

図1 超音波画像

正常肝，B型慢性肝炎とB型肝炎硬変の超音波像。

㊦ 正常肝，㊧ 慢性肝炎，㊨ 肝硬変の順に内部エコーが粗造となり，肝硬変ではメッシュワークパターンがみられます。

(筆者提供)

られるエコー検査を行わないことはまずありません。B型肝炎疾患では，軽度の慢性肝炎の診断は困難ですが，進行した慢性肝炎や肝硬変の診断には有用です。C型肝炎疾患との違いは一部の例外を除き，あまりみられません。エコーの画像からはB型やC型など，ウイルスの診断はできません。慢性肝炎疾患の診断には肝臓の左右葉のバランスの変化，表面の凹凸不整，実質エコーの粗造さなどが手がかりとなります。しかしながら，肥満や腸管ガスの大量貯留例では条件不良となることがあり，死角が存在し，肝臓の全てが観察できるとは限らない欠点もみられます。

B型肝炎疾患で血液検査にてトランスアミナーゼが高い時に，その原因がB型肝炎ウイルスであるとは限りません。脂肪肝の合併によることもあり，両者はエコーにより鑑別可能です。この両者では治療方法が異なります。このため，血液検査による情報のみでは得られない情報がエコーにより得られ，血液検査とは相補的な関係にあります。B型肝炎硬変の一部では特徴的な所見として，メッシュ・パターンがあります。肝

実質が粗造な内部エコーのみならず、メッシュワーク状に内部エコーがみられる所見¹⁾で、この特徴的な所見をもってB型肝硬変と診断可能です(図1)。しかしながら、B型肝硬変の全てでみられる訳ではありません。

最近、肝臓の硬さを超音波エラストグラフィーで判定する方法が登場しました。海外では、侵襲性の大きな肝生検に変わる検査方法としての位置を占めるようになっていきました。超音波エラストグラフィーの原理は肝臓に収束超音波パルスを照射し、肝臓を歪ませ、肝実質が元に戻ろうとする際に発生する剪断弾性波を測定して、肝硬度を調べる方法です。肝硬度が線維化と同じと考えると線維化の定量化ができる優れた方法といえますが、炎症性変化や脂肪化などが肝硬度に及ぼす影響も無視できず、C型肝炎では多数の良好な成績が報告されている一方、B型肝炎では有用とする報告はまだ少ないです。トランジエントエラストグラフィーによる肝生検との対比でF0(ステージ0)では3.5kPa, F1では6.4kPa, F2では9.5kPa, F3では11.4kPa, F4では15.4kPaと肝線維化が進行するに従い、肝硬度が上昇するという報告があります²⁾。

肝臓のスクリーニングが重要な要件ですが、慢性肝炎は高危険群、肝硬変は超高危険群として、腫瘍マーカーと併用し、定期的なエコーによるスクリーニング検査が肝臓診療ガイドラインでも推奨されています³⁾。エコーで典型的な肝臓癌は概して、直径15mm以上でみられることが多く、辺縁低エコー帯(ハロー)、後方エコーの増強、外側陰影、モザイクパターンなどが特徴的な所見とされています(図2)。この所見のみで肝臓癌と診断が可能ですが、さらに小型であれば、特徴的な所見を備えていないこともまれではありません。また、肝臓癌以外にもさまざまな良性腫瘍や前癌病変がみら

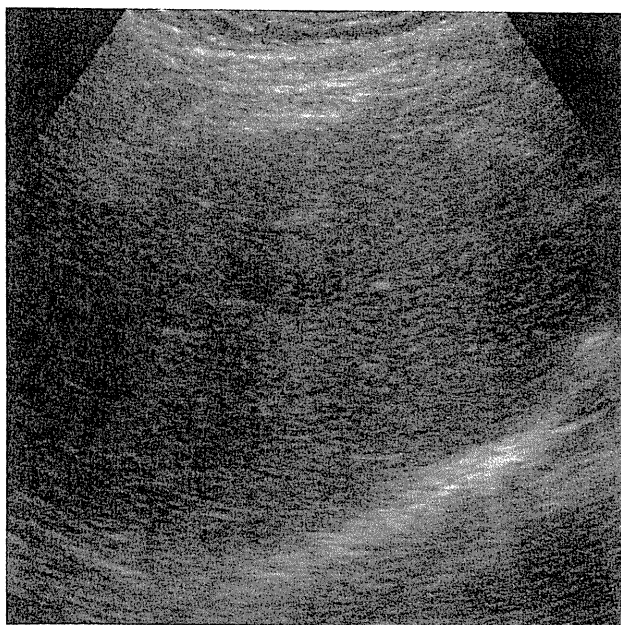


図2 肝細胞癌のエコー像
典型的な肝臓癌で内部はモザイクパターン、辺縁低エコー帯がみられます。

(筆者提供)

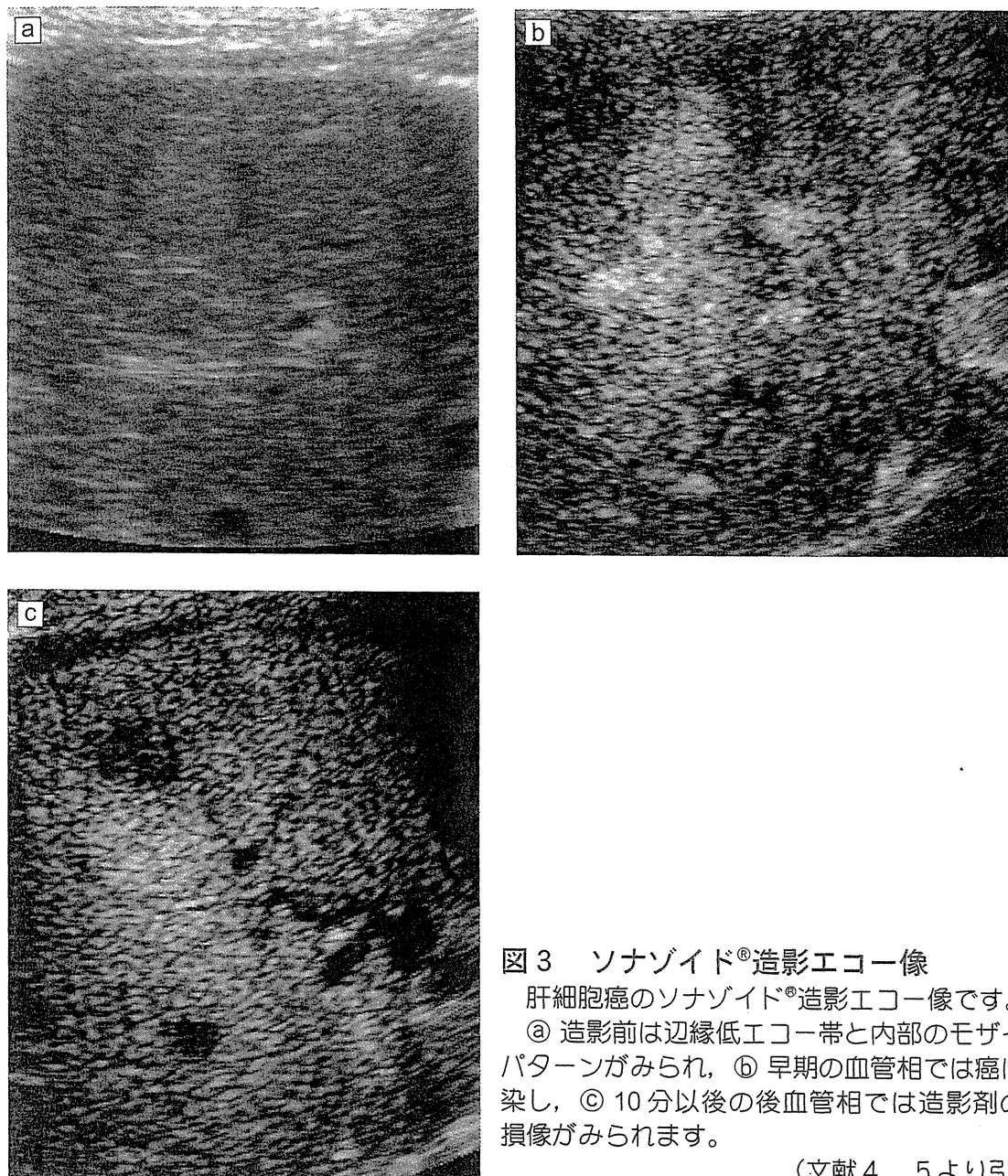


図3 ソナゾイド®造影エコー像

肝細胞癌のソナゾイド®造影エコー像です。

㊸ 造影前は辺縁低エコー帯と内部のモザイクパターンがみられ、㊹ 早期の血管相では癌は濃染し、㊺ 10分以後の後血管相では造影剤の欠損像がみられます。

(文献4, 5より引用)

れ、的確に鑑別が必要となります。エコーのみでは肝癌を含めた良性・悪性の結節が描出されますが、質的診断には限界があります。

エコーによる質的診断方法としては、ソナゾイド®造影エコーがあります。ソナゾイド®は静注する超音波用造影剤であり、その本体はマイクロバブルで、卵アレルギーがなければほとんど副作用がみられず、安全な薬剤です。注入直後は腫瘍の血流動態を詳細に観察でき、10分以後では肝臓のクッパー細胞に取り込まれ、癌などのクッパー細胞機能の欠如、低下部は低エコーとして描出されます。ソナゾイド®造影エコーにより血流の多いタイプの肝癌の確定診断が可能となります(図3)^{4, 5)}。

II. CT

CTはX線を使用した画像診断で、B型肝疾患では、肝癌の診断や癌の治療判定や経過観察が重要な検査目的となります。肺や脳の検査と違い、肝臓では、特に癌の診断には造影剤を使用した造影CT検査が必要です。X線被曝とヨード造影剤の副作用が問題とされ、まれではありますが生命に関わる重篤な副作用もみられ、注意が必要です。しかしながら、現在、装置の進歩が著しく、癌の診療には欠かせない検査法となっています。肝臓全体を数秒の息止めで撮影可能となり、造影剤を入れながら、ダイナミック検査として複数回撮影することで詳細な情報が得られます。癌はしばしば多発、肝内転移がみられ、門脈などの脈管へ浸潤をきたしますが、CTでは一度の検査で肝臓内の癌を把握することができます。典型的な肝細胞癌は非造影CTでは低吸収域、ダイナミックCTでは動脈相で濃染し、門脈相や後期相では造影剤がウォッシュアウトされ、リング状濃染を呈します(図4)。CT検査ではただ単に癌の診断のみならず、治療効果判定、治療後のフォローアップにより重要性を増します。肝切除、ラジオ波凝固療法、肝動脈塞栓術という肝癌の3大治療後の評価およびフォローアップには欠

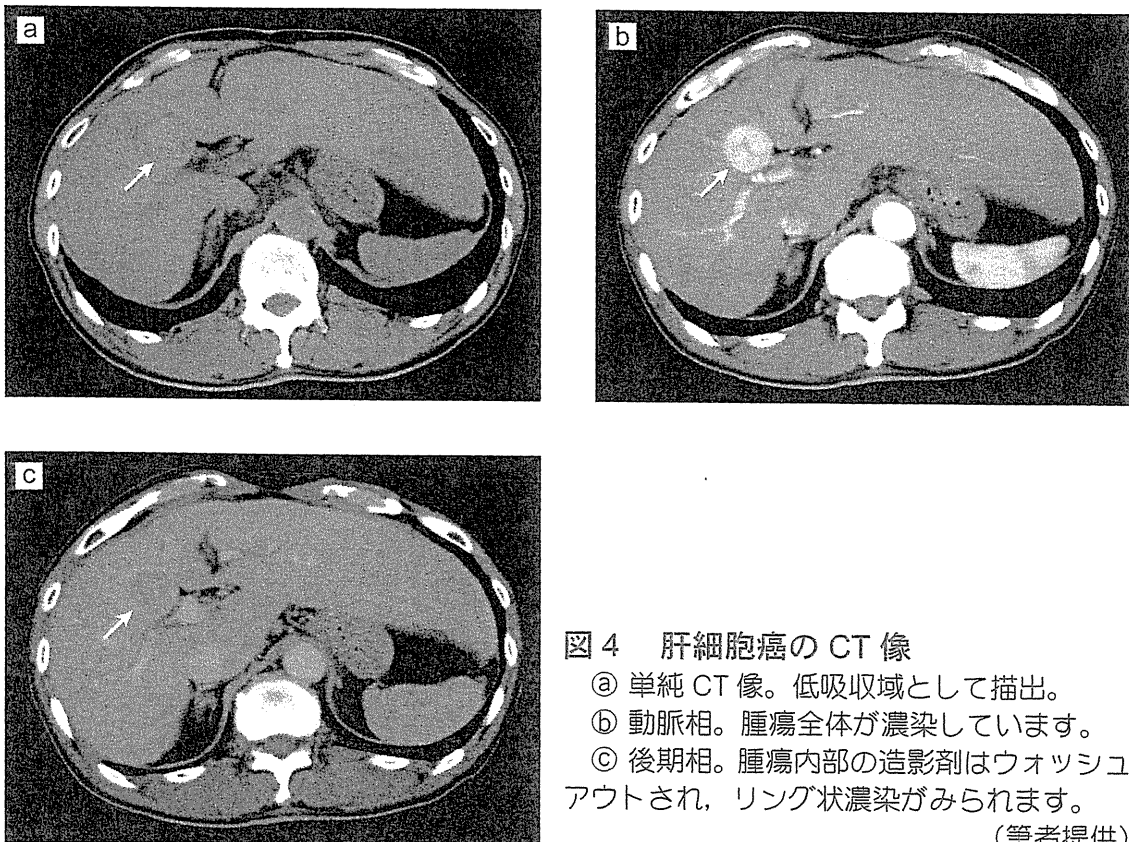


図4 肝細胞癌のCT像

- ① 単純CT像。低吸収域として描出。
 - ② 動脈相。腫瘍全体が濃染しています。
 - ③ 後期相。腫瘍内部の造影剤はウォッシュアウトされ、リング状濃染がみられます。
- (筆者提供)

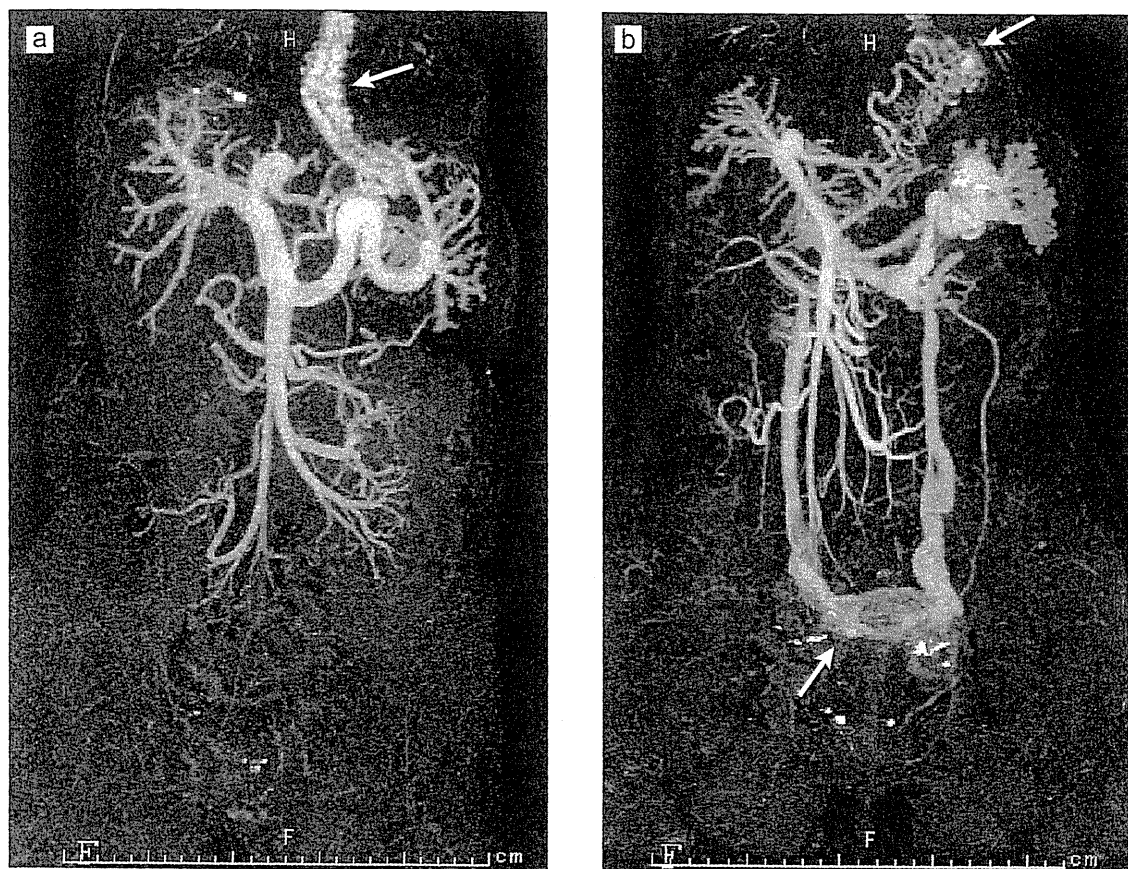


図5 肝硬変にみられた門脈側副血行路の3D-CT像

- ㊸ 上行する食道静脈瘤が確認できます。
- ㊹ 上行する食道静脈瘤もみられますが、下降し骨盤内で静脈瘤を形成し、再び乗降し、下大静脈へと流出しています。

(筆者提供)

かせない検査です。

また、現行のCTは単なる断面像ではなく、ボリュームデータとして撮影していますので、画像再構成や3D画像で多くの情報を得ることができます。肝硬変に合併する門脈圧亢進症では、門脈の側副血行路が発生します。食道静脈瘤もその一つですが、他にも前後・左右・上下のあらゆる方向への側副血行路がみられ、3D-CTではこれらの血管を描出可能です(図5)。

Ⅲ. MRI

MRIは磁気共鳴現象を利用した磁石内での検査方法であり、X線被曝がなく安全性は高いです。しかしながら、心臓ペースメーカー装着者など磁気に影響のある金属類が体内にある場合には検査不能です。また、閉所恐怖症でも検査不能です。

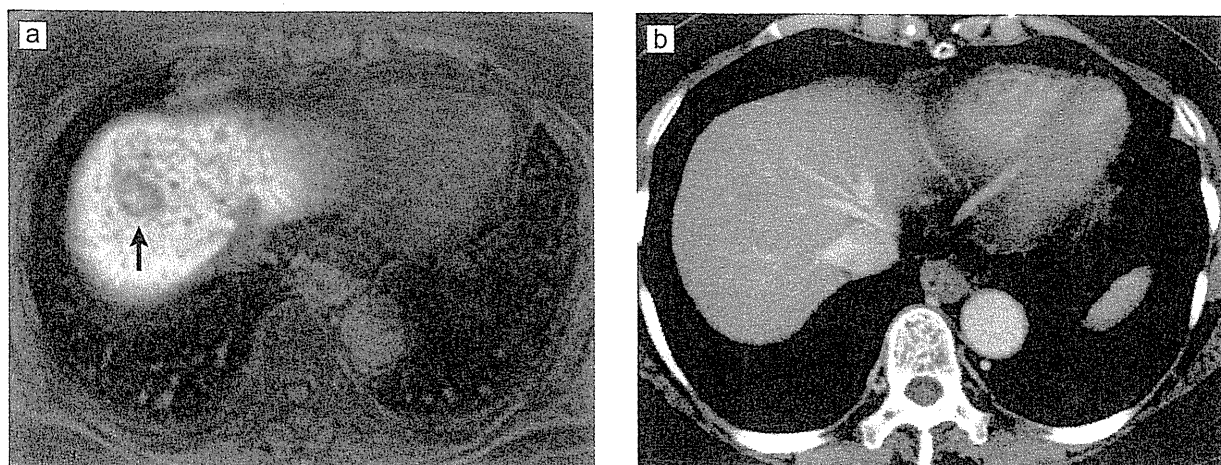


図6 EOB-MRIでのみ描出された早期肝細胞癌

① EOB-MRI像では低信号結節として明瞭に描出されていますが、② 同部位のCT検査では早期肝癌は描出されません。

EOB : EOB-プリモビスト®

(筆者提供)

頭部領域ではその有用性が高く評価され、MR アンジオグラフィーは脳ドックでも行われる検査となっていますが、最近の装置の進歩が著しく、腹部領域、特に肝臓の検査としても有用性が大幅に向上しています。

肝臓に関しては、造影しないMRI検査でもある程度の情報が得られますが、肝臓のMRIの重要な検査目的は癌の診断であり、このときには豊富な種類の造影剤がありますが、もっぱら肝細胞特異性造影剤と呼ばれる造影剤を使用した、造影MRI検査を併用します。造影剤の禁忌例はありますが、CTの造影剤よりは安全性が高いです。CTよりも得られる情報が多いのですが、検査時間が30分程度と長く、エコーやCTほど多くの検査件数が施行できない欠点があります。CTはただ単にX線の吸収量を数値化・画像化する検査方法であるのに対して、MRIは磁場における水素原子をはじめとしたさまざまな物質の分子を調べることが可能な検査で、肝臓では水・鉄・脂肪・肝細胞密度などの多寡が定性的に判定可能です。さらに、肝細胞特異性造影剤(EOB・プリモビスト®)を使用することで肝細胞機能の解析まで可能となります。B型肝炎では何が最も重要かといえば、やはり肝癌の有無の確認です。エコーやCTでも検出可能な、典型的な肝癌のみならず、早期肝癌の検出が可能である特徴があります。早期肝癌の検出に関しては、現在最も感度の高い検査法です(図6)。早期肝癌はサイズが小さく、他の良性腫瘍との鑑別が問題となりますが、水・脂肪や細胞密度・細胞機能を評価すると良性肝疾患との鑑別も可能です⁶⁾。

また、肝細胞特異性造影剤の検査データから3D画像を使用し、MR-Laparoscopy

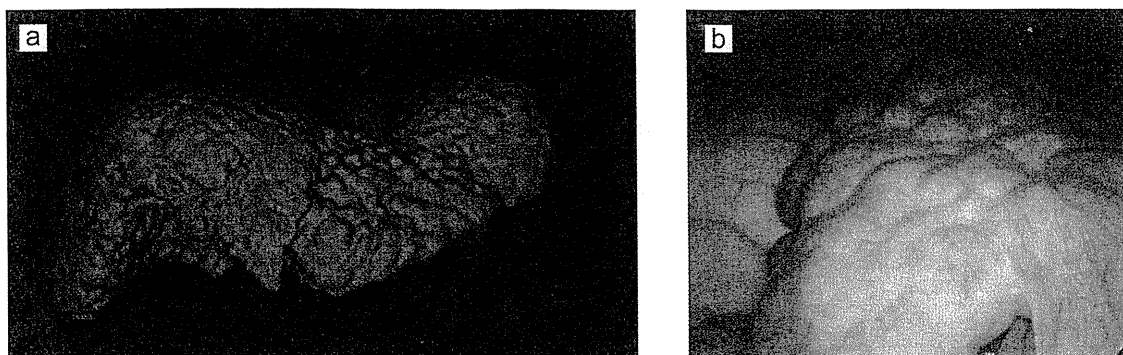


図7 B型肝硬変におけるMR-Laparoscopyと腹腔鏡の対比

㊸ MR-Laparoscopyです。肝硬変の結節がみられます。

㊹ 実際の腹腔鏡像です。

laparoscopy：腹腔鏡検査法

(文献7より引用)

画像が得られます。これは腹腔鏡検査の代替検査となりうる可能性が出てきました(図7)⁷⁾。

おわりに

B型肝炎の診療において画像診断は必要不可欠な検査です。特に、エコーは必須の検査で、血液検査と相補的な検査です。さらに、B型肝炎にとってエコーは肝臓のスクリーニングには定期的に検査を繰り返す必要があります。一方、CT、MRIはさらに詳細な肝臓検査の位置づけであり、いずれも適材適所の使い分けが重要です。

(齋藤 聡)

文 献

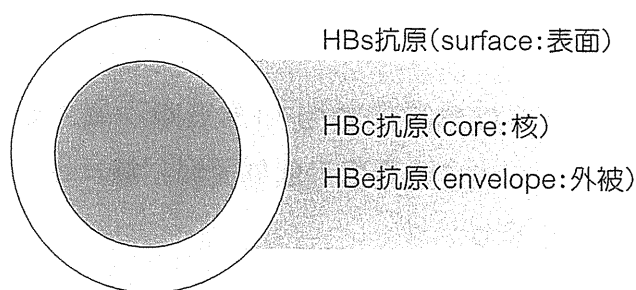
- 1) 竹内和男, 村島直哉, 中島正男: B型肝炎による肝硬変の超音波像(“メッシュ・パターン”を中心に). 腹部画像診断 9: 805-812, 1989
- 2) Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, et al: Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis. Hepatology Res 37: 1002-1010, 2007
- 3) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班: 科学的根拠にも基づく肝臓診療ガイドライン 2009年版. 金原出版, 東京, 2009, P11
- 4) 齋藤 聡: 外来検査としてのソナゾイド造影エコー検査の役割. 消化器科 48: 439-443, 2009
- 5) 齋藤 聡: 外来検査としての肝がん診療におけるソナゾイド造影エコー検査の果たす役割. インナービジョン 24: 18-22, 2009
- 6) 齋藤 聡: 肝細胞胆道系 MRI 造影剤による診断②肝細胞癌. 肝胆膵画像 11: 503-507, 2009
- 7) 齋藤 聡, 池田健次, 熊田博光: MRIを用いた肝の非侵襲的病態評価法. 消化器内科 50: 447-452, 2010

③ B型肝炎のウイルスマーカー

▶▶ はじめに

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus : HBV)の遺伝子は約 3,200 個の塩基からなり、この遺伝子が作るタンパクは s (surface : 表面), c (core : 核), e (envelope : 外被)の3つ存在します。それぞれが体内で抗原となり、また生体ではそれに対する抗体が作られます。

これらの抗原抗体検査により、ウイルスへの感染状態を知ることができます。



B型肝炎ウイルス(HBV)の構造

▶▶ I. HBs 抗原・抗体

HBVは体内に入ると、血中でまずHBs抗原として働き、生体がこれに対応してHBs抗体を作ります。すなわち、HBs抗原陽性は、HBVが体内にあること(現在の感染)を意味し、HBs抗体は過去に感染があったこと(既往)を意味します。また、HBs抗体はHBワクチン接種後も陽性となります。

B型急性肝炎の場合、HBs抗体はHBs抗原消失後3～6カ月の間隔をおいて出現することが多いです(図1)。

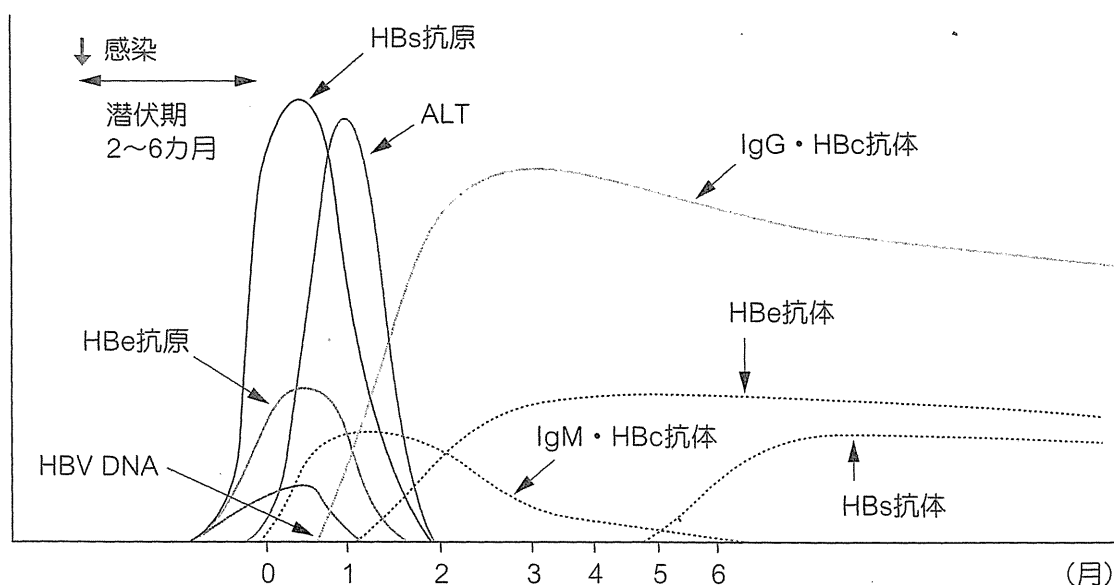


図1 B型急性肝炎でのウイルスマーカーの推移

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ

IgM : immunoglobulin M (免疫グロブリンM)

IgG : immunoglobulin G (免疫グロブリンG)

(実践 肝疾患ケア. JJN スペシャル 79, 2006 より改変引用)

1. HBs 抗原高力価陽性

B型急性肝炎では、発症した時点でのHBs抗原は高力価（RPHA法：reversed passive hemagglutination test：逆受身赤血球凝集試験）陽性で、経過とともに低力価となり、2～3カ月で消失します。

2. HBs 抗原低力価陽性

B型急性肝炎で発症時のHBs抗原が低力価である場合、劇症化の危険性が高いので注意が必要です。

Ⅱ. HBc 抗体

HBc抗原は血中に溶けないので測定できませんが、それに対する抗体であるHBc抗体は測定できます。HBc抗体はHBs抗原と同様、高力価陽性の場合には現在のHBVへの感染を意味し、低力価陽性の場合には過去の感染を意味しています。

B型急性肝炎と持続感染(キャリア)からの肝炎発症の鑑別にも有用です。急性肝炎では、発症時にIgM型HBc抗体価が高値陽性であり、2～3カ月の経過で消失しま

すが（図1）、キャリアからの急性発症では、IgM型HBc抗体は陽性でも低値にとどまることが多いです。

Ⅲ. HBe 抗原・抗体

病態の把握、治療効果の予測、判断に役立ちます。一般に、HBe抗原陽性例はHBVの増殖が盛んで、血中ウイルス量は多く、肝炎の活動性が高くなっています。HBe抗体陽性例はこの逆の傾向を示し、肝炎は鎮静化に向かい、感染力も弱いと考えられていました。そのため、HBe抗原が陰性化、かつHBe抗体が出現する状態（セロコンバージョン）が、B型慢性肝炎の治療目標とされてきました。

しかしながら、HBe抗体陽性でも高ウイルス血症を呈する例もあり、この場合、ウイルス遺伝子の変異を認めるなど重症型の肝炎も考慮する必要があります。

また、セロコンバージョン後も約40%の例では肝炎が持続することも明らかになっており、B型慢性肝炎では、セロコンバージョン後も定期的な経過観察を行う必要があります。

さらに、後述するHBV定量検査と同様に、抗ウイルス剤の選択や治療効果判定に有用でありB型慢性肝炎の治療ガイドラインに用いられています¹⁾。

Ⅳ. HBV 定量検査

定量検査とは、そこに存在することがわかっている物質が、どの程度の量あるのかを調べる検査です。

高感度のHBV DNAの定量法として、2009年6月よりTaqMan v2.0法（測定範囲2.1～9.0 log copies/mL）が用いられています。ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）の変動に先行して増減する傾向にあり、肝炎の経過の予測に有用です。さらに、HBe抗原・抗体と同様に、抗ウイルス剤の選択、治療効果判定、薬剤切り替えの判断にも有用でありB型慢性肝炎の治療ガイドラインに用いられています¹⁾。

Ⅴ. HBV genotype (遺伝子型)

HBVには塩基配列の違いから、少なくとも8種類のgenotypeが存在すると考えられています。わが国ではgenotype BとCが大多数を占め、欧米ではgenotype Aと

Dが多いです。これらの遺伝子型が、臨床像や治療反応性に密接に関連することが判明しており、治療法を選択する上で重要となっています。

VI. HBV キャリアとその経過

出生時や新生児期、乳児期の免疫機構が未発達な時期に HBV に感染した場合にキャリア化する可能性が高いです。HBV キャリアの例は、① 無症候性キャリア期 (HBe 抗原陽性)、② 肝炎期、③ 無症候性キャリア期 (HBe 抗原陰性)、④ キャリア離脱期という経過をたどります (図 2)。

① 無症候性キャリア期 (HBe 抗原陽性)

乳幼児期にキャリア化した症例は、10 歳代まで肝障害のない状態が続きます。この時期を無症候性キャリアといいます。

組織学的には慢性肝炎の所見はありませんが、ウイルス学的には HBV DNA 量は高値を示し、ウイルス増殖が強い状態です。

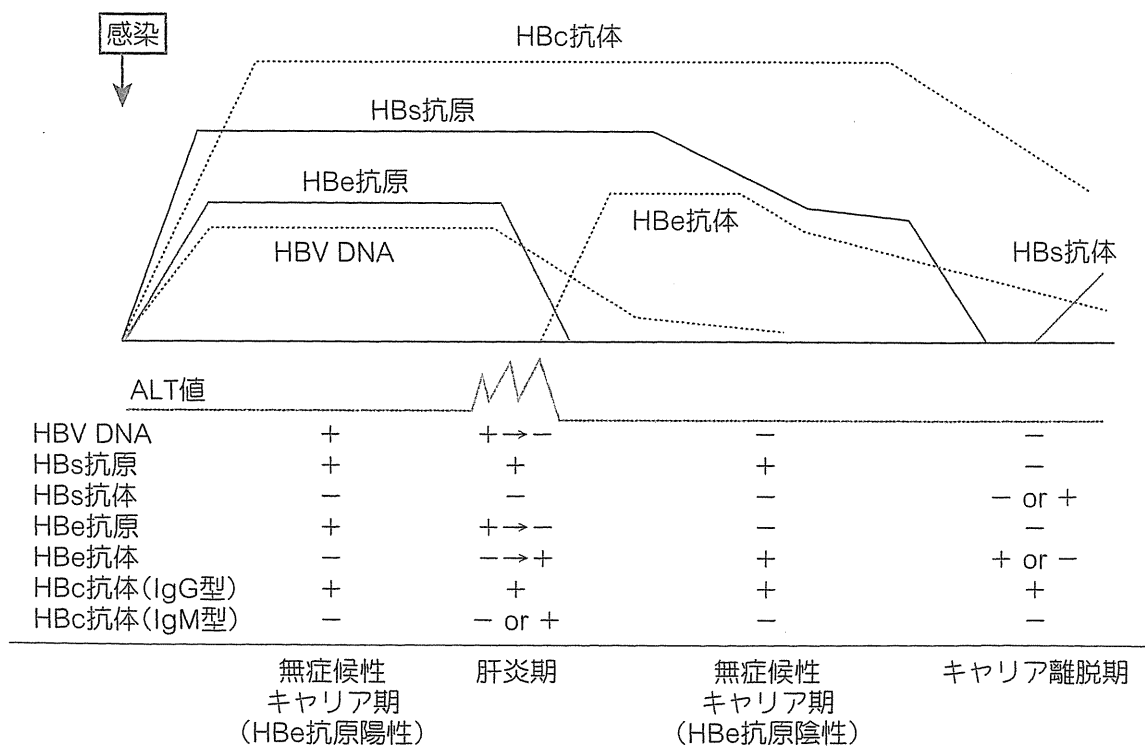


図 2 HBV キャリアの経過とウイルスマーカーの推移 (持続感染)
(実践 肝疾患ケア. JJN スペシャル 79, 2006 より改変引用)

② 肝炎期

キャリアが10歳代後半から20歳代になると肝炎が起こり、AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）/ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）値が上昇します。この時期が肝炎期であり、キャリアの多くが慢性肝炎に移行します。

HBe抗原がセロコンバージョンすると、HBV DNA量が低下し肝炎が終息に向かうことが多いです。

しかし、肝炎期が長く続いたり、炎症が激しい場合は慢性肝炎から肝硬変に移行することがあります。このような場合は、何らかの治療が必要となります。

さらに、一部の症例では、HBe抗原が陰性化した後もHBV DNA量の変動し肝炎が持続する症例が存在します（このような症例はHBe抗原陰性症例の約40%で見られます）。

③ 無症候性キャリア期（HBe抗原陰性）

HBe抗原陰性、さらにHBe抗体陽性期になりHBV DNA量が低値で安定化した場合は、ALT値も正常化し、肝炎期からHBe抗原陰性の無症候性キャリア期になります。

このような時期でも、肝腫瘍の出現や肝炎の再燃が起こる可能性があるため、原則的には定期的に経過観察が必要です。

その後、肝機能の改善が認められた症例の中から、HBs抗原が陰性化する症例が出てきます。このような症例はキャリアから離脱しその後の予後は良好ですが、頻度としては年率1%程度であり、決して高くはありません。

しかし、HBs抗原が陰性化しても肝細胞内にはHBVが存在していることが報告されています。従ってHBs抗原が陰性化しても、将来強力な化学療法を施行したり、移植を受けたりした場合に免疫が抑制され、HBVが再増殖する可能性はあります。

（芥田 憲夫）

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，平成22年3月

4 B型肝炎ウイルスの 遺伝子型と遺伝子変異

はじめに

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は不完全2本鎖のDNAウイルスであり、ヘパドナウイルスに属します。最近では研究の進歩により、HBVには現在までに8種類の遺伝子型 (genotype A～H) が存在することが明らかになってきています¹⁾。これらの genotype には、世界的に分布の違いがあること、治療効果に違いがあることが報告され注目されています。Genotypeの分布をみるとヨーロッパでは、AまたはDが多く²⁾、アジアではBとCが多くみられます³⁾。さらにアジアのなかでも上海、中国では genotype Cが多く、台湾では genotype Bが多くみられます。このような背景を踏まえ、各 genotype の特徴と病態について述べます。

またHBVは、DNAをコピーする際に逆転写を用いるため種々の変異が発生しやすく、B型肝炎の病態にも影響を及ぼします。HBVによる支配蛋白のうち、HBs抗原、HBe抗原の発現に関係する遺伝子変異と臨床病態について記述するとともに、核酸アナログ製剤を使用中出现するポリメラーゼの変異についても述べます。

I. 遺伝子型 (genotype)

1. 日本の genotype の分布

虎の門病院で、東京近郊在住の患者さんを中心としたB型慢性肝疾患患者さんの genotype を測定しました⁴⁾。対象症例は1979～1996年に当院を受診し、2年以上経過観察されている1,077例です。1,077例の内訳は、男性844例、女性233例、年齢中央値38歳(12～80歳)です。Genotypeの内訳は、Aが20例(2%)、Bが101例(9%)、Cが945例(88%)であり、この頻度は、Oritoらの報告データとほぼ同じでした⁵⁾。次に genotype 別の特徴と病態について述べます。

2. Genotype A

Genotype A は欧米型 (Ae : A2) とアジア・アフリカ型 (Aa : A1) に分類されます。Genotype A は最近増加傾向にあり、急性肝炎症例のみならず、慢性肝炎症例も増えています。当院の genotype A の 185 症例では、Ae 型が 79%、Aa 型が 9% (typing 不能 14%) であり、わが国では Ae 型が多く認められました。また病態別では急性肝炎例が 24%、慢性肝炎例が 68%、肝硬変症例が 7% でした。近年の研究から、genotype A の感染は成人においても慢性化を起こすことが明らかになってきています。当院の genotype A 感染症例においても、慢性肝炎や肝硬変症例の比率が多くなってきているのが特徴です。当院のデータでは、急性肝炎前に HBs 抗原の陰性が確認されていた genotype A の B 型急性肝炎症例 43 例を検討したところ 11 例 (26%) が慢性化しました⁶⁾。慢性化した症例と、しなかった症例での臨床背景を比較すると、慢性化例では homosexual (同性愛者) が多く、急性肝炎時の ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) 値が低く、HBV DNA 量が多い、という特徴がありました。このように genotype A の急性肝炎症例では慢性化の可能性があり、注意すべきです。

3. Genotype B

Genotype B は、日本では genotype C に次いで多いタイプです。特に東北と沖縄に多いことが明らかになっています。最近、genotype B のなかにもサブグループ (Ba : B2 および Bj : B1) が存在することが報告されています⁷⁾。Genotype Ba は台湾などのアジア諸国に認められますが、genotype Bj は日本に認められます。遺伝子学的には、genotype Ba はプレコアからコア領域にかけて genotype C と同じ遺伝子配列が認められ、遺伝子組み換え (recombination) が起こったものです。このことは同じ genotype でも自然経過や病態に違いが生じる可能性が考えられます。実際、台湾では genotype Ba は若年の肝癌に関係しているという報告もあります⁸⁾。

当院の genotype B の 224 例の検討⁹⁾では、genotype Ba は 53 例 (24%)、genotype Bj は 167 例 (75%) に認められました。両群間での臨床データ、ウイルス学的因子を比較したところ、genotype Ba では HBe 抗原陽性例が有意に多く認められました (63% vs 33%: $P = 0.016$)。しかし、肝疾患の程度や予後には有意な差を認めませんでした。このように、台湾のデータと当院のデータは必ずしも同じではありません。この違いがウイルスの違いによるものなのか、民族的な差によるものかは、今後の検討が必要です。

4. Genotype C

日本で最も多い genotype です。Genotype Cにもサブグループがあり，Cs：C1(東南アジアに多い)とCe：C2(極東アジアに多い)に分けられ，日本ではCe：C2の感染例が多くみられます。

次に genotype BとCの臨床像の違いについて検討しました。B型慢性肝炎症例1,066例で genotype 別に検討した当院のデータでは⁵⁾， genotype Cで家族歴(家族内のHBVキャリアの存在)が多く， genotype Bで初診時HBe抗原陽性率が低い，等の特徴が認められました。また肝組織の線維化と genotype との関係を検討しますと， genotype BではCに比較してF1の症例が多く，逆にCでは肝硬変の症例が多く認められました。このように genotype の違いにより病態や臨床経過に違いが認められ， genotype CではBよりも予後が不良なことが多いです。またHBVの遺伝子学的検討では， genotype Bではコアプロモーター (nt 1762/1764) 変異が少なくプレコア (nt 1896)変異が多いことが報告されています。逆に genotype Cでは， コアプロモーター変異が多くプレコア変異がやや少ないです。このような違いが両 genotype 間で認められます(表)。

表 B型慢性肝疾患における genotype BとCのウイルス学的，臨床的違い

	genotype B	genotype C
日本での頻度	約 10%	約 80 ~ 85%
家族歴	少ない	多い
HBe 抗原陽性率	低い	高い
肝組織像	F1が多い	進行例が多い
コアプロモーター変異 (nt1762/1764)	少ない	多い
プレコア変異 (nt1896)	多い	少ない
治療反応性 (IFN, 核酸アナログ製剤)	良好	不良
HBs 抗原陰性化率	やや高い	低い
予後	良好なことが多い	不良

IFN : interferon(インターフェロン), HBe 抗原 : hepatitis B e antigen, HBs 抗原 : hepatitis B surface antigen

(筆者作成)

5. 治療反応性と genotype

以上のように genotype 間で臨床経過や疫学的な違いが認められますが、抗ウイルス剤による治療効果についても違いが認められます。現在は、B型慢性肝炎に対する治療法(抗ウイルス剤)としてはインターフェロンまたは核酸アナログ製剤(ラミブジン, アデホビル, エンテカビル)が主として施行されているため、これらの治療法との関係を述べます。

① インターフェロン療法

ドイツからの報告¹⁰⁾では、genotype A の症例は genotype D の症例よりも HBe 抗原のセロコンバージョン率が高率であることが示されています。また、台湾および中国人を対象とした報告^{11, 12)}では、genotype B の症例では genotype C の症例よりも HBe 抗原の陰性化が得られやすいことが示されています。当院の成績においても、genotype A と B は genotype C よりも治療効果が高いです。

② ラミブジン治療

ラミブジン治療においても genotype との関係が報告されています。Zöllner ら¹³⁾は HBV の subtype *adw* (ヨーロッパでは genotype A に相当する) が subtype *ayw* (genotype D に相当する) よりもラミブジンの効果が悪く、ラミブジン耐性ウイルスが出現しやすいことを報告しています。一方 Kao ら¹⁴⁾は、genotype B の患者では genotype C の患者と比較してウイルス学的反応が良好であるが、投与後 1 年目までのラミブジン耐性ウイルスの出現率には差を認めなかったことを報告しています。当院の成績では、genotype B で最も効果 (HBV DNA の陰性化率 [2.6 log copies/mL 未満]) が高く、genotype A で効果が悪く、また耐性ウイルスの出現率に関しても genotype B で最も低く、genotype A で最も高い状況でした。

③ ラミブジン, アデホビル併用治療

ラミブジン耐性ウイルスに対するアデホビルの治療成績では、HBV DNA の陰性化率において genotype B で最も効果が高いですが、genotype A と C においても長期的には高い効果が認められ、genotype 間での差を認めていません。

④ エンテカビル治療

核酸アナログ製剤を過去に投与していない naive 例に対する成績では、genotype B で最も効果 (HBV DNA 陰性化率) が高く、次いで genotype C, A の順ですが、genotype 間での大きな差は認めていません。

II. HBV 遺伝子と遺伝子変異

HBV の遺伝子は約 3,200 塩基対から成る一部 1 本鎖の 2 本鎖 DNA です。HBV は、自身の有する DNA ポリメラーゼの働きにより、スーパーコイル型 DNA から (-) 鎖 DNA を鋳型として 2 種類の major な転写産物 (3.5 kb と 2.1 kb) と 2 種類の minor な転写産物 (2.4 kb と 0.7 kb) が転写されます。これらの転写物 (mRNA) より、7 種類のウイルス蛋白が支配されています。HBV は DNA をコピーする際に逆転写を用いるため種々の変異が発生しやすく、B 型肝炎の病態にも影響を及ぼします。

1. プレコア変異 (precore 変異)

Precore 領域の開始コドン (ATG) を含む 3.5 kb の mRNA から翻訳される pre-C/core 蛋白 (HBe 抗原の前駆体) は、細胞内で小胞体へ誘導され N 末端のアミノ酸が切断されます。さらにその後、HBe 抗原蛋白として血中へ分泌されます。この precore 領域に変異が生じると、precore 領域から core 遺伝子への連続的翻訳により産生される HBe 抗原蛋白の産生が阻害されます。変異としては、点突然変異により precore 領域内の 83 番目に終止コドン (TAG) を形成する例が最も多くみられます (図 1)。この変異によって HBe 抗原の産生が停止し、HBe 抗原価の低下が起こります。

この precore 変異 (ntG1896A ; 1896 番目のヌクレオチドが G から A に変異する) の

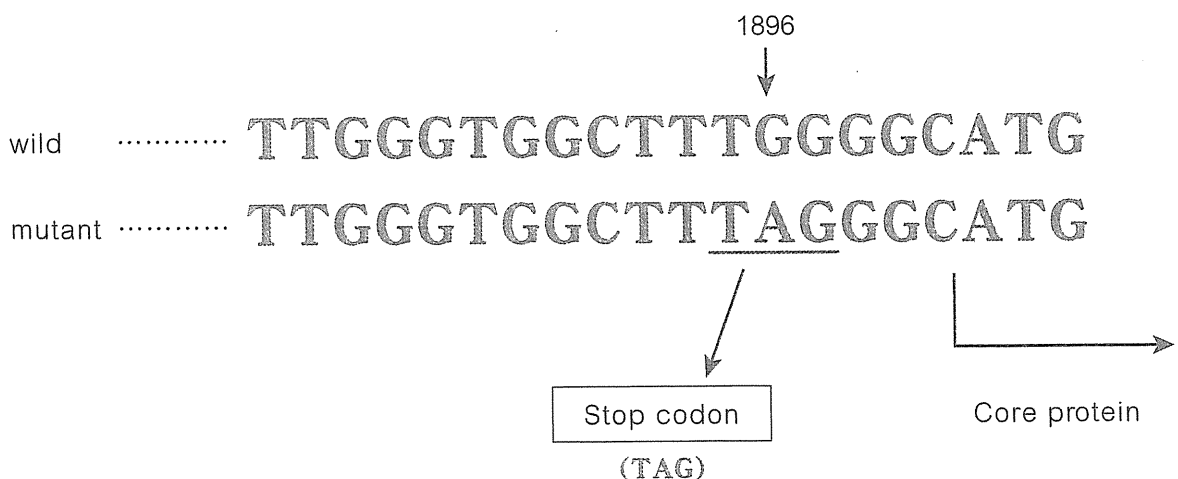


図 1 Precore 変異 (プレコア変異)

HBV の nt1896 番目の塩基が G から A に変わることによって、HBe 抗原の産生が抑制されます。
wild : 野生タイプ, mutant : 変異体, core protein : コア蛋白, stop codon : 終止コドン

(筆者作成)

頻度を当院にて慢性肝炎症例で HBV genotype 別に検討しました。初診時の測定結果で precore 変異の頻度は、genotype A で 0% (0例/11例), genotype B で 48% (12例/25例), genotype C で 22% (37例/167例) でした。その後、自然経過や抗ウイルス療法を施行した後の最終観察時点での precore 変異の頻度は、genotype A で 0% (0例/11例), genotype B で 80% (20例/25例), genotype C で 53% (89例/167例) でした。このように genotype A では、precore 変異が起こりにくく、genotype B では高率に変異が起こりやすいことがわかります (genotype A では、precore 領域の encapsidation signal (ϵ) のステムループ構造において、1896 番目の塩基と相対する塩基である 1858 番目が C であるため変異しにくいものと考えられています)。

次に治療による precore 領域の変異について述べます。HBe 抗原陽性例でインターフェロン治療の効果が認められた症例では、precore wild (nt1896G) から mutant (nt1896A) に変化し、HBe 抗原のセロコンバージョンが起こる場合と wild のままの症例があると報告されています¹⁵⁾。また、治療前の precore 変異の有無がインターフェロン治療の効果に関係するという報告^{16, 17)}と、関係ないという報告¹⁸⁾があり、この領域のデータだけでは治療効果を予測することは困難です。

2. コアプロモーター変異 (core promoter 変異)

3.5 kb mRNA の転写開始点の上流にプロモーター活性をなす領域が同定されています。コアプロモーター領域 (basic core promoter) は、1742 から 1849 番目の塩基と考えられていますが、このうち 1762 番目と 1764 番目の変異が高頻度に認められます¹⁹⁾ (図 2)。この core promoter 変異は実験的には、precore mRNA の転写を抑制し、結果的には HBe 抗原の産生低下につながると報告されています²⁰⁾。

この core promoter 変異 (ntA1762T, ntG1764A) の頻度を慢性肝炎症例で HBV genotype 別に検討しました。初診時の測定結果で core promoter 変異の頻度は、genotype A で 64% (7例/11例), genotype B で 24% (6例/25例), genotype C で 69% (116例/167例) でした。その後、自然経過や抗ウイルス療法を施行した後の最終観察時点での core promoter 変異の頻度は、genotype A で 73% (8例/11例), genotype B で 40% (10例/25例), genotype C で 70% (117例/167例) でした。このように genotype A と C では、core promoter 変異が起こりやすく、genotype B では起こりにくいことがわかっています。Precore 領域の変異と同様に core promoter 領域でも genotype 間で変異の出現率に差を認めることが、臨床経過や治療への反応性に少なからず影響していると考えられています。

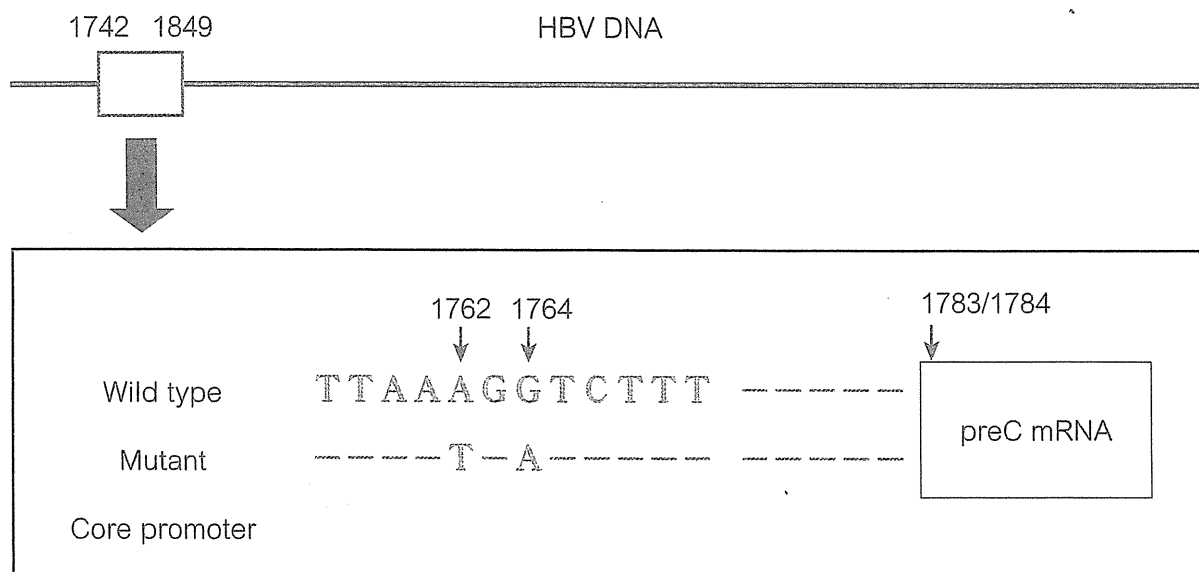


図2 Core promoter 変異

HBV の nt1762 番目と nt1764 番目の変異を示しています。
 wild : 野生タイプ, mutant : 変異体

(筆者作成)

3. HB ワクチンエスケープミュータント

HBV キャリアの母親からの出産時に、出生児に対して HB ワクチンと高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン (hepatitis B immune globulin : HBIG) を投与することによって、ほとんどの児で感染防御が可能です。しかし、経過中に HBs 抗原が陽性化した症例が報告され、「vaccine-induced escape mutant」(ワクチンエスケープミュータント) として報告されました²¹⁾。これは HBV の S 遺伝子のうち共通抗原決定基 'a' の領域に変異が起こることによって HBs 抗原の抗原性が変化し、HB ワクチンや HBIG による HBs 抗体からの免疫学的な圧力から逃避してウイルスが増殖したものです。共通抗原決定基 'a' のなかで、126 番目と 145 番目のアミノ酸変異の報告が多く認められますが、141 番目や 144 番目の変異も報告され、その他、複数個のアミノ酸残基が挿入された変異も報告されています (図3)。これらの変異は当初 HB ワクチンや HBIG の投与に関連したものと考えられていましたが、自然経過中の HBV 持続感染者からも同様の変異が報告されています^{22, 23)}。このような症例の場合、HBV 持続感染症例でありながら、HBs 抗原陰性で HBs 抗体陽性になっています。実際にはこのような症例はまれですが、現在の HBs 抗原、HBs 抗体系の測定のみでは HBV 感染症例を見逃してしまう可能性があります。

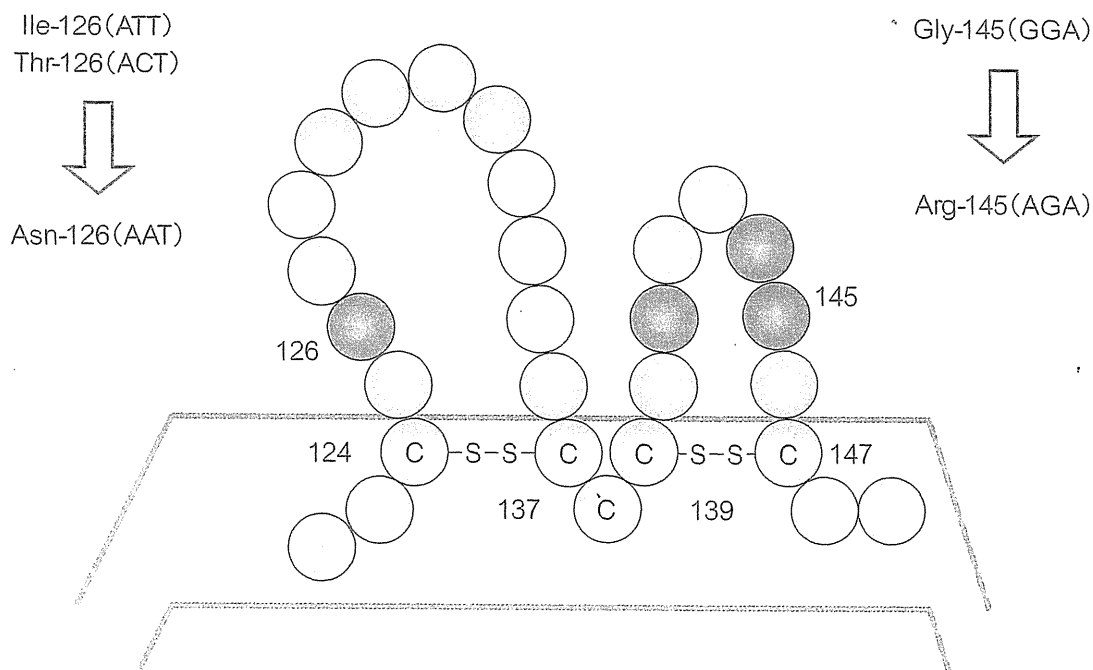


図3 HBs 抗原遺伝子内の抗原決定基 'a' の構造

抗原決定基 'a' 内の 126 番目や 145 番目のアミノ酸が変異することによって HBs 抗原価が低下します。

(筆者作成)

III. 核酸アナログ製剤投与中に出現する耐性ウイルス

核酸アナログ製剤（日本ではラミブジン，アデホビル，エンテカビル）はその強力な抗ウイルス作用によって B 型肝炎の治療の主体になっています。これらの核酸アナログ製剤は HBV が複製される際に，RNA を鋳型にして DNA を合成する過程（逆転写の過程）においてチェーンターミネーターとして作用し，DNA 合成を終焉させると考えられています。しかしこれらの核酸アナログ製剤の長期投与では，治療効果の減弱する耐性ウイルスの出現を認める場合があります。

1. ラミブジン耐性ウイルス

ラミブジン耐性に最も関係する YMDD motif の変異について述べます。ラミブジンは内服後吸収され肝細胞内に取り込まれると，リン酸化を受け活性型の三リン酸化体となります。この三リン酸化誘導体は dCTP (deoxycytidine triphosphate : デオキシシチジン三リン酸) と似た構造をもち，dCTP と競合的に DNA 鎖に取り込まれ DNA 伸