

おわりに

PEG-IFN α 2b・リバビリン併用療法が臨床応用され、広く施行されるようになり、その難治要因もしだいに明らかとなってきた。したがって、今後はこれらの難治要因を個々の症例において検討し、的確な治療効果予測を行い、これに対してより有効な対策を講じることで、治療成績の向上をはかる必要がある。さらに、ウイルス変異などのウイルス因子と自然免疫などの宿主因子の双方における治療抵抗性の機序を統合的に解明することにより、あらたな治療法を開発するうえでの有益な知見が深まると考えられる。これからの研究の進歩とともにC型肝炎治療はますます進化すると考えられ、われわれ臨床医においても最新の研究動向や治療成績に注目していく必要がある。

文献

1) Zeuzem, S. et al. DITTO-HCV Study Group : *J. Hepatol.*, **43** : 250-257, 2005.

- 2) Dienstag, J. L. and McHutchison, J. : *Gastroenterology*, **130** : 231-264, 2006.
- 3) 飯野四郎・他 : *肝胆脾*, **49** : 1099-1121, 2004.
- 4) Asahina, Y. et al. : *Gastroenterology*, **134** : 1396-1405, 2008.
- 5) Biron, C. A. : *Curr. Opin. Microbiol.*, **2** : 374-381, 1999.
- 6) Yoneyama, M. et al. : *Nat. Immunol.*, **5** : 730-737, 2004.
- 7) Yoneyama, M. et al. : *J. Immunol.*, **175** : 2851-2858, 2005.
- 8) Meylan, E. et al. : *Nature*, **437** : 1167-1172, 2005.
- 9) Kawai, T. et al. : *Nat. Immunol.*, **6** : 981-988, 2005.
- 10) Seth, R. B. et al. : *Cell*, **122** : 669-682, 2005.
- 11) Xu, L. G. et al. : *Mol. Cell*, **19** : 727-740, 2005.
- 12) Zhao, C. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102** : 10200-10205, 2005.
- 13) Schwer, H. et al. : *Genomics*, **65** : 44-52, 2000.
- 14) Malakhov, M. P. et al. : *J. Biol. Chem.*, **277** : 9976-9981, 2002.
- 15) Arimoto, K. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** : 7500-7505, 2007.
- 16) Li, X. D. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102** : 17717-17722, 2005.
- 17) Akuta, N. et al. : *Intervirology*, **50** : 361-368, 2007.
- 18) Loo, Y. M. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 6001-6006, 2006.

* * *

特集・C型肝炎 難治例の治療をどう行うか—治療効果の向上を目指して—

肝硬変への進行および
発がんの予防をどう行うか朝比奈靖浩^{*1)}・泉 並木^{*2)}

Summary

C型肝炎治療の最終目標は、肝硬変への進展抑止および肝発がん予防とそれに伴う生存率の改善である。肝硬変への進展と肝発がんの抑止にはインターフェロンを中心とする抗ウイルス療法によるHCVの駆除が最も効果的であり、第一選択である。また、肝がん発症例における肝がん再発予防に対しても、HCVの駆除の有効性が示されており、積極的に治療すべきと考えられる。しかし、わが国には高齢者やウイルス駆除の困難な難治例が多く、ウイルス駆除を目的とした強力な抗ウイルス療法が困難な症例が多い。その場合には、肝炎沈静化による発がん予防を目指した包括的な治療が推奨される。本項では、C型肝炎における肝硬変および肝発がん予防を目指した治療戦略について概説する。

Key Words

肝硬変／肝細胞がん／インターフェロン／再発予防

はじめに

わが国では年間約3万4千人が肝臓がんで死亡しており、肝臓がんは死亡原因として重要な位置を占めている。肝細胞がんの75%はC型肝炎ウイルス(HCV)が原因であり、わが国における肝細胞がんの撲滅にはC型肝炎の治療が極めて重要である。C型肝炎の治療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週の治療によりウイルス学的著効(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20%は治療中のHCV dynamics第2相以降のウイルス減少を認めないいわゆる null

* 武蔵野赤十字病院消化器科 1) 副部長, 2) 副院長

responder で治療抵抗性である¹⁾。本項では C 型慢性肝炎，特に難治例における肝発がん抑制を目指した治療について概説する。

C型慢性肝炎におけるIFNによる線維化抑制効果と発がん抑止効果

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療の最終目標は肝線維化の抑制と発がん抑止，およびそれに伴う生命予後の改善である。IFN 治療による発がん抑止効果については，10年ほど前にわが国から報告が相次いだ。Ikeda らは初回 IFN 単独療法を施行した C 型慢性肝炎症例において，治療効果別にみた累積発がん率を後ろ向きに検討した²⁾。それによると，10年累積発がん率は，無治療群 (n=452) が 12.0%，非 SVR かつ ALT 異常の IFN 無効群 (n=1,076) が 15.0% に対して，SVR 群 (n=676) では 1.5% と有意に低率であった。さらに，SVR が得られなくても ALT が正常化したいわゆる不完全著効群 (n=298) でも，10年累積発がん率は 2.0% と発がん抑止効果が認められた。同様の報告は Imai ら³⁾ や Kasahara ら⁴⁾ から報告され，IFN 投与による ALT 正常化群で発がん抑止効果が認められた。また，Yoshida らは 2,890 例の大規模後ろ向き研究により，IFN 投与およびそれによる SVR が発がん抑止因子となることを報告し，ALT が正常の 2 倍以下に改善することでも発がん抑止効果があることを示した⁵⁾。また，IFN 著効例の肝線維化進展率は平均 -0.28/年と計算され，ウイルス駆除により肝線維化が改善することを示し，非著効例でも 0.02/年と線維化の改善が認められることを報告した。また，Okanoue らも線維化進展度別の発がん抑止効果を示し，IFN による線維化改善効果を報告している⁶⁾。

我々の 2,055 例の検討でも，IFN 投与によ

り SVR が得られた症例における 15 年累積発がん率は 4.2% で，非 SVR 例の 20.3% に比し有意に低率であり，IFN によるウイルス駆除が C 型慢性肝炎からの発がん抑止に最も重要であることは疑いないと考えられた。IFN 治療後の発がんに関与する独立因子を多変量解析を用いて検討すると，非 SVR，高齢，男性，線維化進展例が挙げられ，とりわけ年齢が 65 歳を超えると発がんリスクが有意に増加した。元来，高齢者における肝発がんリスクの増加は，HCV の感染期間が長いことによる線維化の進行と関連があると考えられていたが，我々の検討では，線維化で層別化して解析しても高齢者における肝発がんリスクは若年者に比し高く，加齢そのものが独立して肝発がんのリスクになっていると考えられた。また，SVR が得られると肝発がんリスクは著明に低下するが，その効果は高齢者では若年者に比し弱く，特に 65 歳以上では SVR が得られても最初の 5 年間は累積発がん率の低下はあまり顕著ではなかった。したがって，高齢者では SVR が達成されても肝発がんリスクがただちに低下するわけではないので，肝がん発生のスクリーニングを注意深く行う必要がある。さらに，SVR で得られる発がん抑止効果は若年者と比し少ないため，高齢者で特に SVR が達成しにくい難治例では ALT 正常化を目指した治療も治療戦略の重要な位置を占めると考えられる。

肝硬変における IFN の発がん抑止効果

肝硬変になった場合でも IFN 治療により肝発がん抑制効果が認められるとの報告があり，Cammà らは IFN 治療が C 型肝硬変患者の肝発がん予防に効果があったと報告している⁷⁾。しかし，SVR 例では明らかに肝発がん

抑制効果がみられたが、全体でみると肝の発がん抑止効果は少なかったとも報告している。また、Ikedaらは1年以上IFN投与を行った症例に限定すると肝発がん抑止効果が認められたと報告している²⁾。さらに、NishiguchiらはIFNの投与によりC型肝炎患者でもHCVの駆除またはALT値を持続的に正常化できれば、肝がん発生の危険性、肝不全発症の危険性を回避できることを前向き検討で示した⁸⁾。

線維化進展予防と肝発がん抑止 を目指したIFN療法

これまで述べてきたように、HCVが駆除されればC型肝炎からの発がんは抑制されることは明らかである。したがって、C型肝炎に対するIFN治療の第一目標はHCVの駆除であることは言うまでもなく、genotype 1b型の難治例ではPEG-IFN/RBV併用療法により極力SVRを目指すことが重要である。しかし、副作用などでPEG-IFN/RBVが適応とならない症例や高齢者などの難治例、またウイルス駆除が達成できない例ではIFN単独療法による肝発がんの抑制を目指すことになる。

1. IFN単独療法

RBVが適応とならない症例において、ウイルス駆除を目指したIFN単独の長期投与が行われている。厚生労働省の「B型及び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研究班(熊田博光班長)」のガイドラインでは以下のように推奨されている。すなわち、最初の2週間はIFN単独療法を通常量で連日または週3回間歇投与とし、最大8週間でHCV RNAが陰性化した場合は2年間の間歇投与に切り替えてSVRを目指

すことが示されている。しかし、8週時点でHCV RNAが陰性化しない場合は、通常量の半量を投与するIFN少量長期療法で血清ALTの低値安定化を目指す治療へ移行することを推奨している。

2. IFN自己注射

近年PEG製剤を除くIFN α 製剤の自己注射が認可され、患者のQOL改善が図られている。自己注射により患者が通院の手間から開放されるのみならず、夜間就寝前に自己注射することでコルチゾールの体内変動に適應することが可能となるため、発熱などの副作用軽減が期待できるようになった。

3. IFN少量長期療法

PEG-IFN/RBV併用療法などの強力な治療を行ってもSVRが得られない難治例や、副作用により強力な治療が行えない高齢者や線維化進展例では、SVRは得られなくても発がん抑制と生命予後改善を目指した血清ALTの低値安定化を目的としたIFN少量長期療法を行う必要があると考えられる。難治例を対象としたIFN α 単独少量間歇投与の有用性を検討した無作為比較試験では、IFN単独療法によりALT正常化が得られ、発がん抑止が期待された⁹⁾。また、初回IFN治療でSVRを達成できなくても、IFN単独療法を繰り返し行うことで肝発がん抑制と生命予後改善が得られたとの報告もある¹⁰⁾。したがって、線維化の進展した症例に対してもIFN単独の少量長期療法を行うことにより、肝細胞がん発生の抑止あるいは遅延を図ることが、最終的な生命予後の改善につながると考えられている¹¹⁾。

海外における報告

一方、米国において過去の PEG-IFN/RBV 併用療法がウイルス学的に無効であった、線維化の進展した C 型慢性肝炎患者 1,050 例を対象として、3.5 年にわたり PEG-IFN α 2a 90 μ g/週の維持療法を行う群と治療を行わない群とを比較する前向き無作為比較試験が実施された¹²⁾。線維化の程度により患者を層別化し、主要エンドポイントを死亡、肝細胞がん、非代償性肝硬変によって示される肝疾患の進展とし、PEG-IFN α 2a 90 μ g/週による維持療法の有用性を検討した。これによると 3 年半の経過で ALT, HCV RNA および組織学的壊死・炎症スコアは PEG-IFN 治療群で有意に減少したが、主要転帰の発生率には両群間で有意差が認められなかった。したがって、線維化の進展している C 型肝炎で過去の PEG-IFN/RBV 併用療法が無効であった患者では、肝硬変の有無にかかわらず PEG-IFN 投与を長期に行っても疾患が進展する割合は低下せず、その有用性は否定された。この結果は、わが国から発表された後ろ向き大規模研究の結果とは一致を認めていないため⁵⁾、この問題についてはわが国においても注意深く検証する必要があると考えられる。

IFN による肝細胞がん再発抑止効果

Shiratori らはエタノール局注療法で根治した肝細胞がん症例を IFN48 週治療群と非治療群に無作為割付し、その再発率と予後を検討した¹³⁾。それによると 1 回目再発は両群間で差がなかったが、2 回目以降の肝がん再発は有意に IFN 治療群で低く生命予後も良好であったことを報告し、肝細胞がん根治後

における IFN 療法の有用性を示した。この他にも、肝細胞がんに対してラジオ波焼灼療法などの局所根治が得られた後に、IFN を投与することによって再発抑制効果が認められたとする同様の報告や¹⁴⁾、経カテーテル動脈塞栓術やラジオ波焼灼療法後に RBV 併用 IFN 治療を行い、半数にウイルス駆除が得られ、再発抑制や生存率向上が認められたとの報告がある¹⁵⁾。

当院において、肝がん治療後に IFN 治療を行った症例 (n=66) と IFN 非投与の症例 (n=394) を比較すると、5 年生存率は IFN 治療を行った症例は 89% であるのに対し、非投与例では 61% と有意に前者の方が良好であった。しかし、累積他部位再発率は 1 回目、2 回目再発とも両者で有意差はなく、IFN 投与例全体としては肝がん再発の抑制効果はみられなかった。しかし、IFN 投与によりウイルスが駆除された症例 (n=33) とされなかった症例 (n=426) に分けて検討すると、1 回目の再発には有意差がなかったが、2 回目再発はウイルス駆除例で有意に低く、IFN によるウイルス駆除の再発抑制効果が示唆された。

そこで当科では、肝細胞がん初回治療後における PEG-IFN/RBV 併用療法の有用性を多施設共同で前向きに検討中である。本検討において肝細胞がん発症例は肝線維化進展例が多いため、PEG-IFN 量は血小板数によって割付を行っている。現在までのところ、肝細胞がん治療後であってもウイルス陰性化は約 40% の症例で達成され、副作用も肝がん未発症の C 型慢性肝炎例とほぼ同等であり、その有用性が示唆されている。これまで PEG-IFN/RBV が初回肝発がんを抑制することを示した報告はあるが¹⁶⁾、現在我々は肝細胞がん治療後の再発を PEG-IFN/RBV 併用療法が抑制できるか否かの検討を行っている。

その他の薬剤による肝線維化と肝発がん抑制

ALT 低値安定例では肝発がん率が低いことから、ALT の低下を目指す治療の有用性が示唆されている。この治療としては、グリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸、瀉血療法が挙げられ、IFN の非適応例では検討すべき治療法と考えられている。

グリチルリチン製剤については、IFN 無効かつ線維化が進展した C 型肝炎に対して肝細胞がんの発生を防止する作用が認められたとする報告がある¹⁷⁾。また、海外からもグリチルリチン投与によって血清 ALT 値が正常化すれば、線維化進展例における肝発がん抑制効果がみられることが報告されている¹⁸⁾。グリチルリチン製剤は大量投与により低カリウム血症や高血圧をきたすことがあり、若干の注意が必要であるが、IFN 投与が困難な症例では投与を検討すべきと考えられる。

ウルソデオキシコール酸も C 型慢性肝炎における ALT 低下作用が報告されており、経口投与で比較的副作用が少ないため、IFN が非適応の症例では投与しやすい薬剤である。

また、瀉血療法もわが国では保険適用があり、瀉血による除鉄により ALT 低下作用が認められており、フリーラジカルの生成抑制による炎症の軽減や発がんの抑制が期待されている。なお、瀉血療法を行う際には、鉄制限食など食事指導も重要である。

注目すべきことに、わが国の大規模臨床試験において、分岐鎖アミノ酸製剤の長期投与により非代償性肝硬変患者における肝がん発生、肝不全の進行、静脈瘤破裂などのイベント発生率が有意に低下することが証明された。また我々の検討では、初発肝がん根治後の症例に対しても (n = 204)、分岐鎖アミノ酸製

剤の長期投与により生存率の有意な改善と、3 回目以降の肝がん再発率の低下が認められた。したがって、肝硬変および肝がん治癒後の患者における予後改善に対して分岐鎖アミノ酸製剤の長期投与は大変有用であると考えられる。

一方、線維化抑制薬も効果が期待されている。例えばコルヒチンは細胞内の microtubulus 形成を阻害し線維化を抑制することが知られており、3 年間の長期経過観察で肝細胞がんの発生が抑制され、多変量解析でもコルヒチンが有意因子であったとの報告がある¹⁹⁾。また、アンギオテンシン II レセプター阻害薬も星細胞上のアンギオテンシン・レセプターを阻害することで transforming growth factor (TGF)- β を介した肝線維化の抑制作用があることが報告されている。

生活環境物質による抑止

わが国における大規模調査研究によって、コーヒーを飲む習慣のある人では肝がん発症率が低いことが認められ²⁰⁾、コーヒーを飲む量によって肝細胞がんの発生のリスクが低下し、死亡率も低下することが認められた²¹⁾。イタリアからもコーヒーを飲む量が多いほど肝細胞がんのリスクが低下することが報告されたが、カフェインを含まないコーヒーやお茶では抑制作用がなかった²²⁾。

Chemoprevention

1. 非環式レチノイド

わが国から報告され肝がん再発予防として有望視され、現在全国多施設共同研究が行われている。最初の報告例を追跡した結果では、経過中 AFP の L3 分画と PIVKA-II の低下

が観察された²³⁾。ラット実験モデルで、非環式レチノイドによって oval cell からの TGF- α の産生が抑制され、さらに肝の星細胞の活性化が抑制されることが報告された²⁴⁾。

2. ビタミンK

ヌードマウスに肝がん細胞を移植しビタミン K1, K3, K5を投与したところ、肝がんの増大が抑制され G1期細胞の細胞周期に抑制的に作用することが報告されている²⁵⁾。また、フォスファチジルコリンとビタミン K2は相加的にヒト肝がん由来細胞株で増殖抑制作用を示した²⁶⁾。しかし、わが国における多施設共同研究ではビタミン K2の肝がん再発抑止効果は臨床的には証明されなかった。一方、ビタミン K2と angiotensin-converting enzyme (ACE) 阻害薬であるペリンドプリルを併用した場合は相加的に作用し、両剤併用が最も発がん抑止効果が高かったことが報告されており²⁷⁾、今後の動向が気になるところである。

おわりに

C型慢性肝炎・肝硬変に対する治療は、近年飛躍的に進歩してきている。しかし、いまだ50%の症例ではウイルス駆除まで至らないのが現状であり、またわが国のC型肝炎患者は高齢化してきており、その肝発がんリスクは極めて高い。最近では抗ウイルス療法における難治要因の検討が宿主およびウイルス学的因子の双方から行われ、次第にその全容が解明されつつある。今後は個々の症例において、これらの難治要因や年齢、性別、副作用の可能性、その他の合併疾患および肝発がんリスクなどを総合的に判断して、生命予後の改善を目指した安全かつ有効な治療を行っていく必要がある。

文 献

- 1) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E *et al* : DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43 : 250-257 (2005)
- 2) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y *et al* : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1130 (1999)
- 3) Imai Y, Kawata S, Tamura S *et al* : Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 129 : 94-99 (1998)
- 4) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K *et al* : Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 27 : 1394-1402 (1998)
- 5) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M *et al* : Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 131 : 174-181 (1999)
- 6) Okanoue T, Itoh Y, Minami M *et al* : Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage : a retrospective study in 1148 patients. *J Hepatol* 30 : 653-659 (1999)
- 7) Cammà C, Giunta M, Andreone P *et al* : Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis : an evidence-based approach. *J Hepatol* 34 : 593-602 (2001)
- 8) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S *et al* : Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 346 : 1051-1055 (1995)
- 9) Arase Y, Chayama K, Ikeda K *et al* : Randomized controlled clinical trial of lymphoblastoid interferon-alpha for chronic hepatitis C. *Hepa-*

- tol Res 21 : 55-66 (2001)
- 10) Akuta N, Suzuki F, Suzuki Y *et al* : Long-term follow-up of interferon monotherapy in 454 consecutive naive patients infected with hepatitis C virus : multi-course interferon therapy may reduce the risk of hepatocellular carcinoma and increase survival. Scand J Gastroenterol 40 : 688-696 (2005)
 - 11) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F *et al* : Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. J Med Virol 79 : 1095-1102 (2007)
 - 12) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT *et al* : HALT-C Trial Investigators. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. N Engl J Med 359 : 2429-2441 (2008)
 - 13) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T *et al* : Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. Ann Intern Med 138 : 299-306 (2003)
 - 14) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T *et al* : Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. Intervirology 48 : 64-70 (2005)
 - 15) Hung CH, Lee CM, Wang JH *et al* : Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. J Gastroenterol Hepatol 20 : 1553-1559 (2005)
 - 16) Hung CH, Lee CM, Lu SN *et al* : Long-term effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. J Viral Hepat 13 : 409-414 (2006)
 - 17) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M *et al* : A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C : a cohort study of 1249 patients. Dig Dis Sci 51 : 603-609 (2006)
 - 18) Veldt BJ, Hansen BE, Ikeda K *et al* : Long-term clinical outcome and effect of glycyrrhizin in 1093 chronic hepatitis C patients with non-response or relapse to interferon. Scand J Gastroenterol 41 : 1087-1094 (2006)
 - 19) Arrieta O, Rodriguez-Diaz JL, Rosas-Camargo V *et al* : Colchicine delays the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis. Cancer 107 : 1852-1858 (2006)
 - 20) Tanaka K, Hara M, Sakamoto T *et al* : Inverse association between coffee drinking and the risk of hepatocellular carcinoma : a case-control study in Japan. Cancer Sci 98 : 214-218 (2007)
 - 21) Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A *et al* : JACC Study Group. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. Br J Cancer 93 : 607-610 (2005)
 - 22) Montella M, Polesel J, La Vecchia C *et al* : Coffee and tea consumption and risk of hepatocellular carcinoma in Italy. Int J Cancer 120 : 1555-1559 (2007)
 - 23) Takai K, Okuno M, Yasuda I *et al* : Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. Updated analysis of the long-term follow-up data. Intervirology 48 : 39-45 (2005)
 - 24) Sano T, Kagawa M, Okuno M *et al* : Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TGF-alpha-expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells. Nutr Cancer 51 : 197-206 (2005)
 - 25) Kuriyama S, Hitomi M, Yoshiji H *et al* : Vitamins K2, K3 and K5 exert in vivo antitumor effects on hepatocellular carcinoma by regulating the expression of G1 phase-related cell cycle molecules. Int J Oncol 27 : 505-511 (2005)
 - 26) Sakakima Y, Hayakawa A, Nagasaka T *et al* : Prevention of hepatocarcinogenesis with phosphatidylcholine and menaquinone-4 : in vitro and in vivo experiments. J Hepatol 47 : 83-92 (2007)
 - 27) Yoshiji H, Kuriyama S, Noguchi R *et al* : Combination of vitamin K2 and the angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, attenuates the liver enzyme-altered preneoplastic lesions in rats via angiogenesis suppression. J Hepatol 42 : 687-693 (2005)

特集II

C型慢性肝炎のペグインターフェロンとリバビリン療法の治療成績と投与の工夫

C型慢性肝炎に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法における治療成績と難治例に対する対策*

朝比奈 靖浩**
泉 並木**

Key Words: HCV, PEG-IFN, ribavirin, RIG-I, IPS-1

はじめに

C型肝炎ウイルス(HCV)genotype 1b型は、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占め、最も高頻度である。HCV genotype 1b型はインターフェロンに抵抗性を示すことが知られ、インターフェロン単独による治療では奏効率が低く、特にHCV-RNA量が5 log IU/mlを超える高ウイルス量の症例やHCV非構造領域のインターフェロン感受性決定領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)にアミノ酸変異がない症例では、インターフェロン単独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10%以下である。

これら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とリバビリン併用療法が導入され、臨床試験の成績では約50%のウイルス学的著効が得られるようになった。したがって、現在低ウイルス量の初回治療例を除いては本療法が第一選択の標準治療となっている。しかし、わが国には高齢者や線維化進行例が多いなど難治例が多いため、無効や再燃に関与する難治要因を明らかとすることや、実際の臨床現場ではその対策が求められている。

本稿では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の実際の臨床における治療成績や治療効果に寄与する因子および問題点を解説し、より高い治療効果をめざす工夫について述べる。

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療成績と治療効果に影響を与える治療前因子

ペグインターフェロン+リバビリン併用療法は、わが国においては2004年12月から保険適用となり、しだいにその治療成績が明らかとなってきた。そこで、当院においてペグインターフェロンα2b+リバビリン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、難治要因にかかわる因子を検討した。まず、臨床背景について検討すると、当院におけるペグインターフェロン治療導入時の年齢の中央値は60歳で臨床試験における平均年齢に比べ約10歳高齢であった。また、F3の高度線維化例が23%を占め、前回治療無効例も14%認め、実地臨床の現場では難治例が多く含まれることがわかる。

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、当院におけるペグインターフェロンα2b+リバビリン併用48週投与例のSVR率は、薬剤減量・中止例も含めたITT解析では37%であったが、予定投与量の80%以上を投与し得

* Efficacy and treatment measures of PEG-IFN α and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C.

** Yasuhiro ASAHINA, M.D., Ph.D. & Namiki IZUMI, M.D., Ph.D.: 武蔵野赤十字病院消化器科(〒180-8610 武蔵野市境南町1-26-1); Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino 180-8610, JAPAN

た症例(PP解析)では61%と高率であった。しかし、予定投与量の80%以上を投与し得た症例においても、治療終了後のHCV-RNAの再燃を26%に認め、さらに治療中にHCV-RNAが陰性化しないnon-virological responder(NVR)例を13%に認めた。したがって、さらなる治療成績の向上には、これら再燃・無効要因を明らかとし、それらに対する対策を講じることが重要である。

当院のペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用48週治療における、SVRに関与する治療前因子を単変量解析を用いて解析すると、年齢、性別、過去のインターフェロン治療効果のほか、ヘモグロビン濃度、血小板数、血清クレアチニン濃度、AST値、 γ -GTP値、LDLコレステロール値、血糖値、さらに肝組織における脂肪化および線維化の程度などが有意な因子としてあげられた。また、HCV NS5A領域のISDR変異数やHCVコア70番・91番変異といったウイルス学的因子も有意であった。これらの因子を基にさらに多変量解析を用いて検討すると、年齢、性別、線維化の程度、ISDR変異、HCVコア変異が有意な独立因子であった。すなわち、60歳以上の高齢者、特に高齢女性、F3以上の線維化進行例、ISDR変異数0または1の症例、HCVコア70番・91番のダブル変異例は、それぞれSVRになりにくい症例と考えられた。

一方、治療中HCVが陰性化しない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 γ -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、これらの治療抵抗因子を有する症例は、現行の治療では難治性で不応性となることが多い。特に、HCVコア変異はNVRに強く関与しコア70番・91番両方に変異が認められると、NVRとなるオッズ比は8.0ときわめて高い。しかし、現在までのところHCVコア変異の治療抵抗性に関連する詳細な機序は明らかとなっていない。

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

このようにペグインターフェロン α +リバビリン併用療法における種々の難治要因が明らかと

なってきたが、宿主自然免疫と治療効果についてはこれまで十分明らかではなかった。われわれは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ペグインターフェロン α +リバビリン併用療法の治療効果との関連について検討した¹⁾。

すなわちペグインターフェロン α 2b+リバビリン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、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の治療前肝生検組織における肝内発現量を定量した。その結果、RIG-I, MDA5, LGP-2, 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群に比べ有意に1.5~4倍高発現していたのに対して、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)。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り、これらの自然免疫系遺伝子の肝内発現を定量することは、これまで困難とされてきたペグインターフェロン α +リバビリン併用療法の最終治療効果を治療前に予測するのにきわめて有用と考えられた。

治療中の抗ウイルス効果と治療成績

一方、治療中においては、そのウイルス学的反応をモニターすることが最終治療効果を予測する上できわめて重要である。実際に、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法中のHCV動態を解析するとSVR症例の第1相および第2相におけるウイルス減少率は、それぞれ2.3 log₁₀/dayおよび0.06 log₁₀/dayで、非SVR例における1.3 log₁₀/dayおよび0.02 log₁₀/dayに比べ有意に高かった(P<0.0001, P=0.003)。またインターフェロン療法中におけるHCV-RNAの消失時期とSVR率の間には密接な関連があり、種々の治療ガイドラインでもHCV-RNA陰性化時期により治療期間などの治療スケジュールを修正することが推奨されている。

最近では治療中のHCV-RNAのモニターに、より高感度でダイナミックレンジの広いリアルタイムPCR法を用いるようになったため、より正確に治療効果予測が可能となった。そこで当院の症例において、リアルタイムPCR法でみたHCV-RNAの陰性化時期と48週治療完遂例におけるSVRの関係を検討すると、治療開始8週以内にHCV-RNAが陰性化していれば、全例SVRとなりSVR率は100%であった。また、9から12週の陰性化例でも75%の症例でSVR率が得られた。それに対して、13週から24週に陰性化した症例では再燃率が高く、48週投与でのSVR率は47%で、さらに24週以降に陰性化した症例からは48週治療では1例もSVRが得られなかった。したがって、HCV-RNA陰性化時期の遅れた症例における治療後の再燃をいかに減らすかが、治療成績を向上させるためには大変重要な課題となる。

再燃に関与する因子の検討

そこで治療後の再燃に関与する治療前因子を検討するために、当院においてペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用48週療法を行った症例について再燃因子を解析した。その結果、単変量解析では、年齢、過去のインターフェロン治療効果、ヘモグロビン値、血小板数、肝組織の脂肪化、ISDR変異が有意であった。さらに、多変量解析では年齢とISDR変異が独立因子として抽出され、すなわち高齢者やISDR変異型が野生型の症例は48週治療後の再燃が多いことがわかった。

先に述べたように、治療後の再燃には治療中のHCV-RNA消失時期が強く関連するため、HCV-RNA消失時期別に年齢とISDRで層別化してその再燃率を検討した。それによると、リアルタイムPCR法で9~12週にHCV-RNAが陰性化した症例において、60歳未満の症例やISDR非野生型の症例では治療後再燃を認めなかったのに対し、60歳以上かつISDR野生型の症例では48週治療で再燃が認められた。一方、リアルタイムPCR法で13~24週にHCV-RNAが陰性化したいわゆるlate virological response (LVR)の症例における再燃率は総じて高率だが、60歳未満かつISDR非野生型症例の再燃率は低率であった。

したがって、現在の標準治療であるペグインターフェロン α +リバビリン併用療法におけるさらなる治療効果の向上のためには、HCV-RNAの陰性化時期に加えて年齢やウイルス変異といった再燃要因を考慮して、治療期間の決定など治療方針を個別に決定する必要があると考えられた。

再燃率を低下させるための治療法の工夫

これまで述べてきたように、HCV-RNAの陰性化が遅れるLVR症例や60歳以上の高齢者およびISDR野生型の症例では48週投与における治療後の再燃率が高く、SVR率は若年者に比べ低い。近年これらの症例に対して再燃率を低下させるための治療法の工夫として、投与期間を延長することが行われている。当院における72週延長投与のSVR率は現在のところ42%であるが、同様の臨床背景をもつ集団の48週投与におけるSVR率は約20%であるので、72週延長投与することにより治療成績の改善が期待される。特に、48週治療における難治例である、60歳以上の高齢者、女性、線維化進行例、ISDR野生型例、HCVコア変異例において、72週投与による治療成績の改善がみられた。したがって、48週投与で難治と考えられる症例でも72週に治療期間を延長することによって、治療後の再燃を相当程度克服できると考えられる。

ペグインターフェロン α 2a+リバビリン併用療法の治療成績

2007年3月からもうひとつのペグインターフェロン製剤である、ペグインターフェロン α 2a+リバビリン併用療法が保険適用となった。当院ではすでに200例以上に同療法を施行しており、その治療成績も明らかとなりつつある。すなわち、リアルタイムPCR法で測定したHCV-RNAが12週で陰性化した症例の割合は53%で、60歳以上の高齢者とそれ以外の非高齢者の間において、治療中HCV-RNA陰性化率に現在のところ有意な差は認めていない。すでに治療効果が判明している症例のgenotype 1bかつ高ウイルス量症例におけるSVR率は現在のところ50%であり、今後さらなる解析により実臨床における本療法の治療

効果を明らかとしていく必要がある。

おわりに

ペグインターフェロン α +リバビリン併用療法が臨床応用され広く施行されるようになり、その難治要因もしだいに明らかとなってきた。したがって、今後はこれらの難治要因を個々の症例において検討し的確な治療効果予測を行い、

これに対してより有効な対策を講じることで、治療成績の向上をはかる必要がある。

文 献

- 1) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I, et al. Potential relevance of cytoplasmic viral sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1396-405.

* * *

C型肝炎に対する新しい治療薬：プロテアーゼ阻害薬

● 朝比奈靖浩 (あさひな・やすひろ)
武蔵野赤十字病院消化器科

● はじめに

C型慢性肝炎に対する治療成績は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の臨床導入により大きく向上し、現在難治例における標準治療となっている。しかし、わが国のC型慢性肝炎の約70%を占めるゲノタイプ1b型はインターフェロン抵抗性で、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法における著効率は約50%と未だ十分とはいえない。

一方、最近のC型肝炎ウイルス(HCV)に対する基礎的・臨床的研究の進歩により、HCVそのものを分子標的とした新しい抗ウイルス薬が次々に開発されてきている。HCV遺伝子にはウイルス粒子の構成蛋白をコードする構造領域とさまざまな機能を有するウイルス蛋白をコードする非構造領域および非翻訳領域が存在する。それぞれの遺伝子領域が治療薬の標的となりうるが、最も開発が進んでいるのがHCVの非構造蛋白NS3セリンプロテアーゼを標的としたプロテアーゼ阻害薬である。

● NS3セリンプロテアーゼ

HCVの非構造蛋白NS3は70kDのウイルス蛋白で、そのN末端側1/3にセリンプロテアーゼ活性があり、C末端側1/2にはヘリカーゼ活性などがある。NS3セリンプロテアーゼは、1本の蛋白として翻訳されるHCV前駆体ポリ蛋白から、NS3、4A、4B、5A、5Bなど各非翻訳蛋白を切り出して成熟させる働きをもち、HCVの複製や粒子形成においてきわめて重要な役割を担っている。さらに興味深いことに、NS3セリンプロテアーゼは宿主の自然免疫系の要となる分子を切断し得ることが*in vitro*で示唆されており、HCV

がNS3セリンプロテアーゼを巧みに用いて宿主の免疫排除機構から逃避していることが想定されている。これらの観点からNS3セリンプロテアーゼは抗HCV薬の標的として注目されており、1990年代の半ばからセリンプロテアーゼの三次元結晶構造が解析されると、プロテアーゼ阻害薬の開発が飛躍的に進歩した。

● プロテアーゼ阻害薬

これまで種々のプロテアーゼ阻害薬が開発されてきた。最も先行していた薬剤はBoehringer Ingelheim社のBILN2061であったが、本薬剤は優れた抗HCV作用を示したものの、動物実験において心毒性を認め、2003年に開発が中止された。現在臨床開発中の薬剤として有望視されているものはVertex社のtelaprevir (VX-950、わが国ではMP-424)とSchering-Plough社のboceprevir (SCH503034)の2剤で、これらの薬剤は単独投与でHCV RNAを $10^2 \sim 10^4$ 程度抑制する強力な抗HCV活性を有している。しかし、単独投与では投与後早期にHCVにプロテアーゼ阻害薬耐性変異を生じさせるため、臨床開発は主にインターフェロンあるいはインターフェロン+リバビリンとの併用で行われている。

最近、これらの欧米における第II相臨床試験の結果が明らかとなってきた。すなわちtelaprevirに関しては、ゲノタイプ1型かつ未治療例を対象としたPROVE 1と呼ばれる試験が米国で行われ($n=263$)¹⁾、ペグインターフェロン α -2a+リバビリンにtelaprevirを加えた3剤併用を12週間行った群、それに引き続きペグインターフェロン α -2a+リバビリン療法を12週間追加した群(全治療期間24週)および36週間追加した群(全

治療期間 48 週)について標準的ペグインターフェロン α -2a+リバビリン療法を対照として無作為比較された。その結果、ウイルス学的著効率はそれぞれ 35%、61%、67% および 41% (対照群) で、3 剤併用を 12 週施行し全治療期間を 24 週または 48 週とした群で有意に治療効果が高かった。また、欧州においても同様の患者を対象とした PROVE 2 と呼ばれる試験が行われた (n=332)²⁾。その結果、ペグインターフェロン α -2a+リバビリンに telaprevir を加えた 3 剤併用を 12 週間施行し全治療期間を 24 週とした群におけるウイルス学的著効率は 68% で、対照群の 48% に比し有意に高く、最初の 12 週間を teraprevir との 3 剤併用とすることで全治療期間 24 週の治療でも、高い治療効果が得られることが示唆された。本試験ではリバビリンを併用しないペグインターフェロン α -2a+telaprevir の 2 剤併用群も設定されたが、高い治療効果を得るためにはリバビリンの併用が必要と考えられた。さらに、前回治療が再燃または無効となった再治療例についても PROVE 3 と呼ばれる試験が欧米で行われており、3 剤併用を 12 週行い全治療期間を 24 週とした治療の投与終了後 12 週におけるウイルス学的著効率は 52% と良好で、特に再燃例に限れば実に 73% と高率であった。副作用としては、貧血や発疹などが指摘されており、皮膚症状は重篤となることがある。これらの成績をもとに第 III 相臨床試験が行われており、わが国においても開始されている。

一方、boceprevir についても、ゲノタイプ 1 型かつ未治療例 595 例を対象とした第 II 相試験の成績が最近明らかとなってきた。すなわち、ペグインターフェロン α -2b+リバビリンに boceprevir を加え 3 剤併用とし 24 週または 48 週治療した群における投与終了後 12 週におけるウイルス学的著効率は、それぞれ 66% および 55% で、対照のペグインターフェロン α -2b+リ

バビリン 48 週治療群の 38% に比し良好であった。さらに興味深いことに、3 剤併用療法の前に導入治療としてペグインターフェロン α -2b+リバビリン療法を 4 週間施行して、全治療期間 48 週とした場合の著効率は 74% と導入治療を行わなかった群に比し良好で、特に 4 週の導入治療で HCV RNA 陰性となったいわゆる rapid virological responder では実に 92% と高率であった。これは、導入療法によりウイルス抑制と免疫誘導が十分に引き起こされることで、boceprevir 併用開始後の耐性出現が最小限に抑えられるためと考えられており、第 III 相試験でも採用される投与方法である。本剤に関する副作用としては、貧血、倦怠感、頭痛、嘔気などが指摘されているが、皮膚症状は少ないと考えられている。

●おわりに

以上のようにプロテアーゼ阻害薬は、ゲノタイプ 1 型のいわゆる難治例に対してペグインターフェロンおよびリバビリンと併用することできわめて高い治療効果が期待され、わが国においても早急に検証されるべき最も有望な C 型肝炎治療薬である。一方、単剤では早期に耐性ウイルスが出現することやゲノタイプ 1 型以外での効果はあまり期待できないことなど問題点も残っている。今後もより効果的かつより安全な薬剤および治療法が確立されることが期待される。

文 献

- 1) McHutchison, J.G., Everson, G.T., Gordon, S.C. et al.: PROVE 1: Results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive subjects with hepatitis C. *J Hepatol* 48: S4, 2008
- 2) Dusheiko, G.M., Hezode, C., Pol, S. et al.: Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin: further interim analysis results of the PROVE 2 study. *J Hepatol* 48: S26, 2008

B型肝炎の現況と診断・治療

武蔵野赤十字病院

消化器科

部長

朝比奈 靖浩

Yasuhiro Asahina



略歴

1988年3月滋賀医科大学医学部卒業。同年東京医科歯科大学医学部第二内科に入局後、1996年6月より米国コネチカット大学医学部に留学。1998年12月より武蔵野赤十字病院消化器科副部長、2006年9月同病院医療連携センター副センター長を併任、2009年4月より同病院消化器科部長を経て現在に至る。2007年4月より東京医科歯科大学医学部臨床助教授（准教授）を併任。

日本内科学会、日本消化器病学会（評議員）、日本肝臓学会（評議員）、日本消化器内視鏡学会関東支部（評議員）、日本臨床腫瘍学会に所属し、日本内科学会指導医、総合内科専門医、日本消化器病学会指導医・専門医、日本肝臓学会指導医・専門医、日本消化器内視鏡学会指導医・専門医。

平成21年度厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業「薬剤耐性肝炎ウイルス感染の病態解明と対策に関する研究班」や、平成21年度厚生労働省がん臨床研究事業「全国のがん診療拠点病院において活用が可能な地域連携クリティカルパスモデルの開発班」の班員を務める。

はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）は約3.2kbの不完全2本鎖環状DNAをゲノムとする非常にコンパクトなウイルスであるが、DNAウイルスでありながら他のRNAウイルスに匹敵するほどの高変異性を有することが知られている。また、HBVにはAからHまで少なくとも8つのgenotypeが存在するが、最近更にsub-genotypeも存在することも明らかとなってきた。近年のHBVに関するウイルス学的研究の進歩はめざましく、これら遺伝子変異や各genotypeにより病態が異なることが次第に明らかになってきている。一方、HBVは通常のDNAウイルスと異なり、感染細胞内での複製に際して逆転写を行うことが特異的である。最近では、この逆転写過程を標的とした核酸アナログが次々と開発されるなど、治療法の進歩もめまぐるしい。

本稿では、これら最新の知見を踏まえ、B型肝炎の現況と診断・治療について概説する。

現況

HBV キャリアの現況

HBV キャリアは世界人口の約6%、約3億5,000万人と推定され、HBVは肝硬変の約40%、肝細胞がんの約60%の原因を占めている。毎年50～75万人がB型肝炎硬変・肝がんで死亡していると推定され、世界的にその対策が重要な課題となっている。

わが国におけるHBVキャリア率は平均1.4%で、キャリア率8%以上のアジア・アフリカ地域と0.3%と低い北米・北欧地域の間中に位置する。年齢階級別にみると50～54歳が最もキャリア率が高い。

HBVキャリアの感染経路は垂直感染と水平感染に大別される。垂直感染はいわゆる周産期の母子感染であり、HBe抗原陽性の母親からの出産では約95%がキャリア化するといわれている。一方、乳幼児期では宿主の免疫システムが未熟なため、水平感染により3歳以下では約80%、4歳から10歳までは約30%がキャリア化すると報告されている。最近では、衛生・医療環境の改善とともに、わが国の乳幼児期の水平感染は激減していると考えられており、HBVキャリアの多くは垂直感染が原因とされる。これに対し、1986年から母子感染予防対策が実施され、母子感染が95%以上予防されるようになった。これにより小児期のHBs抗原陽性率は約1/10以下に減少し、今後HBVキャリアは減少していくと考えられている。しかし母胎内感染や、必ずしも十分な措置が行われていない症例も存在し、問題点を残している。

B型急性肝炎の現況

HBVキャリア率の減少とは異なり、わが国におけるB型急性肝炎の年次発生頻度は減少していない。1989年にHBc抗体の

スクリーニングが導入されてから輸血後 B 型急性肝炎の発生は著減しており、現在における B 型急性肝炎の原因の大半は性行為感染によるものと考えられている。特筆すべき点は、ここ数年で genotype A による急性肝炎の頻度が増加してきていることである。Genotype の分布には地域差があり、わが国の HBV キャリアは genotype B と C が大半を占め、genotype A は本来極めてまれである。従って、B 型急性肝炎も genotype B と C がほとんどであったが、近年性習慣の変化や多様性から、欧米やフィリピンに多いとされる genotype 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^{1) 2)}。

図 1 に当院における B 型急性肝炎の発生頻度の年次推移を示すと、最近では genotype A の割合が増え、B 型急性肝炎の約 50% を占める。Genotype A による急性肝炎の特徴は、全例家族歴がなく、男性が 90% 以上を占め、感染経路は全例性行為が

疑われたが、homosexual が約 50% を占めたことが挙げられる。

また抗原消失までの期間が長く(図 2)、genotype B や C に比して慢性化しやすいのが重要な特徴であり、欧米の報告では慢性化率は約 10% である。当院では風俗でない通常の異性間性交渉により感染が証明された症例も経験しており³⁾、今後若年者間で蔓延する可能性があり、global vaccination の導入も検討課題の一つである。

病態

HBV キャリアの病態

HBV キャリアの自然経過は、ウイルスの増殖状態、肝炎の活動性および年齢等を考慮して、① Immune tolerance 期、② Immune clearance 期、③ Low clearance 期または

図 1 当院における B 型急性肝炎の推移

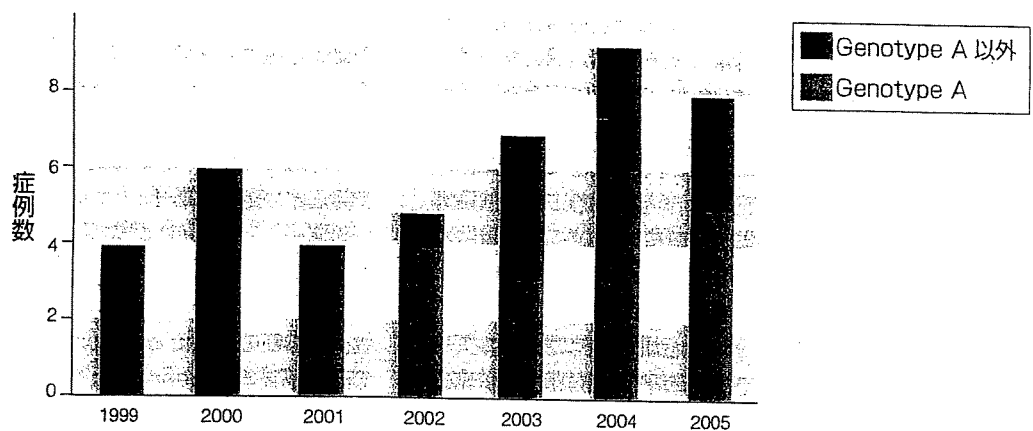


図 2 B 型急性肝炎における genotype 別累積 HBs 抗原消失率

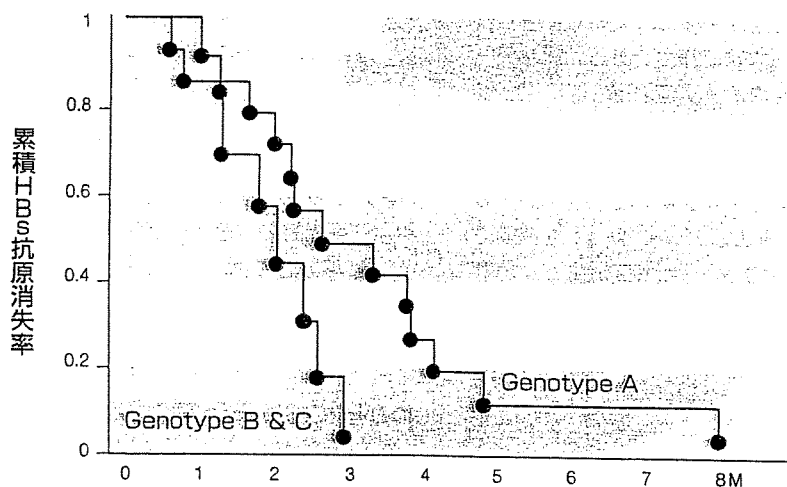


図3 35歳未満 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象	ALT \geq 31IU/l	Hbe 抗原陽性	→	HBV DNA 量	5 log copies/ml以上
		Hbe 抗原陰性	→	HBV DNA 量	4 log copies/ml以上
		肝硬変症例	→	HBV DNA 量	3log copies/
				血小板数 15万未満または F2 以上の進行列には最初から Entecavir	

(平成 20 年度 厚生労働省 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)

図4 35歳以上 B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象	ALT \geq 31IU/l	Hbe 抗原陽性	→	HBV DNA 量	5 log copies/ml以上
		Hbe 抗原陰性	→	HBV DNA 量	4 log copies/ml以上
		肝硬変症例	→	HBV DNA 量	3log copies/
				血小板数 15万未満または F2 以上の進行列には最初から Entecavir	

(平成 20 年度 厚生労働省 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)

integration 期に分類される⁴⁾。

① Immune tolerance 期は、いわゆる HBe 抗原陽性無症候性キャリアの状態、HBV 増殖は活発で HBV-DNA 量の最も多い時期であるが、宿主の免疫寛容のため肝組織所見は正常または炎症所見は軽微である。15 歳前後までこのような時期が持続する。

② Immune clearance 期は、HBV に対する宿主の免疫応答が起こり激しい肝炎が起こる時期である。炎症により HBV 感染細胞が徐々に排除され、HBV 増殖能が低下し、HBV-DNA 量は減少する。15～35 歳が多く、年率 8～15%で HBe セロコンバージョンが起こり、HBe 抗体陽性の非活動期となることが多い。

③ Low clearance 期または integration 期は、ウイルスの増殖が抑えられ肝炎も沈静化している時期である。HBe 抗原の再出現や変異ウイルスによる活動性肝炎が起こらなければ、一般的に臨床的治癒とみなされる。更に、一部の患者では HBs 抗原が消失して HBs 抗体が陽性となるが、HBs 抗原の年間消失率は約 1%である。

しかし、HBV キャリアの自然経過は多様で、炎症の持続するもの、肝硬変や肝細胞がんに至るものまで様々である。肝硬変への進展は Immune clearance 期の長さや炎症の重症度により規定される。また、B 型肝炎の病態の特徴の一つは経過中に急性増悪を起こすことであり、肝不全で死に至ることもまれではない。これらの経過にいかなる因子が関与するかはまだ十分明らかになっていないが、近年 HBV-DNA 量および genotype が重要であることや、core promoter および pre-core 変異などが病態に関与していることが次第に明らかになってきている⁵⁾。

診断

HBV キャリアにおける診断

HBV キャリアの自然経過は、前述のようにウイルスの増殖状

態や genotype 等と密接に関連しているため、治療方針の決定に HBe 抗原・抗体の測定に加えて HBV-DNA 量や genotype の測定が極めて重要かつ基本的である。また core promoter 変異、pre-core 変異なども病態の診断に有用であり、これらは保険適応される。これらウイルス学的マーカーに加え、肝生検により肝組織における炎症と線維化の状態を診断し、治療方針を決定することが重要である。

急性肝炎における診断

一般的な生化学検査や血液凝固学的検査のほか、劇症化や慢性化の診断のために core promoter 変異、pre-core 変異などの遺伝子変異や genotype を測定することは有用である。急性肝炎の診断において、その症例が B 型急性肝炎なのか、HBV キャリアからの急性増悪なのか臨床的に問題になることが多く、鑑別が重要である。血清学的には HBe 抗体や IgM-HBe 抗体の抗体価が参考となるが、しばしば両者の鑑別は困難である。

治療

B 型慢性肝炎の治療目標は、HBV 増殖の持続的な抑制とそれに伴う肝病変の改善である。治療効果を判定する指標としては、HBV-DNA の陰性化、ALT 正常化、HBe セロコンバージョンおよび肝組織の改善が挙げられる。

治療薬としては、インターフェロンとエンテカビルなどの核酸誘導体からなる抗ウイルス剤に大別され、ここではその概略を述べる。

わが国における治療の標準化

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、現時点では、概ね図3、図4のごとく推奨されている。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から、若年者にむやみに核酸アナログ製剤を投与することは推奨されていない。従って、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。すなわち、35歳未満ではHBe抗原陽性の症例では核酸アナログ製剤を使用せず、インターフェロン長期間欠など短期に完結する治療法が第一選択となっており、HBe抗原陰性例では明らかに肝硬変に近い進展例を除いては経過観察となっている。

一方、35歳以上では、HBe抗原陽性で高ウイルス量の症例では早期にHBe抗原の陰性化が望めないことから、核酸アナログ製剤やインターフェロンの長期療法が推奨されている。またウイルス量の低いものやHBe抗原陰性例でも核酸アナログ製剤が第一選択となっている。

今後ペグ・インターフェロンや新しい核酸アナログ製剤の開発・導入により、わが国における標準治療は大きく変化すると考えられる。

インターフェロン

インターフェロン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。しかし、わが国においてはその投与期間は未だ6ヵ月以内のみである。インターフェロンが比較的効きやすいのは、若年、ALT高値、HBV-DNA低値、ゲノタイプBの症例であり、このような症例や核酸アナログを投与しにくい症例では試みるべき治療である。

近年特筆すべきことは、ペグ・インターフェロンの有効性が示されたことである。ペグ・インターフェロン α -2aを用いた大規模無作為比較試験が行われ^{6) 7) 8)}、HBe抗原陽性・陰性双方においてペグ・インターフェロン α -2a投与群がラミブジン単独群よりHBeセロコンバージョン率やHBV-DNAの陰性化率、ALT正常化率が良好であったことが示された。更に、HBs抗原の消失した症例も認められ、全例ペグ・インターフェロン α -2a投与群であった。耐性ウイルスも出現しないことから、今後期待される有用な治療である。なお、ラミブジンとの併用による相乗効果は認められなかった。

核酸アナログ

①ラミブジン

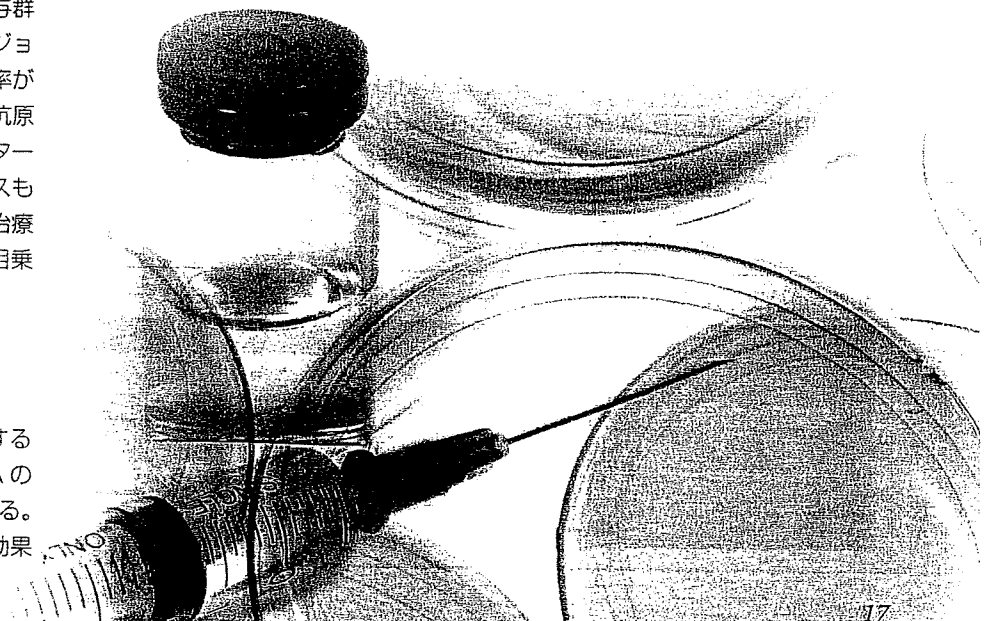
ラミブジンは、HBVの逆転写酵素を阻害することとchain terminatorとしてHBV-DNAの合成阻害をすることで抗HBV作用を発揮する。非増殖状態のHBVや核内のcccDNAには効果

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。従って、ラミブジン治療の目標はウイルスの排除ではなく、ウイルスの増殖抑制と肝炎の沈静化である。

ラミブジンの短期投与（1年以内）の治療効果は、HBe抗原陽性例でHBV-DNA陰性化が約40～70%、HBe抗原陰性化が17～33%、HBeのセロコンバージョンが16～18%に認められ、HBe抗原陰性例でもHBV-DNAの陰性化が65～87%に認められる。肝組織所見の改善も認められるが、多くは投与中止後にHBVの再増殖やHBe抗原の再出現、肝炎の再燃を認め、肝不全に至る症例もあるため注意が必要である。

長期投与（1年以上）の治療効果は、HBe抗原陽性例におけるHBe抗原のセロコンバージョン率は1年で17～22%、2年で27～19%、3年で33～40%に認められ、HBe抗原陰性例でも治療効果は良好である。しかし、耐性ウイルスの出現率は1年で10～32%、2年で31～56%、3年で10～76%と報告されており、特に治療前HBV-DNA量が多い症例、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、HBe抗原持続陽性例などで出現率が高い。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、多くの症例では数ヵ月遅れて肝炎が再燃する（breakthrough hepatitis）。このbreakthrough hepatitisにはアデホビル⁹⁾の投与が推奨される。

ラミブジンは、代償性肝硬変にも効果があり、また肝がんも抑止することも示唆されている^{9) 10)}。すでに発がんした症例で再発抑制効果があるかは今後の検討課題であるが、我々の検討では肝細胞がんの根治後にラミブジンを投与することにより、アルブミン値やプロトロンビン時間などの肝予備能が有意に改善され予後を向上させることが示唆されている。



② アデホビル

アデホビルは、アデニンのアナログであるが、ラミブジンとの交叉耐性がなく、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 breakthrough hepatitis の治療薬として保険適応がある。投与後 24 週で HBV を 2 log から 4 log 低下させ ALT の改善も認める。抗ウイルス効果が比較的緩徐であるため、遅くとも T. Bil が 3mg/dl を超えないうちに開始する必要がある。副作用としては腎障害が挙げられ、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。

海外の成績では、アデホビルの単剤での優れた有効性も報告されている^{11) 12)}。例えば、HBe 抗原陽性例における HBe 抗原陰性化率は 1 年で 12%、2 年で 29%、3 年で 43%となっている。アデホビルに対する耐性ウイルス (rt A181, rt N236) も報告されているが、その出現頻度はラミブジンより低く、1 年で 0%、2 年で 2%、3 年で 7%、4 年で 18%と報告されている¹³⁾。わが国では単剤投与は未だ承認されていないが、治験が進行中のため近い将来単剤での使用が可能になると思われる。

③ 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¹⁴⁾。現時点では核酸アナログ治療の第一選択薬である。また、HBV キャリアからの急性増悪の重症例や、抗がん剤 (特にリツキシマブ) やステロイド剤を使用する HBV キャリアの症例ではエンテカビルの絶対適応である。

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%に比して良好で、重篤な副作用も認めなかった¹⁵⁾。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%に比して良好であった¹⁶⁾。更に、96 週投与の有効性も示されている¹⁷⁾。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^{18) 19)}。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²⁰⁾、実際の症例でも報告がある。

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^{18) 21) 22)}。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^{23) 24)}。従って、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。

また最近、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、エンテカビルは HBV/HIV 重複感染には推奨されていない²⁵⁾。

④ 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 1 に示す²⁵⁾。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。

おわりに

B 型肝炎の研究は、genotype 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次々と明らかとなるなど、まさに日進月歩である。また、新しい治療薬も次々と開発されており、B 型肝炎の診療は、今後も大きく変化すると考えられる。今後も最新の研究動向や治療成績に注目していく必要がある。

表 1 各抗ウイルス薬の耐性出現率

(文献 25 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% ~30%
	エンテカビル	1 年: 0% ~1%
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% 3 年: ~17%

参考文献

- 1) Yotsuyanagi, H. et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol.*, 77: 39-46, 2005.
- 2) Ozasa A. et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006. 44: 326-34, 2006 in press.
- 3) 土谷 薫 他、B 型肝炎経過中の異性パートナーから水平感染した genotype Ae 型 HBV による若年者の重症 B 型肝炎の 1 例。肝臓、46: 549-556, 2005.
- 4) Lok, A.S. et al. Chronic hepatitis B. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 34: 1225-1241, 2001.
- 5) Asahina, Y. et al. Core promoter/pre-core mutations are associated with lamivudine-induced HBeAg loss in chronic hepatitis B with genotype C. *J Hepatol.*, 39: 1063-1039, 2003.
- 6) Janssen, H.L. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet.*, 365:123-129, 2005.
- 7) Lau, G. et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.*, 352: 2682-2695, 2005.
- 8) Marcellin, P. et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 351: 1206-1217, 2004.
- 9) Liaw, Y.-F. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 351: 1521-1531, 2004.
- 10) Matsumoto, A. et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res.* 2005.
- 11) Marcellin, P. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* : 348:808-816, 2003.
- 12) Hadziyannis, S.J. et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* : 348:800-807, 2003.
- 13) Marcellin, P. et al. Resistance to adefovir: a new challenge in the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol.* :43:920-923, 2005
- 14) Ono SK. et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* 107: 449-455, 2001.
- 15) Chang TT. et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.
- 16) Lai CL. et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.
- 17) Gish RG. et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 133: 1437-44, 2007.
- 18) Chang TT. et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in Lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology.* 129: 1198-1209, 2005.
- 19) Sherman M. et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 130: 2039-2049, 2006.
- 20) Villeneuve JP. et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol.* 39: 1085-1089, 2003.
- 21) Colonna R. et al. Resistance after two years of entecavir treatment in nucleoside-naïve patients is rare. *Hepatology.* 45: 1656-1665, 2006. 43: 1385-1391, 2006.
- 22) Colonna RJ. et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology.* 44: 1656-65, 2006.
- 23) Tenney DJ. et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother.* 48: 3498-507, 2004.
- 24) Baldick CJ. et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance. *Hepatology.* 47: 1473-82, 2008.
- 25) Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology.* 132: 1586-94, 2007.