

77. Pfeiffer JK, Kirkegaard K. Ribavirin resistance in hepatitis C virus replicon-containing cell lines conferred by changes in the cell line or mutations in the replicon RNA. *J Virol*. 2005;79(4):2346–55.
78. Young KC, Lindsay KL, Lee KJ, Liu WC, He JW, Milstein SL, et al. Identification of a ribavirin-resistant NS5B mutation of hepatitis C virus during ribavirin monotherapy. *Hepatology*. 2003;38(4):869–78.
79. Sugihara K, Orito E, Tanaka Y, Kato T, Lau JY, Ohno T, et al. Variations in the viral NS5B region in Japanese patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. No specific amino acid substitution was identified as determinants of treatment response to interferon/ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 2006;49(6):319–26.
80. Ward CL, Dev A, Rigby S, Symonds WT, Patel K, Zekry A, et al. Interferon and ribavirin therapy does not select for resistance mutations in hepatitis C virus polymerase. *J Viral Hepat*. 2008 [Epub ahead of print].
81. Hamano K, Sakamoto N, Enomoto N, Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, et al. Mutations in the NS5B region of the hepatitis C virus genome correlate with clinical outcomes of interferon-alpha plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20(9):1401–9.
82. Asahina Y, Izumi N, Enomoto N, Uchihara M, Kurosaki M, Onuki Y, et al. Mutagenic effects of ribavirin and response to interferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2005;43(4):623–9.
83. Lutchman G, Danchow S, Song BC, Liang TJ, Hoofnagle JH, Thomson M, et al. Mutation rate of the hepatitis C virus NS5B in patients undergoing treatment with ribavirin monotherapy. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1757–66.

C型慢性肝炎

榎本信幸¹⁾ 坂本 穰²⁾

1) 山梨大学医学部内科学講座第1教室 教授

2) 山梨大学大学院医学工学総合研究部肝疾患地域先端医療システム学講座 講師

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果は、遺伝子型、ISDR (interferon sensitivity determining region)、コアアミノ酸変異の、ウイルス遺伝子変異により予測可能となっている。すなわち、遺伝子型 (genotype) 1bかつ高ウイルス量症例では、まずISDRを測定し、4個以上変異があればインターフェロン単独療法 (6ヵ月) で十分であるし、2~3個変異があればペグインターフェロン+リバビリン48週間併用療法が選択される。しかし、ISDR変異数0~1個の症例では、コア70番アミノ酸がR (アルギニン) の場合はペグインターフェロン+リバビリン併用48週間とし、コア70番アミノ酸がQ (グルタミン) などR以外で、HCV-RNAが12週以降36週以内に陰性化した場合は、ペグインターフェロン+リバビリン72週間併用療法を考慮する。しかし、これ以外の場合は、肝機能を維持し、肝発癌抑止を図るためのインターフェロン少量長期療法ないしは肝庇護療法を継続しつつ、現在、臨床治験が進行中のテラプレビル (telaprevir) をはじめとするプロテアーゼ阻害薬を含めた今後の治療を期待することとなる (表1)。

しかし、ウイルス側要因が同一であっても、性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子や、薬剤の中止・減量、治療期間など

表1 HCV 遺伝子解析に基づく治療法の選択

ISDR 変異数 コア70 番アミノ酸	0・1	2~3	≥4
R	<ul style="list-style-type: none"> ● ペグインターフェロン+リバビリン (12ヵ月) (LVR*例では72週投与) 	ペグインターフェロン+リバビリン (12ヵ月)	インターフェロン単独投与 (6~12ヵ月)
NonR (Q)	<ul style="list-style-type: none"> ● ペグインターフェロン+リバビリン LVR*例では72週投与 ● 発癌予防のインターフェロン少量長期ないしは肝庇護療法 ● 将来のプロテアーゼ阻害薬併用 		

* : late viral responder

の因子により治療効果が異なる。すなわち、ウイルス側要因から難治と考えられても、ウイルス排除 (sustained viral response : SVR) がなされた症例では、若年・男性・肝線維化が軽度である例が多く含まれ、ウイルス側因子によりSVRが期待されながら、ウイルス排除がなされなかった症例では、高齢・線維化進展例などが多い。今後は、これら因子を組み合わせることで、より完全な個別化医療が可能になるものと思われる。

本稿では、とくにC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) の遺伝子解析に応じた治療方針について解説する。

I インターフェロンの治療効果を規定する因子

C型慢性肝炎に対する治療は、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の登場によって格

段に進歩した。しかし、難治とされる遺伝子型1bかつ高ウイルス量症例では、併用療法を48週行っ

でも、約半数でのみSVRが可能であるに過ぎない。このインターフェロン反応性の違いについては、遺伝子型、ウイルス量、遺伝子変異などのウイルス側因子、性、年齢、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子、また、薬剤の中止・減量、治療期間などの因子が関与していることが報告されている。

このうち、遺伝子型とウイルス量をはじめとしたウイルス側の因子が最も重要であることは明らかで、遺伝子型2aや2b型は治療感受性がよいが、わが国で70%を占める1b型は治療抵抗性であり、とくに、real time PCR法で5 log IU/mL以上の高ウイルス量例は最も難治である。このため、厚生

労働省の研究班から示されているガイドライン¹⁾でも、現在最も強力なペグインターフェロン+リバビリン併用療法は、初回治療の場合は高ウイルス量症例のみに限定され、1b型では48週間、2a/2b型では24週間の治療期間が標準とされている。このことは、低ウイルス症例では、リバビリンの併用を行わなくとも、インターフェロン単独療法で十分に治癒可能であることを示している。一方、1b型かつ高ウイルス量症例では、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法を48週間行っても、SVR率は40%程度に留まることから、治療開始前に効果を予測することは、治療方針の決定や無用な治療を避けるために重要と考えられる。

II インターフェロンの治療効果に関連した遺伝子変異

HCVはプラス鎖1本鎖のRNAウイルスであり、ゲノムの両端に非翻訳領域が存在し、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる1本のポリタンパク前駆体をコードするopen reading frameが存在する。この領域にはHCVの構造タンパク(コア、エンベロープタンパク)と、ウイルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域(nonstructural region: NS)が存在する。これまで、インター

フェロンの治療効果規定因子として明らかになっているウイルス側の因子は、前述の遺伝子型、ウイルス量であるが、1b型ではこのほかに、インターフェロン感受性領域(interferon sensitivity determining region: ISDR)^{2,3)}、コアアミノ酸変異^{4~7)}、IFN/RBV抵抗性領域(IFN/RBV resistance-determining region: IRRDR)⁸⁾などが報告されている(図1)。

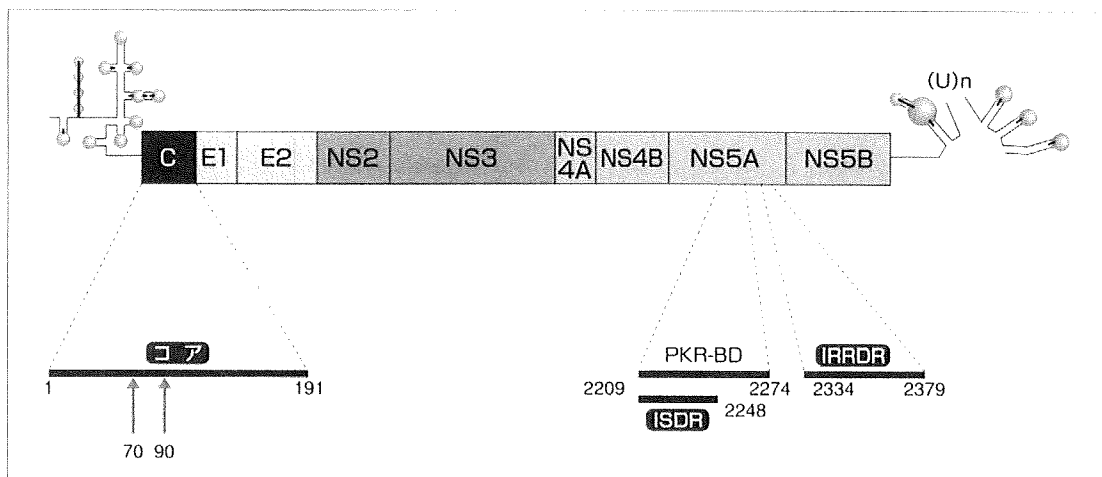


図1 インターフェロンの治療感受性に関与するHCV遺伝子構造

III ISDR

ISDRは、HCVのNS5A領域C末端よりの25アミノ酸(2209～2248番アミノ酸)領域であり、インターフェロン単独療法の時代に1b型の著効症例と無効症例の全塩基配列の比較から見いだされたものである。すなわち、インターフェロン単独6ヵ月間の治療で、この領域に、標準配列であるHCV-Jとの比較で4個以上のアミノ酸変異がある(mutant type)とSVRになる可能性が高く、1～3個の変異(intermediate type)や変異なし(wild type)では、治療効果に乏しい。しかし、インターフェロン単独療法では、治療効果はウイルス量と相関し、HCV-RNAが多いほど治療効果が劣るため、ISDR変異は単にウイルス量を反映しているに過ぎないとの指摘もある。実際、ISDRはPKR Binding domain (PKR-BD)のN末端側に位置し、ウイルス増殖と密接に関連し、ISDRに変異が多くなるほどウイルス量は少なくなることが知られている。しかし、治療効果を規定する因子について多変量解析を行うと、ISDR変異数はウイルス量とは関係なく、SVRに寄与する独立した因子として認められる。一方、現在1b型かつ高ウイルス量のC型慢性肝炎に対する標準治療であるペグインターフェロン+リバビリン併用療法においても、ISDR変異数はSVRを規定する独立した因子であ

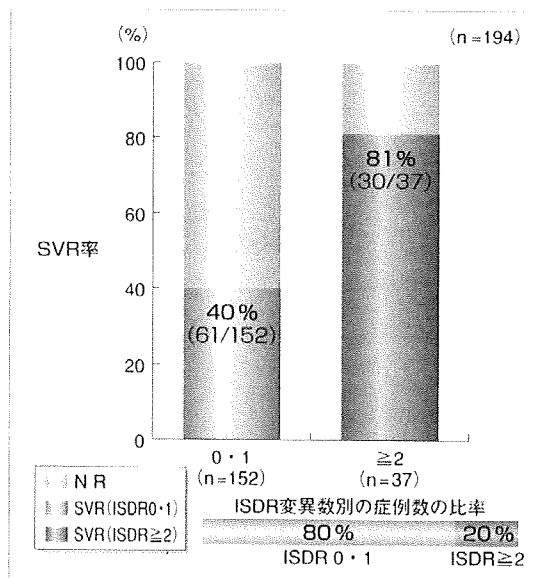


図2 ISDR変異数別のSVR率

ることも、山梨大学第一内科と関連施設で組織するY-PERS (Yamanashi PEG-interferon+ Ribavirin Study) で集積された症例の検討で明らかになってきた。しかも、インターフェロン単独療法でSVRを得るためには、4個以上のアミノ酸変異が必要であったが、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法においては、2個以上の変異があれば、80%以上の高い確率でSVRを期待できることが示されている(図2)⁹⁾。

IV コアアミノ酸変異

1b型HCVのコア領域の70番と91番のアミノ酸変異が、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療効果を規定することはAkutaらによって報告されている。すなわち、コアアミノ酸70番のアミノ酸は、野生型ではアルギニン(R)で、91番はロイシン(L)であるが、治療抵抗例(non-virological response: NVR)例では、コア70番アミノ酸はグルタミン(Q)ないしはヒスチジン(H)に、

コア91番アミノ酸はメチオニン(M)に置換されていることが多い。とくに、この両者が変異しているnon-double wild typeはNVRにかかわる因子であり、両者が野生型(double wild type)であることがSVRに寄与する因子であると報告されている。したがって、コアアミノ酸70番あるいは91番のアミノ酸変異は、それぞれ独立して、あるいは相関して治療効果と関連することが示されている。

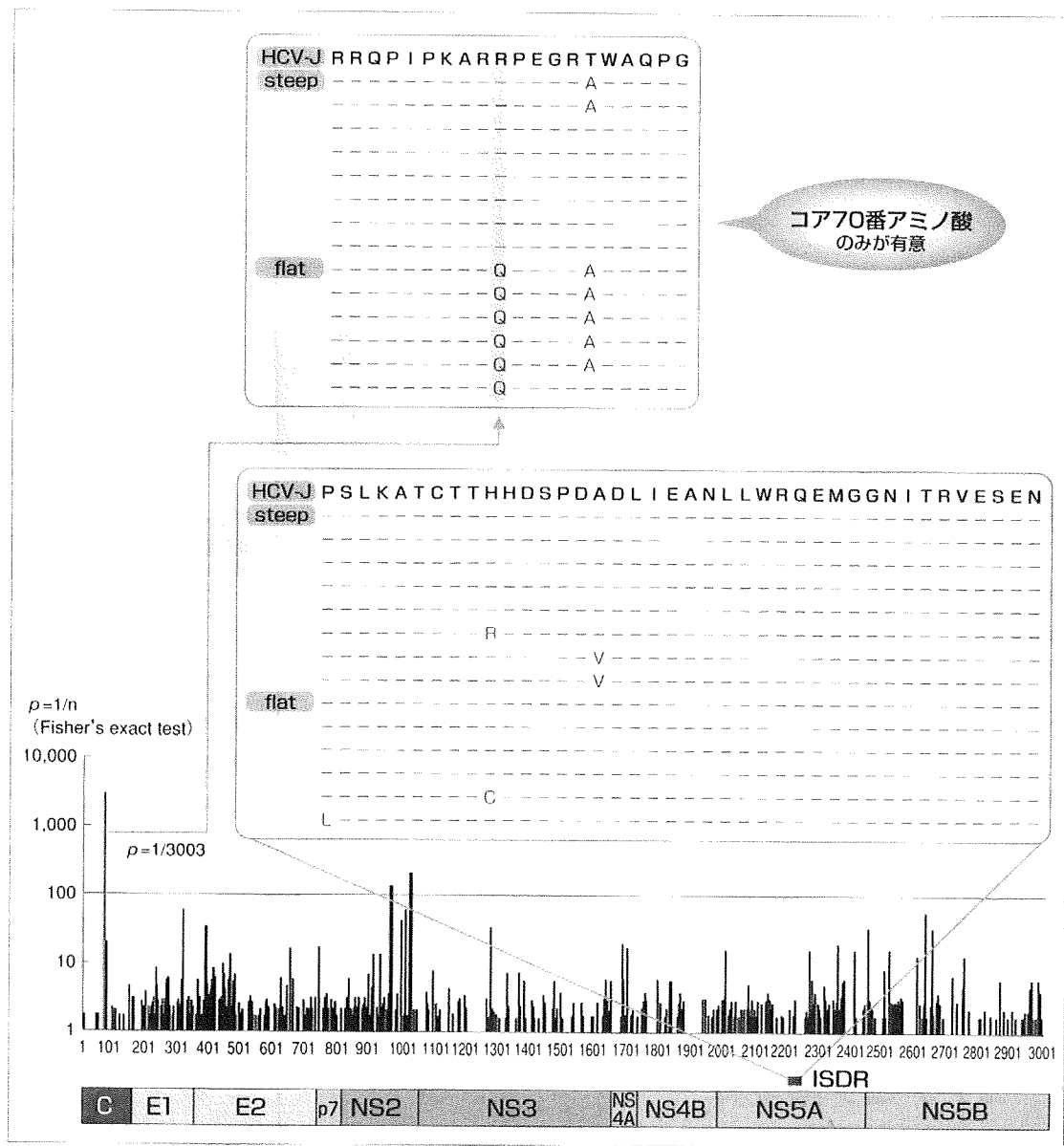


図3 HCV全3,010アミノ酸別の平坦反応群 (steep) と急峻反応群 (flat) での違い (p値の逆数)

一方、筆者らは、ISDR変異数が0ないし1個の症例のうち、4週間のペグインターフェロン+リバビリン併用投与で、HCVウイルス量が1 log未満の低下しか得られなかった平坦反応 (flat response) 群と2 log以上減少する急峻反応 (steep response) 群の全塩基配列の比較から、コア70番のアミノ酸が治療効果に関連することを見いだした。すなわち、両者のHCVタンパクすべてのアミノ酸残基を

比較した結果、統計学的に有意差をもって相違が見られたのはコア70番目のアミノ酸のみであり、

表2 治療効果に関する因子 (n=194)

		odds比	95%CI	p
年齢	<60/≥60	0.255	0.057~0.886	0.0329
F因子	0~1/2~4	0.139	0.034~0.563	0.0061
ISDR変異数	0~1/2~	164.571	8.458~>999.9	0.0008
コア70番アミノ酸	Q/R	13.840	2.464~77.739	0.0028

(多変量ロジスティック回帰分析)

コア91番のアミノ酸を含むほかの変異は、関連があるものの有意な因子ではなかった(図3)¹⁰⁾。しかも、ISDR変異にかかわらず、治療効果に関与する因子について多変量解析すると、最も有意な因子は

「ISDR変異数2個以上」であり(表2)、ISDR変異数0ないし1個の場合に限り、コア70番のアミノ酸変異が治療効果を規定することが明らかになった。

V ISDRとコアアミノ酸変異を組み合わせた効果予測と治療戦略

1b型のC型慢性肝炎では、ISDRとコアアミノ酸変異の組み合わせで詳細な治療効果予測が可能となった。すなわち、まずISDRを測定し、4個以上のアミノ酸変異があればインターフェロン単独療法6ヵ月でも約70%のSVR率が期待できる。また、2個以上、すなわち2ないし3個のアミノ酸変異があれば、48週間のペグインターフェロン+リバビリン併用療法で80%のSVRが期待できる。ISDR変異数が0ないし1個の場合はコア70番のアミノ酸がRである場合にのみ、60%のSVRが期待できるが、R以外の場合のSVR率は約10%で、治療はほとんど望めない。

したがって、これらの症例の場合は、治療効果を高めるために何らかの治療の工夫が必要となってくる。今後、新しい治療法が出現する可能性もあるが、現在ただちに可能なのはペグインターフェロン+リバビリン併用療法の治療期間の延長である。先のガイドラインでも、「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real time PCR法で陽性で、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)の治療が推奨されている。

筆者らのamplicor法での検討では、ISDRに2個以上変異があると、12週までのウイルス陰性化(early viral response : EVR)は86%であり、最終的に81%がSVRとなったが、ISDR変異数0ないし1個の症例では、EVRは60%にすぎなかった。しかし、EVR達成者のうち約80%がSVRとなることから、ISDR変異は、少なくとも投与開始12週までの早期ウイルス動態を規定していて、EVR

が達成さえすれば最終的なSVRに結びつくものと考えられた。さらに、ISDR変異数0ないし1個の症例では、ウイルス動態は、コア70番アミノ酸により異なることも明らかになってきた。すなわち、コア70番アミノ酸がRであれば65%がEVRを達成し、このうち88%がSVRになるのに対し、R以外の変異例でEVRを達成したのは18%で、このうち67%がSVRとなったに過ぎなかった。そこで、amplicor法で12週以降24週以内にHCV-RNAが陰性化した(late viral response : LVR)症例については、72週までの治療延長が考慮されるが、ISDR変異数0ないし1個の症例では約20%がこれに相当する。

Bergらは、治療開始12週までにウイルス陰性化が得られないものの、24週までにウイルス消失した症例では、治療期間を48週から72週に延長することで、SVR率が17%から29%に改善したと報告している¹¹⁾し、Sanchez-Tapiasらは4週までにウイルス陰性化しかなかった症例を72週まで治療延長した場合に、SVR率が28%から44%に改善したことを報告している¹²⁾。

筆者の検討では、この症例群のSVRは40%であったが、まだ症例数が必ずしも多くないことや、現在は、ウイルス量の判定法が、より鋭敏なreal time PCR法が主流となったことなどから、今後の詳細な解析が待たれるところである。しかし、現在までの検討ではEVR例に加え、LVR例に治療期間を延長することで、コア70番アミノ酸がRであれば約70%、R以外では40%のSVR率が期待できることとなる。

 参考文献

- 1) 平成19年度厚生労働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). B型及び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的研究. 総括分担報告書.
- 2) Enomoto N, Sukuma I, Asahina Y, 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.
- 3) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest*. 96: 224-30, 1995.
- 4) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al: Predictive factors of virological non-response to onterferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol*. 78: 83-90, 2006.
- 5) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, 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.
- 6) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Prediction of response to pegylated intrerferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core proteun and very early dynamics of viremia. *Intervirology*. 50: 361-368, 2007.
- 7) Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, et al: Pretreatment Sequence Diversity Differences in the Full-Length Hepatitis C Virus Open Reading Frame Correlate with Early Response to Therapy. *J Virol*. 81: 8211-8224, 2007.
- 8) El-Shamy A, Nagano-Fijii M, Sasase N, et al: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology*. 48: 38-47, 2008.
- 9) 坂本 一穂, 榎本信幸: ウイルス性慢性肝炎: 診断と治療の進歩. *日本内科学会誌*. 97 (1): 57-63, 2008.
- 10) 前川伸哉, 坂本 一穂, 榎本信幸: Hepatitis virus genome wide analysis. *肝疾患Review 2008-2009*, 小保政男 (監), 日本メディカルセンター, 東京, 92-97, 2008.
- 11) Berg T, von Wager M, Nasser D, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferonalfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*. 130: 1086-1097, 2006.
- 12) Sanchez-Lapias JM, Diago M, Escartin P, et al: Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology*. 131: 451-460, 2006.

新しい臨床検査

消化器

B型肝炎マーカー

Key Words

B型肝炎ウイルス
ウイルスマーカー
HBV DNA
遺伝子変異

.....
* 山梨大学医学部内科学講座第1教室

井上 泰輔* 榎本 信幸*

はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の感染によるB型肝炎は、急性肝炎と慢性肝炎では異なる経過をたどり、また慢性感染例においても無症候性キャリアーと考えられる症例から肝硬変、肝癌と進行する症例など多様性がある。近年インターフェロンや核酸アナログ製剤など抗ウイルス治療薬の開発も進み、こうした病態の診断や治療の適応、治療後の経過観察のためHBVマーカーも数多くのものが存在する。本稿ではHBVマーカーについて、測定法が進歩してより高感度となったHBV DNA量や、HBコア関連抗原、Genotype、各種遺伝子変異など近年新しく行われるようになった検査法を中心に解説する。

B型肝炎ウイルスとその複製

HBVはヘパドナウイルス族に属する直径42nmのDNAウイルスである。HBs抗原の外被内にHBc抗原と約3,200塩基対の不完全環状二重鎖DNAを含有する。完全なHBVウイルスはDane粒子とよばれるが、そのほかDNAをもたないがp22cr抗原をもつ中空粒子

や、HBs抗原のみで作られる管状粒子と小球状粒子が存在する。HBV DNAにはpre-S/S領域、pre-C/C領域、P領域、X領域と4種類の転写解読枠が存在する。

HBVが肝細胞に感染後、不完全環状二重鎖DNAは核内で閉環状完全二重鎖DNA, covalently closed circular DNA (cccDNA) に変換される。このcccDNAを複製中間体として4種のmRNAが合成され、これらmRNAからHBs抗原、HBc抗原、HBe抗原、ポリメラーゼ、X蛋白が合成される。また最長のmRNAはpregenomic RNAとしてコア粒子に取り込まれ、逆転写酵素により不完全環状二重鎖DNAとなりHBV遺伝子となる。コア粒子はHBs抗原に包まれDane粒子となり細胞外へ放出される。

B型肝炎ウイルスマーカーの種類と臨床的意義 (表1)

1. HBs抗原

HBVの表面抗原であり、現在のHBV感染状態を示す。しかし急性肝炎の初期や回復期、慢性感染での遺伝子変異や他ウイルス重複感染などで、時に陰性化することがあり、前者ではIgM-HBc抗体、後者ではHBc抗体や

表1 B型肝炎ウイルスマーカーの種類と臨床的意義

	臨床的意義	測定法	保険適用
HBs抗原	現在のHBV感染状態		あり
HBs抗体	HBV感染既往。 あるいはワクチン接種後		あり
HBe抗原	HBV増殖が活発で高ウイルス量	凝集法 (PHA, RPHA, PA, HI)	あり
HBe抗体	HBe抗原量低下しセロコンバージョン	ラジオイムノアッセイ法 (RIA), 酵素抗体法 (EIA)	あり
HBe抗体	高力価: 持続性感染 低力価: 急性感染あるいは感染既往	化学発光免疫測定法 (CLIA)	あり
Ig-M HBe抗体	高力価: 急性肝炎 低力価: 慢性肝炎急性増悪 あるいは急性肝炎回復期	化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) 等	あり
HBV DNA量	血中のHBV増殖状態を直接反映	リアルタイムPCR法, PCRアンプリコア法 TMA法, 分岐鎖プローブ法 HBV定量ダイレクト	あり HBV定量ダイレクトのみ なし
HBV DNAポリメラーゼ	血中のHBV増殖状態を推定	RIA, Kaplan変法	あり
HBコア関連抗原	HBV増殖能, cccDNAと相関	CLEIA	あり
HBVプレコア変異および HBVコアプロモーター変異遺伝子	HBe抗原産生能, 肝炎重症化・ 劇症化の予測	プレコア変異: PCR+ミニシーケンス コアプロモーター変異: PCR+特異プローブ法	あり
HBV genotype	遺伝子型による病態の差異	PCR-RFLP法	なし
HBVラミブジン耐性遺伝子	ラミブジン耐性株の確認, 肝炎再燃の予測	PCR+特異プローブ法, PNA結合PCR+RFLP法	なし
HBVcccDNA定量	HBV増殖能の評価	組織検体でのPCR法	なし

HBV DNA量が診断に役立つ。

2. HBs抗体

HBs抗原に対する中和抗体であり、B型肝炎治療後の既感染状態を示す。またHBワクチン接種によっても陽性となる。自然感染でのHBs抗体は長期間にわたり持続し、再感染の防御を行う。これに対し、ワクチン接種により獲得されたHBs抗体は数年の経過で抗体価が低下する。

3. HBe抗原

pre-C/C領域にコードされる可溶性抗原蛋白であり、血液中に分泌される。プレコア領域に変異の無い野生株から産出され、HBs抗原陽性例はウイルスの増殖が活発でありHBV DNA量は高値である。

4. HBe抗体

HBe抗原に対する抗体である。急性感染での回復期や、慢性感染でプレコア・コアプロモーター変異によりHBe抗原が減少、陰性化した後に陽性となり、これをセロコンバージョン (SC) という。通常SC後の慢性感染例は低ウイルス量で無症候性キャリアーとなるが、HBe抗体陽性であるがウイルス量が比較的多く、肝炎の活動性が高い症例も存在する。

5. HBe抗体

HBe抗原に対するIgG型抗体である。HBc抗原はHBs抗原に覆われており、Dane粒子を破壊しなければ通常血液中に存在しない。急性感染例と感染既往例では低力価陽性、慢性感染例では高力価陽性となる。急性肝炎と慢性肝炎の鑑別、HBs抗原陰性の慢性感染例やHBs抗体陰性の既往感染例の診断に役立つ。しかし慢性感染例でも免疫寛容状態で、肝炎をきたす前の状態では低力価や陰性となりうる。力価判定は200倍希釈を行い、競合法による阻止率70%以上で行うことが多いが、最近ではサンドイッチ法による希釈しない方法もあり、Sample/Cut Off値10.00以上を高力価としている。

6. IgM-HBe抗体

B型肝炎急性肝炎で陽性となり、HBs抗原陰性化後の診断にも役立つ。しかし慢性肝炎の急性増悪時にも低力価で陽性となりうる。

7. HBV DNA量

血中HBV DNAを直接定量的に測定する。HBV持続感染者において病態の把握、抗ウイルス治療の適応や治療効果の判断、治療中の耐性ウイルス出現の予測などにおいて主とな

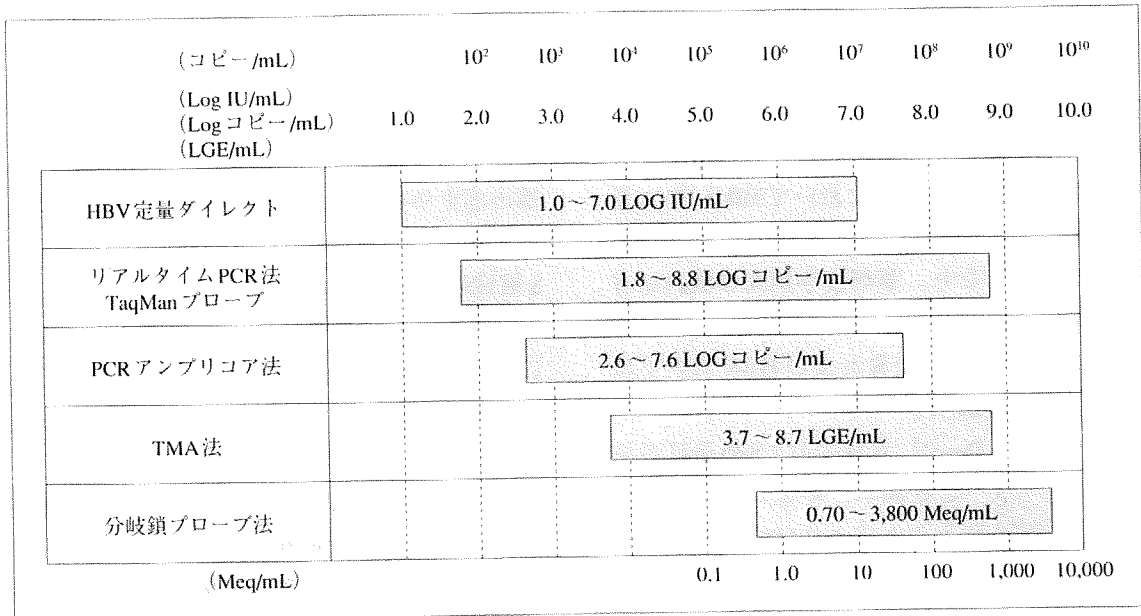


図1 各種HBV DNA量検査法における測定範囲

る検査である。これまで数種類の検査法が開発されており、測定可能範囲はプローブ法0.7~3,800Meq/mL、TMA法3.7~8.7LGE/mL、PCR（アンプリコア）法2.6~7.6Logコピー/mLとより低量での検出が可能となってきている。リアルタイムPCR法ではさらに感度が上がり、血漿を検体としてTaqManプローブを用い1.8~8.8Logコピー/mLでの測定が可能である。また同法では定量感度未満のHBV増幅シグナルを感知した場合にも定性的には陽性との判断が可能である。しかし増幅シグナルが検出されなくとも、完全にウイルスの存在が否定できるわけではない。現在、少量の血清を用いた系へと移行しており、感度は2.1~9.0Logコピー/mLである。また抗HBs抗体を結合させた磁気粒子を用いて血清中のHBV粒子を捕捉し、磁気分離後にリアルタイムPCRを行うHBV定量ダイレクトも開発されており、測定範囲は1.0~7.0LOG IU/mLと高感度であるが、保険適用外であり一般的には行われていない。各検査法での測定範囲を図1へ示す。

8. HBV DNAポリメラーゼ

以前はHBV DNA量や増殖活動性の指標として測定されていたが、直接HBV DNA量が測定可能となり、現在ほとんど行われていない。

9. HBコア関連抗原

Pre-C/C領域から作られるHBe抗原、HBe抗原、p22cr抗原の3種すべてを同時に測定する検査である。血清中でHBe抗原はDane粒子中に、p22cr抗原は中空粒子中に内包されているため、界面活性剤を含む前処理液により粒子を破壊し、立体構造を解除後、3つの抗原に共通のモノクローナル抗体を用いた免疫化学発光法（CLEIA）にて測定する。またHBe抗体とHBe抗体を不活化するためHBe抗体と結合しているHBe抗原も測定される。核酸アナログ製剤で無治療の症例ではHBコア関連抗原の値は血中HBV DNA量、肝組織中のHBV DNA量やcccDNA量と相関する。しかし核酸アナログ製剤での治療後、HBコア関連抗原は血中HBV DNAよりも緩徐に減少しその後も長期間陽性を示す症例が多い。この乖離は逆転写酵素阻害によりpregenomic RNAからHBV DNAの合成が阻害されDane粒子が

作られなくなっても、複製中間体であるcccDNAは存在するため、逆転写を必要としないHBe抗原やp22cr抗原は合成可能であるためと考えられている。このため核酸アナログ製剤で治療後の症例においてHBV DNA量では判定不可能なcccDNA量やHBV増殖能の推定が可能となり、薬剤投与期間の検討に有用と考えられる。

10. HBVプレコア変異およびHBVコアプロモーター変異遺伝子

プレコア (Pre-C) 変異では1,896番目の塩基がGからAへと変異し、停止コドンをつくり翻訳が停止することによりHBe抗原が産生されなくなる。コアプロモーター (CP) 変異では1,762番がAからT、1,764番がGからAへと変異し、mRNAの転写を抑制することによりHBe抗原の産生を低下させる。慢性感染例では多くの場合これらの変異の後にHBe抗原からHBe抗体へのSCがみられ無症候性キャリアーとなるが、HBe抗体陽性の変異株でウイルス量が比較的高値を示し肝炎が進行する症例が存在する。変異株の急性感染では重症化、劇症化が起りやすく、B型劇症肝炎のほとんどはPre-C変異株and/or CP変異株の感染が原因と考えられている。Pre-C変異はPCRとミニシーケンス法で、CP変異はPCRと特異プローブ法の組み合わせでそれぞれの変異を検出し、野生型、変異型、混在型と判定する。

11. HBV genotype

HBVは現在A型からH型まで8種のgenotypeに分類されており、わが国ではC型が80%強、B型が10%強を占めるが、国内でも地域性があり沖縄では約60%がB型である。B型はC型と比較しHBe抗原のSCが早期にみられ、ウイルス量やALT値が低く、組織進展度が軽く、治療反応性もよく全体としての予後が良好と考えられている。しかしB型はさらに日本型のBjとアジア型のBaの亜型に分

類されるが、BaはBjに比較し予後不良である。これまでわが国での成人感染例はほとんど慢性化することは無いと考えられていたが、近年A型の欧米型亜型であるAe感染例が都市部を中心に目立ち、高頻度に慢性化することが注目されている。Genotypeの判定は、S領域のPCR産物を制限酵素断片長多形にて行うのが一般的であるが、亜型やH型の判定には全塩基配列をもとにした系統解析が必要である。

12. HBVラミブジン耐性遺伝子

核酸アナログ製剤であるラミブジンはB型慢性肝炎、肝硬変症例で良好な抗ウイルス効果をもたらすが、長期間の投与で高頻度に耐性ウイルスが出現する。ラミブジン耐性はP領域のreverse transcriptase (rt) 領域内のDomain Cに存在するYMDD motifの変異により生じる。rt204がメチオニン (M) からイソロイシン (I) に変異するYIDD変異と、バリン (V) に変異するYVDD変異が存在する。測定法にはPCR産物を野生型、変異型それぞれに特異的なプローブにより捕捉し標識プローブにより検出する方法と、野生型に特異的なPeptide Nucleic Acid (PNA) を結合させ変異型のみを増幅し制限酵素処理により検出する高感度法がある。

13. HBV cccDNA 定量

HBV感染肝細胞核内のcccDNAをリアルタイムPCRにて定量的に測定する。Dane粒子中の不完全環状二重鎖DNAでは途切れている部位の両端にプライマーを設定しcccDNAを選択的に検出する。HBV増殖の解明や抗ウイルス治療後の評価に有用であるが、生検組織検体が必要である。

HBVマーカーの保険適用

前項であげたHBVマーカー中、HBs抗原/抗体、HBe抗原/抗体、HBc抗体、IgM-HBc抗体、HBV DNA量 (HBV定量ダイレクトを除

く), DNAポリメラーゼ, HBコア関連抗原, HBVプレコア/コアプロモーター変異遺伝子は保険適用があるが, 現時点ではHBV定量ダイレクト, HBV genotype, HBVラミブジン耐性遺伝子, HBV cccDNA定量には保険適用がない。

B型肝炎の自然経過

1. 一過性感染

成人でのHBV感染はほとんどの場合一過性の急性肝炎となり数か月の経過で治癒する。感染後1~2か月でHBs抗原, HBV DNAが検出されるようになり, 感染初期はHBe抗原陽性である。その後IgM-HBc抗体が高力価陽性となる。回復期にかけてHBe抗体陽性となり, HBc抗体も上昇するが低力価である。その後HBs抗原は陰性化し, 肝炎発症の数か月後に中和抗体であるHBs抗体が出現し治癒となる。一部の急性感染では慢性化や劇症化の可能性がある。

2. 持続性感染

母子感染や乳幼児期での感染では免疫機構が確立されておらず, 慢性の持続性感染となる。若年齢時は免疫寛容期であり, HBe抗原陽性, HBV DNA高値であるが, 肝障害はみられず無症候性キャリアー状態である。多くは15~30歳ごろに免疫応答の活性化が起こり, 肝炎を発症する。80~90%の症例では肝炎発症後HBV DNA量は次第に低下し, HBe抗原からHBe抗体へのSCがみられる。この時期にプレコア変異やコアプロモーター変異株が優勢になる。SC後, 肝細胞障害は鎮静化し, HBV DNA量は多くの場合5 Logコピー/mL以下となり, 肝炎としては臨床的な治癒状態と考えられてきた。しかし肝細胞癌は, こうしたSC後のHBe抗体陽性無症候性キャリアーにも発生するため, 決して治癒とはい切れず, 肝癌発生の監視が必要である。10~20%の症例では免疫応答の活性化後, SCが

みられない, あるいはHBe抗体陽性となってもHBV DNAが十分に下がらない状態で肝炎が持続, 再燃を繰り返し, 最終的に肝硬変へと進展し肝細胞癌の合併を高頻度に認めることとなる。

HBV DNA量に基づいたB型慢性肝炎の抗ウイルス治療

B型慢性肝炎において, 肝硬変への進展や肝細胞癌の発生にはALT値やHBe抗原のSCではなくHBV DNA量が最も関連すると考えられており²⁾, HBV DNA量を低値で持続させることが治療上重要である。2008年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン³⁾において治療対象はALT \geq 31 IU/lで, HBe抗原陽性例はHBV DNA量5Logコピー/mL以上, HBe抗原陰性例は4Logコピー/mL以上, 肝硬変では3Logコピー/mL以上とされているが, ガイドラインの補足で35歳以上ではALT正常でもウイルス増殖が持続する症例は対象としている。特に肝硬変症例ではALTが低い症例もあり, ALT値に関わらずHBV DNA量に基づいて治療適応を検討する必要がある。インターフェロン治療は若年者にdrug freeを目指して6か月以上行うのが一般的であるが, genotype AとBは治療効果が良好なため35歳以上でも検討すべきである。以前にラミブジンを導入されている症例では耐性ウイルスが高頻度に出現するため, 定期的なHBV DNA量での経過観察を行い, ウイルスの再上昇がみられればラミブジンは続行のままアデホビルの追加が必要となる。YMDD変異を確認すれば診断はより確実である。耐性出現後アデホビルの追加をせずにラミブジンを中止すると肝不全へ進行する可能性があり, 禁忌である。エンテカビル耐性はラミブジンと比較し低頻度であるが, 今後投与例の蓄積と投与期間の長期化により増加が予想される。現在はラミブジン+アデホビル併用療法での対応が勧められ

ている。核酸アナログ製剤は長期間の投与が基本であり、HBV DNAが検出感度以下で持続していても投与終了後に再燃の危険がある。HBV DNAでは予測できないウイルス増殖能の評価にHBコア関連抗原やHBV cccDNA量測定は有用と考えられ、これらが低値を示す症例では中止を検討できるが、現在までのところガイドライン化はされていない。

免疫抑制・化学療法により 発症するB型肝炎への対策

以前よりHBVキャリアーに免疫抑制・化学療法を行うとHBVの再活性化による重症肝炎の危険があり、時に致死的であることが知られていたが、近年化学療法や移植療法の進歩に伴いその頻度が増加している。これに対し、厚生労働省研究班からガイドライン³⁾が示されている。全例にHBs抗原だけでなくHBc抗体、HBs抗体でのスクリーニングが必要であり、HBs抗原陽性者とHBc and/or HBs抗体陽性でもHBV DNAが陽性であれば、ALT値やDNA量にかかわらず核酸アナログ製剤での予防投与の適応とする。HBc and/or HBs抗体陽性でHBV DNA陰性者は本来一過性感染後の治癒症例であるが、こうした症例でも肝細胞内や単核球内に残存しているHBVの再燃が起りうるため、1回/月でのHBV DNA量測定を行い、陽性となった時点で予防投与を開始する。既往感染例からの再活性化率は不明であり、HBV DNA陽性化後の肝炎発症までは12～28週間を要するとの報告⁴⁾もあるため、既往例すべてに最初から予防投与が必要とはされていない。

免疫抑制・化学療法に携わるすべての医師および医療従事者には、こうしたHBVの再活性化につき十分な知識が求められ、肝臓病・消化器病専門医は他科医師等への啓蒙を行う必要がある。

まとめ

HBVマーカーについて現在一般的に測定可能な検査法をまとめた。各種マーカーの臨床的意義を理解し、HBs抗原陰性でもHBV感染がありうること、ALTが低値や正常域でも肝炎の進展や発症の可能性があり、抗ウイルス療法の適応があること、感染しているウイルスのgenotypeや遺伝子変異により病態が異なること、免疫抑制・化学療法時には無症候性キャリアーや既往例でも再活性化の可能性があり、それはほぼ確実に予防できること等、実際の臨床の現場で役立つ知識とすることが望まれる。

文献

- 1) Matsumoto A, et al.: Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res* 37 (8); 661-666, 2007
- 2) Iloeje UH, et al.: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 130 (3); 678-686, 2006
- 3) 熊田博光監修: B型慢性肝炎・肝硬変の新ガイドライン2009 厚生労働科学研究費補助金 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
- 4) 坪内博仁, 他: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 劇症肝炎分科会および「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」班合同報告— *肝臓* 50 (1); 38-42, 2009
- 5) Hui CK, et al.: Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131 (1); 59-68, 2006

著者連絡先

(〒409-3898)
山梨県中央市下河東1110
山梨大学医学部内科学講座第1教室
井上泰輔

最新の検査と臨床
 肝炎ウイルスの遺伝子解析—病態・治療効果との関連—
C型肝炎ウイルス (HCV)

三浦美香・坂本 穰*・榎本信幸

山梨大学医学部第1内科・*山梨大学大学院肝炎地域先端医療システム学/みうら・みか さかもと・みのる
 えのもと・のぶゆき

はじめに●

C型肝炎ウイルス(HCV)は、高率に持続感染し、数十年の経過で肝硬変、肝癌を引き起こすが、これらの発症を防ぐにはHCVを体内から完全排除する必要があり、インターフェロン治療の重要性が高まっている。現在、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とリバビリンの併用療法によりウイルス学的著効 sustained virological response (SVR)率が70%に向上している。しかし、難治とされる genotype 1bかつ高ウイルス量では、併用療法を48週間行ってもSVRは50%弱である。このようなインターフェロン治療反応性については、ウイルス側の要因としてHCVの遺伝子型(genotype)をはじめとする、さまざまな遺伝子変異の存在が明らかになってきている。これに宿主側因子(年齢、性別、肝線維化など)を加えることでより詳細な治療効果予測が可能となり、臨床応用されている。

HCVの遺伝子構造●

HCVは *Flavivirus* 科の *Hepacivirus* 属に属する約9,600塩基の一本鎖(プラス鎖)RNAウイルス

である。ゲノムの両端に非翻訳領域が存在し、中央部には約3,010個のアミノ酸からなる一本のポリ蛋白前駆体をコードする open reading region が存在し、この領域からHCVの構造蛋白(コア、エンベロープ蛋白)とウイルス増殖に必要な種々の酵素(非構造蛋白)がつくられる(図1)。

HCVはウイルス増殖の過程で遺伝子の修復機構を持たないため、高頻度にウイルス遺伝子変化を生じる。さらに、一個体の中でも遺伝子配列のわずかに異なるさまざまな clone が混在する状態 (quasispecies) となっている。この多様性が臨床経過の決定的な差異を作り出している可能性がある。

これまでに、このHCV遺伝子変化とインターフェロン感受性との関連については多くの指摘がある。コア領域(コア70・91番アミノ酸変異)、E2/NS1領域に存在する超可変領域 hypervariable region (HVR)、phosphorylation homology domain (PePHD)、NS5A領域のPKR binding domain、インターフェロン感受性領域 interferon sensitivity determining region (ISDR)、IFN/RBV

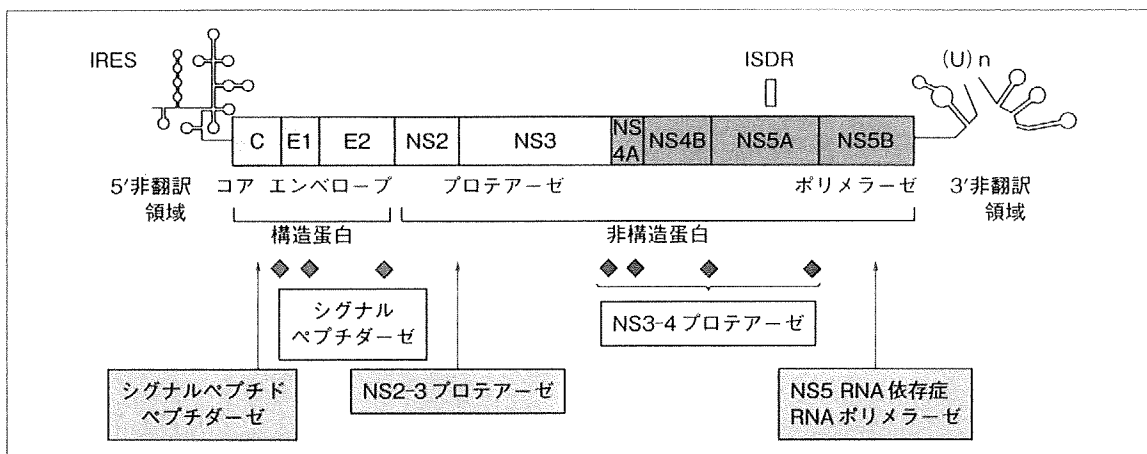


図1 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

- 現在、臨床応用に最も注目されているのが、NS5A 領域 (ISDR) とコアアミノ酸変異である。
- 遺伝子型ごとのインターフェロン治療効果は genotype 間で異なる。
- インターフェロン単独療法では 4 個以上の変異が治療効果を得るために必要であった。

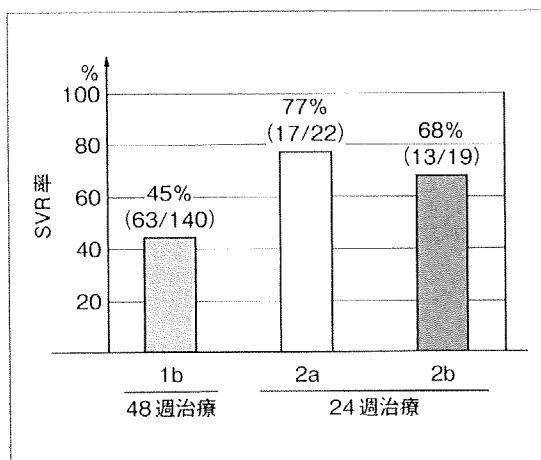


図2 ペグインターフェロン+リバビリン併用療法における genotype と SVR 率

resistance-determining region (ISDR) などであるが、現在、臨床応用に最も注目されているのが、NS5A 領域 (ISDR) とコアアミノ酸変異である。

● HCV 遺伝子型

このように HCV 遺伝子は株間での変異が大きく、HCV はその核酸配列の比較解析から大きく 6 個の遺伝型 (genotype 1~6) に分けられ、さらにそれが 2 ないし 3 種類のサブタイプ (a, b, c など) に細分される。これらの遺伝子型は各国、地域ごとに分布が大きく異なっており、わが国においては、1b 型が 70%、2a 型が 20%、2b 型が 10% の構成である。

遺伝子型ごとのインターフェロン治療効果は genotype 間で異なり、一般に genotype 1, 4 で悪く、genotype 2, 3, 5, 6 で良好である。われわれの施設でのペグインターフェロン+リバビリン併用療法の SVR 率は、1b 型に対する 48 週治療、2a 型および 2b 型の 24 週治療でそれぞれ 45% (63/140)、77% (17/22)、68% (13/19) であった (図 2)。

● NS5A-ISDR

1b 型の HCV では、インターフェロン単独療法において、NS5A 領域の C 末端側の 40 アミノ酸 (NS5A a.a.2209-2248) が治療効果と密接に関連することが明らかにされ、この領域は ISDR と命名された¹⁾。この領域は PKR binding domain の N 末端側に位置し、ウイルス増殖に関与している部位と考えられている。インターフェロン単独療法では、この領域に変異のない野生型 (wild type) で SVR となる可能性が低く、4 個以上の変異がある変異型 (mutant type) ではきわめて高い SVR 率を示し、1~3 個の変異がある中間型 (intermediate type) ではこの中間の SVR 率を示すことが明らかとなっている。臨床的には、野生型ではウイルス量は低く、ISDR の変異が増すほどウイルス量は減少し、ウイルス量とも相関することが明らかになっているが、多変量解析では、ISDR 変異数はウイルス量とは独立した治療効果を決定する因子であった。同様に、ペグインターフェロン+リバビリン併用療法において ISDR について検討すると、治療効果予測因子は、宿主因子を含めて多変量解析を行っても ISDR 変異 2 個以上が、治療効果を規定する最も重要な因子であることが明らかになった。したがって、ISDR 変異は、インターフェロン単独療法では 4 個以上の変異が治療効果を得るために必要であったが、治療効果の高いペグインターフェロン+リバビリン併用療法では、2 個以上の変異があれば 80% 以上の高い確率で SVR が期待できることとなった。

● コア領域変異

しかし、ISDR 変異数が同じであっても治療反応性が異なる症例が存在し、特に ISDR 変異 0 ないし 1 個であっても SVR となる症例とそうでない症例が存在する。そこでわれわれは HCV genotype 1b で ISDR 変異 0 ないし 1 個の症例で

- ペグインターフェロンとリバビリン併用療法では、2個以上の変異があれば80%以上の高い確率でSVRが期待できる。
- ISDR変異0ないし1個の難治が予想される症例であっても、コア70番アミノ酸がアルギニン(R)であれば高率にSVRが期待できる。

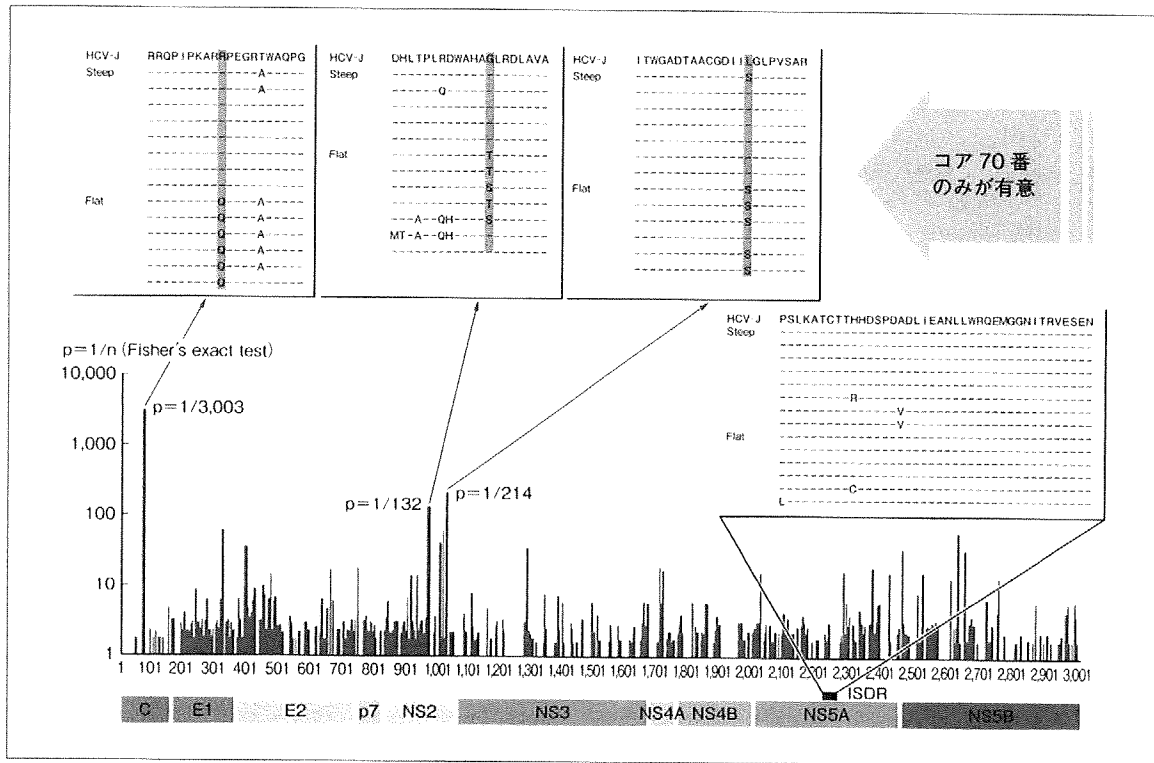


図3 1b型のHCVのうちISDR変異数0ないし1個の症例での、ウイルス反応別の各アミノ酸部位の相違

治療効果に関連する、ISDR以外のウイルス側因子を検討するため、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法を行ったISDR変異1ないし0個の症例の中から、極端に初期反応性が異なる2群を選び、HCV全アミノ酸配列の違いを決定した。すなわち、治療開始後4週間でウイルス量が2log以上低下したsteep responderと1log未満しか低下しなかったflat responderと定義し、HCV全アミノ酸配列の相違を検討した。その結果、明らかにこの2群で有意差をもって異なっていたのは、コア70番のアミノ酸であった(図3)。

さらにこの領域に注目してretrospectiveにインターフェロン治療効果とアミノ酸変異との関連

を検討すると、ISDR変異0ないし1個の難治が予想される症例であっても、コア70番アミノ酸がアルギニン(R)であれば高率にSVRが期待できるが、グルタミン(Q)に変異しているとインターフェロン治療反応性がきわめて悪く、治療中断した症例や治療完済してもSVRとならない症例が多数を占めた。このようにISDR変異に加えてコア変異を検討することで、難治性であるHCV genotype 1b症例の治療効果を正確に予測することが可能となった^{2,3)}。

Akutaらもコア領域の70番と91番のアミノ酸変異がみられるとインターフェロン治療効果が劣り、特に50歳以上の女性ではその傾向が顕著

- ISDR 変異に加えてコア変異を検討することで、難治性である HCV genotype 1b 症例の治療効果を正確に予測することが可能。
- ウイルス側因子の検討に、宿主側因子である年齢、性別、肝線維化、脂肪化、初回・再治療、前治療の効果などを考慮することでより詳細な治療効果予測が可能になる。

表 1 C 型慢性肝炎に対するテラーメイド治療

1) 遺伝子型
2 型：インターフェロン単独
高ウイルス量ではペグインターフェロン
+リバビリン 24 週
1 型：ISDR とコア領域変異測定による方針決定

2) 1 型における ISDR とコアアミノ酸 70 番変異
ISDR 変異数 4 個以上：インターフェロン単独
ISDR 変異数 2 個以上：ペグインターフェロン
+リバビリン 48 週
ISDR 変異数 0・1 個の場合：下記のペグインター
フェロン+リバビリンの成績をふまえ、検討する

コア 70 番 アミノ酸	ISDR 変異数		
	0	1	2 個 以上
R	72 週投与により 70%	86%	81%
NonR (Q)	72 週投与 (8 週以内の陰 性化例) により 40%		

し、ISDR 変異数が 0 ないし 1 個でコア 70 番が Q であっても、治療早期 (8 週以内) にウイルス陰性化が得られれば、72 週間投与により SVR となる可能性が残されている (表 1)。

これらのウイルス側因子の検討に、宿主側因子である年齢、性別、肝線維化、脂肪化、初回・再治療、前治療の効果などを考慮することでより詳細な治療効果予測が可能になると思われる。

おわりに ●

HCV の遺伝子解析によって、インターフェロン感受性とウイルス構造の関連が明らかとなり、臨床応用が可能となった。今後は新しい抗ウイルス薬 (プロテアーゼ阻害薬やポリメラーゼ阻害薬など) への耐性化における HCV 遺伝子解析の応用が期待されている。一方、HCV 遺伝子構造によって臨床経過がどのように修飾され得るのかは未だ解明されていない問題である。肝線維化や発癌などの病態の進行に関与する HCV 遺伝子構造が明らかとなれば、個々の症例ごとのテラーメイド治療が可能となることから、この方面におけるさらなる研究の進展が望まれる。

であることを報告している⁴⁾。

HCV 遺伝子解析と臨床への応用 ●

このように HCV の遺伝子解析により治療効果を予測することは可能となった。すなわち、遺伝子型が 2a ないしは 2b 型であれば、インターフェロン単独療法でもある程度治療効果は期待できるが、ウイルス量が多い場合は、ペグインターフェロンとリバビリンの併用療法が選択可能である。1b 型でウイルス量が多い場合は ISDR が重要である。ISDR 変異数が 4 個以上あれば、単独治療でも治療可能であるし、2 個以上であればペグインターフェロンとリバビリンの併用療法 48 週間の治療で SVR が期待できる。また、ISDR 変異数が 0 ないし 1 個であってもコア 70 番のアミノ酸が R であればある程度 SVR が期待できるが、Q であれば治療には慎重である必要がある。しか

文 献

- 1) Enomoto, N. et al.: Mutations in the non-structural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b. *N Engl J Med* 334: 77-81, 1996
- 2) 前川 伸哉 ほか: Hepatitis Virus Genome Wide Analysis. 肝疾患 Review 2008-2009. 日本メディカルセンター, p.92-97, 2008
- 3) 坂本 穰 ほか: Interferon sensitivity determining region: ISDR. *肝胆膵* 57 (5): 773-779, 2008
- 4) Akuta, N. 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

平成21年度

2. ウイルス性肝炎の最新の治療と展望

榎本 信幸

Key words : B型肝炎, C型肝炎, 核酸アナログ, ペグインターフェロン, リバビリン

はじめに

現在, ウイルス性肝炎に起因する肝細胞癌の死亡数は年間約3万人であり, 肝癌は癌死の約1割を占め肺癌, 胃癌, 大腸癌について第4位となっている。しかも, 肝癌は発症後は種々の治療により担癌状態のまま平均して数年間にわたり療養が必要になることから, 現在の日本においては担癌状態のまま生存している「がん患者数」としては最も多いと考えられる。これは, 多くの病院の消化器内科病棟において肝癌患者の入院が最多であることから実感されるところである。

一方, 肝癌はその約9割が肝炎ウイルスの慢性感染から発症することから, ウイルス性慢性肝炎の制御によりこの数を大幅に減らすことが可能となる。とくにC型肝炎がその原因の7割を占め, B型肝炎が1~2割を占めることから, これらの慢性肝炎ウイルス感染を的確に診断し治療することが重要である。たとえば, 日本には約100万人のC型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus, HCV) の持続感染者が存在すると推計されている一方, 毎年2万5,000人の患者がHCVによる肝癌を発症している。このような状況が20年間持続すれば, HCVによる肝癌患者数は50

万人となり, 感染者の約半数が肝癌発症のリスクにさらされていることになる。同様にB型肝炎ウイルスに関しては約100万人の持続感染者から年間5,000人, 20年間で10万人, 10%の感染者に肝癌が発生することが予測される。このような面からも感染者の発見, 早期治療, 肝癌の早期発見・治療がその対策に非常に重要なことがわかる。

本稿では, 以下にB型およびC型肝炎に対する抗ウイルス治療の現状と展望についてまとめる。

1. B型慢性肝炎

B型肝炎ウイルス (HBV) による肝癌は肝細胞癌全体の約15%を占め, その発症は若年者に多くそのインパクトは大きい。かつてはHBe抗原からHBe抗体へのseroconversionにより, 肝炎は鎮静化し無症候性キャリアとして生涯を経過すると考えられてきた。しかし現在ではHBe抗原・抗体よりもHBV-DNA量が予後に密接に相関することが明らかとなり, これを指標に治療方針を決定する必要がある。特に血中HBV-DNA量は肝硬変への進展, 肝発癌に相関する。1~3 log copies/mlではほとんど肝硬変への進展, 肝癌の発症が認められないのに対して, 5 log copies/ml以上では高率に肝硬変・肝癌の発症が認められる。一方, 4 log copies/ml以上では, 5 log copies/ml以上ほどではないにしても4 log copies/ml未満よ

えのもと のぶゆき: 山梨大学第一内科

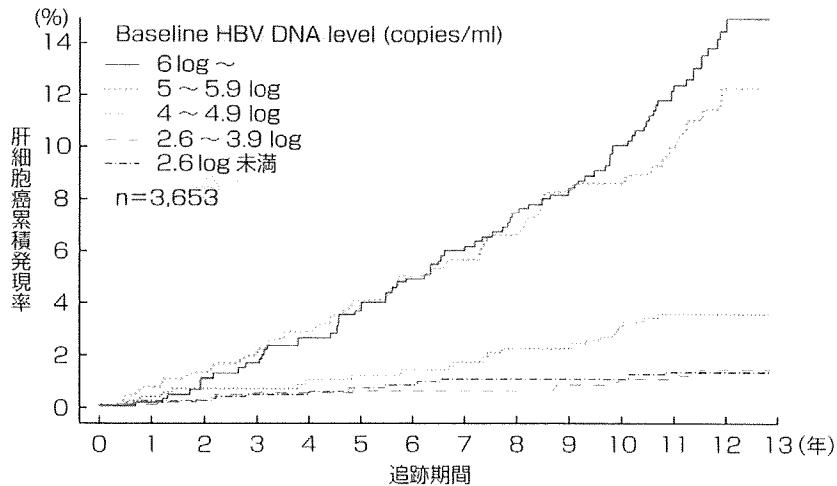


図 1. HBV DNA 量と肝癌発症率

りは有意にその進展率は高い¹⁾(図1)。

このようなエビデンスを踏まえて、現行の厚生労働省研究班による治療ガイドラインでも肝硬変では3 log copies/ml以上, HBe抗原陰性では4 log copies/ml以上, HBe抗原陽性では5 log copies/ml以上の症例を治療対象とみなしている(表)。しかしながら、このウイルス量を核酸アナログ剤(逆転写酵素阻害剤, ラミブジン, アデホビル, エンテカビルが国内では認可されている)により人為的に抑制した場合にどの程度その予後が改善するかについては限定された成績しか示されていない。ラミブジンの5年間の投与で肝機能, ウイルス増殖, 肝線維化進展などについて抑制効果があることは示されている²⁾が、より長期の肝硬変進展・肝発癌抑制効果については確実には証明されていない。さらに現在の第一選択であるエンテカビルを使用した場合にどの程度これらのエンドポイントが改善するかは今後の課題である。

また、核酸アナログ剤ではHBVを体内から完全に排除することは不可能であり、投与を中止するとHBVの再増殖が高率に起こり、長期の維持投与が必要である。HBe抗原陽性患者ではセロコンバージョンが長期間持続した場合, HBe抗原陰性患者ではHBs抗原の消失あるいはHBV-DNA

の陰性化が6カ月以上持続した場合にラミブジン投与の中止も検討可能とされている。このような場合の再燃率, あるいは再燃予測因子についても十分に解明されているとは言えず、また中止後の肝炎の再増悪による重症化の可能性もあることから一般化しておらず今後の検討が待たれている。ガイドラインにはSequential療法として核酸アナログ治療後にインターフェロン治療を行い薬剤を中止する方法も選択肢とされている。

また初期の核酸アナログ剤であるラミブジンでは年率10~20%でHBVの逆転写酵素遺伝子に耐性変異が生じウイルスが再増殖する。このようなラミブジン耐性ウイルスに対してはアデホビルが有効であるが、ラミブジン耐性ウイルスに対するアデホビル単独投与では年率約5%でアデホビル耐性となるため、ラミブジン・アデホビルの併用治療が必要である³⁾。

現在の第一選択薬は耐性発現率の最も低いエンテカビル(年間耐性化率1%)であるが、ラミブジン耐性ウイルスはエンテカビルに対しても耐性化しやすい(年間耐性化率10%)ため注意が必要である⁴⁾。すでにラミブジンを投与され耐性化の認められていない症例で、エンテカビルへの切り替えが可能であるかについては明確な

表. 厚生労働省研究班による B 型慢性肝炎の治療ガイドライン (2009 年 3 月改定)

35 歳未満 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31 IU/l で：
 HBe 抗原陽性例は、HBV DNA 量 5 log copies/ml 以上、
 HBe 抗原陰性例は、4 log copies/ml 以上
 肝硬変では、3 log copies/ml 以上

HBe 抗原	HBV DNA 量	
	\geq 7 log copies/ml	< 7 log copies/ml
e 抗原陽性	① IFN 長期投与 (24 ~ 48 週) ② Entecavir	① IFN 長期投与 (24 ~ 48 週) ② Entecavir
e 抗原陰性	① * Sequential 療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① 経過観察 ② IFN 長期投与 (24 週)
	血小板 15 万未満または F2 以上の進行例には最初から Entecavir	

* Sequential 療法とは、核酸アナログ製剤投与により HBV DNA が検出感度以下になった症例に対し IFN を 4 週間併用し、その後、IFN 単独で 20 週間投与し薬剤を中止する。

35 歳以上 B 型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT \geq 31 IU/l で：
 HBe 抗原陽性例は、HBV DNA 量 5 log copies/ml 以上、
 HBe 抗原陰性例は、4 log copies/ml 以上
 肝硬変では、3 log copies/ml 以上

HBe 抗原	HBV DNA 量	
	\geq 7 log copies/ml	< 7 log copies/ml
e 抗原陽性	① Entecavir ② * Sequential 療法 (Entecavir + IFN 連続療法)	① Entecavir ② IFN 長期投与 (24 ~ 48 週)
e 抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN 長期投与 (24 ~ 48 週)

* Sequential 療法とは、核酸アナログ製剤投与により HBV DNA が検出感度以下になった症例に対し IFN を 4 週間併用し、その後、IFN 単独で 20 週間投与し薬剤を中止する。

Lamivudine 投与中 B 型慢性肝炎患者に対する
核酸アナログ製剤治療ガイドライン

HBV DNA 量	Lamivudine 投与期間	3 年未満		3 年以上	
< 1.8 log copies/ml 持続			Entecavir 0.5 mg/日に切り替え可	Lamivudine 100 mg/日を継続	
\geq 1.8 log copies/ml	* VBT なし		Entecavir 0.5 mg/日に切り替え可		
	* VBT あり		Adefovir 10 mg/日併用	Adefovir 10 mg/日併用	

*VBT : viral breakthrough

エビデンスは乏しいが、3 年以内であればラミブジン耐性ウイルスの発生はまれと考えられ

かならミブジン耐性変異が検出されていなければ切り替えが考慮される。一方、それ以上の期