

特集 鉄過剰症—その病態と治療

C型慢性肝炎・非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における鉄代謝と酸化ストレス

日野 啓輔 仁科 惣治 古谷 隆和

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 139 巻・第 2 号

平 成 22 (2010) 年 5 月

C型慢性肝炎・非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) における鉄代謝と酸化ストレス

日野啓輔^{*1} 仁科惣治^{*2} 古谷隆和^{*3}

キーワード●活性酸素、ミトコンドリア、ヘプシジン、トランスジェニックマウス

■はじめに

肝臓は体内における最大の鉄貯蔵臓器であり、鉄代謝異常と肝疾患は密接な関係にある。フェントン反応に代表される鉄による酸化ストレスの誘導は、肝疾患の病態形成に重要な影響を与え、究極的には肝発がんとも関連する。

本稿では、肝発がんの主な原因疾患であるC型慢性肝炎と、メタボリック症候群の増加に伴い急増しているNASH (nonalcoholic steatohepatitis; 非アルコール性脂肪性肝炎)における鉄代謝異常と酸化ストレスについて解説する。

I C型慢性肝炎

C型慢性肝炎の病態の特徴の1つとして肝内鉄蓄積がよく知られているが、鉄蓄積の程度は軽微であり、症例によっては全く鉄沈着を認めない場合もある。この点ではヘモクロマトーシスにみられるような高度の肝内鉄蓄積とは明らかに異なっている。しかし、C型慢性肝炎に対する治療として瀉血が認可されていることから分かるように、軽微な肝内鉄蓄積であっても鉄過剰状態がC型慢性肝炎の病態を進展させることは容易に想像される。

では、なぜC型慢性肝炎では肝内の鉄蓄積が起こるのであろうか。この点については不明の

点が多かったが、われわれはHCV (hepatitis C virus; C型肝炎ウイルス) 全遺伝子が組み込まれたトランスジェニックマウス (HCV TgM) を用いて、肝内鉄蓄積機序¹⁾と鉄蓄積に伴う酸化ストレス亢進からの肝発がん機序の解析²⁾を行ったので、その成績を中心に解説する。

1. 鉄蓄積機序

脊椎動物における生体の鉄恒常性維持は、十二指腸粘膜上皮からの鉄吸収ならびに網内系からの鉄放出により厳密に調節されている。この点において、肝臓で生成、分泌されるペプチドホルモンのヘプシジン (hepcidin) は、十二指腸上皮細胞血管側および網内系マクロファージに存在するフェロポルチン (ferroportin) という鉄輸送体の発現を抑制し、十二指腸からの鉄吸収ならびに網内系からの鉄放出を抑制することで体内の鉄含有量を調節することが明らかにされている。

Fujitaらは、体内鉄に対するヘプシジン量として血清中のヘプシジン/フェリチン比がC型慢性肝炎患者において有意に低下していることを報告し、体内鉄に対するヘプシジンの産生が相対的に低下していると指摘している³⁾。HCV TgMにおいても、肝臓と血清中の鉄濃度が上昇するとともに脾臓の鉄濃度が低下する時期に一致して、肝臓のヘプシジン mRNA 発現量は有意

Iron Metabolic Disorder and Oxidative Stress in Chronic Hepatitis C and Nonalcoholic Steatohepatitis

^{*1}Keisuke Hino, ^{*2}Sohji Nishina: Department of Hepatology and Pancreatology, Kawasaki Medical University,

^{*3}Takakazu Furutani: Department of Gastroenterology and Hepatology, Shuto General Hospital

^{*1}川崎医科大学教授 (肝胆膵内科学), ^{*2}臨床助教, ^{*3}周東総合病院消化器内科

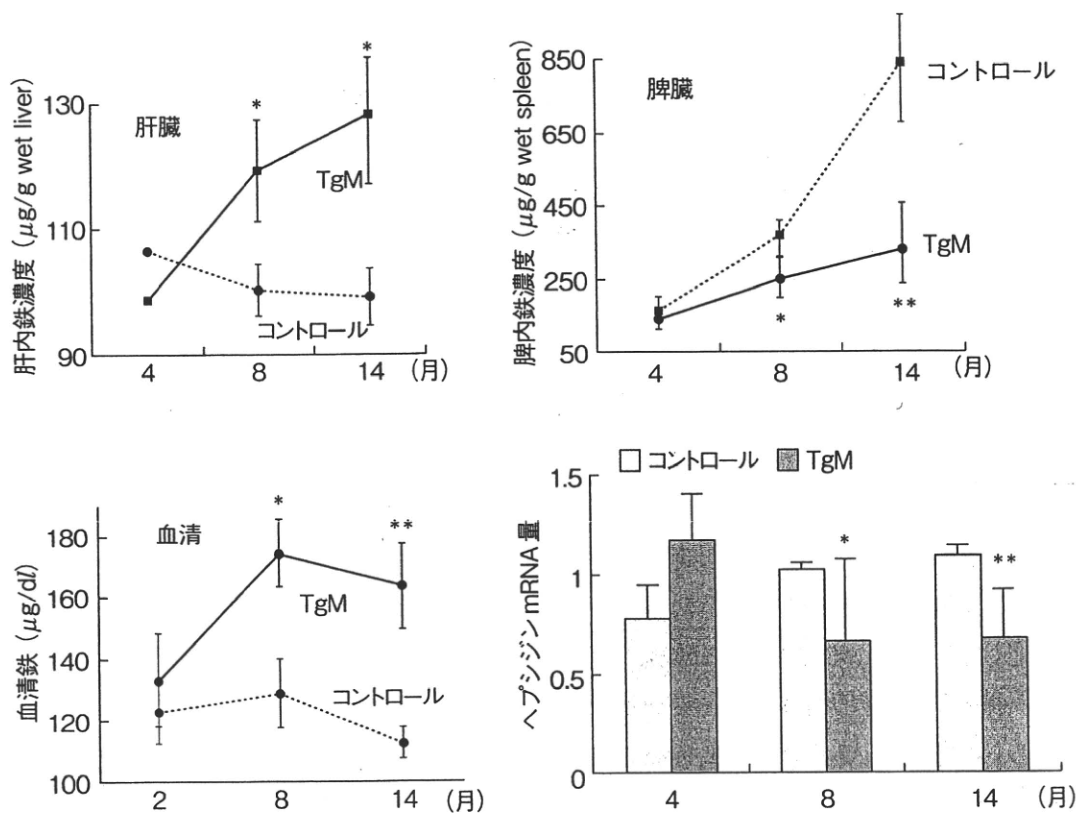


図1 HCV TgM の肝臓、血清、脾臓内鉄濃度と肝臓内ヘプシジン mRNA の発現量
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

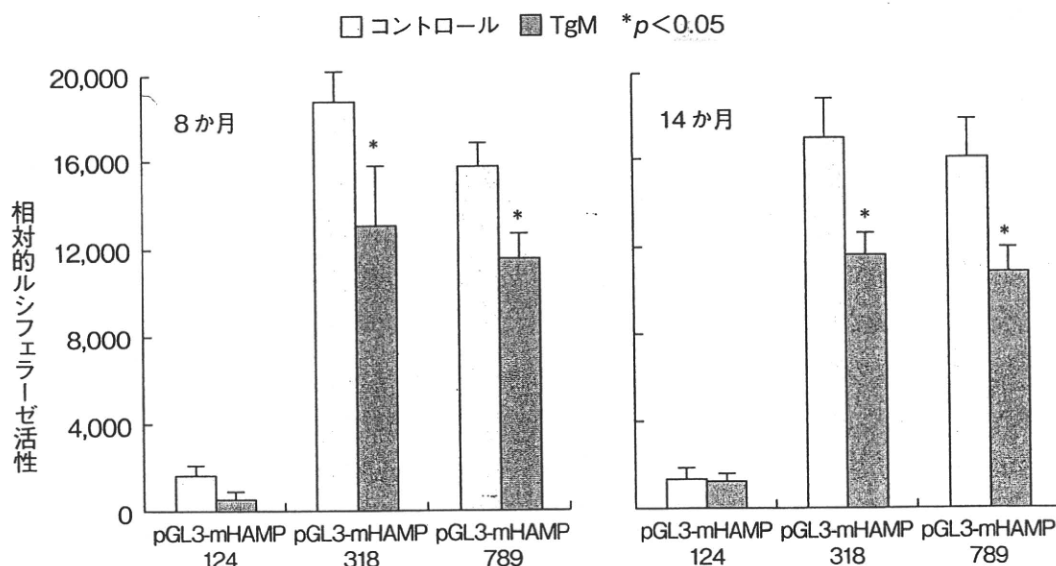


図2 HCV TgM 初代培養肝細胞のヘプシジン転写活性

ヘプシジンプロモーター領域 (pGL3-mHAMP 124, 318, 789) を肝細胞に transfection し、
相対的ルシフェラーゼ活性により転写活性を測定した。

に低下し(図1), HCV TgM の初代培養肝細胞を用いた検討ではヘプシジンの転写活性が有意に低下していた(図2)。

さらに、その原因としてヘプシジンの転写因

子の1つであるCCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) のヘプシジンプロモーター領域への結合能が抑制されていることが明らかとなった(図3)。C/EBPファミリーにはC/EBP

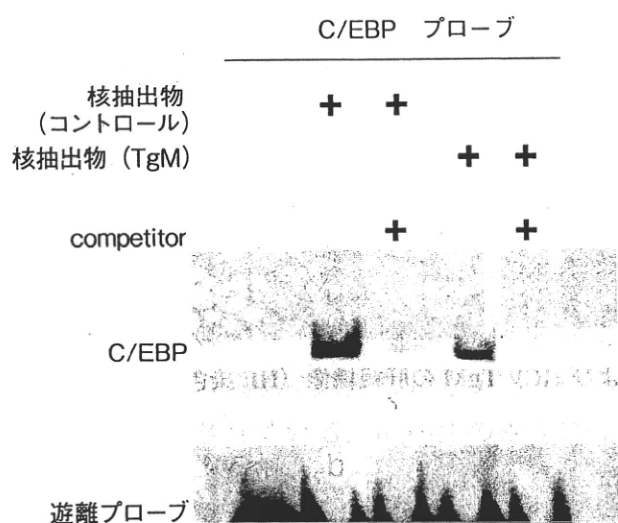


図3 Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) による C/EBP の DNA 結合活性の測定

8 か月齢のマウスの肝細胞の核抽出物と horseradish peroxidase でラベルした C/EBP オリゴヌクレオチドプローブを用いて測定。

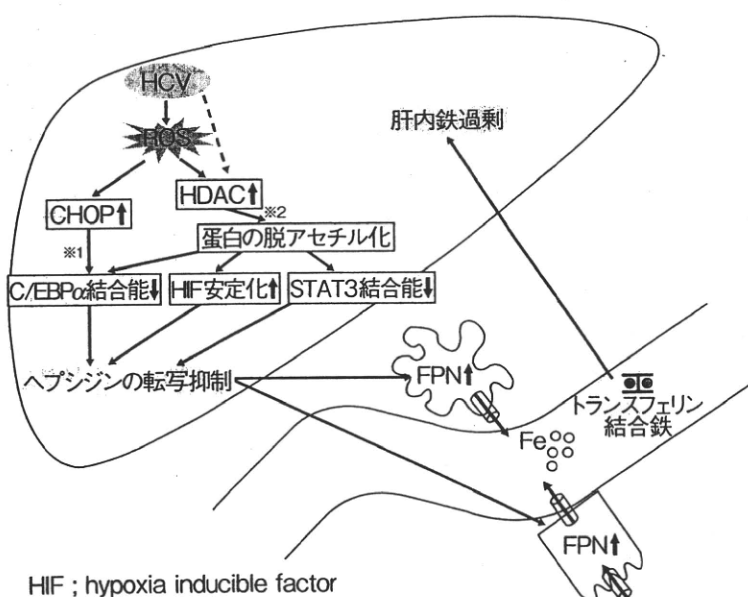


図4 HCV 蛋白存在下における鉄代謝異常機構の模式図

(※1Nishina S, et al : *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 226 - 238, ※2Miura K, et al : *Hepatology* 2008 ; 48 : 1420 - 1429)

homology protein (CHOP) が存在するが、CHOP は C/EBP と二量体を形成し、C/EBP の標的 DNA への結合を阻害することが知られている。そこで HCV TgM の肝臓における CHOP の発現を調べてみると、有意に亢進しており、これは肝内の活性酸素 (reactive oxygen species ; ROS) の産生と連動していることが明らかとなった。

以上をまとめると、HCV TgM における肝内鉄蓄積機構は図4のように考えられる。別のグループからはヘプシジンの転写抑制機構として、ヒストンデアセチラーゼ (histone deacetylase ; HDAC) 活性の亢進によるヒストンのアセチル化抑制によって転写因子である C/EBP や STAT (signal transducer and activator of transcription) 3 のプロモーター領域への結合能低下が報告されているが⁴⁾、HDAC 活性亢進の上流にあるのはやはり活性酸素である。このように、HCV 感染における鉄代謝障害機構の原因としてヘプシジンの転写抑制があげられる。その原因となる活性酸素の産生亢進機構については、HCV コア蛋白によるミトコンドリア障害が報告されているが、この詳細については誌面の都合上、他書を参考されたい。

2. 鉄蓄積に伴う酸化ストレスと肝発がん

Kato らは瀉血により C 型慢性肝炎患者の肝発がんが抑制されることを報告し⁵⁾、肝内鉄蓄積が肝発がんを促進させることを示唆した。しかし、その機序については不明な点が多いため、前述の HCV TgM に軽度の鉄過剰餌 (通常餌に含有される鉄の 5 倍濃度) を与え、C 型慢性肝炎患者と同等の肝内鉄濃度にするにより肝発がんを来すか否かについて検討した。

6 か月目の鉄負荷 HCV TgM は肝内の脂肪沈着が亢進し、中心静脈周囲には小滴性脂肪沈着も目立った。さらに、ミトコンドリアの超微形態異常を認め、脂肪酸分解も低下した (図5~7)。

鉄負荷 12 か月目になると、肝内脂質過氧化物 (4-hydroxy-2-nonenal ; HNE) と共に 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) の蓄積が亢進し、最終的には鉄負荷 HCV TgM のみに肝細胞がんを含む肝腫瘍を 45% (5/11) 認めた (図8, 9)。

このように、HCV TgM は肝内鉄濃度が C 型

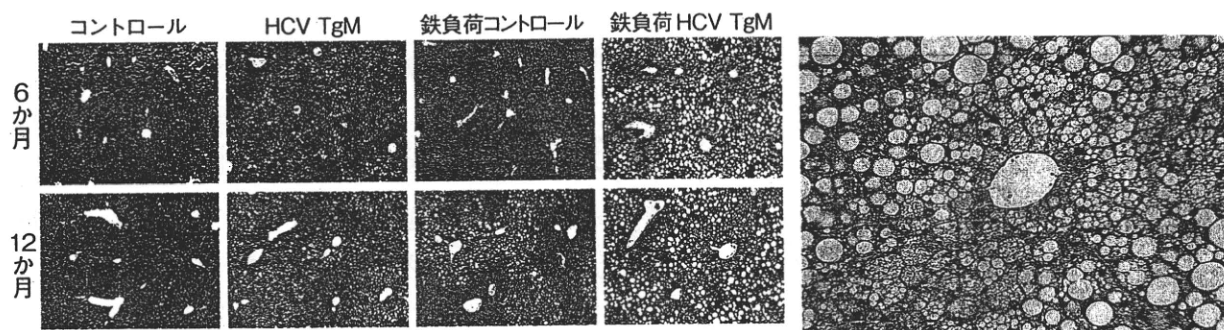


図5 通常餌と鉄負荷のコントロールマウスおよび HCV TgM の肝組織像 (HE 染色)

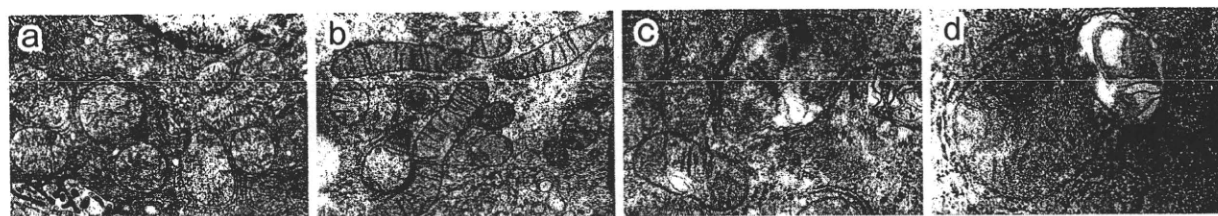


図6 コントロールマウス(a)と鉄負荷 HCV TgM(b～d)の肝臓ミトコンドリアの電子顕微鏡像

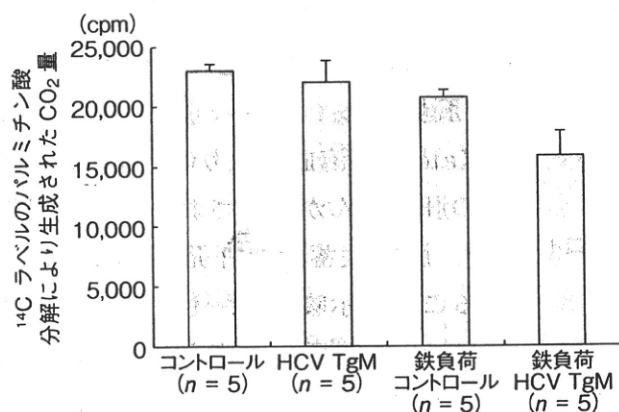


図7 *In vivo* でのパルミチン酸分解能の比較

¹⁴C でラベルしたパルミチン酸を胃チューブを通してマウスに投与し、6時間後の呼気中のアイソトープ量 (¹⁴C でラベルされた CO₂) を測定することで脂肪酸分解能を測定した。

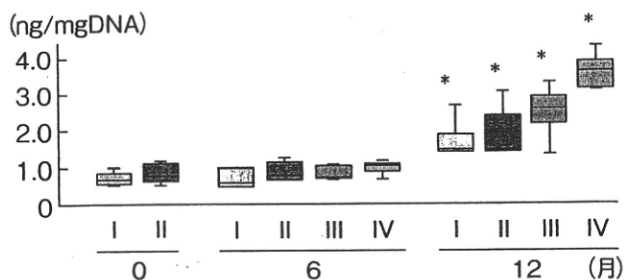


図8 肝内 8-OHdG 発現量

I: コントロール, II: HCV TgM, III: 鉄負荷コントロール, IV: 鉄負荷 HCV TgM

慢性肝炎のそれに匹敵してくるとミトコンドリア障害と共に肝内の脂肪沈着が亢進し、ついに

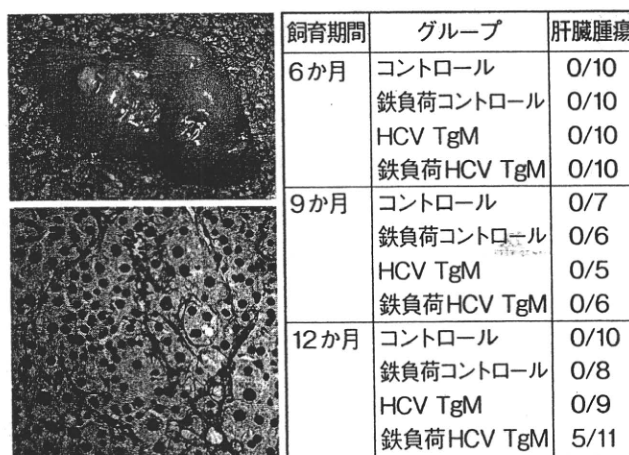


図9 HCV TgM における肝細胞がん

は酸化ストレスが亢進するとともに酸化的 DNA 障害が進行し肝発がんを来することが明らかになった。しかし、この動物モデルは肝内に炎症や線維化を引き起こさない点が C 型慢性肝炎患者と大きく異なっている。

炎症と鉄代謝については IL-6 による JAK-STAT シグナルを介するヘプシジンの転写調節機構が存在し、肝内で炎症が強くなるとヘプシジンの転写亢進が予想され、HCV 起因性酸化ストレスによるヘプシジンの転写抑制と拮抗する可能性も考えられる。したがって、実際の C 型慢性肝疾患におけるヘプシジンの転写調節はよ

り複雑と考えられ、このことはC型慢性肝疾患患者のなかでも肝内の鉄沈着はさまざまな程度で起きるという臨床的事実を反映しているように思われる。

II NASH

NASHでは血清フェリチン値が高値を示すことが多く、その病態に鉄過剰状態が関与していることが示唆されている。NASHの成立には肝細胞の脂肪沈着に加えてsecond hitとしての酸化ストレスやインスリン抵抗性などが必要と考えられている。この点において鉄は酸化ストレスを増強させるので、NASHの病態には重要な因子と考えられる。しかし、なぜNASHで肝内の鉄蓄積が起こるかについてはC型慢性肝炎ほど明らかにされていないのが現状である。この点について、OtogawaらはウサギのNASHモデルを用いて肝内鉄蓄積機序について検討している⁶⁾。この動物モデルの赤血球膜にはphosphatidylserineが表出されて赤血球の脆弱性が増し、これにより肝臓のKupffer細胞に貪食されやすくなるのが肝内の鉄沈着の一因と考察している。

また、Yanagitaniらはレチノイン酸受容体機能が障害されているトランスジェニックマウスでは脂肪性肝炎を起こし、その後肝がんを発症することを報告しているが⁷⁾、最近同じグループから、レチノイドシグナルがヘモジュベリン(hemojuvelin)の転写調節に関与していることが報告された⁸⁾。すなわち、レチノイドはヘモジュベリンの転写を抑制することでその下流のトランスフェリンレセプター2とヘプシジンの発現を抑制し、結果としてトランスフェリン鉄の取り込み低下とヘプシジンの発現低下によるフェロポルチンの発現亢進が、肝細胞からの鉄放出を促進し肝細胞内の鉄を低下させるとし

ている。

この2つの報告を総合すると、脂肪性肝炎におけるレチノイドシグナルの障害が肝内鉄過剰を引き起こす可能性が考えられ興味深い。NASHの病態に酸化ストレスが重要な役割を果たしていることは周知の事実であるが、C型慢性肝炎のように酸化ストレスによりヘプシジンの発現が低下しているという確証は得られていないのが現状である。NASHにおいてヘプシジンが低下しているのか不変なのか、あるいは亢進しているのかについては現在controversialであり、今後のさらなる検討が必要である。

■ おわりに

C型慢性肝炎やNASHの病態には肝内鉄蓄積が関与しており、これにより酸化ストレスが引き起こされ、肝硬変や肝細胞がんへの進展が促進される。C型慢性肝炎においては酸化ストレスが鉄代謝障害を引き起こすことが明らかとなってきたが、NASHでは鉄代謝異常が先か、酸化ストレスが先かもいまだ明らかにされておらず、今後の研究課題と考えられる。しかし、両疾患のマネジメントにおいて鉄代謝異常を是正し、酸化ストレスを軽減していくことは大切な治療の一環であることを認識すべきである。

..... 文 献

- 1) Nishina S, et al : *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 226-238.
- 2) Furutani T, et al : *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 2087-2098.
- 3) Fujita N, et al : *Mol Med* 2007 ; 13 : 97-104.
- 4) Miura K, et al : *Hepatology* 2008 ; 48 : 1420-1429.
- 5) Kato J, et al : *Cancer Res* 2001 ; 61 : 8697-8702.
- 6) Otogawa K, et al : *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 967-980.
- 7) Yanagitani A, et al : *Hepatology* 2004 ; 40 : 366-375.
- 8) Tsuchiya H, et al : *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 341-350.

特集Ⅱ C型慢性肝炎のpeg-IFN/RBV療法無効例の対策

pegIFN/RBV療法無効例 への工夫*—再燃・null例 への再治療の試み—

是 永 匡 紹**
坂 井 田 功***
日 野 啓 輔**

Key Words : hepatitis C virus (HCV), 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy, relapser, null, glucose intolerance

はじめに

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法 (PegIFN/RBV) の72週間延長投与により, 48週間投与では治療抵抗因子であった女性やリバビリンの投与量が不十分であった症例の著効率 (SVR) を上昇させた一方で, HCV RNA陰性期間を延ばしても再燃例が存在する. 近い将来にtelaprevirを用いた3剤併用療法が始まり, 前述の再燃例では, さらなる有効性があることが予測されている一方で, 新薬発売までにできることを整理する必要がある. 本稿では当科におけるnaïve症例における延長投与の治療効果を再解析し, I:延長投与における再燃因子II:再燃後の経過を報告し, さらにIII:null (12週目までに2 log以上HCV RNAが減少しない) 症例に対する治療方針について述べる.

48週投与と72週投与の治療効果 (図1)

2006年2月~2008年1月の間に当科にて, PegIFNα2b/RBVが導入されたgenotype 1b・高ウイルス量症例のうち, ①肝生検 (肝硬変症例14%

を含む) ②IFN初回投与 (naïve例) ③投与前のHCV RNAが保存血清で5 log IU/ml以上④スタチン製剤を併用していないことを満たす122例 (平均年齢63歳range43~73歳) のC型慢性肝疾患を対象とした. 中止症例を含む48週間以内での治療例は82例, 72週延長投与は40例 (32%) で試みられており, 延長投与の条件は13~36週目でHCV RNAが陰性化した症例とした. 延長投与例では重篤な合併症もなく, 48~72週の投与期間で中止する症例は認めなかったが, 48週以内に23例 (23%) が投与中止となり, 9例はnull症例であった. 48週投与の著効 (SVR) 率は, ITT解析で40%, PT解析では53%と既報より低い成績であった. この要因として高齢者や線維化進行例が多いことが考えられるが, 今後のインターフェロン投与対象者は, さらに高齢化するであろうし, 約20%存在する中止例には, telaprevir投与も副作用や治療効果面では問題があると考えられ, さらなる対策が必要である. 72週延長投与症例のSVR率は48%で, 延長投与を行っても50%で再燃しており, 現在の治療法をもってしても, 対象年齢・線維化進行例が多くなれば, SVR率は50~60%と考えられる.

72週延長投与の治療抵抗性要因

延長投与例には, ペグインターフェロン・リバビリン減量症例も多く含まれるため, 72週での総

* The better treatments for patients infected hepatitis C virus genotype 1b who were failed to respond to extending combination therapy with peginterferon and ribavirin.

** Masaaki KORENAGA, M.D., Ph.D. & Keisuke HINO, M.D., Ph.D.: 川崎医科大学肝胆膵内科 (〒701-0192 倉敷市松島577); Department of Hepatology & Pācreatology Kawasaki Medical College, Kurashiki 701-0192, JAPAN

*** Isao SAKAIDA, M.D., Ph.D.: 山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学

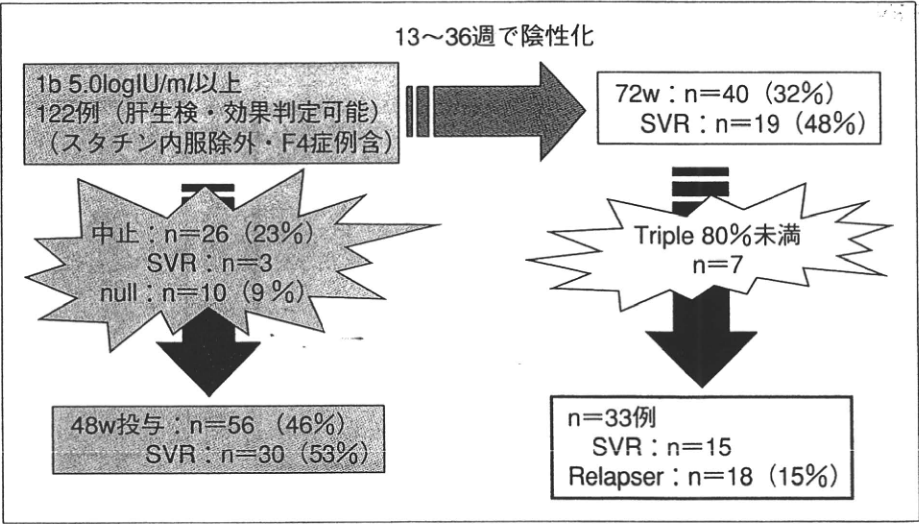


図1 PegIFN/RBV延長投与の成績—2006.2~2008.1まで導入・効果判定済—

投与量の80%未満であった症例を除き、十分な投与がされた33症例を、SVR15例、virological responder(再燃)18例の2群に分けて、再燃因子を解析した。表1,2に示すごとく、生化学検査で両群間に異常を認めないものの再燃例は女性に多く、コア蛋白測定可能症例では91番の変異を有する症例が多く、HCVRNA陰性化時期が遅い傾向にあった。他施設でγGTPやコア蛋白の70番の変異が報告されるが、対象や症例数の違いと考えられる。また、欧米で報告される体重、肥満、糖尿病歴にも有意な差を認めなかったが、75g oral glucose tolerance test(OGTT)の0,30,60,90,120分の血糖値から計測される曲線下面積が有意に再燃例では高値であった。

この現象は、HOMA-IRでは指摘することはできない程度の耐糖能異常であるが、(図2で示す

表1 PegIFN/RBV延長投与の成績(1)

	SVR (n=15)	Virological relapser (n=18)	
Alb	4.1±0.2	3.9±0.3	
ALT	74±60	57±22	
γGTP	42±45	36±37	
Cho	178±12	192±47	
LDLcho	102±6	114±35	
WBC	4314±573	4622±936	
Hb	13.7±1.6	13.6±1.2	
PLT	13.8±3.0	15.6±1.0	NS
IV7s collagen	5.5±2	7.0±2.3	
P3P	0.9±0.4	0.86±0.3	
BTR	4.15±0.8	4.38±1.7	
Ferritin	149±111	177±119	
尿中8OhDG	8.8±2.5	9.3±3.6	

HOMA-IRの平均値は2未満), 肝硬変ではHOMA-IRは正確なdataを示すことができないことがある

表2 PegIFN/RBV延長投与の成績(2)

	SVR(n=15)	Virological relapser (n=18)	
Age	58±11	61±5	
Sex(M/F)	9/6	7/11	P<0.05
Staging(F1/2/3/4)	3/5/2/5	3/6/4/5	
BMI	22.8±3.8	23.2±4.1	
体細胞重量(%)	52±3	54±5	
HCVRNA量(logIU/ml)	6.3±0.8	6.5±1.1	
HCVRNA陰性化(w)	21±5	26±3	
Core変異			
70M	42%(6/14)	35%(6/17)	
91M	14%(2/14)	47%(8/17)	P<0.05
ISDR(0-1)	93%(13/14)	100%(17/17)	
DM治療歴	14%(2/15)	16%(3/18)	

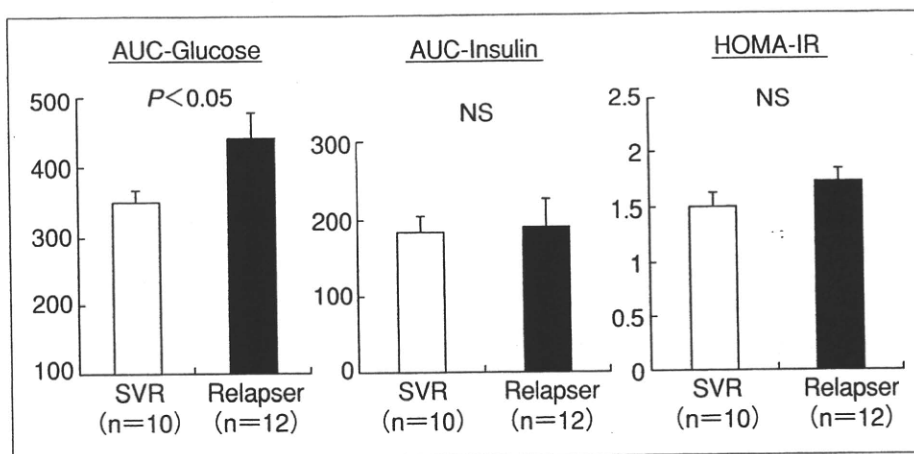


図2 PegIFN/RBV延長投与の成績(3)

耐糖能異常は、治療効果に影響する。糖尿病治療中患者を除く、OGTT施行例の検討。

ため、できるだけ難治が予想される(高齢者・女性・線維化進行・肥満)症例では、PegIFN/RBV投与前に75gOGTT検査を行い、耐糖能異常例には、改善を念頭においた運動・食事療法や薬物療法を導入してからの治療開始が推奨される。

72週延長投与のウイルス再燃例の経過(表3)

ウイルス学的に再燃した症例は、その後、慢性肝炎に戻り、肝底護やtelaprevirを待たずに、PegIFN/RBVの再投与を考慮しなければならないのであろうか？今回、われわれは、再燃した18例のうち、投与終了後半年間、経過観察しえた15症例の検討を行うと、約半数でALT40IU/l以上に上昇し変動する一方で、7例(47%)は40未満の一過性変動で収まり、全症例が30IU/l未満を推移している。ウイルス再燃後ALTが変動する症例は、投与終了後4週目にHCVRNAが再燃し、8週目にALTの著明な上昇を認めることが多く、ALT変動がない群と比較し、HCVRNAの陰性期間が早期に消失する(=陰性期間が長い)症例に認められた。観察期間内にALT正常例と変動例とで、HCVRNAの推移に大きな変化は認めなかった。

再燃後のPegIFN単独投与について

前述したごとく、十分な投与量が得られても再燃する症例が約15%程度存在すると考えられるが、一方で副作用が少ない症例が多く存在することが予想され、telaprevir投与による治療効果が最も期待できる再燃例と思われる。ALTが変動しない症

例で耐糖能異常を認めないなら、われわれのdataからでは、telaprevir発売まで待機するのが一考される。それではALT変動例はどのように対応すればよいであろうか？ここで、今回の検討例と異なる1例を呈示したい(図3)。

症例は63歳、女性、core70番変異(+), 再投与例。PegIFN/RBVで24週目にいったん陰性化するも、40週目で再陽性化したため、以後60週間併用療法を行った(total 96週間投与)。その間HCVRNA測定法がTaqManPCR法になるも持続陰性を継続していたが、終了4週目にHCVRNAは6.0logIU/mlと再燃、終了8週目にはALT158IU/lと反跳した。F3であったため、ALT安定化目的で、PegIFNα2a90ug/weekで行ったところ、PegIFNα2a投与4週目でHCVRNAは1.2未満と減少した。さらにリバビリンを200mgのみ追加投与したところ8週目にHCVRNAは陰性化し以後、20か月間HCVRNAは持続陰性化を継続している。

本症例を経験した後、PegIFN/RBV投与終了後、ALTが反跳する症例には表4に示すごとく、PegIFNα2a90ug/week投与を行ったところ、4例すべてで8週目までにHCVRNA陰性化が得られている。加藤ら¹⁾、Ideら²⁾が報告したtwo-step interferon rebound therapyは、ALT反跳に伴い、HCVRNAが前回投与開始時期より低下していることが要因とされるが、今回の検討では、PegIFN/RBV投与前HCVRNA量、ウイルス再燃時期のHCVRNA量、PegIFNα2a90ug投与前のHCVRNA量にまったく有意差はなく、ウイルス側の因子だけではなく宿主側因子(ISGなどのイ

表 3 PegIFN終了 1 年以上経過観察しえたvirlogical relapserの経過 (n=15)

	ALT<40IU/l	ALT>41IU/l
→	n=7(47%)	n=8(53%)
投与前HCVRNA(平均)	6.5	6.2
HCVRNA陰性時期(W)	28	23
ウイルス学的再燃時期(W)	5.3(4~12)	4
HCVRNA量(平均)	6 logIU/ml	6.3logIU/ml
ALT上昇時期(MAX) (W)	6.7	7.8
ALT値(平均)	27(17~34)	120(54~213)
HCVRNA低値時期(W)	5.8	9.3
HCVRNA量(平均)	5.9logIU/ml	5.8logIU/ml

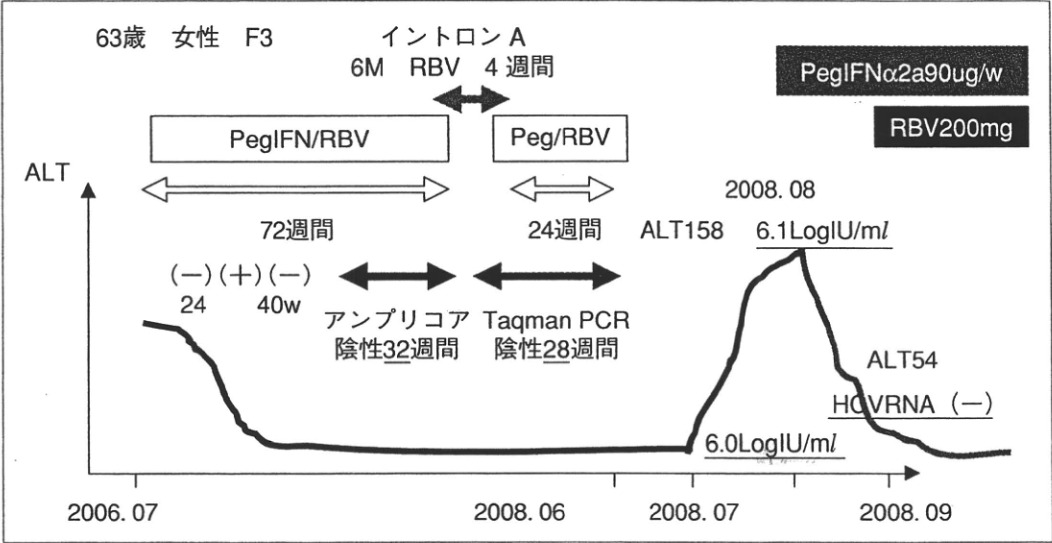


図 3 Clinical course 1 : 再燃時にHCVRNA減少なくてもペガシス90ug・4週間で陰性化

表 4 PegIFN/RBV72週投与終了後のPegIFNα90ug単独治療が半年以上経過した症例

	年齢	性	線維化	陰性時期	RNA再燃 (週/logIU)	ALTmax (週/IU)	IFN開始 (週/logIU)	RNA陰性化 (週)	Core (71/90)
1.	65	F	2	40	4/6.0	8/150	8/6.1	4	M/W
2.	57	M	3	16	4/6.5	8/124	8/6.3	8	M/W
3.	55	F	4	16	4/6.4	4/214	4/6.0	8	W/W
4.	60	F	3	20	4/6.8	8/54	16/6.9	8	M/W
5.	72	F	4	36	4/6.5	8/56	8/6.8	8	M/W

ンターフェロンシグナル関連分子)にも要因があると推測され、現在解析中である。

いずれにせよ、長期間HCVRNAが陰性を継続し、PegIFN/RBV終了直後にHCVRNAが再燃、ALTが変動する症例では、PegIFNα2a投与を行い、HCVRNA減少が早期であれば少量でもリバビリンを追加するのも一考と考えられる(表 4)。

Null例に対するペグインターフェロン製剤変更による再治療(Repeat療法)

Null 10例に対し、治療開始12週目でPegIFNα2b/RBVを1か月休薬後、PegIFNα2a180ug/RBVのRepeat療法を行い(図 4)前治療と比較検討した。Repeat療法12週目ではHCVRNA量がPegIFNα2b/RBV終了時より更に平均1.1logIU低下したが、ALT低下は軽度で血小板低下を認めた(図 5, 6)。PegIFNα2a180ug/RBV例の一部で36週目まで投与

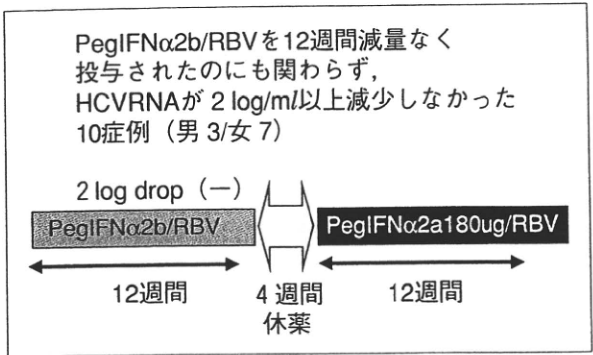


図 4 Null症例(2 log drop/12weeks未満)に対する
IFN製剤変更(Repeat療法)

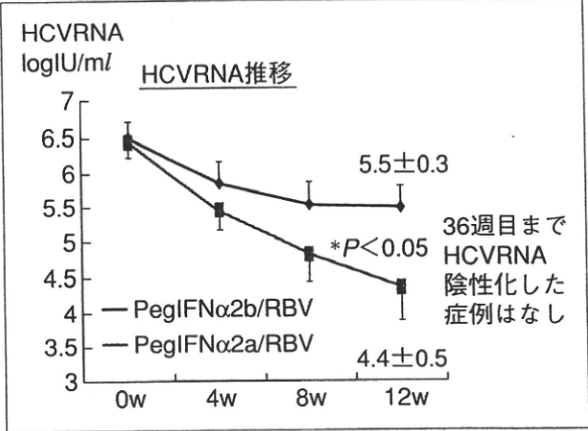


図 5 Repeat療法の結果(1)

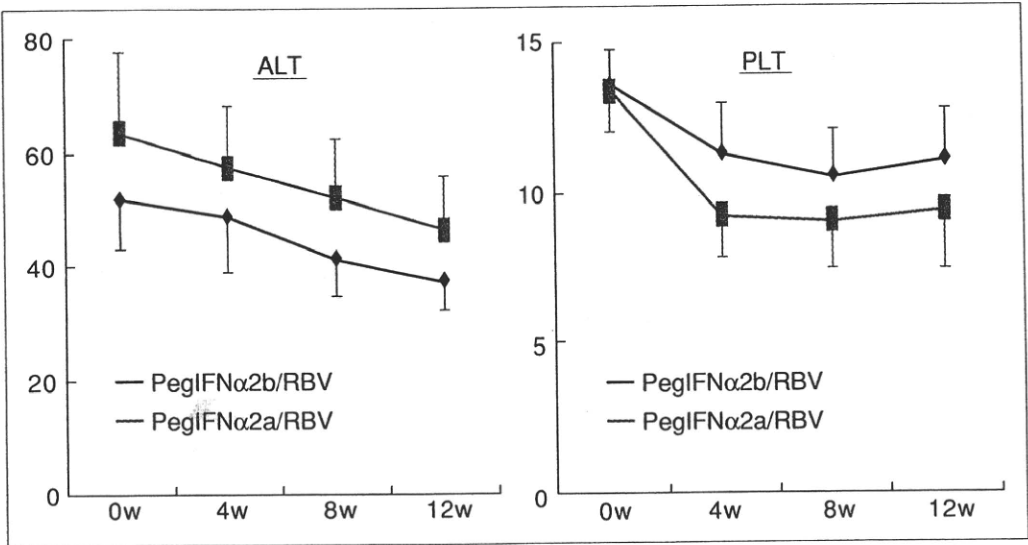


図 6 Repeat療法の結果(2)

したが、HCVRNAが陰性化した症例は認めず、
null例にRepeat療法を行っても部分的な抗ウイル
ス効果は認めるのみでSVRを得るのは困難である
と考えられる。null例には、protease inhibitorな
どの作用機序の異なる抗ウイルス剤が必要と考え
られる一方で、Tanakaら³⁾が報告したようにnull
responderにはIL28BのSNPsが非常に強く関与し
ており、このSNPsを持つ症例ではIFNを併用した
現在の治療方法ではSVR率の上昇は困難であると
予想される。またIL28BのSNPsを有する症例は、
コア蛋白70番目の変異とも強い相関がある。自験
例でもnull例ほとんどが70番の変異を持ち(表5)、
全例IL28Bはminorであった。Akutaら⁴⁾の報告で
は、IL28Bがminorでコア蛋白70番目の変異を有
する症例は、telaprevir併用をしたPegIFN/RBVで
も11.8(2/17)にとどまり、先述した副作用で投与

表 5 Null症例には線維化よりもcore mutationが
関与する

	12週 2 log drop未満 (n=10)	72w SVR (n=15)
年齢	56.4 $\pm$ 3.2	58 $\pm$ 11
性別(M/F)	3/7	9/6
線維化	1/4/3/2	3/5/2/5
F3/F4	50%	47%
Core70/91		(n=14)
(W/W)	1	6
(W/M)	3	3
(M/W)	1	4
(M/M)	4	1
ISDR		(n=14)
(0-1)	9	13
(2以上)	0	1

できない症例と併せてさらなる新薬が必要である
と考えられる。

ま と め

PegIFN/RBV延長投与を、減量なく十分行ってもHCVが再燃する症例が存在する。再燃する要因としては、女性、HCV RNA陰性化が24週以降、75gOGTTで計測される耐糖能異常が関与している可能性がある。再燃しても、その半数でALTが30IU/lを推移し、telaprevirを併用したPegIFN/RBV治療に期待し、待つことも可能であるが、ALTが反跳する症例では、PegIFNの単独治療を行い、HCV RNAの減少速度が前治療より早いなら、さらにリバビリンを併用することも有効な治療法と考えられる。null例には、IL28BのSNPsが関与しており、IFNの製剤を変更することではSVRを達成することは不可能だけでなく、telaprevirを併用しても十分な治療効果期待できず、IL28BのSNPsを有する症例でなぜIFNの効果が落ちるのかの解明が待たれる。また、副作用でPegIFN/RBVが中止になった症例以外に、もともとIFN治療の舞台に上がらない高齢者・肝硬変予備能低下例・禁忌

症例のHCV患者は、多く存在しており、作用機序の異なる治療薬の開発も必要である。

文 献

- 1) 加藤道夫, 結城暢一, 伊与田賢也, ほか. 難治性C型慢性肝炎に対するtwo-step interferon rebound therapyの有用性について. 肝臓 2000 ; 41 : 396.
- 2) Ide T, Kumashiro R, Hino T, et al. Short term and two-step interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low HCV RNA levels. Hepatol Res 2002 ; 22 : 145.
- 3) Tanaka Y, Nishida N, Mizokami M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Nat Genet 2009 ; 41 : 1105.
- 4) Akuta N, Suzuki F, Kumada H, et al. Amino acid substitution in HCV core region and genetic variation near IL28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. Hepatology. In press 2010.

* * *

B型肝炎とC型肝炎治療薬

富山 恭行* 日野 啓輔*

索引用語：インターフェロン、核酸アナログ、B型肝炎、C型肝炎、公費助成制度

1 はじめに

本邦では平成20年度から肝炎総合対策として「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめ、肝炎研究の方向性やその実現に向けた対策が示された。それに伴いインターフェロン(IFN)療法の促進のための環境整備が図られ、都道府県との連携のもと平成20年4月よりB型肝炎、C型肝炎に対するIFN医療費助成制度が開始された。平成21年11月には肝炎対策基本法が成立し、肝炎治療戦略会議でまとめられた最新の知見を踏まえて、平成22年4月1日から肝炎医療費助成制度の拡充が行われた。現在B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法としてはIFNの他に、ラミブジン(LMV)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)といった核酸アナログが主体となり、C型慢性肝炎ではペグインターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)併用療法が標準治療となっている。本稿では平成22年度からの肝炎医療費助成制度の変更点を中心に概説し、ウイルス性慢性肝疾患に対するIFN製剤や核酸ア

ナログ製剤などについて述べる。

2 肝炎医療費助成制度の変更点

厚生労働省健康局疾病対策課肝炎対策推進室(平成21年10月14日)によると、平成20年度における治療受給者証の交付件数は全国で44,731件であり、当初の予想よりも低水準に留まっていることが明らかになった。そのため平成21年度から助成制度の一部が変更され、さらに肝炎治療をより一層促進するため平成22年4月に肝炎治療特別促進事業に関する基準(表1、表2)が公表された。平成22年度からの変更点は3つであり、そのポイントを表3に示す。第一に、変更前の医療費助成制度においては、所得に応じてそれぞれ月額1, 3, 5万円の自己負担限度額が設定されていたが、変更後は原則として月額1万円、上位所得階層については月額2万円の自己負担限度額となった。第二に、B型肝炎とC型肝炎の根治目的で行うIFN治療に加え、B型肝炎に対する核酸アナログ製剤による治療についても助成対象医療が拡大された。第三

Yasuyuki TOMIYAMA et al : Treatment for chronic hepatitis B and chronic hepatitis C

*川崎医科大学肝胆膵内科学 [〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577]

表1 肝炎治療特別促進事業における認定基準

1. インターフェロン治療について

- (1) HBe抗原陽性でかつHBV-DNA陽性のB型慢性活動性肝炎でインターフェロン治療を行う予定、またはインターフェロン治療実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの。
- (2) HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎及びC型代償性肝硬変でインターフェロン治療を行う予定、またはインターフェロン治療実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの。
- (3) 本事業において、2回目の助成を受けることができるのは、上記(2)の基準を満たし、かつ以下の①、②のいずれにも該当しない場合とする。
 - ① 前回の治療において、十分量のペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法による48週投与を行ったが、36週目までにHCV-RNAが陰性化しなかったケース。
 - ② 前回の治療において、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法による72週投与が行われたケース。

2. 核酸アナログ製剤治療について

B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患で核酸アナログ製剤治療を行う予定、または核酸アナログ製剤治療実施中の者。

表2 受給者証有効期間延長に関する基準

1. 例外的に受給者証有効期間の延長を認める場合は、下記によるものとする。

(ただし、インターフェロン少量長期投与については、対象としない。)

- (1) C型慢性肝炎セログループ1型かつ高ウイルス量症例に対する、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法の実施に当たり、一定の条件を満たし、医師が72週投与が必要と判断する場合に、6カ月を限度とする期間延長を認めるもの。
- (2) 副作用による休薬など、本人に帰責性のない事由による治療休止期間がある場合、2カ月を限度とする期間延長を認めるもの。ただし、再治療(再投与)については、対象としない。
- (3) (1)および(2)についておのおの該当する場合は、最大1年8カ月を限度とする期間延長を認める。

2. 上記1の(1)における「一定の条件」を満たす場合は、下記によるものとする。

- (1) 前回の治療において、ペグインターフェロンおよびリバビリン併用療法48週を行い、36週目までにHCV-RNAが陰性化した者が再燃した者で、今回の治療において、「HCV-RNAが36週までに陰性化した症例」に該当し、48週プラス24週(トータル72週間)の延長投与が必要と医師が判断した場合。
- (2) (1)に該当しない者であり、今回の治療において、「投与開始12週後にHCV-RNA量が治療開始前(約半年前から直前まで)の値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性(Real time PCR)で、36週までに陰性化した症例」に該当し、48週プラス24週(トータル72週間)の延長投与が必要と医師が判断した場合。

に、医学的にIFNの再治療の効果が高いと認められ一定条件を満たすもの、すなわち前回の治療において十分量PEG-IFNおよびRBVを投与されたにも関わらず36週までにHCV-RNAが陰性化しなかった場合や、PEG-IFNとRBV併用療法による72週投与が行われた場合を除いて、2回目の肝炎医療費助成制度

が利用できるようになった。受給者証記載の有効期間における助成対象治療に関わる検査については、血液検査や画像検査も含めて助成対象になるため、月額の医療費が高額となる肝炎治療における助成は患者にとって有益である。このように肝炎患者を取り巻く環境は着実に改善されつつある。

表3 平成22年度予算における肝炎治療特別促進事業の変更点

1. 自己負担限度額の引き下げ
H21年：所得に応じて1, 3, 5万円の自己負担限度額
H22年：原則1万円(上位所得階層2万円)
※上位所得階層＝市町村民税課税年額が23万5千円以上の世帯
2. 助成対象の拡大
H21年：インターフェロン治療のみ助成対象
H22年：B型肝炎の核酸アナログ製剤治療を助成対象に追加
3. 制度利用回数の制限緩和
H21年：インターフェロン治療に係る制度利用は1人につき1回のみ
H22年：医学的にインターフェロン再治療が有効と認められる一定条件を満たす者について2回目の利用を認める

表4 平成22年35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT $\geq$ 31 IU/Lで：

HBe抗原陽性例は，HBV-DNA量 5 log copies/ml 以上

HBe抗原陰性例は，HBV-DNA量 4 log copies/ml 以上

肝硬変では，3 log copies/ml 以上

HBV-DNA量 HBe抗原	$\geq 7 \log \text{ copies/ml}$	$< 7 \log \text{ copies/ml}$
e 抗原陽性	① IFN 長期投与(24～48週) ② Entecavir ※	① IFN 長期投与(24～48週) ② Entecavir
e 抗原陰性	① Sequential 療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① Entecavir ② IFN 長期投与(24週)
血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初から Entecavir		

※ Entecavir を使用し e 抗原が陰性化し HBV-DNA が陰性化した症例は Sequential 療法に切り替え，drug free をめざす。

3 B型慢性肝炎に対するインターフェロン療法と核酸アナログ製剤

B型慢性肝炎の治療目標はHBVの増殖抑制，すなわちHBe抗原のセロコンバージョンやHBV-DNAの低下(HBe抗原陽性例では5 log/ml 未満，HBe抗原陰性例では4 log/ml 未満)，およびALTの正常化であり，肝硬変や肝細胞癌への進展を抑制することである。

厚生労働科学研究費補助金肝炎など克服緊急対策研究事業(肝炎分野)における「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」班により毎年ガイドライン¹⁾が作成されており，平成22年度のB型慢性肝炎の治療ガイドラインを表4，表5に示す。B型慢性肝炎患者に対する治療方針は年齢によって大きく異なっており，35歳未満はdrug freeを目指してIFN長期療法あるいは

表5 平成22年35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 31 IU/Lで：

HBe抗原陽性例は、HBV-DNA量 5 log copies/ml 以上

HBe抗原陰性例は、HBV-DNA量 4 log copies/ml 以上

肝硬変では、3 log copies/ml 以上

HBe抗原	HBV-DNA量	
	≥ 7 log copies/ml	< 7 log copies/ml
e 抗原陽性	① Entecavir ② Sequential 療法※ (Entecavir + IFN 連続療法)	① Entecavir ② IFN 長期投与(24～48週)
e 抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN 長期投与(24～48週)

※ Entecavir を使用し e 抗原が陰性化し HBV-DNA が陰性化した症例は Sequential 療法に切り替え、drug free をめざす

Sequential療法が基本である。ただし35歳以上であっても genotype A, B は IFN の効果が高率^{2,3)}であることから、HBV の genotype により治療法を決定することが推奨されている。一方、35歳以上ではHBV-DNAの持続陰性化を目指して核酸アナログ製剤を第一選択としている。B型慢性肝炎の治療における核酸アナログ製剤は、肝線維化および肝発癌抑制に関する有用性が多数報告されており、IFNと並んで治療の2本柱と位置付けられている。

現在B型慢性肝炎に対する核酸アナログはLMV、ADV、ETVの3種類が本邦で使用可能であり、主にB型肝炎ウイルス(HBV)の逆転写酵素とHBVのDNAの合成を阻害することで抗ウイルス作用を発揮する。LMVの長期予後については、高度な肝線維化症例を対象とした651例の無作為比較試験⁴⁾において、病態進行率および肝発癌率はLMV群で有意に低値であった。また国内における多施設共同の症例対照研究⁵⁾においても、肝発癌率は

LMV群が0.4%/年、コントロール群2.5%/年と有意に低値であり、LMVによる肝発癌抑制効果が報告されている。一方、ETVの48週間投与はHBe抗原陽性の有無に関わらず、HBV-DNA陰性化率およびALT正常化率ともにLMV群と比較して良好であり^{6,7)}、肝線維化の改善もLMVとほぼ同等⁸⁾であることが報告されている。またLMVは耐性ウイルスが高率に出現してbreakthrough hepatitisを起こすことが大きな問題点であるが、核酸アナログ未治療例におけるETV投与は、96週投与で耐性ウイルスの出現率は1%未満と極めて低率⁹⁾である。したがってHIV合併症例を除いた核酸アナログ未治療例ではETVが第一選択とされている。一方、LMV耐性例ではETVの耐性ウイルスが出現しやすいことが知られており¹⁰⁾、LMVおよびETV耐性株に対しては、LMVとADVの併用療法が原則である。このようにB型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤は、有効性や安全性の観点から有用と考えられ、核酸アナロ

表6 平成22年C型慢性肝炎に対する治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 log IU/ml 300 fmol/L 1 Meq/ml 以上	Peg-IFN α 2b: Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (48～72週間) Peg-IFN α 2a: Pegasys + Ribavirin: Copegus (48～72週間) IFN β : Feron + Ribavirin: Rebetol (48～72週間)	Peg-IFN α 2b: Peg-Intron + Ribavirin: Rebetol (48～72週間) IFN β : Feron + Ribavirin: Rebetol (48～72週間)
低ウイルス量 5.0 log IU/ml 300 fmol/L 1 Meq/ml 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a: Pegasys (24～48週間)	IFN (8～24週間) Peg-IFN α 2a: Pegasys (24～48週間)

表7 平成22年C型慢性肝炎の治療(ガイドラインの補足)

C型慢性肝炎に対する治療の中止基準

Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下がなくHCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治療目的の治療は中止する。

1. 1型高ウイルス症例へのPeg-IFN α + リバビリン併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準：投与開始12週後にHCV RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化した症例ではプラス24週(トータル72週間)に投与期間を延長する。
(なお、50歳以上の女性、血小板が13万以下の症例、または肝生検でF3の症例では投与開始9週目以降にHCV RNAが陰性化した症例では72週間投与も考慮する)
2. 1型高ウイルス症例へのPeg-IFN α + Ribavirin 併用療法で、投与開始36週後にHCV RNAが陽性(Real time PCR法)でもALT値が正常化例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を目指す。
3. Peg-IFN α + Ribavirin 併用療法の非適応例・無反応例に対するIFN単独長期療法は、最初の2週間は通常量の連日または週3回間歇投与とし、最大8週間でHCV RNAが陰性化しない症例は通常量の半分量を長期投与する。

グ製剤の使用についても、平成22年度から医療費助成が拡大された。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン療法

C型慢性肝炎の治療目標はウイルスの排除であるが、PEG-IFNとRBVの併用療法が標準的治療として定着し、治療効果は飛躍的に

向上した。一方、難治性とされるgenotype 1型の高ウイルス量の患者で著効が得られるのは約半数にとどまり、48週間投与での治療効果には限界があるのも事実である。治療効果を左右する宿主側の要因としては、年齢、性別、肝線維化などがあげられるが、近年治療効果に関連する遺伝子としてIL28Bの遺伝子多型の重要性が相次いで報告され

表8 平成22年肝炎の治癒および・発癌抑制を目指した血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

ALT値	血小板数	
	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30 \text{ IU/L}$	2～4カ月毎に血清ALT値フォロー ALT値異常を呈した時点で完治の 可能性、発癌リスクを評価し、抗 ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上 の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2～4カ月毎に血 清ALT値を測定し、異常を示した 時点で抗ウイルス療法を考慮。
31～40 IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準じる。 ※

※ 遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

た^{11～13)}。またウイルス側の要因としては、コア領域の70番および91番のアミノ酸置換、NS5A領域に存在するinterferon sensitivity determining region(ISDR)の変異数、およびウイルス量などが治療効果を規定することが報告されている。また個々の症例における再燃・無効例の予測も可能となり、48週間投与後の約30%に認められる再燃例に対して治療期間の延長が試みられており、PEG-IFNとRBVの併用療法では、HCV-RNAの陰性化時期を考慮して治療期間を決定することが重要である。C型慢性肝炎のガイドライン(表6～表8)では、HCV-RNA量が前値の1/100以下に低下するが、HCV-RNAが陽性で、36週までに陰性化した症例では72週の延長投与が推奨されており、これらの条件を満たす場合には、治療後の再燃が抑制され治療効果の向上が期待できることから、72週の延長投与も助成対象となっている。

■C型慢性肝炎に対する再治療ガイドラインを表9に示す。IFNの複数回治療の有用性については、初回治療の結果や初回治療の内容によって異なる。すなわち初回治療方法

がIFN単独であった場合、PEG-IFNとRBV併用療法による再治療による治療効果が期待でき、また初回治療法がPEG-IFNとRBV併用療法で36週までにHCV-RNAが陰性化しその後再燃した症例では、治療期間を72週間に延長することでウイルスの排除が期待できる。したがってIFNの再治療が有効と考えられる条件を満たす者については、平成22年度より2回目の医療費助成制度が利用できるように変更された。一方、初回治療で薬剤が十分量投与されたにも関わらず、PEG-IFNとRBV併用療法が無効であった症例については、IFNの種類を変えても治療効果は低いとされる。PEG-IFN α -2bとRBV併用療法の無効例を対象とした無作為比較試験¹⁴⁾において、PEG-IFN α -2aとRBV併用療法による再治療は48週投与で9%、72週投与で14%と著効率は低値であった。12週目にHCV-RNAが陰性であった症例での著効率は、48週投与で34%、72週投与では68%と延長投与の有用性も示唆されるが、現時点ではPEG-IFNとRBV併用療法の初回治療が無効であった症例の複数回治療の有用性は明ら

表9 平成22年C型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

C型慢性肝炎に対するIFNの再治療は初回治療での無効の要因を検討し、治療目的の治療か、進展予防(発癌予防)を目指したALT値とAFP値の正常化あるいは安定化のための治療法を選択すべきである。

治療目的の再治療

1. 初回1型高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN (α または β) + Ribavirin併用療法48週間～72週間投与が、治療の基本である。
2. 初回1型高ウイルス量症例でIFN + Ribavirin併用療法再燃(治療後36週までにHCV-RNA陰性化例)への再投与はIFN + Ribavirin併用療法72週間投与が望ましい。
3. 初回低ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与はIFN + Ribavirin併用療法が治療の基本である。
4. うつ病・うつ状態などIFN α が不適応およびPEG-IFN α + Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択する。
5. Ribavirin併用療法を行う場合には治療効果に寄与する宿主側(患者さん側)の因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、IL-28のSNPおよび、ウイルス側の因子である遺伝子(Core領域70, 91の置換, ISDR変異), Real time PCR法によるウイルス量などを参考にし、治療法を選択することが望ましい。

進展予防(発癌予防)の治療

1. Ribavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例では、発癌予防目的のIFNの長期投与が望ましい。なお、IFN α 製剤(Peg製剤を除く)は、在宅自己注射が可能。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝庇護剤(SNMC(強力ネオミファゲンC), UDCA(ウルソ)), 瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防(発癌予防)を目指した治療のALT目標値はstage 1 (F1)では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。stage 2～3 (F2～F3)では、極力正常値ALT ≤ 30 IU/Lにcontrolする。

かではなく、助成の対象外である。一方、さらなる治療効果の向上を目指して、新たな抗ウイルス薬の開発が行われており、C型慢性肝炎の治療は新たな展開を迎えようとしている。なかでもプロテアーゼ阻害薬であるtelaprevir (TVR)は最も臨床承認が近い薬剤と考えられており、現在本邦でも治験が進行している。TVRを含むPEG-IFNとRBVの3剤併用療法では、24週投与にも関わらずrapid virological response(RVR)が高率で治療効果が優れており^{15,16)}、前治療に対する再燃例においても治療効果が高いことが報告されている¹⁷⁾。将来的にはTVRを含む3剤併用療法が標準的治療となる可能性があり、どのタイミングでどの治療法を選択するかについては、宿主およびウイルス側因子や肝発癌のリスクなどを考慮した上で、慎重に判断する必要がある。

本邦のガイドラインでは、進展予防(発癌

予防)を目指したALT値とAFP値の正常化あるいは安定化を目的として、C型慢性肝炎に対するIFN長期療法が推奨されている。本邦で行われた多数の症例対照研究では、肝発癌の抑制効果¹⁸⁾など有用性が報告されている一方で、2008年に発表された海外でのランダム化比較試験、いわゆるHALT-C試験¹⁹⁾においては、PEG-IFN α -2aの長期投与による肝線維化の進展や肝発癌の有意な抑制は認めなかった。しかしHALT-C試験における対象患者は若年者が多く、高齢化が顕著な本邦におけるC型慢性肝炎患者とはかなり隔たりがみられ、加齢とともに発癌率が上昇することを加味してもこの結果がそのまま本邦の患者に当てはまるとは限らない。また観察期間も3.5年と短期間であり、5年以上の長期投与における肝線維化進展や肝発癌抑制効果については、一定の見解が得られていないのが現状である。そのため、現時点では進展予防(発癌

予防)を目的としたIFN長期療法については助成の対象外となっている。

5 おわりに

肝炎医療費助成制度が拡充されたことに伴い、今後は助成制度の申請者が増加することが見込まれる。IFNや核酸アナログ製剤に係る医療費を助成し、医療機関へのアクセスを改善することにより、肝硬変への進展や発癌リスクを低下させ、さらにはウイルス性肝疾患患者の長期予後の改善が期待される。

文 献

- 1) 熊田博光：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），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」，平成21年度総括，分担研究報告書
- 2) 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* 36 : 1425-1430, 2002
- 3) Erhardt A, Blondin D, Hauck K et al : Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 54 : 1009-1013, 2005
- 4) Liaw TF, Sung JJ, Chow WC et al : Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 351: 1521-31, 2004
- 5) 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* 32 : 173-184, 2005
- 6) Lai CL, Shouval D, Lok AS et al : Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354 : 1011-1020, 2006
- 7) 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* 354 : 1001-1010, 2006
- 8) Schiff E, Simsek H, Lee WM et al : Efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B and advanced hepatic fibrosis or cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 103 : 2776-2783, 2008
- 9) Colonna RJ, Rose R, Baldick CJ et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 44 : 1656-1665, 2006
- 10) Tenney DJ, Rose RE, Pokornowski KA et al : Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to Entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 49 : 1503-1514, 2009
- 11) Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al : Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461 : 399-401, 2009
- 12) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G et al : IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41 : 1100-1104, 2009
- 13) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M et al : Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41 : 1105-1109, 2009
- 14) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B et al : Retreatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alfa2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 150 : 528-540, 2009
- 15) Hutchison JG, Everson GT, Gordon SC et al : Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 360 : 1827-1838, 2009
- 16) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G et al : Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 360 : 1839-1850, 2009
- 17) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ et al : Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 362 : 1292-1303, 2010
- 18) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F et al : Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 79 : 1095-1102, 2007
- 19) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT et al : Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 359 : 2429-2441, 2008