

が、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例ではやはり肝硬変まで進展する。よって、B型慢性肝炎の第1の治療目標はHBe抗原陰性化に伴う肝炎沈静化であり、第2の目標はHBV DNA量やALT値の低値安定化である。ただし、HBVキャリアの多くは25歳までに自然経過中に肝炎を起こしながらseroconversionし肝炎は沈静化するため、自然経過でseroconversionする可能性が低く、ALT異常値を繰り返すような進行する可能性が高い症例が治療対象となる。

C型慢性肝炎治療も同様で、ALT値の上昇が頻回に起きてくる症例では肝硬変・肝癌まで早期に進展する。よって、第1の治療目標はHCV RNAを陰性化させて肝炎を沈静化させることであり、第2の目標はHCV RNA量やALT値を持続的に低値安定化させることとなる。

## 治療薬の分類

C型肝炎治療はIFN単独療法・IFN/リバビリン(IFN/RBV)併用療法といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待したIFN関連療法が主体である。また、ALT持続低値を目指したIFN以外の治療としてはグリチルリチン製剤、ウルソデオキシコール酸や瀉血療法などが挙げられる。これらは抗ウイルス効果は期待できないものの抗炎症療法(肝庇護療法)として有用である。

B型肝炎治療は核酸アナログ療法[ラミブジン(LAM)、アデホビル(ADV)、エンテカビル(ETV)]・IFN療法といったHBe抗原陰性化・HBV DNA量低下・ALT低値安定化といった抗ウイルス効果・抗炎症効果の両者を期待した治療が主体である。

## 治療薬の使用にあたって

2006年3月に厚生労働省治療標準化に関する臨床研究班から発表されたウイルス排除を目的としたC型慢性肝炎の治療ガイドラインとB型慢性肝炎の治療ガイドラインを示す(表1, 表2, 表3)<sup>1)</sup>。

### (1) C型慢性肝炎の治療ガイドライン

- ・初回投与の高ウイルス量症例、再投与症例ではIFN/RBV併用療法が治療の基本である
- ・高ウイルス量症例、再投与症例でRBV非適応例ではIFN長期投与が必要である
- ・IFN治療中にHCV RNAの陰性化が得られない症例では、肝機能正常化または発癌予防を目指した治療も検討する
- ・RBVには催奇形性の問題があり、妊娠の可能性のある女性には禁忌で、妊娠する可能性のあるパートナーがいる男性患者へ投与する場合も避妊が必要である

表1 平成18年度C型慢性肝炎の治療ガイドライン初回投与

初回投与	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 以上	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン (48週間) ペグインターフェロンアルファ-2a +リバビリン(48週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン (24週間)
低ウイルス量 1Meq/mL 100KIU/mL 300fmol/L 未満	インターフェロン(24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)	インターフェロン(8~24週間) ペグインターフェロンアルファ-2a (24~48週間)

Genotype 1, 高ウイルス量以外の代償性肝硬変にはインターフェロンベータ：フェロンの投与を原則とする

熊田博光：B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007

表2 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 log copies/mL	<7 log copies/mL
e抗原陽性	インターフェロン長期間歇	インターフェロン長期間歇
e抗原陰性	経過観察	経過観察
	(進行例はエンテカビル)	

熊田博光：B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007

表3 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 log copies/mL	<7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②インターフェロン長期間歇	エンテカビル
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

熊田博光：B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究. 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成18年度総括・分担研究報告書. 8-13, 2007

## (2) B型慢性肝炎の治療ガイドライン

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薬の投与が望ましい。しかし高齢者やHBe抗原陰性例、抗ウイルス薬の投与

が難しい例では肝庇護療法で経過をみることも可能である

- 若年(35歳未満)症例では、抗ウイルス療法のIFN長期間歇、またはステロイド、IFN、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を期待しフォローアップすることもある
- 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ETVが第一選択になる
- LAM耐性ウイルスによる肝炎に対しては、ADV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100IU/L以上での投与が効果的である(ただし、組織学的進行例ではHBV DNAが上昇した時点でADVを開始する)
- 若年でも肝病変進行例(組織所見がF3以上)ではETVの投与を考慮する

## 適応外の使用

- C型肝炎難治例に対するPEG-IFN/RBV併用中のHCV RNA陰性化時期が遅い症例では72週間までの延長投与によって治療成績の改善を期待できる
- C型肝炎難治例においてはプロテアーゼ阻害薬を含む多剤併用療法が将来期待される
- B型肝炎に対するPEG-IFN療法は耐性ウイルスの問題がないことから将来期待される
- B型肝炎由来の肝癌根治療法後の再発予防を目的とした核酸アナログ療法が期待される

## 服薬指導

- B型肝炎の核酸アナログ製剤は毎日欠かさず内服してください。自己判断による内服中断は肝炎悪化の危険性があり注意が必要です
- B型肝炎の核酸アナログ製剤は長期内服に伴う耐性ウイルスの出現から肝炎が悪化する可能性があります。定期採血が必要です
- C型肝炎のPEG-IFN/RBV併用療法は血球系検査を適切に行い減量・休薬のタイミングを見逃さないためにも定期採血が必要です
- C型肝炎のRBV併用療法は催奇形性の問題から治療期間中、治療終了後6カ月間は避妊が必要です

## Topics

- HCV core領域の70番・91番目のアミノ酸置換はPEG-IFN/RBV併用治療効果に影響する。さらにこれらのアミノ酸置換が肝発癌率に影響し

ていることも報告されている<sup>2)</sup>

- 核酸アナログ製剤のLAMとETVではHBV DNA量低下・HBe抗原陰性化・ALT正常化のいずれにおいてもETVが優れている。さらに、ETVはLAMと比較して耐性ウイルスの出現率が低いことも報告されている<sup>3)</sup>

◆ 文献

- 1) 熊田博光：B型及びC型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床研究。厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)平成18年度総括・分担研究報告書。8-13, 2007
- 2) Akuta N, et al : Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 46 : 1357-1364, 2007
- 3) Colonna RJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 44 : 1656-1665, 2006

(芥田 憲夫・熊田 博光)

# B型慢性肝炎の マネジメント

改訂版

虎の門病院 副院長 熊田博光 編

Ⓢ 医薬ジャーナル社

## はじめに

B型肝炎ウイルスの研究は、ここ10年C型肝炎ウイルスの影に隠れ注目されていなかった。しかし、わが国では従来の日本固有のB型肝炎ウイルス、すなわちHBV genotype CとHBV genotype Bに変わってHBV genotype A型のウイルスが1990年代から年々増加傾向であり、このHBV genotype Aは、他のgenotypeに比べて急性肝炎から慢性化することが明らかになった。そのため、B型肝炎ウイルスのなかでもHBV genotype Aが増加しているため、再度わが国でこのB型肝炎ウイルスに対する疫学的な面および診断学的な面、治療学的な面から再検討が必要となった。

一方、治療法も従来のインターフェロンあるいはステロイド離脱療法に変わって、2000年代から核酸アナログ製剤であるラミブジンが登場した。しかし、このラミブジンの変異株による肝炎ウイルスの再燃の問題もあり、第2、第3世代のアデフォビル、エンテカビルの治療薬が登場し、この各種核酸アナログ製剤の治療法の選択も今後検討しなければならない。

本書、『B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版』においては、こうしたB型肝炎の疫学的な問題から始まって、最新の治療までの一連の流れについてしたためることとした。

本書が日々の研究、診療に役立てれば幸いである。

2007年2月吉日

虎の門病院 副院長  
熊田 博光

## B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版

定価 2,520 円 (本体 2,400 円 + 税 5%)

2003年5月1日初版発行  
2007年3月20日改訂版発行  
2008年2月25日改訂版第3刷発行

編者 熊田 博光  
発行者 長山 泰男

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3番1号・TKi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。  
ISBN978-4-7532-2244-5 C3047 ¥2400E

本書に掲載された著作物の翻訳・複製・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、書籍の複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。弊社出版物の複製管理は、(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、「本書の複製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。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書での確認など、十分にご注意をお願い致します。  
株式会社 医薬ジャーナル社

# B型慢性肝炎の マネジメント

改訂版

虎の門病院 副院長 熊田博光 編

⑧ 医薬ジャーナル社



## B型慢性肝炎のマネジメント 改訂版

定価 2,520 円 (本体 2,400 円 + 税 5%)

2003年 5月 1日 初版発行  
2007年 3月 20日 改訂版発行  
2008年 2月 25日 改訂版第3刷発行

編者 熊田 博光  
発行者 長山 泰男

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3番1号・TKi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。  
ISBN978-4-7532-2244-5 C3047 ¥2400E

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 (JICIS) 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いません。」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。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書のご確認など、十分ご注意ください。  
株式会社 医薬ジャーナル社

## Chapter 2

# 2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

### はじめに

B型肝炎の原因となるB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) は、一過性感染(急性肝炎)から慢性肝炎、肝硬変症、肝細胞癌まで種々の病態を引き起こす。このHBVの遺伝子は、約3,200塩基対から成る一部一本鎖の二本鎖DNAである。HBVは、自身の有するDNAポリメラーゼの働きにより、スーパーコイル型DNAから(-)鎖DNAを鋳型として、2種類のmajorな転写産物(3.5 kbと2.1 kb)と2種類のminorな転写産物(2.4 kbと0.7 kb)が転写される。これらの転写物(mRNA : messenger ribonucleic acid)より、7種類のウイルス蛋白が支配されている(表1)。HBVはDNAをコピーする際に逆転写を用いるため、種々の変異が発生しやすく、B型肝炎の病態にも影響を及ぼす。HBVによる支配蛋白のうち、HBs抗原、HBe抗原の発現に関係する遺伝子変異と臨床病態について記述するとともに、核酸アナログ製剤を使用中に出現するポリメラーゼの変異についても述べる。

### 1. プレコア変異 (precore 変異)

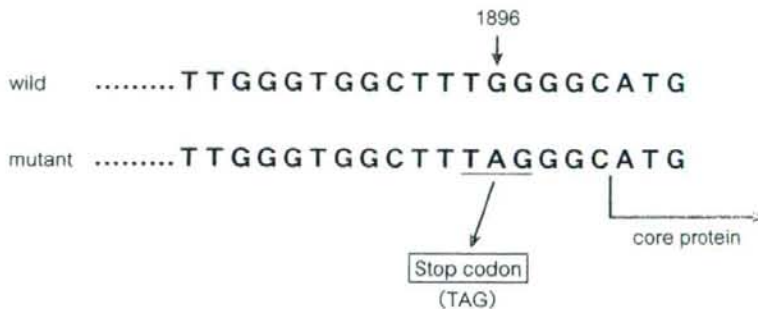
precore領域の開始コドン(ATG)を含む3.5 kbのmRNAから翻訳されるPreC/core蛋白(HBe抗原の前駆体)は、細胞内で小胞体へ誘導され、N末端のアミノ酸が切断される。さらに、Golgi体でC末端のアミノ酸が切断除去され、HBe抗原蛋白として血中へ分泌される。このprecore領域に変異が生じると、precore領域からcore遺伝子への連続的翻訳により産生されるHBe抗原蛋白の産生が阻害される。変異としては、点突然変異によりprecore領域内の83番目に終止コドン(TAG)を形成する例が最も多い(図1)。この変異によってHBe抗原の産生が停止し、HBe抗原価の低下が起こる。

## 2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

**表 1** HBV 遺伝子と支配蛋白

遺伝子	支配蛋白	アミノ酸数
S	Small HBs	226
PreS2 + S	Middle HBs	281
PreS1 + PreS2 + S	Large HBs	400
PreC + C	HBe Ag	157-170
C	HBc Ag	183
X	HBx Ag	154
P	DNA ポリメラーゼ	843

7種類の蛋白が産生される。



**図 1** precore mutation (nt1896)

HBV の 1896 番目の塩基が G から A にかわることによって、HBe 抗原の産生が抑制される。

この precore 変異 (G1896A ; 1896 番目のヌクレオチドが G から A に変異する) の頻度を、虎の門病院にて慢性肝炎症例で HBV genotype 別に検討した。初診時の測定結果で precore 変異の頻度は、genotype A で 0% (0 例 / 11 例), genotype B で 48% (12 例 / 25 例), genotype C で 22% (37 例 / 167 例) であった。その後、自然経過や抗ウイルス療法を施行した後の最終観察時点での precore 変異の頻度は、genotype A で 0% (0 例 / 11 例), genotype B で 80% (20 例 / 25 例), genotype C で 53% (89 例 / 167 例) であっ

た。このように genotype A では、precore 変異が起こりにくく、genotype B では高率に変異が起こりやすいことがわかる (genotype A では、precore 領域の encapsidation signal [ε] のステムループ構造において 1896 番目の塩基と相対する塩基である 1858 番目が C であるため、変異しにくいものと考えられている)。

次に治療による precore 領域の変異について述べる。HBe 抗原陽性例でインターフェロン治療の効果が認められた症例では、precore wild (1896G) から mutant (1896A) に変化し、HBeAg の seroconversion が起こる場合と wild のままの症例があると報告されている<sup>1)</sup>。また、治療前の precore 変異の有無がインターフェロン治療の効果に関係するという報告<sup>2, 3)</sup>と、関係ないという報告<sup>4)</sup>があり、この領域のデータだけでは治療効果を予測することは難しい。

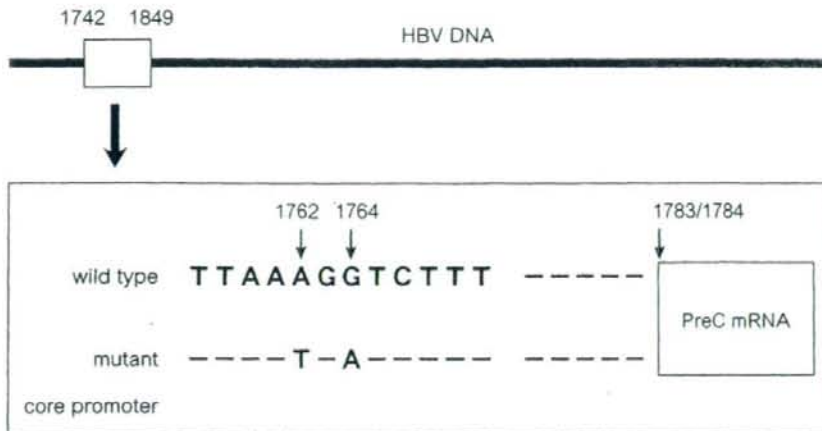
次に核酸アナログ製剤であるラミブジン使用時の precore 変異の推移について述べる。ラミブジンを使用した場合、precore wild よりも precore mutant の方がラミブジン感受性が高いことが報告されている<sup>5, 6)</sup>。さらに、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビルを投与した場合も、precore mutant の方がアデフォビルに感受性が高いことが報告されている<sup>7)</sup>。このように、核酸アナログ製剤は、precore mutant により有効に作用しているものと考えられる。

## 2. コアプロモーター変異 (core promoter 変異)

3.5 kb mRNA の転写開始点の上流に、プロモーター活性を成す領域が同定されている。コアプロモーター領域 (core promoter) は、1742 から 1849 番目の塩基と考えられているが、このうち 1762 番目と 1764 番目の変異が高頻度に認められる (図 2)<sup>8)</sup>。この core promoter 変異は実験的には、precore mRNA の転写を抑制し、結果的には HBe 抗原の産生低下に繋がると報告されている<sup>9)</sup>。

この core promoter 変異 (A1762T, G1764A) の頻度を慢性肝炎症例で HBV genotype 別に検討した。初診時の測定結果で precore 変異の頻度は、genotype A で 64% (7 例/11 例)、genotype B で 24% (6 例/25 例)、genotype C で 69% (116 例/167 例) であつ

## 2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態



**図2** core promoter (nt1762, 1764) の変異  
HBV の 1762 番目と 1764 番目の変異を示す。

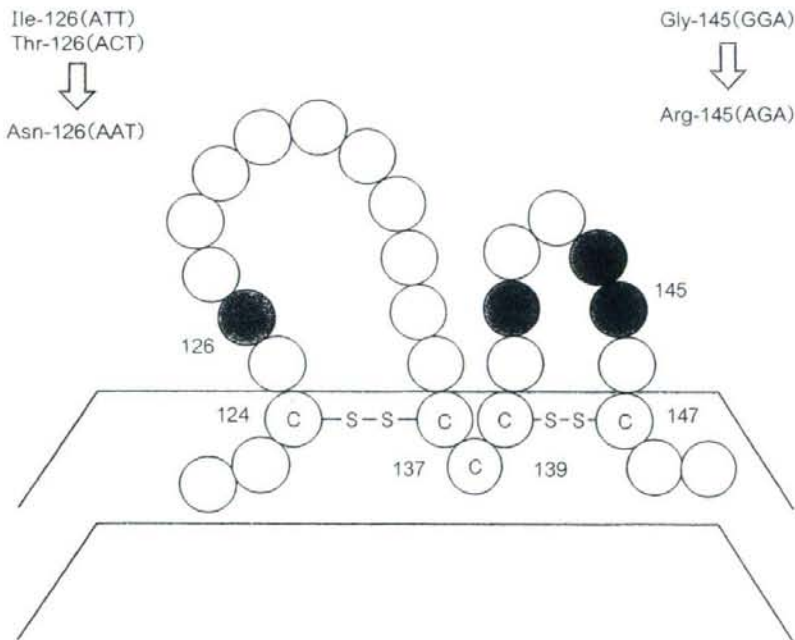
た。その後、自然経過や抗ウイルス療法を施行した後の最終観察時点での core promoter 変異の頻度は、genotype A で 73% (8例/11例)、genotype B で 40% (10例/25例)、genotype C で 70% (117例/167例) であった。

このように genotype A と C では、core promoter 変異が起こりやすく、genotype B では起こりにくい。precore 領域の変異と同様に、core promoter 領域でも genotype 間で変異の出現率に差を認めることが、臨床経過や治療への反応性に少なからず影響していると考えられている。

次に核酸アナログ製剤であるラミブジン使用時の core promoter 変異 (A1762T, G1764A) について述べる。ラミブジンを使用した場合、core promoter wild よりも mutant の方がラミブジン感受性が高いことが報告されている<sup>5, 6)</sup>。一方、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビルを投与した場合は、core promoter mutant への作用は少ない<sup>7)</sup>。したがって、core promoter に対する核酸アナログ製剤の効果は、precore mutant に対するものよりも弱い作用である。

### 3. HB ワクチンエスケープミュータント

HBV キャリアの母親からの出産時に、出生児に対してHB ワクチンと高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン (anti-HBs immunoglobulin : HBIG) を投与することによって、ほとんどの出生児で感染防御が可能である。しかし、経過中に HBs 抗原が陽性化した症例が報告され、“vaccine-induced escape mutant”として報告された<sup>10)</sup>。これはHBVのS遺伝子のうち、共通抗原決定基‘a’の領域に変異が起こることによってHBs抗原の抗原性が変化し、HB ワクチンやHBIGによるHBs抗体からの免疫学的な圧力から逃避してウイルスが増殖したものである。共通抗原決定基‘a’のなかで、126番目と145番目のアミノ酸変異の報告が多いが(図3)、141番目や144番目の変異も報告され、その他複数個のアミノ酸



**図3** HBs 抗原遺伝子内の抗原決定基‘a’の構造

抗原決定基‘a’内の126番目や145番目のアミノ酸が変異することによってHBs抗原価が低下する。

## 2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

残基が挿入された変異も報告されている。

これらの変異は当初、HBワクチンやHBIgの投与に関連したものと考えられていたが、自然経過中のHBV持続感染者からも同様の変異が報告されている<sup>11, 12)</sup>。このような症例の場合、HBV持続感染症例でありながら、HBs抗原陰性でHBs抗体陽性になっている。実際には、このような症例はまれではあるものの存在し、現在のHBs抗原、HBs抗体系の測定のみではHBV感染症例を見逃してしまう可能性がある。

## 4. ラミブジン投与中に出現するYMDD motif mutation

ラミブジンはHBVが複製される際に、RNAを鋳型にしてDNAを合成する過程(逆転写の過程)においてchain terminatorとして作用し、DNA合成を終焉させる。わが国においてラミブジンは2000年より保険適応になり、B型慢性肝炎に投与が認められている(現在は代償性肝硬変症にも保険適応になっている)。わが国におけるラミブジンの治療成績も欧米やアジア諸国のデータと同様に、従来の治療と比較して良好である。特に、HBe抗原陰性症例に対するラミブジンの効果は高い<sup>13)</sup>。

しかし、ラミブジン治療の大きな問題点は、投与中止により肝炎の再燃を起こす可能性が高いことと、薬剤耐性株(HBVポリメラーゼ領域内のYMDD [tyrosine-methionine-aspartic acid-aspartic acid] motifの変異を伴うウイルス)の出現である。中止後肝炎再燃率が高率であるため、現在は長期投与を施行することが多い<sup>14)</sup>。一方、ラミブジン耐性ウイルスは一般的には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。

虎の門病院の3年以上ラミブジンを投与した290例の解析においても、2年目、4年目、6年目の耐性ウイルスの出現率は、それぞれ35%、55%、62%であった。また、耐性ウイルスはHBe抗原陽性例において陰性例よりも有意に高率に出現していた。一般的には、耐性ウイルス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(alanine aminotransferase)値の上昇(breakthrough hepatitis)が多く症例で認められる。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。しかし、一部症例では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<sup>15, 16)</sup>。

このような臨床的背景があるが、ラミブジン耐性に最も関係する YMDD motif の変異について述べる。ラミブジンは内服後吸収され、肝細胞内に取り込まれるとリン酸化を受け、活性型の三リン酸化体となる。この三リン酸化誘導体は dCTP (deoxycytidine triphosphate) と似た構造をもち、dCTP と競合的に DNA 鎖に取り込まれ DNA 伸長を停止させる。ラミブジン耐性は、ポリメラーゼの reverse transcriptase (rt) 領域内の YMDD motif の変異によって生じる (図 4)。

この YMDD motif は、rt 領域内の保存された領域の 1 つである Domain C のなかに存在している。耐性ウイルスの変異のパターンには、rt の 204 番目がメチオニンからバリンに変化するタイプ (rtM204V) と、イソロイシン (rtM204I) に変化するタイプが認められる (図 5)。実験的にもこれらの変異はラミブジン耐性であることが報告されている<sup>17)</sup>。実際の臨床症例でも、この変異が耐性

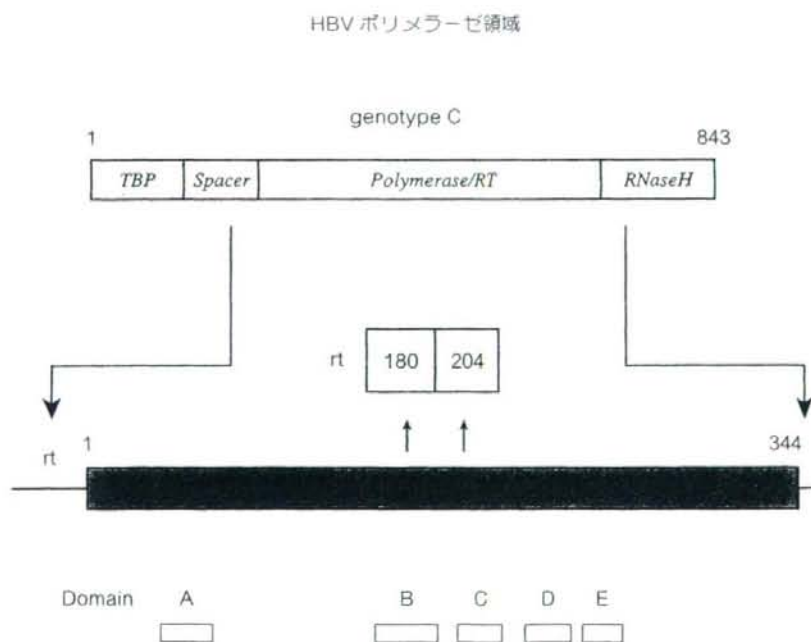


図 4 HBV ポリメラーゼ内の reverse transcriptase 領域内のラミブジン耐性に関する変異  
Domain C 内の変異によってラミブジン耐性になる。



## 2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

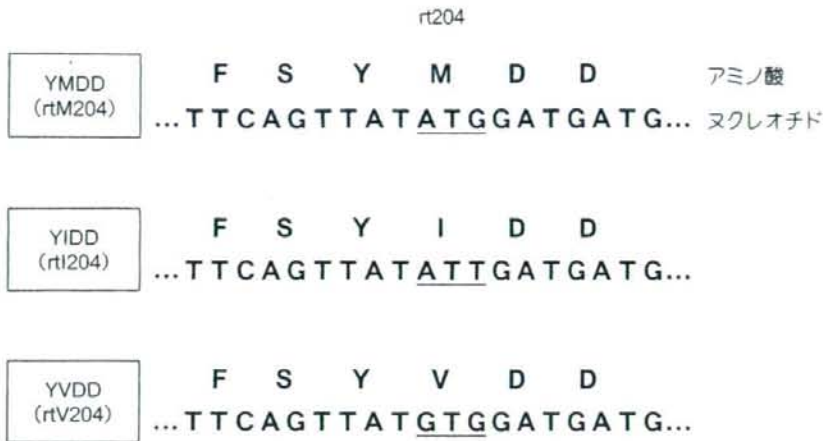


図5 ラミブジン耐性ウイルス (rtM204I/v)

YMDD motif 内の変異のパターンには2種類あり、YIDD、YVDD 変異株といわれている。

YIDD : tyrosine-isoleucine-aspartic acid-aspartic acid

YVDD : tyrosine-valine-aspartic acid-aspartic acid

ウイルスとして増加し肝炎を引き起こすことが明らかである。

また、YVDD 変異のタイプでは、Domain B のなかに含まれる rt180 番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに変化する変異 (rtL180M) が高率に認められる。YMDD motif の変異がラミブジン開始後出現した場合には、厳重な経過観察が必要である。

## 5. アデフォビル・ディピボキシル投与時の耐性ウイルス

アデフォビルはアデニンのアナログであり、米国では2002年9月にHBVに対して承認された経口薬である。アデフォビルは *in vitro* の実験系で、HBVの野生株に対してラミブジンと同等の抗ウイルス効果を有するのみならず、ラミブジン耐性株にも有効であることが示された。実際の患者においても、ラミブジン耐性ウイルスによる肝炎再燃例に対しても有効性が確認されている。欧米でのラミブジン耐性ウイルスに対するアデフォビルの成績では、HBV DNA量を $10^2 - 10^4$ 分の1に減少させ、ALT値の改善を認めている。わが国においても、2004年12月にラミブジン耐性ウイルスによる肝炎に対してアデフォビル1日10mgの投与が保険適応となっている。この場合、ラミブジンはアデフォビルの

投与と併用投与する必要がある。

虎の門病院におけるラミブジン耐性ウイルスによる breakthrough hepatitis に対するアデフォビルの投与成績を述べる。2002年11月から2004年12月までにアデフォビルを開始し、6カ月以上の投与期間のある87例を対象とした。いずれの症例もラミブジンは中止せず、1日10mgのアデフォビルとの併用投与を施行している。アデフォビル開始後、HBV DNAのamplicor法による陰性化(2.6 log copies/mL未滿)率は、6カ月目55%、12カ月目65%、18カ月目84%であった。また、ALT値の正常化率は6カ月目78%、12カ月目89%、18カ月目94%であった。このように、アデフォビルのラミブジン耐性ウイルスに対する効果は高く、肝炎の改善率も高率であった。また、開始時HBe抗原陽性症例52例のHBe抗原の陰性化率は1年目22%、2年目44%であった。

さらに、これらHBe抗原が陰性化した症例を検討すると、アデフォビル開始時のALT値が高い症例ほどHBe抗原の陰性化率が高い。このことより、HBe抗原陽性症例では、アデフォビルの投与はALT値の高い時期に開始することが望ましい。しかし、肝病変の進行した症例ではbreakthrough hepatitisによる重症化の危険性もあり、注意深い経過観察と患者ごとの臨床背景を考慮した治療を行っていく必要がある。また、アデフォビルの副作用としては、クレアチニンの上昇が認められることがある。このような症例では、アデフォビルの投与を10mg隔日投与に減量することによって、クレアチニンの改善を認めている。

しかし、アデフォビルにも耐性ウイルスが出現する。アデフォビル耐性ウイルスの変異は、rt236番目のアミノ酸がアスパラギンからスレオニン(rtN236T)へ変異タイプと、rt181番目のアミノ酸がアラニンからバリンまたはスレオニンに変異(rtA181V/T)するタイプが報告されている<sup>18)</sup>。これらの耐性ウイルスにはラミブジンが有効である。

## 6. エンテカビル投与時の耐性ウイルス

エンテカビルはグアニンのアナログであり、*in vitro*ではHBVに対してラミブジンよりも強力な抗ウイルス作用を示す。最近報告されたエンテカビルの海外での成績を提示する。HBe抗原陽性B

## 2. B型肝炎ウイルスの遺伝子変異と病態

型慢性肝炎患者に1日0.01 mg (54例), 0.1 mg (36例)あるいは0.5 mg (46例)のエンテカビルを24週間投与し, 100 mgのラミブジン投与例(41例)と比較した。ラミブジン100 mgの投与と比較して, エンテカビル1日0.1 mgあるいは0.5 mg投与群では, それぞれ1.0 logまたは1.3 log, ラミブジンよりもHBV DNAを低下させた。HBV DNA量 (branched DNA assay法にて)は, ラミブジン投与群で57.5%が陰性化したのに対して, エンテカビル0.5 mg投与群では83.7%が陰性化していた。ALT値の正常化率は, ラミブジン投与群で59.1%, エンテカビル投与群では0.1 mg投与群で83.3%, 0.5 mg投与群で69%であり, いずれのデータもラミブジン投与群を上回っていた。副作用についても重篤な副作用は認められなかった。

また, エンテカビルはラミブジン耐性に対しても効果があることが確認されている。海外でのラミブジン耐性ウイルスに対するrandomized, double-blindの成績であるが, B型肝炎患者に1日0.1 mg (47例), 0.5 mg (47例)あるいは1.0 mg (42例)のエンテカビルを76週間以上投与し, 100 mgのラミブジン投与例(45例)と比較した。治療開始後24週の時点でのHBV DNA量 (branched DNA assay法にて)の陰性化は, エンテカビル1日1.0 mgあるいは0.5 mg投与群ではそれぞれ79%, 51%であったが, ラミブジン投与群では13%であった。また, エンテカビル1.0 mg投与群は0.5 mg投与群よりもより効果的であった。ALT値の正常化率も, ラミブジン投与群で6%であるのに対して, エンテカビル投与群では0.1 mg投与群で47%, 0.5 mg投与群で59%, 1.0 mg投与群で68%であり, いずれのデータもラミブジン投与群を上回っていた。また, 別のエンテカビル1年間投与のstudyでは, HBe抗原陽性例でのHBe抗原陰性化率は, 開始時ラミブジン非投与例で27%, ラミブジン耐性出現例では10%であると報告されている。

しかし, エンテカビルにおいても耐性ウイルスの報告がなされている。エンテカビル耐性は, ラミブジン耐性であるrtL180MとrtM204Vの変異の上に, rtT184番目, rtS202番目またはrtM250番目のアミノ酸の変異が追加されたものである<sup>19)</sup>。アミノ酸の変異パターンはいくつか認められる。当初はラミブジン耐性ウイルスに対してエンテカビルを使用した際に出現すると考えられてい

た<sup>20)</sup>が、最近核酸アナログ未使用の症例からも認められ、注意が必要である<sup>21)</sup>。

## おわりに

HBV の遺伝子変異と病態、治療との関係について記載した。HBV はその自然経過でも種々の遺伝子変異を起こす。しかし、最近核酸アナログ製剤の使用によって新たな遺伝子変異が出現し、治療を行う上で非常に重要な問題点となっている。このような点を考慮して治療を行っていく必要がある。

(鈴木 文孝)

- 1) Chen RY, Bowden S, Desmond PV, et al : Effect of interferon alpha therapy on the catalytic domains of the polymerase gene and basal core promoter, precore and core regions of hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 18 : 630-637, 2003
- 2) Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al : Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 31 : 716-725, 2000
- 3) Hunt CM, McGill JM, Allen MI, et al : Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 31 : 1037-1044, 2000
- 4) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al : Hepatitis B genotype and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 33 : 998-1002, 2000
- 5) Cho SW, Hahm KB, Kim JH : Reversion from precore/core promoter mutants to wild-type hepatitis B virus during the course of lamivudine therapy. *Hepatology* 32 : 1163-1169, 2000
- 6) Suzuki F, Suzuki Y, Tsubota A, et al : Mutations of polymerase, precore and core promoter gene in hepatitis B virus during 5-year lamivudine therapy. *J Hepatol* 37 : 824-830, 2002
- 7) Suzuki F, Kumada H, Nakamura H : Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir dipivoxil therapy. *J Med Virol* 78 : 1025-1034, 2006
- 8) Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al : Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 68 : 8120-8110, 1994
- 9) Buckwold VE, Xu Z, Chen M, et al : Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 70 : 5845-5851, 1996
- 10) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al : Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336 : 325-329, 1990
- 11) Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, et al : Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 68 : 2671-2676, 1994