感染症診療の最前線2015（Ⅴ）

B型肝炎

東京大学感染症内科准教授
四　柳　　宏
（聞き手　齊藤郁夫）

齊藤　B型肝炎についてうかがいます。現在、日本での疫学はどうなっていますか。

四柳　現在、日本では、いわゆるキャリアの患者さんがだいたい110万人といわれていますので、ほぼ１％程度の割合と考えていいと思います。

齊藤　年齢層はどうでしょう。

四柳　1986年には母子感染を予防するような措置が国家的に行われましたので、それ以前に生まれた方に多く、高齢になればなるほど、多くの患者さんがいると考えていただければよいと思います。

齊藤　日本の周りの国、あるいは世界の状況はどうなのですか。

四柳　WHOによれば世界に２億～３億人のキャリアがいるとのことです。

齊藤　その辺を理解するのも重要なのですね。

四柳　そうですね。グローバル化に伴うアジアからの流入が一つ大きな問題です。もう一つは欧米からいろいろなかたちで入るウイルス。これは、従来日本にはなかった慢性化しやすいウイルスなので、そういった問題もあります。

齊藤　日本の企業がどんどん海外に出ていっていますから、日本の労働者も出ていっているのですね。

四柳　そうですね。それで感染する可能性も当然あります。

齊藤　感染からの自然歴はどのように考えられているのでしょうか。

四柳　従来、日本の自然歴は母子感染が多いと考えられていましたので、そういった方の歴史がまず調べられました。一般的には、赤ちゃんは免疫寛容の状態で生まれてきますから、ウイルスと平和共存しているわけですけれども、胸腺が退縮していくような思春期や、その前のころから肝炎が起こります。短い方ですと半年から１年ぐらいの経過で肝炎はおさまりますけれども、平均２～３年肝炎が続いておさまってきます。ただ、最終的に肝硬変、肝がんに進む方が何割かいますので、それが一番の問題かと思います。

齊藤　診断はどのようにするのがいいのでしょうか。

四柳　診断は、健康診断等も全部そうだと思いますけれども、B型肝炎のウイルスの表面にある蛋白のHBs抗原を測って、ウイルスそのものの存在の診断をつけることが一般的に行われます。それで陽性になると、その先、精密検査が行われるのですけれども、検査を行う場合には、一般的にはウイルス自体の量を、もう一つのやり方であるHBV-DNAで測定します。こういったことに加え、肝炎の活動性の示標としてALTを測り、病態の診断、治療につなげようといった流れになると思います。遺伝子型の測定も国際化の時代には大切です。

齊藤　欧米と日本とでは遺伝子の型が違うということですか。

四柳　そうです。欧米から入ってきた遺伝子型は遺伝子型Aで、成人の方が感染した場合には、日本の成績で7.5％が慢性化するということです。それに対して、日本にもともと入っているウイルスですが、大多数の日本の地域では遺伝子型Cというウイルスが入っています。これが母子感染した場合は慢性化しますけれども、成人の方が感染しても、慢性化することは１％弱程度です。ただ、遺伝子型Cは増殖力の強いウイルスですので、肝硬変、肝がんに進む方がそれなりにいらっしゃることになると思います。

齊藤　その他に検査におけるトピックはありますでしょうか。

四柳　先ほど私がHBs抗原をスクリーニングとして使うという話をしましたけれども、最近話題になっているのは、HBs抗原の定量測定が可能になったことです。定量測定をして、HBs抗原の定量が、具体的には100単位/mLになるのですけれども、そこより下であれば肝硬変、肝がんにはほとんどなりません。ウイルスの量が多ければ多いほどそういった病気に進展していく可能性が高いということです。

齊藤　さて、進展を予防する意味でどういった治療を行っていくのでしょうか。

四柳　治療に関しては、先ほどお話ししたように、定量測定で非常にウイルスの量が低くなれば肝硬変、肝がんへの進展はないので、そこが目標です。今、B型肝炎の治療には核酸アナログ製剤とインターフェロン製剤の２種類があるわけですけれども、HBs抗原の陰性化を達成できる割合はやはりインターフェロンのほうが高くて、最終的には２割ぐらいの患者さんで陰性になるのではといわれています。核酸アナログはおそらく数％で、可能であればインターフェロンの治療を第一に考えることを、日本肝臓学会の出しているガイドラインは推奨しています。

齊藤　インターフェロン治療は具体的にどういったことを行うのですか。

四柳　現在のインターフェロン治療は、注射するペグ化された製剤、ポリエチレングリコールとの共有結合をさせた製剤を週１回、48週間、皮下注射をするのが一般的な治療になってきました。

齊藤　それで終わりでいいのですか。

四柳　インターフェロン治療の場合には、治療が終わってから、その後、免疫応答によって大きく肝機能が動くことがあるのですけれども、基本的には黙って免疫応答が動くのを見ています。実際には、インターフェロンの治療後、２～３年してから免疫応答が起こって、ウイルス量が非常に大きく減るというケースもありますので、インターフェロン治療の場合には基本的には治療が終わってから２～３年ぐらい見ているのが普通だと思います。

齊藤　副作用としてはどんなことが起こるのですか。

四柳　インターフェロンはインフルエンザにかかったときに体の中から誘導される蛋白ですので、インフルエンザのときに出るような頭痛、発熱、消化器症状が出ることもありますし、関節痛などもあります。あと、インターフェロンは免疫応答を活性化させる薬ですので、隠れている自己免疫性疾患のようなものが顕在化することもあります。

齊藤　もう一つの核酸アナログはどういったものがあるのでしょうか。

四柳　核酸アナログは、我々が持っているDNAと構造が非常によく似ている薬です。DNAの代わりにウイルスが増殖をする過程で薬が入り込んでDNAの増殖を止めるメカニズムで働く薬です。基本的に今の日本の核酸アナログ製剤は２種類、エンテカビルとテノホビルという薬があり、１日１回内服します。ただ、インターフェロンの場合は48週ですけれども、核酸アナログ製剤の場合には、やめるとすぐに再燃してきますので、やめられないケースが多いです。

齊藤　生活習慣病、高血圧、糖尿病と同じで、ずっとのんでいくことになりますか。

四柳　そうですね。基本的にはずっと続けるとお考えいただければいいと思います。

齊藤　HIVも同じようなことになっていますけれども、ある意味似ているということですか。

四柳　そうですね。どちらも核の中に入り込んで増殖していくウイルスです。核の中にあるウイルスを抗ウイルス薬で根絶することは非常に難しいといわれていて、その意味ではこの２つのウイルスは非常に似ているところがあるといえます。

齊藤　ただ、１日１回でよくて、副作用も少ないのですね。

四柳　そうですね。長期的には、例えばテノホビルという薬の場合、腎臓

に対する副作用も問題になることがありますけれども、これも気をつけながら使っていただければ回避できますので、実際のところはほとんど副作用は問題にならないといってよいかと思います。

齊藤　世界ではまだ患者さんが非常に多いとのことですが、そういったことに対処する意味でワクチンの定期接種があるのですか。

四柳　世界中で今まで180カ国以上で定期接種が入っていたのですけれども、日本は母子感染治療が非常にうまくいっていたので、定期接種が入らなかったのです。ただ、先ほどお話ししたようなグローバル化の問題、あるいは慢性化しやすいウイルスの増加の問題があって、早ければ2016年の４月から定期接種が行われることが決まりました。実際には０歳児を対象に３回のワクチン接種の実施がなされる予定です。

齊藤　免疫抑制剤が使われるようになって、その影響もあるのですね。

四柳　B型肝炎は、一度感染してしまうと治癒をしてもウイルスの増殖が再度起こる再活性化という現象があるのです。血液増殖器系腫瘍、あるいは骨髄移植などの場合には、何もしなければ非常に高い、数十％の割合で再活性化が起こります。例えばリウマチの治療などに使われるようなTNFα阻害薬でも、おそらく10％弱ぐらいの患者さんに、固形がんの患者さんでも２％ぐらいに、起こることが知られています。したがって、今出されているガイドラインを遵守していただいて、再活性化を起こさない。起きた場合には核酸アナログ製剤を開始することが必要だとされています。

齊藤　そういった治療を行っていくうえでは、ガイドラインを十分熟知して経過観察をしていくということですね。

四柳　そうですね。ガイドラインには要点だけをまとめたものもありますので、そちらを見ていただければと思います。

齊藤　どうもありがとうございました。