

Fig. 2. 症例の臨床経過(27歳, 男性)

mPSL: methylprednisolone. PSL: prednisolone. SNMC: 強力ネオミノファーゲンC. FOY: gabexate mesilate. G-I: グルカゴン-インスリン

されていたが、放置。1999年12月17日に全身倦怠感、悪心、心窩部痛が出現し、近医で感冒、胃腸炎として加療を受けていたが、2000年1月4日に黄疸に気づき、6日に某院に急性肝炎の診断で入院した。しかし、翌日にPTの低下(27%)を認め、急性肝炎重症型として当科紹介入院となる。当科入院時、意識は清明、HBVキャリアの重症化例としてステロイドパルス療法、IFN、抗凝固療法などを行い、PTの上昇と肝機能の改善を認めた。HBV DNA量は入院後減少傾向を認めていたが、肝炎の再燃防止を目的にlamivudine(エピビル150mg)の使用を行った。その後、HBV DNA量は順調に減少し、肝機能も正常化し3月29日退院した。現在、lamivudineを継続投与し地元の病院での経過観察を行っているが、肝機能は正常であり耐性株の出現をみることなく推移している。

#### おわりに●

B型肝炎の重症化例または劇症化例に対する抗ウイルス療法としてlamivudineがもっとも期待されているが、劇症化の阻止を確実に図るためには重症化する以前に投与を開始する必要があると考えられる。しかし、本剤の長期使用によって耐性株の出現をみることを念頭に置き、使用の際にはその適応か否かを慎重に検討することが重要と思われる。

#### 文献●

- 1) 持田 智, 藤原研司: わが国における劇症肝炎, LOHFの実態. 日消病会誌 99: 895, 2002
- 2) 滝川康裕, 鈴木一幸: 劇症肝炎, LOHFの現況: 内科的治療. 日消病会誌 99: 905, 2002
- 3) 熊田博光: 慢性肝炎に対する抗ウイルス療法. 日消病会誌 99: 131, 2002
- 4) 鈴木一幸ほか: B型慢性肝疾患の急性増悪による重症

特集 ウイルス肝炎——新たな治療法

- 化例に対する lamivudine の効果. 第 23 回犬山シンポジウム記録刊行会, アークメディア, 東京, p 65-70, 2002
- 5) McNeil M et al : Aetiology of fatal viral hepatitis in Melbourne : a retrospective study. *Med J Aust* **141** : 637, 1984
- 6) Papaevangelou G et al : Etiology of fulminant viral hepatitis in Greece. *Hepatology* **4** : 369, 1084
- 7) Kim WR et al : Burden of liver disease in the United States : summary of a workshop. *Hepatology* **36** : 227, 2002
- 8) 鈴木一幸ほか : 重症 B 型肝炎は lamivudine か? *成人病と生活習慣病* **32** : 1009, 2002
- 9) 鈴木一幸ほか : B 型肝炎ウイルス : 劇症化時の治療. *医のあゆみ* **200** : 67, 2002
- 10) 佐田通夫, 井手達也 : B 型慢性肝疾患に対する Lamivudine 療法. *肝・胆・膵* **41** : 101, 2000

## 症 例

## 発症時薬剤性肝障害との鑑別が困難であった C 型急性肝炎の 1 例\*

稲葉 宏次    大内 健    阿部 弘一  
滝川 康裕    鈴木 一幸\*\*

はじめに 急性ウイルス肝炎は感冒様症状で発症することが多く、消炎鎮痛薬などの感冒薬が投与されがちである。したがって肝機能障害が認められた時点でウイルス性か薬剤性かの鑑別を要することもしばしば経験される。

今回われわれは、発症時に薬剤性肝障害との鑑別が困難であった C 型急性肝炎の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

症 例 66 歳，女性

主 訴：皮膚掻痒感

既往歴：1997 年，脳動脈瘤手術。2000 年 12 月 7 日，大腸ポリペクトミー。

輸血歴：なし

現病歴：2000 年 12 月下旬より感冒様症状を認め近医にて内服，点滴加療を受けた。2001 年 1 月 19 日より掻痒を伴う発疹が出現し，1 月 25 日近医を受診したところ，血液検査で T-Bil 2.8 mg/dl，AST 862 IU/l，ALT 907 IU/l， $\gamma$ -GTP 617 IU/l と肝機能障害を認め，1 月 26 日当科紹介，入院となった。

入院時現症：体温 36.3°C。意識清明で眼球結膜に黄疸を認めた。皮疹は認めず。腹部は平坦・軟で，肝脾は触知せず。

第 1 回目入院時検査成績 (Table 1)：胆道系酵素の著明な上昇を特徴とする肝機能障害を認めた。ウイルスマーカーでは，HCV 抗体は低力価陽性，HCV-RNA (定量) は 850 KIU/ml 超と高ウイルス量を示した。他のウイルスマーカーや自己抗体は陰性であった。また，末梢血液では白血球数は正常で，好酸球の上昇も認めなかったが，感冒時に内服していた麻黄附子細辛湯が薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) で sensitivity index 181% と陽性を示した。

臨床経過① (Fig. 1)：血清学的に C 型急性肝炎と診断したが，薬剤性肝障害の関与も否定できず，肝庇護薬の内服で経過をみたところ，退院 4 週間後の採血で肝機能の増悪を認め，同日 2 回目の入院となった。

第 2 回目入院時検査成績 (Table 1)：血小板は  $10.7 \times 10^4 / \mu l$  と低下し，トランスアミナーゼの著明な上昇を特徴とする肝機能障害を認めた。HCV 抗体価はさらに上昇しており，ウイルス量は 3 KIU/ml，血清型は 1 であった。

臨床経過② (Fig. 1)：再入院後，肝庇護薬の投与で速やかに肝機能は改善したが C 型肝炎の慢性化が危惧されたため，インフォームド・コンセントのもとインターフェロン (IFN) 療法を施行 (IFN- $\alpha$  総投与量 504 MU，24 週間) したところ著効が得られた。

腹部超音波および CT：初回入院時にて軽度の胆嚢の壁肥厚を認め，2 回目入院時も同様の所見であった。肝，脾に異常所見は認めなかった。

腹腔鏡検査所見：発症より約 2 ヶ月後に腹腔鏡検査を施行した。肝には萎縮，腫大なく，辺縁は

\* A Case of Acute Hepatitis C with Typical Initial Symptoms of Drug Induced Hepatitis.

要旨は 2002 年 2 月 16 日の第 172 回日本消化器病学会東北支部例会において発表した。

\*\* H. Inaba：岩手医科大学第一内科；K. Oouchi (科長)：岩手県立宮古病院消化器内科；K. Abe (講師)，Y. Takikawa (講師)，K. Suzuki (教授)：岩手医科大学第一内科。

Table 1. 入院時検査成績

血算			Fbg(mg/dl)	228	
WBC(/ $\mu$ l)	5,500	4,040	FDP( $\mu$ g/ml)	9.0	
RBC( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	402	386	ウイルスマーカー		
Hb(g/dl)	13.6	13.3	IgM-HA 抗体	(-)	(-)
Plt( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	16.8	10.7	HBs 抗原	(-)	(-)
Neut(%)	55.3	52.0	IgM-HBc 抗体	(-)	(-)
Lym(%)	36.9	39.6	HCV 抗体	(+)	(+)
Mono(%)	5.6	6.9	OD	0.529	2.579
Eos(%)	1.8	1.0	cut off 値	0.362	0.656
Baso(%)	0.4	0.5	HCV-RNA(KIU/ml)	850 超	3.0
生化学			HCV 血清型		1
T-Bil(mg/dl)	3.21	2.32	EBV VCA IgM	(-)	
AST(IU/l)	521	1,451	EBV VCA IgG	$\times 80$	
ALT(IU/l)	728	1,817	EBNA	$\times 20$	
ALP(IU/l)	1,249	704	CMV IgM	(-)	
$\gamma$ -GTP(IU/l)	616	217	CMV IgG	$\times 160$	
BUN(mg/dl)	12.6	15.2	免疫血清		
Cr(mg/dl)	0.6	0.7	CRP(mg/dl)	0.11	
Na(mEq/l)	144	141	IgG(mg/dl)	1,200	
K(mEq/l)	4.2	3.8	IgA(mg/dl)	160	
Cl(mEq/l)	110	105	IgM(mg/dl)	120	
TC(mg/dl)	180		ANA	(-)	
TG(mg/dl)	128		AMA	(-)	
TP(g/dl)	6.9		ヒアルロン酸(ng/ml)		98.7
Alb(g/dl)	4.27		IV 型コラーゲン 7S(ng/ml)		4.1
$\gamma$ -gl(g/dl)	1.1		DLST		
凝固			麻黄附子細辛湯	(+)	
PT(%)	85.2	85.2	TYK235	(-)	

左の数値は第1回目入院時(2001年1月26日)、右の数値は第2回目入院時(同年3月14日)の検査成績である。

鋭であり、表面には軽度の小陥凹が散在していた。赤色紋理は認めず、肝右葉外側に被膜の肥厚を認めた。

肝生検組織所見(Fig. 2)：門脈域の線維性拡大、小葉内にリンパ球、形質細胞を主体とした炎症性細胞浸潤、piecemeal necrosisを認め、新犬山分類でA2F2の所見であった。胆汁うっ滞の所見はみられなかった。

### 考 察

本症例は、HCV抗体の陽転化と抗体価の上昇およびHCV-RNAの検出よりC型急性肝炎と診断された。しかし、皮疹、皮膚掻痒などの臨床像および麻黄附子細辛湯がDLST陽性であるこ

とから薬剤アレルギー性肝炎の診断基準<sup>1)</sup>にあてはめると確診例であり、発症時の肝機能障害の原因として薬剤性肝障害の関与も否定できなかった。近年、DLSTおよび本診断基準自体の問題点が指摘されている<sup>2-4)</sup>が、本症例においては初回入院時は胆道系酵素優位の肝機能障害であり、2回目入院時はトランスアミナーゼ上昇が主体と病態が異なっていたことから、C型急性肝炎に薬剤性肝障害が重なったと考えるのが妥当と思われた。

本症例ではIFN療法で著効が得られたが、一般にC型急性肝炎の慢性化率は70~80%といわれており<sup>5)</sup>、早期のIFN療法が有効とされている<sup>6)</sup>。投与時期については、発症後3ヵ月を経過しても

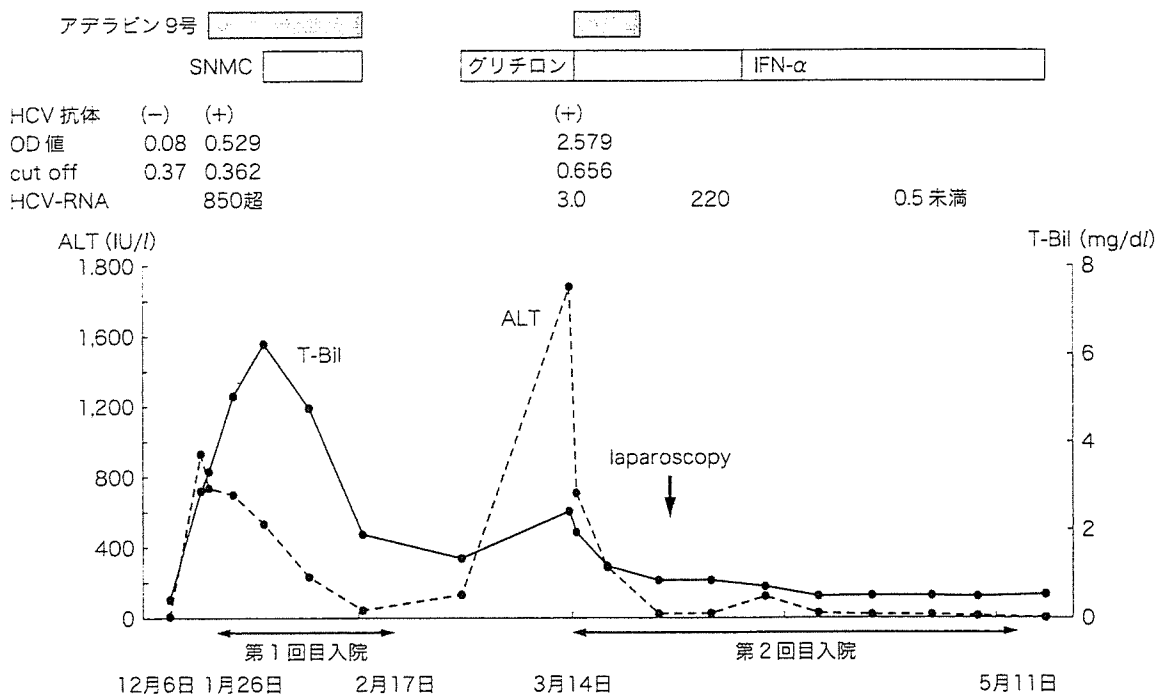


Fig. 1. 臨床経過

ALTが正常化せず、HCV-RNAが陽性である例に2年以内に治療することが望ましいとされている<sup>7)</sup>。本症例のようにALTやウイルス量が多峰性に推移する際は高率に慢性化するといわれており<sup>8)</sup>、早期に投与すべきと考えられる。さらに高齢者の急性肝炎は免疫応答の低下と再生力の低下のため遷延化ないし劇症化をきたしやすいといわれており<sup>9)</sup>、IFN療法 of 適切な開始時期を逸さないように慎重な経過観察が必要と思われる。

なお、C型急性肝炎でも発疹がみられることもあり<sup>10)</sup>、本症例に認められた皮疹がC型急性肝炎に伴うものであったか薬剤アレルギーによるものであったかは不明であった。

また、HCVの感染経路について検索したが、家族内感染は否定的であり、さらに内視鏡および処置具はガイドラインに基づいた洗浄、消毒<sup>11)</sup>を施行しており、かつ同日に大腸内視鏡を受けた患者は全例HCV抗体陰性であったことから経内視鏡感染も否定的であり、不明であった。

おわりに 薬剤服用歴のある急性ウイルス肝

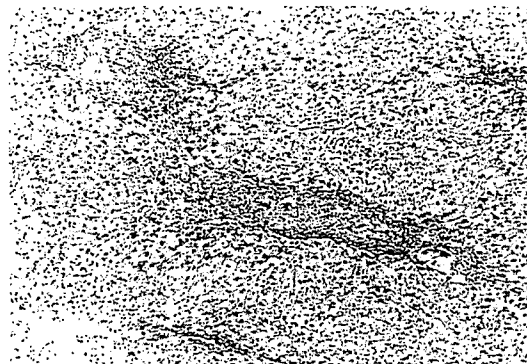


Fig. 2. 肝病理組織所見

門脈域の線維性拡大、小葉内に炎症性細胞浸潤、piecemeal necrosisを認める。

炎では薬剤性肝障害の関与も念頭に置き、詳細な病歴聴取、他疾患の関与についての検索のほか、全身状態を観察したうえで、肝機能およびウイルスマーカーなどの定期的な経過観察が重要と考えられる。

#### 文献

- 1) 薬物性肝障害の診断基準案. 薬物と肝(第3回薬物と肝

- 研究会記録), 社稷印刷, 東京, p 96-98, 1978
- 2) 滝川 一: 薬物性肝障害の診断とリンパ球刺激試験. 肝臓 42: 445, 2001
  - 3) 渡辺真彰ほか: 薬物性肝障害におけるリンパ球刺激試験の診断的価値と診断指針の評価. 肝臓 42: 448, 2001
  - 4) 萬谷直樹ほか: 漢方薬による肝障害報告の再検討: リンパ球幼若化試験偽陽性の問題と関連して. 肝臓 43: 282, 2002
  - 5) 田中榮司: C型肝炎: 自然経過と感染予防. コンセンサス肝疾患. 矢野右人ほか(編), 日本メディカルセンター, 東京, p 114-123, 2002
  - 6) Jaeckel E et al. German Acute Hepatitis C Therapy Group: Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2 b. N Engl J Med 345: 1452, 2001
  - 7) 飯野四郎: C型肝炎ウイルスの院内感染. 日臨 59: 1299, 2001
  - 8) 原田英治ほか: 散発性C型急性肝炎: HCV マーカー, 肝機能からみた慢性化の予測は可能か? 日臨 53: 515, 1995
  - 9) Fenster LF: Viral hepatitis in the elderly: an analysis of 23 patients over 65 years of age. Gastroenterology 49: 262, 1965
  - 10) 八橋 弘ほか: C型急性肝炎. 最新アプローチC型肝炎: HCV 解明からIFN療法の実際. 田中 聡ほか(編), メジカルビュー社, 東京, p 146-151, 1994
  - 11) 小越和栄ほか: 消化器内視鏡機器洗浄・消毒法ガイドライン. Gastroenterol Endosc 40: 2022, 1998

Genotypes of hepatitis B virus (HBV) and those clinical characteristics in HBV carrier residents in Iwate, Japan: Results from health-screening program

Yukiho KASAI<sup>1)</sup>, Kazuyuki SUZUKI<sup>1)</sup>, Koichi ABE<sup>1)</sup>,  
Tomiko KOYAMA<sup>2)</sup> and Hiroaki OKAMOTO<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Medicine I, School of Medicine,  
Iwate Medical University, Morioka, Japan

<sup>2)</sup> Health Science Association, Iwate, Japan

<sup>3)</sup> Division of Virology, Department of Infection and Immunity,  
Jichi Medical School, Tochigi, Japan

岩手県におけるB型肝炎ウイルス (HBV) キャリア住民の  
HBV遺伝子型とその臨床的特徴

葛西幸穂<sup>1)</sup>, 鈴木一幸<sup>1)</sup>, 阿部弘一<sup>1)</sup>, 小山富子<sup>2)</sup>, 岡本宏明<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 岩手医科大学医学部, 内科学第1講座

<sup>2)</sup> 岩手県予防医学協会

<sup>3)</sup> 自治医科大学感染免疫学講座ウイルス部門

liver cirrhosis (LC), and hepatocellular carcinoma (HCC), because infection occurs predominantly through perinatal transmission to babies from carrier mothers who are positive for hepatitis B e antigen (HBeAg) in serum or through horizontal spread during infancy. Eight genotypes of HBV from A to H are currently recognized<sup>1, 2)</sup> and have distinct geographical distributions<sup>3-7)</sup>. In general, while genotypes B and C frequently occur in Asia<sup>4-6)</sup>, genotypes A and D are common in Western countries<sup>7)</sup>. In Japanese patients with chronic HBV infection, the geographic distribution of genotypes B and C also differs among regions of Japan<sup>6)</sup>. In particular, genotype B is relatively frequent in the Tohoku region (the northern part of mainland Japan), which includes Iwate Prefecture, compared to other regions except the Okinawa region. Many recent studies have shown that HBV genotypes are closely associated with clinical manifestations and outcome in patients with acute or chronic liver diseases<sup>8-10)</sup>. Furthermore, recent reports have also demonstrated that the differences between genotypes B and C, and subtypes of genotype B are considered as causative agents of HCC<sup>5, 10-13)</sup>. However, these data were primarily obtained from inpatients and outpatients who visited one hospital.

Approximately one million people are estimated to be HBV carriers in Japan. The majority of these HBV carriers are receiving no medical treatment or follow-up care. A small number of these HBV carriers who are HBeAg positive or have abnormal levels of serum alanine aminotransferase ALT are recognized as a high-risk group for developing CH and LC or HCC<sup>5, 14-16)</sup>. However, to ensure

precise health management for all HBV carriers, it is important to clarify the differences between clinical characteristics of all HBV carriers with different genotypes.

In the present study, we clarify: 1) the prevalence of HBV genotypes in HBV carriers identified during a health-screening program in Iwate Prefecture; 2) the relationship between HBV genotypes and age; 3) the relationship between HBV genotypes and rate of positive HBeAg and changes of serum transaminase levels during long-term follow-up; and 4) the prevalence of HBV genotypes and the clinical profiles of HBV carriers complicated with hepatocellular carcinoma during a long-term follow-up.

## II. Subjects and Methods

### 1. Subjects

From 1977 to 2004, a total of 381,601 Japanese residents (male: 172,961; female: 208,640) of Iwate Prefecture received a health screen at the institute of Iwate Healthy Science Association. Among these individuals, 6,711 residents (male: 3,576; female: 3,135) were diagnosed as HBV carriers. Using the stratified random sampling method, 661 HBV carriers (male: 343; female: 318) were recruited into samples of approximately equal age and number of individuals for a follow-up every six months or annually by the Iwate Healthy Science Association until 2004. Further 60 HBV carriers complicated with HCC during a follow-up were also recruited from the Registration System for Cancer Patients of Iwate Prefecture. However, only 30 cases with HCC were examined in this study because blood samples could not be obtained from all cases.

Demographic information for HBV carriers



Table 1. Demographics of HBV carriers with or without HCC

	Cases without HCC	Cases with HCC
Total number of HBV carriers	661	30
Sex (male:female)	343:318	21:9
Median age (years, range)	41.9 (16~80)	47.4 (35~67)
Male	41.3 (16~75)	47.0 (35~65)
Female	42.9 (19~80)	48.6 (35~67)
Median follow-up period (years, range)	10 (2~26)	8 (2~15)
Male	9 (2~26)	8 (2~15)
Female	10 (2~26)	9 (4~13)
Serum transaminase levels (mean $\pm$ SD)		
AST (IU/L)	24.2 $\pm$ 23.0*	54.3 $\pm$ 41.2
ALT (IU/L)	29.9 $\pm$ 23.6*	38.3 $\pm$ 33.3

\*  $p < 0.05$  (compared to cases with HCC)

with or without HCC are shown in Table 1.

The study protocol was approved by the Human Ethics Review Committee of Iwate Medical University, and was permitted by the Committee of Iwate Health Service Association and Iwate Medical Association.

## 2. Methods

We used the initial serum samples for determination of HBV genotypes which were stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  in the institute of Iwate Health Service Association.

HBV genotypes were determined using an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Institute of Immunology Co., Ltd., Tokyo, Japan) according to the method previously reported by Usuda, et al.<sup>17)</sup>. Briefly,  $10\mu\text{l}$  of a serum sample was placed on a plate fixed with monoclonal antibodies against epitope *b* (located in the pre-S antigen of HBV, and common to all genotypes), epitope *m* (specific to genotype B), and epitopes *k*, *s* and *u* (associated with several genotypes). A reactive enzyme was then added for color development, and absorbency was measured to determine HBV genotype.

HBsAg was determined using commercial

hemagglutination assay kits (MyCell, Institute of Immunology Co. Ltd., Tokyo, Japan). HBeAg and anti-HBe antibody (anti-HBe) were also determined using commercial enzyme immunoassay kits.

Serum levels of ALT, aspartate aminotransferase (AST) and  $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GTP) were examined using a routine automatic analyzer.

## 3. Statistical analysis

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (range). Comparisons between the groups were performed by Chi-square test or Fisher's exact test. Probabilities of less than 0.05 were considered statistically significant.

## III. Results

### 1. Distribution of HBV genotypes and their relationship with age

Of 680 cases, 19 (2.9%) were genotype A, 297 (44.9%) were genotype B, and 345 (52.2%) were genotype C. The 30 cases with HCC showed 9 (30%) cases of genotype B and 21 (70%) cases of genotype C. Genotype A was not detected in HCC cases.

Table 2. The relationship between positive rate of HBeAg in each genotype and age at first examination

	Genotype A	Genotype B	Genotype C
Total numbers	19	297	345
Sex (male:female)	13:6	157:140	173:172
Numbers of HBeAg positive (%)#	0 (0)	11 (3.7)	115 (33.3) <sup>++</sup> , **
Sex (male:female)	0:0	8:3	66:49
>29 years	0 (0)	7 (24.1)	29 (43.9)
30 ~39	0 (0)	2 (3.3)	37 (33.0)
40 ~49	0 (0)	0 (0)	28 (28.9)
50 ~59	0 (0)	1 (1.2)	13 (26.5)
60 ~69	0 (0)	1 (2.9)	7 (36.8)
70<	0 (0)	0 (0)	1 (50.0)
Liver function tests			
AST (IU/L)	22.4 ± 11.1	25.8 ± 12.7	33.8 ± 29.9 <sup>+</sup> , *
ALT (IU/L)	29.3 ± 22.1	27.7 ± 17.5	40.8 ± 50.0
g-GTP (IU/L)	29.4 ± 22.3	28.9 ± 40.9	36.2 ± 47.2

<sup>+</sup>, \* p<0.01 (compared to genotypes A and B, respectively)

<sup>++</sup>, \*\* p<0.001 (compared to genotypes A and B, respectively)

# Percentage is the rate of HBeAg positive cases among the total number of HBV carriers in each age group

The relationship between each HBV genotype and age is shown in Figure 1. When the age of HBV carriers was compared based on age in 2003, genotype A was found only in the 20~30-year-old carriers. The rate of genotype B gradually increased as age increased and was the highest in carriers over 70 years old. The rate of genotype C was higher in 40 to 60 years old, but lower in

carriers over 70 years old.

## 2. Positive rate of HBeAg in each HBV genotype

The positive rate of HBeAg for each genotype of HBV was 0% in genotype A, 3.7% in genotype B and 33.3% in genotype C. The positive rate of HBeAg in genotype C was significantly higher (p<0.001) than that in genotypes A and B. The relationship between

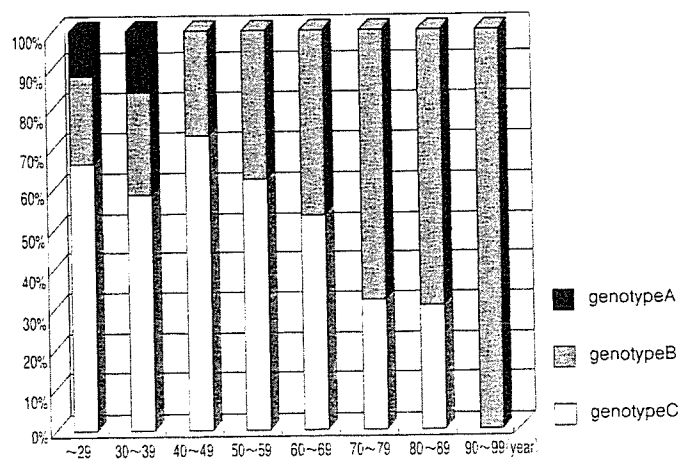


Fig. 1. The relationship between each HBV genotype and age

Table 3. Profiles of HCC cases with genotype B or C

	Genotype B (9)	Genotype C (21)
Age developed to HCC (years)	64 ± 13*	52.7 ± 9
Numbers of HBeAg positive (%)	0 (0%)	6 (27.3%)
Serum ALT levels during follow-up	39.4 ± 22.8	65.5 ± 52.8

\*  $p < 0.05$  (compared to genotype C)

the positive rate of HBeAg in genotypes B and C and age is shown in Table 2. In 20- to 30-year-old genotype B carriers, 11 carriers exhibited a relatively higher positive rate of HBeAg. On the other hand, in genotype C, the percentages of HBeAg positive cases were higher than genotype B at all ages, in particular, in the carriers in their 20s.

### 3. Changes in the HBeAg/anti-HBe system in genotype B and C carriers during follow-up

Six (54.5%) of 11 genotype B carriers who were positive for HBeAg at the first examination seroconverted to anti-HBe during follow-up, while 5 (45.5%) carriers remained HBeAg positive during follow-up. Of the 115 genotype C carriers who were positive for HBeAg at the first examination, 24 (20.9%) carriers seroconverted to anti-HBe and 12 (10.4%) carriers were positive for alternately between HBeAg and anti-HBe, while 79 (68.7%) carriers remained HBeAg positive during follow-up. Duration until the seroconversion from HBeAg to anti-HBe was  $4.5 \pm 2.3$  years (range; 2 ~ 8 years) in genotype B, and  $6.0 \pm 4.2$  years (1 ~ 15 years) in genotype C.

### 4. Relationship between HBV genotypes and serum ALT levels during follow-up

Serum ALT levels during a long-term follow-up were compared among the three HBV genotypes. Serum ALT levels of each HBV genotype were  $29.3 \pm 22.1$  IU/L in

genotype A,  $27.7 \pm 17.5$  IU/L in genotype B,  $40.8 \pm 50.0$  IU/L in genotype C. The levels of serum ALT in the genotype C were significantly higher ( $p < 0.05$ ) than those of genotype B, but no significant differences were observed between genotypes A and B.

### 5. Analysis of HBV carriers complicated with HCC

Comparison between HCC cases with genotype B or C is shown in Table 3. Cases with genotype B were significantly older compared to the cases with genotype C. All cases with genotype B exhibited a negative rate of HBeAg at the start of follow-up, while HBeAg was positive in 27.3% of cases with genotype C. Serum ALT levels during follow-up were significantly higher in genotype C than in genotype B.

## IV. Discussion

In Iwate Prefecture, the immunoprophylaxis of perinatal transmission of HBV was started in 1981 and covered more than 60% of all babies by 1986 when it became a mandatory national program<sup>18)</sup>. Briefly, 20.7% of HBV carrier mothers were positive for HBsAg and their babies received immunoprophylaxis. As a result of this program, the prevalence of HBsAg decreased from 0.75% in children born between 1978 and 1980 to 0.23% in those born between 1981 and 1985, and further to 0.04% in those born between 1986 and 1990. Therefore, it is believed that the prevention of

perinatal HBV transmission influences not only mother-to-baby transmission but also horizontal transmission from HBV carrier children who might be infected during infancy. However, there are still many HBV carriers who have not received immunoprophylaxis under the national program for prevention of HBV infection.

Among the HBV carriers residing in Japan, a small number of HBeAg positive carriers or carriers with abnormal levels of serum ALT are recognized as a high-risk group for developing CH and LC or HCC<sup>5, 14-16)</sup>. However, clinical features and outcome in the majority of HBV carriers with different HBV subtypes remain unclarified.

In this large-scale survey three genotypes were found among HBV carriers residing in Iwate Prefecture who were identified during a health-screening program between 1977 and 2004. HBV genotypes B and C were the most common, followed by genotype A. In a previously published report by Orito and colleagues<sup>6)</sup>, concerning the geographic distribution of HBV genotypes among patients with chronic liver disease in Japan, the prevalence of genotype B in the Tohoku area including Iwate Prefecture was reported to be higher (22.9%) than that of the other mainland areas. However, the rate of HBV genotype B in this study was higher than expected (44.5%), even if a high rate of HBV genotype B was considered to be endemic in the Tohoku area. A possible reason for this is that our subjects lived without any medical management.

Generally, in HBV carrier residents with genotype B, seroconversion from HBeAg to anti-HBe occurs at a young age (10-20 years after birth), resulting in stabilization of liver

function. Therefore, the majority of HBV genotype B carriers live as asymptomatic carriers who do not require medical management or follow-up<sup>16)</sup>. Actually, the positive rate of HBeAg in carrier residents with genotype B was extremely low compared to carrier residents with genotype C at the start of follow-up. On the other hand, it has been found that seroconversion from HBeAg to anti-HBe at a young age is not frequent in genotype C carriers, and in most patients abnormal serum ALT levels remain<sup>5, 6, 16)</sup>. Therefore, the HBV carriers with genotype C have many opportunities to visit the hospital and receive the medical management, resulting in high prevalence of genotype C. In the present study, the prevalence in every age group of genotype C carriers were significantly lower than rates of anti-HBe of genotype B carriers, while the serum AST and ALT levels were higher in genotype C. Ishikawa, et al.<sup>16)</sup> previously showed that the seroconversion from HBeAg to anti-HBe was less likely to occur in genotype C carriers, especially in carriers in their 40s. These subjects were also more likely to develop chronic liver disease, because their serum transaminase levels fluctuated and their HBV-DNA levels were high.

Interestingly, in the present study we found that the prevalence rate of genotype A was relatively high among young people from 20 to 30 years old. Genotype A is the predominant genotype in Europe and the United States<sup>2)</sup>. A previous report concerning the geographic distribution of HBV genotypes in Japan showed a low prevalence rate (1.7%) of HBV genotype A<sup>6)</sup>. A recent report has suggested that acute hepatitis patients infected with HBV genotype A often transfer to a persistent

HBV carrier state<sup>19)</sup>. Also, in Europe, most HBV infections are genotypes A and D, and significantly more genotype A carriers developed chronic liver disease when compared with genotype D carriers<sup>20)</sup>. The reason for the increased prevalence rate of genotype A in Iwate Prefecture among the young generation is unclear, and it is therefore necessary to follow these carriers over the long term.

HBV is one of the major causative agents of HCC in Japan. In particular, HBV genotypes B and C are frequently seen in patients with HCC. Previous reports in Japan showed that the mean age is higher in HCC patients with genotype B than in those with genotype C, although results in Taiwan and another Asian countries are controversial<sup>5, 11-13)</sup>. In general, genotype B is less prevalent than genotype C among patients with liver cirrhosis, because HBV genotype B is associated with earlier seroconversion from HBeAg to the corresponding anti-HBe and with lower histological activity scores. In the present study, we also demonstrated that HBV carriers with genotype B and HCC were significantly older than cases with genotype C. In addition, genotype B carriers showed lower serum ALT levels during follow-up than genotype C carriers. Therefore, these results suggest that genotype C carriers might have a tendency for persistent fluctuation of abnormal serum ALT levels over the long-term, accelerating the development of HCC.

Recently, lamivudine, an oral cytosine nucleoside analogue, which potently inhibits HBV replication by interfering with HBV reverse transcriptase activity, has been used clinically for the treatment of chronic HBV infection<sup>21-23)</sup>. This therapy for chronic HBV

infection induced a marked decrease in HBV-DNA and ALT levels, resulting in histological improvement, although lamivudine-resistant HBV strains have appeared in long-term lamivudine therapy<sup>24, 25)</sup>. Therefore, this therapy is expected to change the natural course of HBV carriers with persistent abnormal liver function.

In conclusion, the prevalence of genotypes B and C were equal in HBV carriers residing in Iwate Prefecture. Differences between HBV genotypes, in particular genotypes B and C, were closely associated with positive rate of HBeAg, fluctuating serum ALT levels, and clinical outcomes of these carriers.

The authors would like to thank Prof. S. Horiuchi (Department of Biochemistry, Iwate Medical University, School of Medicine) for her helpful advice and comments.

#### 内容自抄

B型肝炎ウイルス (HBV) には8つの遺伝子型 (A~H) が存在しているが、HBVキャリア住民の遺伝子型頻度や自然歴は十分に検討されていない。そこで、検診受診者を対象にHBVキャリアの遺伝子型とその臨床的特徴を検討した。岩手県予防医学協会でHBVキャリアと診断された661例と岩手県癌登録事業より肝細胞癌で死亡が確認された30例を対象とした。遺伝子型の測定はELISA法を用いた。岩手県のHBVキャリア住民の遺伝子型の頻度は、各遺伝子型と年齢との関係を見ると、Aは20~30歳代でのみ認められ、Bは70歳以上で高く、Cは40~60歳代では半数以上を占めた。各遺伝子型のHBe抗原陽性率の頻度は、CがA、Bより高率であった。経過観察期間中の血清ALT値は、Cが、A、Bに比較して有意に高値であった。肝癌例ではBでの発癌年齢はCに比較して有意に高齢であり、経過観察期間中の血清ALT値も低値であった。

## References

- 1) **Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al.** : Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* **69**, 2575-2583, 1988.
- 2) **Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al.** : A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* **81**, 67-74, 2000.
- 3) **Courouce AM, Plancon A and Soulier JP** : Distribution of HBsAg subtypes in the world. *Vox Sang* **44**, 197-211, 1983.
- 4) **Ding X, Mizokami M, Yao GB, et al.** : Hepatitis b virus genotype distribution among chronic hepatitis B virus carriers in Shanghai, China. *Intervirology* **44**, 43-47, 2001.
- 5) **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.
- 6) **Orito E, Ichida T, Sakuragawa H, et al.** : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* **34**, 590-594, 2001.
- 7) **Lindh M, Andersson AS, Gusdal A, et al.** : Genotype, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus-large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* **175**, 1285-1293, 1997.
- 8) **Mayerat C, Mantegani A, Frei PC, et al.** : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* **6**, 299-304, 1999.
- 9) **Joh R, Hasegawa K, Ogawa M, et al.** : Genotype analysis of hepatitis B virus from patients with fulminant hepatitis: comparison with acute self-limited hepatitis. *Hepatol Res* **26**, 119-124, 2003.
- 10) **Orito E, Mizokami M, Sakuragawa H, et al.** : A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatology* **33**, 218-223, 2001.
- 11) **Orito E and Mizokami M** : Hepatitis B virus genotype and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology* **46**, 408-412, 2003.
- 12) **Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al.** : Epidemiologic and virologic characteristics of hepatitis b virus genotype B having the recombination with genotype C. *Gastroenterology* **124**, 925-932, 2003.
- 13) **Sugauchi F, Kumada H, Sakuragawa H, et al.** : Two subtypes of genotype B (Ba and Bj) of hepatitis B virus in Japan. *Clin Infect Dis* **38**, 1222-1228, 2004.
- 14) **Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al.** : Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* **32**, 294-298, 2001.
- 15) **Brunetto MR, Giarin NM, Oliveri F, et al.** : Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc Natl Acad Sci* **88**, 4186-4190, 1991.
- 16) **Ishikawa K, Koyama T and Masuda T** : Prevalence of HBV genotypes in asymptomatic carrier residents and their clinical characteristics during long-term follow-up: the relevance to changes in the HBeAg/anti-HBe system. *Hepatol Res* **24**, 1-7, 2002.
- 17) **Usuda S, Okamoto H, Iwanari H, et al.** : Serological detection of hepatitis B virus genotypes by ELISA with monoclonal antibodies to type-specific epitopes in the preS2-region product. *J Virol Methods* **80**, 97-112, 1999.
- 18) **Koyama T, Matsuda I, Sato S, et al.** : Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission by combined passive-active immunoprophylaxis in Iwate, Japan (1981-1992) and epidemiological evidence for its efficacy. *Hepatol Res* **26**, 287-292, 2003.
- 19) **Niitsuma H, Ishii M, Ojima T, et al.** : An adult patient with acute hepatitis B (genotype A) infection who became a chronic carrier. *Acta Hepatol Jpn* **40**, 346-349, 1999.
- 20) **Mayerat C, Mantegani A and Frei PC** : Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection. *J Viral Hepatol* **6**, 299-304, 1999.
- 21) **Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al.** : A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* **333**, 1657-1661, 1995.
- 22) **Lai CL, Chien RN, Leung NWY, et al.** : A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **339**, 61-68, 1998.
- 23) **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.
- 24) **Leung NWY, Lai CL, Chang TT, et al.** : Extended lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* **33**, 1527-1532, 2001.
- 25) **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.

## 特集II 非代償性肝硬変症治療の工夫

# B型非代償性肝硬変に 対するラミブジンの 治療効果と限界\*

宮坂 昭生\*\*  
熊谷 一郎\*\*  
阿部 弘一\*\*  
滝川 康裕\*\*  
加藤 章信\*\*  
鈴木 一幸\*\*

**Key Words :** hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis, lamivudine

### はじめに

B型非代償性肝硬変においては各種肝庇護療法, 分岐鎖アミノ酸栄養療法が効果なく肝不全への進行が予測される例ではラミブジン投与により肝機能の改善を計ることが期待されている。しかし, 非代償性肝硬変に対するラミブジンの評価はいまだ定まっていない。そこで, 非代償性肝硬変に対するラミブジンの有効性と限界を明らかにすることを目的として検討した。

### 対象と方法

対象は2000年以降に当科にて経過観察中のB型肝硬変例の中で, 各種治療にも関わらず黄疸あるいは腹水が出現し肝不全への進行が懸念され, ラミブジン投与を行った非代償性肝硬変15例(男性10例, 女性5例, 平均年齢51.5歳(36~69歳))を対象とした。

対象の背景を表1に示す。

ラミブジン100~150mg/日経口投与し, 平均22か月(1.5~55か月)観察し, 肝機能とHBV-DNA量の推移, 予後, YMDD変異の出現の有無とその対応などについて検討した。

表1 対象の背景

年齢	51.5歳(36~69歳)
男女比	男性10例, 女性5例
黄疸	9例
平均総ビリルビン値	3.5±3.3mg/dl
平均血清アルブミン値	2.9±0.6g/dl
平均プロトロンビン時間	42±17%
腹水	8例
脳症	0例
平均Child-Pugh score	9.5±2.6
平均血清ALT値	117±79IU/L
HBs抗原陽性: HBs抗原陰性	12例: 3例
平均HBV-DNA量	3.4×10 <sup>6</sup> copies/ml (3.1×10 <sup>6</sup> ~1.0×10 <sup>9</sup> copies/ml)
Genotype(A/B/C/D)	0/1/14/0

### 結果

#### 1. ラミブジン投与後の経過

ラミブジン投与後の経過と転帰を図1および表2に示す。全対象のうち3例が死亡し, 2例(症例4, 6)が肝不全死, 1例(症例3)が胸水穿刺後の急性循環不全による他病死であった。また, 1例(症例11)がラミブジン投与後も黄疸が増強し内科的治療は困難と判断し米国にて脳死全肝移植を受けた。また, 1例(症例14)が経過中に直腸癌が発見され肝予備能低下により手術困難と判断されたが, ラミブジン投与5か月後に改善し手術を受けている。肝不全死した2例と肝移植

\* Efficacy and limitation of lamivudine treatment in patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis.

\*\* Akio MIYASAKA, M.D., Ichirou KUMAGAI, M.D., Kouichi ABE, M.D., Yasuyuki TAKIKAWA, M.D., Akinobu KATO, M.D. & Kazuyuki SUZUKI, M.D.: 岩手医科大学医学部第一内科(〒020-8505 盛岡市内丸19-1); First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University, Morioka 020-8505, JAPAN

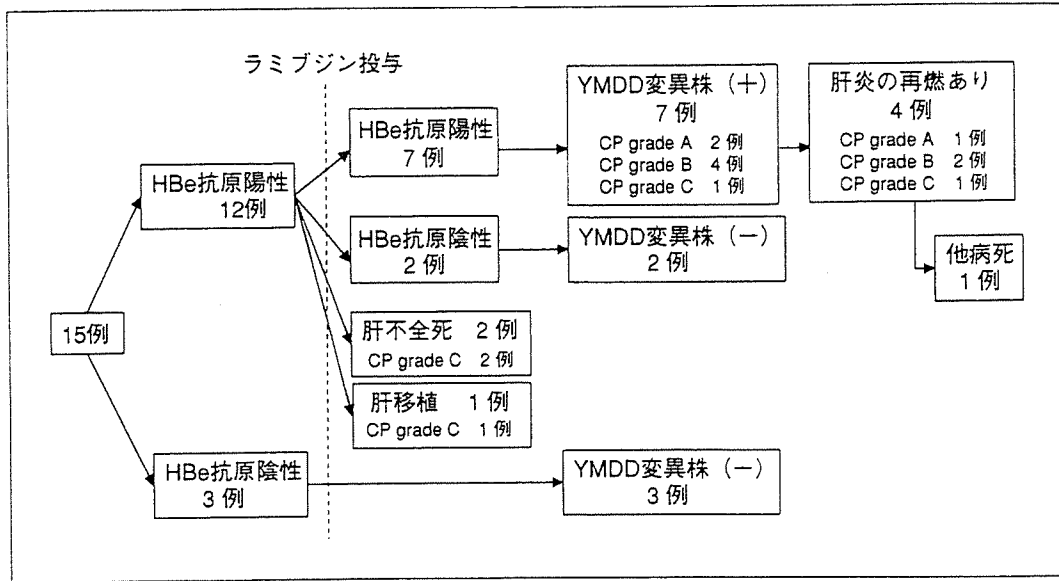


図1 ラミブジン投与後の経過

表2 ラミブジン投与期間と転帰

症例	投薬期間 (月)	CP分類		YMDD変異		YMDD変異 出現時期(月)	転帰
		投与前	投与後	投与前	投与後		
1.	55	B ( 8 )	→ A ( 5 )	( - )	( - )	( - )	生
2.	26	B ( 9 )	→ B ( 9 )	YMDD	→ YIDD	15	生
3.	26	B ( 8 )	→ C ( 12 )	YMDD	→ YIDD	9	死 (他病死)
4.	1.5	C ( 13 )	→ C ( 15 )	nt.	→ nt.	( - )	死 (肝不全死)
5.	37	A ( 5 )	→ B ( 8 )	nt.	→ YIDD	36	生
6.	2	C ( 13 )	→ C ( 15 )	nt.	→ nt.	( - )	死 (肝不全死)
7.	37	A ( 6 )	→ A ( 5 )	nt.	→ YIDD	28	生
8.	33	C ( 12 )	→ A ( 5 )	( - )	( - )	( - )	生
9.	31	B ( 9 )	→ A ( 5 )	( - )	( - )	( - )	生
10.	19.5	C ( 12 )	→ B ( 7 )	YMDD	→ YVDD	13	生
11.	2	C ( 13 )	→ C ( 11 )	( - )	( - )	( - )	生 (肝移植)
12.	22	B ( 9 )	→ B ( 8 )	YMDD	→ YIDD	20.5	生
13.	16.5	B ( 7 )	→ A ( 6 )	YMDD	→ YVDD	16.5	生
14.	14	B ( 9 )	→ A ( 6 )	( - )	( - )	( - )	生 (直腸癌)
15.	8	C ( 10 )	→ B ( 7 )	( - )	( - )	( - )	生

を受けた1例はChild-Pugh grade Cであった。

ラミブジン投与前HBe抗原陽性12例、陰性3例であったが、ラミブジン投与後HBe抗原陽性12例中、肝不全死した2例と肝移植を受けた1例を除いていたHBe抗原陽性9例中2例(22%)にseroconversionを認めた。HBe抗原陽性が持続した7例は全例ラミブジン投与後1年前後にYMDD変異株が出現し、1年で8%(12例中1例)、2年で42%(12例中5例)、3年で55%(11例中6例)であった。YMDD変異株が出現した7例中4例に肝炎の再燃を認めたため、アデフォビルを投与し肝

炎の沈静化をみた。ラミブジン投与前にHBe抗原陰性であった3例とseroconversionを認めた2例からは現在のところYMDD変異株の出現を認めていない。

Child-Pugh scoreはラミブジン投与前 $9.5 \pm 2.6$ 点であったラミブジン投与後最終観察時点では $8.3 \pm 3.5$ 点となり、改善10例、不変1例、増悪4例であった。Grade Cからgrade Bへの改善は2例、grade Aへの改善は1例、grade Bからgrade Aへの改善は4例であったが、肝不全死例ではscoreの改善がみられず、むしろ増加を示し



表3 ラミブジン投与前後の比較

症例	T-Bil		ALT		Alb		PT		腹水		脳症		CP分類		HBV-DNA量	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1.	1.8	1.9	75	18	3.3	4.3	47	72	(+)	(-)	(-)	(-)	B(8)	A(5)	8.1(LEG)	<3.7(LEG)
2.	2.1	2.5	78	115	2.2	3.0	48	31	(-)	(-)	(-)	(-)	B(9)	B(9)	3.6×10 <sup>8</sup>	2.8×10 <sup>8</sup>
3.	2.5	3.5	329	61	2.8	2.7	58	29	(-)	(+)	(-)	(-)	B(8)	C(12)	>1.0×10 <sup>9</sup>	2.0×10 <sup>8</sup>
4.	8.2	16.3	32	20	2.4	2.1	29	22	(++)	(++)	(-)	(+)	C(13)	C(15)	1.0×10 <sup>8</sup>	1.4×10 <sup>5</sup>
5.	1.0	2.0	188	235	4.0	3.8	75	34	(-)	(-)	(-)	(-)	A(5)	B(7)	6.5(LEG)	>1.0×10 <sup>9</sup>
6.	7.3	21.7	32	50	2.3	2.0	25	6	(+)	(+)	(-)	(+)	C(13)	C(15)	7.0×10 <sup>7</sup>	3.0×10 <sup>5</sup>
7.	1.1	0.8	167	46	4.2	4.5	53	79	(-)	(-)	(-)	(-)	A(6)	A(5)	7.7×10 <sup>8</sup>	8.5(LEG)
8.	4.9	0.7	53	10	3.5	5.0	22	83	(+)	(+)	(-)	(-)	C(12)	A(5)	>1.0×10 <sup>9</sup>	<2.0×10 <sup>2</sup>
9.	2.1	0.9	118	258	3.1	3.6	38	89	(-)	(-)	(-)	(-)	B(9)	A(5)	7.9×10 <sup>7</sup>	>1.0×10 <sup>9</sup>
10.	2.9	1.6	97	72	2.5	2.9	34	40	(+)	(+)	(-)	(-)	C(12)	B(7)	4.8×10 <sup>8</sup>	>1.0×10 <sup>9</sup>
11.	12.5	23.6	67	48	2.5	3.1	17	13	(+)	(+)	(-)	(-)	C(13)	C(11)	3.1×10 <sup>6</sup>	2.8×10 <sup>4</sup>
12.	1.5	1.1	62	45	2.6	2.4	71	100	(+)	(+)	(-)	(-)	B(9)	B(8)	7.8×10 <sup>7</sup>	5.6×10 <sup>3</sup>
13.	1.3	1.3	141	21	3.4	3.9	47	69	(-)	(-)	(-)	(-)	B(7)	A(6)	7.2(LEG)	3.2×10 <sup>8</sup>
14.	1.2	0.6	206	14	2.3	4.0	42	100	(+)	(+)	(-)	(-)	B(9)	A(6)	>1.0×10 <sup>9</sup>	<2.0×10 <sup>2</sup>
15.	2.8	1.3	108	20	2.5	3.4	32	57	(-)	(-)	(-)	(-)	C(10)	B(7)	2.7×10 <sup>7</sup>	<2.0×10 <sup>2</sup>

た。肝移植例は内科的治療により2点の改善をみたがgrade C内での変動であった。また、YMDD変異株出現後肝炎が再燃した4例中2例ではscoreは増加した。

2. 肝予備能の推移

対象の血液検査値の推移を表3に示す。

ラミブジン投与後の血清総ビリルビン値は、肝不全死例、肝移植例ではいずれも上昇傾向を示したが、他の例では最終的に低下を示した。しかし、YMDD変異株が出現し肝炎の再燃した例では経過中に軽度の再上昇を認めた。

血清アルブミン値は、アルブミン投与などの影響を受けるが、肝不全死例、肝移植例を除いた例では徐々に上昇している。しかし、YMDD変異株が出現し肝炎が再燃した例では一過性に低下傾向を示した。

プロトロンビン時間はラミブジン投与後、肝不全死例、肝移植例では改善は明らかではなかった。他の例ではラミブジン投与後上昇しているが、YMDD変異株が出現し肝炎が再燃した例では同様に一過性に低下を示した。

血清ALT値の推移を図2に示す。全例、ラミブジン投与1か月後には低下し、投与後6~9か月は低値のまま推移した。しかし、YMDD変異株が出現し肝炎が再燃した例ではYMDD変異株出現後、血清ALT値の上昇と変動を認めた。

HBV-DNA量の推移を図3に示す。血清ALT値と同様に全例ラミブジン投与後低下したが、YMDD変異株が出現後した症例では上昇していた。

3. 投与開始時の血液検査値と転帰との関連

図4に投与開始時の血液検査値と転帰との関連を示した。肝不全死例、肝移植例と生存例の判別は血清総ビリルビン値7 mg/dl以上、Child-Pugh score 13点以上で可能であった。

考 案

肝硬変に対するラミブジン治療はいまだ保険適応はない。しかし、肝炎の沈静化のみならず肝予備能を向上させ、肝不全への移行を遅らせることを目的としたラミブジン治療は有効であると考えられる。これまでに、B型非代償性肝硬変に対するラミブジン治療の有効性を示すい

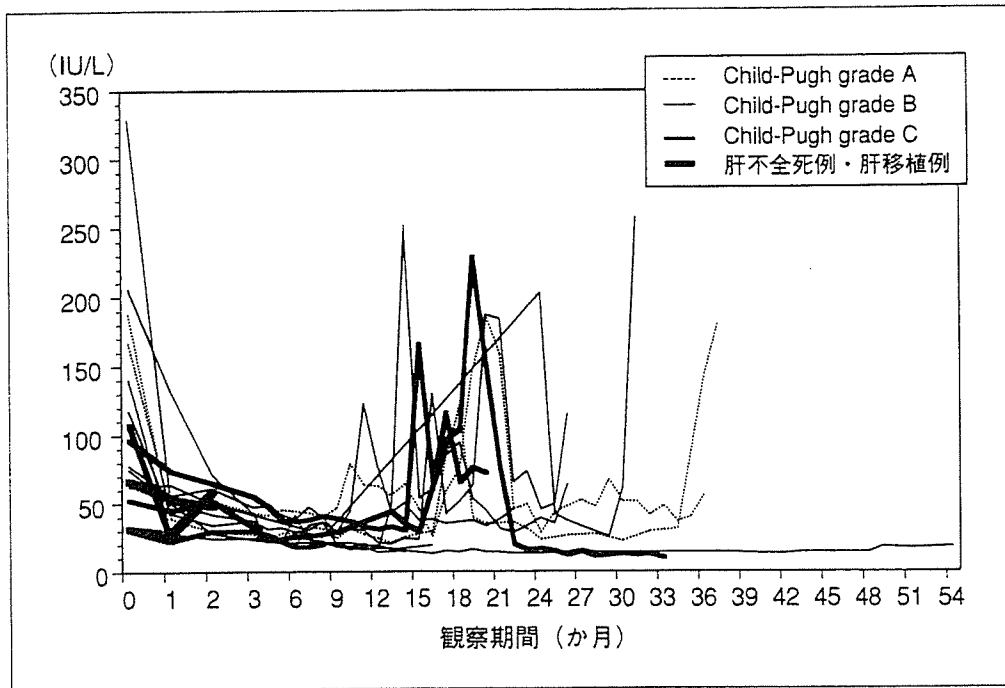


図2 血清ALT値の推移

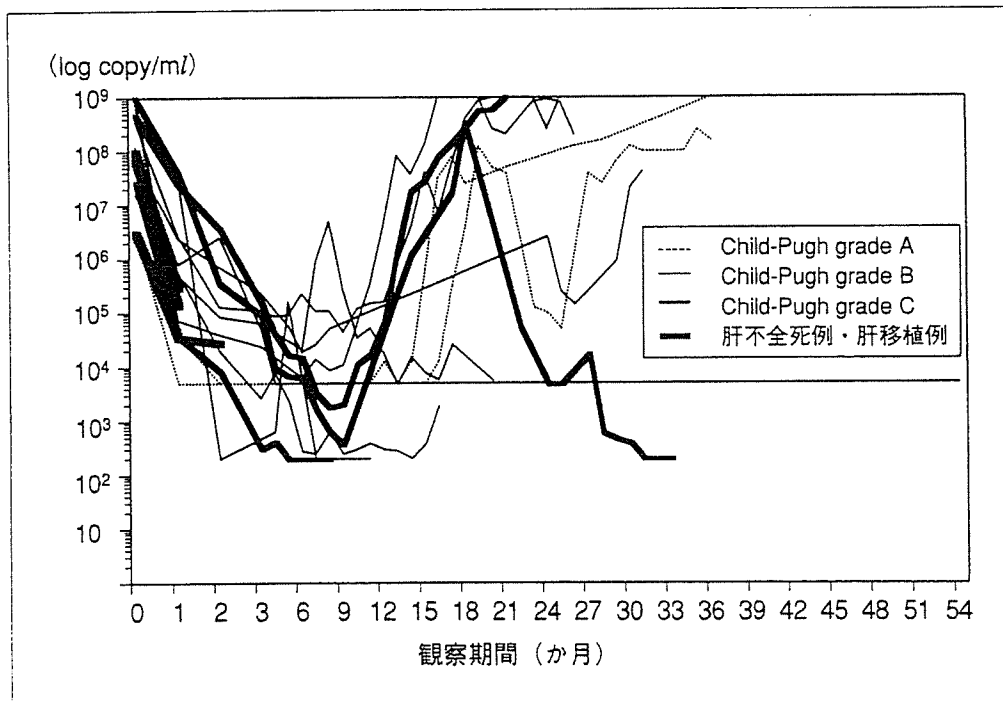


図3 HBV-DNA量の推移

くつかの報告がある。Yaoら<sup>1)</sup>は非代償性肝硬変23例にラミブジンを投与し、Child-Pugh score 3点以上の改善を認めた症例が14例(60.9%)存在したと報告し、Velleneuveら<sup>2)</sup>も肝機能検査値が改善し、23例中22例に2点以上のChild-Pugh score

の改善が認められたと報告している。また、Kapoorら<sup>3)</sup>もラミブジン投与により、Child-Pugh scoreが平均8.3から6.7へ有意に改善したと報告している。当科における検討でも、ラミブジン投与開始後、ほとんどの例でHBV-DNA量および血

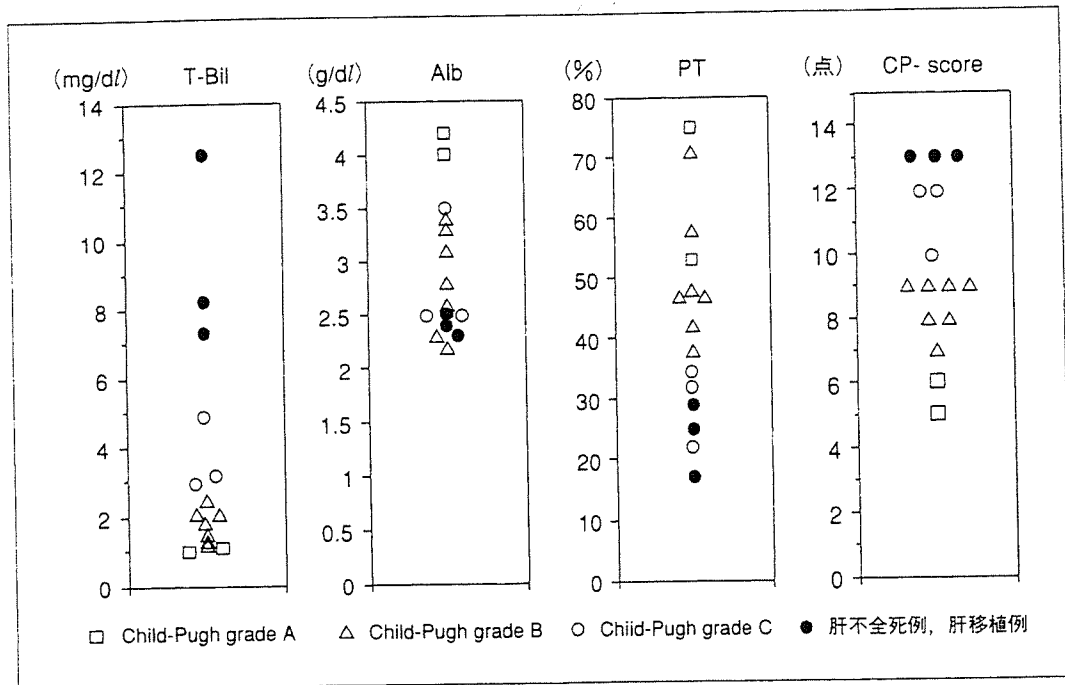


図4 投与開始時の検査値と転帰

清ALT値の低下，血清総ビリルビン値，血清アルブミン値などの肝予備能の改善を認め，Child-Pugh scoreも平均9.5から8.3へと低下し，B型非代償性肝硬変に対するラミブジン治療は有効であると考えられた。

しかし，Fontanaら<sup>4)</sup>は非代償性肝硬変では治療開始前の血清総ビリルビン値とクレアチニンの高値，HBV-DNA陽性例では予後不良で，ラミブジン投与後の死亡率は投与後6か月以内とそれ以降の二峰性のピークがあると報告している。当科でもラミブジンを投与しても，肝予備能が改善せず2か月以内に肝不全にて死亡する症例が2例，ラミブジン投与後も黄疸が増強し内科的治療は困難と判断し肝移植を受けた症例が1例認められた。これらの予後不良例の特徴は，治療開始前の血清総ビリルビン値が7 mg/dl以上で，Child-Pugh score 13点以上であった。したがって，今後，B型非代償性肝硬変に対するラミブジン投与は少なくともこれらの値以下で開始すべきと考えられた。

一方，ラミブジンの投与が長期になると，YMDD変異株出現後のBreakthrough hepatitisが問題となり，肝予備能の少ない肝硬変では時に致命的となる。YMDD変異株はラミブジン投与

後1年で約20%，2年で約40%，3年で約50%出現するとされ，YMDD変異株出現に關与する因子として，投与前のHBV-DNA量，HBe抗原の有無などが考えられている。当科における早期に肝不全死した2例と肝移植を受けた1例を除く12例の検討では，1年前後以降にYMDD変異株が出現し，1年で8% (12例中1例)，2年で42% (12例中5例)，3年で55% (11例中6例)であり，投与前のHBV-DNA量は高値であった。また，YMDD変異株の出現した7例は全例HBe抗原陽性が持続した症例であったが，投与前にHBe抗原陰性であった症例やseroconversionを認めた症例からのYMDD変異株の出現についてはさらなる観察期間が必要であると考えられる。

YMDD変異株が出現した例では，血清ALT値が正常な時期からHBV-DNA量の増加が確認できた時点から血清アルブミン値は低下しはじめ，血清ALT値の上昇とともに急激に肝予備能は低下し肝不全状態に逆戻りするとされる<sup>5)</sup>。そのような症例に対しては現在，インターフェロン，アデフォビルが使用可能であるが，インターフェロンは肝予備能の低下した非代償性肝硬変に対して使用困難であるため，副作用の少ないアデフォビルが有効であると考えられ，肝硬変例へ

のラミブジンとアデフォビルの併用療法の安全性と抗ウイルス効果も確認されている<sup>6)</sup>。

### おわりに

B型非代償性肝硬変に対してラミブジンは有効であり、肝硬変への進展を阻止することが期待されるが、高度黄疸を呈し肝予備能が著しく低下している例では限界がある。また、ラミブジンの効果発現までには数日かかることより適切な投与時期を見誤らないことが重要である。さらに、長期投与によりYMDD変異株出現後のBreakthrough hepatitisに注意する必要がある。

### 文 献

- 1) Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 2001 ; 34 : 411.
- 2) Velleneuve JP, Condreay LD, Willems B, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000 ; 31 : 207.
- 3) Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2000 ; 33 : 308.
- 4) Fontana RJ, Hann HL, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 719.
- 5) 長岡進矢, 八橋 弘. 非代償性 B 型肝硬変の実態と予後. *肝臓学* 2005 ; 50 : 695.
- 6) Perrillo RP, Hann H-W, Mutimer D, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004 ; 126 : 81.

\* \* \*