

Genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法 48W 投与例の年齢別治療成績							
治療成績	年齢	~49歳	50~59歳	60~64歳	65~69歳	70歳~	Total
		SVR	男	33 (65%)	14 (52%)	7 (58%)	
n=77 (49.4%)	女	6 (54%)	7 (32%)	4 (19%)	1 (13%)	0	18 (33%)
VR	男	10 (20%)	7 (26%)	2 (17%)	1 (14%)	0	20 (21%)
n=37 (24%)	女	2 (29%)	5 (23%)	8 (38%)	2 (25%)	0	17 (30%)
NR	男	8 (15%)	6 (22%)	3 (25%)	1 (14%)	0	18 (18%)
n=44 (28.6%)	女	3 (42%)	10 (45%)	9 (43%)	4 (62%)	0	26 (45%)

図7 Genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法  
48W 投与例の年齢別治療成績

更に、初回投与例、再燃例、無効例に分けて Peg インターフェロン + リバビリン併用療法の成績を示すと、初回投与例では 52.5%、再燃例 59.5%、無効例 41% の著効がみられたが、いずれの群も、男性の方が女性より著効率は高かった。(図 8)

genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法を開始した C 型慢性肝炎患者 255 例の前回治療効果からみた性別別著効率			
前回治療効果 性別	初回投与例	再燃例	無効例
男性	37/60 (61.7%)	20/28 (71.4%)	12/24 (50%)
女性	15/40 (37.5%)	2/9 (22.2%)	5/17 (29.4%)
Total	52/100 (52.5%)	22/37 (59.5%)	17/41 (41.5%)

図8 genotype1b・高ウイルス量で Peg-IFN+Ribavirin 併用療法を開始した C 型慢性肝炎患者 255 例の前回治療効果からみた性別別著効率

しました。(図 10)

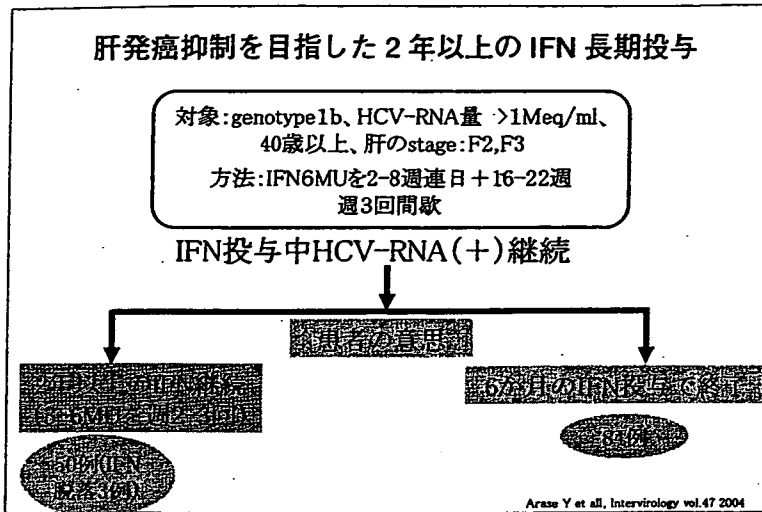


図 10 肝発癌抑制を目指した2年以上のIFN長期投与

その結果、インターフェロンを長期投与した群では、発癌率は10年発癌率3%と著しく発癌抑制が可能であったが、6ヶ月で終了した群では、10年発癌率は20%を越えていた。このように、治癒不可能な症例に対して発癌予防目的の治療も必要となる。(図 11)

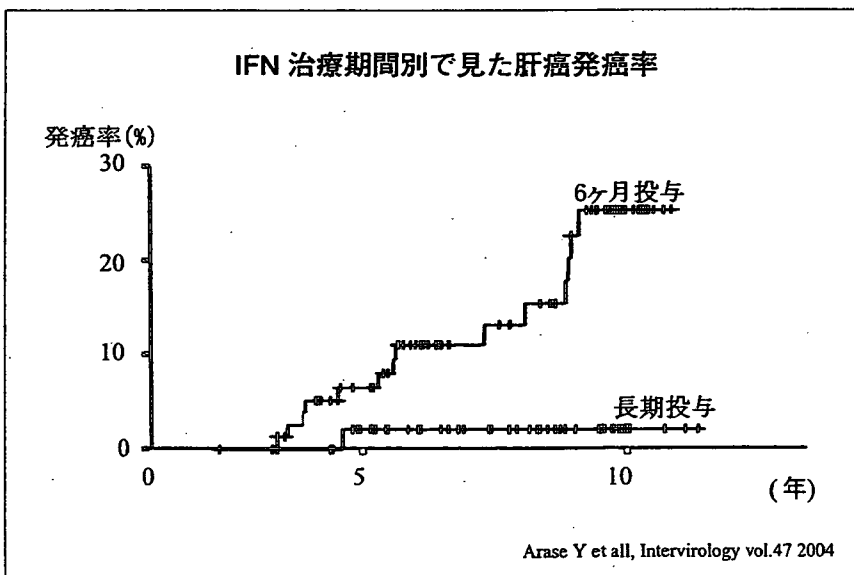


図 11 IFN 治療期間別で見た肝癌発癌率

更に最近、肝硬変からの治療も可能となった。

肝硬変はC型肝炎の最終の組織像ではあるが、発癌という面からみると、最も癌に近い疾患となる。その為、この肝硬変を治癒させること

そこで、1b 高ウイルス量以外の肝硬変に対するインターフェロンの長期予後をみてみると、著効例からは 10 年発癌率は 6%、著効以外でも 21% と、自然経過の年間発癌率 7%、すなわち 10 年発癌率 70% より大きく減少していることが解る。(図 14)

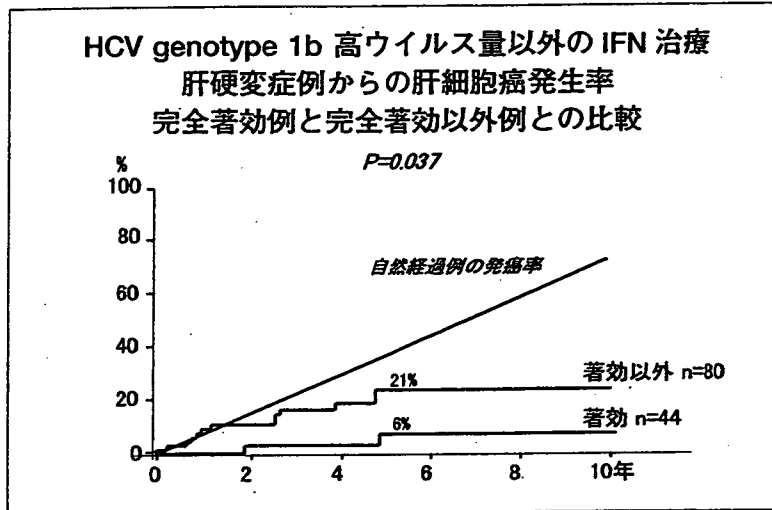


図 14 HCV genotype 1b 高ウイルス量以外の IFN 治療肝硬変症例からの肝細胞癌発生率

このように、我が国においては、C 型肝炎は輸血及び医療行為によって広く感染したと思われることから、早急にその終息を迎えるありとあらゆる治療の手段が必要と思われます。

### ■■■ B 型肝炎ウイルス ■■■

B 型肝炎は、C 型肝炎の陰に隠れあまり注目されませんでした。最近、外国由来の C 型肝炎が我が国に蔓延していることから、改めて B 型肝炎にも注目が集まっている。

当院で、1972 年から 2001 年の間に虎の門病院を受診した日本人の、HBs 抗原陽性例 5002 例について検討すると、そのうち古来日本型の genotypeC は 3257 例 (81%)、次いで 2 番目に日本で土着している genotypeB が 535 例 (13%) であったが、外国由来の genotypeA が 162 例認められた。これを、ALT 正常例、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌に分けてみると、全体の 43% が ALT 正常であり、急性肝炎 2%、慢性肝炎 44%、肝硬変 7%、肝癌 3% の比率である。(図 15)

更にこれを年次別にみると、1970 年代前半は、外国由来の genotypeA はほとんど認められなかったが、70 年代後半から徐々に

		HBV genotype		
年齢		A	B	C
初診時 1972~1979	0~39歳 n=197	0	34(17%)	163(83%)
	40~59歳 n=143	0	24(17%)	119(83%)
	60~84歳 n=33	0	7(21%)	26(79%)
初診時 1980~1989	0~39歳 n=742	32(4%)	87(12%)	623(84%)
	40~59歳 n=417	7(2%)	60(14%)	350(84%)
	60~84歳 n=58	0	12(21%)	46(79%)
初診時 1990~2001	0~39歳 n=628	43(7%)	83(13%)	502(80%)
	40~59歳 n=426	20(5%)	70(16%)	336(79%)
	60~84歳 n=41	0	9(22%)	32(78%)

図 17 HBV genotype 別にみた初診時年齢の検討

それでは、過去の B 型慢性疾患から肝硬変、肝癌への経過についてはどのようなになっているかを調べることにした。

B 型肝炎は、e 抗原陽性と e 抗原陰性で大きく分かれます。

実際に無治療例の B 型慢性肝炎と肝硬変での 10 年発癌率をみると、F1 では e 抗原陽性例では 4%、e 抗原陰性例では 3%、F2-F3 では e 抗原陽性が 18%、e 抗原陰性が 8%、肝硬変では e 抗原陽性は実に 48% の人が将来肝癌になることが解りました。e 抗原陰性では 27% でした。このように B 型肝炎では、e 抗原陽性であろうと e 抗原陰性であろうと経過を追うごとに組織の進行度とともに発癌率が高くなることが解ります。

(図 18)

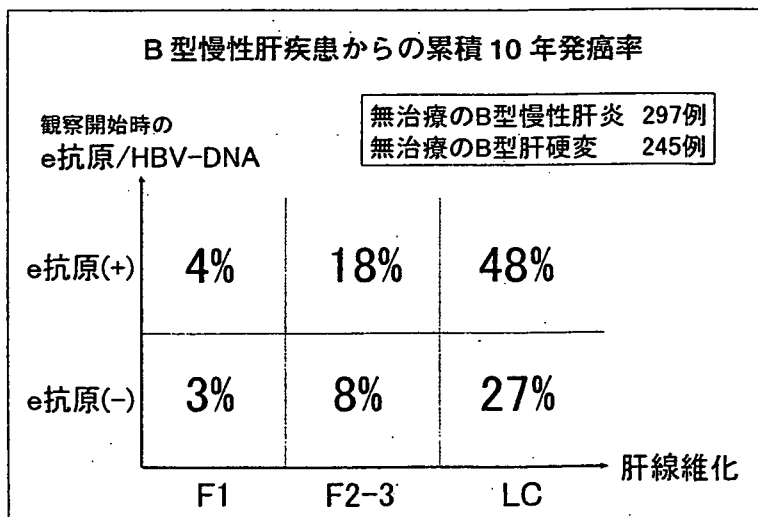


図 18 B 型慢性肝疾患からの累積 10 年発癌率

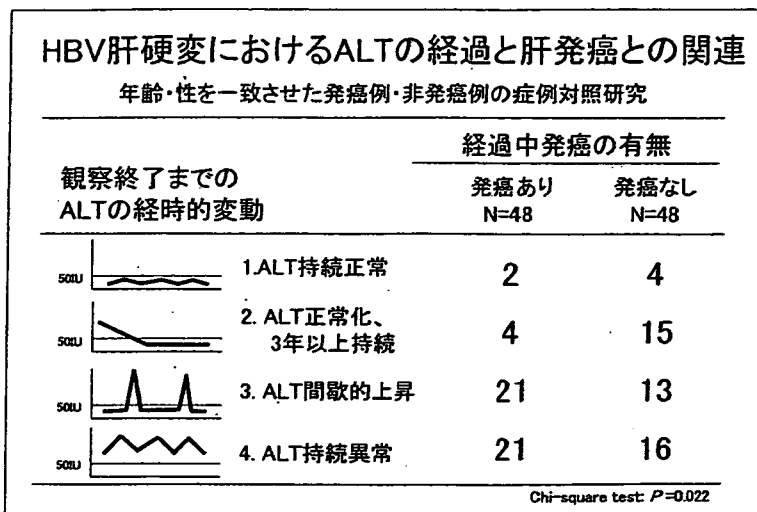


図 20 HBV 肝硬変における ALT の経過と肝発癌との関連

しかし、これを HBV-DNA の観点からみると、HBV-DNA が、持続陰性の場合からの発癌率は無く、また 3 年以上 HBV-DNA の陰性化が持続している症例からの発癌率も見受けられない。しかし、HBV-DNA 3.7LGE/ml 以上が間歇的に起こる症例や、持続的に高い症例では、48 例中のほとんどがこの群にあたるということが知られている。(図 21)

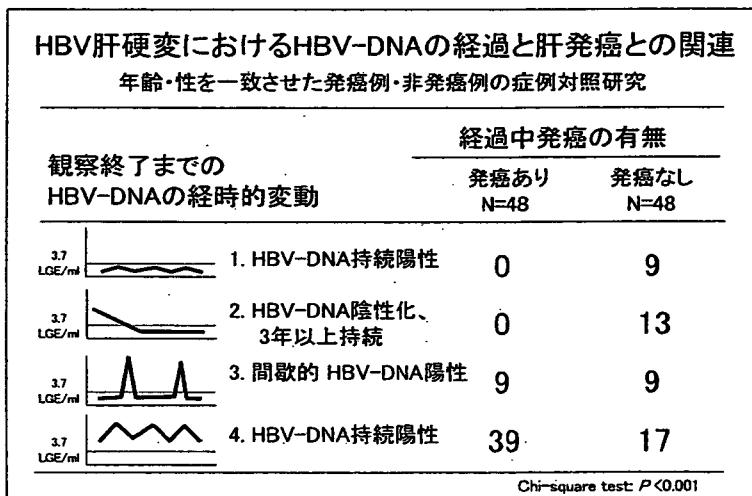


図 21 HBV 肝硬変における HBV-DNA の経過と肝発癌との関連

その為、B 型慢性疾患における肝癌は、慢性肝炎からは年率 0.5 ~ 1%、肝硬変からは 3% の発癌率となり、HBV-DNA 量が間歇的・持続陽性例には発癌リスクがあると考える。

また、HBV-DNA 陰性が 3 年以上持続した症例からの発癌はほとんど無いことが解る。

(図 22)

2005年9月に、肝硬変に対するラミブジンの承認、そして2006年7月に、慢性肝炎・肝硬変に対するエンテカビルの承認がなされた。この核酸アナログは、従来のインターフェロン療法とは異なり、内服薬であり、長期にわたってその患者さんのQOLは著しく改善された為、日本では広がった。(図24)

B型慢性肝炎治療法の推移	
1979年6月	ステロイド離脱療法(虎の門病院)
1988年3月	e抗原陽性例に対して、インターフェロン4週投与承認
2000年11月	慢性肝炎にラミブジンの承認
2002年1月	インターフェロン6ヶ月長期投与の承認
2004年12月	ラミブジンの変異株に対してアデフォビルの承認
2005年9月	肝硬変に対するラミブジンの承認
2006年7月	慢性肝炎、肝硬変に対するエンテカビルの承認

図24 B型慢性肝炎治療法の推移

そこで、虎の門病院のB型肝炎に対する治療法の実際としては、抗ウイルス療法であるインターフェロンが321例、ラミブジン1048例、アデフォビル246例である。

一方、エンテカビルも近年になり著しく使用例数が増え、現在148例である。また、免疫賦活療法は、若年を中心にステロイド離脱療法が253例行われている。(図25)

虎の門病院でのB型慢性肝炎に対する治療法の実際 (重複例を含む)		
抗ウイルス剤療法		
・インターフェロン	321例	
・Lamivudine	1048例	
・Adefovir dipivoxil	・Lamivudine耐性株	246例
	・Adefovir 単独(治験)	22例
・Entecavir	・Entecavir(治験)	26例
	・Entecavir	148例
免疫賦活剤療法		
・ステロイド離脱療法	253例	
・Thymosin- $\alpha$ 1	19例	

図25 虎の門病院でのB型慢性肝炎に対する治療法の実際

35才未満症例でのIFN投与期間と治療効果(終了後12M)の比較 (n=256)	
投与期間(w)	著効率
<24	13/111(11.7%)
24≤, <48	23/82(28.1%)
48≤	22/63(34.9%)
total	58/256(22.7%)

\*\* P<0.01  
\*\*\* P<0.001

著効:P12MのALT正常化,HBV-DNA陰性化,HBeAg陰性化率

図 27 35才未満症例でのIFN投与期間と治療効果(終了後12M)の比較 (n=256)

以上のことから、B型肝炎の基本的な考えは、35歳未満のe抗原陽性例ではインターフェロンの長期間歇投与が原則となり、35歳以上では核酸アナログの長期投与が原則となった。(図 28)

平成17年度厚生労働省生科学研究費肝炎克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
「B型及びC型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」班

**B型慢性肝炎の治療の基本的考え**

1. 35歳未満のHBe抗原陽性例では、IFNの長期間歇投与が原則と考える。
2. 35歳以上では、核酸アナログの長期投与が原則と考える。

図 28 B型慢性肝炎の治療の基本的考え

そこで、核酸アナログについて述べる。

核酸アナログの第一世代であるラミブジンは、ウイルスの増殖を抑える薬剤ですが、症例のようにラミブジンを使用後、速やかにHBV-DNAの陰性化が長期にわたって続くと肝機能も著しく改善することが知られています。(図 29)

ブセラ) では、1年で0%、2年2%、3年11%である。一方、エンテカビルに関しては、現在確定した数字ではないが、1年0%、2年3.3%、3年3.3%と、明らかにラミブジンよりも少ないことが解る。(図31)

各種核酸アナログ製剤の初回症例の変異株出現率			
	Lamivudine	Adefovir	Entecavir 66例(0.1mg or 0.5mg)
resistant 48week	17%	0%	0%
Cumulative resistant 96week	42%	2%	2(3.3%)?
Cumulative resistant 144week	53%	11%	2(3.3%)?

図31 各種核酸アナログ製剤の初回症例の変異株出現率

以上のことから、B型慢性肝炎では、初回からのエンテカビル投与例でも長期投与の変異株は出現するが、その頻度に関してはラミブジンよりも明らかに少ない。(図32)

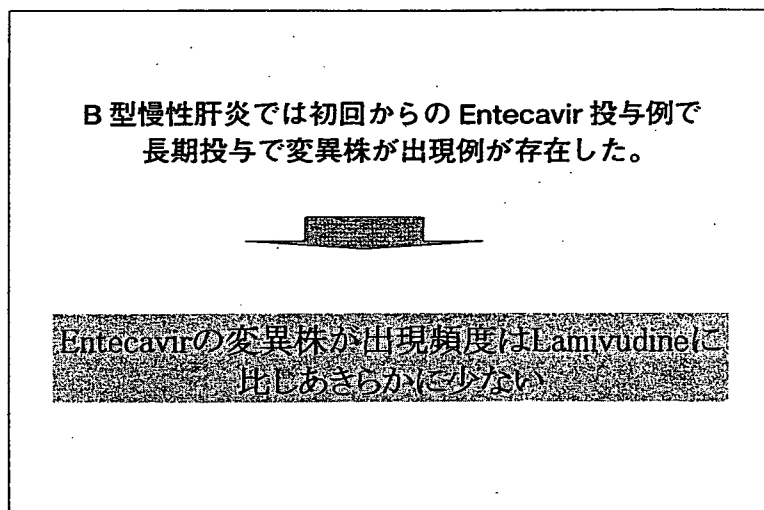


図32 B型慢性肝炎では初回からの Entecavir 投与例で長期投与で変異株が出現例が存在した。

よって、B型肝炎の初回核酸アナログの治療法の選択は、慢性肝炎・肝硬変とも、e抗原陽性、陰性の場合にはエンテカビル投与となる。但し肝硬変症例については、発癌を注意深く観察する必要がある。(図33)



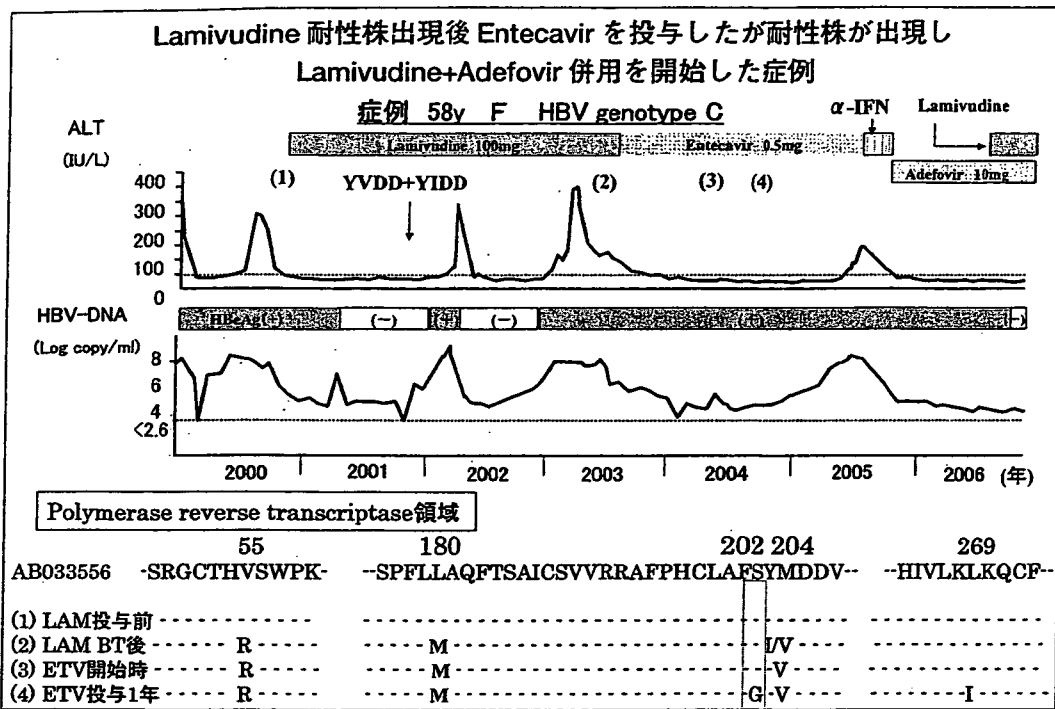


図 35 Lamivudine 耐性株出現後 Entecavir を投与したが耐性株が出現し  
Lamivudine+Adefovir 併用を開始した症例

一方、ラミブジンの変異株に対して、アデフォビル投与の治療効果を示す。

実際 856 例のラミブジン投与例のうち、耐性株出現例は約 40% で、その後 breakthrough hepatitis 出現例は 26% である。この 26% の症例のうち、アデフォビルが 200 例、エンテカビルが 19 例、インターフェロンが 7 例である。(図 36)

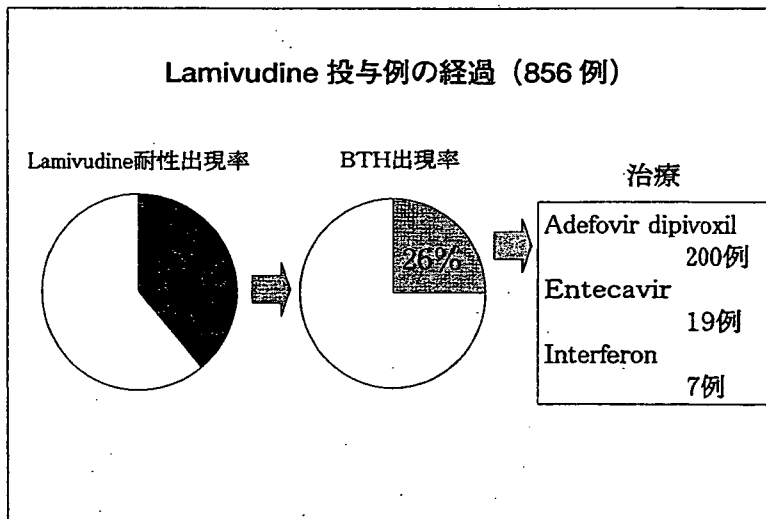


図 36 Lamivudine 投与例の経過 (856 例)

そこで、このHBV-DNAの動きをエンテカビルとアデフォビルと比較してみると、エンテカビルでは24週で約20%、アデフォビルは71%、48週でエンテカビルは40%、アデフォビルは76%、120週でエンテカビルは50%、アデフォビルは82.5%とアデフォビルが良く、B型慢性肝炎のラミブジン変異株の出現例に対する治療としては、慢性肝炎・肝硬変ともアデフォビルの基本となった。(図39,40)

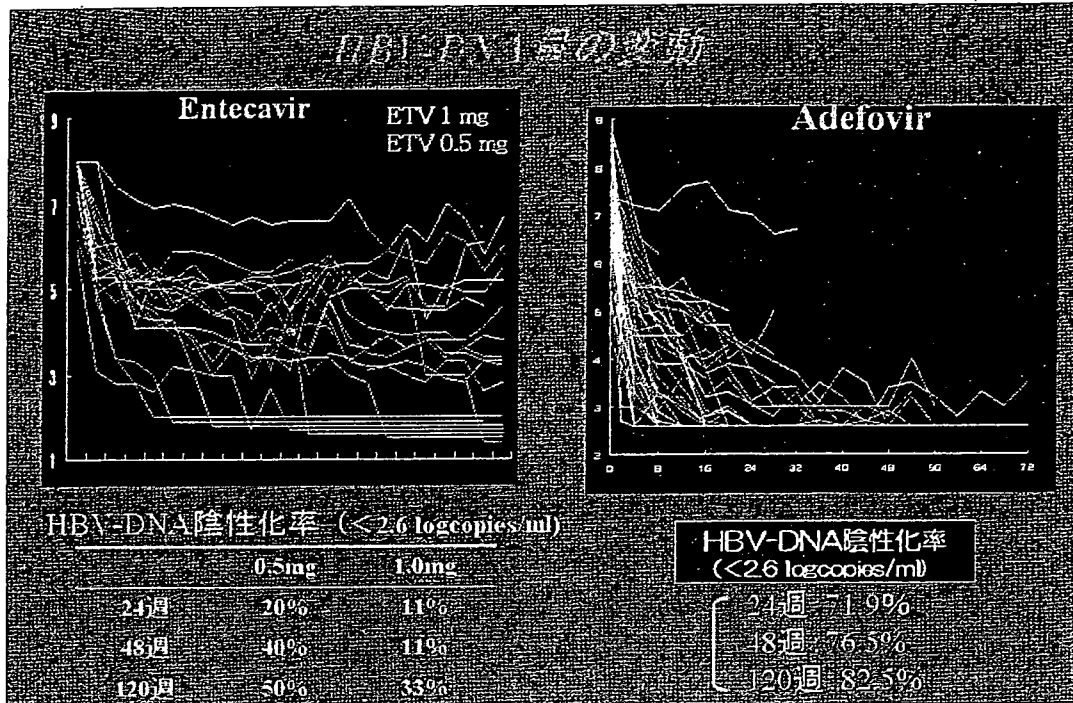


図39 HBV-DNA量の変動

B型慢性肝疾患の  
Lamivudine 変異株出現例に対する治療

慢性肝炎・肝硬変ともに  
Adefovirの併用を基本とする。

図40 B型慢性肝疾患のLamivudine 変異株出現例に対する治療

平成 18 年度 B 型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

1. 抗ウイルス療法は、ALT値が正常値の1.5倍以上を持続する場合に考慮する。ALT値が正常値の1.5倍以内の場合も異常値が持続する場合は抗ウイルス剤の投与が望ましい。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法(UDCA、SNMC等)で経過をみることも可能である。
2. 若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のインターフェロン長期間歇、またはステロイド、インターフェロン、核酸アナログの短期併用投与が原則。ただし組織像の軽い症例では自然経過でのHBe抗原のseroconversionを期待しfollow upすることもある。
3. 抗ウイルス療法の中老年(35歳以上)症例の核酸アナログ未使用例ではエンテカビルが第一選択になる。
4. ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対しては、アデフォビルが第一選択になる。また慢性肝炎でHBe抗原陽性例ではALT値が、100以上での投与が効果的である。(但し、組織学的進行例ではHBV-DNAが上昇した時点でアデフォビルを開始する。)
5. 若年でも肝病変進行例(組織所見がF3以上)では、エンテカビルの投与を考慮する。

図 43 平成 18 年度 B 型慢性肝炎の治療 (ガイドラインの補足)

このように B 型及び C 型いずれの治療が毎年新しい薬剤が開発され治療に応用されているのが現在の現状です。

■講師：熊田 博光

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 分院長

- 略 歴：1972 年 岐阜大学医学部 卒業  
1972 年 虎の門病院 病理学科  
1977 年 虎の門病院 消化器科  
1986 年 虎の門病院 消化器科 医長  
1989 年 虎の門病院 消化器科 部長 (2005 年 7 月～ 肝臓センターに変更)  
2003 年 虎の門病院 治験センター センター長 (兼務)  
2004 年 虎の門病院 副院長  
2007 年 虎の門病院 分院長 現在に至る

コンセンサス

---

# 肝疾患

---

B型肝炎・C型肝炎の治療

---

監修

坪内 博仁

編集

岡上 武／小俣 政男

林 紀夫／熊田 博光

2007

# コンセンサス肝疾患 2007

## B型肝炎・C型肝炎の治療

2007年6月11日 第1版1刷発行

監修 坪内 博仁  
編集 岡上 武, 小俣 政男, 林 紀夫, 熊田 博光  
発行者 増永 和也  
発行所 株式会社 日本メディカルセンター  
東京都千代田区神田神保町1-64 (神保町協和ビル)  
〒101-0051 TEL 03 (3291) 3901 代  
印刷所 杜光舎印刷株式会社

ISBN978-4-88875-197-1 ¥3400E

©2007 乱丁・落丁は、お取り替えいたします。

本書に掲載された著作物の複写・転載およびデータベースへの取り込みに関する許諾権は日本メディカルセンターが保有しています。

UCIS < (株)日本著作出版権管理システム委託出版物 >

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き、禁じられています。複写される場合はそのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム(☎ 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の承諾を得てください。

## 3 lamivudine 治療

### 2 lamivudine 長期投与の効果と変異ウイルス対策

鈴木義之, 熊田博光

#### ポイント

- |        |  |
|--------|--|
| コンセンサス | lamivudine 長期投与は、肝組織の改善をもたらす HBs 抗原消失にまで至る症例もあるものの、変異ウイルスの出現が高頻度であることが問題である。                       |
| コンセンサス | lamivudine 変異ウイルスによる breakthrough hepatitis に対しては adefovir の併用投与が効果的であり、肝炎の鎮静化、抗ウイルス効果とも良好である。     |
| 要検討    | lamivudine 変異ウイルスによる breakthrough hepatitis に対する entecavir の投与は、肝炎の鎮静化においては効果を示すが抗ウイルス効果は十分とはいえない。 |
| 要検討    | adefovir, entecavir とともにさらなる変異ウイルスの出現が報告されており、今後十分に検討していく必要がある。                                    |

#### はじめに

HBV に対し強力な抗ウイルス効果を発揮する lamivudine は B 型慢性肝疾患の治療に近年幅広く使用され、その治療効果には特記すべきものがある。しかしながら、長期投与に伴い耐性株（変異ウイルス）の出現による breakthrough hepatitis の出現、時には重症化といった問題が生じてきている。このような肝炎に対して、当初は interferon (IFN) の投与が試みられ、それなりの成果を上げてきた。その後、新しい抗ウイルス剤である adefovir dipivoxil が登場し、lamivudine 変異ウイルスに対して強力な抗ウイルス効果を

有することが報告された<sup>1)~7)</sup>。さらに強力な核酸アナログとして entecavir が欧米では実用化され、本邦でも 2006 年 9 月に保険認可された。本稿では、lamivudine 長期投与の成績とその問題点をまず述べ、変異ウイルスに対する adefovir dipivoxil と entecavir の成績を中心に述べることとし、紙数の都合上 IFN 治療については割愛する。また、海外においては、この 2 剤を第一選択としてナイーブな症例に使用した成績もあるが、本邦では entecavir のみが単独使用可能であり、その成績については他稿に願う。

## I. lamivudine 長期投与の効果

保険認可後6年を経過し、多くの症例に lamivudine が投与されその功罪が論じられている。短期投与を試みたトライアルがいくつもなされたが、中止、終了後の肝炎の再燃率が高く、結局、再投与を余儀なくされている。結論からすれば長期投与が主流であり、本薬剤を短期で中止することは難しい。このような状況のなか、当院では長期投与を推奨してきたが、これまでの長期投与症例の成績を HBe 抗原・抗体別に整理してみることとする。

3年以上の投与期間のある HBe 抗原陽性例では、e 抗原の陰性化率は、1年 40%、3年 53%、5年 73%となっており、良好な結果が得られてい

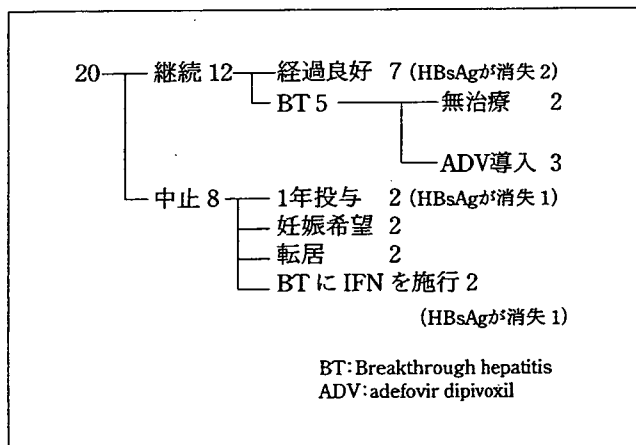


図1 lamivudine 長期投与症例の経過

10年投与で4例に HBsAg の消失が得られた。

表1 lamivudine 長期投与症例の組織学的変化

	n	改善	不変	悪化
1年目	20	16 (80)	3 (15)	1 (5)
3年目	17	12 (70)	4 (24)	1 (6)
7年目*	15	10 (67)	3 (20)	2 (13)

組織学的評価は新犬山分類に従った。  
いずれの時期も投与開始前の組織と比較した。  
\*: 7年以上を含む, ( )内: %

る。一方、e 抗体陽性例では、ALT 正常化率は、3年 87%、5年 98%であり、HBV DNA 陰性化率 (3.7 LGE/ml 未満) は3年 78%、5年 75%と十分な効果が示された。さらに10年を超える長期投与を行っている症例として、当院で1995年より治験として開始した20症例の経過を示す(図1)。継続症例は12例(60%)であり、このうち7例は経過良好であるが、5例に breakthrough hepatitis が生じており、3例は adefovir の併用投与を余儀なくされている。これらの症例は、1年後、3年後の肝生検では開始時より肝組織はいずれも改善が認められており<sup>8),9)</sup>、その効果は明らかであるが、breakthrough hepatitis を起こし長期経過した症例のなかには組織学的進行例もあることから(表1)、後述するような新しい核酸アナログとの併用や変更が必要となってくる。

## II. lamivudine 変異ウイルスに対する治療

### 1. 抗ウイルス剤投与の背景

当院では、2006年8月までにB型慢性肝疾患症例1,020例に対して lamivudine の投与を行っており、5年で62%の症例に変異ウイルスの出現が認められ、35%に breakthrough hepatitis を認めている(図2)。これらの症例に対して adefovir dipivoxil 216例、entecavir 19例の投与を行っており、今回述べていく成績はその治療効果を検討したものである。

### 2. adefovir dipivoxil

adefovir dipivoxil (以下 adefovir) は、経口吸収率を改善するために開発され、いわゆる prodrug の形の経口剤として2002年9月に米国食品医薬品局の承認を得ている。adefovir はアデノシン-リン酸の核酸誘導体である。adefovir の作用機序は、lamivudine と同様、肝細胞内で抗ウイルス活性を有する三リン酸体にリン酸化され、HBV の逆転写酵素/DNAポリメラーゼに対して競合的に拮抗するとともに、chain terminator として作用し HBV DNA の複製を抑制する。

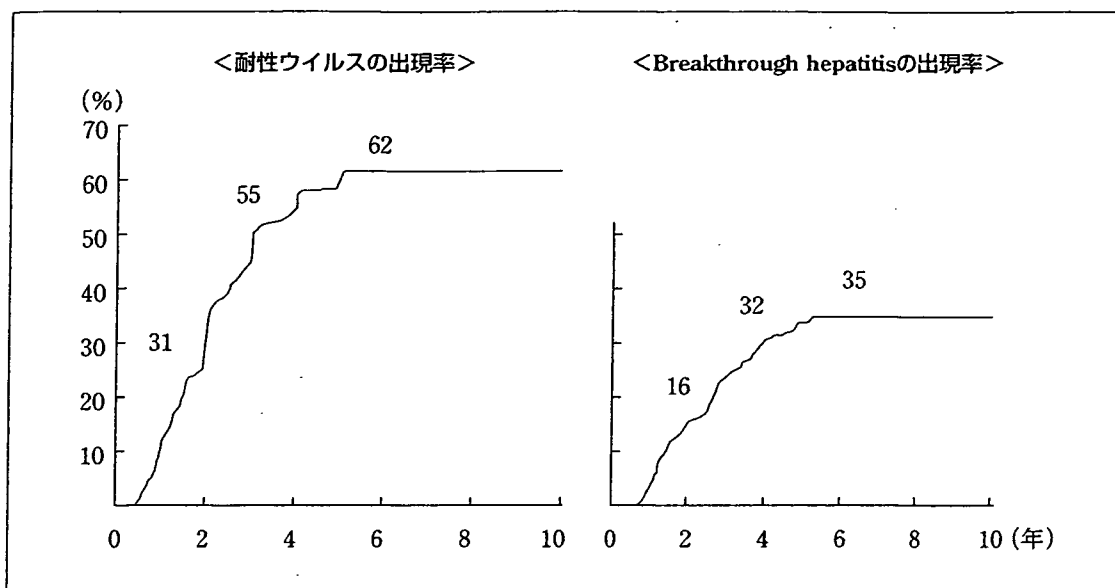


図2 lamivudine 変異ウイルスと breakthrough hepatitis の出現率

### 1) 海外での成績

adefovir の海外臨床試験においては、これまでに2,000人以上のB型慢性肝炎患者およびB型肝炎硬変患者が組み入れられ、adefovirを5～125 mg/dayの範囲において投与されている。有効性に関しては、adefovirを5～125 mg, 1日1回経口投与した結果、5～30 mgの範囲で用量依存的なHBV DNAの増殖抑制作用が認められ、5 mg投与の効果は30 mg投与と比較して弱かった。その後実施した10 mgおよび30 mgを48週投与したプラセボ対照比較試験でも、抗ウイルス効果の指標としたHBV DNA量の減少において、30 mgが10 mgより優れるという結果が得られた。一方、ALTの改善効果では、いずれの用量もプラセボと比較して有意な治療効果が確認されたが、adefovirの2用量間に明らかな差は認められなかった。また、安全性に関しては、adefovir 30 mg以上かつ20週以上の長期投与により、血清クレアチニンの増加および血清リンの減少を伴う腎障害がみられた。しかし、adefovir 10 mgの用量では、48～96週の長期投与においても、腎毒性や著明な副作用は認められなかった。このような有効性および安全性の結果から、海外におけるadefovirの臨床推奨用量は10 mgと設定された。

adefovir 単独投与の成績としては、HBe 抗原

陽性例と陰性例でそれぞれ報告がなされている。HBe 抗原陽性例では、10 mg/dayで48週の投与を行い、HBV DNAの有意な低下を認め、HBe 抗原消失率24%、seroconversion率12%、ALT正常化率48%、組織改善率53%と報告されている<sup>4)</sup>。また、HBe 抗原陰性例では、同様にHBV DNAの有意な低下を認め、ALT正常化率72%、組織改善率77%と報告されている<sup>5)</sup>。lamivudine 変異ウイルスに対する報告でもその有効性は証明されているが<sup>6)</sup>、単独投与において96週間の投与を受けたB型慢性肝炎患者79例中2例にrtN236Tという変異ウイルスが報告されている。この変異ウイルスはlamivudineに感受性があるとされている<sup>7)</sup>。

### 2) 本邦での成績

本邦でもこれまでにlamivudine投与中にYMDD変異株が出現し、HBV DNAの上昇とトランスアミナーゼの上昇を認めたB型慢性肝炎患者例にadefovirを投与し効果的であったという報告は散見される<sup>10)~12)</sup>。当院でも、これまでに200例を超える症例にlamivudine投与を継続しつつadefovir 5 mgまたは10 mgの投与を行い良好な成績を上げている。Hosakaらは、このうちIFN併用症例も含め14症例について検討を行い報告している<sup>13)</sup>。



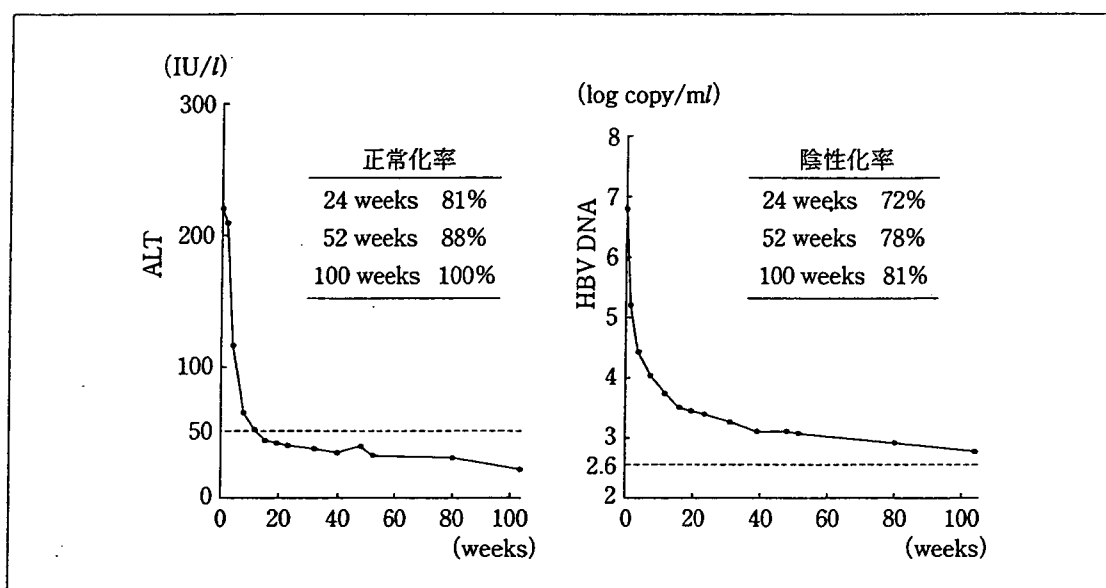


図3 lamivudine breakthrough hepatitis に対する adefovir 投与の経過  
(n = 216)

図3に示すようにALTは投与後速やかに低下し、8週から12週の間中央値で基準値以下に低下し、100週目では100%の症例が基準値以下となり良好な経過を呈している。また、HBV DNA量の変化を示すが、lamivudineにadefovirを加えることで、ウイルスの耐性化により増殖したウイルスは見事に抑えられている。ただし、adefovirの効果が認められるまで多少の時間を要するため、重症化が懸念された症例については当初よりIFNやステロイドを併用している。

このように、重症化が疑われる場合には他の薬剤を併用することでより効果的にbreakthrough hepatitisに対処できるわけであるが、肝組織の進行した症例においては肝酵素の上昇を待たずにadefovirの投与を開始することが肝要である。

### 3. entecavir

シクロペンチルグアノシン類縁体であるentecavirは、ウイルスDNA複製のプライミングおよび伸長の過程を阻害する。Hep G2.2.15ヒト肝細胞を用いた*in vitro*の系において、lamivudineのEC50は10 $\mu$ Mであるのに対し、entecavirのEC50は0.00375 $\mu$ Mと1,500倍も強力な抗ウイルス効果を示した。

#### 1) 海外での成績

entecavirとlamivudineの抗ウイルス活性は177例の慢性HBV感染患者でlamivudine未治療例を対象にentecavirの3用量(0.01, 0.1および0.5 mg/day)とlamivudine 100 mg/dayの24週間投与による無作為化二重盲検試験により評価された。その結果、entecavirの用量反応性は明確に示された。0.01 mg投与群は抗ウイルス活性を示したものの(投与22週目のPCR法によるlog<sub>10</sub> HBV DNA減少の平均値は2.41)、0.1 mgおよび0.5 mg投与群の減少(各々4.31および4.72)に比べて明らかに劣っていた。0.1 mgおよび0.5 mg投与群はlamivudine投与群(投与22週目のlog<sub>10</sub> HBV DNAの減少の平均値は3.36)と比較してもHBV DNA量の減少は優れたものであった。さらに、抗ウイルス活性においてもentecavir 0.5 mg投与群は0.1 mg投与群に比較して有意(p = 0.018)に優っていた。また、ALTの正常化率においてもlamivudine投与群が59%であったのに対してentecavir 0.1 mg投与群は69%、0.5 mg投与群は83%とより効果的であることが示された<sup>14)</sup>。

#### 2) 本邦での成績

adefovirと違い本邦ではまだ保険認可後の日数が浅いため数少ない症例ではあるが、当院での成績について述べる。今回は、lamivudine変異ウイ

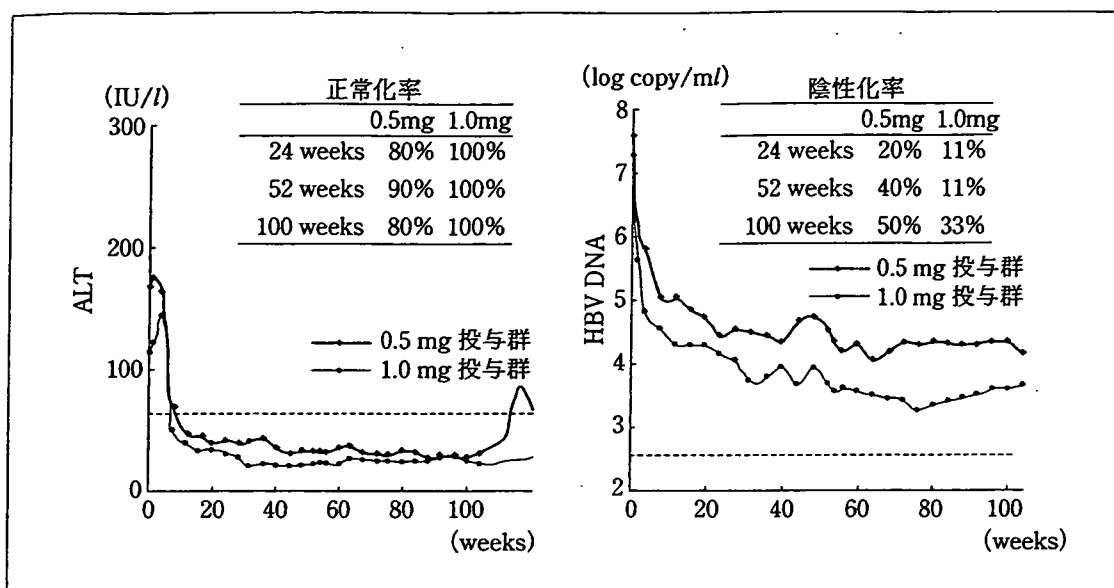


図4 lamivudine breakthrough hepatitis に対する entecavir 投与の経過

ルスの出現した症例に対して lamivudine を中止すると同時に entecavir に switch するといった形で行った。その際投与する entecavir は 0.5 mg または 1.0 mg の二重盲検試験で行われた。

当院での 19 症例を対象とした検討では、図 4 に示すように ALT の低下についても 90% 以上の正常化率を示し、0.5 mg 投与群と 1.0 mg 投与群との間には差がなく良好な結果が得られた。また、HBV DNA は投与開始後に低下するものの adefovir に比べ緩徐であり、陰性化率は低かった。さらに、lamivudine 抵抗例に対する投与症例においては最近さらなる変異と肝炎の再燃が認められており、投与開始にあたっては今後も慎重に検討することが重要と思われる。

おわりに

B 型慢性肝炎治療は lamivudine の登場により大きく様変わりしたといえるが、一方で変異ウイルスの出現が問題となっている。本稿では、ポスト lamivudine としてこのような変異ウイルスに対しても有望でかつ実用可能な二つの薬剤に関して述べてきた。実際の臨床場において治療の選択肢が広がるのは喜ばしいことであるが、やはり核酸アナログにはまだまだわれわれの知ることの

ない問題点が隠されているように感じざるをえない。1 例 1 例しっかりと経過をみながら、慎重に使用していくことが望ましいと考える。

文 献

- 1) Peters MG, Singer G, Howard T, et al : Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1999 ; 68 : 1912-1914
- 2) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000 ; 32 : 129-134
- 3) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al : Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus : an open-label pilot study. *Lancet* 2001 ; 358 : 718-723
- 4) 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* 2003 ; 348 : 808-816
- 5) 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 : 800-807
- 6) Perrillo R, Schiff E, Yoshida E, et al : Adefovir dipivoxil for the treatment of lamivudine-resistant

B 型肝炎治療のコンセンサス

- hepatitis B mutants. *Hepatology* 2000 ; 32 : 129-134
- 7) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al : Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 292-297
  - 8) 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* 1999 ; 30 : 743-745
  - 9) Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al : Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology* 2003 ; 46 : 164-170
  - 10) 福富康幸, 片瀬香子, 永濱裕康, 他 : ラミブジン投与中 YMDD 変異株出現に伴い重症化した breakthrough hepatitis に対し Adefovir dipivoxil が奏功した B 型慢性肝炎の 1 例. *肝臓* 2003 ; 44 : 371
  - 11) 井上和明, 山田雅哉, 井上紫津子, 他 : ラミブジン耐性慢性 B 型肝炎患者に対するアデフォビルの使用経験. *肝臓* 2003 ; 44 : 428
  - 12) 角田圭雄, 金政和之, 立花俊治, 他 : Lamivudine 耐性株出現に対して adefovir dipivoxil が奏功した B 型肝炎硬変の 1 例. *日消誌* 2004 ; 101 : 521-524
  - 13) Hosaka T, Suzuki F, Suzuki Y, et al : Adefovir dipivoxil for treatment of breakthrough hepatitis caused by lamivudine-resistant mutants of hepatitis B virus. *Intervirology* 2004 ; 47 : 362-369
  - 14) Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al : Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1831-1838

## 3. 内科 C. 消化器

別刷

---

必携 女性の医療学 一外来で役立つ実践ガイド一

発行：株式会社 永井書店

〒553-0003 大阪市福島区福島 8-21-15