

with HBV (Fig. 2). In contrast, only one chimeric mouse out of three developed an HBV infection upon inoculation with late acute phase serum containing 200–350 copies of HBV DNA (Fig. 3A). Based on these limited studies with the absence of a human immune system precludes study of the impact of the innate and adaptive immune responses on viral replication and pathogenesis, the minimum infectious dose of a pre-acute and late acute HBV serum that is required for HBV transmission to chimeric mice with livers repopulated with human hepatocytes is about 10^0 and 10^2 copies, respectively. This difference may be an indirect indication of higher replication rate of HBV in pre-acute HBV sera. It is also reasonable to assume that the lower potency of HBV in late acute sera may be due to the formation of immune complexes of HBsAg and anti-HBs, 244 days after inoculation. These complexes as expected would be less infectious in chimeric mice than the free (uncomplexed) HBV in pre-acute sera as already has been demonstrated previously [Prince et al., 2001].

Non-human primates such as chimpanzees, have been used for many years to study the natural history, pathogenesis and treatment of several human hepatitis viruses. Substantial progress has been made in the last four decades in understanding the molecular virology, immune pathogenesis, diagnosis and treatment of various forms of hepatitis by the use of chimpanzees for such purposes. However, due to the scarcity of these animals and ethical considerations, the use of chimpanzees in such studies is prohibited in Japan and many other countries. Instead, chimeric mice, with severe combined immunodeficiency disease (SCID) transgenic for urokinase-type plasminogen activator gene under the control of albumin promoter (uPA/SCID mice) can be transplanted with human hepatocytes and used successfully for such studies. In this study, chimeric mice are as practical and chimpanzees for estimating the minimum infectious dose of HBV with a sensitivity 10-times higher than in chimpanzees. Furthermore, chimeric mice have already been used instead of chimpanzees for transmission experiments not only with HBV [Dandri et al., 2001; Meuleman et al., 2005; Tsuge et al., 2005; Sugiyama et al., 2007], but also for HCV transmission [Mercer et al., 2001; Meuleman et al., 2005].

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Mr. Maruyama and Mr. Yokomichi of Experimental Laboratory, Phoenix Bio Co., Ltd for their excellent technical assistance in inoculating and taking blood samples from chimeric mice. We also thank Dr. Isa K. Mushahwar for his kind assistance in the preparation of the manuscript for publication. This work was

conducted under the viral hepatitis research group and supported by Health and Labour Sciences Research Grants of the Ministry of Health, Labour, and Welfare in Japan.

REFERENCES

- Dandri M, Burda MR, Torok E, Pollok JM, Iwanska A, Sommer G, Rogiers X, Rogler CE, Gupta S, Will H, Greten H, Petersen J. 2001. Repopulation of mouse liver with human hepatocytes and in vivo infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 33:981–988.
- Dienstag JL. 1983. Non-A, non-B hepatitis. II. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterology* 85:743–768.
- Heckel JL, Sandgren EP, Degen JL, Palmiter RD, Brinster RL. 1990. Neonatal bleeding in transgenic mice expressing urokinase-type plasminogen activator. *Cell* 62:447–456.
- Koniyama Y, Katayama K, Yugi H, Mizui M, Matakura H, Tomoguri T, Miyakawa Y, Tabuchi A, Tanaka J, Yoshizawa H. 2008. Minimum infectious dose of hepatitis B virus in chimpanzees and difference in the dynamics of viremia between genotype A and genotype C. *Transfusion* 48:286–294.
- Ling CM, Mushahwar IK, Overby LR, Berquist KR, Maynard JE. 1979. Hepatitis B e-antigen and its correlation with other serological markers in chimpanzees. *Infect Immun* 24:352–356.
- Mercer DF, Schiller DE, Elliott JF, Douglas DN, Hao C, Rinfret A, Addison WR, Fischer KP, Churchill TA, Lakey JR, Tyrrell DL, Kneteman NM. 2001. Hepatitis C virus replication in mice with chimeric human livers. *Nat Med* 7:927–933.
- Meuleman P, Libbrecht L, De Vos R, de Hemptinne B, Gevaert K, Vandekerckhove J, Roskams T, Leroux-Roels G. 2005. Morphological and biochemical characterization of a human liver in a uPA-SCID mouse chimera. *Hepatology* 41:847–856.
- Murray JM, Wieland SF, Purcell RH, Chisari FV. 2005. Dynamics of hepatitis B virus clearance in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:17780–17785.
- Prince AM, Brotman B. 2001. Perspectives on hepatitis B studies with chimpanzees. *Hepatology* 34:285–288.
- Prince AM, Lee DH, Brotman B. 2001. Infectivity of blood from PCR-positive, HBsAg-negative, anti-HBs-positive cases of resolved hepatitis B infection. *Transfusion* 41:329–332.
- Rhim JA, Sandgren EP, Degen JL, Palmiter RD, Brinster RL. 1994. Replacement of diseased mouse liver by hepatic cell transplantation. *Science* 263:1149–1152.
- Rizzetto M, Canese MG, Purcell RH, London WT, Sly LD, Gerin JL. 1981. Experimental HBV and delta infections of chimpanzees: Occurrence and significance of intrahepatic immune complexes of HBeAg and delta antigen. *Hepatology* 1:567–574.
- Sugiyama M, Tanaka Y, Sakamoto T, Maruyama I, Shimada T, Takahashi S, Shirai T, Kato H, Nagao M, Miyakawa Y, Mizokami M. 2007. Early dynamics of hepatitis B virus in chimeric mice carrying human hepatocytes mono-infected or coinfecting with genotype G. *Hepatology* 45:929–937.
- Tateno C, Yoshizane Y, Saito N, Kataoka M, Utoh R, Yamasaki C, Tachibana A, Soeno Y, Asahina K, Hino H, Asahara T, Yokoi T, Furukawa T, Yoshizato K. 2004. Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* 165:901–912.
- Tsuge M, Hiraga N, Takaishi H, Noguchi C, Oga H, Imamura M, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Ochi H, Chayama K, Tateno C, Yoshizato K. 2005. Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. *Hepatology* 42:1046–1054.
- Yugi H, Mizui M, Tanaka J, Yoshizawa H. 2006. Hepatitis B Virus (HBV) screening strategy to ensure the safety of blood for transfusion through a combination of immunological testing and nucleic acid amplification testing—Japanese experience. *J Clin Virol* S36:S56–S64.

List of Errata

Journal of Medical Virology 80:2064-2068(2008)

Modified Part	Wrong	Correct
P2066 left line 8	1:10 ⁶	1:10 ⁵
P2067 Fig.2. A Title	equivalent to 10 ⁶ copy	equivalent to 10 ⁰ copy

HBV感染症のnatural history up to date

菅内文中* 溝上雅史**

索引用語：HBVキャリア、HBe抗原、遺伝子型、核酸アナログ、肝癌

1 はじめに

B型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染者は世界中で3億人以上存在し、既感染者は20億人に上るといわれている。HBVキャリアの自然経過は多様で、炎症が早期に終息して肝病態の進展しない例や、肝硬変・肝不全、肝細胞癌に至るものまでさまざまである。この経過の違いについては宿主側、ウイルス側、環境などさまざまな因子との関連が報告されている¹⁻³⁾。最近、核酸アナログの登場により肝炎ウイルスの増殖抑制が可能となり肝硬変・肝不全、肝癌などへの進展を抑制できる可能性がでてきた。HBVキャリアの自然経過を理解することは核酸アナログなどの抗ウイルス療法の適応を決定するうえで重要であると考えられる。

2 急性HBV感染の現況と自然経過

現在は母子感染や輸血後肝炎がほぼ制御可能な状況となり、HBVキャリア例は激減し

ている。しかし、成人の水平感染による散发性急性B型肝炎の新規発症例は増加傾向にある。その感染の多くは一過性で、ウイルスは排除され臨床的治癒に至る。特徴的なことは、近年の国際交流の増加と性の多様化により遺伝子型Aによる急性肝炎が急速に都市部から広がりを見せていることである⁴⁾。HBVの遺伝子型分布には地域差が存在するが、本邦では遺伝子型BとCが大半を占め、遺伝子型Aは本来欧米やフィリピンに広く分布しており、本邦においては極めて稀である(表1)⁵⁻⁸⁾。遺伝子型BやCと比較して慢性化しやすいのが特徴であり、およそ10%程度と報告されている(表1)^{4,9)}。したがって慢性化が危惧される症例では核酸アナログの投与が有効と考えられている。

急性肝炎の自然経過の病態の一つとして、慢性化のみならず重症化や劇症化についても大きな問題である。劇症化率については遺伝子型や遺伝子変異との関連がかなり明らかになってきている。本邦の検討において劇症化

Fuminaka SUGAUCHI et al: New aspects on the natural history of hepatitis B virus infection

*名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学 [〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1]

**同 臨床分子情報医学

肝胆脾 56 (5) : 665-669, 2008

Presented by Medical*Online

表1 HBV遺伝子型の自然経過および臨床像の比較(文献4~9より引用)

	遺伝子型		
	A	B	C
慢性肝の割合(本邦)	2%	12%	85%
急性肝炎の割合(本邦)	19%	12%	68%
急性肝炎からの慢性化率	10%	種	種
HBe抗原陽性率	Aa: 31% Ae: 49%	Ba: 35% Bj: 18%	50%
PC変異	Aa: 0% Ae: 0%	Ba: 13% Bj: 50%	13%
CP変異	Aa: 50% Ae: 44%	Ba: 33% Bj: 15%	63%
IFN治療効果	高い	高い	低い
発癌率	Aa: 若年で高い	Bj: 低い Ba: 若年で高い	高い

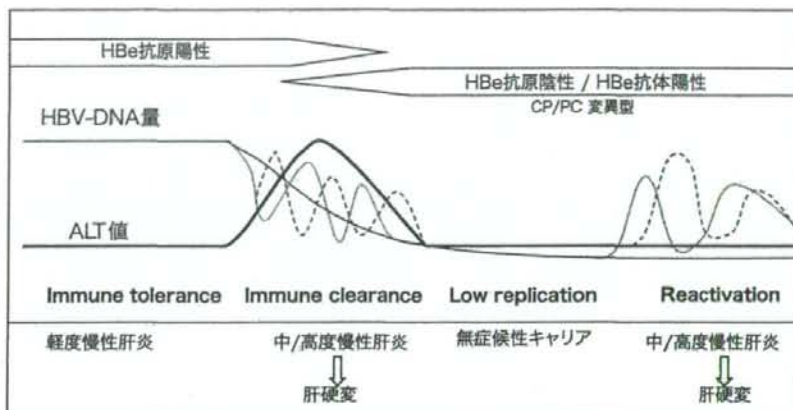


図1 慢性HBV感染の自然経過(文献1~3より引用)

例における core promoter および pre-core 変異株、遺伝子型Bjの割合の増加が報告されている^{4,9)}。またHBV複製モデルを用いた *in vitro* の検討において他の遺伝子型と比較して遺伝子型BjのHBV複製の亢進と劇症化との関連を推測している⁹⁾。これらのウイルス遺伝子情報を基にした早期治療介入(核酸アナログ投与など)による劇症化予防策が重要

である。

3 慢性HBV感染の自然経過

わが国においてHBVの大部分は免疫機能が未発達乳幼児期に母子感染、水平感染によりHBVキャリアとなる。HBe抗原陽性の母親からの出産では95%がキャリア化するといわれ、水平感染により3歳以下では約

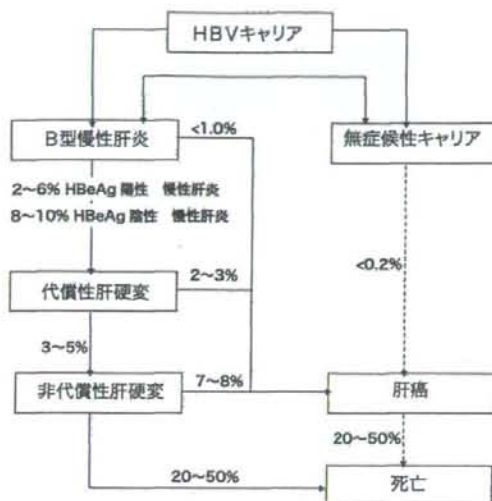


図2 慢性HBV感染における年間肝病態進展率(文献3より引用)

80%がキャリア化すると報告されている。最近では慢性HBV感染の自然経過についてはHBVウイルスマーカー(HBe抗原・抗体)、HBV-DNA、ALT値、肝組織所見の評価により「免疫寛容期」、「肝炎期」、「非活動期」、「再燃期」の大きく4つの時期に分けて考えられるようになってきている(図1)¹⁻³⁾。

1. Immune tolerance (免疫寛容)期

乳幼児期の母子感染、水平感染でHBV持続感染が成立した場合に認められ、幼小期であるこの時期は免疫機能が十分に発達していないため、肝炎を起こさずHBe抗原陽性でHBV-DNAの増殖は活発でありながらも肝機能は正常で、肝組織像でもほとんど正常かごくわずかな炎症変化のみである。垂直感染症例の約9割程度がこのような経過をとり10代後半から20代にかけて免疫寛容が破綻して次の肝炎期に入ると考えられている。

2. Immune clearance (肝炎)期

この時期は免疫寛容が破綻して宿主の免疫応答の活性化により激しくALTの上昇する

肝炎が起こる。HBe抗原陽性、HBV-DNA量高値、ALT高値持続を示し、肝組織像でも高度の炎症変化を呈するいわゆるHBe抗原陽性慢性肝炎の時期である。炎症の程度が軽い場合は軽度の線維化のみであるが、この時期の激しい肝炎持続例では肝線維化は高度となり肝硬変・肝不全、肝癌へと進行する。一方ではHBV感染細胞が徐々に排除され、HBV増殖能の低下とともにウイルス量も減少する。肝炎期を経たあとは年率8~15%でHBe抗原-HBe抗体のセロコンバージョンが認められ、肝炎の沈静化へ向かう。このHBe抗原セロコンバージョンに関与する因子として1)高年齢、2)ALT高値、3)肝炎急性増悪、4)HBV遺伝子型(Bj>Ba>C)、5)アジア人以外との関連が報告されている³⁾。

3. Low replication (非活動)期

HBe抗原陰性、HBe抗体陽性、正常ALT値、HBV-DNA量低値あるいは感度以下となり肝炎も沈静化している時期である。一般的には臨床的治療とされる。また一部の患者で

表2 肝硬変進展に関する重要因子(文献3より引用)

宿主因子	ウイルス因子	環境因子
高齢	HBV-DNA高値	HCV, HDV, HIV重複感染
男性	遺伝子型 C > Ba > Bj	アルコール摂取
免疫状態	HBV変異(core promoter)	糖尿病 肥満

表3 肝発癌に関する重要因子(文献3より引用)

宿主因子	ウイルス因子	環境因子
高齢	HBV-DNA高値	HCV, HDV重複感染
男性	遺伝子型 C > Ba > Bj	アルコール摂取
肝硬変	HBV変異(core promoter)	アフラトキシン
肝癌家族歴	X遺伝子による転写促進	喫煙
アジア・アフリカ人		糖尿病 肥満

はHBs抗原が消失しHBs抗体陽性となる。HBs抗原の年間消失率は約1%とされている。

4. Reactivation (再燃)期

非活動期の状態を維持し続けるのは70～80%程度で、残りの20～30%は免疫抑制剤の使用や自然経過により、HBe抗原陰性、HBe抗体陽性、ALT異常値、HBV-DNA陽性でcore promoterやprecore領域の変異を伴っている、いわゆるHBe抗体陽性慢性活動性肝炎の病態へと移行する。この時期は高齢者で進行した肝病態を呈していることが多く、肝硬変や肝癌進展へのhigh riskと考えられている。最近の欧米、アジアからの報告では、新規HBV感染者の減少によりHBe抗体陽性慢性活動性肝炎の増加とHBe抗原陽性慢性活動性肝炎の減少が認められている。HBe抗体陽性慢性活動性肝炎の増加は、今後HBV感染症にする戦略を検討するうえで重要と考えられる。

4 HBV感染と肝硬変、肝癌への進展

平均すると、B型慢性肝炎の場合には、90%程度の症例が最終的にHBe抗原陰性の無症候性キャリアの状態になるが、残りの症例については病態の進展に伴い肝硬変、肝癌への移行が認められる。慢性肝炎から肝硬変への進展率はHBe抗原陽性と陰性慢性肝炎でそれぞれ年率2～6%と8～10%と報告されている(図2)。一方、肝発癌に関しては慢性肝炎から肝癌への進展率は年率0.1%以下、代償性肝硬からは2～3%、非代償性肝硬変からは7～8%と報告されている(図2)。

肝硬変、肝癌の進展には宿主側、ウイルス側、環境などさまざまな因子との関連が報告されているが、現在までのところ肝病態進展に関連した重要因子については以下のようにまとめられている³⁾。肝硬変進展に関連した宿主因子としては、1)高齢者、2)男性、3)免疫低下状態とされ、ウイルス因子としては、

1) HBV-DNA高値, 2) 遺伝子型C>Ba>Bj, 3) core promoter変異があげられている。また環境因子として, 1) HCV, HDV, HIVの重複感染, 2) アルコール摂取, 3) 糖尿病, 4) 肥満などが報告されている(表2)。一方, 肝発癌に関する宿主因子としては, 1) 高齢, 2) 男性, 3) 肝硬変, 4) 肝癌家族歴, 5) アジア・アフリカ人とされ, ウイルス因子は, 1) HBV-DNA高値, 2) 遺伝子型C>Ba>Bj, 3) core promoter変異, 4) X遺伝子による転写促進があげられている。また環境因子として, 1) HCV, HDVの重複感染, 2) アルコール摂取, 3) アフラトキシン, 4) 喫煙, 5) 糖尿病, 6) 肥満などが報告されている(表3)。

文 献

- 1) Hoofnagle JH et al : Management of hepatitis B : summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45 : 1056-1075, 2007
- 2) Fattovich G : Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 23 : 47-58, 2003
- 3) Yim HJ, Lok AS : Natural history of chronic hepa-

titis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 43 : S173-181, 2006

- 4) Sugauchi F et al : Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res* 36 : 107-114, 2006
- 5) Orito E et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001
- 6) Sugauchi F et al : Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76 : 5985-5992, 2002
- 7) Sugauchi F et al : Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 124 : 925-932, 2003
- 8) Tanaka Y et al : A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 40 : 747-755, 2004
- 9) Ozasa A et al : Influence of genotypes and pre-core/core-promoter mutations on fluminant or chronic outcome of acute infection with hepatitis B virus. *Hepatology* 44 : 326-334, 2006

*

*

*

B型肝炎治療 up to date

B型肝炎慢性肝炎

- HBV 遺伝子型と治療効果 -

管内文中 (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学)

溝上雅史 (名古屋市立大学大学院医学研究科臨床分子情報医学教授)

 Point

- わが国のB型肝炎にけるHBV遺伝子型分布については遺伝子型Cが最も多く、85%に認められ、次いで遺伝子型Bが12%に認められている。
- わが国の急性肝炎では遺伝子型Aの割合が増加しており、特に都市部での性行為ルートによる若年層からの感染が急速に広がっていると考えられている。
- 従来型のIFN治療においては遺伝子型による効果の違いは明らかである。最近では、わが国においてはまだB型肝炎には認可されていないペグインターフェロン (Peg-IFN) 治療の有用性が海外から多く報告されている。
- ラミブジン治療効果とHBV遺伝子型との関連については、治療開始2年後のALT正常化率、HBV DNA陰性化率について、各遺伝子型群間に有意差はみられなかった。
- ラミブジンの長期投与に伴う耐性化の問題に関しては、その後わが国で認可されたアデフォビルの併用投与によってラミブジン耐性株も強力に抑制できるようになっている。

B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus; HBV) は、約3,200塩基の不完全二重鎖DNAウイルスであり、その複製過程においてポリメラーゼ遺伝子がRNAを鋳型としてDNAを複製する逆転写酵素活性をもっていることが特徴である。この逆転写酵素にはいわゆる proof reading 機構が存在しないことがHBV遺伝子の多様性を生み出していると考えられる。世界各地のヒト

から分離同定されたHBV遺伝子は現在までにAからH型の8つの遺伝子型に分類され、その世界分布には地域特異性が存在することが知られている¹⁾。本稿ではHBV遺伝子型の臨床的意義について最近の知見を述べるとともに、このHBV遺伝子型の違いが近年大きく進歩しているB型肝炎の治療法に対してどのような影響を及ぼしているのかを概説する。

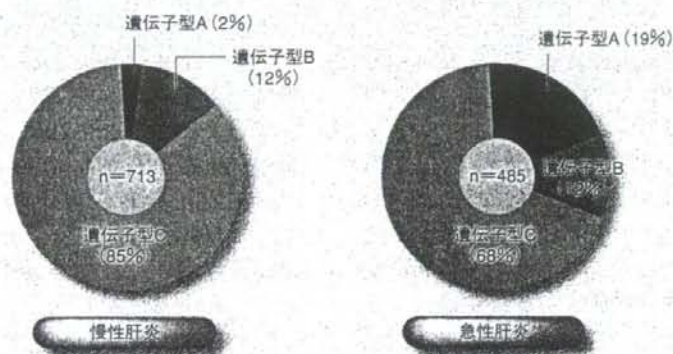


図1 わが国における慢性および急性B型肝炎における遺伝子型分布の比較

特徴	HBV遺伝子型	
	B	C
HBe抗原陽性率	低い	高い
HBe抗体陽性率	高い	低い
セロコンバージョンまでの期間	短い	長い
肝機能 (ALT)	低い	高い
HBVウイルス量	低い	高い
肝組織進展度	軽い	重い
コアプロモーター変異	少ない	多い
プレコア変異	多い	少ない
治療反応性	良好	不良
予後	様々	不良

表1 HBV遺伝子型BとCのウイルス学的、臨床的比較

HBV遺伝子型分類と臨床像

わが国のB型肝炎にけるHBV遺伝子型分布については遺伝子型Cが最も多く、85%に認められ、次いで遺伝子型Bが12%に認められている。遺伝子型AとDはわずかに認められるのみである(図1)²⁾。日本の各地域別におけるHBV遺伝子型分布については、沖縄と東北地方では遺伝子型Bの割合

が他の日本の地域と比較して高く認められ、それ以外の全地域では遺伝子型Cが圧倒的に多く分布している。このことはわが国の慢性HBV感染におけるHBV遺伝子型分布の大きな特徴の一つであると考えられる。

HBV遺伝子型とその臨床学的差異について、遺伝子型BはCと比較して早期にHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へとセロコンバージョンを起こし肝炎が沈静化する。さらに、プレコア変

異(A1896)は遺伝子型Bで多く、コアプロモーター変異(T1762/A1764)は遺伝子型Cで多く認められている(表1)³⁾。また無症候性キャリアーから肝がんへと病態が進行するにつれ、遺伝子型Cの割合が多くなることも明らかとなっている。このことから遺伝子型CはBと比較してウイルスの活動性が強く肝硬変や肝がんへの進展に強く関連する予後不良な遺伝子型であるといえる(表1)。

遺伝子型	治療法			
	インターフェロン (HBe抗原消失率)	ペグインターフェロン (HBe抗原消失率)	ラミブジン (HBe抗原消失率)	アデフォビル (HBV-DNA減少率)
B	41% ^{a)}	44% ^{c)}	14% ^{d)}	-3.42% ^{e)}
C	15% ^{a)}	28% ^{c)}	10% ^{d)}	-3.65% ^{e)}
A	37% ^{b)}	47% ^{c)}	—	-3.58% ^{e)}
D	6% ^{b)}	25% ^{c)}	—	-3.66% ^{e)}
	P<0.01	P=NS	P=NS	P=NS
	P<0.01	P=0.01		P=NS

表2 各種ウイルス剤における治療効果とHBV遺伝子型との関係

a) : Kaoら(文献9)、b) : Erhardtら(文献11)、c) : Janssenら(文献12)、d) : Chanら(文献17)、e) : Westlandら(文献19)

一方B型急性肝炎におけるわが国の遺伝子型分布については遺伝子型Cが最も多く、68%に認められ、ついで遺伝子型Aが19%に認められている(図1)。先のB型慢性肝炎におけるわが国における遺伝子型分布と比較して急性肝炎では遺伝子型Aの割合が増加しており、特に都市部での性行為ルートによる若年層からの感染が急速に広がっていると考えられている。臨床像との関連については遺伝子型Aは肝炎の程度は軽いが遷延化する傾向にあるとされ、一方では遺伝子型Bjの高い劇症化率が示されている⁴⁾。

HBV 遺伝子型の 亜型分類とその臨床像

HBVのある遺伝子領域において、もとの遺伝子型とは異なる遺伝子型を示すHBV組換え遺伝子型の存在が知られている。遺伝子型Bは日本以外のアジアに広く分布しているプレコア/コア領域が遺伝子型Cに置換された組換え遺伝子型Ba(アジア型)とわが国に特異的に分布する組換えのない遺伝子

型Bj(日本型)に分類されている⁵⁾。さらに遺伝子型BjはBaに比較して早期にHBe抗原陽性からHBe抗体陽性へとセロコンバージョンを起こし、肝炎が沈静化するとされている⁶⁾。また台湾においては遺伝子型Bと若年発症肝臓がんとの関連が報告されているが、わが国では遺伝子型Bはむしろ高齢発症肝臓がんとの関連が認められており、若年発症肝臓がんと組換え遺伝子型Baの関与が推測されている。

遺伝子型Aについては、その地理的分布の違いから東南アジア・アフリカに広く分布するAa(アジア・アフリカ型)と欧米地域に分布するAe(欧米型)に亜型分類がなされている⁷⁾。遺伝子型AaはAeと比較してより若年でHBe抗原の消失が認められかつ肝臓がんとの関連が推測されている。ウイルス学的には遺伝子型Aaは他の遺伝子型では認められないプレコアスタートコドン上流のコザック配列の変異およびプレコア領域のエンカプシレーションシグナル配列のG1862TとG1888A変異を認め、血中からの早期HBe抗原消失に関与していると考えられている。

さらに最近では中央アフリカから新たな亜型の遺伝子型Acも報告され遺伝子型Aの起源についても論じられているようである。

わが国に広く分布する遺伝子型Cについても亜型分類がなされ、主にその地理的分布の違いから香港・東南アジア・中国の南部に分布する遺伝子型C1(南アジア型)とわが国を含む韓国・中国の北部に広く分布する遺伝子型C2(東アジア型)である⁸⁾。最近の報告では遺伝子型C1とC2は同じ遺伝子型Cでありながらも異なる遺伝子変異(V1753とT1653)により、それぞれが肝臓がんに関連しているとされ、また遺伝子型C2はC1と比較してより肝臓がんに関連する遺伝子型であると結論されている。

HBV 遺伝子型と 治療効果

1. インターフェロン治療とHBV遺伝子型

B型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)治療はわが国では保険上の

制約もあり、投与期間の問題などから必ずしも満足の得られる結果が得られているわけではない。しかし、厚生労働省の肝炎班会議（B型およびC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究）から公表されたB型慢性肝炎の治療ガイドラインに示されているように、35歳以下の若年の慢性肝炎例ではIFNが第一選択となっている。IFN治療効果とHBV遺伝子型との関連については、台湾からの報告では遺伝子型Bの方がCに比べ有意に有効率が高く^{9,10)}、またドイツからの報告では、遺伝子型Dに比べAが有意に高率にセロコンバージョンを起こしたとしており¹¹⁾、いわゆる従来型のIFN治療においては遺伝子型による効果の違いは明らかである（表2）。最近では、わが国においてはまだB型肝炎には認可されていないペグインターフェロン（Peg-IFN）治療の有用性が海外から多く報告されている。Peg-IFNとHBV遺伝子型との関連についてJanssenらは52週投与後の26週観察後のHBe抗原消失率は遺伝子型BとCではそれぞれ44%と28%で有意差はなかったが、遺伝子型AとDではそれぞれ47%と25%であり、遺伝子型Aにおいて有意に有効性が高かったと報告している（表2）¹²⁾。一方でLauらは48週投与後の24週観察後のHBe抗原消失率は遺伝子型A：52%、B：30%、C：31%、D：22%で各遺伝子型間に差はなかったとしている¹³⁾。

2. 核酸アナログ治療とHBV遺伝子型

a. ラミブジン

ラミブジンはIFNなどの従来薬剤に比べ強い抗ウイルス効果を発揮する

ことが報告されており、海外でのHBe抗原陽性例に対する52週投与ではHBe抗原消失率が32%、セロコンバージョン率が17%であった¹⁴⁾。しかし、1～2年ぐらい経過すると耐性株が出現し抗ウイルス効果は減退する。わが国において熊田らは耐性株の出現については1年目、2年目、3年目、5年目でそれぞれ19.7%、32.2%、43.8%、62.5%と報告している¹⁵⁾。ラミブジン治療効果とHBV遺伝子型との関連については、われわれは複数の施設の協力を得て遺伝子型Ba、BjとC症例において、ケースコントロールスタディを行ったが、治療開始2年後のALT正常化率、HBV DNA陰性化率について、各遺伝子型群間に有意差はみられなかった¹⁶⁾。また、香港からの報告では、遺伝子型BとCの患者でラミブジン治療におけるセロコンバージョン率を検討したが、遺伝子型Bにやや有効率が高いものの、有意差はみられなかったとしているが（表2）¹⁷⁾、一方では遺伝子型Bの方がCより有効率が良好であったとする報告もあり、まだ一定の見解は得られていない。またラミブジン治療による耐性株の出現頻度についても遺伝子型との関係の有無についてもいくつか報告されている。われわれの検討では遺伝子型Cの耐性株の出現頻度は50%であり、Bj群の28%とBa群の13%にくらべ有意に高率であった（図2）¹⁶⁾。

b. アデフォビル

ラミブジンの長期投与に伴う耐性化の問題に関しては、その後わが国で認可されたアデフォビルの併用投与によってラミブジン耐性株も強力に抑制

できるようになっている。アデフォビルの単独投与については、海外では48週投与でHBe抗原陽性例に対するHBV DNA陰性化率は21%、セロコンバージョン率は12%と良好な成績が報告されている¹⁸⁾。また、米国においてアデフォビルの効果を各遺伝子型間で比較したところ、治療効果に差はみられず、人種、地理、HBe抗原の有無などの因子も効果には関連がみられなかったと報告されている（表2）。日本でも認可されたラミブジンとアデフォビルとの併用療法については、ラミブジン耐性患者に対し、アデフォビル単独、あるいはラミブジンとアデフォビルの併用投与で、それぞれ48週後でHBV DNAレベルで-4.0logおよび-3.6logの低下と、47%、53%のALTの正常化率が得られている¹⁹⁾。

c. エンテカビル

最近日本でも認可されたエンテカビルにおける海外での治験成績では、エンテカビル0.5mg、48週間投与でALTの正常化率は68%、セロコンバージョンは21%に認められている²⁰⁾。また24週投与でのHBV DNA陰性化率は84%であり、対照のラミブジンの効果を上回ったと報告されている。一方耐性化については、初回投与例では投与96週で3%にウイルス学的リバウンドがみられたとされており、ラミブジンに比して耐性化出現は低率であると思われる。しかし、ラミブジン耐性化例に対してエンテカビルを投与した場合は、1年で1%、2年で9%のウイルス学的リバウンドが認められている。エンテカビルの治療効果および耐性化出現率とHBV遺伝子型についての関連

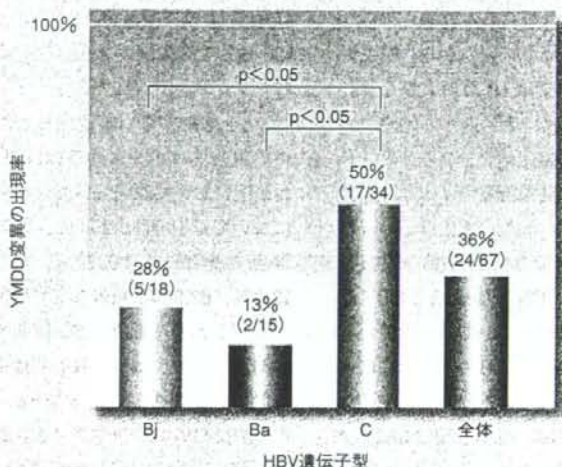


図2 各遺伝子型におけるラミブジン治療2年目のYMDD変異株出現率の比較

は現在までのところ遺伝子型間の明らかな効果の差を示す報告はないが、十分なスタディーが行われておらず今後の検討課題である。

おわりに

HBVの遺伝子型はその地理的分布や臨床像および予後との関連のみでなく、さまざまな抗ウイルス剤に対する

治療効果や耐性化に大きく影響を及ぼしている。HBV遺伝子型の測定はそれぞれの患者にあったより適切な治療法の選択のために有用であると考えられる。

文献

- Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329-38.
- Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al. Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 2001; 34: 590-4.
- Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Japan HBV Genotype Research Group. Hepatology* 2001; 33: 218-23.
- Sugauchi F, Orito E, Ohno T, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatology* 2006; 36: 107-14.
- Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 2002; 76: 5985-92.
- Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003; 124: 925-32.
- Sugauchi F, Kumada H, Acharya SA, et al. Epidemiological and sequence differences between two subtypes (Ae and Aa) of hepatitis B virus genotype A. *J Gen Virol* 2004; 85: 811-20.
- Tanaka Y, Orito E, Yuen MF, et al. Two subtypes (subgenotypes) of hepatitis B virus genotype C: A novel subtyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *Hepatology* 2005; 33: 216-24.
- Kao JH, Wu NH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000; 33: 998-1002.
- Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated

- with better response to interferon therapy in HBeAg chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 2002; 36: 1425-30.
- 11) Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 2000; 31: 716-25.
 - 12) Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B : a randomized trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9.
 - 13) Lau G, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95.
 - 14) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-63.
 - 15) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during longterm treatment. *J Hepatol* 2003; 38: 315-21.
 - 16) Orito E, Fujiwara K, Tanaka Y, et al. A case-control study of response to lamivudine therapy for 2 years in Japanese and Chinese patients chronically infected with hepatitis B virus of genotypes Bj, Ba and C. *Hepato Res* 2006; 35: 127-34.
 - 17) Chan HLY, Wong ML, Hui AY, et al. Hepatitis B virus genotype has no impact on hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine treatment. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2695-7.
 - 18) Peters MG, Hann HW, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004; 126: 91-101.
 - 19) Westland C, Delaney W 4th, Yang H, et al. Hepatitis B virus genotypes and virologic response in 694 patients in phase III studies of adefovir dipivoxil 1. *Gastroenterology* 2003; 125: 107-16.
 - 20) Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001-10.