

		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)

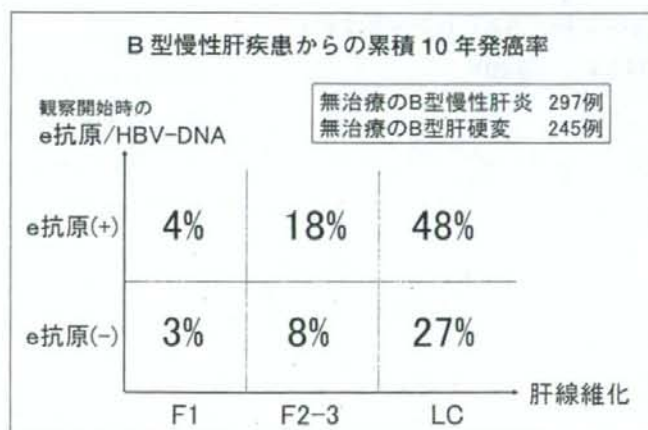


図 18 B 型慢性肝疾患からの累積 10 年発癌率

しかし、一方でウイルス量によってもその予後は大きく違う事が解ります。すなわち、HBV-DNA の経過が比較的低い群では、発癌率は極めて少ないわけですが、ウイルス量が多い人、すなわち 106copy 以上では発癌率が極めて高いことが解っております。その為 B 型肝炎では、このウイルス量を減らすということが治療の主な目的となります。(図 19)

肝硬変診断時の臨床情報からみた発癌予測			
無治療B型肝炎硬変246例。Cox比例ハザードモデル			
因子	カテゴリー	ハザード比(95%信頼限界)	P
年齢	1: <44歳	1	0.0001
	2: ≥45歳	4.33 (2.12-8.87)	
性別	1: 女性	1	0.029
	2: 男性	2.63 (1.11-6.25)	
血小板数	1: ≥10万/mm ³	1	0.0079
	2: <10万/mm ³	2.44 (1.27-4.76)	
e抗原	1: (-)	1	0.019
	2: (+)	2.19 (1.14-4.22)	
ICG15分値	1: <25%	1	0.052
	2: ≥25%	1.94 (0.99-3.80)	

図 19 肝硬変診断時の臨床情報からみた発癌予測

一般に、肝硬変から肝臓癌になる症例は、C 型肝炎においては、トランスアミナーゼの経過で高い人程肝癌が発癌しやすいことが解っているが、B 型肝炎でもその傾向は存在する。実際に、トランスアミナーゼ正常例からの発癌は、少ないながらも 48 例中 2 例あり、また途中から正常化した 4 例も含めてみると、48 例中 6 例に肝癌が発生している。一方、トランスアミナーゼが時々上がる症例、あるいは持続異常例からの発癌率は極めて高いと言わざるを得ない。(図 20)

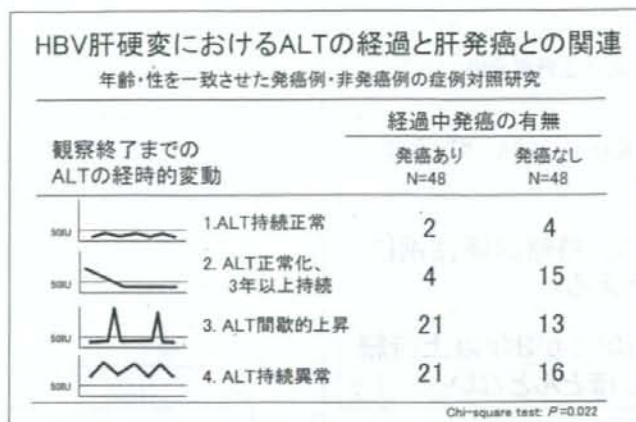


図 20 HBV 肝硬変における ALT の経過と肝発癌との関連

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)

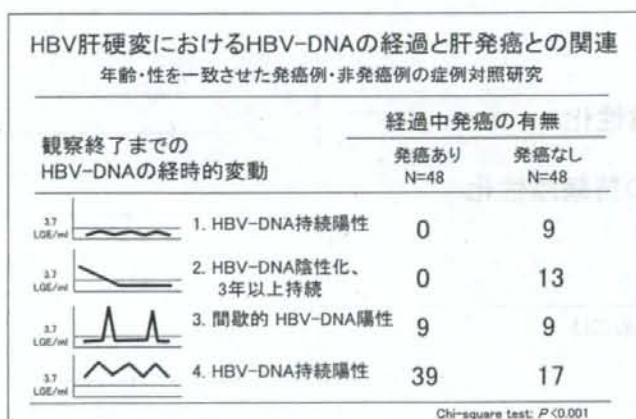


図 21 HBV 肝硬変における HBV-DNA の経過と肝発癌との関連

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)

B 型慢性肝疾患における肝癌発癌

- ・慢性肝炎からは年率0.5~1%、肝硬変からは3%の発癌率
- ・HBV DNA量が間歇的・持続的陽性例に、発癌リスクがあると考え
- ・HBV DNA陰性($<10^{3.7}$)が3年以上持続症例からの発癌は、ほとんどない

図 22 B 型慢性肝疾患における肝癌発癌

以上から、B 型の肝臓癌にならないためには、HBs 抗原の陰性化か、HBV-DNA の持続陰性化が求められる。(図 23)

B型肝臓癌にならないためには



1. HBs抗原の陰性化
2. HBV-DNAの持続陰性化

図 23 B 型肝臓癌にならないためには

■■ B 型肝炎の治療法 ■■

次に、B 型慢性肝炎の治療法の推移について述べる。

1979 年 6 月に、我々はステロイド剤を短期に使用し、自己の持つ免疫賦活現象を利用して e 抗原を陰性化させる方法をあみ出した。一方、1988 年 3 月になり、e 抗原に対するインターフェロンの 4 週間投与の承認、2000 年 11 月に、画期的な核酸アナログの第 1 号であるラミブジンの承認、2002 年 1 月に、インターフェロン 6 ヶ月間長期投与の承認、2004 年 12 月に、ラミブジンの変異株に対するアデフォビルの承認、

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- α 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

一般的にインターフェロン療法は、副作用は存在するが、短期間で治療が済み、その後薬剤の長期投与の必要がない。しかし核酸アナログは、長期にわたって使用することから、若年者に対してはなるべく薬剤を使う時期が少ない方法が現実的と思われる。

そこで、インターフェロンを開始した症例で、年齢別に25歳以下、25～30歳、30～35歳、35歳以上に分けて、ALTの正常化、HBV-DNAの陰性化、e抗原の陰性化をみてもみると、全体では337例中66例(19.6%)に著効がみられ、35歳以下では20%以上であったが、35歳以上になると9.9%となり、若年層にインターフェロンの著効率が高いことが明らかとなった。(図26)

IFN 開始時年齢と治療効果 (終了後 12M) の比較
(全705例中、治療終了後12カ月の治療効果が判定可能な337症例)

年齢	著効率
<25	14/57(24.6%)
25 ≤, <30	24/104(23.1%)
30 ≤, <35	20/95(21.1%)
35 ≤	8/81(9.9%)
total	66/337(19.6%)

* P<0.01

著効: P12MのALT正常化, HBV-DNA陰性化, HBeAg陰性化

図26 IFN 開始時年齢と治療効果 (終了後 12M) の比較

更に、このインターフェロンを行った症例を投与期間別に著効率をみると、6ヶ月以下では11.7%、1年未満では28.1%、1年以上では34.9%のことから、やはりC型肝炎と同様、B型肝炎のインターフェロンは、長期投与の方が良いということが明らかとなっている。(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）	
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,HBsAg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HBsAg抗原陽性例では、IFNの長期間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肝機能も著しく改善することが知られています。（図 29）

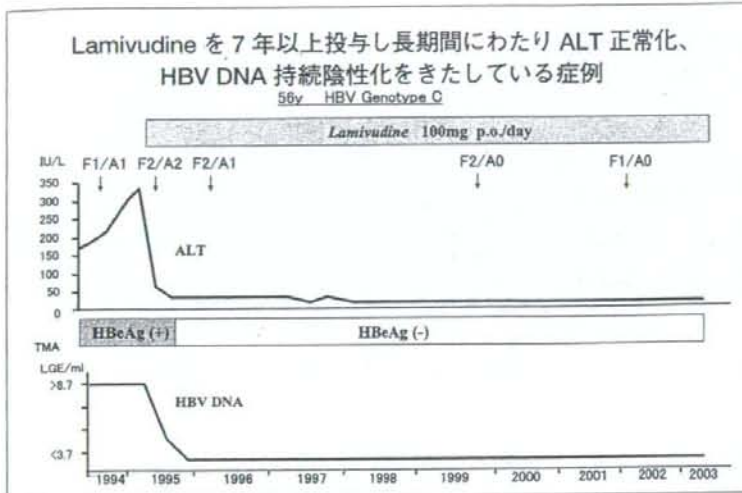


図 29 Lamivudine を 7 年以上投与し長期間にわたり ALT 正常化、
HBV DNA 持続陰性化をきたしている症例

また、最近新しい核酸アナログとして、エンテカビル（バラクルード）が使用可能となった。現在まだ使用例数は少ないが、当院での最初からバラクルードを開始した 58 例の HBV-DNA の推移をみてみると、開始時 Amplicor 7.0 (log) /ml であったのが、3 ヶ月で 2.9 (log) /ml まで減少している。（図 30）

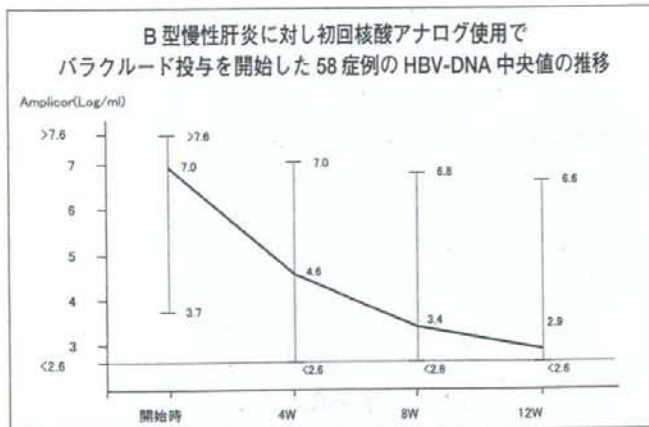


図 30 B 型慢性肝炎に対し初回核酸アナログ使用でバラクルード投与を開始した 58 症例の HBV-DNA 中央値の推移

そこで、各種核酸アナログ製剤の初回投与例の変異株出現率をみると、ラミブジンでは 1 年で 17%、2 年 42%、3 年 53%、またアデフォビル（へ

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 or0.5mg)
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)

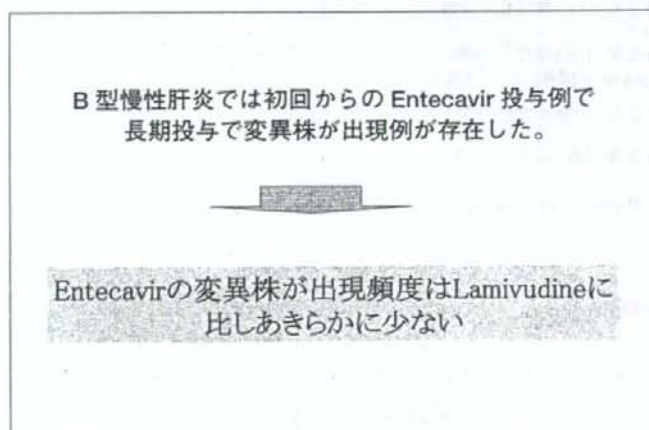


図32 B型慢性肝炎では初回からの Entecavir 投与例で長期投与で変異株が出現例が存在した。

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)

B型慢性肝疾患の核酸アナログの治療法の選択

初回投与例

慢性肝炎 → e抗原・抗体ともEntecavir

肝硬変 → e抗原・抗体ともEntecavir^{*}

※ただし発癌を注意深く観察する必要あり

図 33 B型慢性肝疾患の核酸アナログの治療法の選択

それでは、ラミブジン耐性株に対するエンテカビルの経過をみてみると、当院での19例中6例にエンテカビルの耐性株も出現している。(図34)

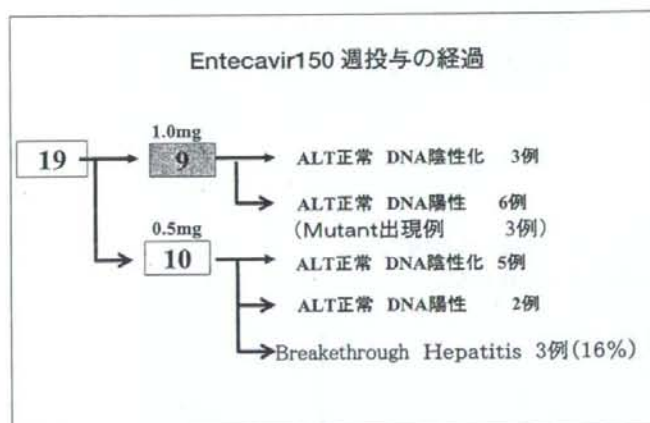


図 34 Entecavir150 週投与の経過

実際に症例を提示すると、58歳の女性で genotypeC である。2000年からラミブジンを投与していたが、約1年の時点でラミブジンの変異株である YVDD と YIDD が出現した。その為、2003年よりエンテカビルに切换え、しばらくは経過良好であったが、やはりエンテカビル投与1年後に、エンテカビルの変異株が出現している。本症例は、その後アデフォビルとラミブジンを投与することにより、e抗原は陰性化している。(図35)

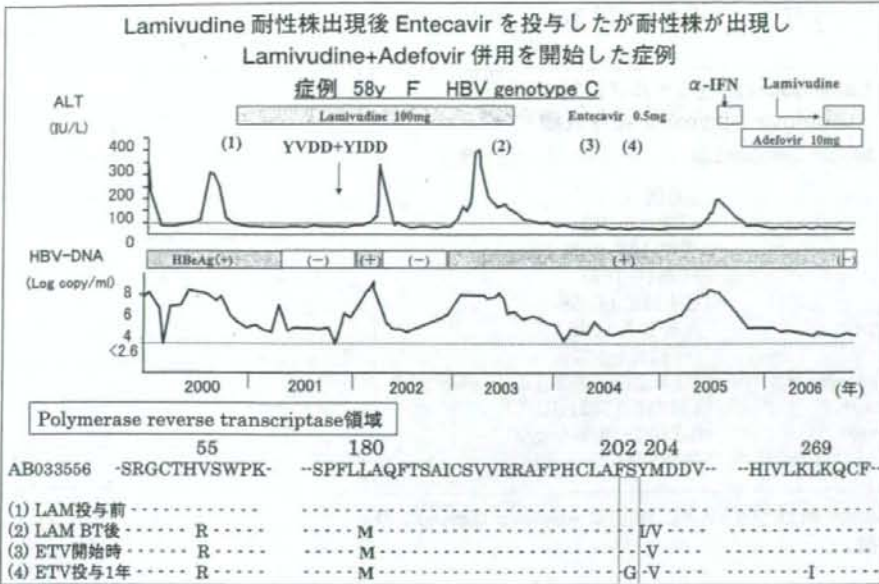


図 35 Lamivudine 耐性株出現後 Entecavir を投与したが耐性株が出現し
Lamivudine+Adefovir 併用を開始した症例

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、耐性株出現率は約 40% で、その後 breakthrough hepatitis 出現率は 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)

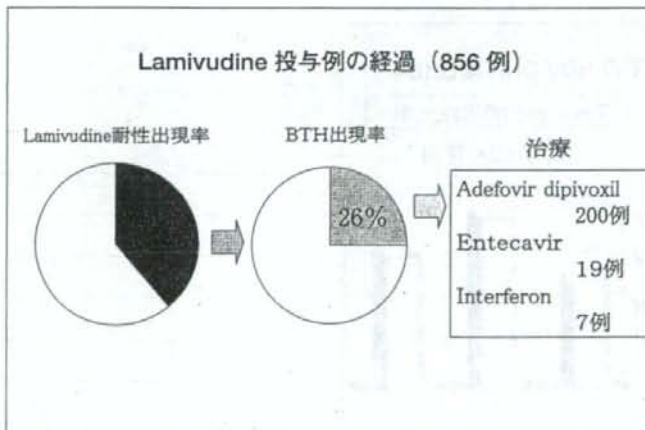


図 36 Lamivudine 投与例の経過 (856 例)

そこでアデフォビルを投与した成績を（図 37）に示す。

Lamivudine 耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil の投与成績	
Adefovir dipivoxil 10mg/dayをLamivudine 100mg/dayと併用投与	
症例数	200例
年齢*	47歳(26-75)
性別	男性 165, 女性 35
投与期間*	80週(4-189)
肝組織像	CH 142, LC 58
HBV genotype	A 8, B 7, C 163
HBeAg	(+) 123, (-) 77
HBV DNA (baseline)*	7.1 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	124 (15-1563) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.8 (0.2-16.9) (mg/dL)
YMDD mutant (I/V/Mix)	66/38/44 * Median (range)

図 37 Lamivudine 耐性ウイルスに対する Adefovir dipivoxil の投与成績

Genotype は A : 8 例、B : 7 例、C : 163 例、e 抗原陽性例が 123 例、陰性例が 77 例、YMDD mutant は、YIDD : 66 例、YVDD : 38 例、MIX : 44 例である。（図 37）

アデフォビルを投与したことによる HBV-DNA は、Amplicor monitor assay でみると、半年で 48%、1 年半で 75%、2 年で 74% と高頻度に HBV-DNA の陰性化がみられた。

一方 genotype 別にみると、genotype B が 80% と最も高く、genotype A が 50% と最も低かった。（図 38）

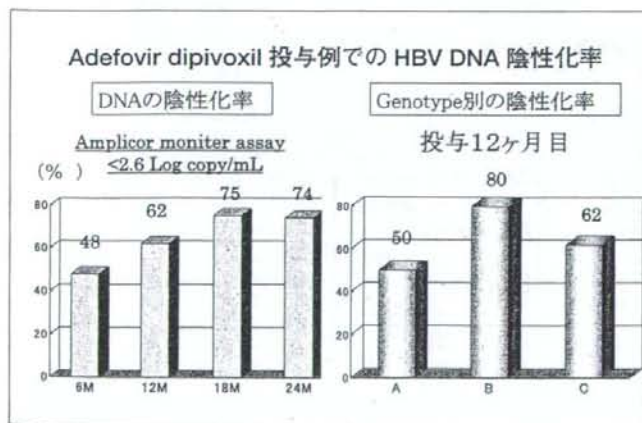


図 38 Adefovir dipivoxil 投与例での HBV DNA 陰性化率

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)

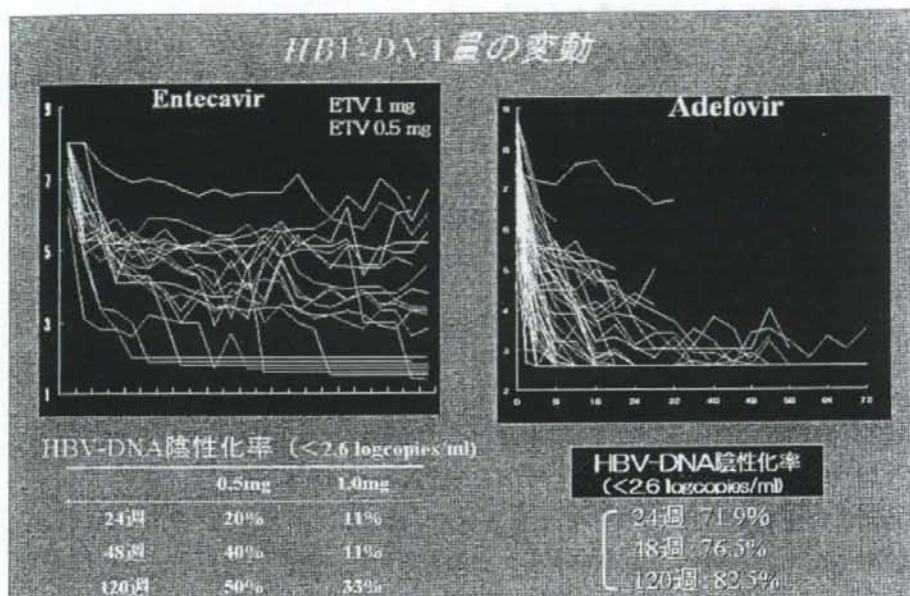


図39 HBV-DNA量の変動

**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

■ B型肝炎治療のガイドライン ■

平成18年度のガイドラインは、核酸アナログに関しては、Breakthrough Hepatitisの問題により、長期に投与せざるを得ないことから35歳未満のe抗原陽性例ではインターフェロンの長期療法が主体となります。一方、e抗原陰性の症例では経過観察となります。(図41)

平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン		
35歳未満		
HBV-DNA	≥7 LGE/mL	<7 LGE/mL
e抗原陽性	IFN長期間歇	IFN長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察

(進行例はEntecavir)

図41 平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

また、35歳以上ではe抗原陽性でもエンテカビルあるいはインターフェロンの長期投与、e抗原陰性ではエンテカビルが第一選択となり、核酸アナログによる長期的なHBV-DNAの陰性化をおさめることにより将来の肝癌を防ぐことが治療の主な目的となっております。(図42,43)

平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン		
35歳以上		
HBV-DNA	≥7 LGE/mL	<7 LGE/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② IFN長期間歇	Entecavir
e抗原陰性	Entecavir	Entecavir

図42 平成18年度B型慢性肝炎の治療ガイドライン

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底療法(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高年(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

厚生労働省補助事業
新カリキュラム対応研修
講義研修テキスト
肝疾患

発行：財団法人日本薬剤師研修センター

2007年9月15日 印刷

2007年9月20日 発行

編集 (財) 日本薬剤師研修センター
発行 (財) 日本薬剤師研修センター
〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番13号
三会堂ビル6階
電話 (03) 3568-8201
印刷 興和印刷株式会社

乱丁・落丁の場合はおとりかえいたします。

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複製複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、著作者および出版社の権利の侵害となりますので、その場合にはあらかじめ日本薬剤師研修センターあて許諾を求めてください。

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^{1)~7)}。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お願いする。

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

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^{10,11)}、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。

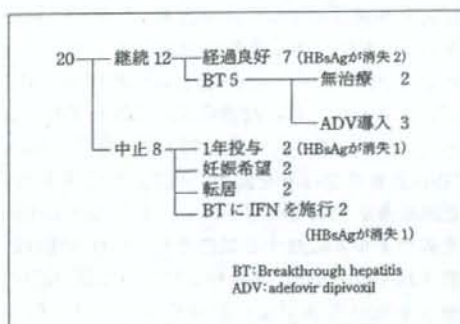


図1 lamivudine 長期投与症例の経過

10年投与で4例に HBeAg 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: %

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型慢性肝炎患者症例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。

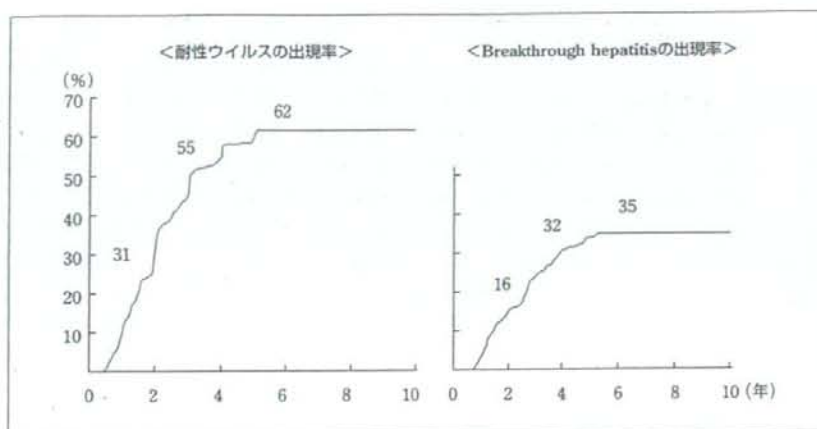


図2 lamivudine 変異ウイルスと breakthrough hepatitis の出現率

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の有意味な低下を認め、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⁴⁾。また、HBe抗原陰性例では、同様にHBV DNAの有意味な低下を認め、ALT正常化率72%、組織改善率77%と報告されている⁵⁾。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⁶⁾、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⁷⁾。

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^{10)~12)}。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¹³⁾。