

NTCP(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide)というNaと胆汁酸のコ・トランスポーターがファンクショナルなレセプターの働きをしていると、中国から報告されました。その後いくつかの追試もなされているようです。

今後、新しい治療のターゲットが出てきて、C型肝炎と同じような排除を目指す治療ができれば良いと考えています。

齋藤 C型肝炎の治療はみなさんもお存じのように、この20~30年でものすごい変遷がありました。朝比奈先生にうまくまとめていただきたいと思います。

朝比奈 これまでC型肝炎の治療薬はインターフェロンが主体で、それをベースに治療法が進歩してきました。

わが国では1992年にインターフェロン単独24週治療が保険適用になりました。ただ、当時の著効率は必ずしも満足のいくものではなく、いわゆる難治例といわれるgenotype 1型の高ウイルス量の症例では10%に満たない著効率でした。その後、インターフェロンにリバビリンという飲み薬を加えて24週投与する治療法で、少し著効率が高くなりました。さらに2004年12月、ペグインターフェロンとリバビリンを併用して48~72週投与する治療法が導入され著効率がだいぶ向上しました。すなわち、先ほど申し上げましたgenotype 1型の高ウイルス量症例において40~50%の著効率が得られるようになりました。しかし、それでも著効率は50%未満で、十分とはいえませんでした。

これに対して、C型肝炎ウイルスを直接阻害する経口製剤であるHCV直接阻害薬(direct-acting antiviral agents; DAAs 製剤)の開発が進み、最近臨床に導入され、飛躍的に治療成績が良くなりました。

DAAs 製剤のうちもっとも早く臨床に導入された薬剤は、C型肝炎ウイルスのプロテアーゼを阻害するテラプレビルという薬剤です。テラプレビルとペグインターフェロンとリバビリンを併用して24週間治療する3剤併用療法、これは最初の12週を3剤で治療し、残りの12週をペグインターフェロンとリバビリンの2剤で治療するというものですが、このテラプレビルを用いた治療により、わが国の臨床試験の成績ではgenotype 1型かつ高ウイルス量の初回治療例において73%の著効率が得られ、治療成績が大きく向上しました。

齋藤 現在使われている治療法ですか。

朝比奈 そうです。2011年11月から使えるようになった薬です。

臨床に導入されて2年近くになりますので、いろいろな施設から治療成績などについての報告があります。全国の市販後の2073例を解析したデータでは著効率は87.4%と報告されていましたから、症例を選んで治療がきちんと完遂できれば非常に高い著効率が得られる治療だと思っています。

齋藤 C型肝炎は特に高齢者が多いですね。高齢者の治療についてはいかがでしょうか。

朝比奈 高齢者の問題点は二つあります。一つは発癌リスクが高いこと、もう一つは治療効果が低く、副作用が出やすかったことです。

発癌リスクが高いということからいいますと、C型肝炎からの発癌リスクは、年齢が進むということだけで高くなります(図2)。特に65歳以上で高くなります。ですか

ら、高齢者であるがゆえに治療介入はよけい必要で、治療要求度が高いといえます。今までは高齢者における治療成績が悪く、副作用も強かったことから治療を見合わせていた症例も多かったかもしれませんが、今後、治療成績が良く、副作用が少ないものが出てきますので、高齢者に対する治療適用は広がってくると思います。

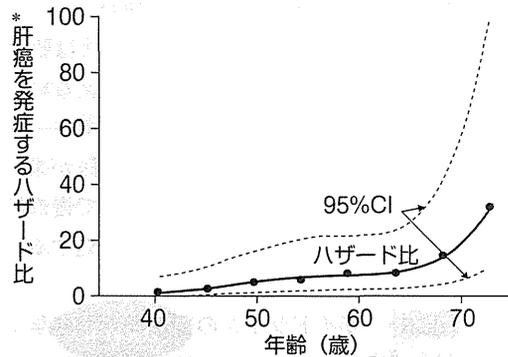


図2 年齢とC型肝炎からの発癌リスク
(Asahina, et al: Hepatology, 2010
より引用し改変)

*：性別，線維化の程度，BMI，インターフェロン治療効果を補正した値。

肝臓専門医の役割

齋藤 B型肝炎の核酸アナログと違って、テラプレビルは副作用の面でかなり苦勞されている先生が多いと思いますが、その辺はいかがですか。

朝比奈 齋藤先生がおっしゃるように、テラプレビルは悪心・嘔吐などの消化器症状のほかに、貧血や皮膚障害、そしてこれは市販後に明らかとなったのですが、腎機能障害や尿酸値の上昇といった副作用が報告されています。

貧血については、ペグインターフェロンとリバビリンの2剤併用療法でも報告されていましたが、さらにテラプレビルが加わった3剤併用療法では、2剤併用療法のものに比べて、貧血の進行速度が早く、程度も重いとわれています。

また皮膚障害についてもみなさんご苦勞されていると思いますが、通常の薬疹に比べてかなり重篤になるものもあります。たとえば罹患面積が広くなるとか、発熱やリンパ節腫脹などの全身症状を伴うものが多いですとか、なかには非常に重篤となり皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)や中毒性表皮壊死症に至ることもと報告されております。

そのような副作用があることから、テラプレビル3剤併用療法を施行する場合には、①原則的には肝臓専門医が処方する、②皮膚科の専門の先生ときちんと連携がとれる体制を有している、という二つの条件が必要とされています。

齋藤 そのように肝炎治療における肝臓専門医の役割は大きいと思いますが、B型肝炎の核酸アナログについてはいかがでしょうか。

正木 厚労科研究班のガイドライン、あるいは日本肝臓学会治療ガイドラインなどが出て、どのような症例で核酸アナログを始めるか、最近いろいろ変わってきたところはありますが、いったんスタートしてしまうと、なかなかやめられない薬です。

今のファーストラインはエンテカビル(バラクルード®)ですが、海外のデータでは5年間の耐性頻度が1.2%と非常に低いとはいえ、やはり長期に使うことによるコスト

の面や耐性を見極めたうえで使わないといけない薬です。

特に年齢ですね。バラクルード®は胎児への影響がまだはっきりしません。重症例は別ですが、若い人には安易に使えない。使うにしても短期間にして、インターフェロンにスイッチする工夫をすべきです。

その辺の裁量はやはり肝臓専門医が果たすべきだろうと思います。

齋藤 副作用がほとんどないので慢性肝炎に簡単に使いがちですが、いつ開始するか、耐性株が出てきた時にどう対処するか、中止するタイミングなどの面で専門医の役割は重要ですね。

正木 ガイドラインの変遷がかなり早く、肝臓専門医ですら追いつかないところがあります。

日本肝臓学会のガイドラインは、どちらかという欧州肝臓学会(EASL)のガイドラインにかなり近いと思います。昔はHBe抗原陽性、HBe抗体陽性について、ALTの値は両方ともに31 IU/l以上でHBV-DNAの量は5 log copies/ml以上と4 log copies/ml以上に分けていましたが、今は4 log copies/ml以上に統一されました。

肝硬変についても、エンテカビルは発癌率を抑えているという論文が最近出ました。かつてのガイドラインでは3 log copies/ml以上でしたが、今は2.1 log copies/mlを超えたらすぐ治療対象とし、ALTの値は関係ないと、かなり積極的な治療介入を求めているガイドラインに変わってきています。

それを周知しなければいけないという意味で、やはり肝臓専門医が関与すべき点は多いと思います。

ウイルス感染と免疫反応

齋藤 ウイルス性肝炎では外からウイルスという異物が体に入って、それに対して生体が反応するのですが、ウイルス感染に対するC型肝炎の免疫反応にはどのような特色がありますか。

朝比奈 C型肝炎ウイルスが感染しますと、それを排除するための生体の免疫反応が起きますが、ウイルス排除には生体のウイルス認識から惹起される自然免疫とそれに続く獲得免疫の調和のとれた活性化が重要と考えられています。図3に示しますように、C型肝炎ウイルスが感染しますと、まず細胞内のウイルスセンサーであるRIG-I(retinoic acid-inducible gene-I)などがウイルス由来の核酸を感知し、そのシグナルがアダプター分子であるIPS-1を介して核に伝達されインターフェロンβおよびインターフェロンλが産生されます。これらC型肝炎ウイルス感染により誘導されたインターフェロンβおよびインターフェロンλは、それぞれI型およびIII型インターフェロン受容体に結合しJak-STAT経路を介してインターフェロン誘導遺伝子を誘導します。このインターフェロン誘導遺伝子は非常に多種類かつ多様で、この中には抗ウイルス作用を発揮する分子や免疫を調節する分子などが多数含まれ、宿主を抗ウイルス状態にすると考えられています。すなわち、この宿主自然免疫の作動がC型肝炎ウイルス感染に際して生体側に起こる最初の免疫防御機構であると考えられています。また、感染初期の自然免疫にはNK細胞やNKT細胞の関与も重要で、これらの細胞

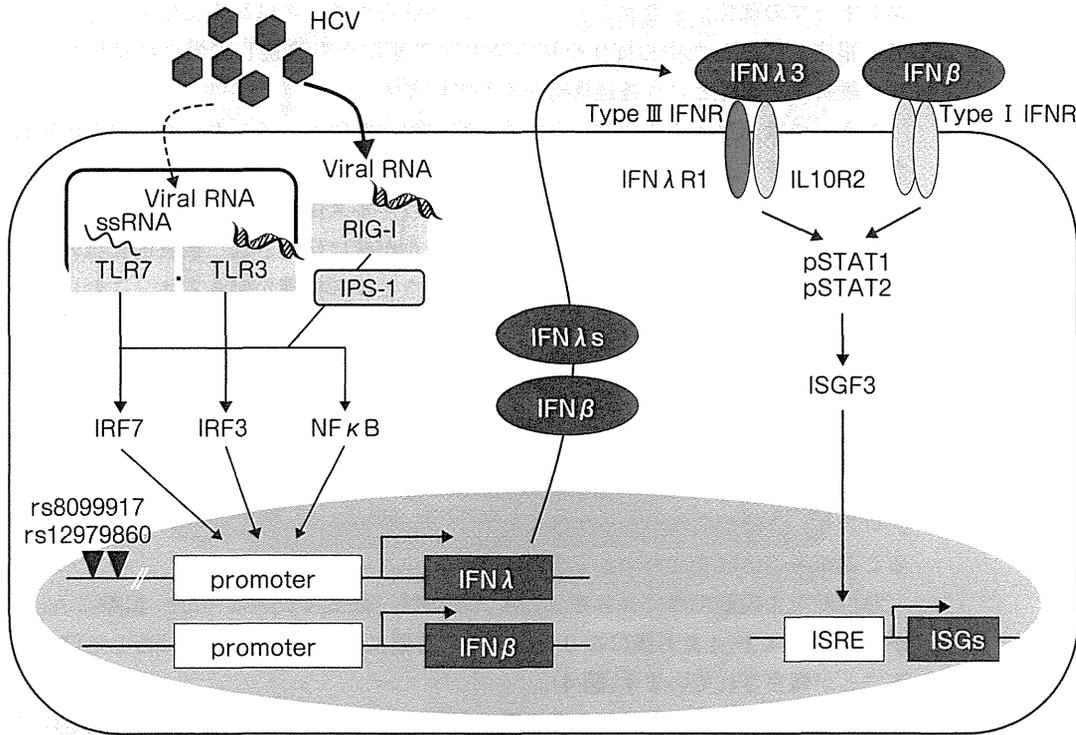


図3 C型肝炎ウイルス感染と宿主自然免疫機構

はインターフェロン γ を産生し肝炎ウイルスの増殖を抑制すると考えられています。

この自然免疫から獲得免疫への橋渡しとして重要な働きを担っているのが、樹状細胞です。樹状細胞はウイルス蛋白やアポトーシス細胞などを貪食することで分化・成熟し、成熟した樹状細胞はT細胞などの免疫担当細胞に抗原を提示します。樹状細胞により抗原提示を受けた $CD8^+$ T細胞は細胞傷害性T細胞に分化し、 $CD4^+$ T細胞はIL-2、インターフェロン γ などを産生するTh1細胞や、IL-4、IL-10などを産生するTh2細胞に分化します。C型肝炎ウイルスの排除には細胞傷害性T細胞が感染肝細胞を傷害することで達成され、この感染細胞の排除の過程が臨床的にはALTの上昇など肝炎としてとらえられるのだと思います。したがって、C型肝炎ウイルス感染の初期において、自然免疫から獲得免疫までの一連の免疫反応が十分に活性化されれば、肝炎を発症し、ウイルスが感染細胞とともに排除され感染は終息しますが、残念ながらC型肝炎の急性期の約70%の症例ではこれらの免疫反応が不十分なため、慢性持続性感染が成立し、病態が慢性化してしまいます。

齋藤 先ほど急性肝炎で治るのが30%だというお話がありました。そうすると70%が慢性化します。ウイルスが体の免疫から逃れる機構を持っているのでしょうか。

朝比奈 その点については、大きく分けて二つの機構があります。一つは、C型肝炎ウイルスはRNAウイルスですから非常に高率に変異を起こします。特に中和抗体に対するエピトープの部分が高率に変異を起こしますし、細胞傷害性T細胞に対する

エピトープの部位にも変異を生じます。C型肝炎ウイルスは高率に変異を起こすことで、宿主が産生した中和抗体や細胞傷害性 T 細胞から逃避して慢性持続性感染を成立・維持させようという逃避機構を有しています。

もう一つは、ウイルス認識から始まる宿主の自然免疫・インターフェロン応答機構から逃れるシステムです。先ほど申し上げましたように、C型肝炎ウイルスが感染すると細胞内ウイルスセンサーなどがC型肝炎ウイルス由来の核酸を感知することで感染を認識し、アダプター分子を介してシグナルが核に伝達され、最終的にはインターフェロン・シグナルの活性化を中心とした抗ウイルス機構が働きます。これに対してC型肝炎ウイルスは、自己のウイルス蛋白を用いて、特にIPS-1などのアダプター分子を標的として、それらを特異的に分解・阻害することで、宿主による自然免疫機構から巧みに逃れています。これが、もう一つの重要な逃避機構と考えられています。

齋藤 免疫から逃れる力はB型肝炎ウイルスにもあると思いますが、いかがですか。

正木 これがまた、なかなか難しいところです。C型肝炎の自然免疫と獲得免疫のクロストークはかなりわかってきましたが、B型肝炎についてもそのような機序があることが最近の研究でわかってきています。

急性肝炎の段階でウイルスが入って、その後、増えていきますが、実際にALT値が上がるのは3~4カ月後になります。その時期にはHBV-DNA量はむしろ減っていることが観察されています(図4)。

B型肝炎についても先ほどからお話のある自然免疫が作動して、インターフェロン γ とかTNF- α などのサイトカインが関係しています。そこにはNK細胞とかNKT細胞もリンクするようですが、ダイレクトにウイルスを減らす機序が感染初期に発動するようです。

その後に、獲得免疫といって、細胞傷害性CD8⁺T細胞が活性化されて、感染を受けた細胞を壊す機序が働いて肝炎が起こる。そういう機序がB型急性肝炎でわかってきました。

B型慢性肝炎はどうして長く続くのかといいますと、そのような機序が十分起これば良いのですが、どうもそれを抑えてしまう、先ほどのC型肝炎の蛋白と同じように、HBx、HBe抗原、あるいはウイルスのパーティクル自体が自然免疫を抑制しているのではないかという論文も出ています。

最近も、これは中国の論文ですが、DNAウイルスとはいえ複製過程でRNAに変換されます。マウスの感染モデルだったと思いますが、一本鎖RNAとショートヘアピン構造をしたRNAを外から放り込むことによって、自然免疫が活性化されて、その結果として獲得免疫も回復する。それでウイルス量が減るとの報告もなされています。その過程にToll-likeレセプター7がからんでいることも証明されています。

今いったことが本当に正しいかどうかははっきりしませんが、B型肝炎についても免疫反応が抑えられているメカニズムがあるのではないかと。核酸アナログを長期に使うとHBV-DNAが減りますが、その結果として免疫能が回復することもあり得ると期待されます。

ダイレクトにcccDNAを壊す薬が出れば良いのですが、そこまでできるかどうかはまだクリアされていません。今後の課題になるかと思っています。

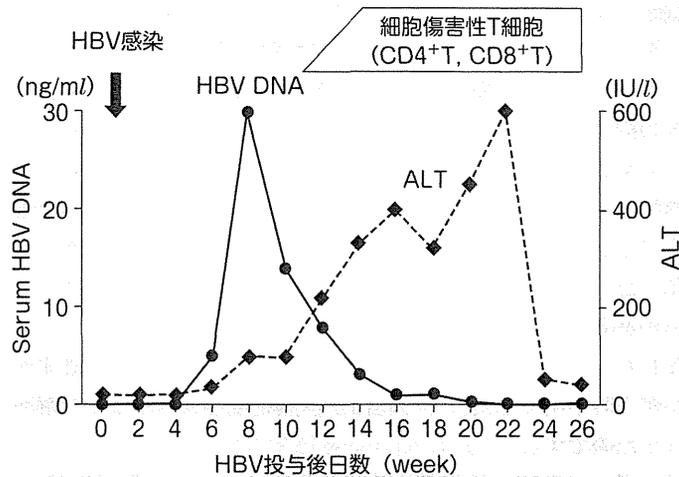


図4 非細胞傷害性のウイルス排除(村田一素：肝臓54：7-18, 2013より引用)

チンパンジーにHBVを感染させると細胞傷害性T細胞の発現以前にウイルスは低下している。その際のALT上昇は、わずかである。

齋藤 日常診療でも、核酸アナログを長く使っている症例で、s抗原が消えてくる症例が日本でも散見されています。その辺がよくわかってくれば、そのような切り口から新しい薬が生まれるかもしれませんね。

C型肝炎ではIL28Bが効果にかかわっているといわれますが、免疫との関係について教えて下さい。

朝比奈 IL28B遺伝子はインターフェロンλ3をコードしている遺伝子で、インターフェロンλ3は自然免疫に大きく関与するサイトカインだと考えられています。

先ほどもお話ししましたように、C型肝炎ウイルスに対するRIG-I/IPS-1系を中心とした自然免疫反応において、まず産生されるサイトカインがインターフェロンλです(図3)。このインターフェロンλによって、インターフェロン応答系が活性化され多様なインターフェロン誘導遺伝子が発現することで、宿主が抗ウイルス状態になると考えられていますので、インターフェロンλは自然免疫系において鍵となる分子といえます。

実際、私どもの研究では、IL28B遺伝子の近くにある1遺伝子多型(SNP)とRIG-I/IPS-1などの自然免疫系遺伝子やインターフェロン誘導遺伝子の発現との間には密接な関連があることがわかっており、IL28B SNPのリスクアレルを有する症例では、これらの肝臓内における遺伝子発現が高発現状態となっており、治療で投与した外因性インターフェロンに対する反応性が減弱していました。したがって、このような宿主自然免疫系遺伝子の発現状態やその反応性が、IL28B SNPが規定している治療効果の違いを説明するメカニズムのより本質に近いものだと考えられます。

齋藤 朝比奈先生はRIG-Iが臨床的に効果と関連するという論文を発表されましたが、どのような発想でRIG-Iに目を付けられたのですか。

朝比奈 当時、RIG-I分子が同定されて、これがRNAウイルスの細胞内センサーとして働き、RNAウイルスに対する自然免疫排除機構の入り口の分子として報告されました。そして、C型肝炎ウイルス感染もこのRIG-Iにより認識され、C型肝炎ウイルスの排除には、RIG-Iを中心とした自然免疫機構がかかわっていることが次第にわかって来ました。さらに、C型肝炎ウイルスも宿主自然免疫に対してRIG-I/IPS-1系を標的として、巧みに逃避していることがわかり、この自然免疫系は宿主にとっても、そしてC型肝炎ウイルスにとっても、鍵となる非常に重要なシステムだと思いうに至りました。そして、この宿主自然免疫の状態が治療効果と何らかの関連があるのではないかと考え、研究を進めて参りました。

すなわち、インターフェロンの治療効果には個人差がありますが、なぜ個人差があるのかが当時不明でした。その理由が自然免疫を調べることで解明できるのではないかと考えたのです。

実は、最初はRIG-Iの発現が高い人ほどウイルス排除が効率的に行われていると思って研究を始めましたが、結果はまったく逆で、自然免疫系の分子が高く発現している症例の方がウイルス排除が起こりにくいという結果になってしまいました。当初、その結果をよく理解できなかったのですが、治療としてインターフェロンを投与した場合に、自然免疫系の遺伝子の発現がどうなっているかを経時的にみてみますと、最初から自然免疫系遺伝子の発現が高い症例は、外因性のインターフェロンに対して反応が悪いことがわかり、それが治療効果を不良にしていることと関係があると、今は考えております。

齋藤 効く、効かないはインターフェロン治療との関連と理解してよろしいですか。

朝比奈 はい。インターフェロンに対する反応性と思っています。



最近の問題点と今後の見通し

齋藤 次に、読者がもっとも知りたいと思われるウイルス性肝炎の最近の問題点と今後の見通しについて、B型肝炎のワクチンの問題を含めてお話しいただけますか。

1 B型肝炎—genotype

正木 最近のB型肝炎は欧米型の genotype Ae がかなり入ってきていることが一つの問題点です。われわれは国立病院機構の肝疾患ネットワークに所属していますが、経時的にB型肝炎を監視していると、2000年以降、genotype Ae の比率が上昇し、一時は50%を超えました。このところ40%ぐらいに減ってきてはいますが、genotype Ae がかなり海外から日本に入ってきています。

先ほど申しましたように、慢性化率が genotype B, C に比べて高い。これについては諸説ありましたが、genotype Ae は急性肝炎を起こしますが、反応が少し弱いがために慢性化することがあって、自然排除されるまでの時間がかかる。したがって、慢性化の判断を半年でするより、12カ月ぐらいかけないと慢性化うんぬんはいえないことが最近の知見でわかってきました。そのような基準で考えると、7~8%が慢性化するのではないかと報告されています。

STI を介して海外からわが国へ入ってくる genotype Ae には、ワクチンという強力な対抗策があるわけですが、残念ながら日本ではそれが採用されていないことが大きな問題です。

これについては、米国をはじめ先進国では1991~1992年ぐらいから universal vaccination が提唱され、導入されてきました。それによってB型肝炎が激減したという疫学的なデータが出ています。

『JAMA』(9月4日号)には、台湾での30年にわたる universal vaccination の効果として、特に若年層の肝細胞癌(HCC)の発症が9割方抑えられている、という論文が出ていました。そういう長期的な効果もあります。

日本では乳幼児期の水平感染が比較的少ないですから、すべてそれにならう必要はないかもしれませんが、先進国の中で取り残されている状況は何とかしなければいけないと思います。

これについては過去にも厚労科研究班の科研費で費用対効果の検討がなされました。現在、年間100万人の新生児に3回のワクチン接種をすると136億円かかりますが、生産性損失や各病態間の移行確率を見直して、その辺の評価をもう一度、厚労科研究班でやり直しています。universal vaccination の導入は日本肝臓学会でも常々国へお願いしているところですが、これは学会としてもさらに進めるべき課題です。

2 B型肝炎—再活性化

正木 二つ目の問題点は、B型肝炎は先ほども述べたようにcccDNA がからみますが、s抗体、HBc抗体が陽性になってもウイルスが肝内に残存している可能性がわ

かってきました。「再活性化(reactivation)」ともいわれますが、日本消化器病学会、日本肝臓学会以外の医療者が診療されている患者さんにもそれに関係する病態があることがわかってきました。

特に脳死肝移植、あるいは生体肝移植後、そのようなものがあらわになって劇症化します。京都大学では生体肝移植例での再活性化を1998年に報告されています。

その他、血液疾患での化学療法、あるいは造血幹細胞移植、リウマチ疾患などに対する分子標的薬で、頻度は異なりますが、再活性化が起こってきています。

齋藤 先生ご自身は経験がございますか。

正木 固形癌ですが、大腸癌の後に劇症化した例がありました。

齋藤 朝比奈先生はいかがですか。

朝比奈 他の科の症例ですが、やはり固形癌の化学療法後に再活性化した症例を経験しています。

正木 血液疾患では昔からそのような症例がありました。昔は報告して良かったのですが、今は訴えられる時代です。しかし、そのような病態が測定方法の進歩によってわかってきていますから、日本肝臓学会や日本消化器病学会は他科の先生方を啓発する必要があります。

齋藤 免疫抑制を行う時はどのような検査をすべきでしょうか。

正木 2009年に坪内博仁先生(鹿児島大学)がガイドラインを出されています、これは周知されているところだと思います。やはり治療を考える前に、s抗原があるのかないのか。ないとしたら、s抗体、あるいはHBc抗体はどうかを最初に調べる。その次のステップとして、リアルタイムPCR法を用いて、HBV-DNAの量を必要に応じて調べないといけません。

s抗原が存在する例について治療する場合は、最初から核酸アナログを投与しないといけないと明記されています。

s抗体、あるいはHBc抗体だけが陽性の症例については、HBV-DNAを測定して、検出された場合は核酸アナログを使っていく。HBV-DNAが検出されなくても頻回に「1~3カ月ごとに」と書いてあったかと思いますが、測定することでHBV-DNAが陽性化するようであれば、速やかに使うというガイドラインが打ち出されています。

先ほど申したリウマチ疾患などでの再活性化は、ガイドラインののっとなってエンテカビルを早期投与することで抑えられるというデータが厚労科研究研究班から出ていますので、やはり適切なガイドラインだろうと思います。これを逸脱して訴えられたケースが最近ありましたので、さらに周知する必要があります。

3 C型肝炎—DDAs(direct-acting antiviral agents)

齋藤 朝比奈先生、C型肝炎はDAAによる治療でそろそろなくなるのではないかと聞いていますが、その辺のお話をお願いします。

朝比奈 C型肝炎の最近の話題はやはりDAA製剤の開発の進歩による、治療成績の飛躍的な向上だと思います。今、DAA製剤で使えるのは第一世代のプロテアーゼ阻害薬といわれるテラプレビルですが、これに引き続いてたくさんの薬剤が開発されてきています。

第一世代プロテアーゼ阻害薬に引き続いて、第二世代のプロテアーゼ阻害薬であるシメプレビルが本年中に保険適用になると思われます。シメプレビルは、第一世代のテラプレビルに比べて副作用が少なく、安全性のプロファイルが非常に良好なので、おそらく薬剤アドヒアランスがきちんと確保できるようになるため、さらなる治療成績の向上と、テラプレビルが使えなかった人にまで治療ができるようになるのではないかと期待されています。

また、プロテアーゼ阻害薬以外にも他のクラスのDAAs製剤がたくさん開発されてきています。たとえば、ウイルスが複製する時に必要なRNA依存性RNAポリメラーゼを阻害するNS5Bポリメラーゼ阻害薬や、NS5Aの複合体を阻害するNS5A阻害薬も臨床応用が近いと思います。

さらに、第二世代プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬を組み合わせる経口2剤のみによる治療法の開発も進んでおり、インターフェロンを使わないため非常に画期的な治療法です。このインターフェロンを使わない治療の開発は現在日本がもっとも先行しています。

わが国の第Ⅱ相試験における、プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害薬による経口2剤併用療法の治療成績は、以前インターフェロンがまったく効かなかった患者さんに対して91%の著効率が得られたと報告されていますので、非常に期待できます。

この他にも、NS5B阻害薬とNS5A阻害薬を組み合わせたインターフェロンを用いない治療の開発も進んでいるようで、こちらも大変期待されています。

DAAs製剤の組み合わせによる治療は、これまでインターフェロンが使えなかった人や、あるいはインターフェロンが効かない、たとえばIL28B SNPがマイナータイプの人にも治療効果が期待できますので、C型肝炎ウイルスは将来かなりのパーセンテージで駆除できるようになると思います。



ただ、C型肝炎がこの世から完全になくなるかという点、私は必ずしも話はそんなに簡単ではないと思います。なぜなら、DAAs製剤には耐性ウイルスの問題があります。耐性変異による多剤耐性ウイルスの出現などによって治療がうまくいかない症例とか、薬剤相互作用(drug drug interaction; DDI)の問題で治療がうまくいかない症例も必ず出てくると危惧されます。ですから、DAAs製剤の開発のみでC型肝炎が完全に終息するというわけにはいかないと思います。

4 C型肝炎—ワクチン

齋藤 ワクチンはいかがですか。

朝比奈 感染症の歴史をみると、抗ウイルス薬だけでウイルスが完全に撲滅されたウイルス感染症はありません。細菌感染症もそうですし、結核もそうだと思います。ただ、ワクチンを使ったウイルス感染症対策は、たとえば天然痘がそうですが、完全に制圧できています。したがって、C型肝炎においてもワクチンの開発は非常に望まれるところです。

先ほど申し上げましたように、C型肝炎ウイルスは中和抗体のエピトープの部分に高率に変異を起こしますので、中和抗体を誘導するワクチンの開発はそう簡単ではありません。ただわが国でも、たとえば国立感染症研究所を中心とした、高効率にC型肝炎ウイルス感染を阻止できる中和抗体の開発などが進んでいますので、近い将来、おそらくC型肝炎に対しても効果的なワクチンができてくると私は思っています。

齋藤 B型肝炎についても慢性肝炎にワクチンを使ってウイルスが減ったというデータがあるようですが、慢性肝炎の患者さんに対してワクチンは効果があると考えられますか。

正木 HBs エピトープに対するワクチンでの樹状細胞機能の活性化は、今まで日本で試みられた臨床的なトライアルでは、最終的にはあまり奏功していません。

最近では、HBsのエピトープとHBcのエピトープをミックスしたキメラワクチンを使うことによって、樹状細胞機能の活性化が非常に得られたとの報告があります。東南アジアでは核酸アナログが比較的安価に出回っていますが、耐性ウイルス出現のリスクのある核酸アナログや大変高価なインターフェロンはなかなか使いにくい。ネーザル(鼻孔用)スプレーで投与できるキメラワクチンのフェーズ3がバングラデシュなどでやられています。

キメラワクチンを繰り返すことでHBV-DNAを排除できるのかわかりませんが、ウイルス量を抑える道はかなり開けていて、海外では大いに期待されています。

朝比奈 C型肝炎でも、慢性肝炎に対してワクチンを併用して治療効果を上げるといった治療法も、一つの方法として出てくるかもしれませんね。

5 HIV 重複感染

齋藤 B型肝炎とHIVとの重複感染でかなり病態が進行して重症化することがありますが、HIVとの重複感染で気をつけなければいけないことは何でしょうか。

正木 私どもの病院にはHIVの専門家がいる、かなりのHIV患者さんをみています。やはりSTIであるHIVと同時にHBVも一緒に入っている患者さんが5~8%ぐら

いおられると聞いています。

われわれが持っている核酸アナログは、HIVを抑えると同時にHBVも抑える薬ですから、うまく使わないと互いに耐性をつくってしまうことがあります。

HIV・HBV重複感染のガイドラインはすでに出ています。HIVについては現在、承認申請中のテノホビルという薬がHBVもHIVも抑えますから、テノホビルとエムトリシタピンの併用がかなり有効です。HIVを治療する必要がないHBVの場合には、あえて核酸アナログ製剤を使ってHIVの耐性をつくらずに、インターフェロンを使います。

先生方も重複感染の患者さんの肝障害をごらんになる機会があると思いますが、HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法のメニューに、ダイレクトに肝障害を起こす薬があります。あるいはHIVの治療をすることでCD4が上がって、免疫が賦活化されることでHBVに対する、いわゆる免疫の再構築現象をみる必要があります。

それを鑑別するのは非常に難しいというか、ためらうことがあります。やはり、われわれとHIVの専門家がディスカッションしながら、はっきりさせていく点が残っている病態だと思います。

HIVで免疫抑制状態にあると、HCVもかなり早く線維化がプログレッションするのは既知の事実です。特に血友病でHIV・HCV重複感染の患者さんは30歳ぐらいで肝硬変になって、肝移植に回る症例もあります。HCVは特に免疫状態と線維化の進展が密接につながっています。

朝比奈 HCVとHIVとの共感染例は非常に治しにくいです。今後、DAAsが出てきて、それらの患者さんをどの程度治せるかが一つのポイントになってくると思います。抗HIV薬との薬剤相互作用がポイントですね。

正木 DAAsの量というか、HAART療法の薬とのDDIは特に難しい領域ですから、専門家同士のディスカッションが必要です。

齋藤 C型肝炎は、肝移植後の免疫抑制状態での再発はかなり厳しいものがありますね。

正木 そうですね。胆汁うっ滞型肝炎になると再移植が必要になることもあります。最近、京都大学では移植後に3剤を積極的に使っているようですが、そこに新規のDAAsが入ってくると思います。

朝比奈 移植後の抗ウイルス療法ということでは、DDI、すなわち免疫抑制薬とDAAsとの相性が今後、重要になってきます。

齋藤 ウイルスの制御は免疫なしには語れません。これからウイルスにダイレクトに効く薬が出てくれば、B型肝炎でもcccDNAを排除できるかもしれません。C型肝炎の場合はおそらくワクチンが一つのキーになると思います。なくなりそうだといつつも、なかなかなくならないと考えてよろしいでしょうか。

6 キャリアの発掘

正木 われわれがみている慢性肝炎の患者さんには適切な治療を実施できていますが、実はキャリアはまだみつからないというか、検診を受けない方が多いという

現実があります。日本ではB型肝炎のキャリアが110~140万人、C型肝炎は190~230万人、合計350万人との推定があり、その半分はまだ自身の感染を知らないでいます。

広島大学の田中純子先生の推計では、B型肝炎は90万人、C型肝炎は80万人で、合計170万人のキャリアが自身の感染を知らないでいるとのこと。そのような方を発掘して、適切な治療に向けていかなければいけません。

ホスト側の因子、特にB型肝炎のホスト側の因子としてHLA-DPのA1、B1の組み合わせによってはプロテクティブ、あるいはリスクとなるハプロタイプがわかってきましたので、それを調べることで、全員治療をする必要があるのか、あるいはその一部で良いのかある程度の見極めができる時代が来るかもしれません。

そのような知見をどんどん投入すれば、十把ひとからげにやろうとするとクリアできない問題も、何とかするという期待が持てると思います。

朝比奈 スクリーニング検査を受けないから自分が感染状態であるということがわかっていない、あるいは陽性とわかって抗ウイルス療法が必要なのに、適切な医療を受けていない方がたくさんいらっしゃいます。そのような方をきちんと診断し、治療方針を決めて、適切な治療介入をしていくことが大事です。

C型肝炎についていえば、治療法が劇的に変わり治療成績が飛躍的に向上していますし、副作用も少なくなっています。以前治療を受けたが効かなかった、あるいは専門医を受診して治療適用がないといわれた人も、新たに治療適用になったり、改めて治療したりすると、今まで治療を受けていなかった人より効くこともあります。患者さんの拾い上げとともに、感染がすでにわかっている人も今一度専門医に行って、治療方針の検討がなされるべきだと思います。

齋藤 今後、医療機関にかかっていない方の発掘とともに、さらに新たな治療が望まれているのがB型肝炎、C型肝炎の現状だと思います。

まだまだ話は尽きませんが、時間がまいりました。本日はお忙しいところ、ありがとうございました。

[2013年9月20日(金)収録]

肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか

司会 正木 尚彦 (国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター肝炎情報センター)

坂口 孝作 (福山市民病院内科)

海嶋 照美 (広島県健康福祉局薬務課)

荒尾 元博 (荒尾内科・耳鼻咽喉科 (愛知県稲沢市))

須田 烈史 (富山県立中央病院消化器科)

島上 哲朗 (金沢大学附属病院消化器内科)

(発言順)

平成 25 年 7 月 4 日 (木) 収録

わが国におけるウイルス肝炎の疫学

正木 本日の座談会の司会を務めさせていただきます。国立国際医療研究センターの正木と申します。本日のテーマは、『肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか』という非常に政策医療的かつ重要な内容となります。まずはこのテーマの背景になる歴史的なことを私が最初にお話しさせていただき、皆様のご紹介もその中でさせていただき、本題に入りたいと思います。

先生方もよくご存知のように、日本の肝炎対策というのは国主導で様々な取り組みが以前から行われてきましたが、私がいつも画期的だと思うのは、やはり 2002 年から 5 年間にわたって行われた、節目検診、節目外検診という住民に

対する肝炎検診です。900 万人近くの多くの方が受検されて、B 型、C 型ともに約 1% 強、約 10 万人ずつのキャリアが見つかったということです(厚生労働省：平成 18 年度肝炎ウイルス検診等の実績について、<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/10/h1003-1.html>)。ただ、その方々が本当に二次医療機関を受診したかというところ、そういうわけではなく、どこの自治体も 3、4 割だったということです。どうして検診後の受診率が思ったほど伸びなかったかという解析が当時行われました。これは啓発活動にも関わりますが、やはり病気に対する患者さんの認識が不十分であるという問題、あるいはどこに行けば肝炎について診てもらえるのかという診療アクセスの問題、これらのインフォメーションが当時、非常に乏しかったのではないかという議論がなされたと聞いています。

Discussion Meeting on the Subjects on "How to construct consultation systems for the patients with viral hepatitis".

Naohiko Masaki: Hepatitis Information Center, The Research Center for Hepatitis and Immunology, National Center for Global Health and Medicine, Japan.

Kohsaku Sakaguchi: Department of Internal Medicine, Fukuyama City Hospital, Japan.

Terumi Kaishima: Hiroshima Prefectural Government, Health and Welfare Affairs Bureau, Pharmaceutical Division, Japan.

Motohiro Arai: Arai Internal Medicine and Otolaryngology Clinic, Japan.

Tsuyoshi Suda: Department of Gastroenterology, Toyama Prefectural Central Hospital, Japan.

Tetsuro Shimakami: Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital, Japan.



図1 座談会参加者 正木尚彦氏

このような状況を改善するために各自治体における肝疾患診療ネットワークを構築しようという内容が、2007年1月に厚生労働省から「都道府県における検診後肝疾患診療体制に関するガイドライン」として出されました。かいつまんで言いますと、拠点病院を各都道府県の中で基本的に1つずつ選定し、それよりも細かい二次医療圏ごとに専門医療機関を置くという内容です。最小のユニットは、かかりつけ医と患者さんになるわけですが、そこに行政も介入してネットワークをつくり、皆で面倒を見ようという構想が打ち出されて、かれこれ6年経っているわけです。この拠点病院が各都道府県に全部出揃ったのが2年前の2011年4月であり、ようやく47自治体に70病院が決まり、現在はそこから2年経っています。本日の座談会のテーマは、もうすでに6年間、国主導で行われてきた構想が実際にどれくらいのアウトカムを出しているか、問題点は何かということをも明らかにしてほしいということで組まれたものだと、私は認識しています。

本日お集まりいただいた先生方の中では、拠点病院の事業に携わっていらっしゃる先生方が高上先生、須田先生、坂口先生の3名というこ

とですね。かかりつけ医と申し上げると語弊があるかもしれませんが、荒尾先生はどちらかといえば専門医療機関の立場でお仕事をされており、愛知県で開業医をされながら、こういう肝疾患の診療にも携わっていらっしゃるそうですね。そして、このネットワーク構想では非常に先駆的な働きをされています、広島県の行政の方から海嶋先生がお見えになっているということで、いろんな立場からこのネットワーク構想をご覧になって、問題点などを出していただき、ディスカッションできればと考えています。我々は普段、消化器肝臓専門の方々を相手に話をすることが多いですが、内科学会ということで、幅広い分野の診療を経験される実地医家の先生方を念頭に置いてお話しできればと思っていますので、どうぞよろしくをお願いします。

早速ですが、検診や診療ネットワークなどの構想がどうしても必要だったかという背景として、現在把握されている我が国のウイルス肝炎の疫学について、坂口先生にお話しいただければと思います。

坂口 肝炎ウイルスの疫学の調査というのは、実施された年代、対象、あるいはその地域によってかなり数値が異なってきます。2000年以降の大きな調査としては、日本赤十字血液センターの初回供血者の分析、それから老人保健法に基づく節目検診、節目外検診による肝炎ウイルス検査、この2つがあります。日本赤十字血液センターの初回供血者は、2001年から2006年の6年間で約370万人、節目・節目外検診の受検者は、先ほど正木先生がおっしゃったように、2002年からの5年間で約900万人の方が対象になっています。

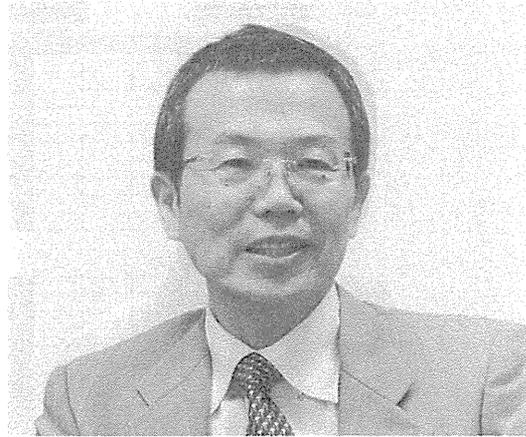
まず、B型肝炎についてです。初回供血者集団では84%が40歳以下の方です。この集団ですと、HBs抗原陽性率は、1961年から1965年に生まれた人で0.5%、1946年から1950年に生まれた人で0.91%です。一方、節目・節目外検診受

診者は40歳から74歳までの集団です。節目・節目外検診では全体で約870万人がHBs抗原検査を受けられ、約10万人、1.2%の方がHBs抗原陽性者でした。現在、我が国には約110万人から140万人のB型肝炎ウイルスキャリアがいると推定されています。また、初回供血者、あるいは節目・節目外検診受診者は、自分がB型肝炎ウイルスキャリアであるということを認識していない場合が多いという集団の特性を考えると、自分の感染を知らずに社会に潜在するHBVキャリアの数は、約90万人と推定されます。この潜在するHBVキャリアを今後いかに掘り起こすかということがひとつの問題となります。

C型肝炎に関しては、節目・節目外検診ですと、1.1%の方がHCV抗体陽性という結果になっています。ただ、節目・節目外検診は年度によってバラツキがあり、検診の始まった2002年のHCV抗体陽性率は1.6%と高く、3万1,000人の方がHCV抗体陽性として認識されました。ところが、2007年の検診では、陽性者が0.8%となっています。2002年から2007年までを押し並べてHCV抗体陽性率は1.1%です。現在、我が国には、約190万人から230万人のHCVキャリアがいると推定されています。

190万人から230万人のうち、自分自身の感染を知らずに社会生活を送っておられる方が、最新の厚生労働科学研究では、約80万人いるという結果が出ています。こういう自分自身がまだHCVキャリアであることを知らない人いかに認識していただくか、そして、いかにして治療を受けていただくかということがひとつの問題になってくると思います。

今統計をいろいろと挙げてみましたが、地域の実態に即した統計がまだないのです。西日本と東日本では肝炎の実態は異なります。さらに小さい範囲でも、B型肝炎が多い、C型肝炎が多いといった地域差があります。そういう地域に即したデータがまだ十分に整っていないの



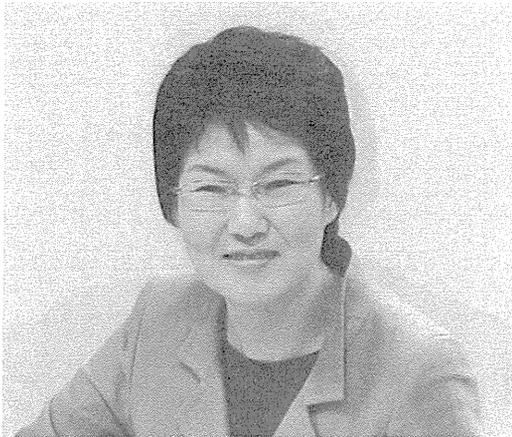
坂口孝作氏

です。

現在、C型肝炎であれば、新しい治療法によりウイルス除去率は80%から90%になっています。こういう状況では、個々の患者さんを掘り起こして、積極的に治療していく必要があると思います。そのためには、もう少し地域に即した、細かい情報が必要ではないかと思っています。

正木 非常に重要な問題をご指摘いただきました。B型とC型を合わせると300万から350万人いるというお話がありましたが、そのうち、B型では90万人、C型では80万人、足すと170万人という数、つまり半分近くの人が自分の感染に気づいていないということになるわけですね。B型とC型の治療は最近非常に専門化してきて、治療がかなり難しいという印象を持っています。いらっしゃる一般医家の先生方は多いと思います。たとえば今日本肝臓学会の肝臓専門医が約5,000人おられますけれども、単純に計算しても、1人あたり約700人を診ないと追いつきません。半分しか診断がついていないとすれば350人ということになるわけですが、非常に膨大な数であり、そういうところをカバーする意味でも、診療ネットワークというのは重要だということが皆様に

座談会



海嶋照美氏

おわかりいただけるかと思います。

患者と医療者との情報共有のあり方

正木 坂口先生がおっしゃるように、個別の地域の統計がないというのは、日本の特性ですね。日本では病気について登録制はありません。海外で疫学に関するスタディーが多く出てくるのは、疫学におけるフォローアップ体制が整っていることが関係しており、いろいろな病気に関する情報が登録されて、その人の治療介入のデータが論文としてどんどん発信されます。その点において日本は非常に遅れていると感じます。個人情報保護を楯にして、なかなか克服できないところがありますけれども、海嶋先生、そのあたりについて行政の立場でいかがでしょうか。

海嶋 今年度から広島県では、広島県肝疾患患者フォローアップシステム事業を開始しました。これは、陽性者の方をシステムに登録して適正な医療に結びつけようというものです。年に1回登録者に通知し受診状況などを確認し、受診していない方については、市町の保健師が受診勧奨をし、医療機関には患者情報をフィー

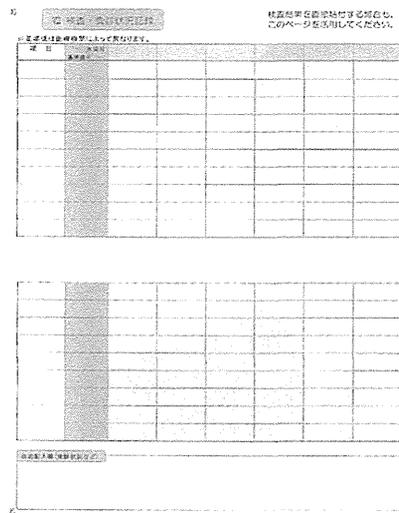
ドバックするというシステムをつくったのですが、やはり個人情報保護の問題もあり患者さんの同意というのがネックの1つとなっています。フォローアップ体制の構築は重要で、これらの情報の解析結果は国の施策にも反映されるものですが、患者さんとしてはやはり抵抗もあるようでなかなか難しい状況ですが、今一生懸命取り組んでいるところです。

正木 地域によって感じ方の違いはあると思うのですが、よく例に出るのが佐賀県ですね。非常に肝がん死亡率が高いので、県をあげて取り組み、住民のコンセンサスも得て、データを電子化して登録をするというシステムを、佐賀大学が中心になって作り上げました。これは、やはり住民が肝がんで死ぬということの恐ろしさを十分理解し、協力しようという雰囲気がつくりあげられたのだらうと思います。

海嶋 そうですね。患者さんに、いかに利点をわかっていただけるかということは大切だと思います。治療費助成に来られた方に説明するなどして取り組んでいるところです。システムの立ち上げ時はなかなか難しいとは思いますが、1、2年で軌道に乗っていけばと思います。住民の皆さんのコンセンサスが得られるように地道に努力していきたいと思いますが、何かいいお知恵があれば、ぜひよろしくをお願いします。

荒尾 患者さんが自身の健康に対する意識を高める方向に持っていく必要があります。私が尊敬するある開業医の先生は、診療データを全部ファイルにして患者さんに渡しています。検査結果をファイルにすることで、自分のデータをきちんと把握して保管していくことができます。その意識こそが大事だと思うのです。私は、個人情報云々ではなくて、患者自身が自分の健康記録をファイルできるように指導するべきだと思っています。そうすれば、個人情報保護の観点からも問題ないわけで、そのファイルを持参すれば「この検査はすでにやっているから、

健康管理手帳

 広島県


図

当院ではこの検査を省こう、「前の病院でCTを撮ったのなら、CD-Rに記録してもらえば、ここでのエコー検査が減りますよ」といったような確認やアドバイスも可能になります。患者さんの多くは複数の科を受診しますから、整形外科、脳神経外科など他科で採血をされたりたくさん薬を処方されたりしています。患者さん本人は内容を十分に理解されていないために、他科の薬や検査が重複していることも多いです。ですから、私は患者さん側の意識も高めていかないと、いくら行政や病院から指導しても限界があると思います。

正木 とても重要なポイントだと思います。特にご高齢の患者さんは、「この医者に全部任しているから大丈夫だ」といった感じでいらっしゃる方も多いですね。

荒尾 血液検査や画像検査をしたことが記憶に残っていない方がよく見受けられます。患者さんにデータで渡してファイルをつくる方がいいのではと思います。

正木 急に具合が悪くなって別の病院に運び込まれたようなときでも、それを見せればより迅速で確実な治療にもつながります。

荒尾 何の薬を飲んで、何の検査をしているという意識を持って毎回、病院へ行くことが大切ですね。薬剤ノートは一部ありますけれども、お薬手帳ですら、利用者は患者の半分もいないかといったところですね。私は、健康手帳、ファイルのようなものを国が国民全員に配布するぐらい意識を上げていく必要があると思います。

坂口 個人の診療記録ということではいいですと、肝炎手帳がありますね。

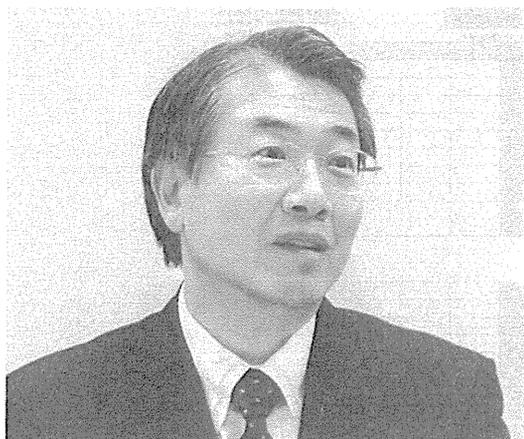
海嶋 はい、広島県では昨年健康管理手帳を作成しました（図）。

荒尾 これは、小さくて貼れないし、ファイルがないため資料や結果を入れられないです。

海嶋 検査や受診状況、画像診断の記録欄は後ろのページにあります。記録するところは少ないですか。

荒尾 そう思います。A4で出力した結果をファイルに入れて受診すれば、医師はそれを見ながら患者さんに指導できます。

坂口 患者会と話し合っていて、大きいサイズだと、患者さんが病院に来るときに持ち運びにくい、女性はバッグに入れられるけれども男性は



荒尾元博氏

そんなバッグを持ち歩かないといった理由から、小さいタイプにしたのです。

正木 どこでもこれぐらいのサイズの肝炎手帳ですよね。それは、ドクターが書き込むんですか。

海嶋 患者さんが自分で書かれてもいいのですが、検査結果を患者さんが貼れるようにもしているんです。

正木 ですが、A4でバツと渡されても、どれを貼ればいいのかかわからないですよ。

荒尾 貼る場所も悩みますよね。私は、この部分は過去の肝炎ウイルスを含めた採血結果、この部分は処方された薬といったように分類しながらファイルすれば有効で、特に合併症が多く複数の科を受診されている方ほど価値が高いものになると思います。

正木 個人情報云々というよりも、自分のために使ってほしいですね。

荒尾 そのとおりですね。自分の健康意識を高める意味でも、どのような検査を受けて、どのような治療を受け、何の薬を処方されているのかということについて、病院、診療所で記録をもらうというのは、ひとつのアイデアだと思います。

海嶋 ありがとうございます。そういう面から患者さん側にアプローチを図っていかないとはいけませんね。

荒尾 患者さんの肝臓だけを診るのではなく患者さん全体を、他の科の先生とチームになって診るという姿勢が大切だと思います。

正木 おっしゃるとおりですね。話が尽きませんが、実地医家の方にこういう肝炎ウイルス陽性という意味合いを、どのへんまで知っておいていただきたいかという問題もあります。現在の検診というのはHBs抗原とHCV抗体をピックアップしているわけですが、そのあたりを須田先生、ご説明いただけますか。

肝炎検診はどのように行われているか

須田 まず、HBs抗原とは何かということからです。B型肝炎ウイルスはDNA型ウイルスであり、ウイルスは、中のコア粒子と外の外郭の二重構造をとります。HBs抗原とは、その外郭のことを示しています。つまり、HBs抗原陽性ということは、ウイルスが体内にいて感染している状態、いわゆるキャリアであるということの意味します。そのキャリアの中には、症状がない無症候性キャリアの方と、B型慢性肝炎といって持続的な炎症が肝内で起きている方、この2つのパターンが存在します。

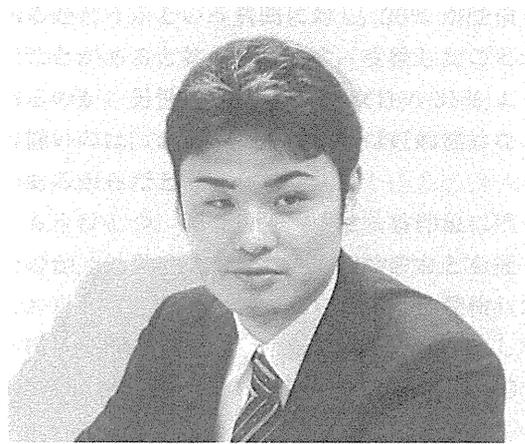
次にB型肝炎ウイルスキャリアの患者さんを診療するに当たって、注意しなければならないB型肝炎ウイルス再活性化についても少し話したいと思います。日本人の死因の第1位が悪性新生物である現在、がんの進行の状態によっては、化学療法による治療が必要となる患者さんが多数いらっしゃるのが現状です。その際に気を付けなければならないのは、B型肝炎ウイルス再活性化です。血液の悪性疾患の治療の際に、リツキサン併用の化学療法を施行して、劇症肝炎を発症して死亡した症例も過去には報告されてい

ます。また悪性腫瘍に対する化学療法以外にも、関節リウマチなどの膠原病に対しての免疫抑制剤の使用においても、再活性化への注意が必要となってきます。

免疫抑制剤や化学療法に関してのB型肝炎ウイルス再活性化に関しては、劇症化のリスクが高く、適切な対応が必要であるため、「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」(厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告, 2009年初版, 2011年第2版)が出されています。これがB型肝炎における化学療法、免疫抑制療法を行う際の一般臨床におけるひとつの指標となっています。HBs抗原が陽性の患者さんはもちろんですが、HBs抗原陰性でHBc抗体陽性、HBs抗体陽性という既感染の患者さんの一部にも肝炎を発症する、いわゆる「de novo肝炎」というものもあります。このガイドラインの中には、「HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。」という文言が入っており、やはりキャリアの患者さんに関しては、消化器内科、特に肝臓専門の視点からの診療が非常に重要になってくるのではないかと思います。

正木 きっと荒尾先生や坂口先生、我々の年代が大学で教わったことと、今のB型の常識というのは変わっており、測定方法が非常に急速に進歩し、ものすごく微量なレベルまで測れるようになってきたということですね。それと、その頃はDNAが測れなかった時代かもしれませんが、それも可能になって、いろいろ常識が変わってきましたよ。HBs抗原キャリアをピックアップするのが検診の目的ですけれども、日本人では、既感染、つまりHBc抗体やHBs抗体の陽性者は、2、3割ぐらいいるのではないかとされています。

坂口 私たちの地域ではB型肝炎が多く、年齢にもよりますがHBc抗体陽性は3割から4割ぐら



須田烈史氏

いです。

正木 昔は、そういう方々を返していたのですが、最近は化学療法などをきっかけに再活性化する症例があり、肝臓の奥底にはウイルスがいるということがわかってきたということで、先ほどのガイドラインがつくられたのですね。開業の先生にそこまでを求めるのはなかなか難しいかもしれませんが、HBs抗原陽性の持つ意味というのは、須田先生が今おっしゃったようなことをご理解いただけるかと思います。HCV抗体についても、簡単にご説明いただけますか。

須田 HCV抗体はC型肝炎ウイルスに感染することにより体内で作られる抗体であり、HBs抗体とは異なり、HCV抗体自体には中和抗体としての作用がないというのがひとつの特徴です。

このHCV抗体陽性の意義は、まずひとつが今現在、C型肝炎ウイルスに持続的に感染をしている人、すなわちキャリア、もうひとつは過去にHCVに感染して治癒した人、すなわち既往感染者、この2つが挙げられます。その鑑別に関しては、HCV抗体の力価がひとつの指標になっています。一般的には、低力価、中力価、高力価の3つに分類されており、高力価の方は今現在、C型肝炎ウイルスに感染しているという判断