

B型肝炎の診断と治療の変遷 —B型肝炎発癌抑止に向けて—

加藤 道夫[†]

IRYO Vol. 68 No. 10 (485–496) 2014

要旨

母児間感染予防事業によってわが国のB型肝炎ウイルスキャリア率は激減し、治療も大きく進歩した。しかし、B型肝炎死亡者数は減少しておらず、発癌抑止に向けてのさらなる対策が求められている。それには、発癌リスクの詳細な解析とリスクを有するキャリアに対する的確な治療介入が肝要である。

すなわち、B型肝炎の発癌リスクはHBe抗原持続陽性例が最も高く、HBe抗原陰性にセロコンバージョンしてもHepatitis B DNA (HBV DNA) 量が高値の症例は高い発癌リスクを有し、HBV DNA 量が低値でHBs抗原量も低くなってようやく、ほぼ発癌リスクからの回避がなされたと考えられる。しかし、HBs抗原陰性化例からの発癌も認められるので、終生、定期的な検診が必要である。高リスク群に対する抗ウイルス治療は年齢、性別、HBe抗原の有無、HBV DNA 量、HBs抗原量等によって規定され、的確な治療によって速やかにHBV DNA 量が低下し、発癌リスクが減少すると考えられている。しかし、現在使用できる薬剤では体内からのB型肝炎ウイルスの完全排除は困難で、新しい創薬が求められている。

キーワード B型肝炎, B型肝炎, 抗ウイルス治療, 核酸アナログ, インターフェロン

はじめに

B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus : HBV) が発見されたのが1964年であるので、その後約50年が経過している。そして現在そのキャリア (持続感染者) は、全世界で約2.4億人 (WHO Fact Sheets, 2012年7月) と考えられている。一方、わが国では、1986年より開始された行政レベルでの母児間感染予防事業によって、それ以降に出生した人のキャリア率は

激減し、現在約130万–150万人のキャリアが存在すると報告されている¹⁾。

HBVキャリアはHBe抗原陽性無症候性キャリアから慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌あるいは臨床的治療とされているHBe抗体陽性無症候性キャリアまでさまざまな病態が存在する。そして、その経過もさまざまであるが、大別すると肝硬変、肝細胞癌に進行する群と臨床的治療の状態に落ち着く群に二分される。抗ウイルス治療の進歩により、85%以上は

国立病院機構南和歌山医療センター 内科 †医師
別刷請求先：加藤道夫 国立病院機構南和歌山医療センター 内科 〒646-8558 和歌山県田辺市たきない町27-1
e-mail : katoumi@mwn.hosp.go.jp
(平成26年2月26日受付, 平成26年6月20日受理)

Hepatitis B : Progress in Diagnosis and Treatments : For Prevention of HBV Positive Hepatocellular Carcinoma
Michio Kato, NHO Minamiwakayama Medical Center

(Received Feb. 26, 2014, Accepted Jun. 20, 2014)

Key Words : hepatitis B, HBV positive hepatocellular carcinoma, anti-viral treatment, nucleoside analogue, interferon

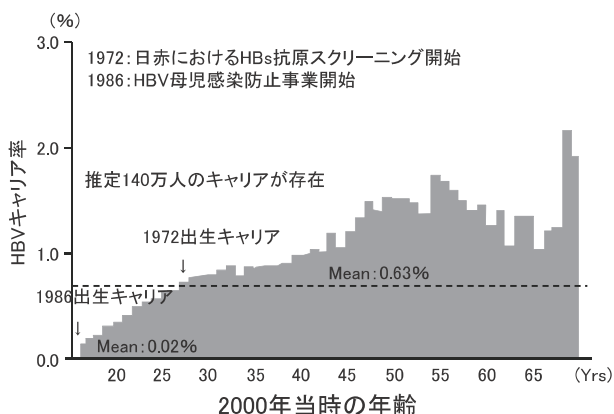


図1 日本におけるHBs抗原陽性者の年齢別分布
日本赤十字社 1995年1月～2000年12月

後者になると考えられるが、B型肝炎も全肝細胞癌中10-15%を占め、現在死亡者数は20年以上年間5000名の状態が続いており、肝癌発癌抑止がC型のみならずB型肝炎においても最大の課題である。本稿では、B型肝炎発癌抑止に向けて、これまでのB型肝炎診断、治療の変遷について俯瞰してみる。

わが国における B型肝炎の広がりと感染者数

HBV感染の感染源は、ほとんどがHBVキャリアの血液であるが、血液成分が混入した浸出液や体液などを介して感染がおこることもある。わが国では主として出生時の垂直感染（母児感染）によって継承されてきた。幼少期の3歳以下に水平感染をおこした場合は、キャリア化する危険性は高いようであるが、4-10歳についてもキャリア化のリスクが指摘されている。しかし、わが国ではそれ以上の年齢での水平感染では、免疫不全などの状況を除き、キャリア化はまれとされてきた。ただし、近年欧米の genotype A のHBVによる水平感染（主に性行為による）により、欧米と同程度のキャリア化がわが国でもみられるようになり（2-10%）、感染源として問題となってきている。この genotype A のB型肝炎は2000年以降ではB型肝炎全体の約30%前後を占め、今後、この genotype A キャリアの増加が予想される。

わが国では、1986年以降、出生時のHBV感染予防が全国規模で行われており、垂直感染によるHBVキャリア数は減少し、それにとまなう乳幼児の水平感染によるキャリア化も減少している。HBVキャリア率は、年齢により大きく異なり、30歳以上では

1-3%、それ以下の世代では1%前後、B型肝炎の母児感染の防止が全国的に行われるようになってからは0.05%となっており、全体では1%強でHBVキャリア数は130万-150万人程度とされる（図1）¹⁾。

B型肝炎の診断と病態把握

B型肝炎の診断は、HBs抗原陽性をもってHBV保有者と診断する。HBs抗原陽性例のうちIgMHBc抗体強陽性であれば、B型肝炎と診断する。弱陽性例はHBVキャリア急性増悪の可能性が高い。IgMHBc抗体陰性例はB型肝炎慢性疾患である。IgMHBc抗体強陽性と弱陽性の境界について、決まった定義はないが、IgMHBc抗体価10以上であればB型肝炎の可能性がきわめて高い。

B型肝炎慢性疾患の病態把握には、HBe抗原抗体系の状態、HBV DNA量およびHBs抗原量の経時的測定が重要で、以下に詳述する。

1. HBe抗原抗体系

HBe抗原抗体系は1972年Magniusら²⁾によって発見され、岡田ら³⁾の母児感染の研究あるいは志方ら⁴⁾のチンパンジー感染実験によって、HBs抗原陽性血液の感染性に非常に深く関係していることが明らかになった。著者らはHBs抗原陽性肝炎患者および無症候性HBs抗原キャリアにおけるHBe抗原抗体系について検討し、HBe抗原陽性例はHBe抗体陽性例よりHBs抗原量が多く、女性は男性に比し早期にHBe抗原からHBe抗体へのセロコンバージョンが生じることを報告した⁵⁾。また、HBe抗原陽性例はHBe抗体陽性例より平均10歳若年で、AST平均値は有意に高値であることも報告し、できるだけ若年齢の間にHBe抗原の消失を図る必要性を指摘した⁶⁾。現在、インターフェロン（IFN）、核酸アナログ剤による抗ウイルス治療によって、早期のHBe抗原陰性化が得られるようになった。

2. HBV DNA量

血中HBV DNA量の測定は、病態の把握や予後の予測に有用である。さらに、抗ウイルス治療の適応を決定し、治療効果を判定するのにも用いられる最も重要なマーカーである。現在、汎用されているTaqMan PCR法は測定範囲が広く（1.8-8.8Log-copies/ml）、感度も良好で、定性、定量が1回の測定で可能である。HBV DNA量は、とくに肝癌発癌

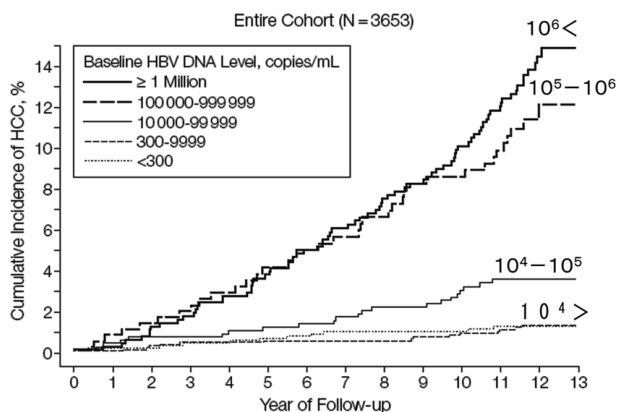


図2 HBV DNA 量と肝癌発症率

リスクときわめて強い関係があり、HBV DNA 量が 5.0 Logcopies/ml 以上の症例の肝癌発症率はそれ以下の例より有意に高く (図2)⁷⁾、速やかな抗ウイルス治療の導入が必要とされる。

3. HBs 抗原量

HBV DNA の測定系が確立されるまで、わが国の B 型慢性肝炎に対する IFN 治療の目標は、HBe 抗原陰性化と ALT 持続正常化とされてきたが、欧米では、HBs 抗原陰性化まで求められていた。従来は、HBs 抗原陰性化は自然経過においても、IFN 治療によっても、きわめて長期間経過しないと得られないと考えられてきたが、近年、長期経過観察例の増加や新しい抗ウイルス治療の影響等で、HBs 抗原陰性化例が多数認められるようになった。さらに、HBV DNA 量低値でも、HBs 抗原量が多いと発症率が高いことが報告された(図3)⁸⁾ことや、HBs 抗原測定系の感度向上もあり、現在、HBs 抗原量の経時的変動や HBs 抗原陰性化例に向けた治療法に強い関心が持たれている。

B 型肝癌発症リスク

わが国においては、B 型慢性肝疾患例の多くは母児間垂直感染によるキャリア化例である。20歳前後まで、ALT が持続正常の HBe 抗原陽性無症候性キャリアの状態が持続する。その後、B 型肝炎ウイルスに対する生体の免疫反応が惹起され、肝炎期となる。この時期に、ALT が上昇しウイルス量は次第に低下する。肝炎期は多くの例で40歳前後に終息し、HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性へセロコンバージョンがおり、85-90%がいわゆる臨床的治癒の状態となって一生を全うする。しかし、10-15%の例

では肝炎期に十分な免疫反応が惹起されず、HBe 抗原陽性の状態が持続したり、HBe 抗原陰性へセロコンバージョンしても、ウイルス量の十分な低下がおこってこない。肝硬変へ進展したり、肝癌を発症する例のほとんどはこれらの例である。この章では、HBV マーカーよりみた発症リスクについて言及する。

1. インターフェロン (IFN) 治療を行った B 型慢性肝炎例の検討

著者らは、1981年8月より1992年12月までに IFN 治療を開始した B 型慢性肝炎102症例 (平均観察期間7.3年)を対象に肝癌発症について検討した⁹⁾。102症例の性別は男性64例、女性38例、平均年齢はそれぞれ34.3歳、35.7歳で、使用した IFN の総投与量は最小6.8MU、最大1284MU、平均143.6MUであった。肝癌発症は8例(全例男性)に認められた(年率1.08%)。そのうち HBe 抗原持続陽性例は7例(年率4.1%)、HBe 抗原消失例は1例(年率0.29%)で HBe 抗原持続陽性例の発症リスクは HBe 抗原消失例の約14倍であった。累積肝癌発症率(カプラン-マイヤー法)の検討でも HBe 抗原持続陽性例で有意に高率であった(図4)。HBe 抗原消失率は年齢別では若年であるほど、壊死、炎症は高度なほど有意に高率であり、若年齢で組織学的に壊死、炎症の強い時期に IFN 治療を開始することが HBe 抗原消失さらに発症抑制に繋がると考えられた。ただし、女性に関しては妊娠、出産を契機にウイルス増殖の沈静化が認められる症例が多く、男性に比べて治療開始の時期は遅らせてもよいと考えられる。

2. 発症時における HBV マーカーの検討

次に、1992年3月より2002年3月までに B 型肝炎と診断した45例を対象とし、発症時における HBV マーカーの検討を行った。性別は男性38例、女性7例、平均年齢はそれぞれ54.9歳、54.1歳であった。B 型肝炎診断時の HBe 抗原および HBV DNA (DNA プローブ法)の有無について検討(図5)¹⁰⁾すると、HBe 抗原は陽性19例(42.2%)、陰性26例(57.8%)と HBe 抗原陰性例が多数を占めた。しかし50歳以下の16例では HBe 抗原は陽性10例(62.5%)と高率であり、また前項の対象102例の50歳平均時の HBe 抗原消失率は約90%であるので、平均およそ55歳の発症時の HBe 抗原陽性率が42.2%ということは発症例での HBe 抗原陽性率は

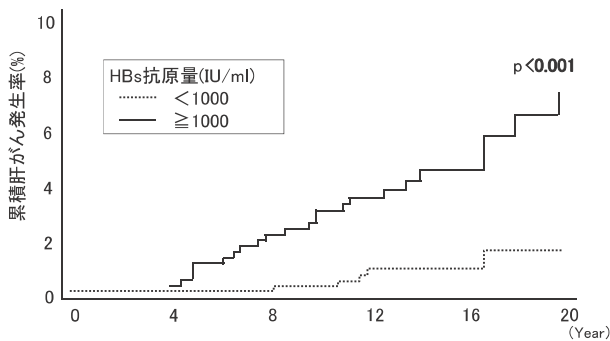


図3 HBe抗原陰性・低HBV DNA量例におけるHBs抗原量と発癌リスクの関係

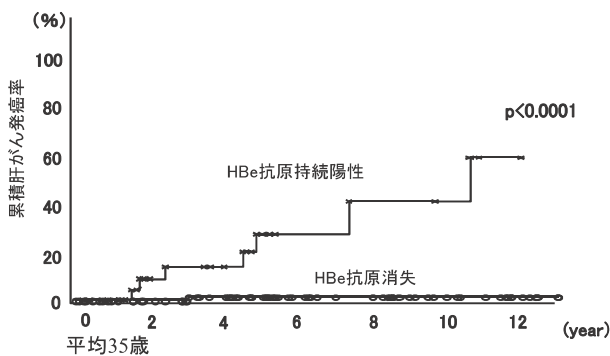


図4 累積肝がん発癌率 (カプラン-マイヤー法)

非発癌例に比べきわめて高率ということになる。一方、HBV DNAは低感度のDNAプローブ法での測定でも陽性例が38例(84.4%)と高率であった。陰性であった7例中4例はAFPあるいはPIVKA II高値の進行例で、進行肝癌においては、HBV増殖は逆に抑えられるのではないかと推測している。HBVマーカーと肝癌発癌との関係については、池田らもB型肝炎例の検討より肝硬変診断時にHBe抗原陽性例は陰性例に比べ発癌率が高い傾向を示し、HBe抗原陰性例での発癌はHBV DNA陽性(間歇的陽性も含めて)例にのみ認められ、HBV DNA持続陰性例には1例も認められなかったと報告している(図6)¹¹⁾。また、前述したが、Chenら⁷⁾は3653例のHBVキャリアにおけるHBV DNA量と肝癌発癌率の関係について検討し、5.0Logcopies/ml以上の群はそれ以下の群よりきわめて有意に発癌しやすいことを報告し、Tsengら⁸⁾はHBV DNA量低値でも、HBs抗原量が多いと発癌率が高いことが報告している。以上のことよりB型肝炎例においてはHBe抗原持続陽性例が最も発癌リスクが高く、HBe抗原陰性にセロコンバージョンしてもプレコア変異株の増殖が続くHBV DNA高値例も高い発癌リスクを有し、HBV DNA低値でHBs

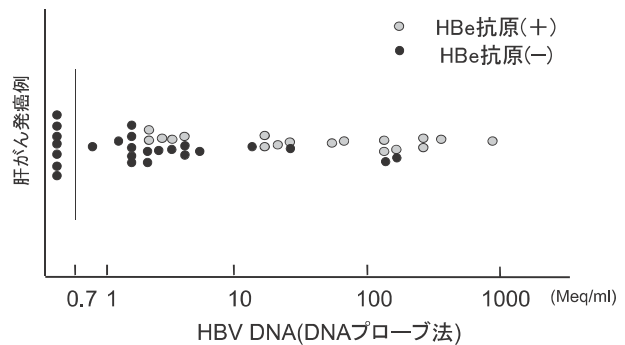


図5 B型肝炎診断時のHBe抗原の有無とHBV-DNA量

経時的測定によるHBV DNAの推移	経過中の肝癌発癌	
	あり	なし
3.7 LGE/ml I. 持続陰性	0	3
3.7 LGE/ml II. 陽性から陰性化, 3年以上持続	0	14
3.7 LGE/ml III. 間歇的陽性	12	14
3.7 LGE/ml IV. 持続陽性	37	11

Fisher's exact test : p < 0.00001

図6 IFN無治療B型肝炎例におけるHBV DNAと発癌の関連

肝癌発癌リスク

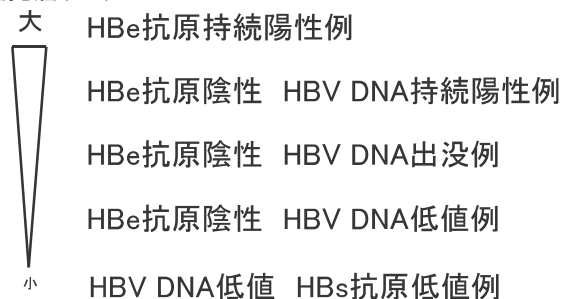


図7 B型肝炎例の肝癌発癌リスク

抗原量も低くなってようやく、ほぼ発癌リスクからの回避がなされたと考えられる(図7)。しかし、HBs抗原陰性化例からの発癌も認められるので、C型肝炎ウイルス排除例と同様、B型肝炎キャリアも終生、定期的な検診が必要である。

HBステージ分類

HBVキャリアのそれぞれが現在どの病期にいるのか、発癌リスクはどの程度であるのか、積極的な治療の必要性はあるのか、そしてあるならどのよう

表1 HBV キャリアのステージ分類

HB ステージ	0	I	II	III	IV	V
HBs 抗原	+	+	+	+	+	** -
HBe 抗原	+	+	+	-	-	-
HBV-DNA (Logcopies/ml)	不問	7.0 ≤	7.0 >	5.0 ≤	5.0 >	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	不問	*若年 / 高年 (I a / I b)	*若年 / 高年 (II a / II b)	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
治療	不要	F2以上 IFN/ETV	IFN /ETV	ETV	不要	不要

*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

** HBsAg (+) の時期が確認されていること

表2 初診時における HBV キャリアのステージ分類と発癌

HB ステージ	0	I a	I b	II a	II b	III *	IV *
例数 (%)	9 (4.3)	23 (11.1)	44 (21.3)	10 (4.8)	31 (15.0)	49 (23.7)	41 (19.8)
未発癌	9	23	44	9	24	39	35
発癌数 発癌率 (%)	0 (0)	0 (0)	3 (6.8)	0 (0)	4 (16.7)	9 (23.1)	1 (2.9)

* p<0.05
(1995.11- n=207)

な治療を選択すべきかという客観的な病態把握を目的として，著者らは HBV キャリア（おもに B 型慢性肝炎例）の clinical stage（HB ステージ）分類を考案した（表 1）¹²⁾。

HB ステージ 0：HBs 抗原陽性 HBe 抗原陽性 ALT 正常値持続のいわゆる無症候性キャリアの状態。対象（表 2）中のステージ 0 群は 9 例（4.3%）で，発癌数は 0 であった。発癌リスクはほとんどなく，抗ウイルス治療の適応はない。

HB ステージ I：HBs 抗原陽性 HBe 抗原陽性 ALT 異常値（持続正常以外）で HBV DNA 量が 7.0Logcopies/ml 以上の高ウイルス群。若年例（男性：30 歳未満，女性：35 歳未満）をステージ I a，高年例（男性：30 歳以上，女性：35 歳以上）をステージ I b とする。男性，女性で 5 歳の差をつけたのは，男性に若年発癌例が多く，また，女性は自然治癒例が多いことによる。ステージ I a 群は 23 例（11.1%）で発癌数は 0 であった。ステージ I a 群も発癌リスクがきわめてまれで，通常は抗ウイルス治療の必要

はないが組織学的に線維化ステージが進行している例は抗ウイルス治療の適応となる。一方，ステージ I b 群は 44 例（21.3%），このうちの発癌数は 3 例（6.8%）と発癌リスクを有し，抗ウイルス治療の必要を認める。

HB ステージ II：HBs 抗原陽性 HBe 抗原陽性 ALT 異常値（持続正常以外）で HBV-DNA 量が 7.0Logcopies/ml 未満。若年例をステージ II a，高年例をステージ II b とする。ステージ II a 群は 10 例（4.8%）とステージ I からステージ IV まででは初診患者に占める割合は最も少ない。発癌リスクも少ないが対象中の 1 例（25 歳男性）のような若年発癌例が存在し，また AST，ALT 高値が持続する例も多く，抗ウイルス治療の適応になる。ステージ II b 群は 31 例（15.0%）で，発癌例は 10 例，初診時以降の発癌率は 12.5%（3/24）と発癌リスクがきわめて大で抗ウイルス治療の絶対適応である。

HB ステージ III：HBs 抗原陽性 HBe 抗原陰性，HBV-DNA 5.0Logcopies/ml 以上のプレコア変異株の増

殖が持続している群である。対象に占める割合は23.7% (49例) と全ステージ中最大である。発癌リスクはきわめて大 (発癌例は20例, 初診時以降の発癌率は21.6% (8/37)) で, ALT 値異常のとくに男性はステージ II b とともに抗ウイルス治療の絶対適応である。

HB ステージ IV : HBs 抗原陽性 HBe 抗原陰性, HBV DNA 5.0 Logcopies/ml 未満のいわゆる臨床的治癒の状態である。41例 (19.8%) と多数を占め, 初診時以降の発癌例を1例認めたが, 発癌リスクとしてはまれで原則的には抗ウイルス治療の必要はないと考える。なお, すでに肝硬変に進展している症例に対しては, HBV DNA 量の多寡にかかわらず, 速やかな核酸アナログの導入が必要である。

HB ステージ V : HBs 抗原陽性の時期が確認されているキャリア例で HBs 抗原が消失した状態である。肝細胞内に微量の HBV は存在するが, 発癌リスクはきわめてまれで抗ウイルス治療の必要はない。しかし, 非 B 非 C 型肝炎の中には HBs 陰性のこのステージの症例が存在し, オカルト B 型肝炎と呼ばれている。また, 近年, HBs 抗原陰性でも HBs 抗体あるいは HBe 抗体陽性例では, 免疫抑制剤や抗癌剤等の使用で, HBV の再活性化が生じ劇症肝炎で死亡する症例が報告されている。ステージ V の症例は, 前述のとおり肝内に HBV が確実に存在しているので, HBV 再活性化にはきわめて注意を要する集団と考えられる。

B 型肝炎に対する抗ウイルス治療

B 型肝炎発癌には, HBV 増殖の多寡が密接に関係していることが明らかになり, 抗ウイルス薬による HBV DNA 量の低下が発癌抑止にきわめて重要とされている。B 型肝炎に対する抗ウイルス薬としては, 30-35 歳以上の高年例には核酸アナログ剤が第 1 選択で, それより若年例では IFN が用いられることが多い。

1. IFN 治療

1986 年より母児感染予防事業が施行されて, わが国の HBV キャリア率は激減した。しかし, それ以前に出生したキャリアはいまだ多数存在し, 自然経過で臨床的治癒の状態に至らずに, 肝硬変, 肝細胞癌に進行する例も存在することは先に述べた。これらの症例のうち, 本人あるいはパートナーが妊娠,

出産を望んでいる場合は, 男女の差なく核酸アナログ剤は使用できない。IFN 治療の適応はまさにこれらの症例であり, 30-35 歳までの若年の間の, HBe 抗原から HBe 抗体へのセロコンバージョンと HBV DNA 増殖の沈静化が目的となる。これまでの国内外での検討より, 効果が期待できる治療前因子として, 女性, HBV DNA 量低値, 投与前 ALT 高値および組織診断で activity の高い症例が挙げられている。とくに, 20 歳代の女性の治療効果は良好であるが, 女性は妊娠, 出産を機に病態が安定化することが多く, IFN を含む抗ウイルス治療介入には慎重を期する必要がある。一方, 男性では若年発癌も含めて, B 型肝炎発癌のリスクは有意に高く, 若年でも肝線維化 F2 以上では積極的に IFN 治療を導入する必要があると考えている¹³⁾。

本邦での B 型肝炎に対する IFN 治療は, 1986 年に 1 カ月投与が保険適用となり, 2002 年からは現行の 6 カ月投与が認可された。

本邦の IFN 1 カ月投与成績のまとめ¹⁴⁾によると, 投与終了 1 年後, 2 年後の HBe 抗原陰性化率はそれぞれ 29%, 55%, HBe 抗原抗体セロコンバージョン率は 12%, 29% で自然経過よりも高率であるとしている。著者らも HBe 抗原陽性例 23 例 (平均年齢 36.3 歳) に対する IFN α -2a 9 MU 3 日間連日投与後, 18 MU 25 日間連日投与 (計 477 MU) にて, 投与終了 1 年後の HBe 抗原陰性化率 50.0%, ALT 正常化率 36.8% および HBV DNA 陰性化率 41.2% と良好な成績を報告した¹⁵⁾。1 カ月投与と 6 カ月投与の国内治療成績の集計¹⁴⁾では, 投与終了 6 カ月後の HBe 抗原陰性化率は 4 週投与, 24 週投与でそれぞれ 11%, 28% と長期投与の有効性が確認されている。1 カ月投与に対する 6 カ月投与の最大の利点は, 投与期間中に HBe 抗原抗体セロコンバージョンが生じる可能性が高く, 投与終了後の急性増悪の出現を防止できることである。6 カ月投与が可能となって, その有効性はある程度向上したが, HBe 抗原陰性例は保険適用外である点など課題も多かった。

2011 年によくペグインターフェロン (PegIFN α -2a) が認可され, 現在若年例に対する第一選択薬になっており, また, 核酸アナログ中止目的のシークエンシャル治療にも用いられている。同剤の本邦での治験成績は, HBe 抗原陽性例では 48 週治療による投与終了後 24 週時点での治療効果 (HBe 抗原セロコンバージョンかつ HBV DNA 5.0 Logcopies/ml 未満かつ ALT 40 U/l 以下) が 17-20%, 一方,

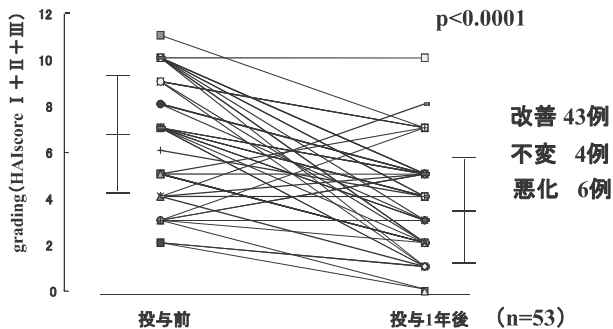


図8 ラミブジン治療による組織学的改善(grading)

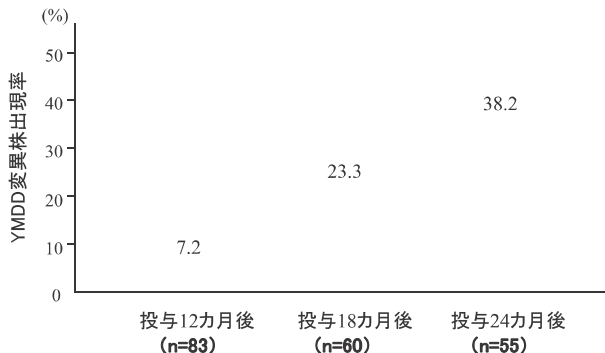


図10 ラミブジン治療におけるYMDD変異株出現率

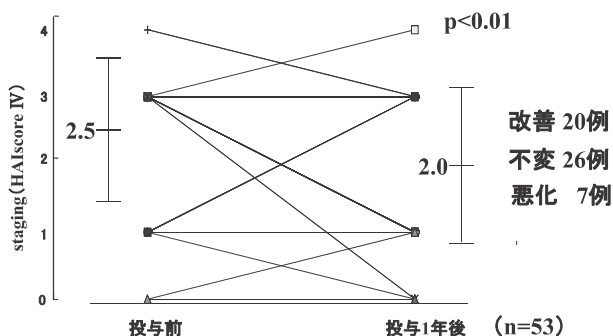


図9 ラミブジン治療による組織学的改善(staging)

HBe 抗原陰性例では48週治療による投与終了後24週時点でのウイルス学的治療効果 (HBV DNA4.3 Logcopies/ml 未満) が38%と報告されている¹⁶⁾。

2. 核酸アナログ治療

1) ラミブジン (Lamivudine : LAM) 治療

わが国での HBV キャリアに対する LAM 治療は 2000年9月に慢性肝炎例に対して、2005年9月からは肝硬変例に対しても保険適用となった。LAM 治療の適応は、高年例 (約35歳以上) で ALT が異常の HBV DNA 量高値 B 型慢性肝炎例であり、肝硬変例では ALT が異常であれば HBV DNA 量がより低値でも適応とされていた。2006年9月にエンテカビル (ETV) が保険適用になった後は、未治療例には ETV が第一選択剤となり、LAM 治療は投与中の症例に限定されている。

著者らは現在までに B 型慢性肝疾患153例に LAM を投与した。性別は男性115例、女性38例で平均年齢はそれぞれ46.3歳、51.6歳である。HBe 抗原陽性は87例、HBe 抗原陰性は58例 (他院での開始8例は不明) で HBe 抗原陽性例における HBe 抗原消失率、HBV DNA 陰性化率および ALT 正常化率はそれぞれ25%、53%および71%であった。一

方、HBe 抗原陰性例における HBV DNA 陰性化率、ALT 正常化率はそれぞれ77%、76%であった。

投与開始前と1年後の組織学的推移が検討できた53例についてみると壊死、炎症を表す grading、線維化を表す staging はともに、1年の投与で有意 (それぞれ $p<0.0001$, $p<0.01$) に改善した (図8, 9)。変異株出現率 (全対象) は投与1年後7.2%、1.5年後23.3%、2年後38.2%と2年後、高率に出現した (図10)。HBe 抗原陽性例と陰性例の比較では投与1年後、1.5年後および2年後の変異株出現率は HBe 抗原陽性例でそれぞれ6.7%、36.7%および53.3%、HBe 抗原陰性例でそれぞれ7.9%、10.0%および20.0%と HBe 抗原陽性例で有意 (1.5年後、2年後それぞれ $p<0.05$) に高率であった¹⁷⁾。

2) アデホビル (Adefovir : ADV) 治療

ADV は1986年に発見された核酸誘導体の抗ウイルス薬で、当初、HIV 感染症治療薬、B 型慢性肝炎治療薬として開発が開始されたが、HIV 感染症治療薬としての開発は途中断念され、B 型慢性肝炎治療薬として米国で2002年9月に承認された。わが国では、2004年11月に LAM 投与中に LAM 耐性株の持続的な再増殖をともなう肝機能の異常 (break-through hepatitis) が確認された B 型慢性肝炎および B 型肝硬変に LAM との併用を条件に保険適用となり、2008年9月には単独治療も承認された。

ADV による重大な副作用としては、腎機能障害と乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大が挙げられる。本剤投与中は腎機能障害の発現に注意し、とくに、腎機能障害のある患者やその既往歴のある患者においては、血清クレアチニンおよび血清リンの変動を定期的に観察する必要がある。国内第Ⅲ相臨床試験における副作用としては、悪心嘔吐、背部痛、NAG (N-アセチルグルコサミニダ

ーゼ) 増加および ALP 増加が各 1 例報告されている¹⁸⁾。

LAM/ADV 併用治療を行った自験例 42 例 (男性 35 例, 女性 7 例, HBe 抗原陽性 35 例, HBe 抗原陰性 7 例, 平均年齢 46.7 歳) において, ADV 導入 6 カ月目に HBV DNA 量が 4 Log copies/ml 未満に低下することを早期反応良好 (initial virological response: IVR), それを得られないことを早期反応不良 (non-IVR) と定義し, IVR を規定する因子を検討した¹⁹⁾。IVR 群は 20 例 (47.6%), non-IVR 群は 22 例で, non-IVR 群は IVR 群に比し有意に HBe 抗原陽性例が多く, HBV DNA 量が高値であった。その後 HBV DNA 量の 4 Logcopies/ml 未満までの低下は 12 カ月目で 69.0%, 18 カ月目 70.0%, 24 カ月目で 75.0% であった。

LAM/ADV 併用治療による ADV 耐性株の出現率は非常に低率である。その理由としては, LAM 耐性の rtM204V/I 変異に対しては, ADV に感受性を認め, ADV 耐性株である rtA181V/T 変異あるいは rtN236T 変異には LAM が感受性を有するからである。実際, LAM/ADV 併用治療による ADV 耐性株の出現率は, 1 年 1%, 2 年 2%, 3 年, 4 年それぞれ 4% と報告されている²⁰⁾。

3) エンテカビル (Entecavir: ETV) 治療

ETV は, 2006 年 9 月に保険適用となった。LAM 変異株非出現例には 0.5 mg/day, 変異株出現例には 1 mg/day が常用量で, 吸収率の点より空腹時に服用することが必要とされている。米国臨床試験成績²¹⁾によると, ETV 変異株出現率は LAM 変異株非出現例では 3 年服用後 0.7% であったが, LAM 変異株出現例では 15% に出現している。

国内治験の報告²²⁾によると, 用量相関試験 (24 週) では ETV 0.5 mg 投与群は, LAM 投与群に比し HBV DNA 変化量 (Logcopies/ml) が有意に大 (-5.16 vs -4.29) であった。ナイーブ例対象試験では, ETV 0.5 mg 群において, 48 週投与で HBV DNA 平均変化量は -4.84, ALT 正常化率は 93.8%, HBe 抗原陰性化率は 29.6% であり, 組織学的にも, 壊死・炎症, 線維化ともに有意な改善が認められた。また, LAM 不応例に対する 1 mg 投与群では, HBV DNA 平均変化量は -3.75, ALT 正常化率は 78.4%, HBe 抗原陰性化率は 15.2% であった。有害事象はほとんどが軽微で一過性であり, 現在, 30-35 歳以上の抗ウイルス治療の第一選択剤である。自験例で未治療

例の治療効果は投与 1 年後の HBV DNA 陰性化率 ALT 持続正常化率がそれぞれ 88.3%, 90.0% ときわめて良好であったが, 他の施設でも, それぞれ 77-88%, 83-87% と報告されている²³⁾⁻²⁵⁾。

4) テノホビル (Tenofovir: TDF) 治療

TDF は, 海外の主要学会における B 型慢性肝疾患治療ガイドラインで核酸アナログ製剤未治療の B 型慢性肝疾患に対する第一選択薬として推奨されるとともに, 既存の核酸アナログ製剤に耐性を示す症例に対しても, TDF 単独または他の核酸アナログ製剤と TDF との併用療法が推奨されている。わが国においては, 現在 HIV 感染症治療薬として承認されているが, B 型慢性肝疾患にも保険適用となるよう承認申請がなされている (2014 年 5 月に承認された)。

著者らは, LAM/ADV 併用治療にて効果不良であった男性 2 例に LAM/TDF 併用治療を継続している。1 例は, 切替時 42 歳の男性で, LAM/ADV 併用治療開始後 63 カ月まで HBV DNA 量 4.0 Logcopies/ml 以上であった。切替時の HBV DNA 量は 3.1 Logcopies/ml で切替 2 カ月目より測定感度未満に減少したが, HBe 抗原は陽性が持続している。もう 1 例は LAM/ADV 併用から ETV に切り替えた症例で, LAM/ADV 併用治療開始後 27 カ月まで HBV DNA 量 4.0 Logcopies/ml 以上であった。ETV 切替 18 カ月目に HBV DNA 量 3.5 Logcopies/ml まで減少したが, その後再上昇したため LAM/TDF 併用に切り替えた。ETV 開始 27 カ月目にコドン 180 LAM 耐性とコドン 202 ETV 耐性が認められている (イノリパ法)。LAM/TDF 併用切替時の年齢は 44 歳で, 切替時の HBV DNA 量は 4.7 Logcopies/ml であった。この症例は HBV DNA が切替 2 カ月目より測定感度未満に減少し, HBe 抗原も TDF 開始 25 カ月後に陰性化し HBe 抗体陽性にセロコンバージョンした (図 11)。

LAM/TDF 併用治療例 2 例はともに TDF に切替後 HBV DNA 量の速やかな減少が認められたが, 1 例では HBe 抗原陽性の状態が持続しており, 長期間の投与継続の必要性が示唆された²⁶⁾。

わが国の HBV キャリアの genotype には, A (Ae), B (Bj) および C の 3 種類が存在するが, 沖縄や東北地方の一部を除き全国の大半の地域では genotype C が圧倒的多数を占めている。実際, 大阪と和歌山で genotype を測定した核酸アナログ投与例

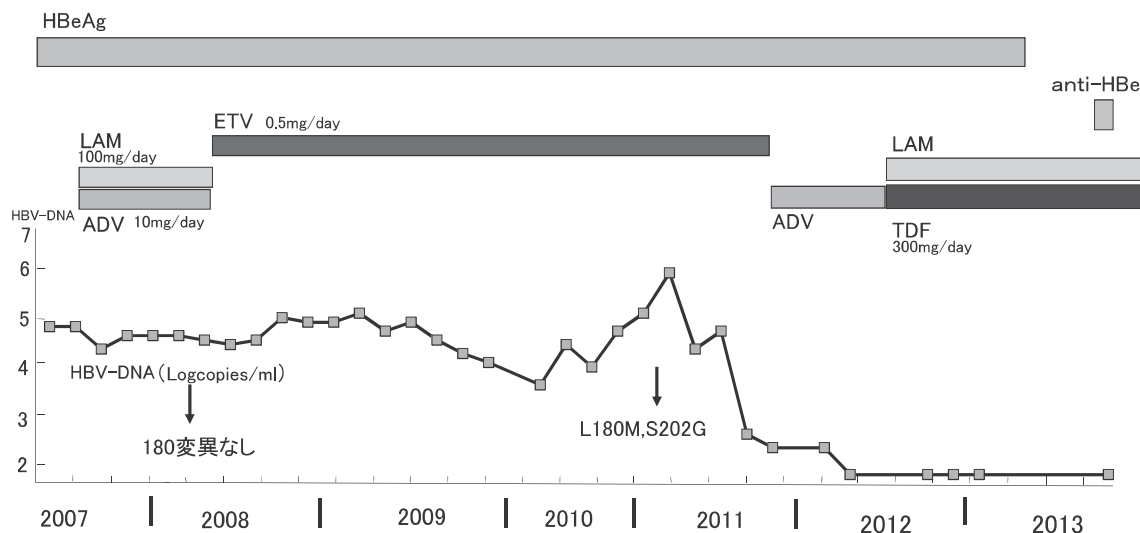


図11 テノホビル投与症例 (44歳男性 HB ステージ I b)

68例中60例 (88.2%) が genotype C で, genotype A と B はともに4例 (5.9%) のみであった. genotype C のキャリアは A,B に比し進行性で HCC の高リスクと考えられているが, この TDF を使用した2症例とも genotype C の難治例で発癌抑制に細心の注意を払う必要があると考える.

核酸アナログ剤の中止基準

1. B 型肝炎治療ガイドラインによる中止基準

核酸アナログの抗ウイルス効果は HBV DNA への逆転写を阻害することで発揮されるが, 肝細胞の核内に存在する閉環 2 重鎖 DNA (covalently closed circular DNA : ccc DNA) を消失させることができないため, 血中 HBV DNA が消失しても核酸アナログ治療中止後にはこの ccc DNA が鋳型になり, ウイルス複製が再開して肝炎が再燃する. この肝炎の再燃によって核酸アナログを再投薬するリスクは, 治療中止時の HB コア関連抗原と HBs 抗原の状態でおよその判定が可能であることが報告され²⁷⁾, B 型肝炎治療ガイドラインの recommendation²⁸⁾ でも, 以下のように記されている.

●核酸アナログ中止のための患者背景として, ①核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度に見られ, 時に重症化する危険性があることを主治医, 患者共に十分理解している, ②中止後の経過観察が可能であり, 再燃しても適切な対処が可能である, ③線維化が軽度で肝予備能が良好であり, 肝炎が再燃した場合でも重症化しにくい症例である, の3項目を満たしていることが必要である.

●核酸アナログ治療についての中止の必要条件は,

①核酸アナログ投与開始後2年以上経過, ②血中 HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が検出感度以下, ③中止時血中 HBe 抗原が陰性, の3項目である.

●上記の必要条件を満たす場合, 核酸アナログ中止時の HBs 抗原量と HB コア関連抗原量により再燃リスクの予測が可能である. 高リスク群では核酸アナログ継続が望ましい.

2. 自験例での検討²⁹⁾

著者らの核酸アナログ治療完遂終了 (中止) の基準は, 投与開始時 HBe 抗原陽性例では, 核酸アナログ治療により, HBe 抗原が陰性化後, HBV DNA 定量感度未満の状態が2年以上経過した例, HBe 抗原陰性例では, HBV DNA 定量感度未満の状態が2年以上経過した例と定義している.

1) LAM 治療完遂終了例

LAM 治療完遂終了例は, 男性18例 (年齢29歳-62歳, 平均50.7歳), 女性8例 (年齢32歳-66歳, 平均49.6歳) の計26例で, 投与期間は平均3.1年, 完遂終了時よりの経過観察期間は平均6.4年である. 26例中 HBV DNA 量が5.0 Logcopies/ml 以上の増加を認めた例と認めなかった例はそれぞれ13例であった. また, 5.0 Logcopies/ml 以上の増加が数カ月間持続し, LAM の再投薬が必要となった例は, 10例 (38.5%) であった. HBs 抗原陰性化例は5例 (19.2%), 全例男性で開始時の平均年齢は49.8歳 (45歳-58歳) であった. LAM 投与開始より HBs

抗原陰性化までの期間は、最短5.3年、最長9.7年、平均7.8年であった。また、LAM完遂終了時よりHBs抗原陰性化までの期間は、最短0.6年、最長4.3年、平均3.2年であった。

対象外であるが、LAMとIFN (natural IFN α)併用投与(同時開始)中にHBs抗原が陰性化した例が2例(32例中)存在する。両例とも男性で、年齢は54歳(genotype A)と60歳(genotype C)、投与開始よりHBs抗原陰性化までの期間は、それぞれ4カ月、15カ月ときわめて短期間であった。

2) ETV治療完遂終了例

ETV治療完遂終了例は、男性13例(年齢34歳-66歳、平均52.3歳)、女性4例(年齢42歳-69歳、平均56.5歳)の計17例で、投与期間は平均2.1年、完遂終了時よりの経過観察期間は平均3.7年である。17例中HBV DNA量が5.0 Logcopies/ml以上の増加を認めた例は10例(58.8%)、増加を認めなかった例は7例(41.2%)であった。また、5.0 Logcopies/ml以上の増加が数カ月間持続し、ETVの再投薬が必要となった例は、8例(47.1%)であった。ETV完遂終了後HBs抗原が陰性化した例は1例(5.9%)のみである。この症例はLAM治療完遂終了後再燃し、ETVに切り替えて再投薬した症例で、LAM投与開始よりHBs抗原陰性化までの期間は5.3年、ETV完遂終了時よりHBs抗原陰性化までの期間は0.5年であった。

HBs抗原陰性化に関する検討

HBs抗原の陰性化が肝癌発癌率を低下させる重要な因子であることが明らかになり、HBs抗原陰性化を視野にいたした治療が求められるようになった。しかし、HBs抗原の陰性化は経過観察あるいは抗ウイルス治療開始後長期間経過した後に生じることが大半で、短期間に陰性化させるのには何らかの工夫を要すると考えられる。

LAM治療完遂終了例26例、ETV治療完遂終了例17例およびETV治療継続例36例の自験例のHBs抗原陰性化はLAM治療完遂終了例5例(19.2%)、ETV治療完遂終了例1例(5.9%)、ETV投与中陰性化例1例(2.8%)であった。また、LAMとIFN併用投与中に短期間でHBs抗原が陰性化した例が2例(32例中)存在した。ETV投与中にHBs抗原が陰性化した例は急性増悪(AST 1054)の1週後

よりの開始で、投与開始5カ月目には陰性化していた。

LAM完遂終了後5例(1例は2回目ETVに切り替えての完遂終了後)はLAM投与開始、LAM完遂終了時より、それぞれ平均7.8年、平均3.2年でHBs抗原の陰性化が認められた。自然経過でのHBs抗原陰性化率³⁰⁾³¹⁾より高率と考えられる。ETV完遂終了後HBs抗原が陰性化した例はLAM完遂後の再燃例1例のみで、ETV治療のみでの完遂終了例16例ではHBs抗原陰性化は1例も認めなかった。投与開始よりの経過観察期間が平均5.8年と短期間であることによるものと考えられる。

一方、ETV継続投与例では、投与開始よりの投与継続期間が平均3.9年とさらに短いため、急性増悪直後に開始した1例以外HBs抗原が陰性化した例は認めていない。LAM/IFN併用例で短期間にてHBs抗原が陰性化した例2例認めたが、両例ともAST、ALT値の上昇後であり、より短期間にHBs抗原を陰性化させるには、核酸アナログ剤単独投与の継続よりは、投与中止やIFNとの併用が有用と考えられる²⁹⁾。

核酸アナログ剤の中断治療

最後に、核酸アナログ剤中止(完遂終了)を3回行い、HBs抗原の陰性化を認めた1例を報告する(図12)。症例はLAM投与開始時69歳女性で、2004年3月29日よりLAM治療を開始、2007年7月19日に完遂終了基準をクリアしたため中止した。中止後2カ月目にHBV DNA 7.3 Logcopies/ml、ALT 261と増加したため、2007年10月4日よりLAM変異株の未出現を確認後ETV治療を開始した。2010年1月24日再度完遂終了基準をクリアしたため中止したが、中止後10カ月目にHBV DNA 5.6 Logcopies/ml、ALT 169と増加したため、2010年12月3日よりETV治療を再開した。2013年2月22日三度完遂終了基準をクリアしたため中止し、現在まで約1年間増悪を認めていない。HBs抗原量(CLIA法)は2009年11月18日に165IU/mlであったが、ETV再開後一旦1080IU/mlまで増加したものの、その後5カ月後には8.72IU/ml、三度目の中止後5カ月目には1.18IU/ml、10カ月目には0.17IU/mlまで低下し、15カ月目に陰性化した。このような核酸アナログ剤の中断治療(Short-term nucleoside analogues interruption therapy: SNIT)により短期間でHBs抗原陰性化

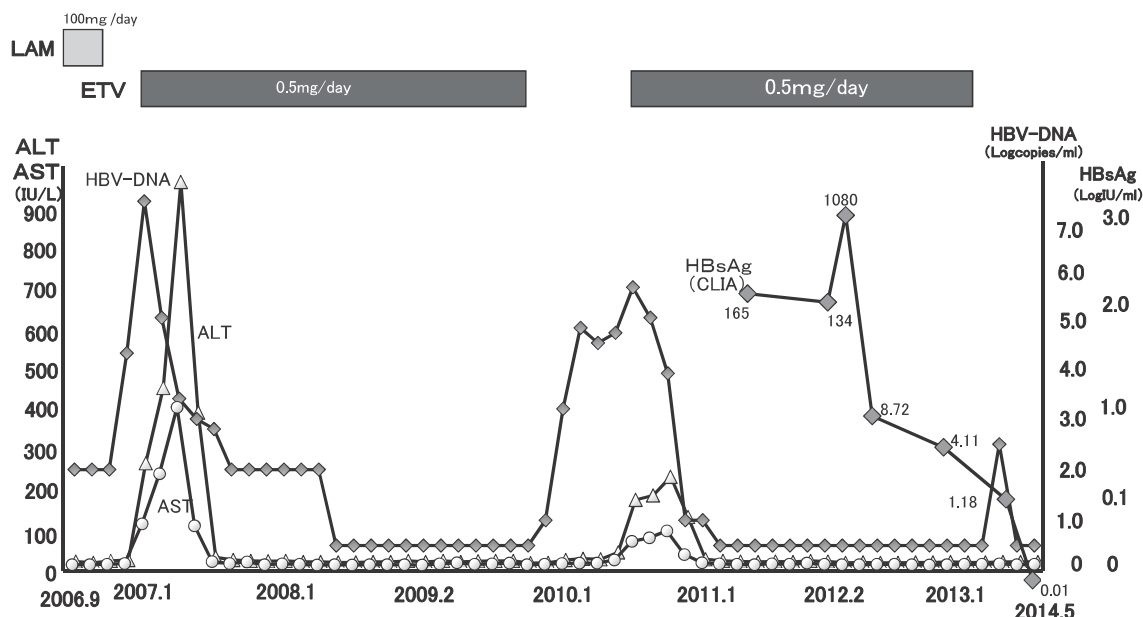


図12 核酸アナログの中断治療を行った症例 (69歳女性 HB ステージⅢ)

が生じる可能性が高く、発癌抑止に期待できると考えている。

おわりに

B型肝炎治療に核酸アナログが使用されるようになって13年以上が経過した。HBV DNA 量のコントロールが可能となり、キャリアの急性増悪による死亡者数は確実に減少し、キャリアにとって大きな福音となっている。しかし、B型肝炎死亡者数の減少は現在まで得られておらず、ccc DNA を排除できるB型肝炎に対する新しい創薬事業が厚生労働省肝炎対策の一つとして策定されている。近い将来、このような薬剤が開発されれば、C型肝炎と同様にキャリアの根絶が可能となり、肝癌死亡者数は激減すると考えられる。

その日が、1日でも早く訪れることを祈りたい。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Tanaka J, Kumagai I, Katayama K et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. Intervirology 2004 ; 47 : 32-40.
- 2) Magnus LO, Espark A. New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants. J Immunol 1972 ; 109 : 1017-21.
- 3) Okada K, Kamiyama I, Inomata M et al. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med 1976 ; 294 : 746-9.
- 4) Shikata T, Karasawa T, Abe K et al. Hepatitis B e antigen and infectivity of hepatitis B virus. J Infect Dis 1977 ; 136 : 571-6.
- 5) 加藤道夫, 奥山卓正, 益沢 学ほか. HBe 抗原抗体系の臨床的検討. 肝臓 1980 ; 21 : 1310-5.
- 6) 加藤道夫, 益沢 学, 奥山卓正ほか. e 抗原抗体系の経時的変動パターンによる慢性B型肝炎の分類. 肝臓 1982 ; 23 : 253-8.
- 7) 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.
- 8) Tseng TC, Liu CJ, Su TH et al. Serum hepatitis B surface antigen levels predict surface antigen loss in hepatitis B antigen seroconverters. Gastroenterology 2011 ; 141 : 517-25.
- 9) 加藤道夫, 益沢 学. インターフェロン治療を行ったB型肝炎例の長期予後について. 肝臓

- 1998 ; 39 : 679-81.
- 10) 加藤道夫. B型肝炎ウイルスによる肝癌発癌抑止に向けて. *Schneller* 2002 ; 48 : 2-5.
 - 11) 池田健次, 熊田博光. HBV陽性肝硬変からの肝癌発癌に及ぼすHBV-DNA量の意義. *肝胆膵* 2000 ; 41 : 81-93.
 - 12) 加藤道夫, 伊与田賢也, 結城暢一ほか. HB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* 2004 ; 45 : 581-8.
 - 13) 加藤道夫. B型慢性肝炎に対するインターフェロン治療-現況と今後の展望. *医のあゆみ* 2007 ; 223 : 153-6.
 - 14) 西口修平. IFN治療. 矢野右人監修. コンセンサス肝疾患 2002-診断・治療と病態“B型肝炎治療”. 東京:日本メディカルセンター;2002;p71-7.
 - 15) Kato M, Yuki N, Kaneko A et al. Changes in virus loads and precore mutations in chronic hepatitis B patients treated with 4 weeks of daily interferon alfa-2a therapy. *Hepatol Res* 2004 ; 28 : 73-8.
 - 16) 林 紀夫, 清澤研道, 坪内博仁ほか. B型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロン α -2aの有効性及び安全性の検討. *肝臓* 2012 ; 53 : 135-46.
 - 17) 加藤道夫. HBe抗原陽性例に対する治療. *Expert Opinion on Hepatitis B* 2007 ; 2 : 10-13.
 - 18) 谷川久一, 熊田博光, 佐田通夫ほか. YMDD変異ウイルスの増殖により肝機能の異常が認められたB型慢性肝炎患者(B型肝硬変患者を含む)に対するヘプセラ錠(アデホビルピボキシル)の臨床効果. *肝胆膵* 2005 ; 50 : 1517-23.
 - 19) 三田英治, 葛下典由, 外山 隆ほか. ラミブジン耐性のB型慢性肝疾患に対するアデホビル治療の長期成績. *肝臓* 2009 ; 50 suppl(2) : A510.
 - 20) Lampertico P, Viganò M, Manenti E et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine : A 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 1445-51.
 - 21) Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while re-emergence inc-
 - 22) 佐田通夫, Entecavir Study Group. 新規抗ウイルス薬 EntecavirのB型慢性肝炎患者に対する国内臨床第2相試験総括. *肝臓* 2006 ; 47 suppl. (2) : A 336.
 - 23) no A, Suzuki F, Kawamura Y et al. Long-term continuous entecavir therapy in nucleos(t)ide-naïve chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 508-14.
 - 24) Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010 ; 52 : 791-9.
 - 25) Kobashi H, Takaguchi K, Ikeda H et al. Efficacy and safety of entecavir in nucleoside-naïve, chronic hepatitis B patients : phase II clinical study in Japan. *J Gastroenterol* 2009 ; 24 : 255-61.
 - 26) 加藤道夫. ラミブジン・アデホビル併用治療例の経過とテノホビル投与例の有効性について. 2011年度厚生労働科研「B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討」報告書:2011.
 - 27) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y et al. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2012 ; 42 : 139-49.
 - 28) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. B型肝炎治療ガイドライン(第1.1版) Drug-freeへ向けて. *肝臓* 2013 ; 54 : 433-5.
 - 29) 加藤道夫. 核酸アナログ投与例におけるHBsAg陰性化に関する検討. 2012年度厚生労働科研「B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討」報告書:2012.
 - 30) 八橋 弘. HBs消失例のHBsAg量の推移. 平成24年度肝炎情報センター主催第2回医師向け研修会資料:2013.
 - 31) 鈴木義之. 虎の門病院にて経過観察中4497例中各種治療法の年間HBs抗原陰性化率. 平成23年度肝炎情報センター主催 肝疾患診療連携拠点病院相談員向け研修会資料:2012.