

8. 研究資金および利益相反、健康被害に対する賠償責任保険への加入

本試験の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響をおよぼすような「起こりえる利益の相反」は存在しない。また、本試験の実施が被験者の権利・利益をそねねることのないことを確認する。

本試験に使用するテノホビル薬利費ならびに保険外検査に要する費用のみ、厚生労働省科学研究所補助金「肝炎等克服緊急対策事業の研究課題「B型肝炎肝疾患に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討」の交付金から支払われる。他の費用に関しては、通常の保険診療からの支払いとなる。また有害事象に関しても、被験者の保険診療でまかなうことになる。一方、二井住友海上火災保険株式会社の賠償責任保険に加入し、保険責任期間中に健康被害が発見された場合は、死亡・後遺障害1級・2級の賠償に対応する。

9. 倫理面への対応

本研究に携わるすべての者は、ヒトを対象とする全ての医学研究が準拠すべき「世界医師会ヘルシンキ宣言」(1964年 第18回世界医師会ヘルシンキ総会で起草、2008年10月 第59回WMAソウル総会で最新改訂)、「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省、平成20年7月31日改正、平成21年4月1日施行)および「疫学研究に関する倫理指針」(文部科学省・厚生労働省、平成19年8月16日改正、11月1日施行)を遵守して本研究を実施する。

10. 研究の組織

10-1. 主任研究者

大阪医療センター 消化器科科長 三田英治

10-2. 分担研究者

長崎医療センター 治療研究部長 八橋 弘
九州医療センター 消化器科医長 中年田誠
小倉医療センター 肝臓病センター部長 佐藤文顕
大分医療センター 院長 室 豊吉
まつもと医療センター松本病院 内科医長 小林正和
金沢医療センター 消化器科医員 太田 肇
名古屋医療センター 消化器科医長 島田昌明
大阪南医療センター 統括診療部長・がん疾患センター部長 藤岡泰三
横浜医療センター 消化器科部長 松島昭三
仙台医療センター 消化器科医長 眞野 浩
独立行政法人国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝臓情報センター長 正木尚彦

大阪大学消化器外科

特任助教

黒川孝典

10-3. 効果安全性評価員

姫野医療センター

院長

古賀満明

別府医療センター

副院長

酒井浩徳

東広島医療センター

副院長

竹崎英一

10-4. 担当統計者

山梨大学大学院医学工学総合研究部 准教授

下川敏雄

11. 参考文献

- 1) Lok ASF and McMahon BJ. AASLD PRACTICE GUIDELINES Chronic hepatitis B. Update 2009. Hepatology 2009;50:661-662 & 2007;45:507-539.
- 2) van Bömmel F, et al. Comparison of adefovir and tenofovir in the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection. Hepatology 2004;40:1421-1425.

このとき、 α エラー 5% ($\alpha = 0.05$) のもとで、検出力 $1 - \beta$ が 90% ($\beta = 0.10$) 以上になる必要最小症例数は 20 例である。若干の不適合例を見込んで目標症例数を 25 例と設定した。

D. 考察

運用上の注意を要する点として、試験期間を 2 年間なので、再度テノホビルからアデホビルにもどした時の対応があげられる。これに対しては、可能な限り研究費を薬剤購入にあて、研究計画書を minor change してでも、roll-over study を実施することが望ましいと考える。

Primary endpoint を 2 年目の HBV-DNA の陰性化率としたが、保険適応拡大にむけ 6 ヶ月目、12 ヶ月目でのデータを情報発信するべきである。

E. 結論

症例のリクルートを円滑にすすめるため、one arm の試験とした。保険適応外の薬剤を使い、早期の保険認可をめざすため、状況に応じた運用が重要と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, Shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T.
Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer.
Brit J Surg 2011;98:239-245.
- 2) Hamano R, Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Hara J, Moon JH, Nakajima K, Takiguchi S, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y.
Overexpression of miR-200c induces

chemoresistance in esophageal cancers mediated through activation of the Akt signaling pathway.

Clin Cancer Res, in press.

- 3) Imamura H, Kurokawa Y, Kawada J, Tsujinaka T, Takiguchi S, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y.

Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancers: Results of a randomized controlled trial.

World J Surg. 2011;35:625-630.

- 4) Miyata H, Yamasaki M, Kurokawa Y, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Konishi K, Mori M, Doki Y.

Survival factors in patients with recurrence after curative resection of esophageal squamous cell carcinomas.

Ann Surg Oncol. in press.

- 5) Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa Y, Hirao M, Nakazuru S, Mita E, Tsujinaka T.

Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer.

Chemotherapy 2010;56:436-43.

- 6) Miki Y, Kurokawa Y, Hirao M, Fujitani K, Iwasa Y, Mano M, Nakamori S, Tsujinaka T.

Survival analysis of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors.

J Clin Gastroenterol. 2010;44:97-101.

2. 学会発表

- 1) Kurokawa Y, Fujiwara Y, Takiguchi S, Fujita J, Imamura H, Tsujinaka T,

Mori M, Doki Y.

Randomized controlled trial of omental bursectomy for resectable cT2-3 gastric cancer.

ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Jan 2011. San Francisco (U.S.A.). (Poster)

- 2) Kurokawa Y, Imamura H, Inoue K, Kimura Y, Fujitani K, Miyake Y, Matsuyama H, Tatsumi M, Shimokawa T, Furukawa H.

A Randomized Controlled Trial of Antimicrobial Prophylaxis Infusion after Gastric Cancer Surgery (OGSG0501).

35th ESMO Congress. Oct 2010. Milan (Italy). (Oral)

- 3) Kurokawa Y, Fujiwara Y, Takiguchi

S, Fujita J, Imamura H, Tsujinaka T, Doki Y.

Randomized controlled trial of bursectomy for cT2-3 gastric cancer: Results of first interim analysis.

29th Annual Spring Meeting of Korean Gastric Cancer Association. Apr 2010. Seoul (Korea). (Oral)

- 4) Kurokawa Y.

Current status of neoadjuvant trial against GIST.

9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society. Aug 2010. Gifu (Japan). (Workshop)

- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）
分担研究報告書

B 型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

ラミブジン・アデホビル両剤耐性化した症例に対する
他の核酸アナログへの切り替え効果

研究分担者 小林正和 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 内科医長

研究要旨 ラミブジンに耐性を示したためアデホビルを併用し、31ヶ月目に両剤に対し耐性化したB型慢性肝炎患者を経験した。HBV-DNAが $8.4 \log_{10} \text{copies/mL}$ の時点で、ラミブジンをエンテカビルに切り替えたが、効果はHBV-DNAで $5 \log_{10} \text{copies/mL}$ 弱と限定的であったため、さらにアデホビルをテノホビルに切り替えたところ、HBV-DNAは低下した。今後は、これら多剤耐性化に対する治療法の確立が必要と考えられた。

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療において、本邦では naïve 例に対してはエンテカビルが推奨されている。しかし、エンテカビル認可前は、ラミブジンが頻用され、ラミブジン耐性化例に対してはアデホビルの併用が推奨されている。しかし、長期投与例の中には反応が不良で、両剤に耐性化を示す症例が出てきており、テノホビルの適応と考えられる。本研究では、多剤耐性例から得られた知見を報告する。

B. 研究方法

核酸アナログ多剤耐性例に対する対応を考える上で、示唆に富む症例の臨床経過を解析した。

個人情報に関し、配慮した。対象症例に関しては、報告書に提示する旨、口頭で説明し同意を得ている。

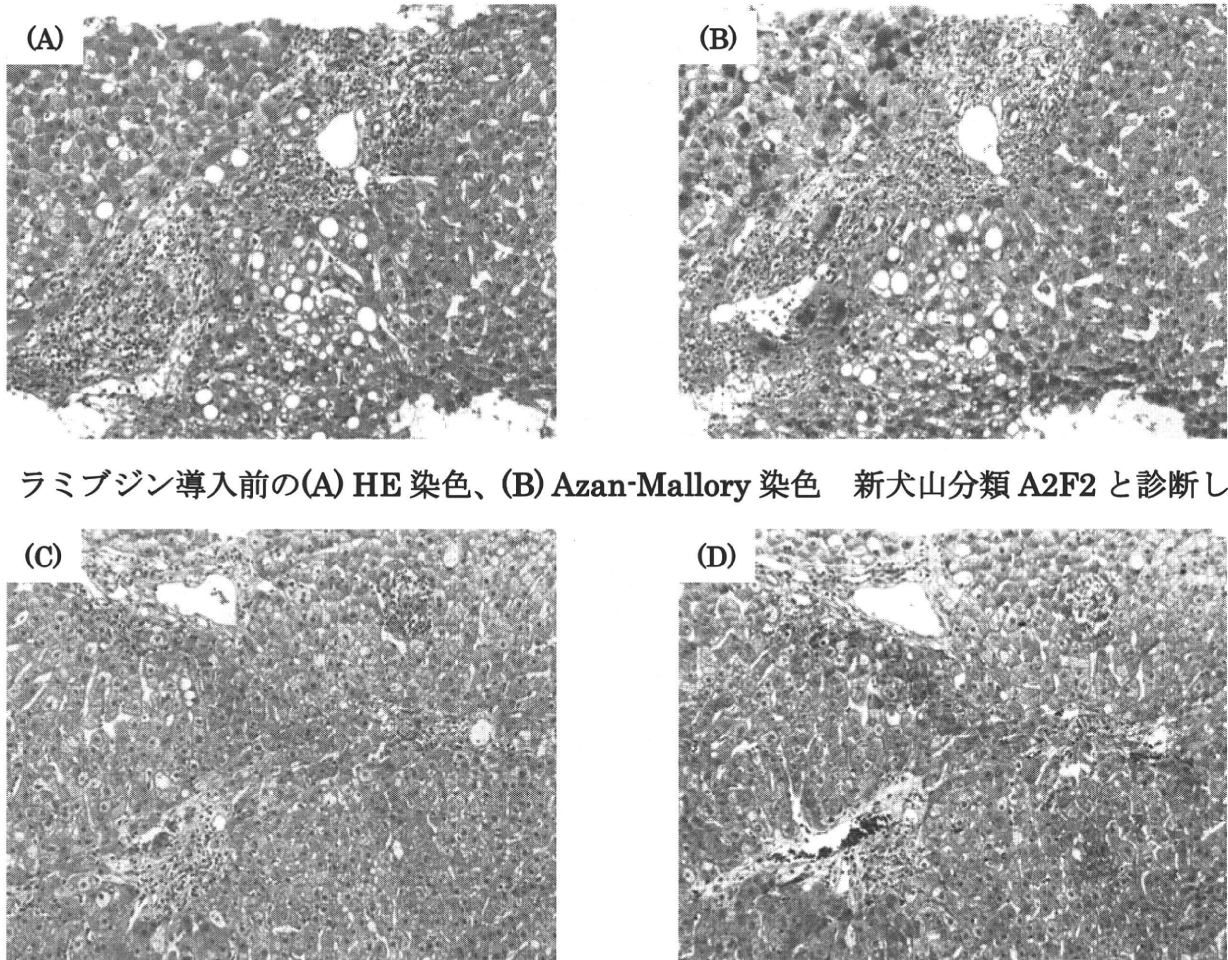
C. 症例

初診時、34歳の男性。母子感染によるHBVキャリアである。ALT値が150 IU/L前後を推移するため、ラミブジンを導入した。ラミブジン導入前の肝組織像は新犬山分類 A2F2 であった（図1）。一旦奏功するも耐性化し、breakthrough hepatitis をおこし、ALT値は1,878 IU/Lまで上昇した。アデホビル認可前であったため、天然型インターフェロン α 600万単位を週3回、半年間投与した。インターフェロン治療により肝炎は鎮静化するも、その後再燃し、アデホビルの認可と同時に導入をはかった。ラミブジン・アデホビル併用にてHBV-DNAは徐々に低下し、併用開始31ヶ月目にHBV-DNAは $3.6 \log_{10} \text{copies/mL}$ と最低値をとった（図2）。しかし、以降ラミブジン・アデホビル両剤に耐性化し、HBV-DNAは上昇した。ALT値は正常範囲であったが、HBV-DNA 8.4

log₁₀ copies/mL の時点で、ラミブジンをエンテカビルに切り替え（エンテカビル・アデホビル併用療法とし）、経過を観察した。その結果、5 log₁₀ copies/mL 前後には低下したものの、その後 HBV-DNA 量が横ばいとなったため、アデホビルをテノ

ホビルに切り替えた（エンテカビル・テノホビル併用療法とした）。導入時、4.7 log₁₀ copies/mL だった HBV-DNA は、3 ヶ月後に 3.8 log₁₀ copies/mL まで低下しており、ひきつづき経過を追跡している。

図 1. ラミブジン導入前、導入 1 年後の肝組織像



ラミブジン導入前の(A) HE 染色、(B) Azan-Mallory 染色 新犬山分類 A2F2 と診断した

ラミブジン導入 1 年後の(C) HE 染色、(D) Azan-Mallory 染色 新犬山分類 A1F1 と診断

D. 考察

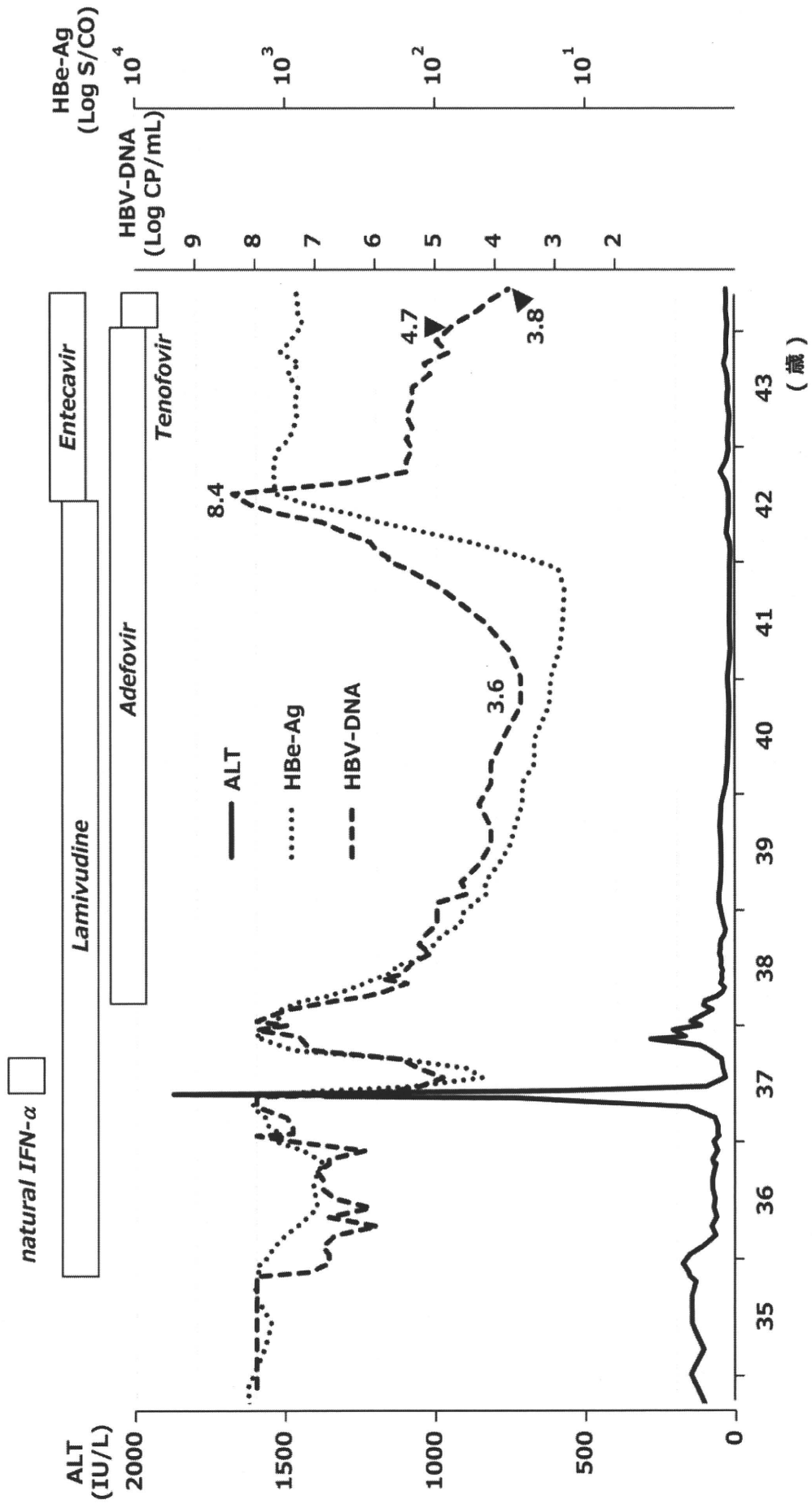
ラミブジン・アデホビル併用療法で耐性化した場合、日本ではラミブジンをエンテカビルに変更するケースが多い。日本で使用できる核酸アナログが、3 剤に限定されていることが理由である。すべてのケースにおいて、アデホビルに対するテノホビルの優越性は示されており、こういった場合

では、アデホビルからテノホビルへの切り替えが妥当と考えられた。

E. 結論

ラミブジン・アデホビル併用療法経過中、両剤に耐性化した B 型慢性肝炎の 1 例を経験した。ラミブジンをエンテカビルに切り替えたものの、効果は限定的であり、

図 2. 臨床経過



アデホビルをテノホビルに切り替えることが次の手段と考えられた。

2. 学会発表
なし

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の研修者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三田英治 (三田)	B 型肝炎ウイルスの基礎知識	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	106 -110
三田英治 (三田)	診断の第一歩 と HBV マーカー でのフォロー の基本	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	111 -112
黒川三佳, 三田英治 (三田)	B 型慢性肝疾患患者の自然経過「基本編」	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	113 -116
三田英治, 加藤道夫 (三田)	B 型慢性肝疾患患者の自然経過「上級編」	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	117 -119
三田英治 (三田)	核酸アナログ	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	128 -134
三田英治 (三田)	肝細胞癌治療の選択肢	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	246 -248
三田英治 (三田)	その他の治療	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	269 -271
藤田 実, 他. (三田)	急性肝炎の鑑別診断と治療	三田英治, 加藤道夫	必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂版	メディ カ出版	大阪	2010	290 -296
加藤道夫, 三田英治 (三田)	アデホビルの追加投与によって肝炎の沈静化が得られているラミブジン耐性 B 型慢性肝炎の症	工藤正俊, 泉並木	症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	90 -94

	例						
田沼順子, 正木尚彦 (正木)	HIVとHBVの 混合感染症の 治療例	工藤正俊, 泉並木	症例から学ぶウ イルス肝炎の治 療戦略	診断と 治療社	東京	2010	63 -66

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue Y, et al. (三田)	Amino acid substitution in the core protein has no impact on relapse in hepatitis C genotype 1 patients treated with peginterferon and ribavirin.	J Med Virol.	83	419 -427	2011
Ikura Y, et al. (三田)	Hepatocellular carcinomas can develop in simple fatty livers in the setting of oxidative stress.	Pathology.	43	167 -168	2011
Oze T, et al. (三田)	Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.	J Hepatol.	54	604 -611	2011
Hasegawa H, et al. (三田)	Effect of S-1 adjuvant chemotherapy on survival following recurrence and efficacy of first-line treatment in recurrent gastric cancer.	Chemotherapy.	56	436 -443	2010
Migita K, et al. (三田)	Evaluation of risk factors for development of cirrhosis in autoimmune hepatitis: Japanese NHO-AIH prospective study.	J Gastroenterol	46 Supp 11	56 -62	2011
Tatsumi T, et al. (三田)	Hepatitis C virus-specific CD8 ⁺ T cell frequencies are associated with the responses of pegylated interferon- α and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.	Hepatol Res.	41	30 -38	2010
Nakazuru S, et al. (三田)	Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report.	World J Gastroenterol.	16	3853 -3856	2010

Inoue Y, et al. (三田)	Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.	J Viral Hepat.	17	336 -344	2010
葛下典由, 他. (三田)	HIV 感染経過観察中, B 型急性肝炎を起こし慢性化した 1 例	臨牀消化器内科	26	117 -121	2011
長谷川裕子, 他. (三田)	経皮的肝腫瘍生検にて診断された肝原発神経内分泌癌の 1 例	日消誌	107	1956 -1962	2010
由雄敏之, 他. (三田)	後天性免疫不全症候群に関連した特発性食道潰瘍	臨牀消化器内科	25	1409 -1414	2010
金子 晃, 他. (三田)	自己免疫性肝炎の新しい国際診断基準の検証	日消誌	107	732 -742	2010
富成伸次郎, 他. (三田)	肺炎球菌による脾摘後重症感染症 (OPSI) の 1 例	臨牀消化器内科	25	617 -622	2010
Ide T, et al. (八橋)	Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.	Hepatol Int.	4	594 -600	2010
Ginya H, et al. (八橋)	Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand.	J Biosci Bioeng.	109	91 -100	2010
Kurokawa Y, et al. (黒川)	Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer.	Brit J Surg.	98	239 -245	2011
Imamura H, et al. (黒川)	Influence of bursectomy on operative morbidity and mortality after radical gastrectomy for gastric cancers: Results of a randomized controlled trial.	World J Surg.	35	625 -630	2011
Miki Y, et al. (黒川)	Survival analysis of patients with duodenal gastrointestinal stromal tumors.	J Clin Gastroenterol.	44	97 -101	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

4 B型肝炎の診断と治療

1 B型肝炎ウイルスの基礎知識

国立病院機構大阪医療センター 消化器科 科長 三田英治

要点 レベルA B型肝炎は血液を介して感染します。

レベルA B型慢性肝炎の多くは、母親からの垂直感染が原因です。

レベルA 一般的に成人期にHBVに感染してもキャリア化することはまれでしたが、最近、欧米型のゲノタイプAに感染したのち慢性化する成人期感染例が増えつつあります。

レベルB プレコア変異とはHBe抗原が産生できなくなるアミノ酸変異を指します。

レベルB コアプロモーター変異はHBe抗原をコードするmRNAの転写活性を低下させる変異です。

1 B型肝炎ウイルスとは

レベルA

B型肝炎ウイルス (HBV: hepatitis B virus) とは、血液を介してヒトからヒトへ感染する肝炎ウイルスで、C型肝炎ウイルス (HCV) とともに血清肝炎と呼ばれてきました。

日本のB型慢性肝炎患者の多くは、免疫が未熟な新生児期～幼少期 (2～3歳くらいまで) に感染し、免疫寛容によってキャリア化したもので、主に母子感染が原因です。日本の大多数を占めるゲノタイプCとBは成人期に感染してもキャリア化することはまれでしたが、最近欧米型のゲノタイプAが性的接触によって成人間に伝播し、急性感染者の一部がキャリア化しています (ゲノタイプに関しては後述)。

ウイルス粒子は、不完全2本鎖のウイルスDNAとポリメラーゼ蛋白をスクレオカプシド蛋白 (HBVの場合、hepatitis B core = HBe抗原と呼びます) が内包し、この外側を、分子量が異なる三種類のエンベロープ蛋白が覆うというウイル

スの基本構造をとっています (図1)。エンベロープを形成する三種類の蛋白のなかで割合の最も高いmajor S (図1の■) は、ウイルス粒子の表面を覆う蛋白という意味からHBs (hepatitis B surface) 抗原と命名されています。

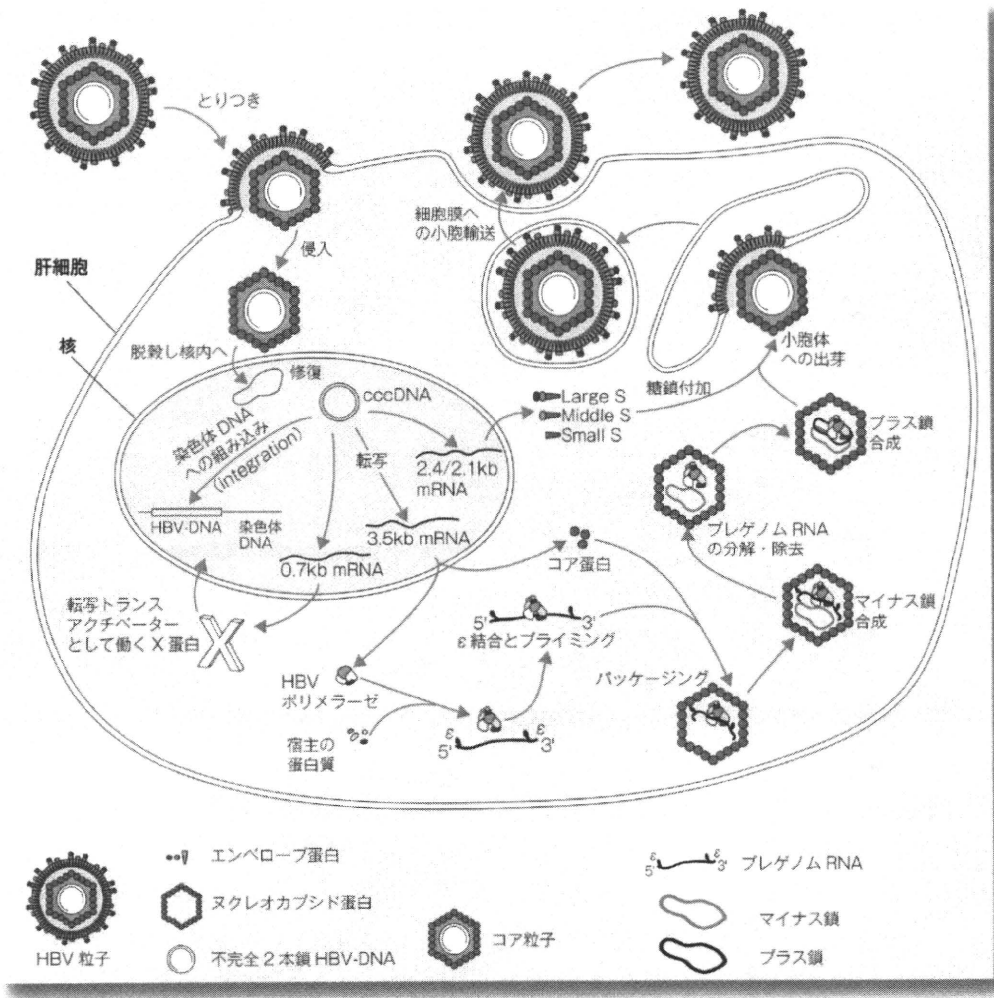
豆知識

HBe抗原の「e」の意味

HBs抗原・抗体の「s」、HBc抗原・抗体の「c」は、それぞれsurface、coreの頭文字をとっています。では、HBe抗原・抗体の「e」の意味は何でしょうか？ envelopeの「e」は不正解です。envelope蛋白はHBs抗原ですから……。

HBe抗原はAustralia抗原の発見から約10年後の1972年に、Magnius博士 (弟子) とEspmark博士 (師匠) によって報告されました。当時の様子をご存じの先生方によると、Magnius博士が師匠に敬意を表し、Espmark博士の頭文字「e」をとって、発見した蛋白をHBe抗原と名付けたというのが隠された真相のようです。

レベルC 図1 HBVのライフサイクル



文献1、2改変

2 HBVのライフサイクル (図1)

レベルC

血液中を流れてきたHBV粒子はまず肝細胞にとりつきます。HBV粒子は肝細胞に取り込まれ、HBs抗原などのエンベロープ蛋白が剥がれていきます。細胞内にはコア粒子の形で侵入し、次にコア抗原が剥がされ(=脱殻)、不完全2本鎖のHBV-DNAが核内に入ります。その後、HBV-DNAは完全2本鎖に補修され(閉環2本鎖DNA

= covalently closed circular DNA : cccDNA という形をとります)、そのプラス鎖からmRNAが転写され、各蛋白質(HBs抗原、HBe抗原など)が翻訳されていきます。

またHBVはDNAウイルスでありながら、複製の様式は、いったんプレゲノムRNAというRNAに転写された後、これを鋳型にしてDNAが逆転写されるという複雑な過程をとります。この過程はまず、HBe抗原がプレゲノムRNAの「ε」(イブシロン)という二次構造を認識し、ポリメラーゼ

図 2…「プレコア+コア」蛋白の翻訳後修飾

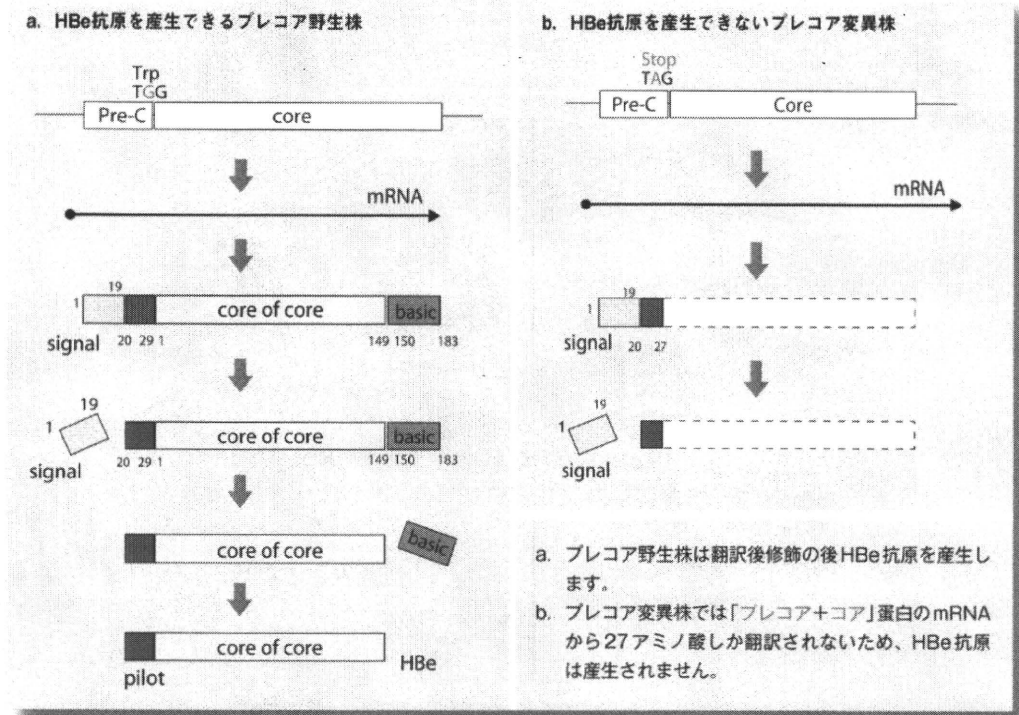
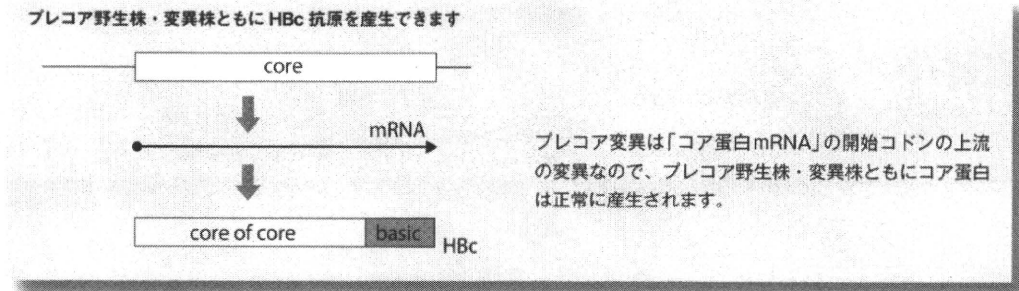


図 3… コア蛋白

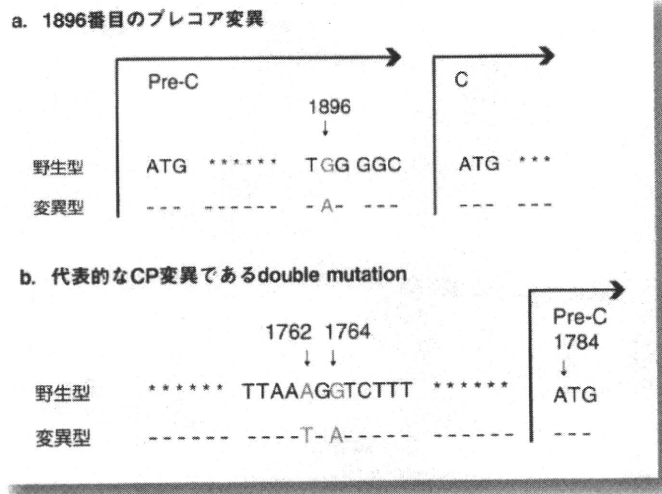


蛋白とともに内包し、コア粒子を形成することから始まります。コア粒子の中で、プレゲノムRNAからマイナス鎖DNAが合成され、その後プラス鎖DNAが合成されます。このコア粒子をHBs抗原など三種類のエンベロープ蛋白が囲い込み、完成されたHBV粒子は細胞外に旅立っていきます。

HBV-DNAはときにヒト染色体DNAに組み込

まれ、発癌の一因になると考えられています。一方、HBVがコードするX蛋白は、発癌に関与する遺伝子群のプロモーター活性を上げることによって肝発癌の一因となっている可能性が示されています。

図4…プレコア変異とCP変異



3 HBc抗原とHBe抗原 レベルB

HBVの3.5kb mRNA (図1)は5'-端が異なるものからなり、①プレコア(Pre-C)の開始コドンから「プレコア+コア」蛋白が翻訳されるものと、②コア(core)の開始コドンからHBc抗原が翻訳されるものがあります(図2、3)。

1. HBe抗原とプレコア変異

「プレコア+コア」蛋白は産生されるとN端の分泌シグナルによって小胞体に移動し、N端の19アミノ酸が切断されます。そののちゴルジ装置に移動し、ゴルジ装置のプロテアーゼによってC端の塩基性アミノ酸が豊富な領域が切断され、成熟したHBe抗原が産生され、細胞外に分泌されます(図2a)。

ところが1896番目の塩基GがAに変異することによって、コドン/翻訳されるアミノ酸がTGG/トリプトファンからTAG/終止コドンとなり、蛋白がそこで途切れてしまいます。そのため、このプレコア変異(Pre-core mutant)が生じると成熟したHBe抗原を産生できなくなります(図2b)。

2. HBe抗原とコアプロモーター領域の変異

「プレコア+コア」蛋白のmRNAの転写を制御するプロモーター領域(一般にbasic core promoterと呼ばれます)の1762番目がA→T、1764番目がG→Aと両方とも変異(double mutation)すると転写活性が約3分の1に低下することが知られています(図4b)。この変異(core promoter領域なのでCP変異と略されます)は、HBe抗原を産生できるが、野生株に比較して産生量が低下していることを示します。

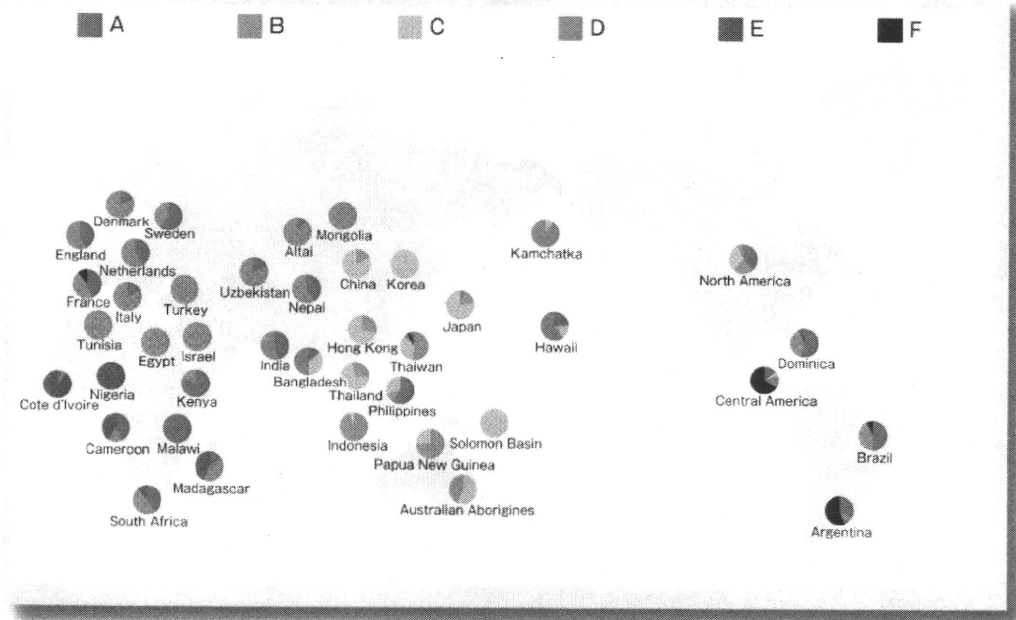
3. HBc抗原

N端側にはコア抗原どうしが集合するための領域、C端側には塩基性アミノ酸が豊富でウイルス遺伝子を捕獲しておく領域が存在します。上記のプレコア変異はコア抗原のアミノ酸配列には影響しません(図3)。

4 HBVゲノタイプ レベルB

HBVはその塩基配列の相同性から、AからHまでの八つのゲノタイプに分類されます(図5)。日本は大半(約85%)がゲノタイプCで、残りはゲノタイプBが約12%、ゲノタイプAは2%前後

レベルC 図5…世界のHBVゲノタイプの分布



文献3より

です。最近、さらに細分化したサブゲノタイプが提唱されており、ゲノタイプAはAa/A1 (a: Africa/Asia) と Ae/A2 (e: Europe)、BはBj/B1 (j: Japan) と Ba/B2 (a: Asia) など、CはCs/C1 (s: Southeast Asia) と Ce/C2 (e: East Asia) などに分かります。日本のゲノタイプCおよびBはそれぞれCe/C2、Bj/B1が主たるサブゲノタイプです。各ゲノタイプ、サブゲノタイプで、その臨床像や治療効果が異なるため、その情報はきわめて重要ですが、現在のところ保険適用外検査です(近々、適用になる可能性があります)。

● 文献

- 1) Ghany, M. et al. Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 132, 2007, 1574-85.
- 2) Wands, JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 351, 2004, 1567-70.
- 3) Miyakawa, Y. et al. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*. 46, 2003, 329-38.

豆知識

Australia 抗原とアボリジニ

1963年、Blumberg博士は、オーストラリアの先住民アボリジニの血清が、頻りに輸血を受けている血友病患者の血清と寒天ゲル内で沈降反応を起こすことを見だし、オーストラリア抗原と名付けました。後に判明したHBs抗原です。

アボリジニは、オーストラリア大陸が東南アジアとまだ陸続きであった約5万年前に、アジアから移り住んだ先住民です。アボリジニ(図5の Australian Aborigines)のHBVゲノタイプはCとDですが、アジアから運んで行ったゲノタイプCに、キャプテン・クックがオーストラリア大陸を発見して以降ヨーロッパから持ち込んだであろうゲノタイプDが混在しています。HBVゲノタイプからも、太古の昔、アジア大陸とオーストラリア大陸が陸続きであったことを伺い知ることができます。

4 B型肝炎の診断と治療

2 B型慢性肝炎の自然史と診断

1 診断の第一歩とHBVマーカーでのフォローの基本

国立病院機構大阪医療センター消化器科 科長 三田英治

B型慢性肝炎診療は、C型肝炎に比べて難しいという印象を持つレジデントや研修医が多いのではないのでしょうか？ HBVマーカーや変異の解釈が難解であったり、肝合成能が十分なのにエコーをすれば明らかにmesh patternだったり、「肝炎としては無症候性・進行度も軽微」の若年HBVキャリアからいきなり肝細胞癌が発生したり……ということを経験します。しっかりとポイントを押さえるようにしましょう。

要点 **レベルA** HBs抗原が陽性であれば、HBVキャリアと判断して差し支えありません。初診なら病状把握には、HBe抗原・抗体測定、HBV-DNA量測定、腹部エコーが必須です。

レベルB 血液検査結果と肝組織所見が乖離することがあるので、肝生検で病変の進行度を評価することが重要です。

1 診断の第一歩

B型慢性肝炎を疑えば、まずHBs抗原を測定し、陽性であればHBVキャリアと考えて差し支えありません。HBs抗原陽性が確認されたなら、HBV感染の状況を把握するために、①HBs抗体 ②HBe抗原 ③HBe抗体 ④HBV-DNA——を測定します。

2 フォローの基本

レベルA

HBe抗原陽性患者を経過観察するときは、①HBe抗原 ②HBe抗体 ③HBV-DNA——を三点セットで測定しフォローします。HBe抗原とHBe抗体に関しては、陽性・陰性ばかりでなく、抗原価・抗体価もHBV statusの変化を追跡するうえで、重要です。特に「HBe抗原陽性、HBe抗体陰性」が「HBe抗原陰性、HBe抗体陽性」に変化

することはセロコンバージョン (seroconversion、厳密にはHBe-seroconversion、以下SC) と呼ばれ、B型肝炎の鎮静化を意味する一定の日安です。

診療メモ

セロネガティブ (seronegative ; SN)

HBe抗原陽性・HBe抗体陰性の状態からSCまで至らず、「HBe抗原陰性・HBe抗体陰性」となる場合があります。この状態をSNと呼んでいます。

「seronegative」は別にHBe抗原が陰性の場合のみに使用されるものではなく、「何らかの血液マーカーが陰性」という意味です。実際、PubMedで「seronegative not HBV」を検索すると10,000件以上がヒットします。しかし、B型肝炎を論じる場合のSNは「HBe抗原が陰性で、かつHBe抗体も陰性」のローカルルールだと覚えておいてください。

一方、HBe抗原・HBe抗体がともに陽性のケースがありますが、この場合はHBe抗原陽性に意味があります。こんなところが、HBVマーカーが煩雑……といわれるゆえんでしょうか。

4

B型肝炎の診断と治療

2

B型慢性肝炎の自然史と診断

SCあるいはSNに至るとHBV-DNA量が低下し、肝炎が鎮静化するのが一般的です。しかしSCあるいはSNが起こってもHBV-DNAが高ウイルス量(5 log copies/mL以上)で、肝炎が活動性を呈する症例が少なからず存在することがわかってきました。HBVの増殖が活発でも、HBe抗原が産生できないプレコア変異 ▶ p.109 が大半を占めたり、HBe抗原の産生が低下しているコアプロモーター変異 ▶ p.109 だったりすると、血中HBV-DNAが高値でもHBe抗原が陰性(すなわちSCやSN)となるわけです。しかし、肝細胞でのHBV増殖はさかんなわけで、活動性の肝炎を認めることがあります。活動性が否かはALT値で判断します。

したがって、HBe抗原陰性でも経過観察のHBVマーカーの基本は①HBe抗原 ②HBe抗体 ③HBV-DNA——の三点セットです。一方、SCあるいはSNが起こりHBV-DNA量が4 log copies/mL未満では、肝炎が鎮静化され肝酵素正常範囲が継続できることが多いといえます。

診療メモ

HBV-DNAが高値で、HBe抗原陰性とはどういうことを指すのでしょうか？ HBe抗原というのは血中に分泌される蛋白でしたね。▶ p.109 HBVの増殖がさかんなのに、HBe抗原が作れない状態を意味していますので、このHBVはプレコア変異もしくはコアプロモーター変異を生じているわけです。

3 まとめ

レベルA

以上、B型慢性肝疾患のHBVマーカーのフォローの基本は①HBe抗原 ②HBe抗体 ③HBV-DNA——の三点セットと覚えてください。これに加え、病状の把握のために肝機能検査、末梢血・止血凝固検査、肝腫瘍マーカー、そして画像検査としての腹部エコーがB型肝炎診療の核となります。特にB型慢性肝疾患の治療ガイドラインを活用するには、ALT値・肝病変の進行度に加えHBe抗原・HBV-DNAの情報が必須となっています。また、HBs抗原とHBs抗体ですが、抗原価の推移を比較するため一定の期間をあけて測定することがあります(診察ごとの測定は必要ありません)。特にSCを起こし、HBV-DNAが測定感度未満の症例では、HBs抗原が陰性化することがあり、HBs抗原価が経過観察の指標になります。

診療メモ

肝病変の進行度はできれば肝生検で！

B型慢性肝疾患の場合、血液検査成績で予想した肝病変の進行度と、実際肝生検で得られた肝組織像との間に乖離を認めることがあります。したがって肝生検での検討が望ましいのですが、肝合成能や肝線維化マーカーで評価したり、肝硬変診断の判別式 ▶ p.12 を利用したりして、肝病変の進行度を評価します。