

第71回 病態生化学セミナー

日時：平成25年6月14日（金曜日）午後6時00分～

場所：医学部 図書館3階 視聴覚室

演題：ウイルス肝炎の診断と治療の進歩

Progress of diagnosis and treatment for viral hepatitis

演者：国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター長

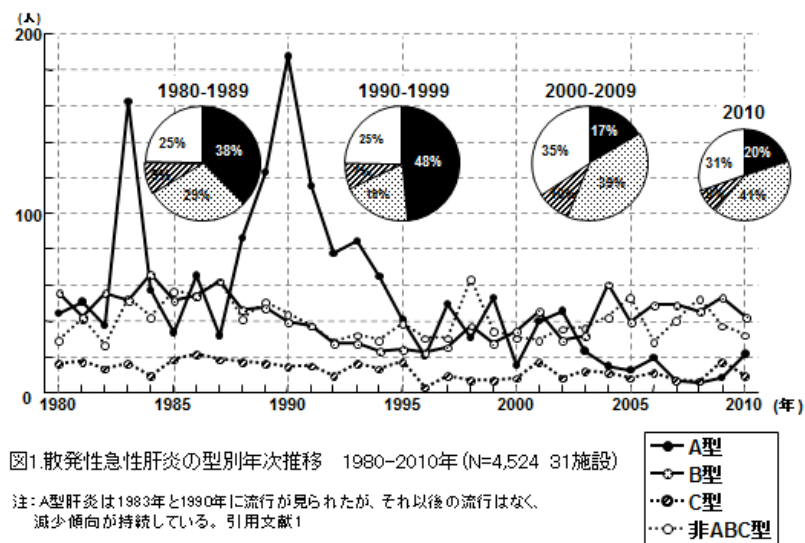
八橋 弘 先生

1.はじめに

肝細胞に感染、増殖し、肝障害を起こすウイルスを肝炎ウイルスという。この定義に従って現在までに確認された肝炎ウイルス（発見年）は、HAV（1973）、HBV（1964）、HCV（1989）、HDV（1977）、HEV（1983）の5種類である。この30年間に、これらのウイルスゲノム構造、ウイルス蛋白構造とその機能は、ほぼ解明され、その感染に伴う病態、診断法、治療法、予防法等は、ほぼ確立した。この期間内にウイルス肝炎は治らない病気から治る病気へと変化した。本セミナーでは、ウイルス肝炎の診断と治療の進歩について振り返るとともに、残された問題点、今後の展望について概説する。

2.急性肝炎の変遷とA型肝炎の最近の特徴

この30年間に急性肝炎の発生頻度、原因ともに大きく変化した（1）（2）。図1、図2。特に、輸血後C型肝炎、輸血後B型肝炎の発生件数は1990年を境に激減したが、その理由は1989年に導入されたHCV抗体とHBc抗体による献血血液対するスクリーニングの効果と考えられる（2）。図2。散発性急性肝炎に関しても、A型肝炎は1995年までは急性肝炎の中で最も頻度が高いも、それ以後は衛生環境の改善に伴いその発生数は激減している（1）。図2。しかし、高齢者を中心とするA型肝炎の重症化例の増加と新たなHAV株（IIIA株）の出現が、新たな問題点となっている。



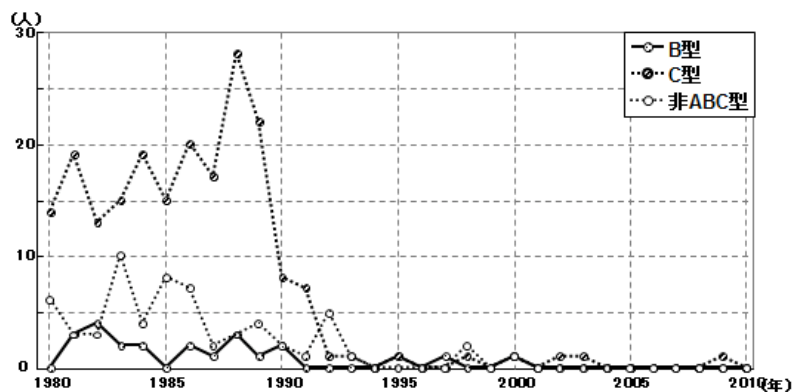


図2 輸血後急性肝炎の型別年次推移 1980-2010年 (N=290 31施設)

注:1990年を境として、全ての輸血後急性肝炎の発生数が激減し、その状況が2010年まで持続している。引用文献1

3. B 型肝炎の治療の進歩

2000 年以後出現した核酸アナログ製剤を用いた抗ウイルス治療により、慢性肝炎例、肝硬変例での肝炎の重症化が阻止され、発がんリスクも抑制されるなど、B 型肝炎患者の予後は劇的に改善した。核酸アナログ製剤は確実な肝炎の沈静化を可能にしたが、その一方で服用中止による高率な肝炎の再燃、10 年以上に渡る長期服用の必要性、また長期投与による薬剤耐性の獲得などが新たな問題点である。

一方、B 型慢性肝炎に対する IFN 治療は、C 型慢性肝炎に比較するとその抗ウイルス効果は弱く確実でないことが従来から指摘されてきた。しかし、近年 HBs 抗原量を正確に定量することが可能となり、また B 型慢性肝炎に対する PegIFN 治療法が普及するにつれて、PegIFN が HBs 抗原量を比較的短期間に低下させることが明らかとなった (3)。

最近の B 型肝炎の治療目標としては、肝細胞内の cccDNA をターゲットとして、早期の HBs 抗原消失を目指す方向へとシフトし始めている。PegIFN 単独治療、PegIFN と核酸アナログ製剤との併用療法、作用機序の異なる新薬を用いて、より早期に HBs 抗原を消失させる治療法が現在検討されつつある。

4. 感染の残された課題-感染予防

わが国での B 型肝炎感染の残された課題、問題点とは、意外にも、その感染予防法、システムにあった。1980 年代に導入された HBIG+HB ワクチンでの母子感染 (垂直感染) 予防法は劇的な効果を示したが、この間、成人例での B 型急性肝炎 (水平感染) の発生数は減少傾向になく、特に 2000 年以後は、初感染でも慢性化する可能性のある欧米型 HBV 感染 (HBV 遺伝子型 A 型: GtA) 例が、都会を中心に増加した (4)。図 3

GtA 感染例は成人初感染例でも約 10% は慢性肝炎へと移行する。WHO 加盟国の 82% 以上の国では、全国民に対する HB ワクチン投与 (ユニバーサル HB ワクチン) が導入されている。これらの諸問題を解決する方法としてユニバーサル HB ワクチンをわが国でも導入すべきという議論が最近おこなわれている。

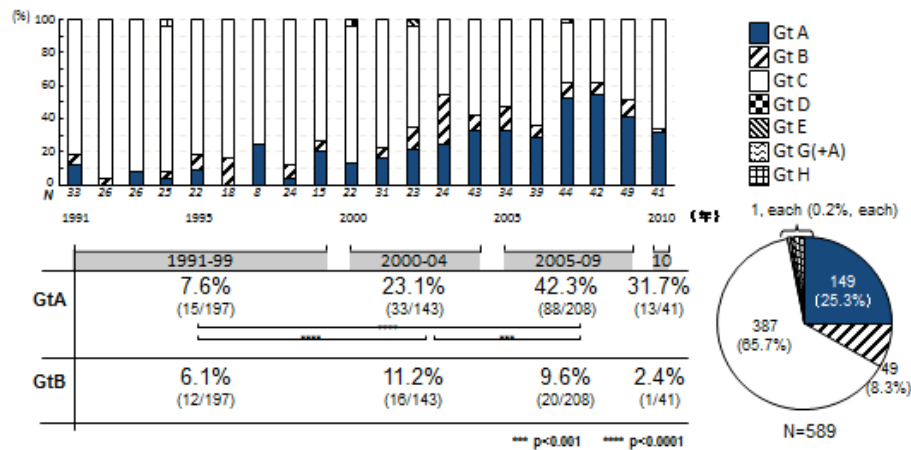


図3 散発性B型急性肝炎HBV遺伝子型(Gt)の頻度と年次推移 (1991-2010年, N=589)

注: GtAの発生頻度は2000年以後高くなり、2007年52%、2008年55%と50%以上の高い頻度となった。
引用文献1

5.C型肝炎の治療の進歩

C型肝炎の治療法は、この20年間にIFN単独、PegIFN/RBV併用、PegIFN/RBV/ AAs(1st)と変化し、その治療成績は劇的に向上した。現在治験中のPegIFN/RBV/

DAA(2nd)やIFNフリーの内服薬だけの治療法が普及する2-3年後には、HCV感染者全員に対して、ウイルスを駆除する試みがおこなわれるようになるであろう(5)(6)。

しかしながら難治例に対しては、繰り返しDAAが投与される可能性があり、その場合に問題となるのはDAAsに対する薬剤耐性、薬剤間の交叉耐性の問題である(5)。また今後、新薬によって発癌リスクの高い高齢者や肝硬変患者においても70%以上の確率でHCVの駆除は可能となる(5)(6)。が、これらの対象者では、HCVが駆除されるまでに蓄積された肝細胞内の酸化ストレスの蓄積、ウイルス駆除後に一部の患者でみられる飲酒や肥満等による非ウイルス性の酸化ストレスの両因子が加わることで、HCV駆除後の肝発がん例は、今までよりも増加することが予測される。

6.終わりに

この30年間に、ウイルス肝炎は、治らない病気から治る病気へと変化した。しかし、この間も、社会環境や人間の変化、治療薬剤の進歩に応じてウイルス遺伝子も変化し、生き残り続けてきた。また社会のグローバル化に伴い、海外からも新種のウイルス株が侵入し、そのいくつかは、わが国に土着し、新たな感染集団、新たな病態を形成するまでに至っている。今後、ウイルス肝炎は、完全に撲滅されるのか、より多様性をもった難治性の病原性因子へと変貌するのか、人間との知恵比べである。

【八橋 弘】

文献

1. 八橋弘(主任研究者): 国立病院機構共同研究: 本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型(genotypeA)肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究 平成21年度研究報告書. 平成22(2011)年3月.

2. Yano K, Tamada Y, Yatsunami H, et al. Dynamic epidemiology of acute viral hepatitis in Japan. *Intervirology*. 2010;53(1):70-5.
3. Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: a review. *Hepatology*. 2011;53(6):
4. Tamada Y, Yatsunami H, Masaki N. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut*. 2012 May;61(5):765-73.
5. Schaefer EA, Chung RT. Anti-Hepatitis C Virus Drugs in Development. *Gastroenterology*. 2012;142:1340-1350.
6. Welsch C, Zeuzem S. Will interferon-free regimens prevail? *Gastroenterology*. 2012;142(6):1351-5

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp