

〈特集：B型及びC型肝炎ウイルス検査の最近の進歩〉

## B型肝炎の管理について

古庄 憲浩<sup>1)</sup>、村田 昌之<sup>1)</sup>、林 純<sup>2)</sup>

### Management of hepatitis B

Norihiro Furusyo<sup>1)</sup>, Masayuki Murata<sup>1)</sup> and Jun Hayashi<sup>2)</sup>

**Summary** Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health problem. HBV has been classified into nine genotypes (A to J) by a complete nucleotide sequence. The prevalence of specific genotypes varies geographically. The rationale for treatment in patients with chronic hepatitis B is in order to reduce the risk of progressive chronic liver disease, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Treatment strategies for chronic HBV include interferon, lamivudine, adefovir dipivoxil, and entecavir. HBV persists in the body even after serological recovery from hepatitis B. Thus, individuals who have been exposed to HBV are at risk for reactivation of infection, which may result in an increase in serum aminotransferases or a flare when the immune response is suppressed. Patients needing immunosuppressive therapy should undergo serologic testing for markers of HBV infection. This topical review summarizes these issues related to the management of hepatitis B.

**Key words:** HBV genotype, Interferon, Lamivudine, Entecavir, Reactivation, Immunosuppressive therapy

#### I. はじめに

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) 感染は、世界で約3億人の持続感染 (B型慢性肝炎) 例がいるといわれ、第7位の死亡原因である。1980年代初頭のhepatitis B (HB) ワクチンの導入により新たな持続感染は減少している<sup>1)</sup>。

HBVは、体液を介して感染する血液由来ウイルスで、出産時の母子感染や4才未満で感染すると高率に慢性化し持続感染となる。本邦で1986年に始まったHBワクチンにより新たな母子感染は著明に低下した。同時に、検査技術の進歩により汚染血液製剤のスクリーニングが可能になり、輸血などによる感染もほとんど認められな

<sup>1)</sup>九州大学病院 総合診療科  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

<sup>2)</sup>原土井病院 九州総合診療センター

<sup>1)</sup>Department of General Internal Medicine, Kyushu University Hospital,

3-1-1 Maedashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

<sup>2)</sup>Kyushu General Internal Medicine Center, Haradoi Hospital, Fukuoka, Japan

くなった。しかし、性行為感染症（Sexually Transmitted Disease; STD）としてのHBV感染が主流となり、増加の傾向にある。年間約2000万人の日本人が海外へ行き、年間700万人の外国人が来日するというような国際化の波によって、本邦では稀であったHBV genotype Aなどの国内感染の増加があり、その急性肝炎後の慢性化が問題となっている。このような背景のもと、HBV genotypeの検査、B型肝炎治療の革新、HBV再活性化（*de novo* B型肝炎）などの最新の話題について記述する。

以下の記述の理解を深めるために、表1のHBVマーカーの臨床的意義を参考にしていきたい。

## II. HBV genotypeについて

HBVは約3200塩基からなる部分環状二重鎖のDNAウイルスで、その遺伝子型（genotype）は、現在A型からJ型の9つの遺伝子型genotypeに分

類される<sup>2,4)</sup>。HBV genotypeの検査法には、Restriction fragment length polymorphism（RFLP）法、Enzymeimmunoassay（EIA）法、塩基配列に基づく系統解析があり、これらのうち保険収載されているものはEIA法のみである。EIA法はHBV PreS2領域のgenotype特異的なアミノ酸を認識するモノクローナル抗体を組み合わせた酵素免疫測定法である<sup>5)</sup>。

表2のように、世界中で主要なgenotype分布に違いがある。日本におけるHBV genotypeの地域分布は、北海道、四国、九州、本州の西日本ではgenotype Cが90%以上を占め、東日本から東北にかけてgenotype Bの比率が高くなる傾向にあり、沖縄では、九州で僅かしか存在しないgenotype Bが60%も占めている<sup>6)</sup>。このような地域差は、主に母子感染に由来し、民族の移動などに関連があると思われる。

HBV感染の臨床像は感染したHBV genotypeの違いで臨床像を決定される。実際、著者らの調査において、本邦のB型慢性肝炎のgenotype分布は

表1 B型肝炎ウイルス（HBV）の重要な血清マーカー（その意義）

HBc抗体（肝臓内のHBVの存在、IgM型HBc抗体は急性感染）
HBs抗原（HBVの増殖能）
HBs抗体（HBVの抑制：慢性肝炎からの離脱：感染予防）
HBV DNA量（HBVの増殖能）
HBV genotype（HBV感染の臨床経過の予測）

表2 HBV Genotypeの地域とその特徴

Genotypeと地域	特徴
A 欧米	成人感染でも持続感染しやすい、HIV感染例に多い
B アジア	日本型Bは予後良好、アジア型Bは若年で肝癌発症
C アジア	予後不良
D 欧米、オーストラリア	予後
E 西アフリカ	
F 南米、フランス	
G 北米、フランス	Genotype Aと重畳
H 南米	
J ボルネオ	

文献2, 3, 4より改変

genotype BとCが主流で、日本国内でもその分布に偏りがみられる。日本人B型慢性肝炎において、HBV genotype Cは、genotype Bに比べ、血清Hepatitis Be antigen (HBe抗原) 抗原陰性化率が低く、血清HBV DNAの検出率が高く、血清ALT値異常が高率にみられ、肝硬変や肝臓癌への病態進行例を多く認める<sup>7)</sup> (表3)。南太平洋にあるソロモン諸島国でのHBV genotype 分布はgenotype CとDであり、genotype Cはgenotype Dに比べHBe抗原陽性率がすべての年齢層で高率であったことから、HBV genotype Cは人種を超えて病原性が強いことが考えられた<sup>7,8)</sup> (図1)。HBV genotype AのB型急性肝炎は、genotype BやCと比べ高率に慢性化しやすい<sup>9)</sup>。一方で、HBV genotype AのB型慢性肝炎は肝臓癌発症が

少なく<sup>10)</sup>、IFNによる治療効果が他genotypeに比べ良好である<sup>11)</sup>。

以上のように、HBV感染の臨床においては、そのgenotypeを考慮することが重要である。

### Ⅲ. B型急性肝炎について

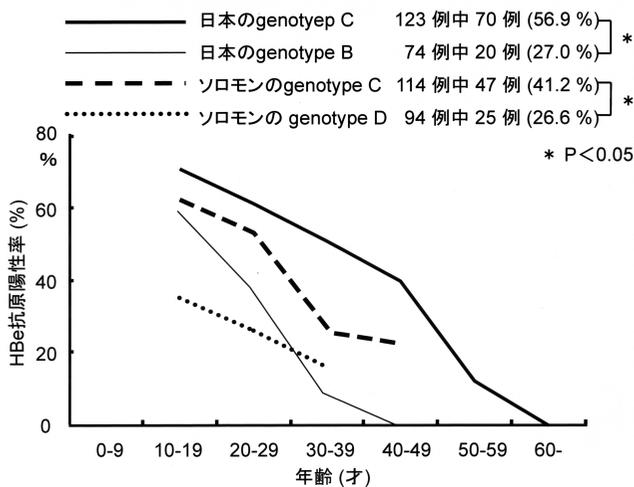
B型急性肝炎はHBVの初感染により生じる。同感染は、HBVに汚染された血液製剤・不法薬物静脈注射・注射針の再利用などにより起こるが、血液以外の精液・膿液・唾液などの体液を介したSTDがいまや原因の主流になっている。

急性肝炎時にIgM型Hepatitis B core antibody (HBc抗体) が高力価 (CLIA法で10.0 S/CO以上) を示すときB型急性肝炎と診断できる。ただし、

表3 HBV Genotype別の臨床診断と肝臓癌

臨床診断	Genotype B例数 (%)	Genotype C例数 (%)	P値
非活動性慢性肝炎	44 (77.2)	16 (20.0)	<0.0001
活動性慢性肝炎	12 (21.1)	49 (61.3)	<0.0001
肝硬変	1 (1.8)	15 (18.8)	<0.01
原発性肝臓癌	1 (1.8)	10 (12.5)	<0.05
全体	57 (100)	80 (100)	

文献7より改変



文献7, 8より改編

図1 HBV genotype Cは人種を超えて病原性が強い

B型慢性肝炎が急性増悪した場合でもIgM型Hbc抗体陽性となることがあるが、その場合、3-5.0 S/COのことが多い。B型急性肝炎は、血清Hepatitis B surface antigen (HBs抗原)の陰性化と血清Hepatitis B surface antibody (HBs抗体)陽転化を呈した場合、臨床的治癒と診断する。通常、B型急性肝炎は、自然寛解するため治療は必要ではない。B型急性肝炎時に、ステロイドやグリチルリチン酸を投与すると慢性化(HBs抗原持続陽性)しやすいため、これらの薬剤使用は厳に控えるべきである。HBs抗原の陰性が遅く慢性化が危惧される例やB型劇症肝炎に移行する例に対して、核酸アナログ製剤が必要となることがある。

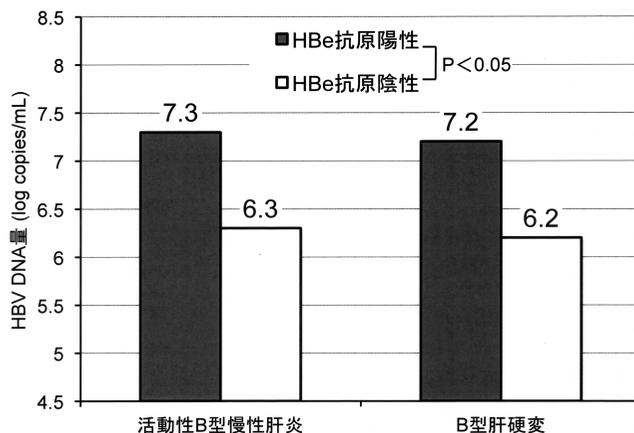
1982年から2004年までの本邦における多施設共同研究によるB型急性肝炎301例の調査によると<sup>9)</sup>。感染経路は、STD 57%、輸血1%、医療事故6%、不明36%であった。原因genotypeは、日本型のgenotype BとCは71%で、残りの29%は外国型のgenotype A、B、D、Gであり、日本人のB型慢性肝炎のgenotype報告とは大きく異なった。全体の1%が慢性化し、いずれも、抗ウイルス療法を受けず、かつ、欧米のgenotype Aとアジアのgenotype B(日本のgenotype Bではなく)で外国型のgenotypeであった。抗ウイルス療法を受けなかった症例での検討において、欧米のgenotype Aの慢性化率9%は、他のgenotypeの0.5%と比べ有意に高率であった。日本にはい

ままで報告のなかったgenotype HのB型急性肝炎の報告もあり<sup>12)</sup>、日常診療においてB型急性肝炎のgenotype診断は臨床経過の予測および治療開始の決定においても重要な判断材料となる。

#### IV. HBV持続感染 (B型慢性肝炎) について

HBV持続感染は、血清HBs抗原が6ヶ月以上持続陽性であると定義される。HBV持続感染を、HBVキャリアと言明することもあるが、著者らは、B型慢性肝炎と定義する。その理由は、HBV持続感染の病態を、ワンポイントの診療のみで評価することはできないためである。HBV持続感染例において、数ポイントの血清ALT値の変動、肝生検を含めた肝線維化の評価を行い、非活動性、活動性のB型慢性肝炎、または、B型肝炎硬変と診断できる。

B型慢性肝炎において、特に重要な検査マーカーは、血清HBV DNA量である。血清HBV DNA量が高値の場合は、血清ALT値が高値で変動も大きく、若年でも肝硬変や原発性肝細胞癌に進展する例が多い。したがって、血清HBV DNA量を低値に保つことが治療の目標になる。血清HBe抗原は、血清HBV DNA量高値の場合に陽性で、低値の場合に陰性である。著者らの臨床研究では、活動性B型慢性肝炎の場合、HBe抗原が陽性でHBV DNA量(中央値±SD) 7.3 ± 1.1 log copies/mL、HBe抗原陰性でHBV DNA



文献13より改変

図2 活動性B型慢性肝炎とB型肝炎硬変における血清HBV DNA量 (HBe抗原陽性陰性別)

量  $6.3 \pm 1.2 \log \text{ copies/mL}$  であり、活動性B型肝炎硬変の場合、HBe抗原が陽性でHBV DNA量  $7.2 \pm 1.0 \log \text{ copies/mL}$ 、HBe抗原陰性でHBV DNA量  $6.2 \pm 1.1 \log \text{ copies/mL}$  である。つまり、肝病態の程度に関わらず、HBe抗原陽性と陰性で、血清HBV DNA量は約  $1.0 \log \text{ copies/mL}$ 、つまり、約10倍の差がある<sup>13)</sup> (図2)。したがって、HBe抗原が陰性になることは重要ではあるが、同時に血清HBV DNA量が低値にならないければ臨床的な寛解状態にはならないため、血清HBV DNA量のモニタリングが重要となる。

HBe抗原も陽性、HBV DNA量も高値であるが、継続的な血清ALT値は20 IU/L未満と、ほとんど活動性のないB型肝炎例を臨床的によく経験する。この例は大半が女性であり、特に閉経前の女性であることが特徴である。エストロゲンによる肝臓庇護がその理由であると指摘する報告がある<sup>14)</sup>。

B型肝炎に対する抗ウイルス療法は、注射剤のIFNと内服薬のラミブジン、アデフォビル、エンテカビルなどの核酸アナログ製剤である。ただし、B型肝炎硬変はIFNにより肝不全を生じる可能性があり、同治療は禁忌である。1998年より始まった核酸アナログ製剤による抗ウイルス療法は、ウイルス増殖の抑制、肝炎の沈静化をもたらし、肝病態進行を抑制し、B型肝炎の管理に革命的なものとなった。ただし、核酸アナログの治療は、中止によりHBV DNA

量の再上昇とALT上昇により、肝不全になり致死的なこともあり、内服が長期にわたることや耐性ウイルスの出現による肝炎活動性の再燃が問題となる。

B型肝炎に対する核酸アナログ剤の多施設共同研究の成績を示す。B型肝炎318例に対してラミブジン100 mg/日投与し、最大36(中央値21)ヵ月間観察した<sup>13)</sup>。ウイルス学的効果はHBV DNA  $3.7 \log \text{ コピー/mL}$  未満への低下で、一旦低下してウイルス量が  $1.0 \log \text{ コピー}$  以上に上昇した場合ウイルス学的再燃とした。ラミブジン6ヵ月投与で318例の86.8%に、12ヵ月投与で252例の80.2%に、24ヵ月投与で133例の69.2%で、36ヵ月投与で28例の53.6%に良好なウイルス学的効果を認めた。つまり、ラミブジン長期に投与するとその期間に応じウイルス学的再燃を認めた。これは、ラミブジン耐性ウイルス株の出現のためであり、ラミブジン治療の欠点である。この耐性株が出現しやすい因子としては、治療前HBV DNA量  $6.8 \log \text{ コピー/mL}$  以上の高ウイルス量、HBe抗原陽性、血小板低値であり、そのような症例には薬剤耐性出現に伴った肝炎の増悪に注意を払わなければならない。現在では、核酸アナログ製剤の中で最も耐性ウイルスの出現率が低いとされるエンテカビルが第一選択薬になっている<sup>15)</sup>。

B型肝炎に対するIFN単独療法については、以前はHBe抗原陽性例に対してのみ非PEG

表4 B型肝炎946例のHBs抗原自然陰性化率(平均9.2年追跡)

年齢	例数	抗原陰性	陽性率(%/年)
0-9歳	14	0	0
10-19歳	73	0	0
20-29歳	58	2	0.60
30-39歳	215	12	0.79
40-49歳	221	9	0.44
50-59歳	137	15	0.98
60歳	228	24	1.10
全体	946	62	0.79

文献16より改変

製剤のIFNのみが保険適応であったが、2011年9月より週1回投与のPEG-IFN  $\alpha$  2a単独療法が、HBe抗原の陽性陰性に関わらず保険適応になった。ただし、B型肝炎硬変へのIFNおよびPEG-IFN  $\alpha$  2a治療は、治療後肝不全を生じる可能性があるため、禁忌である。本邦の臨床試験において、HBe抗原陽性のB型肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a 90-180  $\mu$ g/週皮下注射の48週間治療による、投与終了後24週時の治療効果（HBe抗原陰性化かつHBV DNA < 5.0 log copies/mLかつALT  $\leq$  40 U/L）は17-20%で、さらに、HBe抗原陰性のB型肝炎に対するPEG-IFN  $\alpha$  2a同量の48週間治療による、投与終了後24週時の治療効果（HBV DNA < 4.3 log copies/mL）は38%であり、一定の効果が認められる<sup>15)</sup>。

#### V. HBV再活性化（*de novo* B型肝炎）

著者らは、B型肝炎例のHBs抗原自然陰性化の出現頻度を前向きに調査した。B型肝炎例946例において、中央値9.2年間継続してHBs抗原の自然陰性化は62例、6.6%に認められ、年間0.79%の割合でHBs抗原は陰性化した。この62例において全例Hbc抗体陽性だが血清HBV DNAは検出されず、臨床的に肝炎は治癒している<sup>16)</sup>（表4）。しかし、Hbc抗体陽性においては肝臓内にはHBVが細胞核内に残っているため、悪性腫瘍や膠原病で強力な抗癌治療や免疫抑制剤の投与によりHBVの再活性化（*de novo* B型肝炎）が生じ、重篤な肝障害を来す<sup>17-19)</sup>。

HBs抗原陰性のHbc抗体陽性をHBVキャリアと定義する。このHBVキャリア例の悪性リンパ腫、白血病、関節リウマチ、乾癬などの治療に対して、ステロイド併用の化学療法や分子標的薬（リツキシマブなど）を使用した際に、HBVが再活性化し、HBs抗原陽性化、HBV DNA量の上昇など（*de novo* B型肝炎）で、致死性肝炎を生じることがある。そのB型肝炎の劇症化率27%と高率で、劇症肝炎発症後の死亡率は100%であるため、化学療法や分子標的薬の投与前から核酸アナログによる*de novo* B型肝炎の予防と定期的な検査（AST、ALT、HBs抗体、HBs抗原、HBe抗原、HBV DNA量のモニタリング）が勧められている<sup>15)</sup>。

#### VI. 結語

B型肝炎は、時代の変化とともに新たな感染症の様相を呈し、様々な問題を生んでいる。その感染経路や病態をよく理解して診療にあたり、今後の検査技術の進歩、治療薬の革新などでコントロールを目指したい。

#### 文献

- 1) Furusyo N, Hayashi J, Sawayama Y, Kawakami Y, Kishihara Y, Kashiwagi S: The elimination of hepatitis B virus infection: changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan over a 26-year period. *Am J Trop Med Hyg*, 59: 693-698, 1998.
- 2) Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M: Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*, 69: 2575-2583, 1988.
- 3) Stuyver L, De Gendt S, VanGeyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, Rossau R: A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol*, 81: 67-74, 2000.
- 4) Tatematsu K, Tanaka Y, Kurbanov F, Sugauchi F, Mano S, Maeshiro T, Nakayoshi T, Wakuta M, Miyakawa Y, Mizokami M: A genetic variant of hepatitis B virus divergent from known human and ape genotypes isolated from a Japanese patient and provisionally assigned to new genotype J. *J Virol*, 83: 10538-10547, 2009.
- 5) Orito E, Mizokami M, Ina Y, Moriyama EN, Kameshima N, Yamamoto M, Gojobori T: Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 7059-7062, 1989.
- 6) Furusyo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Kubo N, Hayashida K, Usuda S, Mishiro S, Kashiwagi S, Hayashi J: Clinical outcomes of hepatitis B virus (HBV) genotypes B and C in Japanese patients with chronic HBV infection. *Am J Trop Med Hyg*, 67: 151-157, 2002.
- 7) Nakashima H, Furusyo N, Kubo N, Kashiwagi K, Etoh Y, Kashiwagi S, Hayashi J: Double point mutation in the core promoter region of hepatitis B virus (HBV) genotype C may be related to liver deterioration in patients with chronic HBV infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 19: 541-550, 2004.
- 8) Furusyo N, Kubo N, Nakashima H, Kashiwagi K, Hayashi J: Relationship of genotype rather than race to

- hepatitis B virus pathogenicity: a study of Japanese and Solomon Islanders. *Am J Trop Med Hyg*, 70: 571-575, 2004.
- 9) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, Sugiyama M, Kang JH, Hige S, Kuramitsu T, Suzuki K, Tanaka E, Okada S, Tokita H, Asahina Y, Inoue K, Kakumu S, Okanoue T, Murawaki Y, Hino K, Onji M, Yatsuhashi H, Sakugawa H, Miyakawa Y, Ueda R, Mizokami M: Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 44: 326-334, 2006.
  - 10) Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J: Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology*, 123: 1848-1856, 2002.
  - 11) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, Gane E, Fried MW, Chow WC, Paik SW, Chang WY, Berg T, Flisiak R, McCloud P, Pluck N: Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group: Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 352: 2682-2695, 2005.
  - 12) Chihara N, Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, Kawamura Y, Kobayashi M, Watahiki S, Ikeda K, Kumada H: Prolonged hepatitis after acute infection with genotype H hepatitis B virus. *Intern Med*, 46: 1847-1851, 2007.
  - 13) Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Tanabe Y, Kajiwara E, Shimono J, Masumoto A, Maruyama T, Nomura H, Nakamuta M, Takahashi K, Shimoda S, Azuma K, Sakai H, Hayashi J: Long-term lamivudine treatment for chronic hepatitis B in Japanese patients: a project of Kyushu University Liver Disease Study. *World J Gastroenterol*, 28: 561-567, 2006.
  - 14) Baig S: Gender disparity in infections of Hepatitis B virus. *J Coll Physicians Surg Pak*, 19: 598-600, 2009.
  - 15) 日本肝臓学会肝炎治療ガイドライン作成委員会 B型肝炎治療ガイドライン 54: 402-472, 2013.
  - 16) Furusyo N, Hayashi J, Sawayama Y, Kishihara Y, Kashiwagi S: Hepatitis B surface antigen disappearance and hepatitis B surface antigen subtype: a prospective, long-term, follow-up study of Japanese residents of Okinawa, Japan with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Trop Med Hyg*, 60: 616-622, 1999.
  - 17) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, Leung N, Luk JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lau GK: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology*, 131: 59-68, 2006.
  - 18) Cheng J, Li JB, Sun QL, Li X: Reactivation of hepatitis B virus after steroid treatment in rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 38: 181-182, 2011.
  - 19) Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M: Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol*, 46: 9-16, 2011.