正常群には女性が多く、持続異常群には男性が多かった⁸⁾。

2) 肝炎発症とウイルス側因子

HCV RNA 量は C 型慢性肝炎患者では重症になるほど多くなるとの報告もあり、HCV RNA (ウイルス)量と肝障害の機序との関連が疑われていたが、その後の研究によりウイルス量と肝障害の程度との関連は認められないことが判明した⁹⁾。また、ウイルス量は 2-3 年では変化しないことも証明された⁹⁾。

著者らは、HCV のコア領域では変異が少ないこと、細胞障害性 T リンパ球 (CTL) が認識する領域であることに注目し、福岡県 H 村における肝機能持続正常群 10 例と持続異常群 10 例について、クローニング・シークエンスを行った。前者ではアミノ酸レベルでは変異がみられず、後者では変異が多くみられた⁹⁾。また、観察中、肝機能が正常から異常になった例では、今までなかったコア領域の変異が出現するようになった⁹⁾。すなわち、HCV 感染による肝障害と、HCV のコア領域でみたウイルスの多様性との関連性が示唆された。

3) 肝炎発症と宿主側因子

①免疫：近年、HCV 感染による肝炎の発症機序として、CTL を含む細胞性免疫の関与が注目

されている。著者らも、C型慢性肝炎患者の末梢血単核球ではIL-1 β およびTNF- α の産性能が亢進していること¹⁰⁾、T細胞の活性化を示すとされる可溶性IL-2レセプターが血清中で高値を示していることを報告してきた¹¹⁾。さらに、彼らの末梢血のリンパ球は、HCV陰性の患者に比較して、CD4⁺細胞ではIFN- γ ⁺細胞が有意に増加しており、CTLの前駆細胞とされるCD28⁺CD8⁺IFN- γ ⁺細胞が増加していることも判明し¹²⁾、HCV感染例における肝炎にCTLが深く関わっていることが考えられた。

②生活習慣：福岡県H村におけるHCV慢性感染者で肝機能異常に影響を及ぼす生活習慣因子として、喫煙本数、喫煙歴、Brinkmann index、飲酒量、飲酒歴、飲酒指数、重労働を、その他に年齢、性別、輸血歴、HCV genotype、ウイルス量を変数として検討した。HCV慢性感染例では、重労働2時間以上(OR: 20.60)、男性(OR: 5.98)、飲酒歴(OR: 1.04)が肝機能に影響を及ぼす因子として抽出されたが、HCV非感染者では飲酒指数(OR: 1.06)のみが抽出された。HCV慢性感染者では、飲酒のみでなく、重労働も肝機能を増悪させる危険因子の一つと考えられた¹³⁾。

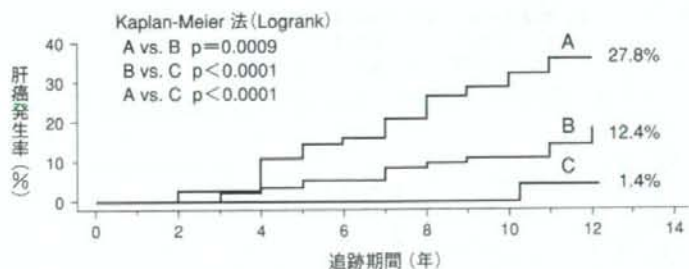
4. 肝癌発症機序

福岡県H村でのHCV持続感染411例において、12年間、肝癌発症について経過観察した。

肝癌発症例数は、64例(15.6%)であった。肝機能持続正常群144例では、5年目までに0例、12年目までに74歳と80歳の男性2例(1.4%)であったが、肝機能間欠異常群137例では、5年目に7例(5.1%)、12年目までに17例(12.4%)で、肝機能持続異常群144例では、5年目までに23例(17.7%)で、12年目までに36例(27.8%)であった(図1)。肝機能異常群に有意に多くの肝癌発症が見られたことから、C型慢性肝炎における肝癌発症には、持続する炎症が重要な役割を果たしていると考えられた⁹⁾。

欧米での研究では、C型の肝硬変患者のgenotypeは1a型および1b型が多いとされている。しかし、本邦での成績はgenotypeと肝障害の程度には関連がないとの報告が多く、1b型からも2a型からも同程度の割合で肝癌の発症がみられている。

福岡県を含む九州では、成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の高浸透地区である。HTLV-1は白血病を起こすだけでなく、免疫異常を起こすため種々の疾患に関連していることが明らかとなっている(脊髄症、ぶどう膜炎、関節症、皮膚筋炎)。HCVに関しては、HCV感染者にHTLV-1が重複感染すると、HCV単独感染に比較して肝癌の発症頻度が高く、また若年で発症する傾向がみられることが、著者らの調査で判明した。



A: 肝機能持続異常群	3/130	5/126	2/121	8/117	5/109	2/102	3/98	5/91	3/80	0/76	36例
B: 肝機能間欠異常群	1/137	2/134	1/132	0/131	3/127	1/135	3/132	3/128	3/80	0/121	17例
C: 肝機能持続正常群	0/144	0/143	0/140	0/139	0/139	0/135	0/134	0/132	1/123	1/121	2例

図1 HCV感染者(411例)の累積肝癌発症率

5. IFN 療法

1) IFN 単独療法

わが国では、1992年にC型慢性肝炎に対してIFNの投与が保険適応となった。IFNには α と β があるが、当初IFN α は24週、 β は6-8週投与の単独療法であった。IFN投与終了後、ウイルスが持続的に陰性化かつ肝機能検査の正常化がみられる(著効)のは約25%であった。多変量回帰分析による著効に関連する因子を検討した結果、高ウイルス量、genotype 1b型、40歳以上の女性がIFN療法に対する負の因子であった^{14,15)}。その他に、肝硬変も重要な負の因子とされているが、肝硬変でもウイルス量が低い場合、IFNが有効な例もみられる¹⁶⁾。

2) IFN+リバビリン併用療法

近年、新たなIFNの開発および新たなIFN療法が試みられているが、2001年12月より、難治性C型慢性肝炎(genotype 1bかつ高ウイルス量)をターゲットとして、IFN α 2b+リバビリン併用療法が行われるようになった。著者らは九州大学関連病院肝疾患研究会(36施設)として、その効果を検討した。いわゆる難治例での著効率は347例中22.5%で、IFN単独療法の成績よりかなり高率であった¹⁷⁾。

2004年末より、週1回のPegIFN α 2bとリバビリン併用投与が48週間行われ、その効果が期待されている。米国での研究によれば、いわゆる

難治例に対しても、その著効率は約50%と報告されている。

3) IFNの肝癌発症抑制効果

著者らは、IFN投与患者の経過観察を行い、肝癌の発症について前向きに調査した。観察期間平均5.7年での肝癌発症率は、IFN α 投与群では260例中17例、6.5%、 β 投与群では91例中4例、4.4%で、福岡県H村の年齢を補正した肝機能持続異常群における5年の肝癌発症率17.7%に比較して低い値であった(図2)。特に、ウイルスが持続的に陰性化した著効例や、肝機能が正常化した例に肝癌発症が少ない傾向であった。IFN β 投与群では、IFN無効例でも肝癌発症例が少ない傾向がみられた¹⁸⁾。肝癌細胞株Huh7およびHepG2を用いた*in vitro*の著者らの実験では、IFN β で処理した株の方が、 α で処理した株より発育が抑制されており¹⁹⁾、IFN β はC型慢性肝炎に対する効果に拘わらず、抗腫瘍効果がみられているのかもしれない。

6. HCV感染と生活習慣病

1) 動脈硬化症

HCV感染者(男性218例、女性269例)では非感染者(男性1,852例、女性3,855例)に比較して、総コレステロール値、LDL-コレステロール値、中性脂肪のいずれも低い傾向がみられた(図3)。実際、頸動脈エコーにて頸動脈の内膜中膜肥厚(IMT値)を測定すると、HCV感染者と非感

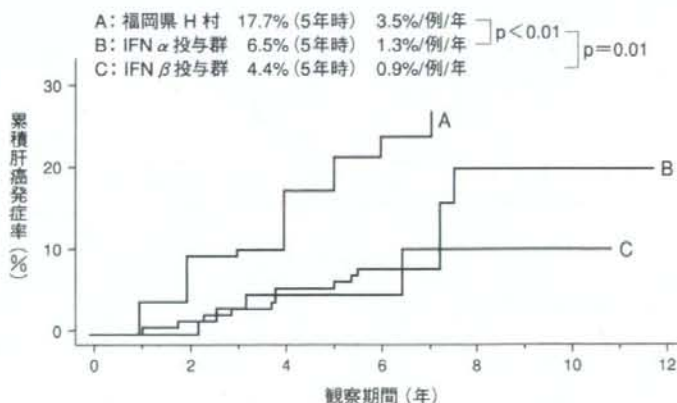


図2 インターフェロンによる肝癌発症抑制効果

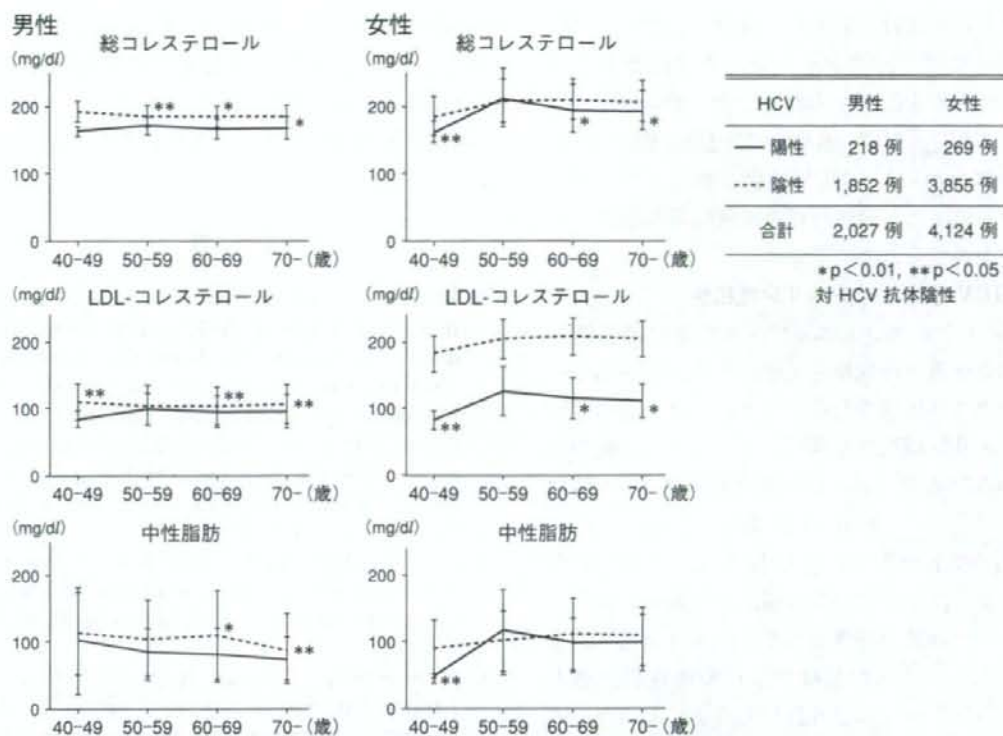


図3 血清脂質に対する HCV 感染の影響

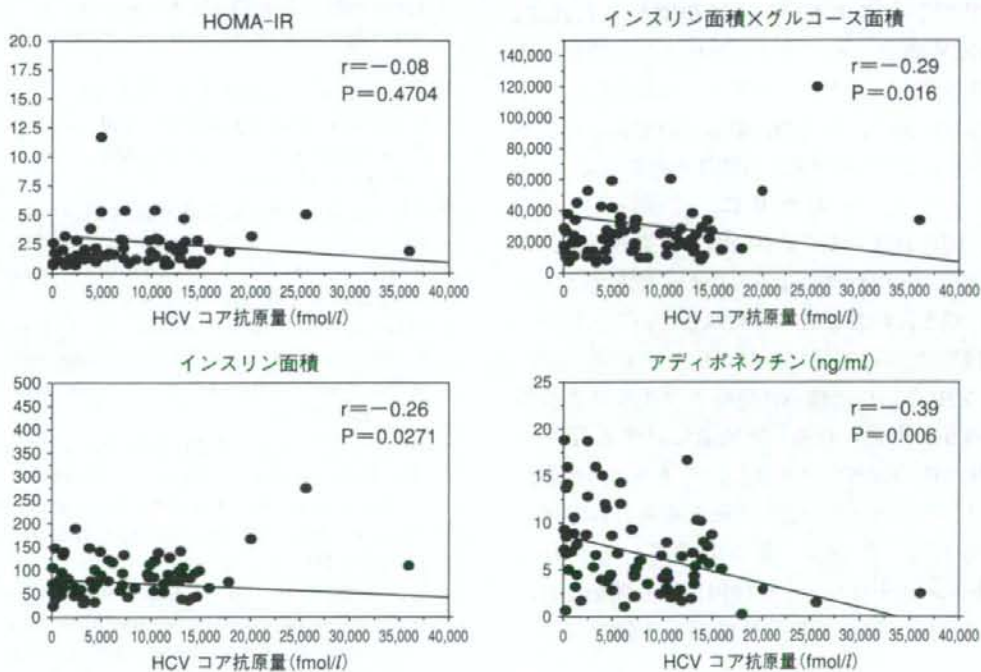


図4 HCV コア抗原量とインスリン抵抗性の指標

染者において差はみられなかった。しかし、プロブコールやプラバスタチンなどの抗高脂血症剤は、血清脂質を改善するだけでなく動脈硬化も改善させるが²⁰⁾、HCV感染者では動脈硬化の改善がみられなかった。HCV感染は肺炎クラミジア感染²¹⁾と同様に、動脈硬化の進展に寄与している可能性が考えられた。

2) HCV感染とインスリン抵抗性

HCVトランスジェニック・マウスに高脂肪食を食べさせると糖尿病を発症したが、コントロール・マウスでは発症しないことと、その原因としてインスリン抵抗性が関係していることが報告されている。著者らは、C型慢性肝炎患者81例に対してクッキー(糖質75g, 脂肪28.5g, 蛋白質7g, 計585Kcal)²²⁾を経口投与し、HOMA-IRだけでなく、インスリン面積、インスリン面積×グルコース面積を指標としてインスリン抵抗性を検討した。いずれの指標でもC型慢性肝炎患者では、コントロールに比較して高値であった。また、HCVコア蛋白量は種々のインスリン抵抗性の指標と有意な関連がみられるだけでなく、高分子量アディポネクチンとは逆相関がみられ(図4)、HCV感染とインスリン抵抗性との関連が強く示唆された。また、コントロールに比較して、血清脂質は低く、その増加率も低値であった。今後、さらにIFNの効果との関連を検討したい。

おわりに

わが国におけるHCV感染例の感染経路は、輸血を含む、医療行為によるものが主流と考えられたが、現在、新たな感染は激減している。肝炎の発症機序については、未だ不明な点が多いが、CTLを中心とした細胞性免疫とウイルスの変異との関与が考えられる。感染者に対するIFN療法は肝機能の改善だけでなく、ウイルスの排除、さらには肝癌発症の防止効果もみられ、有用と考えられる。さらに、著効率の高いとされるPegIFN α 2b+リバビリン併用療法も開始され、特に難治例に対しての効果に期待が持たれている。

また最近、HCV感染者では、インスリン抵抗

性の増加を介して、糖尿病を合併することが指摘されている。わが国の大部分のC型慢性肝炎患者は高齢化を迎えており、肝癌発症だけでなく、生活習慣病の合併についても注意を払わなければならない。

文 献

- 1) Hayashi J, Hirata M, Nakashima K, *et al.*: Hepatitis C virus is a more likely cause of chronic liver disease in Japanese population than hepatitis B virus. *Fukuoka Acta Med* 1991; 82: 648-654.
- 2) Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, *et al.*: Sexual transmission of hepatitis C virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1132-1137.
- 3) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, *et al.*: Transmission of hepatitis C virus by health care workers in a rural area of Japan. *Am J Gastroenterol* 1995; 89: 794-799.
- 4) Nakashima K, Ikematsu H, Hayashi J, *et al.*: Intrafamilial transmission of hepatitis C virus among the population of an endemic area of Japan. *JAMA* 1995; 274: 1459-1461.
- 5) Hayashi J, Nakashima K, Kajiyama W, *et al.*: Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 651-657.
- 6) Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K, *et al.*: Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: A prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1592-1600.
- 7) Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, *et al.*: Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 584-590.
- 8) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, *et al.*: Hepatitis C viral quasispecies and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997; 25: 697-701.
- 9) Hayashi J, Furusyo N, Ariyama I, *et al.*: A relationship between the evolution of hepatitis C virus variants, liver damage, and hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C viremia. *J Infect Dis* 2000; 181: 1523-1527.
- 10) Kishihara Y, Hayashi J, Yoshimura E, *et al.*: IL- β and TNF- α produced by peripheral blood mononuclear cells before and during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 315-321.

- 11) Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, *et al.*: Serum levels of soluble interleukin-2 receptors and effects of Interferon- α for patients with chronic hepatitis C virus. *Dig Dis Sci* 1995; **40**: 1837-1841.
- 12) Murata M, Nabeshima S, Maeda N, *et al.*: Increased frequency of IFN-gamma-producing peripheral CD8⁺ T cells with memory-phenotype in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2002; **67**: 162-170.
- 13) Kubo N, Furusyo N, Nakashima H, *et al.*: Strenuous physical labor is important as a cause of elevated alanine aminotransferase levels in Japanese patients with chronic hepatitis C viremia. *Eur J Epidemiol* 2005; **20**: 251-261.
- 14) Hayashi J, Ohmiya M, Kishihara Y, *et al.*: A statistical analysis of predictive factors of response to human lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; **89**: 2151-2156.
- 15) Hayashi J, Kishihara Y, Ueno K, *et al.*: Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1998; **158**: 177-181.
- 16) Furusyo N, Hayashi J, Ueno K, *et al.*: Human lymphoblastoid interferon treatment for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Ther* 1997; **19**: 1352-1367.
- 17) 林 純: ぜひ知っておきたいウイルス肝炎から肝臓まで. 大同学館出版部, 福岡, 2005, p.13.
- 18) Kashiwagi K, Furusyo N, Kubo N, *et al.*: A prospective comparison of the effect of interferon-alpha and interferon-beta treatment in patients with chronic hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma development. *J Infect Chemother* 2003; **9**: 333-340.
- 19) Murata M, Nabeshima S, Kikuchi K, *et al.*: A comparison of the antitumor effects of interferon- α and β on human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cytokine* 2006; **33**: 121-128.
- 20) Sawayama Y, Shimizu C, Maeda N, *et al.*: Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 610-6016.
- 21) Sawayama Y, Tatsukawa M, Okada K, *et al.*: Association of *Chlamydia pneumoniae* antibody with the cholesterol-lowering effect of statins. *Atherosclerosis* 2003; **171**: 281-285.
- 22) Okada K, Maeda N, Kikuchi K, *et al.*: Pravastatin improves insulin resistance in dyslipidemic patients. *J Atheroscler Thromb* 2005; **12**: 322-329.

特集/性感染症—今、なにが問題か

性感染症—診断・治療

肝 炎

林 純 古 庄 憲 浩
 澤 山 泰 典 村 田 昌 之

はじめに

肝炎ウイルスとして、現在 A, B, C, D, E および G 型が認められている。A 型肝炎ウイルスを (Hepatitis A Virus: HAV), B 型肝炎ウイルスを (Hepatitis B Virus: HBV), 以下同様にして HCV, HDV, HEV, HGV と記す。さらに、まだ完全に肝炎ウイルスの仲間として認知されていない感があるが、輸血後肝炎の日本人男性患者から分離された TT ウイルス (Torque Teno Virus: TTV) がある。表 1 にそれぞれの肝炎ウイルスの生物学的性状を比較した。HBV および TTV は DNA ウイルスであるが、その他は RNA ウイルスで、主として HAV および HEV は経口感染で、HBV および HCV は血液および体液を介した感染である。TTV は血液を介した感染が主と考えられているが、経口感染の存在も疑われている。HDV は HBV 持続感染例にしか感染しえないこと、HEV は本邦ではまれであり、HAV 感染に準じると考えられること、また、HGV および TTV は肝炎との関連が定かでないことから、本稿では省略する。

I. A型肝炎ウイルス (HAV)

1. 特 徴

HAV の主な感染経路は、fecal-oral である。すなわち、感染者の糞便中に排泄された HAV が、なんらかの媒介体 (感染源) を通して未感染者の口に入り感染が成立する。わが国においては衛生環境の改善により、かつてのような HAV 感染の大流行はなくなったが、散発性急性肝炎のなかで A 型肝炎の占める割合は 30% 前後あり、けっして過去の疾患ではない。従来はカキなどの二枚貝の生食による季節的な発生が主であったが、男性同性愛者間では性行為の一種 (anal-oral sex) により感染が起こることから、性感染症にも分類されている。

A 型急性肝炎の臨床的特徴は、B 型、C 型に比較して 38℃ 以上の発熱をきたす率が高い。食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状、全身倦怠感、黄疸も高頻度に見られるが、慢性化することはない。

2. 診 断 法

A 型肝炎は、血清中に IgM 型 HA 抗体を検出

表 1 肝 炎 ウ イ ル ス の 種 類

ウイルス	核 酸				感染経路	慢性化	
	種類	鎖性	サイズ				
A型肝炎ウイルス (HAV)	RNA	一本鎖	線状	+	7.5kb	経口	なし
B型肝炎ウイルス (HBV)	DNA	二本鎖	環状(不完全)	+	3.2kb	非経口	あり
C型肝炎ウイルス (HCV)	RNA	一本鎖	線状		9.5kb	非経口	あり
D型肝炎ウイルス (HDV)	RNA	一本鎖	環状		1.7kb	非経口 (HBV に重複感染)	あり
E型肝炎ウイルス (HEV)	RNA	一本鎖	線状	+	8.5kb	主に経口	なし
G型肝炎ウイルス (HGV)	RNA	一本鎖	線状	+	9.4kb	経口	あり
TTウイルス (TTV)	DNA	一本鎖	環状		3.9kb	経口/非経口	あり

することで診断される。IgM型HA抗体は、一般にA型肝炎の発症早期より血中に出現し、3～6ヵ月間みられる。IgG型HA抗体はHAV感染がごく最近なものでも、かなり過去のものでも陽性となる。IgG型HA抗体のみで、A型肝炎の診断をする場合は、時期をおいて再検査し、抗体価の上昇を確認する必要がある。

3. 治療法

通常は特別な治療を必要とせずに3ヵ月以内に治癒するが、劇症肝炎や胆汁うっ滞をきたし、ステロイドの投与を必要とするような肝炎重症化例も散見される。A型肝炎の重症化の要因は従来、患者の高齢化、他の肝疾患の合併など宿主の因子によるものと考えられてきたが、ウイルス側の因子との関連も報告されるようになった。HAVの5'側非翻訳領域にHAVの増殖能に影響をあたえるsiteがあり¹⁾、その変異により感染ウイルス量が高値となり、重症化を引起すのではないかと考えられている²⁾。

4. 予防

近年、HA抗体陽性率は30歳以下では著明に減少しており³⁾、HAVに易感染性の者が増加していると考えられる。HAV感染予防に対しては、HAワクチンの接種が有効と考えられる。ワクチンによるHA抗体獲得率は、3回の接種により5年後でもほぼ100%の抗体獲得率であった⁴⁾。

II. B型肝炎ウイルス (HBV)

1. 特徴

HBVの感染経路としては、血液を介しての感染で輸血、医療行為などが主であるが、ヒトとヒトとの密接な接触でも感染する。HBV感染様式には持続感染と一過性感染がある。免疫機能の未熟な3歳以下の乳幼児がHBVに感染すると高率に持続感染(キャリア)に移行することが知られている。その感染経路としては、家族内感染が重要で、出産時の産道感染を含む母子間感染、父子間および同胞間の感染が認められ⁵⁾、さらには保育園内感染⁶⁾も報告されている。一過性感染には不顕性感染と急性肝炎があり、前者が約80%で、後者が20%である。不顕性感染では無症状でHBs抗体が検出されて治癒する。B型急性肝炎では、一定の潜伏期の後に、黄疸、発熱、消化器症状、倦怠感などで発症し、血液生化学的には、AST、ALT、LDHが著明に上昇し、総ビリルビンも上昇することが多い。

性行為による感染は、対象が成人であることから一般には一過性感染で、現在のB型急性肝炎の大部分は性行為によるとされている。特筆すべき点は、genotype Aによる急性肝炎の頻度が増加してきていることである。genotypeの分布には地域差があり、わが国のHBVキャリアはgenotype BとCが大半を占め⁷⁾、genotype Aは本来きわめてまれで、B型急性肝炎もgenotype BとCがほとんどであった。しかし、近年、性習慣の変化や多様化から、欧米やフィリピンに多いとされるgenotype Aによる急性肝炎が急速に都市部から広がりを見せ⁸⁾、最近ではB型急性肝炎の約50%を占めている。genotype Aによる急性肝炎の特徴は家族歴がなく、男性が90%以上を占め、感染経路は性行為が疑われることが多く、homosexualが約50%を占めるとされている⁹⁾。genotype BやCに比べ慢性化しやすいのが特徴であり、欧米の報告では慢性化率は約10%と報告されている。

著者らはヒト免疫不全ウイルス(HIV)およびHBVの重複感染のあるセックスパートナーとのdeep kissのみで感染したgenotype AのB型急性肝炎の男性同性愛者を経験したが、HIVは感染していなかった¹⁰⁾。このことからHBVはHIVに比較して、血液中だけでなく唾液中のウイルス量が多いため、感染しやすいと考えられた。

著者らの行った特殊浴場女性従業員についての調査では(表2)、HBc抗体は、28.2%と女性献血者に比べて有意に高率であった。25.1%にトレポネーマ・パリドム(TP)抗体が認められたため、このTP抗体の有無とHBc抗体について検討した。表3に示すように、TP抗体陽性89例中、41.6%がHBc抗体陽性であり、TP抗体陰性例の13.2%に比べて有意に高率であった。このような成績から、性行為の頻度が高い特殊浴場女性従業員ではHBVに高率に感染し、とくに梅毒に罹患し粘膜に損傷がある場合にはその危険性が高いことが示唆された¹¹⁾。

2. 診断

B型急性肝炎の場合のHBV関連マーカーの経時的推移では、潜伏期から、HBs抗原、HBe抗原、DNAポリメラーゼ活性、HBVDNAが陽性となり、IgM型HBc抗体も陽性となる。発症後は早期にHBe抗原、DNAポリメラーゼ活性およびHBV DNAの陰性化、HBe抗体の陽性化がみられ、徐々にHBs抗原価も低下する。以後は、

表 2 特殊浴場女性従業員における HBc 抗体, HCV 抗体および TP 抗体の陽性率

対 象	例数	HBc 抗体 陽性(%)	HCV 抗体 陽性(%)	TP 抗体 陽性(%)
特殊浴場女性従業員	354	100(28.2)*	33(9.3)*	89(25.1)*
女性献血者	424	104(21.7)	5(1.2)	1(0.2)

a: $p < 0.001$

臨床症状の改善とともに, HBs 抗原は陰性化し, 肝機能検査が正常域となって B 型急性肝炎は治療する。なお, HBV 関連マーカーのその後の推移は, HBs 抗体は発症 4~6 ヶ月後に検出される例が多く, IgM 型 HBc 抗体価は徐々に低下するが, 長期間, 低力価で検出されることが多い¹²⁾。

3. 治 療

HBV が成人に感染した場合, 慢性化することはなく特別な治療をしなくても, self limited で血中より HBs 抗原および HBVDNA が 3 ヶ月以内にほぼ消失するが, 肝臓の組織内には HBVDNA が残存していることが知られている。すなわち, 血液中の HBs 抗原, HBVDNA が陰性であっても, HBs 抗体, HBc 抗体が陽性の患者に抗癌剤や強力な免疫抑制剤を投与した場合 HBV が増殖し, B 型慢性肝炎の再燃がみられる事があるため注意を要する¹³⁾。また, 臨床問題となるのは, 1~2% にみられる劇症化例である¹⁴⁾¹⁵⁾。急性肝炎の劇症化のメカニズムは, 患者が HBe 抗原を産生しない HBV の変異株に感染することによって起こることが明らかになっている。近年, 劇症肝炎の治療としては生体肝移植が積極的に行われている。

B 型慢性肝炎に対する治療としては, 本邦では 1986 年より天然型インターフェロン (IFN) β が, 1988 年より天然型 IFN α および組換え型 IFN α の投与が行われるようになった。一般には 4 週間の連日投与であるが, HBV の replication の抑制を示す HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion は投与例のうち 20~30% しかみられなかった。このため他の抗ウイルス剤との併用や, IFN の長期投与が試みられている。

抗 HIV 薬として使用されていた核酸誘導体であるラミブジン (3TC) が, HBV に対しても有効であることが判明し, 2000 年より保険適応となった。B 型慢性肝炎患者に対する効果としては, 投与 1 ヶ月で患者の 85% 以上が血液中の HBV が測定感度以下になり肝機能検査も正常化するが,

表 3 特殊浴場女性従業員における TP 抗体別の HBc 抗体, HCV 抗体陽性率

TP 抗体	例数	HBc 抗体 陽性(%)	HCV 抗体 陽性(%)
陽性	89	37(41.6)*	21(23.6)*
陰性	265	35(13.2)	12(4.5)

a: $p < 0.001$

この薬剤に対する耐性ウイルスの出現もあることから, 2 年以上の投与では有効率は 50% と低下する¹⁶⁾。このようなラミブジン耐性ウイルスが出現した場合, アデフォビルを追加投与することにより耐性ウイルスを抑制することが可能である。さらに, 2006 年 10 月よりエンテカビルも保険適応となった。

B 型急性肝炎に対しても重症化の危険性がある場合など, 上述の核酸誘導体の投与がなされている。

4. 予 防

感染防止対策として, HBV キャリアに日常の自己管理と他人への感染予防を指導する必要がある。1. 血液による汚染の可能性のあるカミソリ¹⁴⁾, 歯ブラシ, タオルなどは専用とし, 共用しないように, 2. 外傷などの出血はなるべく自分で手当てをして他人に血液が付着しないように配慮する, 3. 血液, 体液で汚染されたものは包んで廃棄する, 4. 輸血のための献血は行わない, などを指導する。入浴, プール, 理髪, 食器などについては特別な配慮は必要としない。

性行為による HBV 感染は, セックスパートナーの一方が HBs 抗原キャリアである場合に起こる¹⁰⁾¹⁵⁾。HBV キャリアと結婚する場合, その相手が HBV に未感染 (HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体のいずれもが陰性) であれば, HB ワクチンの接種が勧められる。

HB ワクチンの接種方法は, 初回, 1 ヶ月後, 6 ヶ月後の計 3 回の接種で, 皮下あるいは, 筋肉内接種である。3 回接種後の HBs 抗体獲得率は

表 4 A 地区における HCV 抗体の性・年齢別頻度

年齢	男性		女性		合計	
	例数	陽性(%)	例数	陽性(%)	例数	陽性(%)
～9	66	0	58	0	124	0
10～19	96	0	72	0	168	0
20～29	37	1(2.7)	28	1(3.6)	65	2(3.1)
30～39	90	11(12.2) ^a	127	5(3.9)	217	16(7.3)
40～49	106	23(21.7) ^a	134	14(10.4)	240	37(15.4)
50～59	147	52(35.4) ^b	231	47(20.3)	378	99(26.2)
60～69	235	85(36.2) ^a	312	83(25.4)	547	168(30.7)
70～	118	33(28.0)	189	48(25.4)	307	81(26.4)
合計	895	205(22.9) ^b	1,151	198(17.2)	2,046	403(19.7)

a: $p < 0.05$, b: $p < 0.01$

80～95%である。感染防止に対する有効性については、母児間感染だけでなく、保育園内¹⁷⁾や心身障害患者施設内¹⁸⁾での水平感染に対しても認められている。さらに性行為による感染予防として、Szmunness ら¹⁹⁾は男性同性愛者間での HBV 感染を防止できると報告している。

HB ワクチンに関する問題点として、1. 母児間感染の防止目的以外では、比較的高価な自費で行うこと、2. 無反応例の存在、3. 獲得抗体化の低下および消失である。その対策としては、通常量の 1/3～1/4 の量の皮下接種で行うと、経費節減となり、その抗体反応も、通常の皮下および筋肉内接種と差がない¹⁸⁾。

Ⅲ. C 型肝炎ウイルス (HCV)

1. 特 徴

C 型肝炎の症状、経過は他のウイルス肝炎とはほぼ同様であるが、一般には A 型急性肝炎、B 型急性肝炎に比べ軽度で、劇症化はまれである。しかし、A 型肝炎と異なり、HCV 感染には HBV 感染と同様に持続感染と一過性感染がある。さらに、HBV 感染と異なる点としては、免疫能の発達した成人でも、HCV に感染すると高率に持続感染(キャリア)に移行することが知られている。すなわち、急性肝炎の 60～80%は慢性肝疾患へ移行するとされている。本邦での慢性肝疾患に占める HCV 感染は 63.0%で、病型別では慢性肝炎の 53.0%、肝硬変の 70.0%、肝癌の 79.3%である²⁰⁾。

HCV の感染マーカーである HCV 抗体は、頻回の輸血や血液製剤を受ける透析患者および血友病患者では、それぞれ 30.4%、90.7%と著明に高率であった²¹⁾。透析患者での HCV 抗体陽性率は

輸血の回数に比例して高くなり、また、輸血歴のない患者でも 22.1%と高く、透析期間と比例して高くなった²²⁾。以上の結果から、輸血だけでなく、頻回の医療行為を受けることも HCV 感染の重要な感染経路ではないかと考えられた。

HCV の家族内感染については、多くの研究がなされている。母児間の感染率は 5.6%とされ、その際 HCV RNA 量の高い母親から感染するとされている。また、夫婦感染については、Chayama ら²³⁾は HCV の分子生物学的検討を加え、夫婦間感染率は少なくとも 4.5%は存在することを報告している。

以上のことを踏まえて、本邦における HCV の主な感染経路を知るために、HCV 抗体陽性率が高い A 地区 (19.7%) (表 4)²⁴⁾ および B 地区 (14.1%)²⁵⁾ において疫学的検討を行った。A 地区では HCV RNA 陽性の母親の子供の HCV 抗体陽性率は 17.8%と高率であったが、彼らの平均年齢は 43.8 ± 3.3 歳であり、住民の 40 歳代の 15.4%と比較して差はみられなかった。さらに、両地区とも、19 歳以下の住民には HCV 抗体陽性例は 1 例も存在しておらず、母児間感染は主流とは考えられなかった。

夫婦間感染についてみると、A 地区では HCV RNA 陽性の女性の夫の HCV 抗体陽性率は 34.8%で、HCV RNA 陽性の男性の妻の HCV 抗体陽性率は 22.2%であった。その平均年齢は、それぞれ 62.7 ± 1.6 歳、 61.4 ± 1.1 歳であり、住民の 60 歳代の男性の 36.2%および女性の 26.6%と比較して差はみられなかった²⁴⁾。HCV の genotype 1b 型と 2b 型が混在している B 地区で、夫婦とも HCV RNA 陽性の 11 組について genotype を検討

表 5 夫婦ともに HCV RNA 陽性であった11組の genotype (B 地区)

症例	夫				妻			
	年齢	genotype	輸血歴	手術歴	年齢	genotype	輸血歴	手術歴
1	46	1b	-	+	43	1b	-	-
2	69	1b	-	+	61	1b	-	-
3	57	1b	+	+	56	1b	-	-
4	59	1b	-	+	64	1b	-	-
5	69	1b	-	+	67	1b	-	-
6	58	1b	-	-	59	2b	-	+
7	60	2b	-	+	67	1b	-	-
8	63	2b	-	-	69	1b	-	-
9	70	2b	+	+	66	1b	-	+
10	66	2b	-	+	62	1b	+	+
11	59	2b	-	+	51	2b	-	+

した。このうち6組は同じ genotype であったが、5組は異なっており(表5)、また、たとえ genotype が同一でも、必ずしも夫婦間感染によるものとは考えられなかった²⁵⁾。

A 地区の HCV 感染者のうち輸血歴が認められたのは11.9%のみであった。当地区における1970年頃の掛かり付け医療機関について、聴き取り調査を行った。その結果、ある医療機関に通院していた住民に HCV 抗体陽性率が高いことが判明し、さらに、そこでは使用した注射器および針が十分に滅菌されずに、再度使用されていたことが判明した²⁴⁾。台湾でもノン・ディスポーザブルの注射針が C 型急性肝炎の感染経路であったことを報告している。本邦でのディスポーザブル注射器および針などが使用され始めたのは1963年頃であり、地方まで普及したのは最近である。以上のことから、本邦における HCV の感染経路は母児間感染および夫婦間感染よりも、輸血を含む医療行為が主であると考えられた。

しかし、夫婦間感染は少ないとはいえ、性感染症としての HCV 感染は重要である。著者らが行った調査では、女性の性感染症患者における HCV 抗体陽性率は6.1%で、女性献血者の1.6%に比較して有意に高率であった。また、男性の性感染症患者では2.9%と、男性献血者の1.7%に比べて有意に高率であった。性感染症のうち梅毒患者での HCV 抗体陽性率が、男性で4.1%、女性で5.3%といずれも高率であった²⁶⁾。

また、特殊浴場女性従業員における HCV 抗体陽性率は、9.3%と女性献血者の1.2%に比べて有意に高率であった(表2)。また、TP 抗体との関連をみると(表3)、TP 抗体陽性例89例中、

23.6%が HCV 抗体陽性であり、TP 抗体陰性例の4.5%に比べて有意に高率であった。この成績は、前述の HBV と同様に梅毒の罹患との関連を証明するものであり、梅毒により粘膜に傷があれば、感染が成立するものと考えられる。この成績は、通常の夫婦間の検討とは矛盾する結果であるが、特殊浴場女性従業員の場合は性行為の回数が多く性感染症に罹患する機会も多い。したがって、通常の夫婦間よりはるかに HCV 感染の機会が多いと考えられる¹¹⁾。

2. 診 断

肝機能検査に異常があり、第2世代 HCV 抗体が陽性であれば、C 型肝炎と診断されるが、実際の臨床の場では、現在 HCV に感染しているかどうかを検討するため、ウイルスの存在を示す HCVRNA を測定する必要がある。

C 型肝炎の診断上の問題では、HCVRNA 陽性で、HCV 感染が考えられるのに抗体が検出されない場合と、逆に、HCVRNA が陰性で、HCV 感染がないのに抗体が検出される場合がある。前者としては、未だ HCV 抗体が産生されていない感染初期の C 型急性肝炎や抗体産生の乏しい免疫不全合併例²⁷⁾が挙げられる。後者としては、C 型急性肝炎の治療例や C 型慢性肝炎の IFN 治療後の治療例、あるいは母親からの移行抗体が存在している場合もあるが、最も多いのは過去になんらかの機会に HCV に感染し、自然にウイルスが排除されてしまった状態である。

その他の HCV 関連マーカーとしては、HCV RNA 定量および HCV コア蛋白量はウイルス量を表し、IFN 療法の効果²⁸⁾²⁹⁾および感染力との関連性があり、HCVRNA genotype は IFN 療法の