

It has been reported that ~10% of patients who contract HBV as adults do not clear HBsAg from their serum and become carriers.<sup>23</sup> 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,<sup>24</sup> 7.7% (5/65) of adult Alaskan Eskimos, and 12.1% (7/58) of adults in Germany.<sup>25</sup> 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.<sup>26</sup> On the other hand, genotype A is predominant in Western countries, where the main route is horizontal transmission later in life.<sup>26,27</sup> 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.<sup>28</sup> 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.<sup>29</sup> 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.<sup>30</sup> 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.<sup>31</sup> 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.<sup>32</sup> Milich and Liang<sup>33</sup> 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.<sup>34,35</sup> Another study showed a lower seroconversion rate of HBsAg in lamivudine users.<sup>36</sup> Further, a randomized placebo-controlled trial showed no significant difference in clinical outcomes.<sup>37</sup> 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), Tetuya 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, Courouge AM, Magnus 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, Courouge AM, Coursaget B, 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, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin 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<sup>+</sup>-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.

## トピックス

## KeyWords

# 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 なおひに  
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型肝炎患者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」<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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

<p>1. B型慢性肝疾患</p> <p>(1) インターフェロン (IFN) 治療について</p> <p>HBe抗原陽性でかつ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。)</p> <p>※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。</p> <p>(2) 核酸アナログ製剤治療について</p> <p>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</p>
<p>2. C型慢性肝疾患</p> <p>(1) IFN単剤治療ならびにIFNおよびRBV併用治療について</p> <p>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。</p> <p>※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。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>(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</p>

※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。  
 ※23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)

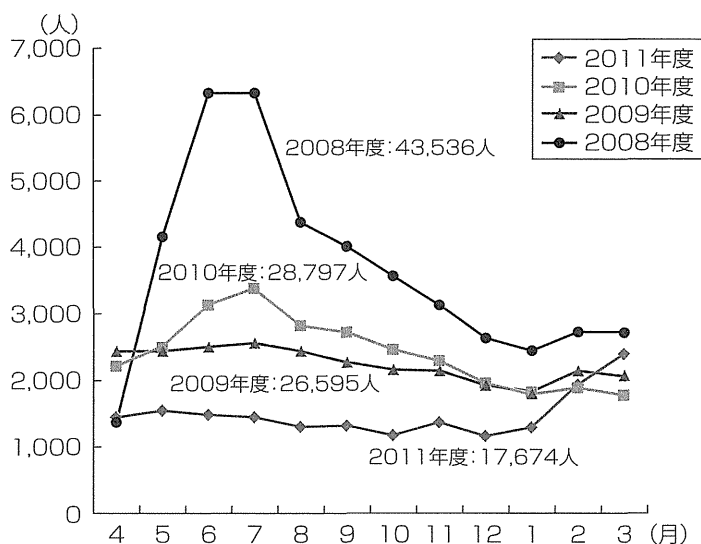


図1 肝炎IFN治療受給者証交付件数の推移  
 2008~2011年度の月ごとの交付件数を示す。  
 (http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/080328\_josei.htmより抜粋)

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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。

「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

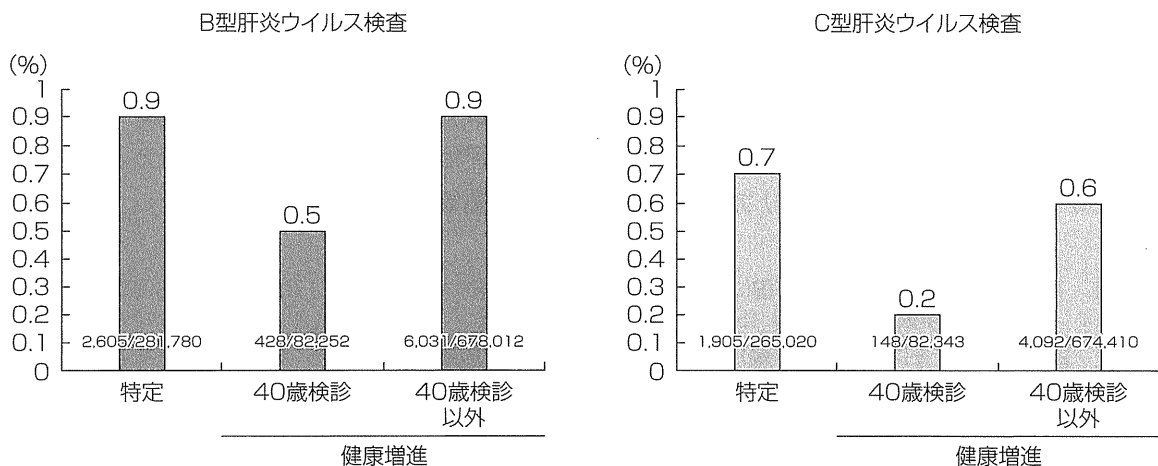


図2 2011年度の特定感染症検査等事業、および健康増進事業におけるB型・C型肝炎検査各事業における肝炎検診陽性率 (%) を示す。(文献3)より)

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るかわからないから(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。

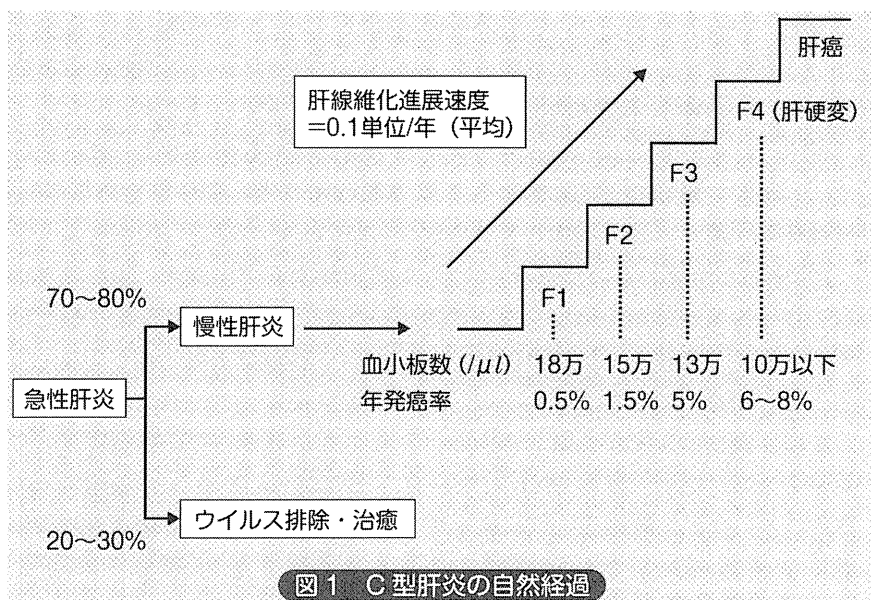
普通の母子感染の経過でいいますと、免疫寛容(immune tolerance)の時代がずっとあって、20歳代になってからimmune clearanceというか、肝炎が起こって、e抗原がe抗体に変わって安定化する人もいますが、その後に再燃(reactivation)して、悪化して肝硬変や癌に進む。それは100%ではありませんが、慢性肝炎の患者さんのおそらく10～15%の頻度であると推定されています。その経過の中でHBs抗原が幸いにも消失して、本当の回復期に至ることもあります。

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るのかと思いますが、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



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型肝炎急性肝炎の場合、30%は治癒するというお話でしたが、B型肝炎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けます。

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



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, 達成化率は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,

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週間で3剤で治療し、残りの12週間で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。

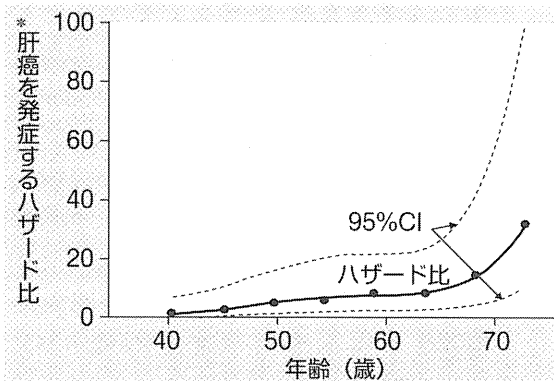


図2 年齢とC型肝炎からの発癌リスク (Asahina, et al: Hepatology, 2010 より引用し改変)

\*: 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。

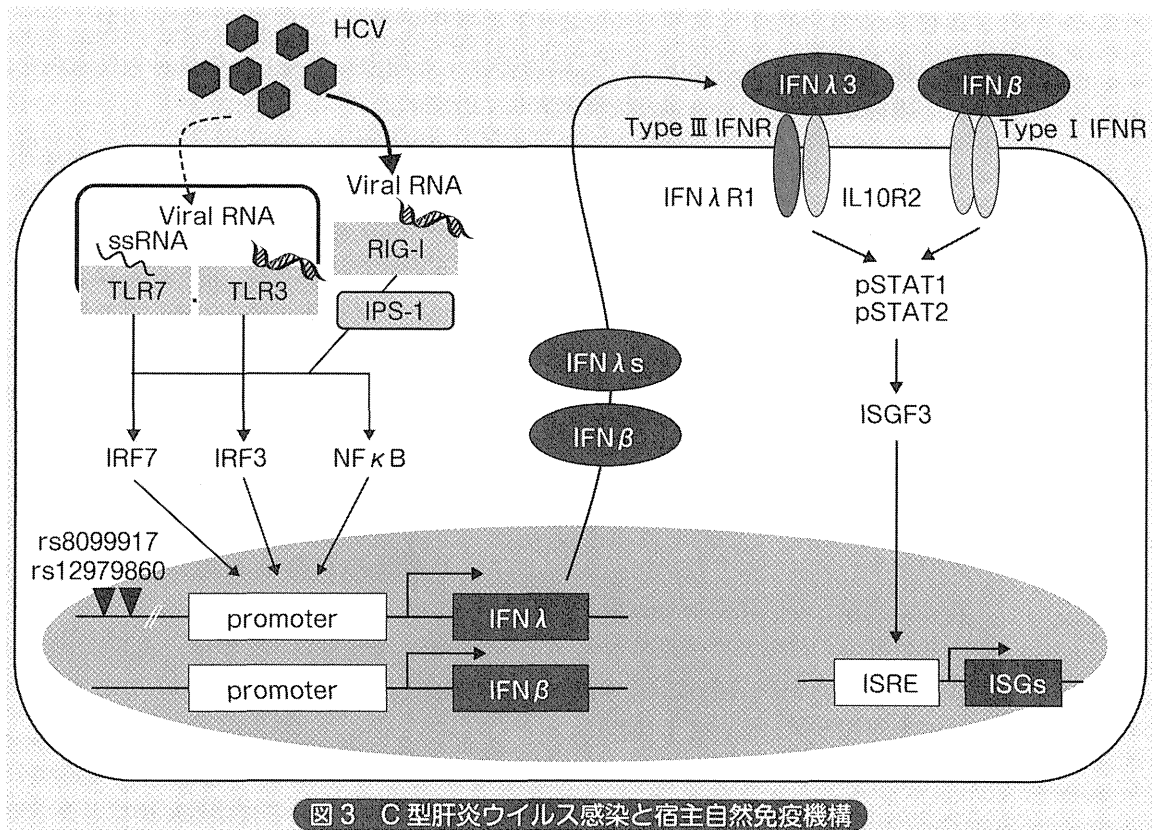
肝硬変についても、エンテカビルは発癌率を抑えているという論文が最近出ました。かつてのガイドラインでは3 log copies/ml以上でしたが、今は2.1 log copies/mlを超えたらすぐ治療対象とし、ALTの値は関係ないと、かなり積極的な治療介入を求めているガイドラインに変わってきています。

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



はインターフェロン $\gamma$ 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<sup>+</sup>T細胞は細胞傷害性T細胞に分化し、CD4<sup>+</sup>T細胞はIL-2、インターフェロン $\gamma$ 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探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 $\gamma$ とかTNF- $\alpha$ 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。

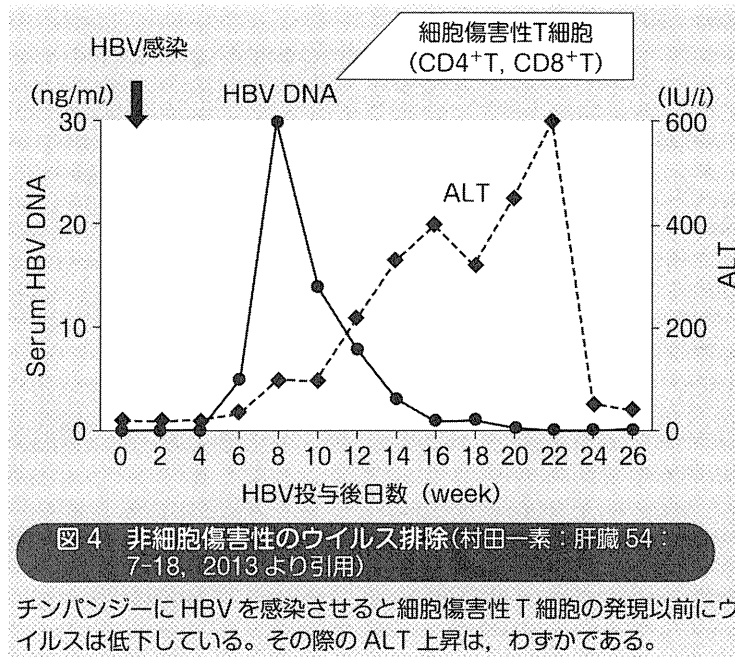
その後、獲得免疫といって、細胞傷害性CD8<sup>+</sup>T細胞が活性化されて、感染を受けた細胞を壊す機序が働いて肝炎が起こる。そういう機序がB型急性肝炎でわかってきました。

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。