

Question

7

C型肝炎ウイルスのリアルタイム PCR 法の導入で、どのような点が有用となるのか？

Key point

- ◆ TaqMan HCV はアンプリコア定量（ハイレンジ法/オリジナル法）の測定域を網羅することから HCV dynamics の検討に有用である。
- ◆ TaqMan HCV はアンプリコア定性よりも感度が向上したことから、HCV RNA の陰性化時期を正確に評価できる。
- ◆ TaqMan HCV で感度が向上することによって NVR が今まで以上に浮き彫りになる。

C型肝炎ウイルスの高感度測定系であるリアルタイム PCR 法のなかで、特に今回は COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test (TaqMan HCV) (定量域 1.2 ~ 7.8 logIU/ml) の臨床的有用性について述べる。

まず、TaqMan HCV は従来の定量法であるアンプリコア定量 [ハイレンジ法 (定量域 3.7 ~ 6.7 logIU/ml) /オリジナル法 (定量域 2.7 ~ 5.7 logIU/ml)] と良好な相関を示し、また治療中のウイルス動態も同傾向の推移を示すことが確認されている。特にハイレンジ法/オリジナル法の定量域を網羅することから抗ウイルス療法中の HCV dynamics の検討に有用である。インターフェロン (IFN) 療法中のウイルス動態は血中ウイルスを排除する第 1 相 (first phase; 48 時間以内) と感染肝細胞を排除する第 2 相 (second phase; 48 時間~2 週間) という 2 相に分けることができる²⁾。当院における HCV genotype 1b における PegIFN/リバビリン (RBV) 併用療法 48 週間治療においても first phase で前値の 1/10 以下に HCV RNA 量が低下しない症例は治療中にウイルスが陰性化しない難治例 [non-virological responder (NVR)] になることを報告しているが、このような治療早期ウイルス動態の評価は最終的な治療効果を早期判定するうえで非常に重要となる³⁾。実際、臨床で経験するのは first phase の評価をする場面で、治療開始時の HCV RNA 量がアンプリコア定量で測定上限を超えている場合には正確なウイルス量の減衰の評価は困難である。また、second phase の評価をする場合にも、治療開始後 2 週目の HCV RNA 量がアンプリコア定量で測定感度以下になっている場合には正確なウイルス量の減衰の評価は困難である。まさに、ハイレンジ法/オリジナル法の定量域を網羅する TaqMan HCV ではこのような欠点を克服できるといえる。

さらに、TaqMan HCV ではアンプリコア定性 (感度 1.7 log/ml 以上) よりも感度が向上したことから、HCV RNA の陰性化時期をより正確に評価できる。HCV genotype 1b における PegIFN/RBV 併用療法の治療期間は 48 週間がスタンダードであるが高感度な TaqMan HCV でウ

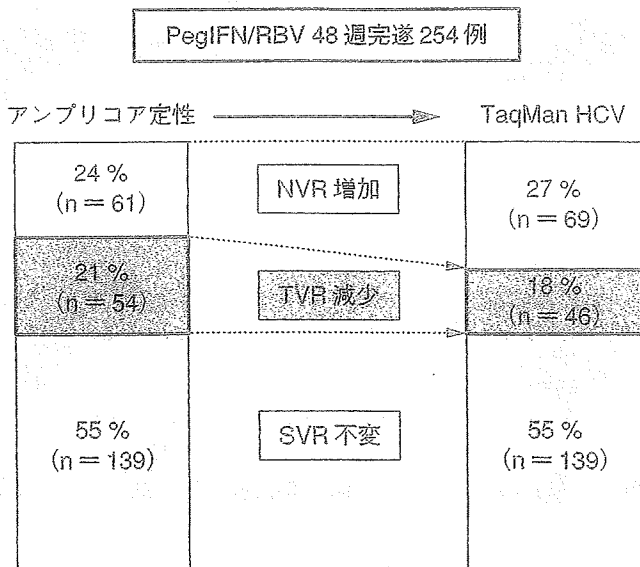


図 1 アンプリコア定性・TaqMan HCV からみた PegIFN/RBV 治療成績全体の比較
 TVR: 治療終了時 HCV RNA が陰性化した無効例
 NVR: 治療終了時 HCV RNA が陰性化しない無効例

ウイルス陰性化時期を正確に評価して治療期間を工夫することが成績向上のためには重要である。具体的には 2007 年度の C 型慢性肝炎に対する治療ガイドラインで、治療開始 12 週後に HCV RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが HCV RNA が陽性（リアルタイム PCR）で 36 週までに陰性化した症例ではプラス 24 週間（トータル 72 週間）の投与期間延長することで sustained virological response (SVR) 率が改善することを示している⁴⁾。また、TaqMan HCV で感度が向上することによって従来はアンプリコア定性で陰性を示していた検体が実は陽性であることが確認され、NVR が今まで以上に浮き彫りになってくるものと思われる（図 1）。このような難治例の NVR を正確に絞り込めることは cost/benefit や risk/benefit の観点から肝発癌予防を目的とした IFN 単独療法など⁵⁾のその他の抗 HCV 療法への早期移行を可能にすることから有用である。

C 型肝炎治療の最終目標は肝硬変・肝癌への移行を減らし生命予後を改善することであり、効果的かつ安全に肝炎を沈静化させる抗 HCV 療法を個々の症例別に柔軟に選択していく必要がある。そのためにもリアルタイム PCR で治療中のウイルス動態を正確に評価することは重要になるものと思われる。

文献

- 1) Sizmman D, Boeck C, Boelter J, et al. Fully automated quantification of hepatitis C virus (HCV) RNA in human plasma and human serum by the COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® System. J Clin Virol. 2007; 38: 326-33.
- 2) Neumann AU, Lam NP, Dahari H, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. Science. 1998; 282: 103-7.
- 3) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. Intervirology. 2007; 50: 361-8.
- 4) 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 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. p.7-11.
- 5) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Efficacy of low-dose intermittent interferon-alpha monotherapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b who were predicted or failed to respond to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. J Med Virol. 2008; 80: 1363-9.

〈芥田憲夫 熊田博光〉

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 佐々木 裕

編集

現場の疑問に答える

肝臓病診療

Q&A

中外医学社

§ 4. 治療

Question

16

HBV 核酸アナログ製剤の breakthrough にはどのように対処すればよいか？

Key point

- ⇨ ラミブジン耐性ウイルスに対しては、ラミブジン+アデホビル併用療法が最も安全かつ有効である。
- ⇨ ラミブジン耐性ウイルスに対するエンテカビル療法では、高率にエンテカビル耐性ウイルスの出現を認める。
- ⇨ 核酸アナログ未使用症例に対するエンテカビル療法では、エンテカビル耐性ウイルス出現率は3年で3%と非常に低率である。

2000年11月に本邦で最初に認可された核酸製剤ラミブジンは、2006年9月にエンテカビルが保険認可されるまで、B型慢性肝炎に対する核酸製剤の第1選択薬として非常に大きな役割を果たしてきた。しかし投与中止による肝炎の再燃、および長期投与に伴う高率の耐性ウイルス出現という問題点があった。このため様々な研究開発が行われ、ラミブジンよりも強力な抗ウイルス効果を有し、耐性ウイルス出現率が非常に低いという特徴をもつエンテカビルが2006年9月に本邦で保険認可された。エンテカビルは現在B型慢性肝炎に対する核酸製剤の第1選択薬と位置づけられている。本稿では各種核酸製剤の耐性ウイルスの特徴、および対処法について述べる。

④ ラミブジン耐性ウイルス

特徴および出現頻度

ラミブジンはシチジンのアナログである。経口剤であり、吸収、肝細胞内に取り込まれると、細胞内で三リン酸誘導体にリン酸化され活性型となる。この活性型三リン酸誘導体はdCTPに類似した構造をもち、HBV DNAの合成を阻害し、肝炎を沈静化させる。

しかし長期投与に伴い(6～9カ月後より)、HBV DNAが再増殖し(virological breakthrough)、肝炎が再燃する(breakthrough hepatitis)症例が多数認められる。これはHBV polymerase/逆転写酵素の活性中心であるYMDD motif (Tyr-Met-Asp-Asp)のM(メチオニン)がI(イソロイシン)またはV(バリン)へ変異することでラミブジン耐性となり、このYIDD(rtM204I)もしくはYVDD(rtM204V)ウイルスが増殖してくるために起こる。YMDD変異株の累積出現率は1年で12%、3年で37%、5年で61%と高率であり、また変異株出現に伴う肝炎の再燃により、ま

000-00000

表1 薬剤耐性ウイルスの出現と治療

薬剤	耐性ウイルス 出現頻度	耐性ウイルスに対する治療 (in vitro もしくは有効であると症例報告されたもの、保険適応外も含む)
lamivudine (naive)	10～20%/1年 50～70%/5年	lamivudine + adefovir
entecavir (naive)	0%/1年 4%/3年	(lamivudine + adefovir) (tenofovir)
lamivudine + adefovir (lamivudine 耐性)	1%/1年 4%/3年	(tenofovir) (tenofovir + emtricitabine)

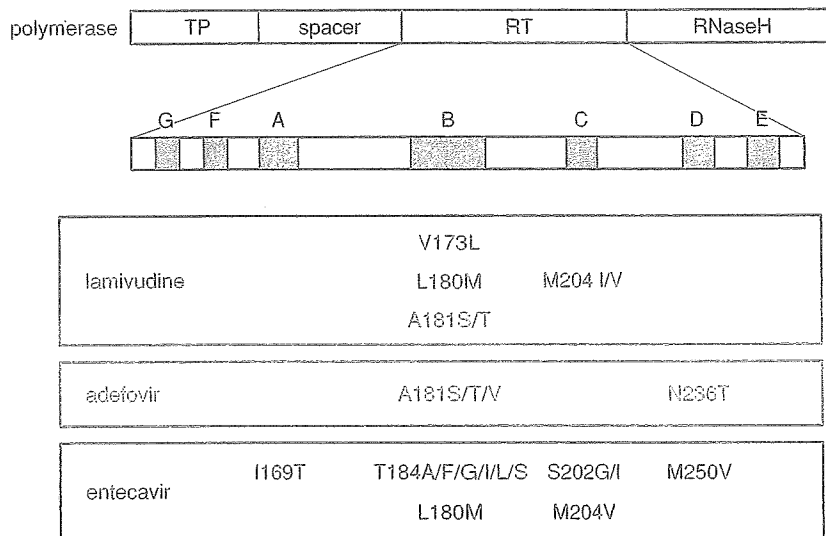


図1 これまでに報告された抗HBV薬に対するHBV変異

れに重症化する症例もある。このラミブジン耐性ウイルスはラミブジン治療開始時のHBV DNA高値 (7.6 log copies/ml 以上) 症例, HBe 抗原陽性例, 肝線維化高度症例に出現しやすいため, ハイリスク患者では常に注意深い経過観察が必要である¹⁾。また, rtM204I/V 変異はしばしば同時に rtL180M 変異を伴っており, in vitro study ではこの変化を伴うことでよりウイルス複製能力が増幅されると報告されている²⁾。

ラミブジン耐性ウイルスに対する治療

ラミブジン耐性ウイルスに対する最適な治療法はラミブジン, アデホビル併用療法である。ラミブジン 100 mg/日は投与継続のまま, アデホビル 10 mg/日を併用する。本邦においては2004年12月にアデホビルが保険適応となり, 現在ラミブジン耐性ウイルスに対する治療の第1選択薬となっている。

000-00000

§ 4. 治療

治療開始のタイミングとしては、アデホビル投与開始後ウイルス量の減少と肝炎の鎮静化には数週間要するため、慢性肝炎の高度線維化症例や肝硬変初期の症例では、トランスアミナーゼが少しでも上昇したら速やかにアデホビルを導入するのが安全である。特に肝予備能不良な Child B, C の肝硬変症例では耐性ウイルスによる HBV DNA の上昇を認めたら肝炎の有無にかかわらず速やかにアデホビルを導入するのが望ましい。一方、肝予備用の十分ある慢性肝炎症例では肝炎の経過をみながら使用する時期を決定する。実際 ALT 値が 100 以上でアデホビルを開始した方が HBe 抗原の陰性化率は高くなるが、一般的には ALT 値が異常値になった時点で開始するのがより安全である。

当院におけるラミブジン耐性ウイルスに対するアデホビル併用療法の成績は、HBV DNA 陰性化 (300 copies/ml 未満) 率が 6 カ月 56%, 12 カ月 69%, 24 カ月 81%, また ALT 正常化率は 6 カ月 73%, 12 カ月 85%, 24 カ月 99% であり、優れた治療効果が確認された³⁾。

海外ではアデホビル単独投与群とラミブジン、アデホビル併用投与群との比較試験では同等の治療効果であるため、アデホビル単独療法に切り替えることが多かった。しかし 4 年間の長期フォローを行った海外の 42 症例の randomized control study で、アデホビル耐性ウイルス出現頻度がアデホビル単独群 21% に対し、ラミブジン、アデホビル併用投与群で 0% と明らかに少なかった⁴⁾。このため現在は海外においてもラミブジン耐性ウイルスに対する治療は本邦と同様ラミブジン、アデホビル併用療法を推奨している。最近報告された海外のラミブジン、アデホビル併用療法 145 症例の検討では耐性ウイルス出現率は 1 年 1%, 3 年 4% と低率でいずれも rtA181T 変異であった⁵⁾。また当院の併用療法 132 症例の検討では 3 年半の経過で breakthrough hepatitis が出現した 1 症例 (rt A181T + N236T 変異) と約 4 年の経過で virological breakthrough が出現した 1 症例 (rtA181S 変異) 計 2 症例が確認されている³⁾。

最近の報告ではラミブジン、アデホビル併用療法中に耐性ウイルス (rt181, rt236 変異) が出現した 2 症例に対して、ラミブジン、テノホビル併用療法を施行し、HBV DNA が 2 ~ 6 log copies/ml 減少し、有効性が示された⁶⁾ が、今後さらに症例を蓄積し検討していく必要がある。

● エンテカビル耐性ウイルス

特徴および出現頻度

エンテカビルはグアニンのアナログである。経口剤であり、吸収、肝細胞内に取り込まれると、細胞内で三リン酸誘導体にリン酸化され dGTP に類似した活性型となり HBV DNA の合成を阻害する。本邦において、2006 年 9 月に核酸製剤未使用症例およびラミブジン耐性ウイルス症例に対し、保険認可された。

エンテカビル耐性ウイルスは、ラミブジン耐性ウイルスに対するエンテカビル治療症例から高率に検出され、当院では 4 年で 41% となっている。ラミブジン耐性ウイルス (rtL180M + rtM204V) に、さらにアミノ酸変異 (rtI169T, rtT184S/A/G/I/L/F, rtS202G/I, rtM250V いずれ 1 つまたは複数) が加わることでラミブジンとエンテカビルの二重耐性になることが報告され、in vitro にお

いてもエンテカビル耐性に関与することが証明されている^{7,9)}。このためラミブジン耐性ウイルスに対する治療は前述のとおりラミブジン・アデホビル併用療法がより推奨される。

一方、核酸製剤未使用症例に対するエンテカビル治療でのエンテカビル耐性ウイルス出現に関する報告はまだ非常に少ない。Colonno らは核酸製剤未使用の B 型慢性肝炎患者 673 人に対しエンテカビル治療を行い、96 週終了時点で 22 人 (3%) の患者が 1 log copy/ml 以上の virologic rebound を呈したと報告している。このうち 4 症例では HBV polymerase RT 領域内の rt204 単独または rt204 と rt202 のアミノ酸変異が耐性に関与している可能性が示されたが、それ以外の症例では耐性に関与するアミノ酸変異は証明されなかった⁹⁾。日本の厚生省研究班の 2007 年度多施設共同研究では、核酸製剤未使用症例 383 例中 2 例にエンテカビル耐性出現、および breakthrough hepatitis を認め、累積出現率は 1 年 0%、2 年 0%、3 年 4%、4 年 8% と報告した¹⁰⁾。そのうち 1 症例は自験例であり、耐性ウイルスには 3 カ所のアミノ酸変異 (rtL180M, rtM204V, rtS202G) が同時に出現していたことが証明された¹¹⁾。このように頻度は非常に低い核酸製剤未使用症例においてもエンテカビル耐性ウイルス出現はすでに認められており、長期投与におけるエンテカビル耐性ウイルス出現についてはさらに症例を蓄積し検討していく必要がある。

エンテカビル耐性ウイルスに対する治療

エンテカビル耐性ウイルスに対する治療はまだ確立されていない。しかし、in vitro study ではアデホビルとテノホビルがエンテカビル耐性ウイルスに有効であるという結果が示されており、また in vivo においても有効であったという症例報告が散見される^{7,9)}。Villet らは 3 カ所のアミノ酸変異 (rtL180M, rtM204V, rtS202G) をもつエンテカビル耐性ウイルスに対しアデホビル＋ラミブジン併用療法施行し、HBV DNA 量が 3 log copies/ml 低下したと報告した⁹⁾。また当院においてもエンテカビル耐性ウイルス出現 5 症例 (rtL180M + rtM204V + rtS202G 変異または rtL180M + rtT184L + rtM204V 変異) にアデホビル＋ラミブジン併用療法施行し、全症例で HBV DNA 量が 2 log copies/ml 以上低下しており有効であった。アデホビル単独投与でも有効であると考えるが、前述のラミブジン耐性ウイルスに対する治療と同様、長期治療においてアデホビル耐性ウイルスが出現する可能性も考えると併用療法がより安全である可能性がある。しかしエンテカビル耐性ウイルスに対する治療は、まだ症例数が少なく治療経過も短期間であるため、今後多数例での長期的な検討を行い最適な治療法を確立していく必要がある。

おわりに

以上各種核酸製剤の耐性ウイルスの特徴、および治療法について述べた。新規核酸製剤の開発により抗ウイルス効果および耐性ウイルス出現抑制の向上がはかられているが、長期的な安全性は確立していない。今後も各種薬剤の特徴をよく理解し、長期的に安全で、そしてコストパフォーマンスも考慮にいれた治療法を検討していく必要がある。

§ 4. 治療

■文献

- 1) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. Efficacy of lamivudine therapy and factors associated with emergence of resistance in chronic hepatitis B virus infection in Japan. *Intervirology*. 2003; 46: 182-9.
- 2) Ono SK, Kato N, Shiratori Y, et al. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest*. 2001; 107: 449-55.
- 3) Yatsuji H, Suzuki F, Sezaki H, et al. Low risk of adefovir resistance in lamivudine-resistant chronic hepatitis B patients treated with adefovir plus lamivudine combination therapy: Two-year follow-up. *J Hepatol*. 2008; 48: 923-31.
- 4) Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, et al. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 307-13.
- 5) Lamperitico P, Vigano M, Manenti E, et al. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: A 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1445-51.
- 6) Villet S, Pichoud C, Billioud G, et al. Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol*. 2008; 48: 747-55.
- 7) Yatusji H, Hiraga N, Mori N, et al. Successful treatment of an entecavir-resistant hepatitis B virus variant. *J Med Virol*. 2007; 79: 1811-7.
- 8) Villet S, Olivet A, Pichoud C, et al. Stepwise process for the development of entecavir resistance in a chronic hepatitis B virus infected patient. *J Hepatol*. 2007; 46: 531-8.
- 9) Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology*. 2006; 44: 1656-65.
- 10) 熊田博光. 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). 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書, 平成 20 年 3 月.
- 11) Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, et al. Selection of a virus strain resistant to entecavir in a nucleoside-naive patient with hepatitis B of genotype H. *J Clin Virol*. 2007; 39: 149-52.

〈熊田博光 八辻寛美〉

山形大学教授 河田純男
熊本大学教授 佐々木 裕

編集

現場の疑問に答える

肝臓病診療 Q&A

中外医学社

Question

17

一度はじめた HBV 核酸アナログ製剤を終了することは可能か？

Key point

- ⇒ B 型慢性肝炎症例に対して、現時点では核酸アナログの安全な中止基準が確立されていないため原則的には中止困難であると考える。
- ⇒ B 型肝硬変、特に非代償期肝硬変症例では中止後の肝炎再燃で致死状況へ進行する可能性があるため、中止不可能である。

B 型慢性肝炎の治療は、核酸アナログ製剤の登場で飛躍的に向上した。核酸アナログ製剤は逆転写酵素阻害薬であり、肝細胞内での HBV 粒子産生において、ccc (covalently closed circular) DNA を鋳型につくられる pregenome RNA を DNA に逆転写する過程を阻害することでウイルス粒子の産生を抑制し、肝炎を沈静化させている。しかしこれは肝内の HBV ccc DNA の直接的な抑制ではないため、投与中止すると再びウイルス粒子が産生され、肝炎の再燃が引き起こされる。このため原則的には核酸アナログ製剤は中止困難であるとされている。本稿では実際に核酸アナログ中止した症例の再燃率、および現在検討されている安全な中止の指標について文献的考察を行い、核酸アナログ製剤が中止可能であるか検討したい。

● B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療は中止可能か？

2007 年の Hepatology に AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) より B 型肝炎治療のガイドラインが示され、その中に核酸アナログ製剤の投与期間についての recommendation が以下の 4 群に分類して示されている¹⁾。①治療開始時 HBeAg 陽性慢性肝炎症例では HBe 抗原の seroconversion が得られるまで治療し、HBe 抗体出現後さらに少なくとも 6 カ月は治療継続すべきである。この条件を満たせば核酸製剤を中止することが可能であるが、治療終了後ウイルス再燃による肝炎増悪を防ぐために定期的なモニタリングが必要である。②治療開始時 HBeAg 陰性慢性肝炎症例では、HBsAg 陰性化が得られるまで治療を継続すべきである。③代償性肝硬変症例では基本的には長期治療にすべきである。①、②に準じて治療終了することも可能であるが、治療終了後の肝炎再燃には十分注意が必要である。④非代償性肝硬変症例では長期治療 (life-long treatment) すべきである。

表 1 に海外、および本邦での核酸アナログ製剤中止に関する検討を提示するがいずれも中止後の再燃率が非常に高いことが明らかである²⁻⁹⁾。近年報告された、B 型慢性肝炎 HBe 抗原陽性の

いた検討が報告され、ラミブジン治療中止後の肝炎再燃の指標になりうる可能性が示唆された¹¹⁾。HB コア関連抗原測定検査は2008年9月に日本で保険認可されたばかりであり、今後の検討課題であると考ええる。

現在、核酸製剤治療中止の指標として最も簡便かつ安全性が高い可能性のあるものの1つにHBs抗原陰性化があげられる。当院では3年以上ラミブジン治療を施行した486人のB型慢性肝炎患者のうち、17人がHBs抗原陰性化を獲得している。そのうち、HBs抗原陰性化後にラミブジンを中止した症例は3症例あり、全例中止後HBs抗原陰性を維持し、ウイルス再燃を認めていない¹²⁾。しかしHBs抗原の測定系(RPHA法、CLEIA法、CLIA法)の感度の違いや、HBs抗原のアミノ酸変異(escape mutant)に伴う偽陰性化症例の存在によりラミブジン中止後ウイルス再燃を疑わせた報告¹³⁾もあることから、今後さらに症例を蓄積し検討していく必要があると考ええる。

おわりに

現在、変異ウイルスの出現率の低さからB型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療の第1選択はラミブジンからエンテカビルへと移行したが、核酸アナログ作用機序は類似しており、いずれの薬剤も短期的に中止することによる肝炎の再燃率は非常に高い。安全な中止基準が確立されていない現時点では長期投与が望ましいと考える。

文献

- 1) Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45: 507-39.
- 2) Ryu SH, Chung YH, Choi MH, et al. Long-term additional lamivudine therapy enhances durability of lamivudine-induced HBeAg loss: a prospective study. *J Hepatol*. 2003; 39: 614-9.
- 3) Lee HC, Suh DJ, Ryu SH, et al. Quantitative polymerase chain reaction assay for serum hepatitis B virus DNA as a predictive factor for posttreatment relapse after lamivudine induced hepatitis B e antigen loss or seroconversion. *Gut*. 2003; 52: 1779-83.
- 4) 河本まどか, 木岡清英, 岡 博子, 他. ラミブジン中止後の再燃におよぼすラミブジン投与期間とIFN併用の有効性に関する検討. *消化器科*. 2005; 41: 532-6.
- 5) Byun KS, Kwon OS, Kim JH. Factors related to post-treatment relapse in chronic hepatitis B patients who lost HBeAg after lamivudine therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1333-42.
- 6) 宮坂昭生, 熊谷一郎, 遠藤龍人, 他. B型慢性肝炎の病態別にみたラミブジンの治療効果と限界. *消化器科*. 2005; 41: 525-31.
- 7) Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir treatment for up to 96 weeks in patients with HBeAg positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1437-44.
- 8) Santantonio T, Mazzola M, Iacovazzi T. Long-term follow-up of patients with anti-HBe/HBV DNA-positive chronic hepatitis B treated for 12 months with lamivudine. *J Hepatol*. 2000; 32: 300-6.
- 9) 北田学利, 葛下典由, 三善英知, 他. HBe抗原陰性B型慢性肝炎患者におけるラミブジン投与中止時期についての検討. *肝臓*. 2006; 47: 516-7.
- 10) Sung JJY, Wong ML, Bowden S, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1890-7.
- 11) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatology*. 2007; 37: 661-6.
- 12) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. Loss of hepatitis B surface antigen from the serum of patients with chronic hepatitis treated with lamivudine. *J Med Virol*. 2007; 79: 1472-7.

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 佐々木 裕

編集

現場の疑問に答える

肝臓病診療

Q&A

中外医学社

Question

18

非代償性肝硬変に対する HBV 核酸アナログ製剤の投与は有効か？

Key point

- 非代償性 B 型肝炎患者に対する核酸アナログ（ラミブジン、エンテカビル）治療の国内臨床試験は施行されておらず、安全性と有効性が確認されていない。このため現時点では慎重投与となっている。
- しかし非代償性肝硬変に対するラミブジン治療は、肝予備能および予後の改善に有効であるという国内外からの報告がいくつもある。そして今後は耐性ウイルス出現率の低さから、エンテカビル治療が第一選択薬になりうると考える。
- ただし非代償期肝硬変患者では核酸アナログ製剤投与終了後の肝炎増悪、また耐性ウイルス出現による肝炎増悪により致命的な肝不全をきたすおそれがあり、注意深い経過観察と迅速な対応が必要である。

B 型肝炎に対し 2000 年 11 月に本邦で最初に認可された核酸アナログ製剤ラミブジンは、2005 年 9 月に代償性肝硬変に対しても保険適応が認められた。また、ラミブジン耐性株に対して、2004 年 12 月に B 型肝炎、肝硬変いずれにもアデホビルの併用投与が認められ、高い治療効果を示している。そして、さらに強力な抗ウイルス効果を有し、耐性ウイルス出現率が非常に低いエンテカビルが、2006 年 9 月に B 型肝炎、代償性肝硬変ともに本邦において保険認可された。しかし、非代償性肝硬変患者を対象とした核酸アナログ（ラミブジン、エンテカビル）治療の国内臨床試験は施行されておらず、安全性と有効性が確認されていないため、現時点では慎重投与となっている。

本稿では、非代償性肝硬変に対する HBV 核酸アナログ製剤の有効性を、長期観察し得て多数文献報告のあるラミブジン治療を中心に述べる。

① ラミブジン治療

ラミブジン治療の有効性

代償性肝硬変に対するラミブジンの治療効果は Liaw らによる大規模な二重盲検比較試験の報告がある¹⁾。651 人の B 型代償性肝硬変患者を対象に検討を行い、治療開始後 3 年での CPT score 悪化症例がラミブジン群 3.3%、プラセボ群 8.8% であり、ラミブジン治療による肝病態進展抑制効

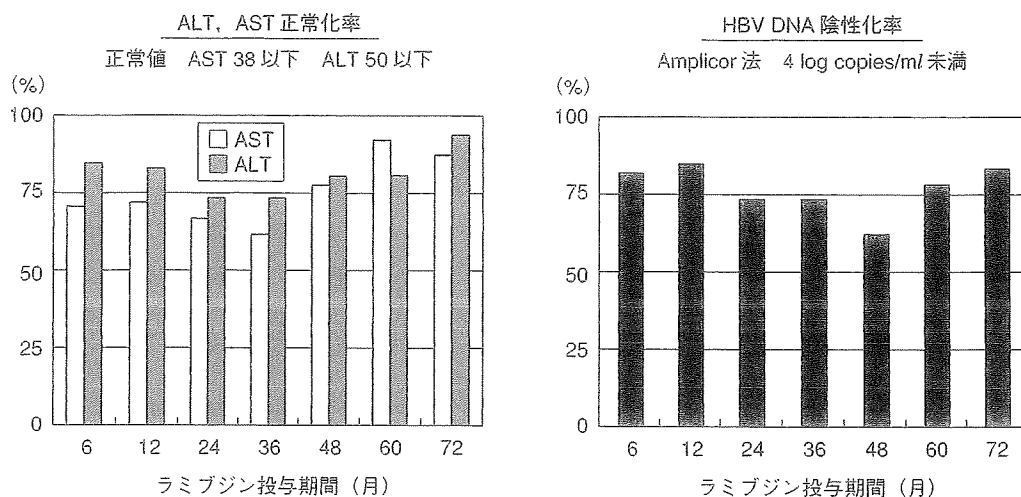


図1 B型肝硬変に対するラミブジン長期投与の治療効果

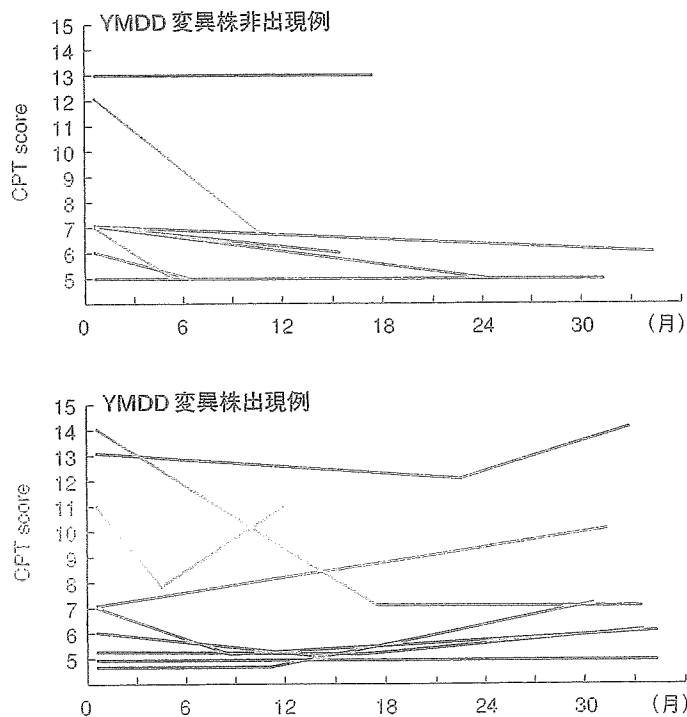


図2 ラミブジン長期投与による肝予備能に対する効果
 CPT score を用いた評価

ラミブジン治療を行っても6カ月以内の死亡率が非常に高い。また多数の報告において、著効例ではLAM治療開始6カ月以内に血清アルブミン、ビリルビン、CPT scoreの改善を認め、予後が改善しており、すなわち逆に6カ月以内にこれらの改善を認めない症例は予後が改善されない可能性が示唆される。

000-00000

② エンテカビル

エンテカビルは、ラミブジンと同等以上の抗ウイルス効果を示し、さらに耐性ウイルス出現率がラミブジンと比較し非常に少ないことから、現在、B型肝硬変患者の第1選択薬と考えられる。代償性肝硬変患者に対するエンテカビル治療は海外臨床試験にて有効性が示されているが、非代償性肝硬変患者を対象とした臨床試験は現在海外で進行中である。Child B、C症例の肝予備能、予後の改善をもたらすかどうか、安全性はどうか、エンテカビル長期投与の成績が今後待たれるところである。また核酸製剤未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル療法において国内外で低率ながらもエンテカビル耐性ウイルスの出現症例が報告されている(3年約4%⁸⁾)。このため、エンテカビル治療においてもラミブジン同様、耐性株出現及びそれに伴う肝炎再燃の可能性を常に念頭において慎重に治療を継続しなければならない。

おわりに

以上、非代償期肝硬変症例に対する核酸アナログ治療の有効性について述べた。非代償性肝硬変に対するラミブジン治療は肝予備能改善および予後の改善に有効であるという報告が多く、さらに今後はこれに続く新規薬剤であるエンテカビルがラミブジンに代わり第1選択薬になりうると考える。しかし慢性肝炎と異なり、耐性ウイルス出現に伴う肝不全進行のリスクが非常に高いため、使用する核酸製剤の特徴を十分理解し、耐性ウイルス出現時に迅速に対応できる環境を整えてから治療を開始するべきである。

文献

- 1) Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1521-31.
- 2) Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology.* 2001; 34: 411-6.
- 3) Willeneuve JF, Coadreay LD, Willens E, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2000; 31: 207-10.
- 4) Fontana RJ, Hann HW, Ferrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2002; 123: 719-27.
- 5) Ooga H, Suzuki F, Tsubota A, et al. Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2004; 39: 1078-84.
- 6) Hann HW, Fontana RJ, Wright T, et al. A United States compassionate use study of lamivudine treatment in non-transplantation candidates with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003; 9: 49-56.
- 7) 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: 362-9.
- 8) 熊田博光. 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). 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究. 平成19年度総括・分担研究報告書. 平成20年3月.

〈熊田博光 八辻寛美〉

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

2009

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

JiP じほう

治療薬ハンドブック2009

薬剤選択と処方のポイント

定価 本体4,200円(税別)

平成20年1月25日 2008年版発行
平成20年4月15日 2008年版第2刷発行
平成21年1月30日 2009年版発行

監修 高久 史麿
編集 堀 正二・菅野健太郎・門脇 孝
いぬい けんいち はやし まさひろ
乾 賢一・林 昌洋

発行人 武田 正一郎

発行所 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)

電話 編集 03-3265-7755 販売 03-3265-7751

振替 00190-0-900481

〈大阪支局〉

541-0044 大阪府中央区伏見町2-1-1(三井住友銀行高麗橋ビル)

電話 06-6231-7061

©2009 組版(株)ビーコム・凸版印刷(株)／印刷 凸版印刷(株)／製本(株)星共社
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。

万一落丁、乱丁等の場合は、お取替えいたします。

ISBN978-4-8407-3909-2

・JCS<(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複製される場合は、そのつど事前に(株)日本著作出版権管理システム
(電話03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

肝疾患治療薬

—B型・C型肝炎における抗ウイルス療法・抗炎症療法

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にインターフェロン(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

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

2008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)¹⁾。

(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 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meg/mL 5.0Log IU/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(レベトール) (48週間) ペグインターフェロンアルファ-2a +リバビリン(コペガス) (48週間)	ペグインターフェロンアルファ-2b +リバビリン(レベトール) (24週間)
低ウイルス量 1Meg/mL 5.0Log IU/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)

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008

表2 35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①インターフェロン長期投与 (3カ月以上) ②エンテカビル	インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	①経過観察 ②インターフェロン長期投与(3カ 月以上)あるいはエンテカビル	経過観察 (F2以上の進行例にはインターフ ェロン, エンテカビル)

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008

表3 35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象はALT ≥ 30IU/Lで：HBe抗原陽性はHBV DNA量5 log copies/mL以上
HBe抗原陰性は4 log copies/mL以上

HBV DNA量	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	①エンテカビル ②エンテカビル+インターフェロ ン連続療法(3カ月以上)	①エンテカビル ②インターフェロン長期投与 (3カ月以上)
e抗原陰性	エンテカビル	エンテカビル

熊田博光：肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究。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19年度総括・分担研究報告書。7-10, 2008