

図2 ラミブジン投与開始時のHBV-DNA量と治療経過中のHBV-DNA再上昇率

投与後のセロコンバージョンは、投与開始後6カ月以内に認める例が多く、1年を超えてから認める例は少ない。HBe抗原陽性例のラミブジン投与期間はセロコンバージョンを目標に設定するため、このような場合には、治療の長期継続が必要であり、後述する耐性株出現のリスクを考慮した場合のジレンマとなる。ラミブジン耐性株の出現は、投与開始時点のHBe抗原/抗体の別やウイルス量の多寡が、出現率や出現時期に有意に影響していた<sup>2)</sup>(図2)。

このような耐性株出現を避けるために、ラミブジンに免疫賦活作用を有する薬剤(インターフェロン、HBワクチンなど)の併用が検討されている。また、比較的若年で肝線維化の高度ではない症例に対しては、意図的にラミブジンを中止し、リバウンド後の再投与によりセロコンバージョンを獲得する方法も検討可能であると思われる<sup>3)</sup>。

### 3. HBVポリメラーゼ領域の変異株

治療開始後1年半を過ぎてから、HBV-DNA量およびHBe抗原の再上昇傾向がみられたため(図1③)、HBVポリメラーゼ領域の変異について測定したところ、C領域のYMDDモチーフにYIDD変異を認めた。そ

こで、遡って測定してみたところ、投与開始6カ月の時点ですでにYIDD変異株が出現していることが判明した(図1②)。ウイルス量は8.0 LGE/ml以上まで増加し、ALTも110 IU/lまで上昇したが、それ以上の肝炎増悪を認めなかったため、抗ウイルス治療の追加は行わずに慎重な経過観察のみとした。

ラミブジン投与中に、このような耐性株の出現を認めることはまれではない。耐性株出現後の肝障害の増悪はbreakthrough hepatitisと呼ばれているが、耐性株の出現直後に悪化する例ばかりではない。

### 4. 変異株出現の機序

ラミブジン投与により惹起されやすい変異には、HBVポリメラーゼ領域中のC領域内にあるYMDDモチーフのほかに、B領域内のLLAQモチーフの変異も知られている。前者では、YIDD(M 204 I)あるいはYVDD(M 204 V)が、後者ではLMAQ(L 180 M)がおもな変異株である。

われわれの検討では、まず、YIDD変異株が出現し、その後にLMAQ株およびYVDD株の出現を認めることが多い。ALTが200 IU/l以上を示す肝炎増悪発現率は、YIDD変

異株単独の場合には30%程度であったが、LMAQ株あるいはYVDD株が出現した場合には70%程度に上昇した<sup>4)</sup>。本症例においても、図1で、YMDD→YIDD変異の②や③の時点での肝障害は強くはなかったが、YVDD株やLMAQ株の出現を認めた④の時点で急性増悪を示した。

変異株検出に関して、臨床検査としての測定は困難であり、通常はHBV-DNA量の再上昇から推測することになるが、上述したパターンがあることを理解し、ウイルス量や生化学的検査値の推移を評価・予測する必要がある。

また、経過中にHBV-DNA量が再上昇を示した場合には、変異株の出現を念頭に慎重な経過観察が必要であるが、耐性株の検出が早急な抗ウイルス治療追加の必要性を意味するとは限らないことも考慮して方針を決定すべきである。

##### 5. breakthrough hepatitis 後のセロコンバージョン

本症例では、耐性株出現後に起こったbreakthrough hepatitisにインターフェロンの併用を行い、治療中にセロコンバージョンを得ることができた(図1⑤)。

ラミブジンなどの核酸アナログ投与中にHBV変異で臨床的に問題となるのはポリメラーゼ領域における変異であり、HBe抗原/抗体のセロコンバージョンに関連があるprecore領域あるいはcore/promoter領域の変異とは

別個に評価が必要である。すなわち、ラミブジン耐性株が出現しても、それを契機にB型慢性肝炎の治療目標の一つであるセロコンバージョンを起こし、肝炎の鎮静化が得られる症例が存在することも念頭に置く必要がある。本症例では、さらに、インターフェロンを追加併用したことも有用であったと思われる。

##### 6. ラミブジン耐性例に対するアデホビルの併用

本症例では、ラミブジン投与51カ月後からアデホビルの併用を開始したところ、良好な反応を示しており(図1⑥)、併用18カ月目までにウイルスの再上昇は認めていない。

自験例では、腎機能障害のない症例への1日10mg連日投与において、重篤な副作用は認めておらず、ウイルス学的・生化学的にも有効性が示されている。ラミブジン耐性例に対するアデホビル併用開始1カ月間のALTおよびHBV-DNA量の変化では、とくにウイルス量の減少が良好で、2log強の減少を認めた(表)。その後も良好なウイルス量の減少を示し、低値で維持されている(図3)。また、ラミブジン耐性株におけるLMAQ(L180M)変異の有無は、アデホビルの抗ウイルス効果に差を示さず、肝癌細胞株を用いたHBVへの抗ウイルス効果の報告<sup>5)</sup>と同様、アデホビルがラミブジン耐性株に広く有効であることが示された。

HBVポリメラーゼ領域の塩基配列を測定すると、経過中に新たなアミノ酸変異の出現を認

表 ラミブジン耐性例へのアデホビル併用開始1カ月後のALTおよびHBV-DNA量の変化

|      | n | ALT       |            |            | HBV-DNA(log copies/ml) |           |            |
|------|---|-----------|------------|------------|------------------------|-----------|------------|
|      |   | 開始時(IU/l) | 1カ月後(IU/l) | 変化率(%)     | 開始時                    | 1カ月後      | 変化量        |
| 慢性肝炎 | 5 | 204±143   | 166±143    | -19.5±38.4 | 7.14±1.40              | 4.58±0.92 | -2.56±0.90 |
| 肝硬変  | 4 | 55±20     | 51±31      | -5.1±50.7  | 8.00±0.83              | 6.12±0.53 | -1.87±0.30 |
| 肝移植後 | 3 | 109±72    | 103±54     | 0.8±27.3   | 6.66±1.02              | 4.20±1.44 | -2.46±1.84 |

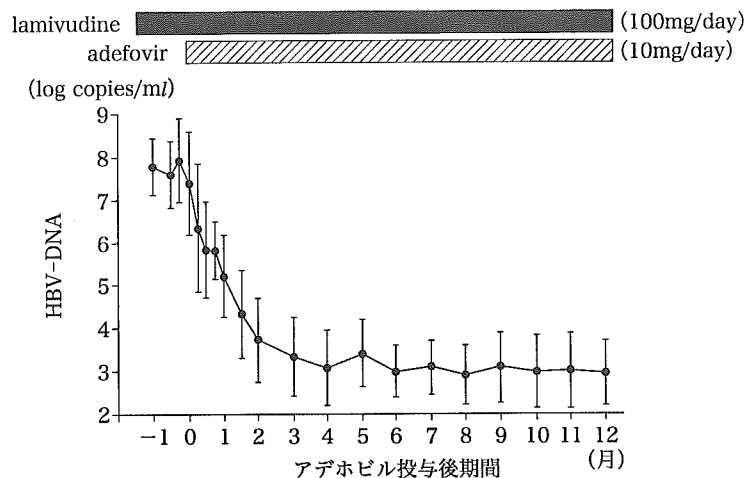


図3 ラミブジン耐性例へのアデホビル併用後のHBV-DNA量の経時的変化

める症例もあるが、一定の変異パターンはなく、肝炎の再燃を生じた例も現在までは認めていない。

#### おわりに

本症例は、肝炎活動性が続き、抗ウイルス治療後も再燃を繰り返したが、ラミブジン、インターフェロンの長期(6ヵ月)投与、アデホビルの投与と、その時点ごとに、わが国で保険診療が新たに可能となった治療法の恩恵を受けて安定化が得られた症例である。

HBVはいろいろな領域で変異を起こし、自然経過の変化や治療の反応性などに関連している。B型肝炎の治療方針の決定には、HBVに関するウイルスマーカーや生化学検査の所見や経時的変化をもとに、タイミングを含めた検討が必要である。

#### 文 献

- 1) 日本肝臓学会編：B型肝炎の治療：慢性肝炎の治療ガイド。11-19, 文光堂, 東京, 2004
- 2) 松嶋 喬, 髭 修平：B型慢性肝炎に対するラミブジン療法の適応と投与期間の検討。犬山シンポジウム記録刊行会編：第23回犬山シンポジウム B型・C型肝炎治療の新たな展開。20-26, アークメディア, 東京, 2002
- 3) 髭 修平：ラミブジン投与中止後に肝炎の再燃を起こし、ラミブジン再投与により改善した症例。谷川久一監：B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集—抗ウイルス薬/ラミブジン・アデホビルピボキシル。40-42, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2004
- 4) Natsuizaka, M., Hige, S., Ono, Y., et al.: Long-term follow-up of chronic hepatitis B after the emergence of mutation in the hepatitis B virus polymerase region. J. Viral. Hepatol. (in press)
- 5) Ono, S. K., Kato, N., Shiratori, Y., et al.: The polymerase L 528 M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. J. Clin. Invest. 107; 449-455, 2001

## B型肝炎ウイルスの precore および core promoter 領域の変異と臨床的意義

髭 修平\* 小原 俊央\* 中西 満\*  
小川 浩司\* 中馬 誠\* 浅香 正博\*

### はじめに

B 型慢性肝炎の経過や治療の評価の際に、従来から HBe 抗原/HBe 抗体の血清マーカーが指標となり、一般的には、e 抗原/e 抗体が陽性/陰性の状態から陰性/陽性の状態へ変化(セロコンバージョン)することが肝炎安定化の目安とされてきた。その後、e 抗体陽性にもかかわらず HBV-DNA 量は比較的高値を持続し肝炎の状態が継続する症例が多く認められ、B 型肝炎ウイルス(HBV)遺伝子のなかの precore (pre-C)領域、あるいは、core promoter(CP)領域の変異が関連することが明らかになった<sup>1)</sup>。近年、B 型肝炎に対する新しい治療として、核酸アナログであるラミブジン治療が広く行われてきているが、本領域の変異がラミブジン耐性ウイルスの増幅に影響を及ぼしたり<sup>2)</sup>、治療効果に関連すると報告されてきている<sup>3)</sup>。

本稿では、pre-C あるいは CP に関連する検査の評価を、われわれの成績を基に解説する。

### 1. HBe 抗原/抗体セロコンバージョンと pre-C および CP 領域の変異

HBe 抗原蛋白は、pre-C および C 領域にまたがる 212 アミノ酸からなる HBe 抗原前駆体蛋白の両端がそれぞれ切断されて分泌されるが、この HBe 抗原の産生停止あるいは抑制は、おもに以下の二つの機序が関与していると考えられている。

① pre-C 領域の 83 番目(nt 1896)あるいは 86 番目(nt 1899)の塩基に変異が生じ、停止コドンに置換されると、HBe 抗原前駆体蛋白への翻訳が中断され、結果的に HBe 抗原分泌が停止する。

② pre-C や C 領域の上流に位置する CP 領域は pre-C mRNA や pregenomic mRNA の転写調節に関連すると考えられているが、この領域の変異が pre-C mRNA の転写を抑制し、HBe 抗原蛋白産生を低下させる。とくに、1762 番目と 1764 番目の塩基の変異が高頻度に認められている<sup>4)</sup>。

**Key words** : B 型肝炎ウイルス, precore 領域, core promoter 領域, ラミブジン

Shuhei Hige/Toshio Kohara/Mitsuru Nakanishi/Koji Ogawa/Makoto Chuma/Masahiro Asaka

\*北海道大学大学院医学研究科消化器内科学(〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

以上の機序により、結果として、同部位のセロコンバージョンが生じる。

## II. pre-C および CP 変異の検出法

現在、保険適用を有する測定用キットとして、pre-C 変異測定には enzyme linked mini-sequence assay (ELMA) 法があり、1896 番目の遺伝子変異について、野生型と変異型の混合比率を示すことができる。CP 領域変異測定には enzyme linked specific probe assay (ELSPA) 法があり、野生型・変異型・混合型に分別して検出できる。今回の検討において、ELMA 法による pre-C 領域の変異は、野生型/変異型の混合比率の高いほうを優位型と判定して解析した。

このほかの変異の検出法としては、direct sequence 法がある。われわれの検討では、pre-C 領域に関しては ELMA 法のほうが変異株検出率が高かった。CP 領域の変異検出に関しては、direct sequence 法のほうがやや検出率が高く、上述した 2 カ所以外の変異も検出することが可能であった<sup>5)</sup>。簡便であること、pre-C 領域の変異を半定量的に評価可能であることから、本測定キットは有用と考えられた。

## III. pre-C および CP 領域の臨床的検討

### 1. HBe 抗原/e 抗体との関連

当科に通院中の B 型慢性肝疾患患者のうち、HBe 抗原/e 抗体の陽性または陰性が明らかであるもの(±判定例を除く)、pre-C および CP の変異に関して検出可能であった 196 例を対象とした。

HBe 抗原/e 抗体と ELMA 法による pre-C 領域の変異結果を比較すると、HBe 抗原陽性

73 例中 60 例(82.2%)が pre-C 野生型優位、HBe 抗体陽性 114 例中 68 例(59.6%)が pre-C 変異型優位であった。128 例(68.4%)は HBe 抗原/抗体系で pre-C 領域変異の予測が可能であったが、約 30%の例は血清マーカーと pre-C 領域の変異パターンは一致していなかった。「HBe 抗原陽性/e 抗体陰性」例では、大部分が pre-C 野生型で、「HBe 抗原陰性/e 抗体陽性」例では、① pre-C 変異型優位(50.9%)、② pre-C は野生型だが CP 領域が変異型(26.3%)の 2 群が多数を占めた。HBe 抗原陰性/e 抗体陽性にもかかわらず pre-C、CP 領域とも野生型のものが 11 例(9.6%)みられたが、これらは全例 HBV-DNA 量は低値であった。したがって、pre-C 領域の変異は HBe 抗原/e 抗体測定結果からは必ずしも推定できないことが示されている。

### 2. 肝炎の経過との関連

肝炎の病期を、①肝機能障害を経過中にまったく認めない「無症候性キャリア(ASC)」群、②慢性肝炎群、③肝硬変群とし、さらに、(a)最近 1~2 年以上 ALT 値の上昇を認めない「鎮静化」症例と、(b) ALT 異常を認める「活動性」症例に群別して、pre-C および CP 変異パターンを検討した(図 1)。ASC 以外の HBe 抗原陽性例は活動性を認め、HBe 抗体陽性例が活動例と鎮静例に分類された。

pre-C 領域の変異は、HBe 抗原陽性の ASC では変異を認めなかったが、肝炎期症例では、野生型優位例の比率は、肝炎から肝硬変への進展、あるいは、HBe 抗原陽性から e 抗体陽性への変化に伴い低下した。CP 領域の変異も、HBe 抗原陽性の ASC では変異を認めなかったが、肝炎期に進んだ症例の多くが変異型優位の状態であった。

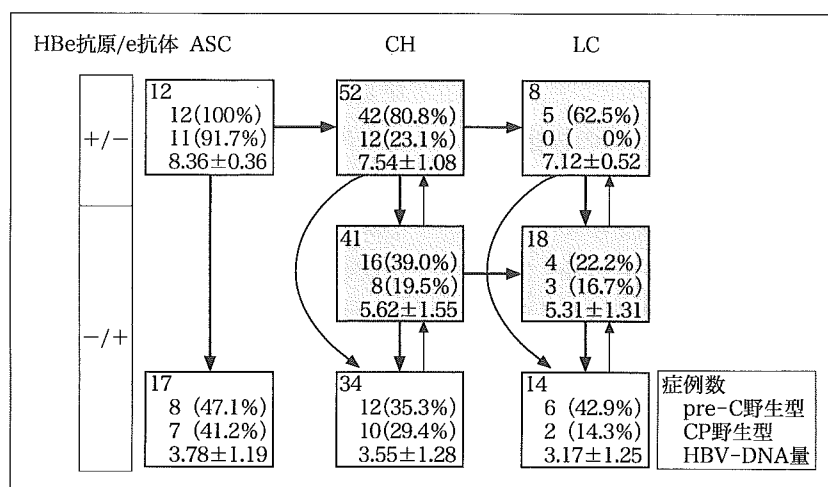


図1 HBV キャリアの経過と pre-C および CP 領域の変異  
ASC：無症候性キャリア，CH：慢性肝炎，LC：肝硬変  
枠内が灰色で示された群は，ALT 異常を認める「活動性」症例を示す。枠内に表示された数値は，右下凡例を参照。HBV-DNA 量は log copies/ml，平均 ± 標準偏差を表示。

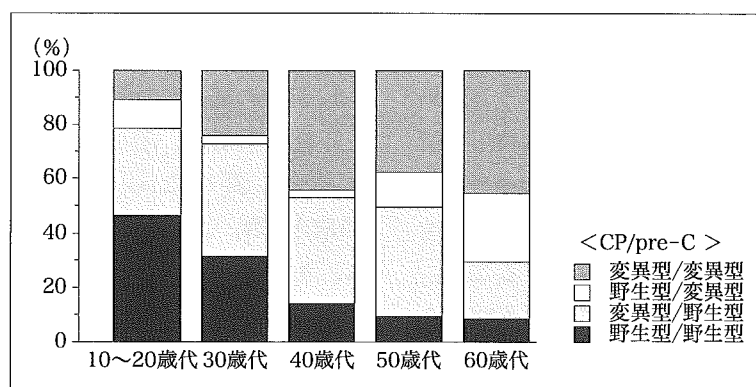


図2 年代別の CP および pre-C 変異パターン

### 3. pre-C および CP 変異パターンの経過

年代別の pre-C および CP 変異は，10 歳代，20 歳代の若年層では pre-C/CP 両領域とも野生型の例が半数近くを占めていた(図2)。その後，変異型の比率が高まる傾向を認めたが，40 歳代以降では，両領域とも野生型あるいは変異型の割合には著明な変動を認めない。すなわち，30 歳代までにこれらの領域に変化を起こし，以後は変異パターンが大きく変わらないこ

とを示している。このことは，B 型肝炎の経過において，35 歳前後までを自然なセロコンバージョンが期待できる年齢と考えられていることにも合致する。

### 4. ラミブジン治療前後の変化

HBsAg 抗原/e 抗体パターンに変化を認めない抗ウイルス治療未施行の B 型慢性肝疾患 52 例を対象として，最近 1 年間の pre-C および CP

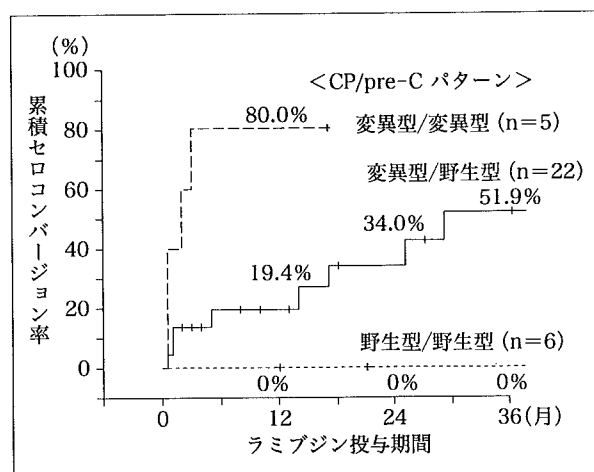


図3 ラミブジン投与後の累積セロコンバージョン率  
各群のセロコンバージョン率には有意差を認める  
(Log rank,  $p<0.001$ ).

領域の変異パターンの変化を検討した。pre-C 領域で野生型の比率が増加したのは5例 (9.6%)にすぎず、30例 (57.7%)は減少した。また、50ポイント以上の変化を示した例を5例 (9.6%)、30~50ポイントの変化を示した例を14例 (26.9%)認め、1年間に30ポイント以上の変化を示した症例は36.5%であった。CP 領域は、3例のみに混合型から変異型への変化を認めた。

次に、ラミブジン治療例18例について、治療開始時と1年後でのpre-CおよびCP変異パターンを検討した。pre-C領域の1年間の変化率が30ポイント以上を示したのは3例 (16.7%)のみで、上記の自然経過観察例より低率であった。このことは、両群の背景因子が異なっていることに起因すると推測されるが、1年間のラミブジン投与でpre-CおよびCP領域の変異が促進される可能性は低いと思われた。

##### 5. pre-C および CP 変異とラミブジン治療効果

HBe 抗原が陽性の33例におけるラミブジン

治療後の累積セロコンバージョン率を図3に示す。CP/pre-C変異パターンが変異型/変異型を示す例では開始1年後に80.0%と高率にセロコンバージョンを示し、また、変異型/野生型の例では19.4%であった。一方、野生型/野生型のパターンを示す6例でセロコンバージョンまで到達した例はなく、うち5例では、経過中にYMDD領域の変異が出現した。したがって、治療前にpre-CとCPの両領域に変異が認められない症例に対するラミブジン単独投与は慎重にすべきであると考えられた。反対に、HBe 抗原が陽性にもかかわらず両領域が変異型を示すものについては、高い治療効果が期待できる。

##### 6. ラミブジン治療後の耐性株の出現

ラミブジン投与開始前にpre-CおよびCP領域の変異を測定した症例の、ラミブジン耐性株の出現について検討した(図4)。対象は60例で、HBe 抗原陽性34例、e抗体陽性26例であった。pre-C領域が野生型の症例のなかで、治療開始1年後のラミブジン耐性出現率

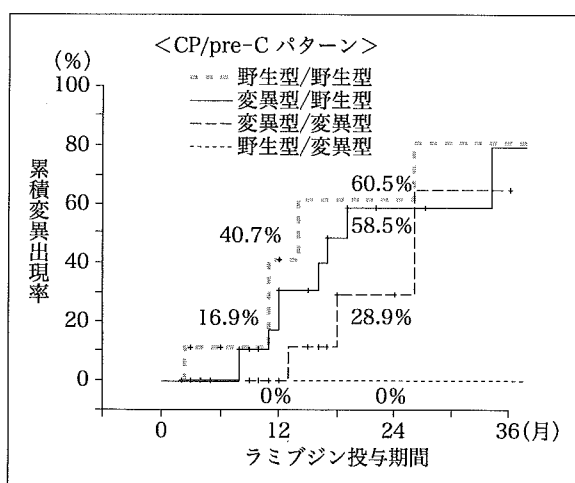


図4 ラミブジン投与後の耐性株出現

は、CP領域変異型では16.9%で、さらに、CP領域野生型では40.7%と高率であった。pre-C領域が変異型の場合には、投与開始1年以内の耐性出現例を認めなかった。そのなかで、CP領域変異型の症例では、開始1年後を過ぎてから耐性が出現し始め、3年後にはpre-C野生型の症例と同等の耐性出現率となったが、CP領域野生型の症例からは、観察期間中には変異は生じなかった。

#### おわりに

pre-C領域およびCP領域の変異測定により、従来からB型肝炎ウイルスの変化の指標とされているHBe抗原/抗体とは異なった情報が得られる。本稿で示したように、B型肝炎患者の経過・予後の推定の参考になるほか、ラミブジン治療において、治療効果および耐性出現のリスクに関する情報が得られ、治療方針を決定する際に有用であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Carman, W. F., Jacyna, M. R., Hadziyannis, S., et al. : Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 2 ; 588-591, 1989
- 2) Tacke, F., Gehrke, C., Luedde, T., et al. : Basal core promoter and precore mutations in the hepatitis B virus genome enhance replication efficacy of lamivudine-resistant mutants. *J. Virol.* 78 ; 8524-8535, 2004
- 3) Asahina, Y., Izumi, N., Uchihara, M., et al. : Core promoter/pre-core mutations are associated with lamivudine-induced HBeAg loss in chronic hepatitis B with genotype C. *J. Hepatol.* 39 ; 1063-1069, 2003
- 4) Okamoto, H., Tsuda, F., Akahane, Y., et al. : Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J. Virol.* 68 ; 8102-8110, 1994
- 5) Nagasaka, A., Hige, S., Marutani, M., et al. : Prevalence of mutations in core promoter/precore region in Japanese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Dig. Dis. Sci.* 43 ; 2473-2478, 1998



## C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療と2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素(2-5 AS)の変動

髭 修平\* 中馬 誠\* 小原 俊央\*  
中西 満\* 小川 浩司\* 浅香 正博\*

### はじめに

C型慢性肝炎に対する治療として、わが国では1992年からインターフェロン(IFN)が使用可能となり、さらに、2001年にIFN $\alpha$  2bとリバビリンの併用療法、2003年にPEG-IFN $\alpha$  2aの48週間投与、2004年にPEG-IFN $\alpha$  2bとリバビリンの併用療法が、それぞれ可能となり、治療成績の向上が認められてきている。とくにPEG-IFN製剤は、週1回の投与が可能となり、治療のコンプライアンスを高めるうえでも有用であるが、2種類の製剤の投与量設定方法には違いがある。

投与したIFNの抗ウイルス機序に関して多くの作用が報告されているが、抗ウイルス活性の臨床的評価が可能で従来からよく検討されているものに2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素(2-5 AS)がある。われわれは、2-5 AS活性とHCV-RNAの減少度の関連性について報告<sup>1)</sup>してきたが、本稿では、とくにC型慢性肝炎

に対するPEG-IFNによる治療における2-5 ASの変動、および投与量による差異を、われわれの治療成績から検討し、IFNの抗ウイルス効果や用法・用量の決定について、考察する。

### I. IFNの作用機序と2-5 AS

投与されたIFNは、肝細胞表面のIFNレセプターに結合し、シグナルが伝達されて多くの遺伝子発現が誘導される<sup>2)</sup>。IFN $\alpha$ のシグナル伝達には1型IFNレセプターであるIFNAR1とIFNAR2の二つのサブユニットが必要で、IFN $\alpha$ の結合により2種類のチロシンキナーゼ(Jak1, Tyk2)が活性化され、さらに、細胞質にある転写因子群(STAT1およびSTAT2)がリン酸化される。活性化したSTAT1, STAT2はIRF9(IFN regulatory factor 9)/p48とともにISGF3(IFN-stimulated genes factor 3)を形成し、核内に移行してIFN誘導遺伝子の5'上流に存在するISRE(IFN-stimulated response element)に結合する。IFNによ

**Key words :** C型慢性肝炎, 2'-5'オリゴアデニル酸合成酵素, 比体重インターフェロン投与量, PEGインターフェロン

Shuhei Hige/Makoto Chuma/Toshihisa Kohara/Mitsuru Nakanishi/Koji Ogawa/Masahiro Asaka

\*北海道大学大学院医学研究科消化器内科学(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

り誘導される遺伝子には、2-5 AS のほかに、MxA, RNA 依存性プロテインキナーゼ(PKR)などが知られている。

2-5 AS は、ウイルス増殖過程で形成される2本鎖RNAと結合して活性化され、ATPを基質としたアデニル酸のオリゴマー(2-5 A)を合成する。合成された2-5 AがRNaseを活性化しウイルスmRNAを分解することにより、ウイルスの増殖が阻害される。

C型肝炎ウイルス(HCV)と2-5 AS活性の関連について、Murashimaら<sup>3)</sup>は、HCVのNS5A領域のインターフェロン感受性決定領域(ISDR; interferon sensitivity determining region: NS5A 2209-2248)にアミノ酸変異を有する例で2-5 AS活性が有意に高いことを報告している。また、Taguchiら<sup>4)</sup>は、ISDRより前の部分のNS5A蛋白が2-5 ASと結合してIFNの抗ウイルス活性を抑制することを報告し、HCVと2-5 ASの直接的な関連性について示している。

2-5 ASの測定に関しては、以前は末梢血リンパ球を検体としていたが、現在は血清中酵素を測定している。正常値は100 pmol/dl以下とされている。

## II. C型慢性肝炎に対するIFNの用法・用量

従来のIFNの1回投与量は種類により異なるが、多くは600~1,000万単位が投与されていた。最近、週1回の投与が可能となったPEG-IFN製剤には2種類の製剤があるが、1回投与量の設定方法は異なっている。PEG-IFN $\alpha$  2aは、通常、成人には1回180  $\mu$ gを週1回、皮下に投与する。体重が50 kg未満の場合には慎重投与とするが、基本的には体重にかかわらず一定量を投与する。PEG-IFN $\alpha$  2b

は、リバビリンと併用のうえ、通常、成人には1回1.5  $\mu$ g/kgを週1回皮下投与する。PEG-IFN $\alpha$  2b投与量の目安は、体重35~45 kg, 46~60 kg, 61~75 kg, 76~90 kg, 91~120 kgに対して、それぞれ、60  $\mu$ g, 80  $\mu$ g, 100  $\mu$ g, 120  $\mu$ g, 150  $\mu$ gの投与となっている。両剤とも減量基準が定められており、白血球数・好中球数・血小板数などの減少程度に応じてPEG-IFN投与量を半量に減量する。

## III. IFN投与開始後の2-5 AS活性の上昇

治療開始4週間の2-5 AS活性の上昇程度を、IFNの投与法により比較した(図1)。IFNの投与量は、IFN $\alpha$ ・IFN $\alpha$  2bは1回600万単位、IFN $\beta$ は1回300万単位を1日2回、PEG-IFN $\alpha$  2aは180  $\mu$ g、PEG-IFN $\alpha$  2bは1.5  $\mu$ g/kgの症例で検討した。

検討対象は、①IFN $\alpha$ の2週間連日、以後週3回投与群26例、②IFN $\alpha$ の4週間連日、以後週3回投与群19例、③リバビリン併用下にIFN $\alpha$  2bの2週間連日、以後週3回投与群20例、④IFN $\beta$ の4週間1日2分割投与後、週3回投与群10例、⑤PEG-IFN $\alpha$  2aの週1回投与群10例、⑥リバビリン併用下にPEG-IFN $\alpha$  2bの週1回投与群11例とした。

いずれの投与法でも2週間後には有意な2-5 AS活性の上昇を認めたが、PEG-IFN製剤投与例やIFN $\beta$ 1日2分割投与例で、4週後も高値を維持する傾向を認めた。従来型IFNと比較してPEG-IFN製剤投与時に有意に4週後の2-5 AS活性値の上昇を認めており、週1回の投与ながら従来のIFN以上の抗ウイルス活性が期待できることが示唆された。

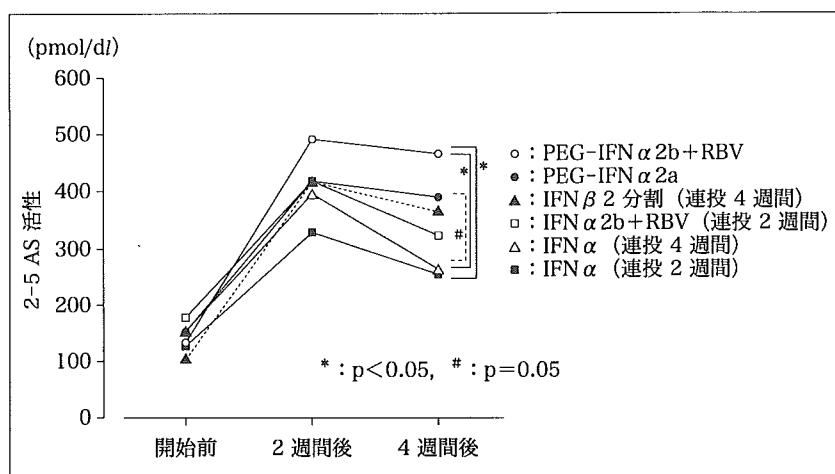


図1 IFN投与開始4週間の2-5 AS活性の上昇

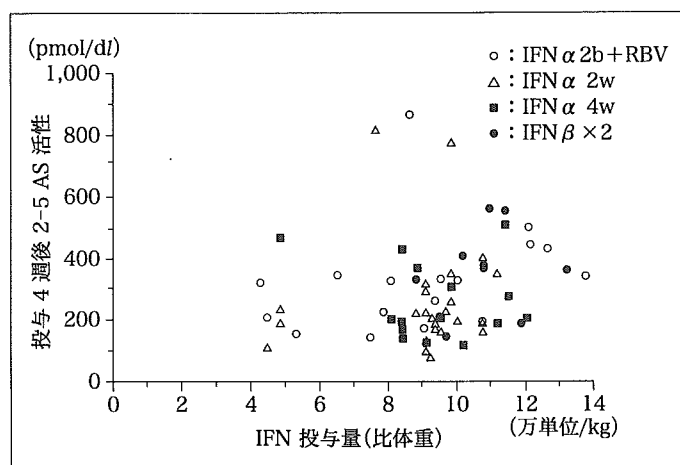


図2 体重当りのIFN投与量・種類と治療開始4週間後の2-5 AS活性

#### IV. 体重を考慮した場合のIFN投与量と2-5 AS活性

従来のIFNやPEG-IFN $\alpha$  2aは、通常は患者体重によらず一定の投与量で治療されることが多かったが、2-5 AS活性上昇に対する体重の影響を検討した。従来型のIFN治療の場合、減量例を含め、体重当りのIFN投与量と投与IFNの種類と治療開始4週間目の2-5 AS活性

には一定の傾向は認められなかった(図2)。2-5 AS活性の測定値は、IFN投与量・種類よりも、個体差が大きい結果であると考えられた。

PEG-IFN $\alpha$  2aの場合、基本的には体重にかかわらず一定量の投与であるため、比体重のIFN投与量は症例差が大きい(図3)。減量例も含めた、治療開始4週間以後のIFN投与量と2-5 AS活性には、全体としては有意な相関関係がみられた。しかし、基本的なPEG-IFN $\alpha$  2a投与量である2.0~3.5( $\mu$ g/kg/

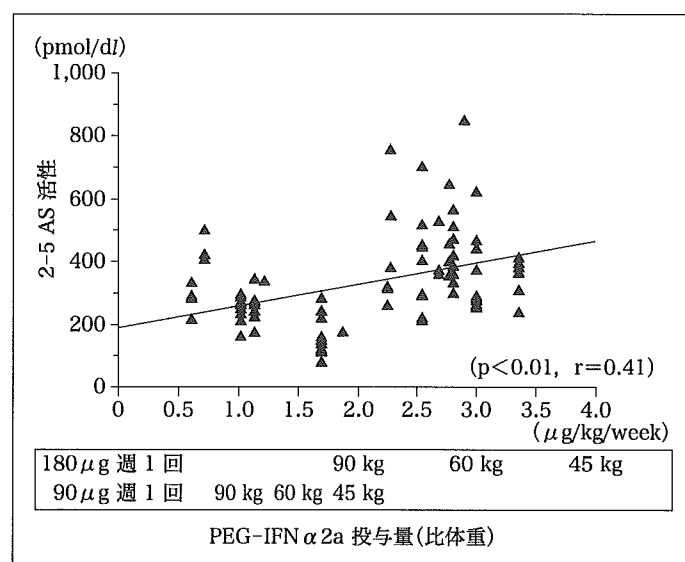


図3 PEG-IFN $\alpha$  2 a 投与量と 2-5 AS 活性  
(治療開始 4 週以降)

下段枠内は、1 回投与量を 180  $\mu$ g あるいは 90  $\mu$ g とした場合の比体重投与量と対応する体重を示している。

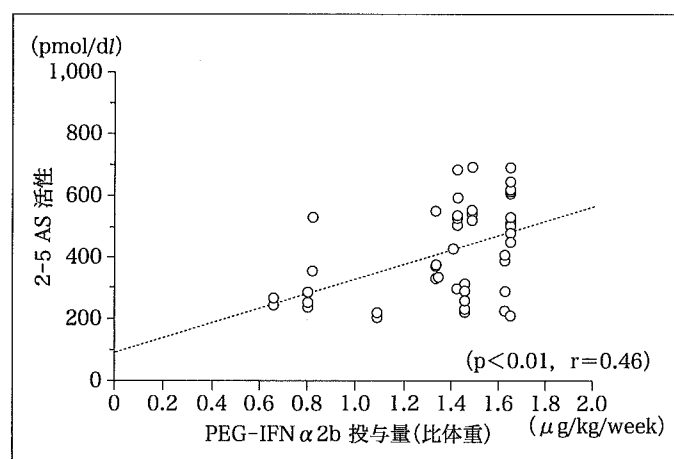


図4 PEG-IFN $\alpha$  2 b 投与量と 2-5 AS 活性  
(治療開始 4 週以降)

week)の範囲では、比体重の IFN 投与量と 2-5 AS 活性には、相関はみられなかった。したがって、2-5 AS 活性の上昇程度を臨床的に評価した場合には、PEG-IFN $\alpha$  2 a の投与量が画一的であっても支障は認められなかった。

PEG-IFN $\alpha$  2 b の場合は、減量例を除き、

基準となる投与量(1.5  $\mu$ g/kg)前後に集中して分布している(図4)。減量例を含めた全体の傾向では有意な相関が認められるが、ほかの IFN と同様に、症例間の差が大きい結果であった。

## V. IFN の減量と 2-5 AS 活性

PEG-IFN $\alpha$  2 a の治療経過中の 2-5 AS 活性の変動を、経過中の投与量減量、あるいは、投与間隔延長の有無別に検討した(図 5)。投与量の減量や投与間隔の延長などを行った症例では、2-5 AS 活性の低下が示された。2-5 AS 活性は症例間の差は大きい、単一症例を経時的に見た場合には、投与 IFN 量と関連した変動を認める。したがって、個々の症例の IFN 治療効果のレベルの変動を評価するのに有用なマーカーと考えられた。

多くの場合、白血球、好中球、血小板などの血球減少のため、IFN 投与量の減量を余儀なくされるが、2-5 AS 活性低下の結果からは、抗ウイルス効果に関して不利になると思われる。しかし、図 3 に示されるように、比体重の IFN 投与量は少なくとも比較的高い 2-5 AS 活性が示される症例もあり、このような症例では無理に IFN 投与量を増やさずに治療を継続するほうが望ましいともいえる。

## VI. PEG-IFN 投与量と体重

従来の IFN 治療では、体重は考慮されずに、一定量が投与されている場合が多かった。個体差が大きく、また、通常の投与期間であった 6 カ月では、体重別に抗ウイルス効果の有意差はみられなかった。

最近使用可能となった PEG-IFN は、標準治療期間が 48 週間に延長されたが、2 種類の製剤が使用可能となっている。PEG-IFN $\alpha$  2 a は、IFN $\alpha$  2 a に分子量 20 kDa の PEG 鎖 2 本をウレタン結合させたもので、分子量が比較的大きい。そのため、細胞間を容易に通り抜けられずに、血管内や血液供給の多い臓器(肝、腎、脾など)に分布するとされている。したがって、体重の影響が少なく、投与量は一定に設定されている。一方、PEG-IFN $\alpha$  2 b は、IFN $\alpha$  2 b に 1 本の PEG 鎖をアミド結合させたもので、PEG-IFN $\alpha$  2 a に比べて、分子量は小さく、半減期も短縮される。基本的には体重当り一定の投与量に設定されている。

図 3 および図 4 で示したように、比体重の IFN 投与量は、PEG-IFN $\alpha$  2 a では範囲が広

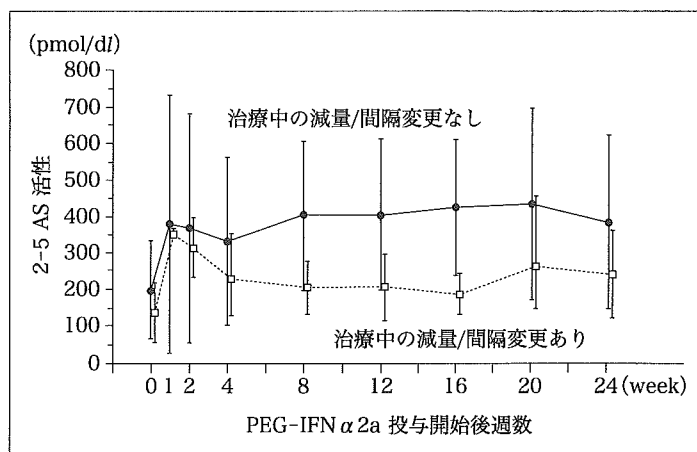


図 5 PEG-IFN $\alpha$  2 a 投与量変更と 2-5 AS 活性の変動

く、PEG-IFN $\alpha$  2b ではほぼ一定であった。また、標準的な PEG-IFN $\alpha$  2a 治療の場合には、比体重 IFN 投与量と 2-5 AS 活性には相関は認められなかった。しかし、今回の検討対象である 2-5 AS 活性は個体差が大きい因子のために、このような評価には適当でない可能性も残される。

現在までの、われわれの症例における PEG-IFN 治療開始時体重は、PEG-IFN $\alpha$  2a(92 例)では、平均 59.3 kg, 標準偏差 11.1 kg(40 kg~91 kg), PEG-IFN $\alpha$  2b 投与例(87 例)では、平均 64.2 kg, 標準偏差 11.5 kg(42 kg~95 kg)である。実際に、症例間の体重差は最大で 2 倍以上に達しており、体重差の影響が少ないとされる PEG-IFN $\alpha$  2a においても、比体重での IFN 投与量を意識することは有意義であると思われる。この点は、治療期間の長期化により、さらに重要になるとと思われる。

### ま と め

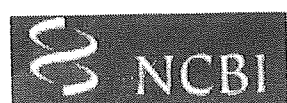
C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療の反応を 2-5 AS を指標に検討した。2-5 AS 活性は個体差が大きいため、治療効果と必ずしも強い相関を示さないものの、初期値と比較した際の治療反応性や減量時の有効性などを経時的に確認する

場合には評価の参考になる。

2-5 AS を指標とした、比体重 IFN 投与量と抗ウイルス活性程度の検討では明解な関連性は得られなかったが、今後、使用する IFN の薬物動態を考慮のうえ、他の指標を用いて同様の検討を行う必要があると思われる。

### 文 献

- 1) Karino, Y., Hige, S., Saga, A., et al. : Relationship between serum 2-5 AS activity and the reduction of HCV-RNA during interferon therapy. *Viral Hepatitis and Liver Disease* (1993 ISVHLD) ; 631-634, 1994
- 2) Gao, B., Hong, F. and Radaeva, S. : Host factors and failure of interferon-treatment in hepatitis C virus. *Hepatology* 39 ; 880-890, 2004
- 3) Murashima, S., Kumashiro, R., Ide, T., et al. : HCV NS 5 A 2209-2248 amino acid substitutions affect serum 2,5 AS activities. *J. Hepatol.* 31 ; 382, 1999
- 4) Taguchi, T., Nagano-Fujii, M., Akutsu, M., et al. : Hepatitis C virus NS 5 A protein interacts with 2',5'-oligoadenylate synthetase and inhibits antiviral activity of IFN in an IFN sensitivity-determining region-independent manner. *J. Gen. Virol.* 85 ; 959-969, 2004



A service of the National Library of Medicine  
and the National Institutes of Health

www.pubmed.gov

My NCBI [?] [Sign In] [Register]

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

PMC

Journals

Books

Search

PubMed

for

Go

Clear

Limits

Preview/Index

History

Clipboard

Details

Display

Abstract

Show

20

Sort by

Send to

All: 1

Review: 0

About Entrez  
NCBI Toolbars

Text Version

Entrez PubMed

Overview

Help | FAQ

Tutorials

New/Noteworthy

E-Utilities

PubMed Services

Journals Database

MeSH Database

Single Citation Matcher

Batch Citation Matcher

Clinical Queries

Special Queries

LinkOut

My NCBI

Related Resources

Order Documents

NLM Mobile

NLM Catalog

NLM Gateway

TOXNET

Consumer Health

Clinical Alerts

ClinicalTrials.gov

PubMed Central

1: J Hepatol. 2006 Feb;44(2):302-9. Epub 2005 Nov 15.

Related Articles, Links



## Significance of liver negative-strand HCV RNA quantitation in chronic hepatitis C.

Yuki N, Matsumoto S, Tadokoro K, Mochizuki K, Kato M, Yamaguchi T.

Department of Gastroenterology, Osaka National Hospital, Hoenzaka 2-1-14, Chuo-ku, Osaka 540-0006, Japan. yuki@onh.go.jp

**BACKGROUND/AIMS:** Liver negative-strand hepatitis C virus (HCV) RNA is the most direct indicator of active viral replication but has only been examined in a few semiquantitative studies. **METHODS:** Positive- and negative-strand HCV RNA in the right (R) and left (L) liver lobes was quantified by rTth-based strand-specific real-time polymerase chain reaction for 48 chronic hepatitis C patients. **RESULTS:** Close correlations between lobes were seen for positive- and negative-strand amounts ( $r = 0.950$ ;  $P < 0.001$  and  $r = 0.920$ ;  $P < 0.001$ , respectively). The ratio of negative to positive strands (median, 0.14 for R and 0.13 for L) varied by 2 log directly in relation to HCV replication assessed by liver negative strands but had no relation to liver positive strands and circulating HCV. Only negative-strand quantitation was inversely correlated with age ( $r = -0.322$ ;  $P = 0.026$  for R and  $r = -0.340$ ;  $P = 0.018$  for L), while liver tissues with hepatitis B virus DNA contained larger amounts of each strand. In 27 patients treated with enhanced interferon monotherapy, the amounts of liver negative strands ( $<4$  log copies/100 ng RNA) were the only independent predictor of a sustained virologic response. **CONCLUSIONS:** Negative-strand quantitation is uniform in the liver and bears distinct relevance to the disease.

PMID: 16343680 [PubMed - in process]

Display

Abstract

Show

20

Sort by

Send to

[Write to the Help Desk](#)

[NCBI](#) | [NLM](#) | [NIH](#)

[Department of Health & Human Services](#)

[Privacy Statement](#) | [Freedom of Information Act](#) | [Disclaimer](#)

## 肝疾患の病態と対策

特集

B 型慢性肝炎治療の最前線  
インターフェロン療法*Interferon therapy for chronic hepatitis B*加藤 道夫  
KATO Michio

## 肝臓の臨床最前線

Key words IFN 治療 HB ステージ分類 IFN・ラミブジン併用治療 ヘグ IFN 治療 長期予後

HBV キャリアは HBe 抗原陽性無症候性キャリアから慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌あるいは臨床的治癒とされている HBe 抗体陽性無症候性キャリアまでさまざまな病態が存在する。そして、その経過もさまざまであるが、大別すると肝硬変、肝細胞癌に進行する群と臨床的治癒の状態に落ち着く群に二分される。約80%は後者になると考えられるが、B 型肝炎も全肝細胞癌中10~15%を占め、現在、死亡者数は横ばいで年間約5,000名を数えている。これに、肝不全死や劇症化による死亡を加えると B 型肝炎による死亡者数は年間7,000名~8,000名に上ると考えられる。B 型慢性肝炎の予後改善には HBe 抗原の陰性化と HBV-DNA の低値持続が必要であり、そのためには適切な抗ウイルス治療が肝要となる。現在、インターフェロン (IFN)、ラミブジンおよびアデホビルが保険適用製剤であるが、本稿では B 型慢性肝炎に対する IFN 治療の現状と今後の展望について述べる。

I. HBV キャリアのステージ分類と  
IFN 治療対象の位置づけ

われわれは B 型慢性肝炎の肝硬変進展、肝癌発癌抑止を目的とした適切な抗ウイルス治療の選択に向けて、HBV マーカーと発癌リスクよりみた HBV キャリアのステージ分類を提唱した<sup>1)</sup> (表1)。

## HB ステージ 0

HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、ALT 正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。発癌リスクはほとんどなく、抗ウイルス治療の適応なし。

## HB ステージ I

HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性、ALT 異常値(持続正常以外)で HBV-DNA 量が $10^{7.6}$ copies/mL 以上の高ウイルス群。若年例(男性:30歳未満, 女性:35歳未満)をステージ Ia, 高年例(男性:30歳以上, 女性:35歳以上)をステージ Ib とする。ステージ Ia 群も発癌リスクがきわめてまれで、



表1 HBV キャリアのステージ分類

| HB stage               | 0     | I                  | II                   | III         | IV       | V     |
|------------------------|-------|--------------------|----------------------|-------------|----------|-------|
| HBsAg                  | +     | +                  | +                    | +           | +        | ** -  |
| HBeAg                  | +     | +                  | +                    | -           | -        | -     |
| HBV-DNA<br>(copies/ml) | 不問    | $10^{7.6} \leq$    | $10^{7.6} >$         | $10^5 \leq$ | $10^5 >$ | 不問    |
| ALT                    | 持続正常  | *持続正常以外            | *持続正常以外              | 不問          | 不問       | 不問    |
| 年齢                     | 不問    | 若年/高年<br>(I a/I b) | 若年/高年<br>(II a/II b) | 不問          | 不問       | 不問    |
| 発癌リスク                  | きわめて小 | 小/大                | 小/きわめて大              | きわめて大       | きわめて小    | きわめて小 |

\*若年：男性30歳未満，女性35歳未満 \*\* HBsAg(+)の時期が確認されていること

高年：男性30歳以上，女性35歳以上

通常は抗ウイルス治療の必要はないが組織学的に線維化ステージが進行している例は抗ウイルス治療の適応となる。ステージI a, II aとも薬剤としては若年で免疫応答が良好であるのでIFNが第一選択となると考える。IFNについてわれわれは後述の少量間歇投与が若年例に有効であることを報告<sup>2)</sup>したが，特に30歳未満例にはIFN治療は長期投与でなくても有効性は高いと考える。一方，ステージI b群は発癌リスクを有し，抗ウイルス治療の必要を認める。HBV-DNA量がきわめて高値のこの群はラミブジン単独での治療効果の持続は困難で，エンテカビル等の抗ウイルス効果の強い薬剤あるいはIFN/ラミブジン併用治療が適応になると考えられる。

### HB ステージII

HBs抗原陽性，HBe抗原陽性，ALT異常値(持続正常以外)でHBV-DNA量が $10^{7.6}$ copies/mL未満の低ウイルス群。若年例をステージII a，高年例をステージII bとする。ステージII a群は発癌リスクは少ないが若年発癌例が存在し，またALT高値が持続する例も多く，抗ウイルス治療の適応になる。ステージII b群は発癌リスクがきわめて大で抗ウイルス治療の絶対適応である。ラミブジン等の核酸アナログ単独あるいはIFN，HBワクチンとの併用の選択が考えられる。

### HB ステージIII

HBs抗原陽性，HBe抗原陰性，HBV-DNA

$10^5$ copies/mL以上のpre-core mutant株のreplicationが持続している群である。発癌リスクはきわめて大で，ALT値異常のとくに男性はステージII bとともに抗ウイルス治療の絶対適応である。薬剤としては高年例が大半を占め，ラミブジンの治療効果が良好でYMDD変異株の出現も低率であるため，現在のところラミブジンが第一選択であり，YMDD変異株出現例にはアデホビル等の他の核酸アナログの併用あるいは切り替えで対応できると考えられる。

### HB ステージIV

HBs抗原陽性，HBe抗原陰性，HBV-DNA  $10^5$ copies/mL未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。発癌リスクとしてはきわめてまれで原則的には抗ウイルス治療の必要はないと考える。

### HB ステージV

HBキャリア(HBs抗原陽性の時期が確認されている例)でHBs抗原が消失した状態である。HBステージIVと同様，発癌リスクはきわめてまれで抗ウイルス治療の必要はない。

HBVキャリアの大多数が歩む臨床的治癒状態へのコースはステージI aからステージII aとなり，その後短期間ステージIIIを経由した後速やかにステージIVに移行するものと考えられる。そしてステージIVが長期間続いた後HBs抗原が消失し，ステージVとなる。一方，肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスク群はステージI aからステージ

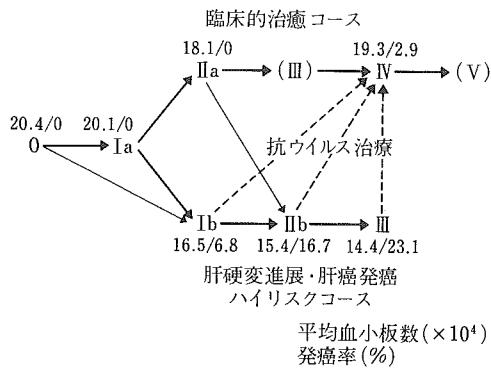


図1 HBV キャリアの経過（臨床的治療コースと肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスクコース）

Ib, ステージIIbと進行し, HBe 抗原が陰性化してステージIIIまでは到達するがHBV の増殖は持続し, ステージIVに至ることはない(図1)。臨床的治療コースの各ステージにおける初診時の血小板数と発癌リスクは, ステージ0, Ia, IIa およびIVでそれぞれ20.4万/0%, 20.1万/0%, 18.1万/0%および19.3万/2.9%とほとんど変化を認めないが, 肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスクコースにあたるステージIb, IIb およびIIIではそれぞれ16.5万/6.8%, 15.4万/16.7%および14.4万/23.1%とステージの移行にしたがっての血小板数の低下と発癌率の増加が認められ, ステージIb, IIb およびIIIのキャリアに対する抗ウイルス治療の必要性が強く示唆される。特に IFN 治

療の適用対象としては, HBe 抗原陽性若年例(ステージIa, IIa)ではIFN 単独, HBe 抗原陽性高年例(ステージIb, IIb)ではIFN/ラミブジン併用治療(後述)が適切な選択ではないかと考える。

## II. これまでの IFN 治療

### 1. 少量間欠投与

われわれは1984年より HBe 抗原陽性例に対して natural IFN $\alpha$  の少量間欠投与を行い, 良好な成績を報告<sup>2)</sup>した。投与法は大阪府赤十字血液センターより供与をうけたヒト白血球 IFN を週1回計4回(初回量2.4MU~3MU, 以下漸減投与)総量6.8MU~10MU の投与である。投与対象の性別は男性9例, 女性6例で, それぞれの年齢は男性20歳~55歳(平均35.8歳), 女性22歳~45歳(平均31.7歳)であった。成績は投与終了後6ヵ月でのHBe 抗原陰性化率53.3%(図2), HBe 抗原抗体 seroconversion 率33.3%およびALT 正常化率53.3%といずれも高率であった。HBe 抗原陰性化例の多くは投与終了後, ALT の上昇後に消失し, 女性, HBe 抗原価低値, 投与前ALT 高値および組織診断で activity の高い症例に得られやすいことが判った。対象の60%が35歳未満の若年であったことが良好な成績が得られた要因と考えられ, HB ステージIa, IIaで抗ウイルス治療

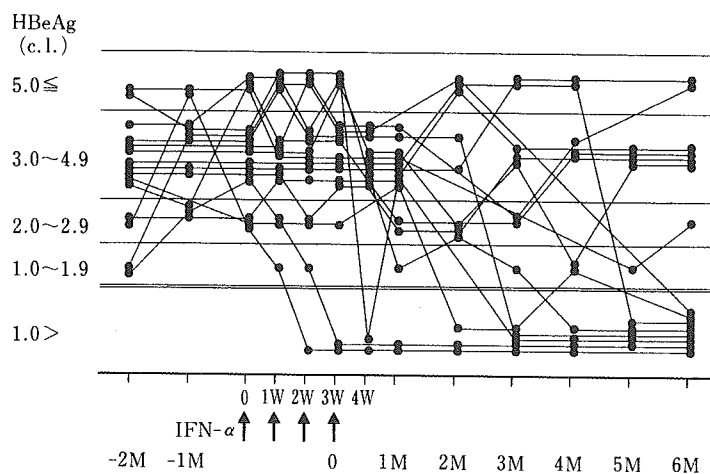


図2 IFN 少量間欠投与前後の HBe 抗原カットオフインデックスの変動

表2 B型慢性肝炎に対するIFN4週投与と24週投与の比較検討

|                | 投与終了時      | 投与終了6ヵ月後   |
|----------------|------------|------------|
| ALT正常化         |            |            |
| S群             | 2/26(7%)   | 3/23(13%)  |
| L群             | 10/25(40%) | 8/25(32%)  |
| H群             | 20/25(80%) | 9/25(36%)  |
| HBV-DNA陰性化     |            |            |
| S群             | 5/26(19%)  | 3/23(13%)  |
| L群             | 6/23(26%)  | 5/20(25%)  |
| H群             | 11/22(50%) | 8/23(35%)  |
| Seronegative   |            |            |
| S群             | 2/25(8%)   | 1/25(4%)   |
| L群             | 4/25(16%)  | 6/22(27%)  |
| H群             | 7/25(28%)  | 6/24(25%)  |
| L+H群           | 11/50(22%) | 12/46(26%) |
| Seroconversion |            |            |
| S群             | 2/25(8%)   | 1/25(4%)   |
| L群             | 4/25(16%)  | 4/22(18%)  |
| H群             | 6/25(24%)  | 5/24(21%)  |

\*p&lt;0.02, \*\*p&lt;0.0001, \*\*\*p&lt;0.05

の必要な症例には有用な治療法と考えている。

## 2. 4週連日投与

西口<sup>3)</sup>はわが国のIFN4週投与の成績をまとめ、投与終了1年後、2年後のHBe抗原陰性化率はそれぞれ29%、55%、HBe抗原抗体seroconversion率は12%、29%で自然経過よりも高率であるとしている。われわれ<sup>4)</sup>もHBe抗原陽性例23例(男性16例、女性7例、平均年齢36.3歳)に対してIFN $\alpha$ -2a 9MU 3日間連日投与後、18MU 25日間連日投与の計477MUの投与を行った。成績は投与終了1年後のHBe抗原陰性化率50.0%、ALT正常化率36.8%およびHBV-DNA陰性化率41.2%であった。4週投与においても1回投与量高用量の製剤を用いることによって、6ヵ月投与と同等の総投与量を投与でき、また、対象に若年例が多かったことが、良好な成績が得られた要因と考えている。

## 3. 長期24週投与

2000年4月より24週の長期投与が可能となった。24週投与の最大の利点は投与期間中にHBe抗原抗体seroconversionが生じる可能性が高く、

投与終了後の急性増悪の出現を防止できることである。4週投与との比較として大阪大学旧第1内科関連病院肝臓グループで行ったIFNの長期投与試験の成績<sup>5)</sup>を紹介する。IFN投与スケジュールはS群600万単位4週間連日投与、L群300万単位4週間連日投与後、週3回20週投与、H群600万単位4週間連日投与後、週3回20週投与の3群間の比較試験である。治療成績は表2に示すようにALTの改善率、HBV-DNAの消失率とも4週投与(S群)に比較して24週投与(L群、H群)の方が、投与直後および投与6ヵ月とも高率であった。また、HBe抗原陰性化率、HBe抗原抗体seroconversion率でも、4週投与(S群)に比較して24週投与(L群、H群)の方が高率であり、24週の長期投与の有効性が高いと考えられた。西口の国内治療成績の集計でも、投与終了6ヵ月後のHBe抗原陰性化率は4週投与、24週投与でそれぞれ11%、28%と長期投与の有効性が確認されている。欧米では6ヵ月投与が標準投与方法であるが、Wongら<sup>6)</sup>の比較対照試験の集計でも投与終了後6ヵ月の時点でのHBe抗原陰性化率33%と、自然経過例12%に比し有意に高率であったとしている。

### Ⅲ. これからの IFN 治療

#### 1. IFN・ラミブジン併用治療

HBe 抗原陽性例に対する IFN 治療は24週の長期投与でも、満足できる成績は得られていない。また、ラミブジン治療においても HBe 抗原陽性の HBV-DNA 高値例では HBe 抗原陰性化率は低率である。われわれの施設では HBe 抗原陽性例に対する IFN・ラミブジン併用治療と IFN 単独治療の比較検討を行っている。併用治療のプロトコルは IFN $\alpha$ 6MU2週連投後22週週3回投与とラミブジン100mg 連日投与を同時に投与開始し、24週後よりはラミブジン単独投与を継続するものである。現在、治療成績を解析中であるが、併用群において Merigan の Type I 効果にあたる HBs 抗原陰性化例を2例(genotype A および C)認めている。HB ステージ Ib, IIb はともに HBe 抗原陽性期であるが、われわれはこの時期においても大半の例は pre C mutant の出現が確認され、また、IFN は pre C wild, pre C mutant のいずれの株にも同等に有効であることを報告<sup>4)</sup>した。ラミブジンは pre C mutant 株に対してより強い抗ウイルス効果が得られる<sup>7)</sup>こと、また、ラミブジンの YMDD 変異株は IFN 前投与あるいは併用群において出現率が低率であること(自験例、未発表)を考慮すると、ステージ Ib, IIb 群にはラミブジン単独よりも IFN との併用がより有効ではないかと考えている。Schalm ら<sup>8)</sup>, Serfaty ら<sup>9)</sup>も IFN/ラミブジン併用治療の有効性について報告している。

#### 2. ペグ IFN 治療

C 型慢性肝炎には国内で2003年12月より週1回投与のペグ IFN $\alpha$ -2a 治療が保険適用になったが、B 型慢性肝炎に対しても海外ではペグ IFN $\alpha$ -2a を用いたトライアルが行われている。まず、Cooksley ら<sup>10)</sup>は HBe 抗原陽性例に対する phase II study を実施し、従来の IFN $\alpha$ -2a 製剤に比し

ペグ IFN $\alpha$ -2a 製剤は有意に有効性が高いと報告している。また、Marcellin ら<sup>11)</sup>は HBe 抗原陰性例に対してペグ IFN $\alpha$ -2a 単独、ペグ IFN $\alpha$ -2a/ラミブジン併用およびラミブジン単独の比較試験を行い、ペグ IFN $\alpha$ -2a 単独群およびペグ IFN $\alpha$ -2a/ラミブジン併用群はラミブジン単独群に比し、投与終了後6ヵ月での HBV-DNA 陰性化率、ALT 正常化率はともに高率であったと報告している。

#### 3. HBe 抗原陰性例に対する IFN 治療

HBe 抗原陰性例に対する IFN 治療の有用性に関しては一定の見解が得られていないが、積極的に使用を勧める報告<sup>12)13)</sup>は少なく、わが国では現在保険適用になっていない。HBe 抗原陰性例は HB ステージのⅢとⅣにあたるが、臨床的治癒の状態であるステージⅣは治療の必要はなく、pre C mutant の増殖が持続するステージⅢが抗ウイルス治療の対象となる。ステージⅢの平均年齢は53歳<sup>1)</sup>で、大半の症例が40歳以上である。ラミブジン治療では HBe 抗原陰性例の方が YMDD 変異株出現率が低く治療効果も良好で、アデホビルも使用可能となったことから、HBe 抗原陰性例に対してはラミブジン治療が第一選択と考えられる。IFN 治療としてはペグ IFN 長期投与に期待したいところである。

### Ⅳ. IFN 治療例の長期予後と肝発癌

最後に IFN 治療例の長期予後について述べる。1981年8月より1992年12月までに IFN 治療を開始した B 型慢性肝炎102例(平均観察期間7.3年)を対象に長期予後と肝癌発癌について検討した<sup>14)</sup>。102例の性別は男性64例、女性38例、平均年齢はそれぞれ34.3歳、35.7歳で、使用した IFN の総投与量は6.8MU~1284MU(平均143.6MU)であった。投与終了後12~15年後(平均年齢約50歳)の累積 HBe 抗原陰性化率は90%、累積 ALT 正常化率は80%と80%の症例は臨床的治癒の状態とな