

HBVからみたB型肝炎治療



CHIBA
UNIVERSITY

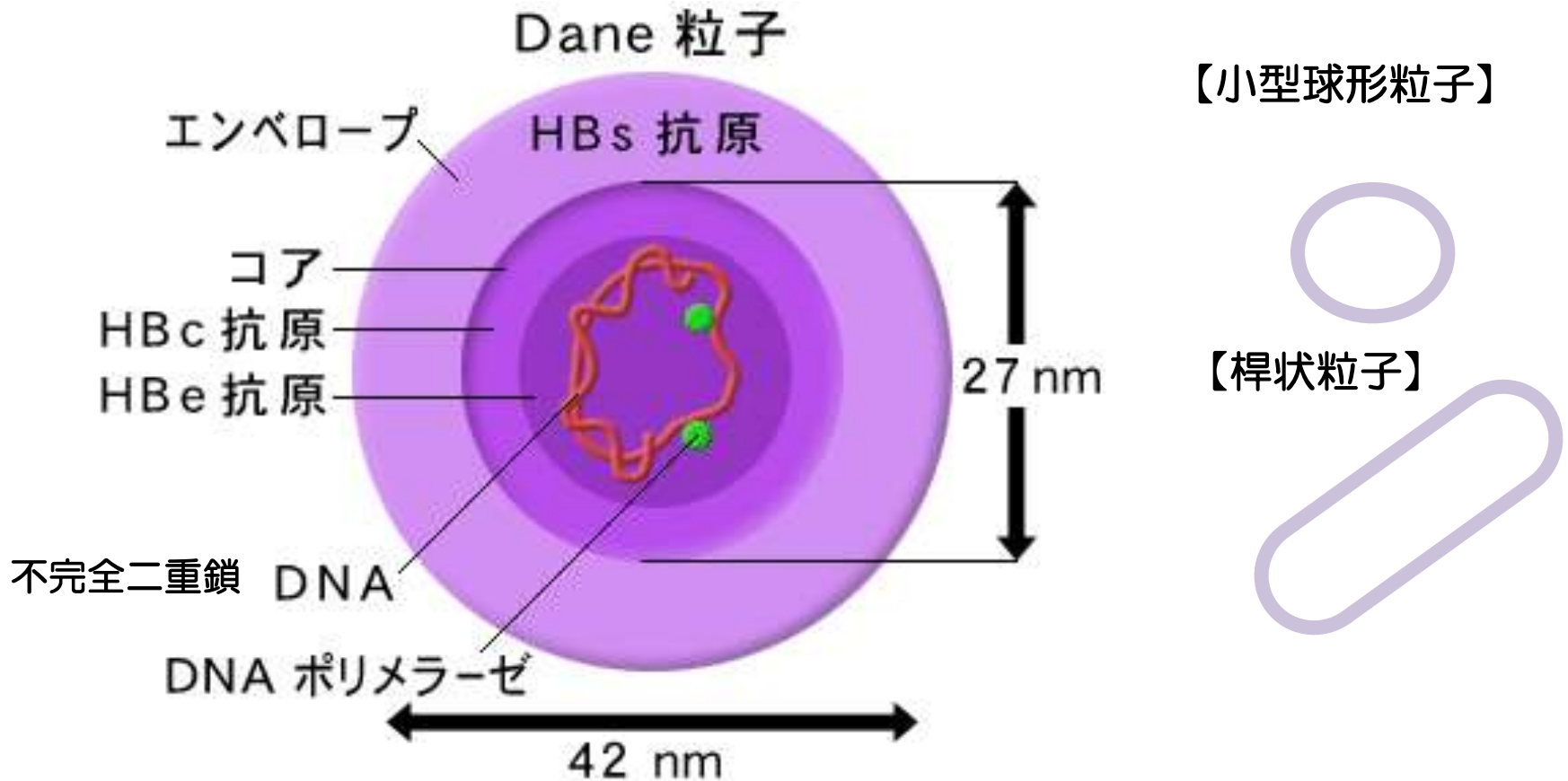
千葉大学大学院医学研究院

消化器・腎臓内科学

横須賀 収

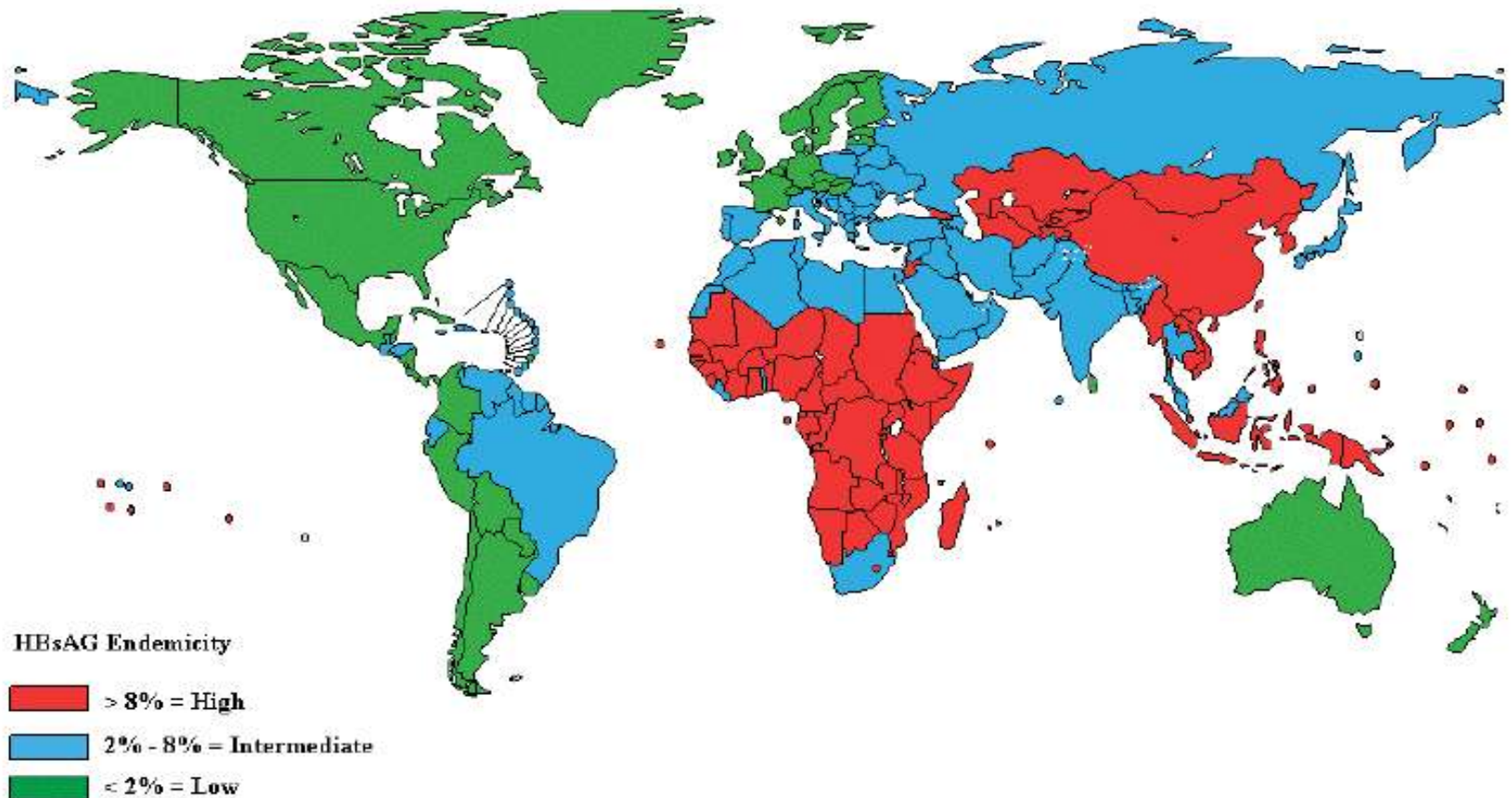
B型肝炎ウイルスの模式図

- ヘパドナウイルス科 約3200塩基の不完全二重鎖DNAウイルス
- 血液や体液中に存在する
- B型肝炎のウイルス量はC型肝炎の約1000倍
- ウイルスの完全な排除は困難



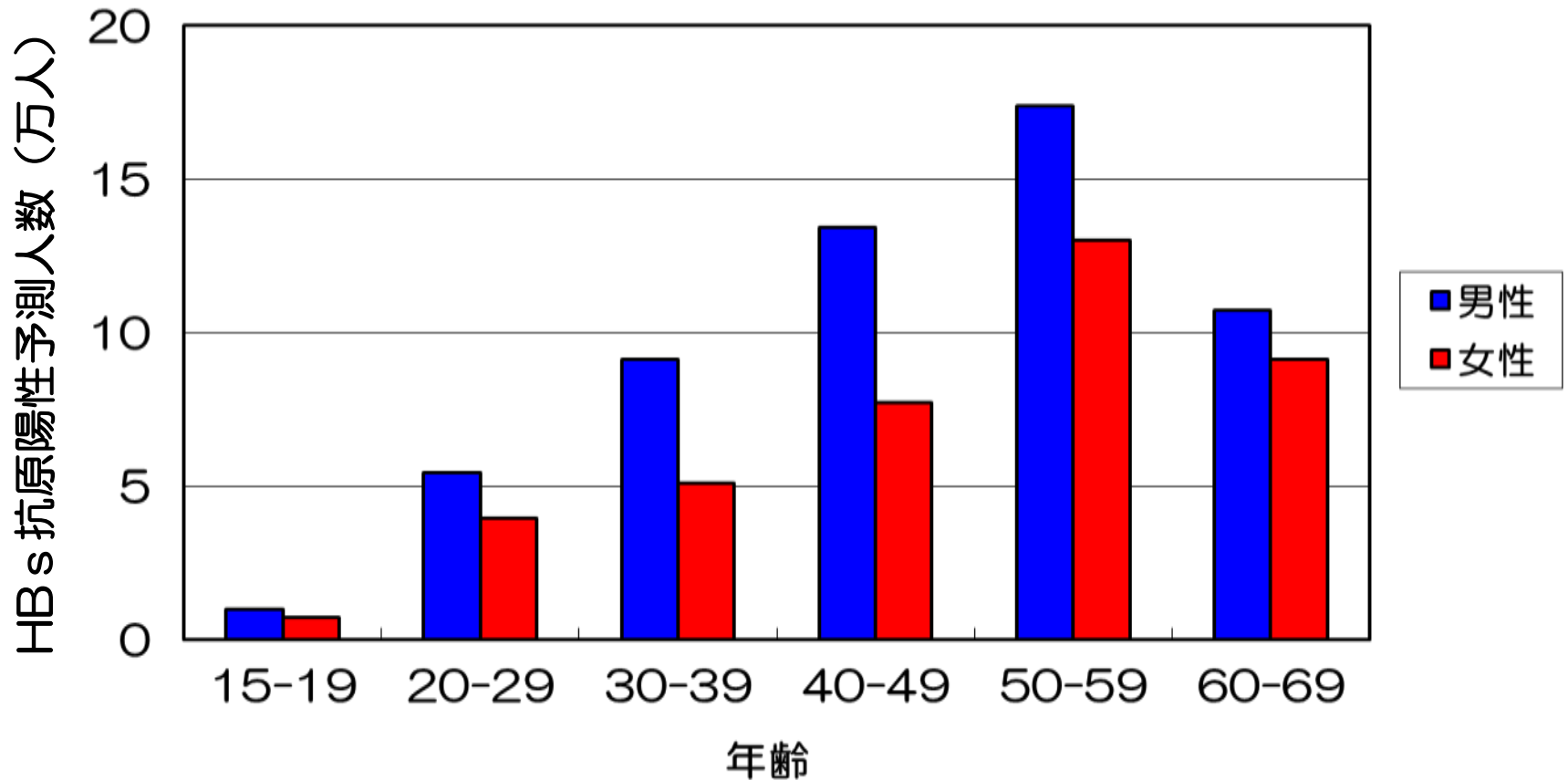
世界の地域におけるHBVキャリア数

- 無症候性キャリアも含め全世界で3億5千万人、世界中で60万-1100万人がHBV感染に起因する疾病で死亡していると推定されている。



(WHOのホームページより：2008年)

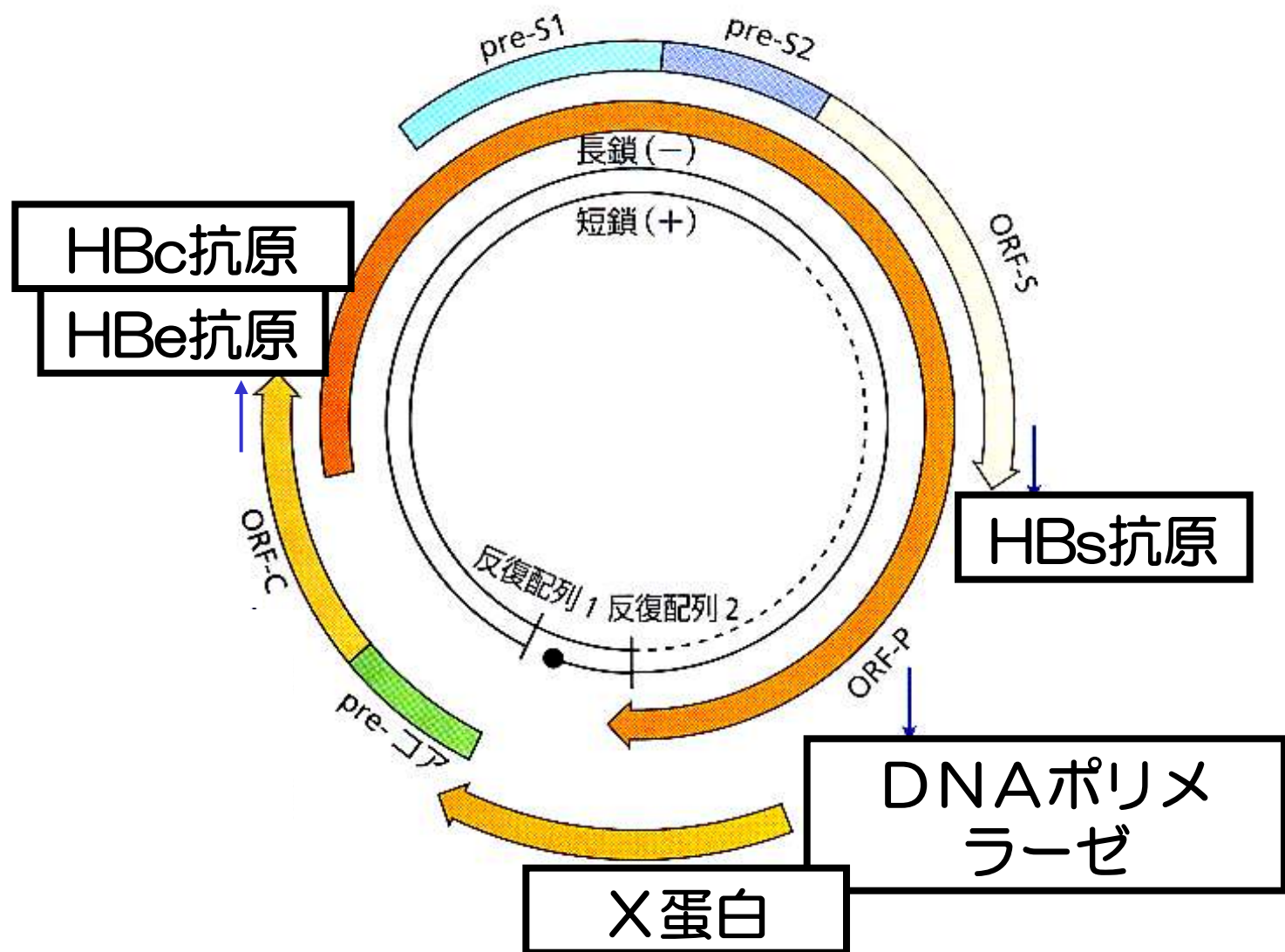
本邦のHBVキャリア数



献血者のHBs抗原陽性率からの推定（注：高齢者は少なめに予想される）

我が国には、約100万人のHBVキャリアーが存在すると推定される

HBVゲノム構造

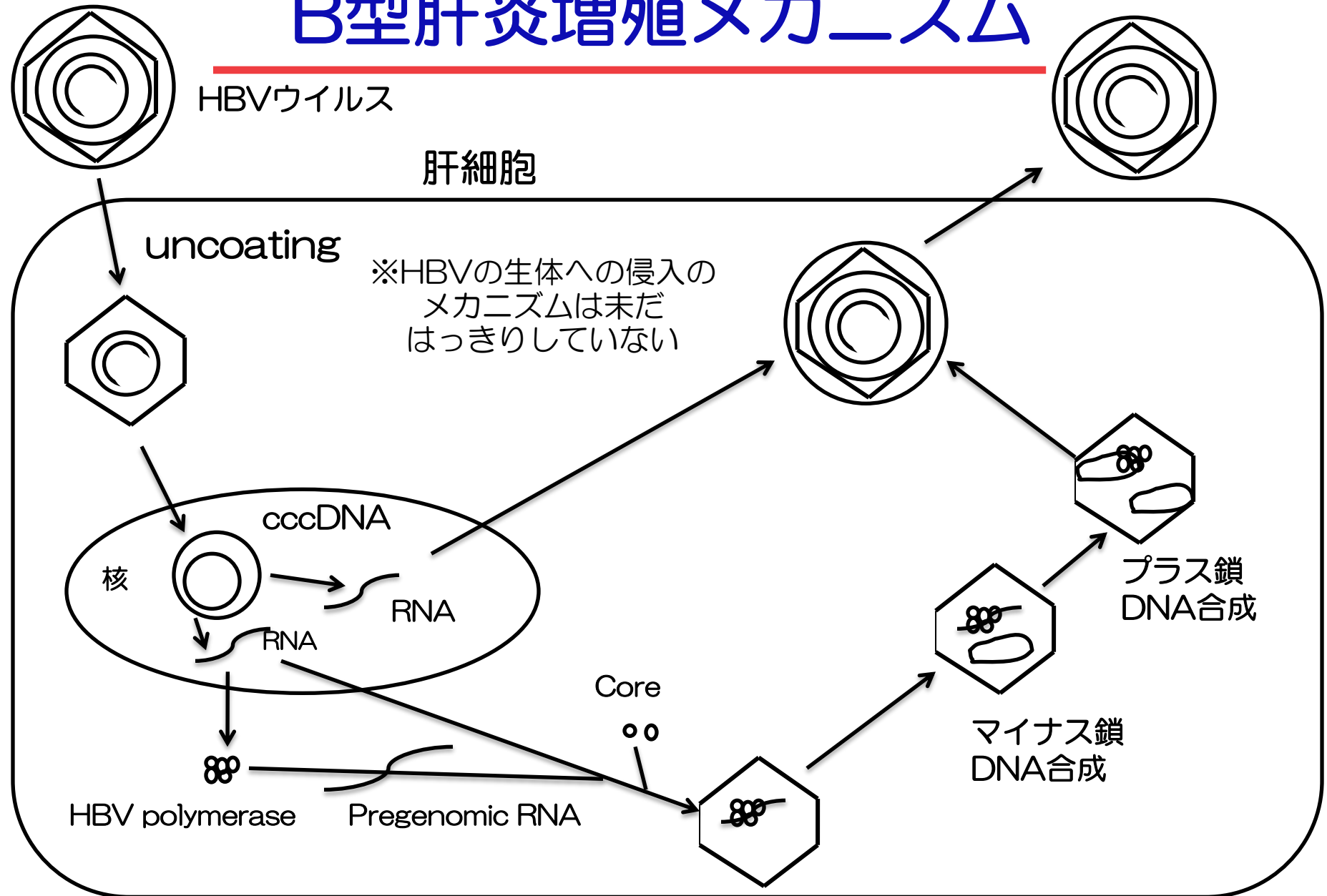


4つのオープンリーディングフレームが存在する

Genotypeと病態

- Genotype の存在
 - Genotype **A, B, C, D** Okamoto. J Gen Virol, 1988
 - Genotype **E, F** Norder. Virology, 1990
 - 地域による分布の差
- Genotypeにより病態の差異がある
 - HBe抗原のseroconversionまでの期間
 - 肝炎の進展度
 - 発癌年齢

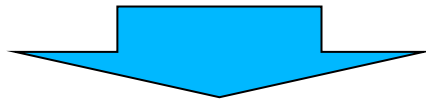
B型肝炎増殖メカニズム



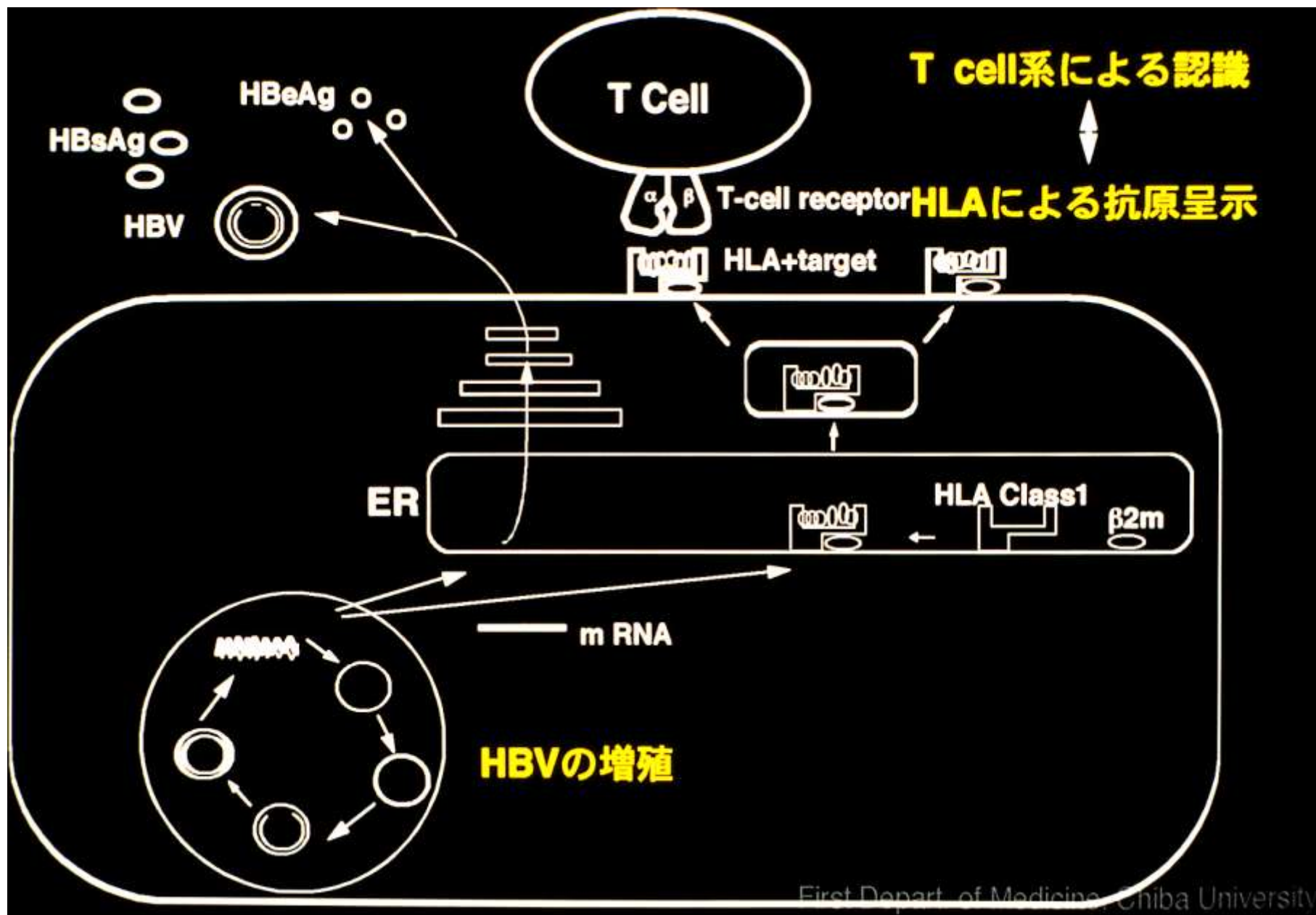
ゲノムワイド関連解析による 慢性B型肝炎疾患感受性遺伝子同定

Kamatani Y, et al. Nat Genet. 2009;41: 591-5.

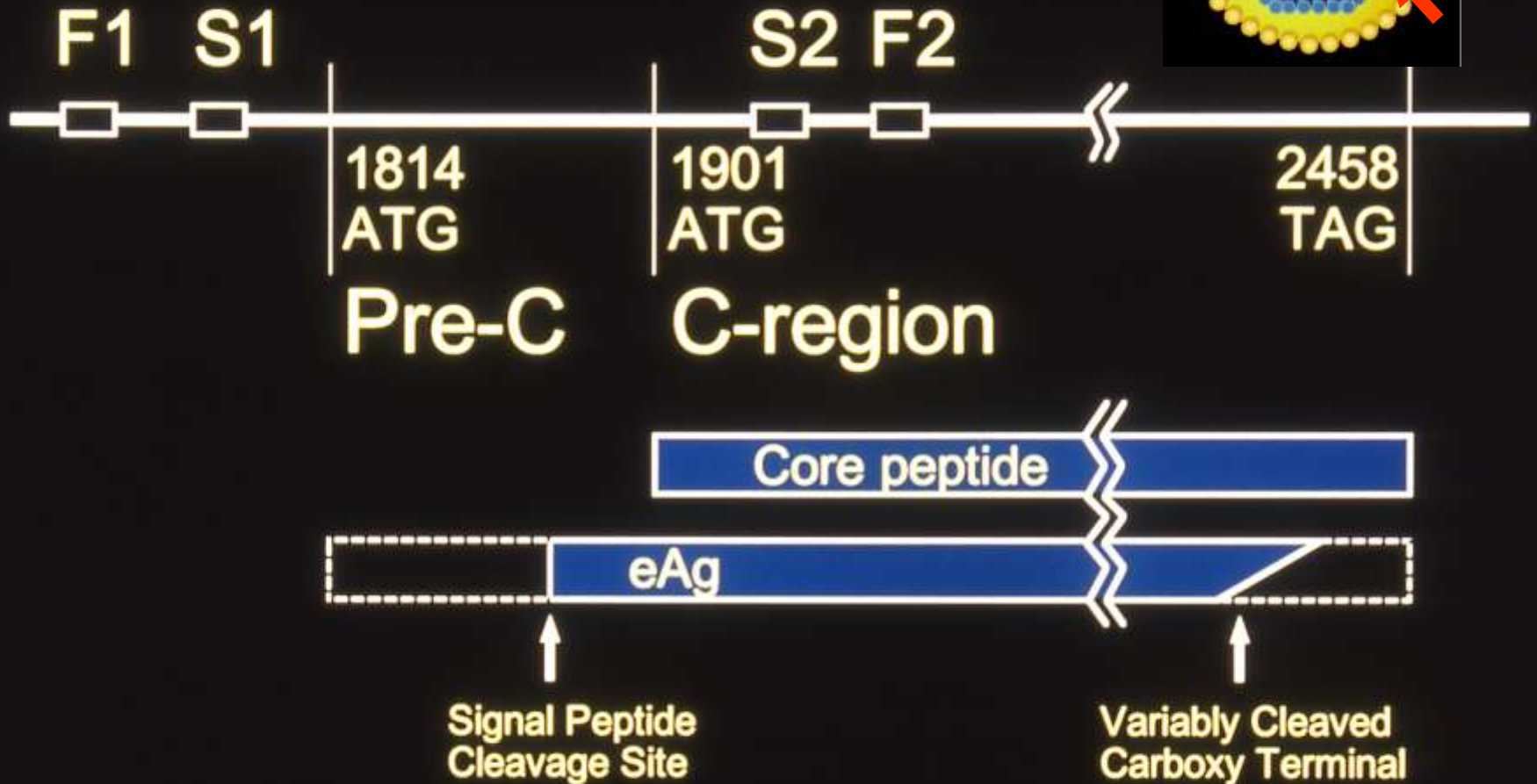
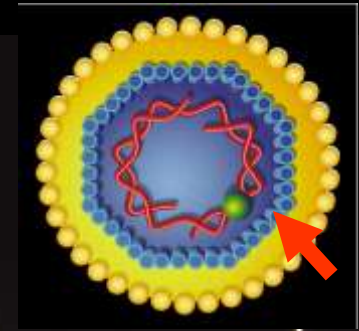
- ◆慢性B型肝炎についてのゲノムワイド関連研究（GWAS）により、
 - HLA-DP遺伝子座がB型肝炎と関連する遺伝子座として同定され、さらに独立した再現性研究で関連が確認
 - HLA-DPアレル解析によりB型肝炎の起こしやすさ起こりにくさの遺伝子変異の同定
 - 発症予防やワクチン、新規治療薬の開発に有用な結果



ゲノム解析の新しい時代の到来



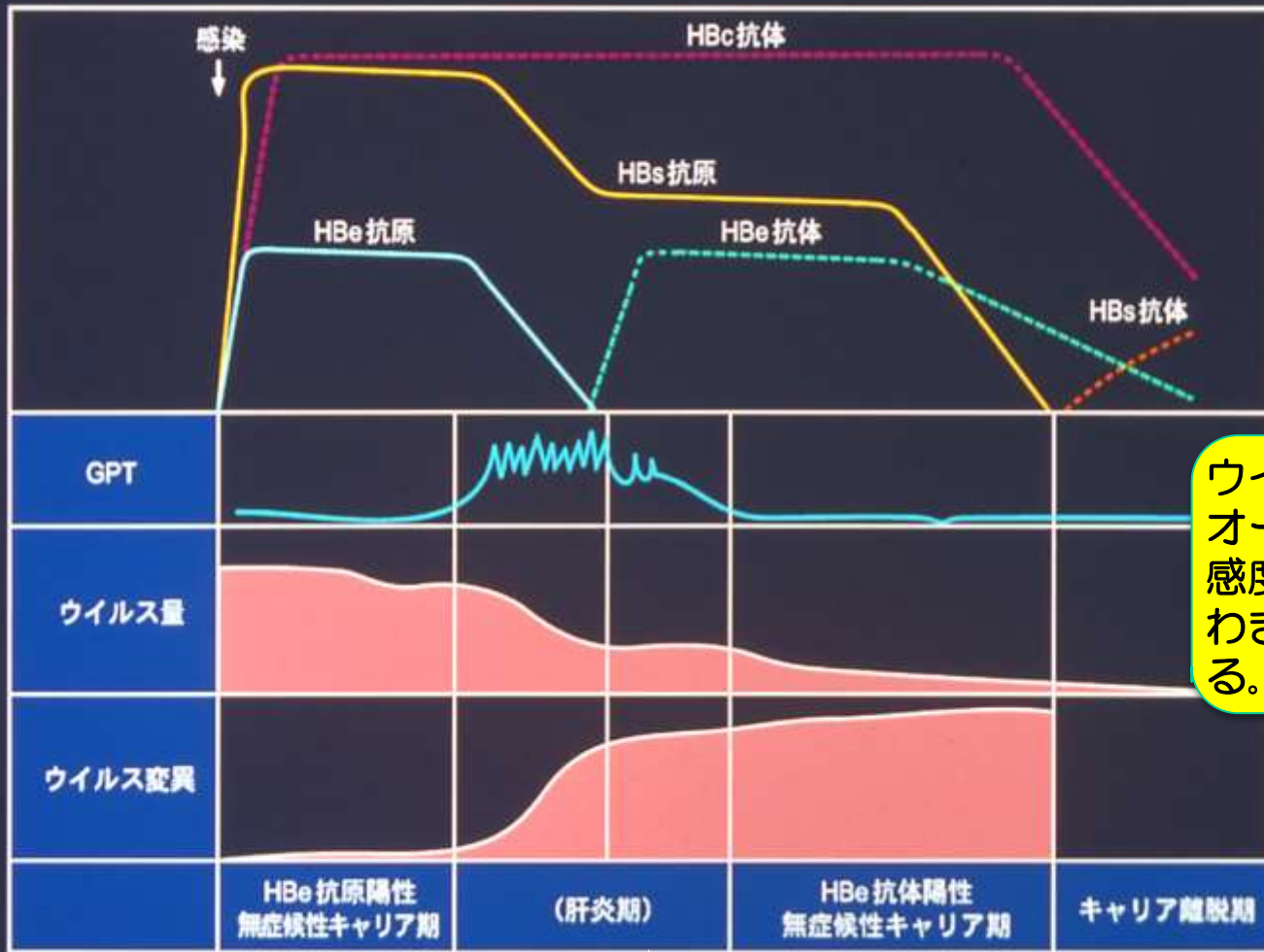
HBV core蛋白



HBVと自然免疫

- ・ 様々なシグナル伝達が関与
- ・ HBVポリメラーゼ：Statシグナル
- ・ HBVプレコア蛋白
 - MyD88依存性（TLR-2）
 - 非依存性（TLR-4）
- ・ HBV Circulating subviral particle
 - Dendric Cell内でのTLR-9との関連

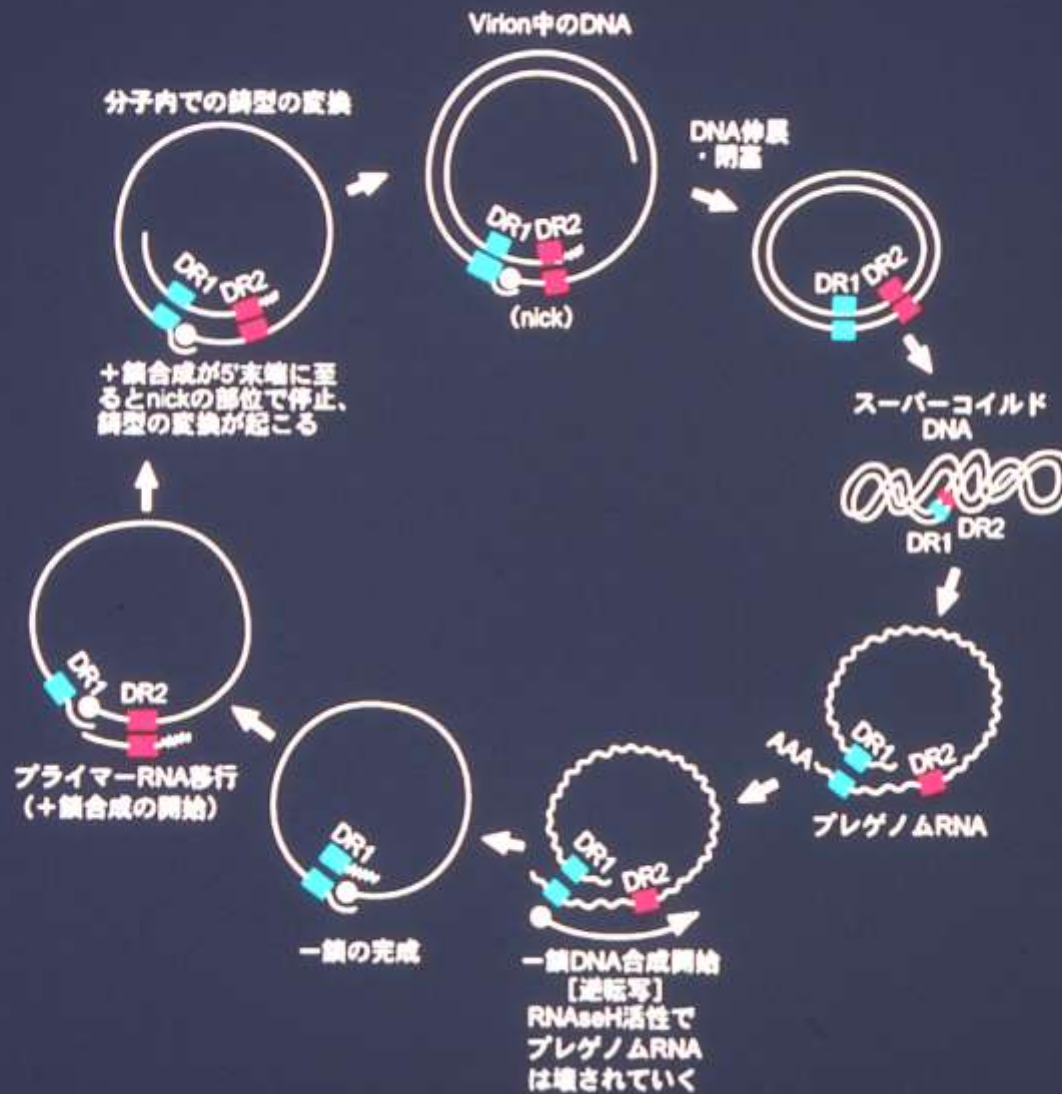
B型慢性肝炎の各病態におけるウイルスマーカーとウイルス量、ウイルス変異との関連



ウイルス量は各種市販オーダーで測定可能だが、感度に限界があることもわきまえておく必要がある。

Immune tolerant, active hepatitis, inactive HBsAg carrier

HBV の複製過程

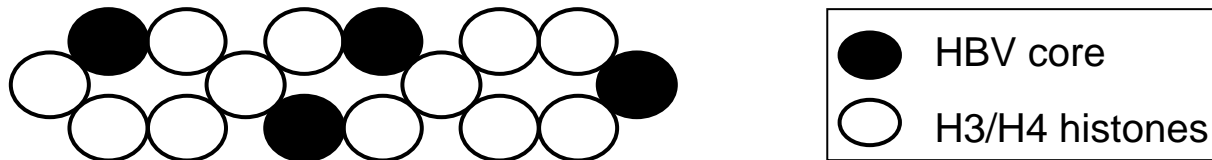


**HBV
cccDNA**

Covalently closed circular (CCC) DNAとmicrochromosome

HBV microchromosomeの
epigeneticな修飾機構により、HBV
の複製能はダイナミックに変化する

HBV microchromosomeの模式図

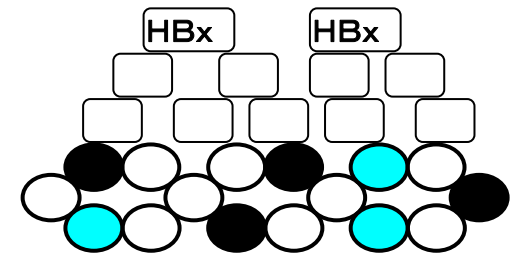
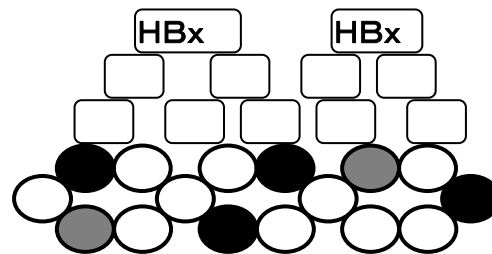
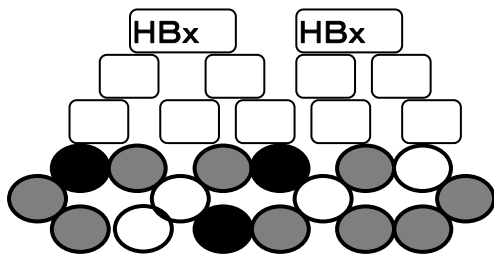


cccDNA結合ヒストンの修飾 とB型肝炎の病態の関連性

High
replication

Low
replication

Occult HBV



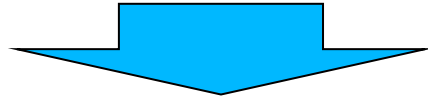
高アセチル化ヒストン

ヒストン脱アセチル化

ヒストンメチル化および
DNA メチル化

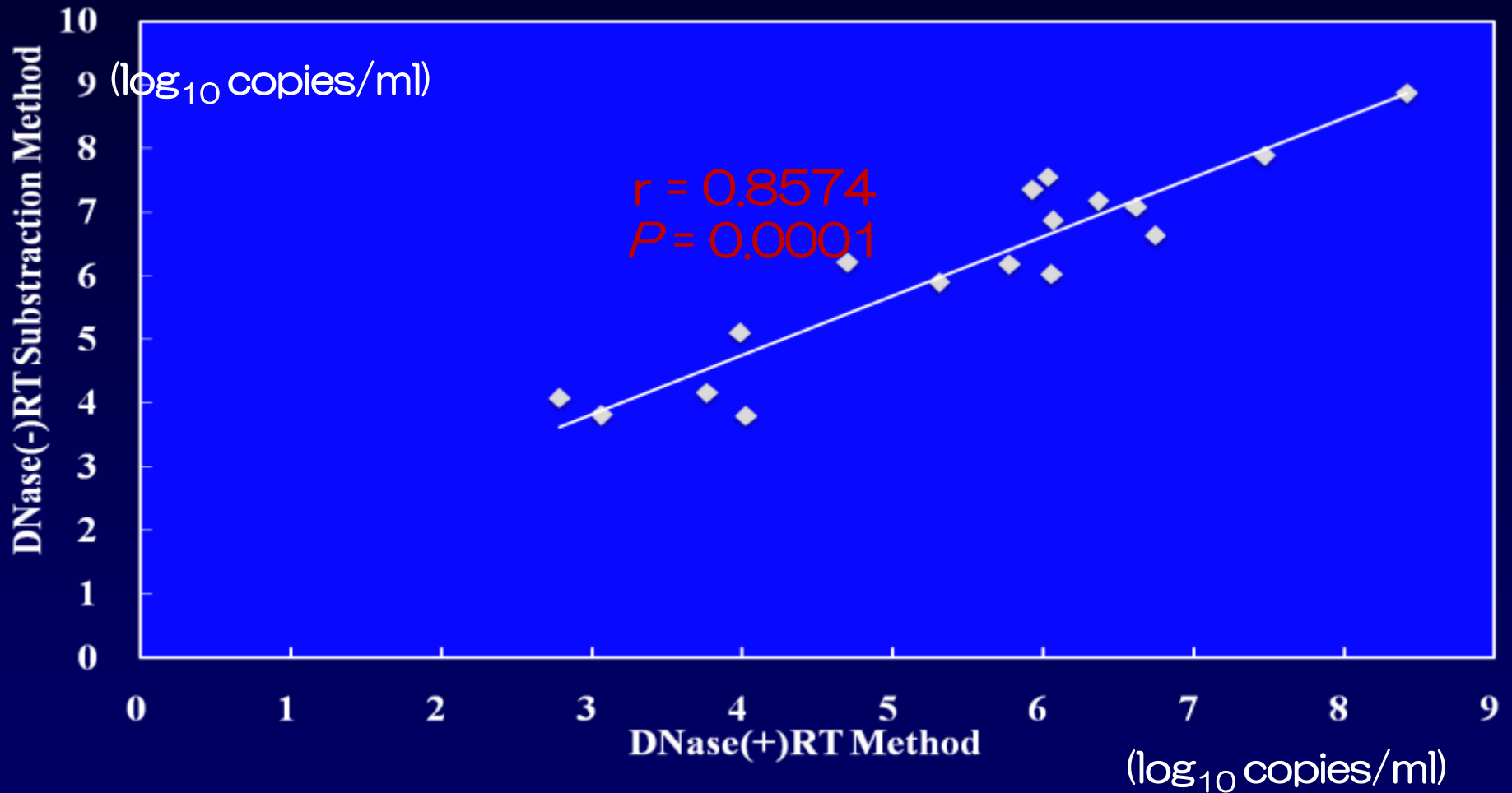
- アセチル化ヒストン
- HBV Core
- H3/H4ヒストン
- メチル化H3/H4 DNA

HBV RNA



HBV RNAはヒト細胞由来のRNA
polymeraseによって読まれる。

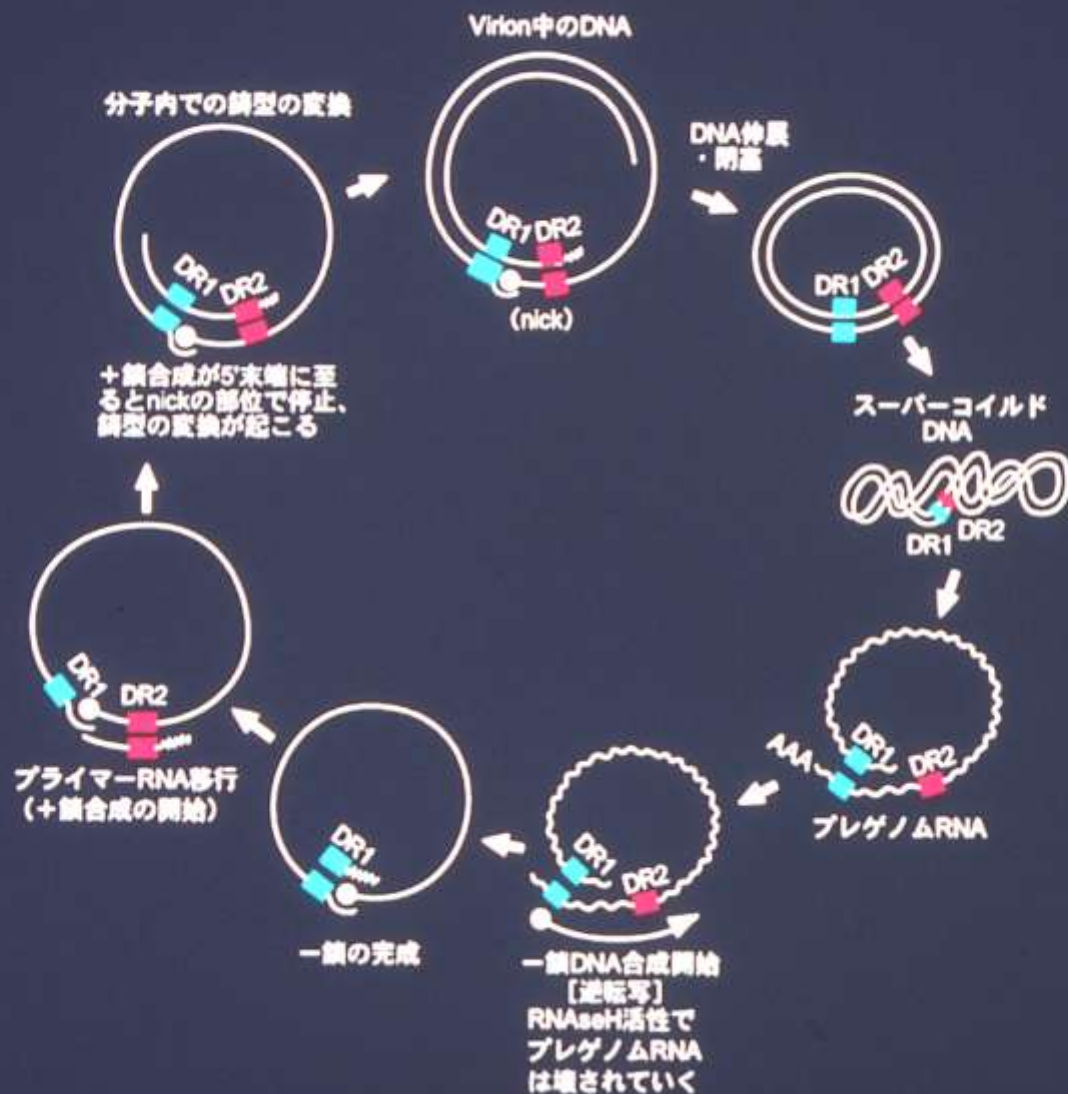
HBV RNA 測定法の関連



DNase処理ありなし比較でHBV-RNAは
良好な相関を示している

逆転写のステップ

HBV の複製過程

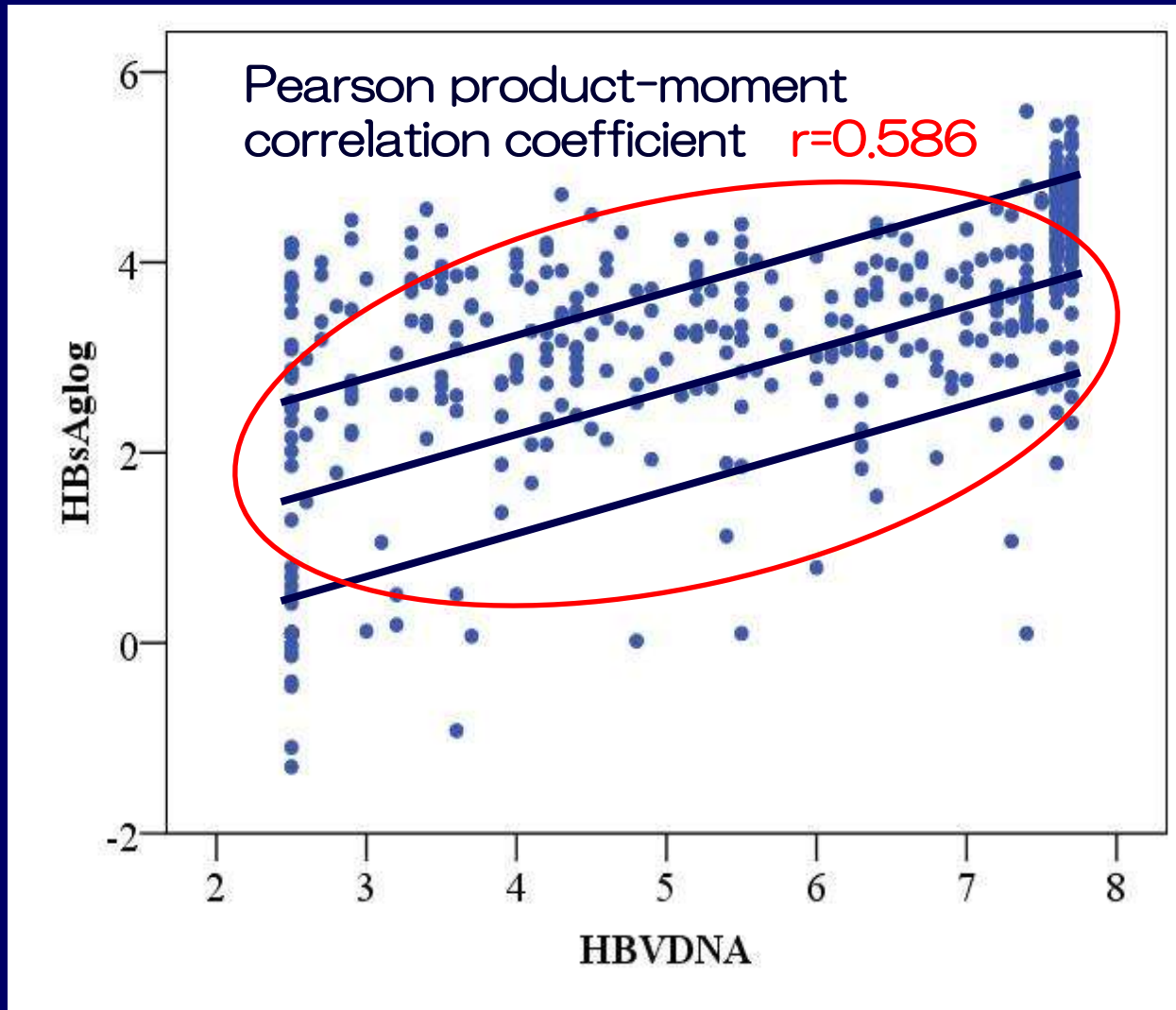


HBsAg定量

- ◆ HBVcccDNA量をよく反映している
 - HBe抗原陽性症例、陰性症例ともにHBs抗原とcccDNAは相関性がある
 - cccDNAは血清HBs抗原濃度と直接的に関連する
(Volz et al, Gastroenterology 2007)

- ◆ Integrated HBV DNAからも産生

HBsAg vs. HBV-DNA Levels

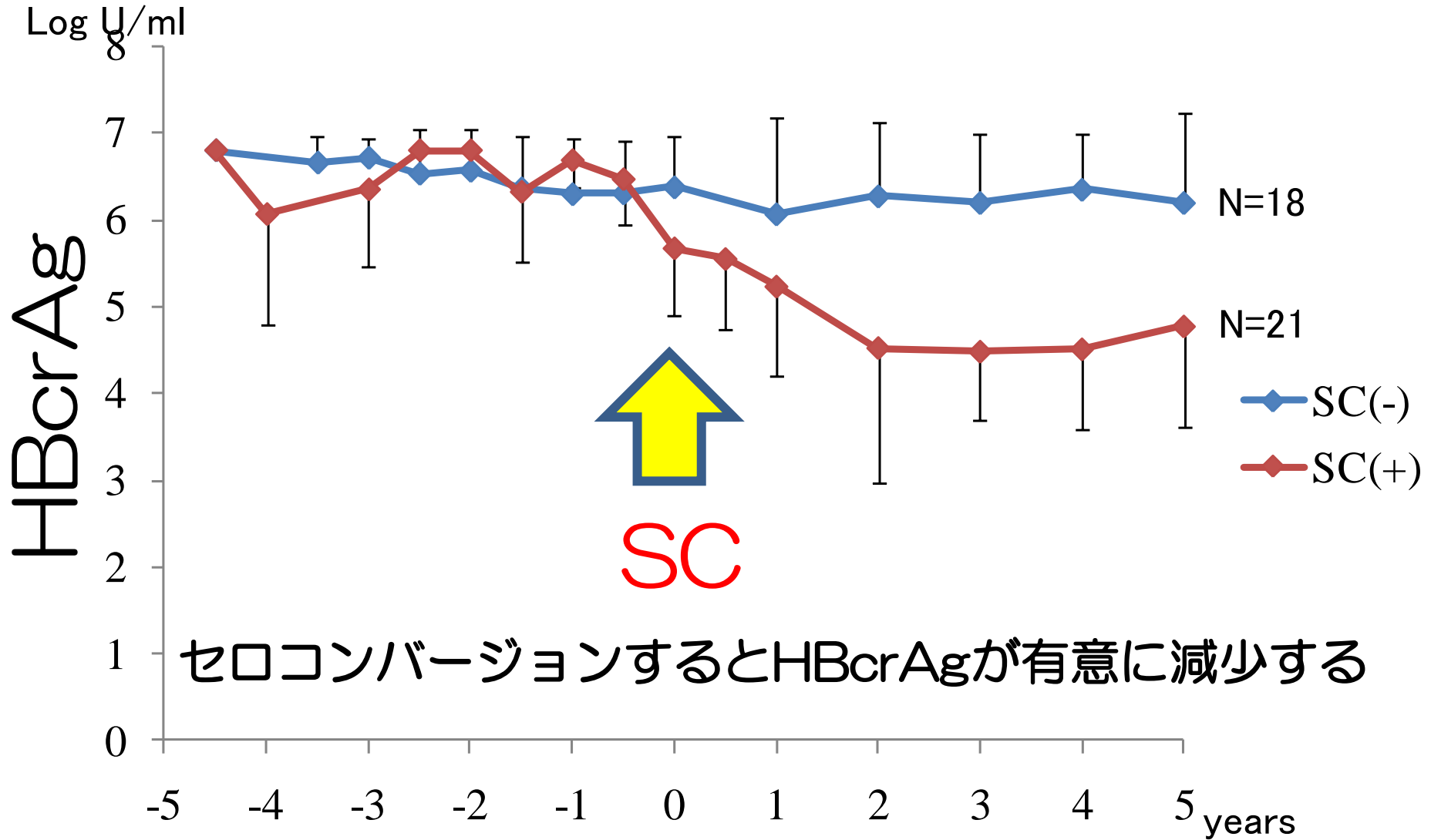


おおむねHBsAgとHBV-DNAはリンクしている
(Togo S, Arai M et al;JVH 2011)

HBV core related 抗原

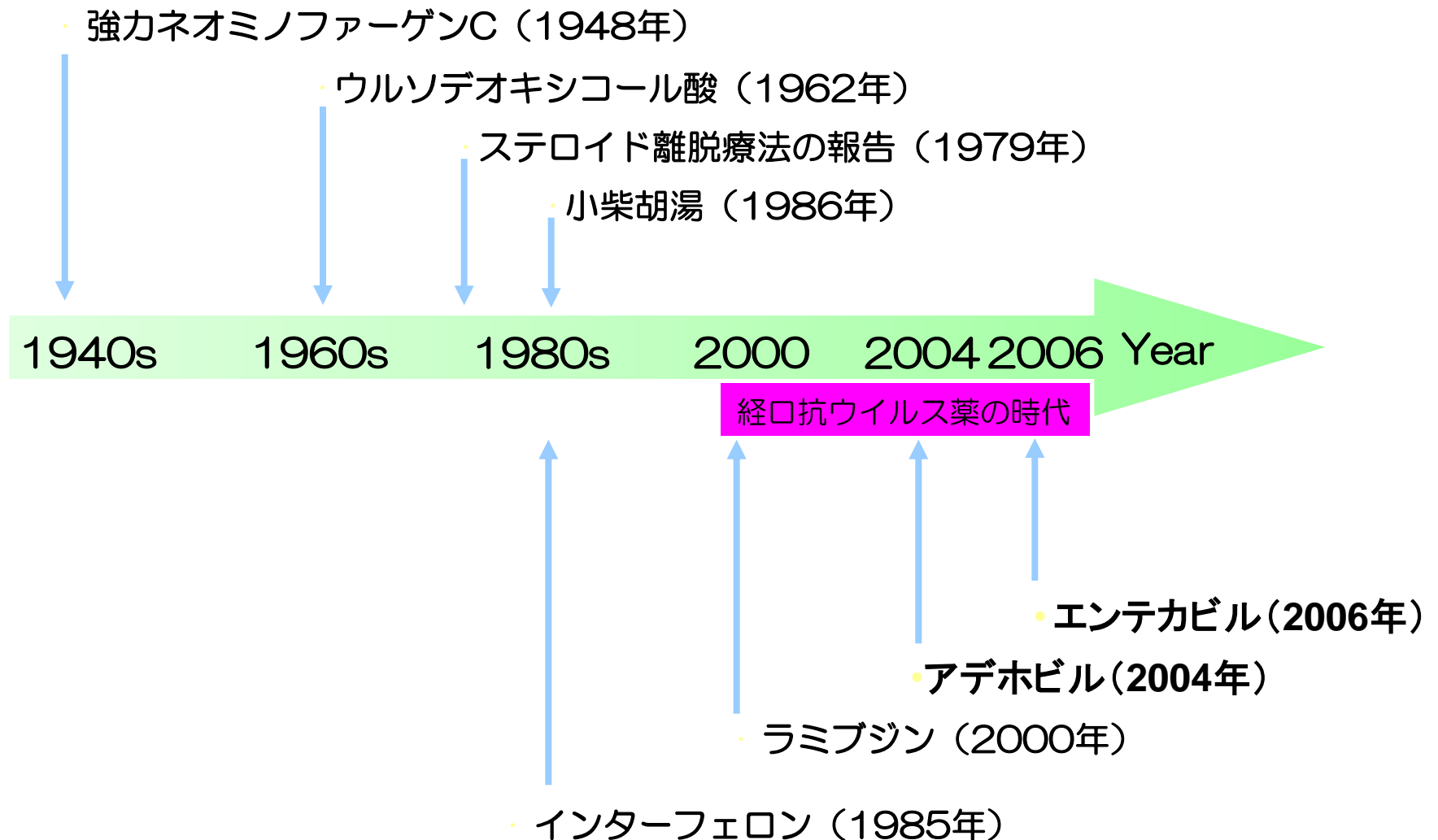
(HBcAgと HBeAgの総和)

セロコンバージョン 前後のHBcrAgの推移



セロコンバージョンするとHBcrAgが有意に減少する

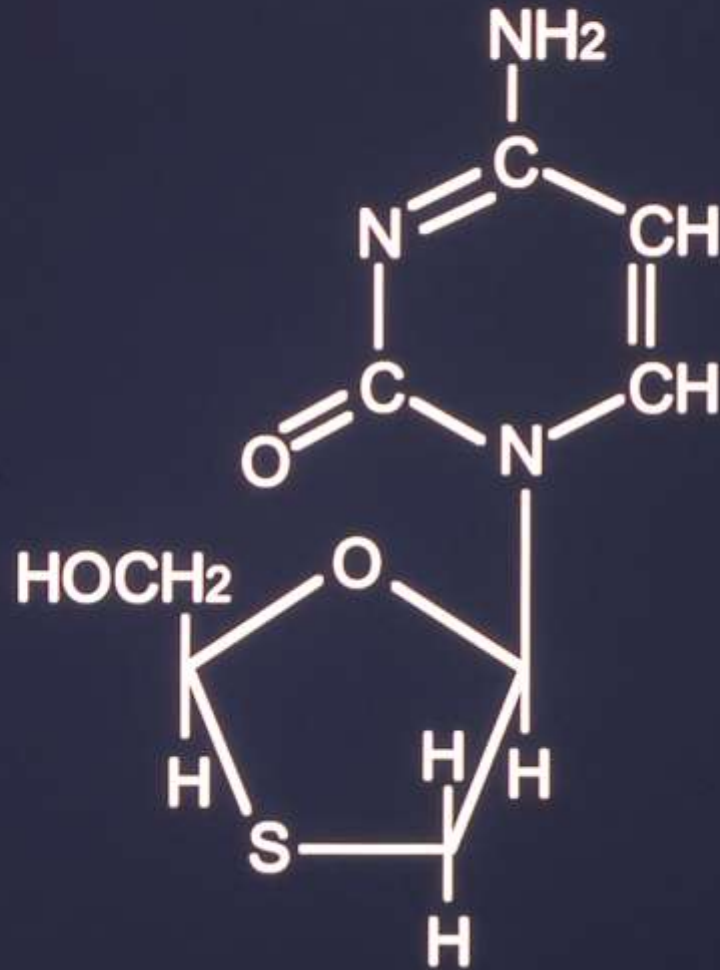
日本におけるB型慢性肝炎治療の歴史



抗HBV活性を有する核酸誘導体

- L-nucleotide
 - ラミブジン、エムトリシタビン、テルビブジン、クレブジン
- Acyclic phosphate
 - アデフォビル、テノホビル
- Cyclopentate
 - エンテカビル

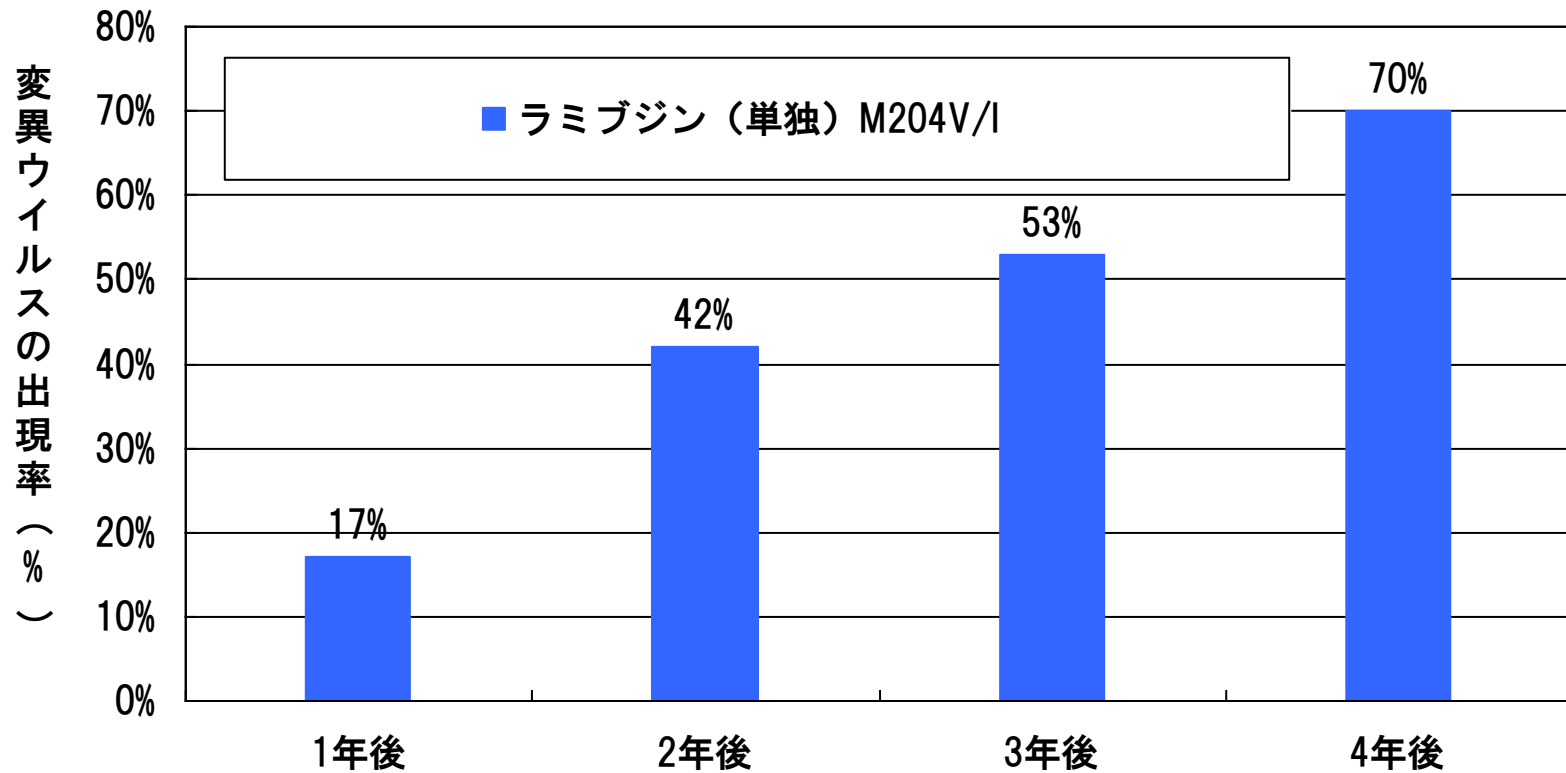
Lamivudine



ラミブジンの問題点

- YMDD変異の問題
- 投与中止後の再燃

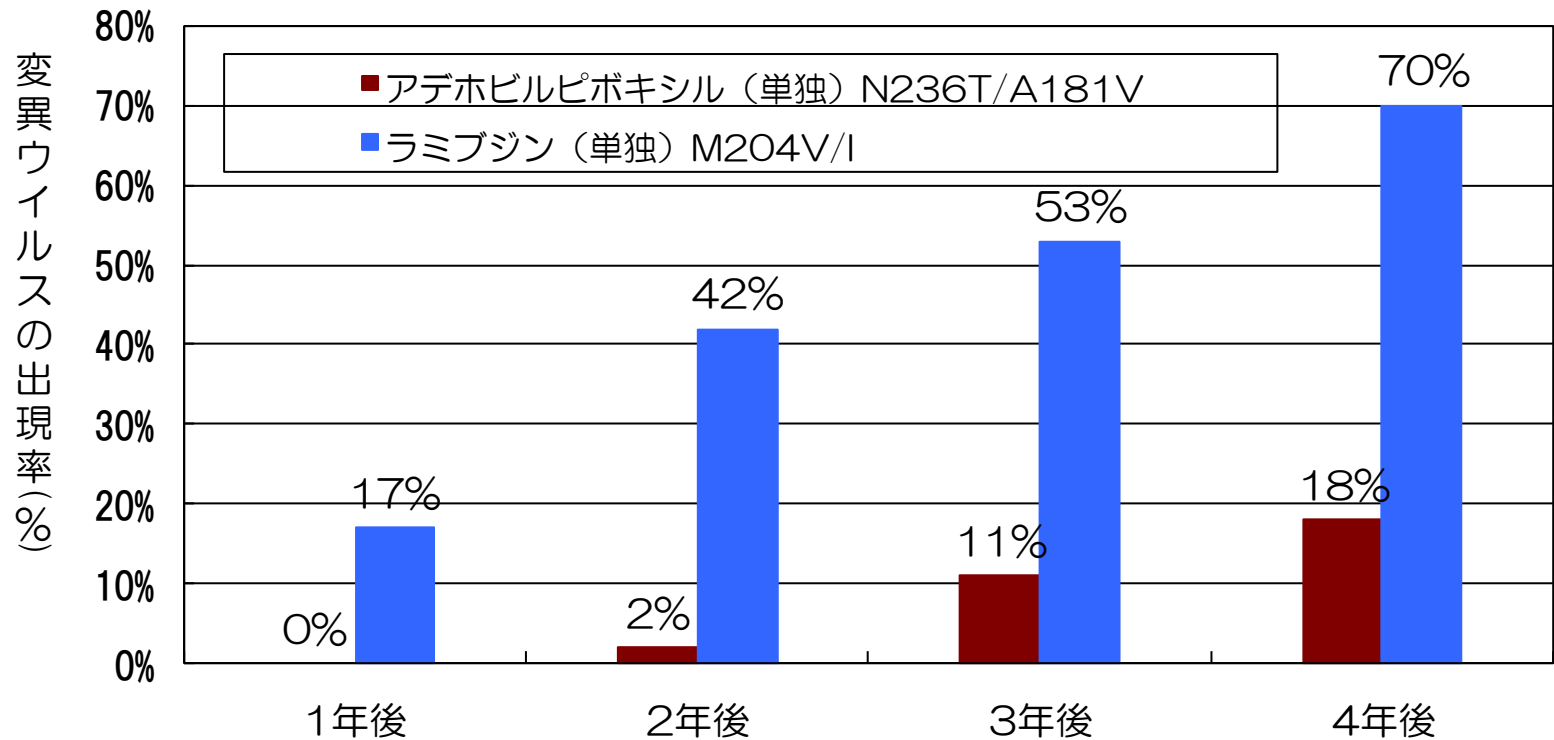
ラミブジンは変異株が出やすい



Zoulim F et al. Gastroenterology 2009, 137: 1593-608. 一部改変

アデフオビル

アデフォビルは変異株が比較的に出にくい



ラミブジン耐性B型肝炎に対する無作為化比較試験

	LAM+プラセボ群 (n=40)		LAM+ADV群 (n=38)	
	52週	104週	52週	104週
ALT値の正常化 (%)	5	10	41	49*
52週目からのHBV-DNA変化量中央値 (log ₁₀ copies/mL)	0.1	0.0	-4.9	-6.3
HBe抗原セロコンバージョン (%)	6	9	9	12
HBs抗原セロコンバージョン (%)	0	0	0	5

本邦全国治験より

ラミブジン耐性例ではアデフォビルを追加する
ラミブジン抵抗株は増殖能力が弱い可能性も示唆

エンテカビル

エンテカビルの作用機序

1. プライミング阻害

- ETV-TPはプライミングの段階において、ポリメラーゼとプライマーの鋳型となる最初の塩基の両方に結合し（本来結合するべきdGTPにETV-TPが置き換わる）、HBV複製の開始を阻害する。

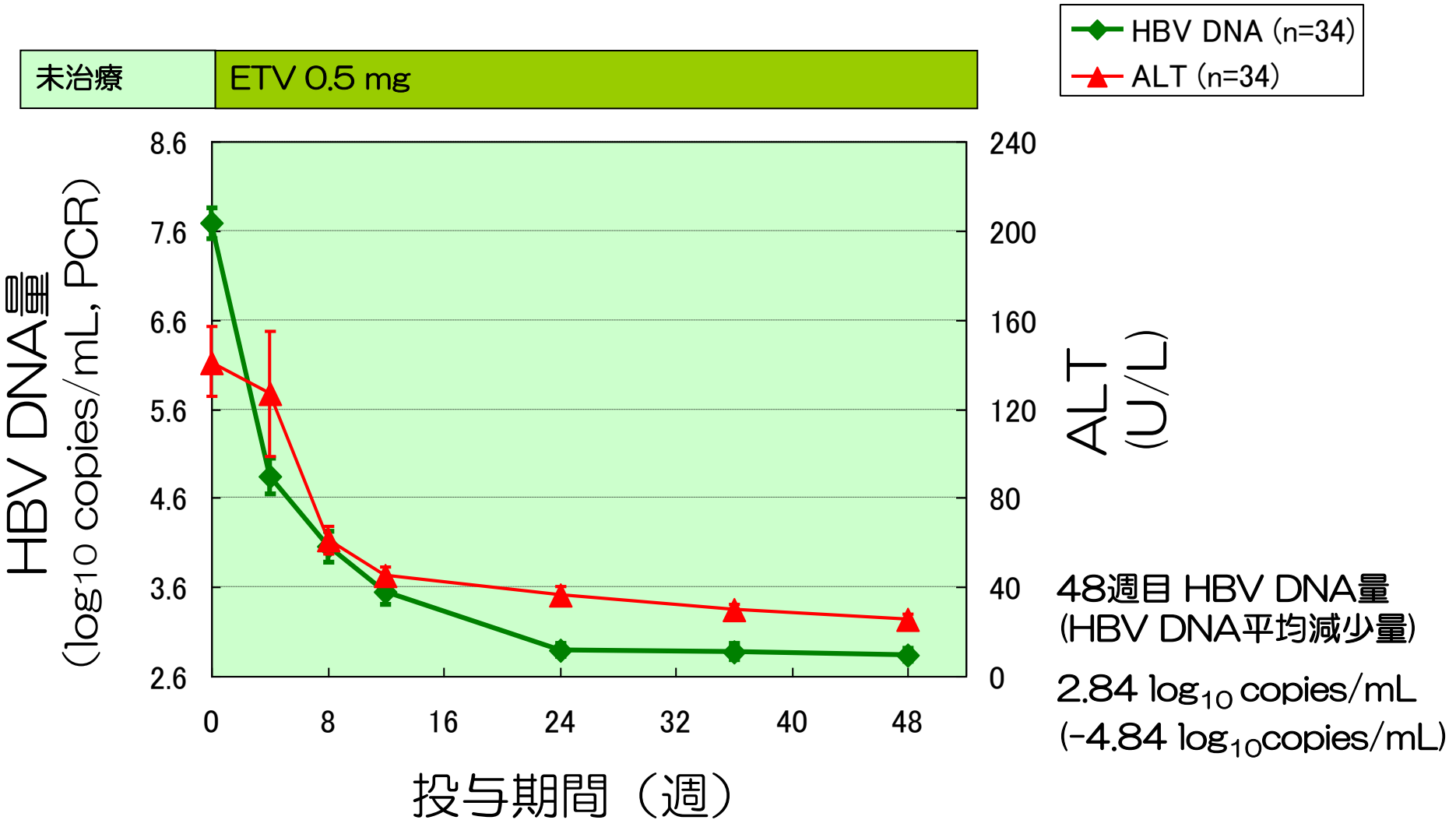
2. 逆転写阻害

- ETV-TPが、天然の塩基と置き換わることにより、マイナス鎖DNAの合成がストップする。

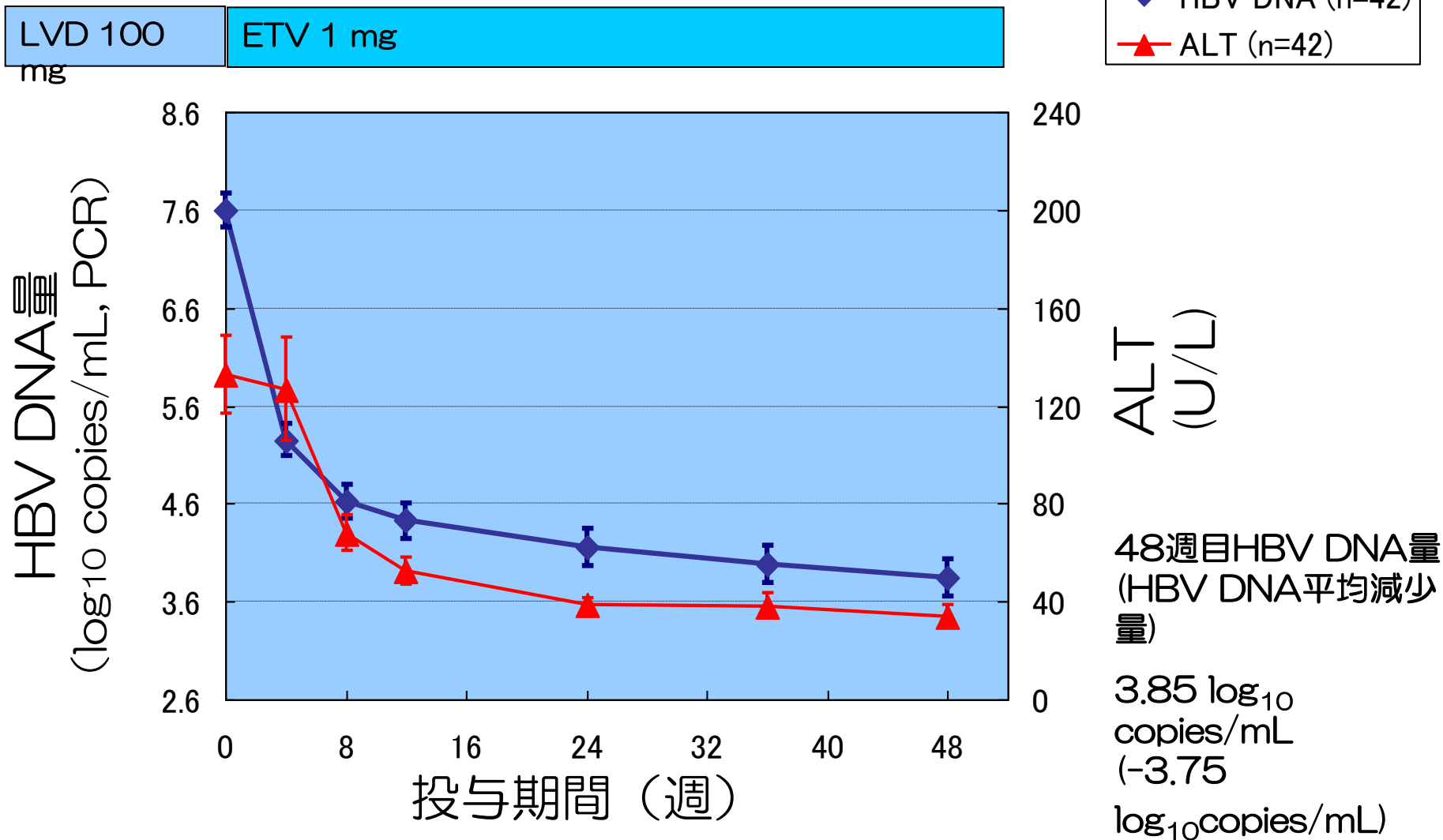
3. DNA合成阻害

- ETV-TPが、天然の塩基と置き換わることにより、プラス鎖DNAの合成がストップする。

未治療例に対する臨床試験 (ETV-053) HBV DNA 量及びALTの推移



LVD不応例に対する臨床試験 (ETV-052) HBV DNA 量及びALTの推移



各種核酸アナログの抵抗株出現頻度

耐性患者発生割合

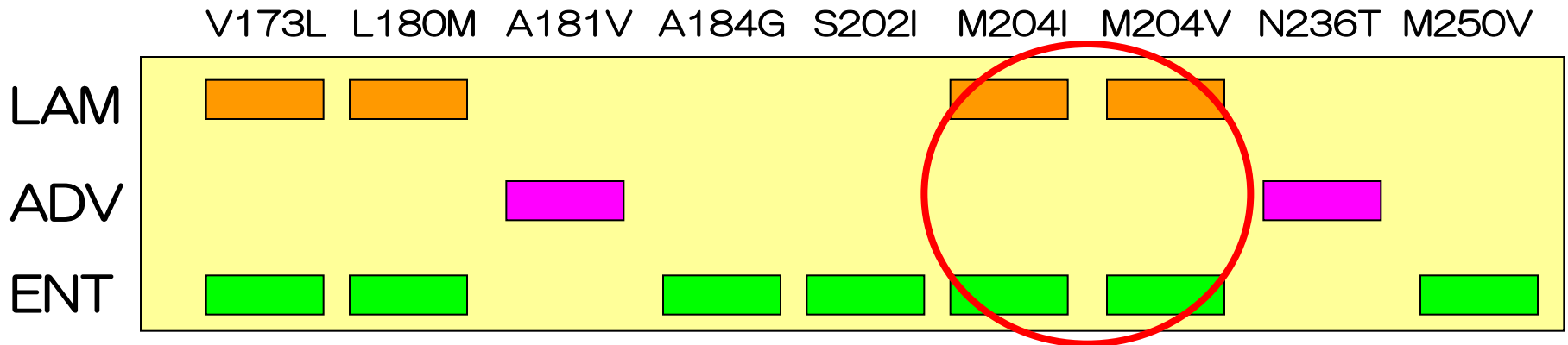
薬剤/年	1 st	2 nd	3 th	4 th	5 th	6 th
ラミブジン (未治療)	24	46	55	71	80	-
エンテカビル (未治療)	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2	1.2
エンテカビル (ラミブジン耐性)	6	15	36	46	51	57
アデフォビル (未治療)	0	3	11	18	29	-
アデフォビル+ ラミブジン (ラミブジン耐性)	1	2	4	4	-	-

自験例ではADV+LAM 52例で平均3年間で1例

Zoulim F et al. Gastroenterology 2009;137:1593-608.e1-2.を一部改変

抗HBV薬の交叉耐性

Reported HBV polymerase mutations by treatment



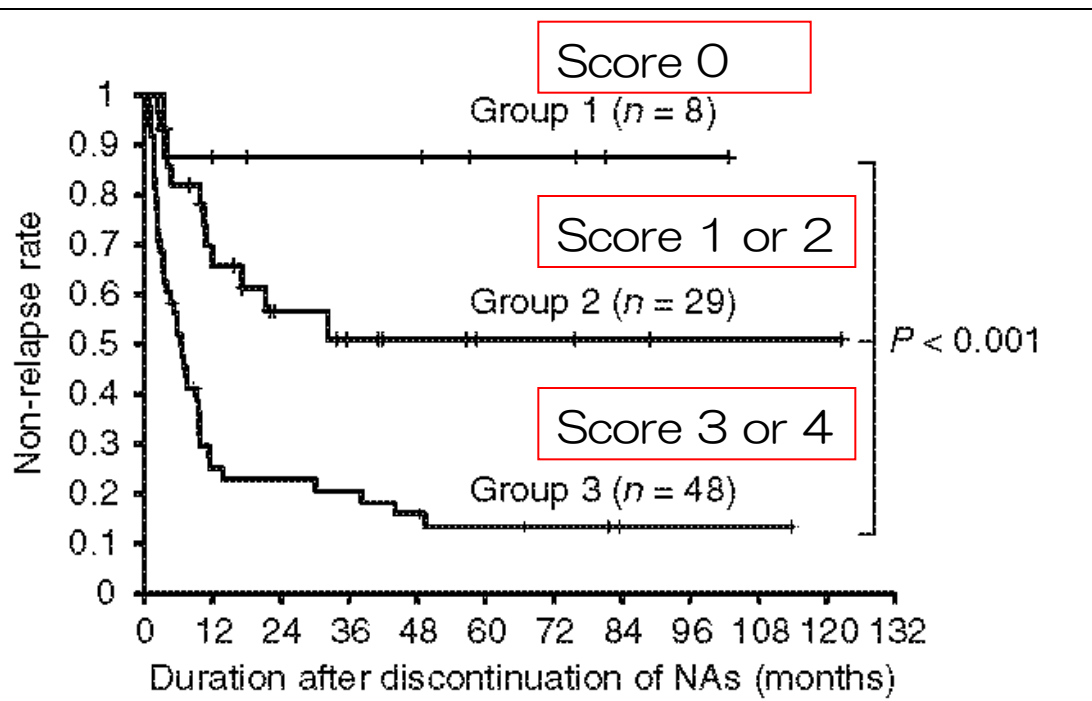
LAM: ラミブジン (ゼフィックス) ENT: エンテカビル
ADV: アデホビルピボキシール (ヘプセラ)

Antiviral Therapy 9,679-693,2004より改変

テノフォビル

- HBV/HIV重感染例に威力
- ラミブジン、アデフォビル耐性株にも有効
- アデフォビルよりも抗HBV効果は強い
- 本邦にて治験施行中

核酸アナログ中止推奨基準



HBVDNA < 3.0 logcopies/ml
and
HBeAg (-)

Score	HBsAg	HBcrAg
0	< 1.9	-3.0
1	1.9-2.8	3.0-3.9
2	2.9-	4.0-

Scoreが低値の場合、NA中止後のrelapseが有意に抑えられる

各種治療の中止にあたっては、

- HBVcore related antigen

- HBsAg

- HBV RNA

を考慮して決めるべきであろう

インターフェロン治療

- 抗ウイルス作用と免疫賦活作用を併せ持つ。
- インターフェロン治療により約3割でHBe抗原のセロコンバージョンが得られる。
- 肝予備能の少ない患者では副作用が強い。

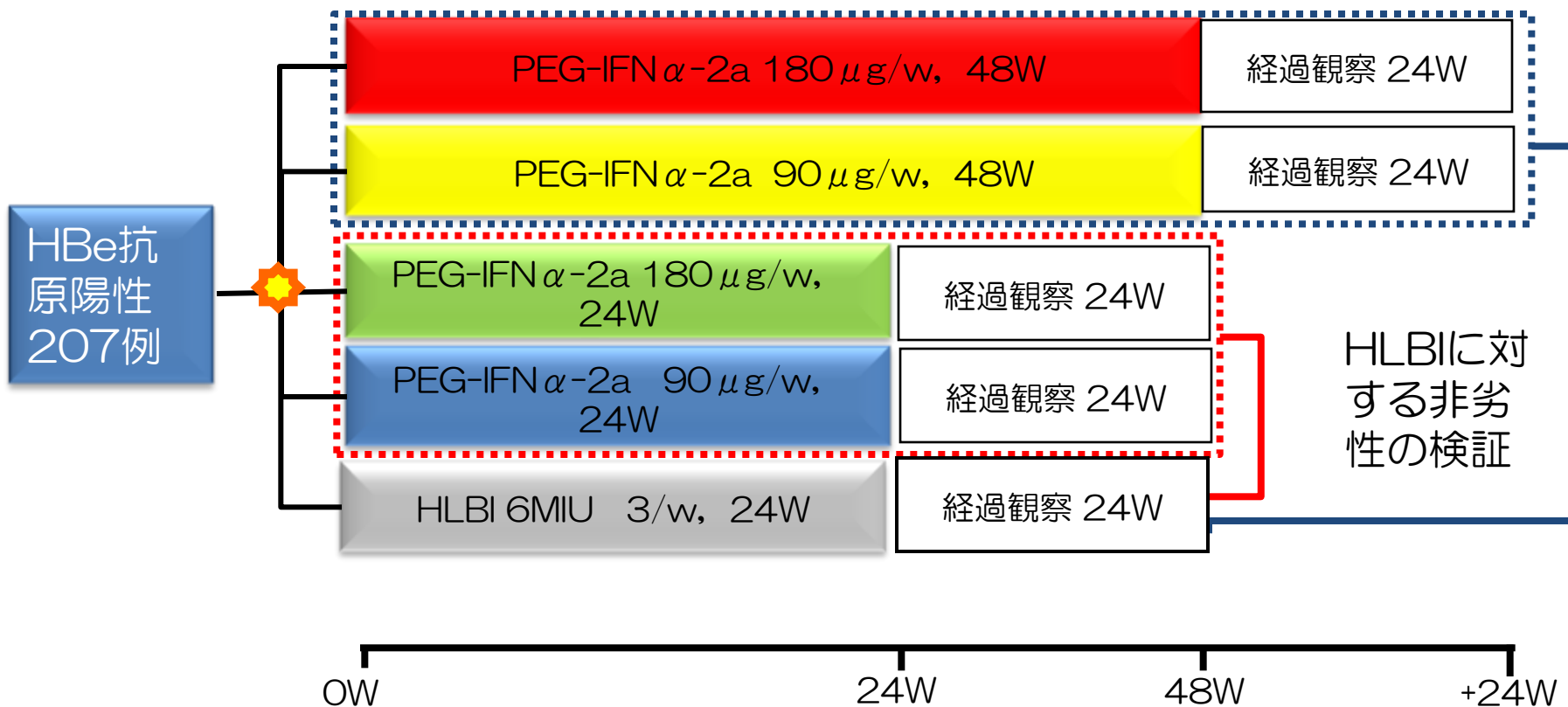
I FNによる15のRCTのmeta-analysis

	I FN投与群	非投与群
HBV陰性化率	37 %	17 %
Hbe抗原陰性化率	33 %	12 %
HBs抗原陰性化率	8 %	2 %

Wong DK et al: Ann Intern Med 1993; 119: 312-323

Lok AS et al: Gastroenterology 2001; 120: 1828-1853を改変

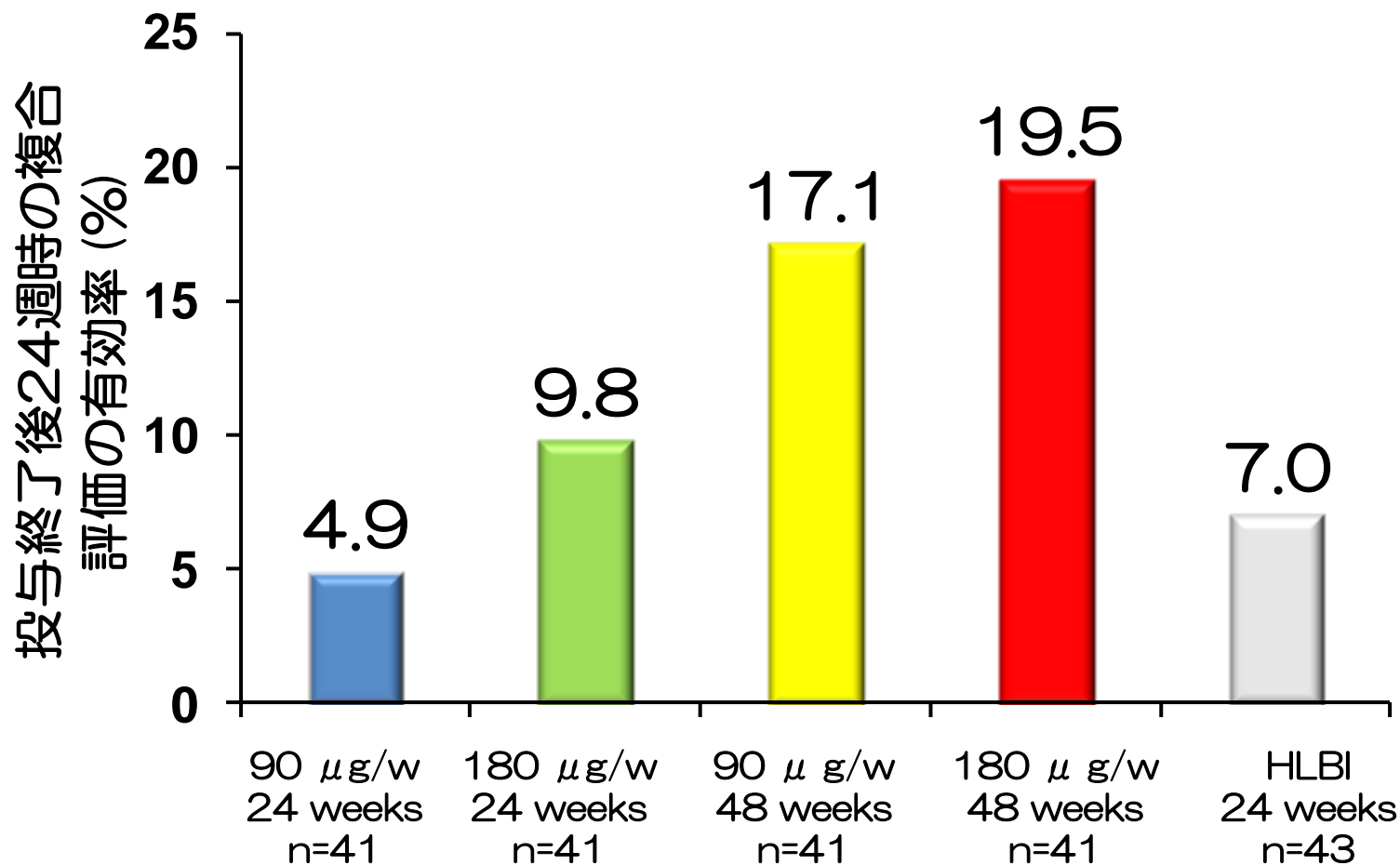
試験デザイン



☀️ : 無作為割付, PEG-IFN用量間二重盲検

投与群別有効率（複合評価*）

*:複合評価：HBe-セロコンバージョンかつHBV-DNA 陰性化
(5.0 Log コピー/mL 未満) かつALT 正常化 (40 U/L以下)



各種治療の適応にあたっては、

- HBV感染の自然史
- 各種薬剤の効果持続性
- 副作用などを考慮して

個々の症例に合わせて決めるべきであろう

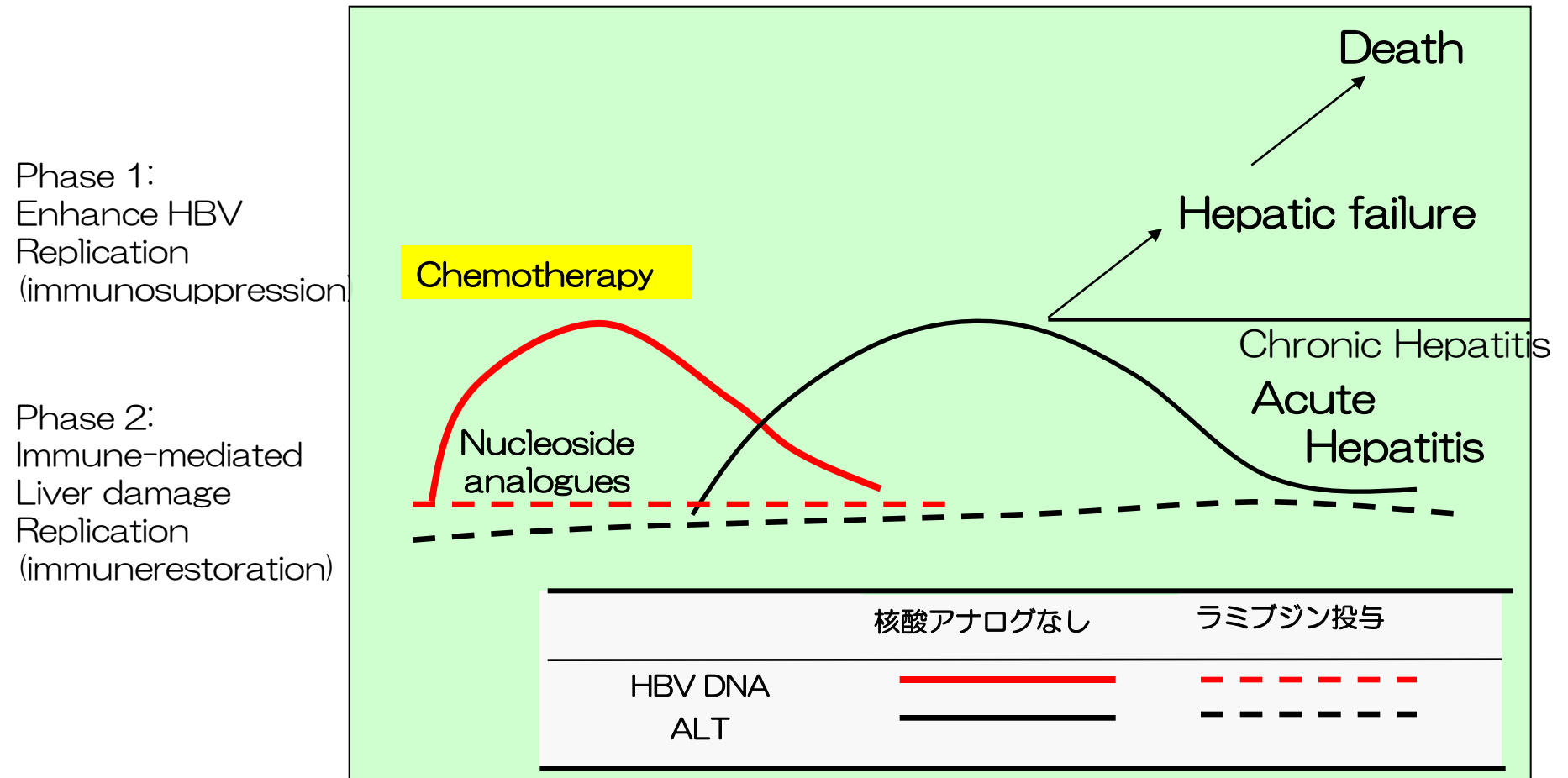
B型肝炎の最近の問題

◆HBV Reactivation

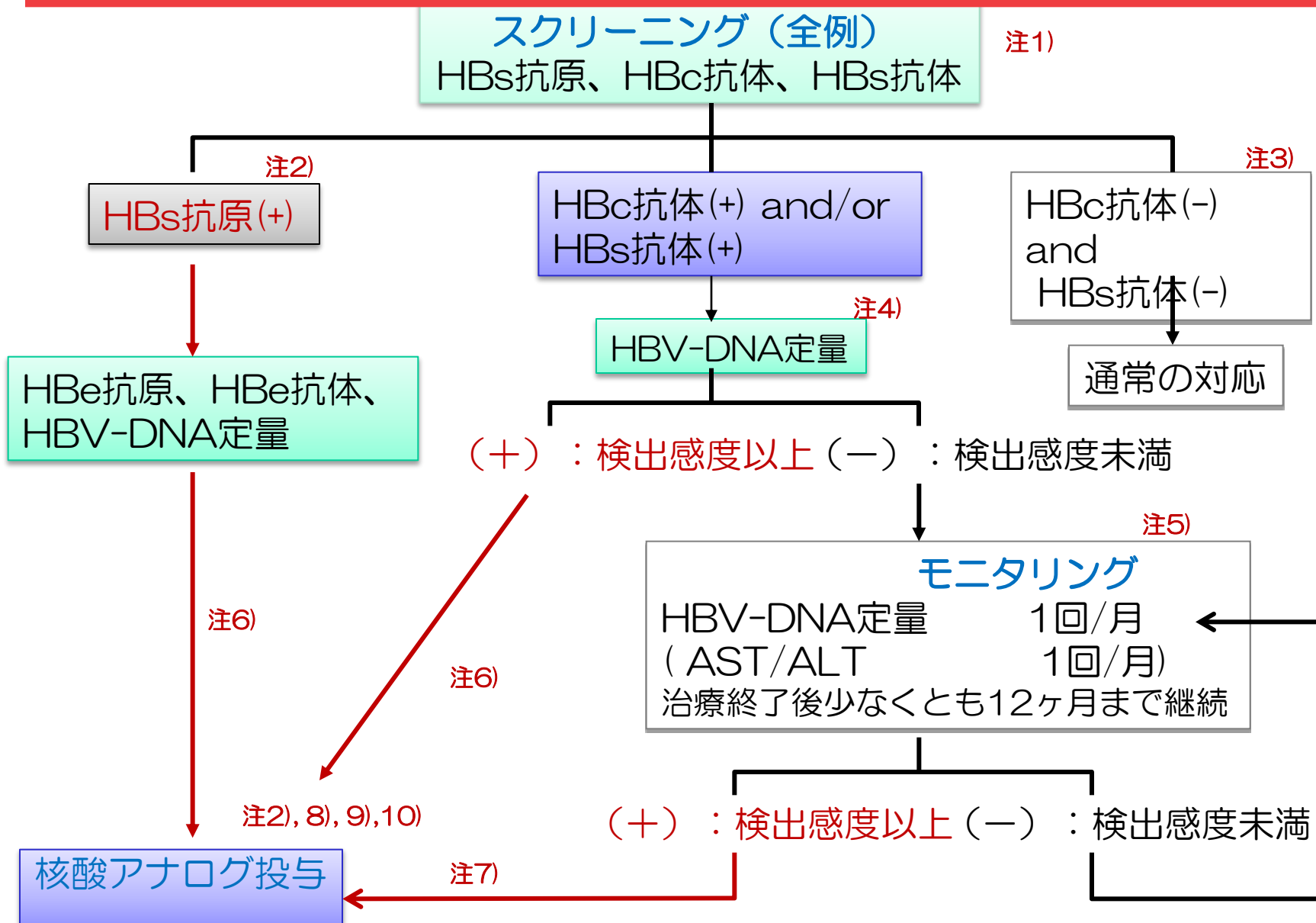
より強い、免疫抑制剤薬や抗がん剤によるリンパ腫、リュウマチ、癌などの治療によるB型肝炎急性増悪

◆de novo 肝炎

HBV 再活性化



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*



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 (持田、坪内先生)

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