

Table II. Primers for the SNP analysis

PCR	SNP	Primer	Sequence
1st	-607 (A/C)+	-607ControlF	5'-CTTTGCTATCATTCCAGGAA-3'
	-137 (G/C)	-137R	5'-AGGAGGGCAAATGCACTGG-3'
2nd	-607	-607BtF	5'-biotin-CTTTGCTATCATTCCADGGAATAGAAAGTTT-3'
		-607BseR	5'-TGCTGTATCAGATGCAAGCCAGACGGATACCATGAGGAGAATTTTAT-3'
2nd	-137	-137BtR	5'-biotin-ACTGCTGTGCGGCACTCCTTGGGCCCGC-3'
		-137BseF	5'-GAGGTACAGGTTTTGGAAGGCACAGAGCCCAACTGAGGAGGAAGAAA-3'

patients with chronic hepatitis (CH), (2) 52 patients with cirrhosis, and (3) 47 patients with HCC. Of 47 HCC patients, 41 patients (87%) had cirrhosis.

Of 204 HBV carriers, 57 had undergone liver biopsy during the study period, and their degree of liver fibrosis were assessed using the METAVIR system.¹² To ensure a sufficient number of patients in each category, the severity of fibrosis was classified into 2 categories: F0–F2 and F3–F4. Among 57 patients, 36 patients in the CPLD group were classified as category F3–F4. (Table I).

DNA extraction. Genomic DNA was isolated from whole blood using the QIAamp DNA blood protocol (Qiagen Ltd., West Sussex, United Kingdom) according to the manufacturer's instructions.

IL-18 (-607/-137) genotyping. Two SNPs at position -607 A/C (rs1946518) and -137 C/G (rs187238) in the IL-18 gene promoter were determined by the ligation-mediated genotyping method¹³ with a slight modification. A 849-bp fragment that contained the 2 SNPs was amplified by polymerase chain reaction (PCR) using primers -607ControlF and -137R (Table II), LA Taq polymerase (Takara Bio Inc., Shiga, Japan), and approximately 20 ng genomic DNA. The products were subjected to the 2nd PCR to amplify 178-bp and 174-bp fragments for genotyping at -607 and -137 by the primer pairs of -607BtF and -607BseR and of -137BtR and -137BseF, respectively. The second PCR products for the 2 SNPs were mixed and digested by BseRI to generate a 2-base overhang at the SNP sites. The 2 adapters complementary to the 2 possible 2-base overhang generated from a single SNP were prepared by annealing oligonucleotides, one of which was labeled with 2 different fluorescent dyes (FITC/TexasRed for -607C/A or Cy3/Cy5 for -137G/C) and mixed. The BseRI digest was ligated with the mixed adapters by Ligation Convenience Kit (Nippon Gene Co., Ltd., Toyama, Japan) at room temperature (Table III). The biotinylated DNA fragments were bound to Dynabeads M-280 Streptavidin (DynaL Biotech [Invitrogen], Tokyo, Japan) were subjected to the fluorescence measurement after extensive washing. The reactions after the 2nd PCR were automated using MagSNIper FD (PSS Co., Ltd., Chiba, Japan) equipped with a 12-channel paramagnetic beads handling unit.^{14,15}

Table III. Oligonucleotides for adapter preparation

SNP (genotype)	Sequence [†]
-607 (C)	5'-FITC-TACAAGATTCTGAAGACACCACCCAT CCTT <u>G</u> T-3'
-607 (A)	5'-TexasRed-TACAAGATTCTGAAGACACCACCCA TCCTT <u>I</u> T-3'
-137(C)	5'-Cy3-TACAAGATTCTGAAGACACCACCCATCCT T <u>G</u> A-3'
-137(G)	5'-Cy5-TACAAGATTCTGAAGACACCACCCATCCT T <u>C</u> A-3'
Common*	5'-AAGGATGGGTGGTGTCTTCAGAATCTTGTA -3'

*The oligonucleotide was annealed to each oligonucleotide above.

†The nucleotides at the position of the SNPs are underlined.

Statistical analysis. Results are expressed as mean ± SD. Comparison of the allele and genotype frequencies of different groups were performed using the chi-square test or the Fisher exact test. IL-18 allele frequencies were tested for the Hardy-Weinberg equilibrium for both patients and controls using the Cochran-Armitage test. The significance level was set at a *P* value of 0.05.

RESULTS

We investigated the distribution of IL-18 promoter -137 (C/C) and -607 (A/C) polymorphisms in 204 Japanese HBV-infected patients (case) and 63 healthy volunteers (control). The genotypes at the positions of IL-18 promoter -137 (C/C) and -607 (A/C) polymorphisms were in Hardy-Weinberg equilibrium in both the case subjects and the control subjects (Tables IV and V).

The genotype frequencies of IL-18 promoter polymorphisms (-607 and -137) in each subgroup of HBV-infected patients are summarized in Table VI. These 204 HBV-infected patients were divided into the 2 groups; 43 patients were considered to be the inactive HBV carrier, and 161 were found to have chronic progressive liver diseases (CPLD). The genotype frequencies of IL-18 promoter polymorphisms (-607 and -137) in these 2 groups of HBV carriers are summarized in Table VII. With regard to the -607 genotypes, 6 (14.0%) inactive HBV carriers had the CC genotypes,

Table IV. Frequencies of IL-18 gene-promoter genotypes (-607 and -137) in case subjects

Locus	Genotype	Observed number (%)	Expected number*	P value†
IL-18 -607	A/A	55 (27.0)	64.2	0.46
	A/C	119 (58.3)	105.5	
	C/C	30 (14.7)	39.3	
IL-18 -137	G/G	167 (81.9)	164.1	0.37
	G/C	32 (15.7)	37.9	
	C/C	5 (2.5)	2.2	

*Expected phenotype frequencies based on observed allele frequencies and assuming Hardy-Weinberg equilibrium.

†P values were calculated using the Cochran-Armitage test for Hardy-Weinberg equilibrium at individual loci.

Table V. Frequencies of IL-18 gene promoter genotypes (-607 and -137) in control subjects

Locus	Genotype	Observed number (%)	Expected number*	P value†
IL-18 -607	A/A	20 (31.7)	19.48	0.50
	A/C	30 (47.6)	31.10	
	C/C	13 (20.6)	12.42	
IL-18 -137	G/G	52 (82.5)	51.57	0.48
	G/C	10 (15.9)	10.68	
	C/C	1 (1.6)	0.57	

*Expected phenotype frequencies based on observed allele frequencies and assuming Hardy-Weinberg equilibrium.

†P values were calculated using the Cochran-Armitage test for Hardy-Weinberg equilibrium at individual loci.

19 (44.2%) had the AC genotype, and 18 (41.9%) had the AA genotype. Of the CPLD group, 24 patients (14.9%) had the CC genotype, 100 (62.1%) had the AC genotype, and 37 (23.0%) had the AA genotype (Table VII). The frequency of the AA genotype was significantly lower in CPLD compared with that in the inactive HBV carriers (odds ratio [OR], 0.41; 95% confidence interval [CI], 0.20–0.84).

Although the frequency of the A allele at position -607 in inactive HBV carriers seems to be higher compared with those of CPLD patients (inactive HBV carrier; 64.0% vs CPLD; 54.0%), no significant difference was found between the inactive HBV carriers and the CPLD groups (Table VIII). However, the frequency of the C allele at position -137 was found to be significantly higher in the inactive HBV-carrier group compared with that in the CPLD group (Table VIII, inactive HBV carrier, 17.4% vs CPLD, 8.4%, $P = 0.024$).

To elucidate the relationship between these polymorphisms and the fibrosis staging, we divided the patients who received liver biopsy into 2 groups by the degree of fibrosis staging (the F0–F2 group, $n = 21$, and the F3–F4 group, $n = 36$). No significant difference was

Table VI. Genotype frequencies in patients with HBV

Genotype	Patients with HBV			
	Inactive HBV carrier (n = 43) (%)	CH (n = 62) (%)	Liver cirrhosis (n = 52) (%)	HCC (n = 47) (%)
Locus -607				
CC	6 (14.0)	6 (9.7)	10 (19.2)	8 (17.0)
CA	19 (44.2)	42 (67.7)	32 (61.5)	26 (55.3)
AA	18 (41.9)	14 (22.6)	10 (19.2)	13 (27.7)
Locus -137				
GG	31 (72.1)	53 (85.5)	40 (76.9)	43 (91.5)
GC	9 (20.9)	9 (14.5)	11 (21.2)	3 (6.4)
CC	3 (7.0)	0 (0)	1 (1.9)	1 (2.1)

Table VII. The distribution of IL-18 genotype in inactive HBV carriers and CPLD patients

Genotype	Inactive HBV Carrier (n = 43)		CPLD (n = 161)		OR (95% CI)	P value
	n	%	n	%		
Genotype -607						
A/A	18	41.9	37	23.0	0.41 (0.20–0.84)	0.022
A/C	19	44.2	100	62.1	2.07 (1.05–4.09)	0.051
C/C	6	14.0	24	14.9	1.08 (0.41–2.84)	>0.999
Genotype -137						
G/G	31	72.1	136	84.5	2.11 (0.95–4.65)	0.099
G/C	9	20.9	23	14.3	0.63 (0.27–1.48)	0.407
C/C	3	7.0	2	1.2	0.17 (0.03–1.04)	0.108

NOTES: P-value: The Fisher exact test.

discovered in IL-18 gene-promoter polymorphisms (-607 or -137) between these 2 groups (Table IX).

DISCUSSION

The susceptibility to persistent HBV infection is governed by several factors, which include the age at infection. When infection is acquired during the early neonatal period from an HBV-infected mother, only 10% of children will eliminate the virus. In contrast, when infection is acquired during childhood or later, up to 90% will eliminate the virus spontaneously.¹⁶ Twin studies indicate that in addition to the age at infection, the host genetic background influences the outcome of HBV infection.³ Elimination of HBV infection requires an innate and adaptive humoral and cell-mediated immune response.¹⁷

Previous studies have shown that the capacity of cytokine production varies among individuals and correlates with the polymorphisms in the promoter region of

Table VIII. Frequency alleles of IL-18 gene-promoter polymorphism in inactive HBV carriers and CPLD patients

Loci	Inactive HBV carrier (n = 86)	CPLD (n = 322)	P value
Locus -607			
C	31 (36.0)	148 (46.0)	0.128
A	55 (64.0)	174 (54.0)	
Locus -137			
G	71 (82.6)	295 (91.6)	0.024
C	15 (17.4)	27 (8.4)	

cytokine genes.⁵ Furthermore, cytokine gene polymorphisms have been shown to be associated with the disease progression of HBV infection.⁴ It is crucial to identify genetic factors that determine the outcome of HBV infection, because these factors may reveal new therapeutic opportunities for patients with chronic HBV infection.

IL-18, which is a proinflammatory cytokine that belongs to the IL-1 family, induces IFN- γ production in T cells and natural killer cells, playing an important role in the Th₁ response.⁷ However, the role of IL-18 in regulation of HBV infection has yet to be fully defined. IL-18 exerts a synergistic effect on IFN- γ production and induces antiviral activities.^{18,19} It was also reported that IL-18 inhibited HBV replication in livers of HBV transgenic mice.²⁰ In addition, IL-18 is also known to induce the production of Th₂ cytokine, such as IL-4 and IL-13.²¹ The dual role of IL-18 in Th₁ and Th₂ cytokine production could be implicated in the immune response against HBV infection.

In the current study, we compared the distributions of IL-18 gene promoter polymorphisms among Japanese HBV-infected patients with different clinical outcomes. Our results demonstrated that the frequencies of the -607 AA genotype and the -137 C allele were significantly higher in the inactive HBV carriers compared with those in patients with CPLD. The results of the current study suggest that the -607 AA genotype and the -137 C allele have a protective effect on the disease progression of HBV-related liver disease. Although the -607 A/A genotype was associated with a reduced risk of the progression of HBV infection (OR, 0.41), the -607 A/C genotype was associated with an increased risk of the progression of HBV infection (OR, 2.07). The mechanisms for the differential effects of these 2 genotypes on the development of HBV infection are not clear in this study. It was reported that these 2 polymorphisms -137 G/C and -607 C/A were in strong linkage disequilibrium.²² In our study, there was a large difference in -137 C allele frequencies between the -607 AA genotype and the -607 AC or CC genotypes (-607 AA:21.7% vs -607 AC/CC:7.1%). It is possible that the protective effect of the -607 AA genotype on the development of HBV infection are attributable

Table IX. The distribution of IL-18 genotype and fibrosis

	F0-F2 (n = 21)		F3-F2 (n = 36)		OR (95% CI)	P value
	n	%	n	%		
Genotype -607						
A/A	6	28.6	8	22.2	0.71 (.021-2.44)	0.591
A/C	13	61.9	21	58.3	0.86 (0.29-2.59)	0.791
C/C	2	9.5	7	19.4	2.29 (0.43-12.23)	0.461
Genotype -137						
G/G	17	81.0	30	83.3	1.10 (0.29-4.76)	>0.999
G/C	4	19.0	5	14.9	0.69 (0.16-2.90)	0.712
C/C	0	0.0	1	2.8	NA	>0.999

NOTES: P-value: The Fisher exact test.

ABBREVIATIONS: NA, not available.

to the other loci, which are in linkage with -607 AA genotype, such as -137 C allele.

The presence of the C allele at position -607 (C/C+C/A) has been shown to be associated with a higher risk of cirrhosis and HCC in HBV-infected patients.²³ However, we did not find a significant association of the -607 genotype and severe fibrosis and HCC occurrence in our HBV-infected patients.

The current findings lead to address the question as to how IL-18 polymorphisms are related to the progression of HBV-related liver disease. Giedraitis et al⁹ demonstrated that the allele C at -137 has been shown experimentally to disrupt the confirmed H4TF-binding site, whereas nucleotide substitution at -607 (C→A) may disrupt a the potential cyclic-adenosine-monophosphate-responsive element-binding site.⁹ Furthermore, in an IL-18 promoter transcription activity assay, it was demonstrated that the presence of both A and C alleles at positions -607 and -137 in the same haplotype is associated with low promoter activity.⁹ Our results may not be in good accordance with these findings of Giedraitis et al.⁹ Mechanisms underlying the relationship between the IL-18 gene promoter polymorphisms and the outcome of HBV infection are not clear in our study. Zhang et al reported that the carriage of the allele C at position -137 in the promoter of IL-18 gene may play a protective role in the development of HBV infection, and the AA genotype at position -607 may be associated with HBV-DNA replication.²⁴ Our results are concordant with these previous findings that IL-18 promoter polymorphisms could influence the outcome of HBV infection. More recently, Hirankarn et al²⁵ demonstrated an association between -607 A/A polymorphism and the susceptibility of chronic HBV infection. However, the state of HBV infection and the degree of liver damage in their studied population were not described. To establish firmly the relationship between IL-18 gene

promoter polymorphisms and the risk of the progression of HBV infection, more large-scale studies are required that include individuals of other ethnicities.

In conclusion, we have attempted to elucidate the role of genetic polymorphisms of IL-18 gene in the outcome of HBV infection. Our data suggest that the polymorphisms at the IL-18 gene promoter region (-607 and -137) may affect the development and progression of HBV-related liver disease.

REFERENCES

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. 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;92:1844-50.
3. Thursz MR. Host genetic factors influencing the outcome of hepatitis. *J Viral Hepatitis* 1997;4:215-20.
4. Wang C, Tang J, Song W, Lobashevsky E, Wilson CM, Kaslow RA. HLA and cytokine gene polymorphisms are independently associated with responses to hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:978-88.
5. Batailler R, North KE, Brenner DA. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2003;37:493-503.
6. Rapicetta M, Ferrari C, Levrero M. Viral determinants and host immune responses in the pathogenesis of HBV infection. *J Med Virol* 2002;67:454-7.
7. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995;378:88-91.
8. McInnes IB, Gracie JA, Leung BP, Wei XQ, Liew FY. Interleukin 18: a pleiotropic participant in chronic inflammation. *Immunol Today* 2000;21:312-5.
9. Giedraitis V, He B, Huang WX, Hillert J. Cloning and mutation analysis of the human IL-18 promoter: a possible role of polymorphisms in expression regulation. *J Neuroimmunol* 2001;112:146-52.
10. Kamisango K, Kamogawa C, Sumi M, et al. Quantitative detection of hepatitis B virus by transcription-mediated amplification and hybridization protection assay. *J Clin Microbiol* 1999;37:310-4.
11. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25:3-8.
12. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
13. Hagiwara H, Sawakami-Kobayashi K, Yamamoto M, et al. Development of an automated SNP analysis method using a paramagnetic beads handling robot. *Biotechnol Bioeng* 2007;98:420-8.
14. Obata K, Segawa O, Yakabe M, et al. Development of a novel method for operating magnetic particles. *Magration Technology, and its use for automating nucleic acid purification. J Biosci Bioeng* 2001;91:500-3.
15. Sawakami-Kobayashi K, Segawa O, Obata K, et al. Multipurpose robot for automated cycle sequencing. *Biotechniques* 2003;34:634-7.
16. Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003;23:59-68.
17. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol* 2001;19:65-91.
18. Osaki T, Peron JM, Cai Q, et al. IFN-gamma-inducing factor/IL-18 administration mediates IFN-gamma- and IL-12-independent anti-tumor effects. *J Immunol* 1998;160:1742-9.
19. Pien GC, Satoskar AR, Takeda K, Akira S, Biron CA. Selective IL-18 requirements for induction of compartmental IFN-gamma responses during viral infection. *J Immunol* 2000;165:4787-91.
20. Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Interleukin-18 inhibits hepatitis B virus replication in the livers of transgenic mice. *J Virol* 2002;76:10702-7.
21. Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol* 2001;19:423-74.
22. Wei YS, Lan Y, Liu YG, Tang H, Tang RG, Wang JC. Interleukin-18 gene promoter polymorphisms and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46:1090-6.
23. Bouzgarrou N, Hassen E, Schvoerer E, et al. Association of interleukin-18 polymorphisms and plasma level with the outcome of chronic HCV infection. *J Med Virol* 2008;80:607-14.
24. Zhang PA, Wu JM, Li Y, Yang XS. Association of polymorphisms of interleukin-18 gene promoter region with chronic hepatitis B in Chinese Han population. *World J Gastroenterol* 2005;21:1594-8.
25. Hirankarn N, Manonon C, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Association of interleukin-18 gene polymorphism (-607A/A genotype) with susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. *Tissue Antigens* 2007;70:160-3.

急性肝炎への核酸アナログ投与の適応と中止基準

八橋 弘* 矢野 公士*
長岡 進矢* 阿比留 正剛*

索引用語：急性肝炎，核酸アナログ，HBV遺伝子型，劇症肝炎

**B型急性肝炎の感染経路，
慢性化率，遺伝子型**

B型肝炎ウイルスは、肝細胞で増殖し血液を循環することより血液、体液が感染源となる。輸血、医療事故による針汚染でもHBV感染が成立し、1980年代には、これらの医療行為に関連したHBV感染事例が散発的に報告されていた。しかし1999年、日赤では世界に先駆けて献血血液に対してHBV、HCV、HIVの3種類のウイルスを対象に核酸増幅検査(NAT)の導入を行い、NAT検査結果が陰性である血液製剤のみを医療機関に供給することを実施した。これらの献血血液検査の強化のおかげで現在では輸血後B型肝炎事例は極めて稀となっている。また、1987年HBVに汚染された針刺し事故で2名の医師がHBV劇症肝炎で死亡した事例が報告されて以後、医療従事者に対するHBワクチン投与が普及し、病院内でのHBV汚染感染事例も激減している。現在、成人でのHBV初

感染例の多くは性交渉による感染である。

HBV感染の慢性化率は、感染時年齢により異なる。HBe抗原陽性の母親より出生した児(垂直感染)の場合、すなわち新生児期の感染では90%、3歳以下では約80%、4歳から10歳までの感染では約30%が慢性化すると報告されている。成人例での慢性化率に関しては、欧米とわが国では頻度が異なる。欧米での成人HBV初感染例の慢性化率は10%前後であり、女性より男性において慢性化しやすいといわれている。一方、わが国での成人HBV初感染例の慢性化率は1%以下と報告されてきた。10%と1%、欧米とわが国での成人HBV初感染例の慢性化率の違いは、当初は人種差によると考えられてきたが、後述するように、最近ではHBV遺伝子型の違いが慢性化率の差に関係すると考えられるようになった。

HBVの種類は、AタイプからHタイプに大きくは8種類のHBV遺伝子型に分類される。Orito¹⁾らによると、わが国のHBVキャ

Hiroshi YATSUHASHI et al : Clinical research center national nagasaki medical center

*国立病院機構長崎医療センター治療研究部 [〒 856-8562 大村市久原2丁目 1001-1]

表1 国立病院機構共同研究班B型急性肝炎登録症例(N=459)
HBV genotype年次別頻度(文献2から引用)

年	A	B	C	D	E	F	G	H	計(例)
1991	4	2	27	0	0	0	0	0	33
1992	0	1	25	0	0	0	0	0	26
1993	2	0	24	0	0	0	0	0	26
1994	1	1	21	0	0	0	0	1	24
1995	2	2	20	0	0	0	0	0	24
1996	0	3	15	0	0	0	0	0	18
1997	2	0	6	0	0	0	0	0	8
1998	1	2	21	0	0	0	0	0	24
1999	3	1	11	0	0	0	0	0	15
2000	3	0	19	1	0	0	0	0	23
2001	5	2	24	0	0	0	0	0	31
2002	5	3	14	0	1	0	0	0	23
2003	6	7	11	0	0	0	0	0	24
2004	14	4	25	0	0	0	0	0	43
2005	11	5	18	0	0	0	0	0	34
2006	11	3	25	0	0	0	0	0	39
2007	23	4	16	0	0	0	1	0	44
計	93	40	322	1	1	0	1	1	459
(%)	(20.3)	(8.7)	(70.2)	(0.2)	(0.2)	(0.0)	(0.2)	(0.2)	

リアのHBV遺伝子型分布は、Aタイプ1.7%、Bタイプ12%、Cタイプ85%と報告している。一方、国立病院機構の急性肝炎調査研究班報告(国立病院機構共同研究：本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型肝炎(genotypeA)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究班、主任研究者 矢野公士)²⁾によると、1991年から2007年のB型急性肝炎登録症例459例中、HBV遺伝子型がAタイプ20.3%、Bタイプ8.7%、Cタイプ70.2%(表1)と報告している。HBVキャリアのHBV遺伝子型分布に比較して、急性肝炎例では、明らかにAタイプの頻度が高い。またB型急性

肝炎登録症例での過去17年間のAタイプの頻度の推移に注目すると、Aタイプの頻度は2000年以後増加し、2007年の登録症例に限ると44例中23例(52%)と過半数を占めるまでに至った。Aタイプは、欧米やアフリカのHBVキャリアに広くみられるHBV遺伝子型であり、わが国には本来存在しないタイプである。国立病院機構の急性肝炎調査からは、Aタイプの感染は、近年、諸外国との国際交流が盛んになったことを背景に輸入感染症としてまず関東地域に欧米から持ち込まれ、性交渉の感染経路によって2000年以後、急速にわが国全体に広がったと考えられる。わが

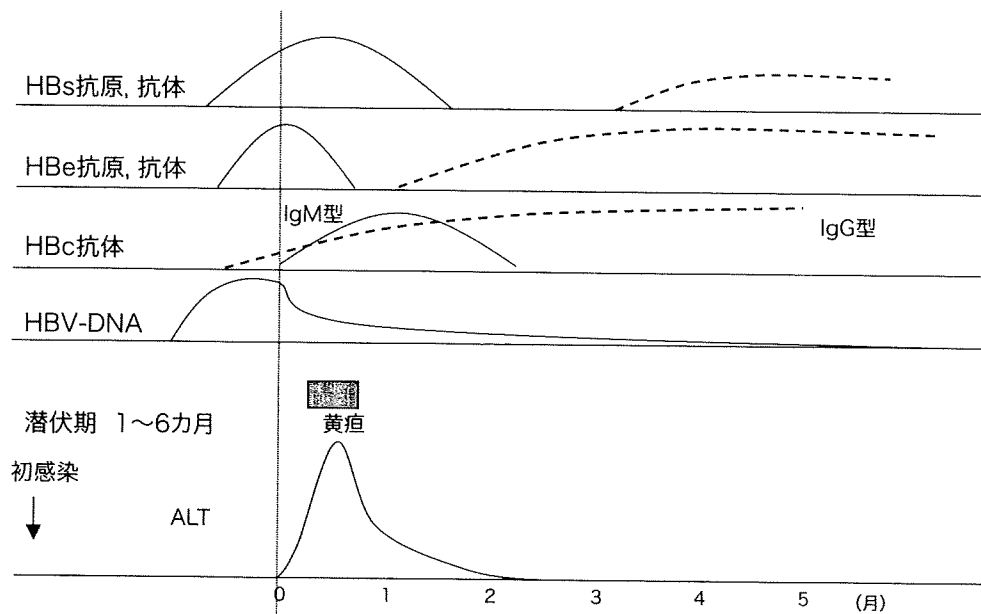


図1 B型急性肝炎の臨床経過

国においてもAタイプのB型急性肝炎例では成人でも10%前後が慢性化するといわれ、欧米での成人感染例での頻度と近似している。今までは1%以下といわれてきたHBV成人初感染例からの慢性化例、HBVキャリア化例は、Aタイプ感染の増加に伴って、今後、わが国でも増加することが危惧されている。

2 B型急性肝炎の経過とウイルスマーカー

B型急性肝炎では潜伏期間中にHBs抗原、HBe抗原、HBV-DNAなどが検出される(図1)。肝炎発症前からIgG型HBc抗体は陽性化する。肝炎の発症、ALT (GPT)、AST (GOT)の上昇とともにIgM型HBc抗体が血液中出现し、平均6カ月間持続陽性化する。典型例ではALT (GPT)、AST (GOT)の低下とともに、経過中にHBe抗原が陰性化しHBe抗体陽性となる。HBs抗原の消失の確認はB型急性肝炎のウイルス学的治癒を判定する重要な検査項目であり臨床症状が安定した場合で

も必ず確認を行う。HBs抗原が肝炎発症後6カ月間以上持続陽性の場合には、慢性化と判断する。B型急性肝炎の早期診断にはHBs抗原、IgM型HBc抗体の検出が有用であるが、初診時には、すでにHBs抗原が消失ないしHBs抗体が陽転化(重症型に多い)したB型急性肝炎例も10%前後存在することから、HBs抗原陰性であってもB型急性肝炎は否定できず、B型急性肝炎の診断ではIgM型HBc抗体検査を省略してはいけない。

またIgM型HBc抗体の測定はHBVキャリアの急性発症(抗体価低値)と急性B型肝炎(抗体価高値)との鑑別に有用とされているが鑑別に苦慮する症例も散見され、臨床経過の追跡、総合判断が必要とする場合も少なくない。なおIgM型HBc抗体の測定法は、従来に比して高感度(クリア法)となり、HBVキャリアの急性発症(抗体価低値)と急性B型肝炎(抗体価高値)の鑑別の抗体価はクリア法で10.0である点は認識を新たにすべきであろう(図2)³⁾。またHBV遺伝子のPreCore領域(nt1896) CorePromoter (nt1762,nt1764) の

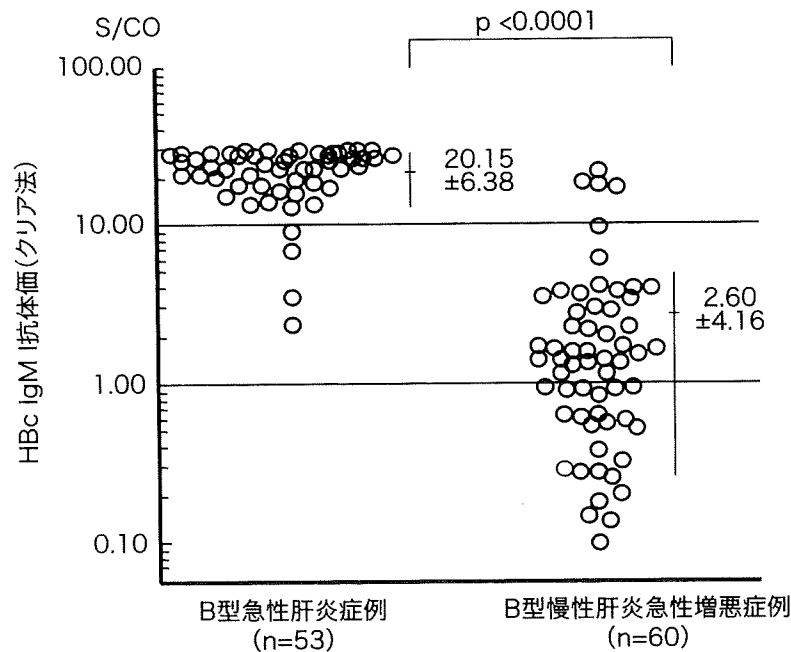


図2 B型急性肝炎症例とB型慢性肝炎急性増悪症例とのIgMHBc抗体価(クリア法での比較)(文献3から引用)

表2 B型急性肝炎症例の各種検査値の時間的推移(文献5から引用)

	発症時	6カ月目	12カ月目以後
ALT値の正常化	0% (0/19)	100% (18/18)	100% (12/12)
HBs抗原の陽性率	89% (17/19)	0% (0/18)	0% (0/12)
HBs抗体の陽性率	0% (0/19)	78% (14/18)	83% (10/12)
血中HBV DNA陽性率(PCR法)	100% (19/19)	72% (13/18)	33% (4/12)

遺伝子変異は、後述するように重症肝炎劇症化の予知に一般的に用いられるが、HBVキャリアの急性発症では両遺伝子変異例が多いのに対し、急性B型肝炎ではともに野生型が多いことから、これらの遺伝子変異パターンの測定は、その鑑別にも有用である⁴⁾。

血中HBV-DNAは病初期に上昇し発症後すみやかに低下するが、高感度のPCR法を用いると、HBs抗原消失後の回復期(症例によってはHBs抗体出現後)においても高頻度に長期に検出されるが、時間とともに消失していく(表2)⁵⁾。B型急性肝炎治癒症例のうち、HBs抗原陰性化後も微量ながらも1年以

上血中HBV-DNAが検出される例と、早期に血中HBV-DNAが消失した例との比較では、前者においてHBc抗体価が低いという報告⁶⁾があるも、肝炎の治癒という観点では臨床的には特に差を認めていない。B型急性肝炎治癒判定は、血中HBV-DNAの陰性化ではなく従来どおりHBs抗原の陰性化を確認することで十分と考えられる。

1980年から2004年の期間、国立病院機構の急性肝炎調査研究班に登録されたB型急性肝炎の予後調査⁷⁾によると、B型急性肝炎登録症例1,001例中、重症肝炎は43例(4.3%)、劇症肝炎は22例(2.2%)、死亡例は14例

(1.4%)であった。B型急性肝炎の6.5%の例が重症肝炎ないし劇症化し、1.4%が死亡したという頻度である。B型急性肝炎の重症度と、HBV遺伝子のPreCore領域(nt1896)とCorePromoter (nt1762, nt1764)の遺伝子変異の間には密接な関係がみられ、HBV遺伝子型BタイプとCタイプのB型急性肝炎では、これらの領域に変異がある場合には、ない場合に比較して5~6倍、劇症化、重症化しやすいことが明らかとなっており、重症化の予測に用いられるようになっている²⁾。

3

B型急性肝炎に対する 核酸アナログ投与

B型急性肝炎は、一般的には自然治癒する疾患であり、通常経過例では特別な治療は必要ない。よって特殊治療の介入が必要な病態ないし核酸アナログ投与が必要な状況とは、下記の3つの場合が想定される。

1. 劇症肝炎への進行、肝不全死亡が危惧される場合。
2. 遷延化、慢性化が危惧される場合。
3. 罹病期間の短縮、病像や症状の早期改善を目的とする場合。

1. 重症肝炎、劇症肝炎例に対する核酸アナログ投与

B型重症肝炎、劇症肝炎例に対する核酸アナログ投与は、すでに多くの病院で行われているにもかかわらず、その治療成績に関する報告は限られている。

少数例での報告に関しては、2002年に東京女子医大のToriiら⁸⁾が3例のB型急性肝炎症例に対して半年から1年の期間、ラミブジン150 mg投与を行った経過を報告している。それによると副作用など特に安全性には問題なく投与1カ月以内にすべての検査所見はすみやかに改善するも3例中2例においてHBs

抗体が1年経過しても出現しなかったことに注目して考察している。また2004年、Kondili LAら⁹⁾は、劇症肝炎、重症肝炎、肝炎遷延化例を含む6例にラミブジンを投与し5例が回復したと報告している。

10例以上の治療報告に関しては、2004年にSchmilovitz-Weiss Hら¹⁰⁾は、急性肝炎重症型の基準を満たした15例にラミブジン100 mgを3~6カ月間投与した経過を報告している。15例中2例では肝臓移植となるも残りの13例中では治療に反応して肝機能はすみやかに回復したという。検査を施行できた11例では全例回復期においてHBs抗原の消失(100%)、11例中9例(81%)にHBs抗体の出現を確認したという。彼らはラミブジンの投与時期と治療期間に関して、移植に至った2例では薬剤投与開始時期が6週目と遅過ぎたこと、一方、治療開始時期が早いとラミブジン投与によりウイルス増殖が早期に抑制されHBVに対する免疫反応が十分に誘導されずHBs抗体の産生が抑制されるのではないかと、という点を考察している。また治療期間に関してはラミブジン投与による薬剤耐性の問題を回避するために3~6カ月間に設定したという。

2006年、Tillmann HLら¹¹⁾は、17例の劇症肝炎、重症肝炎にラミブジン100 mgから150 mgを投与しその経過を報告している。17例中3例は移植に移行するも14例(82.4%)が回復し、この14例は6カ月以内に全例HBs抗原が消失したという。また、対象として設定した過去のラミブジン非投与群の患者生存率が20例中4例(20%)であったのに比して、ラミブジン投与群では82.4%の生存率であり、両群間に有意差($P<0.001$)があったと報告している。

2008年、岡山大のMiyakeら¹²⁾は、33例の

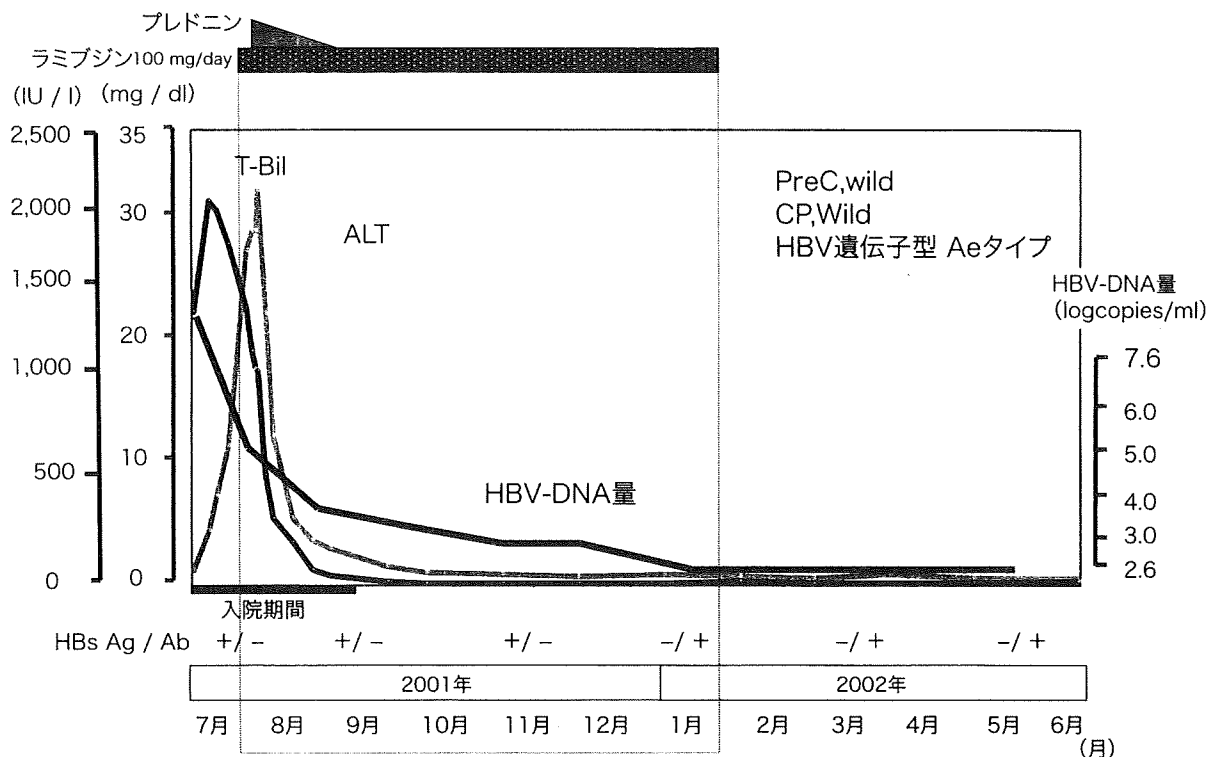


図3 ラミブジン治療を行った28歳男性のB型急性肝炎症例の経過 (長崎医療センター症例)

B型劇症肝炎のうち、ラミブジン100～150 mg投与した10例と非投与の23例をレトロスペクティブに解析している。ラミブジン投与群の生存率70%であったのに対し非投与群では26%であり、死亡に関わる因子に関する多変量解析では、1)年齢45歳以上、2) Systemic inflammatory response syndrome有り、3)ラミブジン治療無し、の3因子が抽出されたと報告している。

重症肝炎、劇症肝炎を対象としたラミブジン投与に関する過去の報告をまとめると、副作用などの問題はなく有効であることを示した報告が多い。重篤な病態である重症肝炎、劇症肝炎を対象としたProspectiveな比較試験は今後も実施し難いことが予想され、現時点でのコンセンサスとして少なくとも重症肝炎の診断基準を満たした場合にはすみやかに核酸アナログによる治療を開始すべきである。

2. 遷延化、慢性化防止のための核酸アナログ投与

遷延化、慢性化防止を目的とした核酸アナログ治療やインターフェロン(IFN)治療の有効性評価に関しては、無治療群との比較試験が必要である。それに関しては過去に2つの成績が報告されている。

B型急性肝炎に対するIFN治療の比較試験は1997年Tassopoulos NCら¹³⁾が100例を対象に実施している。300万単位の α 2bIFNを34例に、1,000万単位の α 2bIFNを33例に、ともに週3回3週間投与を行い、プラセボである33例との比較を行った。IFN投与群では、症状持続期間の短縮、HBs抗体価の高力価が得られるも、遷延化、慢性化防止に関してはIFN治療群、プラセボ群ともに症例がみられず、遷延化、慢性化に対するIFN治療の有効性は示すことができなかったと報告している。

B型急性肝炎に対するラミブジン投与の無作為比較試験に関しては、2007年インドのKumarら¹⁴⁾が報告したものが唯一のものである。彼らはビリルビン値で5 mg/dL以上を示したB型急性肝炎症例を、ラミブジン100 mgを3カ月間した31例の投与群と無治療群40例とでの2群比較を行った。その結果、ラミブジン投与群では、HBV-DNA量の低下が顕著であるも、それ以外の臨床経過、肝炎重症化、HBs抗原の12カ月目陽性者数(ラミブジン投与群2/31, 無治療群3/40), 18カ目の陽性者数(ラミブジン投与群1/31, 無治療群1/40)で差がなかったと報告している。

現時点では、B型急性肝炎の遷延化、慢性化防止の目的としたIFN治療および核酸アナログ投与の有効性は示されていない。

3. 罹病期間の短縮、病像や症状の早期改善を目的とする場合の核酸アナログ投与

罹病期間の短縮、病像や症状の早期改善を目的とする場合の核酸アナログ投与の有効性についてもKumarら¹⁴⁾の報告からは現時点では明確には証明されていない。

4. B型急性肝炎に対する核酸アナログ投与の適応基準と中止基準に関する考察

現時点でのB型急性肝炎に対する核酸アナログ投与の適応は、通常型のB型急性肝炎では適応がなく劇症肝炎、重症肝炎に限るべきであろう。重症肝炎での投与基準とは、脳症の有無にかかわらずPT40%の値を示さないし示すことが十分予想された場合である。また今までの報告からは、仮にPT値の低下がなくともビリルビン値が10 mg/dL以上の場合には、重症肝炎に準じて核酸アナログを投与してもよいと判断される。

ラミブジンの投与期間に関しては薬剤耐性

の観点からは3月から6カ月以内に限定した報告が多いも中止基準に関して明確に言及した報告はない。今までの報告からはHBs抗原が陰性化した時点で中止しても問題となった例はなく、HBs抗原の陰性化後、またできればHBs抗体の陽性確認後に中止することが望ましいと考えられる。

最後に当院で経験した遺伝子型AeタイプのB型急性肝炎症例でビリルビン値が33 mg/dLを示した例の経過を示す(図3)。ラミブジンとステロイドの治療開始後、肝機能はすみやかに改善し、HBs抗原陰性、HBs抗体陽性確認後にラミブジンを中止するも再燃なく治癒した症例である。

文 献

- 1) Orito E, Ichida T, Sakugawa H et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001
- 2) (国立病院機構共同臨床研究) 本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型肝炎(genotype A)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究, 平成19年度報告書(主任研究者, 矢野公士)
- 3) 中尾留美子, 八橋 弘, 明時正志, 他 : B型急性肝炎とHBVキャリア急性増悪のCLIA法IgM-HBc抗体価による判別, *肝臓*47 : 279-282, 2006
- 4) Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R et al : Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 23 : 790-793, 2008
- 5) Lin ZM, Yatsushashi H, Daikoku M et al : Hepatitis B virus of genotype C persistence after recovery from acute hepatitis B virus infection in Japan. *Hepatol Res* 25 : 244-253, 2003
- 6) Akahane Y, Okada S, Sakamoto M et al : Persistence of hepatitis B viremia after recovery from acute hepatitis B: correlation between anti-HBc titer and HBV DNA in serum. *Hepatol Res* 24 : 8, 2002
- 7) 矢野公士, 八橋 弘 : 高齢者急性肝炎, 劇症肝

- 炎の実態と対策, 肝胆膵 53 : 95-100, 2006
- 8) Torii N, Hasegawa K, Ogawa M et al : Effectiveness and long-term outcome of lamivudine therapy for acute hepatitis B. *Hepatol Res* 24 : 34, 2002
- 9) Kondili LA, Osman H, Mutimer D : The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases) . *J Viral Hepat* 11 : 427-431, 2004
- 10) Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E et al : Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int* 24 : 547-551, 2004
- 11) Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L et al : Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 13 : 256-263, 2006
- 12) Miyake Y, Iwasaki Y, Takaki A et al : Lamivudine treatment improves the prognosis of fulminant hepatitis B. *Intern Med* 47 : 1293-1299, 2008
- 13) Tassopoulos NC, Koutelou MG, Polychronaki H : Paraloglou-Ioannides M Hadziyannis, SJ. Recombinant interferon-alpha therapy for acute hepatitis B: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Viral Hepat* 4 : 387-394, 1997
- 14) Kumar M, Satapathy S, Monga R et al : A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology* 45 : 97-101, 2007

*

*

*

1

B 型肝炎の病態解明最前線

(1) HBV 感染症の自然史

八橋 弘* 長岡 進矢*
斐 成寛* 阿比留正剛*

Key words: HBV キャリア, 自然経過, 肝癌, HBV-DNA 量

要 旨

HBV キャリアの自然経過は, ① Immune tolerance 期, ② Immune clearance 期 (HBeAg⁺ chronic hepatitis B 期), ③ Low replicative 期 (Inactive carrier state 期), ④ Reactivation 期 (HBeAg⁻ chronic hepatitis B 期), ⑤ Recovery 期, という五つの時相に分類される。最近, HBV 発癌の危険因子として, 高 HBV-DNA 量であることが明らかとなり注目されている。

I. HBV キャリアの感染経路, 初感染例での持続感染の頻度

この項のポイント

- 日本の HBV キャリアのおもな感染経路は, 20 年以上前の垂直感染と 3 歳以下の乳幼児水平感染である。

HBs 抗原が 6 カ月間以上持続陽性を示す者を HBV キャリアと呼ぶ。HBV キャリアの感染経路は垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる母子感染であり, HBe 抗原陽性の母親からの出産時に感染が成立し, その約 90% がキャリア化するといわれている。一方,

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター治療研究部

(〒856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1)

乳幼児期の HBV キャリア成立年齢に関する調査では, 3 歳以下では約 80%, 4~10 歳までの感染では約 30% がキャリア化したと報告されている。

成人 B 型急性肝炎例がキャリア化の場合には, HBV genotype A の感染の可能性を考慮する必要がある。しかし, 現在のわが国に存在する約 130 万人の HBV キャリアのおもな感染経路は, HB ワクチンによる母子感染防止事業が開始される 20 年以上前の垂直感染と 3 歳以下の乳幼児水平感染である。

II. HBV キャリアの自然経過

この項のポイント

- HBV キャリアの自然経過は, 五つの時相に分類される。

HBV そのものは細胞障害性を有していないことから, HBV 持続感染はウイルス, 肝細胞, 宿主免疫機構の三つの因子のバランスのなかで成立する。HBV キャリアは, 従来は, ① Immune tolerance 期, ② Immune clearance 期, ③ Low replicative 期または integrated 期, という三つの時相に分類されていた。しかし, 1989 年以後, HBe 抗原産生に関与する pre-

表1 B型慢性肝炎の自然経過の分類

時相	ALT 値	肝組織所見	HBV-DNA 量	HBeAg	HBsAg
Immune Tolerance 期	正常またはわずかに上昇	軽度の炎症所見, 軽度の線維化所見	高レベル (10 ⁸ to 10 ¹¹ copies/ml)	(+)	(+)
HBeAg ⁺ chronic Hepatitis B 期	持続的に上昇	高度の炎症所見, 線維化の程度には幅がある	高レベル (10 ⁶ to 10 ¹⁰ copies/ml)	(+)	(+)
HBeAg ⁻ chronic Hepatitis B 期	上昇, しばしば変動	高度の炎症所見, 線維化の程度には幅がある	中等度レベル, しばしば変動する (10 ³ to 10 ⁸ copies/ml)	(-)	(+)
Inactive carrier State 期	正常	炎症所見に乏しい, 通常, 線維化の程度は軽度	低レベルないし検出されないレベル (<10 ⁴ copies/ml)	(-)	(+)
Recovery 期	正常	炎症所見に乏しく, 線維化の程度も軽度	血中からは検出されない (肝臓には低レベルで存在)	(-)	(-)

[文献3]より引用]

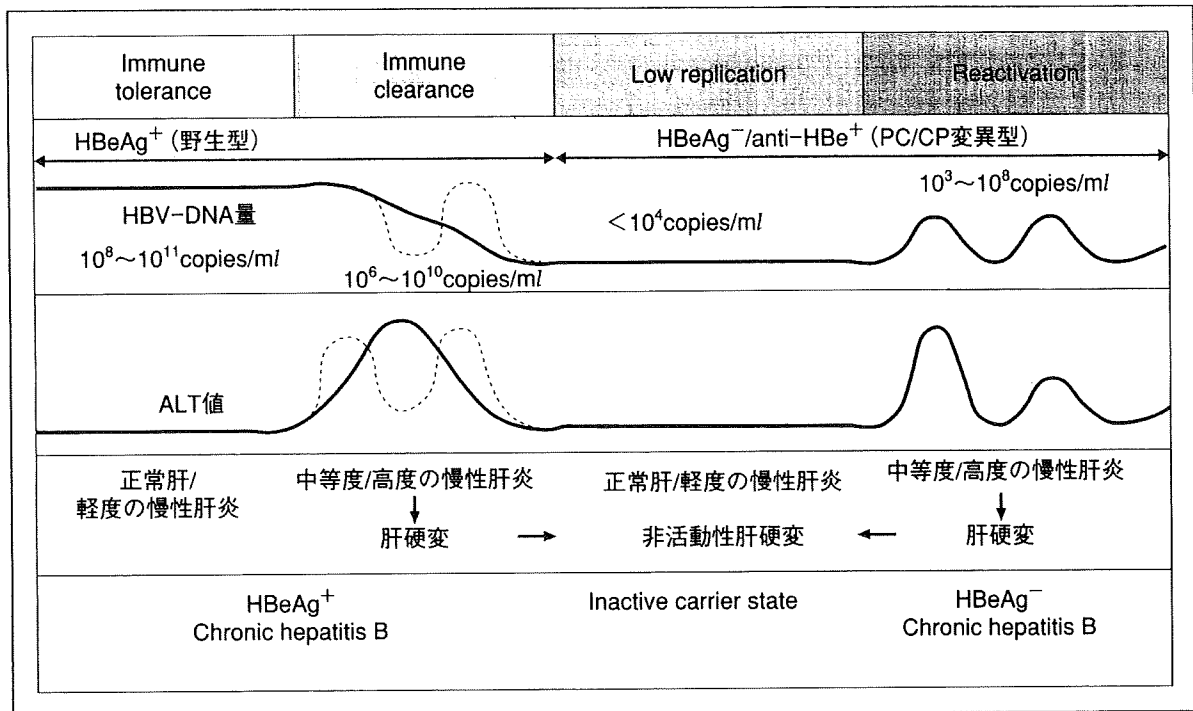


図1 HBV キャリアの自然経過

[図は文献1]より引用, HBV-DNA 量は文献3)より値を引用]

core 領域や core promoter 領域の HBV 遺伝子変異, 遺伝子構造と機能に関する知見が集積され, HBe 抗原陰性でもウイルスが増殖し肝病変が進展することが確認された。このことから, 最近では, 表1に示すように, ALT 値, 組織所見, HBV ウイルスマーカー (HBV-DNA,

HBeAg, HBsAg)などを評価したうえで, ① Immune tolerance 期, ② Immune clearance 期 (HBeAg⁺ chronic hepatitis B 期), ③ Low replicative 期 (Inactive carrier state 期), ④ Reactivation 期 (HBeAg⁻ chronic hepatitis B 期), ⑤ Recovery 期, という五つの時相に分類し,

図1のように表記するようになった^{1)~4)}.

1. Immune tolerance 期

この時期はいわゆる肝機能正常の HBe 抗原陽性無症候性キャリアとして捉えられている。HBV 増殖は活発で HBV-DNA 量は $10^8 \sim 10^{11}$ copies/ml という高値を示し、ウイルス抗原に対する宿主サイドの認識が成立していない免疫寛容の状態であり、肝組織所見は正常か、炎症所見はあってもきわめて軽微である。垂直感染で HBV 持続感染が成立した場合、15 歳前後までこのような時期が持続する。

2. Immune clearance 期 (HBeAg⁺ chronic hepatitis B 期)

HBV に対する感染個体の免疫応答、細胞性免疫が活性化し、サイトカインなどの誘導により肝炎が発症する時期である。ALT 高値持続の著しい肝機能障害を呈しながら HBV 感染肝細胞が徐々に排除されることから、Immune tolerance 期に比して HBV 増殖はやや低下し、HBV-DNA 量は $10^6 \sim 10^{10}$ copies/ml の範囲内の値を示す。いわゆる HBeAg 陽性の慢性肝炎の時期であり、年齢としては 15~35 歳に相当する。この免疫排除の時期に、激しい肝炎が生じた場合には肝不全症状を呈することがある。激しい肝炎の後には、しばしば HBe 抗原-HBe 抗体のセロコンバージョンが認められる。

肝組織所見に関しては、慢性肝炎時期の炎症が軽い場合は軽度の線維化を残すのみで治癒するが、激しい炎症が長期間持続した場合、肝線維化は高度となり肝硬変に進展する。肝炎の急性増悪に伴う肝小葉改築の程度と広がりとその持続期間が、B 型慢性肝疾患の予後を決定すると考えられる。

3. Low replicative 期 (Inactive carrier state 期)

HBV に対する宿主免疫が優位になり、HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性のセロコンバージョンが持続し、ALT 値も持続正常を示す時期である。この時期では HBV 増殖は HBV-DNA 量 10^4 copies/ml 未満に持続低下し HBV-DNA は polymerase chain reaction (PCR) 法で検出される程度である。肝細胞のヒトゲノム内に HBV 遺伝子は組み込まれ、もしくは微量のウイルスの存在により HBs 抗原は陽性となる。肝組織所見に関しては、炎症所見は沈静化し、Reactivation 期に移行しないかぎり組織進展はなく、発癌リスクも低下する。一般的には B 型肝炎の臨床的寛解と見なされている。

4. Reactivation 期 (HBeAg⁻ chronic hepatitis B 期)

一度、Low replicative 期に移行した例の約 20~30% の例では、自然経過、もしくは免疫抑制剤の使用などが誘引となって、HBV が再増殖し、ALT 値の変動が始まる。この時期を最近では Reactivation 期ないし HBeAg⁻ chronic hepatitis B 期と命名するようになった。HBe 抗原産生に關与する precore 領域や core promoter 領域の HBV 遺伝子変異を伴っていることから、HBe 抗原は陽転化せず、HBV 増殖は HBV-DNA 量 $10^3 \sim 10^8$ copies/ml の中等度の範囲で変動する。

肝組織所見に関しては、HBeAg⁺ chronic hepatitis よりも激しい炎症所見を示す例がみられ、時に致死的な肝不全状態を示すこともある。HBV genotype B, C, D 感染者では、HBV genotype A 感染者に比較して Reactivation 期を示す例が多いと報告されている。現在では、Reactivation 期 (HBeAg⁻ chronic hepatitis B 期) の患者は、肝硬変、肝癌進展のハイリスクで

あると考えられるようになった。

5. Recovery 期

Low replicative 期を経過した後、一部の患者では HBs 抗原が消失し、HBs 抗体陽性の Recovery 期となる。PCR 法を用いても血中 HBV-DNA は検出されない例がほとんどであり、血液生化学所見、組織所見ともに改善を示す。B 型肝炎ウイルスキャリア成人例における HBs 抗原の年間消失率は 0.5~2.5%、平均 1.0%前後と考えられている²⁾。

III. HBe 抗原-HBe 抗体のセロコンバージョン

この項のポイント

- B 型肝炎の年間のセロコンバージョン率は、平均 10%/年である。

Immune clearance 期に HBe 抗原-HBe 抗体のセロコンバージョンが認められる。B 型肝炎を対象とした場合の年間のセロコンバージョン率は、2.7~21.1%/年、平均 10%/年と考えられている。HBe 抗原-HBe 抗体のセロコンバージョンに関わる因子として、① 高齢であること、② ALT 値が高いこと、③ 肝炎の急性増悪、④ HBV genotype (B>C)、⑤ 人種(アジア人以外)などが報告されている。ALT 値に関しては、18 カ月の観察期間内にセロコンバージョンが生じる確率は、ALT 値が正常値の 5 倍以上を示した場合は 60%、5 倍未満の場合は 15%と報告されている。ALT 値の上昇は、宿主免疫によって感染肝細胞が排除されている状態を表し、その後セロコンバージョンが生じ、肝炎が沈静化する。ALT 値の上昇は予後不良のサインだけでなく、予後良好のサインでもあることを理解すべきである。

IV. 肝硬変への進展

この項のポイント

- Immune clearance 期の長さや炎症の重症度によって肝硬変進展が規定される。

Immune clearance 期の長さや炎症の重症度によって肝硬変進展が規定される。B 型肝炎からの年間の肝硬変進展率は、HBe 抗原陽性 B 型肝炎で 2~6%、HBe 抗原陰性 B 型肝炎で 8~10%と報告されており、HBe 抗原陰性 B 型肝炎において肝硬変進展リスクが高い。これは、この対象群が高齢であり、また慢性肝炎のなかでも肝線維化進展例が多いことに起因している。

肝硬変進展の危険因子としては、① 高齢であること、② 男性であること、③ HBV 増殖が活発であること、④ HBV genotype が C タイプであること、⑤ core promoter の変異があること、⑥ 他のウイルスとの重複感染(HCV, HIV, HDV)、⑦ アルコール飲酒、などが報告されている⁵⁾。

V. 肝癌への進展

この項のポイント

- HBV キャリアの年間肝癌発生率は、Inactive carrier では 0.2%以下、肝硬変を伴わない慢性肝炎では 1%以下、代償性肝硬変では 2~3%、非代償性肝硬変では 7~8%である。

HBV 感染者は、非感染者に比して肝癌発生のハイリスク群である。東アジアなどの HBV 高罹患国での HBV キャリアの年間肝癌発生率は、非活動性キャリアで 0.2%、肝硬変を伴わない慢性肝炎で 0.8~1.0%、代償性肝硬変で 3.2~4.3%と報告されている(表 2)。一方、欧州などの HBV 低罹患国での年間肝癌発生率は、非活動性キャリアで 0.02%、肝硬変を伴わない慢性肝炎で 0.1%、代償性肝硬変で 2.2%と報告されており(表 2)、同じ病態でも HBV

表2 HBV キャリアでの年間肝癌発生率に関する報告

臨床的背景	地理的範囲, 文献	患者数	追跡調査 期間(年)	HCC 発生率	95%確信 区間
無症候性キャリア	北アメリカ ^{8),9)}	1,804	16	0.1	0.07~0.14
	台湾, 中国 ^{3),10)~12)}	18,869	8	0.7	0.61~0.70
	日本 ¹³⁾	513	7.3	0.2	0.08~0.39
非活動性キャリア	ヨーロッパ ^{14)~16)}	410	16	0.02	0~0.04
	台湾 ¹⁷⁾	189	8	0.2	0~0.42
慢性肝炎	ヨーロッパ ^{18)~23)}	471	5.9	0.1	0~0.27
	台湾 ^{23),24)}	461	4.0	1.0	0.36~1.56
	日本 ^{2),25)}	737	5.1	0.8	0.46~1.06
代償性肝硬変	ヨーロッパ ^{1),4),6),19),23)}	401	5.8	2.2	0.62~2.80
	台湾, シンガポール ^{10),27),28)}	278	4.3	3.2	1.94~4.55
	日本 ^{7),26),29)}	306	5.8	4.3	3.40~5.25

- 1) Fattovich, G. : Am. J. Gastroenterol. 97; 2886-2895, 2002
- 2) Takano, S. : Hepatology 21; 650-655, 1995
- 3) Sun, C. A. : Am. J. Epidemiol. 157; 674-682, 2003
- 4) Mazzella, G. : J. Hepatol. 24; 141-147, 1996
- 5) Benvegna, L. : Cancer 83; 901-909, 1998
- 6) Chiamonte, M. : Cancer 85; 2132-2137, 1999
- 7) Kato, Y. : Cancer 74; 2234-2238, 1994
- 8) Villeneuve, J. P. : Gastroenterology 106; 1000-1005, 1994
- 9) McMahan, B. J. : Hepatology 32; 842-846, 2000
- 10) Beasley, R. P. : Cancer 61; 1942-1956, 1988
- 11) Yu, M. W. : Am. J. Epidemiol. 145; 1039-1047, 1997
- 12) Evans, A. A. : Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 11; 369-376, 2002
- 13) Sakuma, K. : Hepatology 8; 1642-1646, 1988
- 14) De Franchis, R. : Ann. Intern. Med. 118; 191-194, 1993
- 15) Bellentani, S. : J. Hepatol. 36; S228, 2002
- 16) Manno, M. : Gastroenterology 127; 756-763, 2004
- 17) Hsu, Y. S. : Hepatology 35; 1522-1527, 2002
- 18) Fattovich, G. : Gut 32; 294-298, 1991
- 19) Di Marco, V. : Hepatology 30; 257-264, 1999
- 20) Mazzella, G. : Am. J. Gastroenterol. 94; 2246-2250, 1999
- 21) Brunetto, M. R. : J. Hepatol. 36; 263-270, 2002
- 22) Niederau, C. : N. Engl. J. Med. 334; 1422-1427, 1996
- 23) Papatheodoridis, G. V. : J. Hepatol. 34; 306-313, 2001
- 24) Liaw, Y. F. : Gastroenterology 90; 263-267, 1986
- 25) Lin, S. M. : Hepatology 29; 971-975, 1999
- 26) Ikeda, K. : J. Hepatol. 28; 930-938, 1998
- 27) Liaw, Y. F. : Liver 9; 235-241, 1989
- 28) Oon, C. J. : Cancer Chemother. Pharmacol. 31; S137-S142, 1992
- 29) Ikeda, K. : Cancer 82; 827-835, 1998

[Fattovich, G., et al. : Gastroenterology 127(Suppl. 1) ; S35-S50, 2004⁹⁾より引用]

高罹患国と低罹患国では肝癌発生リスクが異なる⁵⁾。

HBV キャリアでの年間肝病変進展率をまとめたものが図2^{2),4),5)}である。年間肝癌発生率は、Inactive carrierでは0.2%以下、肝硬変を伴わない慢性肝炎では1%未満、代償性肝硬変では2~3%、非代償性肝硬変では7~8%であ

る。

肝癌進展の危険因子として、①高齢であること、②男性であること、③肝硬変があること、④肝癌の家族歴がある、⑤人種差(アジア人、アフリカ人)、⑥HBV増殖が活発であること、⑦HBV genotypeがCタイプであること、⑧core promoterの変異があること、⑨他のウイ

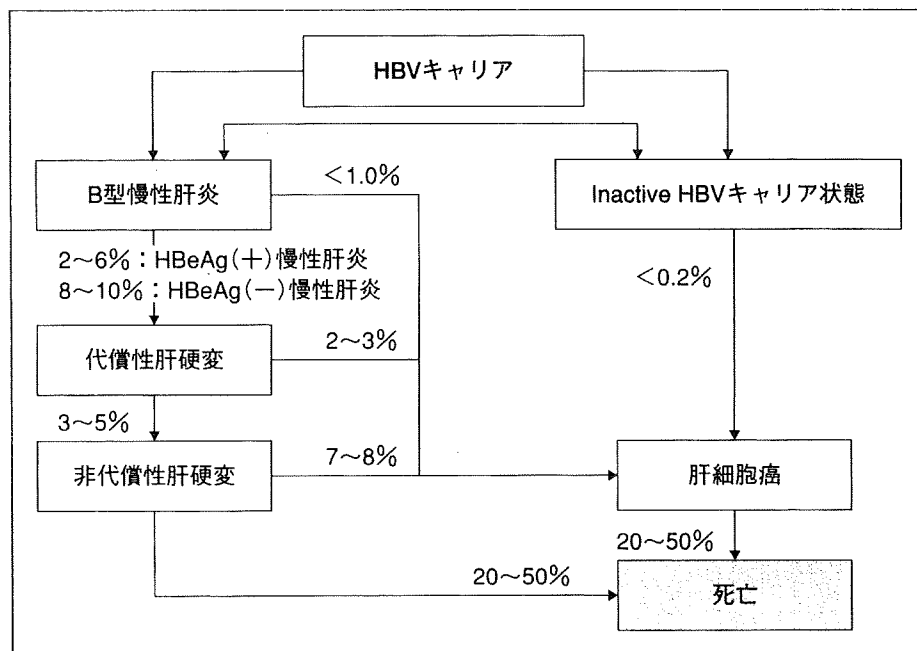


図2 HBV キャリアでの年間肝病変進展率の推定
〔文献2), 4), 5)より作成〕

表3 HBV キャリアを対象とした肝発癌に関連する危険因子に関する台湾での検討結果

リスク	全対象患者 (n=3, 653)		HBeAg 陰性者 (n=3, 088)		HBeAg 陰性, ALT 値正常, 肝 硬変を伴わない者(n=2, 925)	
	Multivariable- Adjusted HR	p 値	Multivariable- Adjusted HR	p 値	Multivariable- Adjusted HR	p 値
性差：男性	2.1	0.001	2.0	0.03	1.5	0.24
HBeAg 陽性	2.6	<0.001				
肝硬変あり	9.1	<0.001	7.9	<0.001		
HBV-DNA 量 <300 copies/ml (検出感度以下)	1.0	<0.001	1.0	<0.001	1.0	<0.001
HBV-DNA 量 10,000~99,999 copies/ml	2.3	0.02	2.6	0.01	4.5	0.001
HBV-DNA 量 100,000~999,999 copies/ml	6.6	<0.001	6.1	<0.001	11.3	<0.001
HBV-DNA 量 1,000,000 copies/ml 以上	6.1	<0.001	10.6	<0.001	17.7	<0.001

〔Chen, C. J., et al. : JAMA 295 ; 65-73, 2006⁹⁾より引用〕

ルスとの重複感染(HCV, HIV, HDV), ⑩アルコール飲酒, ⑪アフラトキシンなどが報告されている⁵⁾.

2006年, 台湾から報告されたHBVキャリアを対象とした肝癌発生リスクに関する論文⁶⁾は, 肝発癌にHBV-DNA量が密接に関係していることを示したものとして注目されている. 3,653名のHBVキャリアを平均11.4年間, 観察を行い, 経過発癌例を検討した.

表3に示すように, 全体では, 男性, HBe抗原陽性例, 肝硬変例, HBV-DNA量高値例で肝癌リスクが高いことが確認されている. 注目すべき点は, ALT値正常でかつ肝硬変を伴わない集団においても, HBV-DNA量高値例では, 低値に比して10倍以上肝発癌リスクが高いと報告している点である. この報告は, HBVキャリアでの肝癌発生ハイリスク群の囲い込みの方法としてHBV-DNA量の測定が有用であること, また抗ウイルス剤を用いての治療介入により持続的にHBV-DNA量を低下させることで肝癌抑止が可能であることを示唆している.

VI. HBs抗原-HBs抗体のセロコンバージョン

この項のポイント

- HBVキャリアの年間のHBs抗原消失率は平均1.0%である.

HBVキャリアにおいても一部の者ではHBs

抗原が消失, HBs抗体陽性のRecovery期に移行する. 年間のHBs抗原消失率は0.5~2.5%で平均1.0%²⁾, 長期的には25年間で40%消失すると報告されている. HBs抗原の消失は, 一般的には予後良好と考えられているが, HBs抗原消失にもかかわらず, 肝硬変, 肝癌進展例が少なくないという報告もある⁴⁾.

文 献

- 1) Fattovich, G.: Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin. Liver Dis.* 23; 47-58, 2003
- 2) Yim, H.J. and Lok, A.S.: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 43 (Suppl. 1); S173-S181, 2006, Review
- 3) Hoofnagle, J.H., Doo, E., Liang, T.J., et al.: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45; 1056-1075, 2007, Review
- 4) 八橋 弘, 長岡進矢, 阿比留正剛: HBVの自然経過と治療方針について. *日消誌* 104; 1450-1458, 2007
- 5) Fattovich, G., Stroffolini, T., Zagni, I., et al.: Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 127 (Suppl. 1); S35-S50, 2004
- 6) Chen, C.J., Yang, H.I., Su, J., et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295; 65-73, 2006

用語解説

◆アフラトキシン

アフラトキシンは, カビ毒の一種で, 熱帯から亜熱帯地域にかけて生息するアスペルギルス・フラバス(*Aspergillus flavus*)などのカビにより生成される. 輸入食物であるナッツ類, トウモロコシや輸入米などから検出されることがある. 今まで国産品から検出されたことはない. 一度に大量に

摂取すると急性中毒として肝不全で死亡することもあるが, おもに肝細胞癌を引き起こす原因物質として広く知られている. 2008年, アフラトキシンを含有した「事故米」を大阪の米販売業者が少なくとも1998年以前から各地に食品用として転売していたことが発覚して社会問題化した(事故米不正転売事件).

Summary

Natural Course of HBV Carriers

Hiroshi Yatsunami*, Sinya Nagaoka*,
Naruhito Hai* and Seigo Abiru*

The natural course of HBV carriers was divided into five phases. ① immune tolerance phase, ② immune clearance phase (HBeAg⁺ chronic hepatitis B), ③ low replicative phase (inactive carrier state phase), ④ reactivation phase (HBeAg⁻ chronic hepatitis B), and ⑤ recovery phase. Recently, high levels of serum HBV-DNA have come to be

regarded as one high risk factor in the development of hepatocellular carcinoma related to persistent HBV infections.

Key words: HBV carrier, natural course, hepatocellular carcinoma, HBV-DNA level

**Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center,
2-1001-1 Kubara, Omura-city, Nagasaki 856-8562,
Japan*