

IFN 治療の適応と問題点

八橋 弘*

索引用語：IFN, B型慢性肝炎, HBV-DNA

1 わが国の IFN 治療の問題点

わが国で B 型慢性活動性肝炎に対するインターフェロン (IFN) の使用が認可されたのは 1988 年であり, すでに 15 年以上が経過したが, 現在その治療適応, 使用方法や治療効果に関しては, いくつかの問題点が指摘されている。

B 型慢性肝炎に対する IFN 投与の適応に関しては, 保険診療上は HBe 抗原陽性でかつ DNA ポリメラーゼ陽性の B 型慢性活動性肝炎と規定されているが, 現在, HBV 増殖マーカーとしては DNA ポリメラーゼ活性よりも HBV-DNA 量の測定が主流であり, HBe 抗原陽性でかつ HBV-DNA 陽性 (non-PCR) を保険治療対象とみなして問題ない。また現行の規定では HBe 抗原陰性の慢性活動性肝炎に対しては IFN 使用の保険適応は認められておらず, HBe 抗原陽性例においても長い間, 保険診療上での IFN の投与期間が 1 カ月間と制限されていたことから, 諸外国の成績と同等に比較できる EBM に基づいた, わが国独自の B 型慢性肝炎に対する IFN 治

療成績は極めて少ない。さらに, ラミブジンなどの HBV 特異的な新たな抗ウイルス剤が開発され, 一般診療でも広く用いられるようになったこともあり, B 型肝炎に対する IFN 治療の位置づけは大きく変わろうとしている。

一方, Lok AS らは, Hepatology 2001 に B 型慢性肝炎の診断, 治療のガイドラインを提示した¹⁾。B 型慢性肝炎の治療に関しては, わが国と欧米とで HBV genotype が異なり, IFN の使用方法も異なることから, その治療指針, 成績をそのまま当てはめるには問題が多いも, 中国人である Lok AS は, アジアの B 型肝炎の現状を意識した上で, このガイドラインを作成しており, 基本的考え方では共感できる部分が多い。わが国の B 型肝炎の IFN 治療に関しても, この Hepatology 2001 の記載事項を基本にして考えるべきである。本稿では, Lok AS が示した B 型慢性肝炎の診断, 治療のガイドラインを紹介しながら, わが国の B 型肝炎の IFN 治療の治療効果, 適応と問題点などについて考察する。

Hiroshi YATUHASHI: Indication and problem in IFN treatment for chronic hepatitis B

*国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター [〒 856-8562 長崎県大村市久原 2-1001-1]

表1 B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の新しい治療効果判定基準

Definition of response to antiviral therapy of chronic hepatitis B (by Lok AS : Hepatology 2001)

Category of response	
Biochemical (BR)	Decrease in serum ALT to within the normal range
Virologic (VR)	Decrease in serum HBV DNA to undetectable levels in unamplified assays (< 10 ⁵ copies/mL), and loss of HBeAg in patients who were initially HBeAg positive
Histologic (HR)	Decrease in histology activity index by at least 2 points compared with pretreatment liver biopsy
Complete (CR)	Fulfill criteria of biochemical and virological response and loss of HBsAg
Time of assessment	
On-therapy	During therapy
Maintained	Persist throughout the course of treatment
End of treatment	At the end of a defined course of therapy
Off-therapy	After discontinuation of therapy
Sustained (SR-6)	6 months after discontinuation of therapy
Sustained (SR-12)	12 months after discontinuation of therapy

2 B型慢性肝炎の治療目標と効果判定

B型慢性肝炎の治療目標は、HBV増殖の持続抑制であり、肝病変の改善である。従来、治療効果の判定の項目として、血清トランスアミラーゼ(ALT)値の正常化、HBeAgの消失、HBeAgのセロコンバージョン、HBV-DNAの陰性化(non-PCR)、肝組織所見の改善などが評価項目として挙げられてきたが、過去の論文に報告された治療成績を比較する上で問題となるのは、HBV-DNAの測定方法が一致していないことから、ウイルス動態を一定の基準で評価できない点であった。2001年に米国NIHで行われたB型肝炎の治療に関するワークショップでは、抗ウイルス治療の効果判定を統一する目的で表1に示すような治療効果判定の分類が示された^{1,2)}。この治療効果判定の新分類の特徴は、ALT値などの生化学所見(biochemical response: BR)、HBV-DNAの動態、HBeAgの消失、HBeAgのセロコンバージョンなどのウイルス学的所見(virologic response; VR)、肝生検所見(histologic response; HR)の3つをそれ

ぞれ独立して評価している点である。生化学所見の改善、ウイルス学的所見に加えて、HBs抗原の消失も加味することで、完全著効(complete response; CR)と判定している。この治療効果判定分類の中でも特記すべき点は、VRとしてHBV-DNA量として10⁵未満に低下することを明記したことで、持続ウイルス増殖抑制の目標としてHBV-DNA量として10⁵というラインを提示した点である。自然経過でHBeAgのセロコンバージョンを生じ、その後数年に渡ってALT値が持続正常化している例のHBV-DNA量の推移を図1に示す。自然経過での臨床的治癒症例でも、HBV-DNA量として持続的に10⁵未満に推移していることが容易に理解できる。このB型慢性肝炎の治療効果判定の新しい基準は、わが国においても、そのまま適応して問題なく、今後、治療効果判定法として広く用いられるべきである。

3 HBeAg 抗原陽性例の治療成績

過去の15のrandomized control study^{1,3)}において837人のB型慢性肝炎症例に行わ

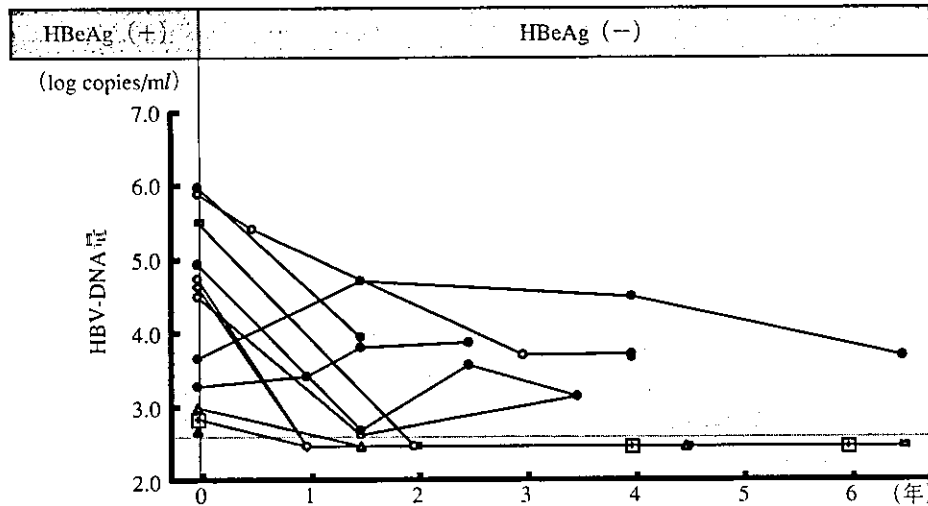


図1 HBV持続感染者, HBeAg (-), AntiHBe (+), ALT値持続正常化例 (n = 11)でのHBV-DNA量の推移
HBe抗原-抗体のセロコンバージョン時点を基点として。

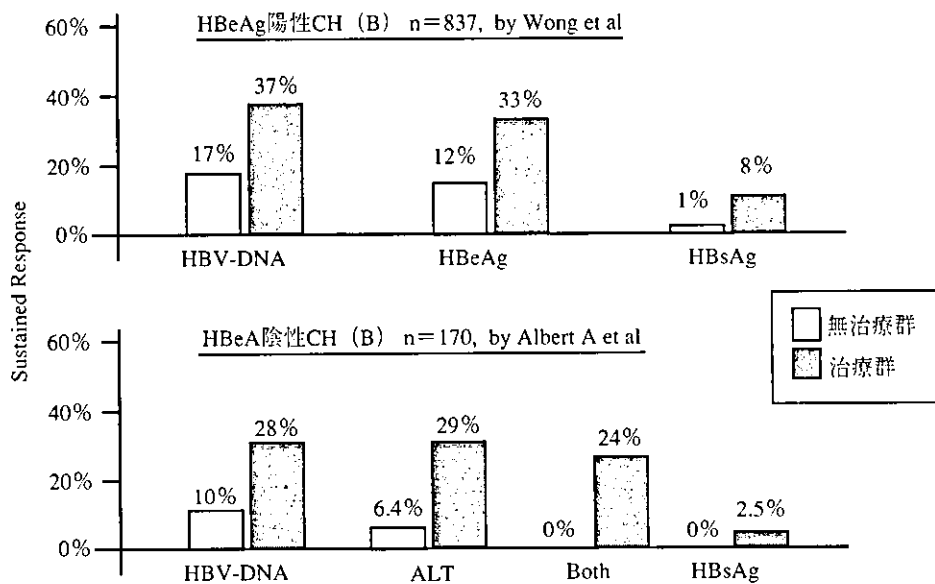


図2 B型慢性肝炎IFN治療効果, 無治療例との比較

れたIFN治療成人症例のmeta-analysis結果によると, いずれも無治療例よりも治療例において有意に高いVRが得られている(図2). 治療前ALT値が高い例, HBV-DNA量が低い例において治療効果が期待できる.

ALT正常例は小児例や若年成人のB型慢性肝炎症例にしばしば見られるが, ALT正常例のVRは10%以下と低い. ALT正常例ではIFN治療は効果が期待できないことか

ら, ALT正常例はIFN治療の対象外とすべきである.

ALT異常を示す小児例の成績は, 成人例とはほぼ同じ治療成績である. HBeAgの消失率は, IFN治療群は30%, 無治療群は10%である. 240例の小児慢性肝炎のmeta-analysis結果では, IFN治療は, 無治療例に比較してHBV-DNAの陰性化(non-PCR)でodds ratio 2.2, HBeAgの消失でodds ratio 2.2,

ALT 値の正常化で odds ratio 2.3 と有意な治療効果が得られている。小児 IFN 治療の副作用は、成人例とはほぼ同じである。

4 HBeAg 抗原陰性の治療成績

HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎は、当然のことながら、治療前の時点から HBeAg 抗原陰性であることから、HBeAg の消失、HBeAg のセロコンバージョンの因子では評価できず、HBV-DNA の陰性化 (non-PCR) と ALT 値の正常化の 2 項目が治療評価項目となる。HBeAg 抗原陰性 B 型慢性肝炎の IFN 治療効果の評価に関しては、HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎の疾患病態が一様でないこと、過去の治療デザインやウイルス測定法が異なることから、一括して評価することが難しい。過去に行われた 4 つの HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対する randomized control study での 86 人の IFN 治療群と 84 人の無治療群との治療成績の比較¹⁾では、治療終了時点での治療効果は、IFN 治療群で 38 ~ 90 %、無治療群で 0 ~ 37 %。治療終了 12 カ月目の時点では、IFN 治療群で 10 ~ 47 % (平均 24 %)、無治療群で 0 % であった。治療効果に関する因子に関しては、治療前の因子、IFN 投与量も治療効果に関係しないも、治療期間 (6 カ月未満よりも 12 カ月治療において治療成績が良い) のみが、持続的治療効果に関係している因子として見い出されている。HBeAg 抗原陰性 B 型慢性肝炎 IFN 治療の最大の問題点は、治療後の肝炎再発例が多い点である。治療終了時点で約半数が再燃し、治療終了後 5 年間にわたって肝炎の再燃化がしばしば生じる。HBeAg 抗原陰性の B 型慢性肝炎の IFN 治療効果は長期的には 15 ~ 25 % の範囲に留まると推計されている。

5 HBV-DNA 陽性 B 型肝硬変例の IFN の適応

HBeAg 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例に IFN α を投与すると、20 ~ 40 % の例において、投与中に ALT 値の上昇を示す。この ALT 値の上昇は、IFN の免疫調節作用が作用し、ウイルス感染肝細胞の破壊によると考えられ、治療に反応していることを示す現象と考えられている。しかしながら肝硬変症例においては、この IFN 投与中の ALT 値上昇が肝不全への移行の誘引となる可能性がある。過去に行われた Child B, C の非代償性肝硬変症例に対する IFN α 投与に関する報告によると、非代償性肝硬変症例に対する IFN 治療のメリットはなく、IFN α 3 MU/日の少量投与においても、細菌感染や肝機能の急性増悪をきたすなどの副作用が深刻な問題となる。

一方、代償性肝硬変症例では、慢性肝炎と同等の副作用と治療効果が得られている。以上のことから、Child B, C の非代償性肝硬変症例に対しては IFN を投与すべきではない。特にわが国では、ラミブジン投与後の YMDD 変異株出現後の肝炎コントロールに IFN 治療が用いられているが、Child B, C の非代償性肝硬変症例にラミブジンを投与しても YMDD 変異株出現により ALT 値が上昇した例で、肝炎、ウイルス増殖抑制目的での IFN を投与するも、IFN 投与でさらに ALT 値が上昇して最終的に肝不全で死亡した症例が国内で報告されている⁴⁾。そのようなケースには次世代の抗ウイルス剤であるアデフォビルを用いるべきである。アデフォビルは現在、国内で臨床試験が進行中で保険の適応はなく国内での入手は不可能であるが、外国から輸入入手は可能となっている。

6 IFN の投与量, 投与スケジュール

IFN α の 1 回の投与量は, 成人例では 3 MU ~ 10 MU の範囲内で週 3 回, 小児は 3 MU/m² から最高 10 MU までで週 3 回投与が基本である. IFN 投与期間は, HBeAg 陽性 B 型慢性肝炎の場合の投与期間は 16 ~ 24 週間である. 16 週間投与よりも 32 週間投与の方が, HBeAg 消失率が高いという報告がある. 一方, HBeAg 陰性の B 型慢性肝炎の場合には, 既述したごとく, HBeAg 陽性症例に比較して治療終了後の肝炎の再燃が多いことから長期間の投与が必要で, 少なくとも 12 カ月間の治療期間が必要と諸外国では考えられている. 12 カ月間よりも, さらに長期に投与した場合により高い治療効果が得られるかは明らかではない. 一方, わが国では HBeAg 陰性症例に対する IFN 治療は保険の適応がないことから, 多数例での解析結果がなく効果の実態は不明である.

7 IFN 治療前のステロイドの投与

IFN 治療を施行する前にステロイドを投与後の離脱で免疫を賦活化し, 抗ウイルス効果を上げる試みが以前から行われてきた. 7 つの randomized trial の meta-analysis⁵⁾ によると, 376 人の HBeAg 陽性 B 型慢性肝炎に対して IFN α の投与前に, ステロイド投与の有り無しの比較試験が行われた. それによると明らかにステロイド前投与群において治療効果がよいと報告されている. 欧州での 200 人の HBeAg 陽性 B 型慢性肝炎に行われたステロイド離脱療法後の IFN 治療成績⁶⁾ も同様の高い治療成績を示している. しかし, ステロイド離脱療法は治療中に肝不全を惹起することがあり, 特に肝硬変症例では, そのリスクが高く致死例も報告されている. 現在,

IFN 治療前のステロイド投与は, 治療の安全性の問題から, わが国においてもあまり実施されていない.

8 IFN の副作用

IFN 治療中の副作用の出現頻度は 100 % である. その主なものとして, インフルエンザ様症状, 倦怠感, 白血球数減少, 抑うつ状態などが挙げられる. インフルエンザ様症状は, IFN 治療開始 1 ~ 2 週間で速やかに軽減, 消失するも, 倦怠感, 食欲不振, 脱毛や, 不安感や抑うつなどの精神症状は治療中も持続する場合があります, また治療中止後も, これらの副作用がすぐには消失しないことがしばしば見られる. IFN が潜在性の自己免疫性疾患を顕性化させることは, 低頻度ながらも認められる. 過去に行われた 9 つの randomized control study での 552 人の HBeAg 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例に行われた副作用調査⁷⁾ によると, 対象者の 35 % において IFN の減量, 5 % において治療の中断が必要であったと報告されている.

9 IFN の長期的治療効果

HBeAg 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対する IFN 治療では, 治療後 4 ~ 8 年の間に 80 ~ 90 % の症例で HBeAg 抗原が消失すると報告されている. しかし, HBV-DNA の消長に関しては感度の高い PCR 法を用いて検出すると, 治療後も長期にわたりほとんどの症例で血清中から検出されている. 欧米で行われた 5 つの臨床成績の集計によると HBe 抗原消失後 5 年以内に 12 ~ 65 % の例において HBs 抗原が消失したと報告されているが, 中国からの 2 つの報告では, このような HBs 抗原の消失は見られておらず, この欧米とアジアの差は, 人種差, 水平感染と垂直

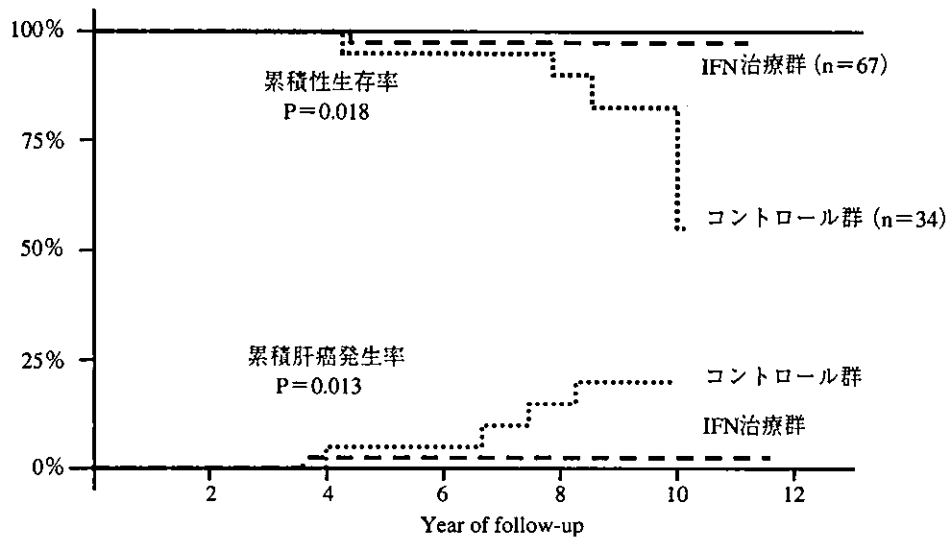


図3 B型慢性肝炎に対するIFN治療の長期効果

Long term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection
By Lin SM, Liaw YF: Hepatology 29: 971-975, 1999

感染の差, HBV genotypeの違いによる抗ウイルス作用の違いに起因すると考えられる¹⁾。

また, 多くの論文が, HBeAg 抗原の累積消失率に関して IFN 治療群も無治療群も 5 年の時点では差がないものの, ALT 値の正常化率, HBs 抗原の消失率に関して IFN 治療群で有意であると報告している。IFN 治療の効能は, 慢性肝炎の活動期間を短縮させ, ウイルス排除を促す作用であると理解するのが妥当のようである。長期的な IFN の治療効果, 肝硬変進展, 肝癌進展, 肝不全進展に関して IFN 治療が抑制効果をもつのかに関しては, 本疾患の経過, 転帰が判明するのに数十年を要することから, その点は明確ではない。台湾からの 8 年間にわたる 101 例の患者で行われた IFN 治療群と無治療群に長期予後の比較では, 肝発癌率 (1.5 % vs 12 % : P = 0.04), 生存率 (98 % vs 57 % : P = 0.02) とともに有意に予後改善効果があったという報告 (図 3)⁸⁾ が見られるが, 欧米からは, その結果を支持する成績は報告されていない。その理由は, 欧米の B 型肝炎患者

の発癌率が元来低いことに起因すると思われる。

HBeAg 抗原陰性 B 型慢性肝炎に対する IFN 治療例の長期予後に関する報告は, 数が限られ統一的な評価には至っていないも, 治療終了後も効果が持続している responder では, 5 年間に約 20 % の症例で HBs 抗原が消失しており, さらに肝発癌, 肝疾患関連死亡も減少させ得ると推測される。

10 おわりに

B 型慢性肝炎 IFN 治療の治療成績, 適応, 問題に関して概説した。IFN が B 型慢性肝炎の予後を明確に改善したのか否かについては結論がでていないも, IFN 治療効果の短期効果としては無治療群よりも 10 ないし 20 % の上乗せ効果があることはほぼコンセンサスが得られている。B 型慢性肝炎に対する IFN 治療の意義とは, 慢性肝炎の活動期間を短縮させ, ウイルス排除を促す作用と理解するのが妥当のようである。

文 献

- 1) Lok AS, McMahon BJ : Chronic hepatitis B. *Hepatology* 34 : 1225-1241, 2001
- 2) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH : Management of Hepatitis B 2000, Summary of a Workshop. *Gastroenterology* 120 : 1828-1853, 2001
- 3) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K et al : Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 119 : 312-323, 1993
- 4) 岩永 洋, 加治屋勇二, 大久保和昭, 他 : ラミブジン抵抗性 B 型肝炎ウイルスの出現後に劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 41 : 660-664, 2000
- 5) Cohard M, Poynard T, Mathurin P et al : Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect meta-analysis. *Hepatology* 20 : 1390-1398, 1994
- 6) Krogsgaard K, Marcellin P, Trepo C et al : Prednisolone withdrawal therapy enhances the effect of human lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis B. INTERPRED Trial Group. *J Hepatol* 25 : 803-813, 1996
- 7) Wong JB, Koff RS, Tine F et al : Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 122 : 664-675, 1995
- 8) Lin SM, Sheen IS, Chien RN et al : Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 29 : 971-975, 1999

*

*

*

日本における E 型肝炎

八橋 弘*, 矢野 公士, 玉田 陽子

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部 (*部長)

はじめに

2002年7月21日, E型肝炎感染によって3名死亡していたことが, 新聞, テレビなどのマスコミに大きく報道された。従来, E型肝炎ウイルス(HEV)は日本には常在せず, おもに外国からの輸入感染症として捉えられていたが, これらの報道によって, E型肝炎の感染源が日本国内にあり, さらにその後, 生後6ヵ月以内の我が国のブタの多くが, このウイルスに感染していることが報じられた。また, シカ, イノシシの生肉をバーベキューにして摂取後にE型肝炎に感染した事例が相次いで報告され, 人畜共通感染症としてのE型肝炎感染が明確となった。しかし, 我が国のE型肝炎感染の全容に関しては, いまだ不明な点や謎が多く残されている。

本稿では, 国立病院でのE型肝炎調査結果も交えて, 我が国におけるE型肝炎感染の疫学, 感染経路などに関して概説する。

E型肝炎とは

インド, ミャンマーなどで水系に発生する伝染性肝炎の報告がなされ, E型肝炎と命名され

た。HEVはエンベロープを持たない直径約30nmの小型球形粒子で, 全長約7,200bpのプラス一本鎖RNAウイルスである。HEVは当初, Caliciviridae科に属すると分類されていたが, 現在は分類不能として扱われている。HEVの遺伝子型(genotype)は, I, II, III, IVの4型に分かれている。genotype Iはインド, ネパール, バングラデシュなどのアジア, アフリカの流行地域から分離され, genotype IIは現在のところメキシコからの報告にとどまっている。genotype IIIは米国, 欧州, アルゼンチンなどから, genotype IVは中国, 台湾, ベトナムなどから報告されている。日本では海外渡航歴のないHEV感染者からgenotype III, IVのウイルス株が分離され, 日本のブタからはgenotype IIIのHEVが検出されている。HEVはアカゲザルなどの感染実験で感染成立することができ, 胆汁または糞便中よりウイルス様粒子の検出がなされている。HEVは糞便を介して経口的に感染する。多くは糞便に汚染された飲料水を摂取することにより感染し, 接触感染することは稀で, E型はA型に比して感染性, 伝染性は弱いと考えられている。

E型肝炎の流行と考えられている報告は,

表 1. 国立病院急性肝炎共同研究班調査, Non-ABC 型急性肝炎 342 例中 E 型急性肝炎と診断した 10 例の詳細

症例	発症年	年齢(歳)	性別	海外渡航歴	居住地域
1	1992	55	男性	なし	習志野
2	1996	45	女性	なし	横浜
3	1996	58	男性	中国	長崎
4	1998	45	男性	タイ	横浜
5	2000	51	女性	なし	横浜
6	2000	79	女性	なし	大分
7	2002	26	男性	バングラデシュ	新宿
8	2002	54	男性	なし	相模原
9	2002	52	男性	なし	大分
10	2003	22	男性	インド	新宿

1955年3万人近くの黄疸患者が認められたニューデリーにおける飲料水を介した大規模肝炎の発生が最初の報告である。それ以後は1975年のインドでの流行, 1973年, 1981年, 1987年のネパールでの流行, 1976年, 1978年, 1982年のミャンマーの流行などがある。ほかに中国, アフリカ, メキシコからも報告がある。開発途上国では経口伝播する非A非B型急性肝炎のほとんどがE型肝炎によると考えられ, 熱帯, 亜熱帯の開発途上国にE型肝炎は蔓延化していると考えられている。

一方, 我が国におけるE型肝炎の発生頻度に関しては, 1992年に厚生省の研究班から報告されている。その報告書によると, 449例の散發性非A非B非C型急性肝炎中HEV抗体陽性者は5例(1.1%)とわけて少なく, うち3例はインド旅行後に発症した明らかな輸入肝炎であった¹⁾。すなわち, E型肝炎は欧米や日本などの先進国では常在せず, 輸入感染症として散發的に発生をみる程度であると1992年当時は考えられていたが, その当時のHEV診断法には検出感度, 特異度ともに不十分な点があったことは否定できない。

E型肝炎は, HEV感染後15~50日の潜伏期

を経て急性肝炎症状を呈する。症状は, 基本的にはA型急性肝炎に類似し, 褐色尿を伴った強い黄疸が急激に出現し, 発熱, 全身倦怠感, 食欲不振などの症状を呈する。これが12~15日続いた後, 通常発症から1ヵ月を経て完治する。黄疸に先立ってウイルス血症が出現し, ウイルスは便へと排泄される。また, A型肝炎と同様急性肝炎の像のみ呈し, 慢性化することはない。流行地での報告によると, E型肝炎の特徴は, 好発年齢が15歳から40歳前後の若年成人であること, 重症化の頻度が高いことである。E型肝炎の死亡率は, 1~2%で, とくに妊婦の死亡率は10~20%に達するという。

我が国におけるE型肝炎の 発生頻度と感染の実態

我が国のE型急性肝炎の発生頻度を明らかにする目的で, 1990年から2003年の過去14年間, 国立病院療養所肝疾患ネットワーク参加施設の急性肝炎登録症例中でNon-ABC型と診断した342症例の初診時の血清中のHEV抗体の測定を行った²⁾。その結果, 342例中IgM-HEV抗体陽性は10例(2.9%), IgG-HEV抗体陽性は64例(18.7%)であった。IgM-HEV

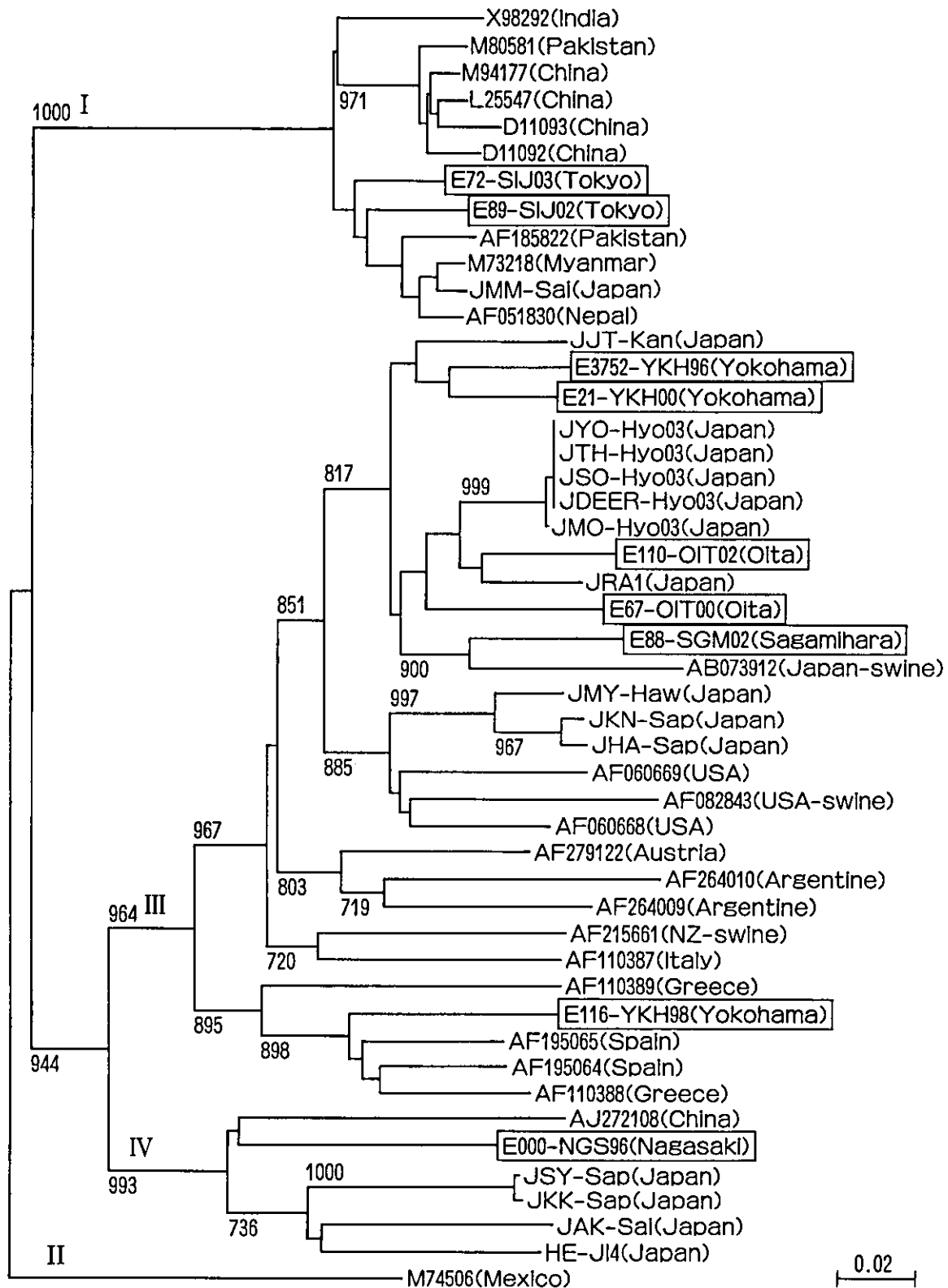


図 1. E 型急性肝炎 9 例の HEV 遺伝子系統樹解析結果
(ORF 1 region 317 nt.)

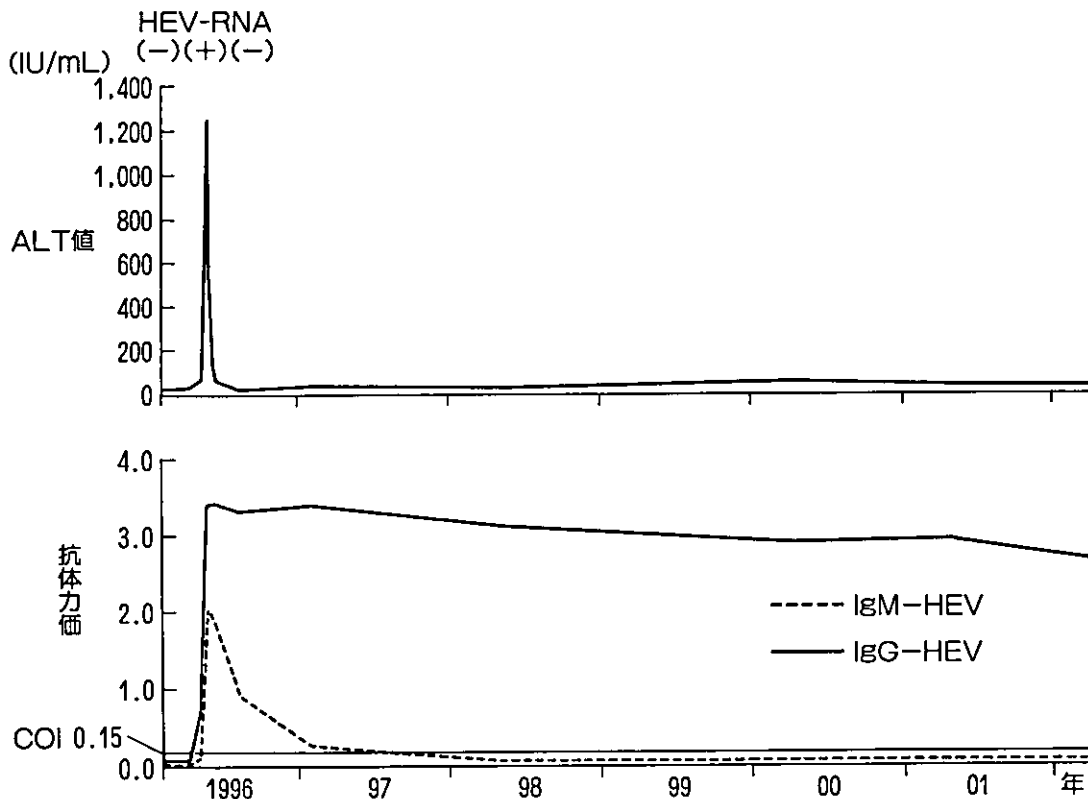


図 2. HEV 感染後 4 年間経過を観察した症例 (58 歳男性)

抗体陽性の 10 例は IgM-HEV 抗体, IgG-HEV 抗体の抗体力価がともに高く, 全例において血中 HEV-RNA 陽性であったことから, この 10 例は E 型急性肝炎例と考えられた. この 10 例の内訳を表 1 に示す. 10 例の中には劇症化例や死亡した例はなく, 全員一過性感染で回復した. 10 例中 7 例が横浜, 東京, 千葉, 神奈川といった関東地区で, 残り 3 名も大分 2 例, 長崎 1 例と九州地区であり, E 型肝炎の発生地域には偏りがあることが示唆された. 塩基配列決定が可能であった 9 例の HEV-RNA ORF1 領域の塩基配列の分子系統樹解析からは, genotype I : 2 例, genotype III : 6 例, genotype IV 1 例で, III 型がおもな genotype であった (図 1).

以上の結果から, いわゆる原因不明の急性肝炎である Non-ABC 型の中での HEV 感染の頻度は, わずか 2.9% と 1992 年の厚生省の研究

班報告の 1.1% と大差がないことが明らかとなった. しかし, この結果をもって, 現在の我が国の HEV 感染はきわめて稀で, HEV は我が国に常在しないと簡単には言い切れないのである. その理由として以下の 3 点が考えられる.

第一は, 地域差である. 2002 年 7 月の新聞報道以後, 最近の HEV 感染は東北, 北海道地域で多発しており, 関東より以西では発生数が少ない傾向が伺える. 我々の国立病院研究班施設は西日本に多く存在していることから, 本調査では東北, 北海道地域の急性肝炎の発生状況を十分に把握できていない. Okamoto らは, おもに関東以北, 東北, 北海道で発生した E 型肝炎症例 46 例の特徴を以下のようにまとめて報告している³⁾. ①感染者の年齢は 38 歳~86 歳までで, 平均年齢は 59.6 歳である. ② 40 例 (87.0%) が男性患者である. ③ 6 例 (13.0%) は黄疸が遷

延する重症肝炎, それ以外の5例(10.9%)も劇症肝炎例である。④E型肝炎の発症月に偏りがなく, 年間を通して発生している。⑤症例の多くは, 北日本を中心に分布している。我が国のE型肝炎の感染地域, 流行地域は, B型, C型肝炎とは逆の東高西低と云ってよい。とくに関東以北のNon-ABC型急性肝炎例では, Okamotoらが報告した特徴に該当する場合には積極的にE型肝炎感染を疑うべきであろう。

第二は, 流行の時期である。北海道でのE型急性肝炎症例の多くは2000年以後の症例が多く, 今回の国立病院の調査結果でも10例中6例が2000年以後に発生している。A型肝炎同様, E型肝炎も経口感染で伝播することから, 2000年以後のこの2~3年の間に急速に流行している可能性は否定できない。

第三は, 今回の解析対象者の中でHEV-IgG抗体陽性者が約15%存在する点である。今回の検討では342例中64例(18.7%)がHEVIgG抗体陽性であったが, うち10例(2.9%)はE型急性肝炎例でHEVIgM抗体も陽性であることから, 残りの54例(15.8%)がHEVIgG抗体のみ陽性であった。HEVIgG抗体のみ陽性例の解釈・理解を深めるために, E型急性肝炎治癒後も4年間経過を観察し, HEV抗体価の推移を観察した症例を図2に提示する。HEV-RNAの陰性化を確認後の経過では, HEV特異IgM抗体は感染後急速に抗体力価が低下して1年ほどで陰性化した。IgG抗体の減衰はゆるやかで, 感染後4年目の時点でも高力価を示していた。この症例の抗体価の推移から, HEVIgG抗体のみ陽性は, 既往の感染, E型肝炎感染のメモリーを表していると考えられる。我々の解析対象例中, 40代から60代の世代でHEVIgG抗体陽性率は20%を超えており, その世代の対象者は過去にHEVに曝露され抗体を獲得したと考えられる。我が国の一般人口におけるHEVIgG抗体陽性率に関してTanakaらも, 地域によって抗体陽性率に偏るがあるものの1.9%から

14.1%と報告している⁴⁾。すなわち, 我が国においてもかつてE型肝炎は常在し, 流行していた可能性が十分考えられる。

イノシシバーベキュー摂取後の E型肝炎の集団感染

2003年3月, イノシシ肉を焼肉バーベキューとして食した2人が, ほぼ40日の潜伏期の後, 長崎県内の病院に入院し, E型急性肝炎と診断された。イノシシ肉が保存されていなかったことから直接的な証拠はないものの, 同時にイノシシ肉を食した計12人の調査結果から, イノシシバーベキュー摂取後のE型肝炎の集団感染であることが判明した⁵⁾。以下にその詳細を報告する。

発端となった2例はともに69歳男性で, 入院時HEV-RNA陽性, HEVIgM抗体, HEVIgG抗体ともに陽性でE型急性肝炎と診断した。2例とも一峰性のALT値の変動を示したのち自然に治癒したが, 血液中のウイルス遺伝子解析結果では塩基配列は99.4%一致し, genotype III型であった。同時にイノシシ肉を食した12人中発端となった2人以外に3人が急性肝炎で他の病院に受診し, いずれもHEV-IgMが陽性。12人中8人(66.7%)がIgM抗体陽性, 11人(91.7%)がIgG抗体高力価陽性であった。発症した5例は通常型急性肝炎で経過するも, 感染が成立したと考えられる6例はまったく症状がなく, 不顕性感染で経過した。バーベキューではあったが, 十分な加熱処理が行われなかったことが感染の原因と考えられる。イノシシ, シカなどの野生動物を食用に用いる場合には, 十分な加熱処理が必要であることを警告した事例である。

おわりに

厚生労働省は緊急に解決すべき課題として, 「本邦に於けるE型肝炎の診断・予防・疫学に関する研究(主任研究者: 三代俊治 東芝病院研究

部長)」を2003年から発足させた。現在、ウイルス学的なアプローチと臨床疫学的なアプローチの両側面から多くの班員の協力のもとに我が国のE型肝炎の実態を解明すべく調査と研究が進行しつつある。今後の研究の進展に期待したい。

文 献

- 1) 厚生省非A非B型肝炎研究班：平成4年度報告書，97頁，1992.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金，肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)肝炎ウイルス等の標準的治療困難例に対する治療法の確立に関する研究，本邦の急性肝炎の疫学調査および欧米型B型肝炎(genotype A)とE型肝炎の発生状況に関する研究報告書，22頁，2003.
- 3) Okamoto H *et al* : Features of hepatitis E virus infection in Japan. *Intern Med* 42 : 1065, 2003.
- 4) Tanaka E *et al* : Seroepidemiological study of hepatitis E virus infection in Japan using a newly developed antibody assay. *J Gastroenterol* 36 : 317, 2001.
- 5) Tamada Y, Yano K, Yatsuhashi H *et al* : Consumption of wild boar linked to cases of hepatitis E. *J Hepatol* 40 : 869, 2004.

<短 報>

B型慢性肝炎に対するラミブジン治療の
ウイルス学的効果予測式の作成

六波羅明紀¹⁾ 松本 晶博¹⁾ 武藤 英知¹⁾ 沖山 洋¹⁾
 田中 直樹¹⁾ 丸山 敦史¹⁾ 山浦 高裕²⁾ 折井 幸司¹⁾
 一條 哲也¹⁾ 吉澤 要¹⁾ 小林 正和³⁾ 袖山 健³⁾
 田中 榮司¹⁾ 清澤 研道¹⁾

緒言: B型慢性肝炎の治療薬としてラミブジンが登場し, hepatitis B virus (HBV) に対する優れた抗ウイルス効果を示すことから臨床の場で広く使われてきている。しかし使用期間が長期化するにつれて, HBV ゲノムのポリメラーゼ領域の B および C ドメインに変異を有するラミブジン耐性株の出現が問題となってきた^{1,2)}。耐性株はラミブジン投与前が高ウイルス量, HBe 抗原陽性, また alanine aminotransferase (ALT) 高値などの症例に早期に出現し易く^{2,3)}、さらに投与6カ月目の HBV DNA 量が 10^3 copies/ml より多い症例では, 有意に YMDD 変異株の出現頻度が高まることが報告されている³⁾。我々はラミブジン投与前に効果予測を行う目的にてウイルス量低下に関与する因子の検討を行い, 投与6カ月目のウイルス学的効果を予測する判別式の作成を試みたので報告する。

方法: 対象は2000年11月から2002年6月までにラミブジン治療を受けた B型慢性肝炎患者78例中, 投与開始後6カ月以上観察し, 臨床データおよび保存血清が利用可能であった53例(男性40例, 女性13例, 年齢33~80歳, 中央値49歳, CH 38例, LC 15例, HBe 抗原陽性26例, 陰性27例)とした。投与直前の患者背景, 血液生化学検査値, HBV DNA 量(transcription-mediated amplification (TMA) 法), pre-C 変異(nt 1896: G to A), core promoter (CP) 変異(nt 1762: A to T, 1764: G to A)を測定し, ラミブジンの効果との関連を検討した。pre-C および CP 変異の検出は血清から DNA を抽出後, PCR を行

いダイレクトシーケンスにて塩基配列を決定した⁴⁾。HBV ジェノタイプは PCR-RFLP 法⁵⁾にて判定した。統計には χ^2 検定, Mann-Whitney U test, 変数増加法によるロジスティック回帰分析を用いた。

結果: 投与開始6カ月の時点で, 53例中40例(75.5%)に TMA 法による HBV DNA 陰性化が認められた。陰性化群と持続陽性群で年齢, 性別, 病型, 既往歴, ALT 値, 血小板数, 総ビリルビン値に有意差はみられなかった。しかし, HBe 抗原陽性率(陰性化群 vs. 持続陽性群; 35.0 vs. 92.0%, $P=0.001$), HBV DNA 量(TMA 法)(以下同様に; 5.8 ± 1.3 vs. 8.0 ± 1.3 LGE/ml, $P<0.001$), pre-C 変異陽性率(45.0 vs. 0%, $P=0.008$)の3項目は両群間で有意差がみられた。HBV DNA 陰性化率は, 投与開始前 HBV DNA 量が 7.0 LGE/ml 以上では 42.9%, 未満では 97.0%であり, 後者で有意に高かった($P<0.001$)。HBV ジェノタイプ, CP 変異陽性率は両群間で差はなかった。平均21カ月の観察期間中, 肝炎再燃を持続陽性群13例中3例(23.1%)に認め, 陰性化群からの肝炎再燃はみられなかった($P<0.05$)。多変量解析では HBV DNA 量(≥ 7 LGE/ml), HBe 抗原陽性, ALT 値(≥ 120 IU/l)が, 治療6カ月後の DNA 陰性化に有意に関与していた(表)。

ロジスティック回帰分析による6カ月後の HBV DNA 陰性化予測式を作成した。

$$y = \frac{1}{1 + e^{-4.838 + 3.869 \times (\text{HBV DNA}) + 2.691 \times (\text{HBeAg}) - 3.136 \times (\text{ALT})}}$$

HBV DNA; TMA 法にて 7.0 LGE/ml 以上は 1, 未満は 0, HBeAg; 陽性は 1, 陰性は 0, ALT; ALT 120 IU/l 以上は 1, 未満は 0 を代入し, この値が 0.5 以上を 6 カ月後に陰性化すると予測した。

¹⁾信州大学第2内科

²⁾昭和伊南総合病院内科

³⁾国立療養所中信松本病院内科

<受付日 2002年11月18日>

表 ラミブジン治療開始6カ月後のHBV DNA陰性化に関与する因子

説明変数	95%信頼区間	オッズ比	P
HBV DNA			
<7 LGE/ml (n=32)		1	
≥7 LGE/ml (n=21)	0.002~0.244	0.021	0.0002
HBe抗原			
陰性 (n=27)		1	
陽性 (n=26)	0.005~0.895	0.068	0.0410
ALT			
<120 IU/l (n=43)		1	
≥120 IU/l (n=10)	1.648~321.6	23.020	0.0197

この予測式を用い、2例追加した55例で検討したところ、感度95.1%、特異度78.6%、正診率90.9%であった。また投与前HBV DNA量が7 LGE/ml以上の高ウイルス群(n=23)に限って検討したところ、感度80.0%、特異度84.6%、正診率82.6%と良好な結果であった。

考察：今回我々は、従来言われているラミブジンの効果と関連があるHBV量、HBe抗原、血清ALT値から6カ月後のウイルス量低下を予測する判別式を作成することができた。ラミブジンは速やかに血清中HBVを低下させ、生化学データを改善するが、投与中ウイルス量が十分に低下しない例はウイルスの複製が盛んであり、従って耐性株も出現し易い³⁾。今回の結果では、HBeAg陽性でウイルス量がTMA法で7 LGE/ml以上の症例ではウイルス学的効果に乏しく、その後の投与期間において持続陽性群の23%に肝炎

再燃を認めた。このことから投与6カ月目のウイルス陰性化を予測することは、ブレイクスルーを起こさないための必要条件であると考えられる。

投与前HBV量と治療効果との関係を見ると、TMA法で7 LGE/ml未満では6カ月後のウイルス陰性化率は97%と高率であるので、予測式を用いる有用性は低いと判断される。一方7 LGE/ml以上の高ウイルス量群においては、耐性株出現と投与中止が困難という問題が予想されるため、ラミブジン導入に際しては今回作成した予測式は有用であると考えられる。特に予測式の特異度が84.6%と良好な値を示しているので、陰性化が期待できない症例の予測に役立つと思われる。臨床的には予測式を併用し、病期など総合的に判断した上でラミブジン治療を開始すべきと思われる。

予測式については、今後症例を増やし更に検討する必要がある。また、投与中止基準である6カ月間のALT正常化を伴うウイルス持続陰性化についても、同様の検討が必要であると考えられる。

索引用語：B型慢性肝炎、ラミブジン、効果予測

文献：1) Allen MI, Deslauriers M, Andrews CW, et al: Hepatology 27:1670-1677, 1998 2) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al: N Engl J Med 339:61-68, 1998 3) Yuen MF, Sablon E, Hui HJ, et al: Hepatology 23:785-791, 2001 4) Rokuhara A, Tanaka E, Yagi S, et al: J Med Virol 62:471-478, 2000 5) Mizokami M, Nakano T, Orito E, et al: FEBS Lett 450:66-71, 1999

Practice of Interferon Therapy

—Chronic hepatitis C (Therapy with consensus interferon)—

JMAJ 47(2): 69–72, 2004

Shigeki HAYASHI

Vice-Director, National Disaster Medical Center

Abstract: The consensus interferon, rIFN- α con1, has been proved to be effective for the treatment of chronic hepatitis C (CH-C) with genotype 1b and high viral load (≥ 100 kc/ml) through randomized controlled studies performed in Japan. For patients with genotype 1b and high viral load, the complete response rate (16.7%) of rIFN- α con1 (18MU) is significantly higher than that of IFN- α (6MU), though it is 0% in those with a viral load of more than 700 kc/ml. rIFN- α con1 is also effective for the treatment of CH-C patients with both low viral load and a history of prior IFN treatment. It will be concluded that rIFN- α con1 is effective for CH-C patients with a viral load of less than 700 kc/ml.

Key words: Chronic hepatitis C; High viral load group; Consensus interferon

Introduction

The therapeutic strategy for chronic hepatitis C has changed dramatically since consensus interferon (rIFN- α con1, Advaferon) and the ribavirin (Rebetol) + IFN- α -2b (Intron A) combination therapy were approved in December 2001 and the limitations to the administration period of existing IFN- α preparations were abolished in February 2002.

This paper describes the indications and future issues for rIFN- α con1 based on clinical study results.

Outline of rIFN- α con1 (consensus interferon)

This preparation has 166 amino acid residues and a molecular weight of 19,500 Daltons. The number of amino acid residues is almost the same as that of existing IFN- α preparations. Thirteen subtypes of IFN- α with different activities were known in 1982. A new amino acid sequence was designed according to the hypothesis that a useful IFN preparation could be created by choosing a frequent amino acid at each site of amino acid sequences (consensus-sequence theory; Fig. 1).¹⁾ rIFN- α con1 was produced with synthetic DNA based on the amino

This article is a revised English version of a paper originally published in the Journal of the Japan Medical Association (Vol. 128, No. 7, 2002, pages 1059–1062).

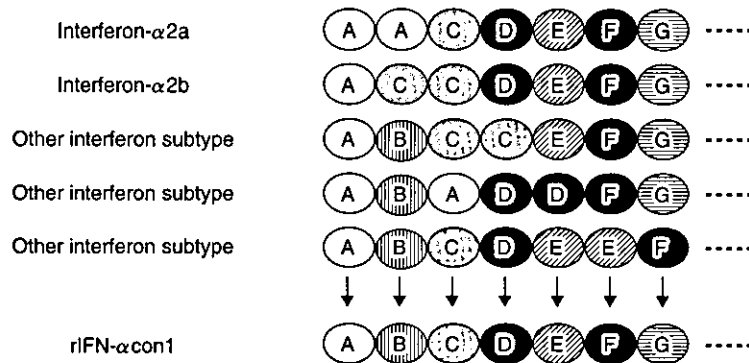


Fig. 1 Design of amino acid sequence for rIFN-αcon1

acid sequence in a gene-recombinant *Escherichia coli* expression strain. Since this preparation had a high affinity for Type 1 IFN receptors²⁻⁴⁾ and was superior to a control IFN preparation in antiviral effect,⁵⁻⁷⁾ cell growth-inhibiting effect,⁸⁾ and immuno-stimulating effect,^{5,8)} clinical studies were started in 1991 in USA and in 1993 in Japan.

Unlike existing IFN-α preparations, it is supplied as a subcutaneous injection at a small volume (0.4ml for 12 MIU and 0.6ml for 18MIU) without human serum-derived albumin.

Clinical Results of rIFN-αcon1

Although rIFN-αcon1 has been clinically applied, no major results have been published yet. Therefore, the results of a randomized controlled study using the IFN-αn1 preparation as a control are described here.^{9,10)} rIFN-αcon1 was subcutaneously administered at 18 or 12MIU/day for 2 weeks consecutively, followed by thrice weekly for 22 weeks to determine the rate of patients with virologic complete response (CR) (defined as negative for amplicor determination) and normal ALT at the time after 24 weeks from the end of treatment.

1. Group with high viral load

(≥100kcopies/ml or ≥1Meq/ml)

rIFN-αcon1 produced a CR rate of 26.3%

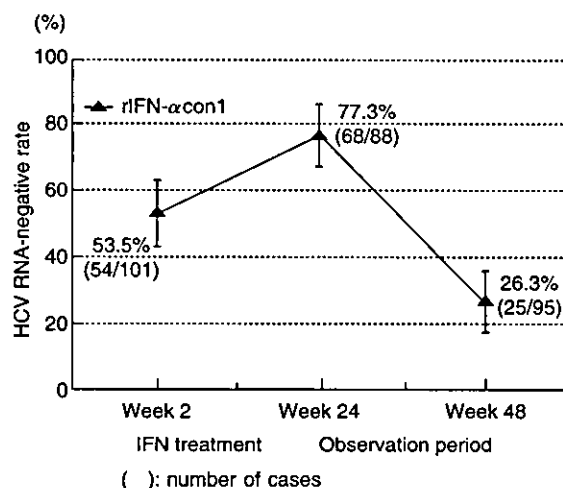


Fig. 2 Change in HCV RNA-negative rate in patients with high viral load

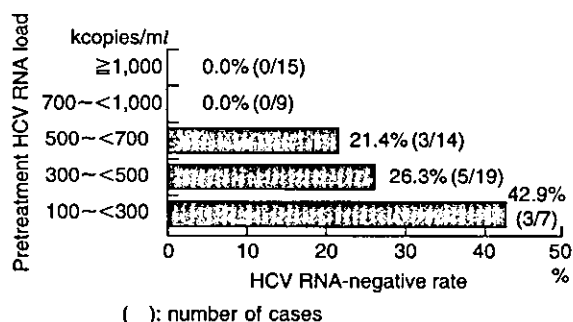


Fig. 3 HCV RNA-negative rate by viral loads in patients with genotype 1b and high viral load

Table 1 HCV RNA-Negative Rate by Genotypes in Patients with Low Viral Load

	Genotype			Total
	1b	2a	2b	
HCV RNA-negative rate (%) (No. of cases)	71.4 (10/14)	75.0 (12/16)	—	73.3 (22/30)

Table 2 HCV RNA-Negative Rate by Viral Loads and Genotypes in Patients Treated with IFN for the Second Time

Pretreatment viral load (kcopies/ml)	Genotype			Total
	1b	2a	2b	
	12.5% (2/16)	100% (9/9)	30.0% (3/10)	40.0% (14/35)
≥100	6.7% (1/15)	100% (3/3)	37.5% (3/8)	26.9% (7/26)
<100	100% (1/1)	100% (6/6)	0.0% (0/2)	77.8% (7/9)

(): number of cases

(25/95) (Fig. 2) and a normal ALT rate of 43.8% (35/80) in the 18 MIU treated group. It produced a CR rate of 16.7% (11/60) and normal ALT rate of 35.1% (20/57) in the patients with hepatitis of genotype 1b, who are considered particularly intractable among those with high blood viral load. The CR rate was significantly higher than that of the control group ($p < 0.05$). The CR rate was also higher than that of existing IFN- α preparations (0 to 8.6%). Figure 3 shows the CR rate by pretreatment viral load in patients with hepatitis of genotype 1b and high viral load. Although the CR rate tended to fall as the viral load was increased, a high CR rate of 27.5% (11/40) was obtained for the group with a viral load from 100 to less than 700kcopies/ml. In contrast, rIFN- α con1 produced a CR rate of 0% in patients with a very high viral load of 700kcopies/ml or higher.

2. Group with low viral load (<100kcopies/ml or <1Meq/ml)

rIFN- α con1 at 12 MIU produced a CR rate of 73.3% (22/30), with no difference among genotypes (Table 1). It was more effective than

existing IFN- α preparations (49.1 to 66.0%) in the patients with low viral load as well.

3. IFN re-treatment group

rIFN- α con1 was administered at 18 MIU in patients in whom previous IFN therapy made HCV RNA negative or ALT return to normal, but did not achieve CR. The results showed it achieved CR in 40.0% (14/35) and made ALT persistently normal in 51.5% (17/33) (Table 2). This indicates that the preparation is clinically significant for those re-treated with IFN as much as for those treated for the first time. In addition, rIFN- α con1 produced a CR rate of 0% in patients with hepatitis of 1b genotype and a high viral load of 300kcopies/ml or higher.

4. Safety

All the 227 patients treated with rIFN- α con1 experienced at least one adverse reaction: fever developed in 98.2%, general malaise in 45.4%, anorexia in 39.6%, headaches in 39.2%, arthralgia in 32.6%, insomnia in 27.8%, alopecia in 27.8%, and gastric discomfort in 20.3%. Although all these adverse reactions

were already known, it should be noted that they tended to develop at higher incidences than with previous IFN- α preparations. Depression, a serious adverse reaction to IFN, was observed in 5% or higher. Sho-saiko-to is contraindicated in patients treated with rIFN- α con1. Further, it is recommended that the combination of rIFN- α con1 with theophylline, antipyrine, or warfarin be performed with care because the IFN preparation inhibits the activities of enzymes responsible for drug metabolism in the liver.

Indications and Future Issues of rIFN- α con1

Considering the above clinical results, this preparation is indicated for patients with 1b genotype and a high viral load of up to 700 KIU/ml, in addition, it is expected to show higher efficacy than existing IFN- α preparations in the groups with 2a genotype and high viral load, or with low viral load. Although the ribavirin + IFN- α 2b combination therapy is also indicated for patients with a high viral load, it has a drawback in that ribavirin causes hemolytic anemia. Therefore, rIFN- α con1 is recommended as the first line treatment for the patients with blood Hb around 12 g/dl or lower. Since the clinical study of this preparation was performed in a relatively small number (less than 300) of patients, it goes without saying that verifying the efficacy and safety of rIFN- α con1 is required.

To further improve the therapeutic results of rIFN- α con1 in patients in the intractable 1b/high viral load group, it would be valuable to create a polyethylene glycol (PEG) preparation of rIFN- α con1 or combine rIFN- α con1 with ribavirin.

REFERENCES

- 1) Blatt, L.M., Davis, J.M., Klein, S.B. *et al.*: The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species, consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 489-499.
- 2) Pfeffer, L.M.: Biologic activities of natural and synthetic type 1 interferons. *Semin Oncol* 1997; 24(S9): 63-69.
- 3) Klein, S.B., Blatt, L.M. and Taylor, N.W.: Cell surface binding characteristics correlate with consensus type I interferon enhanced activity. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 1-6.
- 4) Walter, M.R.: Three-dimensional models of interferon- α subtypes IFN-con1, IFN- α_8 , and IFN- α_1 derived from the crystal structure of IFN- α_{2b} . *Semin Oncol* 1997; 24(S9): 52-62.
- 5) Onzes, O.N., Reiter, Z., Klein, S. *et al.*: A comparison of interferon-con1 with natural recombinant interferon- α : Antiviral, antiproliferative, and natural killer-inducing activities. *J Interferon Res* 1992; 12: 55-59.
- 6) Van der Meide, P.H., Harteveld, N., Stebbing, N. *et al.*: The effects of recombinant and natural human interferons in vaccinia virus infected rhesus monkeys. *Antiviral Res* 1985; S1: 199-207.
- 7) Altmann, B.W., Fagin, K.D., Hockman, H.R. *et al.*: Antiviral and antitumor effects of a human interferon analog, IFN- α Con1, assessed in hamsters. *J Interferon Res* 1986; 6: 405-415.
- 8) Tanaka, S., Yasuda, S., Miyata, K. *et al.*: Effects of interferon- α con1 (YM643) to inhibit tumor cell proliferation and stimulate the immunity. *Pharmacology and Clinic* 2000; 10: 411-419. (in Japanese)
- 9) Suzuki, H. and Kumada, H.: New drug for chronic hepatitis C - Consensus interferon. *Liver, Gallbladder, and Pancreas* 2001; 43: 281-288. (in Japanese)
- 10) Suzuki, H. and Tango, T.: Consensus Interferon Research Group. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of interferon alphacon-1 in comparison with lymphoblastoid interferon-alpha in patients with high-titer chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology Res* 2002; 22: 1-12.

Characteristics of Core Promoter and Precore Stop Codon Mutants of Hepatitis B Virus in Vietnam

Tran Thien Tuan Huy,^{1,2,3} Hiroshi Ushijima,² Vo Xuan Quang,³ Trinh Thi Ngoc,⁴ Shigeki Hayashi,⁵ Tetsutaro Sata,¹ and Kenji Abe^{1*}

¹Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan

²Department of Developmental Medical Sciences, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

³Department of Gastroentero-Hepatology, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁴National Institute for Clinical Research in Tropical Medicine, Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam

⁵National Disaster Medical Center, Tokyo, Japan

In Asia, genotypes B and C are the most common genotypes of hepatitis B virus (HBV); and genotype C causes more severe liver disease. Core promoter/precore (CP/PC) mutants, known to be linked to these genotypes, could have an impact on the progression and severity of liver disease. Sera of 115 patients, including 39 acute and 76 chronic Vietnamese HBV infected patients, were tested for their liver profile, HBeAg, HBV genotypes, and HBV DNA level. Fragments of 282 nucleotides covering CP/PC were amplified, sequenced, and analysed. In the acute group, CP/PC mutants accounted for 38.4 and 25.6%, respectively. Genotype B was found to be predominant (74.3%, $P < 0.05$) and linked to the PC mutant (A1896) ($P < 0.05$). In the chronic group, CP/PC mutants accounted for 61.7 and 32.8%. CP mutants, especially the T1762/A1764 double mutant, were found to correlate with genotype C (81%, $P < 0.001$), liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). Therefore, genotype C in Vietnam, which carried high rate of C-1858 (70%), could play an important role in causing severe chronic liver disease. *J. Med. Virol.* 74:228–236, 2004. © 2004 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: HBV in Vietnam; HBV variant; corepromoter and precore mutant of HBV; HBV genotype

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a global public health problem [Lee, 1997]. The course of HBV infection and HBV-related liver injury depend on several host-viral factors [Lok, 2000]. Due to the lack of proof-reading capacity in the DNA polymerase, HBV carries high mutation rate, which is not limited to any open reading frame. Mutations in the core promoter (CP) region of HBV can be found in many hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative patients [Chan et al., 2000; Lok

et al., 2000]. The well-known mutation is the double nucleotide substitution: A to T at nucleotide 1762 and G to A at nucleotide 1764 (A1762T/G1764A). The CP mutants have been linked to the severity of liver diseases, especially hepatocellular carcinoma (HCC) [Kramvis and Kew, 1999]. Alternatively, the mutation in the precore (PC) region, substitution of G to A at nucleotide 1896 (A1896), creates a premature stop codon at codon 28 in the PC gene. This mutation prevents translation of the PC protein and completely abolishes the production of HBeAg. The role of A1896 to the HBV infection course is still controversial; although it has been thought to aggravate liver disease severity, especially fulminant hepatitis (FH) [Lok et al., 1994; Hunt et al., 2000]. In addition, different HBV genotypes have been associated with different mutant rates in the CP/PC regions of HBeAg-negative chronic hepatitis B [Funk et al., 2002]. Genotypes B and C are the most common genotypes in Asia, and the role of genotype C in the etiology of more severe liver disease has been demonstrated [Kao et al., 2002]. Recently, it has been found that genotype C, especially the C-1858 variant in Southeast Asia, is associated with a higher rate of CP mutants [Chan et al., 1999; Lindh et al., 1999].

A recent study in Vietnam showed that HBV was the most important causative agent correlated with liver disease [Tran et al., 2003]. To clarify the importance of HBV variants and HBV genotypes on the course of HBV infection, the correlation between CP/PC mutants, HBV genotypes and liver disease was analysed in Vietnamese patients.

Grant sponsor: Scholarship of Asian Development Bank; Grant sponsor: The Sato International Scholarship Foundation.

*Correspondence to: Kenji Abe, DVM, PhD, Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan.
E-mail: kenjiabe@nih.go.jp

Accepted 14 June 2004

DOI 10.1002/jmv.20175

Published online in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com)