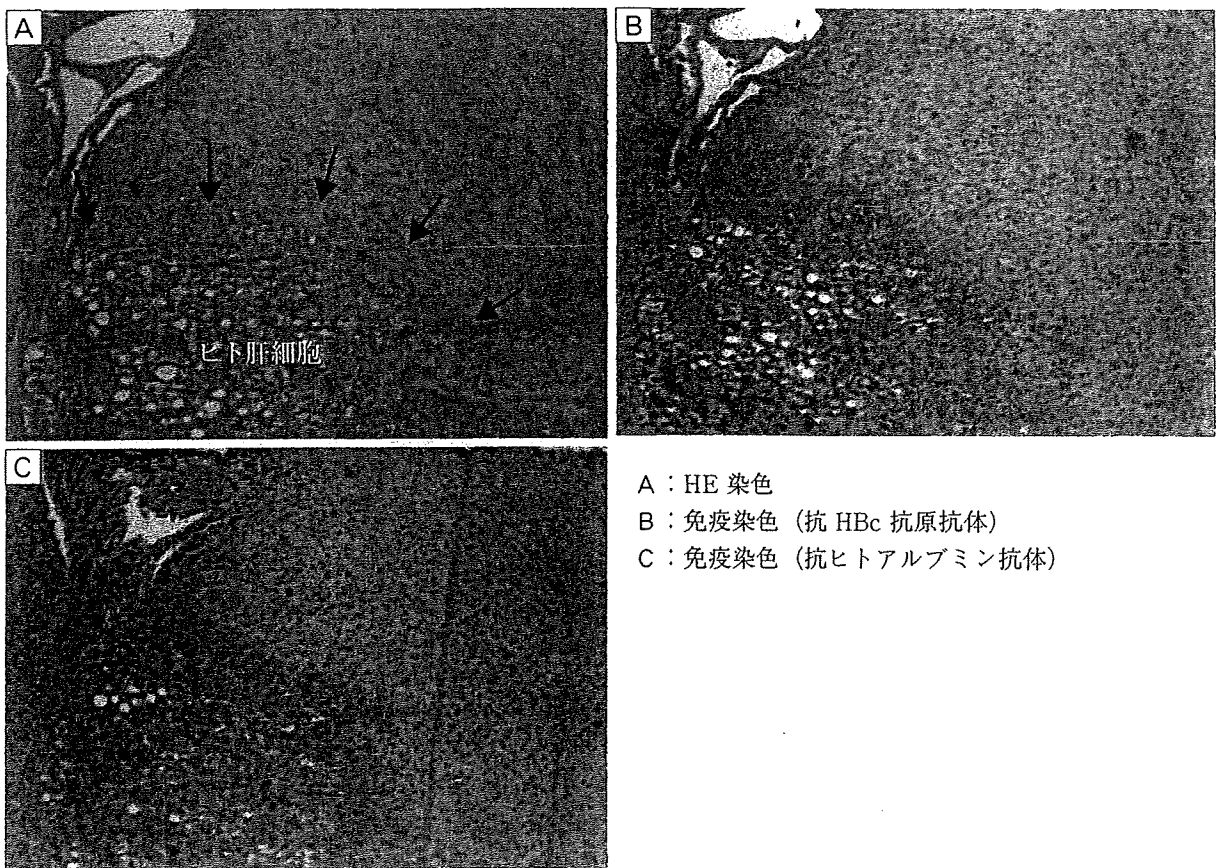
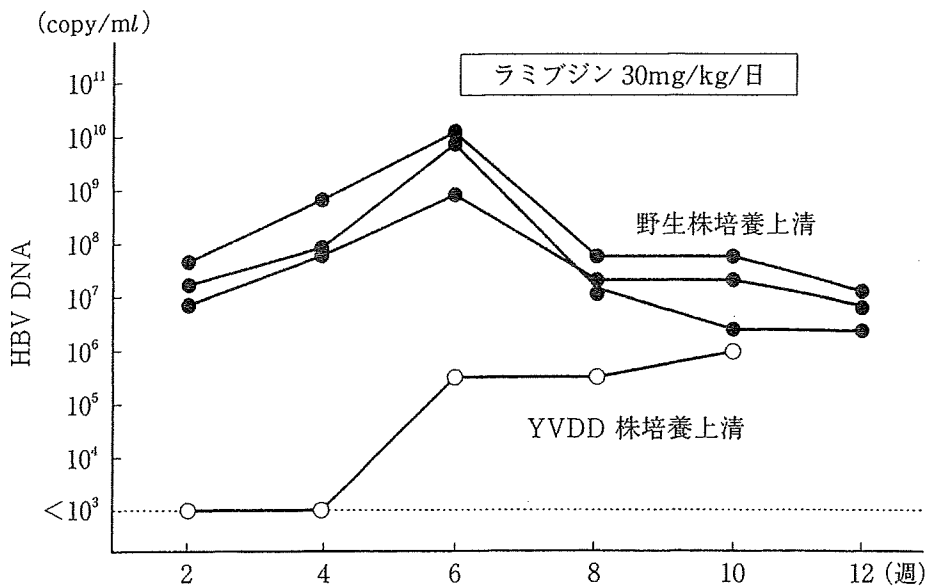


図3 HBV 感染マウスの肝組織



A : HE 染色
 B : 免疫染色 (抗 HBc 抗原抗体)
 C : 免疫染色 (抗ヒトアルブミン抗体)

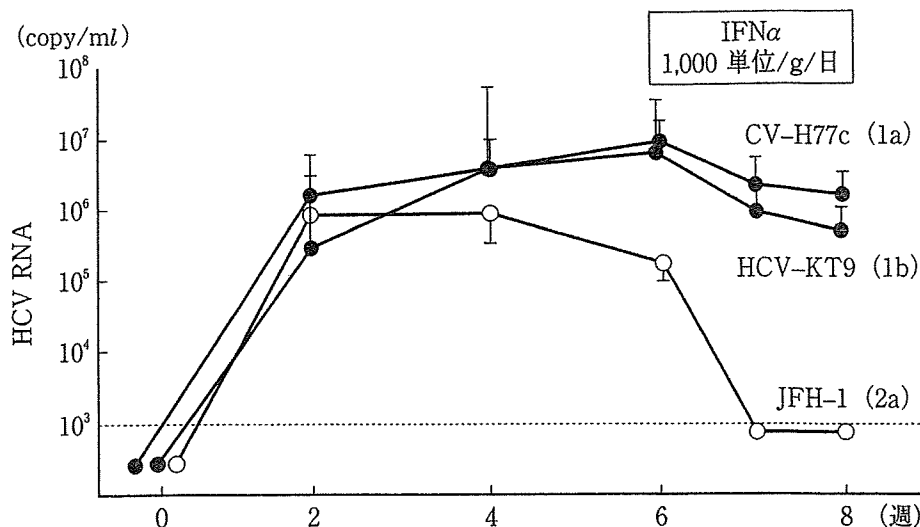
図4 培養上清を用いたマウスへの HBV 感染



これらの培養上清をキメラマウスへ投与すると、野生株および YVDD 株ともに HBV 感染が確認され、人工的に作製した変異ウイルスに感染したマウスが作製される (図4)。これら

HBV 感染マウスにラミブジンを経口投与すると、野生株感染マウスでは血中 HBV DNA の低下が認められたが、YVDD 株感染マウスでは低下を認めなかった (図4)。このことは、

図5 クローンを用いたマウスへの HCV 感染



感染性クローンを用いた HBV 感染マウスが薬剤の効果判定に有用であることを示している。この手法を用いて新規のラミブジン耐性株の評価も可能であり³⁾, HBV 遺伝子型間でのウイルス感染・増殖, 肝線維化の違いも報告されている⁴⁾⁵⁾。

C型肝炎ウイルス (HCV) 感染マウス

ヒト肝細胞キメラマウスに HCV 感染患者の血清を投与すると, マウス血中に高 titer の HCV RNA が長期間検出される⁶⁾。この HCV 感染マウスに IFN を投与すると, マウス血中 HCV RNA は低下する。これは HCV 感染マウスが抗ウイルス薬の評価に有用であることを示しており, 新規候補となる抗 HCV 薬の効果判定にも用いられている⁷⁻¹⁰⁾。

HCV は, 遺伝子型間で IFN の感受性が異なることが知られている。すなわち, 遺伝子型 1 型は 2 型に比べて IFN 抵抗性である。また, 同じ遺伝子型であっても患者によって IFN の治療効果が異なっている。これらの原因として HCV のアミノ酸配列が重要と考えられており, 実際に HCV の Core¹¹⁾, E2¹²⁾, NS5A¹³⁾ 領域のアミノ酸変異と IFN 感受性の違いが報告されている。しかし, これらの変異がなぜ IFN 抵抗性と関与しているのかははまだ明らかではな

い。種々のアミノ酸変異を持つ HCV 感染マウスの作製が可能となれば, これらの解明の足掛かりになると思われる。そこで我々は, 遺伝子型 1a 型クローンである CV-H77C¹⁴⁾, 遺伝子型 1b 型クローンである HCV-KT9¹⁵⁾, および遺伝子型 2a 型クローンである JFH-1¹⁶⁾ を用いてマウスへの感染を行った。これらの cDNA を発現するプラスミドより *in vitro* トランスクリプション法にて HCV RNA を合成した。マウスへの遺伝子型 1a および 1b 型 HCV の感染は, 合成した RNA をマウス肝臓内に直接注入して行った。一方, 遺伝子型 2a 型の JFH-1 は細胞内で感染性ウイルス粒子を作製することが報告されており¹⁶⁾, 合成 RNA を Huh7 細胞にトランスフェクション後, ウイルス粒子を含む培養上清をマウスに静脈内投与した。いずれの手法においても, 投与 2 週後に血中 HCV RNA は定量可能となり, 合成 RNA を用いた遺伝子型 1a, 1b および 2a 型の HCV 感染マウスが作製された (図 5)⁶⁾¹¹⁾。これらウイルス感染マウスの血清をナイーブなマウスに投与すると HCV 感染が確認され, マウス血中に感染性 HCV が含まれていることが確認された。さらに, これらの感染マウスに IFN を連日投与すると, 遺伝子型 1a, 1b 型の感染マウスでは投与 2 週後に血中 HCV RNA はそれぞれ 0.7

log, 1.2 log 低下した。一方, 遺伝子型 2a 型の感染マウスでは, 投与 1 週後にすべて感度以下に低下した (図 5)。これらの結果より, 遺伝子型 1 型は 2 型に比べて IFN 抵抗性であることが確認された。

おわりに

ヒト肝細胞キメラマウスは, 扱いが簡便であること, ウイルスの感染・複製がヒト肝細胞内で生じることなどの点より, 優れた肝炎ウイルス感染モデルになりうると思われる。今後, 肝炎ウイルス感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いて, 肝炎ウイルスの感染・増殖のメカニズムの解明, ウイルス性肝炎患者の病態解明, さらには新規抗ウイルス薬や感染予防薬の開発などに応用していきたいと考える。

文 献

- 1) Tateno C, et al: Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* 165 (3): 901-912, 2004.
- 2) Tsuge M, et al: Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. *Hepatology* 42 (5): 1046-1054, 2005.
- 3) Yatsuji H, et al: Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother* 50 (11): 3867-3874, 2006.
- 4) Sugiyama M, et al: Influence of hepatitis B virus genotypes on the intra- and extracellular expression of viral DNA and antigens. *Hepatology* 44 (4): 915-924, 2006.
- 5) Sugiyama M, et al: Early dynamics of hepatitis B virus in chimeric mice carting human hepatocytes monoinfected or coinfecting with genotype G. *Hepatology* 45 (4): 929-937, 2007.
- 6) Hiraga M, et al: Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon. *FEBS Lett* 581 (10): 1983-1987, 2007.
- 7) Umehara T, et al: Serine palmitoyltransferase inhibitor suppresses HCV replication in a mouse model. *Biochem Biophys Res Commun* 346 (1): 67-73, 2006.
- 8) Kneteman NM, et al: Anti-HCV therapies in chimeric scid-Alb/uPA mice parallel outcomes in human clinical application. *Hepatology* 43 (6): 1346-1353, 2006.
- 9) Vanwolleghem T, et al: Ultra-rapid cardiotoxicity of the hepatitis C virus protease inhibitor BILN 2061 in the urokinase-type plasminogen activator mouse. *Gastroenterology* 133 (4): 1144-1155, 2007.
- 10) Inoue K, et al: Evaluation of a cyclophilin inhibitor in hepatitis C virus-infected chimeric mice *in vivo*. *Hepatology* 45 (4): 921-928, 2007.
- 11) Akuta N, et al: Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 46 (3): 403-410, 2007.
- 12) Chayama K, et al: Association of amino acid sequence in the PKR-eIF2 phosphorylation homology domain and response to interferon therapy. *Hepatology* 32 (5): 1138-1144, 2000.
- 13) 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.
- 14) Yanagi M, et al: Transcripts of a chimeric cDNA clone of hepatitis C virus genotype 1b are infectious *in vivo*. *Virology* 244 (1): 161-172, 1998.
- 15) Kimura T, et al: Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol* 89 (9): 2108-2113, 2008.
- 16) Wakita T, et al: Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 11 (7): 791-796, 2005.

Hepatitis Virus-infected Animal Model by Using Human Hepatocyte Chimeric Mice

Michio Imamura, Kazuaki Chayama

Department of Medicine and Molecular Science, Graduate School of
Biomedical Sciences, Hiroshima University

動物モデルを用いたウイルス性肝炎研究 最前線

キメラマウス

今村道雄・柘植雅貴・茶山一彰

広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子病態制御内科学/いまむら・みちお つげ・まさたか ちゃやま・かずあき

ヒト肝細胞キメラマウス●

肝炎ウイルスは、ヒトとチンパンジーにしか感染しない。そのため、生体を用いた肝炎ウイルス研究は困難であり、マウスなどの小動物を用いたより実践的な感染モデルが必要である。ヒト肝細胞キメラマウスは、肝臓が高度にヒト肝細胞に置換されたマウスであり、B型肝炎ウイルス(HBV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の投与により置換されたヒト肝細胞への感染が可能である。

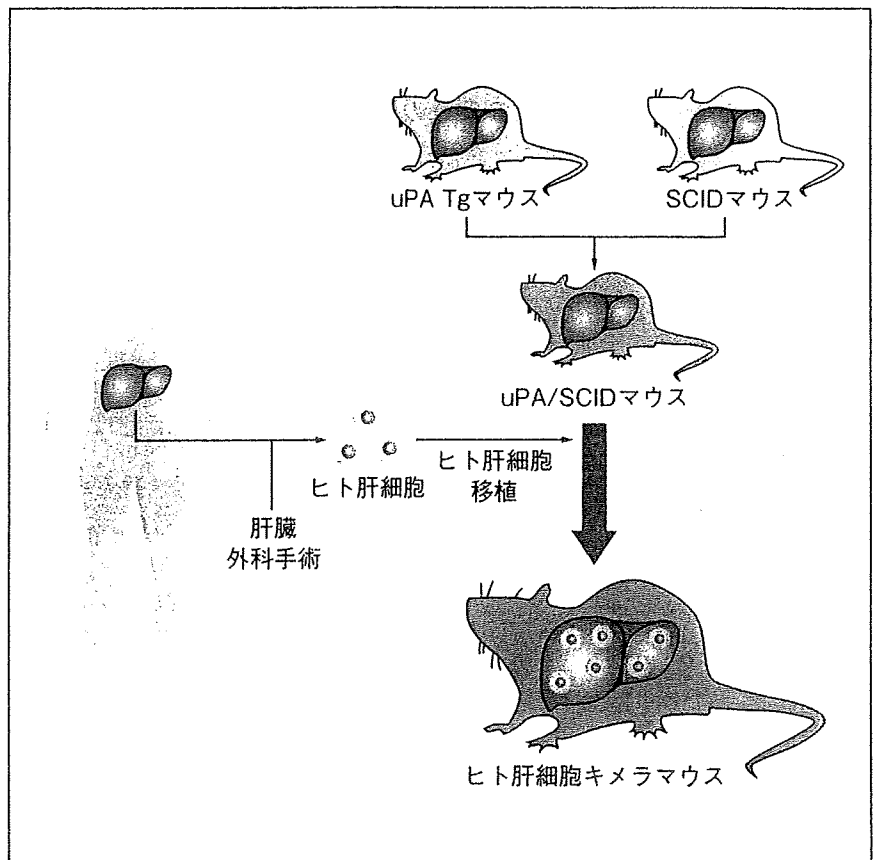
ヒト肝細胞キメラマウスは、マウスにヒト肝細胞を移植して作製する。免疫不全のSCIDマウスと、肝不全を有するurokinase-type plasminogen activator (uPA)トランスジェニックマウスを掛け合わせてuPA/SCIDマウスが作製される。こ

のuPA/SCIDマウスの脾臓にヒト肝細胞を注入することでマウス肝臓の90%以上がヒトの肝細胞で置換されたヒト肝細胞キメラマウスが作製される(図1)¹⁾。

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス研究●

ヒト肝細胞キメラマウスにHBVあるいはHCV感染患者の血清を経静脈的に投与すると、 $10^6 \sim 10^8$ copy/mlのウイルス血症が12週間以上継続する。HBVあるいはHCVを感染させたマウスに核酸アナログやインターフェロンなどの抗ウイルス薬を投与すると血中ウイルス量は低下することより、本マウスが抗ウイルス薬の効果判定

図1 uPA/SCIDマウスおよびヒト肝細胞を用いたキメラマウスの作製法 (茶山一彰: Hepatoday 10:3, 2005, 図1より引用)



- ヒト肝細胞キメラマウスに肝炎ウイルス患者血清や合成ウイルス核酸を投与することにより、肝炎ウイルスの感染が可能となる。
- 肝炎ウイルス感染マウスは肝炎ウイルスの生物学的検討および抗ウイルス薬の効果判定に有用である。

に有用であると思われる^{2,3)}。本マウスに種々の抗ウイルス薬を組み合わせ投与し、より有効な治療法の開発が可能になり、また新規候補となる抗ウイルス薬や感染予防薬の効果判定にも有用である⁴⁾。

近年、HCVのcore領域やNS5A領域のアミノ酸変異とインターフェロン療法の治療効果の関係が明らかとなってきた。これらのアミノ酸変異がどのような原因でインターフェロンの効果と関係しているのか、あるいは難治性のHCVに対してどのような治療を行っていくべきかの検討は重要な課題である。そこで種々のHCVクローンから合成した全長RNAをマウス肝臓内に直接投与することにより、モノクローナルなHCV感染マウスを作製した^{3,5)}。さらに、最も課題となっているgenotype 1b型のHCVクローンにあらかじめ変異を導入することにより、種々の変異型HCV感染マウスの作製も可能である。これらマウスはHCVの変異と抗ウイルス薬の効果の関係の解明

や、難治性HCVに対する新規治療法の開発に有用であると思われる。

文 献

- 1) Tateno, C. et al. : Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol* **165** : 901-912, 2004
- 2) Tsuge, M. et al. : Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis B virus. *Hepatology* **42** : 1046-1054, 2005
- 3) Hiraga, M. et al. : Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon. *FEBS Letts* **581** : 1983-1987, 2007
- 4) Matsumura, T. et al. : Amphipathic DNA polymers inhibit hepatitis C virus infection by blocking viral entry. *Gastroenterology* **137** : 673-681, 2009
- 5) Kimura, T. et al. : Establishment of an infectious genotype 1b hepatitis C virus clone in human hepatocyte chimeric mice. *J Gen Virol* **89** : 2108-2113, 2008

そこが知りたい
C型肝炎のベスト治療

インターフェロンを中心に

編集 銭谷幹男
八橋 弘
柴田 実

医学書院

5-3 合併症のある症例 循環器疾患

PEG-IFN とリバビリンの併用療法を行う場合、心疾患またはその既往がある患者では、貧血により心疾患が悪化する危険性がある。そのため、心疾患のない患者と心疾患のある患者では、リバビリンの減量基準が異なるので注意が必要である。また、高血圧を有する患者では、脳出血のリスクが高いことも報告されており、注意が必要である。

症例 63歳男性。【主訴】C型肝炎治療目的。【現病歴】1993年、献血時に肝障害を指摘され、当院受診。C型慢性肝炎と診断され、IFN α -2bによる治療を6カ月間受けたがHCV-RNAは治療後再陽性化した。その後、外来で経過観察中であったが、今回、PEG-IFN/リバビリン併用療法目的で入院となった。【既往歴】52歳：高血圧性心臓病，61歳：2型糖尿病。【輸血歴】17歳時，交通事故。【家族歴】父：胃癌，母：高血圧，糖尿病，兄：高血圧。【入院時現症】身長170.7cm，体重67.0kg，BMI 23，血圧160/98mmHg，脈拍60/分(整)，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし，心雑音なし，呼吸音清。肝脾触知せず，下腿浮腫認めず，神経学的異常所見なし。

治療前検査成績

【血算】WBC 3,500/ μ L，RBC 410万/ μ L，Hb 13.2g/dL，PLT 15.9万/ μ L。【生化学】T. Bil 1.0mg/dL，AST 33IU/L，ALT 42IU/L，LDH 176IU/L，ALP 264IU/L， γ -GTP 88IU/L，T. P 7.9g/dL，Alb 4.3g/dL，ZTT 9.1KU，HCVセロタイプ1型，HCV-RNA量3,250KIU/mL。【凝固】PT 90%。

治療経過

高血圧症に対して、バルサルタン(80mg)1T，アムロジピン(5mg)1T，バイアスピリン(100mg)1Tを内服中であり，心不全徴候は認めなかった。PEG-IFN- α -2bとリバビリン800mg/日併用療法開始3週後に，Hb値が治療前13.2g/dLから10.4g/dL(-2.8g/dL)に低下した。倦怠感も出現したため，リバビリン投与量を600mg/日へと減量したところ，Hb値は11g/dL台で推移し，倦怠感も軽減した。その後，Hb値が再び10.4g/dLまで低下したため，さらにリバビリンを400mg/日へと減量した。Hb値は11g/dL台に回復し，48週の治療が完遂できた(図3-6)。HCV-RNAは治療中一度も陰性化することはなかったが，発癌抑止目的で48週治療を行った。

治療のポイント

1. 心疾患のない患者では，Hb 10.0g/dL未満でリバビリンを減量し，Hb 8.5g/dL未満で治療中止となる。
2. 心疾患のある患者(既往を含む)では，上記に加えて，治療前値に比べHb値2g/dL以上の減少が4週間持続する場合は減量する。
3. 本例のように，自覚症状(倦怠感)が強い場合は，Hb値2g/dL以上の低下が4週持続する前に減量することも必要である。
4. 高血圧患者，特に糖尿病を合併する患者では，PEG-IFN治療により，脳出血のリスクが高いことが報告されており，治療前に十分なインフォームド・コンセント

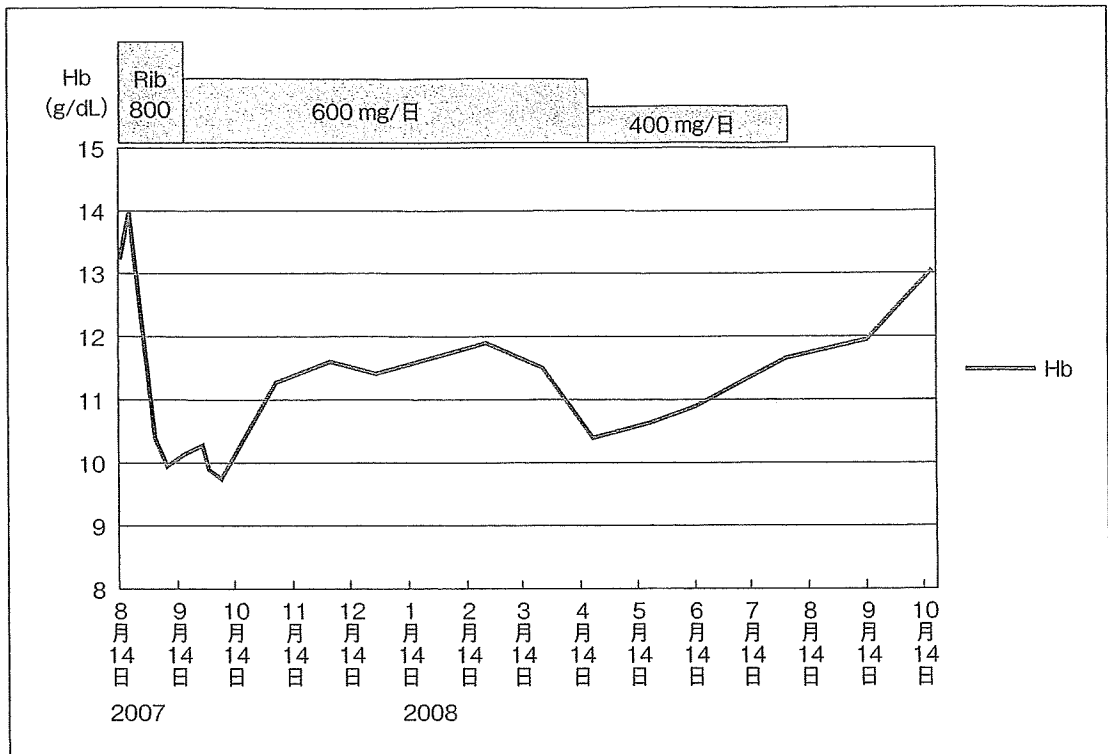


図 3-6 治療経過：Hb 値とリバビリン(Rib)投与量

心疾患またはその既往のある患者では、Hb 値が投与前値より 2 g/dL 以上の低下が 4 週間以上持続した場合にリバビリンを減量する。本例では、自覚症状が強く出現したため、2 g/dL 以上の減量が 4 週持続する前にリバビリンを減量し治療継続が可能であった。

トが必要である。

5. PEG-IFN/リバビリン併用療法の副作用として、循環器疾患では、心筋症、心不全、狭心症、不整脈(心室性頻脈)、心筋梗塞、心膜炎などが報告されている。

❖ 文献

- 1) Jones GJ, Itri LM: Safety and Tolerance of Recombinant interferon Alfa-2a (Roferon-A) in Cancer Patients. *Cancer* 1986; 57: 1709-1715
- 2) Vial T, Descotes J: Clinical Toxicity of the interferons. *Drug Saf*, 1994; 10: 115-150
- 3) 大塚健, 西村真人, 小森敏明, 他: インターフェロン投与における心臓自律神経機能への影響. *呼吸と循環* 1997; 45: 601-604

(釈迦堂 敏, 向坂彰太郎)

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 佐々木 裕

編集

現場の疑問に答える

肝臓病診療

Q&A

中外医学社

Question

7

C型肝炎ウイルスのリアルタイム PCR 法の導入で、どのような点が有用となるのか？

Key point

- ☛ TaqMan HCV はアンプリコア定量（ハイレンジ法/オリジナル法）の測定域を網羅することから HCV dynamics の検討に有用である。
- ☛ TaqMan HCV はアンプリコア定性よりも感度が向上したことから、HCV RNA の陰性化時期を正確に評価できる。
- ☛ TaqMan HCV で感度が向上することによって NVR が今まで以上に浮き彫りになる。

C型肝炎ウイルスの高感度測定系であるリアルタイム PCR 法のなかで、特に今回は COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test (TaqMan HCV) (定量域 1.2 ~ 7.8 logIU/ml) の臨床的有用性について述べる¹⁾。

まず、TaqMan HCV は従来の定量法であるアンプリコア定量 [ハイレンジ法 (定量域 3.7 ~ 6.7 logIU/ml) /オリジナル法 (定量域 2.7 ~ 5.7 logIU/ml)] と良好な相関を示し、また治療中のウイルス動態も同傾向の推移を示すことが確認されている。特にハイレンジ法/オリジナル法の定量域を網羅することから抗ウイルス療法中の HCV dynamics の検討に有用である。インターフェロン (IFN) 療法中のウイルス動態は血中ウイルスを排除する第 1 相 (first phase; 48 時間以内) と感染肝細胞を排除する第 2 相 (second phase; 48 時間~2 週間) という 2 相に分けることができる²⁾。当院における HCV genotype 1b における PegIFN/リバビリン (RBV) 併用療法 48 週間治療においても first phase で前値の 1/10 以下に HCV RNA 量が低下しない症例は治療中にウイルスが陰性化しない難治例 [non-virological responder (NVR)] になることを報告しているが、このような治療早期ウイルス動態の評価は最終的な治療効果を早期判定するうえで非常に重要となる³⁾。実際、臨床で経験するのは first phase の評価をする場面で、治療開始時の HCV RNA 量がアンプリコア定量で測定上限を超えている場合には正確なウイルス量の減衰の評価は困難である。また、second phase の評価をする場合にも、治療開始後 2 週目の HCV RNA 量がアンプリコア定量で測定感度以下になっている場合には正確なウイルス量の減衰の評価は困難である。まさに、ハイレンジ法/オリジナル法の定量域を網羅する TaqMan HCV ではこのような欠点を克服できるといえる。

さらに、TaqMan HCV ではアンプリコア定性 (感度 1.7 log/ml 以上) よりも感度が向上したことから、HCV RNA の陰性化時期をより正確に評価できる。HCV genotype 1b における PegIFN/RBV 併用療法の治療期間は 48 週間がスタンダードであるが高感度な TaqMan HCV で

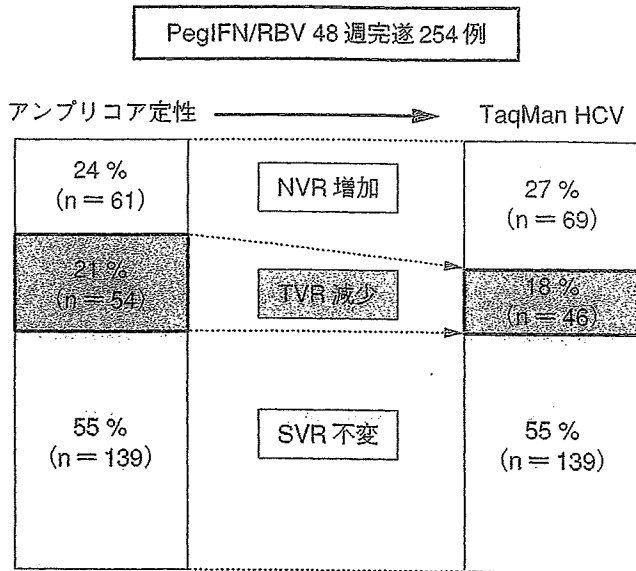


図 1 アンプリコア定性・TaqMan HCV からみた PegIFN/RBV 治療成績全体の比較
 TVR; 治療終了時 HCV RNA が陰性化した無効例
 NVR; 治療終了時 HCV RNA が陰性化しない無効例

ウイルス陰性化時期を正確に評価して治療期間を工夫することが成績向上のためには重要である。具体的には 2007 年度の C 型慢性肝炎に対する治療ガイドラインで、治療開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが HCV RNA が陽性（リアルタイム PCR）で 36 週までに陰性化した症例ではプラス 24 週間（トータル 72 週間）の投与期間延長することで sustained virological response (SVR) 率が改善することを示している⁴⁾。また、TaqMan HCV で感度が向上することによって従来はアンプリコア定性で陰性を示していた検体が実は陽性であることが確認され、NVR が今まで以上に浮き彫りになってくるものと思われる（図 1）。このような難治例の NVR を正確に絞り込めることは cost/benefit や risk/benefit の観点から肝発癌予防を目的とした IFN 単独療法など⁵⁾のその他の抗 HCV 療法への早期移行を可能にすることから有用である。

C 型肝炎治療の最終目標は肝硬変・肝癌への移行を減らし生命予後を改善することであり、効果的かつ安全に肝炎を沈静化させる抗 HCV 療法を個々の症例別に柔軟に選択していく必要がある。そのためにもリアルタイム PCR で治療中のウイルス動態を正確に評価することは重要になるものと思われる。

■文献

- 1) Sizmann D, Boeck C, Boelter J, et al. Fully automated quantification of hepatitis C virus (HCV) RNA in human plasma and human serum by the COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System. J Clin Virol. 2007; 38: 326-33.
- 2) Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science. 1998; 282: 103-7.
- 3) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. Intervirology. 2007; 50: 361-8.
- 4) 熊田博光. 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研究. 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). 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. p.7-11.
- 5) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Efficacy of low-dose intermittent interferon-alpha monotherapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b who were predicted or failed to respond to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. J Med Virol. 2008; 80: 1363-9.

〈芥田憲夫 熊田博光〉

治療薬 ハンドブック

Handbook of
CLINICAL
DRUG
2009

薬剤選択と処方のポイント

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝
乾 賢一 / 林 昌洋

JiO じほう

治療薬ハンドブック2009

薬剤選択と処方のポイント

定価 本体4,200円(税別)

平成20年1月25日 2008年版発行
平成20年4月15日 2008年版第2刷発行
平成21年1月30日 2009年版発行

監修 高久 史麿
編集 堀 正二・菅野健太郎・門脇 孝
乾 賢一・林 昌洋

発行人 武田 正一郎

発行所 株式会社 じほう

101-8421 東京都千代田区一ツ橋2-6-3(一ツ橋ビル)

電話 編集 03-3265-7755 販売 03-3265-7751

振替 00190-0-900481

〈大阪支局〉

541-0044 大阪府中央区伏見町2-1-1(三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

©2009 組版 (株)ピーコム・凸版印刷(株)／印刷 凸版印刷(株)／製本 (株)星共社
Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社じほうが保有します。

万一落丁、乱丁等の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-8407-3909-2

・ **JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複製される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム

(電話03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

治療薬使用のポイント

- B型肝炎：若年のHBe抗原陽性例はインターフェロン(IFN)長期間歇，HBe抗原陰性例は経過観察が原則
- B型肝炎：中高年症例の核酸アナログ未使用例はエンテカビル(ETV)が第一選択
- B型肝炎：ラミブジン(LAM)投与中の耐性ウイルス出現に伴う肝炎悪化はアデホビル(ADV)併用で対処
- C型肝炎：初回治療の高ウイルス量症例，再投与例ではPEG-IFN/リバビリン(RBV)併用療法が基本
- C型肝炎：高ウイルス量症例，再投与症例のRBV非適応例ではIFN単独長期投与が必要

基本知識

肝疾患のなかで治療を要する代表的なものとしてはB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝疾患が挙げられる。本稿では肝疾患のなかでも特にB型・C型肝炎の病態・治療について解説する。

B型・C型肝炎は慢性肝炎，肝硬変および肝癌へと進行する疾患であり，慢性肝炎から発癌する場合もある。いずれも肝炎の活動性の高い状態が持続する症例ではより早期に病期の進展が認められる。よって最終的な治療目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。ただし，わが国のB型肝炎は母子感染症例が主体であり，ウイルス学的治癒といえるHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難である。また，C型肝炎に関しても同様でインターフェロン(IFN)治療抵抗性の症例がわが国では大半を占めているため，HCV RNA陰性化のウイルス学的治癒状態まで持ち込むことが困難な状況である。このようにウイルス学的治癒を望めないような症例では少なくとも肝炎鎮静化によって組織進展予防・発癌予防を行う必要がある。

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性の状態はHBV DNA量が多く，ALT値も高く，病期の進展が速い。また，HBe抗原が陰性化してHBe抗体が陽性化(sero-conversion)すればHBV DNA量の低下に伴いALT値が低下する場合も多い

が、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例ではやはり肝硬変まで進展する。よって、B型慢性肝炎の第1の治療目標はHBe抗原陰性化に伴う肝炎沈静化であり、第2の目標はHBV DNA量やALT値の低値安定化である。ただし、HBVキャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながら seroconversion し肝炎は沈静化するため、自然経過で seroconversion する可能性が低く、ALT異常値を繰り返すような進行する可能性が高い症例が治療対象となる。

C型慢性肝炎治療も同様で、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例では肝硬変・肝癌まで早期に進展する。よって、第1の治療目標はHCV RNAを陰性化させて肝炎を沈静化させることであり、第2の目標はHCV RNA量やALT値を持続的に低値安定化させることとなる。

治療薬の分類

C型肝炎治療はIFN単独療法・IFN/リバビリン(IFN/RBV)併用療法といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待したIFN関連療法が主体である。また、ALT持続低値を目指したIFN以外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や瀉血療法などが挙げられる。これらは抗ウイルス効果は期待できないものの抗炎症療法(肝底護療法)として有用である。

B型肝炎治療は核酸アナログ療法[ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)]・IFN療法といったHBe抗原陰性化・HBV DNA量低下・ALT低値安定化といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待した治療が主体である。

治療薬の使用にあたって

2008年3月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究班から発表されたウイルス排除を目的としたC型慢性肝炎の治療ガイドラインとB型慢性肝炎の治療ガイドラインを示す(表1, 表2, 表3)¹⁾。

(1) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・初回投与の高ウイルス量症例、再投与症例ではIFN/RBV併用療法が治療の基本である
- ・高ウイルス量症例、再投与症例でRBV非適応例ではIFN長期投与が必要である
- ・IFN治療中にHCV RNAの陰性化が得られない症例では、肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する
- ・RBVには催奇形性の問題があり、妊娠の可能性のある女性には禁忌で、妊娠する可能性のあるパートナーがいる男性患者へ投与する場合も避妊が必要である

表1 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meg/mL 5.0Log IU/mL 300fmol/L 以上	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン(レベトール) (48週間) ペグインターフェロンアルファ-2a +リバビリン(コペガス) (48週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン(レベトール) (24週間)
低ウイルス量 1Meg/mL 5.0Log IU/mL 300fmol/L 未満	インターフェロン(24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)	インターフェロン(8~24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)

熊田博光：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. 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)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008

表2 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 ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①インターフェロン長期投与 (3カ月以上) ②エンテカビル	インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	①経過観察 ②インターフェロン長期投与(3カ 月以上)あるいはエンテカビル	経過観察 (F2以上の進行例にはインターフ ェロン, エンテカビル)

熊田博光：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. 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)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008

表3 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 ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+インターフェロ ン連続療法(3カ月以上)	①エンテカビル ②インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

熊田博光：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. 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)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008

(2) B型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・抗ウイルス療法は、ALT \geq 30IU/Lの場合に考慮する。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与が難しい例では肝庇護療法で経過をみることも可能である
- ・若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のIFN長期間歇、またはステロイド、IFN、核酸アナログの短期併用投与が原則。ただし、組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しフォローアップすることもある
- ・抗ウイルス療法の中老年(35歳以上)症例の核酸アナログ未使用例ではETVが第一選択になる
- ・LAM耐性ウイルスによる肝炎に対しては、ADVが第一選択になる。組織学的進行例ではHBV DNA量が上昇した時点でADVを開始する
- ・若年でも母子感染例はIFN抵抗性のことが多く、ETVの投与を考慮する

適応外の使用

- ・C型肝炎難治例に対するPEG-IFN/RBV併用中のHCV RNA陰性化時期が遅い症例では72週間までの延長投与によって治療成績の改善を期待できる
- ・C型肝炎難治例においてはプロテアーゼ阻害薬を含む多剤併用療法が将来期待される
- ・B型肝炎に対するPEG-IFN療法は耐性ウイルスの問題がないことから将来期待される
- ・B型肝炎由来の肝癌根治療法後の再発予防を目的とした核酸アナログ療法が期待される

服薬指導

- ・B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- ・B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があります。定期採血が必要です
- ・C型肝炎のPEG-IFN/RBV併用療法は血球系検査を適切に行い減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- ・C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中、治療終了後6ヵ月間は避妊が必要です

Topics

- ・HCV core領域の70番・91番目のアミノ酸置換はPEG-IFN/RBV併用

治療効果に影響する。さらにこれらのアミノ酸置換が肝発癌率に影響していることも報告されている²⁾

- ・核酸アナログ製剤のLAMとETVではHBV DNA量低下・HBe抗原陰性化・ALT正常化のいずれにおいてもETVが優れている。さらに、ETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低いことも報告されている³⁾

◆ 文献

- 1) 熊田博光：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. 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)平成19年度総括・分担研究報告書. 7-10, 2008
- 2) Akuta N, et al : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. Hepatology 46 : 1357-1364, 2007
- 3) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. Hepatology 44 : 1656-1665, 2006

(芥田 憲夫・熊田 博光)

肝・骨格筋・脂肪組織における 脂質代謝からみた NAFLD/NASH の 治療戦略を探る

清家正隆*

KEY WORDS

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD), 分岐鎖アミノ酸 (BCAA), インスリン抵抗性, 脂肪酸, 抗肥満作用

SUMMARY

BCAA は肝硬変症において、肝性脳症を改善し、血清アルブミン値を保ち、予後を改善することが知られている。最近では BCAA によるインスリン抵抗性改善効果や BMI が 25 kg/m² 以上の肥満を合併した肝細胞癌では、BCAA 内服群で癌の再発抑止効果が得られることが報告されている。さらに、ロイシンの mTOR を介した蛋白合成、糖代謝改善、インロイシンの VEGF 抑制効果など多彩な生理活性作用を有する。BCAA は PPAR α -UCPs の脂肪酸酸化により肝・骨格筋・脂肪組織での脂質代謝改善作用を有することが示唆された。NAFLD の治療は肝臓における脂肪酸の肝臓への供給を防ぎ、脂肪酸の酸化を促進し、さらに NASH では酸化ストレスを減じる治療戦略が基本である。BCAA は食事療法としての高蛋白食・低炭水化物食における蛋白補給、運動療法時の筋における蛋白の回復、薬物療法としての肝・骨格筋・脂肪組織での脂質代謝改善効果を有し、NAFLD における治療の新たな選択肢としての可能性がある。

はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、食餌中の中性脂肪 (トリグリセライド: TG) や末梢脂肪組織由来の脂肪酸の肝臓への供給と酸化のバランスの不均衡により生じる。インスリン抵抗性発症にも関与し、酸化ストレスが加わることでより非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) の病態にいたると考えられている¹⁾。この経過は、いわゆる “two hit theory¹⁾” として知られており、first hit として脂肪肝があり、second hit として酸化ストレス、エンドトキシン、インスリン抵抗性などが加わって NASH が発症するとされている。発症の要因は複雑でありさまざまな治療戦略が考えられている。

治療の介入の第一歩は、脂肪酸の肝臓への流入をまず防ぐことである。実際、外科的な介入 (laparoscopic adjustable gastric banding) をおこない、食事量を減らすことにより体重の減量が得られ、NAFLD の肝組織所見の改善が得られたとの報告²⁾や栄養指導の短期的な介入も有効であったとの報告³⁾がみられ、体重の制御が

* SEIKE Masataka/大分大学医学部附属病院肝疾患相談センター