

コンセンサス 2004
肝疾患 治療

定価： 本体 3,600 円 + 税

2004年2月3日発行（初版1刷）

監修 各務伸一
編集 市田隆文／岡上 武／川崎誠治
熊田博光／佐田通夫／林 紀夫
発行所 醫薬アーケメディア
〒102-0075 東京都千代田区三番町7-1
電話 (03) 5210-0821 (代表)
振替 00160-5-129545

<検印省略>

Printed in Japan

ISBN 4-87583-092-0 C3047

本書内容を無断で複写・複製・転載すると著作権・出版権の侵害となります。
あらかじめ小社あて許諾をもとめてください。
落丁・乱丁などの不良品の場合は、お取り替えいたします。

Lamivudine (長期投与)

鈴木 文孝

虎の門病院消化器科

I. 長期投与の背景

ラミブジンの投与期間を1年以内とした場合投与中のALT値の正常化率, HBV DNAの陰性化率は高い¹⁻⁶⁾。また組織学的にも炎症所見の改善を認める⁷⁾。このことは1年以内の短期投与の場合ラミブジン耐性ウイルス(YMDD motif mutation)が出現する可能性が少ないことによる。しかし短期投与でラミブジンを中止した場合多くの症例ではHBV DNA量の再上昇が認められ治療前の値にもどる^{2,6,8)}。さらにラミブジン投与中HBe抗原のseroconversionが起こった症例においても投与終了後HBV DNAおよびALT値の上昇が認められる^{2,9)}。これらの症例の多くはHBe抗原の再出現を認めている。Leeら¹⁰⁾も、38.8±11.8週間の治療を受けHBe抗原のseroconversionが起こった症例でラミブジン中止後24週, 48週, 72週目のALT値の累積再燃率をそれぞれ30.7%, 45.4%, 56.3%と報告している。さらにラミブジン中止後ALT値が500 U/L以上に上昇した症例や, T.Bilが2 mg/dl以上に上昇した症例も報告されている¹¹⁾。このように短期治療ではラミブジンの効果が持続しないことを考慮し長期投与が

施行されている。

II. 長期投与の治療成績

ラミブジンの作用機序を考慮すると, 新たなcccDNAの合成を阻害するものの非常に安定した既存のcccDNAには効果が少なくウイルス抑制効果は完全ではないと考えられる。また副作用の少ないことから短期的に効果が得られなくても長期投与によって治療効果が得られる可能性もある。

1. HBe抗原陽性例

アジア(香港, 台湾, シンガポール)のデータではHBe抗原陽性症例におけるHBe抗原のseroconversion率は, 1年目17~22%, 2年目27~29%, 3年目40%と報告されている^{3,12)}。ラミブジン投与によってHBe抗原がseroconversionしやすい症例は開始時の血清ALT値が正常値の2倍以上(特に5倍以上)の症例¹²⁻¹⁴⁾, histologic activity index (HAI)が高い症例(HAI score 10以上)である¹⁴⁾(Recommendation II-35)。ALT値が上昇している症例でのseroconversion率の増加に関してはいくつかの報告があり, cccDNAが存在する肝細胞を殺すための内因性抗ウイルス防御作用が強い患者ほど直接的な抗ウイルス療

法に良好な反応を示すことが示唆されている¹²⁾。また治療前のALT値とHBe抗原の陰性化率との関係はアジア人と白人(Caucasian)とでほぼ同じ成績であった¹⁴⁾。次に本邦(当院)における成績を呈示する¹⁵⁾。1年以上の投与歴のある234例の検討では6カ月, 1年, 2年目でのHBe抗原陰性化率はそれぞれ27%, 42%, 45%であった。またHBe抗原のseroconversion率はそれぞれ18%, 28%, 25%であった。これらのデータは上記アジア(香港, 台湾, シンガポール)のデータとほぼ同じ結果である。一方HBe抗原のseroconversionをより高率に導くためにインターフェロンとラミブジンの併用療法が試みられている。併用療法施行群ではインターフェロン単独やラミブジン単独群よりもseroconversion率は高かったものの有意差はない^{14,16)}。以上ラミブジン投与後3年目まではHBe抗原の陰性化率, seroconversion率は増加してゆくが, さらに長期的な経過についての報告はまだ少ない。また経過中ラミブジン耐性ウイルスが出現する症例もあり, より長期の経過については今後の報告が待たれる。

Recommendation II-35

●ラミブジン投与によってHBe抗原のseroconversionが得られやすい症例は, 開始時ALT値の高い症例, HAI scoreの高い症例である。

2. HBe抗原陰性例

HBe抗原陰性症例に対するラミブジンの効果は比較的良好である。HBV DNAの陰性化とALT値の正常化を著効例とすると, 1年目の時点で63~87%の症例で著効であると報告されている^{5,6)}。しかし1年以上の投与においてはこれら良好な成績が維持されるわけ

ではない。Hadziyannisら¹⁷⁾は, ALT値の正常化は12カ月の時点で96%であったがその後は18カ月で68%, 24カ月59.5%, 30カ月以上で42.5%であり, PCR法でのHBV DNAの陰性化率は12カ月68%, 18カ月52%, 24カ月以上で41.6%であったと報告している。1年目以降の効果が下がる原因はラミブジン耐性ウイルスの出現によるものであった。特にこのようなラミブジン耐性ウイルスが出現した症例のほとんどが, ALT値の上昇を認めている¹⁸⁾。本邦(当院)の成績を呈示する¹⁵⁾。ALT値の正常化は6カ月, 1年, 2年目でそれぞれ88%, 89%, 82%であった。またHBV DNAの陰性化率(branched DNA probe assay: <0.7MEq/mL)はそれぞれ97%, 93%, 92%と良好であった(Recommendation II-36)。Hadziyannisら¹⁷⁾のデータよりも2年目の治療効果は良好である。このデータの違いの原因は明らかでないが, HBV genotypeやウイルス量の違いがあるのかもしれない。しかしHBe抗原陰性症例に対するラミブジン治療も3年を超えるより長期の投与成績はまだ十分解析されておらず今後の解析を必要とする。

Recommendation II-36

●HBe抗原陰性症例でのラミブジンの治療効果(ALT値の正常化, HBV DNAの陰性化)は高い。

III. Genotypeとラミブジン治療

HBVのgenotypeが治療効果や予後に関係することが示され^{19,20)}, ラミブジン治療においてもgenotypeとの関係が報告されている。Zöllnerら^{21,22)}はHBVのsubtype adw(ヨーロッパではgenotype Aに相当する)がsubtype ayw(genotype Dに相当する)よりもラ

ミブジンの効果が悪く、ラミブジン耐性ウイルスが出現しやすいことを報告している。一方 Kao ら²⁰⁾ は、genotype B の患者では genotype C の患者と比較してウイルス学的反応が良好であるが、投与後1年目までのラミブジン耐性ウイルスの出現率には差を認めなかったことを報告している。当院のデータ^{15,24)}においても1年以上の長期投与例において genotype B は C に比較してラミブジンの治療効果は良好である (Recommendation II-37)。

しかしラミブジン耐性ウイルスの出現率に関しては現時点までは差を認めていない。これら genotype とラミブジンの関係に関してはさらに多数例で長期的経過観察が必要であるとともに、今後ラミブジンを開始するにあたり genotype の違いも考慮する必要がある。

Recommendation II-37

●ラミブジン治療では genotype B の方が genotype C よりも良好な反応を呈する。

IV. ラミブジン耐性ウイルスの出現

1. 耐性ウイルスの出現率

ラミブジン治療の大きな問題点は薬剤耐性株の出現である。HBV の耐性ウイルスの出現は一般的には6~9カ月の投与後に出現し始め、治療の長期化とともに増加する^{1-3,5,12,16)}。Dienstag ら²⁾ はラミブジン開始1年後の変異ウイルスの出現率を32%と報告している。また Lau ら⁴⁾ は、2~4年間の投与を継続している27例の慢性B型肝炎症例でラミブジン耐性ウイルスが14例に出現したと報告した。このうち HBe 抗原陽性例では3年目の時点で76%に耐性ウイルスの出現を認めたと報告したが、HBe 抗体陽性例では10%のみの出現率であったと報告している。アジアの報告では Lai¹⁾、Liaw ら^{25,26)} が1年目、2年

目、3年目の耐性ウイルスの出現率をそれぞれ17%、26%、49%と報告している。いずれのデータも投与期間の長期化とともに耐性ウイルスの出現率は増加している (Recommendation II-38)。本邦 (当院) の成績²⁰⁾においても同様であり、1年目、2年目、3年目の耐性ウイルスの出現率は、13%、26%、39%であった。YMDD 変異ウイルスがどのような症例に出現しやすいかを検討した報告では、開始時 HBe 抗原陽性例⁴⁾、開始時 HBV DNA 量が多い症例²⁷⁾、開始後3~6カ月以内に HBV DNA 量が 10^3 copy/ml 以下に低下しない症例^{24,28)}、HBe 抗原持続陽性例²⁹⁾などが指摘されている。当院の検討では多変量解析で高ウイルス量 (HBV DNA ≥ 100 MEq/mL) であることが変異ウイルス出現に寄与する因子であった¹⁵⁾。さらに genotype C に限った場合は、高ウイルス量と HBe 抗原陽性であることが変異ウイルス出現に寄与する要因であった¹⁵⁾。

Recommendation II-38

●ラミブジン耐性ウイルスの出現率は治療の長期化とともに増加する。耐性ウイルスの出現しやすい症例は高ウイルス量、HBe 抗原陽性症例である。

2. 耐性ウイルスによる肝炎

一般的にはラミブジン耐性ウイルス (YMDD motif mutation) の出現時は無症候性であるが、その後3~4カ月後から HBV DNA の上昇 (breakthrough) と ALT 値の上昇 (breakthrough hepatitis) が多くの症例 (90%以上) で認められる²⁵⁾。この場合耐性ウイルスによる肝炎の程度は軽いといわれている (Recommendation II-39)。また耐性ウイルスによる肝炎出現後に HBe 抗原の seroconversion を認め肝炎が沈静化する症例もあ

る^{3,30)}。しかし耐性ウイルスによる肝炎においても重症の肝炎を発症することが報告されている³⁰⁾ (Recommendation II-39)。本邦(当院)においてもラミブジン耐性ウイルス出現後に肝炎の重症化を来たした症例を経験している³¹⁾。現在の最大の問題点はラミブジン耐性ウイルスの出現とその後に起こる肝炎再燃をいかに抑制するかという点である。

Recommendation II-39

●ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎は比較的軽い症例が多い。しかし一部の症例で肝炎の重症化をきたす。

3. Breakthrough hepatitis に対する治療

ラミブジン耐性ウイルス出現後のALT値の推移は持続正常値例、一過性上昇例および持続的に上昇する例とさまざまである。またラミブジン耐性ウイルス出現によるALT値上昇の程度は症例による違いが認められ予測することは困難である。一般的には投与前の肝障害と比較してラミブジン耐性ウイルスによる肝炎は軽度といわれている。しかし長期投与中のラミブジン耐性ウイルス出現後の肝組織像を検討した報告では、9例中6例において治療1年目と3年目の組織所見を比較した場合、HAI scoreで2~9 point悪化していたという報告もある³²⁾。Dienstagら³²⁾も、3年間のラミブジン治療症例でラミブジン耐性ウイルス出現例のHAI scoreの改善率が悪くなることを報告している。さらに肝炎の急性増悪によって重症肝炎が引き起こされた症例の報告^{30,33)}もある。したがって肝炎の再燃が認められた場合には、何らかの対処が必要である。ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対して抗ウイルス作用のある治療薬としてはインターフェロン^{27,31)}、核酸アナログ製剤(adefovir dipivoxil³³⁾、entecavir³⁴⁾)などが報

告されている(Recommendation II-40)。欧米ではインターフェロン投与の報告もあるが、現在は上記核酸アナログ製剤の投与が施行されている。しかし本邦では現時点でadefovir dipivoxilなどの投与症例が限られている。そこでまず当院におけるインターフェロンの効果について述べる³¹⁾。ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎症例56例中34例(HBe抗原陽性例26例、HBe抗原陰性例8例)にインターフェロン療法を施行している(図1)。インターフェロンの投与方法は4週連日後週3回投与を原則とし長期投与(6カ月以上)である。多くの症例でALT値、HBV DNA量はインターフェロンの投与によって改善傾向を示し、肝炎再燃初期の重症化を回避できた。しかし4週連日終了時点でウイルス量が十分低下しない症例の場合、間歇投与に移行するとALT値の再上昇を認めることがあり、この場合は連日投与期間を延長して対処している。次に長期的な臨床経過について示す。インターフェロン投与開始後24週目の時点での全体のALT値の正常化率、HBV DNAの陰性化率(branched DNA probe assay)はともに38%であった。このうちHBe抗原陰性症例ではインターフェロン投与後の経過は比較的良好である。またインターフェロン投与中にHBe抗原のseroconversionを認めた症例(当院では3例認めている)でもその後の経過は良好である。しかし長期のインターフェロン療法を施行しても肝炎の改善を得られない症例も存在しインターフェロン療法ですべての症例がコントロールできるわけではない(Recommendation II-40)。

一方、欧米でのラミブジン耐性ウイルスに対するadefovir dipivoxilの成績³³⁾では、HBV DNA量を $10^2 \sim 10^4$ 分の1に減少させALT値

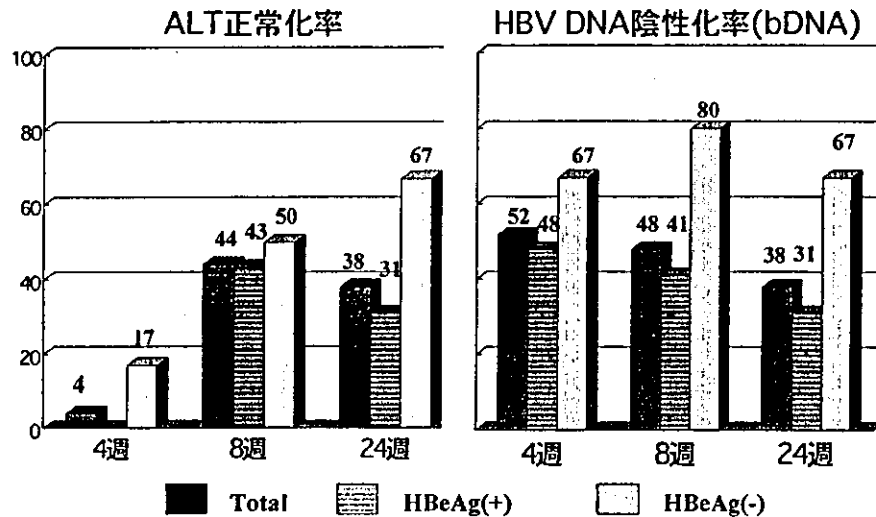


図1 Lamivudine投与中出現したBreakthroughに対するIFN療法の効果 (4週連日+週3回間歇投与)

の改善を認めている。また adefovir dipivoxil の60週間の単独投与では耐性ウイルスの出現を認めていない⁷⁰⁾。今後はラミブジン耐性ウイルスに対してこれらの薬剤を併用した治療が行われるものと考えられる (Recommendation II-40)。

Recommendation II-40
 ●Breakthrough hepatitisに対する治療としてIFN, アデフォビル, エンテカビルなどの治療がある。しかしIFNの6カ月投与での有効率は高くない。アデフォビル, エンテカビルなどの新たな核酸アナログ製剤の使用が望ましい。

V. ラミブジンの中止時期

長期投与後ラミブジンをいつ中止できるかが今後の問題点である。1年前後の投与では高率に再燃をきたす。さらに長期的にラミブジンを投与後中止した症例での効果は現時点では明らかになっていない。またどのような症例で中止可能になるかも明らかになっていない。今後の課題である。

VI. ラミブジン治療の適応

以上のような治療成績から、ラミブジン (長期投与) の適応は、HBe抗原陰性症例、ウイルス量が少ない (血清HBV DNA低値) 症例、比較的高齢で肝障害が持続する genotype Bの症例が適応となるであろう。さらに肝不全への進展が考えられる重症肝炎の症例、癌化学療法施行時肝炎の増悪を認める症例は積極的投与の対象である。

VII. まとめ

ラミブジンの長期投与の長所は、①従来の抗ウイルス剤よりもHBe抗原の陰性化率、HBV DNAの陰性化率、ALT値の正常化率が高いこと、②副作用が少なく長期投与が可能であることである。欠点は①ラミブジン耐性ウイルスの出現により肝炎の再燃が起こりうること (少数例であるが重症化する症例がある)、②中止後に肝炎の再燃が起こる可能性があることである。

VIII. 今後の展望

最近B型慢性肝炎患者に対する adefovir

dipivoxilの48週間単独投与の良好な成績が示された^{35,36)}。entecavir, emtricitabine (FTC), L-FMAUなどの新たな治療薬の臨床評価も進行中である。世界的にはB型慢性肝炎の治療は核酸アナログ製剤の方向へと進んでいる。しかしその結果はまだ十分明らかでなく、投与期間の長期化という問題点もある。さらに保険適応ではないものの肝硬変、肝癌症例に対するラミブジン治療の適応も検討すべき事項である。

文献

- 1) Lai CL, Chien RN, Leung NWY et al : A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 339 : 61-68, 1998
- 2) 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 : 1256-1263, 1999
- 3) Liaw YF, Leung NW, Chag TT et al : Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 119 : 172-180, 2000
- 4) Lau DTY, Khokhar F, Doo E et al : Long-term therapy of chronic hepatitis with lamivudine. *Hepatology* 32 : 828-834, 2000
- 5) Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G et al : Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 29 : 889-896, 1999
- 6) Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T et al : Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol* 32 : 300-306, 2000
- 7) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K et al : Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 30 : 743-748, 1999
- 8) Nevens F, Main J, Honkoop P et al : Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: A six-month randomized dose-ranging study. *Gastroenterology* 113 : 1258-1263, 1997
- 9) Song BC, Suh DJ, Lee HC et al : Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 32 : 803-806, 2000
- 10) Lee CM, Ong GY, Lu SN et al : Durability of lamivudine-induced HBeAg seroconversion for chronic hepatitis B patients with acute exacerbation. *J Hepatology* 37 : 669-674, 2002.
- 11) Honkoop P, Man RA, Niesters HGM et al : Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal of lamivudine therapy. *Hepatology* 32 : 635-639, 2000
- 12) Leung NWY, Lai CLL, Chang TT et al : Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: result after 3 years of therapy. *Hepatology* 33 : 1527-1532, 2001
- 13) Chien RN, Liaw YF, Atkins M 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
- 14) Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al : Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 36 : 186-194, 2002
- 15) 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* 46 : 182-189, 2003
- 16) Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al : Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 46 : 562-568, 2000
- 17) 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* 32 : 847-851, 2000
- 18) Papatheodoris GV, Dimou E, Laras A et al : Course of virologic breakthrough under long-term lamivudine in HBeAg-negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatology* 36 : 219-226, 2002
- 19) Kao JH, Chen PJ, Lai MY et al : Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118 : 554-559, 2000
- 20) Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A et al : Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in

- Western patients. *Gastroenterology* 123 : 1848–1856, 2002
- 21) Zöllner B, Petersen J, Schräter M et al : 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype adw. *Lancet* 357 : 934–935, 2001
 - 22) Zöllner B, Petersen J, Schäfer P et al : Subtype-dependent response of hepatitis B virus during the early phase of lamivudine treatment. *Clin Infect Dis* 34 : 1273–1277, 2002
 - 23) Kao JH, Liu CJ, Chen DS : Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance. *J Hepatol* 36 : 303–305, 2002
 - 24) Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M et al : The influence of hepatitis B virus genotype on the development of lamivudine resistance during long-term treatment. *J Hepatol* 38 : 315–321, 2003
 - 25) Liaw YF, Lai CL, Leung NWY et al : Two-year lamivudine therapy in chronic hepatitis B infection: results of a placebo controlled multicentre study in Asia. [Abstract]. *Gastroenterol* 114 : A1289, 1998
 - 26) Chang TT, Lai CL, Liaw YF et al : Enhanced HBeAg seroconversion rates in Chinese patients on lamivudine. [Abstract] *Hepatology* 30 : 420A, 1999
 - 27) Nafa S, Ahmed S, Tavan D et al : Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutations in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 32 : 1078–1088, 2000
 - 28) Puchhammer-Stöckl E, Mandle CW, Kletzmayr J et al : Monitoring the virus load can predict the emergence of drug-resistant hepatitis B virus strain in renal transplantation patients during lamivudine therapy. *J Infect Dis* 181 : 2063–2066, 2000
 - 29) Yuen MF, Sablon E, Hui CK et al : Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 34 : 785–791, 2001
 - 30) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al : Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 30 : 567–572, 1999
 - 31) Suzuki F, Tsubota A, Akuta N et al : Interferon for treatment of breakthrough infection with hepatitis B virus mutants developing during long-term lamivudine. *J Gastroenterol* 37 : 922–927, 2002
 - 32) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ et al : Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 124 : 105–117, 2003
 - 33) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 32 : 129–134, 2000
 - 34) Levine S, Hernandez D, Yamanaka G et al : Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerase in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 46 : 2525–2532, 2002
 - 35) 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* 348 : 800–807, 2003
 - 36) Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 348 : 808–816, 2003

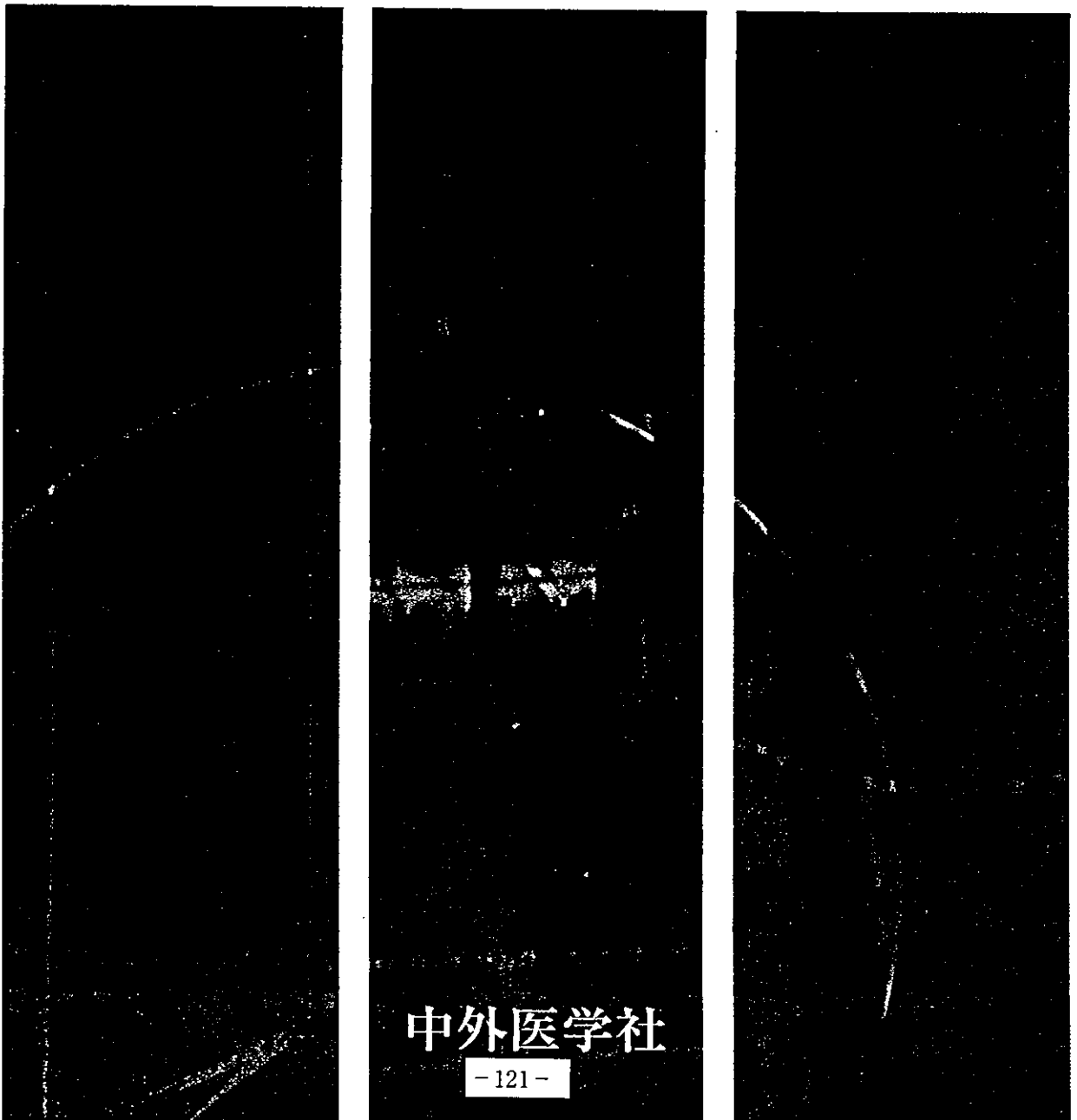
*

*

*

プライマリーケアの実際 臨床研修マニュアル

臨床医 2004 VOL.30 増刊号



中外医学社

4. ウイルス性慢性肝炎

芥田憲夫 熊田博光* 虎の門病院消化器科 *部長

■念頭におくべき疾患

慢性肝疾患はその病因によりウイルス性、アルコール性、胆汁うっ滞性（原発性胆汁性肝硬変：PBC）、自己免疫性（自己免疫性肝炎：AIH）、代謝性（Wilson病、糖原病など）、薬剤性などに分類される。本邦ではB型肝炎ウイルス（HBV）およびC型肝炎ウイルス（HCV）によるウイルス性慢性肝炎が多く、中でもC型肝炎が70～80%を占め、残りの多くがB型肝炎である。デルタ抗体陽性の慢性肝炎は本邦ではまれである。よって、本稿では慢性肝疾患の中でもHBVとHCVに由来するウイルス性慢性肝炎を中心に述べる。

■簡潔な医療面接手順

- ① 輸血歴、手術歴、針治療歴、性交渉歴、海外渡航歴：ウイルス性肝炎の関与を確認。
- ② 家族歴：母子感染の多いB型肝炎、Wilson病、糖原病などの遺伝性疾患の確認。
- ③ 飲酒歴：アルコール性肝障害の確認。
- ④ 肥満（body mass indexが25以上）：脂肪肝の確認。
- ⑤ 服薬歴：薬剤性肝障害の確認。

■見落としのない身体所見のとり方

- ① 自覚症状：通常自覚症状に乏しいが、トランスアミナーゼが300～400IU/l以上の高値を示している際には時に全身倦怠感・疲労感などの症状がみられることがある。また、肝炎の急性増悪をきたし、凝固能低下あるいは黄疸がみられ、食欲低下などを訴えることもある。
- ② 他覚所見：肝腫大・脾腫・くも状血管腫・手掌紅斑などがみられるが大部分は肝硬変に

なつてからの症状であり、慢性肝炎に特徴的な所見はみられない。

■検査オーダーの組み立て（検査計画）

- ① ウイルス性肝炎の血清学的診断：まずHBs抗原、HCV抗体を測定する。HBs抗原陽性ならばB型肝炎とみなしてHBe抗原/抗体、HBV DNA量、HBV genotypeを測定する。IgM HBc抗体は急性肝炎との鑑別に有用であり、急性肝炎では陽性となる。ただし、慢性肝炎の急性増悪時にも陽性を示す場合があるので十分な病歴聴取が必要である。また、HCV抗体陽性ならば、HCV RNAの有無も確認する。HCV RNAが陰性ならばHCV既往感染の可能性が高いが、陽性ならばC型肝炎とみなしてHCV RNA量、HCV genotypeの測定をする。
- ② 慢性肝炎の診断：病理組織学的には門脈域を中心とする炎症細胞浸潤と線維化所見を有する状態であり、肝生検による確認が必要である。また、臨床的には肝機能異常（トランスアミナーゼ値の異常）が6カ月以上持続する場合に診断される。組織学的診断には新犬山分類（1995年）が用いられている。ただし、肝生検組織といえども診断能に限界があるため、腹腔鏡診断、ICG検査、血清アルブミン値、コリンエステラーゼ値、血小板数などから総合的に肝線維化進行度を評価する必要がある。
- ③ 画像検査：腹部超音波検査、腹部MRI検査、腹部CT検査による総合画像診断から肝組織進行度や肝腫瘍の有無を評価する。
- ④ 上部消化管内視鏡検査：食道と胃の静脈瘤の有無を確認する。ただし、これらは肝硬変

になってからの所見であり、慢性肝炎では通常認められない。

⑤ ウイルス性慢性肝炎以外の疾患の除外: 鑑別疾患を除外するためにも、肝生検での組織学的評価は重要である。その他、鑑別にあげられる代表的疾患の生化学的マーカーを示す。

- 1) アルコール性肝障害: ALT値よりもAST値が優位に上昇。胆道系酵素では γ -GTPが優位に上昇。
- 2) AIH: 抗核抗体, 抗平滑筋抗体, LE細胞現象, 肝腎ミクロゾーム抗体1型のような種々の自己抗体陽性。血清 γ -グロブリン値, 血清IgG値の上昇。
- 3) PBC: 抗ミトコンドリア抗体, M2抗体が陽性。
- 4) Wilson病: 血清セルロプラスミン値, 血清銅値の低下。尿中銅排泄量の増加。

■インフォームドコンセントのポイント

ウイルス性慢性肝炎 (B型・C型慢性肝炎) は肝硬変および肝癌へと進行する疾患であり、慢性肝炎から発癌する場合もある。また、B型慢性肝炎は重症化、劇症化を起こすこともある。よって、外来での定期的な採血検査や画像検査でこのよう

な異常を早急に察知して対処していく必要がある。特に、肝炎活動性が高い状態 (ALT高値) が持続していると病期の進展が早いため、肝炎活動性を低下させる何らかの治療を行う必要がある。その場合、第一の治療目標は抗ウイルス剤などを用いウイルスを排除することによって肝炎活動性を低下させることである。しかし、ウイルス排除を望めない場合の、第二の治療目標は抗ウイルス剤や肝庇護剤などを用いウイルス量やALT値を持続的に低値に保つことによって肝炎活動性を低下させることである。

■他科依頼のポイント

ウイルス性慢性肝炎の治療はB型肝炎とC型肝炎で全く異なる。また、適切な治療時期の判断も非常に困難であり、場合によっては治療により状態を悪化させてしまう可能性もある。よって基本的に治療は肝臓専門医に相談してから行うことが望ましい。また、HBVキャリアで他疾患を合併した場合に副腎皮質ステロイド剤を使用する場合 (気管支喘息発作重積状態、血液疾患で抗癌剤治療を行う場合など) はステロイド剤中止後の肝炎急性増悪を起こす可能性があるためステロイド使用前もしくは中止する前に専門医への相談が必要である。

【編集後記】

本年度から、新臨床研修制度がスタートした。これまでの布はいくつかの問題点が指摘されていた。第一に、医師がはじめ1診療科の知識、技術にしか触れず、プライマリーケア医として最低限の条件を満たしていないという指摘である。また、医師の問題も問われている。社会性の問題も問われている。このことから、新制度ではいわゆるスーパーローテートを義務化するとともに、保健所や地域診療所の医療にも参加するといういわゆるラウンドな医師の養成を重要な課題としている。

プライマリーケアという診療は、本来たやすいものではなく年の実地修練を経て身につくものではある。しかし、効率的につける原則はある。

本特集では、新たに医師になろうとする研修医の先生方を育てまとめていただいたが、実際には、2年間で習得するには大分量である。新研修医の先生方にはこの原則をつかんでいただきたい。同時に、確立されたプライマリーケア医も、常に自己の知技術を再確認し、自己研鑽に努めなくてはならないのも事実でこれらの先生方には、再確認のための必携書として認識していただければ幸いである。

(T.)

臨床医 Vol. 30 増刊号

発行日.....2004年6月5日

編集兼発行人.....青木三千雄

発行所.....株式会社 中外医学社

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電話 03-3268-2701 (代)

FAX 03-3268-2722

E-mail

編集部 rinshoi@chugaiigaku.jp

営業部 sales@chugaiigaku.jp

振替口座 00190-1-98814番

印刷.....三報社印刷株式会社

*予約購読は前金にて最寄りの医書小売店または小社あて直接お申し込みください。

広告申込所.....(関東) 日本医学広告社

〒102-0071

東京都千代田区富士見 2-12-8

電話 03-5226-2791

(関西) 福田商店広告部

〒541-0046

大阪市中央区平野町3-2-13

平野町中央ビル

電話 06-6231-2773

本書を複写する際は、必ず事前にJCLS (Tel. 03-3817-5670) に連絡して許諾を得てください。無断複写は厳にお断りします。

B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集

久留米大学名誉教授／米国公益法人国際肝臓研究所理事長 谷川 久一 監修

B型慢性肝炎・肝硬変治療症例集
～抗ウイルス薬／ラミブジン・アデホビルピボキシル～

定価 1,575 円 (本体 1,500 円 + 税 5%)

2004年12月20日初版発行

監修者 谷川 久一

発行者 沼田 稔

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目1番1号・高橋セーフビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN4-7532-2123-7 C3047 Y 1500E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。弊社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複写管理は、(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

II. 症例 1. HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例

症例 1. ラミブジンを 7 年間投与した B 型慢性肝炎症例 (YMDD 変異ウイルス未出現)

鈴木 義之

患者背景

● 50 歳 男性

診断名	B 型慢性肝炎	罹病期間	15 年	入院の外来	入院
既往歴	23 歳：尿管結石				
家族歴	肝疾患 (-)				
生活歴	飲酒：18～49 歳まで 2 合/日、喫煙：18～49 歳まで 20 本/日				

● 前治療薬：インターフェロン (IFN β , IFN α)
強カネオミノファーゲンシー。

病 歴

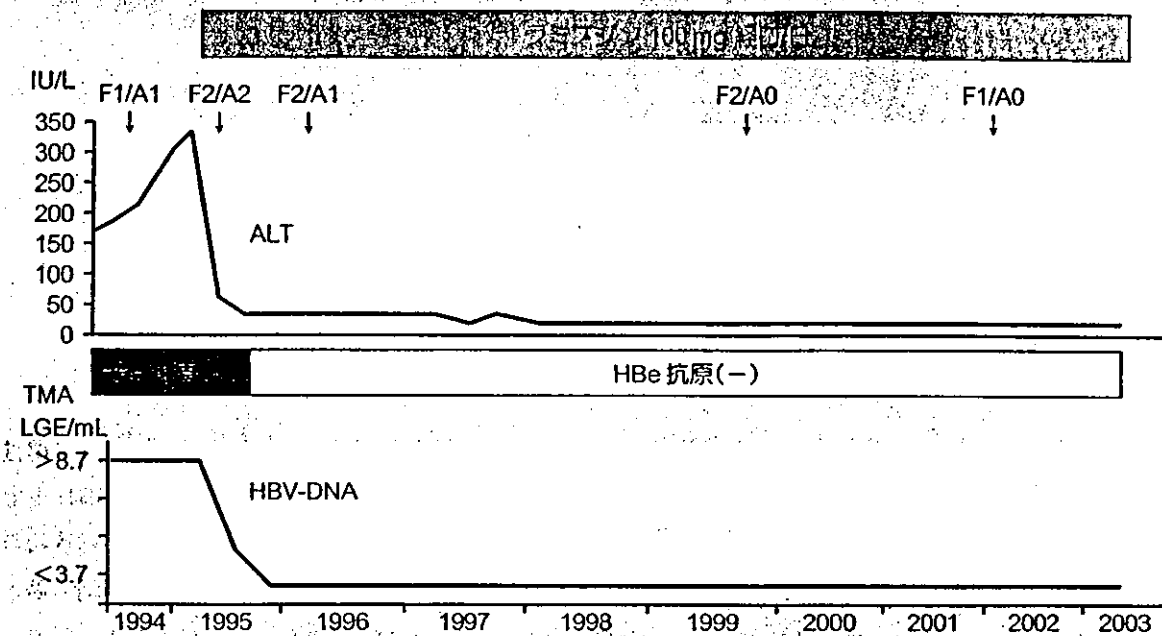
1990 年検診にて肝障害を指摘され某大学病院を受診，腹腔鏡肝生検を行い慢性活動性肝炎と診断され，IFN β 3MU を 4 週間施行した。1991 年 IFN α を行う (詳細不明) もセロコンバージョンに至らなかった。1994 年 6 月近医にて強カネオミノファーゲンシー。を投与されるが肝酵素の改善みられず，当科紹介され初診，6 月 29 日精査加療目的に第 1 回入院となる。7 月 1 日腹腔鏡肝生検を行い，陥凹肝，CH2A (F1/A1) と診断した。その後 1 カ月間のラミブジン用量設定治験を行い，DNA ポリメラーゼは著明に低下した。投与終了後，DNA ポリメラーゼの再燃が認められたが，外来経過観察を続け，1995 年 9 月 7 日，再度，肝生検，ラミブジン治験目的に入院となる。

入院時 検査所見

TP	7.4 g/dL	LAP	34 IU/L		
Alb.	3.3 g/dL	CHE	0.7 Δ pH	PT	78.6%
蛋白分画	Alb. 52.8%	BUN	10 mg/dL	TT	55.2%
	α 1 1.8%	Creat.	0.9 mg/dL		
	α 2 5.0%	UA	5.5 mg/dL	HBs 抗原 (RPHA)	1.024 倍 (+)
	β 7.1%	T. Chol.	175 mg/dL	HBs 抗体 (-)	
	γ 33.3%	Amy	105 SU/dL	HBe 抗原 (EIA)	3.4 (+)
T.Bil	1.0 mg/dL	AFP	173 μ g/dL	HBe 抗体 (EIA)	0 (-)
TTT	40.1 S-HU			IgMHbC 抗体	0.5 (-)
ZTT	19.5 KU	FBG	76 mg/dL	DNA-P	7,946 cpm
AST	256 IU/L			HBs 抗原 Subtype	adr
ALT	315 IU/L	RBC	438 万/ μ L	HBV Genotype	C
LDH	180 IU/L	Hb	13.3 g/dL		
ALP	306 IU/L	Plat	12.6 万/ μ L	ICG _{R15}	16%
γ GTP	164 IU/L	WBC	3,700/ μ L		

症例1. ラミブジンを7年間投与したB型慢性肝炎症例 (YMDD 変異ウイルス未出現)

●臨床経過 ラミブジンを7年以上投与し長期間にわたり HBV-DNA 持続陰性化, ALT 正常化をきたしている症例



ラミブジン投与後, ALT は速やかに正常化。HBV-DNA も感度以下となった。1年後, 3.5年後, 6年後の肝生検組織では改善が認められ, 投与を継続している症例である。

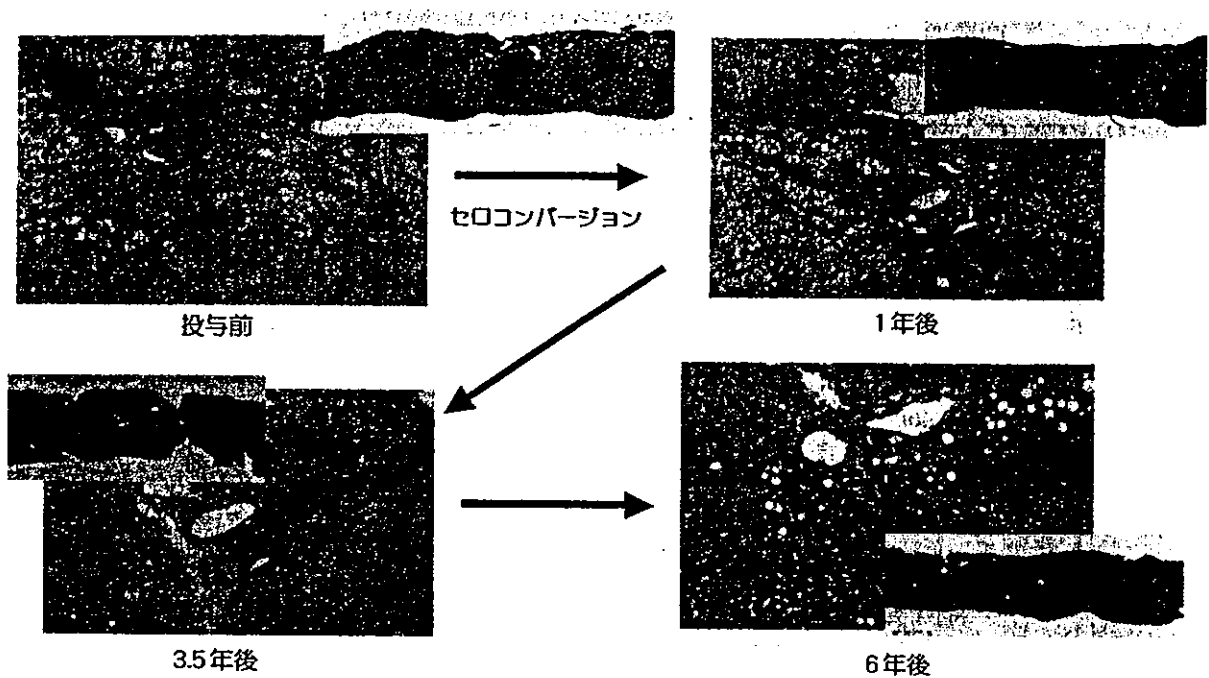
経 過

入院後肝生検にてCH 2B(F2/A2)の診断のうえ 1995年9月12日よりラミブジン 100 mg/日にて投与開始し, 前回同様, DNA ポリメラーゼ, 肝酵素とも速やかに低下。経過表にも示すようにセロコンバージョンを起こし肝炎は鎮静化した。1996年9月, 1年後評価の肝生検目的に第3回入院, 9月11日エコー下肝生検を行いCH2B (F2/A1) の診断であった。以後も経過良好のため外来にてラミブジン内服を継続した。1999年5月第4回入院, エコー下肝生検を行いCH (F2/A0) と明らかな組織学的改善を認めた。その後も肝酵素, ウイルス量とも安定していたためラミブジン内服を継続し, 投与後6年を越えたところで2001年11月30日肝生検を行った。結果はCH(F1/A0)と線維化の軽減を認め, 現在もラミブジン内服(ゼフィックス® 100 mg/日)にて外来経過観察中である(臨床経過図)。

Ⅱ. 症例 1. HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例

症例 1. ラミブジンを 7 年間投与した B 型慢性肝炎症例 (YMDD 変異ウイルス未出現)

● 図 1 HBe 抗原陽性例：ラミブジンを 7 年間投与した B 型慢性肝炎症例 (YMDD 変異ウイルス未出現)



ラミブジン投与後、1年で壊死炎症所見は改善。3.5年、6年と炎症とともに線維化も改善している。

考 察

本例のように変異ウイルスの出現無くラミブジンの長期投与が奏効している症例では、その治療効果は特筆すべきものがある。肝機能が正常化し、HBV-DNA量が測定感度以下で持続した場合には組織学的にも改善が認められている。図1にラミブジン投与前からの本例の組織学的変化を示す。本文、臨床経過図中にも組織所見を提示したが、開始前 F2/A2 と線維化の進行もあり、壊死炎症も強く認められている。ラミブジン投与によりセロコンバージョンを起こし、肝炎が鎮静化、ウイルス量も感度以下となり6年以上経過した段階での組織は、F1/A0 と線維化の改善、炎症の消退を認め、明らかな効果が証明されている。これは、表1に示すように、変異株による breakthrough hepatitis 非出現例では多くの症例で認められている。今回表に提示した症例は当院で8年以上の長期投与を行っている症例の3年目までの肝生検組織の変化である。Histological Activity Index (HAI) スコアで検討しているが、上段の変異ウイルス未出現例は9例中8例に順調な組織の改善が認められる。一方、変異ウイルス出現例においても7例中

症例 1. ラミブジンを7年間投与したB型慢性肝炎症例 (YMDD 変異ウイルス未出現)

表 1 ラミブジン投与症例における組織学的変化

グループ 年齢	性別	Histological Activity Index (HAI) スコア			改善度 投与前 投与後
		投与前	投与中	投与後	
10	34M	12 (3, 3, 3, 3)	3 (0, 1, 1, 1)	2 (0, 1, 0, 1)	10 (3, 2, 3, 2)
	46M	10 (3, 3, 3, 1)	4 (1, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 2, 2, 0)
	45M	13 (3, 4, 3, 3)	8 (1, 1, 3, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	8 (3, 3, 2, 0)
	52M	14 (4, 4, 3, 3)	10 (3, 1, 3, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	9 (4, 3, 2, 0)
	28F	3 (1, 1, 1, 0)	6 (1, 1, 3, 1)	2 (0, 1, 1, 0)	1 (1, 0, 0, 0)
	48M	17 (6, 4, 4, 3)	3 (0, 1, 1, 1)	5 (0, 1, 1, 3)	12 (6, 3, 3, 0)
	45F	15 (4, 4, 4, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	4 (0, 1, 0, 3)	11 (4, 3, 4, 0)
	65M	10 (3, 3, 3, 1)	4 (1, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 2, 2, 0)
	45F	10 (3, 3, 3, 1)	3 (1, 1, 1, 0)	2 (0, 1, 1, 0)	8 (3, 2, 2, 1)
		11.6 ± 3.8	5.1 ± 2.3	3.4 ± 1.3	8.1 ± 3.0
11	42M	10 (3, 3, 3, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 2, 2, 0)
	38M	10 (3, 1, 3, 3)	8 (1, 1, 3, 3)	5 (0, 1, 1, 3)	5 (3, 0, 2, 0)
	40M	12 (3, 3, 3, 3)	8 (3, 1, 3, 1)	6 (1, 1, 3, 1)	6 (2, 2, 0, 2)
	57M	12 (3, 3, 3, 3)	6 (1, 1, 1, 3)	8 (1, 3, 1, 3)	4 (2, 0, 2, 0)
	28M	10 (3, 3, 3, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	4 (1, 1, 1, 1)	6 (2, 2, 2, 0)
	59M	12 (3, 3, 3, 3)	4 (1, 1, 1, 1)	6 (1, 1, 1, 3)	6 (2, 2, 2, 0)
	44M	10 (3, 1, 3, 3)	4 (1, 1, 1, 1)	3 (0, 1, 1, 1)	7 (3, 0, 2, 2)
		10.9 ± 1.0	5.1 ± 2.0	5.0 ± 1.7	5.9 ± 1.0

Four scores in parentheses represent in this order : periportal and/or bridging necrosis ; intralobular degeneration and focal necrosis ; portal inflammation ; and fibrosis.

*投与前の HAI スコアから3年後の HAI スコアをひいたもの

(Y Suzuki, et al : Intervirology 46 : 164-170, 2003)

4例に改善が認められている。さらに、投与前と3年後を比較した場合には16例全例に改善が認められており、ラミブジンの長期投与の有用性が示唆される結果となっている。以上のように肝炎の再燃が無い場合には、長期投与によるウイルス増殖の抑制と肝炎の鎮静化がえられ、ある程度進行してしまった肝障害を改善させることが示された。

II. 症例 1. HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例

症例 5. ラミブジン長期投与中に YMDD 変異ウイルスが出現し肝炎が再燃したが、アデホビルピボキシルを併用投与しコントロールされている症例

鈴木 義之

●症例 5 - 1

患者背景 ● 39 歳 女性

診断	B 型慢性肝炎	罹病期間	3 年	入院か外来	入院
既往歴	十二指腸潰瘍, 卵巣嚢腫手術, 輸血歴なし				
家族歴	母: 66 歳肝硬変にて死亡, 妹: HB キャリア				
生活歴	飲酒: 機会飲酒, 喫煙: 15 本/日				

●前治療薬: なし

病 歴

1994 年頃, 妹が HBV 陽性と判明したため, 近医で検査を受け HBV 陽性と診断された。トランスアミナーゼは正常であったため, 経過観察となる。2002 年 1 月の健診での採血にて肝機能異常を指摘されたため, 専門医を紹介され受診し 2002 年 4 月よりラミブジンの投与を開始される。投与後, トランスアミナーゼ正常化しウイルス量は TMA 法で感度以下まで改善したが, 6 カ月後の 2002 年 10 月よりウイルス量が再上昇し, 2003 年 1 月よりトランスアミナーゼの上昇を認めた。このため 2003 年 3 月, 当院を紹介され初診となる。ラミブジンの変異ウイルスによる breakthrough hepatitis と診断され精査加療目的で 2003 年 3 月 26 日入院となる。

入院時 検査所見

TP	6.8 g/dL				
Alb.	3.4 g/dL	CHE	0.9 Δ pH	PT	94.6%
蛋白分画 Alb.	57.6%	BUN	10 mg/dL	TT	未検
α 1	3.3%	Creat.	0.6 mg/dL		
α 2	7.2%	UA	4.3 mg/dL	HBs 抗原 (RPHA)	1,024 倍 (+)
β	10.7%	T.Chol.	169 mg/dL	HBs 抗体	(-)
γ	21.2%	Amy	78 SU/dL	HBe 抗原 (RIA)	154.0 (+)
T.Bil.	0.6 mg/dL	AFP	8 μg/L	HBe 抗体 (RIA)	1.0 > (-)
TTT	15.3 S-HU				
ZTT	8.1 KU	FBG	106 mg/dL	HBV-DNA	7.7 LGE/mL (TMA)

Ⅱ. 症例 1. HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎症例

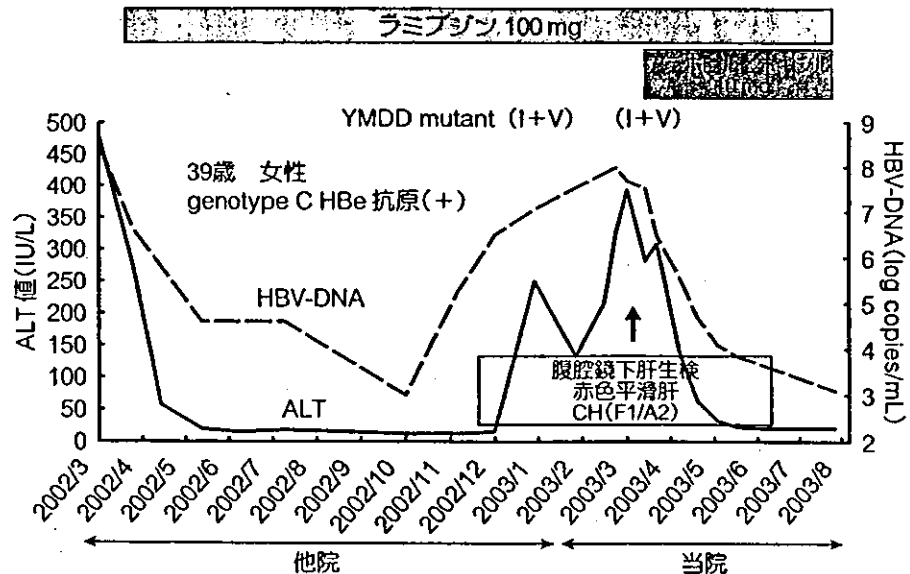
症例 5. ラミブジン長期投与中に YMDD 変異ウイルスが出現し肝炎が再燃したが、アデホビルピボキシルを併用投与しコントロールされている症例

AST	250 IU/L		
ALT	392 IU/L	RBC	442 万 / μ L
LDH	194 IU/L	Hb	11.7 g/dL
ALP	222 IU/L	Plat	19.9 万 / μ L
γ GTP	137 IU/L	WBC	4,500/ μ L
			HBV Genotype C
			ICG ₁₅ 15%

経 過

黄疸の増悪を認めなかったため、3月28日腹腔鏡、肝生検を行い、赤色平滑肝、CH(F1/A2)と診断した。4月7日 AST/ALT 163/278, HBV-DNA 7.5 LGE/mL の時点よりアデホビルピボキシル 10 mg をラミブジン 100 mg/日に併用で開始した。4月16日トランスアミナーゼは 184/307(AST/ALT)とまだ上昇傾向にあったが、HBV-DNA 量は 6.6LGE/mL と減少が認められ、また明らかな副作用もなかったため退院となる。以後外来で投与を継続、2003年5月28日 AST/ALT 29/31 とトランスアミナーゼは正常化、同8月20日には HBV-DNA 量も Amplicor 法

●臨床経過図 1 Breakthrough hepatitis に対するアデホビルピボキシル投与が効果的であった症例



ラミブジン投与後6カ月を超えたところでHBV-DNAの増殖がおり、その後2カ月でトランスアミナーゼの上昇が認められた。YMDD 変異ウイルスの出現を確認後、アデホビルピボキシルの併用投与を開始し、経過良好な症例である。