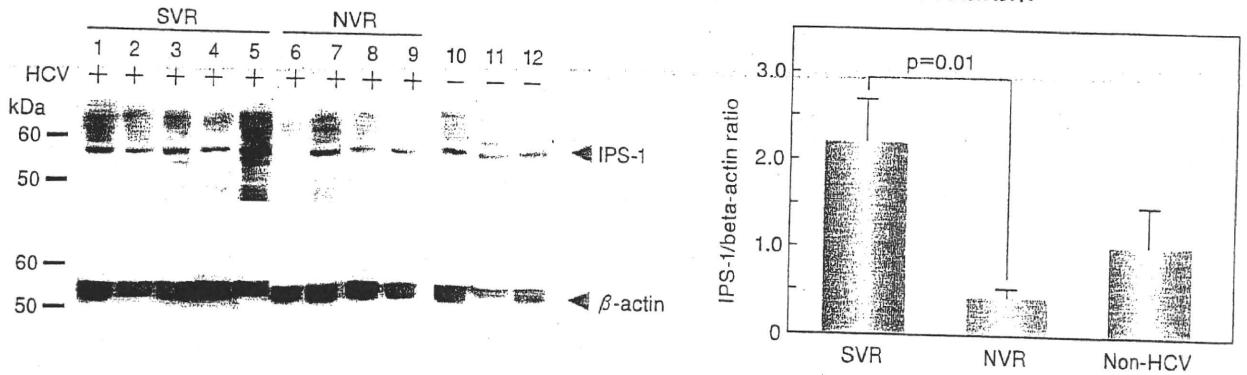
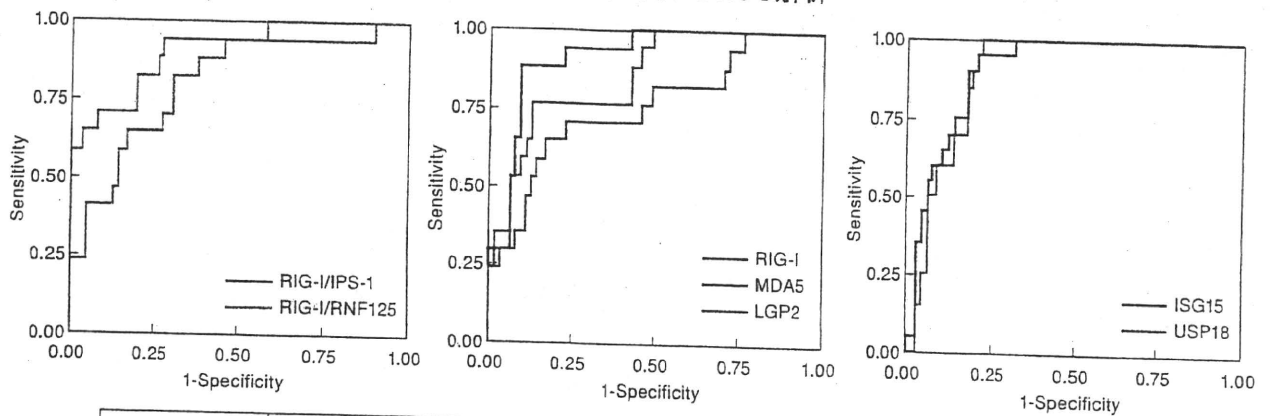


図5 ウェスタン・ブロットによる肝内IPS-1の蛋白発現と最終治療効果



Asahina Y et al : *Gastroenterology* 134 : 1396-1405, 2008. 改変

図6 NVR診断に関わるROC解析



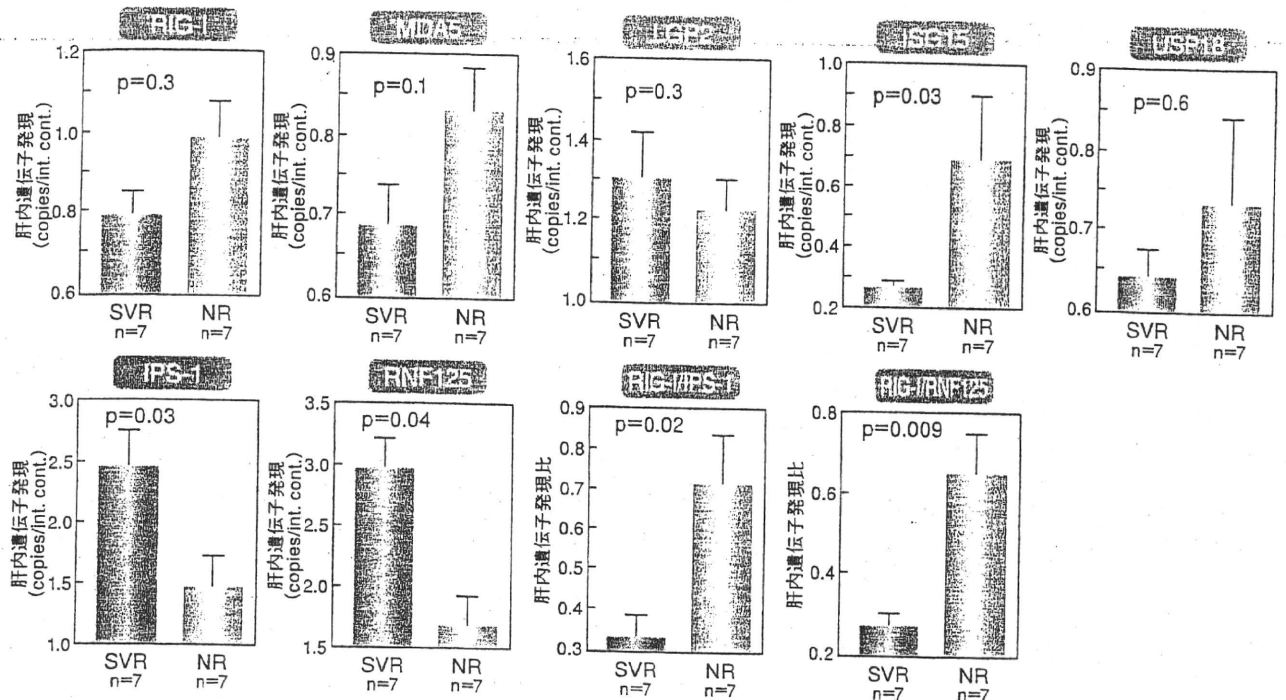
Variables	Az	95% CI	Cut-off	Sensitivity	Specificity	NPV	PPV
RIG-I	0.89	0.78-0.95	0.68	0.80	0.87	0.92	0.70
MDA5	0.92	0.86-0.98	0.84	0.82	0.89	0.93	0.74
LGP2	0.76	0.63-0.90	1.03	0.65	0.72	0.85	0.46
RIG-I/IPS-1	0.91	0.84-0.99	0.88	0.75	0.91	0.91	0.75
RIG-I/RNF125	0.81	0.69-0.93	1.05	0.82	0.62	0.91	0.43
ISG15	0.91	0.85-0.97	0.36	0.90	0.81	0.96	0.64
USP18	0.90	0.84-0.96	0.67	0.90	0.83	0.96	0.67

Asahina Y et al : *Gastroenterology* 134 : 1396-1405, 2008. 改変

表1 NVRに関する因子(多重ロジスティック解析)

Variables	Odds Ratio	95% CI	p value
RIG-I/IPS-1 ratio (by 0.21)	2.6	1.5- 4.5	0.0007
Core 71&91 double mut.	6.7	0.9-45.4	0.05
Platelet count (by 50×10 ³ /μL)	1.8	1.4- 9.6	0.01
Age (by 1 yr.)	1.0	0.9- 1.1	0.55
Gender (Female)	4.1	0.7-25.7	0.12

図7 Genotype 2におけるPEG-IFN/RBV併用療法の最終ウイルス学的治療効果と自然免疫系分子の肝内遺伝子発現



Asahina Y et al: *Gastroenterology* 134: 1396-1405, 2008. 改変

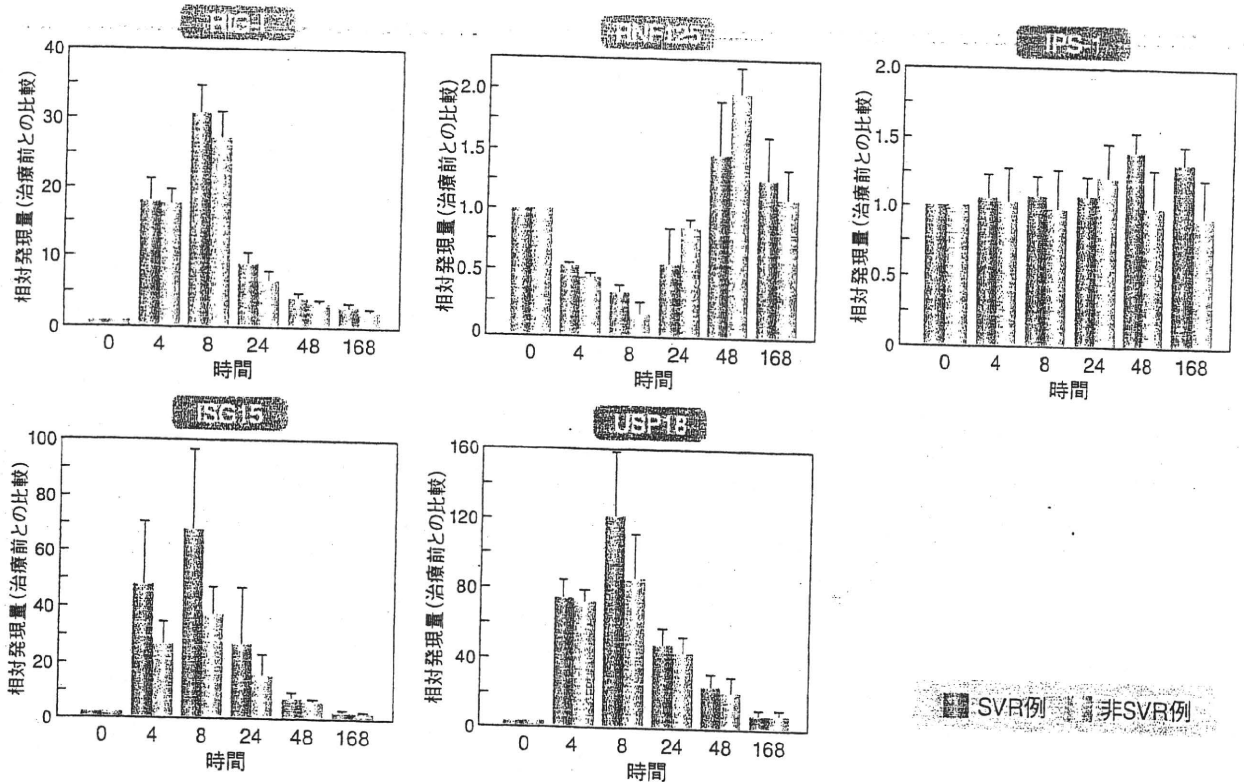
3. Genotype 2における自然免疫系遺伝子発現プロファイルと治療効果

Genotype 2はgenotype 1に比しIFN治療効果が高い。しかし、genotype 2におけるNVR例も極めて少ないが存在し、その機序については不明な点が多い。そこで、筆者らは、genotype 2においてもRIG-I/IPS-1系を中心とする自然免疫系遺伝子の発現状態とPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果を検討した。それによると、genotype 2においても、NR例 (n=7) ではSVRに比しISG15発現、RIG-I/IPS-1比およびRIG-I/RNF125比は高値であった(図7)。したがって、genotype 1bで認められた自然免疫系遺伝子発現と治療効果との関連は、genotypeにかかわらず認められる現象と考えられた。

自然免疫系遺伝子の経時的発現と治療効果

前述のように、RIG-Iなどの治療前における肝内遺伝子発現は、PEG-IFN/RBV併用療法不応例であるNVRで高発現していることがわかったが、PEG-IFN/RBV投与による反応性はどのようになっているであろうか。そこで、筆者らは、末梢血単核球中における、RIG-I, ISG15, USP18, RNF125およびIPS-1のPEG-IFN/RBV投与前後における経時的遺伝子発現動態を解析した²⁾(図8)。その結果、RIG-I, ISG15, USP18の発現量は、PEG-IFN/RBV投与の8時間後に治療前の30~120倍となり、治療により強く誘導されることがわかった。さらに、この遺伝子誘導は最終的にウイルスが駆除されたSVR例で高い傾向を認め、外因性IFNによる遺伝子の誘導能と治療効果との間に関連があることが示唆された。一方、抑制系遺伝子であるRNF125はRIG-Iの発現動態とは

図8 PEG-IFN/RBV併用療法治療中における自然免疫系遺伝子の発現動態と最終治療効果
[末梢血単核球における検討]



Asahina Y et al. *Gastroenterology* 134 : 1396-1405, 2008. 改変

対照的で、PEG-IFN/RBV投与で抑制され投与後8時間で最低値となったが、その後発現が亢進しRIG-Iの発現が最も誘導された投与後48時間後にピークとなり、RIG-Iの発現が抑制されるにしたがって168時間後に治療前値に復した。このように、RNF125は実際の治療状態において、精巧にRIG-I系を制御していると考えられた。これらの分子の発現動態と異なって、IPS-1の発現動態はPEG-IFN/RBV投与により大きく影響を受けないことが観察され、治療中もconstitutiveに発現していることが示唆された。

宿主自然免疫系が治療効果へ関与するメカニズム

宿主自然免疫系が実際のPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果にどのように関わるかのメカニズムの詳細については、未だ十分解明されていない。上述したように、筆者らの検討では、RIG-I, ISG15, USP18などのIFN誘導遺伝子はHCV感染による内因性IFNによりC型慢性肝炎患者において高発現しているが、PEG-IFN/RBV併用療法に不応性であるNVR例でより治療前の肝内発現が亢進していることがわかった。反対に、これらの遺伝子のIFN投与による反応性はSVR例でNVR例に比しより良好であることが観察された。このことから、NVR例では治療前に内因性IFNにより自然免疫系がすでにup regulationされているため、治療である外因性IFNに対する

反応性が現弱していることが示唆され、IFNに対する不応性のメカニズムを探る糸口になると考えられた。IFNに抵抗性を示す特定のHCVがこのような宿主の不応性を惹起するのか、宿主免疫自体に問題があるのかは不明であるが、これまでの筆者らの検討ではHCVコア遺伝子変異は自然免疫系遺伝子発現に関与していなかった。しかし、今後HCV全長遺伝子の解析などHCVと自然免疫との関連について詳細に検討する必要があると考えられた。

今回の筆者らの検討では、IPS-1はNVR例でRIG-Iと対照的にその発現がより低値であった。ウエスタン・ブロットにおいてこの低発現は蛋白レベルでも確認されたが、そのメカニズムは十分明らかではない。これまでの報告ではHCVは自身のNS3/4AセリンプロテアーゼによりIPS-1を分解し巧みにRIG-I/IPS-1系から逃避する可能性が示唆されているが¹⁶⁾、HCVが何らかの機序で転写レベルでもIPS-1を抑制している可能性は否定できない。この点については、HCVの治療抵抗性を解明し治療法を開発する上で極めて重要であり、今後のさらなる検討が期待される。

プロテアーゼ阻害薬治療中の 自然免疫系遺伝子発現の経時的変化

現行のPEG-IFN/RBV併用療法に対して不応性であるNVR例に対しては、プロテアーゼ阻害薬などの新薬による治療が期待される。プロテアーゼ阻害薬は、HCVのNS3/4Aセリン・プロテアーゼを阻害することによりHCVの複製を強力に直接抑制することで主に抗ウイルス効果を発揮する。一方、NS3/4Aセリン・プロテアーゼがプロテアーゼ阻害薬により抑制されることにより、RIG-I/IPS-1系を中心とする宿主自然免疫能が改善することもプロテアーゼ阻害薬の効果として想定される。

筆者らは、テラプレビル単独で治療した症例において、治療中のRIG-I, IPS-1, ISG15, RNF125などの末梢血単核球中の経時的遺伝子発現について検討し、テラプレビル単独投与による強力な抗ウイルス効果に伴いRIG-Iなどの発現が低下する症例が多いことを認めており、さらに抗ウイルス効果による差について検討中である。

おわりに

これまで述べてきたように、RIG-I/IPS-1系の遺伝子発現は治療効果に深く関与しており、これらの遺伝子発現プロファイルを解析することはPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果予測に有用と考えられた。すなわち、HCV感染により誘導される自然免疫は治療効果と密接に関連し、これらを解析することは治療効果予測や治療抵抗性の機序の解明、さらに自然免疫系を標的とした治療法の開発に有用である。さらに、最近宿主IL28B遺伝子のSNPsがPEG-IFN/RBV併用療法の治療効果に極めて強く関与することが報告された¹⁷⁾¹⁸⁾。自然免疫系の中心的役割を果たすI型IFNとIL28B遺伝子のコードするIFN- λ との関連などIFN抵抗性の機序に関わる今後の研究が期待される。

〈文献〉

- 1) Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E et al : DITTO-HCV Study Group. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 43 : 250-257, 2005.
- 2) Asahina Y, Izumi N, Hirayama I et al : Potential relevance of cytoplasmic sensors and related regulators involving innate immunity in antiviral response. *Gastroenterology* 134 : 1396-1405, 2008.
- 3) Biron CA : Initial and innate responses to viral infections-pattern setting in immunity or disease. *Curr Opin Microbiol* 2 : 374-381, 1999.
- 4) Yoneyama M, Kikuchi M, Natsukawa T et al : The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nat Immunol* 5 : 730-737, 2004.
- 5) Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K et al : Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 175 : 2851-2858, 2005.
- 6) Meylan E, Curran J, Hofmann K et al : Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus. *Nature* 437 : 1167-1172, 2005.
- 7) Kawai T, Takahashi K, Sato S et al : IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol* 6 : 981-988, 2005.
- 8) Seth RB, Sun L, Ea CK et al : Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell* 122 : 669-682, 2005.
- 9) Xu LG, Wang YY, Han KJ et al : VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling. *Mol Cell* 19 : 727-740, 2005.
- 10) Zhao C, Denison C, Huibregtse JM et al : Human ISG15 conjugation targets both IFN-induced and constitutively expressed proteins functioning in diverse cellular pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 10200-10205, 2005.
- 11) Schwer H, Liu LQ, Zhou L et al : Cloning and characterization of a novel human ubiquitin-specific protease, a homologue of murine UBP43 (Usp18). *Genomics* 65 : 44-52, 2000.
- 12) Malakhov MP, Malakhova OA, Kim KI et al : UBP43 (USP18) specifically removes ISG15 from conjugated proteins. *J Biol Chem* 277 : 9976-9981, 2002.
- 13) Arimoto K, Takahashi H, Hishiki T et al : Negative regulation of the RIG-I signaling by the ubiquitin ligase RNF125. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 7500-7505, 2007.
- 14) Li XD, Sun L, Seth RB et al : Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 17717-17722, 2005.
- 15) 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* 50 : 361-368, 2007.
- 16) Loo YM, Owen DM, Li K et al : Viral and therapeutic control of IFN-beta promoter stimulator 1 during hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 6001-6006, 2006.
- 17) Dongliang G, Fellay J, Thompson AJ et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009.
- 18) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009.

* * *

討 論

【小俣】どうもありがとうございました。会場からご質問はございませんが。

【熊田(博)】RIG-IとIPS-1の変化を年齢別に、50歳以下の症例と50歳以上の症例で分けて検討すればどうなりますか。

【朝比奈】全体では年齢による差はみられず、年齢が高いとRIG-Iが高く発現するというようなことはありませんでした。ただ、個々の症例を見ると、年齢が高いLVR症例はRIG-Iの発現が高く、年齢が若い症例では低い。そのような症例が多いのですが、中には年齢が低いにもかかわらずRIG-Iが高く、LVRになる症例が含まれておりました。そのため、全体でみると50歳以上、50歳以下の間の差は消えてしまうというデータが得られました。

【熊田(博)】年齢が若くて治らない症例は、RIG-Iが低いということですか。

【朝比奈】年齢が若くて治らない症例にも、RIG-Iが上がっている症例はあります。若くてRIG-Iが高いと、やはりIFNが効いていないです。

【熊田(博)】年齢が若くてIFNが効かない症例は、RIG-Iが高いのですね。

【朝比奈】はい。

【林】2点教えていただきたいことがございます。RIG-IとIPS-1の比をとっていますが、途中経過をみるとIPS-1はほとんど変わっていないため、実際にはRIG-Iの影響を受けているのだと思います。先生は最初に、ウイルスが消えないNVR症例は、基本的にRIG-Iが高いとおっしゃいました。これは、治療によってSVRが得られれば、RIG-I

がresponseするというお話だと思いますが、その関係はどのように理解すればよろしいでしょうか。私達もHCVに感染するとRIG-Iのinductionが起こると考えていますが、RIG-Iの高いNVR症例の治療経過をみると、SVRが得られたことでRIG-Iのresponseがみられます。

【朝比奈】効かない症例では、おそらく治療前には、内因性IFNによりRIG-Iはup regulateされている状態にあるのだらうと思います。ただ、外因性IFNが入るとそれに対しては不応性を示すと考えられます。おそらく内因性IFNによって発現がup regulateされており、それ以上の反応が鈍くなっていると考えられます。

【林】内因性IFN、外因性IFNの反応の差がわからないので解釈のしようがない気もしますが、そこに少し違和感を覚えました。

もう1点教えていただきたいことがございます。先生が最初におっしゃったように、ウイルスに感染してIPS-1の出現が障害される、自然免疫系の最初の部分が障害されるのでウイルスがうまく排除されないというのはその通りだと思います。その後IFN- β が出てきて、IFN後のシグナルについては現在のところ影響がございません。なぜ外因性IFNを投与してもウイルスの排除が起こらないのですか。

【朝比奈】おそらく外因性IFNを投与したらJAK-STATは強力に動くのだと思いますが、実際にウイルスを排除するということになると、やはりRIG-I/IPS-1などの自然免疫系が深く影響を及ぼしているのではないかと考えています。

6. B型慢性肝炎に対する治療

武蔵野赤十字病院消化器科副部長 朝比奈靖浩

key words chronic hepatitis B, hepatitis B virus, therapy, peginterferon, nucleotide analogue, nucleoside analogue

動向

B型慢性肝炎の治療目標は、B型肝炎ウイルス(HBV)増殖の持続的な抑制とそれに伴う肝病変の改善であり、肝硬変や肝不全および肝細胞癌の発症予防である。治療効果を判定する指標としては、HBeセロコンバージョン、HBV DNAの抑制(HBe抗原陽性例では5 log/ml未満, HBe抗原陰性例では4 log/ml未満), ALT正常化および肝組織の改善があげられる。

現在わが国で臨床応用されている薬剤は、通常

型インターフェロン(IFN)と3つの核酸アナログ、すなわちラミブジン、アデホビルおよびエンテカビルである。これに加え米国ではペグ・インターフェロン(PEG-IFN)α2aとテルビブジンの2種類が承認されており、今後わが国においてもPEG-IFNα2aや各種核酸アナログが承認されることが期待される。しかし、いまだHBVを排除する薬剤はなく、長期の核酸アナログ投与は耐性ウイルスの出現頻度が増し、また長期投与の効果と安全性はまだ確立されていない。今後もB型

表1 核酸アナログ未治療例における各抗ウイルス薬の効果(文献1より改変)

	ラミブジン 100mg 48~52週	アデホビル 10mg 48週	エンテカビル 0.5mg 48週	テルビブジン 600mg 52週	PEG-IFNα 180μg 48週	プラセボ
HBe抗原陽性例						
HBV DNA消失率	40~44%	21%	67%	60%	25%	0~16%
HBe抗原消失率	17~32%	24%	22%	26%	30%	6~44%
HBeセロコンバージョン	16~21%	12%	21%	22%	27%	4~6%
HBs抗原消失率	<1%	0%	2%	0%	3%	0%
ALT正常化率	41~75%	48%	68%	77%	39%	7~24%
組織学的改善率	49~56%	53%	72%	65%	38%	23~25%
効果持続率	50~80%	~90%	69%	~80%	NA	NA
HBe抗原陰性例						
HBV DNA消失率	60~73%	51%	90%	88%	63%	0%
ALT正常化率	60~79%	72%	78%	74%	38%	29%
組織学的改善率	60~66%	64%	70%	67%	48%	33%
効果持続率	<10%	~5%	NA	NA	~20%	NA

慢性肝炎の治療は進歩すると考えられるが、各種治療法の効果や問題点の理解を深めることは臨床医にとって重要である。

A. 各種抗ウイルス療法の治療効果

B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFN療法と核酸アナログ療法に大別される。核酸アナログ製剤はHBV DNAの抑制効果は強力であるが、HBe抗原およびHBs抗原の陰性化率はまだ十分とはいえない。一方、IFN製剤の抗ウイルス作用は比較的弱いものの、HBe抗原やHBs抗原の消失率は核酸アナログ療法に比し高率で陰性化の維持効果も高い。核酸アナログ未投与例に対する各治療薬のこれまでの報告における効果を表1にまとめて示す¹⁾。

1. インターフェロン (IFN) 治療

IFNは抗ウイルス作用のみならず免疫賦活作用を併せ持っており、B型慢性肝炎に対しては古くから使用されている。わが国ではHBe抗原陽性例に対して従来4週の短期投与が行われてきた。HBe抗原陽性のB型慢性肝炎を対象としたわが国24論文の治療成績の集計では²⁾、HBe抗原陰性化率は、1年29%、2年55%で、HBeセロコンバージョン率は1年12%、2年29%と、自然経過におけるそれぞれ年率10%および5%よりも高率であり有効性が確認された。しかし、投与終了後HBe抗原が再陽性化する症例や肝炎が持続する症例も認められた。一方、IFN長期投与では投与終了後6カ月のHBe抗原陰性化率は29%で短期投与に比し良好であった²⁾。

海外における過去15の無作為比較臨床試験を対象としたmeta-analysis (n = 837)³⁾によると、IFN治療群のHBe抗原陰性化率は33%、HBV DNA陰性化率は37%で、対照群のそれぞれ12%、17%に比してIFN投与群の有用性が示さ

れた。また、HBs抗原の陰性化も8%に認められた。治療前効果予測因子はALT高値、HBV DNA低値、女性、肝組織のstaging・grading進行例があげられた⁴⁻⁶⁾。より長期的な治療効果を検討した報告では、IFN治療の短期効果のあった症例の50%以上でHBe抗原の陰性化が持続し、さらに10%以上の症例でHBs抗原の陰性化が得られている。一方、アジアの報告では長期的に効果が維持される割合は低く、HBs抗原の陰性化はまれである⁷⁻⁹⁾。これには、人種などの宿主側の要因のほかに、ゲノタイプ、感染期間、感染経路などが影響している可能性が指摘されている¹⁰⁻¹²⁾。HBe抗原陰性例における同様のmeta-analysisによると¹³⁾ IFN投与群での治療効果は38%から90%の症例で認められたのに対し、対照群では0から37%であったと報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。HBe抗原陰性例では、治療反応例の約50%が治療終了後再燃することが問題となっているが¹⁸⁾、2年のより長期の治療により良好な長期成績が得られたとする報告もある^{19,20)}。

近年特筆すべきことは、ペグ・インターフェロン (PEG-IFN) の有効性が示されたことである。海外においてHBe抗原陽性例814例においてPEG-IFN α 2a投与群、PEG-IFN α 2a+ラミブジン併用群、ラミブジン単独投与群の3群比較が行われた(いずれも48週投与)。それによると治療終了時のHBeセロコンバージョン率は、それぞれ27%、24%、20%と各群同等であったが、治療終了後24週時では、32%、27%、19%とPEG-IFN α 2a群で高かった²¹⁾。また、HBe抗原陰性例においても同様の3群比較が行われ²²⁾、治療終了後24週時のALT正常化率はそれぞれ59%、60%、44%で、HBV DNA陰性化率も43%、44%、29%といずれもPEG-IFN α 2a投与群で高かった。また、長期効果(72週時のHBV DNA陰性かつALT正常)も15%、16%、6%とPEG-IFN α 2a投与群で良好であった。さらに同様の成績は

PEG-IFN α 2bでも報告されている^{23,24}。これらの臨床試験を踏まえわが国でも臨床試験が進行中である。なお、PEG-IFN α の治療効果予測因子は非修飾型IFNとほぼ同様で、ゲノタイプ別ではゲノタイプA, BはC, Dより良好で^{5,6,21}あった。全体としてはPEG-IFN α 2aにラミブジンを併用する相乗または相加効果は認めなかったが、最近ゲノタイプにより併用の効果が異なることが報告されている²⁵。

2. 核酸アナログ治療

核酸アナログ製剤は、主にHBVの逆転写酵素を阻害することとchain terminatorとしてHBV DNAの合成阻害をすることで抗HBV作用を発揮する。非増殖状態のHBVや核内のcccDNAには効果はなく、ウイルスを生体内から完全に排除することはできない。したがって、核酸アナログ治療の目標はHBVの排除ではなく、HBVの増殖抑制と肝炎の沈静化である。

a. ラミブジン

ラミブジンはシチジン・ヌクレオシドのアナログで、HBVに対して最初に承認された核酸アナログである。ラミブジン1年投与のHBe抗原陽性例におけるHBeセロコンバージョン率は、16%から18%で、未治療例の4%から6%に比し高率であった²⁶⁻²⁸。また組織学的改善も49%から56%に認め、5年間の継続投与でHBeセロコンバージョン率は50%まで上昇した²⁹⁻³²。HBeセロコンバージョン持続に関連する因子は、e抗原が陰性化してからの治療期間が長い、若年、治療終了時のHBV DNAが低値、ゲノタイプB (Cに対して)があげられ³³⁻³⁷、プレコア・コアプロモーター変異も治療効果に関連している³⁸。HBe抗原陰性例でも有効性が認められ、48週投与におけるHBV DNA陰性化率は60%~70%に認められた³⁹⁻⁴²。約90%の症例で治療終了後再燃した⁴³。長期投与による治療効果は、耐性ウイ

ルスの出現のため低下し、HBV DNA陰性化率は、48カ月で84%から36%に低下したとする報告もある⁴⁴。耐性ウイルスの出現率は1年で14~32%と報告され、その後も上昇し5年で60から70%となる^{31,32}。治療前HBV DNA量が多い症例、HBe抗原持続陽性例などで出現率が高く^{32,45}、とくに治療開始後にHBV DNAやコア関連抗原(HBVcrAg)が速やかに減少しない症例やHBV RNA高値例で出現率が高い⁴⁵⁻⁴⁷。耐性ウイルスが出現するとラミブジン投与中でもHBV DNAが増加するいわゆるviral breakthroughが認められ、多くの症例では数カ月遅れて肝炎が再燃する(breakthrough hepatitis)。このbreakthrough hepatitisに対して、わが国ではアデホビルの投与が推奨されている。

b. アデホビル

アデホビルは、アデニン・ヌクレオチドのアナログであるがラミブジンとの交叉耐性がないため、HBV野生株のみならずラミブジン耐性株にも抗ウイルス作用を発揮し、わが国ではbreakthrough hepatitisの治療薬として保険適応がある。HBe抗原陽性例におけるアデホビル単独療法のHBe抗原陰性化率は1年で12%、2年で29%、3年で43%と良好である⁴⁸。HBe抗原陰性例では、48週時点のHBV DNA陰性化率は51%で⁴⁹、継続投与96週で71%に上昇するが、治療を中止すると大半が再燃する⁵⁰。

ラミブジン耐性ウイルス出現例を対象とした臨床試験では、48週終了時のHBV DNA陰性化率は35%で、ALT正常化率53%と有効性が確認された⁵¹。一方、アデホビル耐性変異としてはN236T, A181V/T変異が報告されている^{52,53}。アデホビル単独投与の耐性ウイルス出現率は1年0%、年2年3%、3年5.9%とラミブジンに比べ低率で⁵⁰、4年でも15%と報告されている⁵²。しかし、高感度の検出法を用いると2年で20%を超えるとされ^{55,56}、治療効果や耐性出現率を

議論する場合検出感度を考慮する必要がある。ラミブジン耐性例において、ラミブジンを中止しアデホビル投与に切り替えると、アデホビル耐性ウイルスの出現頻度がアデホビルを追加併用投与した場合より明らかに高くなる^{55,57)}。したがって、ラミブジン耐性例におけるアデホビルを用いたレスキュー治療では、ラミブジンを継続したままアデホビルの追加投与が推奨される⁵⁸⁾。アデホビルの副作用としては、腎障害があげられ血清クレアチニンが上昇する症例では、投与量を減量する必要がある。

c. エンテカビル

エンテカビルはグアニン・ヌクレオシドのアナログで、*in vitro*の実験ではラミブジンやアデホビルより強力なHBV増殖抑制作用を有し、ラミブジン耐性ウイルスにも効果がある⁵⁹⁾。しかし、野生株に比しその効果は劣る⁵⁹⁾。海外第III相臨床試験では、核酸アナログ未治療例のHBe抗原陽性例において、48週のHBV DNA陰性化率、ALT正常化率およびHBeセロコンバージョン率は、エンテカビル0.5mg投与群でそれぞれ69%、68%、21%で、ラミブジン100mg投与群のそれぞれ38%、60%、18%に比し良好で、重篤な副作用も認めなかった⁶⁰⁾。また、HBe抗原陰性例でもHBV DNA陰性化率、ALT正常化率は、エンテカビル0.5mgの投与群で91%、78%と、ラミブジン100mg投与群の73%、71%に比し良好であった⁶¹⁾。また、96週投与の有効性も示されている⁶²⁾。エンテカビルは、ラミブジン耐性例でも、1.0mg投与群では優れた抗ウイルス作用を有していた⁶³⁻⁶⁵⁾。また、*in vitro*においてエンテカビルはアデホビル耐性HBVにも効果があると報告されており⁶⁶⁾、実際の症例でも報告がある⁵⁵⁾。

エンテカビル耐性ウイルス出現率は、核酸アナログ未治療例では96週で1%以下と極めて低率であるが、ラミブジン耐性例では2年で9%、3

年で17%と上昇する^{64,67,68)}。ラミブジン耐性変異にrtT184G, rtS202I, rtM250Vのいずれかの変異が加わると、ラミブジンとエンテカビルの二重耐性となることが報告された^{69,70)}。したがって、ラミブジン耐性例では二重耐性の問題からエンテカビルの使用は限定的で、アデホビルを選択すべきと考えられる⁷¹⁾。

d. テルビブジン

テルビブジンはN-ヌクレオシドのアナログでラミブジンより強いウイルス増殖抑制効果がある⁷²⁻⁷⁵⁾。HBe抗原陽性例で8週のHBV DNA陰性化率は1年60%、2年54%、ALT正常化率は1年77%、2年67%とラミブジンより高率だが、HBeセロコンバージョン率は、1年88%、2年79%でラミブジンと同等であった^{74,75)}。HBe抗原陰性例ではHBV DNA陰性化率は1年26%、2年23%でラミブジンより良好であった^{74,75)}。テルビブジン耐性出現率は、HBe抗原陽性例の場合1年4.4%、2年21.6%で、HBe抗原陰性では1年2.7%、2年8.6%であった。高い耐性出現率およびテルビブジン耐性はラミブジンと交叉耐性が認められるため、B型慢性肝炎の治療においてテルビブジンの単独療法は限定的であると考えられている一方で⁷²⁾、最近、大規模臨床試験でラミブジンに対する非劣性が証明され⁷⁶⁾、またアデホビルとの比較試験で有用性が示された⁷⁷⁾。

e. エムトリシタピン

エムトリシタピンは、HIVとHBV双方に増殖抑制作用がある。ラミブジンと構造が似ているため同様の耐性プロファイルを有する。二重盲検試験ではエムトリシタピン48週投与で54%の症例にHBV DNA陰性化が得られプラセボ群より高率であったが、HBeセロコンバージョン率は12%とプラセボ群と同等であった⁷⁸⁾。耐性ウイルス出現率は13%であった。

f. テノホビル

HIVに適応があるヌクレオチド・アナログであ

る。アデホビルと構造が類似しており、in vitroでの効果はアデホビルと同等である。しかし、腎毒性が少ないためアデホビルより高用量の300mgの投与が可能であり、ウイルス増殖抑制作用が強く得られると考えられている。HIV感染例における臨床試験のHBV重複感染例の後ろ向き解析では、HBV DNA抑制効果がアデホビルより強い⁷⁹⁻⁸³⁾。同様の結果がHIV陰性のラミブジン耐性例でも報告されている^{83,84)}。

g. クレブジン

クレブジンはピリミジン・ヌクレオシドのアナログである。HBe抗原陽性例においてクレブジン24週投与で、HBV DNA陰性化が59%に得られ、HBe抗原陰性では92%と高率で維持効果も認められた^{85,86)}。

B. 抗ウイルス薬多剤併用療法の意義

HIVにおいては多剤併用療法の有用性が実証されており、B型肝炎においても治療効果の向上や耐性ウイルス出現率の低下が期待される。しかし、現在耐性出現率の低い薬剤が第一選択となり、併用によりさらに耐性出現率を低下させられるかは不明であり、これまで有用であることが確認されたレジメンはない^{21-23,28,51,55,57,72,87-90)}。今後併用療法におけるゲノタイプ間差の検討なども必要と考えられる²⁵⁾。

C. 耐性ウイルスの問題

核酸アナログ長期投与で最も問題となることは、耐性ウイルスの出現である。耐性ウイルスの出現頻度は、治療前のHBV DNA量、治療中の抑制効果、核酸アナログ治療歴、核酸アナログの抗ウイルス効果、genetic barrierなどに影響される。これまで報告されている各薬剤の耐性出現率を表2に示す¹⁾。耐性ウイルスが出現しbreakthrough hepatitisを起こしている症例ではレスキュー治療を検討すべきで、この場合交叉耐性に注意し、耐性プロファイルの異なる薬剤を選択すべきである。なお、薬剤をスイッチするsequential therapyは多剤耐性を引き起こすため推奨されない⁹¹⁾。

D. B型慢性肝炎治療ガイドライン

わが国では、厚生労働省のB型およびC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究班（熊田博光 班長）で治療のガイドラインが作成されている⁹²⁾。若年者では自然経過で肝炎が沈静化しdrug freeで臨床的治癒が得られる可能性があることなどから、本ガイドラインでは、35歳以上と35歳未満に分けられているのが特徴である。

一方各国・地域においてもガイドラインが作成されており、治療法の進歩とともに改訂されてい

表2 各抗ウイルス薬の耐性出現率（文献1より改変）

治療薬	耐性出現率
核酸アナログ未治療例	
ラミブジン	1年: 15~30%, 5年: ~70%
アデホビル	1年: 0%, 5年: ~30%
エンテカビル	1年: 0%, 2年: ~1%
テルビブジン	1年: 5~11%
ラミブジン耐性例	
アデホビル	2年: ~20%
エンテカビル	1年: 1%, 2年: 9%, 3年: ~17%

る。最近、米国肝臓学会 (AASLD) のガイドラインも改訂され、本ガイドラインでもわが国と同様に年齢の要素が加味された⁹³⁾。

E. 治療が予後に与える影響

IFN治療を受けた症例の予後調査により生存や肝不全防止に寄与することが示され、肝発癌も抑止したとの報告がある⁹⁴⁻⁹⁷⁾。また、ラミブジン長期投与により耐性ウイルスによる肝炎の再燃を認めずウイルスの抑制が続いていれば組織学的改善が認められる^{44,98,99)}。ラミブジンの長期予後についてはLiawらの無作為二重盲検試験が有名で、肝硬変など高度線維化症例で肝不全進行率や肝発癌率がラミブジン投与群で低かったことを報告した¹⁰⁰⁾。わが国からも発癌抑止効果を示したcase-control studyが報告されている¹⁰¹⁾。

F. 特殊状態における治療

1. HIVとの重複感染例における治療

HBV/HIV重複感染例ではIFN α の治療成績はHBV単独感染例に比べて効果が不良である¹⁰²⁾。ラミブジン、エムトリシタビン、テノホビルはHBVとHIV双方に抗ウイルス活性を持つが^{82,103,104)}、ラミブジンのHBV/HIV重複感染例における耐性出現率は4年で90%と高い¹⁰⁴⁾。一方、テノホビルはラミブジン耐性HBVにも効果的であり⁸¹⁾、ラミブジン耐性HBV出現率も低下させる¹⁰⁵⁾。アデホビルはHIVには効果がなく、小規模の研究であるが144週の投与ではHIV耐性は確認されていない¹⁰⁶⁾。最近、エンテカビルにも抗HIV作用があることが示され¹⁰⁷⁾、HAARTを行っていないHBV/HIV重複感染例において、エンテカビル投与によりHIV耐性ウイルス (M184V) が出現したとの報告がなされたことから¹⁰⁸⁾、エンテカビルはHBV/HIV重複感染には推奨されな

い。また、テルビブジンもYMDD変異のリスクがあるため用いるべきでないといわれる。

以上より、HIVとの重複感染例におけるB型慢性肝炎の治療は以下のように推奨されている⁹³⁾。すなわち、HIVに対しHAART療法が必要でない症例では、PEG-IFN α やアデホビルなどの抗HIV作用のない薬剤を用いるべきである。一方、HBVとHIV双方の治療を要する症例では、テノホビルにラミブジンまたはエムトリシタビンを併用したHAARTが推奨される。すでに効果的な抗HBV薬を含まないHAART療法がHIVに対して施行されている症例では、抗HIV作用のないPEG-IFN α またはアデホビルが推奨される。ラミブジン耐性症例では、テノホビルまたはアデホビルを追加投与すべきとされる。その他、HAARTレジメンを変更しなければならないときは、HBVに効果的な薬剤はHBe抗原が十分セロコンバージョンしていない限り中止すべきではないとされている。

2. 免疫抑制剤または化学療法施行例における治療

HBVキャリアの20%から50%でHBVの再活性化が起り、しばしば致死的である¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾。HBVの再活性化はステロイドを含むレジメンや¹¹²⁾、リンパ腫に対するリツキシマブや慢性関節リウマチや炎症性腸疾患に対するインフリキシマブやその他の抗TNF α 治療薬で起り得る^{111,113,114)}。また、HBs抗原陰性例でもde novoのHBV再活性化が報告されており、現在そのスクリーニングや対策が議論されている。これまでの研究ではラミブジンの予防投与が有用であったと報告されている^{111,115-119)}。

むすび

B型肝炎の研究は、ゲノタイプや遺伝子変異をはじめとするウイルス学的要因と病態との関連が

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

文献

- 1) Lok AS. Navigating the maze of hepatitis B treatments. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1586-94.
- 2) 西口修平. IFN治療. In: 矢野右人, 林 紀夫, 沖田 極, 編. コンセンサス肝疾患2002. 第1版. 東京: 日本メディカルセンター; 2002. p.71-7.
- 3) Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 312-23.
- 4) Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology*. 1989; 10: 761-3.
- 5) Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *New Engl J Med*. 1990; 323: 295-301.
- 6) Lok AS, Wu PC, Lai CL, et al. A controlled trial of interferon with or without prednisone priming for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 1992; 102: 2091-7.
- 7) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al. Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*. 1998; 82: 827-35.
- 8) Lok AS, Chung HT, Liu VW, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B patients treated with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1993; 105: 1833-8.
- 9) Lin SM, Sheen IS, Chien RN, et al. Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1999; 29: 971-5.
- 10) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol*. 2000; 33: 998-1002.
- 11) Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology*. 2002; 36: 1425-30.
- 12) Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al. Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 31: 716-25.
- 13) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology*. 2001; 120: 1828-53.
- 14) Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*. 1997; 26: 1621-5.
- 15) Fattovich G, Farci P, Rugge M, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology*. 1992; 15: 584-9.
- 16) Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, et al. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol*. 1990; 11: S133-6.
- 17) Pastore G, Santantonio T, Milella M, et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol*. 1992; 14: 221-5.
- 18) Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2001; 34: 306-13.
- 19) Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa 2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology*. 1997; 26: 1621-5.
- 20) Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month

- interferon therapy. *Hepatology*. 2003; 37: 756-63.
- 21) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2682-95.
 - 22) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1206-17.
 - 23) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial. *Lancet*. 2005; 365: 123-9.
 - 24) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1206-17.
 - 25) Bonino F, Marcellin P, Lau GKK, et al. for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B Study Group. Predicting response to peginterferon-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Gut*. 2007; 56: 699-705.
 - 26) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *New Engl J Med*. 1999; 341: 1256-63.
 - 27) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 339: 61-8.
 - 28) Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut*. 2000; 46: 562-8.
 - 29) Liaw YF, Leung NW, Chang TT, et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *Gastroenterology*. 2000; 119: 172-80.
 - 30) Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology*. 2001; 33: 1527-32.
 - 31) Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 19: 1276-82.
 - 32) Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1714-22.
 - 33) Song BC, Suh DJ, Lee HC, et al. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology*. 2000; 32: 803-6.
 - 34) Lee KM, Cho SW, Kim SW, et al. Effect of virological response on post-treatment durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion. *J Viral Hepat*. 2002; 9: 208-12.
 - 35) Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003; 39: 614-9.
 - 36) Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for post-treatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut*. 2003; 52: 1779-83.
 - 37) Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, et al. Determinants for sustained HBeAg response to lamivudine therapy. *Hepatology*. 2003; 38: 1267-73.
 - 38) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al. Core promoter/pre-core mutations are associated with lamivudine-induced HBeAg loss in chronic hepatitis B with genotype C. *J Hepatol*. 2003; 39: 1063-9.
 - 39) Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology*. 2000; 32: 1145-53.
 - 40) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000; 32: 847-51.

- 41) Rizzetto M, Volpes R, Smedile A. Response of pre-core mutant chronic hepatitis B infection to lamivudine. *J Med Virol.* 2000; 61: 398-402.
- 42) Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, et al. Course of virologic breakthroughs under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology.* 2002; 36: 219-26.
- 43) Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T, et al. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol.* 2000; 32: 300-6.
- 44) Papatheodoridis GV, Dimou E, Dimakopoulos K, et al. Outcome of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analog therapy starting with lamivudine. *Hepatology.* 2005; 42: 121-9.
- 45) Yuen MF, Sablon E, Hui CK, et al. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology.* 2001; 34: 785-91.
- 46) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res.* 2007; 37: 661-6.
- 47) Hatakeyama T, Noguchi C, Hiraga N, et al. Serum HBV RNA is a predictor of early emergence of the YMDD mutant in patients treated with lamivudine. *Hepatology.* 2007; 45: 1179-86.
- 48) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003; 348: 808-16.
- 49) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003; 348: 800-7.
- 50) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2673-81.
- 51) Peters MG, Hann H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2004; 126: 91-101.
- 52) 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.* 2003; 125: 292-7.
- 53) Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol.* 2003; 39: 1085-9.
- 54) Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. Incidence and predictors of emergence of Adefovir resistant HBV during four years of Adefovir Dipivoxil (ADV) Therapy for patients with chronic hepatitis B (CHB). *J Hepatol.* 2005; 42: 17.
- 55) Fung SK, Chae HB, Fontana RJ, et al. Virologic response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2006; 44: 283-90.
- 56) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology.* 2006; 43: 1385-91.
- 57) Snow A, Thibault V, Qi X, et al. Combination of Adefovir Dipivoxil (ADV) and Lamivudine (LAM) prevented emergence of ADV resistance mutations in chronic hepatitis B (CHB) patients with LAM-resistant HBV. *Gastroenterology.* 2005; 128: M945.
- 58) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: two-year follow-up. *J Hepatol.* 2008; 48: 923-31.
- 59) Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest.* 2001; 107: 449-55.
- 60) Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1001-10.
- 61) Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-

- negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2006; 354: 1011-20.
- 62) Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007; 133: 1437-44.
- 63) Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology.* 2005; 129: 1198-209.
- 64) Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2006; 130: 2039-49.
- 65) Suzuki F, Toyoda J, Katano Y, et al. Efficacy and safety of entecavir in lamivudine-refractory patients with chronic hepatitis B: Randomized controlled trial in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008. in press.
- 66) Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol.* 2003; 39: 1085-9.
- 67) Colonno R, Rose R, Baldick C, et al. Resistance after two years of entecavir treatment in nucleoside-naïve patients is rare. *Hepatology.* 2006; 45: 1656-65.
- 68) Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology.* 2006; 44: 1656-65.
- 69) 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.* 2004; 48: 3498-507.
- 70) Baldick CJ, Tenney DJ, Mazzucco CE, et al. Comprehensive evaluation of hepatitis B virus reverse transcriptase substitutions associated with entecavir resistance. *Hepatology.* 2008; 47: 1473-82.
- 71) Yatsuji H, Hiraga N, Mori N, et al. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol.* 2007; 79: 1811-7.
- 72) Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2005; 129: 528-36.
- 73) Lai CL, Leung NW, Teo EK, et al. Phase IIB extended-treatment trial of telbivudine (LdT) vs lamivudine vs combination treatment in hepatitis B patients: two year results. *Gastroenterology.* 2005; 128: A692.
- 74) Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine (LDT) vs. lamivudine for chronic hepatitis B: First-year results from the international phase III globe trial. *Hepatology.* 2005; 42(Suppl): 748A.
- 75) Lai CL, Gane E, Chao-Wei H, et al. Two-year results from the Globe Trial in patients with hepatitis B: Greater clinical and antiviral efficacy for telbivudine (LDT) vs. lamivudine. *Hepatology.* 2006; 44(Suppl): 222A.
- 76) Lai CL, Gane E, Liaw Y, et al. The Globe Study Group. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2576-88.
- 77) Chan HLY, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir. a randomized trial. *Ann Int Med.* 2007; 147: 745-54.
- 78) Lim SG, Ng TM, Kung N, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 49-56.
- 79) Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis.* 2002; 186: 1844-7.
- 80) Peters MG, Anderson J, Lynch P, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic hepatitis B virus and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology.* 2006; 44: 1110-6.
- 81) Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology.* 2006; 43: 548-55.
- 82) Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and-experienced patients coinfecting

- with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis.* 2004; 189: 1185-92.
- 83) Kuo A, Dienstag JL, Chung RT. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 266-72.
- 84) van Bommel F, Wunsche T, Mauss S, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2004; 40: 1421-5.
- 85) Yoo BC, Kim H, Lee KS, et al. A 24-week clevudine monotherapy produced profound on-treatment viral suppression as as sustained viral suppression and normalization of aminotransferase levels for 24 weeks off-treatment in HBeAg(+) chronic hepatitis B patients. *Hepatology.* 2005; 42(Suppl): 270A.
- 86) Yoo BC, Koh KC, Chung YH, et al. Clevudine is highly efficacious in HBeAg positive chronic hepatitis B patients with a sustained antiviral effect after cessation of therapy. *Hepatology.* 2005; 42(Suppl): 268A.
- 87) Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 240-50.
- 88) Schiff ER, Dienstag JL, Karayalcin S, et al. Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol.* 2003; 38: 818-26.
- 89) Sung JJY LJ, Zeuzem S, Chow WC, et al. A randomized double-blind phase II study of lamivudine compared to lamivudine plus adefovir dipivoxil for treatment naïve patients with chronic hepatitis B: week 52 analysis. *J Hepatol.* 2003; 38(Suppl 2): 25-6.
- 90) A Phase II Study of Lamivudine Compared to Lamivudine Plus Adefovir Dipivoxil for Subjects With Chronic Hepatitis B. http://ctr.gsk.co.uk/Summary/lamivudine/II_NUC20912.
- 91) Yim HJ, Hussain M, Liu Y, et al. Evolution of multi-drug resistant hepatitis B virus during sequential therapy. *Hepatology.* 2006; 44: 703-12.
- 92) 熊田博光. 総括研究報告書 B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療標準化に関する臨床的研究 厚生労働省科学研究費 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野, 主任研究者 熊田博光). 平成19年度総括・分担研究者報告書 B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療標準化に関する臨床的研究. 2008.
- 93) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007; 45: 507-39. Erratum in: *Hepatology.* 2007; 45: 1347.
- 94) Niederau C, Heintges T, Lange S, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1422-7.
- 95) Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology.* 1997; 113: 1660-7.
- 96) van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004; 39: 804-10.
- 97) Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2001; 34: 306-13.
- 98) Wong VW, Chan HL, Wong ML, et al. Clinical course after stopping lamivudine in chronic hepatitis B patients with lamivudine-resistant mutants. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 323-9.
- 99) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology.* 2003; 124: 105-17.
- 100) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 101) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res.* 2005; 32: 173-84.
- 102) Di Martino V, Thevenot T, Colin J, et al. Influence of HIV infection on the response to

- interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2002; 123: 1812-22.
- 103) Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, et al. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 963-9.
- 104) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 2000; 31: 1030-1.
- 105) Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, et al. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis*. 2004; 39: 1062-4.
- 106) Sheldon JA, Corral A, Rodes B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS*. 2005; 19: 2036-8.
- 107) Lin PF, Nowicka-Sans B, et al. Entecavir exhibits inhibitory activity against human immunodeficiency virus under conditions of reduced viral challenge. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52: 1759-67.
- 108) McMahon M, Jilek B, Brennan T, et al. The anti-hepatitis B drug entecavir inhibits HIV-1 replication and selects HIV-1 variants resistant to antiretroviral drugs. Presented at the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, CA, February 2007.
- 109) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. 1991; 100: 182-8.
- 110) Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol*. 2000; 62: 299-307.
- 111) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006; 43: 209-20.
- 112) Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003; 37: 1320-8.
- 113) Ostuni P, Botsios C, Punzi L, et al. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 686-7.
- 114) Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004; 53: 1363-5.
- 115) Lau GK, He ML, Fong DY, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002; 36: 702-9.
- 116) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1742-9.
- 117) Rossi G, Pelizzari A, Motta M, et al. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol*. 2001; 115: 58-62.
- 118) Chan TM, Fang GX, Tang CS, et al. Preemptive lamivudine therapy based on HBV DNA level in HBsAg-positive kidney allograft recipients. *Hepatology*. 2002; 36: 1246-52.
- 119) Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 519-28.

域連携

クリティカル パス

と

疾病ケアマネジメント

日本疾病管理研究会監修
武藤正樹・田城孝雄・森山美知子・池田俊也編集

疾病ごとにケアマネジメントを行う最も有効なツール、
地域連携クリティカルパス！
その意義と導入の方法に加え、がん、循環器疾患、脳卒中、
糖尿病、大腿骨頸部骨折の事例を掲載！

つければできる病院
地域の医療連携

Original Article

Present situation of pTNM classification in Japan: Questionnaire survey of the pathologists of *Gan-shinryo-renkei-kyoten Byoin* (local core cancer hospitals) on pTNM classification

Norihiro Teramoto,¹ Masahito Tanimizu² and Rieko Nishimura¹

Departments of ¹Pathology and ²Medicine, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Minami-Umenomoto Kou 160, Matsuyama, Ehime, Japan

pTNM classification is the most important element of surgical pathology. Internationally, the International Union against Cancer (UICC)-TNM is the standard TNM classification. In the present study questionnaires about the pTNM were sent to the pathology divisions of 288 institutions designated as *Gan-shinryo-renkei-kyoten Byoin* (local core cancer hospitals) on the basis of the *Cancer Control Act*. The questionnaire consisted mainly of questions about the TNM. There were 78 respondents, including 70 qualified pathology specialists, with a mean of 18.4 years of experience. The recognition rate of the important basic rules of the UICC-TNM were as follows: 'When in doubt, select the lower': 63.6% (49/77); 'Direct invasion to a lymph node is an N component': 61.0% (47/77); 'Only the extension of an invasive cancer is a T component': 45.5% (35/77). Few respondents knew the UICC criteria for judging whether multiple pulmonary lesions represent metastatic or multiple primary lesions. Only 26 (36.4%) of 77 pathologists were informed about cTNM routinely, suggesting that neither pathologists nor clinicians possess adequate knowledge about pTNM classification in many institutions. It is recommended that pathologists be informed about the rules and importance of pTNM through education, the revised Japanese classification of cancers, and self-assessment of their own institutes.

Key words: lung cancer, pTNM, stage, International Union against Cancer, uterine cervical cancer

The International Union against Cancer (UICC)-TNM classification (UICC-TNM) was developed by the UICC in

cooperation with the American Joint Committee on Cancer (AJCC).^{1–3} UICC-TNM is used internationally as the standard TNM classification. TNM and stage, a grouping of combined T, N and M according to vital risk, are essential for both research and intervention.^{1,2} In Japan, cancer staging is reported on the basis of *Gan-toriatsukai-kiyakus* (Japanese classification of cancers: JC) for each tumor site in most institutes, which are also based on TNM system.

To be designated as *Gan-shinryo-renkei-kyoten Byoin* in Japan (local core cancer hospitals: LCCH), the *Cancer Control Act* requires LCCHs to perform hospital cancer registration. The registration is conducted using the UICC-TNM classification system.

In Japan little attention has been paid to the pTNM, although it is the most important component of surgical pathology. The handling of surgical specimens and the reporting of pathology findings are conducted in compliance with the JC at most institutes in Japan. JC is very useful for standardizing pathology reports, particularly for cancers of the stomach and large intestine.⁴ Each JC is independent, however, and therefore the stage classification is conducted according to separate individual criteria. The absence of common rules may allow a pathologist to apply the criteria for the organ that they diagnose daily to other organs; for example, applying the criteria for a gastric cancer to a uterine cervical cancer. JC rarely have written criteria about points that are difficult to judge. JC have no help desk to respond to users' questions. In addition, JC cannot be used for international research or reporting because it consists of domestic rules. The UICC-TNM represents the international system. It has general rules and additional rules. The same rules are fundamentally used for all organs.⁵ The UICC-TNM has a supplement book and a frequently asked questions (FAQ) section, and detailed rules are established according to various situations.³ When stagers have further questions, the help desk can be contacted on the Web.⁶ The same

Correspondence: Norihiro Teramoto, MD, PhD, Department of Pathology, Shikoku Cancer Center, Minami-Umenomoto Kou 160, Matsuyama City, Ehime 791-0288, Japan. Email: teramoto@shikoku.cc

Received 23 April 2008. Accepted for publication 10 November 2008.

© 2009 The Authors

Journal compilation © 2009 Japanese Society of Pathology