

## 総 説

肝臓発癌環境をもたらすB型肝炎ウイルスならびにC型肝炎ウイルスの  
感染早期治療への転換：肝細胞癌ゲノム変異制御をみすえた治療適応拡大を  
めぐる海外ガイドライン変革の意義  
(耐性アソーシエイツミューテーションを含めて)

Conversions to an Earlier Onset Treatment for Infection with Hepatitis B Virus and  
Hepatitis C Virus Both of Which Supply Oncogenic Environment in the Liver:  
A Significance of Expanding Treatment Indications in Foreign Guidelines Intending  
to Prevent Genomic Alterations Causing Hepatocellular Carcinoma  
(Including Resistance Associated Mutations)

小 方 則 夫  
Norio OGATA

## 要 旨

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) とC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の持続感染状態は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) 発生母地をもたらす。旧来、肝炎治療の目的は上昇した血清ALT値を正常化させる、という常識であったが、創薬の進歩がありHCC防御を現実のものとした。HBV・HCVともに数十年間のウイルス大量かつALT値正常の期間にHCC発症準備ができあがる。このため、世界的に感染早期から全員治療の方向となり、最新のWHOガイドライン改訂がこの方策を決定づけた。

ウイルス肝炎治療の革命となった3TC臨床試験に始まる今日までの治療の変遷を概説し、最新の海外ガイドラインを紹介する。国内で初めての紹介となろう。

病院の悪性腫瘍制御診療の例としての知識となれば幸甚である。

## はじめに

ヒトウイルス感染に対して灯りをともした薬剤は抗ヘルペスウイルス薬、acyclovir<sup>1)</sup>である。核酸アナログの実用化であり、ヒト免疫不全症ウイルス (human immunodeficiency virus: HIV)・B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV)・C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) に対する抗ウイルス薬、さらにSARS-CoV-2に対するremdesivirへと続く。

1983年にHIVが発見された<sup>2)</sup>。その治療の歴史がHBV・HCV治療の手本である。

HIV感染症のend-stageは致死性後天性免疫不全

症 (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) である。2010年頃より早期治療開始でAIDS死を予防可能であることを根拠に、WHOが“Treatment as Prevention (TasP)”<sup>3)</sup>を世界に広めた。

HBV・HCV感染症のend-stageは肝硬変症・肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) である。抗ウイルス治療は肝炎鎮静からTasPの方向、すなわちHCCという悪性腫瘍に対する防御医療へ移り、2000年以降、とくに2015年以降の優秀な創薬により現実味をおびた。WHOは2017年に“2030年までの肝炎撲滅”を宣言した<sup>4)</sup>。この達成を目的にWHOガイドラインは世界全域20カ国以上のexpertsの議論を経て、HCV

新潟県立がんセンター新潟病院 臨床検査部、内科

**Key words** : B型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus), C型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus),  
肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma), 核酸アナログ (Nucleos (t) ide Analogues),  
直接型抗ウイルス薬 (Direct Acting Antivirals), タモキシフェン (Tamoxifen),  
耐性アソーシエイツミューテーション (Resistance Associated Mutation)

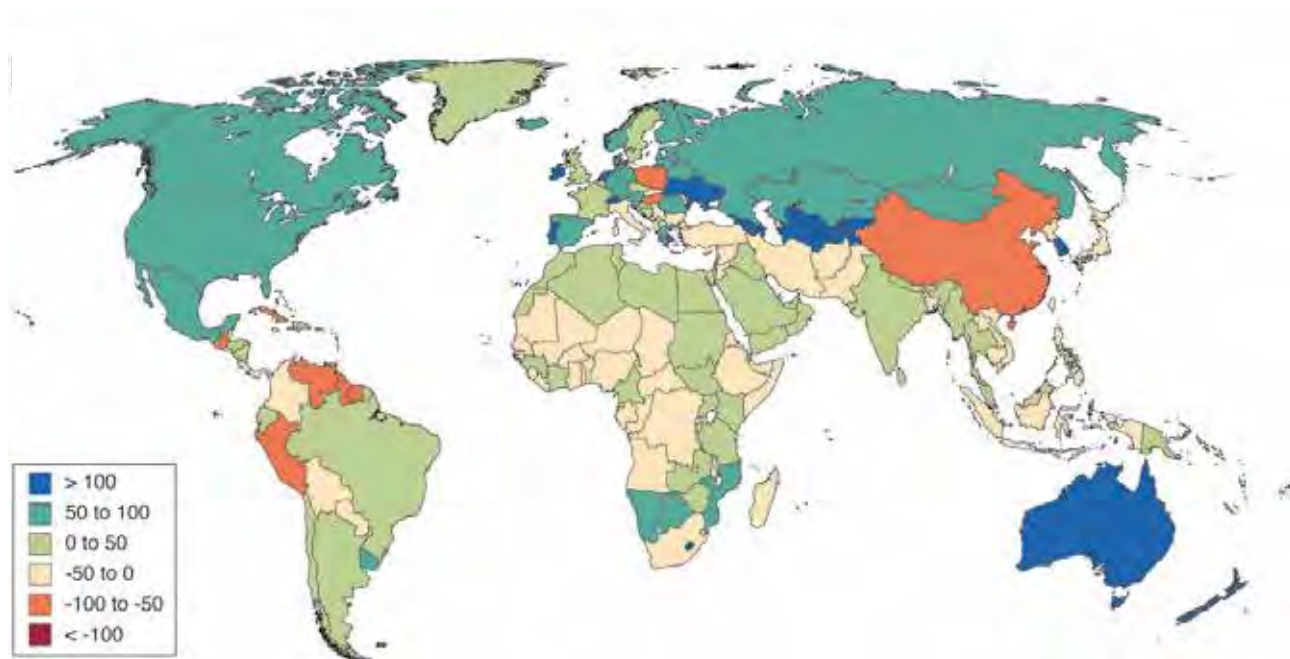


図1 世界規模のHCC疫学の推移

1990年～2019年の年齢調整発症率の変化, %表示. (文献7) を改変して引用

感染症は2022年10月に<sup>5)</sup>, HBV感染症も数年前から準備中との情報があり待っていたところ2024年3月に<sup>6)</sup>, 更新された。TasPで“全員治療”の方針である。これらWHO会議には日本からは一人も招聘されていない。今後の日本肝臓学会と医療行政を注視することになる。

上記, WHOガイドライン改訂を, 筆者らが開始した1996年の世界初のインターフェロン (interferon: IFN) フリー抗ウイルス薬臨床試験から始まるウイルス肝炎治療の進捗を概説したうえで紹介したい。現時点では国内で最初の紹介となろう。

本稿が新潟県立がんセンター新潟病院 (以下, 当院) における悪性腫瘍診療において, 治療のみならず防御にも多大な叡智と労力を要する例としての知識となれば幸甚である。

## I 進捗と背景

### 1 HCCの世界地理的疫学<sup>7)</sup> (図1)

HCCの発症頻度について, 中国を除くアフリカ・アジアの増加はHBV関連の増加, オセアニア・欧米の増加はHCV関連の増加, である。

本邦ではHBV関連は不変, HCV関連は激減, 相対的に増加しているのは代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: MASLD) を背景とするHCCである。

### 2 抗ウイルス薬によるHCC発症抑止効果概論

以下に記載する薬剤はすべてHCC発症率を低下させる<sup>8-13)</sup>。

### 1) IFNおよび併用薬

IFNは, B型肝炎に対しては1976年<sup>14)</sup>, C型肝炎 (非A非B型肝炎) に対しては1986年<sup>15)</sup>, 有効性が確認され承認された。しかし効果は限定的であった。B型慢性肝炎に対してはvidaravineや acyclovirとの併用が良好な効果を示した例もあったが<sup>16, 17)</sup> 承認には至らなかった。C型慢性肝炎に対してはribavirin (RBV) 併用が抜群の効果を上げ<sup>17)</sup> 承認された。

### 2) 経口抗ウイルス薬

HBV感染症に対して (-) 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine (3TC) の臨床試験の結果, 2000年に3TC, lamivudine (LVD) が承認されて以降, 4種のnucleos (t) ide analogues (NUCs) が承認された。HCV感染症に対しては2014年にasunaprevir (ASV) / daclatasvir (DCV) が承認されて以降降6組 (併用) のdirect acting antivirals: DAAs) が承認された。

## II HIV感染症に学ぶ抗ウイルス療法の基本

筆者は短期間ながら1998年からHIV感染者の診療に従事した経験がある。抗ウイルス療法新時代の希望が膨らんだ時期であった。

### 1 多剤併用療法

HIV感染症は1996年, 個々の薬剤耐性ウイルスを制御する多剤併用療法 (combination antiretroviral therapy: cART) 導入により絶望的感染症ではなくなった。

### 2 cART不成功の要因

下記が原則である<sup>18)</sup>。

#### 1) 薬剤要因

i) 薬剤の抗ウイルス効果が弱い, ii) 体内で代謝され活性物質となる効率が悪い, iii) ウイルス耐性バリアが低い。

#### 2) ウイルス要因

i) 高い複製能力: 治療開始時のウイルス総量が多い, ii) 悪い薬剤相性: 治療開始後のウイルス減少が遅い, iii) 薬剤耐性ウイルスの存在

#### 3) 患者さんの要因

complianceが悪い, 等。

### 3 全員早期治療

薬剤の長期(生涯)安全性が確立され, CD4細胞数に関わらず全員治療が定着した。

## Ⅲ 3TCの世界同時進行臨床試験

3TCは抗HIV薬として開発され, 数百万人の命を救った。HIV感染症治療中, 偶然重複感染していたHBV量の低下作用が認められた<sup>19)</sup>。

1995年に世界同時進行臨床試験が開始され, 筆者らは国内130余例のうち最多の20例を担当した<sup>20-26)</sup>。このexcitingな経験は今日でもウイルス肝炎診療に役立っている。

#### 1 治療経過(図2A)

第3相試験は52週間与薬である。20例中1例はadherence不良のため除外した。本症例は治療中は反応不良例と考えていたが, 臨床試験終了後に上記と判明した。この教訓は経口薬の治療反応不良の原因として最初に考える契機となった。

当時の市販HBV DNA定量法の検出限界は $10^6$  copies / mLであったため, 自ら(in house) nested PCRを実施した。検出限界は検体あたり3~5copiesで今日の市販PCRキットの鋭敏度より高い。

治療を完遂した19例の経過はviral breakthrough (VB) とhepatitis flare (HF) の様子により3パターンに分類可能であった。

1) 長期間反応型: 治療終了6ヶ月以上, 安定(図2A-1)。

2) 短期間反応型: 治療終了6ヶ月以内にVB/HF(反跳現象, 耐性ウイルスはない)(図2A-2)

3) 治療失敗型: 治療期間中にVB/HF(耐性ウイルスによる)。(図2A-3)

この症例群は, 治療開始前のHBV血中濃度が高く, 治療開始後のHBV減少速度は遅かった。上記, HIV治療の教訓のとおりである。筆者はグリチルリチン製剤大量連日与薬・一部副腎皮質ステロイド薬と併用で治療し52週間与薬を完遂した。

全国的にはこのVB/HFにより死亡例が発生した。HBVが凶暴な性格に変貌する時, 医師が対応に習熟していないと致死性となる。

## 2 塩基配列・アミノ酸の変異(図2B)

本試験後にアミノ酸番号変更があったため<sup>27)</sup>, それに従う。

治療不成功型ではP遺伝子逆転写酵素(reverse transcriptase: RT) 活性中心YMDD motif M204V/I変異が主体である。筆者らは世界で初めてRT domain全塩基配列を決定し, 結果L80I/Vを発見した<sup>23)</sup>。

変異ウイルスは適合力や複製力が減弱するため, 補完する変異を必要とする。それがL80I/Vである。この仮説を海外の施設がphenotypic resistanceとして証明し<sup>28)</sup> 世界的に認知された。

### 3 超高感度塩基変異検出法の開発と応用(図2C)

治療開始前の変異HBVの有無が課題として残った。PCR産物のdirect sequence法では塩基minor population検出は20%程度である。今日では(ultra) deep sequencing法で高感度に検出可能である。

ペプチド核酸(peptide nucleic acid: PNA)を使用するPCR法を開発した<sup>29-34)</sup>。PNAはDNAとの結合が強固で, これを野生型YMDD motifに結合させることにより変異型のみを検出する。鋭敏度は1/1000~2000程度を達成した。

この方法で, 自然界には耐性HBVは存在しないことを証明した<sup>32-34)</sup>。

## Ⅳ 耐性アソシエイツミューテーション

耐性ウイルスに生ずるアミノ酸変異は耐性アソシエイツミューテーション(resistance associated mutations: RAMs) と総称される。

新薬が続々と登場し, その都度, 筆者らが試行錯誤しながら挑んだ臨床的観察と遺伝子解析とが継承されている。

#### 1 抗HBV薬(図3)

HBVのNUCs標的はP遺伝子RT domainでありRAMsはこの領域に生じる<sup>35)</sup>。

S遺伝子のa-determinant<sup>36, 38)</sup>は中和抗体産生領域であり重複するこの領域に変異を生ずると不都合である。

C遺伝子のbasic promotor<sup>37, 38)</sup>は筆者らが世界で初めて劇症肝炎発症原因として複製力強化を指摘した領域であり, これらが機能することがある。

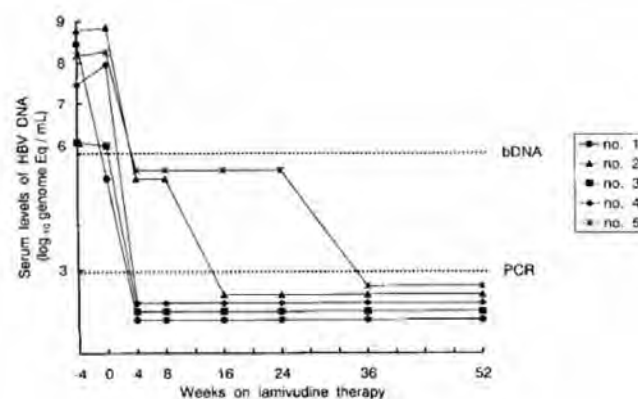
2024年9月現在, i) LVD, ii) entecavir (ETV), iii) tenofovir (TFV), が使用可能である。

##### 1) LVDとadefovir (ADV)

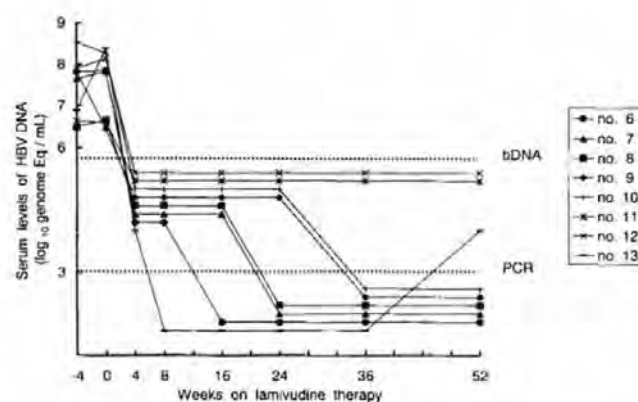
LVDは2000年に承認を得た<sup>39, 40)</sup>。primary RAMsのM204I/V発生は高頻度で, 1年で23%, 5年で65%に達する<sup>41)</sup>。VB/HFは1年で10%, 5年で20%とされる<sup>41, 42)</sup>。

ADVはLVDのrescue drugとして2004年に承認を得た<sup>43-45)</sup>。primary RAMsはA181T/V・I233V・N236T/Vであり, LVDとの交差耐性がないため一定の効果

## A-1. Long-term responders



## A-2. Short-term responders



## A-3. Poor responders

(Viral breakthrough &amp; Hepatitis flare during treatment)

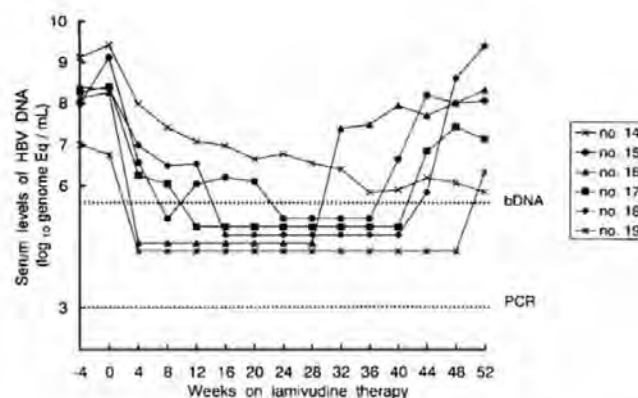


図2 3TC世界同時進行第3相臨床試験結果

A. 抗ウイルス効果の3パターン

をみた。2008年には単剤での承認を得た<sup>46, 47)</sup>。

## 2) ETV

ETVは2006年に承認を得た<sup>48, 49)</sup>。耐性バリアが高い。primary RAMsはL180M + M204I/Vである。RAMs出現は、1年で、naïve 症例は0.9%、LVD refractory症例では20.1~39.5%であった。naïve 症例10年間の追跡調

査でVB/HFは、5年間で1.5%、10年間で2.5%と低率である。RAMsを伴う<sup>50)</sup>。

RTdomain以外の変異もある<sup>51)</sup>。

## 3) TFV

2種類の製剤がある。i) tenofovir disoproxil fumarate (TDF) は2014年、そのプロドラッグ、ii)

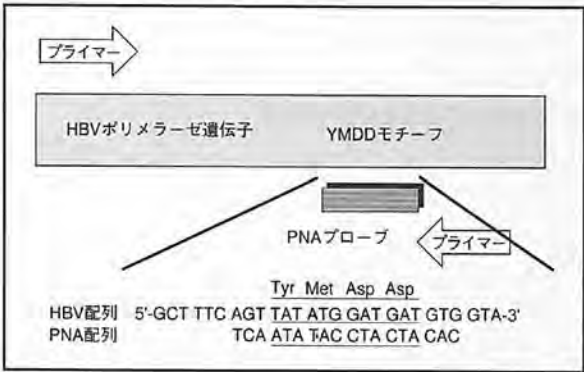
B

| Genotype / Patient no. | Response   | Amino acid position |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | Motif A |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|------------------------|------------|---------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|                        |            | 353                 | 359 | 362 | 369 | 396 | 399 | 401 | 422 | 426 | 428 | 455 | 463 | 470     | 472 | 473 | 475 | 477 | 480 | 484 | 485 | 491 | 497 | 499 |  |
| Genotype B             |            | A                   | R   | T   | V   | S   | N   | R   | D   | L   | L   | S   | S   | H       | H   | R   | M   | N   | D   | R   | N   | M   | Y   | R   |  |
| no. 1                  | Long-term  | N                   | I   |     |     |     | S   |     | N   |     |     |     |     |         |     | G   |     | D   |     |     |     | L   | F   |     |  |
| Genotype C             |            | T                   | N   | I   | V   | S   | S   | H   | N   | L   | L   | P   | S   | Y       | H   | G   | M   | D   | D   | R   | N   | L   | F   | R   |  |
| no. 2                  | Long-term  |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 3                  | Long-term  |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 4                  | Long-term  |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 5                  | Long-term  |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 6                  | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 7                  | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 8                  | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 9                  | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 10                 | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 11                 | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 12                 | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 13                 | Short-term |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 14                 | Poor       | I*                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 15                 | Poor       |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 16                 | Poor       |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 17                 | Poor       |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 18                 | Poor       |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| no. 19                 | Poor       |                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

| Genotype / Patient no. | Response   | Motif B |     |     |     | Motif C |     |     |     | Motif D |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|------------------------|------------|---------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
|                        |            | 510     | 526 | 528 | 546 | 550     | 564 | 567 | 568 | 569     | 570 | 584 | 609 | 612 | 613 | 632 | 635 | 655 | 663 | 665 | 679 | 682 |  |  |  |
| Genotype B             |            | L       | L   | Q   | A   | M       | E   | Y   | A   | A       | V   | Q   | E   | V   | L   | V   | R   | M   | A   | Q   | K   | L   |  |  |  |
| no. 1                  | Long-term  |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Genotype C             |            | L       | L   | Q   | A   | M       | E   | F   | T   | S       | I   | N   | E   | V   | L   | V   | R   | M   | S   | Q   | K   | L   |  |  |  |
| no. 2                  | Long-term  |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 3                  | Long-term  |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 4                  | Long-term  |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 5                  | Long-term  |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 6                  | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 7                  | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 8                  | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 9                  | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 10                 | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 11                 | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 12                 | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 13                 | Short-term |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 14                 | Poor       |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 15                 | Poor       |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 16                 | Poor       |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 17                 | Poor       |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 18                 | Poor       |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| no. 19                 | Poor       |         |     |     |     |         |     |     |     |         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |

Revised nomenclature <sup>27)</sup>: RT 426 → 80; RT 428 → 82; RT526 → 180; RT 550 → 204

C

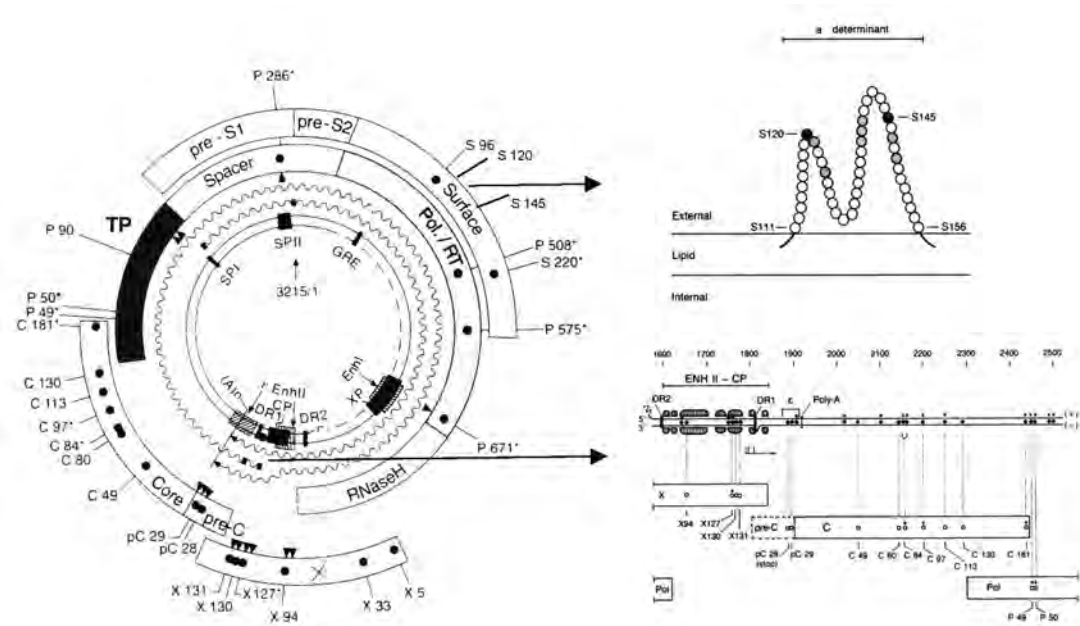


B. 抗ウイルス効果別, HBVポリメラーゼ遺伝子RT domain アミノ酸変異 (文献20, 22, の公表内容, 文献21, 23, 24, 25, 26より引用)  
C. Peptide nucleic acid-mediated PCR clamping法の原理 (文献31, 32の公表内容, 文献29, 30, 33, 34より引用)

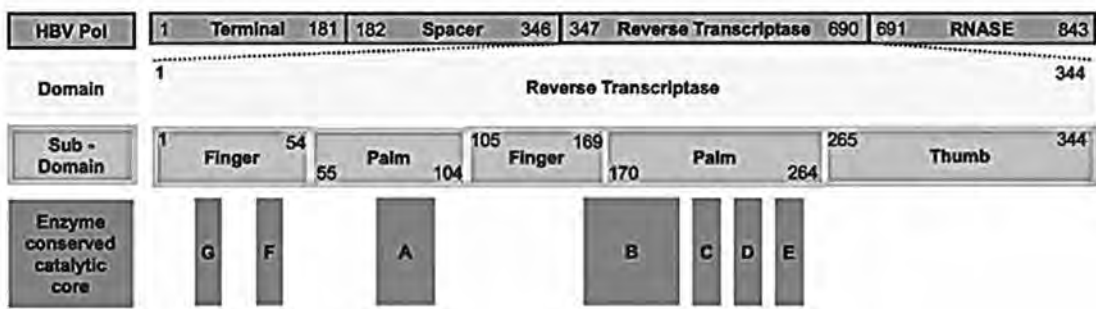
tenofovir alafenamide (TAF) は2017年に承認を得た<sup>52-53)</sup>。耐性バリアが高い。腎障害・骨障害を懸念する症例は後者が推奨される<sup>54)</sup>。  
primary RAMsはないが他剤との併用でRAMs報告が急増している<sup>55-62)</sup>。naïve症例10年間の追跡調査でVB/HFは存在するが低率である。LAMsについては不明である<sup>63)</sup>。

4) 今後  
ETV・TAFともに予想外のRAMsによるVB/HFが起こる恐れがある。  
新薬の実用化を期待したい<sup>64)</sup>。  
2024年 8 月, GlaxoSmithKline (GSK) 社が開発したbepirovirsenが, 米国FDAについて本邦においても先駆的医療品の指定を受けた。

A



B



C

| NUCs               | RTS-A      |     |      |       |      |      |      |       |      |      | RTS-B |      |      |            |             |      |      |   |   |   |   |   |
|--------------------|------------|-----|------|-------|------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|------------|-------------|------|------|---|---|---|---|---|
|                    | H35        | H55 | S78† | L80†† | S106 | H126 | D134 | R153  | I163 | I169 | V173  | L180 | A181 | T184       | A186        | V191 | A194 |   |   |   |   |   |
| LVD: TN**          | R          |     |      | I/V†† |      |      |      |       |      |      |       |      |      |            |             |      |      |   | L | M | S | S |
| ADF: TE***<br>TN** |            |     |      |       |      |      |      |       |      |      |       |      |      | T/V<br>T/V |             |      |      |   |   |   |   |   |
| ETV: TE**<br>TN*** | T          |     |      |       |      |      |      |       |      | V    | T     | L    | M    |            | G/S/<br>A/I | T    |      |   |   |   |   |   |
| TFV: TE**<br>TN*** | N/Q<br>N/Q | T†  |      | C     |      | Y    | E    | W/Q/R | V    |      |       | L    | M    | T/V        | L           |      | I    | T |   |   |   |   |

| NUCs               | RTS-C |          |            |      |       | RTS-D |      |      |      |      | RTS-E |      |      |      |      |   |     |  |
|--------------------|-------|----------|------------|------|-------|-------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|---|-----|--|
|                    | A200  | S202     | M204       | V207 | S219  | F221  | S223 | L229 | I233 | N236 | D237  | Y245 | M250 | D263 | L269 |   |     |  |
| LVD: TN**          |       |          |            | V/I  | I/L/M | G/V/W |      |      |      |      |       |      |      |      |      | I |     |  |
| ADV: TE***<br>TN** |       |          |            |      |       |       |      |      |      |      |       |      |      |      |      | V | T/V |  |
| ETV: TE***<br>TN** | V(R?) | I/G<br>G | V/I<br>I/V | A    |       |       |      |      |      |      |       |      |      | H    | V    |   |     |  |
| TFV: TE***<br>TN** | V     | V/I      |            | Y    |       |       | A    |      |      |      |       |      | T    | T    | E    |   | I   |  |

\* RTS, Reverse transcriptase subdomains.  
\*\* TN, treatment naive.  
\*\*\* TE, treatment experienced including combination with other NUCs.  
† The S78T is a compensatory RAM associated with S gene codon C69 mutation.  
†† The L80IV is a compensatory RAM enhancing viral replication, that has been discovered by Ogata et al.

図3 HBV感染症に対するNUCsと薬時のRAMs

- A. HBVゲノム，劇症肝炎惹起株strain HT（文献36, 38）を改変して引用），中和活性回避株strain AS（文献37,38）を改変して引用）  
B. HBV RT domain  
C. 各NUCsと薬時に発生するRAMs（文献35, 39-63）より引用）



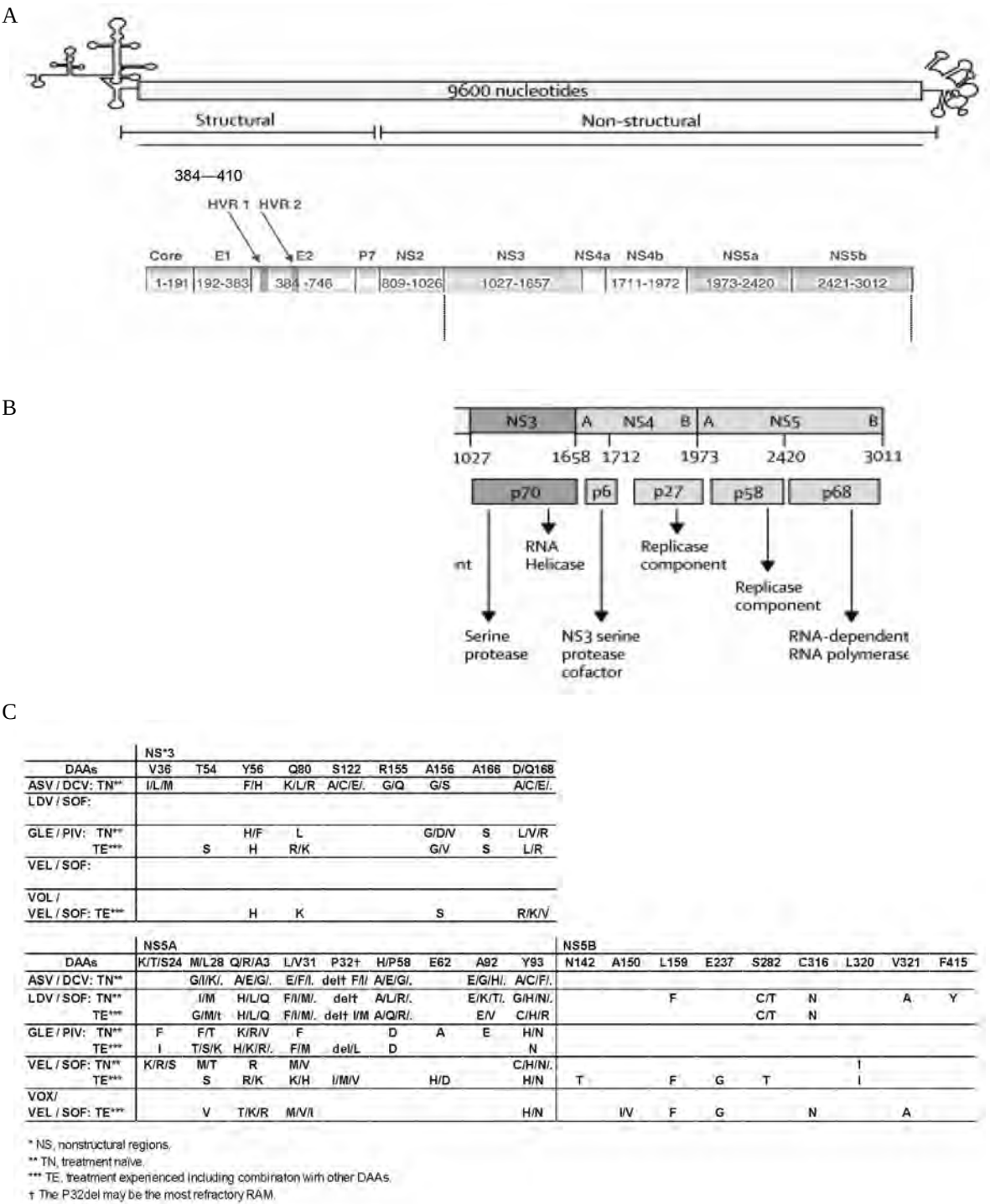


図4 HCV感染症に対するDAAsと薬時のRAMs

- A. HCVゲノム，世界原型strain H77（文献65）より引用）  
B. HCV Non-structural proteins  
C. 各DAAsと薬時に発生するRAMs（文献 64, 66-95）より引用）

2 抗HCV薬（図4）

HCVのDAAs標的は非構造領域（non-structural region: NS）3・5A・5BでありRAMsはこれら領域に生ずる<sup>65)</sup>。

RNAゲノムであり変異しやすい<sup>66)</sup>。

2024年9月現在，i）ledipasvir（LDV）/sofosbuvir（SOF），ii）glecaprevir（GLE）/pibrentasvi（PIV），iii）velpatasvir（VER）/SOF が使用可能である。なお，NS3/4A protease inhibitor，voxilaprevir（VOX）は本邦では非販売である。

## 1) ASV/DCVとLDV/SOF・RBV/SOF

ASV/DCVは2014年に承認を得た<sup>67)</sup>。しかしRAMsが高頻度のため米国FDAや欧州EMAへの認可申請は行われなかった。米国FDAはほぼ同時期にLDV/SOFを承認し、翌年2015年版米国ガイドラインには最初のDAAsとして記載されている。その頃本邦ではASV/DCVの多重RAMsによるVB/HFの騒動の真っ只中であった。当時の本邦ガイドラインには、「耐性テスト、すなわち治療開始前にNS3 region D163, NS5A region L31・Y93の変異を検査することが望ましい」とあるが、保険非適用であるため実施施設は限定され、さらに非専門医らが乱脈に処方した。筆者らは全例耐性テスト実施し変異がないことを確認後治療し、幸い6例全員に永続的反応を得た。しかし全国的には多くの治療不成功例を生み出す結果となった。

約1年後に、LDV/SOFが遺伝子型1に承認を得た<sup>68, 69)</sup>。RBV/SOFは遺伝子型2に承認を得た。臨床試験成績は良好であった。筆者らも前者16例全員に、後者3例全員に、永続的反応を得た。

心痛むことは、ASV/DCV治療不成功例はその後LDV/SOF治療を受けても治療不成功例が多かったことである。ある報告では、治療成功率は、前治療歴なしは98%に対して前治療歴ありは69%の低率であった<sup>70)</sup>。

また、難治であるP32delが初めて報告された<sup>71)</sup>。

この後2組のDAAsが承認を得た。効果もあったが複雑なRAMsが生成されることとなった<sup>72)</sup>。販売中止となっている。

## 2) GLE/PIV

pangenotypicである。2017年に承認を得た<sup>73-80)</sup>。臨床試験成績はとても良好である。筆者も透析患者2例を含め18例全員に永続的反応を得た。

前治療によるRAMsが多数存在しても一部を除き克服できる状態となり難治性RAMsが残った<sup>81-83)</sup>。

本邦における臨床試験の論文は、海外開発企業が執筆している<sup>76)</sup>。上記、本邦におけるASV/DCVによる安易な初治療、ついでLDV/SOFによる拙速な再治療、等を批判的に論じている。このことを国内で言及することが困難な状況が学会で醸成されていたために、この論を是とした日本人医師は多かったと思う。

## 3) VER/SOF

pangenotypicである。2019年に非代償性肝硬変の適応(DAAsでは初めて)を得て、2022年に慢性肝炎・代償性肝硬変の適応を得た<sup>85-90)</sup>。臨床試験成績はとても良好である。

RBVの併用が有効である<sup>91)</sup>。

## 4) VOX/VEL/SOF

海外ではDAAs治療不成功に広く使用され、良好

な成績を得ている<sup>92-95)</sup>。

## 5) 今後

血清型ではなく遺伝子型を決定すべきである。血清型は遺伝子型3の検出には不適格である。RAMsはNS5A regionのL31・Y93変異を基本にP32delとA90Kが難治とされる。同regionのRAMsは2年以上持続する<sup>96)</sup>。検索するにはdeep sequencingを必要とする<sup>97)</sup>。

治療期間の短縮が試みられている<sup>98)</sup>。

## V B型肝炎に対する抗ウイルス治療の実際(図5)

## 1 B型急性肝炎(図5A)

1) 遺伝子型A感染例<sup>99)</sup>(図5A-1)

北米型遺伝子型Aの日本への流入が始まりこれが慢性化しやすい、との論文<sup>100)</sup>で急性期の治療が推奨されていた。その2症例である。いずれも比較的重症でもあったためETV治療を行い、結果、治癒した。

しかし、遺伝子型A流行地である米国では急性肝炎の治療適応はない。

## 2) 乳癌術後tamoxifen長期内服中に発症し、特異な経過を示した症例(図5A-2)

遺伝子型Cであり通常は慢性化しない症例である。治癒に向かうはずの時期にHBs抗原量・HBV DNA量が急増した。このような急性肝炎経過は文献上みあたらない。治療介入なしでは重篤なHFが起こる恐れがあるためTAF治療を開始し治癒した。

全塩基配列を決定できていればHBV側の要因を解明できたかもしれない。tamoxifenと薬とこれにともなう肝細胞estrogen receptorのブロックが影響していると考えている。

## 2 B型慢性肝炎(図5B)

1) LVD治療不成功によるADV追加と薬例<sup>101, 102)</sup>

## (図5B-1・B-2)

LVD refractoryに対するrescue ADVが、前者は奏功した症例(図5B-1)、後者は奏功しなかった症例(図5B-2)である。

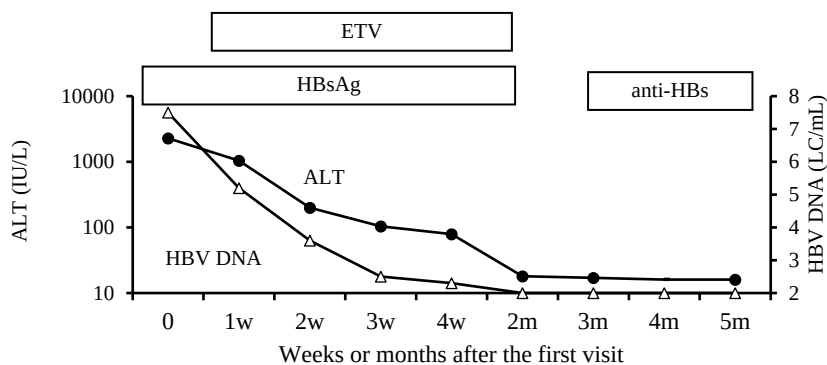
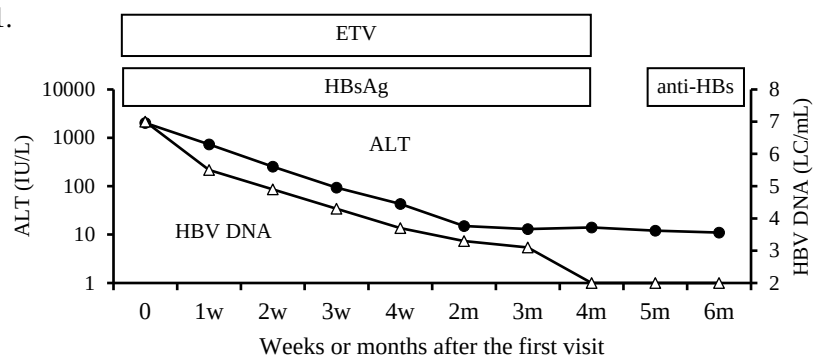
後者は、TDFが海外ではrescue drugとなることは熟知していたが本邦では承認されておらず、HBVは凶暴な表情を現しつつあった。IFNは抗ウイルス作用もあるが免疫賦活作用もあり、HF時の使用はどちらに転ぶが予測不能なため。半減期の短い天然型IFNを慎重に与薬して、幸い鎮静化を得た。IFN治療を施行しなかったら死亡したであろう。

2) ETV長期と薬・中断によるHBs抗原消失例<sup>103)</sup>(図5B-3)

ETV naïve症例である。6年間予薬の後中断した。理由はadherenceを懸念したためである。治療中断後のVBは予想範囲、HFは認容可能で、治療再開はおこなわず、結果HBs抗原が陰性化し機能的治癒を



A-1.



A-2.

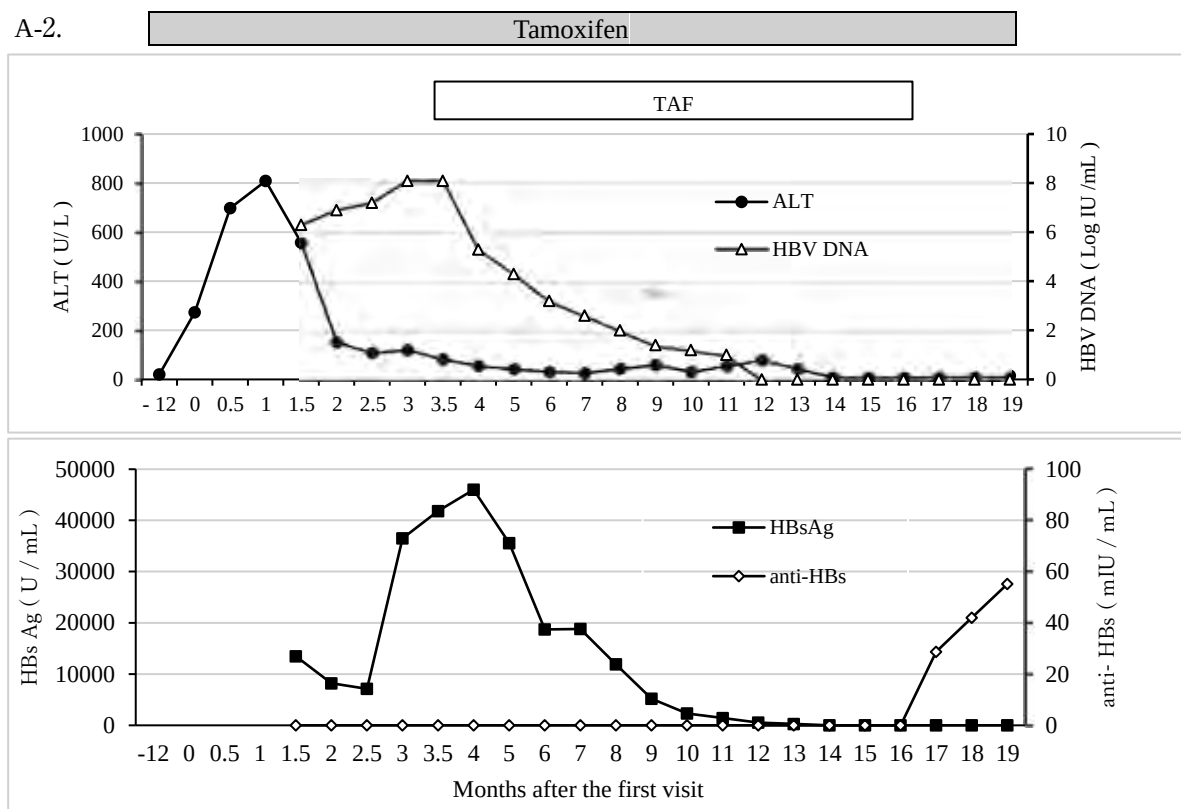
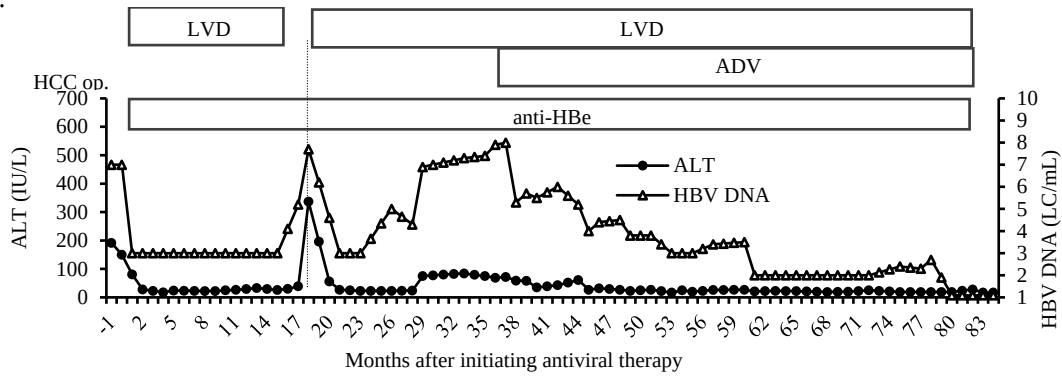


図5 HBV感染症に対するNUCs治療の実際

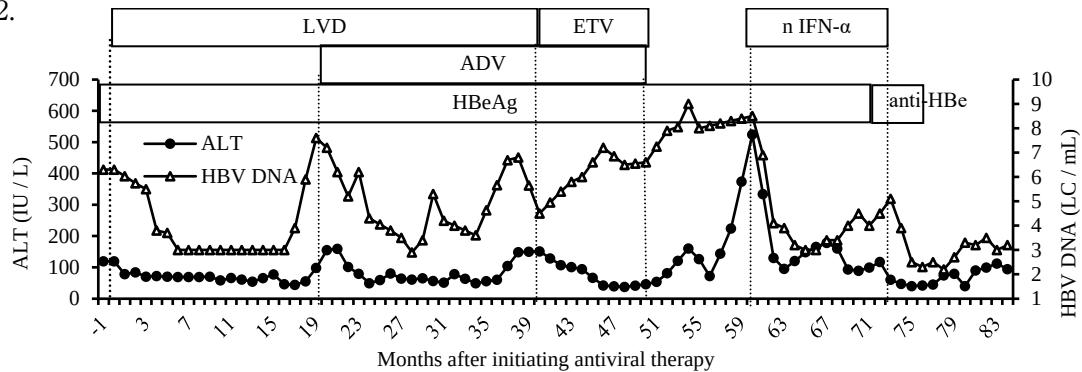
A-1. B型急性肝炎. 遺伝子型A感染. 慢性化予防目的でETV治療を実施し治癒した症例. 上段. 男性, 治療開始時28歳. 下段. 男性, 治療開始時44歳. (文献99) の公表内容)

A-2. B型急性肝炎. 遺伝子型C感染. 乳癌術後, tamoxifen内服中に発症し特異な経過を示したため, TAF治療を実施, 慢性化後に機能的治癒 (HBs系seroconversion) を得た症例, 女性, 治療開始時43歳. (当院自験例)

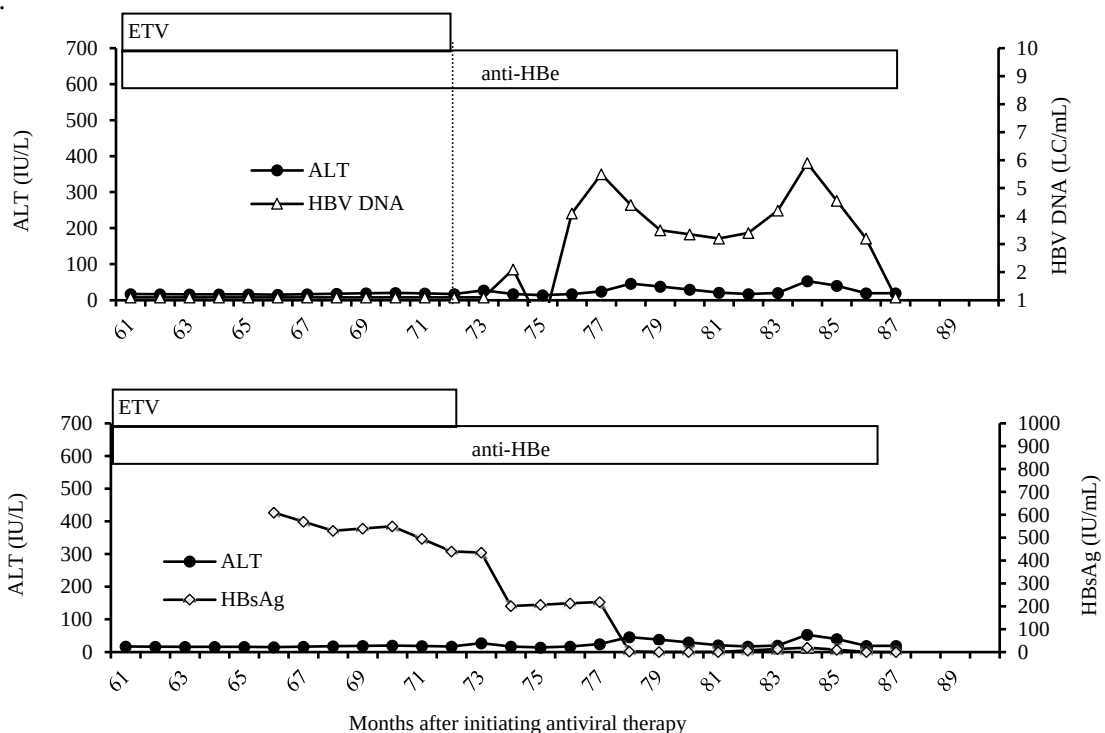
B-1.



B-2.



B-3.



B-1. B型慢性肝炎. 遺伝子型C感染. LVD治療中のVB/HFに対してADV併用が有効であった症例. 男性, 治療開始時50歳. (文献101) の公表内容)

B-2. B型慢性肝炎. 遺伝子型C感染. LVD治療中のVB/HFに対してADV併用かつETV併用が無効であり, IFN治療が有効であった症例. 男性, 治療開始時34歳. (文献101) の公表内容)

B-3. B型慢性肝炎. 遺伝子型C感染. ETV6年間予薬後中止, リバウンド後に機能的治癒(HBs抗原6ヶ月以上消失)を得た症例. 男性, 治療開始時48歳. (文献102, 103) の公表内容)

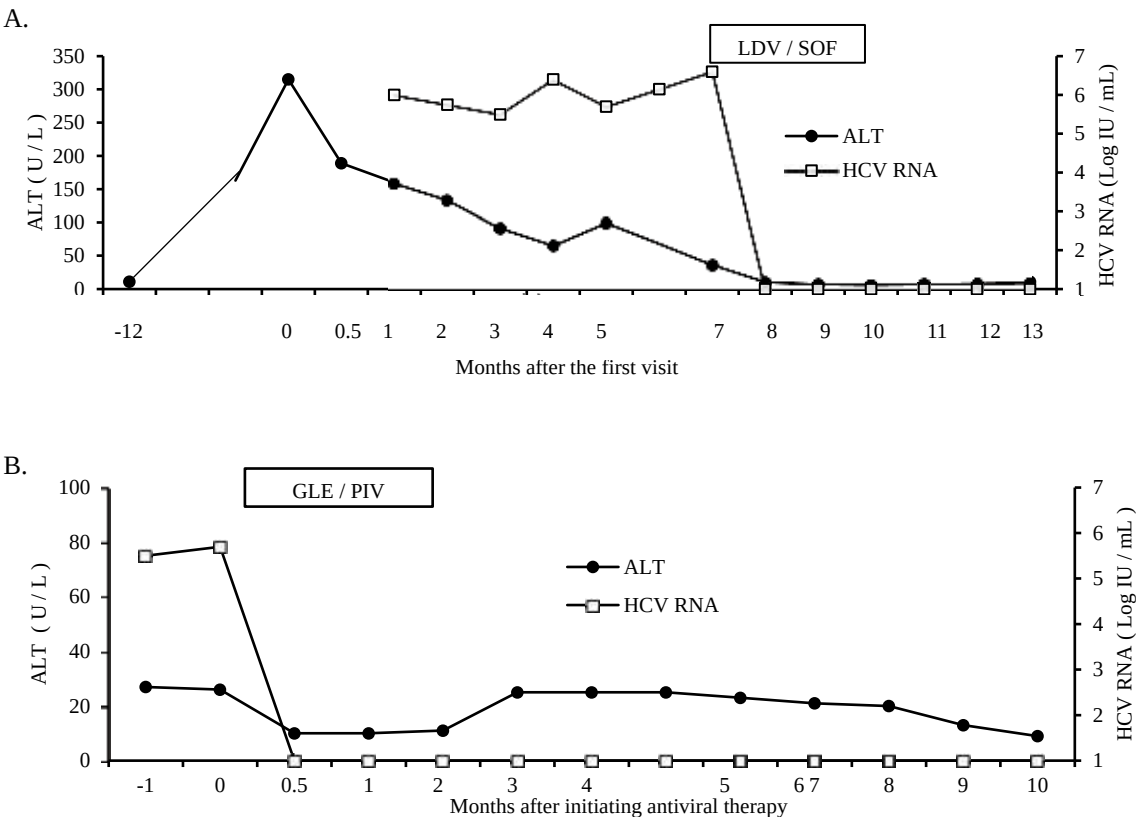


図6 HCV感染症に対するDAAs治療の実例

- A. C型急性肝炎. 遺伝子型1b感染. 慢性化直後にLDV/SOF治療を実施し治癒した症例. 女性, 治療開始時35歳. (文献105, 106, 107) の公表内容)
- B. C型慢性肝炎. 遺伝子型1b感染. 治療前P32 delなしを確認. 血清ALT値正常. GLE/PIV治療により永続的反応 (HCV RNA12週間以上消失) を得た症例, 男性, 治療開始時48歳. (文献107の公表内容)

得た。

本症例は2010年に経験した。NUCs中止により機能的治癒を得る経過は、後年、海外で臨床試験が実施され、筆者の知る限り2012年の論文が最初である<sup>104)</sup>。良好な経過と危険な転帰も報告され、NUCs中止方法について現在世界的な論争が継続している。

Ⅵ C型肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷と実際 (図6)

1 C型急性肝炎<sup>105-107)</sup> (図6A)

医療従事者である。6ヶ月間経過を見て慢性化したためLED/SOF治療を行い、治療した。

2 C型慢性肝炎<sup>107)</sup> (図6B)

血清ALT値30U/L未満のため本邦ガイドラインに従えば治療適応外である。GLE/PIV治療を行い永続的反応を得た。

表1 肝病理組織分類

|    | 線維増生      |    | 壊死・炎症 |
|----|-----------|----|-------|
| F0 | なし        | A0 | なし    |
| F1 | 門脈域の線維性拡大 | A1 | 軽度    |
| F2 | 線維性架橋形成   | A2 | 中等度   |
| F3 | 小葉構造のひずみ  | A3 | 高度    |
| F4 | 肝硬変       |    |       |

日本：新犬山分類，海外：いわゆるヨーロッパ分類。大差なし。文献108) より引用

## A. complicated management

・前治療歴  
とくにlamivudine  
・HCV 共感染  
・HDV 共感染  
・HIV共感染  
・非代償性肝硬変  
・腎機能低下  
・妊婦  
・小児  
・HCC  
・肝移植歴  
・免疫抑制状態



\* 病態評価

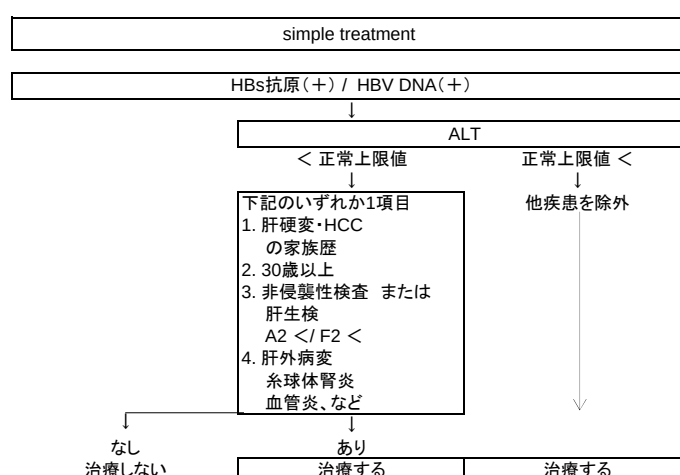
1. 非侵襲性検査  
・FIB-4  
・elastography  
(数値の特定なし)
2. 肝生検  
F2 < / A3 <

↓

治療する  
特に、40歳以上者

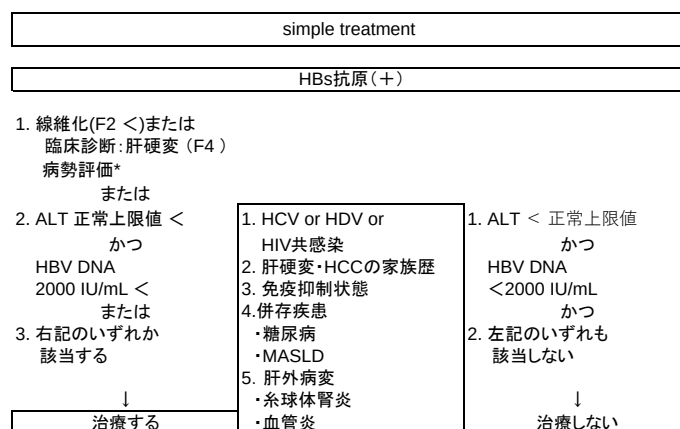
## B. complicated management

・HCV共感染  
・肝硬変  
・肝不全  
・HCC  
・肝移植歴  
・免疫抑制状態



## C. complicated management

・前治療歴  
・HCV 共感染  
・HDV 共感染  
・HIV共感染  
・共存疾患  
・肝外病変  
・肝移植歴  
・免疫抑制状態



\* 病態評価

- 非侵襲性検査  
・APRI 0.5 <  
・transient  
elastography  
7 kPa <  
(Fibroscan®)

図7 HBV感染症に対する治療ガイドライン

- A. 米国AASLD・2018年、(文献109)を改変して引用)  
B. 中国CSH・2023年、(文献110)を改変して引用)  
C. WHO・2024年(文献5)を改変して引用)

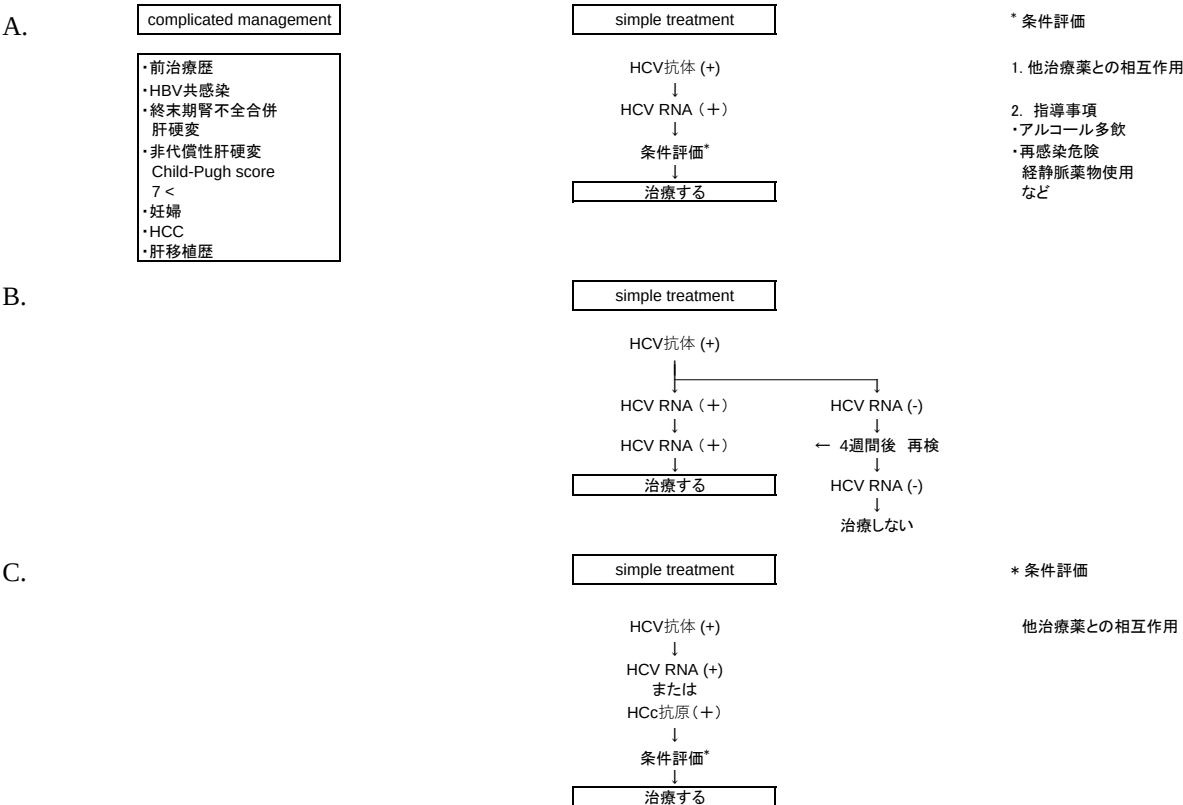


図8 HCV感染症に対する治療ガイドライン

A. 米国AASLD・2023年(文献111) を改変して引用)  
B. 中国CSH・2023年(文献112) を改変して引用)  
C. WHO・2022年(文献6) を改変して引用)

Ⅶ 抗ウイルス療法の適応拡大パラダイムシフト概論

旧来、ウイルス肝炎に対する治療は、肝炎を鎮静化させること、診療現場では血清ALT (AST) 値を正常化させることを目的としてきた。

しかし血清ALT値“正常”であっても肝生検所見は線維化進行例が少なくないことは1990年頃から指摘されてきた。肝組織病理所見を表1に示す。

世界標準は長年、米国肝臓学会 (American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) が牽引してきたが、“世界共通”は成立しない時代となった。特に中国肝臓学会 (Chinese Society of Hepatology: CSH) は独自の方向を向いている。HBV・HCVあわせて数千万人の持続感染者が存在する巨大国家としては当然であろう。

HBV感染症では、AASLDガイドライン2018年版<sup>109)</sup> が難解である。特に血清ALT値・HBV DNA濃度に基づく分類で治療適応外となる“gray zone”・“indeterminate phase”とされる群から高率に肝硬変症への移行やHCC発症が報告されてきた。米国は多人種移民国家であるがゆえにまとめることに無理があると思う。これら論争を受けて、WHOガイド

ラインは、1～2年以前より準備し2024年3月ついに画期的な改訂版を公開した<sup>5)</sup>。

HCV感染症では、AASLDガイドライン2018年版・2023年版<sup>111)</sup> とともに理解しやすい。WHOガイドラインは2020年10月にほぼ同主旨の改訂版を公表した<sup>6)</sup>。

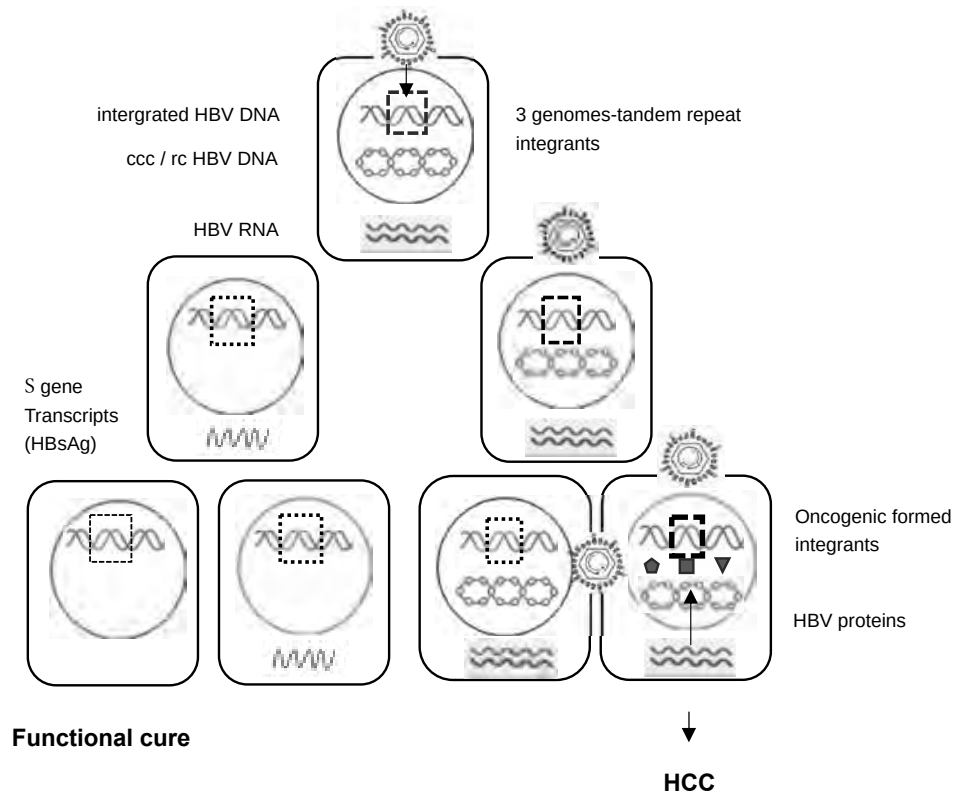
Ⅷ B型肝炎 (図7)

- 1 米国<sup>109)</sup>  
Caucasianは無治療でも予後良好な例が多いという。米国内でも治療慎重派と治療推進派とが存在する。
- 2 中国<sup>110)</sup>  
ほぼ全員治療の方向である。
- 3 WHO<sup>5)</sup>  
アジア系・アフリカ系の見解が強い。特筆すべきは、ALT値・HBV DNA濃度はもとより肝組織所見も不要とされる症例群の存在である。年齢は12歳以上であるが、2歳からとなる可能性がある。

Ⅸ C型肝炎 (図8)

- 1 米国<sup>111)</sup>  
3歳以上、全員治療である。
- 2 中国<sup>112)</sup>

A.



B.

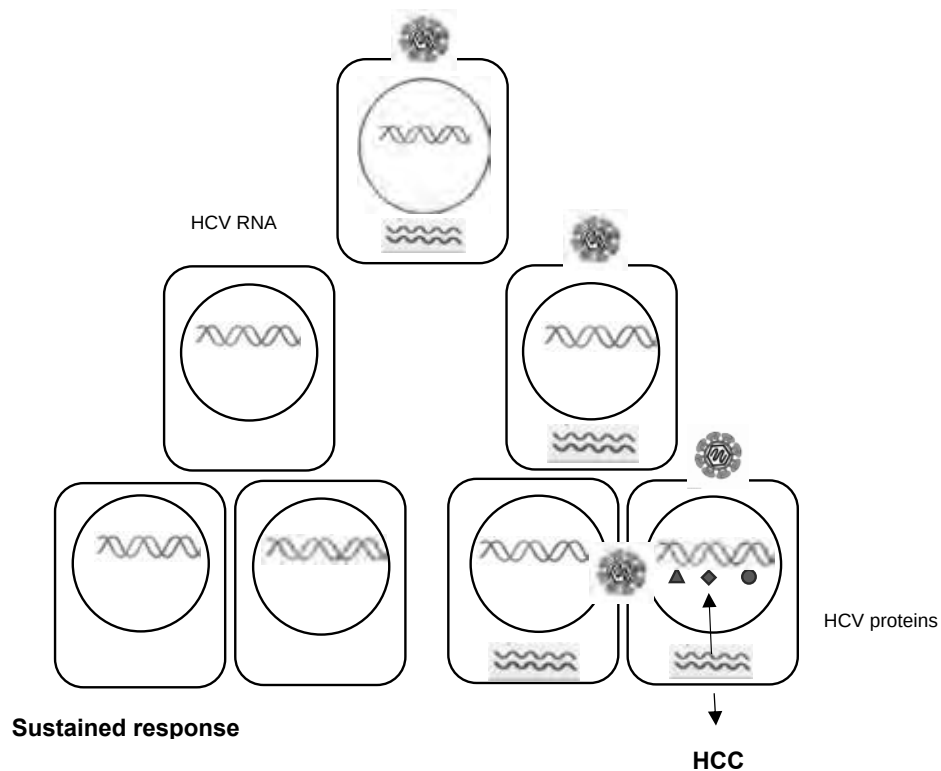


図9 肝炎ウイルス感染後の肝細胞分裂と細胞内・細胞間のウイルス遺伝子・ウイルス粒子の動態仮説

A. HBV感染症

B. HCV感染症

図の左側は治療，右側は非治療における，それぞれの模式図。

HBVは，3 genomes tandem repeat integrated DNA（筆者の仮説）とrc (relaxed circular)・ccc (covalently closed circular) genome DNA（普通の学説）から複製が開始する。

HCVは，single strand genome RNAから複製が開始する。

すべての肝細胞年齢は3歳未満とされるので，最低3年間，ウイルス複製可能肝細胞を消失させればウイルスフリーの肝臓へ再生することができる。



全員治療である。年齢の特定はない。

### 3 WHO<sup>6)</sup>

3歳以上、全員治療である。

## X 肝細胞の寿命・細胞分裂と治療時期 (図9)

肝細胞寿命は3歳未満とする興味深い論文が登場した<sup>113)</sup>。現在の治療議論は肝細胞寿命の視点が欠けていると思う。

### 1 HBV

母子感染例では、HBs抗原陽性・HBV大量・ALT値正常の青年期20～30歳の期間がHCC発症準備に重要である。染色体へのHBV組込みは感染後早期に起こり娘細胞へ引き継がれるがcovalently closed circular (ccc) DNAやrelaxed circular (rc) DNAは引き継がれない。単純には、3年間、すべての肝細胞でウイルスが複製を阻止しblood stream感染やcell to cell感染を皆無にするという目標ができた。一方で、筆者らは3量体以上のtandem repeat組込み体がHBV複製起点体となる仮説を持っている<sup>114)</sup>。

母子感染では2歳以降治療を行う。

### 2 HCV

母子感染例や成人初感染例でもHCV大量・ALT値正常の慢性期20年～30年の期間がHCC発症準備に重要である。

母子感染では3歳以降、成人感染では可及的速やかに治療を行う。

### 3 日本の対応

本邦では小児科領域でガイドラインが更新中である。近未来にはこの世代のHCCが皆無となることを期待したい。

## おわりに

筆者は30年以上前に「HCC発生時にはすでにウイルスの関与は終わっている」とする記載をした<sup>115)</sup>

診療現場ではHBV・HCV両感染症の治療は今後小児科診療となる。TasPの徹底と同時に、治療しないことが医療訴訟の事案となるため留意すべきである。

本邦におけるウイルス肝炎薬事・保険行政の不可解さの記載は回避したが、そのために苦しんだ患者さんが多いことは事実である。向後は世界に遅れない、かつ政治色のない対策を期待する。

ウイルス肝炎診療のパラダイムシフトとなったWHO新ガイドラインの和文での紹介は国内では初めてであろう。本稿が当院における悪性疾患制御医療の例としての知識となれば幸甚である。

## 参考文献

- 1) Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, et al. Selectivity of action of an antihypertensive agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci USA* 74(12): 5716-5720. 1977.
- 2) Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 (4599): 868-871. 1983.
- 3) Walensky RP, Ross EL, Kumarasamy N, et al. Cost-effectiveness of HIV treatment as prevention in sero-discordant couples. *N Engl J Med* 369(18): 1715-1725. 2013.
- 4) World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>. [引用2024-10-05]
- 5) World Health Organization. Updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection, and HCV simplified service delivery and diagnostics 17 October 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052734>. [引用2024-10-05]
- 6) World Health Organization. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. 29 March 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240090903>. [引用2024-10-05]
- 7) Toh MR, Wong EYT, Wong SH, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 164 (5): 766-782. 2023.
- 8) 武田康男, 市田隆文, 小方則夫 他. インターフェロン療法によるB型およびC型慢性肝炎の長期予後. *肝臓* 39(10): 791-793. 1998.
- 9) Matsumoto A, Tanaka E, Rokuhara A, et al. Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. *Hepatol Res* 32(3): 173-184. 2005.
- 10) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 58(1): 98-107. 2013.
- 11) Lim Y-S, Chan HLY, Ahn SH, et al. Tenofovir alafenamide and tenofovir disoproxil fumarate reduce incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *JHEP Rep* 5(10): 100847. 2023.
- 12) Signal AG, Lim JK, and Kawal F. AGA clinical practice on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 156(8): 2149-2157. 2019.
- 13) Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective study. *Lancet* 393(10179): 1453-1464. 2019.
- 14) Greenberg HB, Pollard RB, Lutwick LI, et al. Effect of human leukocyte interferon on hepatitis B virus infection in patients with chronic active hepatitis. *N Engl J Med* 295(10): 517-522. 1976.
- 15) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human interferon alpha interferon. A preliminary report. *N Eng J Med* 315(25): 1575-1578. 1986.
- 16) 小方則夫, 小林 匡, 川口秀輝 他. B型慢性肝炎の治療: インターフェロンと他剤の併用. *腫瘍と感染* 2(12): 869-879. 1989.
- 17) 小方則夫. B型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)感染者の新規発見と合理的抗ウイルス療法の実践: 肝癌発症の完全予防に向けて. 病院機能向上研究結果報告集第5号, 独立行政法人労働者健康福祉機構. p212-245. 2011.
- 18) Meyers D. Factors affecting drug resistance in HIV. *AIDS* 10 (suppl. 1): S9-S13. 1996.
- 19) Doong S-L, Tsai C-H, Schinazi RF, et al. Inhibition of the replication of hepatitis B virus in vitro by 2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine and related analogues. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 (19): 8495-8499. 1991.

- 20) 小方則夫, 藤井久一, 滝川真吾 他. B型肝炎患に対する (-)-2', 3'-dideoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) の治療効果: 4週間投与時の抗ウイルス効果について. 肝臓37(suppl. 1): 102. 1996.
- 21) 小方則夫, 朝倉 均, 市田文弘. B型慢性肝炎に対する Lamivudine長期投与療法ならびにC型慢性肝炎に対する Interferon- $\beta$  初期投与療法の抗ウイルス効果と臨床評価. 大学病院による診断と治療シリーズ: 肝炎の診断と治療. P139-156. 真興交易医書出版部, 1997.
- 22) 小方則夫, 藤井久一, 武田康男 他. ラミブジン治療にともなうB型肝炎ウイルスポリメラーゼ遺伝子塩基・アミノ酸変異とラミブジン抵抗株の出現動態. 肝臓39(suppl. 1): 102. 1998.
- 23) Ogata N, Fujii K, Takigawa S, et al. Novel patterns of amino acid mutations in the hepatitis B virus polymerase in association with resistance to lamivudine therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol* 59(3): 270-276. 1999.
- 24) 小方則夫, 朝倉 均, 市田文弘. 肝炎から肝癌: 新しい治療: ラミブジンによるB型慢性肝炎の治療. 治療学 33(3): 333-334. 1999.
- 25) 小方則夫. ウイルス性肝炎と肝癌に対する遺伝子医療および肝臓の再生医療. 平成12年度富山県レカレント教育学習「遺伝子医療-最近の進歩」, p10-25. 富山医科薬科大学リカレント教育運営委員会, 2000.
- 26) 小方則夫. HBV感染症に対するラミブジン治療とHBVポリメラーゼ変異. 第87回日本消化器病学会総会ランチョンセミナー「B型慢性肝炎に対するラミブジンの治療指針」取材学術記事. 日経メディカル 2001年6月号: 102-105. 2001.
- 27) Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, et al. Nomenclature of antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase gene. *Hepatology* 33(3): 751-757. 2001.
- 28) Warner N, Locarnini S, Kuiper M, et al. The L80I substitution in the reverse transcriptase domain of the hepatitis B virus polymerase is associated with lamivudine resistance and enhanced replication in vitro. *J Antimicrob Chemother* 51(7): 2285-2292. 2007.
- 29) Ogata N, Kinoshita M, and Hirai T. Selective amplification of hepatitis B virus variants with genotypic mutations in the nucleotide binding locus of the virus polymerase by peptide nucleic acid mediated polymerase chain reaction clamping. *J Gastroenterol Hepatol* 15 (Suppl.): F100, 2000.
- 30) 小方則夫, 北島 勲, 市田隆文 他. ラミブジン耐性B型肝炎ウイルス: peptide nucleic acid mediated PCR clamping (PMPC) 法によるポリメラーゼYMDDモチーフ塩基変異の高感度検出. 肝臓42 (4): 223-224. 2001.
- 31) 小方則夫, 北島 勲, 朝倉 均. 遺伝子型C・HBV感染症に対するラミブジン治療効果に関与する要因: HBVカイネティクス, YMDD領域非野生型塩基, 逆転写酵素遺伝子型型の解析. 肝臓43(suppl. 1): A54. 2002.
- 32) 小方則夫, 北島 勲. PMPC-DS法による逆転写酵素YMDD塩基解析系の開発と応用: HBV・HIVの相違と薬剤耐性テスト. 臨床病理50(suppl.): 137. 2002.
- 33) 小方則夫. PMPC法の開発・応用による逆転写酵素YMDDモチーフ塩基ダイナミクスの解析-抗ウイルス療法におけるB型肝炎ウイルスとヒト免疫不全ウイルスとの比較と考察-. 肝疾患研究の新しい展開 第VI巻. p11-21. メディカルビュー社, 2002.
- 34) Ogata N, Ichida T, Aoyagi Y, et al. Development of peptide nucleic acid mediated polymerase chain clamping (PMPC) -direct sequencing method for detecting lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) variants with high sensitivity and specificity. *The Official Journal of Japanese Society of Laboratory Medicine* 51(4): 313-319. 2003.
- 35) Teppa E, Nadalin F, Combet C, et al. Coevolution analysis of amino-acids reveals diversified drug-resistance solutions in viral sequences: a case study of hepatitis B virus. *Virus Evolution* 6(1): veaa006. 2020.
- 36) Ogata N, Cote PJ, Zanetti AR, et al. Licensed recombinant hepatitis B vaccines protect chimpanzees against infection with the prototype surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* 30(3): 779-786. 1999.
- 37) Ogata N, Miller RH, Ishak KG, et al. The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology* 194(1): 263-276. 1993.
- 38) Ogata N, Miller RH, Ishak KG, et al. Genetic and biological characterization of two hepatitis B virus variants: a precore mutant implicated in fulminant hepatitis and a surface mutant resistant to immunoprophylaxis. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Nishioka K, Suzuki H, Mishiro S, et al.(eds), pp238-242. Springer-Verlag, Tokyo, 1994.
- 39) Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 339(2): 61-68. 1998.
- 40) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 341(17): 1256-1263. 1999.
- 41) Lok ASF, Lai C-L, leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 125(6): 1714-1722. 2003.
- 42) Moriconi F, Colombaro P, Coco B, et al. Emergence of hepatitis B virus quasiespecies with lower susceptibility to nucleos(t) ide analogues during lamivudine treatment. *J Antimicrob Chemother* 60(2): 341-349. 2007.
- 43) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 32(1): 129-134. 2000.
- 44) Perrillo R, Hann H-W, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 126(1): 81-90. 2004.
- 45) Peters M, Hw HwH, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 126(1): 91-101. 2004.
- 46) Hadziyannis S, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 348(9): 800-807. 2003.
- 47) Marcellin P, Chang T-T, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 348(9): 808-816. 2003.
- 48) Chang T-T, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354(10): 1001-1010. 2006.
- 49) Lai C-L, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 354(10): 1011-1020. 2006.
- 50) Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al. Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t) ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 54(2): 182-193. 2019.
- 51) Marlet J, Lier C, Roch E, et al. Evolution and phenotypic characterization of whole HBV genome in compliant patients experiencing unexpected entecavir treatment failure. *Antiviral Res* 192: 105 106, 2021.
- 52) Chan HLY, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1 (3): 185-195. 2016.
- 53) Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1 (3): 196-206. 2016.
- 54) Ogawa E, Nakamura M, Koyanagi T, et al. Sequential HBV treatment with tenofovir alafenamide for patients with chronic hepatitis B: week 96 results from a real world, multicenter cohort study. *Hepatol Int* 16(2): 282-293. 2022.
- 55) Shirvani-Dastgerdi E, Winer BY, Celià-Terrassa T, et al. Selection of the highly replicative and partially multidrug

- resistant rtS78T HBV polymerase mutation during TDF-ETV combination therapy. *J Hepatol* 67(2): 246-254. 2017.
- 56) Park E-S, Lee AR, Kim DH, et al. Identification of a quadruple mutation that confer tenofovir resistance in chronic hepatitis B patients. *J Hepatol*. 70(6): 1093-1102. 2019.
  - 57) Mokaya J, Maponga TG, McNaughton AL, et al. Evidence of tenofovir resistance in chronic hepatitis B virus (HBV) infection: An observational case of South Africa. *J Clin Virol* 129: 104548. 2020.
  - 58) Suzuki F, Sezaki H, Hosaka T, et al. Virologic analysis of tenofovir resistance in a patient with chronic hepatitis B experiencing viral breakthrough during combination treatment with tenofovir disoproxil fumarate and entecavir. *Hepatol Res* 51(4): 503-508. 2021.
  - 59) Liu T, Sun Q, Gu J, et al. Characterization of the tenofovir resistant-associated mutations in the hepatitis B virus isolates across genotypes A to D. *Antiviral Res* 203: 105348. 2022.
  - 60) Winkelmann A, Fahnoe U, Bajpai PS, et al. Novel hepatitis B virus reverse transcriptase mutations in patients with sustained viremia despite long-term tenofovir treatment. *J Clin Virol* 150-151: 105159. 2022.
  - 61) Mokaya J, McNaughton AL, Bester PA, et al. Hepatitis B virus resistance to tenofovir: fact or fiction? A systemic review and structural analysis of drug resistance mechanisms. *Wellcome Open Res* 5: 151. 2020.
  - 62) Lumley SF, Delphin M, Mokaya JF, et al. A systemic review and meta-analysis of the risk of hepatitis B virus (HBV) resistance in people treated with entecavir or tenofovir. *J Clin Virol* 174: 105711. 2024.
  - 63) Marcellin P, Wong DK, Sievert W, et al. Ten-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B virus infection. *Liver Int* 39(10): 1868-1875. 2019.
  - 64) Burdette D, Hyrini A, Song Z, et al. Characterization of a novel capsid assembly modulators for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 67(1): e0134822. 2023.
  - 65) Jones BR, Howe AYM, Harrigan PR, et al. The global origins of resistant-associated variants in the non-structural proteins 5A and 5B of the hepatitis C virus. *Virus Evol* 4(1): vex041. 2018.
  - 66) Ogata N, Alter HJ, Miller RH, et al. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 88(8): 3392-3396. 1991.
  - 67) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59(6): 2083-2091. 2014.
  - 68) Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Eng J Med* 370(20): 1879-1888. 2014.
  - 69) Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 15(6): 645-653. 2015.
  - 70) Iio E, Shimada N, Takeguchi K, et al. Clinical evaluation of sofosbuvir/ledipasvir in patients with chronic hepatitis C genotype 1 with and without prior daclatasvir/ asunaprevir therapy. *Hepatol Res* 47(12): 1308-1316. 2017.
  - 71) Doi A, Hikita H, Sakamori R, et al. Nonstructural protein 5A/P32 deletion after failure of ledipasvir/sofosbuvir in hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatology* 68(1): 380-383. 2018.
  - 72) Itakura J, Kurosaki M, Kakizaki S, et al. Features of resistance-associated substitutions after failure of multiple direct-acting antiviral regimens for hepatitis C. *JHEP Rep* 2(5): 100138. 2020.
  - 73) Fornis X, Lee SS, Valdes J, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1,2,4,5,or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 17(10): 1062-1068. 2017.
  - 74) Kwo PY, Poordad F, Asatryan A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir yield high response rates in patients with HCV genotype 1-6 without cirrhosis. *J Hepatol* 67(2): 263-271. 2017.
  - 75) Zeuzem S, Foster GR, Wang S, et al. Glecaprevir-pibrentasvir for 8 to 12 weeks in HCV genotype 1 or 3 infection. *N Engl J Med* 378(4): 354-369. 2018.
  - 76) Krishnan P, Schnell G, Tripathi R, et al. Integrated resistance analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 studies in hepatitis C virus-infected patients receiving glecaprevir and pibrentasvir in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 62(2): e02217-17. 2018.
  - 77) Krishnan P, Pilot-Matias T, Schnell G, et al. Pooled resistance analysis in patients with hepatitis C virus genotype 1 to 6 infection treated with glecaprevir - pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* 62(10): e01249-18. 2018.
  - 78) Puoti M, Foster GR, Wang S, et al. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/ pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis. *J Hepatol* 69(2): 293-300. 2018.
  - 79) Lok AS, Sulkowski MS, Kort JJ, et al. Efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection with treatment failure after NS5A inhibitor plus sofosbuvir therapy. *Gastroenterology* 157(6): 1506-1617. 2019.
  - 80) Brown RS Jr, Buti M, Rodrigues L, et al. Glecaprevir/ pibrentasvir for 8 weeks in treatment naïve patients with chronic HCV genotypes 1-6 and compensated cirrhosis: The EXPEDITION-8 trial. *J Hepatol* 72(3): 441-449. 2020.
  - 81) Uemura H, Uchida Y, Kouyama J-I, et al. NS5A-P32 deletion a factor involved in virologic failure in patients receiving glecaprevir and pibrentasvir. *J Gastroenterol* 54(5): 459-470. 2019.
  - 82) Osawa M, Imamura M, Teraoka Y, et al. Real-world efficacy of glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C patient with previous direct-acting antiviral therapy failures. *J Gastroenterol* 54(3): 291-296. 2019.
  - 83) de Salazar A, Dietz J, di Maio VC, et al. Prevalence of resistance-associated substitutions and retreatment of patients with failing a glecaprevir/pibrentasvir regimen. *J Antimicrob Chemother* 75(11): 3349-3358. 2020.
  - 84) Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Eng J Med* 373(27): 2599-2607. 2015.
  - 85) Foster GR, Afdhal N, Roberts SK, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Eng J Med* 373(27): 2608-2617. 2015.
  - 86) Curry MP, O' Leary JG, Bzowej N, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Eng J Med* 373(27): 2618-2628. 2015.
  - 87) Hezode C, Reau N, Svarovskaja ES, et al. Resistance analysis in patients with genotype 1-6 HCV infection treated with sofosbuvir/velpatasvir in the phase III studies. *J Hepatol* 68(5): 895-903. 2018.
  - 88) Izumi N, Takehara T, Chayama K, et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antivirals. *Hepatol Int* 12(4): 356-367. 2018.
  - 89) Takehara T, Sakamoto N, Nishiguchi S, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir-velpatasvir with or without ribavirin in HCV-infected Japanese patients with decompensated cirrhosis: an open-label phase 3 trial. *J Gastroenterol* 54(1): 87-95. 2019.
  - 90) Takehara T, Izumi N, Mochida S, et al. Sofosbuvir-velpatasvir in adults with hepatitis C virus infection and compensated cirrhosis in Japan. *Hepatol Res* 52(10): 833-840. 2022.
  - 91) Feld JJ, Jacobson IM, Sulkowski MS, et al. Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver Int* 37(1): 5-18. 2017.
  - 92) Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 376(22): 2134-2146. 2017.

- 93) Sarrazin C, Cooper CL, Manns MP, et al. No impact of resistance-associated substitutions on the efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for 12 weeks in HCV DA-experienced patients. *J Hepatol* 69(6): 1221-1230. 2018.
- 94) Dietz J, Malo VCD, de Salazar A, et al. Failure on voxilaprevir, velpatasvir, sofosbuvir and efficacy of rescue therapy. *J Hepatol* 74(4): 801-810. 2021.
- 95) Graf C, D' Ambrosio R, Dagasperi E, et al. Real-world effectiveness of voxilaprevir/velpatasvir/sofosbuvir in patients following DAA failure. *JHEP Rep* 6: 100994. 2024.
- 96) Dietz J, Mullhaupt B, Buggisch P, et al. Long-term persistence of HCV resistance-associated substitutions after DAA treatment failure. *J Hepatol* 78(1): 57-66. 2023.
- 97) Chen Q, Perales C, Soria ME, et al. Deep-sequencing reveals broad subtype-specific HCV resistance mutations associated with treatment failure. *Antiviral Res* 174:104694. 2020.
- 98) Cooke GS, Pett S, McCabe L, et al. Strategic treatment optimization for HCV (STOPHCV1): a randomized controlled trial of ultrashort duration therapy for chronic hepatitis C. *Wellcome Open Res* 6: 93. 2021.
- 99) 小方則夫, 遠藤新作, 内田守昭 他. エンテカビルによる抗ウイルス療法を実施した遺伝子型Ae・B型急性肝炎の2例. 第125回日本内科学会信越地方会抄録集, p24. 2009.
- 100) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, et al. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 59(1): 89-97. 2014.
- 101) 小方則夫, 岩崎友洋, 林和直 他. ラミブジン・アデホビル・エンテカビル耐性となりインターフェロン治療を実施した遺伝子型Ce・B型慢性肝炎の1例. 第133回日本内科学会信越地方会抄録集, p31. 2013.
- 102) 小方則夫, 岩崎友洋, 林和直. B型肝炎に対するnucleoside/nucleotide analogs (NUCs) 治療: 耐性HBV出現例ならびにHBs抗原消失例. *新潟医学会雑誌* 128 (9): 478. 2014.
- 103) 小方則夫, 岩崎友洋, 長島藍子. 核酸アナログ治療介入を実施しHBs抗原が検出感度未満(アボット・CLIA) に至ったB型慢性肝炎の3例. 第137回日本内科学会信越地方会抄録集 p 24. 2015.
- 104) Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBsAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment of adefovir. *Gastroenterol* 143(3): 629-636. 2012.
- 105) 小方則夫, 岩崎友洋, 佐藤聡史. C型肝炎に対するdirect acting antivirals (DAAs) 治療: HCV量減少遅延例. *新潟医学会雑誌* 129(10): 617-618. 2015.
- 106) 小方則夫, 岩崎友洋, 長島藍子 他. 新しい時代に入ったB型肝炎ならびにC型肝炎に対する経口抗ウイルス療法. 平成26年度独立行政法人労働者健康福祉機構特別研究結果公表会抄録集 p1. 2016.
- 107) 小方則夫, 岩崎友洋, 長島藍子 他. 難しい選択に至ったB型肝炎ならびにC型肝炎に対する経口抗ウイルス療法. 平成27年度独立行政法人労働者健康福祉機構特別研究結果公表会抄録集 p1. 2017.
- 108) 山田剛太郎. 慢性肝炎の新しい組織分類. *日本消化器病学会雑誌*. 96(4): 377-384. 1999.
- 109) Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 67(4): 1560-1599. 2018.
- 110) You H, Wang F, Li T, et al. Guidelines for the prevention and treatment of chronic hepatitis B (version 2022). *J Clin Transl Hepatol* 11(6): 1425-1442. 2023.
- 111) Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, et al. Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* ciad319. 2023.
- 112) Mei X and Lu H. Prevalence, diagnosis, and treatment of hepatitis C in mainland China. *Glob Health Med* 3(5): 270-275. 2021.
- 113) Heinke P, Rost F, Rode J, et al. Diploid hepatocytes drive physiological liver renewal in adult humans. *Cell Syst* 13(6): 499-507. 2022.
- 114) 小方則夫, 吉川 明, 渡辺俊明 他. 肝疾患におけるHBV遺伝子の動態-B型慢性肝炎症例での組み込み様式について. *肝臓* 26(5): 676. 1985.
- 115) 小方則夫. ウイルス性肝炎における肝発癌機構: 肝細胞染色体へのB型肝炎ウイルスゲノム組み込みと肝細胞癌発生. *肝疾患研究の新しい展開第III巻*. p211-226, メディカルレビュー社. 1998.

本論文内容に関する著者の利益相反: なし