

ている。

本特集では、特にウイルス肝炎の病態解明
および治療の最近の進歩に焦点を絞り、最前

線でご活躍の先生方に解説をお願いした。本
特集が今後の肝疾患医療および研究の前進に
役立てば幸いである。

アプローチ

榎本信幸*

要 旨

本特集ではウイルス肝炎の病態解明と治療へのアプローチとして、治療が必要な患者はどれくらいいるのか、どのような患者をどのように治療するか、肝炎ウイルス増殖機構はどこまで解明されているか、発がんメカニズムはどこまで解明されているのか、ヒトゲノム解析を肝炎病態解明にどのように応用するか、新規治療法の開発動向は、といった点についてテーマを設定し、第一人者の先生方に最新の解説をお願いしている。

はじめに

本特集では急速に進展しているウイルス肝炎の病態解明およびその治療応用について、各分野の第一線の先生方にご解説をいただいている。詳しい内容は各稿を参照いただくこととし、ここでは全体の流れとそれぞれのトピックスの位置づけについて概説し、読者の理解の助けとしたい。

ウイルス肝炎の疫学

序論でも述べたように、ウイルス肝炎からの肝がんは日本のがん死の原因の第4位であり、肝炎対策のために多額の公費が投入されている。しかし、肝炎ウイルスによる肝がんに関連する死亡者数についてはある程度正確

に把握されているが、その背景にどれくらいの肝炎ウイルス陽性者が存在し、またそれがどのように経時的に推移するかは明確となっていない。また、このような肝炎ウイルス陽性者の中でどのような症例が肝がんに進展するかは基礎的、臨床的に非常に重要な問題であるが、疫学的なアプローチによっても解析が可能であると考えられる。B型肝炎ウイルス (HBV) による肝がんの年間死亡者数は約 5,000 人程度、C型肝炎ウイルス (HCV) による肝がんの年間死亡者数が約 2 万 5,000 人とすると、今後 15 年間でそれぞれ 7.5 万人および 37.5 万人の肝がん死亡が予想される。これは、最近国の肝炎対策の中で示されている B 型および C 型肝炎の治療対象者見込みである 7 万人および 37 万人にほぼ一致した数値になっている。すなわち、いかにしてウイルス陽性者の中で肝がんに進展する可能性の高い症例を診断し、それを確実に治療して肝がんへの進展を抑止するかが本質的な課題となっている。肝炎ウイルス感染の実態を把握

* 山梨大学医学部第一内科 教授

キーワード：ウイルス遺伝子変異，
データマイニング，
ゲノムワイド関連解析，脂質代謝，
発がん

することは困難であるが非常に重要であり、この分野の第一人者である田中先生、松尾先生に解説いただいた。

B型肝炎の治療ガイドライン

それでは、HBV による発がんを抑止するにはいかなる方策があるのであろうか？ 逆転写酵素阻害薬である核酸アナログの導入により、短期的にはウイルス増殖のコントロールは非常に容易になった。しかし、このような核酸アナログによるウイルス増殖抑制が実際に肝がん発症の抑制に働くのかは、依然として十分には解明されていない。またいかなる症例が発がんリスクが高いかについても、血中 HBV 量が発がん率に関連することは示されているが、どの程度のウイルス量の症例まで治療すべきかも明確ではない。最近の知見では、HBV 量が非常に低い場合でも肝炎ウイルス感染のない場合に比較すれば発がん率がわずかに高くなることが示されているが、このような症例をすべて治療するとその数は膨大になるにもかかわらず、抑制できる発がんイベント数は非常に少ないことが予想される。逆に治療対象を現行のガイドラインのように絞り込めば、治療対象外とされた症例から多数の肝がんが発生してしまう。このような観点から、各国のB型肝炎の現行の治療ガイドラインについて、中本先生、横須賀先生に概説いただいた。

B型肝炎の発がん機構

B型肝炎からの発がんはC型肝炎に比べて若年で起こり、線維化が進展していない場合にも発がんすることからその予測が困難である。HBV 遺伝子は肝細胞内の宿主ゲノムに直接組み込まれることから、炎症・線維化を経ずに直接発がんすることがあるためと考えられているが、その詳細は明らかではない。HBV による発がんには特にX遺伝子の働き

が重要と考えられている。このような HBV による発がんメカニズムを解明することが、B型肝炎からの肝がんの制御には必須の課題である。室山先生、加藤先生には HBV の発がん機構の最新情報をまとめていただいた。

HBV のゲノムワイド関連解析 (GWAS)

HBV 感染の経過は多様であり、日本ではかつての出産時の母子感染によるキャリア化から、無症候性キャリア期を経て、思春期以降に一過性の肝炎とともに HBe 抗原期から HBe 抗体期へとセロコンバージョンし、無症候性キャリアとして経過する症例が 90% を占めるが、10% の症例では肝炎が持続し肝硬変、肝がんへと進展する。このようなB型肝炎の病態は、宿主免疫とウイルス遺伝子変異の相互関係によって規定されていると考えられている。ウイルス遺伝子変異についてはセロコンバージョンに伴うプレコア変異の発見、HBV 遺伝子型などがこれまで注目されてきたが、宿主免疫についてはほとんど解明されていなかった。

しかし、ヒトゲノム全配列の解明と DNA チップ技術の進歩により、ヒト遺伝子上の1塩基多型 (SNP) を数十万ヵ所同時にタイピングすることによって GWAS が可能になり、あらゆる疾患についてこれと関連する遺伝子多型が明らかにされつつある。B型肝炎についても、まずキャリア化に関連する遺伝子多型が明らかにされた。驚くべきことに、HLA-DP の特定の遺伝子型がキャリア化をコントロールしていることが判明した。この遺伝子は、ヒトの MHC クラス II 分子である HLA-DP 分子の α 鎖と β 鎖をコードしている。MHC クラス II 分子は樹状細胞、マクロファージ、B細胞などの抗原提示細胞に発現しており、細胞内に取り込んだ抗原タンパク質由来のペプチド断片を CD4 陽性のヘルパーないし制御性T細胞のT細胞受容体に

提示し、これらの細胞を活性化させる。したがって特定の HLA-DP タイプが慢性 B 型肝炎になりやすいということは、同じように母子感染の機会があっても HBV の抗原ペプチドが HLA-DP によって提示されやすい、あるいはされにくいことによって HBV に対する免疫反応が異なり、慢性 B 型肝炎を発症するかどうか異なることを示唆している。

この検討は慢性 B 型肝炎と健常人の比較であるが、B 型肝炎の病態は多様であり、無症候性キャリアから肝がんまで幅広い。HLA-DP が HBV に対する免疫反応に強い影響を与えるのであれば、このような B 型肝炎の病態の多様性に関連している可能性があり、今後の検討が待たれる。一方、HLA-DP にどのような HBV ペプチドが結合するかは不明であるが、HBV タンパク質のアミノ酸配列自体にも多様性があり、感染する HBV 遺伝子の多様性によっても HLA-DP を介する免疫反応に相違が出る可能性がある。したがって、HLA-DP をはじめとする宿主遺伝子の多様性とこれに結合する HBV 遺伝子・タンパク質の多様性を統合的に解析することにより、さらに詳細に B 型肝炎の病態が解明されることが期待され、発見者である松田先生、中村先生に直接解説いただいた。

HCV 増殖メカニズムの解明

HCV の増殖・複製メカニズムの研究は、本特集の執筆者である脇田先生による JFH-1 株の培養細胞での感染増殖系の開発によって大きく進展した。それまでは、培養細胞内での HCV 遺伝子の複製のみ再現する HCV レプリコン系を用いた研究がなされていたが、JFH-1 系により、HCV 感染受容体などの感染過程、細胞内での HCV 粒子の形成、さらには HCV 粒子の分泌過程などが詳細に解析可能となっている。また現在新たな抗 HCV 薬が次々に開発されているが、これらはレプ

リコン系および JFH-1 系を用いて見いだされたものであり、HCV 感染の病態解明および治療開発において JFH-1 系は中心的な役割を果たしている。本稿では JFH-1 株を用いて明らかにされたこれらの HCV 増殖機構を、ウイルスタンパク質、宿主タンパク質、マイクロ RNA、脂質膜などの観点から脇田先生に解説いただいた。

HCV 粒子産生機構

HCV 増殖機構の解明により、HCV タンパク質と HCV RNA 遺伝子、および複製に関与する宿主タンパク質は、細胞内の脂肪滴周囲の脂質ラフト上に複合体を形成し、HCV RNA の複製、HCV 粒子形成が行われることが明らかになってきている。以前より、C 型肝炎患者の肝細胞内には脂質の蓄積が認められること、細胞内に membranous web と呼ばれる特異な膜構造が出現することなどが知られていたが、これらは直接的に細胞内の HCV 増殖に関与していると現在では考えられている。この複製複合体においては、コアタンパク質および NS5A タンパク質の相互作用が重要であることも明らかにされた。さらには、HCV 粒子の肝細胞からの分泌がアポ B、アポ E を含むリポタンパク質の分泌経路を利用していること、血中の HCV 粒子もリポタンパク質と結合しており、その感染性の維持にもリポタンパク質との結合が必要であり、アポリポタンパク質の受容体への結合が HCV 感染成立に重要なことが示唆されている。このように、HCV と肝細胞内外の脂質代謝には密接な関連があり、病態解明、治療法開発の重要なターゲットとなっている。HCV と脂質の重要性については、日紫喜先生、清水先生に解説いただいた。

C 型肝炎とゲノム解析

前述の GWAS は、B 型肝炎のみならず C

型肝炎においても目覚ましい成果を上げている。C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PEG-IFN) + リバビリン (RBV) 併用療法は、遺伝子型 1b の高ウイルス量症例に対して約半数の患者でのみウイルス排除 (sustained virological response : SVR) が達成されるが、残りの半数の患者では治療中もウイルスが消失しない null virological response (NVR) または、治療後にウイルスが再出現する再燃 (relapse) となる。このような治療反応性の違いを説明・予測する因子として、これまでウイルス因子 (ウイルス遺伝子変異, ISDR およびコア), 宿主因子 (年齢, 性別, 線維化, 脂肪化など), 治療因子 (薬剤投与量および投与期間) などが精力的に解析されてきたが、治療反応性を完全に予測することは依然として困難であった。

このような治療反応性の違いを決定する宿主因子を同定するために GWAS が行われ、2009 年に日本, 米国, ヨーロッパ・オーストラリアの 3 つの研究グループより同時に、IL28B 遺伝子の SNP が治療反応性に強く関連することが解明された。IL28B 遺伝子は III 型 IFN である IFN λ 3 をコードする遺伝子であるが、これまで IFN λ は *in vitro* において HCV 増殖を抑制することは確認されていたが、その HCV 感染における役割は全く不明であった。IFN λ は現在治療に使用されている I 型 IFN である IFN α / β とは異なり、IFN λ receptor 1/IL10 receptor 2 を受容体として使用するが、細胞内のシグナル伝達および活性化される IFN 誘導遺伝子群は I 型 IFN と同じとされてきた。しかし今回、IFN λ 3 遺伝子多型が PEG-IFN + RBV 併用治療効果と関連することが明らかになったことから、IFN λ は HCV 感染制御において何らかの特異的役割を担っていることが示唆される。実際この IL28B 遺伝子多型は、治療効果のみならず HCV 感染時の自然治癒にも関

連することが『Nature』に報告されている。これらの一連の報告によると、IL28B 遺伝子にはメジャーアレルとマイナーアレルが存在し、メジャーアレルのホモ接合体では治療反応性は良好であり大部分の症例が SVR ないしは relapse となるが、ヘテロ接合体では大部分が 48 週間の標準治療では血中 HCV が測定感度以下とならない NVR となる。今後、この IL28B 遺伝子多型が臨床における種々の治療条件でどのような意義を持つか、急速に検討されることが予想される。本特集では、IL28B 遺伝子多型の発見者である田中先生に解説をいただいている。

ウイルス肝炎の遺伝子発現解析

一方、HCV 感染肝内でのマイクロアレイなどを用いた網羅的遺伝子発現解析において、IFN 治療無効症例においては有効な症例に比較して肝内の IFN 誘導遺伝子群の発現が治療前にはむしろ高くなっている (preactivation) が、IFN 投与後にはその反応は無効症例においては低下しており、有効症例においては IFN 誘導遺伝子群の発現上昇が大きいことが明らかにされている。これまでこの原因は全く不明であったが、上記の IL28B 遺伝子多型が関連していることが本多先生によって明らかにされた。IL28B およびその遺伝子多型の機能は今のところ全く明らかとなっていないが、今後このような体内でのウイルスおよび宿主の種々の分子の動態を解析することによって、いかなるシグナル経路が IL28B により制御されており、それが HCV 感染とその治療にどのように関与しているかが解明されることが期待され、本多先生、金子先生に解説いただいた。

HCV ゲノムと治療

C型肝炎に対する IFN 治療効果は HCV 遺伝子型によって全く異なり、1型は難治性

であるが、2型は治療によく反応するなど、HCV自身の遺伝子変異も治療効果に強く影響する。特に、HCVのNS5A遺伝子内のIFN感受性決定領域(ISDR)およびIFN/RBV抵抗性決定領域(IRRD)は、HCVの基本的なIFN感受性と臨床的に密接に関連しており、これらの遺伝子変異を治療前の患者血中のウイルス遺伝子において解析することにより、治療効果を予測することが可能である。さらに、上記と宿主側のIL28B遺伝子多型との組み合わせにより治療効果を層別化することが可能である。一方、HCVコアタンパク質の70番アミノ酸の多型もこれまで治療効果、発がんなどと関連することが示されてきたが、これは宿主側のIL28B遺伝子多型と相関しているためであることも明らかになった。特定の宿主の遺伝子多型が特定のウイルス遺伝子多型を選択していると考えられ、今後このような宿主・ウイルス間の機能的相互作用の解明が病態解明・治療法開発に重要になると予想され、坂本(稔)先生に解説いただいた。

データマイニングによる病態解析

B型肝炎およびC型肝炎の基礎的な病態解明が詳細になされる一方、近年、複雑な肝炎の臨床病態を解明するためにデータマイニング解析が導入され、大きな成果を上げている。データマイニングは多数の患者での患者背景、臨床検査値、治療内容など膨大な臨床データをコンピューターによって解析し、病態解明、予後予測、治療効果予測などを可能とする仮説を導出する手法であり、マーケティングなど医学以外の分野では広く利用されている解析法である。これにより、B型肝炎からの発がん予測、C型肝炎の治療効果予測など臨床的に非常に重要な情報が次々と得られている。また、上記の宿主遺伝子およびウイルスゲノム解析などの結果を加えることによってさら

に精緻な予測が可能となっており、肝疾患の臨床においては必須の分析法となりつつある。本特集では泉先生、黒崎先生に解説をお願いしている。

ウイルス肝炎からの発がんリスク

ウイルス肝炎治療の最終目標は肝がんの制御であり、発がん抑制および早期発見のための病態解明が重要である。HBVにおいてはHBVDNA量、HCVにおいては肝線維化の進展が最も重要な発がん危険因子であることが明らかにされてきたが、最近、肥満・脂肪肝・糖尿病などの代謝要因が発がんリスクを上昇させていることが判明した。このような臨床的な発がんリスクの同定は、肝がん早期発見のためのサーベイランス戦略の立案、これらの要因に対する治療介入による発がんリスク低下の可能性、さらにはその基礎的メカニズムの探索による発がん機構の解明などに結びつく重要な研究課題であり、建石先生、小池先生に解説いただいた。

プロテアーゼ阻害薬

C型肝炎に対する現行のPEG-IFN+RBV併用療法により、理想的な状況下では約2/3の患者でウイルス排除が可能となっているが、実際には副作用、高齢などにより十分な治療が達成できない症例も多い。また、72週間という非常に長期の治療を必要とする患者も多い。さらには、上記のIL28B遺伝子多型によってIFN治療効果が全く期待できない症例が同定可能となるなど、現行治療は限界に達している。プロテアーゼ阻害薬はHCVのNS3の特異的阻害薬であり、治療困難症例に対する次世代治療として期待されているが、耐性変異、副作用などの問題もあり、実際の臨床においてどのような効果を発揮するか今後の展開が注目されている。日本において最初に臨床導入されるテラプレビル(tela-

previr) の治験データを中心に、鈴木先生、熊田先生に解説いただいている。

新規治療薬の開発動向

JFH-1 株の開発によって HCV 治療薬開発は急速に加速され、種々のウイルスおよび宿主分子を標的とした数十種類の薬剤が治験段階にあるとされている。この中のいかなる薬

剤が今後の主流となるかは現時点では不透明であるが、例えばプロテアーゼ阻害薬とポリメラーゼ阻害薬を組み合わせるなど、注射薬である IFN を用いない経口薬のみによる治療法の開発が最も期待されている。坂本(直)先生にはこのような HCV 新規薬剤の開発動向をまとめていただいた。

Approach

Nobuyuki Enomoto

First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi

HCV ゲノム解析から見た治療方針

坂本 穰*¹ 榎本 信幸*²

要 旨

C型慢性肝炎に対する IFN 療法は、ペグインターフェロン+リバビリン併用により格段に進歩したが難治例も存在する。C型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子型をはじめとしたゲノム解析は治療効果予測に有用で、特に NS5A 領域に存在する ISDR や IRRDR は重要である。これに最近発見された宿主 IFN 感受性を決定する IL28B SNP を組み合わせることで、個別化医療が可能となる。

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 療法は、ペグインターフェロン (PEG-IFN)+リバビリン (RBV) 併用療法の登場によって格段に進歩した。すなわち、最も難治とされる遺伝子型 (genotype) 1b かつ高ウイルス量症例のウイルス排除 (ウイルス持続陰性化 sustained virological response : SVR) 率は、従来の6ヵ月間の IFN 単独療法では5%程度にすぎなかったが、現在の標準療法である1年間の PEG-IFN+RBV 併用療法によって50%程度に向上した¹⁾²⁾。また、遺伝子型 2a ないし 2b では、この併用療法を6ヵ月施行することで90%近い SVR 率が得られるようになった³⁾。しかしその半面、この治療法は強力な抗ウイルス療法であるが

ゆえの副作用も多く、貧血やうつ症状、間質性肺炎、脳出血など生命予後にかかわる副作用も、治療中の薬剤の中止・減量が治療成績を減弱させている。したがって IFN 療法においては、治療開始前の効果予測が適応症例の選択や治療期間を含めた治療法の決定に必要な不可欠であることはもちろん、治療効果と副作用のリスク対効果比較や不要な治療抑止などの面からも重要である。このためこれまでにさまざまな検討がなされ、治療効果予測因子として、年齢、性別、肝線維化・脂肪化、インスリン抵抗性などの宿主因子と、遺伝子型やウイルス量を含めたウイルス側の因子が明らかになってきた。さらに治療因子として、薬剤の中止・減量、治療期間や薬剤アドヒアランスなどが明らかになっている。このうちウイルス側因子は最も重要で、C型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子型やウイルス量は治療法選択の基本情報であり、厚生労働省の治療標準化に関する研究班から出されている治療ガイドライン⁴⁾にも明記されている。すなわち、高ウイルス量例では原則 PEG-IFN+

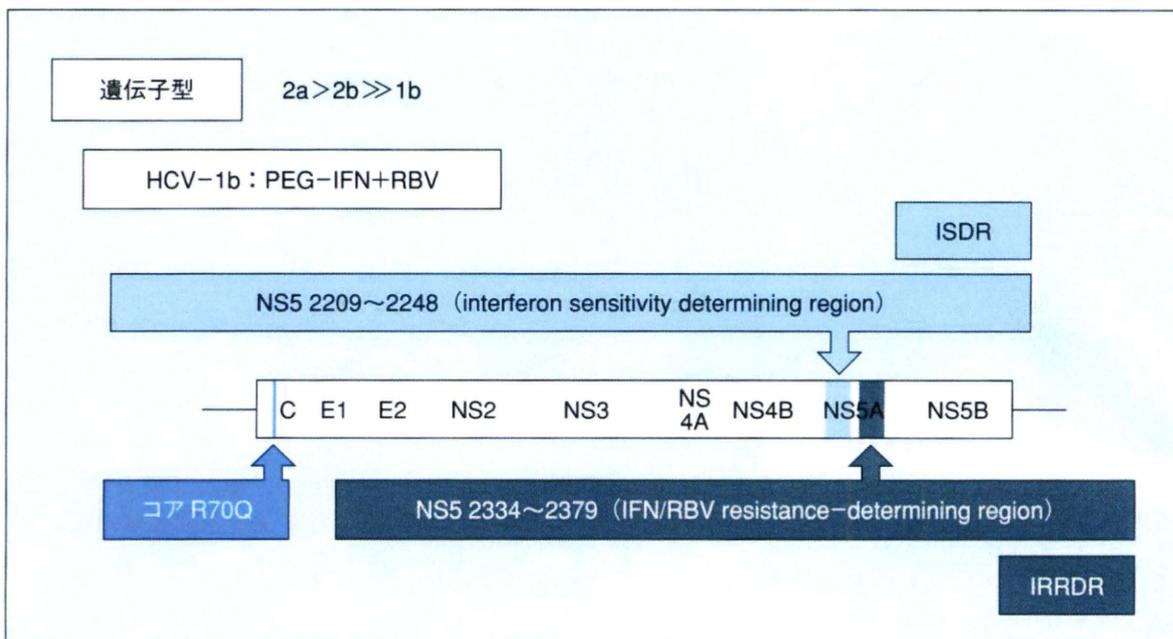
*¹ 山梨大学医学部

附属病院 肝疾患センター長・准教授

*² 同 内科学講座 第1教室 (消化器内科) 教授

キーワード: HCV ゲノム解析, ISDR, IRRDR, IL28B SNP, 個別化医療

図1 IFN 治療効果を規定する HCV 遺伝子領域



略語：巻末の「今月の略語」参照

RBV 併用療法が第1選択となり、低ウイルス量症例や1型以外の症例では IFN 単独療法も選択肢となる。

C型肝炎ウイルス (HCV) の遺伝子構造と治療効果にかかわる遺伝子変異

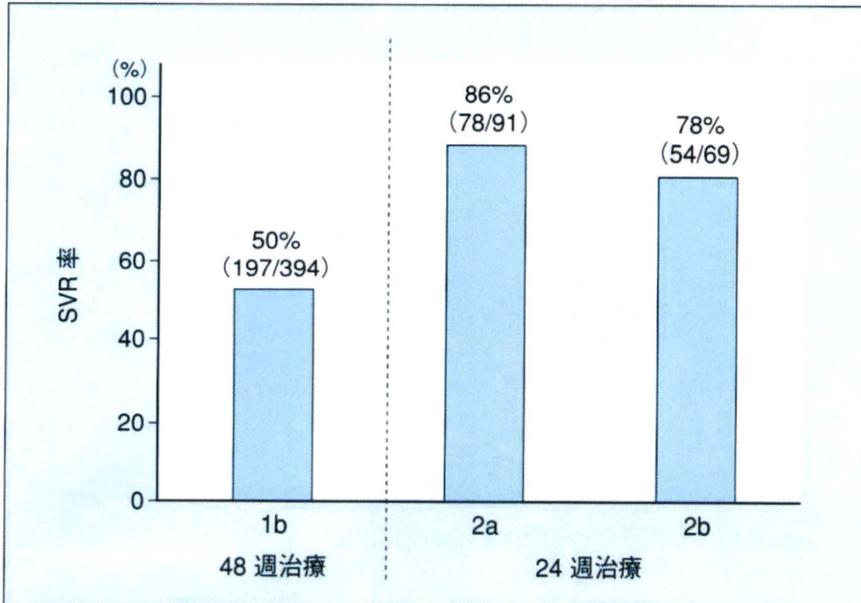
HCV は+1本鎖の RNA ウイルスであり、ゲノムの両端に非翻訳領域が存在し、中央部には約 3,010 個のアミノ酸残基からなる1本のポリタンパク質前駆体をコードするオープンリーディングフレームが存在する。この領域には、HCV の構造タンパク質 (コア、エンベロープタンパク質) とウイルス増殖に必要な種々の酵素をコードする非構造領域 (NS) が存在する。HCV は RNA ウイルスであるため遺伝子の修復機構を持たず、約 20% の塩基配列が異なる遺伝子型が存在する。これまで IFN の治療効果規定因子として明らかになっているウイルス側の因子は、遺伝子型、ウイルス量、IFN 感受性決定領域 (ISDR)⁵⁾⁶⁾、コアアミノ酸変異⁷⁻¹⁰⁾、IFN/RBV 抵抗性決定領域 (IRRDR)¹¹⁾ である (図1)。

HCV の遺伝子型

これまで、世界では少なくとも1~6の遺伝子型が存在することが明らかになっているが、我が国ではほとんどが1b, 2a, 2b型であり、1bが70%、2aが20%、2bが10%を占める。遺伝子型測定は健康保険の適応ではないため、日常臨床の現場ではセログループ (serogroup) が用いられ、グループ1は1b、グループ2は2a, 2b型に相当する。

遺伝子型ごとの IFN 治療効果は大きく異なるが、感受性が最も高いのは2a型で、2b, 1bの順で感受性が劣る。従来の IFN 単独療法の治療成績は、2aが70%、2bが50%、1bが20%程度であり、2aないし2b型では IFN 単独療法でも非常に高いウイルス排除率が期待できる。一方 IFN の治療効果はウイルス量によっても規定され、ウイルス量が少ないと治療効果が高く、多いとウイルス排除率は低い。現在我が国では、初回治療の場合、高ウイルス量症例のみ PEG-IFN+RBV 併用療法が認められており、標準治療期間

図2 PEG-IFN+RBV 併用療法（高ウイルス量）の治療成績



略語：巻末の「今月の略語」参照

も 1b 型の場合は 48 週であるが、2a 型ないし 2b 型（セログループ 2）は 24 週間である。当科および関連施設で組織する共同研究 Y-PERS（Yamanashi-PEG-interferon α 2b-Ribavirin Study）で集積された症例の検討¹²⁾では、高ウイルス量症例に対する PEG-IFN+RBV 併用療法の SVR 率は、1b 型に対する 48 週治療、2a 型および 2b 型の 24 週治療でそれぞれ 50% (197/394)、86% (78/91)、78% (54/89) であった（図 2）。

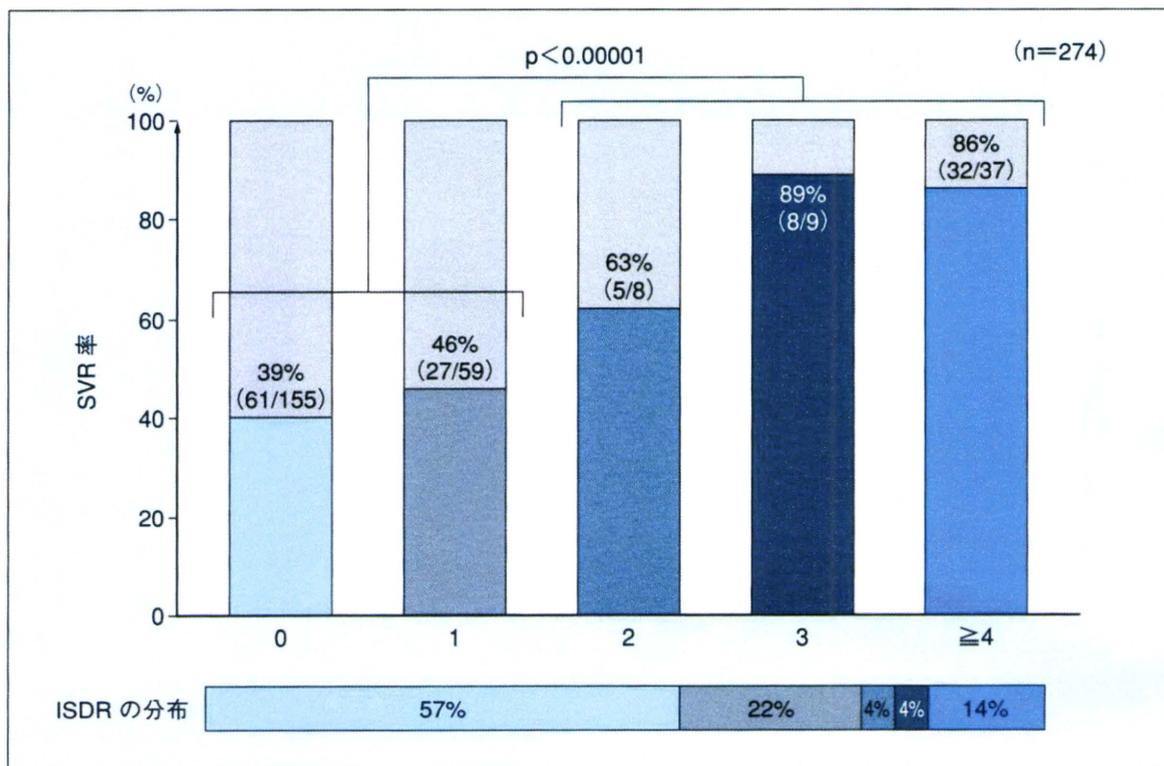
1b 型の全塩基配列から見た治療成績に関連するウイルス遺伝子変異

遺伝子型 1 型では SVR 率は 50% 程度にすぎず、治療効果を規定するウイルス側因子についてはこれまでに多くの検討がなされてきた。我々は 1b 型かつ高ウイルス量の症例について、これまでに PEG-IFN+RBV 標準治療を行った症例で HCV ゲノムの全アミノ酸配列を決定し、SVR と非 SVR 症例での異なる遺伝子部位を検討した。この結果、1 アミノ酸の相違として抽出されたのは、コア 70 番アミノ酸置換のみであった。これは、

ISDR や IRRDR は領域内での野生株もしくはコンセンサス配列に対するアミノ酸変異の個数が治療効果と関連しているとして提唱されたもので、1 アミノ酸の相違として認識されるものではないためと考えられた。そこで、連続する 1 から数十個のアミノ酸の相違を出現確率の p 値の逆数として検討すべく、sliding window analysis の手法¹³⁾¹⁴⁾を用いて解析した。この結果、SVR 例と非 SVR 例で相違が見られたのは NS5A 領域の N 末端寄りの領域で、ISDR や El-Shamy らによって報告された IRRDR と一致していた。

そこで、ISDR 変異数、IRRDR 変異数別に治療成績を検討すると、ISDR 変異数が 0 ないし 1 個の症例と 2 個以上の症例では有意差 ($p < 0.0001$) をもって治療成績は異なることが明らかになり、IRRDR 変異数では 0 から 3 個の症例と 4 個以上の症例で有意差 ($p = 0.0002$) をもって治療成績が異なることが明らかになった（図 3, 4）。従来から指摘されているコアアミノ酸変異は、70 番アミノ酸がアルギニン (R) かそれ以外では治療成績に差が見られたが、我々の検討ではコア

図3 遺伝子型1かつ高ウイルス量例 PEG-IFN+RBV 併用療法の ISDR 変異数別 SVR 率



略語：巻末の「今月の略語」参照

91 番アミノ酸の変異は有意な差としては見られなかった。

宿主側因子と IL28B

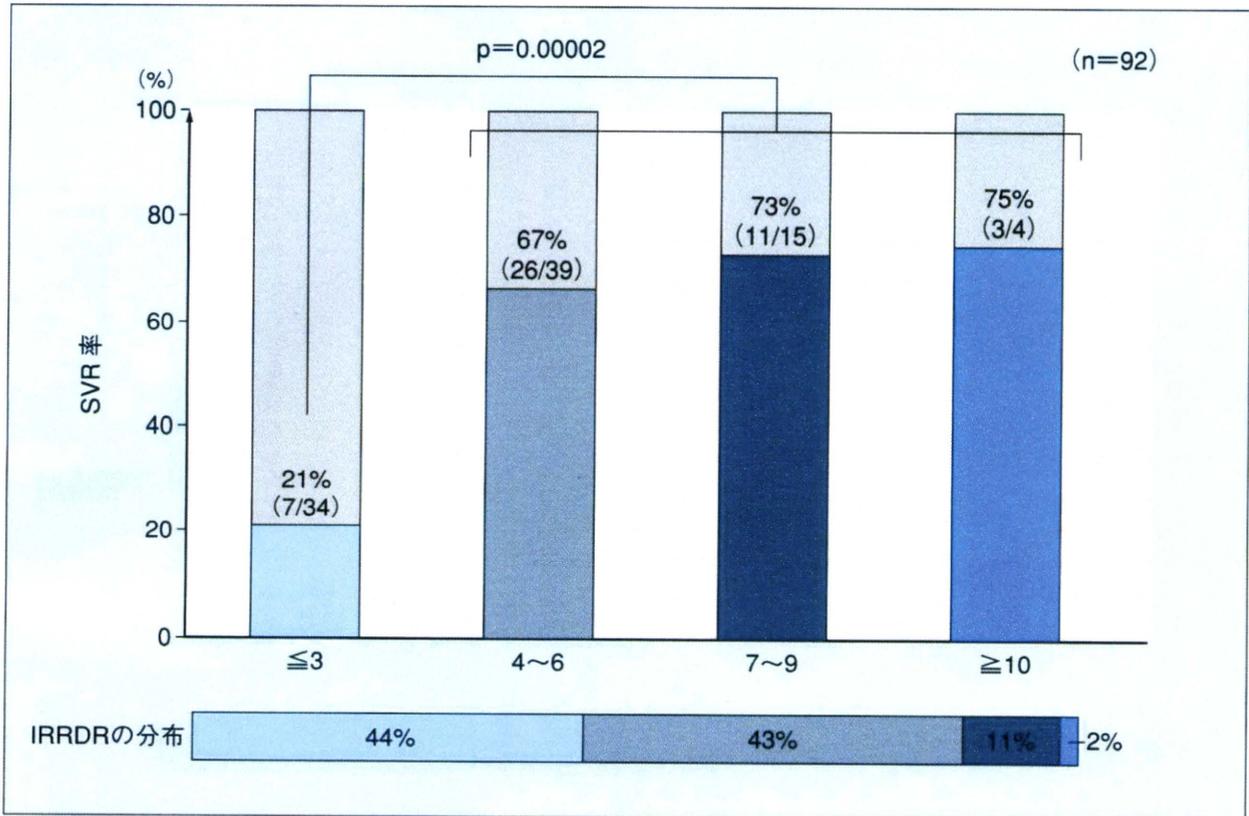
他方、PEG-IFN+RBV 併用療法の治療効果に関連するゲノムワイド関連解析によって、第 19 染色体上の IFNλ 遺伝子近傍の IL28B 領域の 1 塩基多型 (SNP) が同定された。すなわち IL28B 遺伝子座の代表的 SNP である rs8099917 のマイナーアレル (T/G+G/G) を持つ症例では、メジャーアレル (T/T) を持つ症例に比較して約 38 倍、無効となりやすいことが示された¹⁵⁻¹⁷⁾。我々の検討でも、PEG-IFN+RBV を標準期間治療した 97 例では、IL28B SNP の頻度は T/T が 76%、T/G+G/G が 21%、SVR 率はそれぞれ 59%、17% で、T/T で有意に高率であった (p=0.001) (図 5)。

遺伝子変異と宿主側因子から見た治療成績

以上の結果から、年齢、性別、肝線維化、肝機能検査値などとともに治療効果規定因子について多変量解析を行ったところ、有意な因子は年齢 (60 歳未満)、IRRDR 変異数 (≥4)、IL28B SNP (T/T) のみであり、ウイルス側因子である IRRDR と宿主側因子である IL28B は、独立して治療効果を規定する因子であることが明らかになった (表 1)。多変量解析では ISDR 変異数は治療効果規定因子としては抽出されなかったが、ISDR と IRRDR 変異数には強い相関が見られるため、SVR と関連する因子としては IRRDR が抽出されたものと考えられた。

そこで、ウイルス側因子と IL28B とを組み合わせて検討すると、ISDR 2 個以上の症例では IL28B 遺伝子多型にかかわらず高い

図4 遺伝子型1かつ高ウイルス量例 PEG-IFN+RBV 併用療法の IRRDR 変異数別 SVR 率



略語：巻末の「今月の略語」参照

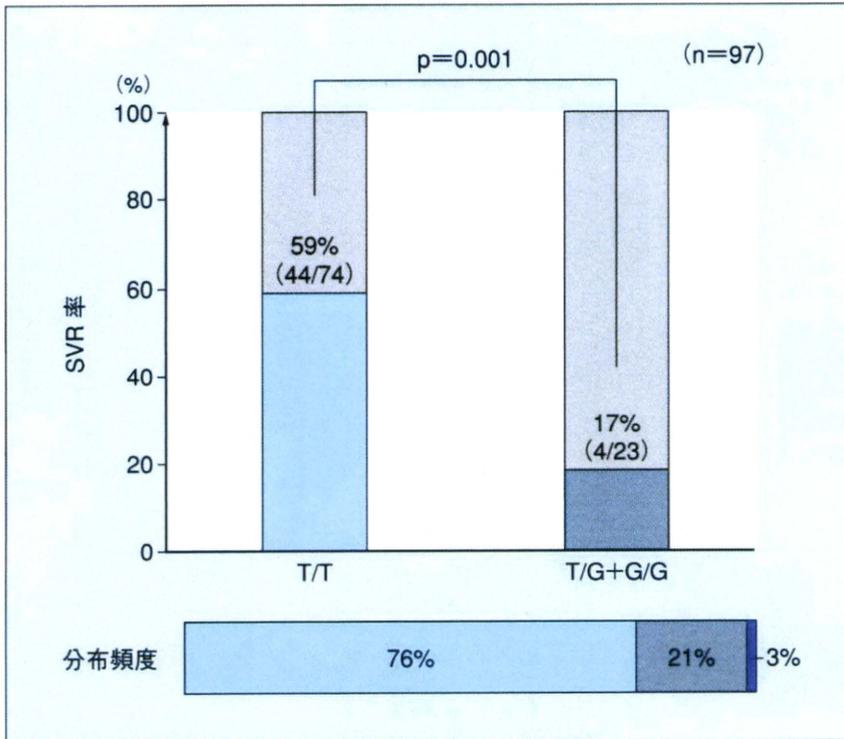
SVR が得られる一方、ISDR 変異数0ないし1個の症例では、IL28B がメジャーアレル (T/T) の SVR 率が 44% (24/54) であるのに対し、マイナーアレル (T/G+G/G) では 10% (2/10) にすぎなかった ($p=0.006$) (図6)。同様の結果は IRRDR でも見られており、NS5A の遺伝子変異と宿主 SNP を相互に検討する必要があると考えられた。一方、コアアミノ酸変異と IL28B 変異には相関があり、IL28B メジャーアレルでは 74% の症例でコア 70 番アミノ酸が R であり、IL28B マイナーアレルでは 73% が R 以外であり、IL28B 遺伝子多型によって存在する HCV 株が異なることが示唆された。

個別化医療への応用

以上より、ウイルス側因子、特に遺伝子型や ISDR/IRRDR などと宿主側因子である IL28B を組み合わせることで、PEG-IFN+

RBV 併用療法の治療効果予測が可能となった。すなわち、遺伝子型2であれば現在の標準治療でも高い効果が期待できる一方、遺伝子型1では、ISDR/IRRDR と IL28B の測定によって治療効果を予測し治療戦略を検討する必要がある。ISDR に2個以上、もしくは IRRDR に4個以上の変異を持つ HCV に感染した症例では、現行治療でも高い治療効果が期待できるため、治療効果が現弱しない年齢で、特に女性では50歳にならないうちに治療を開始したほうが良いと考えられる。また、ISDR 0・1 変異ないし IRRDR 3個以下変異症例では、IL28B がメジャーアレル (T/T) の場合は標準治療でもある程度の治療効果が期待できる。特に再治療例で、過去の IFN 治療で HCV RNA が陰性化した症例 (relapser) の場合で、肝線維化の進展例などでは早期の治療導入が望まれる。また、治療経過で HCV RNA が遅れて陰性化した場合

図5 遺伝子型1かつ高ウイルス量例 PEG-IFN+RBV 併用療法の IL28B SNP (rs8099917) 別 SVR 率



略語：巻末の「今月の略語」参照

表1 1b型に対する PEG-IFN + RBV 併用療法 (≤52週) の SVR に寄与する因子 (n=283, 多変量ロジスティック回帰分析)

	オッズ比	95%CI	p
年齢	0.148	0.031~0.706	0.0166
IRRDR 変異数	12.825	2.371~69.361	0.0031
IL28B (rs8099917)	28.124	2.962~267.063	0.0037

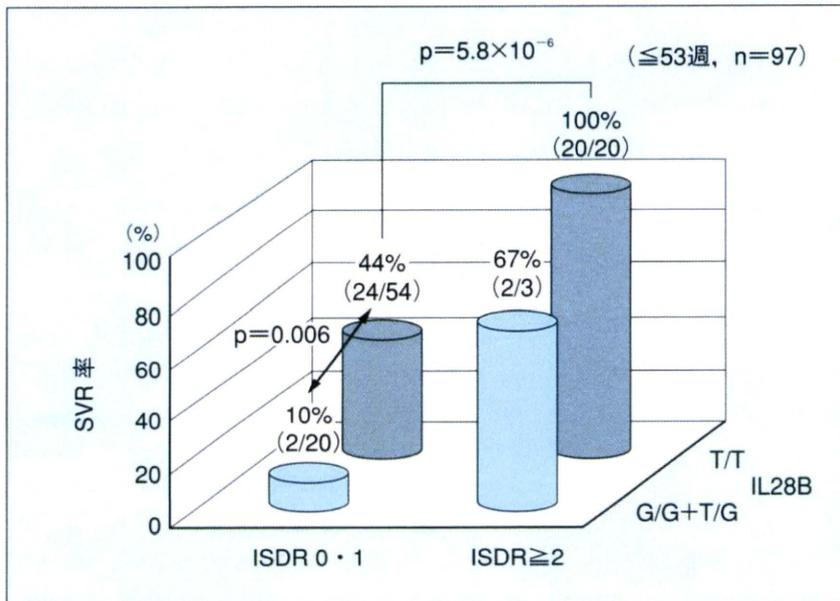
略語：巻末の「今月の略語」参照

では、治療期間を延長することで治療効果の向上も期待できる¹⁸⁾¹⁹⁾。さらに、IL28B がメジャーアレルの場合は基本的に IFN には感受性のため、近い将来使用可能となる NS3 プロテアーゼ阻害薬との併用による三者併用療法も高い治療効果が期待できる²⁰⁾²¹⁾。しかもこの治療法は治療期間を6ヵ月間に短縮できることが見込まれており、大きな光明となることが予測される。しかし、ISDR/IRRDR による難治予測例で IL28B がマイナーアレル (T/G+G/G) の症例では、プロテアーゼ

阻害薬の併用によっても難治の可能性も懸念される。特に、過去の IFN に対してほとんど感受性を示さない null responder に対しては、宿主の IFN に対する感受性が低いことが予測され、IFN に頼らない新規 STAT-C の組み合わせによる治療を期待することになる。

以上、C型慢性肝炎の IFN 治療に当たっては、ウイルス変異・宿主変異を考慮することが個別化治療への大きな道となることが予測される。すなわち、現時点で治療可能な

図6 遺伝子型1かつ高ウイルス量例 PEG-IFN+RBV 併用療法の ISDR および IL28B SNP (rs8099917) 別 SVR 率



略語：巻末の「今月の略語」参照

図7 ウイルス変異と宿主変異から見たC型慢性肝炎に対するIFN治療方針

HCV 遺伝子型	1b		2a/2b
	IRRDR ≤3 (IRRDR) または ISDR ≤1		左以外
IL28B SNP	G/G+T/G	T/T	
治療方針	新規非 IFN 製剤		IFN 単独療法
	NS3 プロテアーゼ阻害薬		
	P+R 併用 (延長) 療法		
	PEG-IFN+RBV 併用療法		
	新規治療に期待	総合的判断により治療導入	積極的に治療導入

略語：巻末の「今月の略語」参照

症例，近い将来使用可能となる PEG-IFN + RBV + NS3 プロテアーゼ阻害薬の三者併用療法で治癒可能な症例を高い予測確率で選択することが可能であり，早期の治療導入が可能となる。しかし，難治が予測される症例では

現時点での治療必要性を考慮し，時間的余裕がある場合には将来の新規治療法に期待すべきであるし，肝線維化進展例や肝発がん危険群では現時点での治癒可能性を考慮しつつ治療法を検討することなどが可能となる (図7)。

文 献

- 1) Manns MP, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* **358**: 958-965, 2001.
- 2) Fried NW, et al: Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* **347**: 975-982, 2002.
- 3) Zeuzem S, et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with 2 or 3. *J Hepatol* **40**: 993-999, 2004.
- 4) 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野). B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究 総括分担研究報告書, 2010.
- 5) Enomoto N, et al: Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* **334**: 77-81, 1996.
- 6) Enomoto N, et al: Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* **96**: 224-230, 1995.
- 7) Akuta N, et al: Predictive factors of virological non-response to interferon-ribavirin combination therapy for patients infected with hepatitis C virus of genotype 1b and high viral load. *J Med Virol* **78**: 83-90, 2006.
- 8) Akuta N, et al: Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol* **79**: 1686-1695, 2007.
- 9) Akuta N, et al: Prediction of response to pegylated intrerferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* **50**: 361-368, 2007.
- 10) Donlin MJ, et al: Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* **81**: 8211-8224, 2007.
- 11) El-Shamy A, et al: Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* **48**: 38-47, 2008.
- 12) 坂本 穰, 他: 遺伝子変異からみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果予測. *日消誌* **106**: 485-492, 2009.
- 13) Proutski V, et al: SWAN: sliding window analysis of nucleotide sequence variability. *Bioinformatics* **14**: 467-468, 1998.
- 14) Tajima F: Determination of window size for analyzing DNA sequences. *J Mol Evol* **33**: 470-473, 1991.
- 15) Tanaka Y, et al: Genome-wide association of *IL28B* with response to pegylated interferon- α and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* **41**: 1105-1109, 2009.
- 16) Ge D, et al: Genetic variation in *IL28B* predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* **461**: 399-401, 2009.
- 17) Suppiah V, et al: *IL28B* is associated with response to chronic hepatitis C interferon- α and ribavirin therapy. *Nat Genet* **41**: 1100-1104, 2009.
- 18) Berg T, et al: Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* **130**: 1086-1097, 2006.
- 19) Sánchez-Tapias JM, et al: Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* **131**: 451-460, 2006.
- 20) McHutchison JG, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* **360**: 1827-1838, 2009.
- 21) Hézode C, et al: Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* **360**: 1839-1850, 2009.

Treatment Strategy According to HCV Genome Mutation

Minoru Sakamoto¹, Nobuyuki Enomoto²

¹ Center for Liver Disease, University Hospital, University of Yamanashi

² First Department of Internal Medicine, University of Yamanashi, School of Medicine

第4章 アルコール性肝障害の診断と治療

ウイルス性肝炎へのアルコールの影響

要旨

飲酒の影響によりウイルス性肝炎の進行は速められ、予後は短縮する。しかし、禁酒が徹底されれば、C型慢性肝炎に対する Peg-IFN α 2b-リバビリン併用療法で非飲酒者と比較し遜色ない治療効果が期待できる。そのため、ウイルス性肝炎患者での常習飲酒者へは適切な禁酒指導が必要で、禁酒可能な症例では積極的なインターフェロン (IFN) 治療が勧められる。

はじめに

我が国の慢性肝疾患患者はウイルス性、特にC型肝炎ウイルス感染によるものが最多を占めるが、これらウイルス性肝炎患者群においても常習飲酒者が存在する。そして、両者の合併により慢性肝疾患の進行は速められ、また抗ウイルス治療に対してのウイルス学的効果や治療への受け入れ、継続に対しての問題などが予想される。本稿ではウイルス性肝炎への飲酒によるアルコールの影響を、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染例を中心に山梨大学医学部附属病院消化器内科における経験を含めて述べる。

ウイルス性肝炎合併アルコール性肝障害患者の疫学

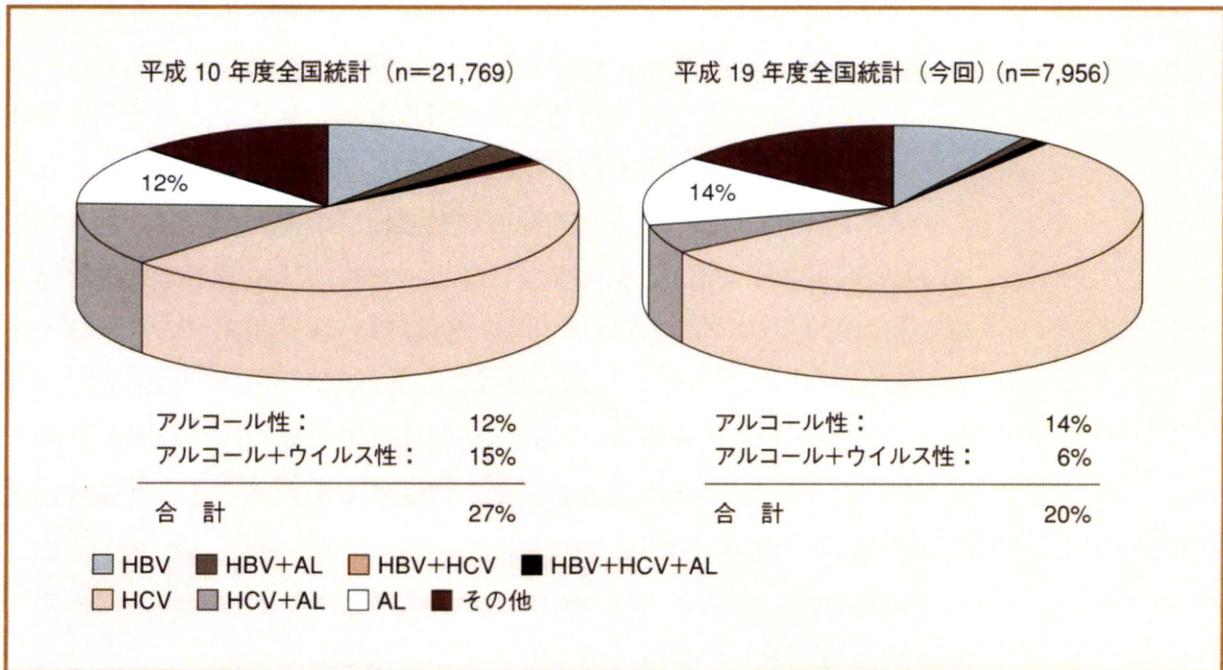
平成 19 年度に報告された、全国の日本消化器病学会認定施設、関連施設を対象としたアルコール性肝障害患者のアンケート調査において、アルコール性肝障害患者の肝硬変患者に占める割合は 20.1% であり、このうちアルコール単独によるものは 13.9%、B型肝炎ウイルス (HBV) との合併例は 0.9%、HCV との合併は 5.2%、HBV と HCV を加えたウイルス性肝炎合併例は 6.2% であった (表1)¹⁾。これをウイルス性肝炎側からみると、HBV 患者に占めるアルコール例

● キーワード

ウイルス性肝炎
アルコール
C型慢性肝炎
B型慢性肝炎
インターフェロン療法

表1 我が国における肝硬変の成因（文献¹⁾より引用）

	総数 (%)	男 (%)	女 (%)
B型肝炎	756 (9.5%)	586 (11.5%)	170 (5.9%)
うちアルコール性	72 (0.9%)	69 (1.4%)	3 (0.1%)
C型肝炎	4,835 (61.4%)	2,941 (57.8%)	1,894 (65.9%)
うちアルコール性	414 (5.2%)	364 (7.2%)	50 (1.7%)
B+C型肝炎	82 (1.0%)	55 (1.1%)	27 (0.9%)
うちアルコール性	11 (0.1%)	11 (0.2%)	0 (0%)
アルコール性	1,106 (13.9%)	984 (19.3%)	122 (4.2%)
その他	1,177 (14.7%)	518 (10.2%)	659 (22.9%)
合計	7,956	5,084	2,872
うちアルコール性	1,603 (20.1%)	1,428 (28.1%)	175 (6.1%)

図1 肝硬変の成因（全国調査）（文献¹⁾より引用）

は 9.5%，HCV では 8.6%，両者を加えるとウイルス性肝硬変患者の 8.8% にアルコール性肝障害を合併していた。この結果を平成 10 年度における同様の検討と比較すると、アルコール単独例は 12.1% から 14% へと増加しており、ウイルス性肝炎合併例は 15% から 6.2% へと減少していた（図 1）。この変化の要因としては、インターフェロン（IFN）治療を中心としたウイルス性肝炎への治療法の進歩に

よりウイルス性肝炎由来の肝硬変例の割合が減少したことや、肝炎ウイルス感染者での医療機関従事者からの節酒、禁酒指導の効果により合併例における常習飲酒者が減少したためと推察される。しかし、アルコール性肝障害の疫学には国内においても、地域や病院規模、大学病院と市中病院での違いなどが大きく関与しており、依然として合併例の多い施設も存在し、今後とも医療機関受診や禁酒指導の徹底は重要と思われる。

アルコールによるウイルス性肝炎の進行

ウイルス性肝炎での免疫応答による肝細胞障害とアルコールによる肝障害は、それぞれ慢性肝疾患を進行させる要因であるが、両者の合併により進行速度が速められ、結果としてより若年で肝硬変、肝癌へ進行すると考えられている。Otani ら²⁾は HCV コアタンパクとアルコール代謝酵素であるシトクロム P450 2E1 の共存により、ミトコンドリアにおいて活性酸素が産生され、肝細胞障害が亢進するとしている。また、飲酒によりウイルス性肝炎の線維化の進行や肝硬変完成までの期間、さらには生命予後が早められるという報告が数多くなされている。Poynard ら³⁾は 1,157 例の C 型慢性肝炎症例を 1 日飲酒量が 50 g 以上、50 g 未満、0 g と 3 群に分けて年率の肝組織線維化進行速度を検討したところ、F0 線維化なしから F4 肝硬変までの進行はそれぞれ 1 年で 0.167 単位、0.143 単位、0.125 単位と飲酒量に応じて速まり、この速度から推定される肝硬変完成までの期間はそれぞれ平均 24 年、28 年、32 年と飲酒量が増えるに従って短期間であると報告している。Marcellin らの報告⁴⁾では 331 例の HCV 関連死亡例中、週 350g 以上の飲酒例は 35% 存在し、飲酒例と非飲酒例での平均死亡時年齢は 58 歳と 70 歳であり飲酒例で有意に若年であった。同論文での 86 例の HBV 関連死亡例でも同様に 52 歳と 64 歳で、飲酒例において有意に若年であった。

アルコールによるウイルス性肝疾患の進行への影響を検討するため、当科での肝硬変患者における入院時年齢を飲酒歴に応じて分類し比較した。1997～2007 年の間に当科に入院した肝硬変患者 583 例を成因別に分類すると、C 型 368 例 (63.2%) 平均 66.8 ± 9.7 歳、B 型 68 例 (11.7%) 平均 54.3 ± 11.6 歳、アルコール性 48 例 (8.2%) 平

表2 肝硬変患者の入院時年齢

	飲酒群	少量群	非飲酒群
C型肝硬変 (n=368)	61.3 ± 10.7 (n=57)	65.7 ± 8.0 (n=104)	69.1 ± 8.8 (n=207)
B型肝硬変 (n=68)	52.0 ± 9.6 (n=10)	51.5 ± 12.3 (n=25)	57.4 ± 11.8 (n=33)
アルコール性肝硬変 (n=48)	61.0 ± 12.5 (n=48)	—	—

* P<0.01

(山梨大学第一内科 1997 ~ 2007 年)

均 61.0 ± 12.5 歳であった⁵⁾。C型肝硬変 368 例を 1 日飲酒量で 3 合以上の飲酒群 57 例, 3 合未満の少量群 104 例, 非飲酒群 207 例に分類し入院時年齢を比較すると, それぞれ 61.3 ± 10.7 歳, 65.7 ± 8.0 歳, 69.1 ± 8.8 歳と, 飲酒量が多いほど若年であり, それぞれに統計学的有意差を認めた (p<0.01, Kruskal-Wallis-H-test, Mann-Whitney-U-test with Bonferroni Correction) (表 2)。大学病院である当科へ入院する肝硬変患者の多くは肝細胞癌を始めとする合併症などへの積極治療が必要な症例であり, 入院時年齢の差はこうした積極治療を要する状態へ進行する期間の違いを表すと考えられる。今回の検討では, 飲酒者でC型肝硬変は早期に完成し合併症を来し, 飲酒量の程度によっても進行速度に違いがあると推測される。B型肝硬変 68 例では飲酒群 10 例, 少量群 25 例, 無飲酒群 33 例での平均入院時年齢はそれぞれ 52.0 ± 9.6 歳, 51.5 ± 12.3 歳, 57.4 ± 11.8 歳であった (表 2)。B型肝硬変はC型と比較し若年で肝硬変となるため差が出にくく, また今回は少数例での検討であったため統計学的有意差は認めなかったが, 飲酒群, 少量群は無飲酒群に比較し若年であった。

アルコールによるC型肝炎ウイルス (HCV) 増殖の促進

C型慢性肝炎患者での飲酒, あるいは HCV レプリコン発現細胞へのアルコール投与により HCV の増殖は促進されたとの報告が多い。Pession ら⁶⁾のC型慢性肝炎患者 233 例中 110 例の飲酒群 (191 g/週)