

- Dobson, A.T., Margolis, T.P., Sedarati, F., Stevens, J.G., Feldman, L.T., 1990. A latent, nonpathogenic HSV-1-derived vector stably expresses β -galactosidase in mouse neurons. *Neuron* 5, 353–360.
- Frese, M., Pietschmann, T., Moradpour, D., Haller, O., Bartenschlager, R., 2001. Interferon- α inhibits hepatitis C virus subgenomic RNA replication by an MxA-independent pathway. *J. Gen. Virol.* 82, 723–733.
- Fuerst, T.R., Niles, E.G., Studier, F.W., Moss, B., 1986. Eukaryotic transient-expression system based on recombinant vaccinia virus that synthesizes bacteriophage T7 RNA polymerase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83, 8122–8126.
- Gale M.Jr., Tan, S.-L., Wambach, M., Katze, M.G., 1996. Interaction of the interferon-induced PKR protein kinase with inhibitory proteins p58IPK and vaccinia virus K3L is mediated by unique domains. *Mol. Cell Biol.* 16, 4172–4181.
- Guo, J.T., Bichko, V.V., Seeger, C., 2001. Effect of α interferon on the hepatitis C virus replicon. *J. Virol.* 75, 8516–8523.
- Hiasa, Y., Horiike, N., Akbar, S.M., Saito, I., Miyamura, T., Matsuura, Y., Onji, M., 1998. Low stimulatory capacity of lymphoid dendritic cells expressing hepatitis C virus genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 249, 90–95.
- Hiasa, Y., Kamegaya, Y., Nuriya, H., Onji, M., Kohara, M., Schmidt, E.V., Chung, R.T., 2003. PKR is increased and is functional in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 98, 2528–2534.
- Kashiwakuma, T., Hasegawa, A., Kajita, T., Tanaka, A., Mori, H., Ohta, Y., Tanaka, E., Kiyosawa, K., Tanaka, T., Tanaka, S., Hattori, N., Kohara, M., 1996. Detection of hepatitis C virus specific core protein in serum of patients by a sensitive fluorescence enzyme immunoassay (FEIA). *J. Immunol. Methods* 190, 79–89.
- Komurian-Pradel, F., Perret, M., Deiman, B., Sodoyer, M., Lottcau, V., Paranhos-Baccala, G., Andre, P., 2004. Strand specific quantitative real-time PCR to study replication of hepatitis C virus genome. *J. Virol. Methods* 116, 103–106.
- Lanford, R.E., Chavez, D., Chisari, F.V., Surcou, C., 1995. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR. *J. Virol.* 69, 8079–8083.
- Laskus, T., Radkowski, M., Wang, L.F., Cianciara, J., Vargas, H., Rakela, J., 1997. Hepatitis C virus negative strand RNA is not detected in peripheral blood mononuclear cells and viral sequences are identical to those in serum: a case against extrahepatic replication. *J. Gen. Virol.* 78, 2747–2750.
- Laskus, T., Radkowski, M., Wang, L.F., Vargas, H., Rakela, J., 1998. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 28, 1398–1401.
- Lin, W., Choc, W.H., Hiasa, Y., Kamegaya, Y., Blackard, J., Schmidt, E.V., Chung, R.T., 2005. Hepatitis C virus expression suppresses interferon signaling by degrading STAT1. *Gastroenterology* 128, 1034–1041.
- Lohmann, V., Korner, F., Koch, J., Hcristian, U., Theilmann, L., Bartenschlager, R., 1999. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 285, 110–113.
- McHutchison, J.G., Poynard, T., 1999. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin. Liver Dis.* 19, 57–65.
- Miyake, S., Makimura, M., Kanegae, Y., Harada, S., Sato, Y., Takamori, K., Tokuda, C., Saito, I., 1996. Efficient generation of recombinant adenoviruses using adenovirus DNA-terminal protein complex and a cosmid bearing the full-length virus genome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93, 1320–1324.
- Schultz, D.E., Honda, M., Whetter, L.E., McKnight, K.L., Lemon, S.M., 1996. Mutations within the 5' nontranslated RNA of cell culture-adapted hepatitis A virus which enhance cap-independent translation in cultured African green monkey cells. *J. Virol.* 70, 1041–1049.
- Wakita, T., Pietschmann, T., Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Zhao, Z., Murthy, K., Habermann, A., Krausslich, H.G., Mizokami, M., Bartenschlager, R., Liang, T.J., 2005. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat. Med.* 11, 791–796.
- Watson, J.C., Chang, H.-W., Jacobs, B.L., 1991. Characterization of a vaccinia virus-encoded double-stranded RNA-binding protein that may be involved in inhibition of the double-stranded RNA-dependent protein kinase. *Virology* 185, 206–216.
- Wold, W.S., Gooding, L.R., 1989. Adenovirus E3 proteins that prevent cytotoxicity by cytotoxic T cells and tumor necrotic factor. *Mol. Biol. Med.* 6, 433–452.
- Yanagi, M., Purcell, R.H., Emerson, S.U., Bukh, J., 1997. Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 94, 8738–8743.
- Zhong, J., Gastaminza, P., Cheng, G., Kapadia, S., Kato, T., Burton, D.R., Wieland, S.F., Uprichard, S.L., Wakita, T., Chisari, F.V., 2005. Robust hepatitis C virus infection in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 9294–9299.

C型慢性肝炎のPEG-IFN α 2a 単独治療における 途中中止例の予測

—SF-36 を用いた投与開始前鬱症状のスクリーニング—

泉 明佳¹⁾・岡本 華枝²⁾・佐々木千枝¹⁾・坂之上律子³⁾
 稲田 暢³⁾・大和 隆明³⁾・西野 謙³⁾・足立 会美³⁾
 花野 伸一³⁾・末廣 満彦³⁾・川中 美和³⁾・新山 豪一³⁾
 戸川 三省³⁾・山田剛太郎¹⁾³⁾

はじめに

従来のインターフェロン (IFN) と比較すると、PEG-IFN α 2a は副作用が少なく QOL の低下は一般に軽度とされているが、経過中に強い自他覚症状のために投与中止となった患者も一部に認められる。

自他覚症状のために途中中止に至る原因としては、高齢、投与量などの因子に加え、患者本人の心の健康 (鬱傾向) のために自他覚症状が強く出現する場合も考えられる。前回、PEG-IFN α 2a 投与開始後 24 週経過した 50 症例について SF-36¹⁾ を用いて健康関連 QOL への影響について評価し、報告した²⁾。

その後、これら 50 症例については PEG-IFN α 2a の 48 週投与と 24 週の経過観察期間が終了したが、うち 8 例が有害事象のために投与が

途中中止に至っている。中止した 8 例中 6 例は強い全身倦怠や頭痛、筋肉痛などの自他覚症状のためであった。今回、SF-36 を用いて投与開始前健康関連 QOL を評価することによって中止の予測が可能かどうか、8 項目のサブスケールに加えて、最近、鬱症状のスクリーニングに有用として報告された心の健康指数 (5 項目: MHI-5, 3 項目: MHI-3) を用いて検討を行ったので報告する。

I. 対象・調査方法

対象は HCV-RNA 陽性の C 型慢性肝炎患者で、2003 年 12 月から 2004 年 3 月までに PEG-IFN α 2a の投与を開始し、原則として 48 週投与を実施、その後 24 週の経過観察をしている 50 例である。SF-36¹⁾ による健康関連 QOL のアンケート調査を、投与開始前 0 週に実施し

1) 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター臨床研究部 2) 旭川荘療育センター療育園

3) 川崎医科大学附属川崎病院 肝臓・消化器病センター内科

Investigation of patients using the SF-36 screening method following depression from previous PEG-interferon α 2a treatment

Akiyoshi Izumi et al Department of Clinical Research, Center for Liver Disease, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

Key words : C 型慢性肝炎の治療, 心の健康, PEG-IFN α 2a, 健康関連 QOL, SF-36

表 1 PEG-IFN α 2a 投与 50 例の背景

平均年齢 (歳) (65 歳以上/未満)	58.2 \pm 11.4 (15/35)
性 別 (M/F)	24/26
肝線維化診断 (F1/F2/F3/F4)	17/11/9/13
ALT (U/l)	83.1 \pm 62.9
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	13.7 \pm 5.7
HCV-RNA (サブタイプ・ウイルス量) (1 型高ウイルス/1 型低ウイルス/2 型)	24/9/17
PEG-IFN 開始投与量 (180 μg /90 μg , 週 1 回)	32/18

表 2 48 週投与例と途中中止例での背景因子の比較

	48 週投与例 (n=42)	途中中止例 (n=8)	p-value
平均年齢 (65 歳以上%)	58.6 \pm 11.2 (31%)	55.8 \pm 12.7 (25%)	NS (NS)
性 別 (M/F)	20/22	4/4	NS
肝線維化診断 (F1/F2/F3/F4)	14/9/8/11	3/2/1/2	NS
ALT (U/l)	77.5 \pm 56.6	112.3 \pm 87.9	NS
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	13.2 \pm 5.3	16.1 \pm 7.7	NS
HCV-RNA (サブタイプ・ウイルス量) (1 型高ウイルス/1 型低ウイルス/2 型)	19/8/15	5/1/2	NS
開始投与量 (180 μg /90 μg , 週 1 回)	27/15	5/3	NS

た。アンケートを行うにあたり、研究目的、内容を説明し、同意が得られた患者に対し SF-36 Ver 1.2 (Acute 版) を用いて自己記入式での調査を行った。

アンケート結果は、SF-36 スコアリングプログラムを用いてスコアリングを行い、SF-36 サブスケール 8 項目 {身体機能 (PF), 身体的な日常役割機能 (RP), 体の痛み (BP), 全体的健康感 (GH), 活力 (VT), 社会生活機能 (SF), 精神的な日常役割機能 (RE), 心の健康 (MH)} を 0~100 得点で算出した後、日本人の国民標準値を用いた偏差得点へと換算した。解析の際には、属性との関係を見るため対象の群別を行い、パラメトリック・ノンパラメトリック検定を行った。有意差検定には統計ソフト JMP と SAS を使用した。

鬱症状の指標として報告されている SF-36 を用いた心の健康指数 (MHI)³⁾ についても検討

した。Yamazaki らの報告³⁾に従って、5 項目質問法 (以降、MHI-5 と記す) は 69 点以上 (正常), 61~68 点 (「軽度」以上の鬱ないしは鬱症状), 53~60 点 (「中等度」以上の鬱ないしは鬱症状), 52 点以下 (「高度」の鬱ないしは鬱症状) の 4 群に群別した。さらに、3 項目質問法 (以降 MHI-3 と記す) では、15 点以上 (正常), 14 点 (「軽度」以上の鬱ないしは鬱症状), 13 ないし 12 点 (「中等度」以上の鬱ないしは鬱症状), 11 点以下 (「高度」の鬱ないしは鬱症状) の 4 群に群別した。MHI と中止率の統計的解析には、MHI-5 では 61 点以上と 60 点以下の 2 群、MHI-3 では 14 点以上と 13 点以下の 2 群に分けて解析を試みた。

II. 結 果

1. 患者背景 (表 1)

対象は、平均年齢 58.2 \pm 11.4 歳、男性 24 名、

表3 PEG-IFN α 2a 投与症例の治療効果

(): %

	HCV-RNA 陰性化		ALT 正常化	
	ETR	SVR	終了時	P6M
180 μ g 投与開始群	21/32 (65.6)	14/29 * (48.3)	21/32 (65.6)	18/29 * (62.1)
1 型高ウイルス	6/12 (50.0)	0/9 * (0)	7/12 (58.3)	4/9 * (44.4)
1 型低ウイルス	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)	5/7 (71.4)
2 型	10/13 (76.9)	9/13 (69.2)	9/13 (69.2)	9/13 (69.2)
90 μ g 投与開始群	6/18 (33.3)	3/17 ** (17.6)	10/18 (55.6)	4/17 ** (23.5)
1 型高ウイルス	3/12 (25.0)	0/11 ** (0)	6/12 (50.0)	1/11 ** (9.1)
1 型低ウイルス	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)
2 型	2/4 (50.0)	2/4 (50.0)	3/4 (75.0)	2/4 (50.0)

*: 継続して投与中の3例を除く

**: 継続して投与中の1例を除く

女性26名である。肝線維化診断⁴⁾では、F1/F2/F3/F4がそれぞれ17/11/9/13例、開始前ALTは平均 83.1 ± 62.9 U/l、開始前血小板数は $13.7 \pm 5.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、HCV-RNA サブタイプとウイルス量では、1型高ウイルス量24例、1型低ウイルス量9例、2型17例であった。対象50名のうち、32名に対しては180 μ g、週1回、18名に対しては90 μ g、週1回でPEG-IFN α 2aの治療を開始した。

48週投与例と途中中止例での背景因子の比較(表2)では、平均年齢、年齢区分(65歳以上/未満)、性別、肝線維化診断、開始前ALT、開始前血小板数、HCV-RNA サブタイプとウイルス量区分、PEG-IFN 開始投与量のすべてにおいて、両群間に有意差はみられなかった。

2. PEG-IFN α 2a 投与症例の治療効果

PEG-IFN 投与50例の治療効果を表3に示す。投与終了後6カ月後のHCV-RNA 陰性化(SVR)率、ALTの正常化率は、48週投与後PEG-IFN α 2aを追加投与中、追加投与終了後経過観察中の4例を除いて計算した。

HCV-RNA サブタイプ、ウイルス量別の治療効果では、1型高ウイルス量ではSVR例がみられなかった。1型低ウイルス量群と2型群については、180 μ g 投与群で約70%の治療効果が

みられた。途中中止となった8例中、2例では投与中止後6カ月間のALT正常化がみられた。

3. 開始前SF-36偏差得点

PEG-IFN α 2a 投与50例について、48週投与例と途中中止例での開始前SF-36偏差得点の比較を行った(表4)。全体50例、PEG-IFN 開始投与量別(180 μ g、週1回、90 μ g、週1回)ともに、すべてのサブスケール偏差得点に有意差はみられなかった。

4. 開始前MHI-5質問法とMHI-3質問法別中止率

MHI-5のスコア区分を使用して中止率の検討を行った(表5)。MHI-5スコア区分別の中止率は、69点以上:4/35(11.5%)、61~68点:0/6(0%)、53~60点:3/6(50.0%)、52点以下:1/3(33.3%)となり、MHI-5スコア61点以上と、60点以下の2群に分けての中止率の検討では61点以上の群に比較して、60点以下の群では有意に中止率が高かった($p=0.0203$)。

MHI-3のスコア区分別の中止率は15点以上:4/32(12.6%)、14点:2/10(20.0%)、12、13点:1/5(20.0%)、11点以下:1/3(33.3%)となった。MHI-3についてもMHI-5と同様に、14点以上と13点以下の2群に分けて中止率を検討したが有意な差はみられなかった。

表4 PEG-IFN α 2a 投与症例中、48週投与例と途中中止例での開始前SF-36の8項目別偏差得点の比較
[全 体] (n=50)

	PF_T	RP_T	BP_T	GH_T	VT_T	SF_T	RE_T	MH_T
48週投与例 (n=42)	50.3 \pm 8.7	54.0 \pm 7.5	56.3 \pm 7.6	47.5 \pm 10.0	51.3 \pm 10.8	51.2 \pm 10.1	54.3 \pm 5.6	51.8 \pm 8.0
途中中止例 (n=8)	43.4 \pm 13.1	49.8 \pm 11.7	54.0 \pm 5.8	47.7 \pm 6.4	50.9 \pm 9.4	53.5 \pm 5.5	55.4 \pm 1.0	51.7 \pm 8.7
p-value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[180 μ g 投与開始群] (n=32)

	PF_T	RP_T	BP_T	GH_T	VT_T	SF_T	RE_T	MH_T
48週投与例 (n=27)	49.7 \pm 9.1	52.9 \pm 8.3	54.7 \pm 7.8	47.2 \pm 9.5	51.4 \pm 10.1	50.4 \pm 10.1	55.1 \pm 0.9	51.4 \pm 8.2
途中中止例 (n=5)	42.3 \pm 15.9	46.6 \pm 12.7	55.5 \pm 6.0	48.2 \pm 7.5	49.4 \pm 10.5	53.2 \pm 6.3	55.1 \pm 1.1	48.4 \pm 7.9
p-value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

[90 μ g 投与開始群] (n=18)

	PF_T	RP_T	BP_T	GH_T	VT_T	SF_T	RE_T	MH_T
48週投与例 (n=15)	51.2 \pm 8.2	55.9 \pm 5.8	59.2 \pm 6.5	48.2 \pm 11.0	51.2 \pm 12.3	52.6 \pm 10.3	52.7 \pm 9.3	52.6 \pm 7.8
途中中止例 (n=3)	46.1 \pm 0.8	57.8 \pm 1.7	50.2 \pm 3.6	46.5 \pm 4.6	54.7 \pm 7.3	54.2 \pm 5.1	56.2 \pm 0.5	60.0 \pm 4.0
p-value	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

表5 PEG-IFN α 2a 投与50例におけるMHI-5, MHI-3によるスコア別中止率

	MHI-5			
	69点以上 (n=35)	61~68点 (n=6)	53~60点 (n=6)	52点以下 (n=3)
	4/35 (11.5)	0/6 (0)	3/6 (50.0)	1/3 (33.3)
中止率 (%)	4/41 (9.8)		4/9 (44.4%)	

p=0.0203

	MHI-3			
	15点以上 (n=32)	14点 (n=10)	12, 13点 (n=5)	11点以下 (n=3)
	4/32 (12.6)	2/10 (20.0)	1/5 (20.0)	1/3 (33.3)
中止率 (%)	6/42 (14.3)		2/8 (25.0)	

NS

表6 PEG-IFN α 2a 投与量別の MHI-5 によるスコア別中止率
[180 μ g 投与開始群]

中止率 (%)	MHI-5			
	69 点以上 (n=22)	61~68 点 (n=4)	53~60 点 (n=4)	52 点以下 (n=2)
	2/22 (9.1)	0/4 (0)	3/4 (75.0)	0/2 (0)
	2/26 (7.7)		3/6 (50.0)	
p=0.0211				

[90 μ g 投与開始群]

	MHI-5			
	69 点以上 (n=13)	61~68 点 (n=2)	53~60 点 (n=2)	52 点以下 (n=1)
中止率 (%)	2/13 (15.4)	0/2 (0)	0/2 (0)	1/1 (100)
	2/15 (13.3)		1/3 (33.3)	
NS				

表7 PEG-IFN α 2a 投与中止時期・理由

年齢 (歳)	性別	開始投与量	中止時期	中止理由	MHI-5	MHI-3
41	M	180 μ g	38 W	全身倦怠	60 点以下	14 点以上
52	M	180 μ g	10 W	知覚異常の増強	60 点以下	13 点以下
61	M	180 μ g	4 W	頭痛, 筋肉痛, 不眠	60 点以下	14 点以上
44	M	90 μ g	35 W	下肢の痛み	60 点以下	13 点以下
63	F	90 μ g	35 W	筋肉痛, 頭痛の増強, 味覚異常	61 点以上	14 点以上
72	F	90 μ g	16 W	筋肉痛, 関節痛の増強	61 点以上	14 点以上
42	F	180 μ g	10 W	肝機能の急激な悪化 (AST, ALT 1,000 U/l 以上)	61 点以上	14 点以上
71	F	180 μ g	27 W	眼底出血	61 点以上	14 点以上

MHI-5 スコア区分を, さらに PEG-IFN 開始投与量別に分けて検討を行った (表6)。180 μ g/回/週投与群では 69 点以上: 2/22 (9.1%), 61~68 点: 0/4 (0%), 53~60 点: 3/4 (75.0%), 52 点以下: 0/2 (0%) となり, 61 点以上: 2/26 (7.7%) と 60 点以下: 3/6 (50.0%) の比較では, 60 点以下の群は有意に中止率が高かった ($p=0.0211$)。90 μ g/回/週投与群についても検討を行ったが, MHI-5 スコア区分と中止率に

有意な差はみられなかった。

5. PEG-IFN α 2a 中止時期, 理由

PEG-IFN 開始投与量別の中止時期, 理由の詳細 (表7) をみると, 180 μ g/回/週投与群では, MHI-5 スコア 61 点以上 2 例 (肝機能の急激な悪化: 1 例, 眼底出血: 1 例), 60 点以下 3 例 (全身倦怠: 1 例, 知覚異常の増強: 1 例, 頭痛, 筋肉痛, 不眠: 1 例) であった。90 μ g/回/週投与群では, MHI-5 スコア 61 点以上 2 例 (筋肉痛,

表 8 年齢 (65 歳以上/未満) と MHI-5 スコアによる中止率 (%)

全 体	Total	MHI-5	
		61 点以上	60 点以下
65 歳以上 (n=15)	2/15 (13.3)	2/14 (14.3)	0/1 (0)
65 歳未満 (n=35)	6/35 (17.1)	2/27 (7.4)	4/8 (50.0)

180 μ g 投与開始群	Total	MHI-5	
		61 点以上	60 点以下
65 歳以上 (n=5)	1/5 (20.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0)
65 歳未満 (n=27)	4/27 (14.8)	1/22 (4.5)	3/5 (60.0)

90 μ g 投与開始群	Total	MHI-5	
		61 点以上	60 点以下
65 歳以上 (n=10)	1/10 (10.0)	1/10 (10.0)	0/0 (0)
65 歳未満 (n=8)	2/8 (25.0)	1/5 (20.0)	1/3 (33.3)

関節痛の増強：1 例，筋肉痛，頭痛の増強，味覚異常：1 例），60 点以下 1 例（下肢の痛み）であった。

途中中止例の中止後の経過では，HCV-RNA の陰性化は全例みられないが，中止後 6 カ月間の ALT 正常化例が 2 例であった。中止後現在まで，肝臓癌の発生例はなく 3 例に対しては IFN の再投与を行った。

6. 高齢者での減量・中止

65 歳未満と 65 歳以上の高齢者での中止率の検討（表 8）では，全体での 65 歳未満の中止率は 6/35 (17.1%)，65 歳以上では 2/15 (13.3%) であった。さらに，MHI-5 を 61 点以上と 60 点以下の 2 群に分けて中止率をみると，MHI-5 が 61 点以上では 65 歳未満：2/27 (7.4%)，65 歳以上：2/14 (14.3%) と，65 歳未満に比較して 65 歳以上の高齢者では中止率が高くなっていたが，有意な差はみられなかった。MHI-5 が 60 点以下については，65 歳以上の高齢者では 1 例しかなかった。

PEG-IFN 開始投与量別に分けて同様に中止率を検討すると，180 μ g/回/週投与群では，65 歳未満：4/27 (14.8%)，65 歳以上：1/

5 (20.0%) となり，90 μ g/回/週投与群では 65 歳未満：2/8 (25.0%)，65 歳以上：1/10 (10.0%) となった。さらに MHI-5 で 2 群に分けたが，いずれの場合も年齢と中止率に有意な差はみられなかった。

III. 考 察

C 型慢性肝炎では PEG-IFN α 2a 投与を開始して 72 週経過した 50 例について，強い自覚症状による投与の途中中止症例を投与開始前の健康関連 QOL から予測が可能かどうか検討を行った。8 項目のサブスケールを 48 週投与例と途中中止例の 2 群間で比較しただけでは有意差はみられなかった。偏差得点は，日本人の国民標準値を用いることによって評価をしやすくしているものの，各サブスケールの分布型は考慮されていないためである。

しかし，投与開始前の心の健康指数である MHI-5 を用いて 60 点以下（「中等度」以上の鬱）の症例群と 61 点以上（「健康」ないしは「軽度」の鬱）の症例群に分けて比較すると，60 点以下の群で中止率は有意に高くなっていた。投与開始前 MHI-5 が 60 点以下の中止症例はい

ずれも頭痛や筋肉痛などの痛み、全身倦怠などの強い自他覚症状が認められていた。

日本人における鬱ないしは鬱症状の頻度は3.5%⁵⁾から45%⁶⁾と検査方法によって大きな差が認められる。MHI-5を用いた日本人4,500人での「軽度」以上の鬱症状の頻度は37%、「中等度」以上が14%と報告されている³⁾。今回、PEG-IFNで治療した50例の投与前のMHI-5スコアでは「軽度」以上の鬱症状が30%、「中等度」以上の鬱症状が18%に認められ、ほぼ似た成績であった。通常の問診ではいずれも過去に鬱などの治療歴は認められていない。

IFN治療に伴う精神症状としてはいろいろ、不安などの鬱症状から、自殺企図などの重篤な副作用に至る多様な副作用が報告されている⁷⁾。精神症状の発生頻度は、内科の大規模なretrospectiveな副作用発生報告では0.1~2.4%であり、prospectiveに心理テストを使用した報告では、4.6~40%と多い。このようなばらつきの要因として、内科の通常治療では精神症状が見落とされる傾向が強いことや、IFN治療では一過性の抑鬱傾向がみられることが指摘されている。

今回、投与を中止した症例ではいずれも明らかな鬱症状は認められていないが、開始前のMHI-5スコア診断で「中等度」以上の鬱の存在が推測されていたことは、強い筋肉痛や全身倦怠の発生は鬱と密接に関連していた可能性が高い。今後は問診のみでなく、MHI-5によるアンケート調査も実施し、「中等度」以上の鬱症状が疑われる症例のIFN治療にあたっては精神科医などによる積極的な介入によって、中止に至る症例を少しでも減らすように努められれば、と考えている。

年齢とMHI-5については、65歳以上の高齢者ではMHI-5が60点以下の症例は1例のみであった。これは、高齢者へのPEG-IFN α 2a投与を決定するときに、65歳未満の非高齢者と比べて対象となる患者が厳しく選択されていることを示していると考ええる。しかし、65歳以上の高齢者ではMHI-5が61点以上の高値でも

中止となる症例がみられたため、高齢者における途中中止の予測には投与前のQOL調査だけでなく、投与中のQOLの評価についても今後検討する必要がある。

SF-36は比較的簡単に患者本人の肉体的、精神的なQOLを定量評価することが可能である。当科でもPEG-IFN α 2a単独投与患者に加えて、より副作用が強く、投与中断例が多いPEG-IFN α 2b+リバビリン併用療法患者に対してもSF-36 Ver. 2を使用してQOL調査を行い、その有用性を検討している。高齢化時代に少しでも治療効果を上げるためには、投与開始前や投与中の健康関連QOLを客観的に評価することによって、脱落例を減らすための工夫がさらに必要である。

結 語

PEG-IFN α 2a投与開始前に健康関連QOL評価法の一つであるSF-36を用いて、PEG-IFN投与の途中中止の予測を検討した。48週投与例と途中中止例の2群間について、8項目のサブスケールを比較しただけでは有意差はみられなかった。しかし、心の健康指数であるMHI-5の開始前の評価より、「中等度」以上の鬱症状が推測された症例では途中中止率が有意に高かった。SF-36による健康関連QOL調査は、今後、投与中止例を減らし、安全なIFN治療を行う上で有用な指標になるものと思われる。

文 献

- 1) 福原俊一 他：SF-36日本語版マニュアル (Ver. 1.2), (財)パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.
- 2) 岡本華枝 他：C型慢性肝炎のPEG-INTERFERON α -2a単独治療における健康関連QOLの検討—SF-36による測定—, 肝胆膵 50(2): 387-394, 2005.
- 3) Yamazaki S et al: Usefulness of five-item Mental Health inventories to screen for depressive symptoms in the general population of Japan. Health and Quality of Life Outcomes

- 3 : 48, 2005.
- 4) 市田文弘 他：慢性肝炎の肝組織診断基準. C型肝炎研究の進歩, 肝炎ウイルスの変異, 犬山分類の再検討(犬山シンポジウム刊行会編), pp 183-188, 中外医学社, 東京, 1996.
- 5) The WHO World Mental Health Survey Consortium : Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. JAMA **291** : 2581-2590, 2004.
- 6) Kawakami N et al : Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. Diabetes Care **22** : 1071-1076, 1999.
- 7) 細田真司 他：慢性肝炎に対するインターフェロン治療に伴う精神症状. 精神神経学雑誌 **105**(6) : 768-786, 2003.

* * *

肝疾患の変遷：高齢者の頻度

新 山 豪 一* 西 野 謙*
泉 明 佳** 山 田 剛太郎*

索引用語：肝疾患，高齢者，肝癌，急性肝炎，薬物性肝障害

1 はじめに

日本人の平均寿命は，明治，大正期を通じて低い水準であったが，昭和期になると伸びはじめ，1935/36年(昭和10/11年)の男46.92歳，女49.63歳が，1947年(昭和22年)に男女とも50歳を超え，現在では2004年の簡易生命表によると，男78.64歳，女85.59歳と世界でも有数の長寿国となっている．1970年頃には65歳以上の老年人口が総人口の7%となり，高齢化社会の到来と言われてきたが，1994年には14%，さらには2004年の調査では19.5%を占め，まさしく高齢化社会まっただ中である¹⁾．

われわれが日常診療を行っている肝疾患患者の高齢化も進んでいる²⁾．高齢者医療が現在すでに大きな問題であり，高齢者診療の比重がさらに加速化し，今後より大きな問題となることは明らかである．

本稿では肝疾患の変遷と高齢者の頻度につ

いて，当センター登録症例を中心に概説したい．

2 高齢者における肝疾患別頻度

1996年4月から2006年3月末に当センターに登録した総肝疾患患者は4,729名である．死亡した677名死亡を除く4,052例で，現在年齢が65歳以上の高齢者が占める割合は1,736名43%であった．成因別頻度では65歳以上の高齢者は，HCVによる割合が62%と多くを占め，HBVによるものは5%と少ない(図1)．さらにHCVとHBVの詳細をみると，HCVに関しては65歳以上で肝硬変，肝癌の頻度が明らかに高くなっている(図2)．一方HBVに関しては，肝硬変，肝癌は50歳代後半が多い(図3)．すなわち，現在65歳以上の高齢者ではC型慢性肝疾患，特にC型肝炎，C型肝炎の頻度が極めて高くなっている．

Gouichi NIYYAMA et al : Characteristics of liver disease in elderly patients

*川崎医科大学附属川崎病院肝臓消化器病センター内科 [〒700-8505 岡山市中山下 2-1-80]

** 同 臨床研究部

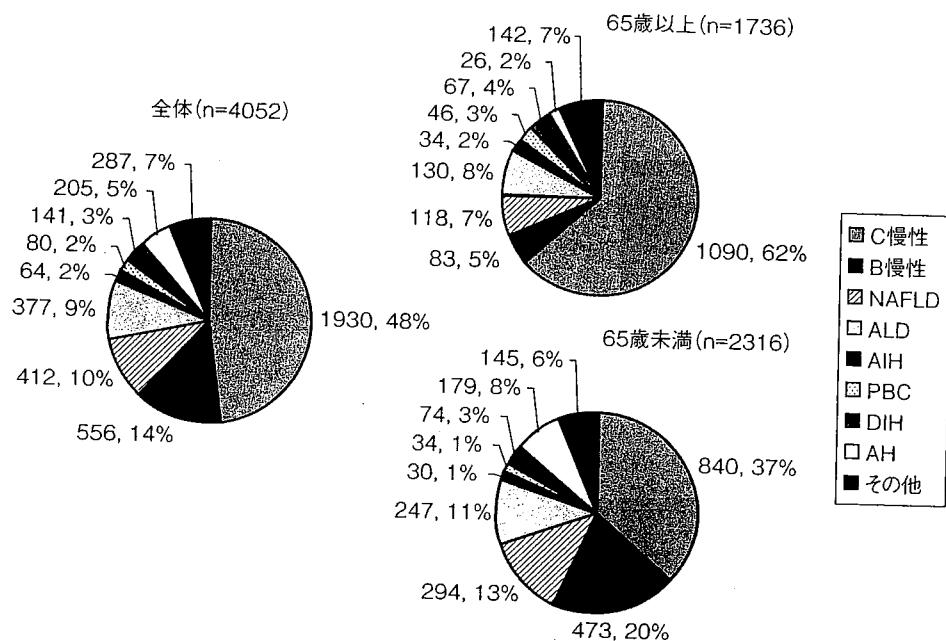


図1 当センターにおける年齢別の肝疾患頻度

3 高齢者のC型慢性肝炎

本邦でのHCV感染の実体が1995年～2000年の初回献血者3,485,648人のデータから改定された。HCV持続感染者は150万人以上存在することが報告され、HCV抗体陽性率は、16歳から69歳までの全年齢階級においては0.5%であるが、50歳代では1.8%を超え、60歳代では3.4%、肝癌による死亡数が増加する65歳以上では6%を超える高い数値であることが明らかとなった(HCV-RNA陽性者はHCV抗体陽性者の約70%)³⁾。したがって当センターでの頻度と同様に65歳以上の高齢者ではHCVによる肝障害の頻度が高いと考えられる。HCV感染は戦後の日本社会の混乱、それを背景とした疾病構造の変化、輸血等の医療行為でC型肝炎の拡大につながったと考えられており⁴⁾、これらの患者が高齢化した現在の対策が急務である。

1990年から91年当時のC型慢性肝炎の平

均年齢は49歳であった⁵⁾。しかしC型肝炎患者の高齢化は年々進み、当センターでの2005年末のC型慢性肝炎、肝硬変、肝癌の平均年齢はそれぞれ61.8歳、68.8歳、71.5歳と上昇している(図2)。高齢者においては肝線維化の進行が認められ、65歳以上では、肝硬変、肝癌の比率が42%と多くを占めている(図2)。また治療の対象となり得るALT 50 IU/L以上の活動性のある症例は、65歳から74歳の慢性肝炎症例では40.6% (タイプ1高ウイルス量25.0%、タイプ1低ウイルス量とタイプ2 15.6%)であるが、肝硬変症では57.4% (タイプ1高ウイルス量35.2%、タイプ1低ウイルス量とタイプ2 22.2%)と線維化の進行とともに上昇している⁶⁾。急速に増加している65歳以上の高齢者症例では、加齢の問題と、F3、F4の病期進行症例が多いことなどがあり、治療方針についての再検討が必要である。

65歳以上のC型肝炎疾患の死因についての

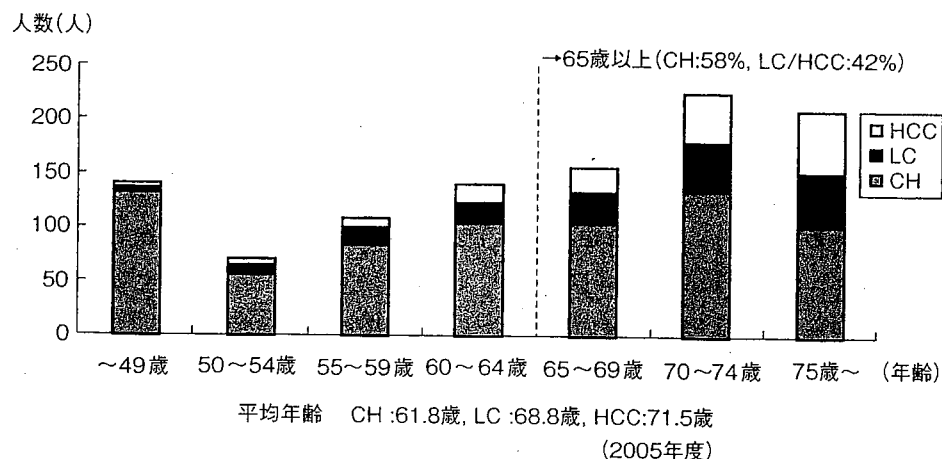


図2 C型慢性肝疾患患者の年齢層

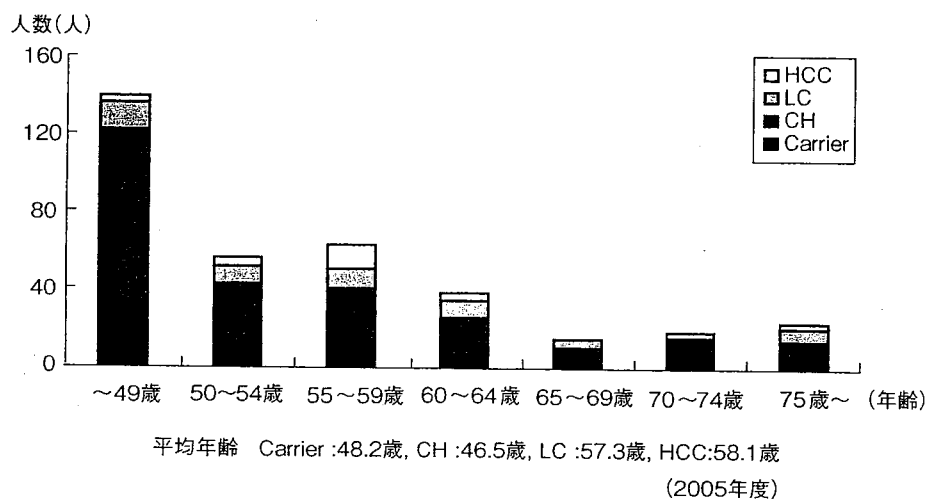


図3 B型慢性肝疾患患者の年齢層

検討では、肝癌、肝不全、食道静脈瘤破裂などによる肝疾患関連死が、F1であれば約20%であるが、F3ないしはF4の場合70~80%であることが報告されている。したがって65歳以上の高齢者は、肝炎の沈静化が行われれば、より長寿が可能になることが示唆されている⁷⁾。またC型慢性肝炎からの発癌率は線維化の進行とともに高率となり、肝硬変にいたれば年率6~7%の確率で発癌する。したがって線維化進展例での治療の目標は、さらなる肝予備能の低下を引き起こす炎

症の抑制、そして肝発癌の抑制である^{8,9)}。1年以上の長期間にわたりIFN治療を行った群においては有意に肝癌の発生が低下したことが報告され¹⁰⁾、さらには、IFNによるBRはSVRと同様、発癌や肝関連死が減少することが報告されている¹¹⁾。

当センターでも高齢者に対してIFN少量長期投与を2002年3月から¹²⁾、2003年12月からはPEG-IFN α 2a投与を積極的に行っている¹³⁾。PEG-IFN α 2aの治療効果は高齢群、非高齢群においてETR、SVRの差は認めず、

高齢群においてPEG-IFN 180 μ g投与で減量症例が多いものの、いずれの症例群でも約半数の症例でALTは安定化が得られている。以上のことから予防治療が最も重要と考えられる。

抗ウイルス療法を受けないままに肝癌を発症する症例や、進行肝癌が初診時に発見されるような症例を減少させていく対策が必要であり、2002年から基本健康診査に肝炎ウイルス検診が導入されている¹⁴⁾。

4 高齢者の肝癌

わが国では慢性肝炎に対する治療は進歩し、肝癌の早期発見治療の啓蒙も普及はしているものの、肝癌の増加を抑制するにはいまだ至っていない。1970年代の半ばから今日に至るまで、肝癌による死亡数は増加傾向にある。2003年における肝癌の死亡者数は3万4,089人と、肺癌5万6,720人、胃癌4万9,535人、大腸癌3万8,909人について悪性新生物による死亡の第4位を占めている¹⁾。成因別にみた肝癌死亡数は、HBVに起因するものは、1970年代から今日に至るまで増減がないまま推移しているのに対し、C型肝炎による死亡は年々増加し、現在肝癌死亡の約80%を占めている^{14,15)}。

当科において過去10年間に経験した初発肝癌患者612例の発症年齢を検討した。初発C型肝炎468例(76.5%)は、1996～2000年では67.3歳、2001～2005年の最近5年間では69.0歳と70歳直前まで上昇している。さらに70歳以上で発症した患者の占める割合は、5～10年前は37.5%であったが、最近5年間では51%と上昇している。一方初発B型肝炎80例(13.1%)の発症年齢は、5～10年前が56.5歳であり、最近5年間が57.2歳と年代で差は無かった。したがって現在高齢者の肝

癌はほぼHCVが問題となる。

肝癌患者が減少しない理由としては、抗ウイルス療法に対していまだ難治例が多いことや、定期的なフォローアップを十分に受けていない症例の存在や、無自覚の肝炎ウイルス持続感染者が、来院時にすでに進行肝癌として発見される症例も多いことなどが理由として挙げられる。高齢化を迎えたC型肝炎死亡の将来予測を行うと今後10年以内に自然減少に転じることが報告されているが³⁾、肝炎難治症例に対する積極的な医療介入や、肝炎ウイルス検診などでウイルス持続感染者を組織的に見つけだし、肝癌死亡者数を減らす対策が急がれる。

5 急性肝炎

65歳以上の高齢者では急性肝炎の頻度は明らかに低い(図1)。急性肝炎の成因別平均年齢は矢野らの国立病院急性肝炎共同研究班の成績ではA型：39歳、B型：35歳、C型：42歳、非ABC：44歳と報告されており、非ABC型の特徴としてA型、B型に比較して高齢者に多く、かつ女性に多いことが報告されている¹²⁾。当センターに10年間に入院した急性肝炎163例の検討では、A型：24例：平均年齢39.3歳、B型：52例：32.4歳、C型：26例：40.1歳、非ABC：60例：44.3歳、E型：1例：56歳であった。65歳以上の高齢者急性肝炎14例ではA型、B型は1例もなく、C型2例で、他の12例はいずれも非ABC型であった。高齢者の急性肝炎は予後が悪いことが以前より指摘され、特に劇症肝炎の全国集計では60歳以上の老年者の占める割合は60%を超えている。老年者では亜急性型の頻度が高く、生存率は10%以下と予後が極めて悪い。また老年者では危険因子が多く、栄養不良、複数のウイルス感染、既往疾患の存在(悪性

腫瘍、心不全など)も多く、さらに種々の合併症(腎不全、呼吸器感染症、消化管出血)も来たしやすい^{17,2)}。

当センターで65歳未満の急性肝炎では劇症肝炎4例、重症型11例を含む、149例中死亡例はB型劇症肝炎の1例(0.7%)であったが、65歳以上の高齢者では劇症肝炎1例、重症型2例を含む14例中、非ABCの劇症肝炎の2例(14.3%)が死亡した。

高齢者では全肝疾患に占める急性肝炎の頻度は低い。しかし、高齢者の急性肝炎は一般に症状も強く、劇症化や種々の合併症を来たしやすく、予後も悪く、治療に注意を要する。

6 薬物性肝障害

近年、新薬における劇症肝炎の発症や、ダイエット用健康食品などによる急性肝障害などが多発し、薬物性肝障害があらためて注目されている。一方、高齢化に伴う併用薬の増加や生活習慣病に伴う脂肪肝やNASHの増加などのために、薬物性肝障害の診断が難しい症例も増加している。近年では薬物性肝障害の診断はDDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップ改定案によるスコアリングが提唱されている¹⁸⁾。

過去10年間に入院を要した薬物性肝障害症例は102例(男性42例、女性60例)で、平均年齢 57.8 ± 17.4 歳(18歳～86歳)であった。病型分類では肝細胞障害型が62例(60.8%)と多く、胆汁うっ滞型11例(10.7%)、混合型29例(28.5%)であった。年代別症例数は、10歳代2例、20歳代9例、30歳代6例、40歳代11例、50歳代18例、60歳代26例、70歳代25例、80歳代5例と年齢が高くなるほど増加し、65歳以上の高齢者は44例43.1%を占めていた。

原因薬剤は抗生物質や解熱鎮痛剤の頻度が高いが、基礎疾患の治療薬など多岐にわたった。高齢者の多剤併用は日常診療上よく経験するが、投薬数は、55歳未満では平均2.5剤(1～7剤)、55～64歳では平均3.4剤(1～9剤)、65歳以上では平均3.7剤(1～10剤)と年齢が高くなるほど増加していた。診断を進める上で、薬剤歴の厳重な聴取が必要である。

多くの症例は投与薬剤の中止と保存的治療で比較的すみやかに回復したが、劇症肝炎を3例(糖尿病用剤：死亡、5剤以上の使用で原因薬剤が同定不能2例：1例死亡/1例生体肝移植で救命)、重症型肝炎3例(痛風用剤、循環器用剤、抗結核剤)、黄疸遷延2例(抗生剤、抗ウイルス薬)に認めた。劇症、重症、黄疸遷延化に占める割合は65歳未満群では5例8.6%(うち1例死亡)、65歳以上群では3例6.8%(うち1例死亡)であった。今後高齢化社会に伴い薬物性肝障害は増加が予想されるので注意を要する。

7 おわりに

当センター登録症例を中心に肝疾患の変遷と高齢者の頻度について概説した。65歳以上の高齢者ではC型慢性肝疾患、特にC型肝炎硬変、C型肝炎癌の頻度が極めて高くなっている。また高齢化に伴い、症例数は少ないものの急性肝炎高齢発症例の予後の悪化や、高齢者の薬物性肝障害の増加などの特徴がみられる。

21世紀は超高齢化社会である。高齢者は多数の疾患を抱えていることが多いため、よりきめの細かい医療が重要と考えられる。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向，2005
- 2) 山田剛太郎：高齢者の急性肝炎／慢性肝炎の特

- 徴. 肝胆膵 40 : 695-700, 2000
- 3) Tanaka J, Kumagai J, Katayama J et al : Sex-and age -specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3485648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 47 : 32-40, 2004
 - 4) 日本肝臓学会 : 肝がん白書, 1999
 - 5) Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R et al : Natural course of chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 88 : 240-243, 1993
 - 6) 戸川三省, 山田剛太郎 : 高齢者C型慢性肝疾患へのインターフェロン治療. 肝胆膵 45 : 1033-1038, 2002
 - 7) 荒瀬泰司 : ウイルス性慢性肝疾患の最先端. 6. 高齢者に対する治療. 肝臓 45 : 418-422, 2004
 - 8) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181, 1999
 - 9) Nishiguchi S, Shimoi S, Nakatani S et al : Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 357 : 196-197, 2001
 - 10) Ikeda K, Saitoh S, Kobayashi M et al : Long term interferon therapy for 1 year or longer reduces the hepatocellular carcinogenesis rate in patients with liver cirrhosis caused by hepatitis C virus: a pilot study. *J gastroenterol Hepatol* 16 : 406, 2001
 - 11) Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T et al : Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver related deaths. *J Viral Hepatitis* 11 : 148, 2004
 - 12) 戸川三省, 山田剛太郎 : 高齢C型慢性肝疾患の治療. 肝胆膵 49 : 1015-1020, 2004
 - 13) 山田剛太郎 : C型慢性肝炎の高齢者に対する抗ウイルス療法. 厚生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), 平成17年度報告書, 2006年3月
 - 14) 吉澤浩司 : 肝炎ウイルス検診の現状と今後の展望. 日医雑誌 134 : 592-596, 2005
 - 15) 日本肝癌研究会 : 第15回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998-1999), 2002
 - 16) 矢野右人 : 散発性急性肝炎. 肝胆膵 39 : 173-178, 1999
 - 17) 荒川泰之, 森山光彦 : 肝疾患. 日本老年医学会編 : 老年医学テキスト, Medical View, 東京, 1998, pp238-242
 - 18) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 他 : DDW-J2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 46 : 85-90, 2005

* * *

Review

Update of research and management of hepatitis B

TAKESHI OKANOUE and MASAHITO MINAMI

Molecular Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Hirokoji, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan

Key words: genotype, integration, treatment, hepatocellular carcinoma, mutation

Introduction

Approximately 350 million people in the world are chronically infected with hepatitis B virus (HBV), the main cause of hepatocellular carcinoma (HCC) especially in many Asian countries. Recent advances in molecular biology have expanded our knowledge of the biology of HBV, the mechanisms of liver disease, and the development of HCC associated with HBV infection. Eight genotypes have been discovered^{1–4} that have an uneven geographical distribution.^{5,6} It has also been clarified that intertypic recombination was noted in genotypes A, B, and others.⁷

Recently, new nucleos(t)ide analogues and long-acting interferon (pegylated interferon) were introduced to treat chronic hepatitis B, but there is no consensus on the treatment of chronic hepatitis B. The main aim when treating chronic hepatitis B is to suppress persistent virus replication. Interferon (IFN) was first introduced as an antiviral agent; and recently nucleos(t)ide analogues such as lamivudine,^{8–10} adefovir dipivoxil,^{11–13} and entecavir^{14,15} as well as the long-acting IFN peginterferon^{16,17} have become available in many countries, but they show low rates of sustained response and are associated with various adverse events. There is a possibility that combination therapy has additive or synergistic antiviral effects and decreases the rate at which resistant viruses develop.^{18–20} However, the data for these combination therapies are still short term.

Recent advances in molecular biology have also clarified the clinical significance of the HBV genotype^{21,22}

and the mutation of precore and core promoter regions.^{7,23} Most HBV carriers in Asian countries have resulted from maternal transmission of the infection during early childhood, and around 80% of the carriers show natural seroconversion from a hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive state to an HBe antibody (HBeAb)-positive state before 25 years of age. Furthermore, HBeAg to HBeAb seroconversion frequently occurs in chronic hepatitis patients with a high serum alanine aminotransferase (ALT) level. Thus, it is important to clarify the natural course of HBV carriers before antiviral treatment. This article focuses on the recent advances in basic research of HBV and suggests a strategy of antiviral therapy for chronic hepatitis B patients.

HBV genotype

There are currently eight HBV subgroups based on genetic differences. HBV genotypes A, B, C, and D were first classified by an intergroup divergence of more than 8%.¹ HBV genotypes E and F were then identified,² followed by recent reports of genotypes G and H.^{3,4} One cannot discriminate these genotypes by four serological subtypes (adw, adr, ayw, ayr) of HBV, which are classified by antigenic determinants of the hepatitis B surface antigen, but there is a partial correlation between genotypes and serotypes (Table 1). There are also a few reports on a serological method for determining HBV genotypes using several monoclonal antibodies to preS2 and S proteins.^{24,25} These HBV genotypes show a close relation to ethnicity (Table 1); more importantly, recent investigations have revealed associations between HBV genotypes and clinical features of the infection.

Two major genotypes, HBV/B and HBV/C, prevail in East Asia including Japan. HBV genotype C was more prevalent than genotype B in cirrhotic patients in Japan,^{5,26} China,²⁷ and Taiwan.²⁸ Another study from

Review

Update of research and management of hepatitis B

TAKESHI OKANOUE and MASAHITO MINAMI

Molecular Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Hirokoji, Kawaramachi, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan

Key words: genotype, integration, treatment, hepatocellular carcinoma, mutation

Introduction

Approximately 350 million people in the world are chronically infected with hepatitis B virus (HBV), the main cause of hepatocellular carcinoma (HCC) especially in many Asian countries. Recent advances in molecular biology have expanded our knowledge of the biology of HBV, the mechanisms of liver disease, and the development of HCC associated with HBV infection. Eight genotypes have been discovered^{1–4} that have an uneven geographical distribution.^{5,6} It has also been clarified that intertypic recombination was noted in genotypes A, B, and others.⁷

Recently, new nucleos(t)ide analogues and long-acting interferon (pegylated interferon) were introduced to treat chronic hepatitis B, but there is no consensus on the treatment of chronic hepatitis B. The main aim when treating chronic hepatitis B is to suppress persistent virus replication. Interferon (IFN) was first introduced as an antiviral agent; and recently nucleos(t)ide analogues such as lamivudine,^{8–10} adefovir dipivoxil,^{11–13} and entecavir^{14,15} as well as the long-acting IFN peginterferon^{16,17} have become available in many countries, but they show low rates of sustained response and are associated with various adverse events. There is a possibility that combination therapy has additive or synergistic antiviral effects and decreases the rate at which resistant viruses develop.^{18–20} However, the data for these combination therapies are still short term.

Recent advances in molecular biology have also clarified the clinical significance of the HBV genotype^{21,22}

and the mutation of precore and core promoter regions.^{7,23} Most HBV carriers in Asian countries have resulted from maternal transmission of the infection during early childhood, and around 80% of the carriers show natural seroconversion from a hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive state to an HBe antibody (HBeAb)-positive state before 25 years of age. Furthermore, HBeAg to HBeAb seroconversion frequently occurs in chronic hepatitis patients with a high serum alanine aminotransferase (ALT) level. Thus, it is important to clarify the natural course of HBV carriers before antiviral treatment. This article focuses on the recent advances in basic research of HBV and suggests a strategy of antiviral therapy for chronic hepatitis B patients.

HBV genotype

There are currently eight HBV subgroups based on genetic differences. HBV genotypes A, B, C, and D were first classified by an intergroup divergence of more than 8%.¹ HBV genotypes E and F were then identified,² followed by recent reports of genotypes G and H.^{3,4} One cannot discriminate these genotypes by four serological subtypes (adw, adr, ayw, ayr) of HBV, which are classified by antigenic determinants of the hepatitis B surface antigen, but there is a partial correlation between genotypes and serotypes (Table 1). There are also a few reports on a serological method for determining HBV genotypes using several monoclonal antibodies to preS2 and S proteins.^{24,25} These HBV genotypes show a close relation to ethnicity (Table 1); more importantly, recent investigations have revealed associations between HBV genotypes and clinical features of the infection.

Two major genotypes, HBV/B and HBV/C, prevail in East Asia including Japan. HBV genotype C was more prevalent than genotype B in cirrhotic patients in Japan,^{5,26} China,²⁷ and Taiwan.²⁸ Another study from

Table 1. Correlation between HBV subtypes and genotypes and their geographic distribution

HBV genotype	HBV subtypes	Geographic distribution
A	adw2, ayw1	Europe, North and South America, Central Africa, Philippines
B	adw2, ayw1	East Asia
C	adr, adw2, ayr	East Asia
D	ayw2, 3	Mediterranean area, Middle East, South Africa
E	ayw4	West Africa
F	adw4	Native Americans, Central and South America
G	adw2	USA, France
H	adw4	Central America

Japan found that the risk of progression to cirrhosis and HCC was similar in patients with genotypes B and C, but those with genotype B showed slower progression of liver disease.²² A study in the United States also demonstrated a low frequency of decompensated cirrhosis among those with genotype B.²⁹ These studies have been corroborated by several observations that showed a lower HBeAg-positive rate^{22,23,29-31} and higher prevalence of HBeAg seroconversion^{22,31-34} with genotype B than with genotype C.

A cross-sectional study from Taiwan reported an association of genotype B with the development of HCC in young people (<35 years old).²⁸ However, a recent cohort study from the same group failed to confirm this association in HBsAg-positive children. Further studies are needed to clarify the relation between HBV genotypes and HCC.³⁴

Regarding HBV genotypes A and D, there was a report from India that genotype D is associated with more severe liver disease than genotype A.³⁵ A study from Spain demonstrated that HBsAg clearance occurred more often in patients chronically infected with genotype A than in those with genotype D. A study from Switzerland reported that acute infection is more likely to develop into a chronic infection in patients with genotype A than in those with genotype D.³⁶ Several reports from Japan also support this tendency toward chronicity from acute horizontal infection with genotype A.³⁷⁻⁴⁰ Taken together, these reports suggest that HBV genotype A causes mild but persistent liver disease that shows a good response to antiviral therapy. These characteristics contrast sharply with those of an HBV genotype C infection.

Clinical significance of HBV gene mutation

Mutations that affect HBeAg production

The precore/core region of HBV encodes for hepatitis B core antigen (HBcAg) and HBeAg. One point mutation at the precore region (G1896A; eW28X)

that aborts HBeAg production has been identified particularly in anti-HBe-positive HBV carriers.⁴¹ Later studies revealed that this G1896A mutation occurs in a genotype-dependent manner.^{42,43}

The precore region of the HBV pregenomic RNA forms a stem loop structure where nucleotides at 1896 and 1858 couple. In genotypes A and F, a G1896A mutation rarely occurs because a C residue at 1858 in these genotypes favors a G at 1896. In contrast, in genotypes B, D, and most of C, a T (U in RNA) residue at 1858 can pair more covalently after a G to A mutation. In the usual HBV infection course, loss of HBeAg means low viral replication and an inactive inflammation state. In some HBV carriers, however, chronic active hepatitis occurs after HBeAg seroconversion, with a G1896A mutation often observed in these patients. This type of HBeAg-negative hepatitis is frequently seen in Asia and the Mediterranean area, where HBV genotypes C and D are prevalent.

Core promoter variants are other naturally occurring mutations that can affect HBeAg production. The most common one involves a dual mutation at A1762T and G1764A. Several in vitro studies demonstrated that this double mutation appears to reduce HBeAg expression and enhance viral replication.⁴⁴⁻⁴⁶ It is suggested that alterations in transcription factors bound to the mutated core promoter region mediate a decrease in precore mRNA and an increase in pregenomic RNA.^{47,48}

HBeAg is not essential for replication and, based on several clinical and virological studies, is thought to be an immunological tolerogen. Investigations of vertical transmission cases have demonstrated that neonates born to HBeAg-negative mothers frequently developed a transient acute (sometimes severe) hepatitis, whereas neonates born to HBeAg-positive mothers became chronic virus carriers.⁴⁹⁻⁵¹ Precore and core promoter variants have been found in association with fulminant hepatitis.⁵²⁻⁵⁸ These facts suggest an aggressive immune response in individuals who do not have circulating HBeAg. Furthermore, a recent in vitro study demonstrated that HBeAg, but not HBcAg, could elicit an

immune tolerance in double- and triple-transgenic mice expressing an HBV-specific T cell receptor and HBcAg with or without HBeAg.⁵⁹ It is somewhat intriguing that HBeAg-defective mutants are selected during chronic infection even though HBeAg is a tolerogen. As a possible explanation, Milich and Liang proposed that HBeAg has dual roles: It acts as a tolerogen when secreted, whereas cytosolic HBeAg may be a target for the host's immune system.⁶⁰

Mutations in X gene

Mutations at basal core promoters (A1762T and G1764A) simultaneously affect codon 130 and 131 of the X gene (xK130M and xV131I). Several studies have demonstrated that these mutations were found more frequently in patients with HCC than in those with chronic hepatitis B.^{61–64} Because these core promoter variants may result from a long-lasting immune response and may be associated with more severe liver disease, it is unclear if the core promoter mutations or X protein alterations are directly involved in hepatocarcinogenesis. However, a recent report suggested that they could at least be viewed as a predictor of the development of HCC.⁶⁵

Yeh et al. reported that the mutation at codon 31 (xS31A) was frequently found in association with HCC in Taiwan.⁶⁶ However, as there are no other reports at present, studies in other countries and genotypes are needed.

Mutations in S gene

The S region encodes for the major B cell epitopes ("a" determinant) of HBsAg. Mutations in this "a" determinant are known as vaccine escape mutants.⁶⁷

The preS region contains cytotoxic T-lymphocyte epitopes, and mutations in this region are often selected as a result of host immune pressure. Deletion mutants of the preS region are detected in around 10% of individuals with chronic hepatitis B infection, particularly along with acute exacerbation of inflammation.^{68–72} These preS defective mutants tend to be retained in the cytoplasm and possibly modify virion formation probably to escape the host's immune response.^{69,72,73} They usually coexist with wild-type viruses to be encapsidated into the virion and secreted.^{72,73} The association of preS deletion mutants with HCC has recently been reported⁷⁴ and is discussed later.

Recently Hass et al. reported a novel mutation in the S region that decreased HBsAg production via a unique mechanism.⁷⁵ The study reported a point mutation at a splicing donor site in the S region in an immunodeficient patient who showed reactivation of chronic hepatitis B. It proved that this splicing donor site is necessary for

persistence and cytoplasmic transport of the preS2/S mRNA, and a point mutation at this donor site could abolish HBsAg production.

Molecular mechanism of the development of hepatocellular carcinoma

Epidemiological evidence has revealed a close relation between HBV infection and the development of HCC.^{76–78} Like other cancers, HBV-related carcinogenesis is thought to involve a multistep process, but a precise molecular mechanism remains to be elucidated. However, several viral mechanisms may correspond to each carcinogenic step, including *cis* and *trans* activation of cellular genes by viral proteins, antiapoptotic action, induction of genomic instability, and insertional mutagenesis.^{78–81} In addition, indirect hepatocarcinogenesis by HBV-induced chronic necroinflammation appears to play an important role.^{79,80}

In this review we focus on direct carcinogenesis related to HBx protein, HBs protein, and HBV integration into the host genome.

HBx and hepatocarcinogenesis

HBx is the smallest protein encoded by HBV. It is not indispensable for viral replication, but it may enhance viral transcription in cultured cells.⁸⁰ Whereas mammalian hepadnaviruses such as HBV and woodchuck hepatitis virus (WHV) encode X protein and cause HCC in affected animals, avian hepadnaviruses, which do not cause HCC, lack X protein. Furthermore, development of HCC was observed in transgenic mice that express X protein.⁸² These facts prompted an interest in HBx in relation to hepatocarcinogenesis.

X protein does not act by directly binding DNA, but it associates with several components of the transcriptional apparatus, such as TFIIB, TFIIF, and RPB5, through protein–protein interaction. Other studies suggest that X protein can stimulate several cytoplasmic signal transduction pathways, such as the Ras–Raf–MAP kinase and JAK–STAT pathways, in an Src kinase-dependent manner^{78–81} (Table 2). Although these results were first demonstrated by *in vitro* overexpression of X protein, a recent report proved that Wnt/ β -catenin signal is activated only in hepatoma cell lines with HBV integration. This Wnt signal activation was also Src kinase-dependent and was observed in hepatoma cell lines without HBV infection by overexpression of HBx.⁸³ When overexpressed, HBx can interact with many other proteins, including p53, UVDDDB (a DNA repair protein), and proteasomes.^{80,81}

The 3' terminal of the X region is frequently deleted when HBV is integrated into the host genome. Some

Table 2. Interaction between HBx and host factors

HBx can activate transcription from DNA binding domain of NF- κ B, AP-1, AP-2, c-EBP, ATF/CREB, NF-AT, RNA pol I, RNA pol III (HBx does not directly bind to DNA but acts through protein-protein interaction.)

HBx can activate the transcription factors CREB, TFIIB, TFIIF, RPB5, c-EBP α , NF- κ B

HBx can activate the signal transduction pathway Ras-Raf-MAP kinase, JAK-STAT

Other cellular molecules that interact with HBx:

p53	controversial reports exist
UVDDDB	related to DNA repair
HVDAC3	related to cation channel of mitochondria
Proteasome	related to degradation of transcription factor (?)

Table 3. Cancer and clonal proliferation in association with insertional mutagenesis by integration of oncogenic viruses

Species	Viruses	Notes	References
Mouse	Murine leukemia virus	Common integration sites in leukemia and malignant lymphoma	90, 91
Woodchuck	Woodchuck hepatitis virus (WHV)	Common integration into <i>N-myc</i> in hepatocellular carcinoma (HCC)	Reviewed in 79, 81
Mouse	Type B leukemogenic virus	Common integration into Rorgamma region in malignant lymphoma	92
Sheep	Jaagsiekte sheep retrovirus	Common integration sites in lung cancer	93
Mouse	Murine leukemia virus	Insertional activation of clonal proliferation of hematopoietic stem cell	94
Mouse	Murine stem cell virus	Common integration sites in soft tissue tumor and osteosarcoma	95
Human	Retrovirus vector	Insertional activation of clonal proliferation of T lymphocytes	96
Human	Hepatitis B virus (HBV)	Common integration sites in HCC	98–103
Human	Human papillomavirus (HPV)	Common integration sites in uterine cervical cancer	101

studies have demonstrated that carboxyl terminal-truncated X protein could inhibit cell cycle arrest and apoptosis in vitro.^{84,85} One or several of these properties of X protein may play some role in hepatocarcinogenesis, but further investigation is needed.

HBs and hepatocarcinogenesis

Transgenic mice expressing HBs protein have been found to develop HCC.⁸⁶ It has been reported that C-terminally truncated preS2 protein in an HBV-related hepatoma cell line activated protein kinase C pathway. More recently, naturally occurring preS2 deletion protein was reported to up-regulate cyclin A expression in vivo and in vitro.⁷⁴ Thus, it is suggested that HBs protein or its modified form is a transactivator and is potentially related to hepatocarcinogenesis in some cases.

HBV integration and hepatocarcinogenesis

Hepatitis B virus shares with oncogenic retroviruses a unique replication strategy through reverse transcription and a characteristic life cycle that includes integra-

tion into the host genome. Studies during the 1980s and 1990s demonstrated a few cases where HBV integration occurred near genes closely related to cell proliferation, such as retinoic acid receptor beta⁸⁷ and cyclin A.⁸⁸ However, in many other cases, HBV integration seemed to occur randomly, and one could not find any preferred sites or genes.⁸⁹

With recent information on the human genome and progress in strategies to identify viral-host junctions, growing evidence demonstrates that viral insertional mutagenesis is an important oncogenic mechanism for mammalian tumor viruses, such as retroviruses, human papillomavirus (HPV), and hepadna virus (Table 3). Analyses of retrovirus integration revealed many common integration sites near genes related to carcinogenesis and stem cell renewal.^{90–96} In woodchucks, WHV-related HCCs frequently show WHV insertion into the *N-myc* gene.⁸¹

For HBV integration, Brechot and colleagues developed a polymerase chain reaction (PCR)-based approach using a human *Alu* repeat, allowing a large number of rapid analyses on HBV flanking host sequences.⁹⁷ With HBV-*Alu* PCR, they demonstrated that HBV insertion into cellular genes occurred in around