





れたら専門医にコンサルテーションすべきかわかりやすいように基準を示し、それを▲印や×印などで表記することで視覚的に分かりやすくした(図12-45)。タスクの経時的記載欄では、どの検査をどのタイミングで、どちらの医療機関で実施するかを添付文書に準拠し記載した。また、見逃しやすい甲状腺機能の定期的チェックや、肝がんのスクリーニングも盛り込んである。また、投与薬の内容や量なども双方にわかりやすいように経時的に記載することとした。

アウトカムは下段に記すこととしたが、「インターフェロン治療連携パス」では、インターフェロン療法に伴う起こりうる副作用がこのシートをみれば一目でわかるように記載されている。これも「インターフェロン治療連携パス」のひとつの特徴である(図12-47)。

## 6 地域一体となった医療連携システムの構築

筆者らの目的は、単にがん診療連携パスを作成し整備することではない。それを実際に運用し、実効性のある肝がん撲滅医療を展開し実質的な成果をあげることが目的である。そのためには、先にも述べた通り、医療連携のシステム構築が重要であり、地域が一体となった、顔と顔が見える地域連携を作り上げる必要がある。

筆者らの地域には、武蔵野市医師会と三鷹市医師会の2つの医師会と、杏林大学付属病院と武蔵野赤十字病院の2つのがん診療連携拠点病院が、近接して存在する全国的にも特殊な地域である。当地域に在住する患者が、どの医療機関を受診しても同じような質の高い医療を受けられるように、この4者が協力して医療の均てん化と連携を図る必要性がある。

そこで、2008年度より武蔵野市・三鷹市両医師会が中心となり、杏林大学付属病院と武蔵野赤十字病院の4者会議が立ち上げられた。ここでは、いわゆる5大がんと前立腺がんおよび脳卒中の6疾患について、共通の連携パスを整備し運用する具体的な作業が行われている。各疾患のグループ・ワークとそれを統括する全体会議を何回か開催し、2009年4月より各疾患の連携パスを運用する運びとなった。肝がんおよび肝炎診療については、筆者らが以前から取り組んできた各種連携パスを用いた連携システム構築の取り組みが、そのまま踏襲される形で整備された。この4者会議の特色は、医師会が主導となった点と、2つのがん診療拠点病院が手を取り

合った点があげられ、全国的にも類を見ない先駆的な取り組みといえる。この4者共通の連携パスの運用はその端緒に着いたばかりであるが、全国のモデルになるべく地域一体となって連携が推し進められている。

## 7 おわりに

これまで、肝がん撲滅をめざした医療連携システム構築のための、医療連携パスについて、筆者らの取り組みを中心にその実際を述べた。医療連携のポイントは、①エビデンスに基づく質の高いプロトコルを地域のコンセンサスとして共有すること、②患者の視点に立つこと、③患者および連携医療機関の利便性を重視すること、④専門医療機関とかかりつけ医が同じ目線でディスカッションできることなどがあげられる。肝がん診療には、専門医からかかりつけ医への一方的な治療方針の提示ではなく、専門医もかかりつけ医も、同じ目線で治療にのぞみ、地域全体でレベルアップを図っていく姿勢が欠かせない。

筆者らが連携パスを作成した当時は、全国的に見ても前例に乏しく、まさに手探りの状態で作成した。しかし今後は、5大がんを中心にその雛形が公開されるなど、連携パスそのものの作成は、比較的容易になると考えられる。各地域においては、共通のフォーマットは維持しつつも、各地域における特性を鑑みて、地域毎に運用しやすいパスに練りこんでいく必要がある。今後は職種別チーム連携やIT連携をも含めた多面的・多重的ネットワークの構築が期待され、21世紀型医療が展開されるうえでもこれらを支える「地域医療連携パス」は重要な存在になると思われる。

しかし、最も大切なことは単に医療連携パスの作成や運用ではなく、患者自身がどこでも安心して質の高い医療が受けられるように、医療連携システムを構築していくことである。連携パスの作成より、そのシステム作りが最も労力を要する重要なことであり、その労を惜しまないことが実効性のある医療連携には肝要である。

### ■ 文献

- 1) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班(編):科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン, 金原出版, p8-9, 2005

(朝比奈靖浩)

## 特別講演 1

# C型肝炎の自然免疫系遺伝子発現プロファイルと抗ウイルス療法の治療効果

朝比奈 靖浩\*

### はじめに

わが国において年間約3万4千人が肝臓癌で死亡しており、肝臓癌は死亡原因として重要な位置を占めている。肝細胞癌の75%はC型肝炎が原因であり、わが国における肝細胞癌の撲滅にはC型肝炎ウイルス(HCV)の駆除が極めて重要である。HCVの駆除にはインターフェロン(IFN)治療が最も基本的であるが、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占めるHCV genotype 1bはIFNに抵抗性を示すことが知られ、特に高ウイルス量症例やIFN感受性決定領域(Interferon sensitivity determining region; ISDR)にアミノ酸変異がない症例では、IFN単独24週の治療ではウイルス学的著効(sustained viral response; SVR)が得られる率はこれまで10%以下であった。

近年、genotype 1b型かつ高ウイルス症例のいわゆる難治性C型慢性肝炎に対して、ペグインターフェロン(PEG-IFN)/リバビリン(RBV)併用療法が導入され、約50%の症例でSVRが得られるようになった。しかし、約15%は治療中HCV dynamicsの第2相以降のウイルス減少を認めないいわゆるnull responderで治療抵抗性である<sup>1)</sup>。これらnull responderに対しては、治療抵抗性の機序を解明し、プロテアーゼ阻害薬などの新薬による治療も視野に入れた対策が必要である。しかし、これら難治例の治療抵抗性の機序は不明であり、またPEG-IFN/RBV併用

療法の治療前にnull responseを予測することは困難である。今回、筆者らはHCVの排除に重要と考えられている宿主の自然免疫機構に注目し、これらの遺伝子発現とPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果との関連について検討したので概説する<sup>2)</sup>。

### PEG-IFN/RBV併用療法の治療効果に関する要因

PEG-IFN/RBV併用療法は、承認以来すでに5年近くが経過し、実地臨床における治療成績の実態を多数例で解析することが可能になってきた。そこで、まず当院においてPEG-IFN $\alpha$ -2b/RBV併用療法を施行した561例のうちgenotype 1b型かつ高ウイルス量の473例を対象とし、難治要因に関わる因子を検討した。すでに最終治療効果を判定し得た症例について検討すると、予定投与量の80%以上を投与できた症例におけるSVR率(PP解析)は61%であったが、減量・中止例を含めたITT解析では37%となった。SVRに関する治療前因子を単変量解析で検討すると、年齢、性別のほか、過去のIFN治療効果、血小板数、ヘモグロビン値、血清クレアチニン値、血清 $\gamma$ -GTP値、肝線維化が有意な因子として挙げられ、さらに体重、LDLコレステロール値、血糖値、肝脂肪化といった代謝に関連する因子に有意差があった。ウイルス学的には、ウイルス量は有意ではなかったが、ISDR変異とHCV

\*武蔵野赤十字病院 消化器科(〒180-8610 東京都武蔵野市境南町1-26-1)

コア70番・91番変異が有意であった。これらについて非SVRに寄与する独立因子を多変量解析を用いて検討すると、①高齢、②女性、③架橋形成を伴う高度線維化、④ISDR野生型、⑤HCVコア変異型の5因子が難治要因として抽出された。

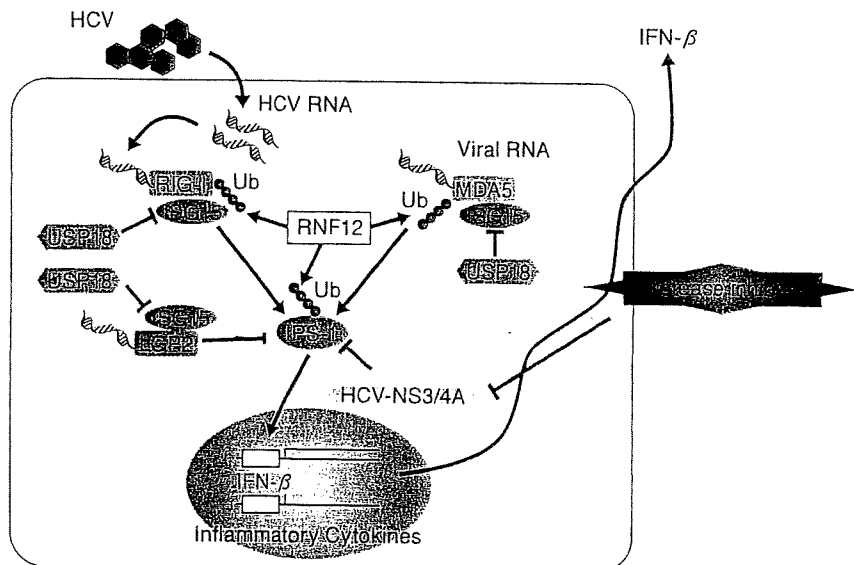
一方、予定投与量の80%以上が投与できているにも関わらず、治療中HCVが陰性化しない nonvirological response (NVR) の症例は、13%に認められた。NVRに関与する治療抵抗因子としては、①HCVコア変異、②架橋形成を伴う高度線維化、③血清 $\gamma$ -GTP高値、④血清クレアチニン低値が多変量解析により抽出された。したがって、これらの臨床的検討から治療抵抗性に関わる因子としては、ウイルス因子の他に何らかの宿主因子が関与している可能性が考えられた。しかし、その機序の詳細は未だ十分に明らかではなく、宿主因子とウイルス因子の相互の関わり合いについても不明である。

### C型肝炎ウイルスと自然免疫

そこで、筆者らは、IFN不応性に関わる宿主側要因として宿主自然免疫系に注目した。すなわち、近年の *in vitro* の研究によるとHCVに対する生体防御には宿主自然免疫が重要とされるが<sup>3)</sup>、この自然免疫系にはIFN系が深く関わっていることから、IFN治療抵抗性には宿主自然免疫が何らかの影響を及ぼしていると考えた。

HCVが細胞に感染すると、まずHCV由来のRNAが細胞内のウイルスセンサーであるRIG-I (retinoic acid inducible gene I) によって探知され、そのシグナルがアダプター分子であるIPS-1 (IFN- $\beta$  promoter stimulator-1: 別名MAVS, Cardif, VISA) を介して核に伝達されIFN- $\beta$  が産生される。この自然免疫の作動がHCV感染に際して生体側で起こる最初の防御機構であるとされる(図1)。

図1 HCV感染と宿主自然免疫



RIG-Iは細胞質に存在するヘリカーゼであり、ウイルス由来の5'の三リン酸構造や3'のポリU配列を認識し、形質細胞様樹状細胞以外のほとんどの細胞においてウイルス感染センサーとして必須の役割を担っている<sup>4)</sup>。RIG-Iと構造上非常に類似したファミリー分子であるMDA5も同様の機能を有するウイルスセンサー分子であることが示されているが、ピコルナウイルスなどRIG-Iとは違ったウイルス種を認識しているとされる<sup>5)</sup>。RIG-IまたはMDA5がウイルス由来RNAを感知するとその三次構造が変化し、下流で機能するアダプター分子であるIPS-1と会合する。IPS-1はミトコンドリアにアンカリングしている蛋白であり、RIG-IやMDA5が感知したウイルス感染シグナルを核に伝えるのに必須である<sup>6)~9)</sup>。

これらRIG-I/IPS-1系は、いろいろな宿主分子により制御を受けている可能性が示されている。たとえば、RIG-Iと同様の分子構造をもつRIG-Iファミリー分子のLGP2はIPS-1との結合に必要なCARDドメインを欠くため、シグナルを核に伝達することができずRIG-I/IPS-1系の制御に関与すると報告されている<sup>5)</sup>。また、ユビキチン様蛋白であるISG15は、STAT1やJak1と結合しIFNシグナル伝達を修飾する一方、RIG-IやIPS-1などと結合することにより(ISGylation)その機能を修飾していると考えられている<sup>10)</sup>。そして、ISG15とその結合蛋白とを解離させる特異的プロテアーゼであるUSP18はISGylationに対して抑制的に働くことが報告されている<sup>11)12)</sup>。さらに、最近このRIG-I/IPS-1系の特異的ユビキチンE3リガーゼであるRNF125が同定され、ubiquitin-proteasome pathwayによりRIG-I, MDA5およびIPS-1を分解し抑制的に調節していることが示されている<sup>13)</sup>。

一方、非常に興味深いことにHCVのNS3/4AセリンプロテアーゼはIPS-1をミトコンドリアとアン

カリングしている部分で切断することが示されており、HCVはRIG-I/IPS-1系を標的とすることで巧みに宿主の自然免疫系から逃れている可能性が示唆されている(図1)<sup>6)14)</sup>。したがって、これまでの*in vitro*の研究から、RIG-I/IPS-1系は宿主によるHCVの排除およびそれに対するHCVの抵抗性に重要な鍵を握っていることは間違いないと考えられる。しかし、RIG-I/IPS-1系の状態と実際の抗ウイルス療法の治療効果との関連は不明で、ヒトにおける臨床的意義はほとんど解明されていない。そこで筆者らは、臨床検体を用いてこれら自然免疫系分子の遺伝子発現プロファイルとPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果との関連を検討した。

#### 自然免疫系遺伝子の 肝内発現プロファイルと抗ウイルス効果

PEG-IFN/RBV併用療法を施行した1b高ウイルス量のC型慢性肝炎74例を対象として、治療直前に肝生検を施行し、総RNAを抽出後リアルタイムPCR法を用いて細胞内ウイルスセンサーであるRIG-I, MDA5や修飾・制御系分子であるLGP2, ISG15, USP18, RNF125およびアダプター分子であるIPS-1のmRNAの肝内発現を定量した(図2)<sup>2)</sup>。また、原発性胆汁性肝硬変などの非ウイルス性肝疾患を対照としてその肝内遺伝子発現プロファイルを比較した。

#### 1. C型慢性肝炎と非ウイルス性肝疾患との比較 (図3)

まず、これら自然免疫系分子の肝内遺伝子発現プロファイルをC慢性肝炎患者と非ウイルス性肝疾患患者で比較した。その結果、C型慢性肝炎患者におけるRIG-I, MDA5, LGP2, ISG15, USP18, RNF125の肝内遺伝子発現は非ウイルス

性肝疾患患者に比し有意に高いことが分かり、これらの分子はHCV感染による内因性IFNにより肝内に発現誘導されていることが示唆され

た。それに対して、IPS-1は両者の間で肝内発現量に有意差はなく、比較的constitutiveに発現していると考えられた。

図2 治療プロトコール(上段)と研究方法(下段)

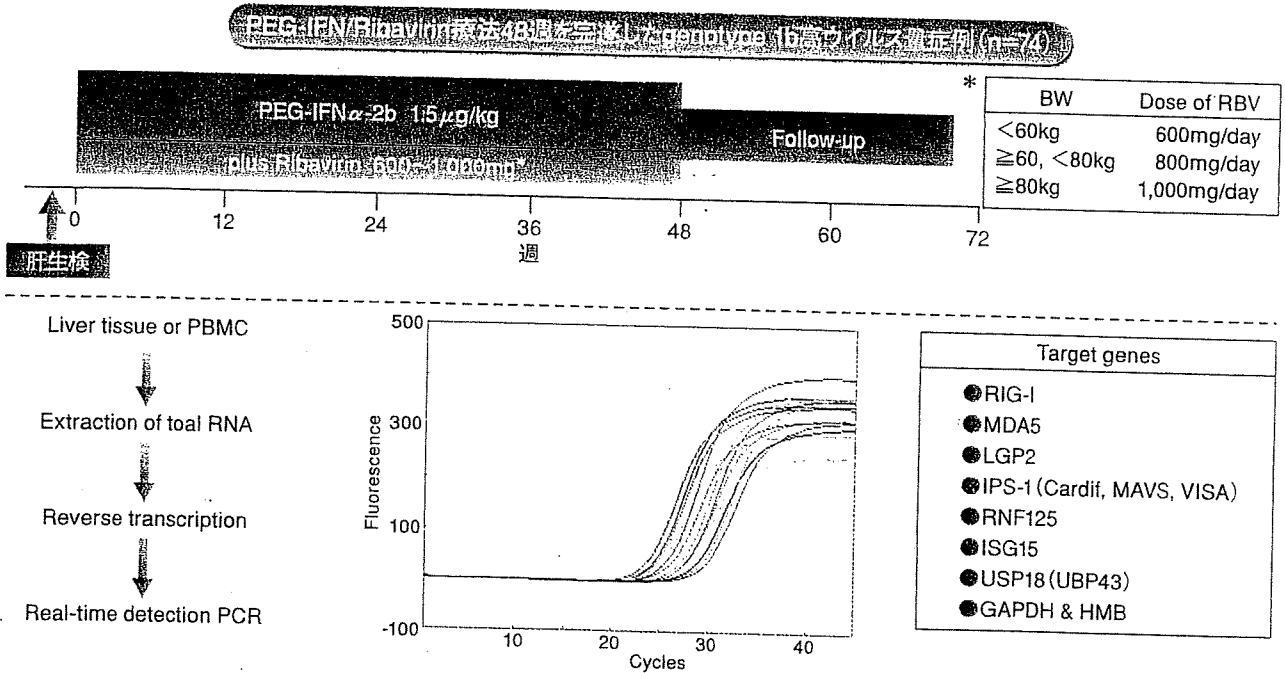
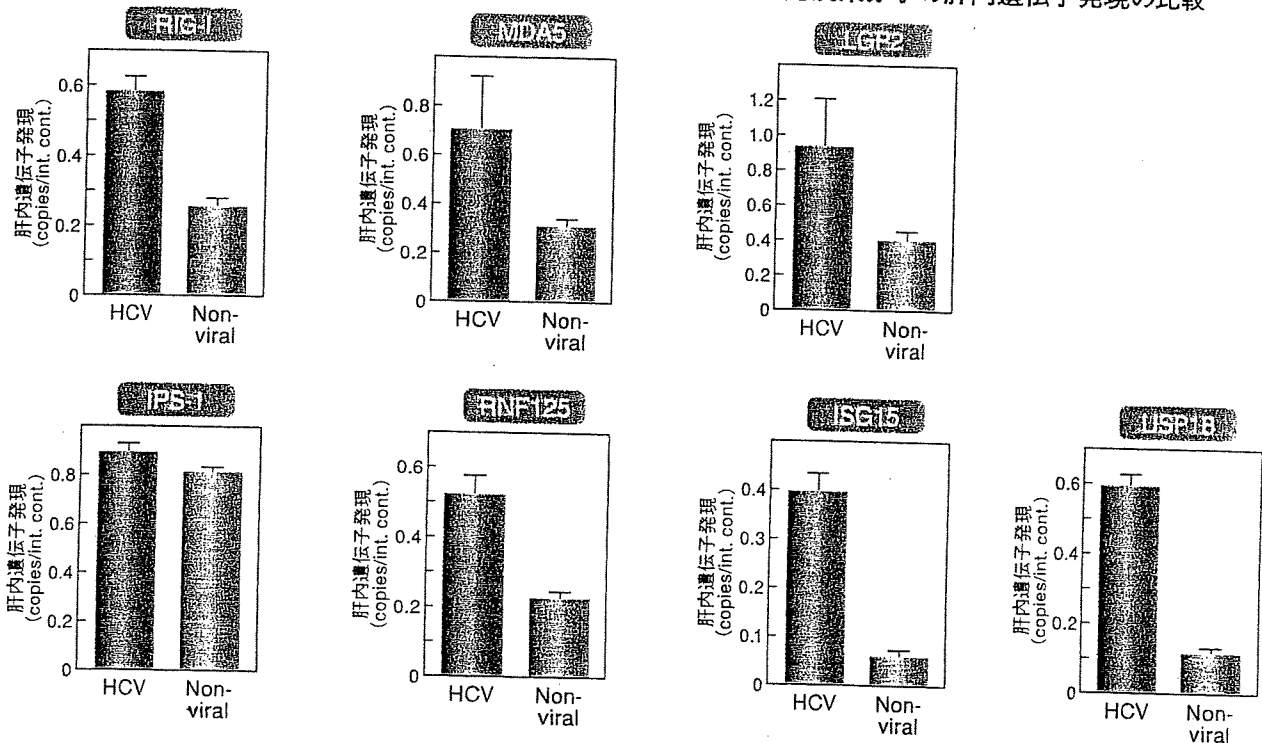


図3 C型慢性肝炎および非ウイルス性肝疾患における自然免疫系分子の肝内遺伝子発現の比較



## 2. 治療前肝内遺伝子発現プロファイルとPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果(図4)

次に、PEG-IFN/RBV併用療法を施行した症例を最終的なウイルス学的治療効果により、著効(SVR:n=30)、再燃(TR:n=24)および治療中HCVが全く消失しない無効(NVR:n=20)に分類し、これらの治療効果と治療前における肝内遺伝子発現との関連を解析した。その結果、RIG-I, MDA5, LGP2, ISG15およびUSP18の肝内遺伝子発現は、治療中HCVが減衰しないNVR群でSVR群に比し有意に1.5~4倍高発現していた。それに対して、IPS-1とRNF125の治療前肝内遺伝子発現はNVR群で有意に低値で、RIG-I/IPS-1比またはRNF125比はNVRで有意に高かった(NVR:SVR=1.3:0.4, 2.3:0.8)。このNVR例におけるIPS-1の発現低下は、ウエスタン・ブロットにより蛋白レベルでも確認された(図5)。しかし、筆者らの検討では、HCVのプロテアーゼにより切断されたと考えられるIPS-1の切断体はウエスタン・ブロットでは検出されなかった。その

原因として、IPS-1の切断体は生体内での安定性が低いため、ウエスタン・ブロットのバンドとして検出されなかった可能性がある。

多変量解析でNVRに関与する因子を検討すると、ISG15またはUSP18発現およびRIG-I/IPS-1比と血小板数が独立因子として有意であった。ROC解析ではISG15, USP18発現およびRIG-I/IPS-1比のarea under the curveは0.9以上で、これらの遺伝子の治療前における肝内発現を定量することは、これまで困難とされてきたPEG-IFN/RBV併用療法の最終治療効果を治療前に予測するのに極めて有用と考えられた(図6)。一方、最近PEG-IFN/RBV併用療法のNVRに関与するHCV遺伝子変異としてコア70番および91番変異が報告されているが<sup>15)</sup>、筆者らの症例ではNVR例ではコア変異の有無に関係なくRIG-I/IPS-1比は高値であり、反対にSVR例では低値であった。多変量解析で検討すると、RIG-I/IPS-1比はこれらHCVコア遺伝子変異とは独立してNVRに関与している可能性が示唆された(表1)。

図4 PEG-IFN/RBV併用療法の最終ウイルス学的治療効果と自然免疫系分子の肝内遺伝子発現

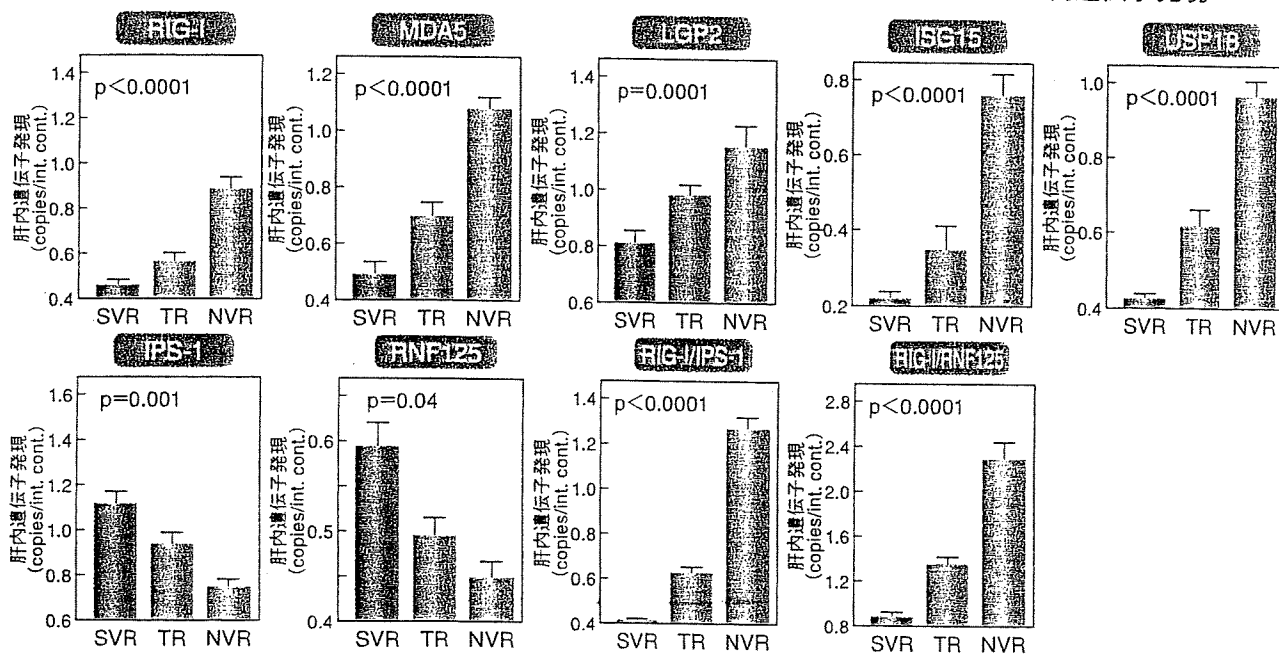
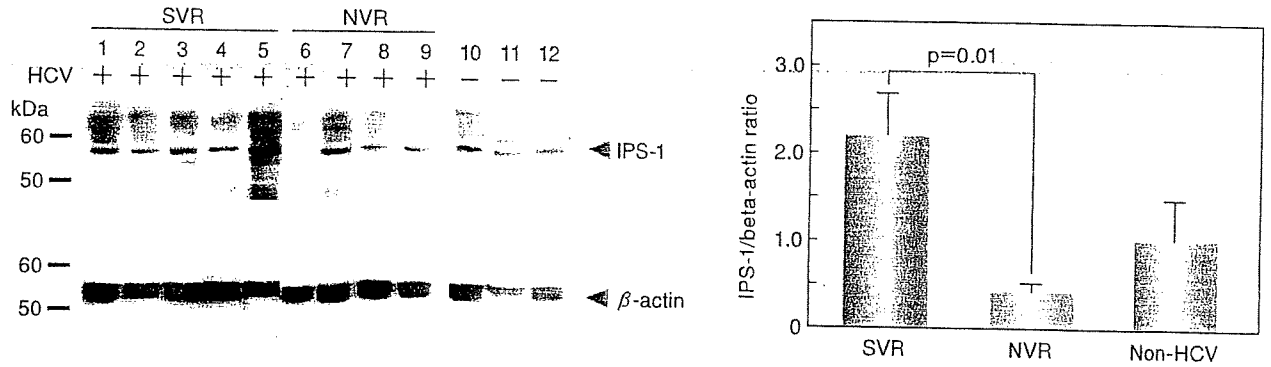


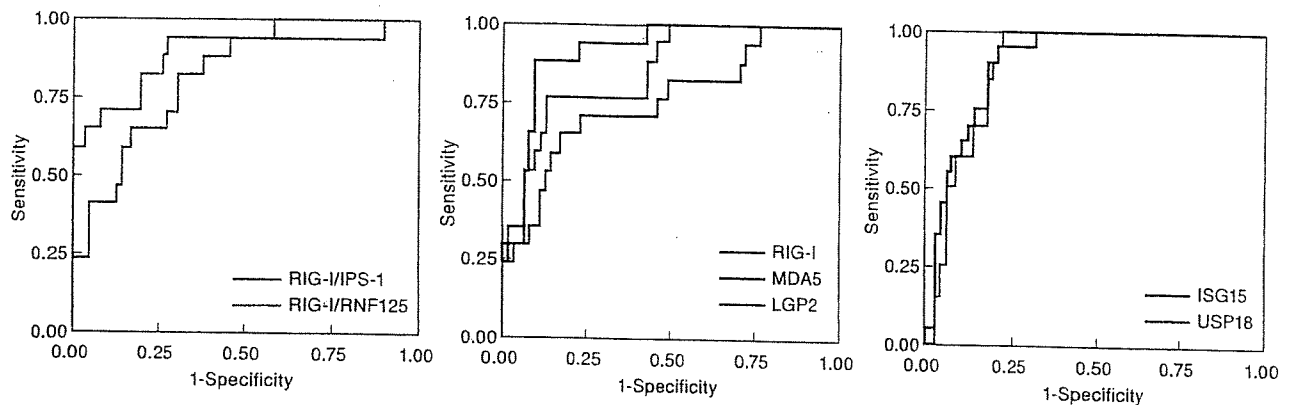


図5 ウェスタン・ブロットによる肝内IPS-1の蛋白発現と最終治療効果



Asahina Y et al: *Gastroenterology* 134: 1396-1405, 2008. 改変

図6 NVR診断に関わるROC解析



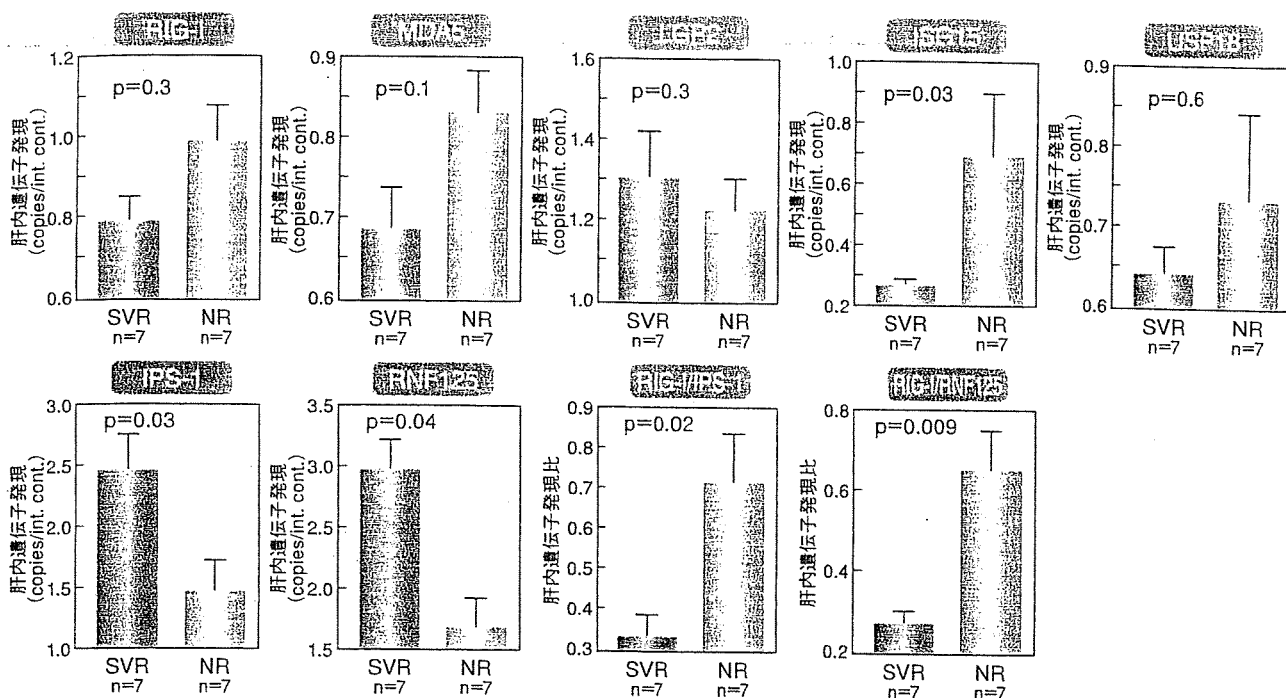
Variables	Az	95% CI	Cut-off	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
RIG-I	0.89	0.78-0.95	0.68	0.80	0.87	0.92	0.70
MDA5	0.92	0.86-0.98	0.84	0.82	0.89	0.93	0.74
LGP2	0.76	0.63-0.90	1.03	0.65	0.72	0.85	0.46
RIG-I/IPS-1	0.91	0.84-0.99	0.88	0.75	0.91	0.91	0.75
RIG-I/RNF125	0.81	0.69-0.93	1.05	0.82	0.62	0.91	0.43
ISG15	0.91	0.85-0.97	0.36	0.90	0.81	0.96	0.64
USP18	0.90	0.84-0.96	0.67	0.90	0.83	0.96	0.67

Asahina Y et al: *Gastroenterology* 134: 1396-1405, 2008. 改変

表1 NVRに関与する因子(多重ロジスティック解析)

Variables	Odds Ratio	95% CI	p value
RIG-I/IPS-1 ratio (by 0.21)	2.6	1.5- 4.5	0.0007
Core 71&91 double mut.	6.7	0.9-45.4	0.05
Platelet count (by $50 \times 10^3 / \mu\text{L}$ )	1.8	1.4- 9.6	0.01
Age (by 1 yr.)	1.0	0.9- 1.1	0.55
Gender (Female)	4.1	0.7-25.7	0.12

図7 Genotype 2におけるPEG-IFN/RBV併用療法の最終ウイルス学的治療効果と自然免疫系分子の肝内遺伝子発現



Asahina Y et al: *Gastroenterology* 134: 1396-1405, 2008. 改変

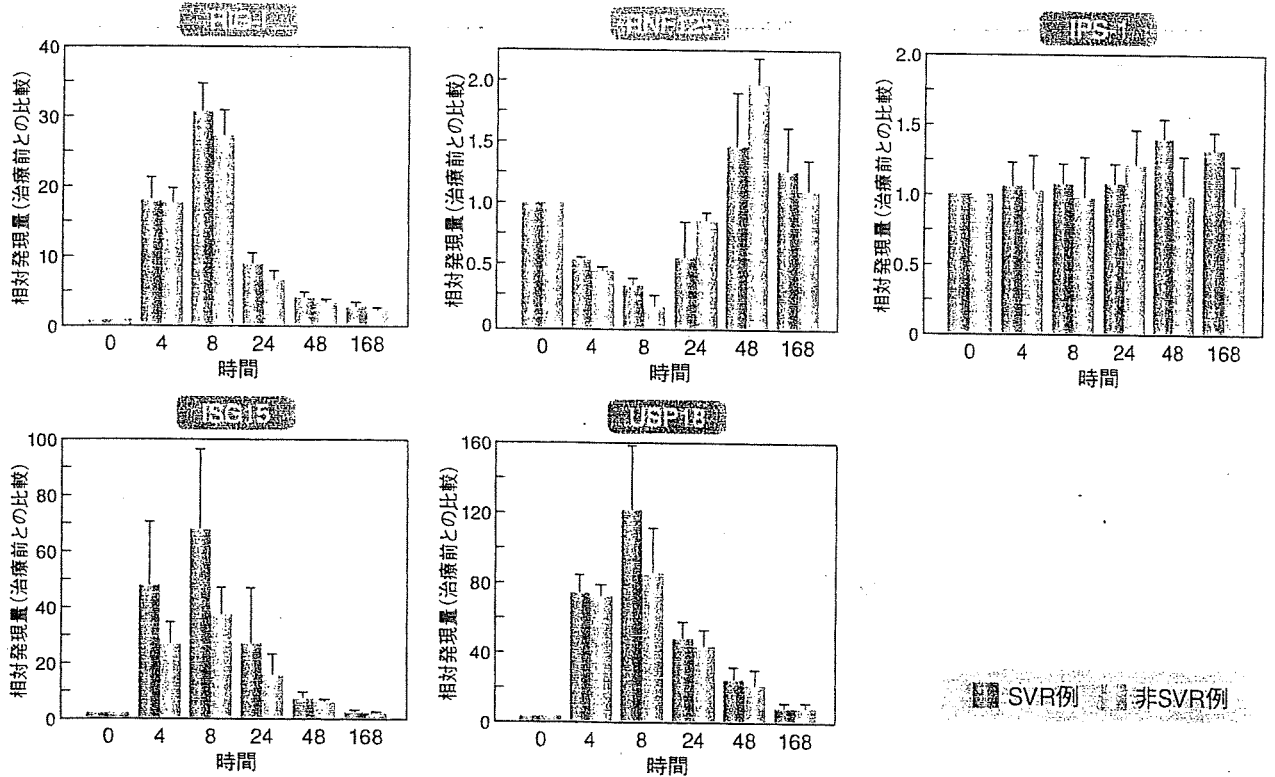
### 3. Genotype 2における自然免疫系遺伝子発現プロファイルと治療効果

Genotype 2はgenotype 1に比しIFN治療効果が高い。しかし、genotype 2におけるNVR例も極めて少ないが存在し、その機序については不明な点が多い。そこで、筆者らは、genotype 2においてもRIG-I/IPS-1系を中心とする自然免疫系遺伝子の発現状態とPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果を検討した。それによると、genotype 2においても、NR例(n=7)ではSVRに比しISG15発現、RIG-I/IPS-1比およびRIG-I/RNF125比は高値であった(図7)。したがって、genotype 1bで認められた自然免疫系遺伝子発現と治療効果との関連は、genotypeにかかわらず認められる現象と考えられた。

### 自然免疫系遺伝子の経時的発現と治療効果

前述のように、RIG-Iなどの治療前における肝内遺伝子発現は、PEG-IFN/RBV併用療法不応例であるNVRで高発現していることがわかったが、PEG-IFN/RBV投与による反応性はどのようになっているであろうか。そこで、筆者らは、末梢血単核球中における、RIG-I、ISG15、USP18、RNF125およびIPS-1のPEG-IFN/RBV投与前後における経時的遺伝子発現動態を解析した<sup>2)</sup>(図8)。その結果、RIG-I、ISG15、USP18の発現量は、PEG-IFN/RBV投与の8時間後に治療前の30~120倍となり、治療により強く誘導されることがわかった。さらに、この遺伝子誘導は最終的にウイルスが駆除されたSVR例で高い傾向を認め、外因性IFNによる遺伝子の誘導能と治療効果との間に関連があることが示唆された。一方、抑制系遺伝子であるRNF125はRIG-Iの発現動態とは

図8 PEG-IFN/RBV併用療法治療中における自然免疫系遺伝子の発現動態と最終治療効果  
[末梢血単核球における検討]



Asahina Y et al: *Gastroenterology* 134: 1396-1405, 2008. 改変

対照的で、PEG-IFN/RBV投与で抑制され投与後8時間で最低値となったが、その後発現が亢進しRIG-Iの発現が最も誘導された投与後48時間後にピークとなり、RIG-Iの発現が抑制されるにしたがって168時間後に治療前値に復した。このように、RNF125は実際の治療状態において、精巧にRIG-I系を制御していると考えられた。これらの分子の発現動態と異なって、IPS-1の発現動態はPEG-IFN/RBV投与により大きく影響は受けないことが観察され、治療中もconstitutiveに発現していることが示唆された。

### 宿主自然免疫系が治療効果へ関与するメカニズム

宿主自然免疫系が実際のPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果にどのように関わるかのメカニズムの詳細については、未だ十分解明されていない。上述したように、筆者らの検討では、RIG-I, ISG15, USP18などのIFN誘導遺伝子はHCV感染による内因性IFNによりC型慢性肝炎患者において高発現しているが、PEG-IFN/RBV併用療法に不応性であるNVR例でより治療前の肝内発現が亢進していることがわかった。反対に、これらの遺伝子のIFN投与による反応性はSVR例でNVR例に比しより良好であることが観察された。このことから、NVR例では治療前に内因性IFNにより自然免疫系がすでにup regulationされているため、治療である外因性IFNに対する

反応性が現弱していることが示唆され、IFNに対する不応性のメカニズムを探る糸口になると考えられた。IFNに抵抗性を示す特定のHCVがこのような宿主の不応性を惹起するのか、宿主免疫自体に問題があるのかは不明であるが、これまでの筆者らの検討ではHCVコア遺伝子変異は自然免疫系遺伝子発現に関与していなかった。しかし、今後HCV全長遺伝子の解析などHCVと自然免疫との関連について詳細に検討する必要があると考えられた。

今回の筆者らの検討では、IPS-1はNVR例でRIG-Iと対照的にその発現がより低値であった。ウエスタン・ブロットにおいてこの低発現は蛋白レベルでも確認されたが、そのメカニズムは十分明らかではない。これまでの報告ではHCVは自身のNS3/4AセリンプロテアーゼによりIPS-1を分解し巧みにRIG-I/IPS-1系から逃避する可能性が示唆されているが<sup>16)</sup>、HCVが何らかの機序で転写レベルでもIPS-1を抑制している可能性は否定できない。この点については、HCVの治療抵抗性を解明し治療法を開発する上で極めて重要であり、今後のさらなる検討が期待される。

#### プロテアーゼ阻害薬治療中の自然免疫系遺伝子発現の経時的変化

現行のPEG-IFN/RBV併用療法に対して不応性であるNVR例に対しては、プロテアーゼ阻害薬などの新薬による治療が期待される。プロテアーゼ阻害薬は、HCVのNS3/4Aセリン・プロテアーゼを阻害することによりHCVの複製を強力に直接抑制することで主に抗ウイルス効果を発揮する。一方、NS3/4Aセリン・プロテアーゼがプロテアーゼ阻害薬により抑制されることにより、RIG-I/IPS-1系を中心とする宿主自然免疫能が改善することもプロテアーゼ阻害薬の効果として想定される。

筆者らは、テラプレビル単独で治療した症例において、治療中のRIG-I, IPS-1, ISG15, RNF125などの末梢血単核球中の経時的遺伝子発現について検討し、テラプレビル単独投与による強力な抗ウイルス効果に伴いRIG-Iなどの発現が低下する症例が多いことを認めており、さらに抗ウイルス効果による差について検討中である。

#### おわりに

これまで述べてきたように、RIG-I/IPS-1系の遺伝子発現は治療効果に深く関与しており、これらの遺伝子発現プロファイルを解析することはPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果予測に有用と考えられた。すなわち、HCV感染により誘導される自然免疫は治療効果と密接に関連し、これらを解析することは治療効果予測や治療抵抗性の機序の解明、さらに自然免疫系を標的とした治療法の開発に有用である。さらに、最近宿主IL28B遺伝子のSNPsがPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果に極めて強く関与することが報告された<sup>17)18)</sup>。自然免疫系の中心的役割を果たすI型IFNとIL28B遺伝子のコードするIFN- $\lambda$ との関連などIFN抵抗性の機序に関わる今後の研究が期待される。

## 〈文献〉

- 1) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E et al : DITTO-HCV Study Group. International, multi-center, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43 : 250-257, 2005.
- 2) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I et al : Potential relevance of cytoplasmic sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 134 : 1396-1405, 2008.
- 3) Biron CA : Initial and innate responses to viral infections-pattern setting in immunity or disease. *Curr Opin Microbiol* 2 : 374-381, 1999.
- 4) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T et al : The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 5 : 730-737, 2004.
- 5) Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K et al : Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 175 : 2851-2858, 2005.
- 6) Meylan E, Curran J, Hofmann K et al : Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 437 : 1167-1172, 2005.
- 7) Kawai T, Takahashi K, Sato S et al : IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol* 6 : 981-988, 2005.
- 8) Seth RB, Sun L, Ea CK et al : Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell* 122 : 669-682, 2005.
- 9) Xu LG, Wang YY, Han KJ et al : VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling. *Mol Cell* 19 : 727-740, 2005.
- 10) Zhao C, Denison C, Huibregtse JM et al : Human ISG15 conjugation targets both IFN-induced and constitutively expressed proteins functioning in diverse cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 10200-10205, 2005.
- 11) Schwer H, Liu LQ, Zhou L et al : Cloning and characterization of a novel human ubiquitin-specific protease, a homologue of murine UBP43 (Usp18). *Genomics* 65 : 44-52, 2000.
- 12) Malakhov MP, Malakhova OA, Kim KI et al : UBP43 (USP18) specifically removes ISG15 from conjugated proteins. *J Biol Chem* 277 : 9976-9981, 2002.
- 13) Arimoto K, Takahashi H, Hishiki T et al : Negative regulation of the RIG-I signaling by the ubiquitin ligase RNF125. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 7500-7505, 2007.
- 14) Li XD, Sun L, Seth RB et al : Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 17717-17722, 2005.
- 15) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y 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.
- 16) Loo YM, Owen DM, Li K et al : Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 6001-6006, 2006.
- 17) Dongliang G, Fellay J, Thompson AJ et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009.
- 18) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009.

\* \* \*

## 討 論

【小俣】 どうもありがとうございました。会場からご質問はございませんか。

【熊田(博)】 RIG-IとIPS-1の変化を年齢別に、50歳以下の症例と50歳以上の症例で分けて検討すればどうなりますか。

【朝比奈】 全体では年齢による差はみられず、年齢が高いとRIG-Iが高く発現するというようなことはありませんでした。ただ、個々の症例を見ると、年齢が高いLVR症例はRIG-Iの発現が高く、年齢が若い症例では低い。そのような症例が多いのですが、中には年齢が低いにもかかわらずRIG-Iが高く、LVRになる症例が含まれておりました。そのため、全体でみると50歳以上、50歳以下の間の差は消えてしまうというデータが得られました。

【熊田(博)】 年齢が若くて治らない症例は、RIG-Iが低いということですか。

【朝比奈】 年齢が若くて治らない症例にも、RIG-Iが上がっている症例はあります。若くてRIG-Iが高いと、やはりIFNが効いていないです。

【熊田(博)】 年齢が若くてIFNが効かない症例は、RIG-Iが高いのですね。

【朝比奈】 はい。

【林】 2点教えていただきたいことがございます。RIG-IとIPS-1の比をとっていますが、途中経過をみるとIPS-1はほとんど変わっていないため、実際にはRIG-Iの影響を受けているのだと思います。先生は最初に、ウイルスが消えないNVR症例は、基本的にRIG-Iが高いとおっしゃいました。これは、治療によってSVRが得られれば、RIG-I

がresponseするというお話だと思いますが、その関係はどのように理解すればよろしいでしょうか。私達もHCVに感染するとRIG-Iのinductionが起こると考えていますが、RIG-Iの高いNVR症例の治療経過をみると、SVRが得られたことでRIG-Iのresponseがみられます。

【朝比奈】 効かない症例では、おそらく治療前には、内因性IFNによりRIG-Iはup regulateされている状態にあるのだらうと思います。ただ、外因性IFNが入るとそれに対しては不応性を示すと考えられます。おそらく内因性IFNによって発現がup regulateされており、それ以上の反応が鈍くなっていると考えられます。

【林】 内因性IFN、外因性IFNの反応の差がわからないので解釈のしようがない気もしますが、そこに少し違和感を覚えました。

もう1点教えていただきたいことがございます。先生が最初におっしゃったように、ウイルスに感染してIPS-1の出現が障害される、自然免疫系の最初の部分が障害されるのでウイルスがうまく排除されないというのはその通りだと思います。その後IFN- $\beta$ が出てきて、IFN後のシグナルについては現在のところ影響がございません。なぜ外因性IFNを投与してもウイルスの排除が起こらないのですか。

【朝比奈】 おそらく外因性IFNを投与したらJAK-STATは強力に動くのだと思いますが、実際にウイルスを排除するということになると、やはりRIG-I/IPS-1などの自然免疫系が深く影響を及ぼしているのではないかと考えています。

## 6. B型慢性肝炎に対する治療

武蔵野赤十字病院消化器科副部長 朝比奈靖浩

**key words** chronic hepatitis B, hepatitis B virus, therapy, peginterferon, nucleotide analogue, nucleoside analogue

### 動向

B型慢性肝炎の治療目標は、B型肝炎ウイルス(HBV)増殖の持続的な抑制とそれに伴う肝病変の改善であり、肝硬変や肝不全および肝細胞癌の発症予防である。治療効果を判定する指標としては、HBeセロコンバージョン、HBV DNAの抑制(HBe抗原陽性例では5 log/ml未満、HBe抗原陰性例では4 log/ml未満)、ALT正常化および肝組織の改善があげられる。

現在わが国で臨床応用されている薬剤は、通常

型インターフェロン(IFN)と3つの核酸アナログ、すなわちラミブジン、アデホビルおよびエンテカビルである。これに加え米国ではペグ・インターフェロン(PEG-IFN)α2aとテルビブジンの2種類が承認されており、今後わが国においてもPEG-IFNα2aや各種核酸アナログが承認されることが期待される。しかし、いまだHBVを排除する薬剤はなく、長期の核酸アナログ投与は耐性ウイルスの出現頻度が増し、また長期投与の効果と安全性はまだ確立されていない。今後もB型

表1 核酸アナログ未治療例における各抗ウイルス薬の効果(文献1より改変)

	ラミブジン 100mg 48~52週	アデホビル 10mg 48週	エンテカビル 0.5mg 48週	テルビブジン 600mg 52週	PEG-IFNα 180μg 48週	プラセボ
<b>HBe抗原陽性例</b>						
HBV DNA消失率	40~44%	21%	67%	60%	25%	0~16%
HBe抗原消失率	17~32%	24%	22%	26%	30%	6~44%
HBeセロコンバージョン	16~21%	12%	21%	22%	27%	4~6%
HBs抗原消失率	<1%	0%	2%	0%	3%	0%
ALT正常化率	41~75%	48%	68%	77%	39%	7~24%
組織学的改善率	49~56%	53%	72%	65%	38%	23~25%
効果持続率	50~80%	~90%	69%	~80%	NA	NA
<b>HBe抗原陰性例</b>						
HBV DNA消失率	60~73%	51%	90%	88%	63%	0%
ALT正常化率	60~79%	72%	78%	74%	38%	29%
組織学的改善率	60~66%	64%	70%	67%	48%	33%
効果持続率	<10%	~5%	NA	NA	~20%	NA

慢性肝炎の治療は進歩すると考えられるが、各種治療法の効果や問題点の理解を深めることは臨床医にとって重要である。

## A. 各種抗ウイルス療法の治療効果

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFN療法と核酸アナログ療法に大別される。核酸アナログ製剤はHBV DNAの抑制効果は強力であるが、HBe抗原およびHBs抗原の陰性化率はまだ十分とはいえない。一方、IFN製剤の抗ウイルス作用は比較的弱いものの、HBe抗原やHBs抗原の消失率は核酸アナログ治療に比し高率で陰性化の維持効果も高い。核酸アナログ未投与例に対する各治療薬のこれまでの報告における効果を表1にまとめて示す<sup>1)</sup>。

### 1. インターフェロン (IFN) 治療

IFNは抗ウイルス作用のみならず免疫賦活作用を併せ持っており、B型慢性肝炎に対しては古くから使用されている。わが国ではHBe抗原陽性例に対して従来4週の短期投与が行われてきた。HBe抗原陽性のB型慢性肝炎を対象としたわが国24論文の治療成績の集計では<sup>2)</sup>、HBe抗原陰性化率は、1年29%、2年55%で、HBeセロコンバージョン率は1年12%、2年29%と、自然経過におけるそれぞれ年率10%および5%よりも高率であり有効性が確認された。しかし、投与終了後HBe抗原が再陽性化する症例や肝炎が持続する症例も認められた。一方、IFN長期投与では投与終了後6カ月のHBe抗原陰性化率は29%で短期投与に比し良好であった<sup>2)</sup>。

海外における過去15の無作為比較臨床試験を対象としたmeta-analysis (n = 837)<sup>3)</sup>によると、IFN治療群のHBe抗原陰性化率は33%、HBV DNA陰性化率は37%で、対照群のそれぞれ12%、17%に比してIFN投与群の有用性が示さ

れた。また、HBs抗原の陰性化も8%に認められた。治療前効果予測因子はALT高値、HBV DNA低値、女性、肝組織のstaging・grading進行例があげられた<sup>4-6)</sup>。より長期的な治療効果を検討した報告では、IFN治療の短期効果のあった症例の50%以上でHBe抗原の陰性化が持続し、さらに10%以上の症例でHBs抗原の陰性化が得られている。一方、アジアの報告では長期的に効果が維持される割合は低く、HBs抗原の陰性化はまれである<sup>7-9)</sup>。これには、人種などの宿主側の要因のほかに、ゲノタイプ、感染期間、感染経路などが影響している可能性が指摘されている<sup>10-12)</sup>。HBe抗原陰性例における同様のmeta-analysisによると<sup>13)</sup> IFN投与群での治療効果は38%から90%の症例で認められたのに対し、対照群では0から37%であったと報告されている<sup>14-17)</sup>。HBe抗原陰性例では、治療反応例の約50%が治療終了後再燃することが問題となっているが<sup>18)</sup>、2年のより長期の治療により良好な長期成績が得られたとする報告もある<sup>19,20)</sup>。

近年特筆すべきことは、PEG・インターフェロン (PEG-IFN) の有効性が示されたことである。海外においてHBe抗原陽性例814例においてPEG-IFN $\alpha$ 2a投与群、PEG-IFN $\alpha$ 2a+ラミブジン併用群、ラミブジン単独投与群の3群比較が行われた (いずれも48週投与)。それによると治療終了時のHBeセロコンバージョン率は、それぞれ27%、24%、20%と各群同等であったが、治療終了後24週時では、32%、27%、19%とPEG-IFN $\alpha$ 2a群で高かった<sup>21)</sup>。また、HBe抗原陰性例においても同様の3群比較が行われ<sup>22)</sup>、治療終了後24週時のALT正常化率はそれぞれ59%、60%、44%で、HBV DNA陰性化率も43%、44%、29%といずれもPEG-IFN $\alpha$ 2a投与群で高かった。また、長期効果 (72週時のHBV DNA陰性かつALT正常) も15%、16%、6%とPEG-IFN $\alpha$ 2a投与群で良好であった。さらに同様の成績は



PEG-IFN $\alpha$ 2bでも報告されている<sup>23,24)</sup>。これらの臨床試験を踏まえわが国でも臨床試験が進行中である。なお、PEG-IFN $\alpha$ の治療効果予測因子は非修飾型IFNとほぼ同様で、ゲノタイプ別ではゲノタイプA, BはC, Dより良好で<sup>5,6,21)</sup>あった。全体としてはPEG-IFN $\alpha$ 2aにラミブジンを併用する相乗または相加効果は認めなかったが、最近ゲノタイプにより併用の効果が異なることが報告されている<sup>25)</sup>。

## 2. 核酸アナログ治療

核酸アナログ製剤は、主にHBVの逆転写酵素を阻害することとchain terminatorとしてHBV DNAの合成阻害をすることで抗HBV作用を発揮する。非増殖状態のHBVや核内のcccDNAには効果はなく、ウイルスを生体内から完全に排除することはできない。したがって、核酸アナログ治療の目標はHBVの排除ではなく、HBVの増殖抑制と肝炎の沈静化である。

### a. ラミブジン

ラミブジンはシチジン・ヌクレオシドのアナログで、HBVに対して最初に承認された核酸アナログである。ラミブジン1年投与のHBe抗原陽性例におけるHBeセロコンバージョン率は、16%から18%で、未治療例の4%から6%に比し高率であった<sup>26-28)</sup>。また組織学的改善も49%から56%に認め、5年間の継続投与でHBeセロコンバージョン率は50%まで上昇した<sup>29-32)</sup>。HBeセロコンバージョン持続に関連する因子は、e抗原が陰性化してからの治療期間が長い、若年、治療終了時のHBV DNAが低値、ゲノタイプB (Cに対して)があげられ<sup>33-37)</sup>、プレコア・コアプロモーター変異も治療効果に関連している<sup>38)</sup>。HBe抗原陰性例でも有効性が認められ、48週投与におけるHBV DNA陰性化率は60%~70%に認めたが<sup>39-42)</sup>、約90%の症例で治療終了後再燃した<sup>43)</sup>。長期投与による治療効果は、耐性ウイ

ルスの出現のため低下し、HBV DNA陰性化率は、48カ月で84%から36%に低下したとする報告もある<sup>44)</sup>。耐性ウイルスの出現率は1年で14~32%と報告され、その後も上昇し5年で60から70%となる<sup>31,32)</sup>。治療前HBV DNA量が多い症例、HBe抗原持続陽性例などで出現率が高く<sup>32,45)</sup>、とくに治療開始後にHBV DNAやコア関連抗原(HBVcrAg)が速やかに減少しない症例やHBV RNA高値例で出現率が高い<sup>45-47)</sup>。耐性ウイルスが出現するとラミブジン投与中でもHBV DNAが増加するいわゆるviral breakthroughが認められ、多くの症例では数カ月遅れて肝炎が再燃する(breakthrough hepatitis)。このbreakthrough hepatitisに対して、わが国ではアデホビルの投与が推奨されている。

### b. アデホビル

アデホビルは、アデニン・ヌクレオチドのアナログであるがラミブジンとの交叉耐性がないため、HBV野生株のみならずラミブジン耐性株にも抗ウイルス作用を発揮し、わが国ではbreakthrough hepatitisの治療薬として保険適応がある。HBe抗原陽性例におけるアデホビル単独療法のHBe抗原陰性化率は1年で12%、2年で29%、3年で43%と良好である<sup>48)</sup>。HBe抗原陰性例では、48週時点のHBV DNA陰性化率は51%で<sup>49)</sup>、継続投与96週で71%に上昇するが、治療を中止すると大半が再燃する<sup>50)</sup>。

ラミブジン耐性ウイルス出現例を対象とした臨床試験では、48週終了時のHBV DNA陰性化率は35%で、ALT正常化率53%と有効性が確認された<sup>51)</sup>。一方、アデホビル耐性変異としてはN236T, A181V/T変異が報告されている<sup>52,53)</sup>。アデホビル単独投与の耐性ウイルス出現率は1年0%、年2年3%、3年5.9%とラミブジンに比べ低率で<sup>50)</sup>、4年でも15%と報告されている<sup>52)</sup>。しかし、高感度の検出法を用いると2年で20%を超えるとされ<sup>55,56)</sup>、治療効果や耐性出現率を

議論する場合検出感度を考慮する必要がある。ラミブジン耐性例において、ラミブジンを中止しアデホビル投与に切り替えると、アデホビル耐性ウイルスの出現頻度がアデホビルを追加併用投与した場合より明らかに高くなる<sup>55,57)</sup>。したがって、ラミブジン耐性例におけるアデホビルを用いたレスキュー治療では、ラミブジンを継続したままアデホビルの追加投与が推奨される<sup>58)</sup>。アデホビルの副作用としては、腎障害があげられ血清クレアチニンが上昇する症例では、投与量を減量する必要がある。

### c. エンテカビル

エンテカビルはグアニン・ヌクレオシドのアナログで、*in vitro*の実験ではラミブジンやアデホビルより強力なHBV増殖抑制作用を有し、ラミブジン耐性ウイルスにも効果がある<sup>59)</sup>。しかし、野生株に比しその効果は劣る<sup>59)</sup>。海外第III相臨床試験では、核酸アナログ未治療例のHBe抗原陽性例において、48週のHBV DNA陰性化率、ALT正常化率およびHBeセロコンバージョン率は、エンテカビル0.5mg投与群でそれぞれ69%、68%、21%で、ラミブジン100mg投与群のそれぞれ38%、60%、18%に比し良好で、重篤な副作用も認めなかった<sup>60)</sup>。また、HBe抗原陰性例でもHBV DNA陰性化率、ALT正常化率は、エンテカビル0.5mgの投与群で91%、78%と、ラミブジン100mg投与群の73%、71%に比し良好であった<sup>61)</sup>。また、96週投与の有効性も示されている<sup>62)</sup>。エンテカビルは、ラミブジン耐性例でも、1.0mg投与群では優れた抗ウイルス作用を有していた<sup>63-65)</sup>。また、*in vitro*においてエンテカビルはアデホビル耐性HBVにも効果があると報告されており<sup>66)</sup>、実際の症例でも報告がある<sup>55)</sup>。

エンテカビル耐性ウイルス出現率は、核酸アナログ未治療例では96週で1%以下と極めて低率であるが、ラミブジン耐性例では2年で9%、3

年で17%と上昇する<sup>64,67,68)</sup>。ラミブジン耐性変異にrtT184G, rtS202I, rtM250Vのいずれかの変異が加わると、ラミブジンとエンテカビルの二重耐性となることが報告された<sup>69,70)</sup>。したがって、ラミブジン耐性例では二重耐性の問題からエンテカビルの使用は限定的で、アデホビルを選択すべきと考えられる<sup>71)</sup>。

### d. テルビブジン

テルビブジンはN-ヌクレオシドのアナログでラミブジンより強いウイルス増殖抑制効果がある<sup>72-75)</sup>。HBe抗原陽性例で8週のHBV DNA陰性化率は1年60%、2年54%、ALT正常化率は1年77%、2年67%とラミブジンより高率だが、HBeセロコンバージョン率は、1年88%、2年79%でラミブジンと同等であった<sup>74,75)</sup>。HBe抗原陰性例ではHBV DNA陰性化率は1年26%、2年23%でラミブジンより良好であった<sup>74,75)</sup>。テルビブジン耐性出現率は、HBe抗原陽性例の場合1年4.4%、2年21.6%で、HBe抗原陰性では1年2.7%、2年8.6%であった。高い耐性出現率およびテルビブジン耐性はラミブジンと交叉耐性が認められるため、B型慢性肝炎の治療においてテルビブジンの単独療法は限定的であると考えられている一方で<sup>72)</sup>、最近、大規模臨床試験でラミブジンに対する非劣性が証明され<sup>76)</sup>、またアデホビルとの比較試験で有用性が示された<sup>77)</sup>。

### e. エムトリシタピン

エムトリシタピンは、HIVとHBV双方に増殖抑制作用がある。ラミブジンと構造が似ているため同様の耐性プロファイルを有する。二重盲検試験ではエムトリシタピン48週投与で54%の症例にHBV DNA陰性化が得られプラセボ群より高率であったが、HBeセロコンバージョン率は12%とプラセボ群と同等であった<sup>78)</sup>。耐性ウイルス出現率は13%であった。

### f. テノホビル

HIVに適応があるヌクレオチド・アナログであ

る。アデホビルと構造が類似しており、in vitroでの効果はアデホビルと同等である。しかし、腎毒性が少ないためアデホビルより高用量の300mgの投与が可能であり、ウイルス増殖抑制作用が強くと考えられている。HIV感染例における臨床試験のHBV重複感染例の後ろ向き解析では、HBV DNA抑制効果がアデホビルより強い<sup>79-83)</sup>。同様の結果がHIV陰性のラミブジン耐性例でも報告されている<sup>83,84)</sup>。

#### g. クレブジン

クレブジンはピリミジン・ヌクレオシドのアナログである。HBe抗原陽性例においてクレブジン24週投与で、HBV DNA陰性化が59%に得られ、HBe抗原陰性では92%と高率で維持効果も認められた<sup>85,86)</sup>。

### B. 抗ウイルス薬多剤併用療法の意義

HIVにおいては多剤併用療法の有用性が実証されており、B型肝炎においても治療効果の向上や耐性ウイルス出現率の低下が期待される。しかし、現在耐性出現率の低い薬剤が第一選択となり、併用によりさらに耐性出現率を低下させられるかは不明であり、これまで有用であることが確認されたレジメンはない<sup>21-23,28,51,55,57,72,87-90)</sup>。今後併用療法におけるゲノタイプ間差の検討なども必要と考えられる<sup>25)</sup>。

### C. 耐性ウイルスの問題

核酸アナログ長期投与で最も問題となることは、耐性ウイルスの出現である。耐性ウイルスの出現頻度は、治療前のHBV DNA量、治療中の抑制効果、核酸アナログ治療歴、核酸アナログの抗ウイルス効果、genetic barrierなどに影響される。これまで報告されている各薬剤の耐性出現率を表2に示す<sup>1)</sup>。耐性ウイルスが出現しbreakthrough hepatitisを起こしている症例ではレスキュー治療を検討すべきで、この場合交叉耐性に注意し、耐性プロファイルの異なる薬剤を選択すべきである。なお、薬剤をスイッチするsequential therapyは多剤耐性を引き起こすため推奨されない<sup>91)</sup>。

### D. B型慢性肝炎治療ガイドライン

わが国では、厚生労働省のB型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班（熊田博光 班長）で治療のガイドラインが作成されている<sup>92)</sup>。若年者では自然経過で肝炎が沈静化しdrug freeで臨床的治癒が得られる可能性があることなどから、本ガイドラインでは、35歳以上と35歳未満に分けられているのが特徴である。

一方各国・地域においてもガイドラインが作成されており、治療法の進歩とともに改訂されてい

表2 各抗ウイルス薬の耐性出現率（文献1より改変）

治療薬	耐性出現率
核酸アナログ未治療例	
ラミブジン	1年: 15~30%, 5年: ~70%
アデホビル	1年: 0%, 5年: ~30%
エンテカビル	1年: 0%, 2年: ~1%
テルビブジン	1年: 5~11%
ラミブジン耐性例	
アデホビル	2年: ~20%
エンテカビル	1年: 1%, 2年: 9%, 3年: ~17%

る。最近、米国肝臓学会 (AASLD) のガイドラインも改訂され、本ガイドラインでもわが国と同様に年齢の要素が加味された<sup>93)</sup>。

## E. 治療が予後に与える影響

IFN治療を受けた症例の予後調査により生存や肝不全防止に寄与することが示され、肝発癌も抑止したとの報告がある<sup>94-97)</sup>。また、ラミブジン長期投与により耐性ウイルスによる肝炎の再燃を認めずウイルスの抑制が続いていれば組織学的改善が認められる<sup>44,98,99)</sup>。ラミブジンの長期予後についてはLiawらの無作為二重盲検試験が有名で、肝硬変など高度線維化症例で肝不全進行率や肝発癌率がラミブジン投与群で低かったことを報告した<sup>100)</sup>。わが国からも発癌抑止効果を示したcase-control studyが報告されている<sup>101)</sup>。

## F. 特殊状態における治療

### 1. HIVとの重複感染例における治療

HBV/HIV重複感染例ではIFN $\alpha$ の治療成績はHBV単独感染例に比べて効果が不良である<sup>102)</sup>。ラミブジン、エムトリシタビン、テノホビルはHBVとHIV双方に抗ウイルス活性を持つが<sup>82,103,104)</sup>、ラミブジンのHBV/HIV重複感染例における耐性出現率は4年で90%と高い<sup>104)</sup>。一方、テノホビルはラミブジン耐性HBVにも効果的であり<sup>81)</sup>、ラミブジン耐性HBV出現率も低下させる<sup>105)</sup>。アデホビルはHIVには効果がなく、小規模の研究であるが144週の投与ではHIV耐性は確認されていない<sup>106)</sup>。最近、エンテカビルにも抗HIV作用があることが示され<sup>107)</sup>、HAARTを行っていないHBV/HIV重複感染例において、エンテカビル投与によりHIV耐性ウイルス (M184V) が出現したとの報告がなされたことから<sup>108)</sup>、エンテカビルはHBV/HIV重複感染には推奨されな

い。また、テルビブジンもYMDD変異のリスクがあるため用いるべきでないとされる。

以上より、HIVとの重複感染例におけるB型慢性肝炎の治療は以下のように推奨されている<sup>93)</sup>。すなわち、HIVに対しHAART療法が必要でない症例では、PEG-IFN $\alpha$ やアデホビルなどの抗HIV作用のない薬剤を用いるべきである。一方、HBVとHIV双方の治療を要する症例では、テノホビルにラミブジンまたはエムトリシタビンを併用したHAARTが推奨される。すでに効果的な抗HBV薬を含まないHAART療法がHIVに対して施行されている症例では、抗HIV作用のないPEG-IFN $\alpha$ またはアデホビルが推奨される。ラミブジン耐性症例では、テノホビルまたはアデホビルを追加投与すべきとされる。その他、HAARTレジメンを変更しなければならないときは、HBVに効果的な薬剤はHBe抗原が十分セロコンバージョンしていない限り中止すべきではないとされている。

### 2. 免疫抑制剤または化学療法施行例における治療

HBVキャリアの20%から50%でHBVの再活性化が起こり、しばしば致死性である<sup>109-111)</sup>。HBVの再活性化はステロイドを含むレジメンや<sup>112)</sup>、リンパ腫に対するリツキシマブや慢性関節リウマチや炎症性腸疾患に対するインフリキシマブやその他の抗TNF $\alpha$ 治療薬で起こり得る<sup>111,113,114)</sup>。また、HBs抗原陰性例でもde novoのHBV再活性化が報告されており、現在そのスクリーニングや対策が議論されている。これまでの研究ではラミブジンの予防投与が有用であったと報告されている<sup>111,115-119)</sup>。

### むすび

B型肝炎の研究は、ゲノタイプや遺伝子変異をはじめとするウイルス学的要因と病態との関連が