

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、治癒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 穰, 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 穰, 榎本信幸: Hepatitis virus genome wide analysis. *肝疾患Review 2008-2009*, 小俣政男(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 peginterferonpalfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology*, 130: 1086-1097, 2006.
- 12) Sanchez-Tapias 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型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

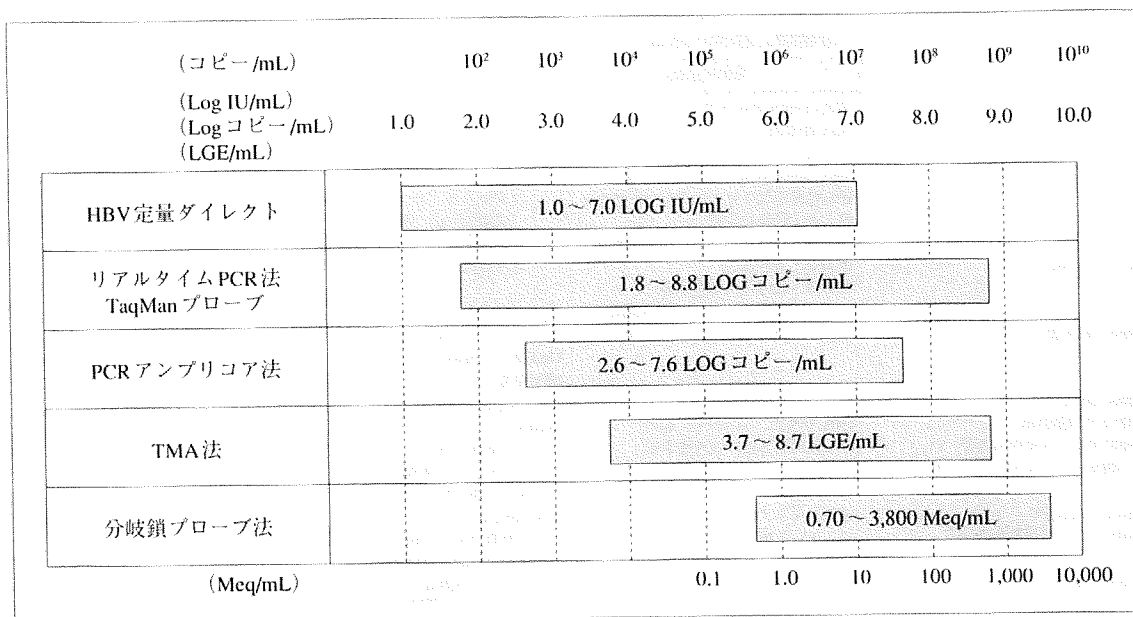


図1 各種HBV DNA 量検査法における測定範囲

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た。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、劇症化が起こりやすく、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、バリニン (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、HBe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-HBe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, HBe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, 決して治癒とは言いきれず, 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HBVcccDNA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⁹⁾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の再燃が起こりうるため、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¹⁰⁾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癌の可能性があり、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. *Hepatology* 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 稔*・榎本信幸

山梨大学医学部第1内科・*山梨大学大学院肝疾患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

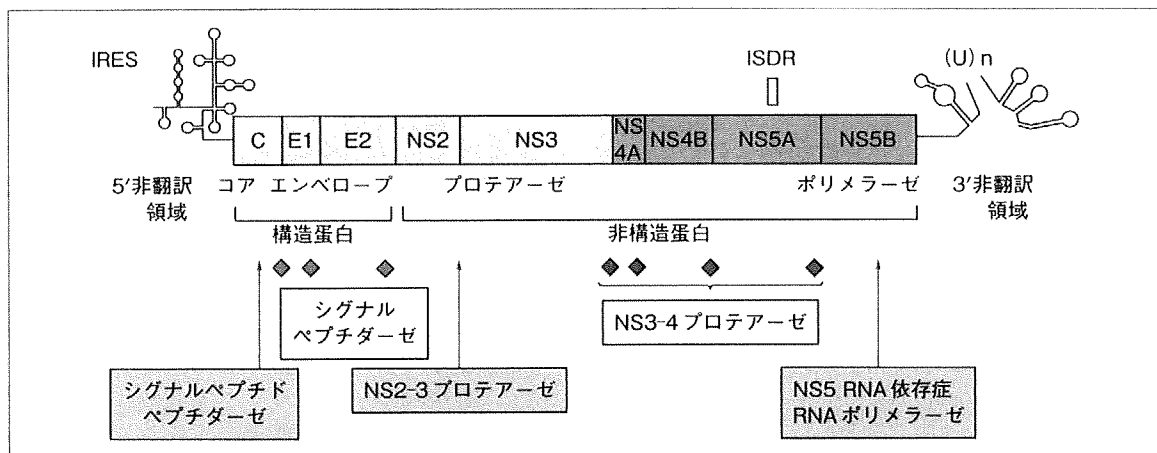


図1 C型肝炎ウイルスの遺伝子構造

- 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。

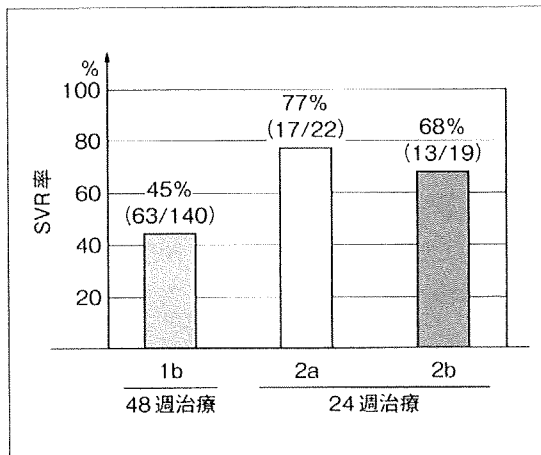


図2 ペグインターフェロン+リバビリン併用療法における genotype と SVR 率

resistance-determining region (IRRDR) 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と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と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。

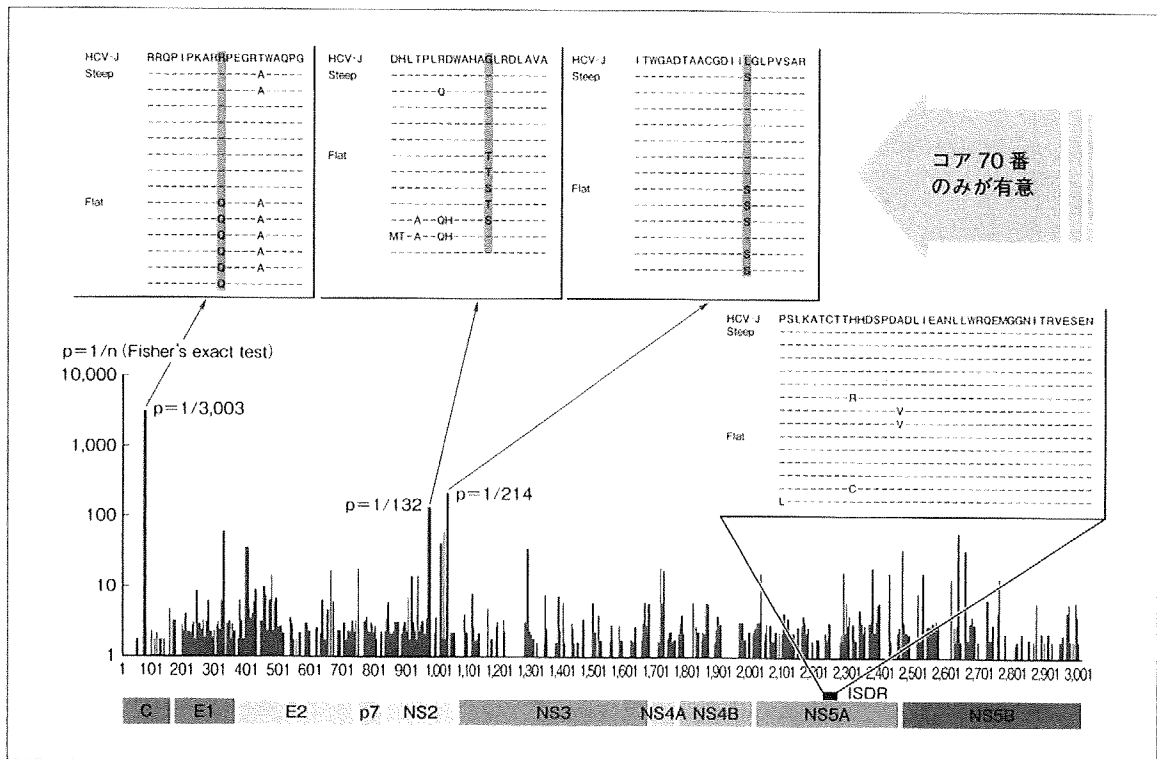


図3 1b型のHCVのうちISDR変異数0ないし1個の症例での、ウイルス反応別の各アミノ酸部位の相違

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2 log以上低下したsteep responderと1 log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遂しても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%		

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

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。

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

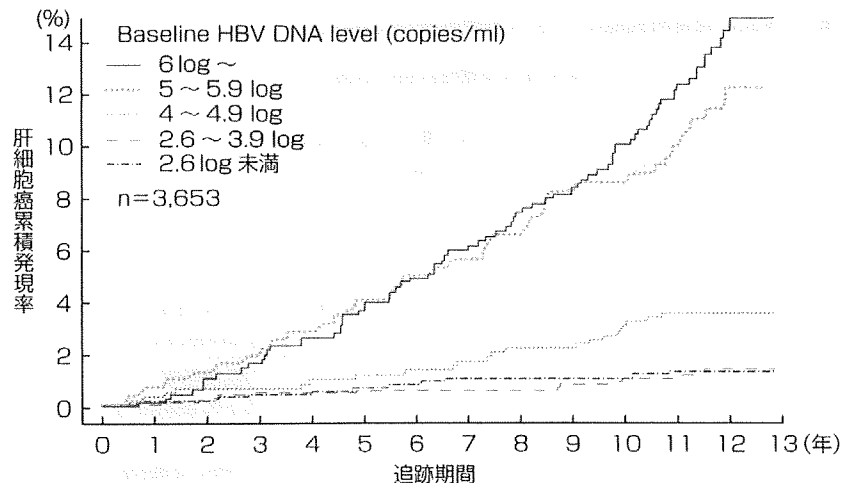


図 1. HBV DNA 量と肝癌発症率

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

HBV DNA 量 HBe 抗原	\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
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

HBV DNA 量 HBe 抗原	\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)
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
\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

*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明らかなラ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

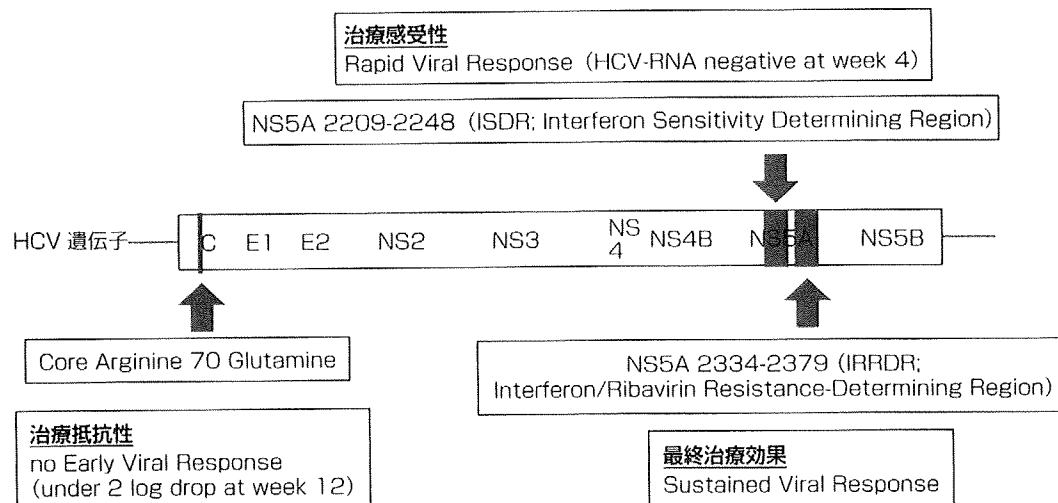


図2. HCV-1bにおいて Peginterferon/Ribavirin 治療効果を規定する HCV 遺伝子領域

間ラミブジンを投与された症例ではすでに耐性ウイルスが体内に出現している可能性があるため、ラミブジンは続行し万一臨床的に耐性ウイルスが確認されればアデホビルを加えることが推奨されている。

以上のように、核酸アナログ治療は短期的な効果は良好であるが、長期的な持続投与の効果については不明の点が残っている。一方、インターフェロンの半年から1年の投与で30%程度の患者で投与中止後の持続的なHBV増殖の鎮静化、さらに一部の患者ではウイルスの体内からの完全排除を達成する可能性があり、特にsero-conversionによる鎮静化の起こりやすい35歳以下の症例ではまず、第一に試みるべき治療となっている。週一回投与の可能なペグインターフェロンによる治療がすでに海外では認可されており治療の利便性も向上している⁴⁾。今後、B型慢性肝炎の治療としてはペグインターフェロンの導入、新たな核酸アナログ剤の導入・開発、併用療法の評価などが展望される。

2. C型慢性肝炎

HCVは肝癌の原因の約70%を占め、その対策

は現在国民的課題となっている。C型慢性肝炎の治療は2001年のペグインターフェロン・リバビリン治療の導入により劇的にその治療効果が向上した。すなわちインターフェロンに抵抗性のHCV-1b、高ウイルス量の症例であっても約45%は1年間の標準治療によりHCVの排除(sustained viral response, SVR)が達成されることが明らかとなった。

またインターフェロンに感受性のHCV遺伝子型2a/2bであれば6カ月間の治療で80~90%の症例でHCV排除が達成される。HCVの遺伝子型により肝癌への進展率に差はないので、HCV遺伝子型2a/2bであって肝癌に進展するまで未治療で放置されることがあってはならない。HCV陽性が判明した場合には必ずHCV遺伝子型を検索し2a/2b型であれば積極的にインターフェロン治療を考慮する必要がある。遺伝子型1b型であっても低ウイルス量の場合にはインターフェロン単独治療で高いウイルス排除率が見込まれる。これは後述のようにHCV遺伝子NS5A領域のインターフェロン感受性決定領域(ISDR)に変異を持つウイルスに感染している場合が多いためである。

HCV-1b感染でウイルス排除が可能であるかど

うかは、ウイルス因子、宿主因子、治療因子などに影響される。特にウイルス因子として重要なのはウイルス遺伝子変異であり、HCV遺伝子NS5A領域内のインターフェロン感受性決定領域 (interferon sensitivity determining region, ISDR) の変異⁵⁾ およびコア蛋白 70 番アミノ酸変異⁶⁾ が重要である。これらの解析は臨床検査として普及しており、インターフェロン治療の効果を予測する上で非常に有用である。ISDRはNS5A蛋白内の 40 アミノ酸領域(2209~2248 番アミノ酸) であり、この領域に変異が多いほどHCVはインターフェロン感受性となり、一般に血中ウイルス量は低下する。4 アミノ酸変異以上であればインターフェロン単独治療で、2 アミノ酸変異以上であればペグインターフェロン・リバビリン併用治療で 80% 以上の高い治癒率が見込まれる。一方、ISDR変異が 0 または 1 変異のHCV-1bは難治性である。これらのウイルスに対するペグインターフェロン・リバビリン併用治療ではコア蛋白 70 番アミノ酸が治療効果に強い影響を与える。すなわち 70 番アミノ酸がアルギニンの場合には比較的治療感受性があり 60% 以上のウイルス排除率があるが、グルタミンの場合には一般に高度に治療抵抗性であり著効率は 20% 程度である。さらに、NS5A蛋白のIRRDR (interferon ribavirin resistance determining region) のアミノ酸変異がさらに詳細な治療効果に影響を与えることも解明されている⁷⁾。

一方、宿主因子としては年齢、性別、肝臓の線維化が影響する。年齢については、平均してウイルス排除率は男性で (100 - 年齢) %、女性は男性より同じ年齢であれば 10% ウイルス排除率が低下する。男女とも 1 歳ごとに 1% ずつウイルス排除率は低下する⁸⁾。肝臓の線維化は進行するほど著効率は低下する。これらの現象の機序は十分に解明されていない。2009 年にゲノムワイド関連解析によるヒト全遺伝子の SNP 解析により IL28B (インターフェロンラムダ 3) 遺伝子多型が治療感受性に非常に強い影響を与えるこ

とが明らかとなった⁹⁾。今後は、ウイルスおよび宿主遺伝子情報によるインターフェロン感受性検査が臨床上也さらに重要になると考えられる。

治療因子としてはペグインターフェロンおよびリバビリンの投与量および投与期間があり、一般的には投与量と投与期間が増大するほど治療効果は高くなるが、至適な投与量・期間はウイルスおよび宿主因子により異なる。さらには治療開始後の血液中のウイルス動態をガイドとして治療期間を設定することが一般化している。すなわち、投与開始 4 週以内に血中ウイルスが検出できなくなる rapid viral responder では高い著効率が期待され、治療前のウイルス量が低い場合には 24 週間に治療期間を短縮できる可能性がある。また投与開始 12 週以内に血中ウイルスが陰性となる complete early viral responder は標準の 48 週治療により高率にウイルスが排除される。一方、12 週でウイルスが陽性であるが治療前の 100 分の 1 以下となる partial early viral responder、あるいは 12 週以降、36 週までにウイルスが消失する late viral responder は治療期間の延長が必要であり、通常は 72 週間の投与が行われる。12 週の治療で HCV の減少が 1/100 に達しない no early viral responder ではウイルス排除は通常困難であり治療の中止が考慮される。このような response-guided therapy は現在の C 型肝炎治療の基本となっている¹⁰⁾。

今後、登場する経口の HCV のプロテアーゼ阻害剤あるいはポリメラーゼ阻害剤はさらに治療効果を高めることが期待されている。プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビルは最も開発の進んでいる薬剤であり臨床治験も終了しつつある。欧米の試験では、ペグインターフェロン・リバビリン・テラプレビルの 3 剤併用の 24 週治療でこれまでのペグインターフェロン・リバビリンの 2 剤併用の 48 週治療に比較して 20% 程度ウイルス排除率が向上することが示されており、その臨床導入が期待されている^{11,12)}。しかし、3 剤併用によっても依然として難治の症例が存在

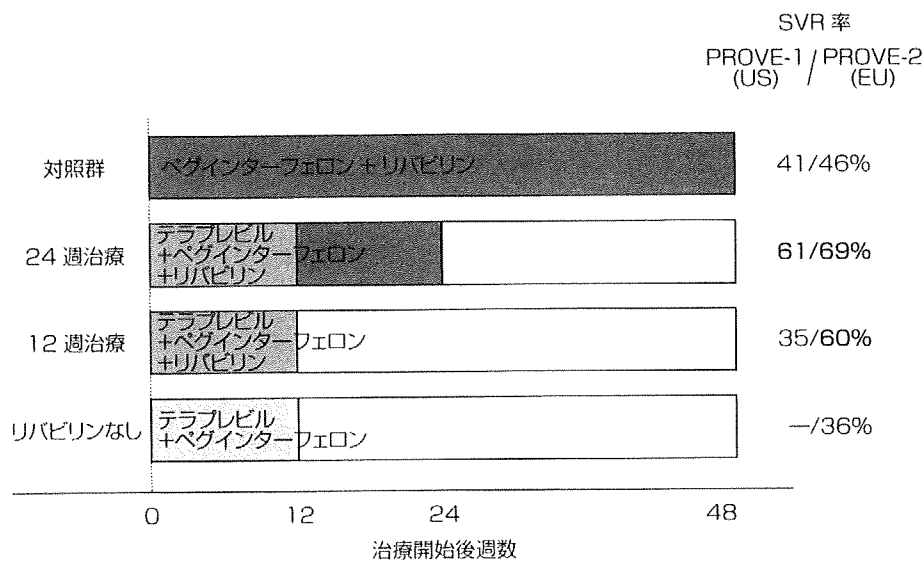


図 3. 新しい C 型肝炎治療薬テラプレビル (プロテアーゼ阻害剤) による治療効果

すること、また副作用が増大する懸念もありさらなる治療法の向上が望まれる。

おわりに

B型およびC型肝炎慢性肝炎治療の最近の状況と今後の展望を中心に解説した。ウイルス肝炎の治療は年単位で急速に進歩しており、一般内科医にその成果が周知される前に患者が肝細胞癌を発症しているくらいすらある。多くの内科専門医が最新の肝炎ウイルス治療に知悉し、一人でも多くの患者が最新の治療を受けられることが望まれる。

文 献

- 1) Chen CJ, et al; REVEAL-HBV Study Group: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 295 (1) : 65-73, 2006.
- 2) Liaw YF, et al; Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351 (15) : 1521-1531, 2004.
- 3) Dienstag JL: Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology* 49 (5 Suppl) : S112-121, 2009.
- 4) Perrillo R: Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 49 (5 Suppl) : S103-101, 2009.
- 5) Enomoto N, 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 (2) : 77-81, 1996.
- 6) Akuta N, et al: Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48(6) : 372-380, 2005.
- 7) El-Shamy A, et al: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 48 (1) : 38-47, 2008.
- 8) Watanabe S, et al; PERFECT Study Group: Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepatol Res* 2009. [Epub ahead of print]
- 9) Tanaka Y, et al: Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41(10) : 1105-1109, 2009. Epub 2009 Sep 13.
- 10) Ghany MG, et al: American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 49 (4) : 1335-1374, 2009.
- 11) McHutchison JG, et al; PROVE1 Study Team: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV geno-

- type 1 infection. *N Engl J Med* 360(18) : 1827-1838, 2009.
Erratum in : *N Engl J Med* 2009 Oct 8 ; 361 (15) : 1516.
- 12) Hézode C, et al ; PROVE2 Study Team : Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 360 (18) : 1839-1850, 2009.
-

Interferon sensitivity determining region : ISDR

坂本 穰* 榎本 信幸**

索引用語：C型慢性肝炎，インターフェロン，ISDR，個別化医療

1 はじめに

C型慢性肝炎に対する従来のインターフェロン単独療法の，ウイルス排除(SVR: sustained virological response)率は30%程度に過ぎなかったが，ペグインターフェロンとリバビリン併用療法が行われるようになり，約70%でウイルス排除が可能となった。しかし，難治とされる genotype 1b かつ高ウイルス量の慢性肝炎では，併用療法を48週間行っても，約半数でのみウイルス排除可能であるにすぎない。このインターフェロン治療反応性の違いについては，さまざまな検討がなされてきたが，ウイルス側の要因として，C型肝炎ウイルス(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た。特に，HCVの非翻訳領域(Nonstructural region: NS) 5Aに存在するインターフェロン感受性領域(Interferon sensitivity determining region: ISDR)のアミノ酸変異は，治療効果の予測因子として

臨床応用可能であることがみいだされている。

2

C型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子構造とインターフェロン感受性領域(Interferon sensitivity determining region: ISDR)

C型肝炎ウイルス(Hepatitis C virus: HCV)は+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本のポリ蛋白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をコードする非構造領域(Nonstructural region: NS)が存在する。このうち，NS5A領域のC末端よりの40アミノ酸(NS5A a.a. 2209-2248)領域は，かつて，1b型のHCVに対するインターフェロン単独療法の著効症例と無効症例の全塩基配列の比較検討から，治療効果に関連した遺伝子領域とし

Minoru SAKAMOTO *et al* : Interferon sensitivity determining region: ISDR

*山梨大学大学院肝疾患地域先端医療システム学 [〒409-3898 中央市下河東 1110]

**山梨大学医学部第1内科