

B型慢性肝炎の マネジメント

改訂版

虎の門病院 副院長 熊田博光 編

Ⓢ 医薬ジャーナル社

B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版

定価 2,520 円 (本体 2,400 円 + 税 5%)

2003年 5月 1日 初版発行
2007年 3月 20日 改訂版発行
2008年 2月 25日 改訂版第3刷発行

編者 熊田 博光
発行者 長山 泰男

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社
〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21
TEL 06-6202-7280
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル
TEL 03-3265-7681
<http://www.iyaku-j.com/>
振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。
ISBN978-4-7532-2244-5 C3047 ¥2400E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。弊社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複写管理は、(株)日本著作出版権管理システム(JOIS)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分にご注意をお願い致します。
株式会社 医薬ジャーナル社

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

はじめに

B型肝炎の原因となるB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は、一過性感染(急性肝炎)から慢性肝炎、肝硬変症、肝細胞癌まで種々の病態を引き起こす。このHBVの遺伝子は、約3,200塩基対から成る一部一本鎖の二本鎖DNAである。HBVは、自身の有するDNAポリメラーゼの働きにより、スーパーコイル型DNAから(-)鎖DNAを鋳型として、2種類のmajorな転写産物(3.5 kbと2.1 kb)と2種類のminorな転写産物(2.4 kbと0.7 kb)が転写される。これらの転写物(mRNA : messenger ribonucleic acid)より、7種類のウイルス蛋白が支配されている(表1)。HBVはDNAをコピーする際に逆転写を用いるため、種々の変異が発生しやすく、B型肝炎の病態にも影響を及ぼす。HBVによる支配蛋白のうち、HBs抗原、HBe抗原の発現に関係する遺伝子変異と臨床病態について記述するとともに、核酸アナログ製剤を使用中に出現するポリメラーゼの変異についても述べる。

1. プレコア変異 (precore 変異)

precore領域の開始コドン(ATG)を含む3.5 kbのmRNAから翻訳されるPreC/core蛋白(HBe抗原の前駆体)は、細胞内で小胞体へ誘導され、N末端のアミノ酸が切断される。さらに、Golgi体でC末端のアミノ酸が切断除去され、HBe抗原蛋白として血中へ分泌される。このprecore領域に変異が生じると、precore領域からcore遺伝子への連続的翻訳により産生されるHBe抗原蛋白の産生が阻害される。変異としては、点突然変異によりprecore領域内の83番目に終止コドン(TAG)を形成する例が最も多い(図1)。この変異によってHBe抗原の産生が停止し、HBe抗原価の低下が起こる。

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

表1 HBV 遺伝子と支配蛋白

| 遺伝子 | 支配蛋白 | アミノ酸数 |
|-------------------|------------|---------|
| S | Small HBs | 226 |
| PreS2 + S | Middle HBs | 281 |
| PreS1 + PreS2 + S | Large HBs | 400 |
| PreC + C | HBe Ag | 157-170 |
| C | HBc Ag | 183 |
| X | HBx Ag | 154 |
| P | DNA ポリメラーゼ | 843 |

7種類の蛋白が産生される。

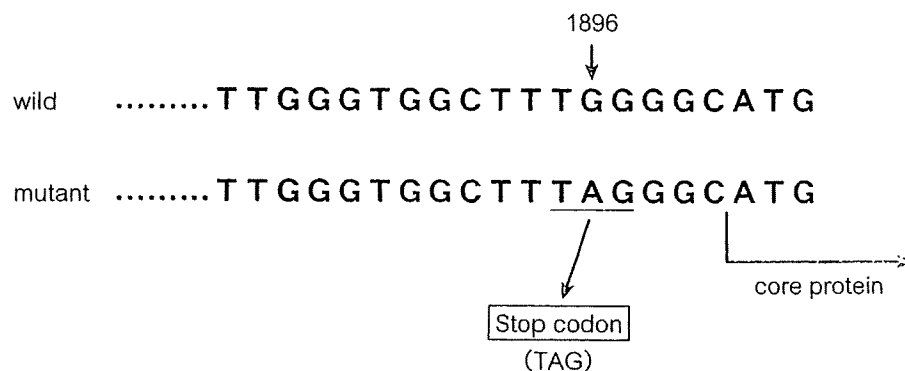


図1 precore mutation (nt1896)

HBV の 1896 番目の塩基が G から A にかわることによって、HBe 抗原の産生が抑制される。

この precore 変異 (G1896A ; 1896 番目のヌクレオチドが G から A に変異する) の頻度を、虎の門病院にて慢性肝炎症例で HBV genotype 別に検討した。初診時の測定結果で precore 変異の頻度は、genotype A で 0% (0 例 / 11 例), genotype B で 48% (12 例 / 25 例), genotype C で 22% (37 例 / 167 例) であった。その後、自然経過や抗ウイルス療法を施行した後の最終観察時点での precore 変異の頻度は、genotype A で 0% (0 例 / 11 例), genotype B で 80% (20 例 / 25 例), genotype C で 53% (89 例 / 167 例) であっ

た。このように genotype A では、precore 変異が起こりにくく、genotype B では高率に変異が起こりやすいことがわかる (genotype A では、precore 領域の encapsidation signal [ε] のステムループ構造において 1896 番目の塩基と相対する塩基である 1858 番目が C であるため、変異しにくいものと考えられている)。

次に治療による precore 領域の変異について述べる。HBe 抗原陽性例でインターフェロン治療の効果が認められた症例では、precore wild (1896G) から mutant (1896A) に変化し、HBeAg の seroconversion が起こる場合と wild のままの症例があると報告されている¹⁾。また、治療前の precore 変異の有無がインターフェロン治療の効果に関係するという報告^{2, 3)}と、関係ないという報告⁴⁾があり、この領域のデータだけでは治療効果を予測することは難しい。

次に核酸アナログ製剤であるラミブジン使用時の precore 変異の推移について述べる。ラミブジンを使用した場合、precore wild よりも precore mutant の方がラミブジン感受性が高いことが報告されている^{5, 6)}。さらに、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビルを投与した場合も、precore mutant の方がアデフォビルに感受性が高いことが報告されている⁷⁾。このように、核酸アナログ製剤は、precore mutant により有効に作用しているものと考えられる。

2. コアプロモーター変異 (core promoter 変異)

3.5 kb mRNA の転写開始点の上流に、プロモーター活性を成す領域が同定されている。コアプロモーター領域 (core promoter) は、1742 から 1849 番目の塩基と考えられているが、このうち 1762 番目と 1764 番目の変異が高頻度に認められる (図 2)⁸⁾。この core promoter 変異は実験的には、precore mRNA の転写を抑制し、結果的には HBe 抗原の産生低下に繋がると報告されている⁹⁾。

この core promoter 変異 (A1762T, G1764A) の頻度を慢性肝炎症例で HBV genotype 別に検討した。初診時の測定結果で precore 変異の頻度は、genotype A で 64% (7 例 / 11 例)、genotype B で 24% (6 例 / 25 例)、genotype C で 69% (116 例 / 167 例) であっ

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

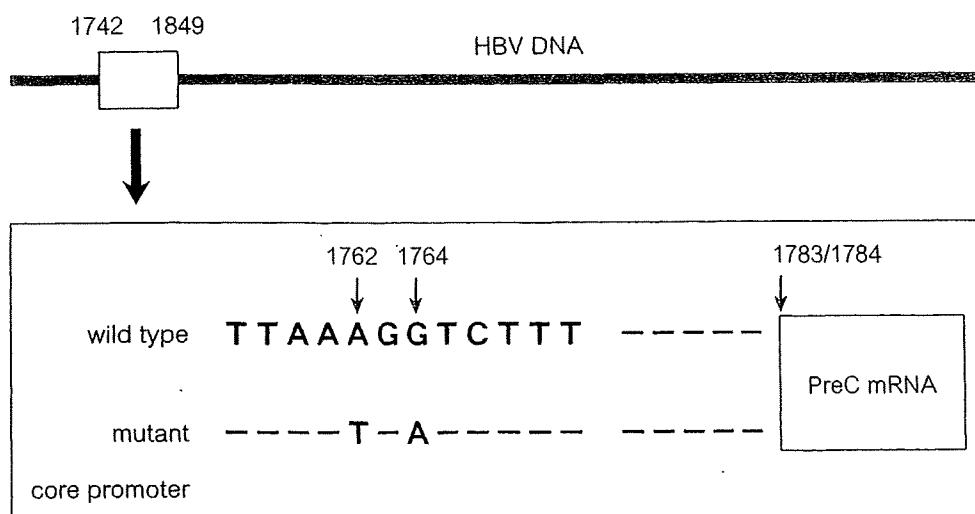


図2 core promoter (nt1762, 1764) の変異
HBV の 1762 番目と 1764 番目の変異を示す。

た。その後、自然経過や抗ウイルス療法を施行した後の最終観察時点での core promoter 変異の頻度は、genotype A で 73% (8 例 / 11 例), genotype B で 40% (10 例 / 25 例), genotype C で 70% (117 例 / 167 例) であった。

このように genotype A と C では、core promoter 変異が起こりやすく、genotype B では起こりにくい。precore 領域の変異と同様に、core promoter 領域でも genotype 間で変異の出現率に差を認めることが、臨床経過や治療への反応性に少なからず影響していると考えられている。

次に核酸アナログ製剤であるラミブジン使用時の core promoter 変異 (A1762T, G1764A) について述べる。ラミブジンを使用した場合、core promoter wild よりも mutant の方がラミブジン感受性が高いことが報告されている^{5, 6)}。一方、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビルを投与した場合は、core promoter mutant への作用は少ない⁷⁾。したがって、core promoter に対する核酸アナログ製剤の効果は、precore mutant に対するものよりも弱い作用である。

3. HB ワクチンエスケープミュータント

HBV キャリアの母親からの出産時に、出生児に対してHB ワクチンと高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン (anti-HBs immunoglobulin : HBIG) を投与することによって、ほとんどの出生児で感染防御が可能である。しかし、経過中に HBs 抗原が陽性化した症例が報告され、“vaccine-induced escape mutant”として報告された¹⁰⁾。これは HBV の S 遺伝子のうち、共通抗原決定基 'a' の領域に変異が起こることによって HBs 抗原の抗原性が変化し、HB ワクチンや HBIG による HBs 抗体からの免疫学的な圧力から逃避してウイルスが増殖したものである。共通抗原決定基 'a' のなかで、126 番目と 145 番目のアミノ酸変異の報告が多いが (図 3)、141 番目や 144 番目の変異も報告され、その他複数個のアミノ酸

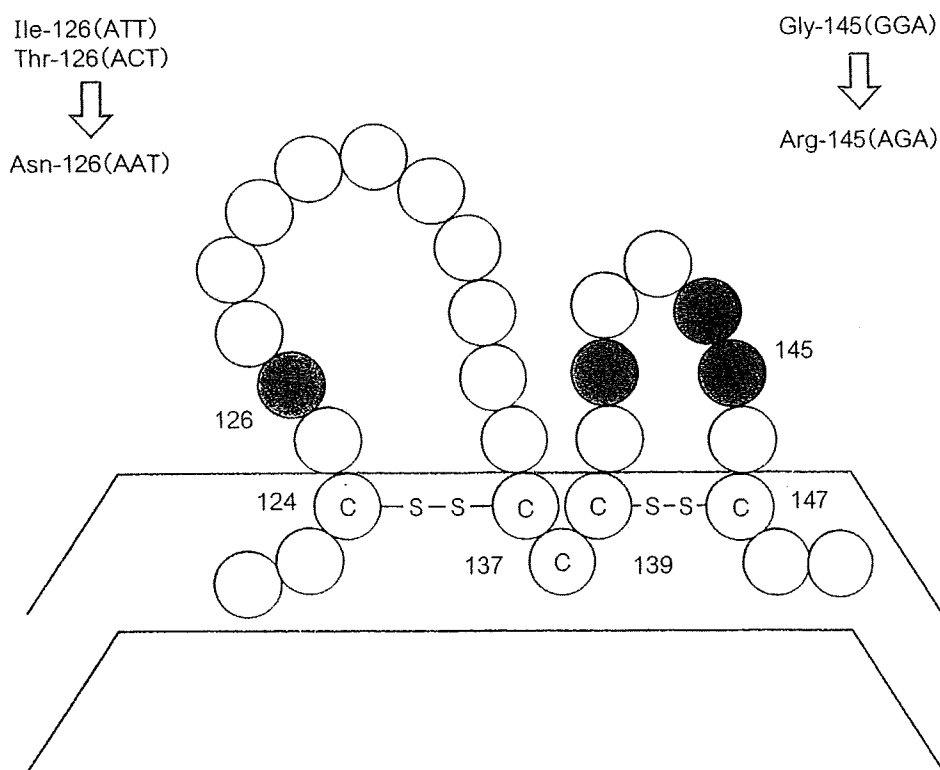


図 3 HBs 抗原遺伝子内の抗原決定基 'a' の構造

抗原決定基 'a' 内の 126 番目や 145 番目のアミノ酸が変異することによって HBs 抗原価が低下する。

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

残基が挿入された変異も報告されている。

これらの変異は当初、HBワクチンやHBIgの投与に関連したものと考えられていたが、自然経過中のHBV持続感染者からも同様の変異が報告されている^{11, 12)}。このような症例の場合、HBV持続感染症例でありながら、HBs抗原陰性でHBs抗体陽性になっている。実際には、このような症例はまれではあるものの存在し、現在のHBs抗原、HBs抗体系の測定のみではHBV感染症例を見逃してしまう可能性がある。

4. ラミブジン投与中に出現するYMDD motif mutation

ラミブジンはHBVが複製される際に、RNAを鋳型にしてDNAを合成する過程(逆転写の過程)においてchain terminatorとして作用し、DNA合成を終焉させる。わが国においてラミブジンは2000年より保険適応になり、B型慢性肝炎に投与が認められている(現在は代償性肝硬変症にも保険適応になっている)。わが国におけるラミブジンの治療成績も欧米やアジア諸国のデータと同様に、従来の治療と比較して良好である。特に、HBe抗原陰性症例に対するラミブジンの効果は高い¹³⁾。

しかし、ラミブジン治療の大きな問題点は、投与中止により肝炎の再燃を起こす可能性が高いことと、薬剤耐性株(HBVポリメラーゼ領域内のYMDD [tyrosine-metionine-aspartic acid-aspartic acid] motifの変異を伴うウイルス)の出現である。中止後肝炎再燃率が高率であるため、現在は長期投与を施行することが多い¹⁴⁾。一方、ラミブジン耐性ウイルスは一般的には6~9カ月の投与後に出現し始め、治療の長期化とともに増加する。

虎の門病院の3年以上ラミブジンを投与した290例の解析においても、2年目、4年目、6年目の耐性ウイルスの出現率は、それぞれ35%、55%、62%であった。また、耐性ウイルスはHBe抗原陽性例において陰性例よりも有意に高率に出現していた。一般的には、耐性ウイルスの出現時は無症候性であるが、その後3~4カ月後からHBV DNAの上昇(breakthrough)とALT(alanine aminotransferase)値の上昇(breakthrough hepatitis)が多く症例で認められる。この場合、耐性ウイルスによる肝炎の程度は軽いといわれている。しかし、一部症例では耐性ウイルスによる肝炎においても、重症の肝炎を発症することが報告されている^{15, 16)}。

このような臨床的背景があるが、ラミブジン耐性に最も関係する YMDD motif の変異について述べる。ラミブジンは内服後吸収され、肝細胞内に取り込まれるとリン酸化を受け、活性型の三リン酸化体となる。この三リン酸化誘導体は dCTP (deoxycytidine triphosphate) と似た構造をもち、dCTP と競合的に DNA 鎖に取り込まれ DNA 伸長を停止させる。ラミブジン耐性は、ポリメラーゼの reverse transcriptase (rt) 領域内の YMDD motif の変異によって生じる (図 4)。

この YMDD motif は、rt 領域内の保存された領域の 1 つである Domain C のなかに存在している。耐性ウイルスの変異のパターンには、rt の 204 番目がメチオニンからバリンに変化するタイプ (rtM204V) と、イソロイシン (rtM204I) に変化するタイプが認められる (図 5)。実験的にもこれらの変異はラミブジン耐性であることが報告されている¹⁷⁾。実際の臨床症例でも、この変異が耐性

HBV ポリメラーゼ領域

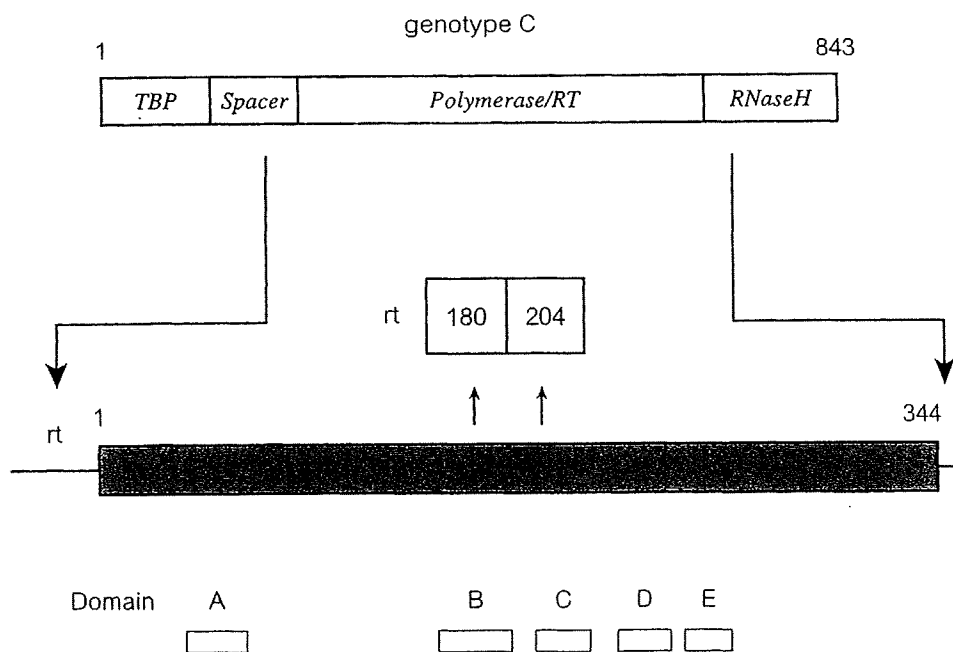


図 4 HBV ポリメラーゼ内の reverse transcriptase 領域内のラミブジン耐性に関する変異
Domain C 内の変異によってラミブジン耐性になる。

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

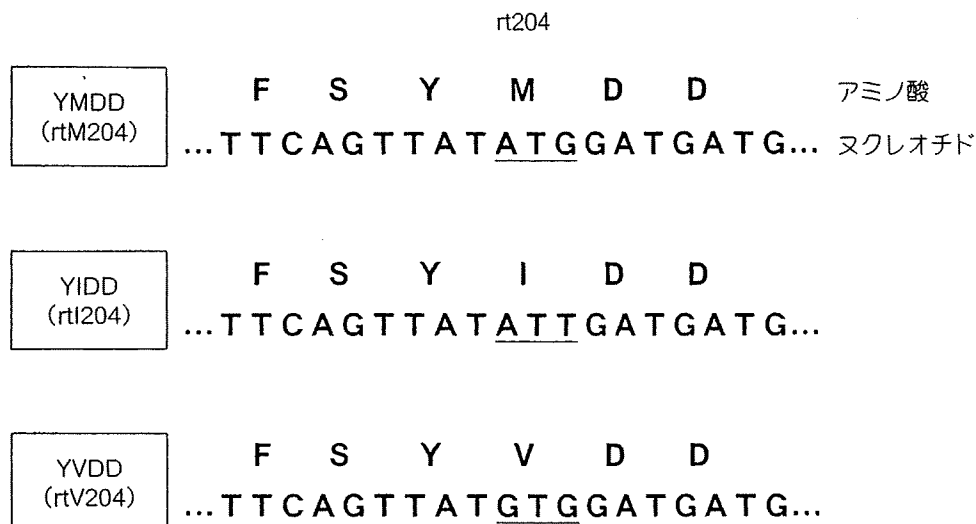


図5 ラミブジン耐性ウイルス (rtM204I/v)

YMDD motif 内の変異のパターンには2種類あり、YIDD, YVDD 変異株といわれている。

YIDD : tyrosine-isoleucine-aspartic acid-aspartic acid

YVDD : tyrosine-valine-aspartic acid-aspartic acid

ウイルスとして増加し肝炎を引き起こすことが明らかである。

また、YVDD 変異のタイプでは、Domain B のなかに含まれる rt180 番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに変化する変異 (rtL180M) が高率に認められる。YMDD motif の変異がラミブジン開始後出現した場合には、嚴重な経過観察が必要である。

5. アデフォビル・ディピボキシル投与時の耐性ウイルス

アデフォビルはアデニンのアナログであり、米国では2002年9月にHBVに対して承認された経口薬である。アデフォビルは *in vitro* の実験系で、HBVの野生株に対してラミブジンと同等の抗ウイルス効果を有するのみならず、ラミブジン耐性株にも有効であることが示された。実際の患者においても、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎再燃例に対しても有効性が確認されている。欧米でのラミブジン耐性ウイルスに対するアデフォビルの成績では、HBV DNA 量を $10^2 - 10^4$ 分の1に減少させ、ALT 値の改善を認めている。わが国においても、2004年12月にラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビル1日10mgの投与が保険適応となっている。この場合、ラミブジンはアデフォビルの

投与と併用投与する必要がある。

虎の門病院におけるラミブジン耐性ウイルスによる breakthrough hepatitis に対するアデフォビルの投与成績を述べる。2002年11月から2004年12月までにアデフォビルを開始し、6カ月以上の投与期間のある87例を対象とした。いずれの症例もラミブジンは中止せず、1日10mgのアデフォビルとの併用投与を施行している。アデフォビル開始後、HBV DNAのamplicor法による陰性化(2.6 log copies/mL未満)率は、6カ月目55%、12カ月目65%、18カ月目84%であった。また、ALT値の正常化率は6カ月目78%、12カ月目89%、18カ月目94%であった。このように、アデフォビルのラミブジン耐性ウイルスに対する効果は高く、肝炎の改善率も高率であった。また、開始時HBe抗原陽性症例52例のHBe抗原の陰性化率は1年目22%、2年目44%であった。

さらに、これらHBe抗原が陰性化した症例を検討すると、アデフォビル開始時のALT値が高い症例ほどHBe抗原の陰性化率が高い。このことより、HBe抗原陽性症例では、アデフォビルの投与はALT値の高い時期に開始することが望ましい。しかし、肝病変の進行した症例ではbreakthrough hepatitisによる重症化の危険性もあり、注意深い経過観察と患者ごとの臨床背景を考慮した治療を行っていく必要がある。また、アデフォビルの副作用としては、クレアチニンの上昇が認められることがある。このような症例では、アデフォビルの投与を10mg隔日投与に減量することによって、クレアチニンの改善を認めている。

しかし、アデフォビルにも耐性ウイルスが出現する。アデフォビル耐性ウイルスの変異は、rt236番目のアミノ酸がアスパラギンからスレオニン(rtN236T)へ変異タイプと、rt181番目のアミノ酸がアラニンからバリンまたはスレオニンに変異(rtA181V/I)するタイプが報告されている¹⁸⁾。これらの耐性ウイルスにはラミブジンが有効である。

6. エンテカビル投与時の耐性ウイルス

エンテカビルはグアニンのアナログであり、*in vitro*ではHBVに対してラミブジンよりも強力な抗ウイルス作用を示す。最近報告されたエンテカビルの海外での成績を提示する。HBe抗原陽性B

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

型慢性肝炎患者に1日0.01 mg (54例), 0.1 mg (36例)あるいは0.5 mg (46例)のエンテカビルを24週間投与し, 100 mgのラミブジン投与例(41例)と比較した。ラミブジン100 mgの投与と比較して, エンテカビル1日0.1 mgあるいは0.5 mg投与群では, それぞれ1.0 logまたは1.3 log, ラミブジンよりもHBV DNAを低下させた。HBV DNA量 (branched DNA assay法にて)は, ラミブジン投与群で57.5%が陰性化したのに対して, エンテカビル0.5 mg投与群では83.7%が陰性化していた。ALT値の正常化率は, ラミブジン投与群で59.1%, エンテカビル投与群では0.1 mg投与群で83.3%, 0.5 mg投与群で69%であり, いずれのデータもラミブジン投与群を上回っていた。副作用についても重篤な副作用は認められなかった。

また, エンテカビルはラミブジン耐性に対しても効果があることが確認されている。海外でのラミブジン耐性ウイルスに対するrandomized, double-blindの成績であるが, B型肝炎患者に1日0.1 mg (47例), 0.5 mg (47例)あるいは1.0 mg (42例)のエンテカビルを76週間以上投与し, 100 mgのラミブジン投与例(45例)と比較した。治療開始後24週の時点でのHBV DNA量 (branched DNA assay法にて)の陰性化は, エンテカビル1日1.0 mgあるいは0.5 mg投与群ではそれぞれ79%, 51%であったが, ラミブジン投与群では13%であった。また, エンテカビル1.0 mg投与群は0.5 mg投与群よりもより効果的であった。ALT値の正常化率も, ラミブジン投与群で6%であるのに対して, エンテカビル投与群では0.1 mg投与群で47%, 0.5 mg投与群で59%, 1.0 mg投与群で68%であり, いずれのデータもラミブジン投与群を上回っていた。また, 別のエンテカビル1年間投与のstudyでは, HBe抗原陽性例でのHBe抗原陰性化率は, 開始時ラミブジン非投与例で27%, ラミブジン耐性出現例では10%であると報告されている。

しかし, エンテカビルにおいても耐性ウイルスの報告がなされている。エンテカビル耐性は, ラミブジン耐性であるrtL180MとrtM204Vの変異の上に, rtT184番目, rtS202番目またはrtM250番目のアミノ酸の変異が追加されたものである¹⁹⁾。アミノ酸の変異パターンはいくつか認められる。当初はラミブジン耐性ウイルスに対してエンテカビルを使用した際に出現すると考えられてい

た²⁰⁾が、最近核酸アナログ未使用の症例からも認められ、注意が必要である²¹⁾。

おわりに

HBV の遺伝子変異と病態、治療との関係について記載した。HBV はその自然経過でも種々の遺伝子変異を起こす。しかし、最近核酸アナログ製剤の使用によって新たな遺伝子変異が出現し、治療を行う上で非常に重要な問題点となっている。このような点を考慮して治療を行っていく必要がある。

(鈴木 文孝)

- 1) Chen RY, Bowden S, Desmond PV, et al : Effect of interferon alpha therapy on the catalytic domains of the polymerase gene and basal core promoter, precore and core regions of hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 18 : 630-637, 2003
- 2) Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al : Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 31 : 716-725, 2000
- 3) Hunt CM, McGill JM, Allen MI, et al : Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 31 : 1037-1044, 2000
- 4) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al : Hepatitis B genotype and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 33 : 998-1002, 2000
- 5) Cho SW, Hahm KB, Kim JH : Reversion from precore/core promoter mutants to wild-type hepatitis B virus during the course of lamivudine therapy. *Hepatology* 32 : 1163-1169, 2000
- 6) Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, et al : Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *J Hepatol* 37 : 824-830, 2002
- 7) Suzuki F, Kumada H, Nakamura H : Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy. *J Med Virol* 78 : 1025-1034, 2006
- 8) Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al : Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 68 : 8120-8110, 1994
- 9) Buckwold VE, Xu Z, Chen M, et al : Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 70 : 5845-5851, 1996
- 10) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al : Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336 : 325-329, 1990
- 11) Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, et al : Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 68 : 2671-2676, 1994

2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

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

肝疾患 *Review*

肝臓の基礎

肝臓の解剖学
肝臓の生理学
肝臓の生化学
肝臓の免疫学

肝炎の臨床

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

2008-2009

肝臓の診断・治療

グローバルにみた肝臓
アルゴリズム
肝臓の再発抑止
肥満・NASH・脂肪肝
Progenitor Cell
肝臓の再生

非ウイルス性肝疾患

糖尿病の予後と肝臓
PBCの病因と最新
NASHからの発見
BCAAによる糖代謝
胆汁酸による代謝
制御性T細胞
肝臓の再生

肝疾患 Review 2008-2009


2008年6月10日 第1版1刷発行

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

ISBN978-4-88875-207-7 ¥8000E

©2008 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

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

 < (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 >

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

第1章 肝炎の基礎

(3) HCV コア遺伝子変異の臨床

芥田憲夫, 熊田博光

重要なポイント

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

はじめに

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

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

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

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

I. HCV コア領域に着目した経緯

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

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

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

II HCV コアアミノ酸置換と NVR

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

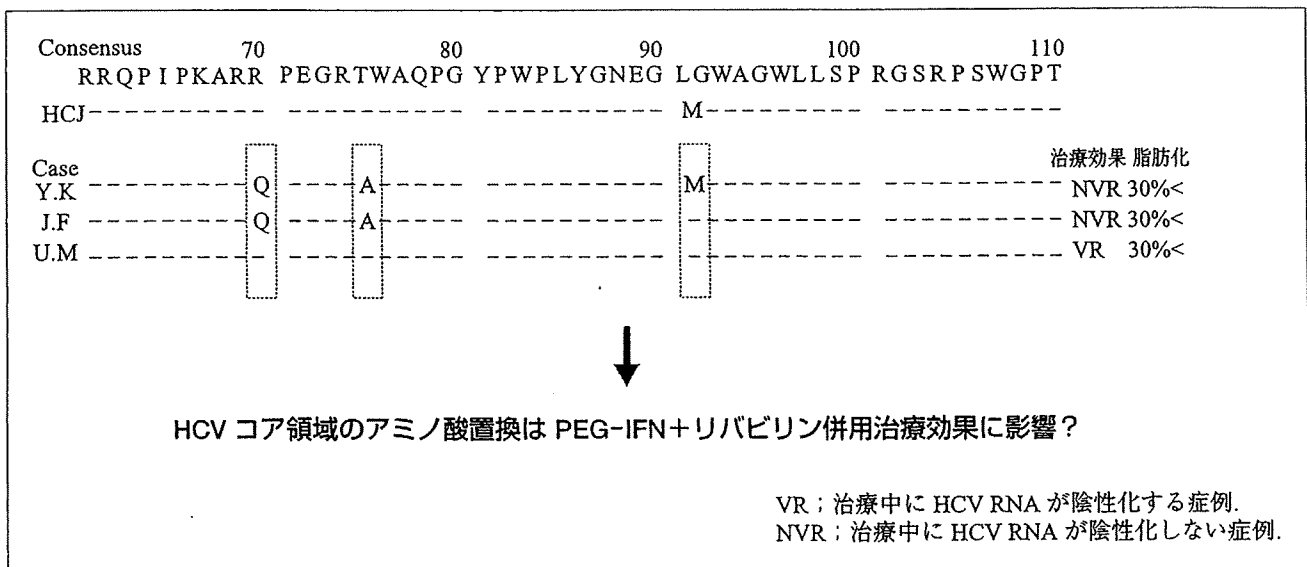


図 2-1-7 肝細胞脂肪化中等度以上を有する Genotype 1b・高ウイルス量 3 症例の HCV コア領域アミノ酸配列と PEG-IFN + リバビリン併用 48 週投与の治療成績

用語の解説

Double wild-type

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

Non-Virological Response (NVR)

治療中に HCV RNA が陰性化しない治療抵抗例を示す。

Prompt Virological Response (PVR)

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

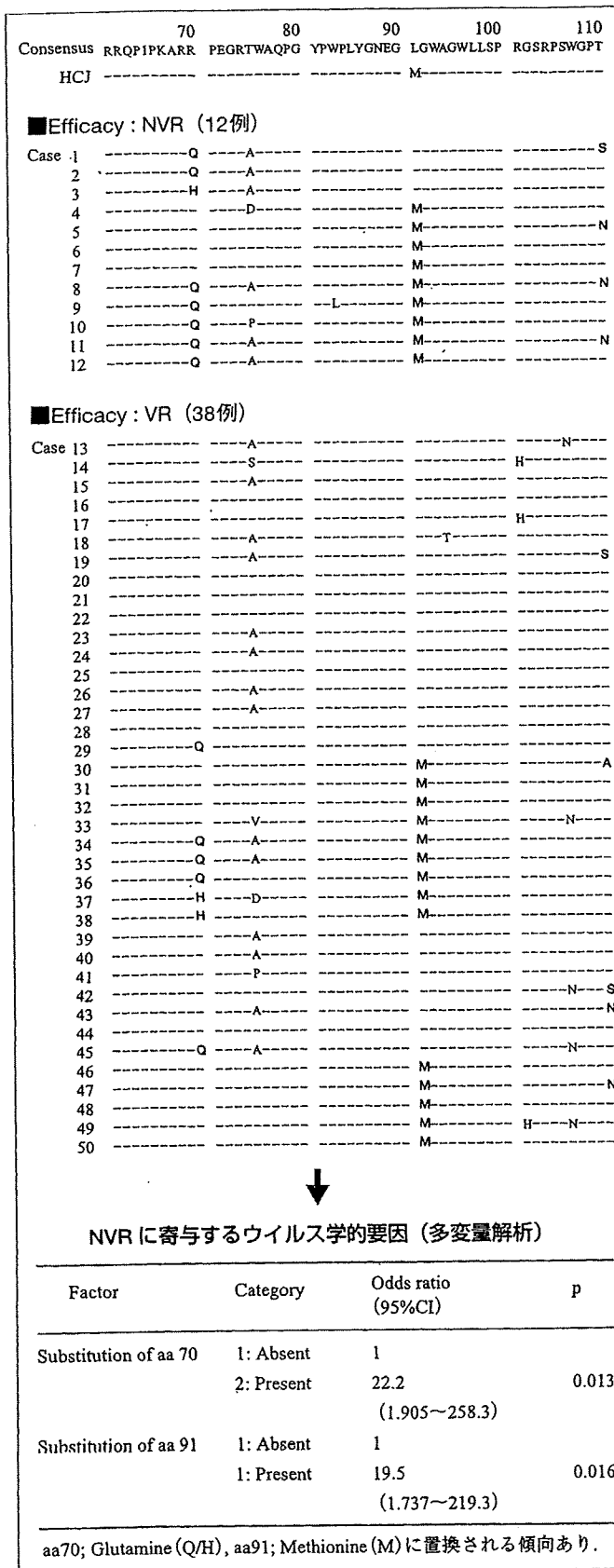


図 2-1-8 IFN + リバビリン併用療法ウイルス学的不応例 (NVR) に寄与するウイルス学的要因

- Genotype 1b・高ウイルス量症例のコア領域
 [Akuta, N., et al. : Intervirology 48 ; 372-380, 2005¹⁾
 より一部改変して引用]

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

III. HCV コアアミノ酸置換と SVR

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

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

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

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

*: aa70・aa91ともにwild-typeの場合をdouble wild-typeとし、それ以外をnon-double wild-typeとした。(Multivariate logistic regression)
 [Akuta, N., et al.: J. Med. Virol. 79; 1686-1695, 2007⁶⁾ より一部改変して引用]

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

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

*: NVR vs. VR (Fisher's exact probability test)
 Q: Glutamine, M: Methionine, N: Asparagine
 VR: 治療中にHCV RNAが陰性化した症例
 NVR: 治療中にHCV RNAが陰性化しない症例
 [Akuta, N., et al.: Intervirology 48; 372-380, 2005¹⁾ より一部改変して引用]

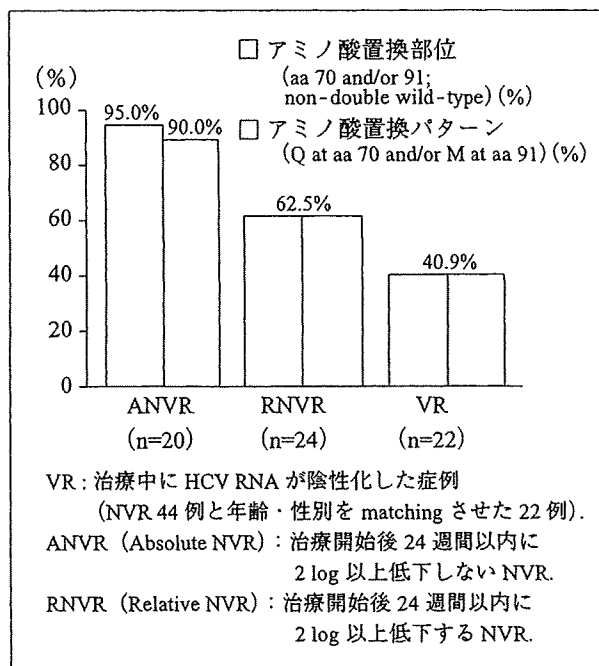


図 2-1-9 HCV コアアミノ酸置換からみた IFN + リバビリン併用療法の治療成績

[Akuta, N., et al.: J. Med. Virol. 78; 83-90, 2006⁷⁾ より一部改変して引用]

IV HCV コアアミノ酸置換とウイルス動態を組み合わせた治療効果予測

治療前要因の Core aa70・aa91 置換に治療開

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

Core aa70・aa91 が Double wild-type の場合