

I. 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

虎の門病院における、LAM 耐性ウイルスに対する ADV の投与症例 345 例の治療成績を述べていきます。いずれの症例も LAM は中止せず、1日 10 mg の ADV との併用投与を施行しています。ADV 併用開始後、HBV DNA の陰性化率 (2.6 log copies/mL 未満) は、1年 : 57%、2年 : 69%、3年 : 75%、4年 : 84%、5年 : 88% と投与期間が長くなるに従って、HBV DNA 陰性化率が向上していきました (図 1)。また ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) 値の正常化率は 1年 : 84%、2年 : 95%、3年 : 92%、4年 : 94%、5年 : 92% でありました。このように ADV の LAM 耐性ウイルスに対する抗ウイルス効果は良好で、肝炎の改善率も高率でありました。

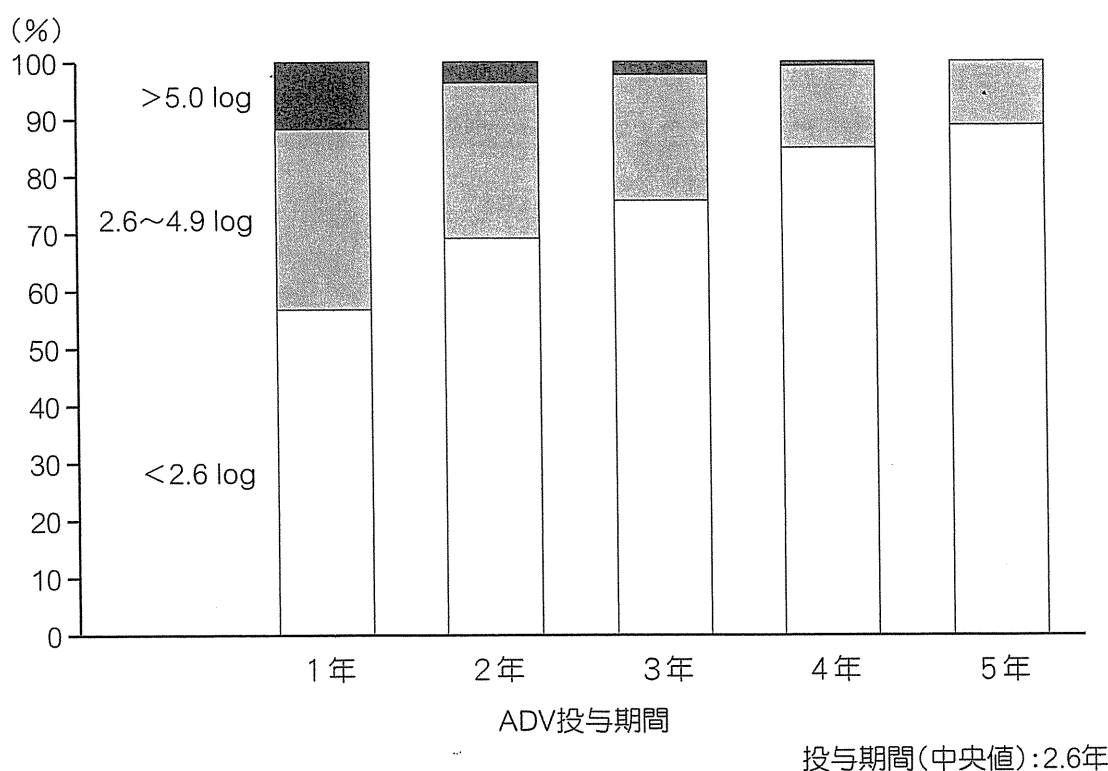


図 1 LAM 耐性例に対する LAM + ADV 併用療法における投与期間別での HBV DNA 量の分布

ADV 併用療法では、投与期間が長くなるに従い、HBV DNA が陰性化する率が高くなります。

LAM : ラミブジン, ADV : アデホビル

(当院データ)

II. アデホビル効果不良例の特徴

しかしながら、LAMとADV併用療法においてもHBV DNA量の改善が少ない症例が存在します。

当院の投与症例のうち、147例でADV併用開始後1年のHBV DNA量の陰性化が得られませんでした。このような反応不良例の特徴としては、HBe抗原(hepatitis B e antigen)陽性症例が多く、ADV開始時のHBV DNA量高値があげられました。このような症例はほとんどの場合、継続投与するにつれて、HBV DNA量は低下していきますが、頻度は少ないながらもLAMとADVの両剤に対する耐性ウイルスを認めた症例も出現しています。ADVを追加投与した時点で、すでにADV耐性変異であるHBVのポリメラーゼ領域のrt181番目のアミノ酸に変異が認められたため、ADVの効果は十分得られなかった症例を8例認めました。また別の9例では、ADV併用投与開始後にADV耐性変異(7例でrt181番、1例でrt181番+236番)が出現しました。

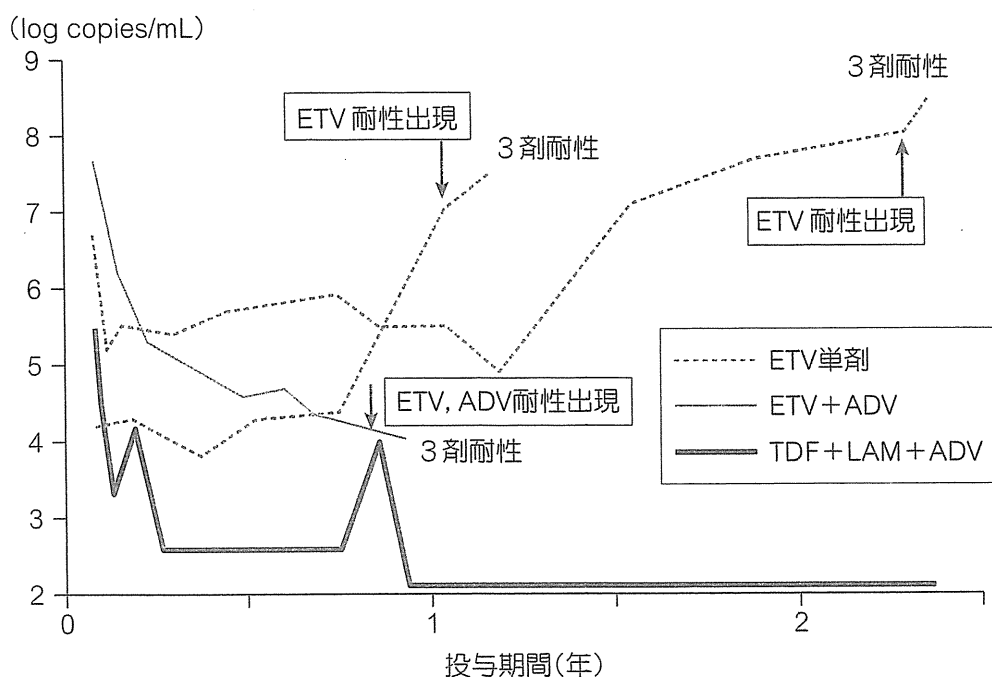


図2 ADV耐性ウイルス出現例に対する治療成績(4例)
(治療法別のHBV DNA量の推移)

TDFを併用した症例のみ、HBV DNA量が陰性化しています。

ETV: エンテカビル, ADV: アデホビル, TDF: テノホビル, LAM: ラミブジン
(当院データ)

III. アデホビル耐性変異に対する対策

前述の症例のうち、4例でADV耐性に対する治療を行いました(図2)。2例でETV単剤、1例でETV + ADV併用、1例でテノホビル(TDF〔ビリアード[®]〕) + LAM + ADV併用による治療を行いました(当院倫理委員会承認)。

ETV単剤治療の2例では、一時的にHBV DNA量は低下したものの、後にETV耐性変異が出現し(結局3剤耐性)、HBV DNA量も再上昇し効果不良でありました。ETV + ADV併用療法を行った1例では、HBV DNA量の低下を認めたものの、陰性化には至っていません(3剤に対する耐性変異が出現しています)。ところが、LAM、ADVに加えてTDFの併用を行った1例では2カ所のADV耐性変異(rtA181T + rtN236T)を有していましたが、TDF開始後は速やかにHBV DNA量の低下を認め、現在までTaqManPCR法でHBV DNA陰性が継続しており、治療効果は前述の症例よりも良好でありました。

IV. テノホビルについて

テノホビル(TDF)は、もともとHIV(human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス)に対する治療薬として使用されており、最近になりB型肝炎に対しても有効であることが報告されています(わが国ではB型肝炎に対しては未承認です)。特徴としては、ADVと非常に類似する構造を有しており、他の核酸アナログ製剤との交差耐性をほとんど有さないという点です(表)。海外からは、各種核酸アナログ製剤耐性出現例に対する有効性も報告されております^{5, 6)}。このためわが国においても、今後出現するであろう多剤耐性出現症例に対して、TDFの承認が待たれるところであります。

おわりに

LAM耐性症例に対するADV併用療法の抗ウイルス効果は良好であり、ADV耐性変異ウイルスは、ADV投与開始後、約2%の出現率で低率であると言えます。少数例認めるADV耐性変異を含む、多剤耐性出現症例に対しても、TDFが使用可能となればかなりの部分で解決すると予想されます。(保坂 哲也)

文 献

- 1) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al : Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy : two-year follow-up. J Hepatol 48 : 923-931, 2008
- 2) Ghany M, Liang TJ : Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. Gastroenterology 132 : 1574-1585, 2007
- 3) Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al : Antiviral drug-resistant HBV : Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. Hepatology 46 : 254-265, 2007
- 4) Zoulim F, Locarnini S: Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology 137 : 1593-1608, 2009
- 5) van Bommel F, Man RD, Wedemeyer H, et al : Long-Term Efficacy of Tenofovir Monotherapy for Hepatitis B Virus-Monoinfected Patients After Failure of Nucleoside/Nucleotide Analogues. Hepatology 51 : 73-80, 2010
- 6) Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al : Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. Gut ; Epub ahead of print : 2010

5 B型慢性肝炎の治療

d) エンテカビル

はじめに

わが国におけるB型慢性肝炎に対する治療法は、2000年9月にラミブジン(LAM)が保険承認されて以来、核酸アナログ製剤による治療が主体となってきています。LAM最大の問題点は、高率に耐性変異(治療抵抗性のウイルス変異)が出現することでしたが、アデホビル(ADV)を併用することにより、変異ウイルスも抑えることができるようになりました¹⁾。そして現在では、核酸アナログ製剤を一度も使ったことのない患者さんに対して、第一選択となる薬は、エンテカビル(ETV)となり、耐性変異ウイルスが出現する頻度も激減しました^{2, 3)}。

そこでこの稿では、ETVの治療効果について説明します。

I. エンテカビル治療

1. 核酸アナログ製剤を使用したことのない患者さんに対するエンテカビル治療

ETVは2006年7月、わが国にて保険認可され、9月より発売されました。現在までの治療成績の報告では、HBe抗原(hepatitis B e antigen)陽性の方も陰性の方も共に、内服開始後98週までの成績で、HBV DNAの陰性化率においてETVはLAMを上回っていることが示されています^{4, 5)}。またETVの最大の特徴は、LAMよりも耐性ウイルスの出現率が少ないということです。

まず虎の門病院において、核酸アナログ製剤を使用したことのない患者さんに対するETVの治療成績をお示しします。465例のB型慢性肝疾患患者さんに対してETV 0.5 mg/日を投与したところ、HBV DNAの陰性化率(2.6 log copies/mL未満となった率)は、1年で89%、2年で94%、3年で94%と、抗ウイルス効果は非常に良好

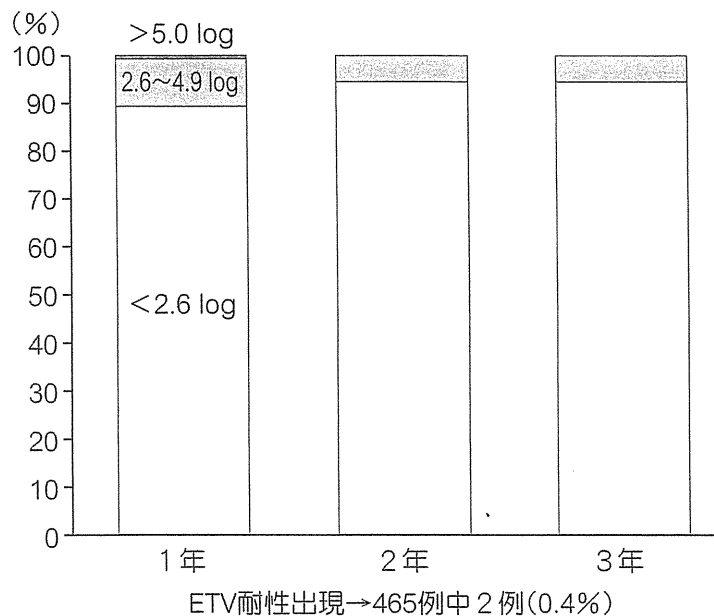


図1 ETV治療（核酸アナログ製剤初回治療例）における投与期間別でのHBV DNA量の分布
ETV治療開始後、1年目に89%、2年目に94%、3年目に94%がHBV DNAの陰性化を認めました。
(当院データ)

でした（図1）。一方で、治療開始後1年の時点で、HBV DNAの陰性化が得られない治療反応不良例は33例存在しました。またETV耐性ウイルス出現は、465例中わずか2例（0.4%）に過ぎませんでした。この2症例の特徴としては、共に治療開始時のHBe抗原が陽性の症例で、ETV開始後1年でHBV DNAの陰性化が得られていない「反応不良」症例でした。1例は治療開始後約2年の時点で、もう1例は約5年の時点でETV耐性を示すウイルス遺伝子の202番のアミノ酸変異が出現しており、HBV DNA量の上昇と肝炎の再燃（ALT〔アラニンアミノトランスフェラーゼ〕値の上昇）を認めました。このように少数例ではありますが、ETV投与開始後もHBV DNA量の減り方が遅い場合は、その後にETV耐性が出現する可能性があるため、注意して経過観察をする必要があります。

それでは、ETVに対する耐性変異が出現し、肝炎が再燃した場合の治療はどのようにすればよいのでしょうか。ETV耐性を示す変異はウイルス遺伝子の184番、202番、250番のアミノ酸変異ですが、これらのいずれのアミノ酸変異にも耐性を持たない薬剤はADV、テノホビル（TDF）です^{6~9}。しかしながら、TDFはわが国ではB型慢性肝炎に対しては使用を承認されていないため、一般的には使用できません。このためわが国ではETVの耐性に対してはADVを使用することとなりますが、ADV単独投与

に切り替えますと、今度はADVに対する耐性変異が出現する可能性があるため、ADVの耐性変異に対して有効であるLAMを併せて使用することが重要です。ETVに対する耐性変異が出現した前述の2人の患者さんに対しては、ETVからLAMとADVの併用投与に切り替えることにより、HBV DNA量の低下が得られました。

2. ラミブジンからの切り替え、もしくは過去に使用したことがある患者さんに対するエンテカビル治療

LAMを投与されていた患者さん（もしくは過去にLAMを使用したことがある患者さん）からのETV切り替え療法の治療成績をお示しします。222例に対してETVへの切り替えを行いました。ETVを開始した時のHBV DNA量の分布は、2.6 log copies/mL未満が124例、2.6～4.9 log copies/mLが38例、5.0 log copies/mL以上が60例でした。ETVへ切り替えた時にすでにLAM耐性変異を持っていた比率は、2.6 log copies/mL未満の患者さんの中では22%、2.6～4.9 log copies/mLの患者さんの中では35%、5.0 log copies/mL以上の患者さんの中では77%であり、ETV開始時のウイルス量が多いほどLAM耐性変異を持っていた患者さんが多いという結果でした（図2）。

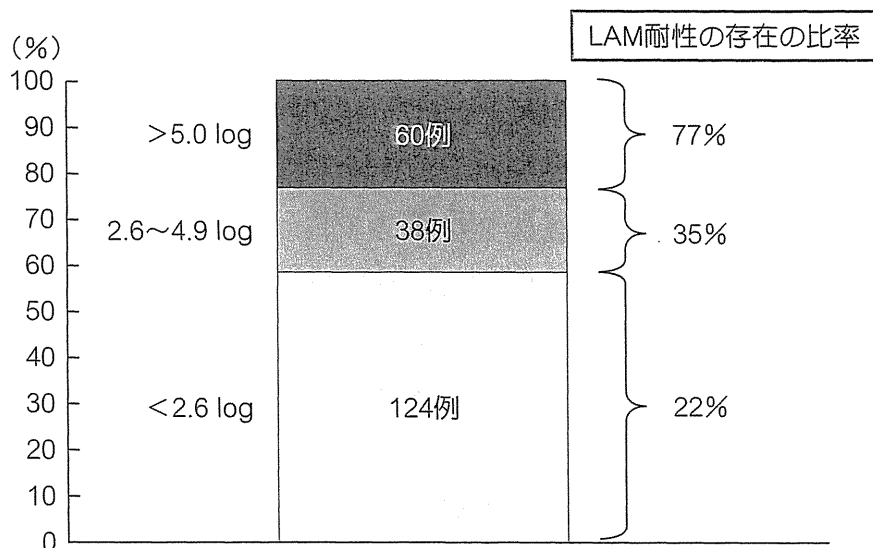


図2 ETV療法(LAMからの切り替え、または過去にLAMの使用経験がある患者さん)におけるETV投与開始時のHBV DNA量の分布

ETVへの切り替え時、HBV DNA < 2.6 log copies/mLの場合22%、2.6～4.9 log copies/mLの場合35%、5.0 log copies/mL以上の場合77%にLAM耐性を認めました。(当院データ)

ETVへ切り替えた時のHBV DNA量別の、累積ETV耐性変異出現率を図3にお示しします。2.6 log copies/mL未満で切り替えた患者さんからは、1人もETVに対する耐性変異が出現していないのに対して、5.0 log copies/mL以上の患者さんからは2年で11%、3年で18%、4年で45%と高率にETV耐性変異の出現を認めました。ウイルス量によるこのETV耐性変異の出現頻度の違いは、図2にお示したように、ETVを開始した時にLAMに対する耐性変異を持っていた率の違いに基づくものと考えられます。一般的にETVに対する耐性変異は、先にお示した変異部位(184番, 202番, 250番のアミノ酸変異)単独で薬剤耐性を生じるわけではなく、LAMに対する耐性変異(180番, 204番のアミノ酸変異)を持っている状態に加わった時に耐性変異を生じます¹⁰⁾。このため、LAM耐性変異を既に持っている患者さんは、ETV耐性変異が生じやすくなっていると言えます。また逆に、LAM耐性変異を持っていない患者さんや、核酸アナログ製剤を使用したことのない患者さんは、ETV耐性変異が生じにくくなっています。従って、LAMからの切り替え、もしくは過去にLAMを使用したことのある患者さんに対するETV治療では、HBV DNA量が高値になっている患者さんにおいては、LAM耐性変異を持っている可能性が高いため、ETV投与は推奨されません。

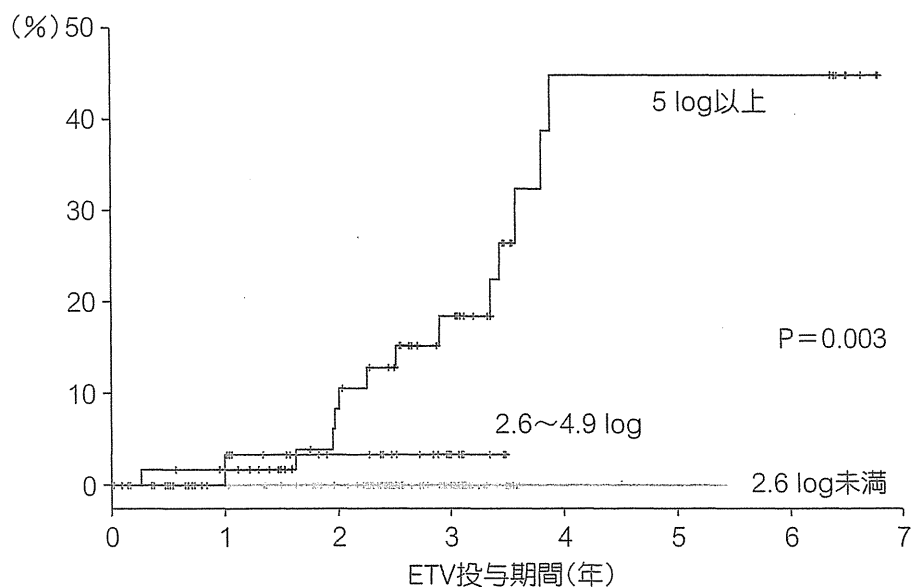
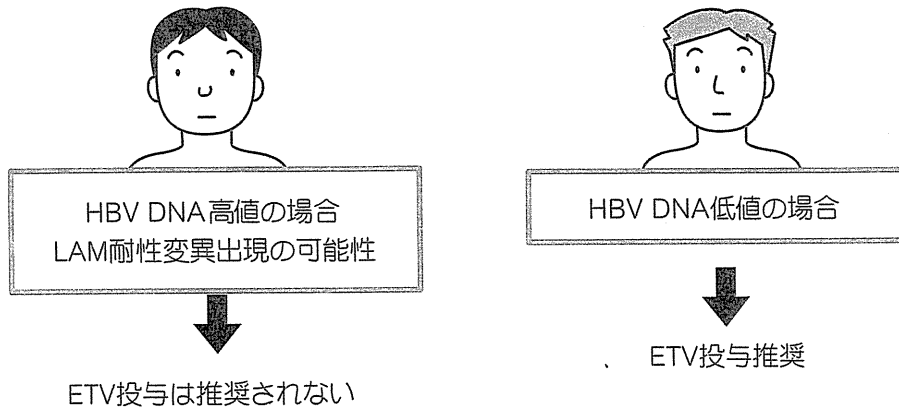


図3 ETV開始時のHBV DNA量別の、ETV耐性ウイルス累積出現率(LAMからの切り替え、または過去にLAMの使用経験がある患者さん)

ETVへ切り替えた時、HBV DNA ≥ 5 log copies/mLの場合、2年で11%、3年で18%、4年で45%にETV耐性ウイルスの出現を認めました。HBV DNA < 2.6 log copies/mLの場合はETV耐性ウイルスは出現しませんでした。(当院データ)

- LAMからの切り替え
- 過去にLAM使用



ETV切り替え療法からETV耐性変異を生じた患者さんでも、ETV耐性に対する治療法は先にお示ししたのと同様に、LAMとADV併用を中心とした治療となります。当院でETV切り替え療法からETV耐性変異をきたした15人のうち7人でLAMとADV併用、3例にETVとADV併用に切り替え、HBV DNA量が低下しています。

以上のことから、わが国におけるB型慢性肝炎治療のガイドラインでは、LAM投与中の患者さんにおいて、HBV DNAの陰性化が得られている患者さんはETVへの切り替えが推奨されています。

❖ おわりに

B型慢性肝炎に対するETV治療の、初めて核酸アナログ製剤の治療を受けられた方およびLAMからの切り替え治療を受けられた方の治療成績をお示しました。現在の標準的治療であるETV療法による抗ウイルス効果は良好であり、ガイドラインに沿って適切に治療を行えば、安全に治療可能であるといえます。

(瀬崎ひとみ)

文献

- 1) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al : Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy : two-year follow-up. J Hepatol 48 : 923-931, 2008
- 2) 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): B型及びC型肝炎

炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究. 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010

- 3) Kumada H, Okanoue T, Onji M, et al : Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res* 40 : 1-7, 2010
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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* 50 : 3867-3874, 2006
- 7) Ghany M, Liang TJ : Drug targets and molecular mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 132 : 1574-1585, 2007
- 8) Lok AS, Zoulim F, Locarnini S, et al : Antiviral drug-resistant HBV : Standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 46 : 254-265, 2007
- 9) Zoulim F, Locarnini S : Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 137 : 1593-1608, 2009
- 10) Tenny 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* 48 : 3498-3507, 2004

⑥ B型肝硬変からの発癌

はじめに

肝細胞癌(肝癌)のほとんどは、肝炎ウイルスやアルコールなど何らかの原因による慢性肝疾患に発生します。このうち、わが国ではC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) が肝癌の原因の約70%を占めており、B型肝炎ウイルス (HBV) が原因の肝癌は約15%を占めています。ここでは、わが国でのB型肝炎からの年率の発癌率に加えて、肝細胞癌発癌を促進する要因が何かということが主な内容です。B型肝炎ウイルスの血液中濃度は発癌率との関係が強いことなど、B型肝炎からの発癌過程はC型とは異なることにも触れていきます。

I. 自然経過におけるB型肝炎からの発癌率

虎の門病院で1999年までの15年間に、腹腔鏡肝生検で確実な診断を受けたB型肝炎肝硬変245例について、肝癌発癌率を計算しました¹⁾。患者さんはすべて、診断された時点の血液で、HBs (hepatitis B surface antigen) 抗原陽性・第Ⅱ世代HCV抗体陰性が測定されており、HCVの関与はありません。もちろん肝硬変が診断された時点で肝癌が発生していないことが確かめられた人ばかりです。「自然経過」での肝癌発癌率ということなので、これらの患者さんはそれまでにも、またその後の経過観察期間も、ステロイド、インターフェロン、核酸アナログ製剤による治療をまったくしていません。これらの治療をしたことのある人、その後にした人はこの集計からは外してあります。

通院による経過観察期間の中央値は6.9年(範囲:0.1~24年)で、90%以上の方が当院に通院した状態で、事情で他の病院に転院したり、通院をやめてしまった人は全体の9.1%だけでした。

B型肝炎肝硬変245人からの肝癌発癌率は、5年後に19.7%、10年後29.8%、15年後

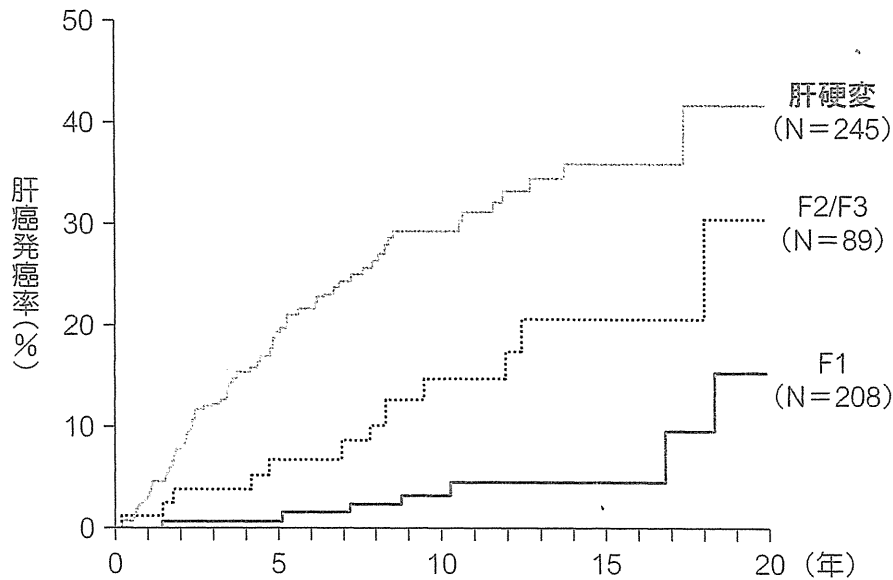


図1 B型慢性肝炎とB型肝硬変からの発癌率

抗ウイルス剤などの治療を受けていない症例からの10年後の発癌率は、軽度慢性肝炎(F1)から3%、進行慢性肝炎(F2/F3)から15%、肝硬変から30%でした。

(当院データ〔池田健次：B型肝癌診療の実態. 日本臨床 100 : 647-652, 2007〕)

36.3%、20年後42.1%でした。これを新犬山分類別で分けたB型慢性肝炎の程度別の発癌率曲線と比較すると(図1)、B型慢性肝炎より明らかに発癌率が高いことがわかります。図1ではF2(中等度線維化)/F3(高度線維化)を一つの発癌率曲線に示しましたが、肝硬変ではこのいずれよりも明らかに高い発癌率曲線を示し、F1(軽度線維化)、F2/3、F4(肝硬変)となるに従って、発癌率が高くなっていくことが明らかになっています²⁾。

II. B型肝硬変からの発癌に寄与する要因

治療を行っていないB型肝硬変245人は、それだけでも十分に高い発癌率を示しており、肝癌の高危険群(ハイリスク・グループ)といえます。ここでは、これらB型肝硬変の患者さんについて、同じ肝硬変の中でも、さらに肝細胞癌発癌率を高める要因があるかどうかを解析するために、比例ハザードモデルで統計計算を行いました¹⁾。

この多変量解析の結果(表)では、①年齢($P = 0.0001$)、②性別($P = 0.029$)、③血小板数($P = 0.0079$)、④HBe抗原($P = 0.019$)、の4要因が独立要因としてあげられ、有意水準($P < 0.05$)には達しませんが、これに⑤ICG15分値($P = 0.052$)

表 肝硬変診断時の臨床情報からみた発癌予測

因子	カテゴリー	ハザード比 (95%信頼限界)	P
年齢	1 : < 44 歳	1	0.0001
	2 : ≥ 45 歳	4.33 (2.12-8.87)	
性別	1 : 女性	1	0.029
	2 : 男性	2.63 (1.11-6.25)	
血小板数	1 : ≥ 10 万 /mm ³	1	0.0079
	2 : < 10 万 /mm ³	2.44 (1.27-4.76)	
HBe 抗原	1 : (-)	1	0.019
	2 : (+)	2.19 (1.14-4.22)	
ICG15 分値	1 : < 25%	1	0.052
	2 : ≥ 25%	1.94 (0.99-3.80)	

無治療 B 型肝硬変 245 例。Cox 比例ハザードモデル。

ICG : indocyanine green (インドシアニン・グリーン)

(池田健次 : B 型肝炎診療の実態. 日本臨床 100 : 647-652, 2007)

が続きまして。すなわち、45 歳以上の肝硬変症例ではこれ未満の症例の 4.33 倍であり、男性では女性に対し発癌ハザードが 2.63 倍でした。さらに、血小板数が 10 万 /mm³ 未満の例はこれ以上の例に比し 2.44 倍の発癌ハザードを示し、HBe 抗原陽性例は陰性例の 2.19 倍のハザード比を示しました。

III. B 型肝硬変からの発癌に及ぼす HBV DNA 量の影響

II 章では B 型肝硬変と診断した時点で、どのような因子が将来の肝癌発癌に影響を及ぼしてくるかを示しました。

ここでは B 型肝硬変と診断された後、どのような経過をたどる人から発癌しやすいかということを見るために、長期経過観察した B 型肝硬変の患者さんについて、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)・HBV DNA を経時的に測定し、肝癌発生がどのような臨床経過の後に発生するかを検討しました³⁾。

対象は腹腔鏡肝生検で確定診断された B 型肝硬変 160 症例の連続症例のうち、インターフェロンなどの抗ウイルス療法を行っていない 146 例としました。146 例のうち最終的に肝癌発癌をみた例は 48 例 (発癌までの平均観察期間 7.2 年)、観察終了時に未発癌であった例は 98 例 (観察終了までの平均観察期間 11.2 年) でした。発癌例 48 例に年齢・性別を一致させた症例を、未発癌 98 症例からコンピュータによる乱数表

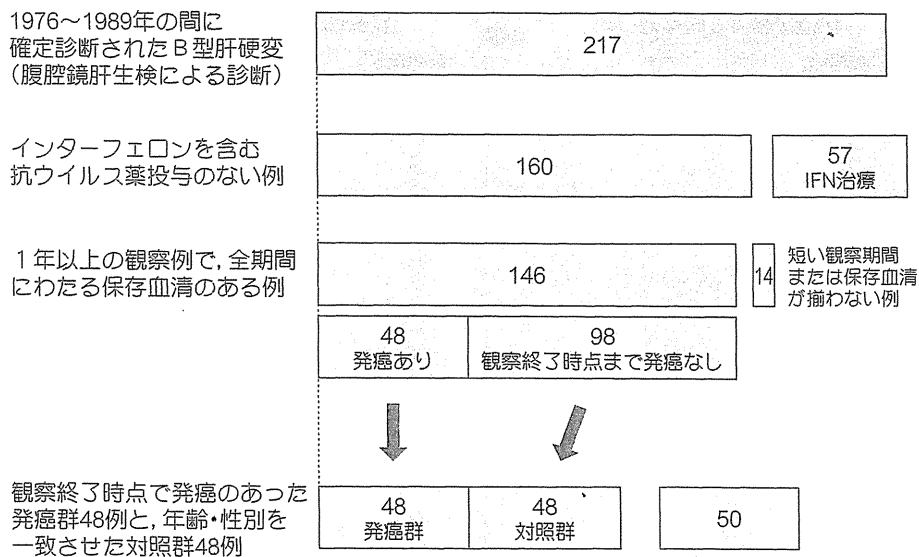


図2 B型肝硬変からの発癌に寄与する要因を検討するための発癌群・未発癌群の設定

B型肝硬変から肝癌発癌にいたるまでの臨床経過を分析するために、最終的に発癌した発癌群と、分析時点までに発癌していない未発癌群を無作為に抽出しました。

(文献3より引用)

により「未発癌群」として48例を抽出し、それぞれを「発癌群」(N=48)、「未発癌群」(N=48)として臨床経過を比較しました(図2)。これらの患者さんについて、最長20年までさかのぼった保存血清を使って、経過中のHBV DNAを原則的に年1回測定しました。HBV DNAは定量測定値(TMA-HPA〔Transcription Mediated Amplification-Hybridization Assay〕測定)により、測定感度以上(HBV DNA ≥ 3.7 LGE/mL)であるか測定感度未満(HBV DNA < 3.7 LGE/mL)であるかにより、HBV DNA高値・HBV DNA低値と表現しました。また、経過観察中のALT値が50 IU/L以上を高値・50 IU/mL未満を低値と表現し、HBV DNAが発癌に及ぼす影響か、ALTが発癌に及ぼす影響かどちらが大きいかを比較しました。

発癌群(図3)では観察開始から発癌までに至った48例の、未発癌群(図4)では観察終了までの48例のHBV DNA値をプロットしました。最終的に発癌群に至った群(図3)では、発癌時にはほとんどの例でHBV DNAは高値(≥ 3.7 LGE/mL)の経過から発癌に至っていることがわかります。48例全例が発癌前3年以内に、少なくとも一度はHBV DNA高値を経験していました。一方、未発癌群(図4)では、約半数がHBV DNA高値で観察終了に至っていますが、他の半数ではDNAが最近3年以上低値の経過で観察終了しています。

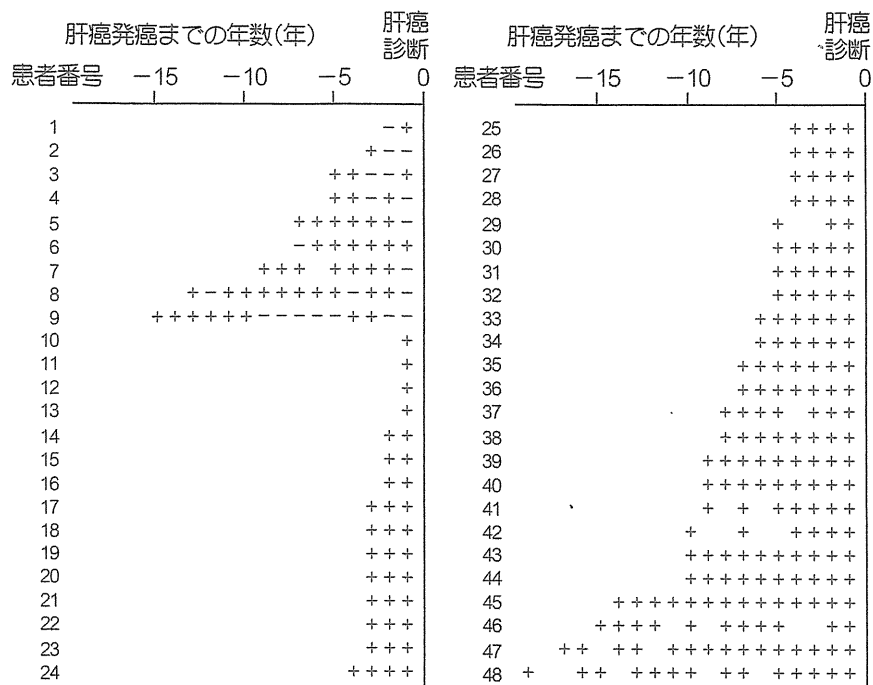


図3 発癌群48例の発癌に至るまでの経時的HBV DNA量のプロット

発癌した症例は全例、発癌直前3年間、もしくはそれ以上HBV DNA陽性(≥ 3.7 LGE/mL)を経験しています。(文献3より引用)

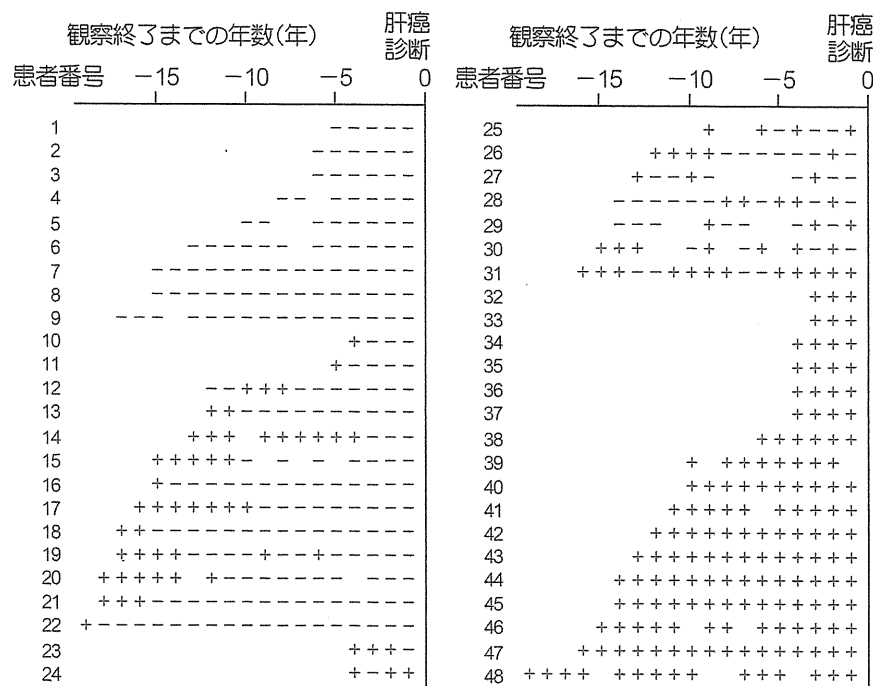


図4 未発癌群48例の観察終了に至るまでの経時的HBV DNA量のプロット

発癌に至っていない22例では発癌直前3年間、もしくはそれ以上HBV DNAが陰性を持続しています。(文献3より引用)

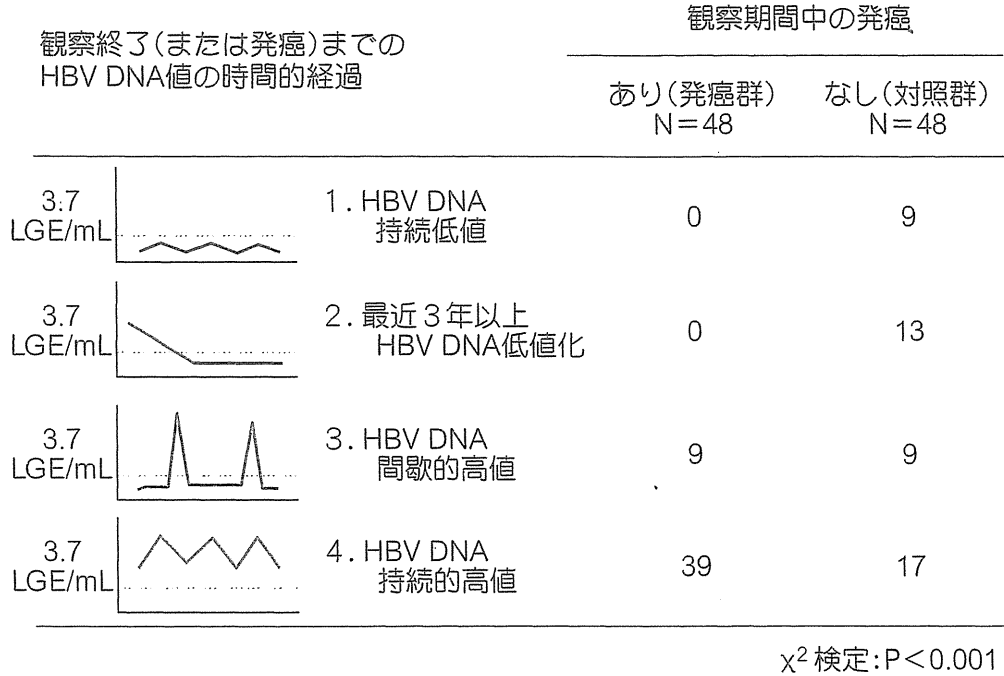
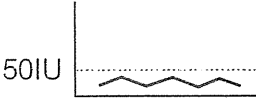
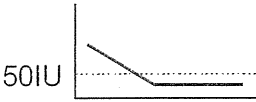
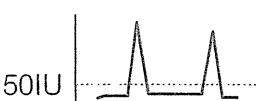
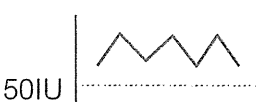


図5 発癌群・未発癌群でのHBV DNAの経過の比較
 HBV DNA 持続低値の9例, HBV DNA 3年以上低値化の13例は全て対照群に属しています。3年間HBV DNA低値の例からの発癌はありませんでした。
 (文献3より引用)

HBV DNAの時間的経過から、発癌群・未発癌群の症例を集計しました。発癌群ではHBV DNAが高値持続していた症例が39例、間歇的に高値を示した症例が9例ありました。しかし、年齢・性別を一致させた未発癌群(対照群)の肝硬変症例48例では、9例がHBV DNA持続低値、13例がHBV DNA低値安定化(最近3年間HBV DNA持続低値)、9例がDNA間歇的高値、17例が持続的高値例でした(図5)。最近3年間にHBV DNA高値があったか否かで検討すると、発癌群では48例中48例が高値であったのに対し、未発癌群(対照群)では48例中26例のみが高値を示していました(P<0.0001)。すなわち、このコホート内症例対照研究を行った症例では、3年以上HBV DNAが低値持続している症例からの発癌例はありませんでした。

次にALT値と発癌との関連について調べました。発癌例ではALTが50IU/L以上の持続的高値を示していたのは21例、間歇的に50以上に上昇していた例は21例、ALT低値安定化(最近3年間はALT低値が持続)は4例、観察開始以後、ALT正常値持続していたのが2例で、ALT高値例は合計42例(83.3%)でした。一方、年齢・性別を一致させた未発癌群(対照群)の肝硬変症例48例では、16例がALT持続的高値、13例がALT間歇的高値、15例が観察開始時ALT高値であったのが経過中に低値安定

観察終了(または発癌)までの ALT値の時間的経過	観察期間中の発癌	
	あり(発癌群) N=48	なし(対照群) N=48
 1. ALT 持続低値	2	4
 2. 最近3年以上 ALT低値化	4	15
 3. ALT 間歇的高値	21	13
 4. ALT 持続的高値	21	16

χ^2 検定: P<0.001

図6 発癌群・未発癌群でのALTの経過の比較

ALT持続低値の6例, ALTが3年以上低値化した19例からは, 肝癌発癌率は低いもののそれぞれ2例, 4例が発癌しています。

(文献3より引用)

化, 4例がALT持続低値を示していました(図6)。発癌時, もしくは観察開始終了時からさかのぼって検討したこのコホート内症例対照研究では, 3年以上ALTが正常化している症例の比率は, 発癌例で6例(12.5%), 未発癌群で19例(39.6%)と後者で高い結果で(P=0.022), ALT高値の症例から発癌しやすい傾向はありました。

B型肝炎硬変からの発癌例をみると, HBV DNAもALTも高い値であるほど発癌しやすい傾向がみられました。しかし, HBV DNAが3年間低値安定化している状態からの発癌はみられませんでした。ALT値についてみると, 48例中6例のみとはいえ, 安定低値持続の状態から発癌例がみられました。これらの結果からは, 少なくとも肝硬変症例の経過をみる限り, 肝癌の発癌にはアラニンアミノトランスフェラーゼよりHBV DNA値の経過の方が関連が強いと考えられました。

この調査は, 良好に血清が保存され長期経過観察が行えた均一な肝硬変症例の比較研究であり, かなり信頼性の高いデータと考えられますが, 実際には無治療例や治療例でHBs抗原が消失した症例からの発癌例もまれにはみられます^{4, 5)}。HBs抗原陰性化そのものがめったにみられない経過ですが, HBV DNA陰性化の後に発癌する例があるので, 「HBV DNA持続低値例からの発癌はない」との強い結論にはなりません。

HBV 関連肝硬変では HBV DNA 値の時間的経過が発癌過程に大きく影響することを示しています。

❖ おわりに

この稿で述べてきたことを、最後にまとめます。

抗ウイルス薬を投与していない B 型肝炎からの変換率は 5 年 19.7%, 10 年 29.8%, 15 年 36.3% です。すなわち 1 年に 3% くらいの B 型肝炎の患者さんから肝癌が発生します。この数字は C 型肝炎の患者さんからの発癌率の約半分の率になります。発癌率を高める要因は、進行肝病変、多飲酒歴、高齢、男性、低い血小板数、HBe 抗原陽性、ICGR15 高値などがあげられるほか、B 型肝炎では、血中 HBV DNA 量の経時的経過が発癌リスクと強い関係にあります。

(池田 健次)

文献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et al : Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. J Hepatology 28 : 930-938, 1998
- 2) 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 18 : 47-53, 1993
- 3) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al : Consistently low hepatitis B virus DNA saves patients from hepatocellular carcinogenesis in HBV-related cirrhosis. A nested case-control study using 96 untreated patients. Intervirology 46 : 96-104, 2003
- 4) Arase Y, Ikeda K, Suzuki Y, et al : Long-term outcome after hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with chronic hepatitis B. Am J Med 119 : 71, e9-16, 2006
- 5) Tong MJ, Nguyen MO, Tong LT, et al : Development of hepatocellular carcinoma after seroclearance of hepatitis B surface antigen. Clin Gastroenterol Hepatol 7 : 889-893, 2009
- 6) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al : Long-term outcome of HBV carriers with negative HBe antigen and normal aminotransferase. Am J Med 119 : 977-985, 2006

7 B型慢性肝疾患からの 発癌抑制

▶ はじめに

B型慢性肝炎からは年率約0.5～1%，B型肝炎硬変からは年率約3%の頻度で肝癌の発癌を認めます。B型慢性肝疾患は言うまでもなくHBV(hepatitis B virus：B型肝炎ウイルス)の持続感染により引き起こされる病気ですが、肝発癌についてはウイルスDNAの宿主DNAへの組み込みが関連していることが知られており、HCV(hepatitis C virus：C型肝炎ウイルス)と比較し、よりウイルス発癌の要因が強いと考えられています。このため発癌抑制治療も、主に抗ウイルス療法が中心的役割を担います。

この稿ではインターフェロン(IFN)治療による発癌抑制、核酸アナログ製剤による発癌抑制、さらに肝癌根治治療後の再発抑制治療について述べることにします。

▶ I. B型肝炎硬変症例のインターフェロン製剤による 発癌抑制

これまでB型肝炎疾患に対するIFN治療の発癌予防効果については、世界中から多くの論文が出されています。しかしその中には、発癌抑制効果が認められたとする論文もありますが、逆に否定的な論文もみられます。その原因のひとつは患者背景が多岐にわたることや、治療期間、経過観察期間が短いことがあげられます。虎の門病院では1980年代よりB型肝炎疾患の患者さんを対象に、発癌予防を目的とした長期のIFN治療を行ってきました。

1974～1999年の間に、当院肝臓センターで肝硬変と診断されたHBV陽性の患者さん351例を対象に検討しました。このうちIFN治療を受けた患者さんが105例(30.0%)、受けていない患者さんが246例(70%)です。IFNの投与は9割以上の患者さんが300～600万単位のIFNを週2回の頻度で、6カ月以上(中央値10カ月)を受

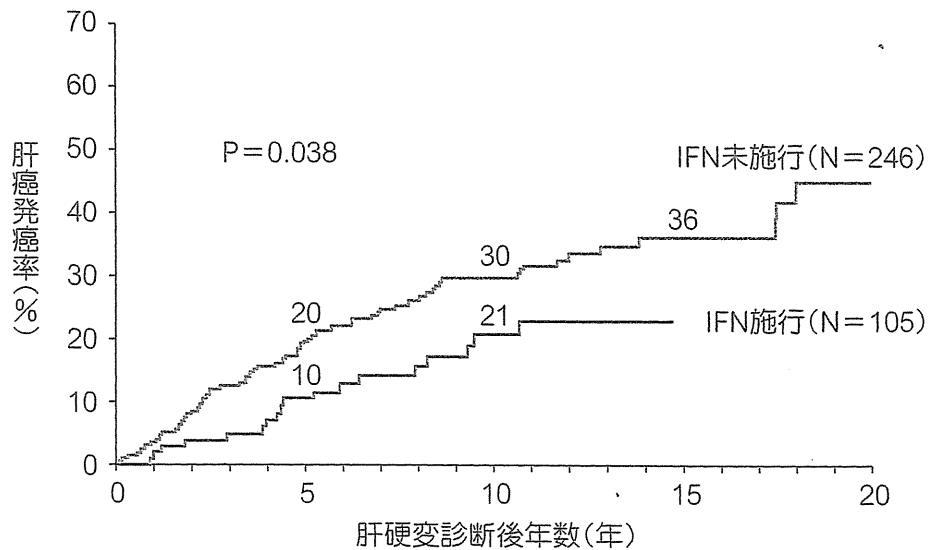


図1 B型肝硬変でのIFNによる発癌抑制効果
肝硬変診断後、IFN治療を行った症例では肝発癌が有意に抑制されました。
(当院データ)

けられています。図1にIFN投与を受けた患者さんと、受けなかった患者さんの累積発癌率を示します。IFN投与例では5年の発癌率が10%、10年の発癌率が21%であったのに対し、非投与例では5年20%、10年30%であり、統計学的に有意($p = 0.038$)にIFN投与例で発癌が抑制される結果でした。

さらにIFN治療を受けた患者さんの中で、どのような症例でより有効に発癌抑制が達成されたかを分析するために、週2回のIFN投与を受け、この間、経時的にHBV DNA量を測定できた60例についてさらに分析したところ、大変興味深い事実が判明しました¹⁾。図2のようにIFN中のHBV DNAの経過を、I型：IFN投与中よりHBV DNA陰性化し、以後持続、II型：IFN終了後、徐々にHBV DNA陰性化、III型：IFN投与後一時的にHBV DNA陰性化するが、以後陽性化、IV型：IFN投与後もHBV DNAは陽性持続に分類しました。

そして各分類での発癌を比較すると、I型の9例で発癌した症例はなく、II型の16例では2例(12.5%)のみの発癌、III型の9例からは3例(33.3%)の発癌、そしてIV型の23例からは8例(34.8%)と、HBV DNAの経過により発癌率が大きく異なりました。すなわちIFNに反応してHBV DNAが減少したI型、II型からは発癌は非常に少なく、一方DNAが減少しない、または一過性の減少にとどまるIII型、IV型では高い発癌率であるということになります。