

Maeda S, Sawayama Y, Furusyo N, Shigematsu M, <u>Hayashi J</u>	The association between fatal vascular events and risk factors for carotid atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis	Plaque number of dialytic atherosclerosis study. Atherosclerosis	204(2)	549-555	2009
Sawayama Y, Kikuchi K, Tatsukawa M, Hayashi S, Taira Y, Furusyo N, <u>Hayashi J</u>	Association of chlamydomphila pneumoniae DNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells and IgA Antibody with Atherosclerotic Diseases	Fukuoka Acta Med	100(9)	305-312	2009
Ogawa E, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Maeda S, <u>Hayashi J</u>	The longitudinal quantitative assessment by transient elastography of chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin	Antiviral Research	83	127-134	2009
林純、澤山泰典、貝沼茂三 郎、村田昌之、金本陽子、 古庄憲浩	食後高脂血症に対するエゼ チミブの効果 - 食事負荷 試験(クッキーテスト)を用 いて-	臨床と研究	86(11)	1556-1559	2009
林純、古庄憲浩	C型慢性肝炎に対するグリ チルリチン注射剤の有効 性とその後発品の功罪	消化器病ネット ワーク たんじ ゆうさん	8(1)	12	2009
林純	C型肝炎ウイルス感染と糖 尿病	月刊糖尿病	1(2)	135-144	2009

林純、古庄憲浩、澤山泰典	HCV患者の変遷と疫学	医学と薬学	62(3)	365-371	2009
林純、古庄憲浩、梶原英二、 中牟田誠、丸山俊博、高橋 和弘、佐藤丈顕、野村秀幸、 田邊雄一、古藤和浩	C型慢性肝炎に対するペグ インターフェロン α -2bと リバビリン併用療法の臨床 成績	消化器科	49(1)	95-104	2009
村田昌之、下野信行、林純	耐性ブドウ球菌の院内サー ベイランスと対策	化学療法の領域	25(8)	1709-1716	2009
Mizukoshi E, <u>Nakamoto Y</u> , Arai K, Yamashita T, Mukaida N, Matsushima K, Matsui O, Kaneko S	Enhancement of tumor-specific T-cell responses by transcatheter arterial embolization with dendritic cell infusion for hepatocellular carcinoma.	Int. J. Cancer	(in press)		2009
Wu Y, Wang YY, <u>Nakamoto Y</u> , Li YY, Baba T, Kaneko S, Fujii C, Mukaida N	Accelerated hepatocellular carcinoma development in mice expressing the Pim-3 transgene selectively in liver.	Oncogene	(in press)		2009
Baba T, <u>Nakamoto Y</u> , Mukaida N	Crucial contribution of thymic Sirp alpha+ conventional dendritic cells to central tolerance against blood-borne antigens in a CCR2-dependent manner.	J. Immunol.	183(5)	3053-3063	2009
Saeed M, Suzuki R, Kondo M, <u>Aizaki H</u> , Kato T, Mizuochi T, Wakita T, Watanabe H, Suzuki T.	Evaluation of hepatitis C virus core antigen assays in detecting recombinant viral antigens of various genotypes.	J Clin Microbiol.	47	4141-3	2009

Hara H, <u>Aizaki H</u> , Matsuda M, Shinkai-Ouchi F, Inoue Y, Murakami K, Shoji I, Kawakami H, Matsuura Y, Lai MM, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T.	Involvement of creatine kinase B in hepatitis C virus genome replication through interaction with the viral NS4A protein.	J Virol.	83	5137-47	2009
Liu HM, <u>Aizaki H</u> , Choi KS, Machida K, Ou JJ, Lai MM.	SYNCRIP (synaptotagmin-binding, cytoplasmic RNA-interacting protein) is a host factor involved in hepatitis C virus RNA replication.	Virology	386	249-56	2009

そこが知りたい C型肝炎のベスト治療

インターフェロンを中心に

編集 銭谷幹男
八橋 弘
柴田 実

医学書院

13 C型肝炎治療ガイドライン

はじめに

C型慢性肝炎治療の目標はウイルス排除、肝炎鎮静化に伴う肝発癌抑制と生命予後改善である。この目標を念頭に、2008年3月には厚生労働省の「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班」により本邦におけるC型肝炎治療のガイドラインが作成、修正された¹⁾。本項では、このガイドラインに基づき、C型肝炎に対する治療法の選択について述べる。

I 治療法の変遷と治療成績

HCVが1989年に発見されて以来、C型慢性肝炎に対するIFN療法の有効性が実証されてきた。しかしながら、ウイルスのタイプと量によりその治療効果は大きく異なり、特に本邦においてC型慢性肝炎患者の約7割を占めるゲノタイプ1b、高ウイルス量(アンプリコア[®]法で100 KIU/mL以上、リアルタイムPCR法で5.0 log IU/mL以上)例では、IFN単独6カ月間の治療では、完全著効(治療終了後6カ月以上の持続的な血清ALTの正常化および血清HCV-RNAの陰性化)に至る例は5~8%と極めて低い成績であった。その後、本邦においては、2001年12月にIFNとリバビリンの24週併用療法が保険認可され、1b、高ウイルス量例でも約20%の完全著効を得られるようになり、さらに2004年12月にPEG-IFN- α -2bとリバビリンの48週併用療法が新たに認可され、完全著効率は40~50%と飛躍的に向上した。2005年12月にはゲノタイプ2型の高ウイルス量例に対しても、PEG-IFN- α -2bとリバビリンの24週併用療法が認可され、その完全著効率も80~90%まで向上している。さらに2007年1月にはPEG-IFN- α -2aとリバビリン併用もゲノタイプ1b、高ウイルス量に対して保険適用となり、更なる治療成績の向上も期待されている。またIFN療法は肝硬変症例まで保険適用が拡大され、2006年5月にはゲノタイプ1b、高ウイルス量以外のC型代償性肝硬変に対しIFN- β による治療が行えるようになった。

II C型慢性肝炎の治療ガイドライン

1. 初回治療例(表1-10)

ゲノタイプ1、高ウイルス量症例では、PEG-IFN(α -2aあるいは α -2b)/リバビリン併用療法の48週投与が標準投与であり、ゲノタイプ2、高ウイルス量症例はPEG-IFN- α -2b/リバビリン併用療法の24週間投与を標準投与としている。一方、低ウイルス量例に関しては、ゲノタイプ1型はIFN単独投与の24週投与、あるいはPEG-IFN- α -2aの24~48週投与を標準投与とし、ゲノタイプ2型はIFN単独投与の8~24週間の連日および間欠投与法、あるいはPEG-IFN- α -2aの24~48週投与が標準投与である。さらにゲノタイプ1型、高ウイルス量例に関しては難治性であることから、その治

表 1-10 C型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	ゲノタイプ1	ゲノタイプ2
高ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 以上	PEG-IFN- α -2b/リバビリン(48週間) PEG-IFN- α -2a/リバビリン(48週間)	PEG-IFN- α -2b/リバビリン(24週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 5.0 log IU/mL 300 fmol/L 未満	IFN(24週間) PEG-IFN- α -2a(24~48週間)	IFN(8~24週間) PEG-IFN- α -2a(24~48週間)

*文献 1) より一部改変して引用

療期間も個々の症例で検討して治療に当たらねばならない。すなわち、治療中の HCV-RNA が 12 週以内に陰性化した症例は 48 週間で完全著効を期待できる。12 週で HCV-RNA 量が治療前値の 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は治療期間を 48 週から 72 週へ延長することで完全著効率を改善することが可能となる。また、24 週で HCV-RNA が陽性でも ALT 正常化例は、48 週までは治療を行い、治療終了後の長期 ALT 正常化維持を目指すこととしている。

2. 再治療例

初回治療が無効であった要因を検討し、治癒目的の治療か進展予防(発癌予防)を目指した ALT の正常化あるいは安定化のための治療かを選択する必要がある。初回 IFN 単独投与無効例への再投与は、ウイルス量によらず難治性であることから、PEG-IFN/リバビリン併用療法が治療の基本である。リバビリン併用療法の適応を考える場合には、高血圧、糖尿病などの合併症の有無、治療効果に寄与する因子である、年齢、性別、肝疾患進行度、ゲノタイプ 1b であれば HCV の遺伝子変異(コア領域 70, 91 番のアミノ酸置換、ISDR 変異数)などを参考にし²⁾、治療法を選択することが望ましい。その上でリバビリン併用療法が非適応であると判断される症例、あるいはリバビリン併用療法の無反応例は IFN 単独長期療法を行う。

3. IFN 単独長期療法(図 1-19)

ゲノタイプ 1b, 高ウイルス量の PEG-IFN/リバビリン併用療法非適応例については、IFN 単独長期療法ガイドライン³⁾に基づいて治療を行う。IFN を 2 週連日または間欠投与し、HCV-RNA が陰性化した場合は、2 年間の間欠療法で完治を目指し、2 週目で HCV-RNA が陽性的場合でもさらに 6 週間は連日あるいは間欠投与し、8 週目で陰性化が得られれば治癒目的に IFN 間欠 2 年間投与を行うことが望ましい。しかしながら、8 週目でも陰性化を認められない場合には、IFN 少量間欠療法で発癌予防を目指す。

4. IFN 非適応例

IFN 製剤は副作用や合併症のために適応とならない症例も存在し、また IFN 単独で

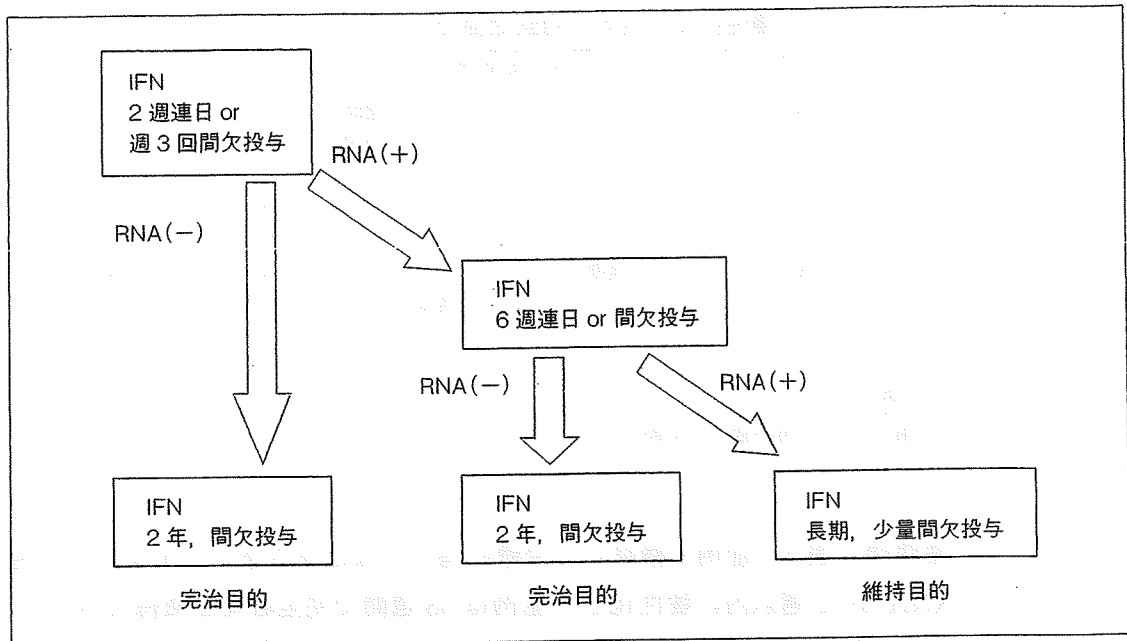


図 1-19 1b, 高ウイルス量の PEG-IFN/リバビリン非適応例に対する IFN 単独長期療法のガイドライン³⁾

は ALT の改善が得られない症例も存在する。こういった症例に対しては、肝庇護剤のグリチルリチン製剤、ウルソまたは瀉血療法の単独または組み合わせによる治療を行い、進展予防および発癌予防を目指す。こうした治療の ALT 目標値は、ステージ 1 (F1) では持続的に基準値の 1.5 倍以下にコントロールし、ステージ 2~3 (F2~F3) では極力 ALT 正常値 ≤ 30 IU/L にコントロールすることが推奨されている。

5. ALT 正常症例への抗ウイルス療法(表 1-11)

血小板と ALT を基準とし、4 群に分類して治療法を検討する。

- ①血小板 ≥ 15 万/ μ L, ALT ≤ 30 IU/L : 2~4 カ月ごとに ALT 値をフォローし、異常を呈した時点で完治の可能性・発癌リスクを考え、抗ウイルス療法を考慮する。
- ②血小板 < 15 万/ μ L, ALT ≤ 30 IU/L : 線維化がかなり進展している例が存在するため、可能であれば肝生検を施行し、F2/A2 以上の症例には抗ウイルス療法を考慮する。
- ③血小板 ≥ 15 万/ μ L, ALT 31~40 IU/L : 65 歳以下では抗ウイルス療法を考慮する。

表 1-11 血清 ALT 正常 C 型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

	血小板数 ≥ 15 万/ μ L	血小板数 < 15 万/ μ L
ALT ≤ 30 IU/L	2~4 カ月ごとに血清 ALT 値フォロー。ALT 異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。可能なら肝生検を施行し F2/A2 以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は 2~4 カ月ごとに血清 ALT 値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。
ALT 31~40 IU/L	65 歳以下は抗ウイルス療法の適応	慢性肝炎治療に準ずる [*] 。

^{*}遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常の C 型慢性肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

^{*}文献 1), 3) より一部改変して引用

④血小板 <15 万/ μ L, ALT $31\sim 40$ IU/L: 慢性肝炎の治療に準じる.

III ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン

肝硬変は、代償性肝硬変と非代償性肝硬変とに臨床的に区別されるが、いずれも肝癌に進展する可能性が高いことから包括的な治療のガイドラインが設けられた。

①ウイルス排除により AST/ALT 値の正常化を目指す

C型代償性肝硬変のゲノタイプ1b, 高ウイルス量以外の症例では, IFN- β 製剤の長期投与によりウイルス排除(治療)・AST/ALTの正常化を目指す。IFNの治療期間は慢性肝炎と同様に1年あるいは1年以上の投与とし, 投与期間が長いほど治療効果が高いことから36週以上が推奨されている。また, 治療に至らなくても, AST/ALT値が正常化することも重要であり, AST/ALT値の正常化を維持するためにもIFN治療を施行することが望ましい。

②肝機能を維持(AST/ALT値, アルブミン値を改善)し, 発癌抑制を目指す

肝庇護剤であるグリチルリチン製剤, ウルソデオキシコール酸などによる治療および瀉血療法などを単独または組み合わせて施行する。また, 分枝鎖アミノ酸製剤を使用し, 発癌抑制を目指す。

③非代償性肝硬変については, 栄養補助療法も組み合わせ, 肝機能の安定化を目指す。

まとめ

最新のガイドラインに基づき治療法を解説した。ガイドラインの基本的な治療を念頭に置き, それぞれの治療法の治療成績, 長所・短所を十分理解した上で, 効果的かつ安全にウイルス排除, 肝炎の鎮静化を行い, 肝硬変・肝癌への進展を阻止し, 生命予後を改善すべく, 個々の症例に適した治療を選択していく必要がある。

❖ 文献

- 1) 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. 2008, pp1-11
- 2) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al: Predictors of viral kinetics to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. J Med Virol 2007; 79: 1686-1695
- 3) 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. 2007, pp1-13

(瀬崎ひとみ, 熊田博光)

山形大学教授 河田純男

熊本大学教授 佐々木 裕

監修

現場の疑問に答える

肝臓病診療

Q&A

中外医学社

Question

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¹⁾。

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

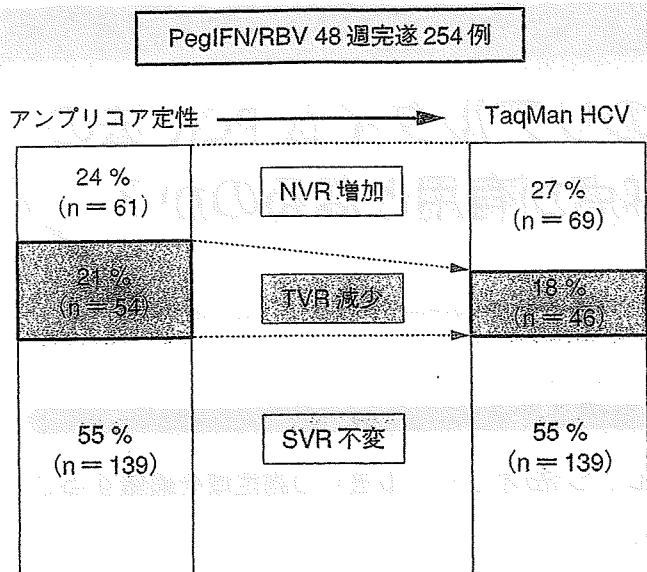


図 1 アンプリコア定性・TaqMan HCV からみた PegIFN/RBV 治療成績全体の比較
 TVR: 治療終了時 HCV RNA が陰性化した無効例
 NVR: 治療終了時 HCV RNA が陰性化しない無効例

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〉

S 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。

① 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

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)

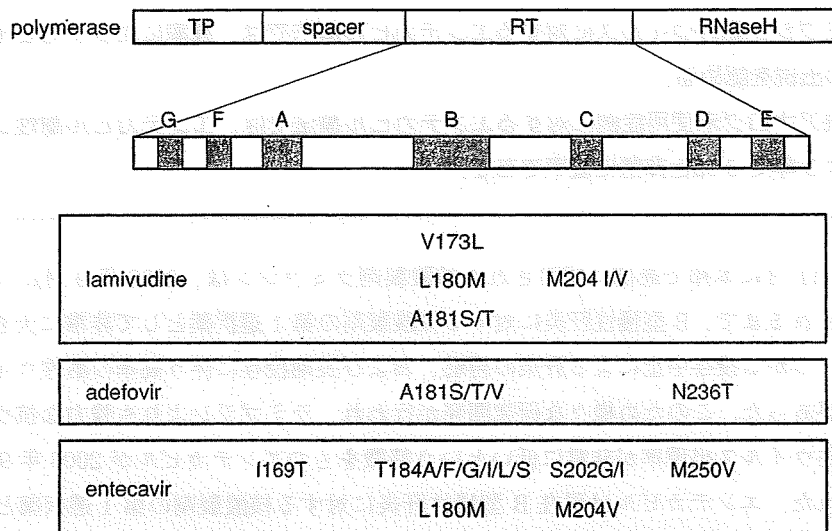


図1 これまでに報告された抗HBV薬に対するHBV変異

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。

§ 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。

② 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^{7,8)}。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。Colonna 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^{7,8)}。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⁸⁾。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, Ollivet 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) Colonna 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〉

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。

① 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●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する。

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みとめた報告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: 1838-42.
- 6) 宮坂昭生, 熊谷一郎, 遠藤龍人, 他. B型慢性肝疾患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 JY, 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.

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 1 選択薬になりうると考える． 1
- ← 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 型肝炎慢性肝炎に対し 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 型肝炎慢性肝炎，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 型肝炎慢性肝炎，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 型肝炎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

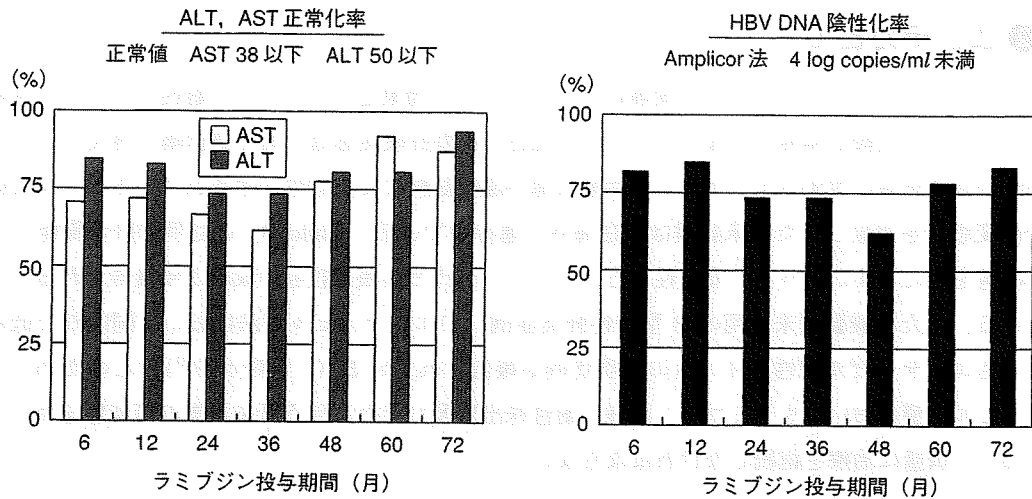
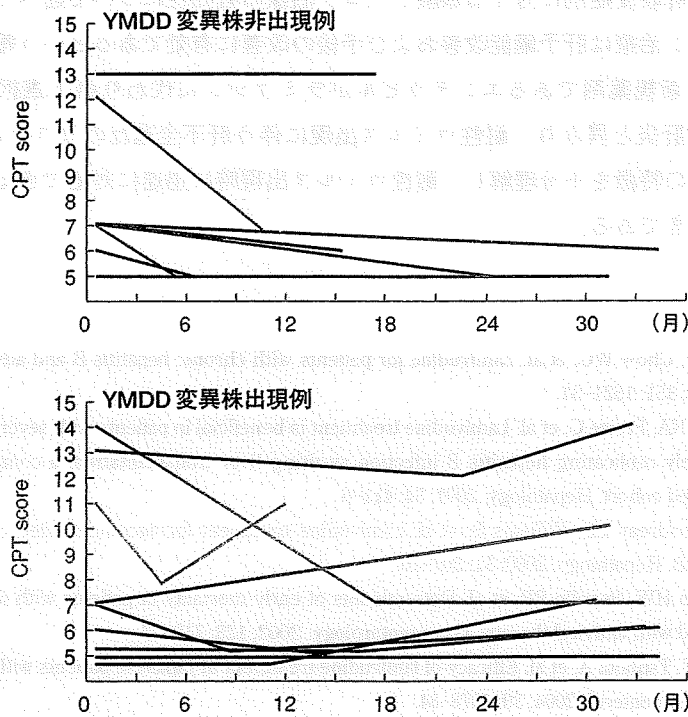


図 1 B 型肝炎に対するラミブジン長期投与の治療効果



2 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。