

小児科診療 UP-to-DATE

2016年8月31日放送

小児のウイルス性肝炎の最近の治療法

済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科
顧問 藤澤 知雄

今日は、肝炎の最新の治療法についてですが、今年の10月からB型肝炎ワクチンの定期接種化が始まりますから、非常にタイムリーなので、その話をしたいと思います。

まずB型肝炎の概要を述べます。B型肝炎ウイルス(以下HBVと略します)は感染力が強く、世界では3.5人に1人の割合で、HBVの感染(これはHBs抗原陽性となります)ないしHBV感染の既往(これはHBs抗体陽性 and/or HBe抗体陽性)があります。HBV感染には一過性感染と持続感染があり、持続感染では肝硬変や肝細胞がんにならないと、必ずしも症状はみられません。一過性感染では黄疸や自覚症状がない不顕性感染から、死亡率の高い劇症肝炎まで多彩です。いずれにしろHBV感染者の多くは無症状であり、血液検査をしなければ、自分が感染しているか、感染の既往がわからないわけです。最近になり、たとえHBVの一過性感染でも、自身の肝細胞内核内にHBVの遺伝子(HBV-DNA)が生涯にわたり残り、将来、種々の原因で免疫が低下した際には再度、HBVが増殖し、重症な肝炎を起こすことがあることがわかりました。

一方、3歳以下のHBV感染では容易に持続感染となります。持続感染者は、HBVキャリア(以下、キャリアと略します)と呼ばれていますが、血清HBs抗原が6か月以上にわたって陽性の人です。キャリアは、生涯、どこかで慢性肝炎を発症し、一部は肝硬変や肝癌などを発症する可能性があります。B型肝炎の対策は世界各国で異なりますが、世界的にはキャリア率の高低とは関係なく、HBV感染を撲滅することを長期的な目標にしております。

WHO 加盟国 193 か国中 180 か国(93%)では、生まれてくる全部の新生児に HB ワクチンを接種しており、これはユニバーサル vaccination (UV)と呼ばれています。わが国、英国、北欧の数か国では HBV 感染しやすい(ハイリスク)人を対象にして HB ワクチンを接種しています。これは選択的 vaccination (SV)と呼ばれています。SV を行っている国では、ハイリスク群を設定しており、この群にはさまざまな集団がありますが、SV を行っている日本以外の国では母子感染の予防以外に、家族に母親以外にもキャリアがいる場合、day care center などの入所者やスタッフなどもハイリスクとしています。

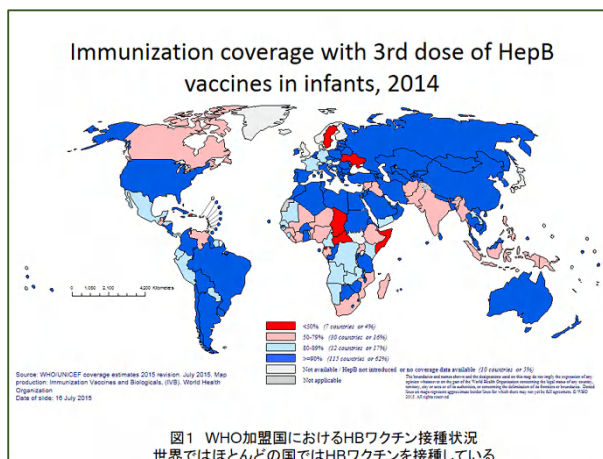
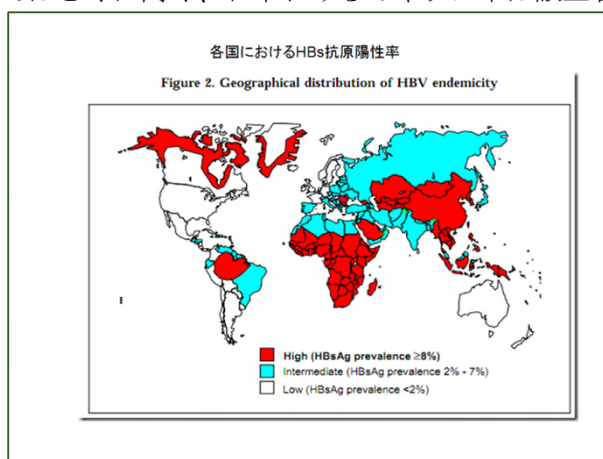


図1 WHO加盟国におけるHBワクチン接種状況
世界ではほとんどの国ではHBワクチンを接種している

キャリア率は各国によって異なり東南アジアではとくに高く、日本におけるキャリア率は献血者以外のデータがないので正確にはわかりませんが、国民のおおよそ 0.5-1.0%とされています。高齢者にキャリア率は高く、若年者は低い傾向があります。HBV の感染様式路は大きく垂直感染(母子感染)と水平感染に大別されます。水平感染とは母子感染以外の感染様式ですが、かつては輸血による頻度が高かったのですが、献血スクリーニングにより激減しました。現在は母子以外の家族内感染、成人の性行為感染(sexually transmitted infection; 以下 STI と略します)、保育園などの施設内感染などが知られています。



また、最近の研究ではキャリアの汗、涙、唾液、尿などの体液や排泄液の中にも HBV-DNA が存在することが明らかになり、たとえば相撲や格闘技など運動選手に集団感染の報告がありますが、汗、唾液、涙などに存在する HBV が目に見えない皮膚や粘膜の傷から体内へ侵入すると考えられます。実際に体液中に HBV-DNA が証明された報告は数多く、筆者らもこの点に関して、感染力が強いタイプとされる HBe 抗原陽性のキャリア児の唾液、汗、涙、尿には高頻度に HBV-DNA が存在することを報告しました。また、HBe 抗原陽性のキャリアの小児の涙を精製し、ヒトの肝細胞を有するキメラマウスに投与する感染実験を行い、HBV 感染が実際に起こることを証明しました。

体液は血液から生成されるので、HBe 抗原陽性の HBV キャリアの体液は感染源になる可能性

が高いと考えられます。

日本では 1985 年から母子感染防止が始まり、現在でも順調に行われております。HBe 抗原陽性キャリア妊婦から生まれる児に限ると、予防ができない時代には、ほぼ 100%の感染があり約 90%はキャリア化しましたが、現在ではキャリア化率は約 10%です。一方、HBe 抗体陽性キャリア妊婦から生まれた児にみられた劇症肝炎は撲滅されました。母子感染防止によるキャリアの減少に関しては、予防処置が保険診療で行われているため、全数把握は困難ですが、予防開始前の 0.26%から、予防開始 9 年後には 0.024%と 1/10 に低下したと予測されている。母子感染防止の最大の欠点は国際的に標準な方法と異なり、その予防方法が複雑な点であることで、そのために人為的なミスによる予防不成功例が多いことです。B 型肝炎の基礎免疫を得るまで、短期間の方が人為的ミスは少ないので、日本でも HBV 母子感染の予防に関しては出生直後から予防を開始する国際的な標準の方式へ移行すべきと考えていましたが、2013 年から母子感染予防は国際的に標準な方法に変更されました。

次に日本における水平感染とその対策について述べます。感染経路として濃厚接触感染であるが通常の日常行為では容易には感染しませんが、髭剃カミソリの共用、注射類似行為、入れ墨、美容整形、STI には十分に注意する必要があります。

HB ワクチンは 4 週間隔で 2 回接種し、さらに 2 回目の 20~24 週後に 3 回目を接種することが一般的です。2 回目と 3 回目の間隔は 20~24 週が良いとされるが、この点に関しては HB ワクチンの治験の時代のデータしかありません。3 回目の HB ワクチン接種が遅れても、たとえ 1 年以上(1.1 年~10.5 年)の間隔が空いても、十分な抗体が得られます。抗体獲得率に関しては CDC の報告があります。40 歳未満の人では 1 回目の接種で 30-50%の人に HBs 抗体が得られ、2 回目で 75%、3 回目で 90%以上の人に有効 HBs 抗体価が得られる。40 歳過ぎには抗体獲得率は 90%以下になり、60 歳以上では 75%程度になる。HBs 抗体獲得率は年齢と反比例し、10 歳以下ではほぼ 100%の抗体が得られます。

次に、おもに STI としての感染とその対策ですが、HBV には 10 種類の遺伝子型があり、遺伝子型によりそれぞれ病態が異なることが知られている。この遺伝子型の分布は世界各国で異なっております。現在、日本では B 型急性肝炎の約 50%は遺伝子型 A の HBV 感染とされています。この型の HBV は成人の感染でも約 10%は一過性感染に留まらず持続感染

HBV遺伝子型(Genotype)とその特徴

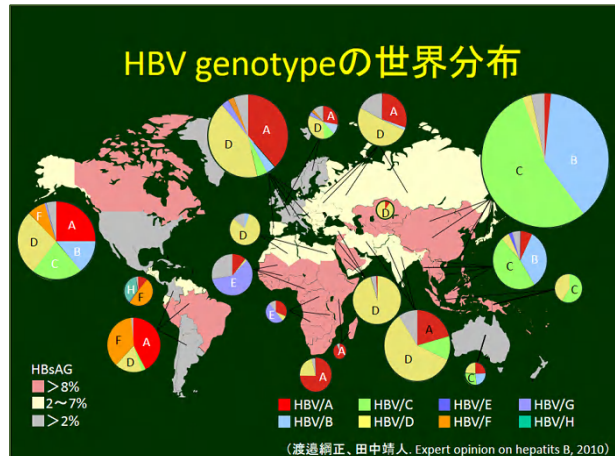
Genotype	地域特異性	日本における特徴
A	欧米型(A2/Ae) アジア・アフリカ型(A1/A2)	慢性化しやすい(約10%) 若年者を中心に増加している
B	アジア型(Ba) 日本型(B)	劇症化しやすい 日本では約10%を占める
C	東南アジア(Cs) 東アジア(Ce)	肝細胞癌を発症しやすい 日本では約85%を占める
D	ロシア、南ヨーロッパ、エジプト、インドなど	わが国ではまれ、四国松山に土着している、治療抵抗性あり
E	西アフリカ	わが国ではきわめてまれ
F	主に中南米	わが国ではきわめてまれ
G	フランス、ドイツ、北米	わが国ではきわめてまれ
H	主に中南米	わが国ではきわめてまれ

(B型肝炎治療ガイドライン、肝臓: 54:402-472, 2013)

化することが知られている。遺伝子型 A の HBV が主に欧米から STI として輸入され、短期間に首都圏から全国に拡散している。遺伝子型 A の HBV は当初は若年成人の男性同性愛者を中心として首都圏から広がり、短期間に日本国中に男性同性愛者に限らず異性間の STI として拡大しています。男性同性愛者間の感染に関してはすでに 1987 年に感染者の唾液、尿、精液の中に HBV-DNA が存在することが証明されており、海外では男性同性愛者はハイリスク群として HB ワクチンの接種を推奨しており、わが国でも早急に対策を講じるべきである。

母子感染の予防が開始された 1985 年当時、母子感染の予防さえ行えば 40 年後には日本では HBV 感染が制圧できると考えました。それから現在までに、すでに 30 年たったわけですが、HBV 感染は撲滅される気配はありません。水平感染の予防をしなかったために遺伝子型 A の HBV が若い世代を中心に増加しています。感染症の対策は、時代とともに変わっています。とくに海外との境界はなくなりました。渡航者と来日外国人はそれぞれ 2 千万に以上になっています。HBV 感染もグローバルな観点で考えなければならなくなりました。

このような理由から国はず、生後 12 か月未満の小児を対象に B 型肝炎ワクチンの定期接種を開始することが決定されました。



B型肝炎急性肝炎の有症者の割合

Table 1. The proportion of patients infected with HBV who also had clinical hepatitis.

Age (years)	Male		Female		Combined	
	No. tested	No. (%) with clinical hepatitis	No. tested	No. (%) with clinical hepatitis	No. tested	No. (%) with clinical hepatitis
0-4	6	1 (16.7)	15	1 (6.7)	21	2 (9.5)
5-9	27	2 (7.4)	34	4 (11.8)	61	6 (9.8)
10-19	28	4 (14.3)	30	2 (6.7)	58	6 (10.3)
20-29	7	1 (14.3)	15	2 (13.3)	22	3 (13.6)
≥30	7	2 (28.6)	20	7 (35.0)	27	9 (33.3)
Total	75	10 (13.3)	114	16 (14.0)	189	26 (13.8)

NOTE. The Wilcoxon rank sum test was used to compare the age of patients with and without clinical disease. Values are as follows: male, $z = 1.42$ and $P = .08$; female, $z = 2.64$ and $P < .01$; combined, $z = 2.96$ and $P < .01$ (P values are one-sided).

B型肝炎急性肝炎の10%から30%が症状を有すると考えられる。

→年間の急性B型肝炎症例数は10,000人程度と推定される。

愛知県がんセンター田中英夫の推計: 年間6,396人~15,552人(10974人)

B型肝炎急性肝炎の50%はGTAにより、その10%が慢性化するので

年間500人のHBVキャリアが毎年発生していると推定される。

(THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, VOL.151, No.4, APRIL, 1985)

B型肝炎ワクチン定期接種化が必要なおもな理由

1. 父子感染、保育園などの感染がみられる (キャリアの体液が感染源になり得る)
2. 留まることがない外国との交流が進んでいる、日本人が最も感受性が高くなった。結果として若年成人を中心にB型肝炎急性肝炎が増加している
3. HBV感染ではたとえHBs抗体and/or HBe抗体が陽性でもHBV-DNAは肝細胞に残り、再出現しうる(HBV感染は治らない)
4. 全国民にHBV免疫をつけないと、キャリアの偏見、差別、排除などの問題は解決しない。すなわち集団免疫(herd immunity)が必要である

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>