

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<br>HBeAg 陽性 | 通常<br>持続性  | 6-10 | +     | +     | +      |
| 慢性肝炎<br>HBeAg 陰性 | しばしば<br>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<sup>15)~18)</sup>. 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)<sup>18)</sup>, ALT 値 (Level 1b), 肝炎の急性増悪 (Level 1b)<sup>17)19)</sup>, 遺伝子型 (Level 2c)<sup>20)21)</sup>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、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<sup>22)</sup>. 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<sup>9)23)</sup>. また、この肝炎は HBe 抗原非産生変異株により惹起され<sup>23)24)</sup>, 肝硬変や肝癌へ進行しやすいと報告されている<sup>25)~28)</sup>.

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<sup>29)30)</sup>. 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<sup>31)~34)</sup>. 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<sup>35)~37)</sup>. 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<sup>38)39)</sup>.

#### 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<sup>7)18)22)40)</sup>. 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<sup>17)22)</sup>.

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<sup>18)40)</sup>. 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<sup>41)42)</sup>. 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<sup>5)</sup>. 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<sup>43)~46)</sup>。このため、何らかの有効な対策が必要である<sup>47)</sup>。

#### 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<sup>48)</sup>。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、サルの配列に近い 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<sup>48)~50)</sup>。

### 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 型慢性肝疾患患者においては、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<sup>49)~52)</sup>。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<sup>49)</sup>。HBV/A、B、C の割合はそれぞれ 19%、12%、68% で、B 型慢性肝疾患患者に比べ HBV/A の割合が高く、年代別に検討すると、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<sup>53)</sup>。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<sup>50)~52)</sup>、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 型慢性肝疾患患者 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<sup>54)</sup>。

### 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<sup>55)56)</sup>。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<sup>57)58)</sup>、コアプロモーター変異<sup>59)</sup>、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<sup>60</sup>。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 F<sup>61</sup>、南アフリカでは Genotype Aa/A1 が肝癌に関連しているとする報告がみられる<sup>62</sup>。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<sup>63</sup>。

#### 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、肝癌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<sup>64-66</sup>、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<sup>67-69</sup>。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<sup>70-72</sup>、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<sup>73-75</sup>、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<sup>76</sup> (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<sup>77-79</sup>。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<sup>80</sup>。

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<sup>81-88</sup> (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<sup>89-93</sup> (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<sup>94-97</sup> (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<sup>98-103</sup> (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<sup>104-106</sup>。Adefovir (ADV) 耐性変異は rtN236T, rtI233V, rtA181V に生じる<sup>107,108</sup>。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<sup>109,110</sup> (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     |         |
| 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、LDVLVD + 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<sup>11)</sup>。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<sup>112)</sup>。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<sup>113)</sup>。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<sup>114)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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、検討を要すると思われる。

#### 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<sup>115)~125)</sup>。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に、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)<sup>126)</sup>。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<sup>127)</sup>、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<sup>128)</sup>。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<sup>129)~131)</sup>。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 をより低下させると報告している<sup>132)</sup>。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<sup>133)</sup>。

ADV に関しても種々の報告がなされている<sup>134)~136)</sup>。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<sup>137)~140)</sup>。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<sup>136)</sup>。

#### 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

LVD 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<sup>128)141)</sup>。LVD から ETV への switch と同様、LVD 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<sup>142)~144)</sup>。すなわち、LVD 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、LVD 耐性例に対する LVD + 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:

**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、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).**

#### 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<sup>145)</sup>。IFN 治療の歴史は長いから、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<sup>146)</sup>、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<sup>147)</sup>。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<sup>147)</sup>、高齢者よりも若年者<sup>148)</sup><sup>149)</sup>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<sup>150)</sup>~<sup>152)</sup>、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<sup>153)</sup><sup>154)</sup>。Genotype A 型, B 型では C 型, D 型と比較して治療効果が高い<sup>149)</sup><sup>155)</sup>。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<sup>145)</sup>。

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<sup>156)</sup>。

#### 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<sup>157)</sup>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<sup>158)</sup>。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<sup>159)</sup>~<sup>161)</sup>。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<sup>159)</sup><sup>162)</sup>、残念ながら HBs 抗原の陰性化はアジアでは稀である<sup>160)</sup><sup>161)</sup>。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<sup>145)</sup>。

#### 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<sup>163)</sup><sup>164)</sup>。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<sup>165)</sup>~<sup>168)</sup>。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<sup>150)</sup><sup>169)</sup>。また、LVD との比較試験<sup>170)</sup><sup>171)</sup>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<sup>151)170)171)</sup>。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<sup>172)~176)</sup>。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<sup>173)~175)</sup>, 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<sup>177)</sup>, 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<sup>177)</sup>。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<sup>178)</sup>。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:

**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 Ia).**

**11-2. 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) Benvegna 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」班合同報告一. *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 ce 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 U S A* 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) Miyanochara 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. U.S. 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/precure 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 HI, 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) McMahan 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, Cuypers 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. *Hepatol Res* 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. *Hepatol Res* 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, Regenstien 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 alpha-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



- 168) Lampertico P, Del Ninno E, Viganò M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *Hepatology* 2003; 37: 756—763
- 169) Cooksley WG, Piratvisuth T, Lee SD, et al. Peginterferon alpha-2a (40 kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2003; 10: 298—305
- 170) Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2 a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682—2695
- 171) Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206—1217
- 172) Manesis EK, Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. A partially overlapping treatment course with lamivudine and interferon in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 99—106
- 173) Shi M, Wang RS, Zhang H, et al. Sequential treatment with lamivudine and interferon-alpha monotherapies in hepatitis B e antigen-negative Chinese patients and its suppression of lamivudine-resistant mutations. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1031—1035
- 174) Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomised trial. *Gut* 2000; 46: 562—568
- 175) Yurdaydin C, Bozkaya H, Cetinkaya H, et al. Lamivudine vs lamivudine and interferon combination treatment of HBeAg (-) chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2005; 12: 262—268
- 176) Sarin SK, Kumar M, Kumar R, et al. Higher efficacy of sequential therapy with interferon-alpha and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in HBeAg positive chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2463—2471
- 177) Yang YF, Zhao W, Zhong YD, et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat* 2009; 16: 265—271
- 178) Miyake Y, Kobashi H, Yamamoto K. Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2009; 44: 470

## JSH Consensus Kobe 2009: Diagnosis and Treatment of Hepatitis B

Masashi Mizokami<sup>1)</sup>, Eiji Tanaka<sup>2)</sup>, Kazuaki Chayama<sup>3)</sup>, Yasuhito Tanaka<sup>4)</sup>,  
 Masayuki Kurosaki<sup>5)</sup>, Namiki Izumi<sup>5)</sup>, Yasuji Arase<sup>6)</sup>, Hiromitsu Kumada<sup>6)</sup>,  
 Fumio Imazeki<sup>7)</sup>, Osamu Yokosuka<sup>7)\*</sup>, Masatoshi Kudo<sup>8)</sup>

**Key words:** hepatitis B natural history genotype viral mutation anti-viral agents

*Kanzo* 2010; 51: 243—260

- 
- 1) Kounodai Hospital  
 2) Shinshu University  
 3) Hiroshima University  
 4) Nagoya City University  
 5) Musashino Red Cross Hospital  
 6) Toranomon Hospital  
 7) Chiba University  
 8) Kinki University

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

## 総 説

# B 型肝炎再活性化の病態と対策

田 中 榮 司<sup>1)</sup>

**要旨** : B型肝炎再活性化が注目されるようになった背景には, 医療の進歩にともない免疫を強く抑制する治療が一般化したことが挙げられる. 非活動性キャリアからの再活性化は以前より知られている病態であり, その防止には核酸アナログ薬の予防投与が行われている. 既往感染者からの再活性化は de novo B型肝炎とも呼ばれ, 劇症化しやすく死亡率も高い. 対策として, 核酸アナログ薬の予防投与や血中HBV DNAの定期検査が検討されている. 後者では, できるだけ早期にウイルスの再増殖を検出し, 肝炎発症前に治療を開始する. 両法とも de novo B型肝炎の防止に有用であるが, 一般化するためには費用対効果などの問題を明らかにする必要がある.

**索引用語** : De novo B型肝炎, 再活性化, HBV cccDNA, 免疫抑制, 核酸アナログ薬

### はじめに

近年, B型肝炎再活性化の問題が広く注目を集めるようになった. この背景には, 医療の進歩にともない, より強力に免疫を抑制する治療薬が悪性腫瘍, 膠原病, 移植などの領域で広く用いられるようになったことがある. 一方, B型肝炎ウイルス (HBV) 感染のインパクトは強く, 世界では22億人 (人口の1/3) がHBVに感染したことがあり, この内3億5千万人がキャリアであること, また, 日本では2600万人 (人口の1/5) がHBVに感染したことがあり, この内140万人はキャリアであることが推定されている<sup>1)~3)</sup>. 再活性化の問題はキャリアのみならず既往感染者にも及ぶため, その影響範囲は広い.

臨床的観点から, B型肝炎の再活性化は大きく2つに分けることができる. 1つは非活動性キャリアからの再活性化であり, もう1つは既往感染者からの再活性化である. 前者の病態は以前より知られており, キャリアからの再活性化に対して

は予防策が実践されている. これに対し後者は, 最近ようやく一般に認識されるようになった病態であり, これに対する対策はいまだ十分とはいえない. HBV既往感染者における再活性化は de novo B型肝炎とも呼ばれており, 劇症化しやすく死亡率も高いことから, その対策の確立が急がれている<sup>4)</sup>. 本稿ではB型肝炎の再活性化について, その病態や対策などについて述べる.

### I 再活性化の病態とHBV cccDNA

HBV cccDNA (covalently closed circular DNA) はHBVの複製においてその起点となる分子であり, B型肝炎の再活性化を考える上で極めて重要な因子である<sup>2)5)~8)</sup>. HBV粒子がレセプターを介して肝細胞内に侵入すると, その遺伝子である不完全二重鎖のHBV DNAが完全二重鎖に修復されcccDNAとなり核内にプールされる. このHBV cccDNAはHBV複製のすべての起点であり, ここから主に2系統のRNAが転写される (Figure 1). 2.1と2.4kbのmRNAからはHBs抗

1) 信州大学医学部内科学第二講座

Reactivation of hepatitis B and its prevention

Eiji TANAKA<sup>1)</sup>

1) Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

Corresponding author : 田中 榮司 (etanaka@shinshu-u.ac.jp)

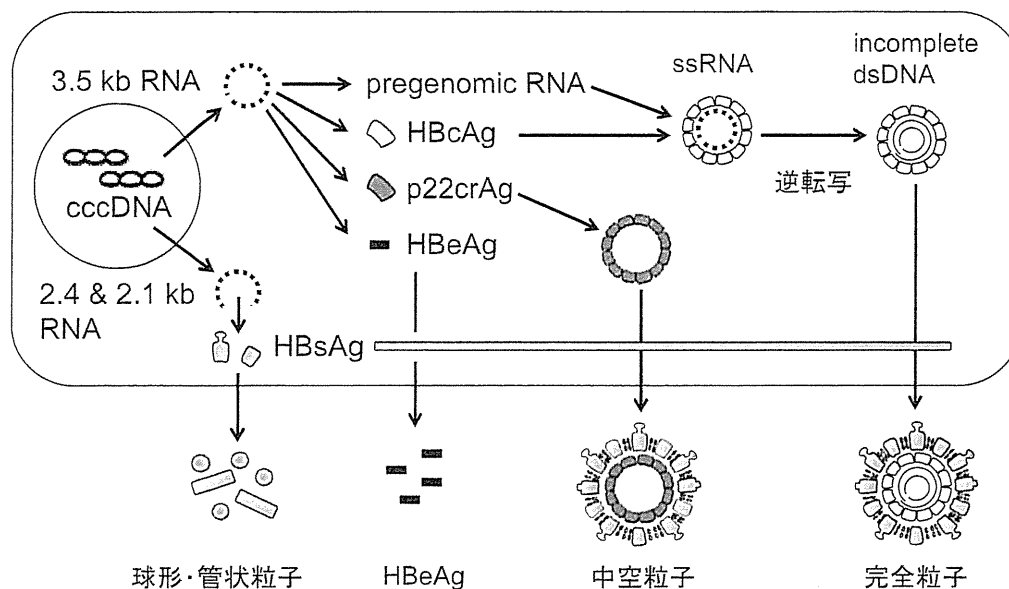


Figure 1. HBV cccDNA (covalently closed circular DNA) を起点としたウイルスの複製.

Table 1. 肝細胞内 HBV cccDNA の特徴

1. 安定した分子で破壊されにくい。
2. 肝細胞核内にプールを作る (5～50 コピー/細胞)。
3. HBV 複製の起点である。
4. HBV 増殖の活動性と相関する。

cccDNA ; covalently closed circular DNA.

原が翻訳される。一方、3.5kb の mRNA からは HBc 抗原、p22cr 抗原、HBe 抗原が翻訳されるとともに、この 3.5kb の RNA 自身が pregenomic RNA となる。HBe 抗原は分泌蛋白として血中に分泌され、p22cr 抗原は遺伝子を持たない中空粒子を作る<sup>9)</sup>。HBc 抗原は pregenomic RNA と一緒にヌクレオキャプシドを形成する。形成されたヌクレオキャプシド内の pregenomic RNA は DNA に逆転写され、さらに不完全 2 本鎖の DNA 遺伝子となる。この逆転写が完了すると HBs 抗原を含む脂質二重膜のエンベロップをかぶり完全ウイルス粒子として肝細胞から血中へ分泌される。

Table 1 に HBV cccDNA の特徴を整理した。HBV cccDNA は非常に安定した分子で DNAase などにより破壊されにくい。HBV が感染すると 1 肝細胞当たり 5～50 コピーの核内プールが作られる。また、HBV 複製の起点であり、これがあ

れば HBV の複製を完了させることが可能である。さらに、cccDNA 量は HBV の活動性と相関することが知られている<sup>10)</sup>。これらの性質から、複製がなくなっても HBV は cccDNA の形で肝細胞核内に長期間潜伏感染し、免疫抑制にともないここから HBV の複製が再開される<sup>11)</sup>。

HBV キャリアの自然経過は、免疫寛容期、HBe 抗原陽性または陰性の慢性肝炎期、非活動性キャリア期、回復期などの病期に分類される。この中で、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 の複製は大きく低下する。さらに、一部では HBs 抗原までもが陰性化し回復期となる。これらの病期では肝炎は治癒し肝発癌率も低下するので予後は良い<sup>12)</sup>。しかし、宿主の免疫能が何らかの原因で抑制されると、肝細胞の核内の HBV cccDNA を起点として HBV の複製が活性化し B 型肝炎が再燃する。HBV の既往感染でも同様で、年余にわたり肝細胞核内に HBV cccDNA が潜伏感染しているので免疫抑制により B 型肝炎が再活性化する。

## II 再活性化の多様性

B 型肝炎再活性化対策の難しさは、その病態が一様でないことや関連する診療科や免疫抑制薬が多岐にわたる点にある。まず、免疫抑制療法前の

Table 2. B型肝炎再活性化と関連する免疫抑制療法とその特徴

| 免疫抑制療法           | 特徴  |
|------------------|---|
| グルココルチコイド        | 多くの診療科が関与し、使用頻度が高い。HBV 特異的な再活性化促進作用がある。                       |
| 化学療法             | 多くの診療科で行われ、使用頻度の高い治療である。                                      |
| リツキシマブ           | 本薬を加えた化学療法では再活性化が高頻度である。                                      |
| TNF $\alpha$ 阻害薬 | 最近、使用頻度が高くなり、再活性化が報告されるようになった。グルココルチコイドとの併用が多く、長期に使用される傾向にある。 |
| 造血幹細胞移植          | 免疫担当細胞の組み換えがおこる。長期に免疫抑制を行う必要がある。                              |
| 肝移植              | ドナーの HBV が原因となる。長期に免疫抑制を行う必要がある。                              |
| 新しい治療法           | 問題となる新しい治療法が今後増えることが予測される。                                    |

HBV の感染状態では、活動性キャリア、非活動性キャリア、既往感染（回復期）の場合に分けて考える必要がある。再活性化と呼ばれるのは非活動性キャリアと既往感染の場合のみであるが、活動性キャリアにおいても免疫抑制がかかると肝炎がさらに活動性となるので、再活性化と同様に何らかの対策が必要である。また、既往感染者は HBV キャリアとは認められていないため、対策にも自ずと制限が生ずる。

医学の進歩にともない化学療法や免疫抑制療法も多様化し、さらにより高度になっている。B型肝炎の再活性化の頻度は治療法や治療薬により異なるので、対策もそれぞれについて検討する必要がある。B型肝炎の再活性化と関連する免疫抑制療法とその特徴を Table 2 にまとめた。

グルココルチコイドによる B型肝炎の再活性化については以前より知られており、注意が喚起されていた。この薬物の特徴は、多くの診療科で使用しその使用頻度も高い点である。また、HBV 遺伝子の S 領域にはグルココルチコイド感受性領域が存在することが報告されている<sup>13)~15)</sup>。グルココルチコイドを投与すると細胞質内にあるグルココルチコイド受容体が核内に移動し、この受容体と HBV 遺伝子の感受性領域が結合することにより HBV の複製が活性化される。このように、グルココルチコイドは HBV 特異的にその増殖を活性化するので、その使用量が少ない場合でも注意が必要である。

近年リツキシマブが悪性リンパ腫などの治療で

広く用いられるようになり、通常の化学療法と比較して再活性化の頻度が明らかに高くなった。TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) 阻害薬は慢性関節リウマチやクローン病などで最近広く使用されるようになり、長期使用による B型肝炎再活性化の危険性が指摘されている。移植診療一般に、強力で長期の免疫抑制を必要とするため B型肝炎再活性化の危険性は低くない。この中で、造血幹細胞移植は免疫担当細胞の組み換えがおこるため、HBV の複製を抑制する力はより弱くなる可能性がある。肝移植については、ドナーの HBV が原因となるため、宿主の免疫がこれを効率よく抑制できない可能性がある。

### III 非活動性キャリアにおける再活性化

HBV キャリアの 85~90% は自然経過でウイルスの増殖が低下し非活動性キャリアとなる。非活動性キャリアでは肝炎はないので臨床的には安定した状態となる。しかし、非活動性キャリアになっても、化学療法薬や免疫抑制薬を使用することにより HBV に対する免疫監視能が低下し再増殖がおこる<sup>16)17)</sup>。この再増殖を確認するためのマーカーとしては血中 HBV DNA 量の測定が有用である。一般に、非活動性キャリアでは血中の HBV DNA は 4.0log copy/ml 未満に抑制されている。しかし、免疫が抑制されると DNA 量は 4.0log copy/ml 以上に増加し、しばしば 7.0~8.0log copy/ml またはこれ以上の高ウイルス量となる。ウイルスの増殖が盛んになった状態で免疫抑制薬や化学療法薬を中止すると、これまで抑制されて