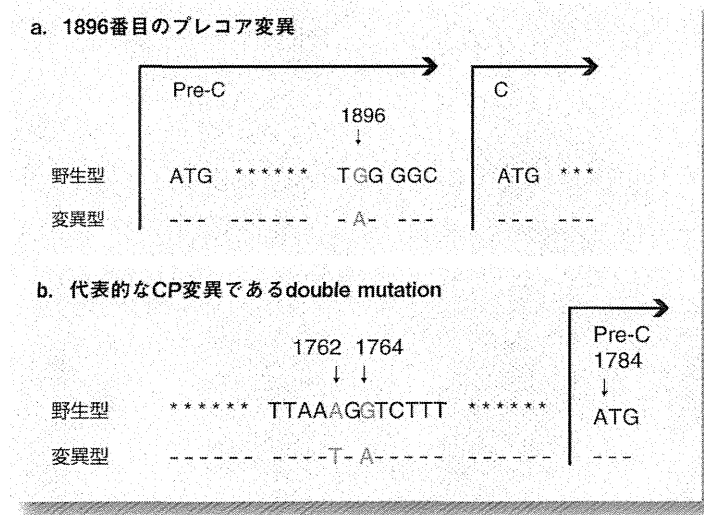


図4…プレコア変異とCP変異



3 HBe抗原とHBe抗原 レベルB

HBVの3.5kb mRNA (図1)は5-端が異なるものからなり、①プレコア(Pre-C)の開始コドンから「プレコア+コア」蛋白が翻訳されるものと、②コア(core)の開始コドンからHBe抗原が翻訳されるものがあります(図2、3)。

1. HBe抗原とプレコア変異

「プレコア+コア」蛋白は産生されるとN端の分泌シグナルによって小胞体に移動し、N端の19アミノ酸が切断されます。そののちゴルジ装置に移動し、ゴルジ装置のプロテアーゼによってC端の塩基性アミノ酸が豊富な領域が切断され、成熟したHBe抗原が産生され、細胞外に分泌されます(図2a)。

ところが1896番目の塩基GがAに変異することによって、コドン/翻訳されるアミノ酸がTGG/トリプトファンからTAG/終止コドンとなり、蛋白がそこで途切れてしまいます。そのため、このプレコア変異(Pre-core mutant)が生じると成熟したHBe抗原を産生できなくなります(図2b)。

2. HBe抗原とコアプロモーター領域の変異

「プレコア+コア」蛋白のmRNAの転写を制御するプロモーター領域(一般にbasic core promoterと呼ばれます)の1762番目がA→T、1764番目がG→Aと両方とも変異(double mutation)すると転写活性が約3分の1に低下することが知られています(図4b)。この変異(core promoter領域なのでCP変異と略されます)は、HBe抗原を産生できるが、野生株に比較して産生量が低下していることを示します。

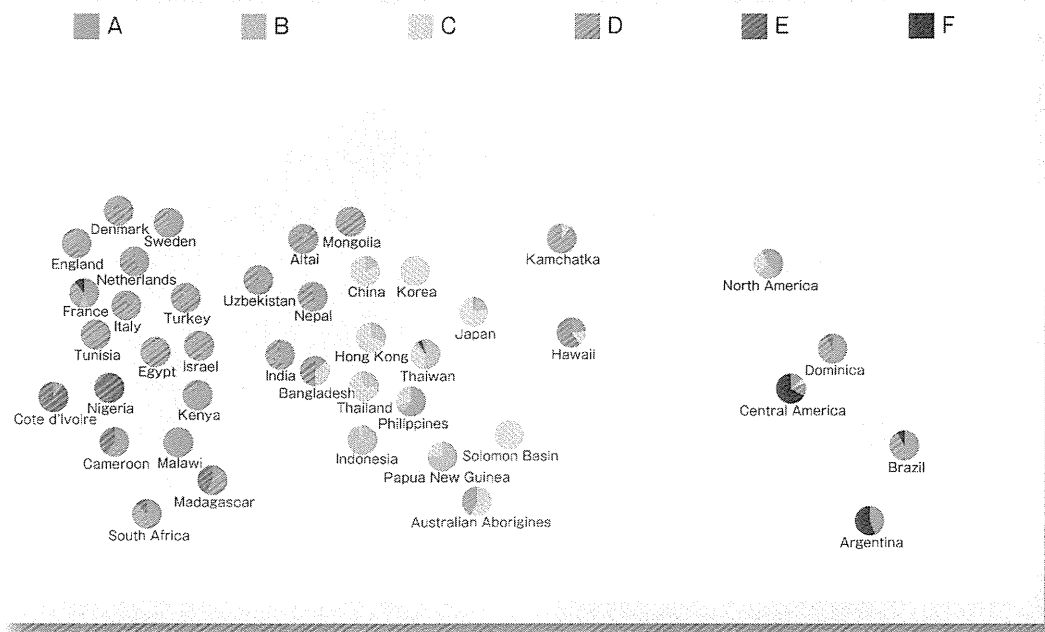
3. HBe抗原

N端側にはコア抗原どうしが集合するための領域、C端側には塩基性アミノ酸が豊富でウイルス遺伝子を捕獲しておく領域が存在します。上記のプレコア変異はコア抗原のアミノ酸配列には影響しません(図3)。

4 HBV ゲノタイプ レベルB

HBVはその塩基配列の相同性から、AからHまでの八つのゲノタイプに分類されます(図5)。日本は大半(約85%)がゲノタイプCで、残りはゲノタイプBが約12%、ゲノタイプAは2%前後

レベルC 図5…世界のHBVゲノタイプの分布



文献3より

です。最近、さらに細分化したサブゲノタイプが提唱されており、ゲノタイプAはAa/A1 (a : Africa/Asia) と Ae/A2 (e : Europe)、BはBj/B1 (j : Japan) と Ba/B2 (a : Asia) など、CはCs/C1 (s : Southeast Asia) と Ce/C2 (e : East Asia) などに分かれます。日本のゲノタイプCおよびBはそれぞれCe/C2、Bj/B1が主たるサブゲノタイプです。各ゲノタイプ、サブゲノタイプで、その臨床像や治療効果が異なるため、その情報はきわめて重要です。2011年5月から、EIA法によるHBVゲノタイプ診断が保険適用となりました。エピトープの組み合わせから、ゲノタイプA、B、C、Dを判定しますが、これら以外のゲノタイプがA～Dと判定されてしまう弱点もあります。ただ、日本ではゲノタイプA、B、Cが判定できれば十分といえます。

● 文献

- 1) Ghany, M. et al. Drug targets and molecular

豆知識

Australia 抗原とアボリジニ

1963年、Blumberg博士は、オーストラリアの先住民アボリジニの血清が、頻りに輸血を受けている血友病患者の血清と寒天ゲル内で沈降反応を起こすことを見だし、オーストラリア抗原と名付けました。後に判明したHBs抗原です。

アボリジニは、オーストラリア大陸が東南アジアとまだ陸続きであった約5万年前に、アジアから移り住んだ先住民です。アボリジニ(図5のAustralian Aboriginies)のHBVゲノタイプはCとDですが、アジアから運んで行ったゲノタイプCに、キャプテン・クックがオーストラリア大陸を発見して以降ヨーロッパから持ち込んだであろうゲノタイプDが混在しています。HBVゲノタイプからも、太古の昔、アジア大陸とオーストラリア大陸が陸続きであったことを伺い知ることができます。

mechanisms of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 132, 2007, 1574-85.

- 2) Wands, JR. Prevention of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 351, 2004, 1567-70.
3) Miyakawa, Y. et al. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology*. 46, 2003, 329-38.

2 B型慢性肝炎の自然史と診断

診断の第一歩とHBV マーカーでのフォローの基本

国立病院機構大阪医療センター消化器科 科長 三田英治

B型慢性肝疾患診療は、C型肝炎に比べて難しいという印象を持つレジデントや研修医が多いのではないのでしょうか？ HBV マーカーや変異の解釈が難解であったり、肝合成能が十分なのにエコーをすれば明らかにmesh patternだったり、「肝炎としては無症候性・進行度も軽微」の若年HBVキャリアからいきなり肝細胞癌が発生したり……ということを経験します。しっかりとポイントを押さえるようにしましょう。

- 要点**
- レベルA** HBs抗原が陽性であれば、HBVキャリアと判断して差し支えありません。初診なら病状把握には、HBs抗原・HBe抗原・抗体測定、HBV-DNA量測定、腹部エコーが必須です。
 - レベルB** 血液検査結果と肝組織所見が乖離することがあるので、肝生検で病変の進行度を評価することが重要です。

1 診断の第一歩

B型慢性肝疾患を疑えば、まずHBs抗原を測定し、陽性であればHBVキャリアと考えて差し支えありません。HBs抗原陽性が確認されたなら、HBV感染の状況を把握するために、①HBs抗体 ②HBe抗原 ③HBe抗体 ④HBV-DNA——を測定します。

2 フォローの基本

レベルA

HBe抗原陽性患者を経過観察するときは、①HBe抗原 ②HBe抗体 ③HBV-DNA——を三点セットで測定しフォローします。HBe抗原とHBe抗体に関しては、陽性・陰性ばかりでなく、抗原価・抗体価もHBV statusの変化を追跡するうえで、重要です。特に「HBe抗原陽性、HBe抗体陰性」が「HBe抗原陰性、HBe抗体陽性」に変化

することはセロコンバージョン (seroconversion、厳密にはHBe-seroconversion、以下SC)と呼ばれ、B型肝炎の鎮静化を意味する一定の日安です。

診療メモ

セロネガティブ (seronegative ; SN)

HBe抗原陽性・HBe抗体陰性の状態からSCまで至らず、「HBe抗原陰性・HBe抗体陰性」となる場合があります。この状態をSNと呼んでいます。

「seronegative」は別にHBe抗原が陰性の場合のみに使用されるものではなく、「何らかの血液マーカーが陰性」という意味です。実際、PubMedで「seronegative not HBV」を検索すると10,000件以上がヒットします。しかし、B型肝炎を論じる場合のSNは「HBe抗原が陰性で、かつHBe抗体も陰性」のローカルルールだと覚えておいてください。

一方、HBe抗原・HBe抗体がともに陽性のケースがありますが、この場合はHBe抗原陽性に意味があります。こんなところが、HBVマーカーが煩雑……といわれるゆえんでしょうか。

SCあるいはSNに至るとHBV-DNA量が低下し、肝炎が鎮静化するのが一般的です。しかしSCあるいはSNが起ころうともHBV-DNAが高ウイルス量(5 log copies/mL以上)で、肝炎が活動性を呈する症例が少なからず存在することがわかってきました。HBVの増殖が活発でも、HBe抗原が産生できないプレコア変異 \gt p.127 が大半を占めたり、HBe抗原の産生が低下しているコアプロモーター変異 \gt p.127 だったりすると、血中HBV-DNAが高値でもHBe抗原が陰性(すなわちSCやSN)となるわけです。しかし、肝細胞でのHBV増殖はさかんなわけで、活動性の肝炎を認めることがあります。活動性か否かはALT値で判断します。

したがって、HBe抗原陰性でも経過観察のHBVマーカーの基本は①HBe抗原 ②HBe抗体 ③HBV-DNA——の三点セットです。一方、SCあるいはSNが起ころうともHBV-DNA量が4 log copies/mL未満では、肝炎が鎮静化され肝酵素正常範囲が継続できることが多いといえます。

診療メモ

HBV-DNAが高値で、HBe抗原陰性とはどういうことを指すのでしょうか？ HBe抗原というのは血中に分泌される蛋白でしたね。 \gt p.127 HBVの増殖がさかんなのに、HBe抗原が作れない状態を意味していますので、このHBVはプレコア変異もしくはコアプロモーター変異を生じているわけです。

3 まとめ

レベルA

以上、B型慢性肝疾患のHBVマーカーのフォローの基本は①HBe抗原 ②HBe抗体 ③HBV-DNA——の三点セットと覚えてください。これに加え、病状の把握のために肝機能検査、末梢血・止血凝固検査、肝腫瘍マーカー、そして画像検査としての腹部エコーがB型肝炎診療の核となります。特に今後B型慢性肝疾患の治療ガイドラインを活用するには、ALT値・肝病変の進行度に加えHBe抗原・HBV-DNAの情報が必須となっています。また、HBs抗原とHBs抗体ですが、抗原価の推移を比較するため一定の期間をあけて測定することがあります(診察ごとの測定は必要ありませんが、少なくとも1年に1度は測定しましょう)。特にHBV-DNAが測定感度未満の症例では、HBs抗原が陰性化することがあり、HBs抗原価が経過観察の指標になります。

診療メモ

肝病変の進行度はできれば肝生検で！

B型慢性肝疾患の場合、血液検査成績で予想した肝病変の進行度と、実際肝生検で得られた肝組織像との間に乖離を認めることがあります。したがって一度は肝生検での検討が望ましいと思います。

4 B型肝炎の診断と治療

2 B型慢性肝炎の自然史と診断

B型慢性肝疾患患者の自然経過

国立病院機構大阪医療センター消化器科 三田英治 国立病院機構南和歌山医療センター 加藤道夫

- 要点**
- レベル A** ALT値上昇の期間が長いHBVキャリアは予後不良のため、積極的に抗HBV療法を導入し、臨床的治癒へ導くことが重要です。
 - レベル A** HBe抗原陰性のHBVキャリアでもHBV-DNA量が $5 \log \text{ copies/mL}$ 以上で、肝炎が活動性なら積極的に抗HBV療法を行うべきです。

垂直感染（多くは母子感染）のHBVキャリアの自然史を少し詳しく解説します。加藤らはHBVキャリアのステージ分類（表1、図1）を考案して

います¹⁾。HBVキャリアの自然経過の図は数多く勘案されていますが、本章では大川らのシェーマ²⁾（図2）を用い、加藤分類を解説します。

レベル B 表1… HBVキャリアのステージ分類（加藤分類）

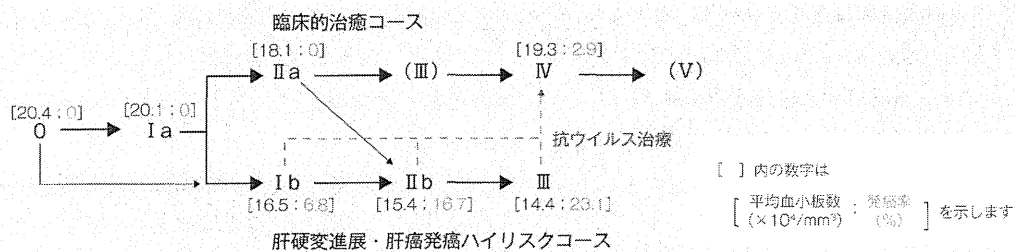
HB stage	0		I		II		III	IV	V
			Ia	Ib	IIa	IIb			
HBsAg	+		+		+		+	+	- ^{*2}
HBeAg	+		+		+		-	-	-
HBV-DNA (copies/mL)	不問		$10^{7.6} \leq$		$10^{7.6} >$		$10^5 \leq$	$10^5 >$	不問
ALT	持続正常		持続正常以外		持続正常以外		不問	不問	不問
年齢 ^{*1}	不問		若年 高年		若年 高年		不問	不問	不問
発癌リスク	きわめて小		小 大		小 きわめて大		きわめて大	きわめて小	きわめて小

*1：〈若年〉男性30歳未満、女性35歳未満

〈高年〉男性30歳以上、女性35歳以上

*2：HBsAg (+)の時期が確認されていること

レベル B 図1… HBVキャリアのステージ分類（加藤分類）



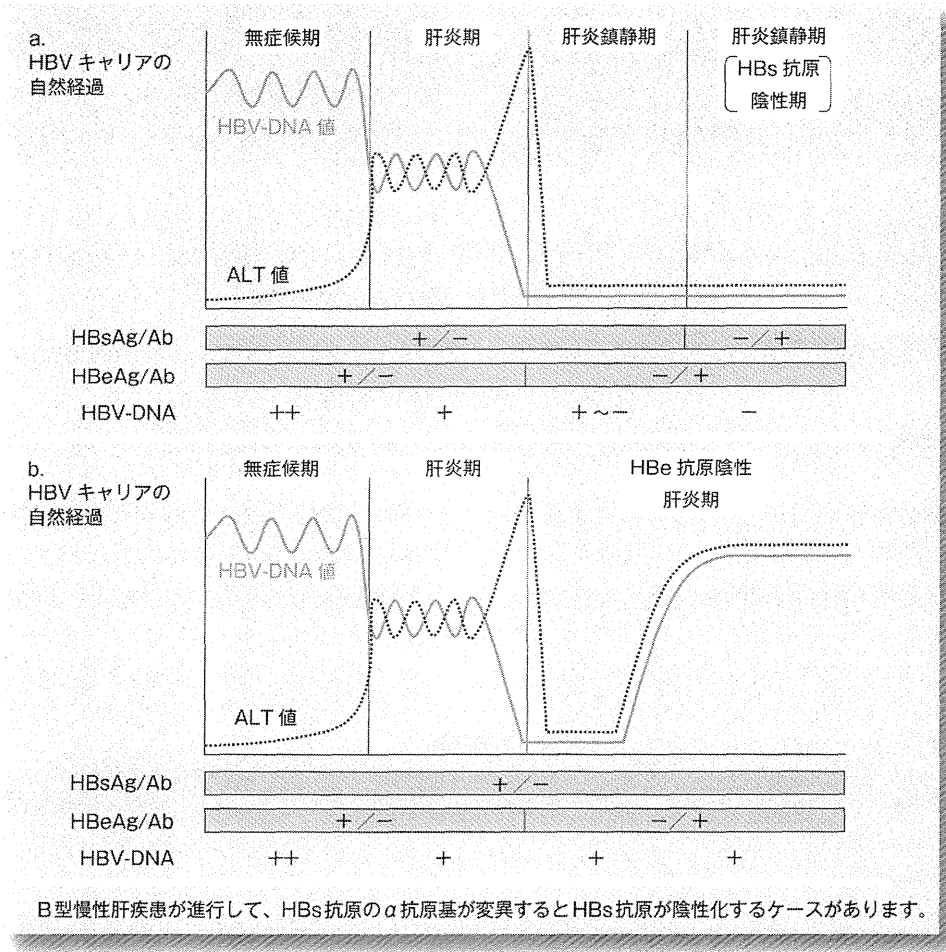
4

B型肝炎の診断と治療

2

B型慢性肝炎の自然史と診断

レベルA 図2… HBV キャリアの自然経過 (大川らのシエーマ)



1 各ステージの解説 レベルA

1. 無症候期

まず幼少期には、HBVに対する免疫反応が未熟で(免疫寛容期)、HBV感染肝細胞を異物と認識せず、肝細胞障害は起こりません。したがって、ALT値は持続正常で、HBV感染肝細胞は排除されないため、HBV-DNA量は高値が続きます。これが加藤分類0期、図2abの無症候期です。HBe抗原は陽性です。

2. HBe抗原陽性肝炎期

その後、10歳代後半から30歳代にかけて、免

疫の成熟とともに肝炎が起こります。強い免疫反応が起こるとHBV感染肝細胞は排除され、HBV-DNA量が急速に減り、HBe抗原が陰性化します。加藤分類I a期→II a期→(III期→)IV期が一気に移行するわけです。図2aの肝炎期→肝炎鎮静期に相当します。加藤分類ではI期、II期を年齢(若年と高年)によって、IaとIb、IIaとIIbに分けています。若年では高年に比べ、この強い免疫反応が起こりセロコンバージョン(SC)する確率が高いのです。

他方、免疫反応が強くない場合、中等度の肝細胞障害(ALTが200IU/L未満程度)は起こるものの、一気にウイルス量が低下するわけでもなく、

図2aの肝炎期が長くなります。HBV-DNA量が5 log copies/mL以上ならALT値上昇を起こすことがあります。こうなると肝病変が進展し予後が悪化、すなわち加藤分類のシェーマで臨床的治癒が望めるコースから、肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスクコースになってしまうわけです(Ia → Ib → IIb、Ia → IIa → IIb)。

自然経過では若年層なら年率5~10%でSCが起りますが、高年層ではSC率が低下します。厚労科研の研究班報告によるB型肝炎の治療指針で、35歳を境に治療方針を変えているのは、このSCの起こしやすさの違いからです。加藤分類では、若年と高年の境を男性は30歳、女性は35歳と若干差をつけています。男性のほうが肝病変の進行が速いためです。

3. HBe 抗原陰性肝炎期

HBe 抗原が陰性化しても、10~20%はHBV-DNAが5 log copies/mLを超え、肝炎が鎮静化しないケースがあります。加藤分類でⅢ期のなかでもALT値上昇を伴うケース、図2bのHBe抗原陰性肝炎期です。ALT値上昇を伴うため肝病変は進展し、肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスクコースをとります(図1)。プレコア変異やコアプロモーター領域の変異▶p.127を伴うため、HBe抗原が陰性になっています。

4. 肝炎鎮静期~臨床的治癒期

HBe 抗原が陰性化し、HBV-DNAが3 log copies/mL未満まで低下していれば、臨床的に治癒期といえます。

また、長い経過を経て、HBs抗原まで陰性化するHBVキャリアが存在します(加藤分類V期)。それまでの経過をみて、肝発癌のリスクを検討し、経過フォローの計画を立てましょう。しかし、これらですべてを説明しきれないほどB型慢性肝炎患診療の奥は深いといえます。

2 診療のポイント

レベルA

1. 治療介入の目的とフォローアップの基本

「肝硬変進展・肝癌発癌ハイリスクコース」にいるHBVキャリアに対しては、積極的に抗HBV療法を導入し、「臨床的治癒コース」に車線変更できるよう誘導してください。抗HBV療法が効果不良でも肝庇護療法でALT値を正常範囲に維持することが重要です。「臨床的治癒コース」を歩んでいるHBVキャリアでも肝発癌のリスクが全くないわけではありません。肝細胞に感染したHBVは、宿主の染色体DNAにHBV-DNAを組み込ませてしまうことがあるからです。このことをインテグレーション(integration)と呼びます。そのために「臨床的治癒コース」にいるHBVキャリアの若年肝発癌をまれに経験します。HBVキャリアを診察したら、たとえ肝炎が落ち着いていても定期的な受診を促すように心掛けてください。

2. 肝細胞の数が減っているのかも……

肝硬変まで進行すると、肝臓は萎縮し実質肝細胞数は明らかに減少します。HBVの増殖の場が減少することにより、HBV-DNA量は一見減少しています。しかし、ALT上昇を伴う場合、すなわち肝細胞障害が存在する場合は、HBV-DNA量が低くても(3 log copies/mL以上なら)抗ウイルス療法の適応となります。

3. 長い罹病期間は要注意

HBe抗原が陰性化し、HBV-DNA量が激減しても、その状態にまで至った罹病期間が問題です。長い肝炎期を経て、病態が安定したとしても、肝細胞癌のリスクは高いといえます。

◎文献

- 1) 加藤道夫ほか. HBVマーカーと発癌リスクよりみたHBVキャリアのステージ分類:適切な抗ウイルス治療の選択に向けて. 肝臓. 45, 2004, 581-8.
- 2) 大川和良ほか. “B型慢性肝炎”. 消化器疾患治療マニュアル. 京都, 金芳堂, 2007, 19-33.

4 B型肝炎の診断と治療

3 B型慢性肝炎の治療

B型慢性肝疾患の治療指針

国立病院機構大阪医療センター消化器科 坂根貞嗣 三田英治

- 要点**
- レベルA** ALT値が3IU/L以上のB型慢性肝炎患者に対し、抗ウイルス療法を導入します。
 - レベルA** 35歳未満では、まずインターフェロン(IFN)療法が有効か否かを検討しましょう。
 - レベルA** 35歳以上では核酸アナログ治療が推奨され、初回投与例ではエンテカビルを投与します。
 - レベルA** ラミブジン耐性化例に対してはアデホビルを追加併用します。
 - レベルA** 免疫抑制・化学療法を開始する場合、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のチェックが必要です。

1 治療指針の意義

レベルB

通常の診療や健康診断などで、HBs抗原陽性やHBe抗体陽性、肝機能異常を認めた場合にB型肝炎を疑い精査を行います。B型急性肝炎が否定された症例で、HBV-DNAの上昇を伴うALT値の上昇が6カ月以上持続する場合に、「B型慢性肝炎」と診断しこれに対する治療を考慮します。B型慢性肝炎の治療における目標は、肝炎の進展を抑制し、肝癌の発生リスクを抑えることにあります。そのために、導入規準、治療内容を細かく設定した治療指針が公表されています。長年、厚労科研の研究班報告書(以下、研究班報告と記述します)がこの治療指針として、多くの患者さんの道しるべとなってきました。現在、肝臓学会がB型肝炎治療ガイドラインを作成中で、2012年秋にも公開される見込みです。今後は学会ガイドラインが治療指針となっていきますが、本稿では2011年

度の研究班報告¹⁾をもとにして、治療指針を述べます。学会ガイドラインが公開された時点で、メディカ出版ホームページ(<http://www.medica.co.jp/>)で本書の改訂原稿を公表いたします。

2 研究班報告によるB型肝炎治療指針

レベルA

研究班報告によるB型肝炎治療指針で示されている抗ウイルス療法導入の規準を(表1)に示します。基本的にはALT値が3IU/L以上が治療適応ですが、HBe抗原の有無と、肝硬変かどうかにより、治療対象のウイルス量の下限を変更しています。この理由は、HBe抗原陰性の慢性肝炎例はHBe抗原陽性例よりも肝癌の発生率が高く、肝硬変例では更に肝癌発生リスクが高いためです。同様の理由から、ALT値が3IU/L未満であってもHBV-DNA高値の持続する35歳以上の肝硬変症例は抗ウイルス療法の対象となります。

研究班報告では上記の基準の満たした症例を、

レベルA 表1… 抗ウイルス療法導入規準

	HBe抗原陽性症例	HBV-DNA \geq 5 log copies/mL
ALT \geq 31IU/Lで	HBe抗原陰性症例	HBV-DNA \geq 4 log copies/mL
	肝硬変	HBV-DNA \geq 3 log copies/mL

レベルA 表2… B型慢性肝炎の治療指針（研究班報告より）

	HBV-DNA	\geq 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
35歳未満	e抗原陽性	①PEG-IFN α -2a (48週) またはIFN長期投与 (24～48週) ②sequential療法(エンテカビル+IFN連続療法) ③エンテカビル	①PEG-IFN α -2a (48週) またはIFN長期投与 (24～48週) ②エンテカビル
	e抗原陰性	①sequential療法(エンテカビル+IFN連続療法) ②エンテカビル	①経過観察またはエンテカビル ②PEG-IFN α -2a (48週)
血小板 15万/mm ³ 未滿またはF2以上の進行例では最初からエンテカビル			
35歳以上	e抗原陽性	①エンテカビル ②sequential療法(エンテカビル+IFN連続療法)	①エンテカビル ②PEG-IFN α -2a (48週) またはIFN長期投与 (24～48週)
	e抗原陰性	①エンテカビル ②PEG-IFN α -2a (48週)	①エンテカビル ②PEG-IFN α -2a (48週)

文献1より

レベルA 表3… B型慢性肝炎の治療指針の補足（研究班報告より）

1. B型肝炎は、HBVゲノタイプにより治療効果が異なるため、ゲノタイプを測定して治療法を決定する。特に、ゲノタイプA・Bは、35歳以上でもIFNの効果が高率であることから、可能なかぎりPEG-IFN α -2a (48週間) あるいはIFN (24週間～48週間) を第一選択にすることが望ましい。
2. IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する。
3. ラミブジンおよびエンテカビル耐性株に対しては、ラミブジン+アデホビル併用療法を基本とする。しかし、ラミブジン+アデホビル併用療法を行って3年以上経過してもHBV-DNAが4log copies/mL以上でかつALT値 \geq 31IU/Lの症例はエンテカビル+アデホビル併用療法も選択肢のひとつとなる。
4. ラミブジン、アデホビル、エンテカビルのいずれの薬剤にも耐性株が出現した症例に対しては、エンテカビル+アデホビル併用療法あるいはテノホビルも選択肢のひとつとなる。
5. Sequential療法を行う場合は、核酸アナログ治療でHBe抗原が陰性化(または陰性)症例で核酸アナログを十分投与し、HBV-DNAの陰性化期間が1年以上経過し、Core関連抗原(HBcrAg)も3.0Log U/mL以下、HBsAg 1000IU/mL以下の症例に行うのが望ましい。
6. アデホビル併用療法を長期に行い、腎機能が悪化する症例では、アデホビルは隔日投与にする。
7. 抗ウイルス療法は、ALT値が \geq 31IU/Lの場合に考慮する。35歳以上でF2以上の進行例にはALT値 < 31IU/Lでもウイルス増殖が持続する場合は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝底膿療法(SNMC、UDCA等)で経過を見ることも可能である。
8. HIV合併症例は、エンテカビルの使用によりHIV耐性ウイルスが出現する可能性があるためエンテカビルは原則として使用すべきでない。したがってエンテカビル開始時にはインフォームドコンセントを取得したうえでHIV抗体の測定を行うことが望ましい。

文献1より

レベルA 表 4… 厚労科研究班報告に基づくラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ製剤の治療指針

HBV-DNA量		治療法
< 2.1 log copies/mL 持続*		原則エンテカビル0.5mg/日に切り替え
≥ 2.1 log copies/mL	VBT**なし	エンテカビル0.5mg/日に切り替え可
	VBTあり	アデホビル10mg/日併用

* : 持続期間は、6カ月を目安とする
 ** : VBT : viral breakthrough (HBV-DNA量が最低値より1 log copies/mL以上の上昇)

文献1より

年齢(35歳未満と35歳以上)、HBV-DNA量(7 log copies/mL未満と以上)、HBe抗原の有無(陽性と陰性)により8つのカテゴリに分けて治療方法を推奨しています(表2、3)。

35歳未満では、①若年症例なのでdrug freeを目指してIFN投与が治療の基本となります ②ただし、HBV-DNA量の多いグループはIFN治療効果が十分でないことが多く、Sequential療法も選択肢に加えられています ③同様に、血小板数が15万/mm³未満やF2以上に肝線維化が進行しているグループは極めて肝発癌のリスクが高いため、エンテカビル投与が推奨されています。

35歳以上では、①基本的にどのグループであってもエンテカビルが第一に推奨されています ②また、2011年5月からHBVゲノタイプの測定が保険適用になりましたが、ゲノタイプAおよびBでは35歳以上であってもIFN治療の効果が望めるため、IFNが第一選択となります。

この他に、HIV合併の有無も重要な因子ですが、この場合の詳細については別の項で解説します(「HIV感染者のB型肝炎」を参照 ▶ p.181)。

3 ラミブジン投与中B型慢性肝炎患者に対する核酸アナログ治療ガイドライン

レベルB

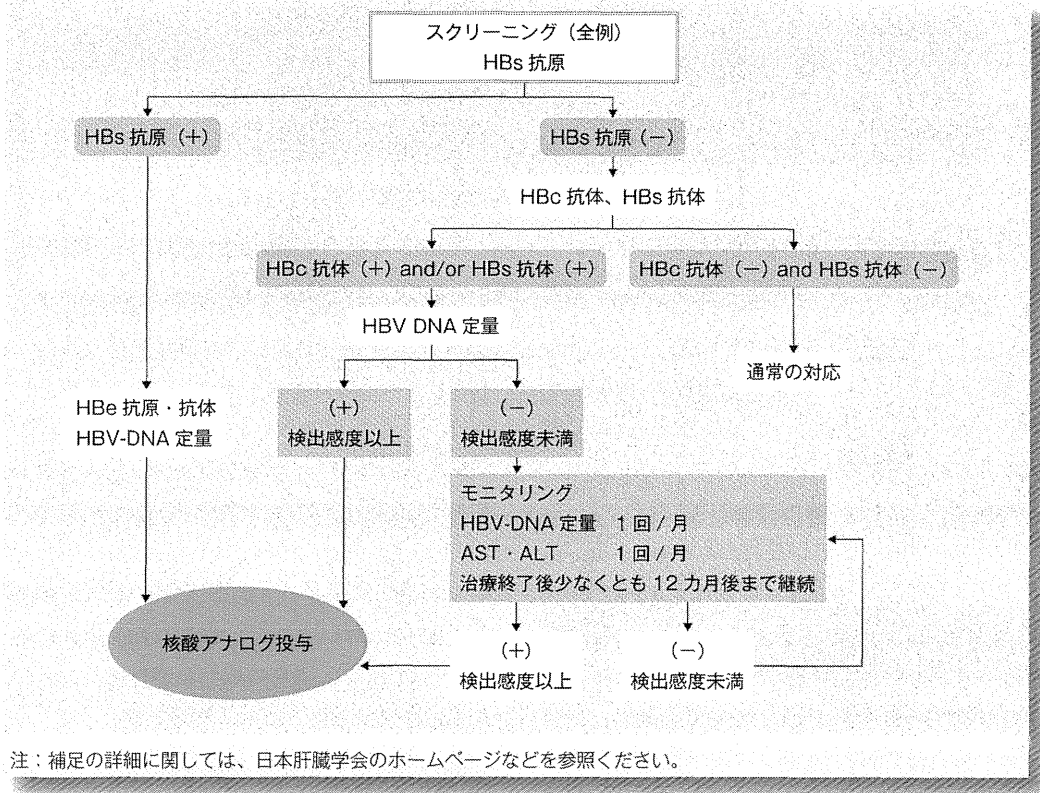
抗HBV効果が最も強力で、現在初回治療例の第一選択であるエンテカビルですが、保険認可を受けたのは2006年でした。それ以前は、2000年

に認可されたラミブジンが投与され、現在もラミブジンを長期内服されている方が多数おられます。これらラミブジン服用例に対しても、研究班報告で記述されています(表4)。その中で、HBV-DNAが①測定感度下限の2.1 log copies/mL未満が6カ月以上持続する場合、原則エンテカビル0.5mg/日に切り替え、②2.1 log copies/mL以上でもviral breakthroughがない場合はエンテカビル0.5mg/日に切り替え可、とされています(→診療メモ)。viral breakthroughとは、ウイルス学的効果が確認された後、治療継続中にHBV-DNA量が1 log copies/mL以上上昇したものをさし、ラミブジン耐性変異を獲得していると考えられます。ラミブジン耐性変異を持つ症例はエンテカビル耐性変異を獲得するスピードが早いことが示されており、こういう症例ではエンテカビルへの切り替えでなくラミブジンとアデホビルの併用療法が推奨されています。

診療メモ

もともとB型肝炎診療は奥が深いと実感します。そのうえ、「原則」や「可」という言葉がさらに複雑にしているように思えます。エンテカビルへの切り替えについては、欧米のガイドラインでは記述されていません。肝臓学会で作成中のガイドラインを待ちたいと思います。

レベル B 図1…免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン



4 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のレコメンデーション

レベル B

最近問題となっているのが、免疫抑制・化学療法時のB型肝炎の再燃(= *de novo*肝炎)です。2001年にリツキシマブ投与中に発病した症例として初めて報告されました。これはALT正常のHBs抗原陽性キャリアや、HBc抗体陽性症例あるいはHBs抗体陽性症例で起こることがあります。しかも重症化した場合は致死率が極めて高く、発症後の治療反応性も悪いという報告があり、予防・早期発見が肝要と考えられます。そのため、スクリーニングに基づく肝炎対策が非常に重要となり、そのガイドラインが公表されています(図1)。最近は多くの分子標的治療薬が登場し様々

な疾患に使われており、今後これらによる *de novo*肝炎の発症の可能性が危惧されます。これから免疫抑制・化学療法を行う際には、①HBs抗原だけでなくHBc抗体、HBs抗体も測定すること ②既感染と考えられる症例でも定期的にDNA量を測定することが非常に重要です。

文献

- 厚生労働科学研究費補助金事業肝炎等克服緊急対策事業「ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究」平成23年度総括研究報告書。2011。
- 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班&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「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」2011.9.26改訂版。http://www.jsh.or.jp/medical/date/H24_guideline.pdf

4 B型肝炎の診断と治療

3 B型慢性肝炎の治療

3 核酸アナログ

国立病院機構大阪医療センター消化器科 三田英治 国立病院機構南和歌山医療センター 加藤道夫

要点

- レベルA** 治療介入の目安は、ALT値が31 IU/L以上で、HBe抗原陽性例ではHBV-DNAが5 log copies/mL以上、HBe抗原陰性例では4 log copies/mL以上です。
- レベルA** 核酸アナログ治療の適否、薬剤の選択は、患者の年齢・性別・HBV-DNA量・慢性肝炎の活動性および肝線維化の進展度・核酸アナログの治療歴などを考慮して決定されます。
- レベルA** 核酸アナログはB型慢性肝炎のみならず、非代償性肝硬変患者の肝機能を改善します。
- レベルB** B型慢性肝炎の急性増悪による重症化例や劇症肝炎例の予後も改善します。

1 抗HBV活性を持つ核酸アナログ 総論 **レベルB**

抗HIV薬として開発された逆転写酵素阻害薬が、抗HBV薬に応用されています(図1)。実際に現在開発されている抗HBV薬のほとんどは、ヌクレオシド系の逆転写酵素阻害薬です。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬はHBV感染肝細胞内に取り込まれ、リン酸化を受けた後、①dNTPのアナログとして競合的に阻害し、また②HBV-DNA鎖の伸長反応を停止することなどにより、HBVのDNAポリメラーゼ/逆転写酵素(以下DNA pol/RT)による複製を阻害します。

これら核酸アナログによってHBVの複製を効率的に阻害することが可能ですが、cccDNA ▶ p.125 の多くは肝細胞内に残ってHBV複製の鋳型となるため、薬剤を中止するとHBVは再増殖し肝炎が悪化することがあります。したがって、核酸アナログの中止は慎重に行われるべきです。

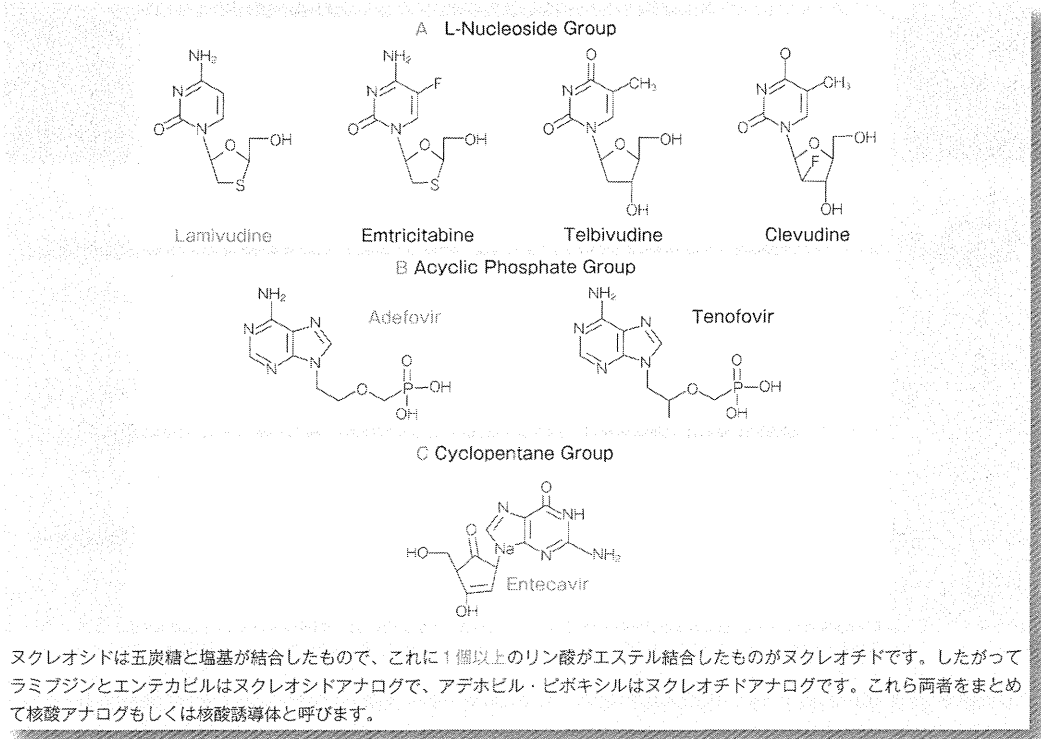
2 治療指針に準拠した核酸アナログの使用を! **レベルA**

B型慢性肝疾患に対する治療指針は別の章 ▶ p.138 で解説していますが、ここでも簡単に触れておきます。

核酸アナログを含めた治療の対象は、ALT値が31 IU/L以上のB型慢性肝炎で、HBe抗原陽性例ではHBV-DNAが5 log copies/mL以上、HBe抗原陰性例では4 log copies/mL以上が治療介入の目安です。35歳未満なら自然経過での肝炎鎮静化が期待できますが、35歳以上では期待薄となり、積極的な治療介入が必要になります。厚労科研の研究班報告で示された治療指針は、このHBVキャリアの自然史をふまえて作成されたものです。

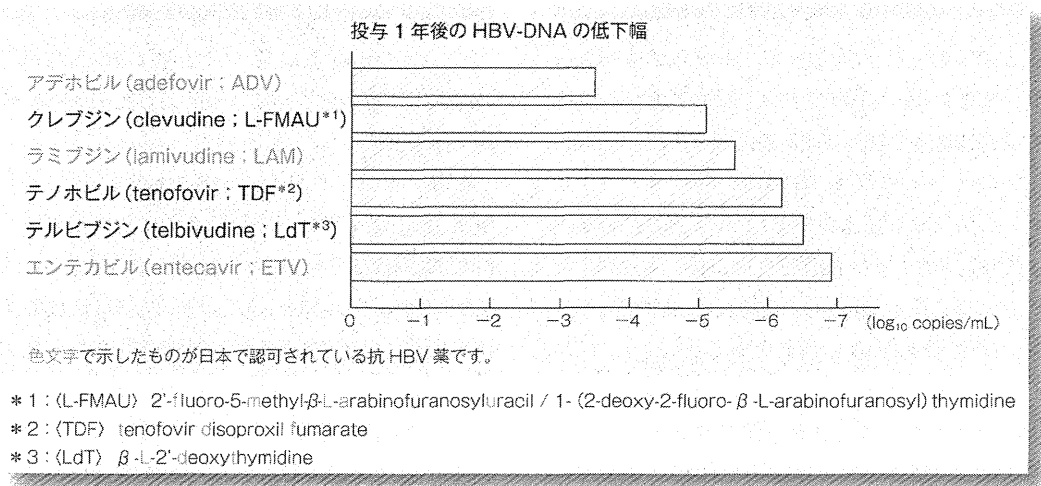
核酸アナログ未使用例に対しては、日本で市販されている核酸アナログのなかで、最も抗HBV活性が強く耐性率が低いエンテカビルを用いま

レベル B 図 1… 抗 HBV 活性を有する核酸誘導体



文献1より

レベル B 図 2… HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対する核酸アナログの抗 HBV 効果



す。ラミブジン耐性例に対しては、エンテカビルへの切り替えでは耐性化率が高いため、ラミブジンは継続投与したままアデホビルを併用します。

B型肝硬変では、HBV-DNAが3 log copies/mL

以上なら、それ以上の肝病変の進展を阻止するため積極的に核酸アナログを使用すべきと考えます。

本章では、日本でB型肝炎に対して使用できる

レベルC 表1… B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法の変遷

1988年	3月	インターフェロン 28日投与
2000年	9月	ラミブジン、慢性肝炎に認可
2002年	1月	インターフェロン 6カ月投与
2004年	10月	アデホビル認可(ラミブジン耐性に対して併用)
2005年	9月	ラミブジン、肝硬変に適用追加
2006年	9月	エンテカビル認可
2008年	9月	アデホビル単独治療も適用に
2011年	9月	PEG-IFN α -2aが慢性活動性肝炎に認可

三種類の核酸アナログを保険適用になった(表1)順、すなわち①ラミブジン(ゼフィックス[®]:1錠100mg、②アデホビル・ピボキシル(ヘプセラ[®]:1錠10mg)、③エンテカビル(バラクルード[®]:1錠0.5mg)——の順に解説します。

3 ラミブジン(lamivudine ; LMVあるいはLAM)

レベルA

1. ラミブジンとは

わが国で最初に認可されたB型肝炎に対する核酸誘導体で、2000年9月にB型慢性肝炎に対して認可され(発売は2000年11月)、2005年9月にはB型肝炎硬変に対しての有効性・安全性が確認され適応追加となりました。

ラミブジンは細胞内でリン酸化され、活性体のラミブジン5'-三リン酸に変換されます。このラミブジン5'-三リン酸はDNA鎖へのデオキシシチジン5'-三リン酸(dCTP)の取り込みを競合的に阻害し、抗HBV活性を発揮します。

2. ラミブジン投与中患者の治療方針

エンテカビルが認可されて以降、ラミブジンを新規導入することがなくなりましたので、現在ラミブジンを服用している患者は2000年11月～2006年9月に導入されたことになります。すでにラミブジンが導入されている患者には原則として服薬継続としますが、ケースによってはエンテカビルへ切り替えることも可能です。すなわち①HBV-DNAが測定感度下限の2.1 log copies/mL未

満6カ月以上持続している、もしくは②HBV-DNAが2.1 log copies/mL以上でもHBVのブレイクスルー(VBT:viral breakthrough:ウイルス量の最低値から1 log copies/mL以上上昇することと定義)を認めない場合では、ラミブジン耐性株が存在する可能性が低く、エンテカビルへ切り替えることが検討されます。

逆にHBV-DNAが2.1 log copies/mL以上でVBTを認める場合は、ラミブジン耐性株が存在する可能性があり、エンテカビルへの切り替えは控えるべきです。

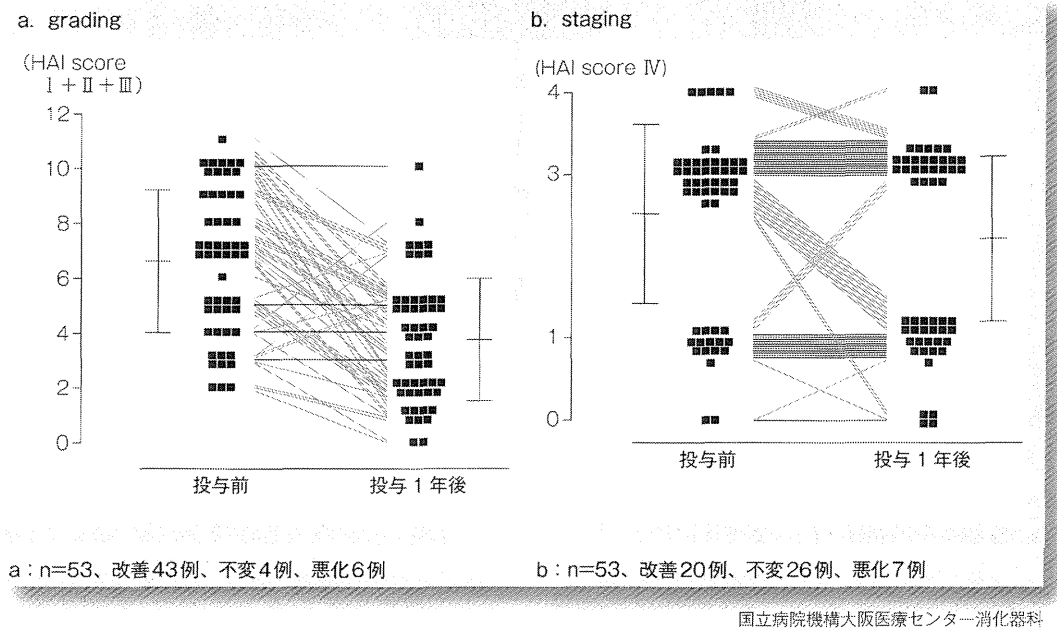
3. 組織学的改善

エンテカビルが認可されるまでの期間に、日本で最初に認可されたラミブジンから教えられた経験は大きかったといえます。ラミブジンを導入する前と治療1年後に肝生検した肝組織を比較すると、炎症の程度・肝線維化ともに改善する症例が多いことがわかりました(図3)。核酸アナログの使用経験が積まれた現在、治療効果の評価に核酸アナログ投与前後で肝生検を行って肝組織を検討することは少なくなりましたが、ラミブジンより抗ウイルス活性の強いエンテカビルではラミブジン以上の効果が発揮されているものと考えます。

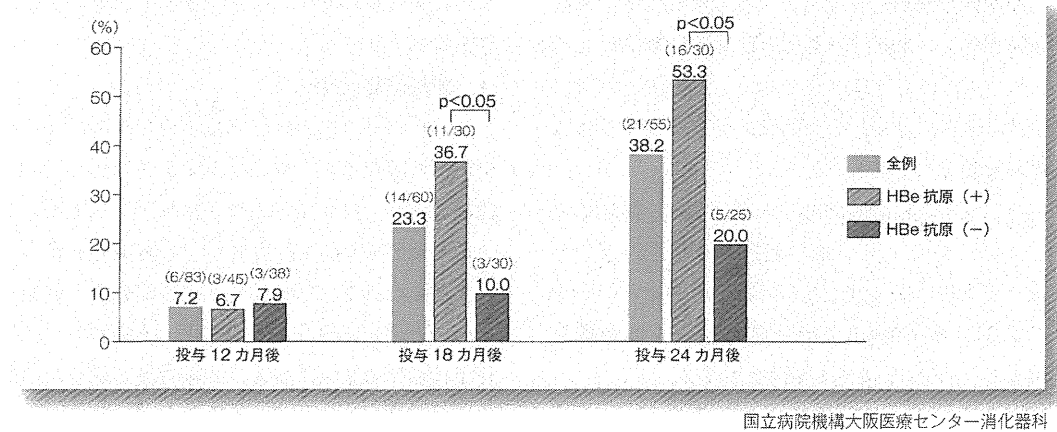
4. 注意点

しかしラミブジンには耐性変異と呼ばれる弱点がありました(図4、5)。すなわち、投与開始1年で20%、2年で30～40%、5年で60%の耐性変異を起こします。耐性変異を起こしても必ずしもブ

レベル B 図 3… ラミブジン治療による組織学的改善



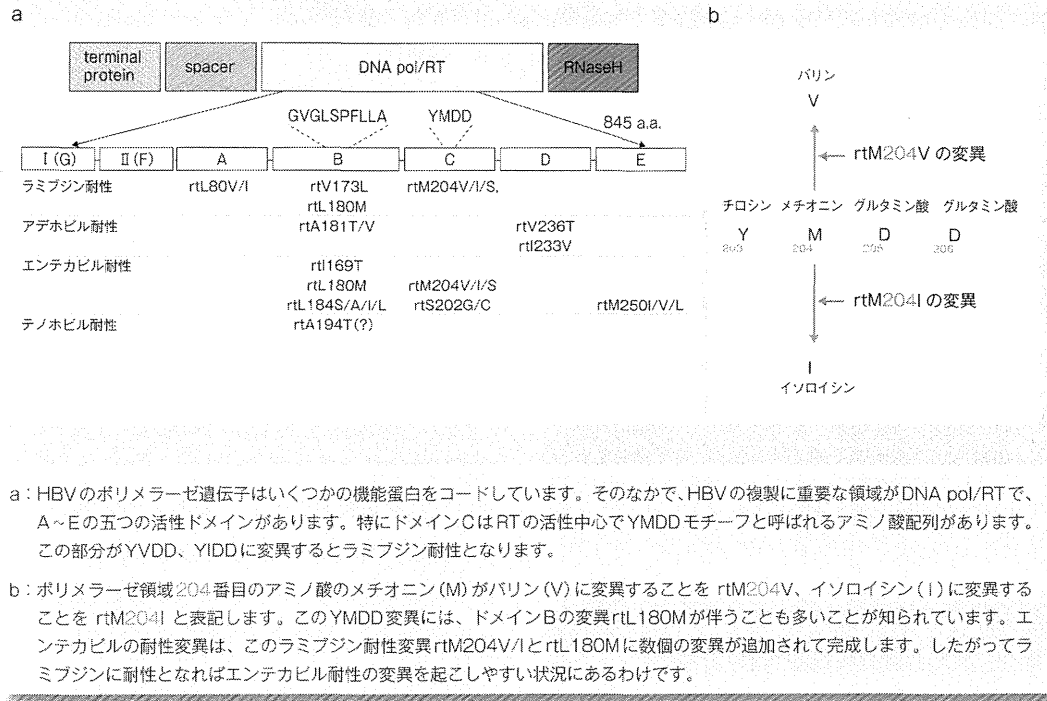
レベル B 図 4… ラミブジン治療における YMDD 変異株の出現頻度：投与前の HBe 抗原の有無による検討



ブレークスルー肝炎 (BTH : breakthrough hepatitis) を起こすわけではありませんが、ブレークスルー肝炎が起これば速やかにアデホビルを併用して治療しなければなりません (B型肝硬変などの進展例ではブレークスルー肝炎が肝不全につながりかねないので、投与中 HBV-DNA が底値から

1 log copies/mL 以上上昇した時点で AST・ALT 値が上昇していなくともアデホビルの併用を検討すべきです)。

レベル B 図 5… HBV 治療に用いる核酸アナログの耐性変異



a: HBV のポリメラーゼ遺伝子はいくつかの機能蛋白をコードしています。そのなかで、HBV の複製に重要な領域が DNA pol/RT で、A ~ E の五つの活性ドメインがあります。特にドメイン C は RT の活性中心で YMDD モチーフと呼ばれるアミノ酸配列があります。この部分が YVDD、YIDD に変異するとラミブジン耐性となります。

b: ポリメラーゼ領域 204 番目のアミノ酸のメチオニン (M) がバリン (V) に変異することを rtM204V、イソロイシン (I) に変異することを rtM204I と表記します。この YMDD 変異には、ドメイン B の変異 rtL180M が伴うことも多いことが知られています。エンテカビルの耐性変異は、このラミブジン耐性変異 rtM204V/I と rtL180M に数個の変異が追加されて完成します。したがってラミブジンに耐性となればエンテカビル耐性の変異を起こしやすい状況にあるわけです。

4 B 型肝炎の診断と治療

3 B 型慢性肝炎の治療

4 アデホビル (adefovir ; ADV)

レベル A

1. 構造、効果

アデホビル・ピボキシルはヌクレオチド(この場合はアデニン)誘導体系逆転写酵素阻害薬で、経口吸収率を改善するためにアデホビルにピボキシル基を付加したものです。アデホビル・ピボキシルは小腸で吸収された後、アデホビルに代謝されます。細胞内に吸収されたアデホビルはアデホビル二リン酸にリン酸化され、HBV の DNA pol/RT を選択的に阻害し、HBV-DNA の複製を阻害します。また、基質として DNA に取り込まれ、伸長反応を阻害します。

アデホビルは、ラミブジン耐性変異を起こした HBV 株に対しても抗ウイルス活性を発揮するため、日本ではラミブジン耐性例を対象に 2004 年 10 月承認されました。単独投与も 2008 年 10 月に

承認になりましたが、新規投与はエンテカビルが推奨されており、単独投与の対象がほとんどないのが現状です。

アデホビルの血漿中濃度は、空腹時と食後とで大差はなく、服用時間の制約はありません。

2. 副作用

副作用で重要なのは、腎機能障害、低 P 血症、骨軟化症、Fanconi 症候群、乳酸アシドーシス、脂肪肝です。特に腎機能検査は綿密に行う必要があります。具体的には、血清クレアチニンおよび血清 P は定期的に測定することが望ましいと考えます。最近では医療費助成を受けて、3 カ月に 1 度の外来診察となっている患者さんも多いですが、少なくとも 3 カ月に 1 度は測定するべきです。血清クレアチニンが正常範囲でも、0.7mg/dL から 1.0mg/dL まで上昇していることに気づかないケースもあります。必ず、アデホビル導入時のクレアチニン値と現在の値を比べる習慣をつけてお

きましょう。ALP上昇、低P血症を伴う骨の痛みを認めた場合は、骨軟化症の可能性あります。Fanconi症候群もめずらしくありませんので、注意深く外来フォローしましょう。

診療メモ

ヌクレオシ(チ)ドアナログ薬剤の薬理作用であるDNAポリメラーゼの阻害作用により、ミトコンドリアに局在するDNAポリメラーゼγが阻害され、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)が発現する可能性のあることが一般的に知られています。

核酸アナログ投与中に、これらの事象によると思われる症状(全身倦怠、食欲不振、急な体重減少、胃腸障害、呼吸困難、頻呼吸、AST・ALT値の急激な上昇など)が発現した場合には、薬剤の中止など適切な処置を行うことが必要です。

5 エンテカビル(entecavir ; ETV)

レベルA

1. 構造、効果

エンテカビルは、グアノシン(グアニンのヌクレオシド)と類似構造を持つヌクレオシドアナログです。エンテカビルは細胞内でリン酸化され、活性を有するエンテカビル三リン酸(ETV-TP)となり、ETV-TPは天然のデオキシグアノシン三リン酸(dGTP)と競合して、HBVのDNAポリメラーゼの①プライミング、②mRNA→(逆転写)→マイナス鎖、③マイナス鎖→(DNA合成)→プラス鎖——を阻害し、HBVの複製を抑制します。日本では2006年7月に承認されました。

エンテカビルによるALT正常化率およびHBV-DNA陰性化(アンプリコア[®]法での感度以下)率は、1年で70~90%とされます。当科のデータでも80%近くの症例が投与開始6カ月で上記の改善を認め、効果が不良な集団はHBe抗原陽性でHBV-DNA量が高値の症例でした。またエンテカビルの耐性化率は、初回投与例では5年で1%程度であるのに対して、ラミブジン耐性化例に対しては5年で50%近くにはのぼります。やはり、エン

テカビルはラミブジン耐性化例に対しての使用は不適切といえます。

2. 服用法

エンテカビルの吸収は食事に影響を受けます。そのため一日1回空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)の服用が推奨されています。ラミブジン不応例に対しては一日2錠の服用ですが、その際も2回に分けて1錠ずつ服用するのではなく、2錠いちどに服用することが推奨されています。

3. 副作用

重大な副作用としては、①乳酸アシドーシス②重度の脂肪肝——が挙げられます。乳酸アシドーシスの症状としては、意識レベルの低下、指南力低下、嘔気・嘔吐などが挙げられます。

またこれら核酸アナログは、腎機能が低下している患者には、使用量を減量しなければなりません(表2)。

診療メモ

製薬メーカーから患者向けのパンフレット「くすりのしおり」や「患者向医薬品ガイド」がホームページで公開されています。外来にて患者に手渡すことで、副作用への理解を助けることができるでしょう。

6 核酸アナログの中止時期

レベルB

核酸アナログ治療の対象や導入時期に関しては、別の項を参考にしてください。一方、中止の時期は明確な基準がないため、研究班で検討中です。

日本でラミブジンしか核酸アナログが使えなかった時期、その「耐性化→ブレイクスルー肝炎」の比率の高さから、HBV増殖が抑制されて一定期間が経過すれば中止を考慮していました。すなわちHBV-DNA量が測定感度未満(当時はTMA法でしたので3.7 LGE/mL未満)になって6

レベルC 表2… 腎機能低下例に対する抗HBV薬の推奨投与量

各薬剤のインタビューフォームより抜粋し、まとめました。腎機能障害例に投与するときは、正確に腎機能を評価し、投与する必要があります。

CCr ^{*1} (mL/分)	≥ 50	30 ~ 49	15 ~ 29	5 ~ 14	< 5
ラミブジンの推奨用量	100mgを 1日に1回	初回100mg、 その後50mgを 1日に1回	初回100mg、 その後25mgを 1日に1回	初回35mg、 その後15mgを 1日に1回	初回35mg、 その後10mgを 1日に1回
CCr (mL/分)	≥ 50	20 ~ 49	10 ~ 19	血液透析患者 ^{*3}	
アデホビルの推奨用量 ^{*2}	10mgを 1日に1回	10mgを2日に1回	10mgを3日に1回	透析後に10mgを週に1回	
CCr (mL/分)	≥ 50	30 ~ 49	10 ~ 29	< 10	血液透析 ^{*4} または 持続携帯式腹膜透析 (CAPD)患者
エンテカピルの推奨用量 (通常用量)	0.5mgを 1日に1回	0.5mgを 2日に1回	0.5mgを 3日に1回	0.5mgを 7日に1回	0.5mgを7日に1回
ラミブジン不応例に対する エンテカビル	1mg ^{*5} を 1日に1回	1mg ^{*5} を 2日に1回	1mg ^{*5} を 3日に1回	1mg ^{*5} を 7日に1回	1mg ^{*5} を7日に1回

腎機能正常もしくは腎障害が軽度にとどまっている患者

- * 1 : CCr (creatinine clearance : クレアチニン・クリアランス)
- * 2 : アデホビルの推奨用量は単独投与時の外国人の成績です。腎機能低下例に対しラミブジンと併用した場合のアデホビルの推奨用量は、これを参考にして注意深く投与するべきと思います。
- * 3 : CCrが10mL/分未満の症例ならびに腹膜透析を施行されている症例における推奨用量のデータは得られていません。また血液透析は週3～5回施行時のデータに基づいています。
- * 4 : 血液透析日は透析後に投与します。
- * 5 : 1mgはエンテカビル(バラクルド[®]) 2錠に相当します。

カ月以上経過した時点で(HBe抗原陽性例ではHBe抗原が陰性化して6カ月以上経過することも必要でした)中止を考慮し、中止後4カ月間は2週間に1回の綿密な経過観察(肝機能、HBe抗原・抗体系、HBV-DNAのチェック)が必要とされました。しかし6カ月という期間では短く、ほとんどの症例でHBVが再増殖し、肝炎の再燃を認めました。

エンテカビルは核酸アナログ未使用例に対しての使用では耐性率が低いため、ラミブジンしか使えなかった時代のように、あわてて中止する必要はありません。むしろ半永久的に核酸アナログを続けるほうが望ましいと考える肝臓専門医も少なくありません。しかし核酸アナログは決して安価な薬ではなく、医療経済的にも、中止するとい

う選択肢を考えなければなりません。

大阪医療センター消化器科では、①HBe抗原陽性例ならHBe抗原が陰性化して2年間が経過、かつHBV-DNAが測定感度未満になって2年間が経過した時点 ②HBe抗原陰性例ならHBV-DNAが測定感度未満になって2年間が経過した時点—でエンテカビルの中止を検討しています(ただしB型肝硬変では中止による再燃が肝不全につながる可能性がありますので、中止せず継続投与することが適切と考えます)。そして中止後4カ月は可能なかぎり2週間に1回の綿密な経過観察(肝機能、HBe抗原・抗体系、HBV-DNAのチェック)を行い、再燃しないかをモニターしています。

4

B型肝炎の診断と治療

3

B型慢性肝炎の治療

7 核酸アナログの将来

HIV 治療のように、今後は異なるグループに属する複数の抗HBV薬を組み合わせで投与するこ

とが望ましいと考えます。しかし、それまでには治験を経なければなりませんし、医療費の問題など解決すべき問題は残っています。

2 HIV 感染者の B 型肝炎

国立病院機構大阪医療センター消化器科 科長 三田英治

要点

- レベル B** HIV 感染者の死因の第 2 位は肝疾患関連死です。
- レベル B** B型肝炎患者は HIV が重複感染していると、肝硬変や肝臓に進展しやすくなります。
- レベル A** HIV/HBV 重複感染は、近年 MSM (men who have sex with men) に多く発生し、ほとんどがゲノタイプ A という特徴があります。
- レベル A** HIV/HBV 重複感染例に対する ART には、抗 HBV 活性を有する 2 剤以上を併用します。

アメリカの大規模研究 (n=23,441) における HIV 感染患者の死因調査で、AIDS (31.1%) に次いで肝疾患関連死 (14.5%) が 2 番目に多いと報告されました¹⁾。世界的には HIV 感染者の約 10% が HIV/HBV 重複感染者であり²⁾、B 型肝炎のコントロールが重要であることがわかります。日本においては 2007 年の全国調査で HIV 感染者の HBV 重複感染率は 6.3%、特に MSM で HIV 感染者の 13% が HBV と重複感染していることが報告されました。新規の HIV 感染者では MSM の占める割合が高いこと、HIV 感染者における HB ワクチン接種率が伸び悩んでいることを考慮しますと、HIV/HBV 重複感染者は今後も増えつづける可能性が高いと言えます。

1 HIV 感染者の B 型急性肝炎

レベル A

2000 年まで日本における HBV ゲノタイプ A の頻度は HIV 非感染者で 1 ~ 2% でした。しかし、いまや首都圏では B 型急性肝炎のゲノタイプ A の頻度は 70% を超えています。さらに HIV 感染者が経過観察中に HBV の初感染を起こしたケース

では、ほとんどがゲノタイプ A です。一般的に HIV 非感染者でもゲノタイプ A の B 型急性肝炎では、ゲノタイプ C に比べ HBs 抗原の消失が遅く、キャリア化率も高いことが知られています。HIV 感染者では (HIV 感染症の病状にも左右されますが) HIV 非感染者に比べ HBV のキャリア化は高率に起こると考えるべきでしょう。

ART を施行している場合、最近ではメニューの中に強力な抗 HBV 活性を有するテノホビル・エムトリシタピンの配合剤を使うことが多いため、ほとんどの場合 HBV の急性感染が成立していないと思われます。しかし、テノホビルなどの強力な抗 HBV 剤を含まないレジメでは、B 型急性肝炎が発症する可能性があります。一方、ART 導入前であった場合、AST/ALT 上昇や黄疸というかたちで発症することが多く、定期的な肝機能や HBs 抗原のモニタリング、HB ワクチン接種の奨励などが必要です。