

図1  
HBV 遺伝子  
HBV 遺伝子は完全な-鎖と不完全な+鎖からなる2本鎖DNAである。四つの蛋白読み取り枠(ORF)があり、pre-core/core(C/C)遺伝子、pre-S1/pre-S2/S 遺伝子、X 遺伝子、ポリメラーゼ遺伝子からなる。核酸アナログ耐性変異はポリメラーゼ遺伝子の、HBs 抗体エスケープ変異はS 遺伝子の特定の変異により生じる。  
(Ghany M et al. : Gastroenterology 132 : 1575-1585, 2007<sup>7)</sup>より)

単独で予防を行っている施設や、核酸アナログとHBIGの併用で予防を行っている施設がある<sup>4,5)</sup>が、標準的予防法はまだ確立していない。

肝移植後のこれらの治療の際に関連しうるHBV変異株として、核酸アナログ投与時における核酸アナログ耐性変異ウイルス、HBIG投与時におけるHBs抗体エスケープ変異ウイルスがある。これらは、肝移植後において現時点では低頻度ではあるが、留意すべき病態である。

**HBV の quasispecies**

HBV 変異株を考えるうえで、quasispecies という概念が非常に重要である。すなわち、個体に感染したHBVは、さまざまな変異を持った異なるクローンの集合体(=quasispecies)を形成している。その中で数種類のHBVクローンが血中ウイルスの主体となり、マイナーなHBVクローンはウイルスの全体像には通常反映されない。HBVは複製の過程でpregenomic RNAを鋳型としてDNAが合成される逆転写の過程を有し、ポリメラーゼに校正機能がないため、変異を生じやすい<sup>6)</sup>。

ウイルスの増殖・複製に関して致命的な変異が入ったクローンは淘汰されるが、増殖可能なクローンはメジャークローンとともに quasispecies を構成する。これら複製の過程で生じた変異により、さまざまな変異クローンが発生し、その中にはHBs抗体エスケープ変異や核酸アナログ耐性変異を有するクローンも発生しうる。このような状況下で、HBIGや核酸アナログ投与という選択的な圧力が加わると、耐性変異を有するクローンの増殖に有利となり顕在化につながると考えられる。

**核酸アナログに対する耐性変異とその対策**

肝移植症例における核酸アナログ耐性ウイルスについての報告はまだ少ないため、通常の慢性B型肝炎治療の際に生じる核酸アナログ耐性変異出現のメカニズムならびに耐性株への対策について述べる。

HBV 遺伝子は四つの蛋白読み取り枠があり、pre-core/core 遺伝子、pre-S1/pre-S2/S 遺伝子、X 遺伝子、ポリメラーゼ遺伝子からなる(図1)<sup>7)</sup>。さらにポリメラーゼ遺伝子は四つのドメインからな

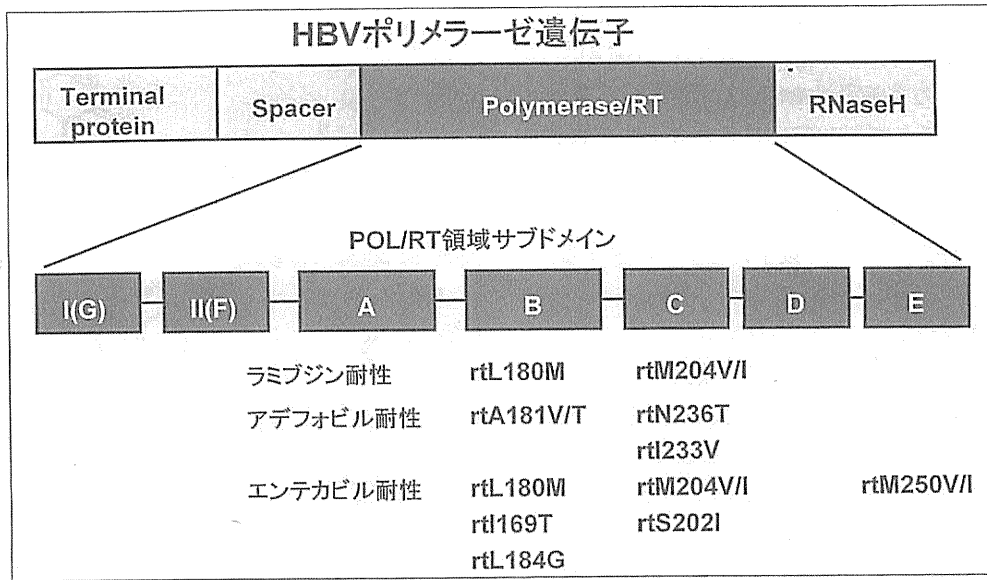


図2 HBV ポリメラーゼ遺伝子と核酸アナログ耐性変異部位  
 HBV ポリメラーゼ遺伝子は四つのドメインから構成され、polymerase/RT 領域はさらに七つのサブドメインより構成される。各種核酸アナログ耐性変異とそれに対応するサブドメインを示す。  
 (Zoulim Fet al. : Gastroenterology 137 : 1593-1608, 2009<sup>8)</sup>より改変)

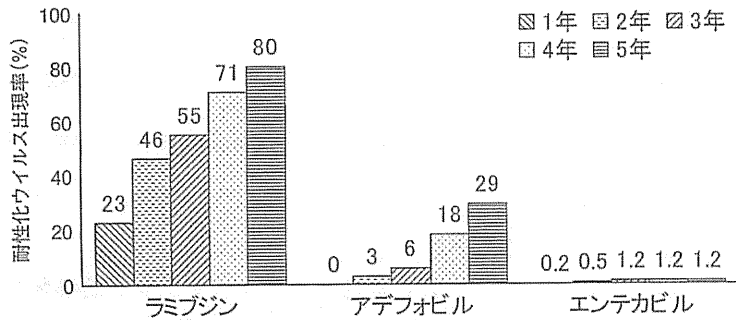


図3  
 核酸アナログ耐性化ウイルス出現率  
 (Ghany MG et al. : Hepatology 49 (5 Suppl) : S174-S184, 2009<sup>9)</sup>を改変)

り、polymerase/RT 領域の特定のアミノ酸変異により、核酸アナログ耐性が生じる(図2)<sup>8)</sup>。

核酸アナログ耐性化ウイルス出現率を図3に示す<sup>9)</sup>。わが国において最初に導入されたラミブジンの耐性化率は1年23%、3年55%、5年80%と高頻度であり、アデフォビルの耐性化率は1年0%、3年6%、5年29%とラミブジンより低率である。一方、エンテカビルの耐性化率は1年0.2%、3年1.2%、5年1.2%ときわめて低率である。このため、現在の厚生労働省研究班のガイドラインでは、核酸アナログ耐性化ウイルス出現率に対してエンテカビルが第一

選択として推奨されている。

核酸アナログ耐性化には、耐性変異ウイルスの出現(genotypic resistance)、血中ウイルス量の再上昇(virologic breakthrough)、肝炎の増悪(hepatitis flare)の三つの過程がある。つまり、血中ウイルス量の増加が肝炎の増悪に先行するので、HBV DNA量の増加を認めた段階で対処することによって肝炎の増悪を予防できる。同じ骨格を有する核酸アナログは耐性変異パターンも似通っているため、耐性ウイルス出現時の対策としては、異なる骨格の核酸アナログを使用するのが原則となる。

現在わが国で使用されている3種類の核酸アナログはいずれも異なる骨格に分類される(図4)<sup>7)</sup>。核酸アナログの交差耐性を表1に示す<sup>7)</sup>が、後述するように、ラミブジンとエンテカビルは共通する耐性変異部位を持つ。

各核酸アナログに対する耐性メカニズムならびに耐性株への対策について、以下に個別に概説する。

### 1. ラミブジン

ラミブジンはデオキシシチジン誘導体で dCTP と競合し、HBV の増殖過程で逆転写反応を阻害する薬剤である。ラミブジンの耐性は polymerase/RT 領域に存在する YMDD モチーフの rtM204 が V もしくは I に変異することにより出現する。rtM204V/I の変異によって、ポリメラーゼの立体構造に変化が生じ、ラミブジンの結合能が低下することで耐性が生じる<sup>10)</sup>。これらの YMDD 変異型クローンは野生型よりもウイルス増殖能が低い。YMDD モチーフが YVDD のときは rtL180M の変異を伴うことが多く、ウイルス増殖能が回復し核酸アナログ抵抗性が增强する。

わが国で最初に導入された核酸アナログはラミブジンであるが、上述したように、その耐性化率は他剤よりも高率である。従来、ラミブジン耐性症例に対しては、ラミブジンに加えてアデフォビルを追加することによって対処してきた。ラミブジン耐性症例に対し、アデフォビル単独に切り替えた場合、1年で18%と高率にアデフォビル耐性出現する<sup>11)</sup>。それに対し、ラミブジン+アデフォビル併用では3年で4%と、耐性の出現が前者にくらべ低率である<sup>12)</sup>。したがって、切り替えより併用が推奨される。

エンテカビルは、ラミブジン耐性症例に対しては使用しない。ラミブジンの耐性変異の rtM204V/I や rtL180M はエンテカビル耐性にも必須の変異であり、ラミブジンとエンテカビルで交叉耐性があるからである。ラミブジン耐性症例にエンテカビルを投与した場合、1年6%、3年36%、5年51%とエンテカビル耐性の出現率がきわめて高い<sup>13)</sup>。

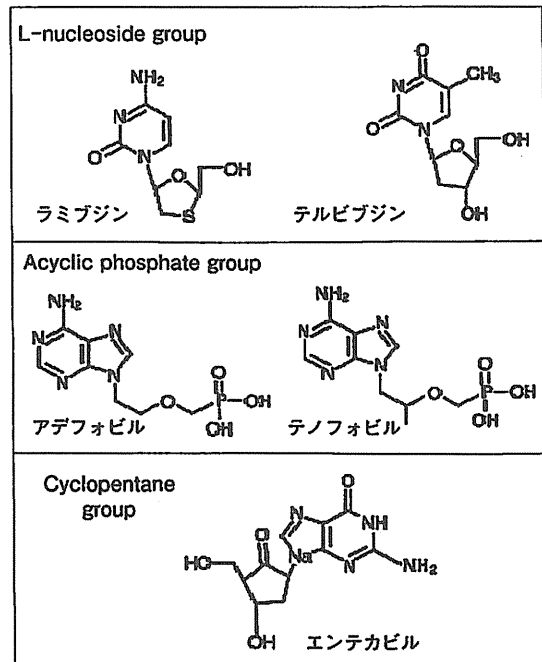


図4 核酸アナログの構造

核酸アナログは、その骨格から L-nucleoside group, Acyclic phosphate group, Cyclopentane group に分類される。わが国で認可されているラミブジン、アデフォビル、エンテカビル、および海外で認可されているテルビブジン、テノフォビルの構造を示す。

(Ghany M et al. : Gastroenterology 132 : 1575-1585, 2007<sup>7)</sup>を改変)

### 2. アデフォビル

アデフォビルはデオキシアデノシン誘導体で dATP と競合し、逆転写反応を阻害することにより HBV の複製を抑制する。アデフォビルの耐性は rtN236T, rtI233V, rtA181V/T など複数の変異が報告されている<sup>14)</sup>。rtN236 は rtS85 と水素結合し、さらにアデフォビルとも直接水素結合することにより、抗ウイルス作用が発揮される。rtN236T の変異によりこれらの関係が消失し、アデフォビルとの結合力が弱まると考えられている<sup>15)</sup>。他の変異についても、ポリメラーゼの立体構造が変化することによりアデフォビル抵抗性を獲得することが明らかとなっている。

わが国では、ナイーブ症例に対するアデフォビル単独投与はほとんど行われていないので、アデフォビル耐性ウイルスが問題となるのは、ラミブ

表1 交差耐性一覧

	ラミブジン	テルビブジン	アデフォビル	テノフォビル	エンテカビル
wild type	—	—	—	—	—
rtL180M	intermediate	intermediate	—	—	low
rtA181V/T	intermediate	intermediate	intermediate	low	intermediate
rtT184G/S	—	—	—	—	low/high*
rtA194T	—	—	—	intermediate	—
rtS202I	—	—	—	—	low/high*
rtM204V/I/S	high	high	—	—	intermediate
rtN236T	low	—	intermediate	—	—
rtM250V	—	—	—	—	low/high*

low : IC50 (50%阻害濃度) < 5 倍. intermediate : 5~20 倍. high : > 20 倍. \*rtL180M/rtM204V 存在下  
(Ghany M et al. : Gastroenterology 132 : 1575-1585, 2007<sup>7)</sup>を改変)

ジン耐性症例に対するラミブジン+アデフォビル併用療法中にアデフォビル耐性が出現した場合である。厚生労働省研究班のガイドラインでは、エンテカビル+アデフォビル併用療法が提示されている。アデフォビル耐性変異の一つである rtA181V は、ラミブジン感受性が低いことが報告<sup>16)</sup>されており、エンテカビルには感受性を有している。しかし、エンテカビル+アデフォビル併用療法は、効果、耐性化率、安全性などについては今後検討の必要がある。

### 3. エンテカビル

エンテカビルはデオキシグアノシン誘導体で dGTP と競合し、pregenomic RNA の逆転写反応中に伸長される HBV DNA 中に取り込まれることにより、逆転写・伸長反応を阻害する。また、エンテカビルでは逆転写反応に先立つプライミングの過程をも阻害する作用があり、他の薬剤よりも抗ウイルス効果が強い<sup>17)</sup>。エンテカビルの耐性は、rtM204V/I (YMDD 変異) および rtL180M が必須であり、それに加えて rtI169T, rtT184G, rtS202I, rtM250V のいずれかが加わることで生じる。つまり、少なくとも3カ所の変異を要するという点が genetic barrier となり、他の薬剤より耐性化率が低い理由となっている。

エンテカビルはすぐれた抗ウイルス効果を示すため、現時点では核酸アナログ耐性症例に対する投与においては耐性ウイルスの出現はきわめて低率である。しかし、長期使用によって今後、

エンテカビル耐性が問題となる可能性は充分ありうる。その際は、耐性プロファイルの異なるアデフォビルが key drug となり、現在わが国で選択できる対処法はラミブジン+アデフォビル併用療法、もしくはエンテカビル+アデフォビル併用療法となる。現時点では HBV に対しては認可されていないが、耐性変異が rtA194T のみとわが国で使用できる3剤と異なり、なおかつ抗ウイルス作用の強力なテノフォビルが、将来的にはエンテカビル耐性に対する選択肢となるかもしれない。

### HBs 抗体エスケープ変異とその対策

最後に HBs 抗体エスケープ変異について簡単に述べる。

HBs 抗原には共通抗原基 a や、サブタイプ特異抗原基でたがいに対をなす d と y, w と r が存在する。HBs 抗体エスケープとは、共通抗原基 a に G145R や G145A に代表される特定のアミノ酸変異が起こり、HBs 抗原の立体構造が大きく変化することにより、HBs 抗体からの免疫学的な圧力から逃避し増殖しうる変異株のことである。従来は、HB ワクチンと HBIG 投与による母子感染予防を行っているにもかかわらず、出世児の経過中に HBs 抗原が陽性化する症例があり、イギリスの Carman らが 1990 年に報告し<sup>18)</sup>、その後も HB ワクチン接種者や B 型慢性肝炎患者における HBs 抗体エスケープ変異株出現の報告がなされている。

この HBs 抗体エスケープ変異の出現が, HBIG の投与を行っている肝移植後症例においても報告されている. 当施設において HBIG による予防を行ってきた HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植 75 例のうち, 19 例に B 型肝炎再活性化を認めた. その 19 例中 7 例に HBs 抗体エスケープ変異を認め, 再活性化の原因となっていた<sup>19)</sup>. これらの HBs 抗体エスケープ変異株の活性化に対しては, 活性化早期にエンテカビルを投与することによって, 血中 HBV DNA と HBs 抗原の陰性化を達成できることが確認された. まだ症例数は少ないものの, HBs 抗体エスケープ変異株に対してはエンテカビルが効果的であることが示唆される.

### おわりに

核酸アナログ耐性変異および HBs 抗体エスケープ変異に代表されるように, HBV には無数の変異株が存在する. HBV が quasispecies として存在し, 絶えず複製・増殖の過程で変異が入るという事実より, 今後臨床的に問題となる未知の変異株が出現する可能性もある.

進化しつづける HBV に対し, 今後さらなる現治療法に関する知見の集積, および新たな治療法の開発が望まれる.

### 文 献

- 1) 上田佳秀, 丸澤宏之, 上本伸二, 千葉 勉: 肝移植時の核酸アナログ療法. 肝胆膵 56: 725-732, 2008.
- 2) 上田佳秀, 上本伸二: 肝移植後のウイルス肝炎対策. 肝癌診療マニュアル, 第 2 版. (日本肝臓学会・編), 医学書院, 2010, p156-159.
- 3) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, Inomata Y, Asonuma K et al.: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living rerelated liver transplants. *Transplantation* 65: 494-499, 1998.
- 4) Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK: Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: a systematic review. *J Hepatol* 52: 272-279, 2010.
- 5) Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ: Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody-positive donors: a systematic review. *Liver Transpl* 16: 300-307, 2010.
- 6) Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC et al.: Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 4398-4402, 1996.
- 7) Ghany M, Linag TJ: Drug targets and molecular mechanism of drug resistance in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 132: 1575-1585, 2007.
- 8) Zoulim F, Locarnini S: Hepatitis virus resistance to nucleoside analogues. *Gastroenterology* 137: 1593-1608, 2009.
- 9) Ghany MG, Doo EC: Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 49(5 Suppl): S174-S184, 2009.
- 10) Das, K, Xiong X, Yang H, Westland CE, Gibbs CS et al.: Molecular modeling and biochemical characterization reveal the mechanism of hepatitis B virus polymerase resistance to lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC). *J Virol* 75: 4771-4779, 2001.
- 11) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, Jung SW, Kim KM: Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 43: 1385-1391, 2006.
- 12) Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E et al.: Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 133: 1445-1451, 2007.
- 13) Tenny DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ et al.: Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 49: 1503-1514, 2009.
- 14) Schildgen O, Sirma H, Funk A, Olotu C, Wend UC et al.: Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 354: 1807-1812, 2006.
- 15) Yadav V, Chu CK: Molecular mechanisms of adefovir sensitivity and resistance in HBV polymerase mutants: a molecular dynamics study. *Bioorg Med Chem Lett* 14: 4313-4317, 2004.
- 16) Villet S, Pichoud C, Billioud G, Barraud L, Durantel S et al.: Impact of hepatitis B virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol* 48: 747-755, 2008.
- 17) Innamino SF, Seifer M, Bisacchi GS, Standring DN, Zahler R et al.: Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1444-1448, 1997.
- 18) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, Waters J, Manzillo G et al.: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336: 325-329, 1990.
- 19) Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y et al.: *De novo* activation of hepatitis B virus with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation. *Antivir Ther* (in press).

### III. B 型肝炎

特殊な病態における B 型肝炎に対する対応

## 肝移植後の HBV 再活性化とその対応

Prophylaxis of hepatitis B viral re-infection after liver transplantation

市田隆文 玄田拓哉 平野克治

**Key words** : 肝移植, B型肝炎ウイルス

#### はじめに

我が国では、脳死肝移植がまだ 100 例を下回るのに対して生体肝移植が 6,000 例に迫るといふ歪な移植医療体系である。その中で、2010 年 7 月 17 日の臓器移植法の改正後、脳死肝移植が約 6 カ月で 30 例に施行されるという変化は今後、我が国において脳死肝移植の増加が見込まれるという肝移植医療の変革期との認識を抱かせる重要な事象と考える。最近の肝移植医療の話題は、①約半数に増加した C 型肝炎ウイルス (HCV) レシピエントの移植成績向上のための抗ウイルス療法をいかに施すべきかということと、② B 型肝炎ウイルス陽性レシピエントへの HBV 再感染予防の確立とコスト問題、ならびに③肝細胞癌に関する肝移植術前治療の必要性などである。

本稿では、その中心的話題である HBV に関して肝移植後の再活性化とその対応に関して述べることとする。

#### 1. 病 態

HBV 陽性の非代償性肝硬変に対する肝移植の術後の臨床経過は既に 1990 年代から詳細に検討され、抗ウイルス治療ならびに中和抗体による予防方法を選択しないかぎり、肝移植後に

HBV の再感染を認めることが判明している。そして、それは通常の慢性肝炎や肝硬変と異なり、肝移植後の再発性 HBV 感染は急激な感染症として致命的な結果を呈することが判明している。更に急性肝炎を経て短期間に非代償性肝硬変に進行することや、胆汁うっ滞と線維化を示す fibrosing cholestatic hepatitis という病態をも示し、いずれにしても再発性の HBV 感染は致命的な予後を呈するとされている。したがって、肝移植前から予防手段とともに術中、術後の治療を継続することが、この病態制御のコンセンサスとして謳われている。これらは、数年前の報告とほとんど同じである。この予防法の確立は肝移植医療のパラダイムといえよう。

#### 2. 肝移植の動向

欧米での HBV 関連疾患に対する肝移植は減少気味である。一方、アジア太平洋地域では HBV 関連疾患に対する肝移植が急速に増加し、今では年間 5,000 例にも達している。そして最近の状況で特記すべきことは、核酸アナログ製剤の普及により HBV による非代償性肝疾患が減少し<sup>1)</sup>、2009 年の UNOS の報告では非代償性肝硬変に代わって HBV による肝細胞癌が肝移植の対象になる例が急増していることが判明してきている<sup>2)</sup>。

Takafumi Ichida, Takuya Genda, Katsuji Hirano: Department of Gastroenterology and Hepatology, Juntendo University Shizuoka Hospital 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科

表1 HBV陽性肝移植レシピエントに対する治療法のレジメ  
(文献<sup>3)</sup>より改変)

[肝移植待機中]	
核酸アナログ製剤投与開始/持続 HBV DNA モニター：感度以下を目標	
[肝移植術中]	
低用量のHBIG開始 核酸アナログ製剤継続	
低リスク群 (治療前 HBV DNA < 10 <sup>4-5</sup> c/mL) (劇症肝炎)	高リスク群 (治療前 HBV DNA > 10 <sup>4-5</sup> c/mL) (治療抵抗性)
12-24 カ月でHBIG投与中止を考慮 核酸アナログ製剤持続は不明確 HBs 抗原モニター	HBIG と核酸アナログ併用 核酸アナログ製剤の2種併用 HBs 抗体, HBs 抗原モニター



B  
型  
肝  
炎

### 3. 治 療

肝移植前から核酸アナログ製剤を投与し、HBV DNA をモニターしながら、測定感度以下にまでにコントロールすることが重要である。そして、肝移植施行中は低用量のHBIG (hepatitis B immune globulin) の投与と核酸アナログ製剤の投与を継続することが望ましいとされている。更に、術後は治療前のHBV DNA が低力価群、劇症肝炎群に関してはHBIGを1年から2年で中止し、核酸アナログ製剤だけで維持する方向性が示されている。しかしその一方、治療前のHBV DNA 高値群もしくは治療抵抗群に関してはHBIGと核酸アナログ製剤を持続投与するという予防法が推奨され、その投与期間はかなりの長期間を要するとされている<sup>3)</sup>(表1)。

いずれにせよ、HBIGと核酸アナログ製剤併用療法によりHBVの術後再発率は極端に低率に抑制されることが報告されている<sup>4-6)</sup>。特筆すべきことは、従来、lamivudineが唯一の薬剤であったが、最近ではその核酸アナログ製剤としてadefovirがそれに代わって使用されるようになったことである。特にadefovirは特有の腎障害という副作用に注意すれば、その治療効果が高いことが報告されている<sup>7-9)</sup>。その後、一般に使用され始めた第三世代の核酸アナログである

entecavirと肝移植に関して少しずつ報告がされ始め、肝移植後のHBVの再感染を十分に防御していることが明らかになってきた。

最近の関心事は、対費用効果が極めて高価なHBIGをいかに減量すべきかという点である。そのためにlamivudineとHBIGをlamivudineとadefovir併用に切り替えたり<sup>10)</sup>、emtricitabineとtenofovirの併用に切り替える臨床研究が2010年よりアメリカで始まり、現時点で腎障害はもとより再発も認めていないと報告されている<sup>11)</sup>。

更に、HBVワクチンをいかに導入するかが多くの施設での問題点となっているが、ここ2、3年、特別に新しいワクチンの開発やこの領域でのbreakthroughはないようである<sup>12-14)</sup>。

したがって、最近のHBV陽性レシピエントに対する臨床的対応はlamivudineとadefovir併用療法でHBIGの追加は施設により決定することになっている。この方法で十分に肝移植後のHBV肝炎の再発を制御できていると考えて差し支えない。今後は第三世代の核酸アナログによる予防法の集積が待たれるところである<sup>15)</sup>。

### おわりに

肝移植後のHBVのマネージメントは確立されている。本質は肝移植後にHBVを再感染さ

せないことであるが、現実には抗ウイルス療法と中和抗体で再感染を防御しているだけである。更に、ワクチンによる HBs 抗体産生による再感染予防の手法も一定の見解はないのが現状で

ある。遺伝子工学的な発想で肝移植後の HBV 再感染を予防することを模索する時期にさしかかっていると思うのは著者だけではないであろう。

## 文献

- 1) Fontana RJ, et al: Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 123: 719-727, 2002.
- 2) Kim WR, et al: Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 137: 1680-1686, 2009.
- 3) Angus PW, Patterson SJ: Liver transplantation for hepatitis B: what is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? *Liver Transpl* 14: S15-S22, 2008.
- 4) Gane EJ, et al: Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 132: 931-937, 2007.
- 5) Hooman N, et al: Antibody to hepatitis B surface antigen trough levels and half-lives do not differ after intravenous and intramuscular hepatitis B immunoglobulin administration after liver transplantation. *Liver Transpl* 14: 435-442, 2008.
- 6) Buti M, et al: Adherence to lamivudine after an early withdrawal of hepatitis B immune globulin plays an important role in the long-term prevention of hepatitis B virus recurrence. *Transplantation* 84: 650-654, 2007.
- 7) Schiff E, et al: Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl* 13: 349-360, 2007.
- 8) Rapti I, et al: Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 45: 307-313, 2007.
- 9) Lampertico P, et al: Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 133: 1445-1451, 2007.
- 10) Angus PW, et al: A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology* 48: 1460-1466, 2008.
- 11) Teperman L, et al: Emtricitabine/tenofovir combination +/- HBIG post-orthotopic liver transplantation to prevent hepatitis B recurrence in patients with normal to moderate renal impairment. *J Hepatol* 52: S12-S13, 2010.
- 12) Lo CM, et al: Failure of HBV vaccination in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 43: 283-287, 2005.
- 13) Gunther M, et al: Immunization with an adjuvant HBV vaccine in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 12: 316-319, 2006.
- 14) Lo CM, et al: Efficacy of a pre-S containing vaccine in patients receiving lamivudine prophylaxis after liver transplantation for HBV. *Am J Transplant* 7: 434-439, 2007.
- 15) Gane E: Hepatitis B immunoglobulin immunoprophylaxis for hepatitis B: High, low or no dose? *Liver Transpl* 16: S36-S39, 2010.



## 特集II B型肝炎治療の最新戦略

# 耐性ウイルスに対する核酸アナログ療法の治療反応性\*

平野 克治\*\*  
玄田 拓哉\*\*  
市田 隆文\*\*

**Key Words:** lamivudine-resistant, virological response, adefovir

### 対象および方法

### はじめに

核酸アナログ療法は、B型慢性肝炎の治療にきわめて有効であるが、耐性ウイルスへの対応が大きな課題である。特に、2000年から本邦で導入されて使用されてきたラミブジンは高頻度に耐性株が出現しており<sup>1)</sup>、ラミブジン耐性ウイルスに対してアデフォビルの併用やエンテカビルやアデフォビル単剤への切り替えが行われてきた。しかし、その後の耐性出現頻度から、アデフォビルの併用が第一選択となっている<sup>2)~5)</sup>。ところが、ラミブジンとアデフォビルの併用後のHBV-DNA量の低下が、他の核酸アナログ使用時よりもやや緩徐である点が指摘されている。さらに、アデフォビル併用後に新たな耐性ウイルスが出現し多重耐性を認めた場合の治療法については現時点で一般的な見解はない。

本稿では、当科におけるラミブジン耐性ウイルスに対するラミブジンとアデフォビルの併用療法の治療反応性を他の核酸アナログと比較した結果と、その治療反応性と多重耐性ウイルスの出現との関連について述べる。

2009年10月までに当院でB型肝炎に対して、核酸アナログ療法を施行した165症例を対象とした。投与された核酸アナログは、(1)ラミブジン(LAM)のみ投与67例、(2)耐性出現のためにアデホビル(ADV)を併用した17例、(3)LAMからエンテカビル(ETV)への切り替え投与12例、(4)ETVのみ投与86例であった。患者背景を表1に示す。LAM+ADV群では、開始前のHBV-DNA量が他群に比べ有意に高値であった( $P<0.05$ )。また、LAM+ADV群は全例がgenotype Cであった。

24週、48週、96週の時点でのウイルスが検出感度以下を著効complete virological response (CVR), 2.6~4.0log copies/mlを部分的効果partial virological response (PVR), 4.0log copies/ml以上を反応不十分inadequate virological response (IVR)とし<sup>6)</sup>、各群の治療反応性について比較検討した。

### 24週の時点での治療反応性

治療の反応性は、(1)LAMのみ投与群でCVR54%、PVR7%、IVR39%、(2)LAM+ADV併用群でCVR47%、PVR7%、IVR47%、(3)LAMからETVへの切り替え投与群でCVR42%、PVR25%、IVR33%、(4)ETVのみ投与群でCVR84%、PVR16%、IVR0%であった(図1)。LAM+ADV群では、PVR以

\* Virological response of the nucleic acid analog therapy for the resistant virus.

\*\* Katsuharu HIRANO, M.D., Takuya GENDA, M.D. & Takafumi ICHIDA, M.D.: 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科[〒410-2295 伊豆の国市長岡1129]; Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine, Shizuoka Hospital, Izunokuni 410-2295, JAPAN

表 1 核酸アナログ投与各群の特徴

	LAM	LAM+ADV	LAM→ETV	ETV
症例数	67	17	12	86
年齢	51.4±14.0	47.3±13.1	54.2±12.7	54.0±13.2
性別(男性)	45 (67%)	11 (65%)	9 (75%)	57 (66%)
HBV-DNA	5.7±1.9	6.7±1.4	4.7±2.0	5.6±1.9
7.6<	14 (21%)	6 (38%)	1 (8%)	13 (15%)
5.0~7.6	29 (43%)	8 (49%)	5 (42%)	40 (47%)
2.6~5.0	13 (19%)	2 (13%)	2 (17%)	24 (31%)
<2.6	11 (16%)	0 (0%)	4 (33%)	6 (7%)
HBe抗原(+)	26 (40%)	12 (42%)	5 (42%)	40 (47%)
Genotype(C)	44 (83%)	14 (100%)	10 (91%)	65 (86%)
PC変異(野生/変異)	6/19 (76%)	4/8 (67%)	5/4 (44%)	28/39 (58%)
CP変異(野生/変異)	6/19 (76%)	1/11 (92%)	1/7 (88%)	18/47 (72%)

\* P&lt;0.05

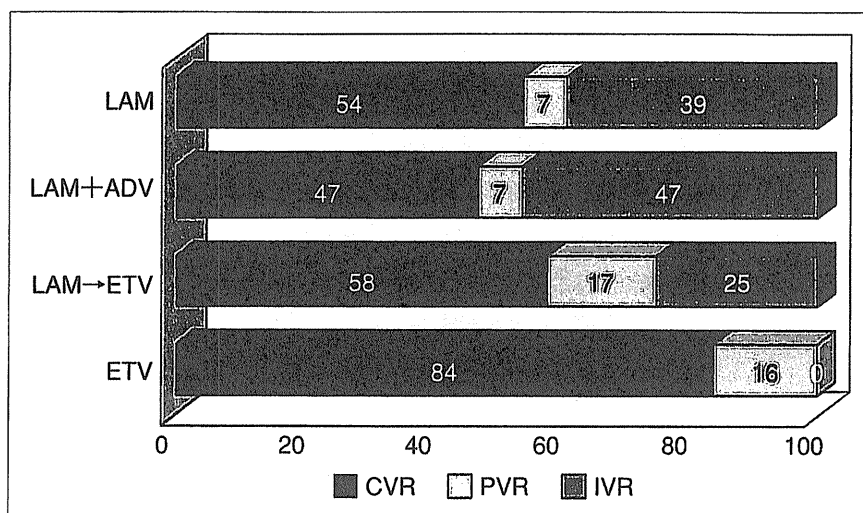


図 1 投与24週目の各群の治療反応性

上が52%と最も低率で、半数近くが24週では4.0log copies/ml以下になっておらず治療効果は不十分であった。このことは、治療開始前のHBV-DNA量がLAM+ADV群では他群に比べ有意に高値であることが関与しているものと考えられた。一方、ETV群ではCVRが84%と他の群と比較して最も高率であった。

#### 48週, 96週の時点での治療反応性

治療開始から長期経過にて治療反応性が変化するかどうか検討した。48週目では、(1)LAMのみ投与群でCVR90%, PVR4%, IVR7%, (2)LAM+ADV併用群でCVR50%, PVR17%, IVR33%, (3)LAMからETVへの切り替え投与群でCVR50%, PVR20%, IVR30%, (4)ETVのみ

投与群でCVR90%, PVR8%, IVR2%であった(図2)。LAM+ADV群のIVRが47%から33%に減っていた。

96週目では、(1)LAMのみ投与群でCVR80%, PVR10%, IVR10%, (2)LAM+ADV併用群でCVR63%, PVR25%, IVR12%, (3)LAMからETVへの切り替え投与群でCVR78%, IVR22%, (4)ETVのみ投与群でCVR91%, PVR9%であった(図3)。

LAM+ADV群はウイルスが検出感度以下の著効の割合が1年で50%, 2年で63%としだいに高くなっており、長期間の経過では十分な抗ウイルス効果を認めることが確認された。

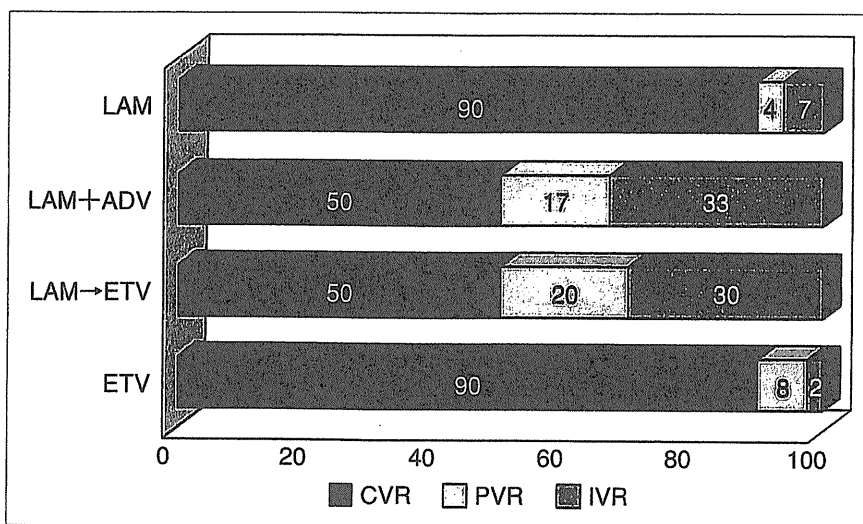


図2 投与48週目の各群の治療反応性

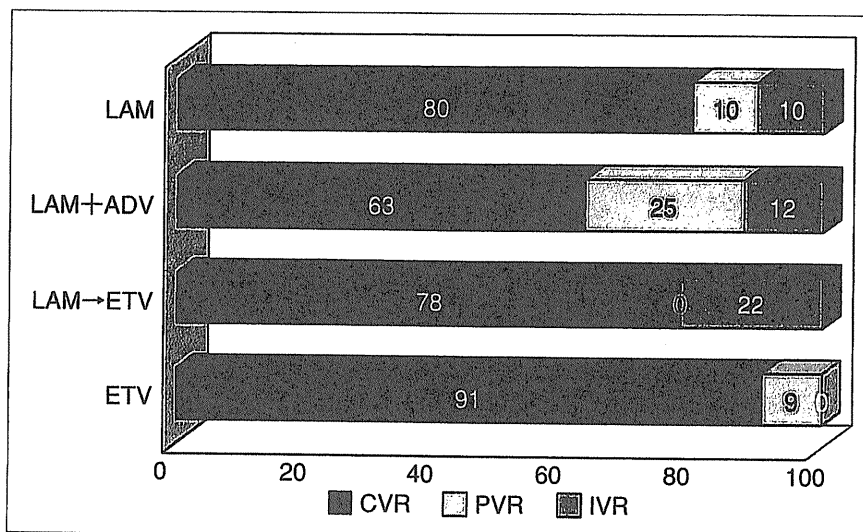


図3 投与96週目の各群の治療反応性

### 平均HBV-DNA量の推移

図4にHBV-DNA量の推移を示す。LAM+ADV群は治療開始時のHBV-DNA量が高値であったため、24週では十分に低下していないが、48週、96週以降では他群と同じ程度に低下していた。ETV群は、治療開始早期からHBV-DNA量の低下が最も良好であった。一方、LAM→ETVに切り替えた例は、後に耐性ウイルスが出現した影響なのか、LAM投与群と同様に96週目ではLAM+ADV群やETV群よりも悪い傾向にあった。

### LAM+ADV例の不応例の特徴

LAM耐性ウイルスのADV追加後の反応性の比

較を表2に示す。治療後24週目にHBV-DNA量が $4.0 \log \text{ copies/ml}$ 以上の反応不十分をADV不応群、それ以下になっているものをADV良好群として患者背景を比較した。ADV不応群では、ADV併用前の平均HBV-DNA量が有意に高く ( $P < 0.05$ )、また、ADV不応群からのみ3例(43%)にviral breakthroughを認めた。

### 多重耐性ウイルスの出現について

ADV不応群でviral breakthroughを起こした3例のうち多重耐性を認めた1例について治療経過を提示する(図5)。30歳男性、HBe抗原陽性の慢性肝炎で肝生検ではF2/A2であった。genotype Cでpre core変異は野生型で、core promoter

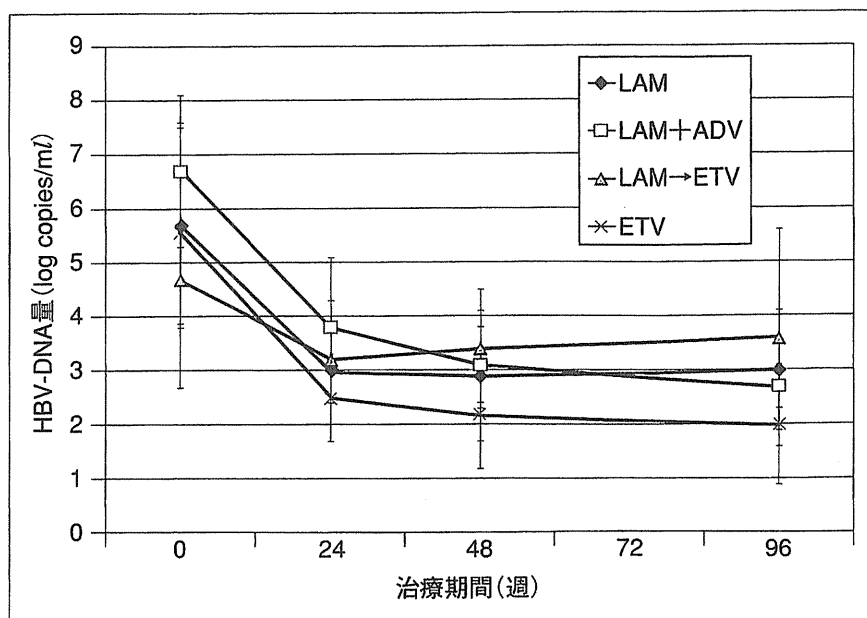


図 4 各群の平均HBV-DNA量の推移

表 2 LAM耐性ウイルスのADV反応性の比較

	ADV良好群	ADV不応群	P 値
症例数	8	7	
年齢	49.0±15.0	43.7±12.9	0.48
性別(男性)	5 (63%)	4 (57%)	0.83
HBV-DNA	6.0±1.7	7.5±0.2	0.03
7.6<	1 (13%)	4 (57%)	0.07
2.6~7.6	7 (87%)	3 (43%)	0.07
HBe抗原(+)	3 (38%)	5 (71%)	0.19
YMDD変異(YVDD/YIDD)	3/2	4/2	
PC変異(野生/変異)	1/5 (83%)	3/2 (40%)	0.14
CP変異(野生/変異)	1/5 (83%)	0/5 (100%)	0.34
多剤耐性ウイルス出現	0 (0%)	3 (43%)	0.04

変異は変異型であった。LAMを1年3か月内服したところで、YVDDが出現し、ラミブジン耐性ウイルスとしてADVの併用を行った。HBV-DNA量は低下していったが、投与24週目でのHBV-DNA量は4.0log copies/ml以上であった。HBV-DNAが治療開始から3 log copies/ml以上低下しなかったため、ADV不応群としてETV1.0mgに切り替えた。ETV投与後HBV-DNA量は緩徐に低下していった。しかし、ETV投与してから2年のところでHBV-DNA量とALTが上昇しbreakthrough hepatitisを認めた。

薬剤耐性に関して評価したところ、L180M+M204V, T184Lを認めLAMとETVの耐性変異を認めたが、ADVの耐性変異であるN236Tは認めなかった(図6)。おそらく、ADVの治療不応と

して24週でETVに切り替えたためにLAMとETVの耐性がでてきたものと考えられた。その後、ETVとADVを併用することによってHBV-DNA量とALTがしだいに低下していった。現在、HBV-DNA量とALTは上昇することなく経過観察中である。同様のviral breakthroughを起こした2例についても、ETVとADVを併用することにより良好な成績を認めている。

### 多重耐性出現時の治療

アデフォビル併用後にさらに新たな耐性ウイルスが出現した場合の治療法については、現時点で一般的な見解はない。確かにアデフォビル併用24週目でHBV-DNAが3 log copies/ml以上低下していない場合には、薬剤の切り替えが推

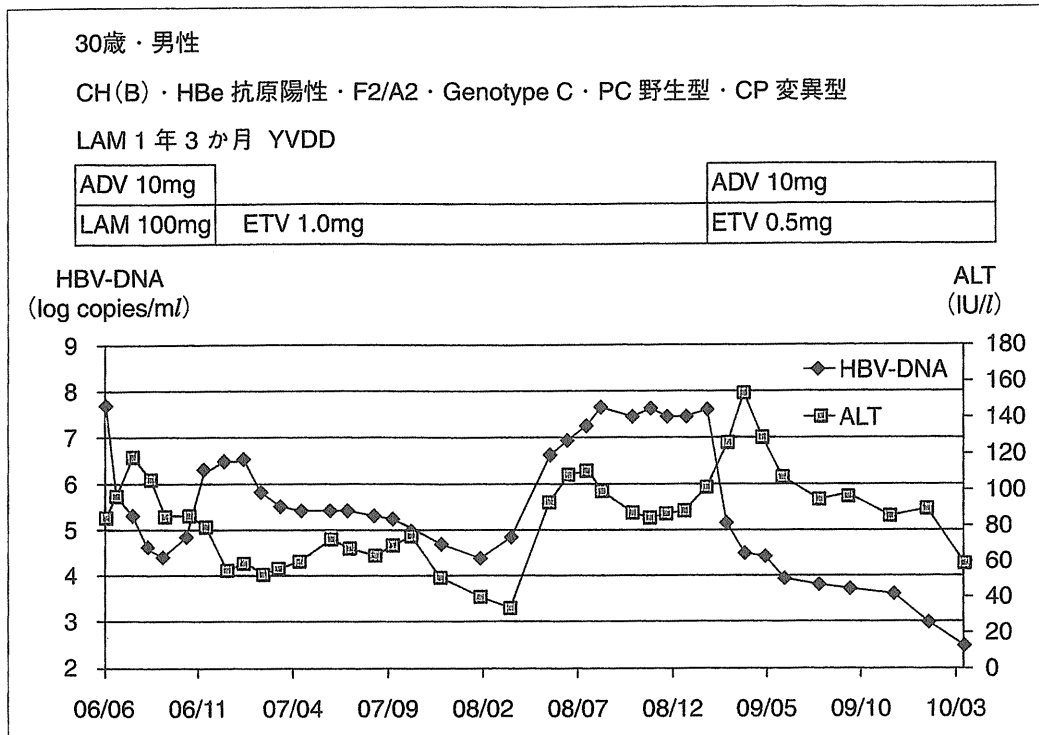


図5 LAM耐性ウイルスLAM+ADV反応不応例

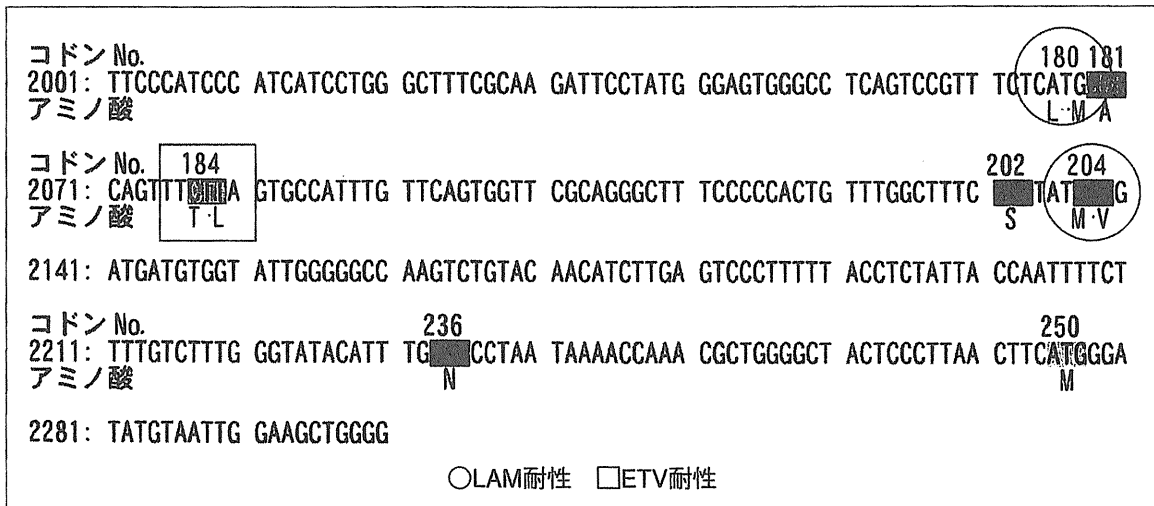


図6 HBV全配列

奨されている<sup>7)</sup>。しかし、LAMとADVの併用療法は本稿でも確認されたようにHBV-DNA量の低下には時間がかかり、特に治療早期の治療反応は不十分である。このことから、現時点では、HBV-DNA量が下がらなくてもしばらく経過観察することも重要と考えられた。しかし、LAMとADVの治療反応不良例にETVとADVの併用やテノフォビル投与が試みられており<sup>8)9)</sup>、今後の治療成績の評価が待たれる。

なお、viral breakthroughを認めた場合でも安

易に核酸アナログを変更せずに、可能な限り薬剤耐性変異の確認をすることが重要であり、そのことが多重耐性を生まないためには不可欠ではないかと思われた。

まとめ

LAM耐性ウイルスに対するLAMとADVの併用療法の治療反応性は、24週の時点では約半数の例で抗ウイルス効果が不十分であった。さらに、LAM耐性に対するADVの併用療法の治療反応不

良例から，多重耐性ウイルスが出現する可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009 ; 49 : S174.
- 2) Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009 ; 49 : 1503.
- 3) Lee YS, Suh DJ, Lim YS, et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. *Hepatology* 2006 ; 43 : 1385.
- 4) Chang TT, Gish RG, Hadziyannis SJ, et al. A dose-ranging study of the efficacy and tolerability of entecavir in lamivudine-refractory chronic hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 1198.
- 5) Hong JK, Jung HP, Dong IP, et al. Rescue therapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B : comparison between entecavir 1.0mg monotherapy, adefovir monotherapy and adefovir add-on lamivudine combination therapy. *Journal Gastroenterol Hepatology* 2010 ; 25 : 1374.
- 6) Keeffe EB, Zeuzem S, Koff RS, et al. Report of an international workshop : roadmap for management of patients receiving oral therapy for chronic hepatitis B. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 890.
- 7) Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B : Update 2009. *Hepatology* 2009 ; 50 : 661.
- 8) Choe WH, Kwon SY, Lee CH, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis eantigen-positive patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2008 ; 28 : 814.
- 9) 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.

\* \* \*

