

健康文化

B型肝炎についての最近の話題

石川 哲也

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の研究は、1964年にブランバーグ (Blumberg BS) 博士がオーストラリアの原住民からオーストラリア抗原 (Australia antigen) を発見したことから始まります。1970年にはデーン (Dane D.S) 博士がオーストラリア抗原陽性の患者血清にウイルス様粒子を発見し、これが Dane 粒子と呼ばれるようになりました。その後、オーストラリア抗原は HBV の表面抗原 (HBsAg) であることが判明し、Dane 粒子は HBV 粒子そのものであることが確認されました。その後、HBV はヘパドナウイルス科に属し、約 3200 塩基対からなる不完全な二本鎖環状 DNA のゲノムを持つウイルスであること、このコンパクトなゲノムの中に precore/core、preS/S、polymerase、X と 4 つの遺伝子が読み枠を変えてコードされ、その効率的な複製を可能にしていること、プレゲノム RNA から DNA への逆転写の過程を経るという特殊な複製機構を持つウイルスであることなどが明らかにされています⁽¹⁾。

HBV の複製機構、病原性発現機構、感染後の自然経過などについて 1990 年代までに多くの知見が積み重ねられてきました。1998 年には、HBV の逆転写酵素の作用を阻害する核酸アナログ製剤の効果が確認され、現在の B 型肝炎治療の主役となっています。しかし、HBV キャリアにおけるウイルス増殖の制御には、多くの場合、核酸アナログの持続的投与が必要であり、HBV 感染を完全に克服するまでにはまだ時間を要すると言わざるを得ません。

以下に、HBV 感染克服のための問題点、HBV 感染をめぐる最近の話題について触れたいと思います。

HBV の生活環と核酸アナログ製剤への治療抵抗性の原因

HBV の細胞側のレセプターは解明されていませんが、肝細胞指向性を持ち肝細胞内で増殖します。HBV は、外側からウイルスの外被にあたるエンベロープ (HBs 抗原、preS1 抗原、preS2 抗原からなる)、ヌクレオカプシド (殻蛋白、HBc 抗原からなる) で構成され、ヌクレオカプシド内部にウイルス遺伝子であ

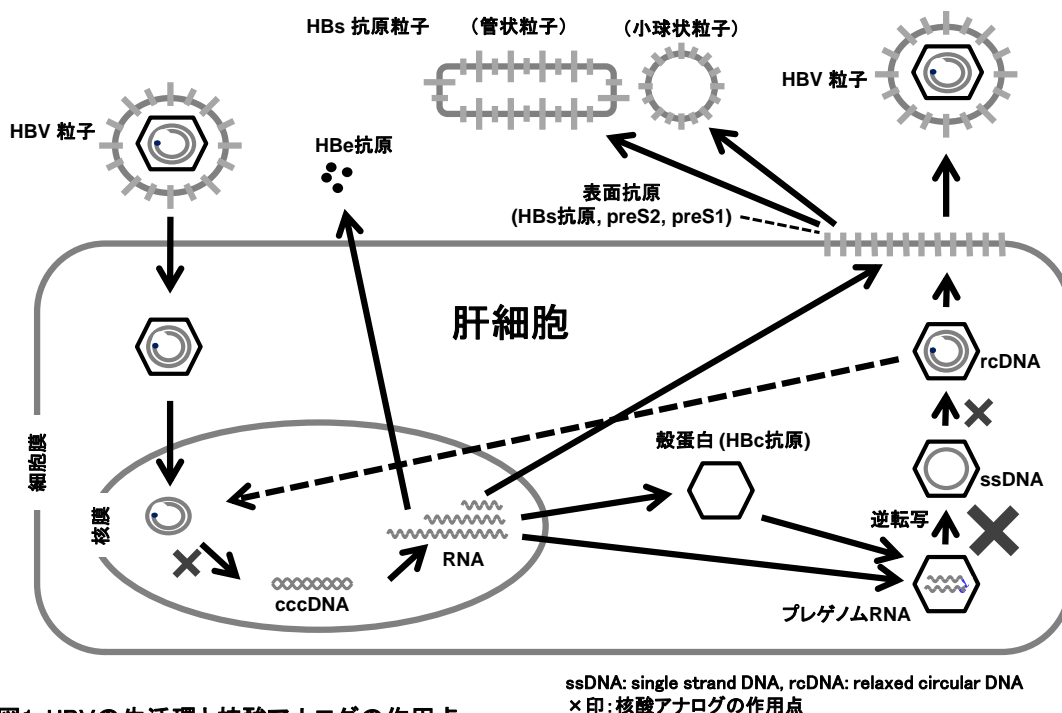


図1. HBVの生活環と核酸アナログの作用点

る不完全二重鎖 DNA およびポリメラーゼが内包されています。肝細胞に侵入する際にエンベロープを脱ぎ捨て、さらに核へ移行する際に脱殻し、核内に移行した DNA はウイルスのポリメラーゼによって cccDNA (covalently closed circular DNA、閉環状 DNA) へと修復されます。この cccDNA が鋳型となり、ウイルス RNA が合成され、一部は mRNA として HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗原の翻訳に利用され、一部はプレゲノム RNA としてウイルス DNA 合成の鋳型となります (図 1)。この過程に作用するのが逆転写活性を持つウイルスのポリメラーゼです⁽¹⁾。現在治療に用いられている核酸アナログ製剤は、このウイルスのポリメラーゼによる基質 (核酸) の取り込みを競合的に阻害し、さらにウイルス DNA に取り込まれ DNA 鎖の伸長停止に作用することによってウイルス増殖を強力に抑制します⁽²⁾ (図 1)。

現在、わが国で使用可能な核酸アナログ製剤は、ラミブジン、アデフォビル、エンテカビルの 3 種類です。いずれも経口投与で用いられ、特に重篤な副作用は認めないことより長期投与が可能となっています。最初に認可されたラミブジンは、ウイルスの耐性変異が生じやすいという問題点がありましたが、アデフォビル、エンテカビルの認可によりこの問題はほぼ解消されています。ただし、長期投与が可能である反面、治療により HBV DNA の血中レベルが感度以下で維持されても、多くの症例で治療中止によりウイルス血症、肝炎の再燃が

みられることが問題となっています。中止後の再燃は、核酸アナログ製剤が核内に安定的に存在する cccDNA を排除する作用を持たないため、投与中止後、核内に残存した cccDNA が鋳型となってウイルス増殖が再び活発化することが原因と考えられます。この cccDNA を排除する治療法の開発が現在の B 型肝炎治療の大きな命題となっています。

核酸アナログ製剤以外に、主に用いられる治療薬はインターフェロン (IFN) です。IFN は核酸アナログ製剤に比較してウイルス血症のコントロールの効率という点では劣っていますが、一旦、ウイルス血症が制御された場合には、多くの例でその効果が持続します。IFN 治療でも cccDNA が完全に排除されるわけではありませんが、IFN の持つ免疫賦活作用により HBV 抗原特異的免疫応答が誘導され、免疫を介したウイルス増殖のコントロールがもたらされると考えられています。最近になり、より効果の高い持続型の IFN (Peg-IFN) が認可されました。しかし、それでも治療効果 (ウイルス量が低値で安定し肝機能が正常化する) が得られる確率は 30%未満に留まり、治療効果の面での問題を残しています^(3,4)。

現在、核酸アナログ製剤と IFN との組合せ、治療用ワクチンの開発など、種々の試みが進行中です。これらの試みについては、今後の評価、研究の進展を待つ必要があります。

HBV の再活性化に関する問題

以前は、B 型肝炎の治癒後、ウイルスは完全に排除されるものと考えられていましたが、現在では、治癒後も肝細胞内に微量の HBV が残存する (おそらく cccDNA の状態で) ことが確認されています。つまり、急性感染時に誘導された強力な抗ウイルス免疫応答により、HBV の増殖が抑制された状態が、急性肝炎治癒後、既往感染の状態であると理解されています。

HBV の既往感染では、通常、HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性 (and/or HBs 抗体陽性) となります。生体肝移植が普及した当初、HBc 抗体陽性ドナーから肝臓の提供を受けたレシピエントの多くが移植後に HBV キャリアとなることが報告されましたが、これは HBV 既往感染のドナー肝に微量に存在している HBV が、移植後の強力な免疫抑制療法の存在下で排除されずに増殖したためであることが明らかにされました。さらにその後、他の臓器移植・造血幹細胞移植に伴う免疫抑制療法、全身化学療法、生物学的製剤などによる治療で、HBV 既往感染者において HBV の再活性化がみられることが確認されています⁽⁵⁾。このような HBV 再活性化例では、治療中あるいは治療終了後に重篤な肝炎を発症する

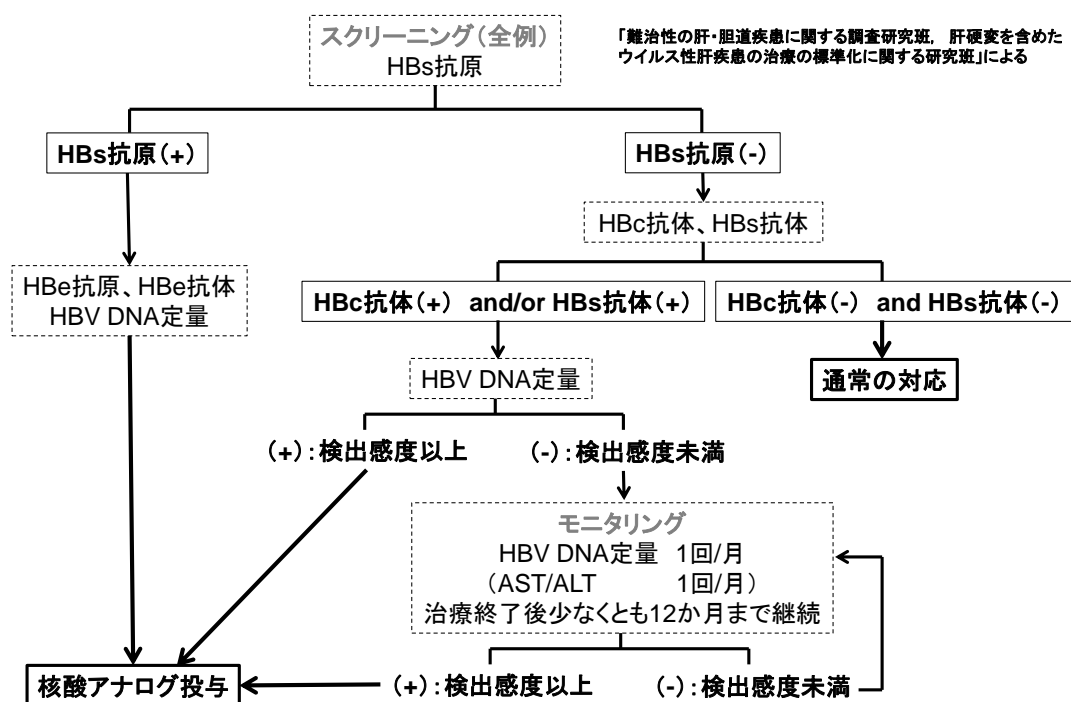


図2. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(2011年改訂版)

ことがあり、これは de novo B型肝炎と定義されています。特に、悪性リンパ腫の治療で用いられるリツキシマブとステロイドを含む R-CHOP 療法では、de novo B型肝炎の発生率は 20%程度と高いことが報告されています。また、de novo B型肝炎では劇症化率が 20 数%と高く、劇症化した場合はほぼ全例が死亡することより、それに対する対策の徹底が図られています。厚生労働省研究班で示された対策は、免疫抑制療法、全身化学療法を受ける患者全例に HBV 感染についてのスクリーニングを行うこと、リスクに応じて適切なモニタリング (HBV DNA 測定など) を施行し、タイミングを逃さずに治療 (核酸アナログ製剤) を行うことが骨子となっています(図 2)⁽⁶⁾。移植、悪性腫瘍以外でも、免疫抑制療法が施行される疾患では、同様の対策が図られることが求められます。ステロイドなどの免疫抑制剤、インフリキシマブなどの生物学的製剤の使用頻度の高いリウマチにおいては、リウマチ学会主導で de novo B型肝炎対策への提言がなされています⁽⁷⁾。

B 型急性肝炎の慢性化とユニバーサル・ワクチネーション

わが国では、以前は B 型急性肝炎からの慢性化はほとんどみられず、免疫抑制状態にある症例での感染を除けば、HBV キャリアとなるのは母児感染例、3 歳以下など乳幼児期の感染例に限られるとされてきました。一方、欧米では B

型急性肝炎例での慢性化が10%程度にみられるとされており、この差が何に起因するのかはずっと明らかにされませんでした。しかし、近年のHBVの分子系統解析によりHBVがAからH型までの8つの遺伝子型(genotype)に分類されること、さらにその世界的な分布が明らかにされたことにより、わが国と欧米との間にみられる急性感染後の経過の違いは、それぞれの地域に分布するHBVの遺伝子型の違いに起因するということがわかってきました⁽⁸⁾。わが国のHBVキャリアでは約85%がgenotype Cの感染例、それ以外のほとんどがgenotype Bの感染例と、genotype CとBが主要な遺伝子型であるのに対し、欧米ではgenotype AとDが主要な遺伝子型であることがわかっています。このうちgenotype Aで急性肝炎の遷延、さらには慢性化が起こりやすいことが明らかにされました。さらに、それぞれの遺伝子型で自然経過・予後、治療への反応性などが異なることなども明らかにされています⁽⁸⁾。

輸血に際してのスクリーニング、観血的処置におけるディスポーザブルの医療機器の使用が徹底されている現況においては、B型急性肝炎のほとんどは性行為による感染で起こると考えられます。以前のわが国でのB型急性肝炎はgenotype CあるいはBによるものがほとんどでしたが、近年の国際化の影響で、特に都市部ではgenotype Aによる感染例が半数に及ぶようになってきました。さらに欧米におけるのと同様にHBV genotype Aによる感染例での慢性化も観察されるようになってきました。現在、B型肝炎母子感染防止事業によるHBVキャリアからの出生児に対しての感染予防措置(ワクチン接種)、医療従事者へのワクチン接種は行われていますが、上記のような状況を踏まえれば、世界の9割以上の国で施行されているように、全ての新生児へのワクチン接種、ユニバーサル・ワクチネーションが検討されるべき時期に来ていると思われます⁽⁹⁾。

おわりに

わが国におけるHBV感染者の比率は約1%、130~150万人のHBVキャリアがいると考えられています。その多くは低ウイルス量、肝機能もほぼ正常で経過する無症候性キャリアですが、慢性肝疾患患者も10万人程度存在します。慢性肝炎例は、肝硬変への進展、肝細胞癌の合併が危惧されるグループであり、実際に約3万人は肝硬変、肝細胞癌を合併していると推定され、依然としてわが国の健康保健上の大きな問題となっています。核酸アナログ製剤はB型慢性肝疾患の予後改善に寄与すると考えられますが、HBVを完全に排除する治療ではないため、予後改善効果には限界もあることが示唆されています。さらに、その長期にわたる使用は医療経済学的にも解決が必要な問題ともいえます。こ

のような状況を打破するために、今年度より厚生労働省により年間28億円の予算を使つてのB型肝炎創薬実用化等研究事業が開始されました。ユニバーサル・ワクチネーションも検討すべき喫緊の課題と言えます。これらの研究の進展と適切な対策によるHBV感染の真の克服が期待されています。

文献

- 1) Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 64: 51-68, 2000.
- 2) Lai CL, Chien R, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339: 61-8, 1998.
- 3) Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 351: 1206-17, 2004.
- 4) Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 352: 2682-95, 2005.
- 5) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 65: 494-499, 1998.
- 6) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 -厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-. *肝臓* 50:38-42, 2009.
- 7) 日本リュウマチ学会、B型肝炎ウイルス感染リュウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言 (改訂)
http://www.ryumachi-jp.com/info/news110906_new.pdf
- 8) Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 46: 329-38, 2003.
- 9) Mizokami M. Hepatitis B virus and its genotypes: new development in Japan. *JMAJ* 53: 248-249, 2010.

(名古屋大学大学院 医学系研究科教授、医療技術学専攻 病態解析学講座)