

Table 3. B型肝炎の再活性化対策

- | |
|---|
| 1. HBIG や HB ワクチンによる HBs 抗体価の維持.
2. 核酸アナログ薬の予防投与.
3. 血中 HBV DNA の定期検査による早期発見. |
|---|

HB ワクチンのみで HBs 抗体価の維持が可能になっている。最初に核酸アナログ薬の予防投与を行い、その後 HB ワクチンで HBs 抗体価を維持する施設もある。

核酸アナログ薬の予防投与は de novo B型肝炎の予防に有効であると考えられている。また、同薬は副作用が少なく経口薬であることから使いやすい薬物である。しかし、薬価が高く de novo B型肝炎の予防に保険適応がないことが最大の問題点である。今後、核酸アナログ薬の予防投与を一般化するためには解決すべき課題は多い。その中で、de novo B型肝炎を発症しやすい条件をさらに詳細に解明し、費用対効果を向上させることが特に重要と考えられる。

De novo B型肝炎対策として定期的に血中の HBV DNA を測定し、HBV の再増殖がみられた時点で核酸アナログ薬を投与する方法が提案されている。この方法の基になった研究が Hui ら³⁵⁾の報告である。彼らは de novo 肝炎患者を詳細に検討した結果、再活性化する症例ではまず HBV DNA が血中で陽性となり、それから中央値で 10 週後に HBs 抗原が陽転化し、さらに中央値で 18 週後に ALT 値が上昇して肝炎が再燃することを明らかにした。このように、血中 HBV DNA が陽性になってから肝炎を発症するまでの期間は十分長いので、血中 HBV DNA 量を定期的に検査し、前値の 100 倍に増加した時点で核酸アナログ薬を投与する予防策を提案をした。これに対し、Liu ら³⁶⁾は核酸アナログを予防的に内服させた方が費用の面で効果的ではないかと反論している。

日本での de novo B型肝炎に対する対策は厚生労働省の班会議を中心に進められている。鹿児島大学の坪内教授を中心として作られた「免疫抑制・科学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン」は日本で最初の指針である³⁷⁾。このガイドラインの要点は血中 HBV DNA を免疫抑

制・化学療法終了後少なくとも 12 カ月間、毎月測定し、HBV の再増殖がみられた時点で核酸アナログ薬を投与する方法である。また、この対策を前向きコホートで検証する研究が名古屋市大の楠本先生を中心としたグループなどで行われており、血中 HBV DNA をモニターする方法の有効性が確認されつつある。

おわりに

以上、B型肝炎の再活性化について述べた。医療の進歩にともない、今後も新しい免疫抑制薬や化学療法薬が開発され、さらにこれらの薬剤を使用する機会も増えると予測される。B型肝炎再活性化に対する対策はその検討が開始されたばかりで、現状では十分とはいえない。この肝炎をなくすためには、今後さらなる基礎および臨床研究が必要である。

文 献

- 1) Purcell RH: The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology* 104; 955-963: 1993
- 2) Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 337; 1733-1745: 1997
- 3) Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al: Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol* 15; 1356-1361: 2000
- 4) Tanaka E, Umemura T: History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the World. *Clin J Gastroenterol* 1; 83-86: 2008
- 5) Kock J, Schlicht HJ: Analysis of the earliest steps of hepadnavirus replication: genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity. *J Virol* 67; 4867-4874: 1993
- 6) Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J: Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepadnavirus-infected cells. *Cell* 47; 451-460: 1986
- 7) Tuttleman JS, Pugh JC, Summers JW: In vitro experimental infection of primary duck hepatocyte cultures with duck hepatitis B virus. *J Virol* 58; 17-25: 1986
- 8) Liang TJ: Hepatitis B: the virus and disease. *Hepatology* 49(5 Suppl); S13-S21: 2009
- 9) Kimura T, Ohno N, Terada N, et al: Hepatitis B virus DNA-negative Dane particles lack core protein but contain a 22-kDa precore protein without

- C-terminal arginine-rich domain. *J Biol Chem* 280 : 21713-21719 : 2005
- 10) Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, et al : Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 126 : 1750-1758 : 2004
 - 11) Mason AL, Xu L, Guo L, et al : Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 27 : 1736-1742 : 1998
 - 12) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al : Management of hepatitis B : summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 45 : 1056-1075 : 2007
 - 13) Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, et al : Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 1627-1631 : 1986
 - 14) Tur-Kaspa R, Laub O : Corticosteroids stimulate hepatitis B virus DNA, mRNA and protein production in a stable expression system. *J Hepatol* 11 : 34-36 : 1990
 - 15) Tur-Kaspa R, Shaul Y, Moore DD, et al : The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. *Virology* 167 : 630-633 : 1988
 - 16) Lau GK : Hepatitis B reactivation after chemotherapy : two decades of clinical research. *Hepatol Int* 2 : 152-162 : 2008
 - 17) Hoofnagle JH : Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 49 (Suppl) : S156-S165 : 2009
 - 18) Lok AS, McMahon BJ : Chronic hepatitis B. *Hepatology* 45 : 507-539 : 2007
 - 19) Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al : A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma : a randomized trial. *Hepatology* 47 : 844-853 : 2008
 - 20) Saab S, Dong MH, Joseph TA, et al : Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma : a decision analysis model. *Hepatology* 46 : 1049-1056 : 2007
 - 21) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al : The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 2 : 1104-1108 : 1996
 - 22) Wands JR, Chura CM, Roll FJ, et al : Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 68 : 105-112 : 1975
 - 23) 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* 100 : 182-188 : 1991
 - 24) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al : Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 65 : 494-499 : 1998
 - 25) Chazouillères O, Mamish D, Kim M, et al : "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. *Lancet* 343 : 142-146 : 1994
 - 26) Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al : Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Gastroenterology* 113 : 1668-1674 : 1997
 - 27) Dodson SF, Issa S, Araya V, et al : Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 64 : 1582-1584 : 1997
 - 28) Douglas DD, Rakela J, Taswell HF, et al : Hepatitis B virus replication patterns after orthotopic liver transplantation : de novo versus recurrent infection. *Transplant Proc* 25 : 1755-1757 : 1993
 - 29) Douglas DD, Rakela J, Wright TL, et al : The clinical course of transplantation-associated de novo hepatitis B infection in the liver transplant recipient. *Liver Transpl Surg* 3 : 105-111 : 1997
 - 30) Lowell JA, Howard TK, White HM, et al : Serological evidence of past hepatitis B infection in liver donor and hepatitis B infection in liver allograft. *Lancet* 345 : 1084-1085 : 1995
 - 31) Roche B, Samuel D, Gigou M, et al : De novo and apparent de novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *J Hepatol* 26 : 517-526 : 1997
 - 32) Rokuhara A, Tanaka E, Yagi S, et al : De novo infection of hepatitis B virus in patients with orthotopic liver transplantation : analysis by determining complete sequence of the genome. *J Med Virol* 62 : 471-478 : 2000
 - 33) Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, et al : The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg (-), HBcAb (+), HBIgM (-) organ donors. *Transplantation* 59 : 230-234 : 1995
 - 34) Dervite I, Hober D, Morel P : Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J*

- Med 344 ; 68-69 : 2001
- 35) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al : Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131 ; 59-68 : 2006
- 36) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al : Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 27 ; 605-611 : 2009
- 37) Chen PM, Chiou TJ, Liu JH, et al : Hepatitis C virus infection and chronic liver disease after bone marrow transplantation—the Taiwan experience. *Transplant Proc* 25 (Suppl) ; 65-66 : 1993
- 38) Chen PM, Fan S, Liu JH, et al : Reactivation of hepatitis B virus in two chronic GVHD patients after transplant. *Int J Hematol* 58 ; 183-188 : 1993
- 39) Goyama S, Kanda Y, Nannya Y, et al : Reverse seroconversion of hepatitis B virus after hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 43 ; 2159-2163 : 2002
- 40) Gunji Y, Sakamoto K, Sato S, et al : Acutely exaggerated hepatitis B induced by the withdrawal of immunosuppressants in a seroconverted renal transplant recipient : report of a case. *Surg Today* 32 ; 472-475 : 2002
- 41) Iwai K, Tashima M, Itoh M, et al : Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient ; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period. *Bone Marrow Transplant* 25 ; 105-108 : 2000
- 42) Kitano K, Kobayashi H, Hanamura M, et al : Fulminant hepatitis after allogeneic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promoter region. *Eur J Haematol* 77 ; 255-258 : 2006
- 43) Martin BA, Rowe JM, Kouides PA, et al : Hepatitis B reactivation following allogeneic bone marrow transplantation : case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 15 ; 145-148 : 1995
- 44) Sakamaki H, Sato Y, Mori SI, et al : Hepatitis B virus reactivation in a patient with chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 74 ; 342-346 : 2001
- 45) 井本しおん, 水野石一, 広畑成也, 他 : 造血細胞移植前 HBs 抗体陽性レシピエントにおける移植後慢性 GVHD 治療中の HBV 再増殖—HBV DNA 定量の重要性について. *日本輸血学会雑誌* 48 ; 480-484 : 2002
- 46) Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, et al : Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients : reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 36 ; 1188-1194 : 2009
- 47) Carroll MB, Bond MI : Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Semin Arthritis Rheum* 38 ; 208-217 : 2008
- 48) Robinson H, Walker-Bone K : Anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis among patients with chronic hepatitis B infection. *Rheumatology (Oxford)* 48 ; 448-450 : 2009
- 49) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al : Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 28 ; 718-720 : 2008
- 50) Madonia S, Orlando A, Scimeca D, et al : Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis* 13 ; 508-509 : 2007
- 51) Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, et al : Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 30 ; 1241-1242 : 2010
- 52) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al : Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 67 ; 189-194 : 2008
- 53) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al : Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 47 ; e52-e56 : 2008
- 54) Liu CJ, Kao JH, Chen DS : Kinetics of hepatitis B virus reactivation after chemotherapy : more questions than answers. *Gastroenterology* 131 ; 1656 ; author reply 1656-1657 : 2006
- 55) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他 : 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策 一厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告一. *肝臓* 50 ; 38-42 : 2009

{ 論文受領, 平成 22 年 7 月 5 日 }
 { 受理, 平成 22 年 7 月 22 日 }

<特別寄稿>

日本肝臓学会コンセンサス神戸2009：B型肝炎の診断と治療

溝上 雅史¹⁾ 田中 榮司²⁾ 茶山 一彰³⁾ 田中 靖人⁴⁾
 黒崎 雅之⁵⁾ 泉 並木⁵⁾ 荒瀬 康司⁶⁾ 熊田 博光⁶⁾
 今関 文夫⁷⁾ 横須賀 収^{7)*} 工藤 正俊⁸⁾

索引用語： B型肝炎 自然経過 遺伝子型 ウイルス変異 抗ウイルス剤

はじめに

B型肝炎はアジア・アフリカ諸国に特に多い疾患であるが、その病態はC型肝炎に比べて、やや複雑であり、治療においても迷うことの多い疾患である。従って、B型肝炎の病態・診断・治療に関するコンセンサスを得ることは肝疾患の臨床に携わる者にとって重要である。2009年の第45回日本肝臓学会総会(工藤正俊会長)のコンセンサス パネルディスカッションにおいて、B型肝炎の病態・診断・治療に関するコンセンサス パネルディスカッションが開催された。B型肝炎をテーマとしたコンセンサス パネルディスカッションはこれまで第5回、第7回、第10回の日本肝臓学会大会に於いて行なわれており、今回が4回目となるが、近年、B型肝炎の病態がこれまで以上に明らかにされ、また各種診断法や抗ウイルス剤の発展は目覚しく、この意味で、時機を得たものと考えられる。本稿は、日本肝臓学会における、B型肝炎のコンセンサス パネルディスカッションの発表内容を纏め、アンサーパッド方式で、会場の肝臓学会会員からコンセンサスの得られた事項について記載した。アンサーパッドの参加者は200人であり、アンサーパッドにて3分の2以上の賛同が得

られた事項を Consensus statement とし、うち臨床的に推奨すべきものを Recommendation とした。

コンセンサスの目安となる、エビデンスレベルなどに関しては、各種ガイドラインの標準的な報告システム¹⁾に基づいて記載した。

1. B型肝炎ウイルス (HBV) 感染症の自然経過

自然経過の研究ではランダム化試験などの比較検討がないので、通常のエビデンスレベル分類をこれに当てはめるのは不適切である。2009年に *Hepatology* でB型肝炎が特集されており、ここに自然経過に適合するエビデンスレベル分類が提唱されていたので²⁾、本項目ではこれを用いた。この分類の要約は以下の如くである。Level 1は住民を対象とした経時的なコホート研究で、1aが非キャリアの対照があるもの、1bはこれが無いものに分けられる。Level 2aは医療機関でのコホート研究、2bはコホート研究の中でのケース・コントロール研究、2cはケース・コントロール研究である。Level 3は症例報告や観察研究となる。

キャリアの経過は、ALT値、HBe抗原、HBV DNA量、予測される免疫状態から、これを病期に分けることが可能である^{2)~7)}。Table 1にこれらの病期を示す。また、これらの病期は能動的に変化することが知られている。免疫寛容期では、HBV増殖は活発であるがALT値は正常で、組織学的にも正常か軽度の炎症に留まる。周産期に感染した場合、免疫寛容期は思春期~若年成人まで続く^{8)~10)}。

HBe抗原陽性の慢性肝炎では、HBV排除に働く宿主の免疫反応が起こり肝炎が惹起される。HBe抗原陽性の慢性肝炎が長期に続くと肝硬変へ進行するが、多くの患者ではHBe抗体へセロコンバージョンし非活動性キャリアとなる^{11)~14)}。比較的エビデンスレベルの高い

1) 国立国府台医療センター

2) 信州大学医学部内科学第二講座

3) 広島大学大学院分子病態制御内科学

4) 名古屋市立大学大学院医学研究科ウイルス学・肝疾患センター

5) 武蔵野赤十字病院消化器科

6) 虎の門病院消化器科

7) 千葉大学大学院医学研究院腫瘍内科学

8) 近畿大学医学部消化器内科

*Corresponding author: yokosukao@faculty.chiba-u.jp

<受付日2010年3月3日><採択日2010年3月11日>

Table 1 HBV キャリアの病期 (文献4より改変)

病期	肝炎	血中			肝臓
		DNA	HBeAg	HBsAg	cccDNA
免疫寛容期	-	8-11	+	+	+
慢性肝炎 HBeAg 陽性	通常 持続性	6-10	+	+	+
慢性肝炎 HBeAg 陰性	しばしば 変動	3-8	-	+	+
非活動性キャリア期	-	< 4	-	+	+
回復期	-	-	-	-	+

HBV DNA : log copies/ml

(Level 1b, 2a) 報告から HBe 抗原消失率を整理すると、年率 7-16% となる^{15)~18)}。HBe 抗原のセロコンバージョンと関連する因子としては、年齢 (Level 1b)¹⁸⁾、ALT 値 (Level 1b)、肝炎の急性増悪 (Level 1b)¹⁷⁾¹⁹⁾、遺伝子型 (Level 2c)²⁰⁾²¹⁾などが報告されている。

HBe 抗原陰性になると、総じて予後が良いと考えられていた。しかし、最近、逆に予後が悪い病態が報告され重要な病期の一つとして分類されている。この HBe 抗原陰性慢性肝炎は、HBe 抗原が抗体へセロコンバージョンしても HBV DNA 量が十分低下せず慢性肝炎が持続する場合や、一旦非活動性キャリアとなった後に肝炎の再活性化が起こる場合がある²²⁾。特徴としては、HBV DNA 量は中等度の範囲で変動し (3-8 log copies/ml)、間欠的に激しい肝炎を起こす傾向がある⁶⁾²³⁾。また、この肝炎は HBe 抗原非産生変異株により惹起され²³⁾²⁴⁾、肝硬変や肝癌へ進行しやすいと報告されている^{25)~28)}。

肝発癌と関連する因子は多数報告されている。宿主因子としては、高齢 (Level 1a)、男性 (Level 1a)、肝硬変あり (Level 2a)、家族歴あり (Level 2c) などが報告されている²⁹⁾³⁰⁾。ウイルス因子としては、まず HBV DNA 量 (Level 1b) が重要であるが、これは 35 歳~40 歳以上での因子と考える必要がある^{31)~34)}。その他、HBe 抗原非産生変異である Pre-C、CP 変異 (Level 2a)、遺伝子型、ALT 値 (Level 1b) などが報告されている。環境因子としては、C 型肝炎ウイルス、D 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルスなどの重複感染 (Level 2a)、飲酒 (Level 2c)、アフラトキシン (Level 2c) などが報告されている^{35)~37)}。その他、喫煙、糖尿病、肥満の関与も示唆されている。核酸アナログ薬などの、治療による修飾は後述する³⁸⁾³⁹⁾。

Consensus statement 1:

- 慢性肝炎症例では、HBe 抗原の消失ないしセロコ

ンバージョンに伴い、多くの場合肝炎は沈静化する。しかし、ウイルス量が十分に低下しない、または再上昇する症例では活動性肝炎が持続し、肝発癌の危険性が高いので注意が必要である (Level 1b)。

非活動性キャリア期では HBV に対する宿主の免疫が優位になり、HBV の増殖は持続的に低下する。この結果、肝炎は沈静化し肝発癌率も低いので予後は良いと考えられている⁷⁾¹⁸⁾²²⁾⁴⁰⁾。しかし、自然経過または宿主の免疫抑制により B 型肝炎の再活性化がみられることがあるので経過観察は必要である¹⁷⁾²²⁾。

非活動性キャリアを経過した後、一部では HBs 抗原が陰性化し、回復期となる¹⁸⁾⁴⁰⁾。この時期は、肝炎はなく肝発癌率も低いとされている。しかし、高齢者や肝硬変の HBs 抗原消失例では肝発癌に対する注意が必要である⁴¹⁾⁴²⁾。また、HBs 抗原は陰性化しても肝細胞の核内に cccDNA の形で HBV が残存するので、HBV が完全に排除されたことにはならない。

Consensus statement 2:

2.1. 現行の治療では、HBV を完全に排除することは困難である (Level 2a)。

2.2. 非活動性キャリア、回復期の予後は良好である。しかし、この様な状態になっても B 型肝炎の再活性化および肝発癌の可能性は否定できないので定期的な経過観察が必要である (Level 1b, 2a)。

B 型肝炎の再活性化は、非活動性キャリアからの再活性化と、回復期、すなわち HBV の既往感染からの再活性化がある⁵⁾。また、自然経過で再活性化することもあるが、高度な免疫抑制を伴う治療によるものが最近問題となっている。特に、リツキシマブの使用が肝炎の再活性化と有意に関連している。回復期からの再活性

化である De novo 肝炎の発症率は免疫抑制の程度で異なり、これが強いほど起こりやすい。同肝炎は劇症化率が高く、さらに劇症化すると死亡率は極めて高い^{43)~46)}。このため、何らかの有効な対策が必要である⁴⁷⁾。

Consensus statement 3:

3-1. 免疫抑制により、非活動性キャリアまたは回復期から B 型肝炎の再活性化が起こることがある (Level 2a)。

3-2. 医療の進歩に伴い、再活性化の危険性が高くなった (Level 2a)。

3-3. B 型肝炎の再活性化は劇症化などの重篤な病態を惹起する (Level 2a)。

Recommendation 1:

B 型肝炎の診療では、HBe 抗原の消失ないしセロコンバージョンに加え、ウイルス量の十分な低下と、これらに伴う肝炎の沈静化を経過観察や治療の指標とする (Level 1b)。

Recommendation 2:

B 型肝炎の治療目標は非活動性キャリアまたは回復期にすることである。ただし、この状態になっても、再活性化および肝発癌に対する注意は継続する (Level 1b)。

Recommendation 3:

免疫抑制に伴う再活性化は重篤な病態を呈することが多く、何らかの対策が必要である (Level 2a)。

2. HBV 遺伝子型と病態・予後

HBV 遺伝子型 (Genotype)

HBV は A 型から J 型までの 9 つの遺伝子型 (Genotype I は C の亜型) に分類され、地域特異性が存在する。すなわち、Genotype A は欧米型 (HBV/Ae) とアジア・アフリカ型 (HBV/Aa) に分類され、Genotype B もアジア型 (HBV/Ba)、日本型 (HBV/Bj) に亜型 (subgenotype) 分類されている⁴⁸⁾。Genotype C (HBV/C) は主にアジアに分布し、D は南ヨーロッパ、エジプト、インドに、E は西アフリカに分布している。そして、Genotype F、H は主に中南米に分布し、G は現在のところ北米、ヨーロッパ、日本から報告され、他の Genotype との共感染が特徴的である。最近、サル配列に近い Genotype J がボルネオ渡航歴のある日本人より分離された。こうした系統解析により、HBV Genotype

の地理的分布が明らかとなり、HBV の感染経路や起源を探求することが可能となった。現在までに、Genotype による臨床的差異は数多く報告されており、この遺伝子型分類の有用性が明らかにされている^{48)~50)}。

B 型肝炎の新規感染とその現状

現在、垂直感染や輸血後肝炎はほぼ制御可能となっており、医療行為による HBV 新規感染者は顕著に減少した。しかしながら、近年、ユニバーサル HB ワクチンが実施されていないわが国において B 型急性肝炎は性行為感染症として増加しており、国際交流の増加や、性の多様化が深く関与していると考えられる。興味深いことに B 型急性肝炎における遺伝子型の分布に関しては、従来 B 型慢性肝炎患者においては、少数 (2% 未満) しか存在しないとされていた遺伝子型 A (HBV/A) の頻度が高いことが報告されている^{49)~52)}。Orito らは、全国多施設共同研究を行い、1982 年から 2005 年までに解析可能であった 485 例で検討を行った⁴⁹⁾。HBV/A、B、C の割合はそれぞれ 19%、12%、68% で、B 型慢性肝炎患者に比べ HBV/A の割合が高く、年別に検討すると、近年この傾向はより強くなっている。特に、都市部では HBV/A の割合が多く、要因として異人種間交流の機会の増加、性風俗もしくは違法薬物の乱用が盛んになっていることが考えられた。山田らによると、近年この傾向は顕著となり、特に首都圏の B 型急性肝炎における 2006~2008 年での HBV/A の割合は 72% と驚くべき状況となっている⁵³⁾。この HBV/A による急性肝炎の特徴として、わが国に主に存在する HBV/B、C に比べて、肝炎の程度は軽いが、遷延化あるいは慢性化する可能性が高いという報告があり^{50)~52)}、わが国において、HBV/A が蔓延することが危惧されている。実際、Matsuura らは、2005~2006 に全国 16 施設共同研究で、B 型慢性肝炎患者 1271 例における HBV 遺伝子型の再調査を行ったところ、HBV/A が 2000~2001 年の調査時と比べ約 2 倍増加し (3.5%)、遺伝子系統解析からは、わが国のなかで HBV/A 株はすでに複数存在し、水平感染により蔓延していることが示唆された⁵⁴⁾。

HBV genotype と病態進展

アジアにおいて HBV 感染は肝癌の最大の要因となっている。さらに、高齢、男性、肝硬変などが、発癌リスク因子である⁵⁵⁾⁵⁶⁾。アジアにおける最近のコホート研究や症例-対照研究において、HBV DNA レベル⁵⁷⁾⁵⁸⁾、コアプロモーター変異⁵⁹⁾、HBV Genotype C (特に Ce/C2) が肝癌に関連した因子であることが報告されてい

る⁶⁰⁾。特に、高ウイルス量の Genotype C 患者のリスクが最も高い。アジア以外でのコホート研究を見てみると、アラスカでは Genotype F⁶¹⁾、南アフリカでは Genotype Aa/A1 が肝臓に関連しているとする報告がみられる⁶²⁾。一方、スペインにおける前向き研究では、Genotype Ae/A2 感染患者の自然経過は最も良好で、累積 ALT 正常化率及び HBV DNA 陰性化率、HBsAg 消失率が有意に高い⁶³⁾。

Consensus statement 4:

4.1. 本邦の B 型急性肝炎では、Genotype A が増加している。Genotype A には、遷延化・慢性化する症例が見られるが、抗ウイルス療法により阻止できる (Level 3)。

4.2. B 型慢性肝炎や無症候性キャリアでも Genotype A が増加傾向である (Level 3)。

4.3. Genotype C は B より予後が悪い (Level 2a, Grade B)。

4.4. Genotype A は D より自然経過良好 (Level 2a, Grade B)。

3. ウイルス変異と病態

B 型肝炎ウイルス (HBV) は DNA ウイルスでありながら複製に逆転写過程があり、ポリメラーゼに校正機能がないため変異を起こしやすい。B 型肝炎は無症候性キャリアから劇症肝炎、慢性肝炎から肝硬変、肝臓と様々な病態を呈し、これらの各種病態には宿主因子、環境因子とともにウイルス因子が深く関連している。

B 型肝炎の自然史において、HBe 抗原のセロコンバージョンは肝炎の鎮静化という点で重要である。HBV の増殖低下に伴う HBe 抗原産生の減少以外に、precore 領域の 1896 番目の塩基が G から A に変わる (G1896A 変異) ことによりトリプトファンから停止コドンになり HBe 抗原が産生されなくなったり^{64)~66)}、コアプロモーター領域の A1762T/G1764A 変異で precore m-RNA の転写が低下し HBe 抗原の産生が低下することにより HBe 抗体へセロコンバージョンが生じる^{67)~69)}。HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性になると、血液中 HBV-DNA の G1896A 変異、A1762T/G1764A 変異の頻度が増加し^{70)~72)}、これら変異ウイルスは複製能を維持し肝炎の進展に関与している可能性がある (Level 2b)。

Consensus statement 5:

HBe 抗原の産生には、プレコア停止コドン変異 (G1896A) とコアプロモーター変異 (A1762T/G1764A) が関与している (Level 2b, Grade B)。

急性肝炎の劇症化例には G1896A 停止コドン変異、A1762T/G1764A 変異が認められる。本邦における劇症肝炎にはこれらの変異が関与しているとの報告が多くみられ^{73)~75)}、近年 Genotype Bj と G1896A 停止コドン変異が有意な因子であると報告されている⁷⁶⁾ (Level 3)。一方、欧米からは必ずしも有意な因子ではないという結果が報告されている^{77)~79)}。この違いは地域による Genotype の違い、すなわち欧米では G1896A 変異を起こしにくい Genotype Ae が多く、起こしやすい Bj が少ない、ことが影響している可能性がある⁸⁰⁾。

HBe 抗原陽性無症候性キャリアでは遺伝子変異の頻度は低いが、肝炎を発症すると種々の変異が生じ、特にコアプロモーター領域の A1762T/G1764A 変異は肝発癌に関与する有意な因子であると報告されている^{81)~88)} (Level 2a)。また、他に pre-S 遺伝子の欠損は肝硬変への進展、肝発癌に関連した有意な因子であると報告されている^{89)~93)} (Level 3)。

Consensus statement 6:

肝発癌例にコアプロモーター変異 (A1762T/G1764A) が高頻度に認められる (Level 2a, Grade B)。

B 型肝炎ワクチン接種後に抗体産生が見られたにもかかわらず肝炎を生じた母子感染例や肝移植後にヒト B 型肝炎免疫グロブリンを接種し抗体が維持されたにも関わらずウイルス増殖と肝炎の再燃を生じた症例などで HBs 蛋白 (s) の抗原決定基である 145 番目のアミノ酸がグリシンからアルギニンに変わる遺伝子変異 (sG145R など) を有する escape mutant が報告されている^{94)~97)} (Level 4)。また、HBs 蛋白遺伝子とポリメラーゼ遺伝子が重なっていることから、核酸アナログ製剤によるポリメラーゼ遺伝子の耐性変異が、HBs 蛋白の抗原性を変える可能性が報告されている^{98)~103)} (rtM204V と sI195M など)。

核酸アナログ製剤の長期投与によりポリメラーゼ遺伝子の逆転写酵素 (rt) をコードする領域に特定の遺伝子変異を生じ薬剤耐性ウイルスが出現する。Lamivudine (LVD) 耐性変異はポリメラーゼ活性中心の rtM204V/I を生じ、rtL180M により複製の回復が見られる^{104)~106)}。Adefovir (ADV) 耐性変異は rtN236T, rtI233V, rtA181V に生じる¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾。Entecavir (ETV) は rtM204V, rtL180M に加えて rtM250V, rtT184G, rtS202I のどれか一つの変異が薬剤耐性に関与している¹⁰⁹⁾¹¹⁰⁾ (Level 4)。

Table 2a B 型肝炎のコンセンサス

コンセンサス Number	Statement	Level	Grade
コンセンサス 1	慢性肝炎症例では, HBe 抗原の消失ないしセロコンバージョンに伴い, 多くの場合肝炎は沈静化する. しかし, ウイルス量が十分に低下しない, または再上昇する症例では活動性肝炎が持続し, 肝発癌の危険性が高いので注意が必要である	Level 1b	
コンセンサス 2-1	現行の治療では, HBV を完全に排除することは困難である	Level 2a	
コンセンサス 2-2	非活動性キャリア, 回復期の予後は良好である. しかし, この様な状態になっても B 型肝炎の再活性化および肝発癌の可能性は否定できないので定期的な経過観察が必要である	Level 1b, 2a	
コンセンサス 3-1	免疫抑制により, 非活動性キャリアまたは回復期から B 型肝炎の再活性化が起こることがある	Level 2a	
コンセンサス 3-2	医療の進歩に伴い, 再活性化の危険性が高くなった	Level 2a	
コンセンサス 3-3	B 型肝炎の再活性化は劇症化などの重篤な病態を惹起する	Level 2a	
コンセンサス 4-1	本邦の B 型急性肝炎では, Genotype A が増加している. Genotype A には, 遷延化・慢性化する症例が見られるが, 抗ウイルス療法により阻止できる	Level 3	
コンセンサス 4-2	B 型慢性肝炎や無症候性キャリアでも Genotype A が増加傾向である	Level 3	
コンセンサス 4-3	Genotype C は B より予後が悪い.	Level 2a	Grade B
コンセンサス 4-4	Genotype A は D より自然経過良好.	Level 2a	Grade B
コンセンサス 5	HBe 抗原の産生には, プレコア停止コドン変異 (G1896A) とコアプロモーター変異 (A1762T/G1764A) が関与している	Level 2b	Grade B
コンセンサス 6	肝発癌例にコアプロモーター変異 (A1762T/G1764A) が高頻度に認められる	Level 2a	Grade B
コンセンサス 7-1	HBs 抗原蛋白 (s) の抗原決定基 (sG145R など) の遺伝子変異により, B 型肝炎ワクチンや HBIG 投与に対する escape mutant が生じる	Level 4	Grade C
コンセンサス 7-2	核酸アナログ製剤投与により薬剤特異的な耐性変異が生じる	Level 4	Grade C
コンセンサス 8	核酸アナログ薬によるウイルス量のコントロールは肝発癌率を低下させる	Level 1b	Grade B
コンセンサス 9-1	HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は, 無治療と比較し, HBs 抗原の陰性化率, HBe 抗原の陰性化率, セロコンバージョン率, HBVDNA 陰性化率, ALT 正常化率が有意に高い. 24—48 週の長期投与により, 治療効果が向上する	Level 1a, 1b	
コンセンサス 9-2	インターフェロン治療によるセロコンバージョンは, 80% 以上の症例で長期持続する. 欧米人でみられる HBs 抗原の陰性化はアジア人では稀である.	Level 1b	
コンセンサス 10-1	HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療では, HBV 陰性化が治療終了後も持続するのは 50% 未満である.	Level 1b	
コンセンサス 10-2	HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療では, 48 週以上の長期治療により, 治療効果が向上する	Level 2b	
コンセンサス 11-1	インターフェロン治療は, 肝硬変への進行, 肝細胞癌の発生を抑制する	Level 1a	
コンセンサス 11-2	インターフェロン治療は, 生命予後を改善する	Level 1b	

Table 2b B型肝炎のリコメンデーション

リコメンデーション Number	Statement	Level	Grade
リコメンデーション 1	B型肝炎の診療では、HBe抗原の消失ないしセロコンバージョンに加え、ウイルス量の十分な低下と、これらに伴う肝炎の沈静化を経過観察や治療の指標とする。	Level 1b	
リコメンデーション 2	B型肝炎の治療目標は非活動性キャリアまたは回復期にあることである。ただし、この状態になっても、再活性化および肝発癌に対する注意は継続する	Level 1b	
リコメンデーション 3	免疫抑制に伴う再活性化は重篤な病態を呈することが多く、何らかの対策が必要である	Level 2a	
リコメンデーション 4-1	抗ウイルス療法の導入は、血液生化学検査値とウイルス検査値の両方に基づいて検討されるべきである。	Level 2a	Grade B
リコメンデーション 4-2	抗ウイルス療法はウイルス量は低いが肝線維化が進行した症例において検討されるべきである。	Level 2a	Grade B
リコメンデーション 4-3	肝生検は（もし可能ならば）、抗ウイルス療法の導入の決定に有用である	Level 2a	Grade B
リコメンデーション 5	慢性 B 型肝炎患者に対する抗ウイルス療法の適応：無治療での経過観察は若年者や肝線維化が軽度の患者に対しては考慮されるべきである	Level 3	Grade B
リコメンデーション 6	B 型慢性肝疾患の核酸アナログによる治療では、効果およびウイルス耐性からみて ETV が第 1 選択と考えられる。	Level 1b	Grade A
リコメンデーション 7	LVD 耐性の B 型慢性肝疾患例に対しては ETV、あるいは ADV への switch に比し、LDV/LVD + ADV の併用投与がその後の耐性および治療効果からみて良好と考えられる。	Level 1b	Grade B
リコメンデーション 8	インターフェロン治療効果が期待できるのは、若年者、ALT 値が高い例、組織学的炎症の程度が強い例、血中 HBVDNA 量少ない例、genotype A、B である。これらの症例ではインターフェロン治療を検討する。	Level 2a, 2b	Grade B
リコメンデーション 9	非代償性肝硬変は、インターフェロン治療の禁忌である	Level 4	Grade D

Consensus statement 7:

7-1. HBs 抗原蛋白 (s) の抗原決定基 (sG145R など) の遺伝子変異により、B 型肝炎ワクチンや HBIG 投与に対する escape mutant が生じる (Level 4, Grade C).

7-2. 核酸アナログ製剤投与により薬剤特異的な耐性変異が生じる (Level 4, Grade C).

B 型肝炎では、劇症肝炎、肝硬変や肝癌、薬剤耐性に関連した遺伝子変異が多く報告されており、今後は機能解析により変異と病態との関連を検討する必要がある。

4. B 型肝炎の治療

B 型肝炎ウイルス (HBV) が一旦肝臓内で持続感染を起こすと、それを排除することはとても難しい。HBs

抗原陽性の無症候性キャリアにおける HBs 抗原の自然消失率は年率 1-2% である、と報告されている¹¹⁾。それ故、慢性 B 型肝炎治療の第一の目標は、肝硬変への進行を抑え、肝細胞癌の発現を防ぐことである。

慢性 B 型肝炎患者に対して抗ウイルス療法を開始するときに重要なことは、各々の患者の肝線維化のステージを評価することである。もし可能ならば、肝線維化の程度を決定するのに十分な情報を手に入れるため、肝生検を施行するべきである。もし慢性 B 型肝炎患者の肝線維化の程度が中等度～高度の場合、または患者がすでに肝硬変になっている場合、抗ウイルス療法の導入が検討されるべきである。また肝の炎症の程度が高度である場合あるいは肝の線維化が急速に進行している場合にも抗ウイルス療法の開始が検討されるべきである。

肝線維化の進行や肝細胞癌の発現を防ぐために、血

液生化学検査値と同様にウイルス検査の結果に注視することも重要である。台湾で行われた無治療の HBs 抗原陽性者に対する 13 年間の長期予後調査では、HBV DNA の高値と肝細胞癌の累積発癌率あるいは肝硬変への進展率との関連性が示された。HBV DNA が 300 copies/ml 以下の B 型肝炎患者の発癌率は 1.3% であったが、HBV DNA が 1,000,000 copies/ml 以上の B 型肝炎患者の発癌率は 14.9% であった¹¹²⁾。さらに HBV DNA が 300 copies/ml 以下の B 型肝炎患者の肝硬変への進展率は 4.5% であったが、HBV DNA が 1,000,000 copies/ml 以上の B 型肝炎患者の肝硬変への進展率は 36.2% であった¹¹³⁾。それ故、抗ウイルス療法の導入は、血液生化学検査値とウイルス検査値の両方に基づいて検討されるべきである。

上記のごとく HBV DNA の高値は HBV キャリアの予後不良予測因子の一つであるが、アジア人では HBV DNA が低値であっても予後不良の場合がある。HBe 抗原陽性者において、HBV DNA が 10^5 copies/ml 未満であることは組織学的に良好な予後が期待できるが、その一方で 14.3% の患者ではそれでもなお肝硬変への進行が見られた¹¹⁴⁾。肝生検はこのような症例においても重要となる。

Recommendation 4:

慢性 B 型肝炎患者に対する抗ウイルス療法の適応:

4-1 抗ウイルス療法の導入は、血液生化学検査値とウイルス検査値の両方に基づいて検討されるべきである (Level 2a, Grade B)。

4-2 抗ウイルス療法はウイルス量は低いが肝線維化が進行した症例において検討されるべきである (Level 2a, Grade B)。

4-3 肝生検は(もし可能ならば)、抗ウイルス療法の導入の決定に有用である (Level 2a, Grade B)。

一方で HBV 陽性患者の肝線維化の程度が軽度あるいはほとんど見られない時は、無治療で経過観察することも選択肢の一つとして考慮に入れるべきである。一度核酸アナログを用いた抗ウイルス療法を開始すれば、中止することは困難である。それ故、非活動性の無症候性キャリアで肝線維化の程度が比較的軽度の患者においては、無治療での経過観察も有力な治療法の一つとなり得る。

若年者の慢性 B 型肝炎患者、特に HBe 抗原陽性者においては、しばしば肝炎の急性増悪が見られる。このような場合はしばしば HBe のナチュラルセロコンバー

ジョンが生じて非活動性キャリア状態へ移行しうるので、不必要な抗ウイルス療法は慎むべきである。従って無治療での経過観察が若年者や肝線維化が軽度の患者に対しては考慮されるべきである¹²⁾。

また、核酸アナログには長期投与時には耐性株の出現の問題があり、催奇形性の問題もまだ完全には解決されていないため、若年者に対しては慎重に投与すべきと考える。厚生労働省熊田班のガイドラインでは 35 歳未満では投与が推奨されていないが、35 歳と年齢を明示すべきかに関しては、今後のエビデンスの集積をまち、検討を要すると考える。

Recommendation 5:

慢性 B 型肝炎患者に対する抗ウイルス療法の適応:
無治療での経過観察は若年者や肝線維化が軽度の患者に対しては考慮されるべきである (Level 3, Grade B)。

4.1. B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ

B 型慢性肝疾患患者における治療の目的は、①肝硬変への移行さらには肝癌発生を抑制すること、②慢性肝炎経過中の肝炎の重症化・劇症化を防ぐこと、③肝疾患に関連した種々の肝外病変を進展させないこと等である。HBV の複製を継続的に抑制すれば、以上の治療目的が達成される。近年、B 型慢性肝炎に対する核酸アナログによる治療は格段の進歩を遂げており、LVD、ADV、ETV、Telbivudine、Tenofovir 等の核酸アナログが次々に登場してきた^{115)~125)}。現在本邦では、主として LVD、ADV、ETV の 3 剤が主として使用されている。これらの核酸アナログは HBV ポリメラーゼ等の阻害、ウイルス複製の抑制に作用する。

核酸アナログの使用により、重症・劇症肝炎からの回復、肝線維化進展による肝硬変への移行防止、肝細胞癌発症抑制、生命予後の改善がみられるようになってきた。核酸アナログの利点は、①他剤に比し HBV DNA レベルの急激な低下がみられやすいこと、②経口投与可能であること、③副作用が軽微であること等である。一方、問題点は核酸アナログの中止により肝炎の増悪・時に重症化・劇症化がみられうる為、多くの患者が継続的に長期使用している点である。

核酸アナログ薬投与で肝発がん率が低下することが Liaw らにより報告されている (Level 1b)¹²⁶⁾。また、日本でも全国レベルの共同研究が行われ同様の結果が得られたことから¹²⁷⁾、核酸アナログ薬によるウイルス量のコントロールは発癌抑制に有用であると考えられて

いる。

Consensus statement 8:

核酸アナログ薬によるウイルス量のコントロールは肝発癌率を低下させる (Level 1b, Grade B).

核酸アナログ製剤の効果

ETV は本邦では 2006 年保険適応となったグアニン類似核酸であり、1 日 0.5 mg で内服される。Tenny 等によれば、ETV 投与により、HBV DNA の陰性化 (<300 c/ml) は 3 年で 81%、5 年で 93% に達する¹²⁸⁾。一方、ALT の正常化は 1 年 70%、5 年 90% と報告されている。LVD は 1999 年保険認可された薬剤であり、1 日 100 mg で内服される。その副作用は通常軽微である^{129)~131)}。治療効果に関して Chang 等は HBe 抗原陽性患者において ETV は LVD に比し、HBV DNA をより低下させようと報告している¹³²⁾。一方、Lai 等は HBe 抗原陰性患者においても、ETV は LVD に比し肝炎安定化効果良好と報告している¹³³⁾。

ADV に関しても種々の報告がなされている^{134)~136)}。ADV 投与により HBe 抗原陽性では HBV DNA の陰性化 (<300 c/ml) は 1 年で 20%、ALT の正常化は約 50% でみられ、HBe 抗原の陰性化は 1 年 12%、2 年 29%、3 年 43% であった。また、HBe 抗原陰性では HBV DNA の陰性化 (<300 c/ml) は 1 年で 72%、ALT の正常化は約 70% でみられると報告されている。

上述したように ETV は LVD、ADV に比し、治療効果は良好と考えられる。

核酸アナログ使用中の耐性

既に述べたように、核酸アナログ製剤の長期投与によりポリメラーゼ遺伝子の逆転写酵素 (rt) をコードする領域に特定の遺伝子変異を生じ薬剤耐性ウイルスが出現する。核酸アナログ使用による問題点は、投与中の耐性ウイルスの出現である^{137)~140)}。LVD 耐性変異の出現率は 1 年 24%、2 年 40%、3 年 57%、4 年 67%、5 年 71% であり、高率な耐性出現率を示した。一方、ETV の耐性出現率は 1 年 0.2%、2 年 0.5%、3-5 年でも 1.2% までであり、LVD に比し極めて低率であった。ADV は 1 年では耐性はみられなかったが、その後上昇し 2 年 3%、3 年 11%、4 年 18%、5 年では 28% と報告されている¹³⁶⁾。

Recommendation 6:

B 型慢性肝疾患の核酸アナログによる治療では、効果およびウイルス耐性からみて ETV が第 1 選択と考えられる (Level 1b, Grade A).

Lamivudine 耐性例に対する対応

LDV 耐性患者に対する ETV 単独投与への switch 後の効果はやや不良で、ETV48 週投与で HBV DNA 陰性化は約 20% であった。さらに、LVD 耐性例に LVD に切り替えて ETV 単独投与を行った場合、ETV の投与期間が 1.5 年と長期化すると ETV 耐性例の増加がみられる¹²⁸⁾¹⁴¹⁾。LDV から ETV への switch と同様、LDV から ADV への switch でも、耐性の出現率増加と HBV DNA の再増加がみられやすい^{142)~144)}。すなわち、LDV 耐性に ADV 単独投与を行った場合、耐性出現率は 1 年で 6-18%、2 年で 21-38% であった。

一方、LDV 耐性例に対する LDV+ADV の併用療法ではその後の新たな耐性出現率は低率であり、HBV DNA の低値安定化効果も良好と報告されている。

Recommendation 7:

LDV 耐性の B 型慢性肝疾患例に対しては ETV、あるいは ADV への switch に比し、LDV+ADV の併用投与がその後の耐性および治療効果からみて良好と考えられる (Level 1b, Grade B).

4.2. インターフェロン治療

インターフェロン (IFN) は、B 型慢性肝炎に対して認可された最初の抗ウイルス治療薬である。IFN にはウイルス増殖を抑制する作用以外に免疫賦活作用があることが核酸アナログとの相違点である。この免疫賦活作用は、ウイルスの排除に有利に働く一方で、B 型肝炎ウイルスが感染した肝細胞の破壊を促進することにより肝炎の急性増悪をきたすリスクも有している。催奇形性や耐性ウイルスがないのも IFN の特徴である。また、核酸アナログ治療は基本的に長期継続投与されるのに対し、IFN 治療の治療期間は 24 週から 48 週間である。治療効果の有無にかかわらず、48 週以上に治療期間を延長することは原則としてない。厚生労働省熊田班のガイドラインでは、若年者においては、治療期間が限定でき、催奇形性がないことから drug free を目指した IFN が第一に推奨される¹⁴⁵⁾。IFN 治療の歴史は長いので、長期予後についての知見も集積している。

インターフェロン治療効果と関連する因子

HBe 抗原陽性の慢性肝炎では、治療開始時の ALT 値が高く¹⁴⁶⁾、組織学的に炎症反応が強く、血中 HBV DNA 量が少ない症例で治療効果が得られやすい¹⁴⁷⁾。ALT 値が正常の無症候性キャリアには IFN は治療効果がな

いために投与してはいけない。一般的に男性よりも女性¹⁴⁷⁾、高齢者よりも若年者¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾において治療効果が高い。IFN 治療効果に関する報告は、アジアを主体とした Genotype B vs. C^{150)~152)}、欧米を主体とした A vs. D の比較検討がなされているが、HBe 抗原消失率は、genotype A, B で有意に多い¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾。Genotype A 型, B 型では C 型, D 型と比較して治療効果が高い¹⁴⁹⁾¹⁵⁵⁾。特に、ペグインターフェロン 1 年投与後のフォローでは、genotype A, B における HBs 抗原消失率はそれぞれ 14%, 9% と有意に高かった。厚生労働省熊田班のガイドラインでは、35 歳以上は核酸アナログが第一選択であるが、Genotype A 型, B 型は年齢にかかわらず IFN の治療効果が良いために、例外的に 35 歳以上でも IFN の治療投与が望ましいと記載されている¹⁴⁵⁾。

一方で、HBe 抗原陰性の慢性肝炎では、治療効果を予測できる因子は確立していない。

また、IFN は Child B, C の肝硬変では、重篤な副作用が生じるため、適応ではない¹⁵⁶⁾。

Recommendation 8:

インターフェロン治療効果が期待できるのは、若年者、ALT 値が高い例、組織学的炎症の程度が強い例、血中 HBVDNA 量が少ない例、Genotype A, B である。これらの症例ではインターフェロン治療を検討する (Level 2a, 2b, Grade B)。

Recommendation 9:

非代償性肝硬変は、インターフェロン治療の禁忌である (Level 4, Grade D)。

HBe 抗原陽性の慢性肝炎に対する治療効果

HBe 抗原陽性の慢性肝炎に対する IFN 治療効果を無治療と比較したランダム化比較試験のメタ解析¹⁵⁷⁾によると、16-24 週間の IFN 治療は、無治療と比較して HBe 抗原の陰性化率が有意に高く (33% vs 12%)、セロコンバージョン率が 18% 高く、ALT の正常化率も 23% 高い。治療期間を 32 週間に延長するとセロコンバージョン率がさらに向上する¹⁵⁸⁾。セロコンバージョンは、治療終了後も 80% 以上の症例で持続する。また、治療終了 1-2 年後に遅れてセロコンバージョンが生じる症例も 10-15% 存在する^{159)~161)}。このように、HBe 抗原陽性例では、セロコンバージョンが達成できれば、治療後も効果の持続性が高いことが、IFN 治療の特徴である。欧米ではさらに HBs 抗原の陰性化が 12-65% に生じると報告されているが¹⁵⁹⁾¹⁶²⁾、残念ながら HBs 抗原の陰性化はアジアでは稀である¹⁶⁰⁾¹⁶¹⁾。これは、欧米とアジア

の Genotype の相違によるものと考えられる。厚生労働省熊田班のガイドラインには、治療期間は 24 週間を原則とするが、有効症例 (HBV DNA 低下、ALT 値正常化) では 48 週間投与が望ましいと記載されている¹⁴⁵⁾。

Consensus statement 9:

9-1. HBe 抗原陽性の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療は、無治療と比較し、HBs 抗原の陰性化率、HBe 抗原の陰性化率、セロコンバージョン率、HBVDNA 陰性化率、ALT 正常化率が有意に高い。24-48 週の長期投与により、治療効果が向上する (Level 1a, 1b)。

9-2. インターフェロン治療によるセロコンバージョンは、80% 以上の症例で長期持続する。欧米人でみられる HBs 抗原の陰性化はアジア人では稀である (Level 1b)。

HBe 抗原陰性の慢性肝炎に対する治療効果

HBe 抗原陰性の慢性肝炎に対する治療においては、治療中の HBV DNA の陰性化は 60-90% と高率であるが、治療終了後に高率に HBV DNA の再上昇と肝炎の再燃が見られることが問題である¹⁶³⁾¹⁶⁴⁾。より長期間の治療を行うことにより、治療効果の持続性は向上し、6 カ月の治療では 10-15%、12 カ月の治療では 22-30%、24 カ月の治療では 30% である^{165)~168)}。欧米では 1 年以上の治療を推奨している。日本国内では、HBe 抗原陰性例は保険適応がない。

Consensus statement 10:

10-1. HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療では、HBV 陰性化が治療終了後も持続するのは 50% 未満である (Level 1b)。

10-2. HBe 抗原陰性の B 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療では、48 週以上の長期治療により、治療効果が向上する (Level 2b)。

ペグインターフェロン

C 型慢性肝炎の治療においては、Peg-IFN (ペグインターフェロン) が従来型 IFN にとってかわり標準治療薬である。B 型肝炎では、海外では Peg-IFN は標準的治療薬となっているが、日本国内では現在臨床試験が進行中である。海外の成績では、24 週間の Peg-IFN 単独療法は従来型 IFN 単独療法よりも、HBe 抗原の陰性化、HBV DNA 陰性化、ALT 正常化などの治療効果が優れている¹⁵⁰⁾¹⁶⁹⁾。また、LVD との比較試験¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾においても、HBe 抗原の陰性化 (32% vs. 19%)、ALT 正常

化 (HBe 抗原陽性例で 41% vs. 28%, 陰性例で 59% vs. 44%), HBV DNA 陰性化 (HBe 抗原陽性例で 14% vs. 5%, 陰性例で 19% vs. 7%) が優れている。

Sequential Therapy

IFN と LVD を同時併用すると, LVD 単独治療と比較し HBV DNA 陰性化, ALT 正常化が高率で, LVD 耐性ウイルス出現率が低率である。しかし, 併用療法と IFN 単独療法の比較では, 両者の治療成績は同等である¹⁵¹⁾¹⁷⁰⁾¹⁷¹⁾。Sequential 療法とは, 核酸アナログ薬と IFN を単純に同時併用しても治療効果は向上しないために, 時期をずらして 2 種類の薬剤を投与することにより, 治療効果の増強を目指す治療法である。世界中で様々なプロトコルで sequential 療法がおこなわれており, その成績もさまざまである^{172)~176)}。Sequential 療法の治療効果は, IFN 単独療法とほぼ同等であるが, 核酸アナログ治療と比較すると HBVDNA 陰性化, ALT 値の正常化率が高く, また核酸アナログ耐性ウイルスの出現率も少ないとされているが^{173)~175)}, 現時点で推奨される定まったプロトコルはない。

インターフェロンの長期治療効果

IFN は B 型慢性肝炎に対して認可された最初の抗ウイルス薬であるため, 治療後の長期成績についての知見も集積している。5 論文のメタ解析により, IFN 治療が肝硬変への進展を抑制し, そのリスク比は 0.65 であることが示され¹⁷⁷⁾, また 11 論文のメタ解析により, IFN 治療が肝癌発生を抑制し, リスク比が 0.59 であることも示されている¹⁷⁷⁾。また 8 論文のメタ解析により, 特にアジア人, HBe 抗原陽性例が 70% 以上, および肝癌発生率が 10% 以上の集団において, IFN 治療が肝癌発生を抑制することが示されている¹⁷⁸⁾。このように, IFN 治療により持続的にウイルス増殖が制御され, 肝炎が鎮静化すれば, 肝硬変への進展, 発癌が抑止され, 生命予後が改善する可能性が示唆されるが, 確定的な結論を導き出すためには, さらに大規模かつ長期間の観察が必要である。

Consensus statement II:

II-1. インターフェロン治療は, 肝硬変への進行, 肝細胞癌の発生を抑制する (Level Ia).

II-2. インターフェロン治療は, 生命予後を改善する (Level Ib).

文 献

- 1) Shiffman RN, Shenkelle P, Overhage JM, et al. Standard reporting of clinical practice guidelines: a pro-

posal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493—498

- 2) McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S45—55
- 3) Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 47—58
- 4) Chen DS. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 1993; 262: 369—370
- 5) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056—1075
- 6) Lok AS. Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2002; 346: 1682—1683
- 7) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828—1853
- 8) Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, et al. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; 22: 1387—1392
- 9) Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology* 2007; 46: 395—401
- 10) Lok AS, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988; 8: 1130—1133
- 11) Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006; 43: 556—562
- 12) Chu CM, Hung SJ, Lin J, et al. Natural history of hepatitis B e antigen to antibody seroconversion in patients with normal serum aminotransferase levels. *Am J Med* 2004; 116: 829—834
- 13) Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 744—748
- 14) McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005; 25(Suppl 1): 3—8
- 15) Fattovich G, Rugge M, Brollo L, et al. Clinical, virologic and histologic outcome following seroconversion from HBeAg to anti-HBe in chronic hepatitis type B. *Hepatology* 1986; 6: 167—172

- 16) Liaw YF, Chu CM, Huang MJ, et al. Determinants for hepatitis B e antigen clearance in chronic type B hepatitis. *Liver* 1984; 4: 301—306
- 17) Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; 92: 1839—1843
- 18) McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, et al. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759—768
- 19) Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut* 2003; 52: 416—419
- 20) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2000; 118: 554—559
- 21) Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion compared with hepatitis B virus genotype C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1756—1762
- 22) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522—1527
- 23) Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588—591
- 24) Chan HL, Hussain M, Lok AS. Different hepatitis B virus genotypes are associated with different mutations in the core promoter and precore regions during hepatitis B e antigen seroconversion. *Hepatology* 1999; 29: 976—984
- 25) Chen CH, Hung CH, Lee CM, et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 2007; 133: 1466—1474
- 26) Marschenz S, Endres AS, Brinckmann A, et al. Functional analysis of complex hepatitis B virus variants associated with development of liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131: 765—780
- 27) Chen CH, Changchien CS, Lee CM, et al. Combined mutations in pre-s/surface and core promoter/pre-core regions of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis* 2008; 198: 1634—1642
- 28) Yuen MF, Tanaka Y, Shinkai N, et al. Risk for hepatocellular carcinoma with respect to hepatitis B virus genotypes B/C, specific mutations of enhancer II/core promoter/precore regions and HBV DNA levels. *Gut* 2008; 57: 98—102
- 29) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1993; 18: 47—53
- 30) Yu MW, Chang HC, Liaw YF, et al. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1159—1164
- 31) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65—73
- 32) Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, et al. Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18: 26—32
- 33) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124: 327—334
- 34) Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 265—272
- 35) Benvegnu L, Gios M, Boccato S, et al. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744—749
- 36) Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982; 49: 672—677
- 37) Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*

- 2004; 127: S72—78
- 38) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521—1531
- 39) 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—184
- 40) Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology* 2004; 127: 756—763
- 41) Chen YC, Sheen IS, Chu CM, et al. Prognosis following spontaneous HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients with or without concurrent infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1084—1089
- 42) Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology* 1998; 28: 231—236
- 43) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
- 44) Tanaka E, Umemura T. History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the World. *Clin J Gastroenterol* 2008; 1: 83—86
- 45) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006; 45: 747—748
- 46) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52—56
- 47) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策—厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—。 *肝臓* 2009; 50: 38—42
- 48) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al. Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis B virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* 2003; 124: 925—932
- 49) Orito E, Mizokami M, Sakugawa H, et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotypes B and C. *Japan HBV Genotype Research Group. Hepatology* 2001; 33: 218—223
- 50) Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T, et al. A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 2004; 40: 747—755
- 51) Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003; 46: 329—338
- 52) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, et al. Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 2005; 77: 39—46
- 53) 山田典栄, 四柳 宏, 小坂橋優, 他. 首都圏における B 型肝炎の実態と変遷: —Genotype A に焦点をあてて—。 *肝臓* 2008; 49: 553—559
- 54) Matsuura K, Tanaka Y, Hige S, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection in Japan shifting toward an increase of genotype A. *J Clin Microbiol* 2009; 47: 1476—1483
- 55) Lok AS. Hepatitis B. Liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33: 911—915
- 56) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507—539
- 57) Chan HL, Tse CH, Mo F, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype cc are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 177—182
- 58) Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1797—1803
- 59) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124: 327—334
- 60) Tanaka Y, Mukaide M, Orito E, et al. Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 646—653
- 61) Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska Native people with hepatocellular carcinoma: preponderance

- of genotype F. *J Infect Dis* 2007; 195: 5—11
- 62) Kew MC, Kramvis A, Yu MC, et al. Increased hepatocarcinogenic potential of hepatitis B virus genotype A in Bantu-speaking sub-saharan Africans. *J Med Virol* 2005; 75: 513—521
- 63) Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, et al. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848—1856
- 64) Ou JH, Laub O, Rutter WJ. Hepatitis B virus gene function: the precore region targets the core antigen to cellular membranes and causes the secretion of the e antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1578—1582
- 65) Uy A, Bruss V, Gerlich WH, et al. Precore sequence of hepatitis B virus inducing e antigen and membrane association of the viral core protein. *Virology* 1986; 155: 89—96
- 66) Miyahara A, Imamura T, Araki M, et al. Expression of hepatitis B virus core antigen gene in *Saccharomyces cerevisiae*: synthesis of two polypeptides translated from different initiation codons. *J Virol* 1986; 59: 176—180
- 67) 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* 1994; 68: 8102—8110
- 68) 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* 1996; 70: 5845—5851
- 69) Parekh S, Zoulim F, Ahn SH, et al. Genome replication, virion secretion, and e antigen expression of naturally occurring hepatitis B virus core promoter mutants. *J Virol* 2003; 77: 6601—6612
- 70) Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2: 588—591
- 71) Okamoto H, Yotsumoto S, Akahane Y, et al. Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to the antibody against e antigen. *J Virol* 1990; 64: 1298—1303
- 72) Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. US HBV Epidemiology Study Group. Prevalence of HBV precore/core promoter variants in the United States. *Hepatology* 2003; 38: 619—628
- 73) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al. Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 324: 1699—1704
- 74) Kosaka Y, Takase K, Kojima M, et al. Fulminant hepatitis B: induction by hepatitis B virus mutants defective in the precore region and incapable of encoding e antigen. *Gastroenterology* 1991; 100: 1087—1094
- 75) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241—248
- 76) Ozasa A, Tanaka Y, Orito E, et al. Influence of genotypes and precore mutations on fulminant or chronic outcome of acute hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2006; 44: 326—334
- 77) Laskus T, Persing DH, Nowicki MJ, et al. Nucleotide sequence analysis of the precore region in patients with fulminant hepatitis B in the United States. *Gastroenterology* 1993; 105: 1173—1178
- 78) Liang TJ, Hasegawa K, Munoz SJ, et al. Hepatitis B virus precore mutation and fulminant hepatitis in the United States. A polymerase chain reaction-based assay for the detection of specific mutation. *J Clin Invest* 1994; 93: 550—555
- 79) Karayiannis P, Alexopoulou A, Hadziyannis S, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis B virus e antigen-negative infection: importance of host factors. *Hepatology* 1995; 22: 1628—1634
- 80) Lindh M, Andersson AS, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus—large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997; 175: 1285—1293
- 81) Baptista M, Kramvis A, Kew MC. High prevalence of 1762 (T) 1764 (A) mutations in the basic core promoter of hepatitis B virus isolated from black Africans with hepatocellular carcinoma compared with asymptomatic carriers. *Hepatology* 1999; 29: 946—953
- 82) Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, et al. Role of hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis* 2006; 194:

- 594—599
- 83) Guo X, Jin Y, Qian G, et al. Sequential accumulation of the mutations in core promoter of hepatitis B virus is associated with the development of hepatocellular carcinoma in Qidong, China. *J Hepatol* 2008; 49: 718—725
- 84) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003; 124: 327—334
- 85) Yuen MF, Tanaka Y, Shinkai N, et al. Risk for hepatocellular carcinoma with respect to hepatitis B virus genotypes B/C, specific mutations of enhancer II/core promoter/precore regions and HBV DNA levels. *Gut* 2008; 57: 98—102
- 86) Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, et al. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int* 2007; 27: 1356—1363
- 87) Yang HL, Yeh SH, Chen PJ, et al; REVEAL-HBV Study Group. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1134—1143
- 88) Fang ZL, Sabin CA, Dong BQ, et al. HBV A1762T, G1764A mutations are a valuable biomarker for identifying a subset of male HBsAg carriers at extremely high risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2254—2262
- 89) Zhang KY, Imazeki F, Fukai K, et al. Analysis of the complete hepatitis B virus genome in patients with genotype C chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2007; 98: 1921—1929
- 90) Fang ZL, Sabin CA, Dong BQ, et al. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study. *J Gen Virol* 2008; 89: 2882—2890
- 91) Chen BF, Liu CJ, Jow GM, et al. High prevalence and mapping of pre-S deletion in hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: 1153—1168
- 92) Mun HS, Lee SA, Jee Y, et al. The prevalence of hepatitis B virus preS deletions occurring naturally in Korean patients infected chronically with genotype C. *J Med Virol* 2008; 80: 1189—1194
- 93) Chen CH, Hung CH, Lee CM, et al. Pre-S deletion and complex mutations of hepatitis B virus related to advanced liver disease in HBeAg-negative patients. *Gastroenterology* 2007; 133: 1466—1474
- 94) Zanetti AR, Tanzi E, Manzillo G, et al. Hepatitis B variant in Europe. *Lancet* 1988; 2: 1132—1133
- 95) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336: 325—329
- 96) 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* 1994; 68: 2671—2676
- 97) Hsu HY, Chang MH, Liaw SH, et al. Changes of hepatitis B surface antigen variants in carrier children before and after universal vaccination in Taiwan. *Hepatology* 1999; 30: 1312—1317
- 98) McMahon G, Ehrlich PH, Moustafa ZA, et al. Genetic alterations in the gene encoding the major HBsAg: DNA and immunological analysis of recurrent HBsAg derived from monoclonal antibody-treated liver transplant patients. *Hepatology* 1992; 15: 757—766
- 99) Carman WF, Trautwein C, van Deursen FJ, et al. Hepatitis B virus envelope variation after transplantation with and without hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1996; 24: 489—493
- 100) Ghany MG, Ayola B, Villamil FG, et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplant recipients who were reinfected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998; 27: 213—222
- 101) Jongerius JM, Wester M, Cuyppers HT, et al. New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998; 38: 56—59
- 102) Torresi J, Earnest-Silveira L, Civitico G, et al. Restoration of replication phenotype of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants by compensatory changes in the “fingers” subdomain of the viral polymerase selected as a consequence of mutations in the overlapping S gene. *Virology* 2002; 299: 88—99
- 103) Hsu CW, Yeh CT, Chang ML, et al. Identification of a hepatitis B virus S gene mutant in lamivudine-

- treated patients experiencing HBsAg seroclearance. *Gastroenterology* 2007; 132: 543—550
- 104) Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24: 714—717
- 105) 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 in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 1999; 29: 939—945
- 106) 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—1153
- 107) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Locarnini S. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003; 125: 292—297
- 108) Schildgen O, Sirma H, Funk A, et al. Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006; 354: 1807—1812
- 109) 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—3507
- 110) Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006; 44: 1656—1665
- 111) Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology* 2007; 45: 1187—1192
- 112) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65—73
- 113) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678—686
- 114) Yuen MF, Ng IO, Fan ST, et al. Significance of HBV DNA levels in liver histology of HBeAg and Anti-HBe positive patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2032—2037
- 115) 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—68
- 116) 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—807
- 117) 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—816
- 118) Marcellin P, Lau GKK, 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—1217
- 119) 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—2695
- 120) Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, et al. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130: 2039—2049
- 121) Lai CL, Gane E, Liaw YF, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007; 357: 2576—2588
- 122) Chien RN, Lin CH, Liaw YF. The effect of lamivudine therapy in hepatic decompensation during acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 38: 322—327
- 123) Liaw YF, Sung JY, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521—1531
- 124) 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—1532
- 125) Liaw YF, Chang TT, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histologic improvement in patients with HBeAg (+) and (-) chronic hepatitis B: results from studies ETV-022, -027 and -901. *Hepatology* 2008; 48: 706A abstr 894

- 126) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521—1531
- 127) 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. *Hepatology* 2005; 32: 173—184
- 128) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009; 49: 1503—1514
- 129) Gaia S, Marzano A, Smedile A, et al. Four years of treatment with lamivudine: clinical and virological evaluations in HBe antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 281—287
- 130) Tipples GA, Ma MM, Fischer KP, et al. Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24: 714—717
- 131) Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998; 27: 1711—1716
- 132) 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—1010
- 133) 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—1020
- 134) 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—290
- 135) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2673—2681
- 136) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006; 131: 1743—1751
- 137) Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al. Hepatitis B Virus Drug Resistance Working Group. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007; 46: 254—265
- 138) Yuan HJ, Lee WM. Molecular mechanisms of resistance to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B. *Curr Mol Med* 2007; 7: 185—197
- 139) 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—1282
- 140) Yatsuji H, Noguchi C, Hiraga N, et al. Emergence of a novel lamivudine-resistant hepatitis B virus variant with a substitution outside the YMDD motif. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3867—3874
- 141) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants during entecavir therapy. *Hepatology* 2008; 38: 132—140
- 142) 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—1391
- 143) Chen CH, Wang JH, Lee CM, et al. Virological response and incidence of adefovir resistance in lamivudine-resistant patients treated with adefovir dipivoxil. *Antivir Ther* 2006; 11: 771—778
- 144) Yeon JE, Yoo W, Hong SP, et al. Resistance to adefovir dipivoxil in lamivudine resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Gut* 2006; 55: 1488—1495
- 145) 熊田博光 : 厚生労働省科学研究費補助金. 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野). 肝硬変を含めたウイルス性肝炎の治療の標準化に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 平成 20 年 3 月
- 146) Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988; 95: 1318—1325
- 147) 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. *N Engl J Med* 1990; 323: 295—301
- 148) Suzuki F, Arase Y, Akuta N, et al. Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *J Gastroenterol* 2004; 39: 969—974
- 149) Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 541—548
- 150) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al. Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 2000; 33: 998—1002
- 151) 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—1430
- 152) Zhao H, Kurbanov F, Wan MB, et al. Genotype B and younger patient age associated with better response to low-dose therapy: a trial with pegylated/nonpegylated interferon-alpha-2b for hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B in China. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 541—548
- 153) Flink HJ, van Zonneveld M, Hansen BE, et al. Treatment with Peg-interferon alpha-2b for HBeAg-positive chronic hepatitis B: HBsAg loss is associated with HBV genotype. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 297—303
- 154) Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology* 2008; 135: 459—467
- 155) Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alpha-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123—129
- 156) Wong DK, Cheung AM, 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—323
- 157) Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, et al. Low-dose, titratable interferon alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995; 109: 908—916
- 158) Janssen HL, Gerken G, Carreno V, et al. Interferon alfa for chronic hepatitis B infection: increased efficacy of prolonged treatment. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1999; 30: 238—243
- 159) 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—1427
- 160) 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—1838
- 161) Lin SM, Tai DI, Chien RN, et al. Comparison of long-term effects of lymphoblastoid interferon alpha and recombinant interferon alpha-2a therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2004; 11: 349—357
- 162) Fattovich G, Giustina G, Realdi G, et al. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Hepatology* 1997; 26: 1338—1342
- 163) 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—589
- 164) 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(Suppl 1): S133—136
- 165) 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—313
- 166) Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; 36: 263—270
- 167) Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2001; 121: 101—109