

Risk Factors for Long-Term Persistence of Serum Hepatitis B Surface Antigen Following Acute Hepatitis B Virus Infection in Japanese Adults

Kiyoaki Ito,^{1,13*} Hiroshi Yotsuyanagi,^{2*} Hiroshi Yatsunami,³ Yoshiyasu Karino,⁴ Yasuhiro Takikawa,⁵ Takafumi Saito,⁶ Yasuji Arase,⁷ Fumio Imazeki,⁸ Masayuki Kurosaki,⁹ Takeji Umemura,¹⁰ Takafumi Ichida,¹¹ Hidenori Toyoda,¹² Masashi Yoneda,¹³ Eiji Mita,¹⁴ Kazuhide Yamamoto,¹⁵ Kojiro Michitaka,¹⁶ Tatsuji Maeshiro,¹⁷ Junko Tanuma,¹⁸ Yasuhiro Tanaka,¹⁹ Masaya Sugiyama,¹ Kazumoto Murata,¹ Naohiko Masaki,¹ and Masashi Mizokami,¹ and the Japanese AHB Study Group

The proportion of patients who progress to chronicity following acute hepatitis B (AHB) varies widely worldwide. Moreover, the association between viral persistence after AHB and hepatitis B virus (HBV) genotypes in adults remains unclear. A nationwide multicenter study was conducted throughout Japan to evaluate the influence of clinical and virological factors on chronic outcomes in patients with AHB. For comparing factors between AHB patients with viral persistence and those with self-limited infection, 212 AHB patients without human immunodeficiency virus (HIV) coinfection were observed in 38 liver centers until serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) disappeared or a minimum of 6 months in cases where HBsAg persisted. The time to disappearance of HBsAg was significantly longer for genotype A patients than that of patients infected with non-A genotypes. When chronicity was defined as the persistence of HBsAg positivity for more than 6 or 12 months, the rate of progression to chronicity was higher in patients with genotype A, although many cases caused by genotype A were prolonged cases of AHB, rather than chronic infection. Multivariate logistic regression analysis revealed only genotype A was independently associated with viral persistence following AHB. A higher peak level of HBV DNA and a lower peak of alanine aminotransferase (ALT) levels were characteristics of AHB caused by genotype A. Treatment with nucleotide analogs (NAs) did not prevent progression to chronic infection following AHB overall. Subanalysis suggested early NA initiation may enhance the viral clearance. **Conclusion:** Genotype A was an independent risk factor for progression to chronic infection following AHB. Our data will be useful in elucidating the association between viral persistence after AHB, host genetic factors, and treatment with NAs in future studies. (HEPATOLOGY 2014;59:89-97)

Abbreviations: AHB, acute hepatitis B; ALT, alanine aminotransferase; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; anti-HBs, antibody to HBsAg; HBeAg, hepatitis B e-antigen; CLIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; ELA, enzyme immunoassay; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HIV, human immunodeficiency virus; IgM, immunoglobulin M; anti-HBe, antibody to HBeAg; NAs, nucleotide analogs; RPHA, reverse passive hemagglutination.

From the ¹The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Ichikawa, Japan; ²Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ³Clinical Research Center, NHO Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japan; ⁴Department of Gastroenterology, Sapporo Kosei General Hospital, Sapporo; ⁵First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Morioka, Japan; ⁶Department of Gastroenterology, Yamagata University School, Yamagata, Japan; ⁷Department of Hepatology, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan; ⁸Department of Medicine and Clinical Oncology, Chiba University, Graduate School of Medicine, Chiba, Japan; ⁹Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Tokyo, Japan; ¹⁰Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan; ¹¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Juntendo University Shizuoka Hospital, Shizuoka, Japan; ¹²Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan; ¹³Department of Gastroenterology, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan; ¹⁴National Hospital Organization Osaka National Hospital, Osaka, Japan; ¹⁵Department of Gastroenterology and Hepatology, Okayama University Graduate School of Medicine, Okayama, Japan; ¹⁶Department of Gastroenterology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan; ¹⁷First Department of Internal Medicine, University Hospital, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan; ¹⁸AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan; ¹⁹Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan.

Received January 5, 2013; accepted July 10, 2013.

Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most common persistent viral infections in humans. Approximately 2 billion people worldwide have been exposed to HBV and 350 million of them remain persistently infected.¹ The incidence of HBV infection and the patterns of transmission vary greatly worldwide among different population subgroups.² In Western countries, chronic HBV infection is relatively rare and acquired primarily in adulthood by way of sexual transmission or the use of injectable drugs. Meanwhile, in Asia and most of Africa, the majority of infections are the result of transmission from an infected mother to her newborn. However, very few studies of acute hepatitis B (AHB) in adults have been reported.

HBV genomic sequences vary worldwide and have been classified into at least eight genotypes (A through H) based on an intergroup divergence of 8% or more over the complete nucleotide sequence.^{3,4} These genotypes have distinct geographic distributions.⁵⁻⁷ In particular, genotype A is predominant in Northwestern Europe, the United States, Central Africa, and India.^{8,9} The Japanese have been infected with genotypes B and C since prehistoric times.¹⁰ Recently, many lines of evidence have revealed among the Japanese an increase in acute infection with HBV genotype A following sexual transmission.^{11,12} As a result of this increasing transmission of genotype A, the distribution of HBV genotypes in Japan clearly differs among patients with acute and chronic infections.¹³ Moreover, recent studies suggest that acute infection with HBV genotype A may be associated with an increased risk of progression to persistent infection.¹⁵ Indeed, the prevalence of HBV genotype A in chronic hepatitis B patients doubled in Japan between 2000-2001 and 2005-2006 (1.7% versus 3.5%).¹¹

Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection results in an immunodeficient state, with the virus sharing routes of transmission with HBV. HIV-related immunodepletion influences the natural history of HBV infection, and epidemiological studies have

revealed that HIV-positive patients are more likely to have a prolonged acute illness following HBV infection and lower rates of hepatitis B e-antigen (HBeAg) clearance.¹⁶ Therefore, in this study patients with coinfection of HIV were excluded to examine the influence of HBV genotype directly without the confounding influence of HIV.

From 2005 to 2010, a multicenter cohort study was conducted throughout Japan on 212 patients with AHB. The aim of this cohort study was to assess the influence of clinical and virological factors, including HBV genotypes and treatment with nucleotide analogs (NAs), on AHB patients who became persistently infected.

Patients and Methods

Patients With AHB. The multiple-source cohort included 212 randomly selected AHB patients without coinfection of HIV. From 2005 through 2010, the study participants were recruited from 38 liver centers throughout Japan. The cohort included patients who were admitted to the hospital because of AHB and who visited the hospital every month after being discharged. The diagnosis of AHB was contingent on the rapid onset of clinical symptoms accompanied by elevated serum alanine aminotransferase (ALT) levels, the detection of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg), and a high-titer antibody to hepatitis B core antigen (anti-HBc) of the immunoglobulin M (IgM) class. Patients with initial high-titer anti-HBc (>10.0 S/CO) were diagnosed as having an exacerbation of chronic hepatitis B and were excluded. If the patient had been tested previously, the absence of serum HBsAg and anti-HBc before admission was verified from the medical record to discriminate a new infection from an acute exacerbation of a persistent infection. Patients with acute hepatitis A, hepatitis C, and drug- or alcohol-induced acute hepatitis were also excluded; hepatitis D virus infection was not determined because of its extreme rarity in Japan. The study protocol conformed to the 1975 Declaration of

Supported by Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare grant H21-003 and Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology grant 22790679.

*These authors contributed equally to this work.

Address reprint requests to: Masashi Mizokami, M.D., Ph.D., Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, 1-7-1, Konodai, Ichikawa 272-8516, Japan. E-mail: mmizokami@hospk.ncgm.go.jp; fax: +81-(0)47-375-4766.

Copyright © 2013 by the American Association for the Study of Liver Diseases.

View this article online at wileyonlinelibrary.com.

DOI 10.1002/hep.26635

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Table 1. Characteristics of Patients With Genotype A or a Non-A Genotype Acutely Infected With Hepatitis B Virus

Features	Genotype A (n = 107)	Non-A Genotypes (n = 105)*	P Value
Age (years)	36.3 ± 12.0	40.7 ± 14.3	0.032
Male sex	102 (95.3)	75 (71.4)	<0.001
HBeAg positive	104 (97.2)	79 (75.2)	<0.001
ALT (IU/L)	1210 ± 646	2225 ± 2851	0.045
Total bilirubin (mg/dL)	9.9 ± 9.4	7.5 ± 6.7	0.115
HBV DNA (log copies/mL)	7.0 ± 1.5	5.8 ± 1.5	<0.0001
Duration until disappearance of HBsAg (month)	6.7 ± 8.5	3.4 ± 6.5	<0.0001
Persistence of HBsAg positivity more than 6 months	25 (23.4)	9 (8.6)	0.003
Persistence of HBsAg positivity more than 12 months	8 (7.5)	1 [†] (0.9)	0.018
Sexual transmission	81/84 (96.4) [‡]	71/79 (89.9) [§]	0.095
Treatment with NAs	61 (57.0)	42 (40.0)	0.013

Data are presented as n (%), mean ± standard deviation. HBV, hepatitis B virus; HBeAg, hepatitis B e-antigen; ALT, alanine aminotransferase; NAs, nucleotide analogs.

*Non-A genotypes include genotypes B, C, D, F and H (n = 25, 77, 1, 1, and 1, respectively).

[†]One patient had genotype C.

[‡]Transmission routes were unknown for 23 patients.

[§]Transmission routes were unknown for 26 patients.

Helsinki and was approved by the Ethics Committees of the institutions involved. Every patient gave informed consent for this study.

Serological Markers of HBV Infection. HBsAg, HBeAg, antibodies to HBsAg (anti-HBs), HBeAg (anti-HBe), and HBcAg, and anti-HBc of the IgM class were tested by a chemiluminescent enzyme immunoassay (CLIA) by ARCHITECT (Abbott Japan, Tokyo, Japan). HBV DNA measurements were performed using a real-time polymerase chain reaction (PCR) assay (Cobas TaqMan HBV Auto; Roche Diagnostics, Tokyo, Japan).

Genotyping of HBV. The six major HBV genotypes (A through F) were determined serologically by enzyme immunoassay (EIA) using commercial kits (HBV GENOTYPE EIA; Institute of Immunology, Tokyo, Japan). This method is based on the pattern of detection by monoclonal antibodies of a combination of epitopes on preS2-region products, which is specific for each genotype.^{17,18} Samples for which EIA could not determine the genotype were examined by direct sequencing of the pre-S2/S gene, followed by phylogenetic analysis.

Treatment With NAs. Treatments with NAs were performed using lamivudine or entecavir for more than 3 months. The individual clinicians determined if NAs were administered to patients, and when the treatment was to be started. The time to onset of treatment with NAs was measured in days from onset of AHB.

Statistical Analysis. Categorical variables were compared between groups by the chi-squared test and noncategorical variables by the Mann-Whitney *U* test.

A *P* value less than 0.05 was considered significant. Multivariate analysis was performed using a backward stepwise logistic regression model to determine independent factors for viral persistence following AHB. Variables in the multivariate analysis were selected based on variables that were marginally significant with *P* < 0.1 in univariate analysis. Maintenance of HBsAg positivity was analyzed using the Kaplan-Meier method and significance was tested with the log-rank test. STATA Software (StataCorp, College Station, TX) v. 11.0 was used for analyses.

Results

Comparison of Characteristics Between Genotype A and Non-A Genotype AHB Patients. A total of 107 AHB patients (50.5%) were infected with genotype A while 105 AHB patients (49.5%) were infected with non-A genotypes, including genotypes B (25 [11.8%]), C (76 [35.8%]), D (1 [0.5%]), F (1 [0.5%]), and H (1 [0.5%]). Compared to those infected with non-A genotypes, genotype A patients were significantly younger (36.3 ± 12.0 versus 40.7 ± 14.3 years, *P* = 0.032), predominantly men (95.3% versus 71.4%, *P* < 0.001), and more frequently positive for HBeAg (97.2% versus 75.2%, *P* < 0.001). Moreover, genotype A patients had a lower peak ALT levels (1,210 ± 646 versus 2,225 ± 2,851 IU/L, *P* = 0.045) and a higher peak level of HBV DNA (6.7 ± 8.5 versus 3.4 ± 6.5 log copies/mL, *P* < 0.0001). A significantly higher percentage of genotype A patients were treated with NAs (57% versus 40%, *P* = 0.013). These data are summarized in Table 1.

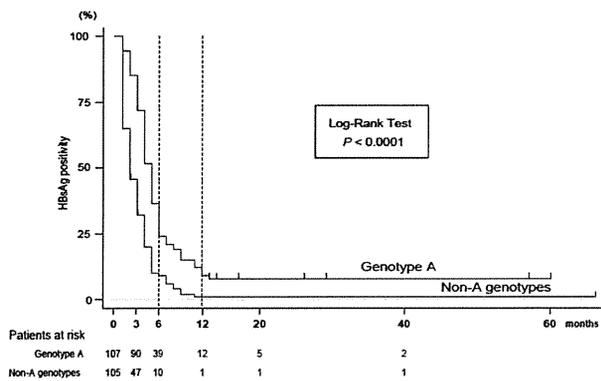


Fig. 1. Comparison of the cumulative proportion of AHB patients maintaining HBsAg positivity between genotype A and non-A genotypes, analyzed using the Kaplan-Meier test. $P < 0.0001$, genotype A: red line, non-A genotypes: blue line.

Cumulative Maintenance of HBsAg Positivity During Follow-up in Patients With Genotype A and Non-A Genotypes.

In the patients infected with genotype A and non-A genotypes, the mean durations of HBsAg positivity maintenance were 6.7 ± 8.5 and 3.4 ± 6.5 months, respectively ($P < 0.0001$; Table 1, Fig. 1). For 6 months after AHB onset, the number of patients with genotype A and non-A genotypes maintaining HBsAg positivity were 39/107 (36.4%) and 10/105 (9.5%), respectively ($P < 0.001$). However, in many patients HBsAg disappeared between 7 and 12 months after AHB onset; that is, HBsAg disappeared in 31/107 (29.0%) of patients with genotype A and in 9/105 (8.6%) of patients with non-A genotypes during this time period. However, in some patients HBsAg never disappeared after persisting for more than 12

months following AHB onset. When chronicity after AHB was defined as the persistence of HBsAg for more than 12 months, chronicity developed in 7.5% (8/107) of patients with genotype A and in 0.9% (1/105) of patients with non-A genotypes ($P = 0.018$).

Comparison of Characteristics Between Patients in Whom HBsAg Persisted More Than 6 or 12 Months and Those With Self-Limited AHB Infection.

Table 2 compares the demographic and clinical characteristics between patients in whom HBsAg disappeared within 6 months and those in whom HBsAg persisted for more than 6 months from AHB. The peak ALT levels ($1,882 \pm 2,331$ versus $1,018 \pm 696$ IU/L, $P = 0.0024$) and peak HBV DNA levels (6.3 ± 1.6 versus 7.4 ± 1.6 mg/dL, $P = 0.0004$) were significantly higher and lower in the former group than in the latter group, respectively. Moreover, marked differences were present in the distribution of genotypes between the two groups. The percentage of the HBV genotype A (46.1% versus 73.5%, $P = 0.003$) was significantly higher among patients in whom HBsAg was persistent for more than 6 months. In addition, we compared the demographic and clinical characteristics between patients in whom HBsAg disappeared within 12 months and those in whom HBsAg persisted for more than 12 months from AHB. Peak ALT ($1,787 \pm 2,118$ versus 775 ± 513 IU/L, $P = 0.0089$) and peak total bilirubin (8.7 ± 8.2 versus 3.8 ± 6.6 mg/dL, $P = 0.0039$) levels were significantly higher in the former group than in the latter group. In contrast, the peak HBV DNA levels (6.4 ± 1.6 versus 7.9 ± 1.4 mg/dL, $P = 0.0046$) were significantly lower

Table 2. Comparison Between Patients With Chronicity Following Acute Hepatitis B and Those With Self-Limited Acute Infections Determined by the Persistence of HBsAg for More Than 6 or 12 Months

Features	Persistence of HBsAg			Disappearance of HBsAg		
	Disappearance of HBsAg Within 6 Months (n = 178)	for More Than 6 Months From AHB (n = 34)	P Value	Disappearance of HBsAg Within 12 Months (n = 203)	persistence of HBsAg for More Than 12 Months From AHB (n = 9)	P Value
Age (years)	38.2 ± 13.1	40.0 ± 14.5	0.454	38.1 ± 13.2	46.7 ± 14.0	0.061
Male sex	147 (82.6)	30 (88.2)	0.416	169 (83.3)	8 (88.9)	0.677
HBeAg positive	150 (84.3)	32 (94.1)	0.131	175 (86.2)	8 (88.9)	0.815
ALT (IU/L)	1882 ± 2331	1018 ± 696	0.0024	1787 ± 2118	775 ± 513	0.0089
Total bilirubin (mg/dL)	8.6 ± 7.5	8.7 ± 11.3	0.137	8.7 ± 8.2	3.8 ± 6.6	0.0039
HBV DNA (log copies/mL)	6.3 ± 1.6	7.4 ± 1.6	0.0004	6.4 ± 1.6	7.9 ± 1.4	0.0046
HBV genotype						
Non-A	96 (53.9)	9 (26.5)		104 (51.2)	1 (11.1)	
A	82 (46.1)	25 (73.5)	0.003	99 (48.8)	8 (88.9)	0.018
Sexual transmission	128/137 (93.4)*	24/26 (92.3)†	0.711	146/157 (93.0)‡	6/6 (100.0)§	0.356
NAs treatment (+)	82 (46.1)	21 (61.8)	0.093	98 (48.3)	8 (88.9)	0.017

Data are presented as n (%) and mean \pm SD. HBsAg, hepatitis B surface antigen; AHB, acute hepatitis B, HBeAg, hepatitis B e-antigen; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; NAs, nucleotide analogs.

*Transmission routes of 41 patients were unknown.

†Transmission routes of 8 patients were unknown.

‡Transmission routes of 46 patients were unknown.

§Transmission routes of 3 patients were unknown.

Table 3. Multivariate Analysis of Factors Independently Associated With Persistence of HBsAg Positivity Following Acute Hepatitis B

Factors	Persistence of HBsAg More Than 6 Months From AHB		
	Odds Ratio	95% CI	P Value
ALT (per 1 IU/L increase)	1.000	0.999-1.000	0.035
HBV DNA (per 1 log copy/mL increase)	1.176	0.931-1.484	0.173
Genotypes			
Non-A	1.00		
A	4.224	1.853-9.631	0.001

95% CI, 95% confidence interval; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus.

in the former group than in the latter group. The percentages of HBV genotype A (48.8% versus 88.9%, $P=0.018$) and NAs treatment (+) (48.3% versus 88.9%, $P=0.017$) were significantly higher among patients in whom the HBsAg persisted for more than 12 months.

Factors Independently Associated With Viral Persistence Following AHB. A stepwise logistic regression model was used to perform multivariate analysis which explains relationships between some factors and persistence of HBsAg positivity more than 6 months following AHB. Peak ALT level, peak HBV DNA level, genotype A, and treatment with NAs were retained in the final multivariate logistic model in a backward stepwise manner ($P < 0.1$). For predicting the persistence of HBsAg for more than 6 months, only genotype A was independently associated with progression of AHB to the persistence of HBsAg (odds ratio [OR]: 4.224, $P=0.001$, Table 3).

Characteristics of Patients Who Progressed to Chronicity That Was Defined as the Persistence of HBsAg for More Than 12 Months Following Acute Hepatitis B. Table 4 shows the clinical and virological characteristics of nine patients who progressed to

chronicity defined as the persistence of HBsAg for more than 12 months following AHB. Among the nine patients who progressed to chronicity from AHB, eight (88.9%) were men and eight (88.9%) were HBeAg-positive. In general, among the patients who progressed to chronicity following AHB, the peak HBV DNA levels were high, and the peak total bilirubin and ALT levels were low. In eight (88.9%) patients, entecavir was administered; however, the duration until the onset of NA treatment from AHB onset was long (75-570 days).

Early Onset of Treatment With NAs Was Able to Prevent Viral Persistence After AHB Caused by Genotype A. The cumulative proportion maintaining HBsAg positivity during follow-up, expressed in terms of time after AHB onset, were significantly longer in patients with NAs treatment than in those without NAs treatment ($P=0.046$, Fig. 2A). Table 5 shows the percentages of patients in whom HBsAg persisted for more than 6 or 12 months among patients categorized based on the period of time (i.e., duration) until the onset of NAs treatment. For patients in whom the onset of NAs treatment was less than 4 weeks from the onset of AHB, 12.7% of the patients showed persistent HBsAg for more than 6 months, while none showed HBsAg positivity for more than 12 months. For patients in whom the onset of NAs treatment was at 5-8 weeks, 37.5% of the patients showed persistent HBsAg for more than 6 months, whereas none showed persistent HBsAg for more than 12 months. For all groups, the period of HBsAg positivity in patients starting NAs treatment within 8 weeks from AHB onset was significantly shorter than that in patients beginning NAs treatment after more than 8 weeks from AHB onset ($P < 0.0001$, Fig. 2B). Patients starting NAs treatment within 8 weeks from AHB onset never progressed to chronicity after AHB caused by genotype A.

Table 4. Characteristics of Patients Who Progressed to Chronicity Following Acute Hepatitis B

Case	Age	Gender	HIV	HBeAg	HBV DNA (log copies/mL)	Total Bilirubin (mg/dL)	ALT (IU/L)	Observation Period (Months)	NAs Treatment	Duration Until NAs Treatment (Days)	Transmission Routes	Genotype
2	40	Male	(-)	(-)	8.8	1.4	568	13	ETV	240	Heterosexual	A
3	45	Male	(-)	(+)	7.7	0.9	867	57	ETV	135	Heterosexual	A
4	37	Male	(-)	(+)	7.6	3.4	384	29	ETV	75	Unknown	A
5	54	Male	(-)	(+)	9	2	455	17	ETV	155	Homosexual	A
6	45	Male	(-)	(+)	4.8	21.2	512	60	(-)	(-)	Homosexual	A
7	61	Male	(-)	(+)	9.1	1.5	804	17	ETV	88	Unknown	A
8	56	Male	(-)	(+)	9.0	1.1	1820	14	ETV	118	Unknown	A
9	31	Female	(-)	(+)	7.4	0.8	296	66	ETV	150	Blood transfusion	C

HIV, human immunodeficiency virus; HBeAg, hepatitis B e-antigen; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferase; NAs, nucleotide analogs; ETV, entecavir.

Table 5. Proportion of Patients in Whom HBsAg Persisted for More Than 6 or 12 Months Among Patients Categorized Based on the Number of Weeks Until the Onset of NAs Treatment

Duration Until Onset of NAs Treatment (Weeks)	Persistence of HBsAg for More Than 6 Months	Persistence of HBsAg for More Than 12 Months	Total Patients
<4 weeks (n, %)	9 (12.7)	0 (0)	71
5-8 weeks (n, %)	6 (37.5)	0 (0)	16
9-12 weeks (n, %)	1 (33.3)	1 (33.3)	3
13-16 weeks (n, %)	4 (100)	1 (25.0)	4
>17 weeks (n, %)	9 (100)	6 (66.7)	9
Total	29	8	103

HBsAg, hepatitis B surface antigen; NAs, nucleotide analogs.

Discussion

A multicenter nationwide study was conducted throughout Japan to evaluate the influence of clinical and virological factors on chronic outcomes in Japanese patients who contracted AHB in adulthood. The study was feasible in Japan, where a universal vaccination program for HBV has not been implemented because of the extremely high efficacy of the immunoprophylaxis that is given to babies born to carrier mothers. The implementation of this program has resulted in a decrease in the persistent HBV carrier rate from 1.4% to 0.3%.¹⁹ Selective vaccination means that Japanese are more likely to be infected with HBV by way of horizontal transmission since the percentage of the population possessing anti-HBs is much lower than that in countries in which universal vaccination programs have been established.²⁰ In addition, Japan is faced with the ever-increasing impacts of globalization: as many as 17 million Japanese travel abroad and over 7 million people

visit Japan from overseas each year. This “population mixing” may help to explain the increased prevalence in Japan of AHB due to genotype A, which is transmitted through indiscriminate sexual contact. Consequently, Japan may be the only country in the world where the influences of HBV genotypes, including genotype A (as is predominant in Western countries) and genotypes B and C (as are predominant in Asian countries), on chronic outcomes after AHB can be compared.

Currently, the persistence of HBsAg in serum for more than 6 months is considered to represent a progression to chronic infection.²¹ However, our data showed that HBsAg frequently disappeared between 7 to 12 months after the onset of AHB in patients with genotype A (31/107 [29.0%]) and non-A genotypes (9/105 [8.6%]) (Fig. 1). These patients were considered to exhibit prolonged cases of AHB, rather than persistent infection. This finding reflects the higher sensitivity of the most up-to-date assays for HBsAg as compared with previous methods. In the present study, HBsAg was measured by CLIA, which has been reported to be about 150 times more sensitive in the detection of HBsAg than reverse passive hemagglutination (RPHA)-HBsAg, which has been used for the last 30 years in Japan.²² The use of a more sensitive assay for HBsAg results in a longer period during which HBsAg may be detected. In this study, HBsAg did not disappear in nine patients after remaining continuously detectable for more than 12 months. Therefore, the persistence of HBsAg for more than 12 months, as measured with a highly sensitive method for detecting HBsAg, may be suitable for defining the progression of AHB to chronicity; however, further study is necessary to determine whether this definition is appropriate worldwide.

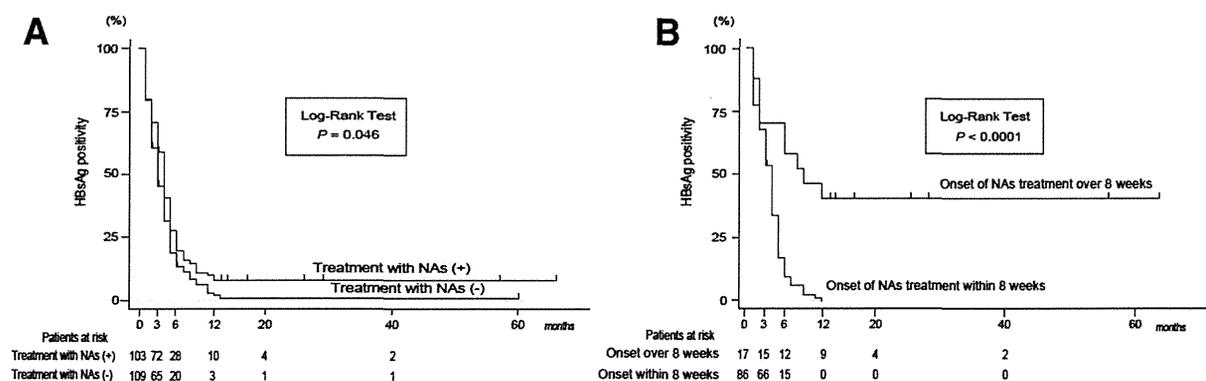


Fig. 2. (A) Comparison of the cumulative proportion of AHB patients maintaining HBsAg positivity between treatment with NAs (+) and treatment with NAs (-), as analyzed using the Kaplan-Meier test. $P = 0.046$, treatment with NAs (+): red line, treatment with NAs (-): blue line. (B) Comparison of the cumulative proportion of AHB patients in genotype A maintaining HBsAg positivity between treatment onset with NAs within 8 weeks and treatment onset with NAs over 8 weeks after onset of AHB, as analyzed using the Kaplan-Meier test. $P < 0.0001$, treatment onset with NAs over 8 weeks: red line, treatment onset with NAs within 8 weeks: blue line.

It has been reported that ~10% of patients who contract HBV as adults do not clear HBsAg from their serum and become carriers.²³ Meanwhile, a wide variation has been seen in the rate of persistence after AHB infection in adults. For example, viral persistence following AHB was seen in 0.2% (1/507) of adults in Greece,²⁴ 7.7% (5/65) of adult Alaskan Eskimos, and 12.1% (7/58) of adults in Germany.²⁵ The difference in the proportion of patients progressing from AHB to chronicity in different regions may be attributable to virological and host factors. In this study, 4.2% (9/212) of patients progressed to chronicity after AHB: 7.5% (8/107) of those infected with genotype A and 0.9% (1/105) of those infected with non-A genotypes. The non-A genotypes included genotypes B, C, D, F, and H (n = 25, 77, 1, 1, and 1, respectively). Genotypes B and C are predominant in eastern Asian countries, where the majority of those infected with HBV acquired the virus during the perinatal period by way of vertical transmission.²⁶ On the other hand, genotype A is predominant in Western countries, where the main route is horizontal transmission later in life.^{26,27} Because HBeAg persists long after the infection in the genotype C as compared to other genotypes, this genotype has been shown to be a risk factor for perinatal and horizontal transmission in newborns and children.²⁸ The predominance of genotype A in Western countries may be attributable to a higher chronicity rate following AHB by way of horizontal transmission in adults.

In this study the characteristics of AHB associated with genotype A were a higher peak level of HBV DNA and a lower peak level of ALT. These findings were similar to those for patients with HBV-HIV coinfection.²⁹ Such characteristics of genotype A or coinfection with HIV are assumed to be attributable to milder hepatitis associated with weaker cellular immune responses. More slowly replicating viruses have been reported to evoke weaker cellular responses, enhancing the likelihood of persistence.³⁰ Indeed, our prior study showed that the replication of genotype A was significantly slower than that of genotype C in immunodeficient, human hepatocyte chimeric mice.³¹ Moreover, variation among genotypes in the expression pattern of HBeAg may affect the progression of AHB to chronicity. Another previous study of ours revealed that a single form of HBeAg was detected by western blot analysis in serum samples from patients infected with genotypes B through D, but that two additional larger forms of HBeAg were detected in patients with genotype A.³² Milich and Liang³³ reported that HBeAg may modulate the host immune response as a

tolerogen to promote chronicity. Therefore, the different expression pattern of HBeAg by genotype A HBV may contribute to chronicity following AHB.

Early NAs initiation appeared to enhance the viral clearance across genotypes, although treatment with NAs did not show any overall benefit in duration of HBsAg. Previous studies examining the efficacies of NAs for preventing progression to chronic infection after AHB have reported conflicting results. Some small-scale studies have suggested the efficacy of lamivudine and entecavir in preventing the progression of AHB to chronic hepatitis.^{34,35} Another study showed a lower seroconversion rate of HBsAg in lamivudine users.³⁶ Further, a randomized placebo-controlled trial showed no significant difference in clinical outcomes.³⁷ However, these previous studies did not mention the prevalence of HBV genotypes in the respective study populations. Although this was a retrospective study, our study included data on the prevalence of HBV genotypes. Additionally, our findings suggested that larger prospective randomized studies for every HBV genotype should be performed to determine whether early treatment with NAs prevented the progression of AHB to a chronic state.

In conclusion, in Japan genotype A was an independent risk factor for progression to chronic infection following AHB in adults. Confirmation of this association in patients with AHB in other countries is desirable and may provide insight into the pathogenetic mechanisms underlying this association. Early NA treatment appeared to reduce the likelihood of chronicity but this potentially important intervention needs to be prospectively studied before recommendations can be made.

Appendix

Members of the Japanese AHB Study Group include Yasuharu Imai (Ikeda Municipal Hospital), Norie Yamada, Hideaki Takahashi (St. Marianna University School of Medicine), Koji Ishii (Toho University School of Medicine), Hideyuki Nomura (Shin-Kokura Hospital), Jiro Nishida (Tokyo Dental Collage Ichikawa General Hospital), Shigeru Mikami (Kikkoman Hospital), Tsuneo Kitamura (Juntendo University Urayasu Hospital), Akihito Tsubota (Kashiwa Hospital Jikei University School of Medicine), Noritomo Shimada (Shinmatsudo Central General Hospital), Tetsuya Ishikawa (Nagoya University Graduate School of Medicine), Yoshiyuki Ueno (Tohoku University Graduate School of Medicine), Tomoyoshi Ohno (Social Insurance Chukyo Hospital), Etsuro Orito (Nagoya

Daini Red Cross Hospital), Michihiro Suzuki (Kawasaki Municipal Tama Hospital), Hitoshi Takagi (Gunma University Graduate School of Medicine), Eiichi Tomita (Gifu Municipal Hospital), Kumada Takashi (Ogaki Municipal Hospital), Toshihiko Mizuta (Saga University Faculty of Medicine), Tetsuya Mine (Tokai University School of Medicine), Jong-Hon Kang (Teine-Keijinkai Hospital), Katsuji Hirano (Juntendo University Shizuoka Hospital), Hirohito Tsubouchi (Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences), Akito Nozaki (Yokohama City University Medical Center), Akito Sakai (Kanazawa University Graduate School of Medical Science), Shuhei Nishiguchi (Hyogo College of Medicine), Akihiro Tamori (Osaka City University Graduate School of Medicine), Satoru Hagiwara (Kinki University School of Medicine), Takahide Nakazawa (University of Kitasato East Hospital), Michio Sata (Kurume University School of Medicine), Toshiro Kamoshida (Hitachi General Hospital) Atsushi Takahashi (Fukushima Medical University School of Medicine), Satoshi Kakizaki (Gunma University Graduate School of Medicine), Yoshimasa Kobayashi (Hamamatsu University School of Medicine), Shigeru Sasaki (Sapporo Medical University), Tadashi Ikegami (Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center), Yoichi Hiasa (Ehime University Graduate School of Medicine), Kenji Nagata (University of Miyazaki), Tomoyuki Kubota (Saiseikai Niigata Daini Hospital), Hiroshi Mitsui (Tokyo Teishin Hospital), Norihiko Yamamoto (Mie University School of Medicine), Masataka Tsuge (Hiroshima University), Shuichi Sato (Shimane University Hospital), Yoshito Ito (Kyoto Prefectural University of Medicine), Wataru Sato (Akita University School of Medicine), Shigeharu Uchida (Japanese Red Cross Society), Yuki Tada (National Institute of Infectious Diseases), Toshiaki Mizuochi (National Institute of Infectious Diseases), Norihiro Furusho (Kyushu University), and Shuhei Hige (Hokkaido University Graduate School of Medicine).

References

- Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine* 1999; 17:1730-1733.
- Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34(Suppl 1):S1-S3.
- 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(Pt 10):2575-2583.
- 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(Pt 5):1201-1208.
- Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329-338.
- Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *HEPATOLOGY* 2004;40:790-792.
- Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology* 2004;47:289-309.
- Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus. *Hepatol Res*;40:14-30.
- Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:643-650.
- Orito E, Ichida T, Sakugawa H, Sata M, Horiike N, Hino K, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *HEPATOLOGY* 2001;34: 590-594.
- Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, Yamada G, Murawaki Y, Komatsu M, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009;47:1476-1483.
- Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *HEPATOLOGY* 2006;44:326-334.
- Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, et al. Change of hepatitis B virus genotypes in acute and chronic infections in Japan. *J Med Virol* 2008;80:1880-1884.
- Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* 1999;6:299-304.
- Ogawa M, Hasegawa K, Naritomi T, Torii N, Hayashi N. Clinical features and viral sequences of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepatol Res* 2002;23: 167-177.
- Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS* 1997;11:597-606.
- Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, Baba K, Tsuda F, Miyakawa Y, et al. Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods* 1999;80:97-112.
- 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.
- Noto 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.
- Yoshikawa A, Suzuki K, Abe A, Tanaka T, Yamaguchi K, Ishikawa Y, et al. Effect of selective vaccination on a decrease in the rate of hepatitis B virus-positive Japanese first-time blood donors. *Transfus Med* 2009;19:172-179.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2007;45:507-539.
- Sato S, Ohhashi W, Ihara H, Sakaya S, Kato T, Ikeda H. Comparison of the sensitivity of NAT using pooled donor samples for HBV and that of a serologic HBsAg assay. *Transfusion* 2001;41:1107-1113.
- Sherlock SDJ, editor. *Virus hepatitis*. London: Blackwell Scientific; 1997.
- 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.

25. 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.
26. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403.
27. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003;125:444-451.
28. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007;133:1452-7.
29. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Aupein A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *HEPATOLOGY* 1999;29:1306-1310.
30. Bocharov G, Ludewig B, Bertoletti 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.
31. Sugiyama M, Tanaka Y, Kato T, Orito E, Ito K, Acharya SK, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the intra- and extracellular expression of viral DNA and antigens. *HEPATOLOGY* 2006;44:915-924.
32. Ito K, Kim KH, Lok AS, Tong S. Characterization of genotype-specific carboxyl-terminal cleavage sites of hepatitis B virus e antigen precursor and identification of furin as the candidate enzyme. *J Virol* 2009;83:3507-3517.
33. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *HEPATOLOGY* 2003;38:1075-1086.
34. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alessandrelli F, Mazzella G. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int J Med Sci* 2008;5:309-312.
35. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH, et al. Hepatitis B-associated acute liver failure: immediate treatment with entecavir inhibits hepatitis B virus replication and potentially its sequelae. *Digestion* 2009;80:235-240.
36. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC. The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010;55:775-783.
37. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2007;45:97-101.

ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など

ウイルス肝炎
インターフェロン
核酸アナログ
医療費助成制度
検診事業

Author まさき なおひこ
正木尚彦*

*国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

Headline

1. 肝炎に対する抗ウイルス療法には医療費助成制度が設けられており、課税所得に応じて自己負担額の上限が決められる。
2. B型肝炎疾患に対する核酸アナログ製剤は継続内服が基本となるため、医療費助成の更新が認められている。
3. 肝炎検診事業において無料検査が実施されていることを多くの人が認知しておらず、普及啓発に関する広報活動の推進が必要である。

はじめに

昨今の肝炎治療の進歩はめざましく、患者の予後改善が大いに図られているところである。B型肝炎については、2000年にラミブジンが核酸アナログ製剤の一番手として臨床応用され、その後、ラミブジン耐性ウイルスが高率に出現することが問題となったが、そのレスキュー薬剤として2004年アデホビルが承認された。その後、エンテカビルが2006年に承認され、現在における第一選択薬剤として位置づけられている。さらに、治療効果および忍容性において従来のインターフェロン(interferon:IFN)製剤を凌駕するペグインターフェロン(pegylated interferon;PEG-IFN) a2a製剤が2011年に承認されたことで、B型肝炎の病態コントロールがさらに可能となっている。一方、C型肝炎治療薬として、リバビリン(ribavirin:RBV)が2001年に登場し、その後、PEG-IFN製剤としてa2aが2003年、a2bが2004年に承認されたことにより、わが国に多い1b型・高ウイルス量の患者においても50%の著効率が期待しうる状況となった。さらに、2011年11月にはプロテアーゼ阻害薬

テラプレビル(telaprevir:TPV)が承認されたことで、治療期間が従来の48~72週間から24週間に短縮されたにもかかわらず、初回治療例における著効率が70%以上と極めて満足すべき効果が得られるようになった。しかし、これら新規薬剤は薬価がかなり高額であることも認識する必要がある。例えば、B型肝炎治療薬のラミブジン・アデホビル併用療法では医療費3割負担の場合でも月額15,742円となり、エンテカビルでは月額8,671円となる。C型肝炎のPEG-IFN+RBV+TPV 3剤併用療法になると、体重60 kg以上の患者では3割負担で月額11万5,000円を超える。しかし、これらの抗ウイルス療法が奏効すれば、患者の生命予後を左右する肝硬変・肝細胞がんへの進展が有意に抑制されることから、適応のある患者を1人でも多く治療すべきであることは言うまでもない。そのためには「自身の感染を知らずに社会に潜在している」¹⁾肝炎ウイルスキャリアを発掘する必要があるわけで、肝炎検診事業の重要性が叫ばれるゆえんもそこにある。

表1 肝炎治療特別促進事業による医療費助成制度の推移

2008年4月 2009年4月	B型・C型肝炎疾患に対するインターフェロン（IFN）治療 IFN医療費助成の運用変更 ①助成期間の延長（72週投与への対応） ②所得階層区分の認定に係る例外的取扱い
2010年4月	肝炎医療費助成の拡充 ①自己負担限度額の引下げ 所得に応じ，1，3，5万円→原則1万円（上位所得階層2万円） ②B型肝炎の核酸アナログ製剤治療への助成開始 ③IFN治療に係る利用回数の制限緩和 ④身体障害者福祉法における肝臓機能障害の追加 （非代償性肝硬変の一部が該当）
2011年7月 2011年9月26日 2011年12月22日 2011年12月26日	C型代償性肝硬変に対するペガシス+コペガス併用療法 B型慢性肝炎に対するペガシス単独療法 C型代償性肝硬変に対するペグイントロン+レベトール併用療法 1b・高ウイルス量のC型慢性肝炎へのペグイントロン+レベトール+テラプレビル3剤併用療法

ウイルス性肝炎に関する公費助成

1. 医療費助成制度の仕組み

先述したように、B型・C型肝炎のIFN療法やB型肝炎の核酸アナログ製剤治療では、かなり高額な医療費が必要であるため、国と自治体は肝炎治療特別促進事業の一環として、IFN治療については2008年度から、核酸アナログ製剤については2010年度から医療費助成制度の拡充に取り組んできた（表1）。自己負担額の月額上限は前年度の課税所得に応じて1万円ないし2万円の2段階に設定されている（2010年4月改定までは1，3，5万円の3段階）。

医療費助成の対象項目として、IFNや核酸アナログ製剤等の肝炎治療薬剤、血液検査、腹部超音波・CT・MRIなどの画像診断、および、抗ウイルス療法に起因すると担当医が判断した有害事象の治療にかかわる医療費等が含まれるとの解釈が一般的である。B型肝炎に対する核酸アナログ製剤の場合、安易な内服中止はむしろ肝炎を増悪させる危険性があるため、基本的には内服を継続する必要がある。そのため、核酸アナログ製剤の医療費助成に関しては1年ごとの更新が認められている。一方、B型・C型肝炎疾患に対するIFN治療

の場合は、治療薬剤の種類によって医療費助成期間に制限があるが、一定の条件を満足する場合には、再治療や期間延長に対しても医療費助成が認可される。これら抗ウイルス療法に対する医療費助成の認定基準を表2に示す。なお、2011年11月に保険収載されたTPV併用療法の取り扱いが極めて複雑であり、過去のPEG-IFN+RBV 2剤併用療法施行の有無やウイルス学的反応性等によって医療費助成制度適用の可否が決まる。詳細は他書²⁾に譲る。

2. 医療費助成交付件数の推移

国と地方自治体が2011年度までに行った交付件数が厚生労働省から公表されている。これによると、IFN医療費助成については初年度が43,536人と最も多く、その後減少したが26,595人、28,797人とほぼ横這いで推移し、2011年度はTPV以降の新規薬剤の登場を見込んで治療導入が手控えられたためか、17,674人であった（図1）。この4年間に約11万7,000人が受給したことになる。また、核酸アナログ製剤医療費助成治療についても2010年度、2011年度における交付件数が公表されており、2011年度には初年度からの更新分36,766人と新規分11,916人を合わせて約4万9,000人が受給している。特に交付件数の

表2 B型・C型慢性肝疾患に対する医療費助成の認定基準

1. B型慢性肝疾患	
(1) インターフェロン (IFN) 治療について	HBe抗原陽性かつHBV DNA陽性のB型慢性活動性肝炎でIFN治療を行う予定、またはIFN治療実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの（ただし、PEG-IFN製剤を用いる治療に限っては、HBe抗原陰性のB型慢性活動性肝炎も対象とする。） ※上記において2回目の助成を受けることができるのは、これまでにPEG-IFN製剤による治療を受けたことがない者が同製剤による治療を受ける場合とする。
(2) 核酸アナログ製剤治療について	B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患で核酸アナログ製剤治療を行う予定、または核酸アナログ製剤治療実施中の者
2. C型慢性肝疾患	
(1) IFN単剤治療ならびにIFNおよびRBV併用治療について	HCV RNA陽性のC型慢性肝炎およびC型代償性肝硬変でIFN治療を行う予定、またはIFN治療実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの。ただし、これまでの治療において、十分量の3剤併用療法（PEG-IFN、RBVおよびTPV）による24週投与が行われた場合を除く。 ※上記において2回目の助成を受けることができるのは、以下の①、②のいずれにも該当しない場合とする。 ①これまでの治療において、十分量のPEG-IFNおよびRBV併用療法による48週投与を行ったが、36週目までにHCV RNAが陰性化しなかったケース ②これまでの治療において、PEG-IFNおよびRBV併用療法による72週投与が行われたケース
(2) PEG-IFN、RBVおよびTPV 3剤併用療法について	HCV RNA陽性のC型慢性肝炎で、PEG-IFN、RBVおよびTPVによる3剤併用療法を行う予定、または実施中の者のうち、これまでに3剤併用療法を受けたことがなく、かつ肝がんの合併のないもの
※1上記については、1回のみ助成とする。ただし、2. (1)に係る治療歴の有無を問わない。 ※2 3剤併用療法の実施は、日本皮膚科学会皮膚科専門医（日本皮膚科学会が認定する専門医主研修施設または研修施設に勤務する者に限る。）と連携し、日本肝臓学会肝臓専門医が常勤する医療機関に限る。	

IFN:interferon, RBV:ribavirin, TPV:telaprevir
(平成23年12月21日健発1221第8号厚生労働省健康局長通知)

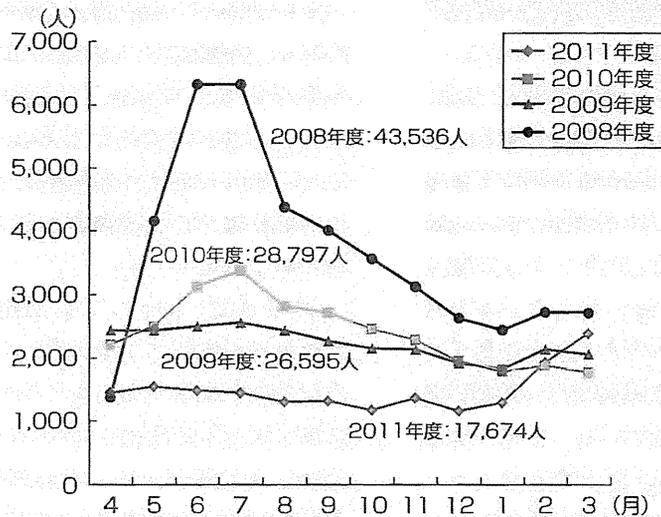


図1 肝炎IFN治療受給者証交付件数の推移
2008～2011年度の月ごとの交付件数を示す。
(http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou09/080328_josei.htmより抜粋)

多い自治体は、北海道、大阪、東京、福岡、兵庫、広島、神奈川、愛知などであった。なお、本事業遂行のための経費は国と自治体が1:1で負担することになっており、2013年度分予算では総額198億円の予算が計上されている。

3. 身体障害者福祉法に基づく肝臓機能障害による身体障害者手帳の交付

国際的な肝臓機能障害の重症度分類であるChild-Pugh分類の合計点数が「10点以上の状態が、90日以上の間隔をおいた検査において連続して2回以上続くこと」が、「肝臓機能障害に係る身体障害」認定基準となっている。さらに、重症度によって1級（最重症）から4級に細分され、支給される支援・サービスの内容が異なる。これとは別に「肝臓移植を受け、抗免疫療法を実施している患者」もその給付対象に含まれる。厚生労働省の調査によると、2010年度分として全国で5,876人に身体障害者手帳が交付されており、最も重症な1級認定が4,646人（79%）であった。

検診の受診動向の現状

1. 検診事業の概要

行政による肝炎ウイルス検診事業は、2002年3月27日健発第0327012号「特定感染症予防事業」の別紙「特定感染症検査等事業実施要綱」、および、2008年3月31日健発第0331009号「健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検診等の実施について」の別紙「肝炎ウイルス検診等実施要領」に基づいて行われている（いずれも厚生労働省健康局長通知）。前者の特定感染症検査等事業の場合には、事業の実施主体は都道府県、政令市、及び特別区とされており、国と実施主体とが1:1で補助することで、受検希望者の費用負担は原則無料である。一方、後者の健康増進事業の場合の実施主体は市町村であり、国、都道府県、市町村が1:1:1で補助するが、受検希望者（40歳と

なる者；40歳以上の者で、過去に受検歴のない希望者）の費用負担については実施主体が個別に設定可能とされている。いずれの事業においても、保健所（保健センター）、委託医療機関が検診実施場所である。厚生労働省資料³⁾によると、2011年度にこれら二つの検診事業を受検した人数は特定感染症検査等事業で約28万人、健康増進事業で約76万人であった。B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）キャリア、C型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）キャリアは各々0.8～0.9%、0.6～0.7%であったが、2002年度の各々1.3%、1.6%から年々漸減していること、しかし、40歳検診の結果では現在も各々0.5%、0.2%と決して無視できない感染者率が続いていることなどが報告されている（図2）。

2. 厚労省による肝炎検査受検状況実態把握事業（2011年度実施）の概要

さて、行政の側からみた検診事業については先に述べたとおりであるが、反対に、国民の側からみた肝炎検査受検状況の実態はどうであろうか。

厚生労働省は住民基本台帳から地域・市町村の人口規模による層化二段抽出した20～79歳の日本人74,000人を対象とした郵送アンケート調査を2012年1月に実施し、23,720人から回答を得た（回収率32.1%）。その詳細な解析結果が厚生労働省ホームページ上に公開されている⁴⁾。

「今までに“肝炎ウイルス検査”を受けたことがありますか」という問いに対して、「1回だけ受けたことがある」、「2回以上受けたことがある」、「受けたことがない」が14.2%、12.0%、62.0%を占め、計26.2%が「これまでに受検したことがある」と回答した。受検者（6,229人）が「肝炎検査を受けるきっかけの理由」としてあげたのが、「職域検診、人間ドックの検査項目にあった」が38.2%、「手術前、妊娠・分娩時、内視鏡検査前など」が

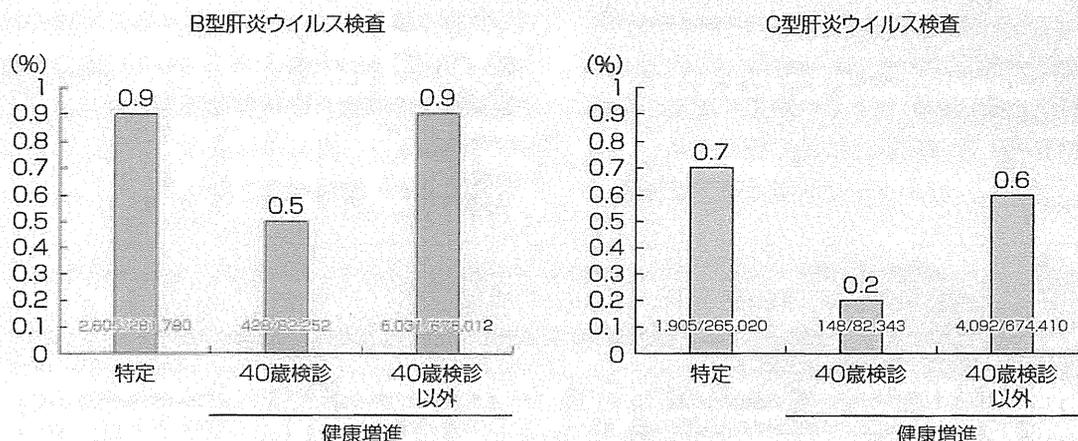


図2 2011年度の特定感染症検査等事業、および健康増進事業におけるB型・C型肝炎検査陽性率 (%) を示す。(文献3)より

29.2%、「40歳以上を対象とした検診通知」が19.1%などであった。その結果、受検した場所は「肝炎検査以外の目的で行った医療機関」が48.7%と最も多く、次いで、「肝炎検査受検目的に行った医療機関」が24.9%、職場内が17.1%の順となり、行政が期待する「保健所」での受検は6.4%と極めて少数であった。また、「感染が判明した受検者の二次医療機関への受療状況について」の調査では、回答のあった531人中89%が医療機関を受診していたが、9.0%は一度も受診していなかった。これに、通院を自己中断した8.3%を合わせると計17.3%は適切な医療機関受診を行っていないことが判明した。しかし、「受診したが、医師より通院を終了してよいと言われ、今は受診していない」と回答した検診陽性者が、B型肝炎で16.8%、C型肝炎で9.4%存在した。

C型肝炎については「既感染治癒例」が少なからず含まれているものと推定されるが、HBs抗原陽性者については、低ウイルス量キャリアでも肝発がんのリスクを有することや、昨今の治療ガイドラインの変遷を勘案すると、むしろ医療者側における認識不足の可能性が危惧される。一方、「肝炎ウイルス検査

を受けていない理由」を聞くと(14,696人)、「きっかけがなかったから(39.1%)」、「健康診断のメニューにないから(37.3%)」、「自分は感染していないと思うから(28.2%)」、「どこで検査してもらえないかわからないから(22.7%)」等であった。受検意向に関する質問に回答した17,412人中約70%が「機会があれば検査を受けてみたい」と回答しており、「定期的に受けている健康診断等のメニューに加える」ことを58.2%が希望していたことは、今後の行政施策を考えるうえで重要と思われる。驚くべきことに、「肝炎ウイルス無料検査」や「医療費助成制度」の認知度に関する質問に対しては、約90%が「知らなかった」と回答していた。これまで行政は「肝炎ウイルス検査の普及啓発に関するさまざまな取組み(チラシ、ポスター、マスコミによる広報、インターネットホームページ、街頭キャンペーンなど)」を実施してきたが、約半数はこれらのいずれかの啓発活動の存在を認知していたものの、「まったく知らない」とする回答が46.1%に達していたことも併せて、今後取り組むべき課題が浮き彫りになったと思われる。

おわりに

肝炎治療法のめざましい進歩に加え、患者を取り巻く診療環境は格段に整備されつつある。しかし、肝炎ウイルスキャリアが検診を

受けない限り、その恩恵に浴することはできない。国は2011年度から「ニーズに応じた出張型検査の取組」を新規補助事業メニューとして開始するまでに踏み込んでいる。これら行政施策の一層の推進を望みたい。

- 文献 1) 田中純子, 他(編): わが国におけるB型肝炎・C型肝炎ウイルスキャリアの現状. ウイルス肝炎のすべて. 化学療法領域28 (S-1): 926-935. 2012
- 2) 正木尚彦, 日本肝臓学会(編): 肝炎治療特別促進事業(医療費助成制度). 肝臓専門医テキスト, 474-479. 南江堂, 2013
- 3) 第9回肝炎対策推進協議会(平成25年2月1日) 配布資料(参考資料7) (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002uhts.html>) (2013年6月閲覧)
- 4) 平成23年度肝炎検査受検状況実態把握事業事業成果報告書等について (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002gd4j.html>) (2013年6月閲覧)

著者連絡先 〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1
国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 正木尚彦



肝機能検査 —日本消化器病学会ガイドライン準拠

虎の門病院肝機能検査研究グループ 著

● A5判・272頁・定価5,040円(本体4,800円)税5% ISBN978-4-7878-1535-4

● 肝機能検査値の臨床的意味を有機的に理解し応用できるよう、臨床で一步先んじる知識・技能を伝授すべく、症例検討や多様な切り口から専門医が詳述。一から学ぶ即実践の書。類書なしのオススメ本。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

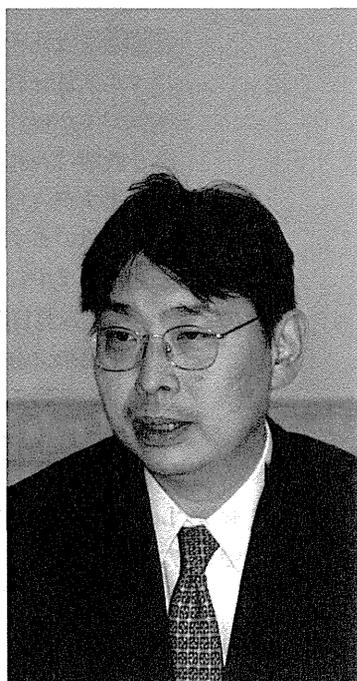
<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

(07.08)

今月の問題点

鼎談

ウイルス性肝炎は まだなくならない



MASAKI Naohiko

正木 尚彦
国立国際医療研究センター
国府台病院
肝炎情報センター

SAITO Hidetsugu

齋藤 英胤
慶應義塾大学大学院
薬学研究科

ASAHINA Yasuhiro

朝比奈靖浩
東京医科歯科大学大学院
肝臓病態制御学

- 肝炎の natural history
- 肝炎の「治癒」について
- 治療法の変遷
- 肝臓専門医の役割
- ウイルス感染と免疫反応

- 最近の問題点と今後の見通し
- 1. B型肝炎—genotype
- 2. B型肝炎—再活性化
- 3. C型肝炎—DAAs(direct-acting antiviral agents)

- 4. C型肝炎—ワクチン
- 5. HIV 重複感染
- 6. キャリアの発掘

齋藤 今月の『成人病と生活習慣病』の特集は「ウイルス性肝炎の最近の話題—B型・C型肝炎を中心に」です。本日は国立国際医療研究センター国府台病院肝炎情報センターの正木尚彦先生と、東京医科歯科大学の朝比奈靖浩先生にお集まりいただきました。お二人ともB型、C型にご精通ですが、正木先生にはB型肝炎、朝比奈先生にはC型肝炎についてお話をいただきたいと思います。

まず初めに、natural historyについてお伺いします。B型肝炎は急性肝炎と慢性肝炎ではかなり違いますが、その辺のお話を正木先生にお願いいたします。

肝炎の natural history

正木 慢性肝炎はこれまで「肝機能異常が半年以上続く」と定義されてきましたが、ウイルス性肝炎は免疫反応が病態に密接にからんで肝機能異常という症状が出てくる病気ですから、それを含めて理解しないとイケません。

一般的にわれわれがB型急性肝炎としてみるのには、顕性化するか不顕性化するかはありますが、全身倦怠感や黄疸を呈して外来に来られる成人の患者さんをみる人が多いと思います。B型急性肝炎は劇症化することもまれにありますが、大部分は自然に回復します。

一方、B型慢性肝炎は免疫状態が不全にある、母子感染を含めた垂直感染や乳児期の水平感染、あるいは慢性化率が高いことが知られている genotype A という欧米型の感染から起こりますので、特に免疫反応を理解する必要があります。

B型慢性肝炎の natural history については、われわれが大学を卒業した1981年頃の常識と、その後25~30年経った常識とは非常に変わってきました。それはAnna Lokの『Hepatology』の論文(2005年)にも紹介されているところです。

われわれの学生時代には、e抗原がe抗体に変わると、当時の検出感度からいえばHBV-DNAが検出されないくらい低くなって、非常に安定して「もう大丈夫。治った」と判断する、としか教科書には書いてありませんでした。その後、測定方法の進歩によって遺伝子変異などがわかってきて、その病態は非常に複雑になっています。

普通の母子感染の経過でいいますと、免疫寛容(immune tolerance)の時代がずっとあって、20歳代になってからimmune clearanceというか、肝炎が起こって、e抗原がe抗体に変わって安定化する人もいますが、その後再燃(reactivation)して、悪化して肝硬変や癌に進む。それは100%ではありませんが、慢性肝炎の患者さんのおそらく10~15%の頻度であると推定されています。その経過の中でHBs抗原が幸いにも消失して、本当の回復期に至ることもあります。

そのようなわけで、natural historyの常識の変化が著しいことが一つのポイントだと思います。

齋藤 いろいろ複雑だということがよくわかりました。急性肝炎は多くの場合、性感染症(sexually transmitted infections; STI)と考えて良いでしょうか。

正木 われわれメディカルスタッフの針刺し事故とか、限られた機会での感染もあろうかと思いますが、ほとんどはSTIによるものと理解すべきです。

齋藤 それでは朝比奈先生、C型肝炎の natural history についてお話しただけま

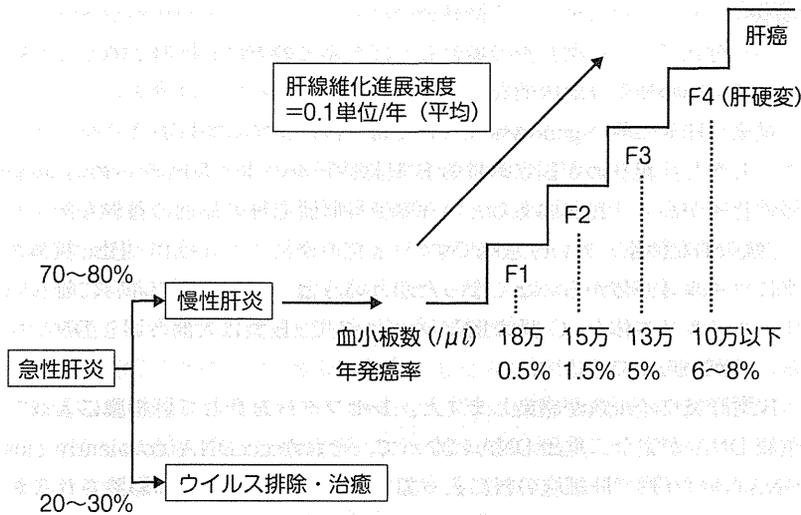


図1 C型肝炎の自然経過

すか。

朝比奈 B型肝炎の複雑さに比べますと、C型肝炎の自然経過は比較的単純です(図1)。C型肝炎の感染経路は経皮的で輸血や針刺しなどによって感染するとされています。

急性感染を起こしても30%ぐらいの人はウイルスを自然に排除することができて、急性肝炎または不顕性肝炎で治癒します。しかし、残りの70%の人は急性期にウイルスを排除することができなくて、慢性持続性感染が成立してしまいます。いったん慢性持続性感染が成立してしまいますと、その後ウイルスが自然に排除されることは少ないといわれています。

一般的には持続感染が成立すると慢性肝炎に移行して、10年、20年、30年と非常に長い経過をたどって次第に肝臓の線維化が進み、最終的には肝硬変に至るのがC型肝炎の自然経過として重要です。そして、肝線維化の進行とともに肝癌ができてくるのがC型肝炎の大きな問題です。発癌の頻度は、経過中のそれぞれの肝線維化のステージにより異なり、線維化の進展とともに発癌率が上がってきます。ちなみに、F1といわれる線維化のステージが軽い患者さんでは年率0.5%の発癌率ですが、F4すなわち肝硬変に至りますと年率6~8%の割合で発癌してまいりますので、これは非常に高い割合といえます。しかし、最近では比較的線維化ステージの軽い患者さんからの発癌が増えてきていますので注意が必要です。

肝炎の「治癒」について

齋藤 C型急性肝炎の場合、30%は治癒するというお話でしたが、B型急性肝炎が治癒するといった場合、「治癒」の意味が違うように思います。正木先生、いかがでしょうか。

正木 おっしゃる通り、C型肝炎の治療は、ウイルスが体内から完全に排除されるという意味です。B型肝炎の場合も、ほとんどの方はs抗原が消えると肝機能が正常化して、いわゆる「臨床的な治癒」という形にもっていきます。

従来、日本に多い genotype C, B では、慢性化する率はあまりないといわれています。しかし、現在わが国におけるB型急性肝炎の40~50%を占める genotype Ae は慢性化率が高く、10%弱あるという厚労科研究班の最近の報告もあります。

「臨床的な治癒」という意味ですが、s抗原が消えてs抗体、HBc抗体ができて、本当にウイルスが体からなくなったかという点、これがまた非常に難しい話があります。ウイルス本体が、C型はRNAウイルスで、B型は人間と同じDNAウイルスであることがからんできます。

B型肝炎ウイルスが感染しますと、レセプターを介して肝細胞に入って、不完全二重鎖DNAが完全二重鎖DNAになって、それがcccDNA (covalently closed circular DNA) という形で肝細胞の核に入ってしまう。それが本当に駆除されるかが最近の話題になっています。なかなか難しいところですが、“完全な排除”は非常に難しいと考えるべきだと思います。

治療法の変遷

齋藤 B型肝炎はこの20~30年で大変理解が深まりましたが、治療の変遷という点ではどのような進歩がみられますか。

正木 B型肝炎ウイルスの排除までいく治療は、正直いってまだ得られていないのが本当のところですよ。

B型肝炎のインターフェロン治療はC型肝炎よりも早く、1986年からインターフェ



齋藤 英胤 | SAITO Hidetsugu

■ 慶應義塾大学大学院
薬学研究科

ロンβ, 1988年からインターフェロンαが使われていましたが, 当初は1カ月しか使えなかったために不十分な治療成績でした。

その治療評価基準も, HBe抗原陽性の患者さんについては①HBe抗体へのセロコンバージョン, ②ALTの正常化, ③HBV-DNAがあるレベル以下になる, という複合評価でしかありませんでした。2002年に治療期間が6カ月に延長されましたが, なかなか治療成績が上がらなかったというのが本当のところです。

C型肝炎で使われるペグインターフェロンα2aが2011年に治験を終えて, 臨床で1年間投与できるようになり治療成績が上がったことになっていますが, 先ほどの三つの複合評価を合わせても, 達成率は2割前後です。

もう一方の核酸アナログは, 臨床に革命をもたらしました。それまでHBV-DNAを強力に抑える薬をわれわれは持っていませんでしたが, 2000年にラミブジンが手に入って, かなりの患者さんに使われるようになりました。

核酸アナログは名前の通りDNAを構成するA, G, C, Tの異性体みたいなもので, 積極的にウイルスのDNAを破壊する薬ではなく, どちらかというDNAポリメラーゼに対する競合的な阻害薬だという限界があります。投与がずっと必要で, やめると再燃する。やはりHIVと同じように, 長期に使うと耐性という問題が起ってきます。

ラミブジンを一斉に使ったところ, 3~4年で60~70%の耐性が出て, それに難渋された医療者も多いかと思います。

その後, ラミブジン耐性を抑えるアデホビルが使えるようになって, 今は臨床的にも何とか抑えられるようになりましたが, その2剤を延々と使わないといけない状況があります。

2006年に耐性の出現頻度が非常に低いエンテカビルという, 現時点ではファーストラインの核酸アナログが出ました。海外のデータでは5年でも1.2%程度しか耐性が出ません。日本ではそれより若干高いようですが, 使い勝手の良い薬が出て臨床で汎用されています。

さらに次の世代のテノホビルは, non-HIV患者を対象とした治験が終わって, 効果も認められ, 現在承認申請中です。海外のデータでは7年間で耐性がゼロという, 非常に良い薬です。特に妊娠可能な若い女性への安全性という面でも, FDAの基準ではグレードBになっています。それ以外はグレードC以下ですから, 今後の臨床の道は開けると思っています。

ただ, 核酸アナログのメカニズムはDNAポリメラーゼの阻害薬でしかないので, DNAの合成は抑えますが, 先ほどいったcccDNAという, 肝臓の奥底に存在する鋳型を排除するわけではありません。臨床の現場でも, HBV-DNAは検出感度以下になってもs抗原がなかなか消えないとか, ほとんど変わらない症例が多いと思います。したがって, 残念ながら, 完全排除が得られる治療ではありません。

インターフェロンや核酸アナログを長期に使っていると, なかにはs抗原が消失する例が出てきますが, 長い時間がかかります。cccDNAをダイレクトに何とかできないか, 昨年度から国が創薬研究事業を始めています。

また, HBVレセプターとしての機能が確定したわけではありませんが, 昨年,