

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

- 12) Suzuki F, Chayama K, Kobayashi M, et al : Novel hepatitis B variants in sibling carriers positive for antibody to hepatitis B surface antigen. *Int Hepatol Commun* 4 : 121-125, 1995
- 13) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al : Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 46 : 182-189, 2003
- 14) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, et al : Virological and biochemical relapse after discontinuation of lamivudine monotherapy for chronic hepatitis B in Japan : comparison with breakthrough hepatitis during long-term treatment. *Intervirology* 48 : 174-182, 2005
- 15) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, et al : Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 30 : 567-572, 1999
- 16) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al : Clinical and virological features of non-breakthrough and severe exacerbation due to lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. *J Med Virol* 78 : 341-352, 2006
- 17) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al : YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance : A study by invitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 29 : 939-945, 1999
- 18) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al : Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 125 : 292-297, 2003
- 19) Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al : Clinical emergence of Entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 48 : 3498-3507, 2004
- 20) 鈴木文孝, 鈴木義之, 芥田憲夫ほか : Lamivudine 耐性ウイルスに対して Entecavir を投与した B 型慢性肝炎例から検出された新たな Entecavir 耐性ウイルス. *肝臓* 46 : 523, 2005
- 21) Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 44 : 1656-1665, 2006

肝疾患 *Review*

肝炎の臨床

ウイルス変異・G6
B型・C型肝炎の
移植後肝炎
肝硬変の抗ウイルス
ALT正常者の肝炎

2008-2009

肝癌の診断

グローバルにみた肝
アルゴリズム
肝癌の再発抑止
肥満・NASH・糖尿病
Progenitor Cell

非ウイルス

糖尿病の予後
PBCの病因と
NASHからの発
BCAAによる
胆汁酸による
制御性T細胞
肝臓

肝疾患 Review 2008-2009

2008年6月10日 第1版1刷発行

監修 小俣 政男
編集 河田 純男／横須賀 収／工藤 正俊／榎本 信幸
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 代
印刷所 株式会社シナノ

ISBN978-4-88875-207-7 ¥8000E

©2008 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

 <例>日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に例日本著作出版権管理システム (☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199) の承諾を得てください。

第1章 肝炎の基礎

(3) HCV コア遺伝子変異の臨床

芥田憲夫, 熊田博光

重要なポイント

- PEG-IFN + リバビリン併用療法効果予測因子として Core aa70・aa91 置換が重要である。
- Core aa70・aa91 置換に治療開始後 48 時間のウイルス動態を組み合わせることで治療効果予測の精度を上げることができる。
- Core aa70・aa91 置換は肝発癌に寄与する独立要因である。

はじめに

現在最強の抗 HCV 療法であるペグインターフェロン (PEG-IFN) + リバビリン併用療法で HCV genotype 1b・高ウイルス量の難治例の治療率は約 50% まで改善した。この治療の Non-Sustained Virological Response (Non SVR) 例を治療前で予測することは、IFN 少量間歇療法・肝底療法といった肝発癌予防を目的とした安全かつ有効な治療への早期移行を可能にする。逆に、SVR 例を治療前に予測できれば、副作用が出やすく強力な治療が躊躇される高齢者であっても PEG-IFN + リバビリン併用療法は一つの選択肢となる。

このような PEG-IFN + リバビリン併用療法治療成績を予測する治療前のウイルス学的要因として、当院では 2005 年から HCV コア領域の 70・91 番目のアミノ酸置換 (Core aa70・aa91 置換) が重要であることを報告してきた¹⁾。それまでは、併用療法治療成績を予測するウイルス学的要因に関する詳細な検討は行われておらず、とくにコア領域は HCV 各型間においてもっともアミノ酸配列が保存されていることか

ら、治療成績に影響するようなアミノ酸置換を見出せる可能性は低いと考えられていた。しかし、2007 年に入りアメリカの多施設共同研究で Core aa70 の置換が PEG-IFN + リバビリン併用療法の治療成績に影響するという成績が報告されるようになった²⁾。

本稿では、コア遺伝子変異の PEG-IFN + リバビリン併用療法における重要性和肝炎治療の最終目標である肝発癌に及ぼす影響について述べる。

I. HCV コア領域に着目した経緯

当院では、2002 年から肝細胞の脂肪化の程度が C 型慢性肝炎に対する IFN 単独療法における治療抵抗性に関与していることを報告してきた³⁾。一方で肝細胞の脂肪化にはコア領域が関与しており⁴⁾、ノックアウトマウスを用いた実験ではコア領域は肝細胞脂肪化のみならず、肝発癌にも関与することが示されていた⁵⁾。そこでわれわれは少数例の Genotype 1b・高ウイルス量 (100 KIU/ml 以上) の難治例を用いて肝細胞脂肪化の程度に影響する特徴的なコア

アミノ酸置換を指摘できるかについて当初は検討していたが、脂肪化の程度に影響する特徴的なアミノ酸置換を指摘するまでには至らなかった。ただし、コアアミノ酸配列を PEG-IFN + リバビリン併用の治療成績から見てみると、治療中に HCV RNA が陰性化しない究極の治療抵抗例 (Non-Virological Response ; NVR) では Core aa70・aa91 が特徴的な置換を有している可能性が示唆された。とくに aa70 は Arginine (R) (wild type) から Glutamine (Q) もしくは Histidine (H) に置換 (R70Q/H) され、aa91 は Leucine (L) (wild type) から Methionine (M) に置換 (L91M) される傾向があることが確認された (aa70・aa91 ともに Wild type の場合を

Double wild-type と表記) (図 2-1-7)。よってこの仮説を証明するために、当院で PEG-IFN + リバビリン併用療法 48 週間を施行した Genotype 1b・高ウイルス量の C 型慢性肝炎初回治療例を対象として、コア領域と治療成績との関係を多変量解析で見ると、Core aa70・aa91 置換 (Non-double wild-type) が NVR に寄与するウイルス学的要因であることが証明された (図 2-1-8)¹⁾。

HCV コアアミノ酸置換と NVR

当院における PEG-IFN + リバビリン併用 48 週間治療の NVR は 29% で、NVR に寄与する

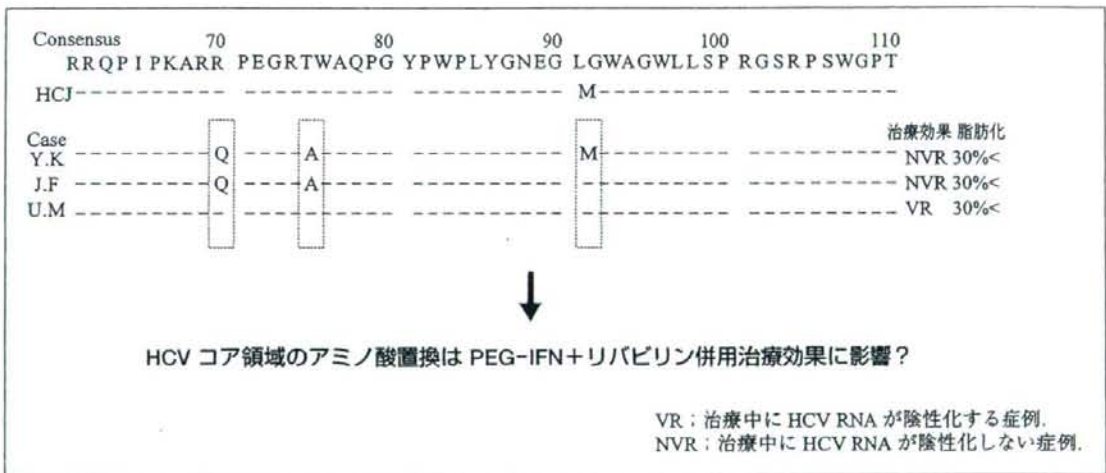


図 2-1-7 肝細胞脂肪化中等度以上を有する Genotype 1b・高ウイルス量 3 症例の HCV コア領域アミノ酸配列と PEG-IFN + リバビリン併用 48 週投与の治療成績

用語の解説

Double wild-type

Core aa70・aa91 置換がともに wild type の場合を示す。aa70 は Arginine (R) (wild type) から Glutamine (Q) もしくは Histidine (H) に置換 (R70Q/H) され、aa91 は Leucine (L) (wild type) から Methionine (M) に置換 (L91M) される傾向がある。

Non-Virological Response (NVR)

治療中に HCV RNA が陰性化しない治療抵抗例を示す。

Prompt Virological Response (PVR)

HCV RNA 量が治療開始後 48 時間で 1.0 log 以上低下した場合を示す。

	70	80	90	100	110
Consensus	RRQPIPKARR	PEGRTWAQPG	YFWPLYGNEG	LOWAOWLLSP	ROSRKPSWQFT
HCI			M		

■Efficacy : NVR (12例)

Case	70	80	90	100	110
1	Q	A			S
2	Q	A			
3	H	A			
4		D		M	
5				M	N
6				M	
7				M	
8	Q	A		M	N
9	Q		L	M	
10	Q	F		M	
11	Q	A		M	N
12	Q	A		M	

■Efficacy : VR (38例)

Case	70	80	90	100	110
13		A			N
14		S			H
15		A			
16					
17					H
18		A	T		
19		A			S
20					
21					
22					
23		A			
24		A			
25					
26		A			
27		A			
28					
29	Q				
30				M	A
31				M	
32				M	
33		V		M	N
34	Q	A		M	
35	Q	A		M	
36	Q	Q		M	
37	H	D		M	
38	H			M	
39		A			
40		A			
41		P			
42					N
43		A			S
44					
45	Q	A			N
46				M	
47				M	N
48				M	
49				M	H
50				M	N

↓

NVR に寄与するウイルス学的要因 (多変量解析)

Factor	Category	Odds ratio (95%CI)	p
Substitution of aa 70	1: Absent	1	0.013
	2: Present	22.2 (1.905~258.3)	
Substitution of aa 91	1: Absent	1	0.016
	1: Present	19.5 (1.737~219.3)	

aa70; Glutamine (Q/H), aa91; Methionine (M) に置換される傾向あり。

図 2-1-8 IFN + リバビリン併用療法ウイルス学的不応例 (NVR) に寄与するウイルス学的要因

- Genotype 1b・高ウイルス量症例のコア領域

[Akuta, N., et al.: Intervirology 48; 372-380, 2005¹⁾

より一部改変して引用]

治療前予測因子をウイルス・宿主・治療といった多方面の要因を含めて多変量解を行うと、Core aa70・aa91置換 (Non-double wild-type) は有力な独立因子であった (表 2-1-3)⁶⁾。またコアのアミノ酸パターンから治療成績を見ると、R70Q and/or L91M の置換は NVR で 92% と、高率に確認された (表 2-1-4)¹⁾。さらに、治療開始後 24 週間以内に HCV RNA 量が 2.0 log 以上低下しない究極の難治例を Absolute NVR (ANVR)、その他の NVR を Relative NVR (RNVR) と細分化すると、NVR の 45% が ANVR であった。さらに、コア領域との関係を解析した結果、aa70 and/or aa91 置換 (Non-double wild-type) は ANVR 95%、RNVR 63%、VR 41% で確認され、R70Q and/or L91M は ANVR 90%、RNVR 63%、VR 41% で確認された (図 2-1-9)⁷⁾。

III. HCV コアアミノ酸置換と SVR

当院における PEG-IFN + リバビリン併用 48 週間治療の SVR は 47% で、SVR に寄与する治療前予測因子をウイルス・宿主・治療といった多方面の要因を含めて多変量解を行うと、Core aa70・aa91 置換 (Double wild-type) は有力な独立因子であった (表 2-1-5)^{6), 8)}。

そのほかに SVR に寄与する独立要因としては性別 (男性)、年齢 (<55 歳)、AFP (<11 μg/l)、ICGR15 (<10%)、LDL-コレステロール (≥ 86 mg/dl)、γ GTP (<109 IU/l)、白血球数 (≥ 4,500/mm³)、リバビリン投与量 (≥ 11.0 mg/kg) が有力な要因であった。このようにリバビリン併用療法の治療効果は、ウイルス要因 (Core aa70・aa91 置換)、宿主要因 (性別、年齢、AFP、ICGR15、LDL-コレステロール、γ GTP、白血球数)、治療要因 (リバビリン投与量) といった 3 要因が絡み合って決定されることがわかる^{6), 8)}。

表 2-1-3 PEG-IFN + リバビリン併用療法 (48 週間 study) を施行した Genotype 1b・高ウイルス量症例における NVR に寄与する因子 (多変量解析)

Factor	Category	Odds ratio (95% CI)	p
Core aa70・aa91 置換*	1: double wild-type	1	
	2: non-double wild-type	17.86 (4.132~76.92)	<0.001
LDL-コレステロール (mg/dl)	1: ≥ 86	1	
	2: <86	6.803 (1.859~25.00)	0.004
AFP ($\mu\text{g/l}$)	1: <11	1	
	2: ≥ 11	5.525 (1.608~18.87)	0.007
HCV RNA 量 (KIU/ml)	1: $\geq 2,000$	1	
	2: <2,000	4.098 (1.359~12.35)	0.012
尿酸 (mg/dl)	1: ≥ 7.0	1	
	2: <7.0	9.259 (1.414~58.82)	0.020

*: aa70・aa91 ともに wild-type の場合を double wild-type とし、それ以外を non-double wild-type とした。(Multivariate logistic regression)

[Akuta, N., et al.: J. Med. Virol. 79; 1686-1695, 2007⁶⁾ より一部改変して引用]

表 2-1-4 HCV コア領域アミノ酸置換パターンからみた IFN + リバビリン併用療法 (48 週間 study) の治療成績

	NVR (n=12)	VR (n=38)	p*
アミノ酸置換部位			
aa70	8 (66.7%)	7 (18.4%)	0.003
aa91	9 (75.0%)	14 (36.8%)	0.044
aa70 and 91	5 (41.7%)	5 (13.2%)	0.046
aa70 and/or 91	12 (100%)	16 (42.1%)	<0.001
アミノ酸置換パターン			
Q at aa70	7 (58.3%)	5 (13.2%)	0.004
M at aa91	9 (75.0%)	14 (36.8%)	0.044
Q-M at aa70 and 91	5 (41.7%)	3 (7.9%)	0.014
Q at aa70 and/or M at aa91	11 (91.7%)	16 (42.1%)	0.003

*: NVR vs. VR (Fisher's exact probability test)

Q: Glutamine, M: Methionine, N: Asparagine

VR: 治療中に HCV RNA が陰性化した症例

NVR: 治療中に HCV RNA が陰性化しない症例

[Akuta, N., et al.: Intervirology 48; 372-380, 2005¹⁾

より一部改変して引用]

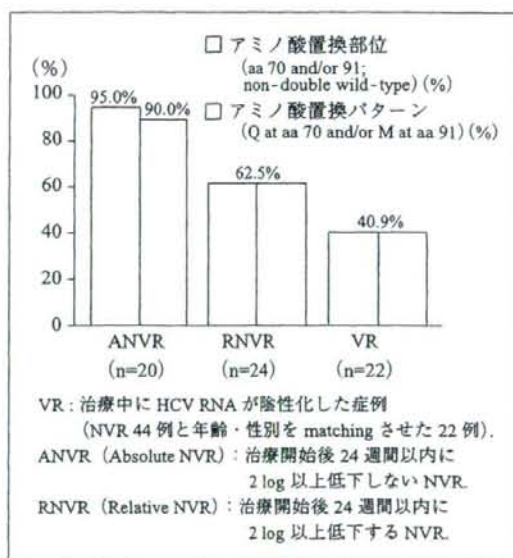


図 2-1-9 HCV コアアミノ酸置換からみた IFN + リバビリン併用療法の治療成績

[Akuta, N., et al.: J. Med. Virol. 78; 83-90, 2006⁷⁾

より一部改変して引用]

HCV コアアミノ酸置換とウイルス動態を組み合わせた治療効果予測

治療前要因の Core aa70・aa91 置換に治療開

始後、早期のウイルス動態を組み合わせることによって、より効果的な早期治療効果判定が可能となる。

Core aa70・aa91 が Double wild-type の場合

表 2-1-5 PEG-IFN + リバビリン併用療法 (48 週間 study) を施行した Genotype 1b・高ウイルス量症例における SVR に寄与する因子 (多変量解析)

Factor	Category	Odds ratio (95% CI)	p
Core aa70・aa91 置換*	1: non-double wild-type	1	0.001
	2: double wild-type	5.988 (2.070~17.24)	
性別	1: 女性	1	0.002
	2: 男性	5.882 (1.901~18.18)	
AFP ($\mu\text{g/l}$)	1: ≥ 11	1	0.005
	2: < 11	7.576 (1.828~31.25)	
白血球数 (/ mm^3)	1: $< 4,500$	1	0.011
	2: $\geq 4,500$	4.031 (1.374~11.83)	
リバビリン投与量 (mg/kg)	1: < 11.0	1	0.029
	2: ≥ 11.0	3.156 (1.128~8.825)	
年齢 (歳)	1: ≥ 55	1	0.030
	2: < 55	3.125 (1.120~8.696)	

*: aa70・aa91ともにwild-typeの場合をdouble wild-typeとし、それ以外をnon-double wild-typeとした。(Multivariate logistic regression)

[Akuta, N., et al.: J. Med. Virol. 79: 1686-1695, 2007⁹⁾ より一部改変して引用]

は、ウイルス動態を組み合わせるまでもなく End of Treatment Response (ETR; 治療終了時の HCV RNA 陰性) 93%, SVR 63% と良好な治療成績が期待できるが、Non-double wild-type の場合は早期ウイルス動態を組み合わせるにより、良好な治療効果予測ができる。とくに、Prompt Virological Response (PVR; HCV RNA 量が治療開始後 48 時間で 1.0 log 以上低下)、Rapid Virological Response (RVR; 治療開始後 4 週間で 2.0 log 以上低下)、Early Virological Response (EVR; 治療開始後 12 週間で 2.0 log 以上低下) といった経時的判定を組み合わせることによって治療効果予測の精度を上げることができる (図 2-1-10)⁹⁾。なかでも PVR との組み合わせは EVR との組み合わせとほぼ同等の治療効果予測が可能であることから、治療開始後 48 時間以内の早期に Non SVR 症例の判定が可能となる。

このように Non SVR を予測することは、肝発癌予防を目指した安全かつ有効な治療への早

期移行を可能にし、医療経済の面からも早期中止の指標として活用できる。逆に、C 型肝炎患者の高齢化に伴いリバビリン併用療法の副作用が懸念され治療導入が躊躇される症例が増加しているが、Core aa70・aa91 置換が Double wild-type の症例は高率に ETR, SVR を望めることから治療導入の指標ともなる。

V. HCV コア領域以外からみた治療成績

抗 HCV 療法の治療効果予測に有用なウイルス学要因としては、Core aa70・aa91 置換以外では NS5A region が有力である (図 2-1-11)。

とくに、NS5A aa2209-2248 [Interferon Sensitivity Determining Region (ISDR)] は重要である^{10), 11)}。これは従来 IFN 単独療法で有力であることが報告されてきたが、当院における Genotype 1b・高ウイルス量に対する PEG-IFN + リバビリン併用 48 週間治療においては、ISDR 変異数 1 以下の SVR が 47% であるのに対して、2 以上では

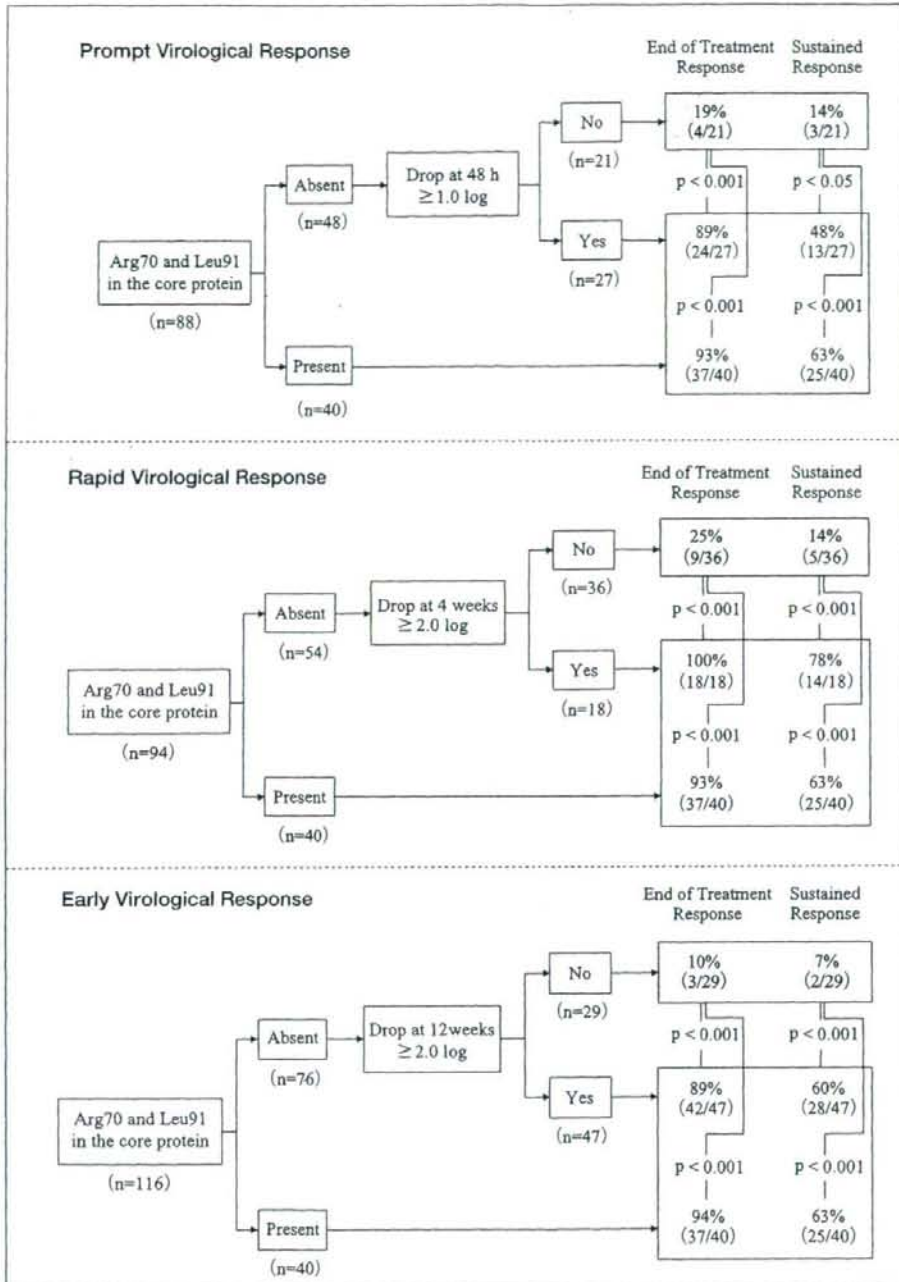


図 2-1-10 HCV コアアミノ酸置換とウイルス動態を組み合わせた治療効果予測
 [Akuta, N., et al. : Intervirology 50 ; 361-368, 2007⁹⁾ より一部改変して引用]

65%と良好な治療成績が得られている(統計学的に有意差あり)。このように ISDR は PEG-IFN + リバビリン併用療法においても有力な

SVR 予測因子になりうるため、今後さらなる検討を要する。

さらに、NS5A aa2356-2379 (V3 region) を含

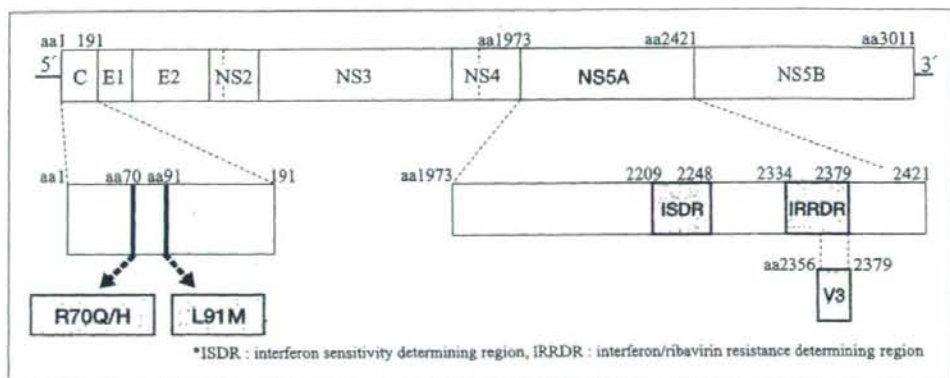


図 2-1-11 IFN 関連療法の治療感受性に影響する領域

表 2-1-6 C 型慢性肝炎 Genotype 1b で IFN 単独療法を導入された初期 313 例における肝発癌に寄与する要因 (多変量解析)

Factors	Category	Odds ratio (95% CI)	P
肝組織進行度	1: F1, F2	1	
	2: F3	10.2 (3.65~28.5)	<0.001
Core aa70・aa91置換	1: double wild-type	1	
	2: non-double wild-type	5.92 (1.58~22.2)	0.008

Cox proportional hazard model

〔Akuta, N., et al.: Hepatology 46; 1357-1364, 2007¹³⁾ より一部改変して引用〕

む NS5A aa2334-2379 (Interferon/Ribavirin Resistance Determining Region; IRRDR) のアミノ酸変異数が、治療効果に影響することも報告されている¹²⁾。今後はコア領域以外も含めた網羅的なウイルス学的解析を行う必要がある。

Ⅵ. HCV コアアミノ酸置換と肝発癌

当院では、PEG-IFN + リバビリン併用療法における難治要因である Core aa70・aa91 置換が、肝発癌に及ぼす影響についても報告している。IFN 単独療法導入後長期観察された症例で肝発癌に寄与する要因を検討した結果、Core aa70・aa91 置換が non-double wild-type の症例では double wild-type の症例よりも肝発癌率が高いことが確認された (図 2-1-12)。また多変量

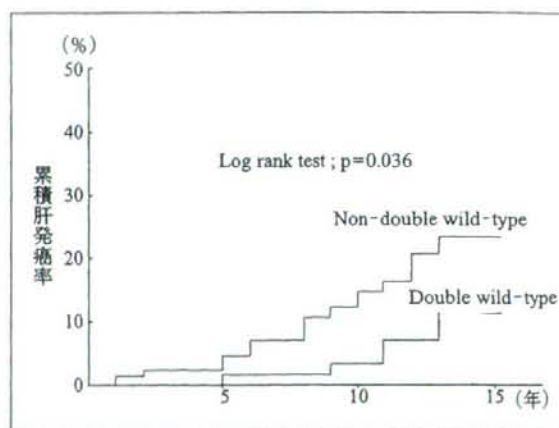


図 2-1-12 C 型慢性肝炎 Genotype 1b で IFN 単独療法を導入された初期 313 例におけるコア領域アミノ酸置換からみた累積肝発癌率

〔Akuta, N., et al.: Hepatology 46; 1357-1364, 2007¹⁾ より一部改変して引用〕

解析でも肝発癌に寄与する独立要因であることが確認された(表2-1-6)¹³⁾。このように Core aa70・aa91 置換は PEG-IFN + リバビリン併用療法の治療効果予測因子であるだけでなく、肝発癌に寄与する独立要因であることも確認された。Core aa70・aa91 置換が肝発癌にも影響するという成績は、最強の抗 HCV 療法でも治癒しない症例が肝発癌する可能性が高くなるという意味では、無理のない成績であるといえる。さらに、これはノックアウトマウスでコア領域が肝発癌に影響しているという報告を臨床面から支持する成績といえる⁵⁾。

おわりに

われわれの提唱する Core aa70・aa91 置換は現在最強の抗 HCV 療法の PEG-IFN + リバビリン併用療法における治療効果の指標であるばかりでなく、肝発癌の独立要因にも成りうることから、高齢化傾向にある日本の C 型肝炎患者に安全かつ効果的な肝発癌予防を行うための一指標として将来活用できる可能性がある。さらに、われわれの提唱するコア遺伝子変異が薬剤耐性メカニズムの解明や抗 HCV 療法の開発につながることを将来期待される。

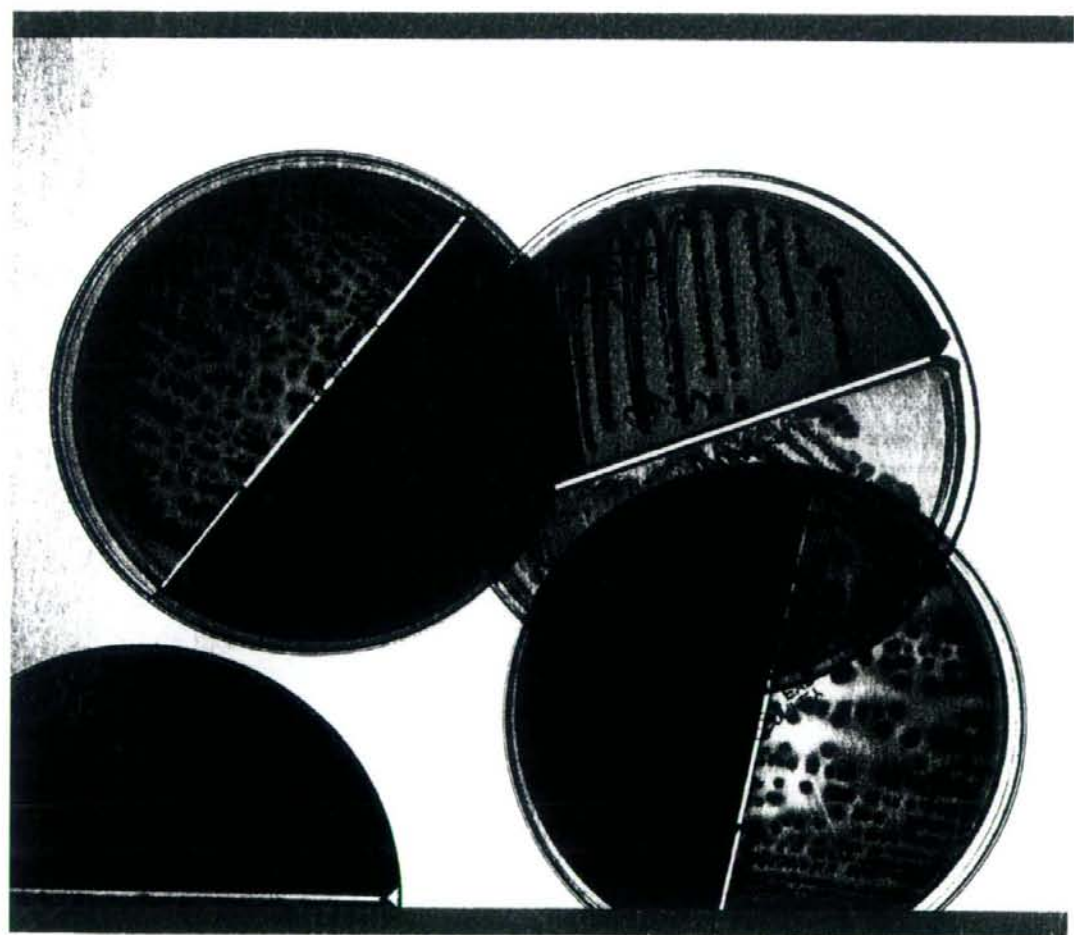
文 献

- 1) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48 ; 372-380, 2005
- 2) Donlin, M.J., Cannon, N.A., et al. : Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J. Virol.* 1 ; 8211-8224, 2007
- 3) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Efficacy of interferon monotherapy to 394 consecutive naive cases infected with hepatitis C virus genotype 2a in Japan ; Therapy efficacy as consequence of tripartite interaction of viral, host and interferon treatment-related factors. *J. Hepatol.* 37 ; 831-836, 2002
- 4) Moriya, K., Yotsuyanagi, H., et al. : Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J. Gen. Virol.* 78 ; 1527-1531, 1997
- 5) Moriya, K., Fujie, H., et al. : The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat. Med.* 4 ; 1065-1067, 1998
- 6) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J. Med. Virol.* 79 ; 1686-1695, 2007
- 7) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J. Med. Virol.* 78 ; 83-90, 2006
- 8) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b : amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J. Hepatol.* 46 ; 403-410, 2007
- 9) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 50 ; 361-368, 2007
- 10) Enomoto, N., Sakuma, I., et al. : Comparison of full-length sequences of interferon sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. *J. Clin. Invest.* 96 ; 224-230, 1995
- 11) Enomoto, N., Sakuma, I., et al. : Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N. Engl. J. Med.* 334 ; 77-81, 1996
- 12) El-Shamy, A., Sasayama, M., et al. : Prediction of efficient virological response to pegylated interferon/ribavirin combination therapy by NS5A sequences of hepatitis C virus and anti-NS5A antibodies in pre-treatment sera. *Microbiol. Immunol.* 51 ; 471-482, 2007
- 13) Akuta, N., Suzuki, F., et al. : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 46 ; 1357-1364, 2007

KEY WORD

感染症
第2版

編集 | 山口惠三
戸塚恭一



先端医学社

KEY WORD **感染症** [第2版]

1996年12月5日 第1版第1刷発行
2008年8月1日 第2版第1刷発行©

定価 4,725 円 (本体 4,500 円 + 税 5%)

編 者 山口 惠三
戸塚 恭一
発行者 鯨岡 哲

発行所 株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8
KDX 浜町ビル
電 話 (03) 3667-5656(代)
F A X (03) 3667-5657
<http://www.sentan.com>
E-mail:book@sentan.com
振 替 00190-0-703930
表紙/© Walter Hodges/CORBIS/amanaimages
印刷所/三報社印刷株式会社

乱丁・落丁はお取替えいたします。

Printed in Japan

ISBN978-4-88407-483-8 C3047 ¥4500E

C型肝炎

● Hepatitis C

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) とは HCV は 1989 年に発見されて以来、基礎的、臨床的にも世界的に研究が進展した。

HCV は約 9,000 個の塩基からなる遺伝子構造をもち、RNA で増殖する。遺伝子の配列の違いにより約 30 種類の遺伝子型 (ゲノタイプ) が存在し、わが国では 1b 型が約 70%、2a 型が約 20%、2b 型が約 5%、その他が 5% という分布である。これに対し、抗原抗体反応を用いて簡便に HCV を 2 つのグループに分類する方法もあり (グループ分類法)、グループ 1 の大半はゲノタイプ 1a、1b、グループ 2 は 2a、2b、2c、3a、3b である。

HCV の感染経路

主として、輸血、血液製剤投与、鍼治療、覚醒剤注射、刺青などにより感染しうると考えられている。C型肝炎は B型肝炎と比較し血中のウイルス量が少ないため、感染力は弱く、母子感染や性交渉による感染はまれである。また、近年輸血においては、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV)、HCV のスクリーニングが確立されており、輸血における新たな感染者は激減した。

現在、HCV に対するワクチンは未開発であり、感染機会がみられた場合には感染部位の十分な洗浄と、その後の定期的な肝機能検査のフォローが必要である。

C型肝炎の特徴

1) ウイルスが変異しやすい

HCV は RNA ウイルスであり、核酸の突然変異をきたしやすい。その原因としては、RNA ウイルスには DNA ポリメラーゼがないためと考えら

れている。DNA の複製増殖に作用する DNA ポリメラーゼは、誤って組み込まれた核酸部分を切り取って、正しい核酸を合成し直す作用を有するのに対し、RNA ウイルスの増殖複製に関する RNA ポリメラーゼにはこうした修復機構がない。

2) 慢性化しやすい

急性 C型肝炎に罹患した場合、自然経過では約 70% の症例で慢性化がみられる。この原因は完全には解明されていないが、HCV は肝細胞以外にリンパ球系細胞にも感染し、免疫系の機能低下をきたすため、ウイルス排除が阻害される可能性、また HCV は変異が速いため、抗体ができて変異した HCV が増殖しつづける可能性が考えられる。

3) 慢性化例では自然治癒しにくく、肝硬変に移行、肝癌が発生しやすい

HCV に罹患し、いったん慢性化すると自然経過でウイルスが排除されることはきわめてまれである。また徐々に組織学的進展がみられることが多く、とくにトランスアミナーゼの上昇をくり返した場合にはこの確率が高くなる。通常 C型慢性肝炎から肝硬変移行率は年率 2% 強である。さらに肝発癌に関しては、慢性肝炎から年率 1~2%、肝硬変からは年率 5~8% 発癌を認める。

C型肝炎の診断

HCV 抗体は、HCV 感染後トランスアミナーゼの異常が出現してから数週間遅れて陽性化する。HCV 抗体が陽性の場合には、HCV RNA を測定し、現在 HCV に感染しているのか、過去の感染の既往かを判断する必要がある。

C型肝炎の治療

C型肝炎の根治的治療の中心はインターフェロン療法である。ウイルスのタイプと量によりその治療効果は大きく異なる。現在はペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が標準的な治療となり、難治例とされてきたゲノタイプ 1b、高ウイルス量例でも、40~50% の症例でウイルス排除が可能となり、2 型の症例においては 80% 以上の

有効性が期待できる。これによりウイルスが排除できなかった症例、また副作用の点から強力な治療の選択が不可能な症例に対しては、肝機能の安定化および発癌予防を目的として、インターフェロン少量長期療法、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸の投与、瀉血療法などが選択される。

まとめ

C型肝炎症例は、自覚症状に乏しく、採血以外に診療の方法がなく、患者自身が通院していることに意義を感じなくなってしまう、自己判断で通院を中断してしまう症例がある。その結果、重症化したり、進行した癌の状態になってから再び受診してくることがある。肝炎について十分な説明をおこない、必ず定期的に受診するよう指導することも肝炎治療にあたっては重要なことである。

(瀬崎ひとみ/熊田博光)

レビュー文献

- コンセンサス肝疾患 2007, 岡上武, 小俣政男, 林紀夫ほか編, 日本メディカルセンター, 東京, 2007
- Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y *et al*: Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* 79: 1686-1695, 2007

【関連語】

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV)
C型慢性肝炎
インターフェロン (IFN)

編集 小池 和彦

肝炎の

インターフェロン

治療

up to date

2009

㊦ 日本メディカルセンター

肝炎のインターフェロン治療 up to date 2009

2008年9月1日 第1版1刷発行

編集 小池 和彦
発行者 増永 和也
発行所 株式会社 日本メディカルセンター
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 (代)
印刷所 三報社印刷株式会社

ISBN978-4-88875-210-7 ¥3600E

© 2008 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

JCLS < ㈱日本著作出版権管理システム委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に㈱日本著作出版権管理システム (☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199) の承諾を得てください。

1 C型肝炎のインターフェロン治療

(1) C型慢性肝炎治療ガイドラインとは

ポイント 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)「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」の研究班では、C型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している。ガイドラインは毎年改訂されているが、平成19年度のガイドラインでは、インターフェロン療法の初回治療と再治療、発癌抑制を目指した血清ALT値正常症例に対する抗ウイルス治療のガイドラインを提示している。

Key words C型肝炎、ガイドライン、インターフェロン

はじめに

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)における「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」の研究班では班員の研究結果に基づきC型慢性肝炎治療のガイドラインを作成している¹⁾。このガイドラインについて解説する。

I 平成19年度C型慢性肝炎に対する治療のガイドライン

C型慢性肝炎に対する治療のガイドラインは「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的研究」として、平成13年度より作成されているものである。治療法の進歩とともに各年度ごとに改訂を行っている。平成19年度のガイドラインでは、インターフェロン(IFN)療法の初回治療と再治療、発癌抑制を目指した血清ALT値正常のC型肝炎例に対する抗ウイルス治療のガイドラインを提示している。

1. インターフェロン治療

- Point ② genotype 1 の高ウイルス量症例では PEG-IFN α とリバビリンの 48 週間併用療法が治療の基本。
 genotype 2 の高ウイルス量症例では PEG-IFN α 2b とリバビリンの 24 週間併用療法が治療の基本。

IFN の初回投与例においては、genotype 1 の高ウイルス量症例では、ペグ・インターフェロン (PEG-IFN) α 2b とリバビリン (ribavirin) 併用療法の 48 週間、あるいは PEG-IFN α 2a とリバビリン併用療法 48 週間が標準投与である。一方、genotype 2 の高ウイルス量症例は、PEG-IFN α 2b とリバビリン併用療法の 24 週間投与が標準投与である。また低ウイルス量の genotype 1 に関しては、IFN 単独療法の 24 週間投与、あるいは PEG-IFN α 2a の 24～48 週間投与が標準投与である。低ウイルス量の genotype 2 に関しては、IFN の 8～24 週間連日および間欠投与方法、あるいは PEG-IFN α 2a の 24～48 週間投与が標準投与である (表 1)。

一方、C 型慢性肝炎に対する再治療のガイドラインの基本概念は、初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防 (発癌予防目的) を目指した ALT の正常化あるいは安定化のための治療法かを選択すべきであるとしている (表 2)。初回 IFN 単独の無効例への再投与は、IFN とリバビリン併用療法が治療の基本である。また、リバビリン併用療法の非適応例、あるいはリバビリン併用療法の無反応例では、IFN の長期投与が望ましい。しかし、IFN 製剤は副作用や合併症のため適応とならない症例も存在し、また IFN 単独ではトランスアミナーゼの改善が得られない症例も存在する。こ

表 1 C 型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	genotype 1	genotype 2
高ウイルス量 1 Meq/ml 5.0 Log IU/ml 300 fmol/l 以上	PEG-IFN α 2b : Peg-Intron + ribavirin : Rebetol (48 週間) PEG-IFN α 2a : Pegasys + ribavirin : Copegus (48 週間)	PEG-IFN α 2b : Peg-Intron + ribavirin : Rebetol (24 週間)
低ウイルス量 1 Meq/ml 5.0 Log IU/ml 300 fmol/l 未満	IFN (24 週間) PEG-IFN α 2a : Pegasys (24～48 週間)	IFN (8～24 週間) PEG-IFN α 2a : Pegasys (24～48 週間)

〔文献 1〕より引用

表2 C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対してインターフェロン(IFN)の再治療は初回治療の無効の要因を検討し、治癒目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値の正常化、あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

1. 初回IFN無効例への再投与はIFN+ribavirin併用療法が、治療の基本である。
2. ribavirin併用療法の非適応例あるいはribavirin併用療法で無反応例では、IFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤(PEG製剤を除く)は、在宅自己注射が可能。
3. IFN非適応例およびIFNでALT値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
4. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値はstage 1(F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2~3(F2~F3)では、極力正常値ALT \leq 30 IU/lにcontrolする。
5. ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝炎患進行度、HCVの遺伝子変異(Core領域70、91の置換、ISDR変異)などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

SNMC：強力ネオミノファーゲンC、UDCA：ウルソデオキシコール酸、ISDR：IFN sensitivity-determinant region

(文献1)より引用)

こうした症例に対して、肝庇護剤のグリチルリチン製剤・ウルソデオキシコール酸(ウルソ)・小柴胡湯または瀉血療法の、単独または組み合わせによる治療が必要である。こうした治療による血清トランスアミナーゼの目標値は、組織所見がF1では、持続的に基準値の1.5倍以下にコントロールし、F2・F3では、極力ALT正常値(30 IU/l)以下にコントロールすることを推奨している。

さらに平成19年度のC型慢性肝炎治療の補足として、

1) genotype 1b・高ウイルス量症例へのPEG-IFNとリバビリン併用療法(72週間投与)の基準としては、投与開始12週後に、HCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性(TaqMan PCR)で、36週までに陰性化した例では、プラス24週(トータル72週間)の延長投与が望ましい。

2) genotype 1b・高ウイルス量症例へのPEG-IFNとリバビリン併用療法投与開始24週後に、HCV-RNAが陽性(TaqMan PCR)でもALT値正常化例は、48週まで治療継続を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。

3) PEG-IFNとリバビリン非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間欠投与とし、最大8週間でHCV-RNAが陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する、としている。