



The Proceedings of The 26th Inuyama Symposium 2007

B型, C型肝炎治療における 新たな問題点

犬山シンポジウム記録刊行会 編

フィカル・ジャーナル社

第26回犬山シンポジウム

B型, C型肝炎治療における新たな問題点

定価：3,990円（本体3,800円＋税）

2008年1月20日発行

編集 犬山シンポジウム記録刊行会

発行 (株)メディカル・ジャーナル社

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-12-4

電話 (03) 3265-5801 (代表)

本書内容の無断転載はお断りいたします。
落丁・乱丁はお取替えいたします。

2. C型肝硬変に対するインターフェロン治療の効果

虎の門病院肝臓センター 池田 健次, 熊田 博光

はじめに

C型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は、ウイルス排除・生化学的效果を経て、長期的には発癌抑制的であることが知られている^{1,2)}。肝硬変に進行した症例は、IFNによるウイルスの排除効果が不良で、一般に高年齢層である。過去に治療した難治性症例が含まれている可能性も少なくなく、血球減少症のためIFN投与量の制限を伴うこともあり、肝硬変のIFN治療成績は不良である。しかし、C型肝硬変症例は、肝細胞癌の超高危険群であり、もっとも治療を必要とする集団であることも事実である。

ここでは、1) IFNの奏効しやすいサブタイプ2型のC型肝硬変症例の無作為化比較試験、2) 当院での肝硬変全体の症例中IFNを使用した症例のretrospectiveな成績について示すこととする。

HCVサブタイプ2型(2a/2b)肝硬変に対するインターフェロン治療

1. 比較試験の概要

虎の門病院肝臓科で、サブタイプ2型(2a/2b)の肝硬変に対して、投与・非投与の無作為比較試験を行った³⁾。症例は腹腔鏡肝生検で確定診断した代償期肝硬変のうち、65歳以下で肝細胞癌の既往のない症例とした。

2. 無作為化比較試験の方法とエントリー症例

肝硬変症例は(IFN投与群(IFN α 2aの900万単位週3回投与・6ヵ月間)と無治療群の2群に無作為割り付けを行った。エンドポイントとして、

無作為化時点から6ヵ月後・9ヵ月後のトランスアミナーゼ値と血清HCV RNA値を評価し、副次的に肝細胞癌発生率を比較した。統計学的には、ITT (intention-to-treat) basisで行い、通常のノンパラメトリック統計とGEE (generalized estimating equation) を用いた。

肝硬変症例29例が適格として無作為化が行われ、IFN群14例・無治療群15例に割り付けられた。無作為化後肝癌合併が判明した1例、併用薬中止薬を使用した1例で、各群1例ずつ減少し、IFN群13例・無治療群14例での比較となった。

3. 成績

6ヵ月時点(IFN終了時)のAST値の中央値はIFN群54 IU/L、無治療群97.5 IU/L ($p=0.014$)、ALT値はそれぞれ56 IU/L、93.5 IU/L ($p=0.029$)と、IFN治療群で有意に低値であった。HCV RNAの陰性化例はIFN投与群では6例(46.2%)で、無治療群0%より有意に高率($p=0.016$)であった(図1)。

9ヵ月時点(IFN終了3ヵ月後)の時点では、AST値はIFN群で35 IU/L、無治療群83 IU/L ($p=0.011$)、ALTはそれぞれ44 IU/L、80 IU/L ($p=0.018$)で、IFN治療群で有意に低値であった。HCV RNAの陰性化率は、IFN投与群では4例(30.8%)で、無治療群の0%より高い傾向($p=0.098$)であった。IFN治療群はその後RNA陽性化を認めず、SVR (sustained virological response) に至った。

無作為化後9ヵ月の時点で、IFN群での発癌は見られなかったが、無治療群では3例(21.4%)の発癌がみられたが、統計学的な有意差は示され

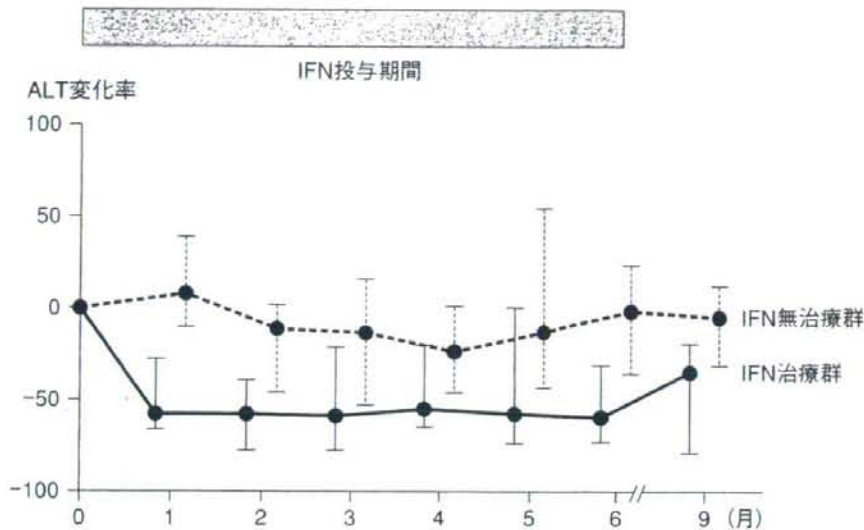


図1 インターフェロン治療・無治療別にみたALT値の経時的推移

なかった。

4. まとめ

本治療は無治療群を比較対象とした1990年台の研究であり、ウイルス排除に加えて、ALT安定化の点でもIFNが有用であることを示したものである。HCV2型に限った成績であるが、IFNの比較的少量長期療法が発癌抑制の点でも有用であろうとの間接的な成績を示した点が臨床的に重要であると考えられた。

当院のC型肝炎硬変に対して行ったIFN治療の効果

1. 検討の概要

当院で診療したC型肝炎硬変885例の長期予後、IFN治療の有無別に、retrospectiveに検討した。

2. 対象・方法

対象は1972年から2005年の間に虎の門病院肝臓科に入院した肝硬変症例のうち、HBsAg陰性・HCV抗体(第二世代)陽性の885例とした。肝硬変の診断は、腹腔鏡肝生検により確定診断した527例と、臨床症状・超音波・内視鏡・判別計算式などを使用して診断した臨床診断例358例と

が含まれている。症例は他の特殊な原因による肝疾患の合併例を除外し、診断時に肝細胞癌の合併はないことが確認されている。さらに、C型肝炎硬変症例のうち、観察期間が6ヵ月以内の症例35例が除外されており、その結果全体として885例を対象として、長期予後に関するretrospectiveな検討を行った。

885例中228例(25.8%)にIFN投与を行った。IFN非投与の657例と投与228例の比較(表1)をみると、IFN投与群では男性の比率が高く、年齢は5.5歳若年であり、肝機能障害はわずかに軽度な傾向が見られた。

治療群・無治療群の背景因子の比較は、Fisher正確確率、Mann-Whitney U検定を行い、肝癌発癌率・生存率はKaplan-Meier法、log-rank検定を使用した。肝癌発癌・生存に寄与する要因は、Cox比例ハザードモデルを使用した。

3. 成績

a. IFN投与群での治療効果

228例に行われたIFN治療で、持続的なウイルス消失が得られた(SVR: sustained virological response)のは53例(23.2%)、持続的なウイルス消失が得られないものの治療後6ヵ月以上ALT

表1 IFN非投与657例とIFN投与228例との背景の比較

	IFNなし (n=657)	IFNあり (n=228)	P*
男：女	386：271 (1.4：1)	163：65 (2.5：1)	<0.001
年齢(歳)	59 (25~86)	53.5 (28~71)	<0.001
アルブミン(g/dl)	3.8 (1.6~5.1)	3.9 (2.4~4.9)	0.007
GOT (IU/L)	64 (11~1,313)	68 (14~323)	0.11
血小板(万/mm ³)	9.6 (2.9~39.8)	10.8 (2.5~26.8)	<0.001
AFP (mg/L)	15 (2~2,290)	15 (1~909)	0.72

中央値(最小~最大)

★Fisher's exact test, Mann-Whitney U-test

肝硬変診断後発癌率

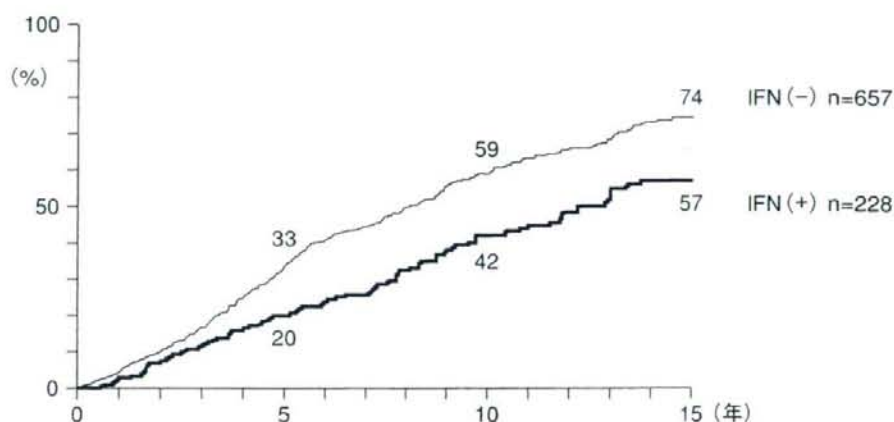


図2 IFN投与有無別に見た肝硬変診断後肝癌発癌率

正常化が見られた (BR: biochemical response) のは21例 (9.2%), ウイルス・ALTともに効果の得られなかった (NR: no response) のは111例 (48.7%) で, 残る43例 (18.9%) は現在投与中・転院による観察不能・その他判定不能例であった。

このうち1b・高ウイルス量の難治性96症例では, SVR8例 (8.3%), BR7例 (7.3%), NR56例 (58.3%), その他25例 (26.0%) であったが, 2型か低ウイルスのいずれかであった116例では, SVR43例 (37.1%), BR13例 (11.2%), NR40例 (34.5%), その他12例 (10.3%) であった。

b. 肝硬変診断後の肝癌発癌率

IFN未治療の657例からは観察期間に369例

(56.2%) の肝癌発癌が見られたが, IFN治療施行226例からは96例 (42.5%) に肝癌発癌が見られた。

両群の肝癌粗発癌率を, 肝硬変診断日を観察開始として計算すると (図2), IFN未治療群・治療群からの発癌率はそれぞれ, 3年16.7%・11.1%, 5年33.0%・19.9%, 7年44.3%・25.5%, 10年58.9%・42.1%, 15年74.2%・56.9% で, IFN投与群では有意に発癌率が低かった (log-rank test, $p < 0.0001$)。

IFN投与群での肝癌発癌率をIFN投与開始日を起点として観察期間とする計算を行うと, IFN未治療群・治療群からの発癌率はそれぞれ, 3年16.7%・15.8%, 5年33.0%・26.8%, 7年

肝硬変診断後生存率

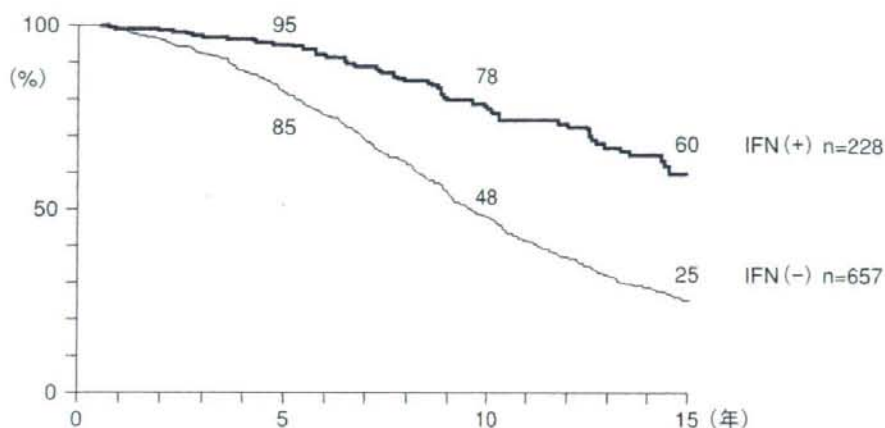


図3 IFN投与の有無別に見た肝硬変診断後の生存率

44.3%・34.4%, 10年58.9%・47.3%, 15年74.2%・66.2%で、両群の差は縮まったものの、IFN投与群では有意に発癌率が低かった (log-rank test, $p=0.019$)。

c. 肝癌発癌に寄与する要因

C型肝炎から肝硬変への発癌に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討した。治療効果を高める要因は、男性、20 ng/ml以上のAFP高値、55歳以上の高年齢、10万未満の血小板数、30%以上のICG15分値が有意に肝癌発癌率を高めた。これらの独立要因を共変量として、IFN治療要因を時間依存性変数として投入したモデルでは、IFN投与症例全体の発癌ハザード比は0.86と低かったが、統計学的に有意水準には達しなかった ($p=0.22$)。

IFN治療効果をSVR・BR・NR・継続投与中の4群に分けて発癌寄与要因を検討した。性別・AFP値・年齢・血小板数の各共変量で補正した後のIFN治療効果別にみた肝癌発癌へのハザード比は、SVR+BR例では0.35 ($p<0.001$)、継続投与中0.47 ($p<0.13$)で、無治療群より発癌抑制傾向であった。

d. 肝硬変診断後の粗生存率

IFN未治療の657例のうち観察期間に442例(67.3%)が死亡したが、IFN治療施行226例では

64例(28.1%)が死亡したのみであった。

両群の粗生存率を、肝硬変診断日を観察開始として計算すると、IFN未治療群・治療群での累積生存率はそれぞれ、3年92.3%・96.8%、5年81.8%・94.9%、7年68.9%・88.8%、10年48.4%・88.8%、15年25.0%・59.8%で(図3)、IFN投与群では有意に生存率が高かった (log-rank test, $p<0.0001$)。

IFN投与群での累積生存率をIFN投与開始日を起点として観察期間とする計算を行うと、IFN未治療群・治療群での生存率はそれぞれ、3年92.3%・95.9%、5年81.8%・91.4%、7年68.9%・84.1%、10年48.4%・73.7%、15年25.0%・52.2%で、両群の差は縮まったものの、IFN投与群では有意に生存率が高かった (log-rank test, $p<0.0001$)。

c. 肝硬変診断後の生存率に寄与する要因

C型肝炎症例の生存に寄与する独立要因をCox比例ハザードモデルで検討した。生存期間を短縮する要因は、3.9g/dl以下の低アルブミン、55歳以上の高年齢、男性、30%以上のICG15分値、20 ng/ml以上のAFP高値、IFN治療要因であった。IFN投与例中にはSVR・BR・NRの症例が含まれているが、IFN投与群では死亡ハザードが0.15に低下 ($p=0.042$)した。

4. 評価

肝硬変に進行した症例の分析であり、IFNを投与した症例は26%に過ぎず、SVR率は23%に過ぎなかった。また882例の多数例の検討ではあるが、IFN投与症例は無作為化比較試験によるものではないため、背景因子のバイアス要因は避けられない。

この限界を踏まえたうえで、肝硬変からの発癌率・生存率に強い影響を及ぼすと考えられる共変量⁴⁾を4因子以上使用して多変量解析を行ったところ、IFN投与症例全体では肝細胞癌発癌に及ぼす効果は小さかった(ハザード比0.86)。このうち、SVR・BRに至った症例での発癌抑制効果は明らかであったが(ハザード比0.35)、トランスアミナーゼが正常化しない状態で長期にIFNを投与することによる発癌抑制効果は今後の検討にゆだねる必要があると考えられた。

まとめ

C型肝炎に対するIFNの効果はやや低い。C型慢性肝疾患では、AFPやALTが低下した状態では肝癌発癌率が低下するとの成績も報告されてい

るが、ALTがどのレベルまで低下すればよいのかなど、具体的な指標はまだ明らかになってはいない。今後は、発癌高危険群かつ肝不全高危険群との観点で、発癌予防・肝硬変進行予防の観点で、SVR以外の治療目標や最適な治療スケジュールを明らかにしていく必要があると考えられる。

●文献

- 1) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al: Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology*. 1999; 29: 1124-1130.
- 2) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C - A large-scale long-term study in a single center. *Intervirology*. 2006; 49: 82-90.
- 3) Ikeda K, Kumada H, Saitoh S, et al: A randomized controlled trial of interferon-alpha in patients with cirrhosis caused by 2a/2b subtype hepatitis C virus. *J Hepatology*, 1998; 28: 910-911.
- 4) Ikeda K, Arase Y, Saitoh S, et al: Prediction model of hepatocarcinogenesis for patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Validation with internal and external cohorts. *J Hepatol* 2006; 44: 1089-97.

* * *

討 論

【沖田】 どうもありがとうございました。インターフェロン治療を積極的に行うかどうか、このセッションの一つのテーマですが、全体的にみると発癌率はあまり変わらないけれども、当然SVRになった症例は非常に低いということです。

それからもう一つは他病死が少ない。要するに、生存期間が長くなるということが出ていますので、発癌という観点以外からも興味のあるようなデータです。何かご質問、ご意見等ありますか。

【熊田（卓）】 大変すばらしいお話ありがとうございました。一つお聞きしたいのは、今回の解析にALTの値が出てきませんでした。肝硬変でALTはあまり関係ないと思えるのか、もしくは先生はBRや長期投与例で、そこにALTの要素が含まれてしまっているから今回の結果になったと考えておられるのか、その辺はどうでしょうか。

【池田】 初めのrandomized control trial導入の話で、AST、ALTはほとんど相関しています。肝硬変で、特にインターフェロンをしようというような症例は、ASTが高い症例はALTも高いです。

ただ今回ASTだけで、スペースの関係もありますが、トランスアミラーゼの基準値は50までが正常ということもあって、意外と正常値扱いになっている症例も多くて、ASTの方が差を出しやすいというところから、ASTだけ出しました。基本的には相関します。

【熊田（卓）】 わかりました。

【河田】 お聞きしたいのは、発癌をみられているのですが、それ以外の肝硬変の合併症、たとえばポータルハイパーテンションやバリックス、あるいはそれ以外の合併症に対しても、インターフェロンは効果があるとみられるかどうか、先生のお考えはどうでしょうか。

【池田】 そういう合併症に対しても効果があると思います。発癌率よりも生存率に少し差があることに意味があるのではないかと。そういう意識でお話いたしました。

ただ、治療が必要な静脈瘤、腹水や肝不全に至ったという具体的な比較は今回はできていません。

【岡上】 肝硬変に関してはSVRにならない限り、肝発癌は有意に抑制できないという考えが世界的と思うのですが、問題は継続投与です。

継続投与は、おそらく著明にALTが下がらない限り、発癌抑制にならないと思いますが、池田先生はどのような基準で継続されているか、あるいはどこで止めているのか、先生方の基準を教えてくださいたいと思います。

【池田】 保険外ということもありますし、現実には担当ドクターそれぞれの考えがあります。ただ共通していることは、トランスアミラーゼがよく下がった症例にはできるだけ励まして長く続けていこうということです。特に中止の基準も現在はありません。

【岡上】 一般的には、あまりALTが下がらないのは注意する傾向があります。

【池田】 ありがとうございました。

【沖田】 今の岡上先生のご意見は維持療法の意義ということですか。

【岡上】 そうです。ALTが有意に下がらない場合、インターフェロン投与に発癌抑制を期待して長期に投与することに意味があるのかどうかということです。

【沖田】 これは重要なディスカッションのポイントになると思いますから、後でまた総合討論で議論をお願いしたいと思います。

* * *



The Proceedings of The 26th Inuyama Symposium 2007

B型, C型肝炎治療における 新たな問題点

犬山シンポジウム記録刊行会 編

メディカル・ジャーナル社

第26回犬山シンポジウム

B型, C型肝炎治療における新たな問題点

定価：3,990円（本体3,800円＋税）

2008年1月20日発行

編集 犬山シンポジウム記録刊行会

発行 (株)メディカル・ジャーナル社

〒102-0073 東京都千代田区九段北1-12-4

電話 (03) 3265-5801 (代表)

本書内容の無断転載はお断りいたします。
落丁・乱丁はお取替えいたします。

< 主題演題 >

新しい拡散アナログ製剤によるB型肝炎の治療

虎の門病院肝臓センター 熊田 博光

B型肝炎に関しては、従来インターフェロンを中心とした治療が行われてきた。しかし、インターフェロンの4週間の短期投与では全く効果が無く、6ヵ月間の投与で初めて30%のe抗原の陰性化、HBV-DNAの陰性化、またトランスアミナーゼが正常化し、効果があることが明らかとなっている。

しかし、残りの70%については、核酸アナログが使われているのが現状である。そこで、現在当院で行われている核酸アナログの実態について報告する。

現在虎の門病院では、ラミブジンの単独投与が1,048例、またラミブジンの耐性株に対してアデフォビルの併用療法が263例、エンテカビルの単独投与が227例である(表1)。

このうち、まずラミブジンの単独投与のデータについて述べることにする。

表1 虎の門病院でのB型肝炎に対する核酸アナログ製剤による治療の実態 (重複例を含む)

・ Lamivudine	・ Lamivudine (長期治療)	20例
	・ Lamivudine 単独	1,048例
・ Adefovir dipivoxil	・ Lamivudine耐性株	263例
	・ Adefovir 単独 (治療)	22例
・ Entecavir	・ Entecavir (治療)	26例
	・ Entecavir	227例

I. 慢性肝炎・肝硬変に対するラミブジン治療

対象は、1995年～2006年6月までにラミブジン治療を開始した855例とした。性別は男性668例・女性187例、年齢は中央値43歳(18～87歳)、治療期間は53ヵ月(12～134ヵ月)、肝臓の組織は、慢性肝炎695例・肝硬変160例である。ALTの中央値は112 IU/l (11～3,447)、ビリルビンは0.8mg/dl (0.1～20.7)、e抗原陽性例：476例・陰性例：379例、HBV-DNAは中央値7.3 logcopy/ml、GenotypeはA：22例、B：60例、C：638例、D：2例、F：2例である。

ラミブジンの長期にわたる耐性ウイルス出現率と、breakthrough Hepatitisの出現頻度をみたものが図1である。耐性ウイルスの出現率は、Genotype間に差があり、Genotype Aでは2年で62%、4年で87%であった。一方、Genotype Cでは、4年で56%、5年で63%と最も耐性ウイルスの出現頻度が高く、Genotype Bが2年で25%、4年43%と耐性ウイルスの出現頻度は、この3つのGenotype間では最も少なく、優位差が認められた(p=0.016)。

一方、breakthrough Hepatitisの出現頻度についてみると、Genotype Aがやはり最も高く、2年で50%、4年で75%である。Genotype Cは2年で15%、4年で30%、5年で35%であった。Genotype Bは3年で8%、4年で26%でここでもGenotype Bが最もbreakthrough Hepatitisの出現頻度が低く、Genotype Aが最も高かった。

次に、ラミブジンを投与し10年以上経過した20例の予後についてみると、現在でも継続投与し

Genotype別

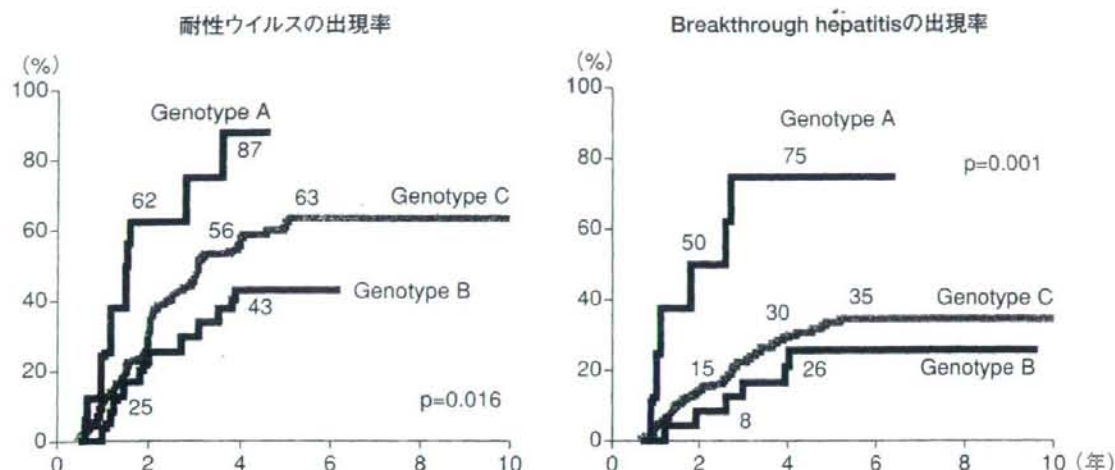


図1 Lamivudine治療（長期投与）

表2 ラミブジン長期経過（10年以上）例の経過

20例	継続 12例 (投与期間平均11年)	経過良好	7例 (HBsAg消失2例)
		BT	5例 <ul style="list-style-type: none"> — 無治療 2例 — IFNで正常化 1例 — ADV導入 2例
	中止 8例 (投与期間平均6年)	中止希望	2例 (HBsAg消失1例)
		妊娠希望	2例
		転居	2例
		BTにIFNを施行	2例 (HBsAg消失1例)

BT: Breakthrough hepatitis

ている症例が12例で、そのうち7例は経過良好であり、その7例中2例にHBs抗原が陰性化した。一方breakthrough Hepatitisは5例で、無治療で経過している症例が2例、インターフェロン導入が1例、アデフォビル導入が2例であった。一方、中止した症例は8例あり、そのラミブジンの平均投与期間は6年であった。中止理由は、本人の希望が2例で、この2例中1例にHBs抗原が消失した。また妊娠希望が2例、転居が2例、breakthrough Hepatitisにインターフェロンを併用した症例が2例あり、このうち1例がHBs抗原が陰性化し、ラミブジン10年以上の長期症例の予後は、breakthrough Hepatitisは高頻度に起こすものの、20例中4例(20%)にHBs抗原が陰性化した(表2)。

次に、エンテカビルについて述べることにする。

II. エンテカビル

当院で初回エンテカビルを投与し、3ヵ月以上経過したB型肝炎患者は111例である。性別は男性78例・女性33例、年齢は中央値50歳(27~76歳)、GenotypeはA:3例、B:13例、C:93例、H:1例、判定不能:1例であった。HBV-DNAは中央値6.8 logcopy/mlであった。組織像はF0:3例、F1:21例、F2:10例、F3:6例、F4:3例であった。

図2は、B型慢性肝炎に対して、初回核酸アナログ使用で開始した症例のHBV-DNAの中央値の

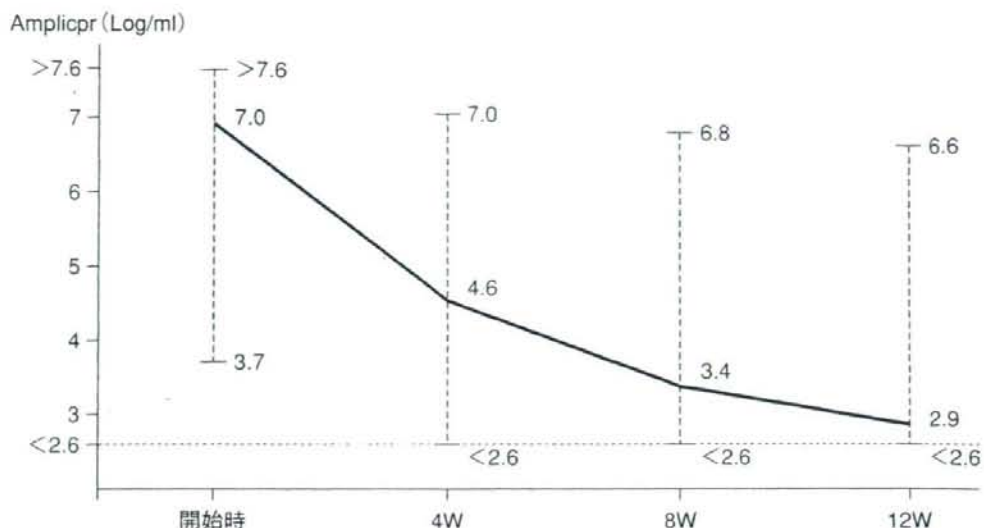


図2 B型慢性肝炎に対し初回核酸アナログ使用でバラクルード投与を開始した症例のHBV-DNA中央値の推移

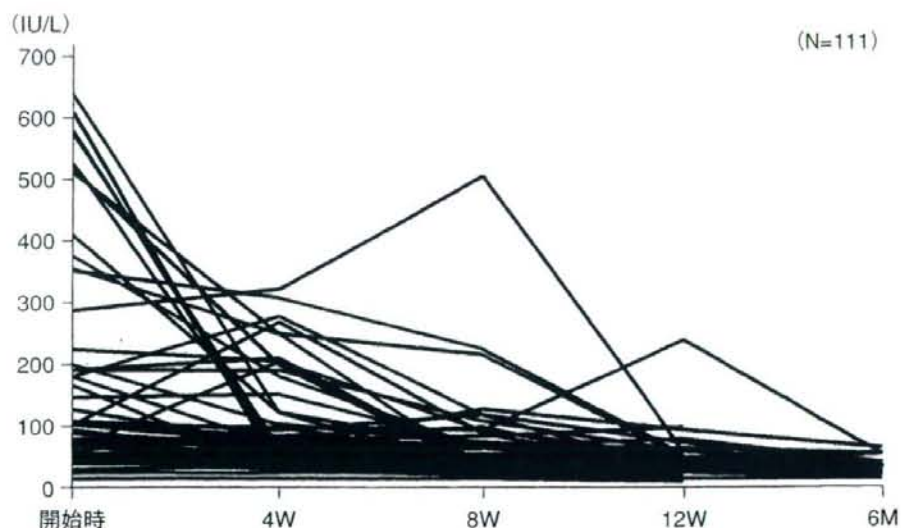


図3 B型慢性肝炎に対する初回核酸アナログ使用でエンテカビル投与を開始し、3ヵ月以上経過した症例のALTの推移

推移を示す。

開始時の中央値は7.0 logcopy/mlであったが、4週目には4.6 logcopy/ml、8週目には3.4 logcopy/ml、12週目には2.9 logcopy/mlと、エンテカビル投与によりHBV-DNAの明らかな低下が見られた。

次に、血清トランスアミナーゼの推移であるが、血清トランスアミナーゼはエンテカビル開始とともに改善を認めたが、4週から8週目でトランスアミナーゼが上昇する症例が存在した。しかし、重大な副作用は認められなかった(図3)。

エンテカビルの副作用の疑いにて中止となった

表3 エンテカビルの副作用の疑いにて中止となった症例

NO.	年齢	性別	genotype	中止時期	副作用
1	57	女	C	3day	血圧上昇, 動悸
2	66	男	C	2W	頭痛
3	67	女	B	8W	動悸
4	57	男	C	22W	湿疹

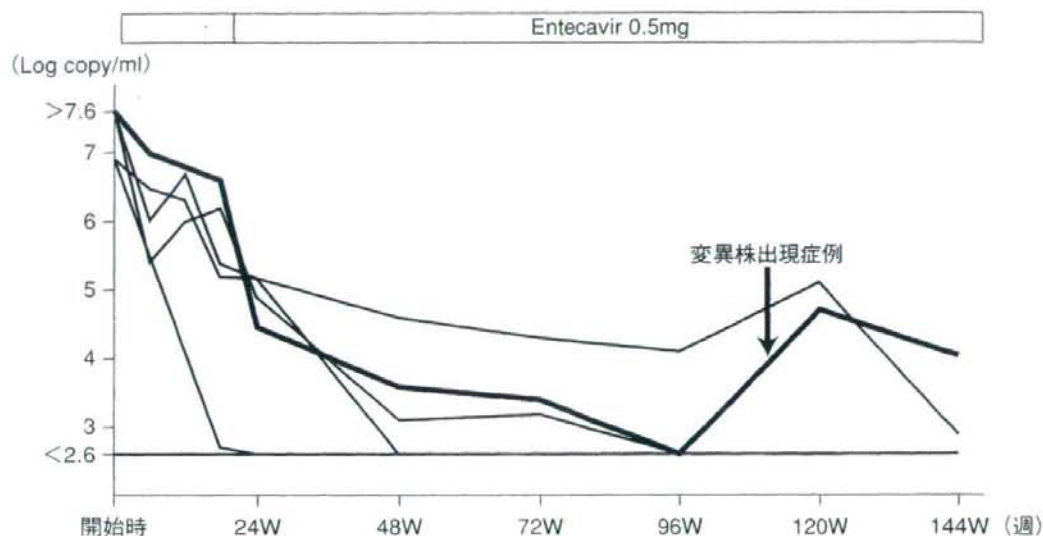


図4 核酸アナログ初回治療におけるHBV-DNAの推移

症例は、4例存在し、血圧上昇・頭痛・動悸・湿疹であり、重大な副作用は存在しなかった(表3)。

Ⅲ. 核酸エンテカビル初回投与治療によるHBV-DNAの推移

3年以上にわたり、初回長期エンテカビル0.5mgを使用した5例をみると、5例中1例に2年半目で変異株が出現した(図4)。

変異株出現例は、38歳男性でe抗原陽性である。組織はF3/A2で、GenotypeはHであった。2004年4月からエンテカビルを開始し、順調にHBV-DNAとALTの正常化がみられたが、2006年1月になりエンテカビルに特有の変異株である180番のLがMに、202番のSがGに変異し、その後

2006年9月には血清トランスアミナーゼの上昇がみられた。この症例の変異は、ラミブジンの変異部位である204番のYMDDがYVDDに同時に変異していた(図5)。

現在まで、各種核酸アナログ製剤の初回投与例の変異株の出現頻度について考察すると、ラミブジンでは1年で17%、2年で42%、3年で53%と報告されている。一方アデフォビル単剤では、1年で0%、2年で2%、3年で11%である。今回のわが国のエンテカビル投与例からの変異は、全例について変異株を測定していないので明らかではないが、167例中5例(3.0%)と推定される(表4)。

当院で行ったラミブジンの変異株に対して、エンテカビル0.5mg・1mg群を投与した19症例について述べると、19例中8例にエンテカビルの変異

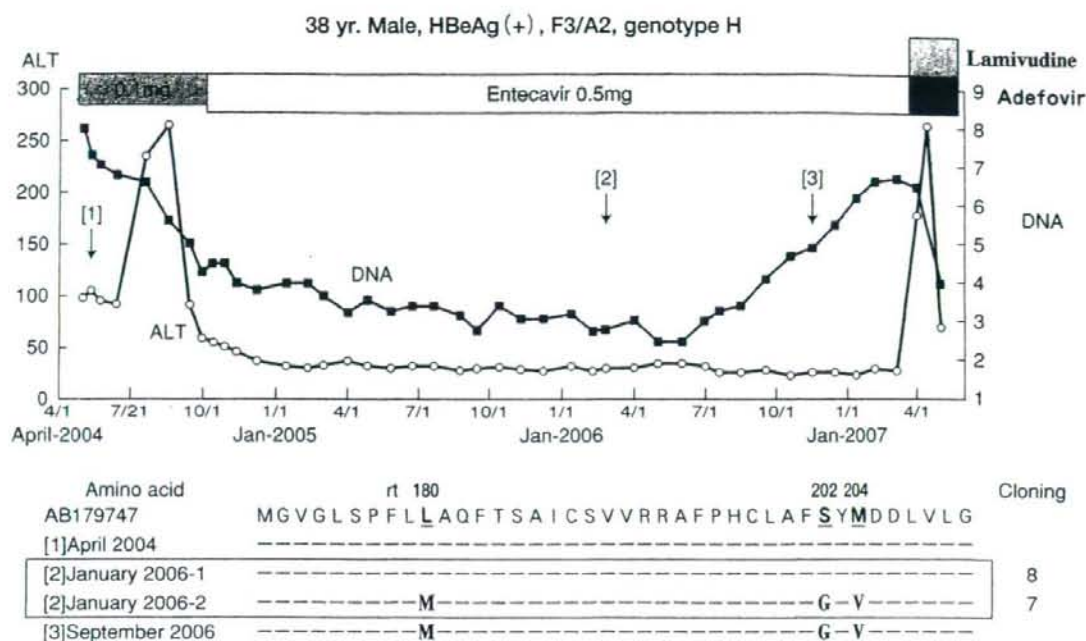


図5 核酸アナログ製剤未使用の Entecavir 投与例からの耐性出現例

表4 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 167例
Resistant 48 week	17%	0%	0
Cumulative resistant 96 week	42%	2%	0 ?
Cumulative resistant 144 week	53%	11%	3% (5例/167例)

株が出現した。この8例の特徴は男性：7例・女性：1例であり、GenotypeはいずれもCであった。

また、全てエンテカビルに切り換えた時点でe抗原陽性であり、ラミブジンの変異株であるYMDDの変異株のタイプは、MIXタイプが7例、YIDD単独が1例であった。またエンテカビル開始時のHBV-DNAはいずれも >7.0 logcopy/ml以上の高値であった。エンテカビル投与後、耐性株の出現期間は0~43ヵ月と長きにわたっており、エンテカビルの変異株は、Tの184番がLに、Sの202番がGになる変異であり、このうち3例にbreakthrough Hepatitisが出現したため、アデフ

ォビル投与に切り換えたところいずれの症例も改善した(表5)。

以上のように、ラミブジンの変異株に対するエンテカビルの切換えでは、高頻度にエンテカビルの変異株が出現したことにより、後で述べるアデフォビルの併用が望ましいと思われた。

IV. ラミブジン耐性株に対するアデフォビルの併用投与について

ラミブジン投与症例1,069例中、39%にラミブジン耐性株が出現した。そのうち25%の症例に

表5 ETV耐性ウイルス出現8症例のまとめ

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8
Age / Sex	47 / M	55 / F	30 / M	49 / M	36 / M	36 / M	36 / M	48 / M
HBV genotype	C	C	C	C	C	C	C	C
HBeAg	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性	陽性
YMDD変異株のタイプ	V+I	V+I	V+I	V+I	V+I	V+I	V+I	I
開始時HBV-DNA (copies/ml)	7.2	7.2	>7.6	>7.6	>7.6	>7.6	>7.6	>7.6
ETV治療中min HBV-DNA	5.0	2.9	<2.6	<2.6	5	4.3	<2.6	<2.6
ETV耐性株出現後max DNA	6.8	7.2	3.4	4.9	7.2	>7.6	4.5	3.6
ETV耐性株出現後max ALT	283	145	(-)	155		(-)	(-)	60
ETV耐性株出現までの期間 (M)	0	15	25	27	28	41	42	43
ETV投与後のアミノ酸変異	S202G	S202G	S202G	T184L	T184A	T184L	S202G	S202G
ETV耐性株出現後の治療	ADV	ADV	(-)	ADV	(-)	(-)	(-)	(-)

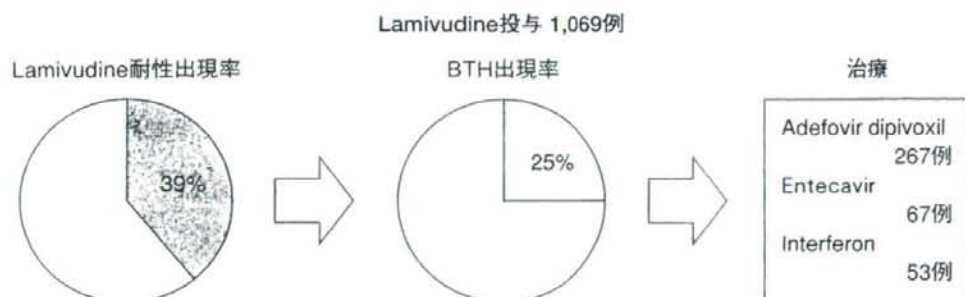


図6 Lamivudine耐性ウイルスに対するAdefovir dipivoxil併用投与成績

ラミブジンの変異株に伴う breakthrough Hepatitis が起こり、アデフォビルの併用が267例、エンテカビルの切換えが67例、インターフェロン投与が53例である(図6)。

アデフォビルの治療により、トランスアミナーゼの正常化率は、6ヵ月：78%・1年：84%・2年：95%であったが、3年目で92%にやや減少した。

HBV-DNAの陰性化は、Amplicorモニターアッセイで<2.6 logcopy/mlに低下した症例は、6ヵ月で51%・1年：62%・2年：70%・3年：85%と、良好なHBV-DNAの陰性化とALTの正常化がみられた(図7)。

しかし、このアデフォビルを投与した症例のうち、1例にアデフォビル治療前から181番のAがSに変異する症例が存在し、もう1例にアデフォビ

ル投与開始後、181番のAがTになる変異が起こり、HBV-DNAの低下が見られず肝機能の悪化を示した。

ラミブジン投与中にアデフォビルの変異株は、2年間で約1.4%にみられたことから、長期的なラミブジンとアデフォビルの併用投与による変異株の出現を注意深く観察する必要がある。

現在までラミブジン初回投与は、変異株が高率に出現することから、わが国における第一選択はラミブジンではなくエンテカビルの方が良いと思われる。

しかし将来的には、エンテカビルの単剤での長期投与による変異株の出現頻度が何%になるかは世界でもまだ解っていないことから、エンテカビ

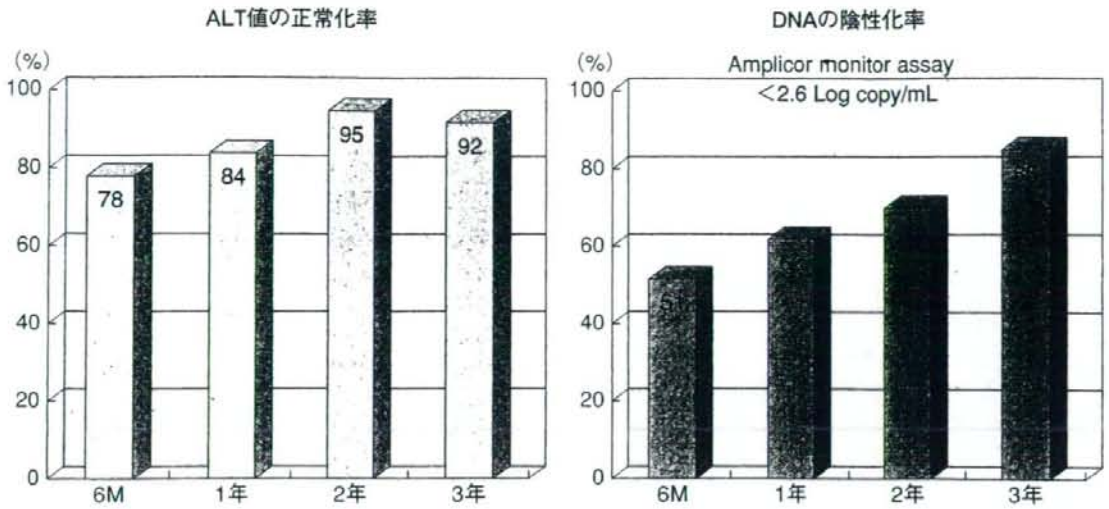


図7 Adefovir dipivoxil投与例での治療効果

ルの長期投与による変異株の出現頻度に注目すべきである。

一方、ラミブジンとアデフォビルの併用投与では、大部分の症例が、HBV-DNAとトランスアミナーゼの正常を来すことから、現時点でラミブジンを投与している症例に関しては、ラミブジンの変異株が出現したのと同時にアデフォビルの併用

投与を行うべきと考える。

しかし、こうした核酸アナログによる長期的な投与による変異株の出現は必ずあることから、今後インターフェロン・ステロイド離脱を含めた、短期間でe抗原の陰性化・HBV-DNAの陰性化・トランスアミナーゼの正常化を目指すような治療は、今後も検討すべきと思われる。

* * *

治療薬 ハンドブック

Handbook of
CLINICAL
DRUG

薬剤選択と処方のポイント
2008

監修 高久 史磨

編集 堀 正二 / 菅野 健太郎 / 門脇 孝
乾 賢一 / 林 昌洋

JiO じほう

治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント 2008
別冊付録 薬効別医薬品比較一覧表

平成20年1月31日 発行

製作・発行 株式会社じほう

〒101-8421

東京都千代田区一ツ橋2-6-3 (一ツ橋ビル)

TEL 販売 03-3265-7751 編集 03-3265-7755

〈大阪〉

〒541-0046

大阪市中央区平野町2-3-7 (アーバンエース北浜ビル)

TEL 06-6231-7061

© 2008

Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）
は株式会社じほうが保有します。

非売品

治療薬使用のポイント

- B型肝炎：若年のHBe抗原陽性例はインターフェロン(IFN)長期間歇，HBe抗原陰性例は経過観察が原則
- B型肝炎：中高年症例の核酸アナログ未使用例はエンテカビル(ETV)が第一選択
- B型肝炎：ラミブジン(LAM)投与中の耐性ウイルス出現に伴う肝炎悪化はアデホビル(ADV)併用で対処
- C型肝炎：初回治療の高ウイルス量症例，再投与例ではPEG-IFN/リバビリン(RBV)併用療法が基本
- C型肝炎：高ウイルス量症例，再投与症例のRBV非適応例ではIFN単独長期投与が必要

基本知識

肝疾患のなかで治療を要する代表的なものとしてはB型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)に起因する肝疾患が挙げられる。本稿では肝疾患のなかでも特にB型・C型肝炎の病態・治療について解説する。

B型・C型肝炎は慢性肝炎，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。いずれも肝炎の活動性の高い状態が持続する症例ではより早期に病期の進展が認められる。よって最終的な治療目標はウイルス排除に伴う肝組織進展抑制と肝発癌抑制である。ただし，わが国のB型肝炎は母子感染症例が主体であり，ウイルス学的治癒といえるHBs抗原陰性化状態まで持ち込むことはかなり困難である。また，C型肝炎に関しても同様でインターフェロン(IFN)治療抵抗性の症例がわが国では大半を占めているため，HCV RNA陰性化のウイルス学的治癒状態まで持ち込むことが困難な状況である。このようにウイルス学的治癒を望めないような症例では少なくとも肝炎鎮静化によって組織進展予防・発癌予防を行う必要がある。

B型慢性肝炎でHBe抗原陽性の状態はHBV DNA量が多く，ALT値も高く，病期の進展が速い。また，HBe抗原が陰性化してHBe抗体が陽性化(sero-conversion)すればHBV DNA量の低下に伴いALT値が低下する場合も多い