

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。

検診の受診勧奨の現状

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

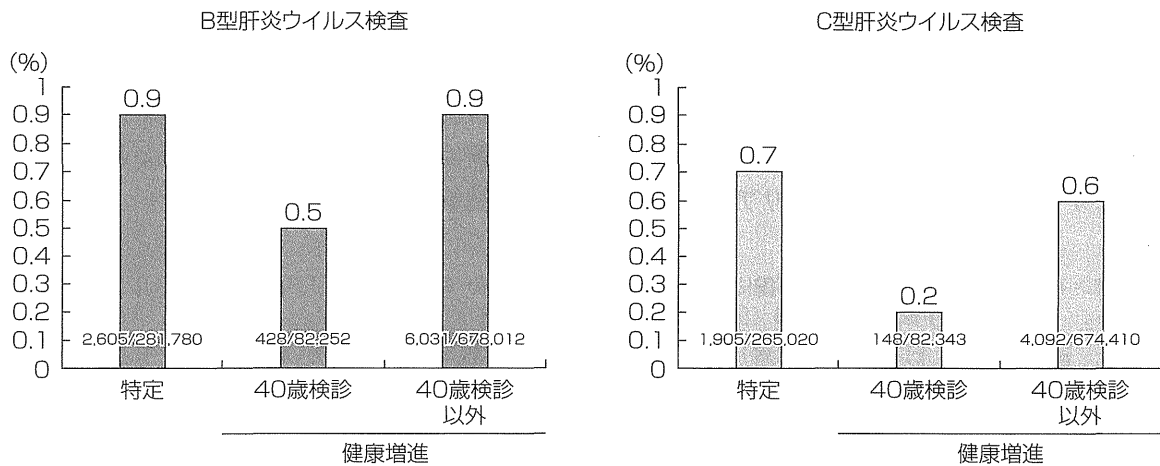


図2 2011年度の特定感染症検査等事業、および健康増進事業におけるB型・C型肝炎感染率
各事業における肝炎検診陽性率 (%) を示す。
(文献3)より)

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、「肝炎検査受検目的で行った医療機関」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「肝炎ウイルス検診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. 化学療法の領域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

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ことが多いと思います。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。

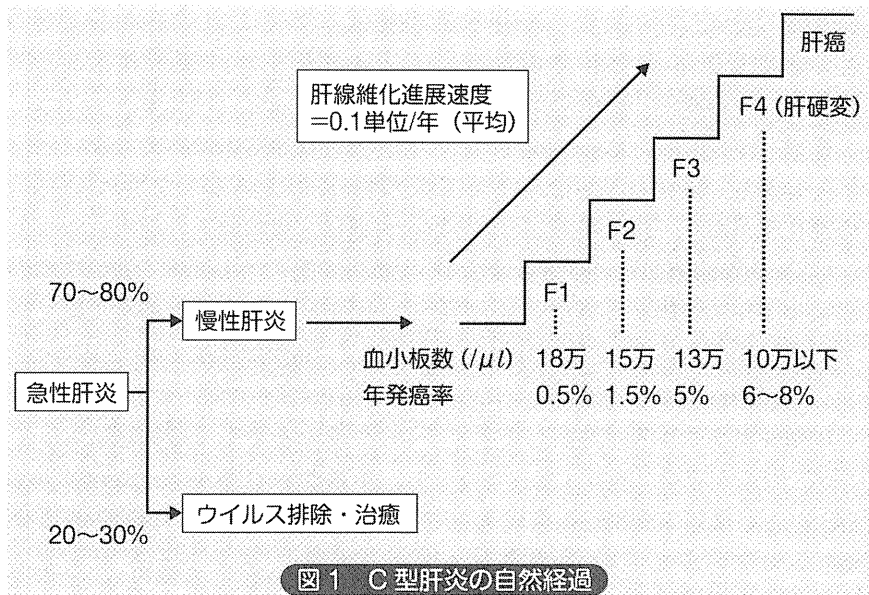
普通の母子感染の経過でいいますと、免疫寛容(immune tolerance)の時代がずっとあって、20歳代になってからimmune clearanceというか、肝炎が起こって、e抗原がe抗体に変わって安定化する人もいますが、その後には再燃(reactivation)して、悪化して肝硬変や癌に進む。それは100%ではありませんが、慢性肝炎の患者さんのおそらく10~15%の頻度であると推定されています。その経過の中でHBs抗原が幸いにも消失して、本当の回復期に至ることもあります。

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 われわれメデイ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るかと思いますが、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 についてお話しいただけま



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型肝炎の治癒は、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いなくなったかということ、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。

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
薬学研究所

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こってきます。

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えます。

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う状況があります。

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鑄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,

NTCP(sodium/taurocholate cotransporting polypeptide)というNaと胆汁酸のコ・トランスporter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ご存じのように、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週間を3剤で治療し、残りの12週間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。

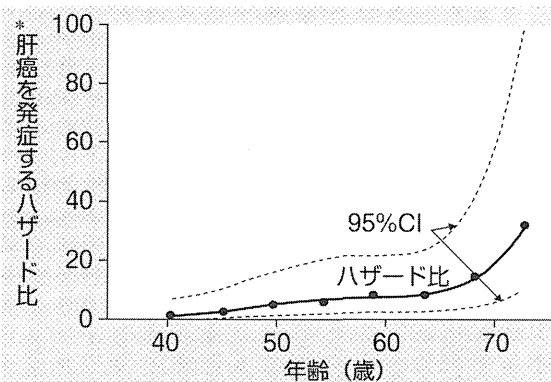


図2 年齢とC型肝炎からの発癌リスク (Asahina, et al: Hepatology, 2010 より引用し改変)

*: 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労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剤併用療法のそれに比べて、貧血の進行速度が早く、程度も重いといわれています。

また皮膚障害についてもみなさんご苦労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である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て、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、どちらかというと欧州肝臓学会(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様かつ多様で、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

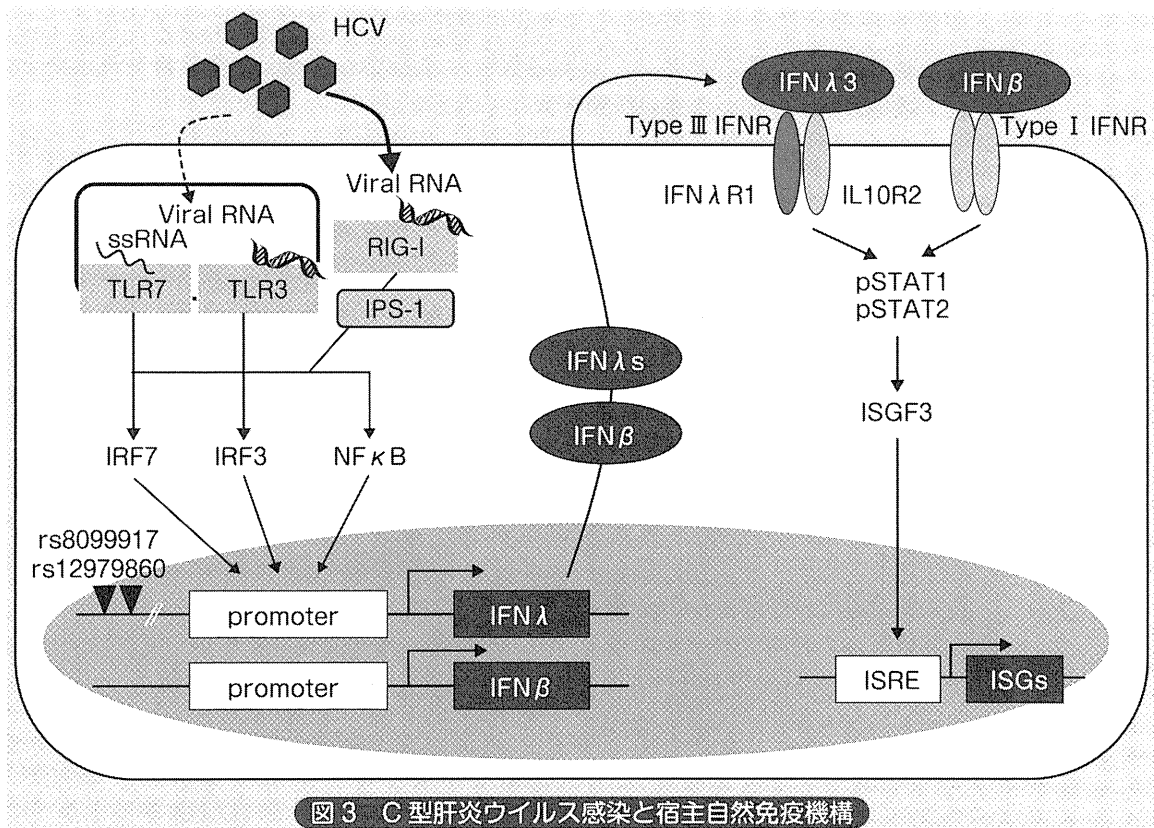


図3 C型肝炎ウイルス感染と宿主自然免疫機構

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が、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。

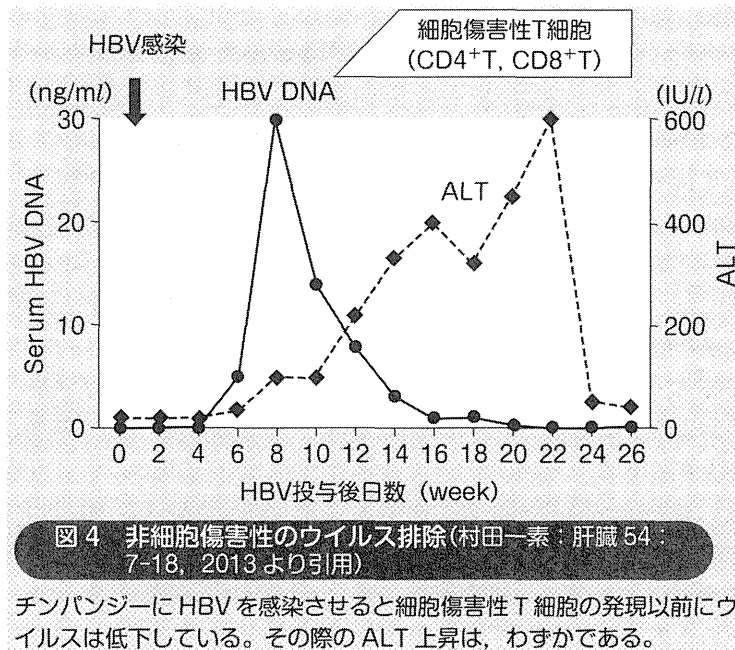
その後、獲得免疫といって、細胞傷害性CD8⁺T細胞が活性化されて、感染を受けた細胞を壊す機序が働いて肝炎が起こる。そういう機序がB型急性肝炎でわかってきました。

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か期待されます。

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。



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ください。

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、反応が少し弱いの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ので、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、ガイドラインにのっと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も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、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型肝炎一ワクチン

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がバン格拉デシユ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ことがあります。

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いつつも、なかなかなくなる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っていないというか、検診を受けない方が多いという