



2012年6月6日放送

「肝炎ウイルス」

九州大学病院 総合診療科教授
林 純

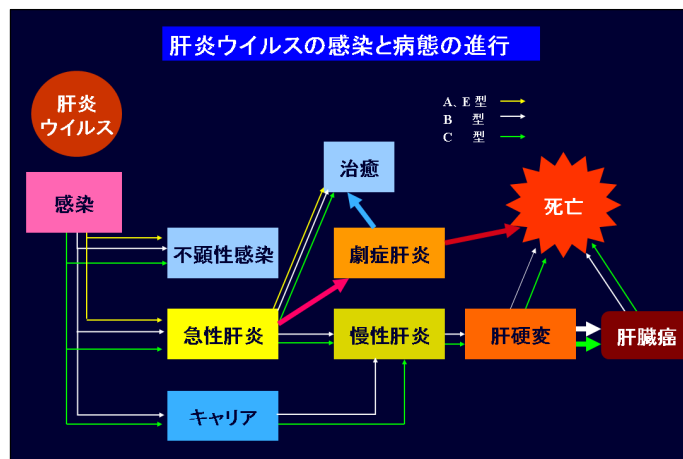
肝炎ウイルスの種類と進行

肝炎ウイルスとして、現在A, B, C, D, およびE型が認められています。B型肝炎ウイルスはDNAウイルスですが、その他はRNAウイルスです。

感染経路としてはA型とE型肝炎ウイルスは経口感染です。B型とC型肝炎ウイルスは非経口感染で主に感染者の血液、体液からの感染で、母子感染を主とした家族内感染あるいは性行為感染がありますが、私ども医療従事者としては針刺し事故などによる感染が重要です。

A型とE型肝炎は一過性感染で収束し、持続感染に移行することはありませんが、B型とC型肝炎は一過性感染だけでなく、持続感染となることがあります。その際、B型肝炎では乳幼児期に感染する場合のみ、10%が持続感染に移行するのに対して、C型肝炎では成人で感染しても60-80%は持続感染に移行します。それぞれ持続感染に移行した例では、肝臓の病態

ウイルス	感染経路	慢性化
A型肝炎ウイルス(HAV)	経口	なし
B型肝炎ウイルス(HBV)	非経口	あり
C型肝炎ウイルス(HCV)	非経口	あり
D型肝炎ウイルス(HDV)	非経口(HBVIに重複感染)	あり
E型肝炎ウイルス(HEV)	主に経口	なし



としては慢性肝炎、肝硬変へと進展し、さらには肝臓癌を発症することになりますので、経過観察が大切です。

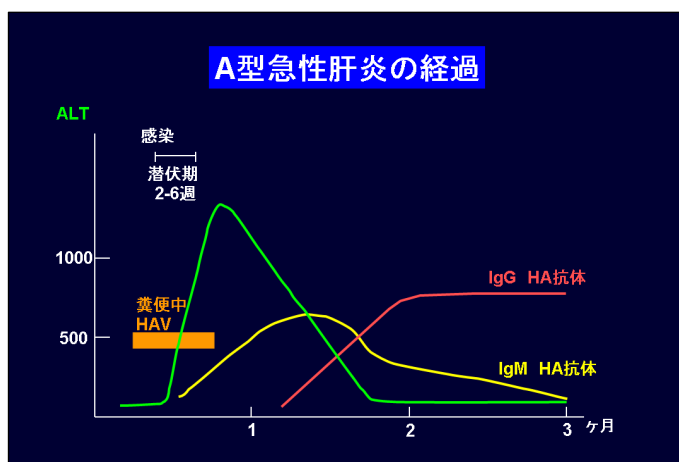
なお、D型肝炎ウイルスはB型肝炎ウイルスに感染しているヒトにしか感染しないので、本日は省かせていただきます。

では、今から肝炎ウイルスごとにお話しいたします。

A型肝炎

感染者から排泄された便の中に存在するウイルスが、口に入って感染することがありますが、ウイルスに汚染された生水を飲んだり、生ガキなどを食べたりして感染することもあります。

急性肝炎の臨床的特徴は、38℃以上の発熱をきたし、食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状が強くみられますが、通常は特別な治療を必要としません。血清中にIgM型HA抗体を検出することで診断されます。また、近年、血液中のHAVRNAが測定可能となり、HAVRNA量が多い症例では劇症肝炎になり易いとされています。



E型肝炎

東南アジアに多くのわが国ではまれとされてきましたが、豚の内臓、猪の肉および肝臓、鹿の肉の生あるいは生焼けの状態を食べて感染したことが報告されています。

急性肝炎の症状はA型肝炎と似ており、同様に慢性化することではなく治癒します。劇症化についてはA型ではまれですが、E型では10%と高率にみられています。

検査としては、IgM型HEV抗体、



HEV 抗体さらには HEVRNA が測定可能で、A 型肝炎と異なり血液中の HEVRNA はかなり長期に検出されます。

B 型肝炎

B 型肝炎ウイルスの遺伝子型、genotype が感染者の病態に強く関係し、重要ですのでまずその説明をいたします。

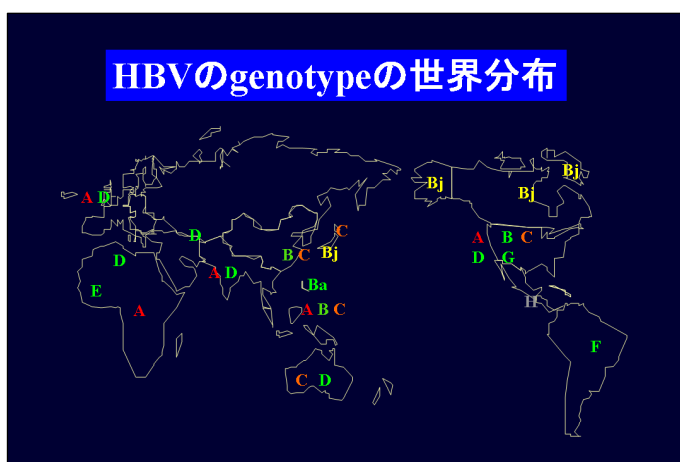
世界的には genotype は A 型から G 型までありますが、わが国固有の genotype は B 型と C 型です。この genotype B 型と C 型の B 型肝炎ウイルスに成人が感染した場合、一過性感染で終わるのですが、主として欧米から入って来た genotype A 型に感染しますと 10% は持続感染になります。また、この genotype A 感染者にはヒト免疫不全ウイルスとの重複感染が多いので注意が必要です。

さらに、genotype B 型はアジア型の Ba 型と日本型の Bj 型に別れますが、Ba 型は若年で肝臓癌を発症することが多いとされていますが、日本型の Bj 型はそのようなことはなく、genotype C 型と比較しても慢性肝炎、肝硬変、肝臓癌へ進行する例が少なく、多くは生涯、肝機能が正常な無症候性キャリアとして過ごす例が多いのが特徴です。

B 型肝炎ウイルスによる急性肝炎も通常は特別な治療を必要としませんが、劇症化の率が高いので要注意です。

ブタ、イノシシ、シカでのHEV抗体およびHEV RNAの検出						
動物種	例数	抗体陽性 (%)	例数	RNA陽性 (%)	例数	RNA陽性 (%)
飼育ブタ						
月齢2ヶ月	500	37 (7)	180	0 (-)		
月齢3ヶ月	750	301 (40)	750	113 (15)		
月齢4ヶ月	500	433 (87)	180	24 (13)		
月齢5ヶ月	500	451 (90)	NT			
月齢6ヶ月	250	226 (90)	250	0 (-)		
合計	2500	1448 (58)	1360	137 (10)		
市販ブタ肝臓						
		—	363	7 (2)		
野生イノシシ	35	3 (9)	41	1 (2)		
野生シカ	117	2 (2)	132	0 (-)		

岡本宏明「現代医療」2004



わが国におけるHBV Genotype別の臨床診断				
臨床診断	Genotype Bj 例数 (%)	Genotype C 例数 (%)	Odds比* (95%信頼区間)	P値
無症候性	44 (77.2)	16 (20.0)	0.07 (0.03-0.17)	<0.0001
慢性活動性肝炎	12 (21.1)	49 (61.3)	5.9 (2.7-12.9)	<0.0001
肝硬変	1 (1.8)	15 (18.8)	12.9 (1.7-100.9)	<0.01
原発性肝臓癌	1 (1.8)	10 (12.5)	8.0 (1.0-64.4)	<0.05
合計	57 (100)	80 (100)		

* Genotype Bjを1として

Furusyo N, Hayashi J. Am J Trop Med Hyg 2002

B型慢性肝炎に対する治療

核酸アナログ製剤であるエンテカビル、ラミブジンの長期投与がなされます。エンテカビルは抗ウイルス作用が強く、耐性化率も低いいため第1選択薬として推奨されています。ラミブジンに耐性となった場合は、アデフォビルが追加投与されます。この核酸アナログ製剤は摧奇形の危険性があるため若年者には使用しにくいことから、インターフェロンの投与も推奨されています。しかし、いずれの治療法でもそれなりの効果は得られますが、ウイルスが体内から完全に排除されることはありません。

B型慢性肝炎に対する治療

核酸アナログ製剤	エンテカビル ラミブジン ラミブジン + アデフォビル
インターフェロン	ペグ・インターフェロン α

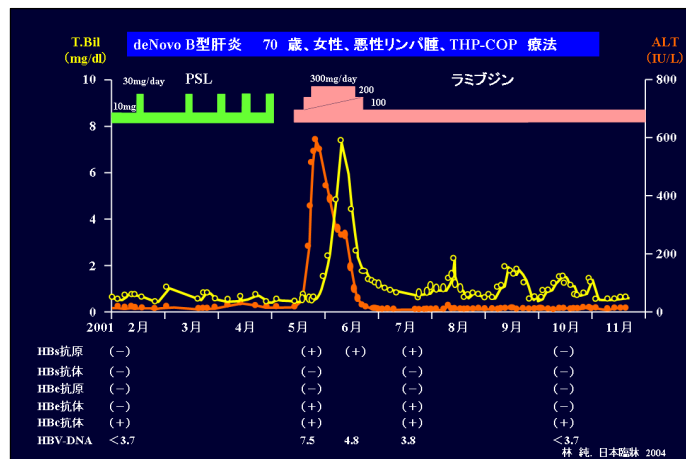
B型肝炎ウイルス最近の話題

B型肝炎ウイルスに関する最近の話題として、ウイルスの再活性化、deNovo 肝炎についてお話しします。一般的に一過性感染であれ持続感染であれ、治癒に向かって、HBe 抗原、HBVDNA が血液中から消失し、さらにはHBs 抗原が消失した場合、感染が終了したと、一般には考えていました。しかし、その状態になっても、実は肝臓にはウイルスが存在していることが、近年判明しました。すなわち、B型肝炎ウイルスに感染すると生涯、ウイルスは肝臓に存在するということになります。

したがって、このような例では、強力な免疫抑制療法を受けると、HBs 抗原およびHBVDNA が再出現し、急性肝炎の様相を呈する事があります。これを deNovo 肝炎と呼んでいます。免疫抑制療法

HBVの血液および肝臓における推移

血液		HBV感染	↓	治癒			
	HBs抗原	-	+	+	-	-	-
	HBe抗原	-	+	-	+	+	+
	HBc抗体	-	+	+	+	+	+
	HBV DNA	-	+	+	-	-	-
肝臓	HBV DNA	-	+	+	+	+	+



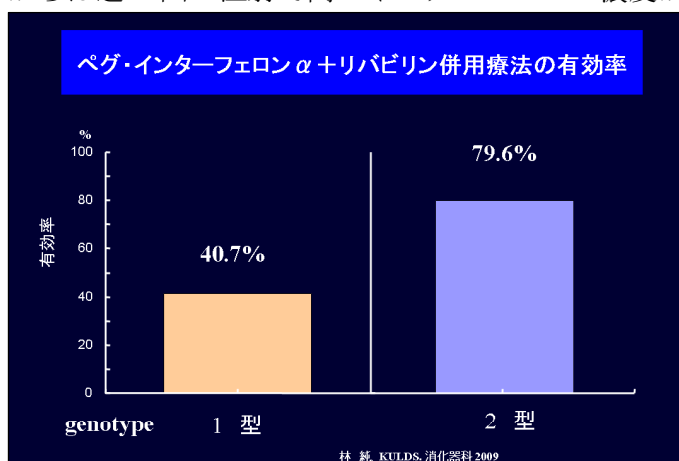
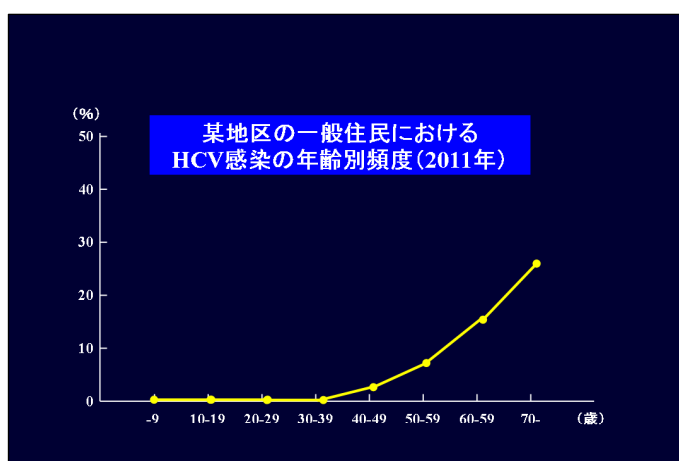
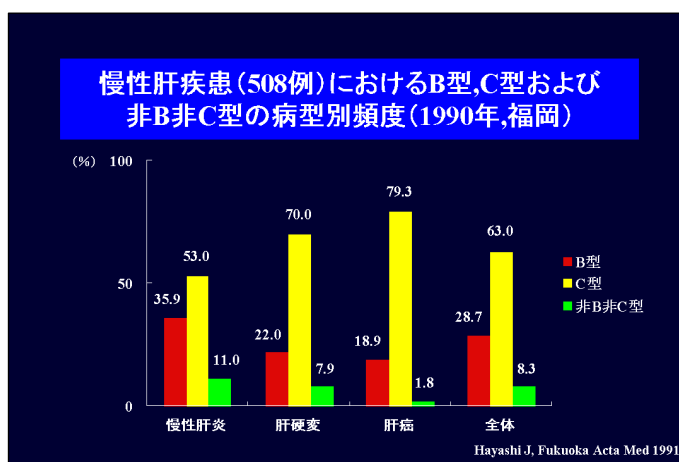
を行なう場合、以上のことを念頭に置く必要があります。

C型肝炎

わが国はC型肝炎ウイルスの感染率が高い国の一つですが、1950-60年にかけての医療器具の不十分な消毒が原因と考えられます。わが国でディスポーザブルの注射器および針などが使用され始めたのは1963年頃であり、一般の医療機関で使用されるようになったのは1995年頃からです。しかしB型肝炎ウイルスの発見を契機に1970年頃より、血液由来ウイルスに対する衛生観念が発達し、C型肝炎ウイルス感染は減少の一途を辿っており、現在、40歳以下の年齢層には感染者は殆どいません。

C型急性肝炎は一般的にはA型急性肝炎、B型急性肝炎に比べ軽度で、劇症化はまれです。しかし、C型急性肝炎は高率に慢性化するため、針刺し事故などの医療行為による感染の場合、労災として一般的にインターフェロンの投与が行われており、良好な成績が得られています。

C型慢性肝炎に対しては2002年からは週1回の注射で高いインターフェロン濃度が保たれるペグ・インターフェロン α と経口薬であるリバビリンの併用療法が行なわれ、有効性が低いgenotype 1型には48週、genotype 2型には24週の治療期間です。ここで大切なことは、B型肝炎と異なり、C型慢性肝炎に対してインターフェロン療法が有効と判定された例では、体内より完全に永久にウイルスが排除



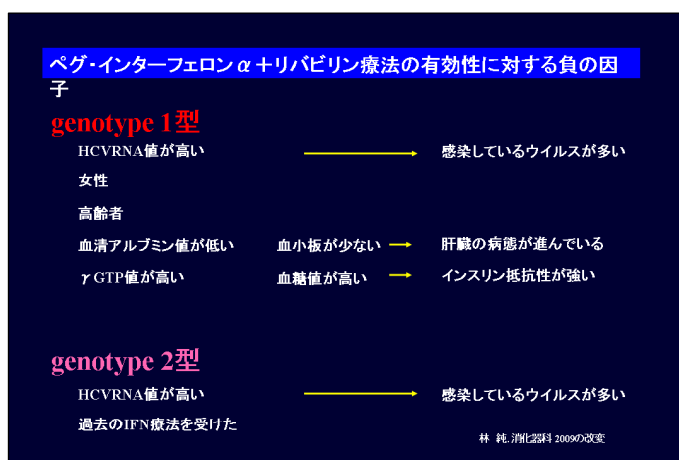
されるため、肝臓も組織学的に、機能的に回復されます。私ども九州大学関連肝疾患研究会による成績では、有効率は genotype 1 型で 40%、genotype 2 型で 80%でした。

この治療法で有効性が得られない因子としては、いずれの genotype でも高ウイルス量は治療効果を低下させる因子であり、その他 genotype 1 型では高齢者、女性、肝臓の病態の進行およびインスリン抵抗性が治療効果を低下させる重要な因子でありました。

しかし、現在、保険適応にはなっていないですが、患者の遺伝子解析を行ないインターロイキン 28B 遺伝子領域に治療の有効性に強く関連する遺伝子多型が同定されており、これを測定するとインスリン抵抗性を除いた全ての予測因子をカバーすることが解りました。

さらに 2011 年 12 月からは genotype 1 型の C 型慢性肝炎に対しては、従来のペグ・インターフェロンとリバビリンにさらに C 型肝炎ウイルスのプロテアーゼ阻害薬であるテラプレビル併用療法が開始され、その効果は治験段階では 70%以上とされていますので、私どもも期待しているところです。

以上、簡単ですが肝炎ウイルスの感染について話いたしました。



C型慢性肝炎に対する治療

ペグ・インターフェロンα+リバビリン

2011年12月からgenotype 1型には

ペグ・インターフェロンα+リバビリン+テラプレビル

わが国における肝炎ウイルス感染

1. いずれの肝炎ウイルス感染者も、若い世代には少ない
2. HBVについては慢性化しやすいgenotype A型が増加していること、deNovo肝炎が存在することが問題である
3. 高齢のHCV感染者では肝臓癌が発症する危険性が高いため、有効な治療法が模索されている