



## 感染症の話

### C型肝炎

C型肝炎ウイルス(HCV)は輸血後非A非B型肝炎の原因ウイルスとして、1989年その遺伝子のcDNAがクローニングされた。そして、それを基にしたスクリーニング系の導入により、我が国では輸血によるC型肝炎の発生は激減した。しかしながら、我が国には100～200万人のHCVキャリアがいると推定されている。治療法としてはインターフェロン(IFN)療法が行われているものの、完全にウイルスを排除して将来の肝臓等の発生リスクをなくすることができる著効症例が全体の1/3、ウイルスは排除できないが肝炎の進行を遅らせる可能性がある症例が1/3、IFN無効の症例が残りの1/3となっている。また、WHOの報告によると、HCV感染者は全世界ではエイズ患者の4倍の1.8億人存在し、地域によってはキャリアが人口の1割に達するところさえ存在する。米国でも約400万人のHCV感染者の存在が報告され、主な原因は経静脈的薬物乱用によるものと考えられる。感染者の長期予後が明らかになるにつれて、HCVは公衆衛生上極めて重要な病原ウイルスとなっている。

#### 疫学

我が国のHCV感染者数は100～200万人と想定されている。HCVの感染経路としては輸血、経静脈的薬物乱用、血液透析、入れ墨、針治療、観血的医療行為などが考えられる。多くの場合感染経路は明確でないが、血液感染以外の感染の可能性は極めて低いとされている。我が国のC型肝炎患者のうち輸血歴を有するものは3～5割程度であるが、献血スクリーニングの導入などにより、現時点では輸血その他の血液製剤による肝炎の発生は限りなくゼロに近づいている。

HCVに感染していても自覚症状がない場合が多くある。HCVに持続感染している40歳以上の人の6～8割は慢性肝炎に移行する。慢性肝炎に移行した後、自然治癒する確率は0.2%と非常に稀で、10数%の症例は初感染から平均20年の経過で肝硬変に移行する。初感染から平均30年程度経過すると、肝硬変の症例は肝細胞癌を発症する率が高まる。肝臓死亡総数は年間3万人を越え、その70%以上がC型肝炎由来である。

#### 病原体

HCVは一本鎖RNAウイルスで、フラビウイルス科のフラビウイルス属やペスチウイルス属とは異なる新しい第三の属に帰属するものと考えられ、現在までに11～12の遺伝子型に分けられている。電子顕微鏡での観察で、HCVは直径50～60nmの球状のウイルスで外被(エンベロープ)とコアの二重構造を有している。また、HCVは約9.5kbのプラス鎖RNAをゲノムとして持ち、3,010アミノ酸からなる前駆体蛋白質をコードできる一つの読み取り可能域ORFを有している。この前駆体蛋白質から、細胞のシグナラーゼとウイルス自身がコードする2種類のプロテアーゼによって、ウイルス粒子を形成する構造蛋白(コア、2つのエンベロープ)とウイルス粒子に含まれない非構造蛋白(NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B)が産生される。

### 臨床症状

A型、E型急性肝炎では突然の発熱で発症することが多いが、C型肝炎では比較的徐々に食欲不振、全身倦怠感、悪心嘔吐、右季肋部痛、上腹部膨満感、濃色尿などが見られるようになり、引き続き黄疸も認められる例もある。一般的に、C型肝炎ではA型やB型肝炎とは異なり劇症化することは少なく、黄疸などの症状も軽い。慢性肝炎ではほとんどが無症状で、一部軽度の倦怠感を訴える程度であり、血液検査で初めて肝機能異常を指摘されるケースも多い。肝硬変では、倦怠感などの自覚症状の他に、クモ状血管腫、手掌紅斑、女性化乳房などの所見が認められることもあり、さらに非代償期に至ると黄疸、腹水、浮腫、肝性脳症による症状である羽ばたき振戦、意識障害などが出現するようになる。肝細胞癌を合併すると、末期になると肝不全に陥り、他の癌同様の悪液質の状態となる。

### 病原診断

C型肝炎の診断には、血清抗体の検出と核酸・抗原の検出の2種類がある。一般的には、まず初めにHCV抗体検査が用いられる。以前は非構造領域のNS4領域(C100-3)を抗原とする抗体アッセイ系(第一世代)が用いられていたが、後にC100-3抗原、コア抗原、NS3領域の抗原を組み合わせて検出感度を上げた第二世代、さらに、NS5領域の抗原も含めた第三世代の抗体アッセイ系が開発され利用されている。

これらの抗体アッセイ系は過去のHCV感染などでも陽性になるため、HCV RNA定性検査を行う。また、急性C型肝炎においてもHCV抗体の陽性化には感染後通常1～3カ月を要する(ウィンドウ期)ため、この時期にはHCV RNA定性検査を行って診断を確定する必要がある。HCV RNA定性検査法としては、reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)を利用したアンプリコアHCV RNA定性法がある。本法は $10^2 \sim 10^3$ コピー/ml程度の感度を有する。また、ウイルスの増殖状態や治療の効果判定、経過観察などのためにHCV RNAの定量を行う。方法としてはRNAの内部標準を使用した競合RT-PCR法、アンプリコアモニター法や分枝鎖標識DNAプローブを用いて定量する分枝鎖DNAプローブ(bDNA)法などが開発実用化されている。初期のアンプリコアモニター法、分枝鎖DNAプローブ法はHCV2型で低く定量される傾向があった。感度は競合RT-PCR法、アンプリコアモニター法、分枝鎖標識DNAプローブ法の順に低くなる。また、HCVコア蛋白の量を測定する方法もあり、感度は分枝鎖標識DNAプローブ法と同等である。

### 治療・予防

HCV感染の予防はまず感染経路を遮断する事である。以前はHCVの感染経路のうち輸血によるものが注目されていたが、1989年世界に先駆けて献血時にHCV抗体をスクリーニングするようになってから激減した。しかしながら、極めて稀であるが、このような抗体を調べる方法では検出できないウイルスの存在が問題となった。そこで1999年、日本赤十字は世界に先駆けてより高感度にHCV、HBV、HIVの3ウイルスの核酸を検出するNAT(核酸増幅検査)を導入した。全国で献血された血液は各地の血液センターでスクリーニングされ、血清学的反応で陰性の血液すべてを東京(大田区)、京都(福知山)、北海道(千歳)で核酸レベルの検査を行い、現在では、輸血用血液を含むすべての血液製剤がNATを実施後出荷されている。2001年2月末の時点で800万を越えるNATを行い、HCV27例(1/30万)、HBV119例(1/7万)、HIV4例(1/200万)のウイル

ス核酸の存在する血液製剤(血小板を含む)が見い出された。このNATの導入により、その安全性が格段に高まったといえる。

肝炎対策に関する有識者会議において、特に非加熱血液凝固因子製剤を投与された方々について、C型肝炎ウイルスの感染率が他の方々より高いこと、これらの方々は感染に対する不安感がより強い等の理由から、早急に検査機会の拡大をはかり、感染実態を把握すべきとの意見が出された。これを受けて、厚生労働省はこれらの方々に対して肝炎ウイルス検査を呼びかけ、感染実態を把握するための研究を実施するに至った。

現在、C型肝炎に対する根本的治療として有効性が確立し、保険適応されている唯一の抗ウイルス薬はIFNである。IFNなどの抗ウイルス療法が著効しない症例、あるいは副作用などによりIFNを使用できない症例には、抗炎症療法(肝庇護療法)によって肝炎の進行を遅らせ、肝癌の発生を抑制、遅延させる効果が期待される。

一方、C型肝炎に対する予防手段としてワクチン開発が待望されている。C型慢性肝炎患者の血液中にはHCV蛋白に対する様々な特異的抗体が産生され、T細胞応答も惹起される。しかしながら、HCVの多様性やアミノ酸が変異しやすい領域が存在するため、HCVは宿主の免疫監視機構から逃れ、持続感染が成立するものと考えられており、C型肝炎のワクチン開発は難航している。また効率のよい培養系がなく、ウイルスの複製機構や感染のメカニズムがまだよくわかっていないこともあり、ワクチンの開発をいっそう困難にしている。しかし最近、自然治癒症例に、HCVが細胞に侵入するのを阻止する抗体( NOB抗体 )陽性が多いことが判明した。このような抗体が大量に供給できればウイルス感染者への有効な治療薬になるとして、米英伊など世界中で研究が進められている。我が国でもそのような抗体の候補となるものが作り出され、既にHCVに感染したチンパンジーを用いてウイルスを排除することが可能かどうかの研究が行われている。

治療薬の開発研究としては、ウイルスのプロセッシングや複製に不可欠なNS3プロテアーゼやNS5Bポリメラーゼの結晶解析や、特異的阻害剤の創製が進んでいる。また、DNAワクチンの検討も進んでおり、コア蛋白やエンベロープ蛋白に対するCTLや抗体の誘導が報告されている。転写や翻訳を阻害するアンチセンス核酸や、自殺遺伝子を組み込んだウイルスベクターを利用した肝癌の遺伝子治療も、今後期待される研究分野である。

これまでHCVの基礎研究において、革新的な分子生物学的手法の導入により多くの新しい知見が得られ、その成果が臨床に応用されてきた。しかしながら、依然としてHCVの培養細胞における効率の良い増殖系は確立されておらず、これまで明らかにされてきたHCVの性状は、いずれもHCV cDNAの発現産物の解析による人工的なものばかりであり、ウイルス本来の性状やウイルスの自然生活環はまだよくわかっていない。HCVの増殖が効率よく観察できる細胞培養系の確立が、依然として最重要研究課題である。最近、完全長のHCV RNAが構築され、チンパンジーを用いた感染実験で、その感染性が証明された。この系が培養細胞での感染実験でも利用できる状態にする必要がある。また、ウイルス側に薬剤選択マーカーを導入してウイルスを増やせる細胞を選び出すことにより、効率の良い感染系を構築したという報告もなされている。ツパイという小動物が、HCVの感染動物になりうる可能性を示唆する報告もある。このようにHCVの基礎研究の進歩は著しく、臨床応用の面でも期待が持てるものと思われる。

### 発生動向調査について

急性ウイルス性肝炎は感染症法において4類感染症全数把握疾患に分類されており、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届ける。報告のための基準は以下の通りである。

診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって検査所見による判断がなされたもの

- ・核酸・抗原の検出:(例)HCV抗体陰性で、HCV RNAまたはHCVコア抗原が陽性のもの
- ・血清抗体の検出:(例)患者ペア血清で、第2あるいは第3世代HCV抗体の明らかな抗体価上昇を認めるもの

上記の急性ウイルス性肝炎の報告のための基準を満たすもので、かつ、劇症肝炎となったものについては、報告書の「症状」欄にその旨を記載する。劇症肝炎については、以下の基準を用いる。

- ・肝炎のうち症状発現後8週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡II度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間40%以下を示すもの。発病後10日以内の脳症の出現は急性型、それ以降の発現は亜急性型とする。

(国立感染症研究所ウイルス第二部 相崎英樹 鈴木哲朗)