

clone	Deduced amino acid (HVR1)	**No. of Clones
	384 410	
R01*con	RTRLTGGNAAQNTIRGLANLFTTGASQK	22
R06E.....	1
R15F.....	1
R22*	..G.....	2
R24F.....	1
R25D.....	1
R27L.....	1
R30K.....	1
D01*	H.SV...S..HK.LKF.....P...	3
D06	H.SV...S..HK.LKF.....P...	1
D07	H.SV...S..K.LKF.....P...	1
D11	H.SV...S.GHK.LKF.....P...	1
D20	H.SV...S..KPLKF.....P...	1
D22	H.SV...S..H...KF...L...P...	1
D16	..S...EK..R...V...M.P...R	1
D02*	..S...E...R...VF..F..P...R	3
D25	..S...E...R...VF..F..P...R	1
D08*	..S...E...R...F..F..P...R	2
D05*	..S...E...R...F.DF..P...R	4
D24	..S...E...R...F.DF..P...R	1
D28	H.SV...S..R...F.DF..P...R	1
D30	..G...E...R...AF..F..P...R	1
D03	H.SV...K..H...VFT.....P...	1
D21	H.SV...K..H...SFT.....I..P...	1
D10	H.SV...K..HTA.SFT.....I..P...	1
D15*	H.SVS...S..RQ.Q.F...R..P...	2
D19	H.SVS...S..RQ.Q.F...R...P...	1
D13	H.SV...K...HS.D.T...I..P...	1
D18	..K.....GH.....	1

Fig. 3. Deduced amino acid sequences for the corresponding nucleotide sequences shown in Fig. 2. Points represent deduced amino acids identical to the consensus sequence (con), given on the top line, for the major viral species found in the recipient (R01). (*) The deduced amino acid sequences of clones R02-R05, R07-R14, R16-R21, R26, R28, and R29 are identical with the sequence of R01; R23 with R22; D12 and D17 with D01; D04 and D23 with D02; D26 with D08; D09, D14 and D27 with D05; and D29 with D15. (**) Number of clones having identical amino acid sequences.

just before the start of IFN therapy because of the lack of serum, this case might have had an increase in HVR1 diversity that predicts progression to chronic hepatitis. IFN therapy was necessary for this patient to prevent the progression to chronicity, since liver biopsy showed severe necroinflammatory changes of the liver and the serum ALT levels fluctuated with high levels. IFN therapy of acute hepatitis C has been reported to have a higher resolution rate than that of chronic hepatitis [24]. This recipient was infected with HCV-1b and had a high viral load of 840 K copies per ml, yet IFN therapy produced a sustained loss of viremia. In cases of chronic hepatitis caused by HCV-1b where there is a high viral load and HCV quasispecies are most likely, the response to IFN is poor and the rate of complete response is much lower than with other HCV genotypes [25,26]. Our results may support findings that a low degree of variability and complexity in HCV HVR1 correlates with a favorable response to IFN therapy in viremic patients [27,28]. Furthermore, the major HCV HVR1 clone before IFN therapy often disappears in cases of chronic hepatitis C with sustained biochemical response to IFN therapy [29]. Thus, the effectiveness of IFN in patients with acute hepatitis C may be due to the fact that a small population of isolates is transmitted selectively in the

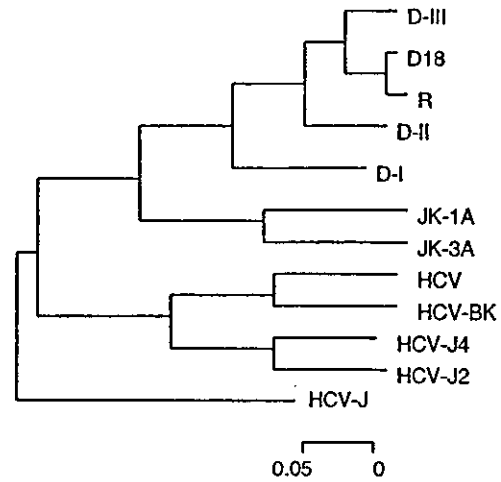


Fig. 4. A phylogenetic tree of HCV E1/E2 sequences obtained with isolates from recipient (R) and donor (D), and seven previously reported HCV-1b isolates, showing the genetic relatedness of nucleotide sequences between R and D. The isolates from recipient of R01, R02, R06, R09, R15, R22, R24, R27, and R29 are included in R, and those from donor are classified into three groups according to the approximate sequence divergence: D-I: D13, D21, and D22; D-II: D01, D06, D07, D11, D15, D19, D20, and D29; D-III: D02, D04, D05, D08, D09, D14, D16, D23, D24, D25, D27, D28, and D30. These data appear in the DDBJ/EMBL/GenBank nucleotide sequence databases with the Accession numbers AB027630-AB027689. Branch lengths are proportional to sequence divergence. The Accession numbers of the seven reported isolates are: JK-1A, X61591; JK-3A, X61592; HCV, D89815; HCV-BK, M58335; HCV-J4, AF054247; HCV-J2, D10074; and HCV-J, D90208.

initial phase of infection. This may provide a rationale for the use of IFN therapy as early as possible before genetic drift of viral genomes appears in patients with acute HCV infection without a self-limited viral clearance.

Acknowledgements

This study was supported in part by a grant-in-aid from the 21st century center of excellence (COE) program of the Japan Society for the Promotion of Science.

References

- [1] Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;25:1527-38.
- [2] Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3392-6.
- [3] Kurosaki M, Enomoto N, Marumo F, Sato C. Rapid sequence variation of the hypervariable region of hepatitis C virus during the course of chronic infection. *Hepatology* 1993;18:1293-9.
- [4] Martell M, Esteban JI, Quer J, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992;66:3225-9.
- [5] Suzuki K, Mizokami M, Lau JYN, et al. Confirmation of hepatitis C virus transmission through needlestick accidents by molecular evolutionary analysis. *J Infect Dis* 1994;170:1575-8.

- [6] Weiner AJ, Geysen M, Christopherson C, et al. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (HCV) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic HCV infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:3468–72.
- [7] Widell A, Shev S, Mansson S, et al. Genotyping of hepatitis C virus isolates by a modified polymerase chain reaction assay using type specific primers: epidemiological applications. *J Med Virol* 1994;44:272–9.
- [8] Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, et al. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9524–8.
- [9] Gojobori T, Ishii K, Nei M. Estimation of average number of nucleotide substitutions when the rate of substitution varies with nucleotide. *J Mol Evol* 1982;18:414–23.
- [10] Ina Y. ODEEN: a program package for molecular evolutionary analysis and database search of DNA and amino acid sequences. *Comput Appl Biosci* 1994;10:11–2.
- [11] Booth JCL, Kumar U, Webster D, Monjardino J, Thomas HC. Comparison of the rate of sequence variation in the hypervariable region of E2/NS1 region of hepatitis C virus in normal and hypogammabulinemic patients. *Hepatology* 1998;26:223–7.
- [12] Sugitani M, Shikata T. Comparison of amino acid sequences in hypervariable region-1 of hepatitis C virus clones between human inocula and the infected chimpanzee sera. *Virus Res* 1998;56:177–82.
- [13] Hijikata M, Mizuno K, Rikihisa T, et al. Selective transmission of hepatitis C virus in vivo and in vitro. *Arch Virol* 1995;140:1623–8.
- [14] Aizaki H, Aoki Y, Harada T, et al. Full-length complementary DNA of hepatitis C virus genome from an infectious blood sample. *Hepatology* 1998;27:621–7.
- [15] Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. *Science* 1997;277:570–4.
- [16] Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU, Bukh J. Transcripts from a single full-length cDNA clone of hepatitis C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8738–43.
- [17] Yanagi M, Claire MS, Shapiro M, Emerson SU, Purcell RH, Bukh J. Transcripts of a chimeric cDNA clone of hepatitis C virus genotype 1b are infectious in vivo. *Virology* 1998;244:161–72.
- [18] Farci P, Shimoda A, Wong D, et al. Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees by hyperimmune serum against the hypervariable region 1 of the envelope 2 protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:15394–9.
- [19] Manzin A, Solforosi L, Petrelli E, et al. Evolution of hypervariable region 1 of hepatitis C virus in primary infection. *J Virol* 1998;72:6271–6.
- [20] Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, et al. A unique, predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with multiple variants. *J Virol* 1993;67:4365–8.
- [21] Shimizu YK, Igarashi H, Kiyohara T, et al. A hyperimmune serum against a synthetic peptide corresponding to the hypervariable region 1 of hepatitis C virus can prevent viral infection in cell cultures. *Virology* 1996;223:409–12.
- [22] Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990;12:671–5.
- [23] Farci P, Shimoda A, Coiana A, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339–44.
- [24] Omata M, Yokosuka O, Takano S, et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991;338:914–5.
- [25] Hino K, Sainokami S, Shimoda K, et al. Genotypes and titers of hepatitis C virus for predicting response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1994;42:299–305.
- [26] Ide T, Sata M, Suzuki H, et al. Characteristics of complete responders to interferon among patients with chronic hepatitis C with high serum levels of RNA. *Hepatol Res* 1997;7:19–27.
- [27] Okada S, Akahane Y, Suzuki H, Okamoto H, Mishiro S. The degree of variability in the amino terminal region of the E2/NS1 protein of hepatitis C virus correlates with responsiveness to interferon therapy in viremic patients. *Hepatology* 1992;16:619–24.
- [28] Hino K, Yamaguchi Y, Fujiwara D, et al. Hepatitis C virus quasispecies and response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: a prospective study. *J Viral Hepat* 2000;7:36–42.
- [29] Nishiguchi S, Tanaka M, Shiomi S, et al. Changes in hypervariable region 1 in patients with chronic hepatitis C of genotype 1b with biochemical response to interferon. *Hepatol Res* 2002;23:237–50.

II. B型肝炎ウイルス(HBV)

B型慢性肝炎 治療法の最新動向

ラミブジンとIFN併用療法の効果と問題点

Efficacy and problems in combination therapy using lamivudine and interferon for chronic hepatitis B

齋藤貴史 渡辺久剛 富樫 整 河田純男

Key words : B型肝炎, ラミブジン, インターフェロン, 併用療法, YMDD変異株

はじめに

ラミブジン(LAM)は、B型慢性肝炎の治療において、強力な抗ウイルス効果を有し、内服が可能で副作用が比較的少ない有用な薬剤である。LAMは患者のウイルス血症状態の速やかな改善をもたらすことから、B型肝炎ウイルス(HBV)のreactivationを伴う急性増悪症例や肝不全症例のHBV感染コントロールに適した薬剤である。しかし、B型慢性肝炎の臨床的治療という点において、LAM単独療法では、薬剤離脱後の肝炎再燃率が高く、HBe抗原のseroconversion(SC)率もLAM 100mg/dayの52週間投与で16%程度と報告されている¹⁾。LAM単独療法でウイルス学的な著効が得られる症例には特徴があり、特に投与前のALT値が高値な症例がLAM治療の良い適応とされている²⁾。またLAMの長期間の投与による薬剤耐性ウイルス変異株(YMDD変異株)の増殖が問題とされる³⁾。そこで、インターフェロン(IFN)や副腎皮質ステロイドホルモン、HBワクチン、あるいは他の抗HBV核酸アナログなどの薬剤の併用により、治療効果を向上させる試みが行われている。

本稿では、現在、B型肝炎治療薬として確立されているLAMとIFNの2種の薬剤の併用療

法について、既報の治療成績を整理し、その効果と問題点について概説する。

1. ラミブジンとIFN併用療法の治療成績

a. HBe抗原陽性例に対するLAM/IFN併用療法成績

1998年、Mutimerら⁴⁾が、IFN治療のnon-responderを対象として、LAMとIFNの16週間の短期併用療法のpilot studyを最初に報告したが、LAM/IFN併用療法の治療効果は乏しいものであった。以降、欧米より、様々な投与法でLAM/IFN併用療法の治療成績が報告されている⁴⁻¹¹⁾(表1)。

LAM/IFN併用療法の比較的規模の大きな臨床試験は、Schalmら⁵⁾が226人、Schiffら¹⁰⁾が238人のHBe抗原陽性患者を対象に行った報告がある。特にSchiffら¹⁰⁾の前向き研究は、placebo投与群を設定している点で評価できるものと思われる。前者の検討におけるSC率は、LAM/IFN併用群29%、IFN単独群19%、LAM単独群18%であり3群間に有意差はなかった。しかし、治療プロトコルを完遂できた180例において、SC率は、LAM/IFN併用群36%、IFN単独群22%、LAM単独群19%であり、LAM/IFN併用群のSC率はLAM単独群のそれ

Takafumi Saito, Hisayoshi Watanabe, Hitoshi Togashi, Sumio Kawata: Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine and Molecular Therapeutics, Yamagata University School of Medicine 山形大学医学部消化器病態制御内科

表1 ラミブジンとインターフェロン併用療法の治療成績

study	regimen	n	HBsAg/Ab	SC	HBV-DNA	YMDD mutant	end point
Mutimer 5 ⁴⁾ (1998)	IFN 10MU/Plac 4W+LAM 100mg/IFN 10MU 12W IFN 10MU/LAM 100mg 16W	6 14	HBsAg(+) HBsAg(+)	0 1/14(7%)	0 1/14(7%)	0	32W(post 16W) 32W(post 16W)
Schalm 5 ⁵⁾ (2000)	LAM 100mg 8W+LAM 100mg/IFN 10MU 16W IFN 10MU 16W LAM 100mg 52W	75 69 82	HBsAg(+) HBsAg(+) HBsAg(+)	20/68(29%) 12/64(19%) 14/80(18%)	36% 29% 60%	0 0 13/61(21%)	52W(post 28W) 52W(post 36W) 52W(post 0W)
Barbaro 5 ⁶⁾ (2001)	IFN 9MU/LAM 100mg 24W LAM 100mg 52W	76 75	HBsAg(+) HBsAg(+)	25/76(33%) 11/75(15%)	25/76(33%) 11/75(15%)	9/70(13%) 11/68(16%)	72W(post 48W) 100W(post 48W)
Serfaty 5 ⁷⁾ (2001)	LAM 100mg 20W+LAM 100mg/IFN 5MU 4W+ IFN 5MU 24W	11/14	HBsAg(+)	5/11(45%)	8/14(57%)		72W(post 24W)
Tatulli 5 ⁸⁾ (2001)	IFN 6MU/LAM 100mg 52W	29	anti-HBe(+)		4/29(14%)		104W(post 52W)
Santantonio 5 ⁹⁾ (2002)	LAM 100mg 52W IFN 5MU/LAM 100mg 52W	26 24	anti-HBe(+) anti-HBe(+)		5/26(19%) 4/24(17%)	5/26(19%) 0	76W(post 24W) 76W(post 24W)
Schiff 5 ¹⁰⁾ (2003)	LAM 100mg 52W Plac 52w LAM 100mg 8W+LAM 100mg/IFN 10MU 16W	119 56 63	HBsAg(+) HBsAg(+) HBsAg(+)	19/108(18%) 7/53(13%) 7/57(12%)	60/110(55%) 9/54(17%) 13/57(23%)	27/99(27%) 0 0	52W(post 0W) 52W(post 0W) 52W(post 28W)
Jaboli 5 ¹¹⁾ (2003)	LAM 100mg 1M+LAM 100mg/IFN 6MU 12M+ LAM 100mg 6M LAM 100mg 12M IFN 6MU 12M	34 24 24	anti-HBe(+) anti-HBe(+) anti-HBe(+)		15/34(44%) 8/24(33%) 6/24(25%)	0 3/24(12%) 0	25M(post 6M) 18M(post 6M) 18M(post 6M)

IFN: インターフェロン, LAM: ラミブジン, Plac: プラセボ, SC: セロコンバージョン, IFNは週3回, LAMは毎日の投与.

に比し有意に高いという結果であった($p=0.02$)。また、後者の検討における SC 率は、LAM 単独群 18%、placebo 群 13%、LAM/IFN 併用群 12% であり、3 群間に有意差はなかった。HBV-DNA の陰性化率で評価すると、LAM 単独群 55% および LAM/IFN 併用群 23% であり、placebo 群 17% に比し有意に改善が認められたが、LAM 単独群と LAM/IFN 併用群の間に有意差はなかった。

LAM/IFN 併用療法と LAM 単独療法における SC 率に統計学的有意差を示している報告は、Barbaro ら⁶⁾によるものにすぎない。彼らの報告によれば、SC 率および HBV-DNA 陰性化率は、LAM/IFN 併用群 33%、LAM 単独群 15% ($p=0.017$) であった。しかし、B 型慢性肝炎においては、報告により幅はあるが、未治療者における HBe 抗原の自然消失が 0-38% に起こり得ることが、過去の 16 報の B 型慢性肝炎に対する IFN 治療成績の meta-analysis の中で示されており¹³⁾、placebo 群をコントロールとして設定していない研究の結果解釈には慎重を要すべきである。

Serfaty ら⁷⁾は、IFN 治療の non-responder に対して 14 例と症例数は少ないが、LAM、LAM/IFN、IFN と sequential なユニークな投与を行い、SC が 5 例 (45%)、HBV-DNA 陰性化が 8 例 (57%) と、良好な治療成績を報告している。本論文で注目すべき点は、HBs 抗体が 3 例 (21%) に出現していることである。薬剤の投与法を工夫することにより、治療効果を向上させ得る可能性があると思われる。最近、van Nunen ら¹²⁾は、SC が得られた 130 人の患者を 3 年間追跡した結果、HBe 抗原の再出現率は、LAM 単独群 54%、IFN 単独群 32%、LAM/IFN 併用群 23% であり、LAM/IFN 併用療法により得られたウイルス学的治療効果の持続性が最も良好であると報告している。

b. HBe 抗体陽性例に対する LAM/IFN 併用療法成績

HBe 抗体陽性例に対する LAM/IFN 併用療法は、Tatulli ら⁸⁾、Santantonio ら⁹⁾、Jaboli ら¹¹⁾により報告されているが、LAM/IFN 併用療法のウ

イルス学的効果についてはいずれも不十分である。Jaboli らの検討¹¹⁾における HBV-DNA 陰性化率は、LAM/IFN 併用群 44%、LAM 単独群 33%、IFN 単独群 25% であり、LAM/IFN 併用群に高い傾向がみられたが、3 群間に統計学的有意差は認められなかった。

c. YMDD 変異株の出現抑止効果における LAM/IFN 併用療法の有用性

LAM による B 型慢性肝炎の治療において、LAM 投与中の薬剤抵抗性 YMDD 変異株の増殖と顕在化は、LAM の抗ウイルス効果を減弱せしめ治療効果に悪影響を与える最大の要因である。YMDD 変異株の出現は、表 1 に示すように、LAM 単独治療では 52 週間投与で 20% 以上の症例でみられるのに対し、LAM/IFN 併用療法では、Barbaro らの報告⁶⁾を除いてはみられていない。したがって、IFN の併用は、YMDD 変異株の出現を抑止することで、LAM の長期間の服薬をサポートする役割を有している点で有用である。

2. LAM/IFN 併用療法の今後の課題

LAM と IFN は、HBV に対して各々独自の抗ウイルス効果を有し、臨床的に B 型慢性肝炎治療薬として幅広く用いられている。また IFN には、宿主の免疫賦活作用がありウイルスの生体からの免疫学的排除に関与している。以上の点から、この LAM/IFN 併用療法は、2 剤の異なる薬理作用をうまく引き出すことで、B 型慢性肝炎の治療成績の向上に寄与できる可能性を有しているものと思われる。しかしながら、LAM に IFN を併用した際の IFN の作用機序については十分に解明されていない。

併用治療の投与法を策定する際、重要なのは 2 剤をどの時期で使用し、どちらを先行させるのか、という点にある。LAM の強力な抗ウイルス作用は IFN のそれを凌駕する。また、LAM による抗ウイルス治療により、生体の HBV に対する免疫応答は回復することが報告されている¹⁴⁾。一方 IFN が奏効する症例はウイルス量が比較的少なく、ウイルスに対し生体側の免疫応答のある例であることが示されている¹⁵⁾。この

ような視点から、LAMを先行投与しウイルス量を低下せしめ生体側のHBVに対する免疫力を高めたうえで、IFNを投与してIFNのもつ免疫学的ウイルス排除機転を有効に作用させることは理にかなう投与方法といえる。またLAMがウイルス学的治癒の面で奏効する症例はALT値の高値な症例が多いことから、ALT値が変動して生体側のHBVに対する免疫応答能が比較的保たれている症例では、IFNを先行投与して生体へ免疫学的パルスを与え、その後にLAMを投与する投与方法も有用である可能性がある。これまでの併用療法の報告では、最初のMutimerらの報告⁴⁾を除いては、LAM先行あるいはLAM/IFN同時投与によって行われている。

LAMの長期間投与に際しては、薬剤抵抗性YMDD変異株の出現が問題となる。LAMの長期間投与により出現する薬剤抵抗性YMDD変異株の出現は、LAM単独療法に比しLAM/IFN併用療法では明らかに抑止されている点で、併用療法は優れた投与方法といえる^{5,9-11)}。また、B型慢性肝炎の最終的な治癒は、生体側のHBs抗体の獲得によりもたらされるものと考えられるが、HBs抗原の消失とHBs抗体を獲得する例が、LAM/IFN併用療法を行うことでみられたことが報告されている⁷⁾。LAM治療はウイルス増殖の抑制には優れた効果を発揮するが、慢性肝炎の治癒を考えた場合には、肝炎の活動期間を短縮させウイルス排除を促す免疫作用を有するIFN治療は重要である。またウイルス学的治療効果の持続性という点において、LAM単独療法に比し、LAM/IFN併用療法が優位であるこ

とが示されている¹²⁾。したがって、LAMの有する強力な直接的なウイルス増殖抑制効果に、IFNの有する免疫賦活効果と抗ウイルス効果をいかにうまく組み合わせるか、ということが併用療法の治療成績向上の鍵である。

LAM/IFN併用療法におけるB型慢性肝炎の治療成績は、現状では満足できるものとはいえず、投与方法についても確立されたプロトコールは定まっていない。また、これまでのLAM/IFN併用療法の治療成績は欧米からの報告であり、欧米に比しHBe抗原の陰性化率が低率でHBs抗原陰性化例も極めて少ない我が国において、LAM/IFN併用療法の研究は進行途上でありその評価は定まっていない。したがって、我が国におけるLAM/IFN併用療法の有効性について、今後更に検討する必要があるものと思われる。

おわりに

B型慢性肝炎の多剤併用療法において、LAMとIFNは、B型慢性肝炎の治療成績の向上が期待され得る組み合わせである。LAM/IFN併用療法は、LAM耐性ウイルス変異株の出現を抑えて治療効果を高めることが期待されるが、一方で、その併用法については定まったプロトコールはなく研究途上にある。2種の薬剤の異なる抗HBV薬理作用を最大限に発揮させ治療効果を高める、我が国のB型慢性肝炎治療の実状に即したLAM/IFN併用療法の更なる研究と開発が望まれる。

文献

- 1) Lai CL, et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339: 61-68, 1998.
- 2) Chien RN, et al: Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 30: 770-774, 1999.
- 3) Chayama K, et al: Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 27: 1711-1716, 1998.
- 4) Mutimer D, et al: Combination alpha-interferon and lamivudine therapy for alpha-interferon-resistant chronic hepatitis B infection: results of a pilot study. *J Hepatol* 28: 923-929, 1998.
- 5) Schalm SW, et al: Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic

- hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 46: 562-568, 2000.
- 6) Barbaro G, et al: Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. *J Hepatol* 35: 406-411, 2001.
 - 7) Serfaty L, et al: Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone: Results of a pilot study. *Hepatology* 34: 573-577, 2001.
 - 8) Tatulli I, et al: Lamivudine and alpha-interferon in combination long term for precore mutant chronic hepatitis B. *J Hepatol* 35: 805-810, 2001.
 - 9) Santantonio T, et al: Lamivudine/interferon combination therapy in anti-HBe positive chronic hepatitis B patients: a controlled pilot study. *J Hepatol* 36: 799-804, 2002.
 - 10) Schiff ER, et al: Lamivudine and 24 weeks of lamivudine/interferon combination therapy for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B in interferon nonresponders. *J Hepatol* 38: 818-826, 2003.
 - 11) Jaboli MF, et al: Long-term alpha interferon and lamivudine combination therapy in non-responder patients with anti-HBe-positive chronic hepatitis B: Results of an open, controlled trial. *World J Gastroenterol* 9: 1491-1495, 2003.
 - 12) van Nunen AB, et al: Durability of HBeAg seroconversion following antiviral therapy for chronic hepatitis B: relation to type of therapy and pretreatment serum hepatitis B virus DNA and alanine aminotransferase. *Gut* 52: 420-424, 2003.
 - 13) Wong DKH, et al: Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 119: 312-323, 1993.
 - 14) Boni C, et al: Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 102: 968-975, 1998.
 - 15) Wai CT, et al: HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology* 36: 1425-1430, 2002.

4. B型肝炎診療 Q&A

b. HBe 抗原陰性、肝機能異常を繰り返す B 型慢性肝炎症例にいかに対処するか

齋藤 貴史 河田 純男

B 型慢性肝炎において、HBe 抗原陰性例においても、血中 HBV DNA が陽性を持続し、トランスアミナーゼ値が異常高値を変動するような症例があることが知られている。HBV における pre core 領域のアミノ酸変異は、HBe 抗原分泌を止める stop codon となりうるということが知られており、そのような変異ウイルスに感染している患者では、HBe 抗体が陽性でも、HBV capsid 蛋白である core 抗原の産生は影響を受けず、ウイルス増殖が続き肝障害が持続するケースがある。このような症例では、肝障害は進行性に経過し、やがて肝硬変に移行したり、肝癌を発病することがある。また、急性増悪から劇症化を含む重症肝炎を発病することもある。したがって、HBe 抗原陰性、肝機能異常を繰り返す B 型慢性肝炎症例に対しては、肝機能検査値や肝組織像を改善させる適切な治療を施す必要がある。このような症例への対処としては、抗 HBV ウイルス療法が中心である。現在、本邦において B 型肝炎治療薬として確立されている抗 HBV ウイルス薬は、lamivudine (ゼフィックス®) と interferon (IFN) の 2 薬剤である。また、ウイルス増殖を抑制する作用はないが、glycyrrhizin 製剤や ursodesoxycholic acid による肝庇護療法は、肝病変の進行防止に有用である。そこで本稿では、これら薬剤を用いて、HBe 抗原陰性、肝機能異常を繰り返す B 型慢性肝炎症例への対処法と問題点、今後の課題について述べる。

抗 HBV ウイルス療法

● lamivudine を用いた治療

lamivudine は、強力な抗 HBV ウイルス増殖抑制効果を有し、肝機能検査値や肝組織像を改善させるうえで有用な薬剤である。また、1 日 1 回 (100mg 錠) の内服薬であり副作用も少ないので、

長期間の投薬コンプライアンスに優れている。lamivudine は、現在、HBe 抗原陰性、肝機能異常を繰り返す B 型慢性肝炎症例に対する抗ウイルス治療薬として最も効果が期待される抗ウイルス剤である。HBe 抗原陰性症例に対する lamivudine 投与中の臨床効果は、HBe 抗原陽性症例と同様に良好である。いままでの報告を総合すると、lamivudine の 1 年間の投薬で、血清中 HBV DNA の陰性化と ALT 値の正常化が約 70～80% の症例でみられる。また、肝の組織学的改善効果も示されており進行性の慢性肝炎の予後を改善させるうえで有用である。しかし、治療を中止すれば、HBV の再増殖が起きトランスアミナーゼ値の上昇が高率に起こりうる。lamivudine はウイルス複製時の DNA 合成を阻害する薬剤であり、増殖状態にないウイルスには作用しない。したがって、薬剤投与により血中 HBV DNA の陰性化はもたらされても、生体からのウイルス完全排除には至らない例が多い。HBe 抗原陰性症例について、治療中止後にウイルス学的かつ生化学的著効を得られる例は少なく、多くの例では中止後に肝炎の再燃を認めることが示されている。したがって、lamivudine は、投与中の良好な臨床経過を有する場合にも、disease control の立場から、投与を継続して行い肝機能検査値の改善を維持していくことが大切と思われる。HBe 抗原陰性症例における lamivudine の長期間投与について、治療の end-point を示すことは現在のところまだ難しく、その投与期間や中止時期についてはさらなる臨床データの検討が必要である。

lamivudine の長期間投与に伴い、薬剤耐性のウイルス変異株 (YMDD 変異株) が出現することが知られている。HBe 抗原陰性例についても、1 年以上の長期間にわたる投与では、薬剤耐性変異株の出現に伴い、ウイルス学および生化学的な著効効果が減弱することが示されている¹⁾。薬

さいとう たかふみ/山形大学消化器病態制御内科講師
かわた すみお/同 教授

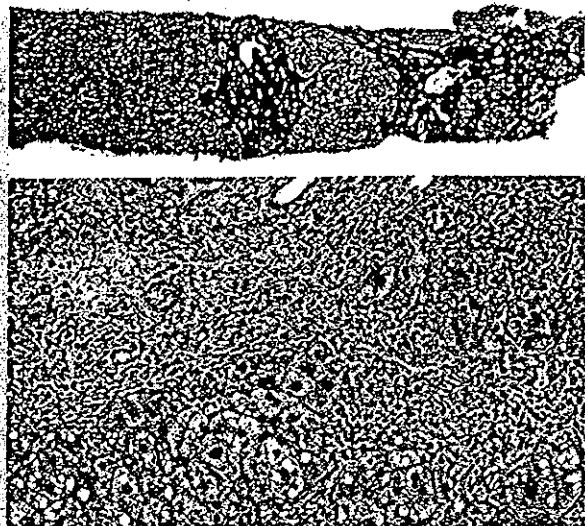
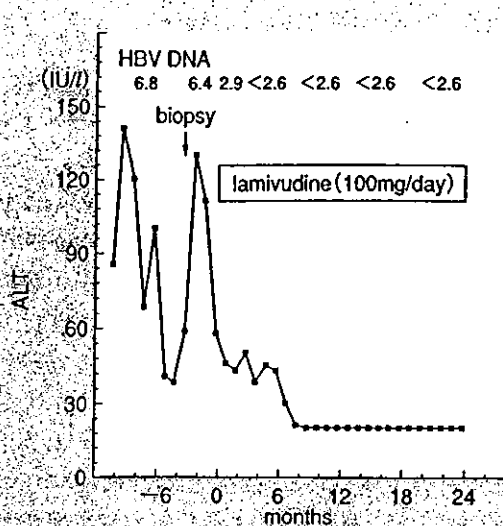


図1 HBe抗原陰性例(51歳, 男性)に対するlamivudineの治療効果
 A: 臨床効果, lamivudine(100mg/day)の投与により、HBV DNAの増殖は抑止され、ALT値は正常化した。
 B: 治療前の肝生検組織像。高度の線維化(上段)と壊死炎症反応(下段)を伴う慢性活動性肝炎像(A3/F3)を呈している。

剤耐性変異株の出現率は、HBe抗原陰性例においても投与期間の長期化とともに増加するが²⁾、HBe抗原陽性例に比しHBe抗体陽性例ではその出現率が低いとする報告もある³⁾。また、薬剤耐性変異株は、高ウイルス量の症例に出現しやすいことが明らかにされている⁴⁾ことから、HBe抗原陰性の中でも、特に血清中HBV DNAがあまり高値でない症例が、lamivudine治療に最も適していると考えられている。図1に一例を示す。症例は51歳の男性。HBe抗体陽性にもかかわらずALT値がスパイク状に高値変動し、組織学的にはA3/F3と高度の炎症と線維化(肝小葉改築傾向)を伴う進行した慢性活動性肝炎であった。この患者に対して、lamivudine(100mg/day)を投与した。治療直前の血清中HBV DNA値は6.4(LGE/ml)であった。lamivudine投与開始後、血中HBV DNAは12週目に陰性化し、続いてALT値は24週目に正常値となり、以降ウイルスの陰性化とALT値の正常化を維持している。lamivudineは開始後2年間を経過し投与を継続中であるが、ウイルス血症の再出現(breakthrough)は起こしていない。このような患者にlamivudineを投与してウイルス血症をコントロールし肝機能検査値全般の改善を図り、肝硬変への進展を抑えることは患者の長期予後を改善させるうえで重要である。

lamivudineは、HBe抗原陰性、肝機能異常を

繰り返すB型慢性肝炎症例に対して有効であることを示したが、同時に、その長期間投与による薬剤耐性変異株の出現やHBe抗原が再出現する例もあることなどが報告されており、治療が困難になることもあり、軽症例における安易な使用は避けるべきである。lamivudine治療は、肝臓専門医により慎重に行われるべきである。

●IFNあるいは他の抗HBV核酸アナログによる治療

B型慢性肝炎に対するIFN治療において、保険診療上の適応は、HBe抗原陽性であることが条件になっている。しかし、いままでの臨床研究により、IFNは、HBe抗体陽性ながらも、血中HBV DNAが陽性でトランスアミナーゼ値の高値異常変動を繰り返すような進行性のB型慢性肝炎症例に対して、ウイルス血症の改善と肝炎の鎮静化をもたらす効果が確認されている。しかし、そのような症例においても、B型慢性肝炎の治療、すなわちHBs抗原の消失は期待されず、IFN治療中のウイルス増殖抑制と肝炎の鎮静化は高率にみられるが、IFN投与終了後にウイルスの再増殖と肝炎の再燃がみられることが問題とされている。

lamivudineとIFNの2種の薬剤が現在、本邦において認可されている抗HBVウイルス製剤であるので、IFNはlamivudine治療中の薬剤耐性変異株によるbreakthrough hepatitisに有効性を有する唯一の抗ウイルス剤といえる。実際、IFNは、

1605

lamivudineの長期間治療により生じた薬剤耐性変異ウイルスに対し抗ウイルス効果が示されており、lamivudine治療中のbreakthrough hepatitisの治療に有効である。特に、HBe抗原陰性症例のlamivudine投与中のbreakthrough hepatitisにおいては、lamivudineの投与を継続しながらIFNを投与することで、経過は良好な症例が多いことが報告されている⁵⁾。

lamivudine同様、抗HBV核酸アナログ製剤であるadefovir dipivoxilについても、HBe抗原陰性症例への有効性が示されており⁶⁾、今後期待される薬剤である。また、lamivudineとの併用療法、あるいはlamivudine耐性変異ウイルスに対する対処法の一つとなることが期待される。

肝庇護療法

肝庇護療法には、HBVの増殖を抑止するような抗ウイルス作用はない。主に細胞膜安定化作用や免疫系を介する抗炎症効果によるトランスアミナーゼ値の低下がみられる。lamivudineが使用認可されるまでは、HBe抗原陰性、肝機能異常を繰り返すB型慢性肝炎症例に対し、トランスアミナーゼ値の低値安定化を図る目的で、肝庇護剤がよく用いられてきた。現在も、lamivudineの効果が不十分である症例やbreakthrough hepatitisの症例、抗ウイルス剤に対して副作用のある症例、適応外の症例には、肝庇護療法は必要である。よく用いられる薬剤として、glycyrrhizin製剤（注射製剤の強力ミノファゲンC[®]、内服製剤のグリチロン[®]）、ursodesoxycholic acid（ウルソ[®]）などがあげられる。

今後の課題と展望

lamivudineや、現在臨床評価が進行中のade-

fovir dipivoxilなどの抗HBV核酸アナログ製剤を用いた治療により、HBe抗原陰性、肝機能異常を繰り返すB型慢性肝炎患者のnatural historyは修飾され長期予後は改善されることが期待される。しかし依然、薬剤離脱後のウイルス血症の著効状態の長期間の維持、あるいはHBs抗原の消失を伴うB型慢性肝炎の完全治癒は大きくは望めない。抗HBV核酸アナログ製剤はウイルス増殖の抑制には優れた効果を発揮するが、慢性肝炎の完全治癒を考えた場合、ウイルス排除をうながす生体側の免疫賦活は重要である。IFNには、抗ウイルス効果の他に、宿主の免疫賦活作用があり、ウイルスの生体からの免疫学的排除に関与している。そこで、lamivudineとIFNの併用療法が研究されている。現在報告されているHBe抗原陰性例に対するlamivudineとIFN併用療法のウイルス学的効果は不十分であるが、lamivudine耐性変異株の出現を抑える効果もありさらに投与方法など検討する余地があるものと思われる。また、HBe抗原陰性例に対して、pegylated interferon (Peg IFN) の長期間投与の有効性が示唆されており⁷⁾、注射回数が少なく副作用が少ないPeg IFNを加えた検討も今後の課題と思われる。

●おわりに

HBe抗原陰性ながらも肝機能異常を繰り返すB型慢性肝炎は、進行性の経過をたどるので、肝炎を鎮静化させるべく適切な治療を行うことが大切である。lamivudineにより肝炎の鎮静化をもたらすことが可能となったが、長期間投与における薬剤耐性ウイルスの出現をはじめ問題点も多い。今後さらに、慢性肝炎の治療まで考慮に入れた治療法の研究開発が必要である。

文 献

- 1) Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, et al. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000; 32: 847-51.
- 2) Lok AS, Hussain M, Cursano C, et al. Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy. *Hepatology* 2000; 32: 1145-53.
- 3) Lau DTY, Khokhar F, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. *Hepatology* 2000; 32: 828-34.
- 4) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology* 2003; 46: 182-9.
- 5) 鈴木文孝, 熊田博光. B型肝炎ラミブジン治療中のYMDD変異の出現時の対応. *肝臓* 2002; 43: 432-5.
- 6) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800-7.
- 7) Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B with interferon or pegylated interferon. *J Hepatol* 2003; 39: S164-S167.

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
「B型及びC型肝炎ウイルスの新たな感染予防法の確立のための
感染病態解明に関する研究」報告書

発行日：2005年3月31日

発行者：主任研究者 河田純男（国立大学法人山形大学医学部）

発行所：〒990-9585 山形市飯田西2-2-2 国立大学法人山形大学医学部
消化器病態制御内科学

印刷：荒井印刷株式会社

本報告書に掲載されました論文及び図表には著作権が発生しております。ご利用に当たりご留意下さい。