

- スクリーニング検査として、HBs 抗原に加えて、HBc 抗体および HBs 抗体の測定は必須である。
- HBs 抗原陽性例あるいは HBV-DNA 陽性例は抗ウイルス薬の予防投与を行う。
- HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例においては、月 1 回の HBV-DNA モニタリングを行う。

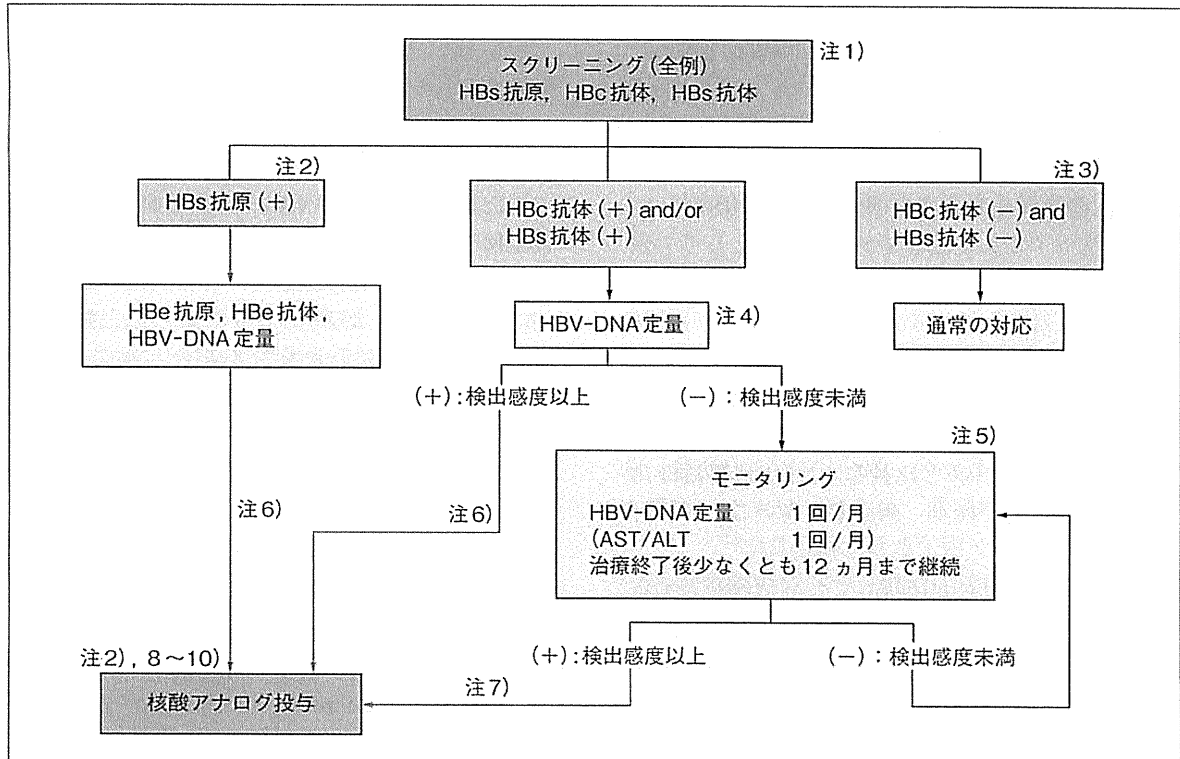


図2 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン

*血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログの予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) CLIA 法で測定することが望ましい。

注2) 治療にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注4) PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

注5) リックシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルグラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV 再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。

スクリーニング時に HBs 抗原 (+) 例では B 型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。

スクリーニング時に HBc 抗体 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12ヵ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(3)この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。

注10) 核酸アナログ投与終了後 12ヵ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

(文献5)より引用)

- HBV再活性化による肝炎・肝障害が出現してからの抗ウイルス薬投与では間に合わない場合がある。
- 通常のB型肝炎と比較して、HBV再活性化例では劇症化率、死亡率ともに高い。
- 厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインが発表された。

が必要である。この点については、HBVワクチン接種歴の有無と併せて判断することが重要である。

癌化学療法・免疫抑制療法中の HBV再活性化対策●

HBV再活性化による肝炎・肝障害が出現してからの抗ウイルス薬投与開始では対策として十分でない可能性がある。Yeoらは、32例のHBV再活性化例に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)投与を行ったところ、5例(16%)は死亡、22例(69%)は癌化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告した。また、わが国においても通常の急性B型肝炎と比較して、HBV再活性化例では劇症化率が高く、死亡率も高いことが報告されている。

したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を開始する必要がある⁴⁾。現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)、あるいは、②肝炎に先行するHBV-DNA上昇をモニタリングし、陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する(preemptive therapy)が考えられる。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインが発表された⁵⁾(図2)。詳細はガイドラインに譲るが、HBs抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である。一方、HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV-DNAモニタリング(月1回、化学療法中および化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇をとらえて、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する(図2)。なお、図2は鹿児島大学 坪内博仁教授の御厚意

により掲載させていただいた。

おわりに●

癌化学療法・免疫抑制療法後の*de novo* B型肝炎の病態生理、臨床経過の特徴および対策についてまとめた。HBV-DNAモニタリングによる対策に関し、質の高いエビデンスは限られており、現時点においては、既往感染例におけるHBV-DNA定量検査および抗ウイルス薬ともに保険適応はない。現在、厚生労働省研究班(肝炎等克服緊急対策研究事業:UMIN000001299)により、未治療CD20陽性B細胞性リンパ腫を対象とし、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中のHBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNAモニタリングの有効性を検証するための多施設共同臨床研究が進行中である。

文 献

- 1) Dervite, I. et al.: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 344: 68-69, 2001
- 2) Hui, C.K. et al.: Kinetics and risk of *de novo* hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131: 59-68, 2006
- 3) Yeo, W. et al.: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 27: 605-611, 2009
- 4) Kusumoto, S. et al.: Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90: 13-23, 2009
- 5) 坪内博仁ほか: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「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」班合同報告. *肝臓* 50: 38-42, 2009

<速 報>

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法による HBs 抗原消失と その関連因子の検討

保坂 哲也^{1)*} 鈴木 文孝¹⁾ 小林 正宏¹⁾ 瀬古 裕也¹⁾ 今井 則博¹⁾
 平川 美晴¹⁾ 川村 祐介¹⁾ 瀬崎ひとみ¹⁾ 芥田 憲夫¹⁾ 鈴木 義之¹⁾
 斎藤 聡¹⁾ 荒瀬 康司¹⁾ 池田 健次¹⁾ 小林万利子²⁾ 熊田 博光¹⁾

緒言：B 型肝炎に対する核酸アナログ療法の有効性は広く知られており、経過観察期間が長くなるにつれ、B 型肝炎治療の最終目標である HBs 抗原 (HBsAg) 消失を得られる症例も散見されている。本邦及び海外からいくつかの報告もあるが^{1)~4)}、いまだ長期に渡る核酸アナログ使用例での報告はない。今回我々は長期間の核酸アナログ治療による HBsAg 消失とその関連因子について検討した。

肝疾患に対して、ラミブジン単独投与を開始した 769 例を対象とした。これら全ての症例で 6 カ月以上の HBV 持続感染を確認した。核酸アナログ投与内容の内訳はラミブジン単独投与継続 306 例、ラミブジン投与開始後耐性ウイルス出現に対してラミブジン+アデフォビル併用を行った症例 297 例、ラミブジン→エンテカビルへの切り替え症例 166 例であった。これらの症例のうち、何らかの理由で投与中止した症例は 46 例存在し、それ以外の症例はすべて継続投与を行った。HBsAg 測定は CLIA 法 (ARCHITECT® HBsAg QT) を用いた。

対象と方法：1995 年～2006 年までに当院で B 型慢性

Table Factors associated with HBsAg clearance by univariate and multivariate analysis.

factors	Univariate		Multivariate	
	Hazard Ratio (95%CI)	P	Hazard Ratio (95%CI)	P
Age (≥50yr)	0.94 (0.48-1.89)	0.865		
Gender (F)	0.59 (0.21-1.68)	0.323		
Family history of HBV infection	0.43 (0.22-0.84)	0.014		
Presence of cirrhosis	0.79 (0.56-1.12)	0.192		
Previous IFN therapy	2.70 (1.31-5.59)	0.007	2.96 (1.34-6.54)	0.008
HBV genotype (A)	3.39 (2.27-5.08)	<0.0001	3.64 (2.40-5.52)	<0.0001
HBeAg (positive)	1.23 (0.61-2.48)	0.563		
HBV DNA (≥6.0 logcopies/mL)	1.20 (0.52-2.78)	0.674		
HBsAg (<2000 IU/mL)	1.40 (0.70-2.80)	0.346		
ALT (≥300 IU/L)	1.47 (1.02-2.11)	0.040		
Platelets count (<1.2×10 ⁵ /mm ³)	0.91 (0.34-2.43)	0.123		
<i>Treatment response at 6 months</i>				
HBeAg positive → clearance	3.15 (1.49-6.66)	0.003	2.22 (1.01-4.88)	0.046
HBV DNA (<2.6 logcopies/mL)	3.56 (1.22-10.4)	0.021	4.07 (1.36-12.2)	0.012

The bolded numbers: statically significant.

Abbreviation: HBsAg, Hepatitis B surface antigen; IFN, interferon; HBeAg, Hepatitis B envelope antigen

1) 虎の門病院肝臓センター

2) 虎の門病院肝臓研究室

*Corresponding author: hosa-p@toranomom.gr.jp

<受付日2011年2月1日><採択日2011年3月2日>

ラミブジン開始後の HBsAg 消失に寄与する因子について Cox 比例ハザードモデルを用いて、単変量及び多変量解析を行い検討した。

結果：ラミブジン投与開始からの観察期間の中央値は 6.3 年 (0.7-13.5 年) であった。ラミブジン投与前に IFN 治療歴を有する症例が 297 例 (39%) 存在した (投与期間の中央値は 27 週 (2-575 週))。HBV 感染の家族歴を有する症例が 538 例 (70%) 存在した。ラミブジン投与開始後の HBsAg 消失は 33 例で認められた (内訳は投与中消失 31 例, 投与終了後消失 2 例)。全体での累積 HBsAg 消失率は 5 年 : 1.8%, 10 年 : 7.3% であった。HBsAg 消失に寄与する因子について単変量解析を行ったところ、抽出された因子は、家族歴あり (48% vs. 74%), IFN 治療歴あり (64% vs. 37%), genotype A (25% vs. 2.6%), 開始時 ALT 高値 (300 IU/L 以上) (33% vs. 20%), 治療開始 6 カ月以内の HBe 抗原消失 (30% vs. 12% : HBeAg 持続陽性例や持続陰性例に比して), 治療開始後 6 カ月時点での HBVDNA 陰性化 (<2.6 log copies/ml) (85% vs. 67%) の 6 因子が抽出された (Table)。また治療法別で検討すると、ラミブジン単独またはエンテカビル切り替え症例では、ラミブジン+アデフォビル併用療法症例に比して HBsAg 消失率が高率であった ($P=0.014$)。

上記の因子を用いて、HBsAg 消失に寄与する因子について多変量解析を行ったところ、独立因子として genotype A, IFN 治療歴, 治療開始 6 カ月時点で HBeAg 陽性→陰性化, 治療開始後 6 カ月時点での HBVDNA 陰性化の 4 因子が抽出された (Table)。

考察：今回の検討では核酸アナログ投与後の HBsAg 消失には HBV genotype が強く関わっている事が分かった。これまでテルビブジンや PegIFN での報告のように⁴⁵⁾, genotype A では HBsAg 量の低下が、他の genotype より起こりやすいため、HBsAg 消失が起こりやすいと考えられる。また IFN 治療歴や核酸アナログ治療早期の反応性などが HBsAg 消失に寄与し、治療開始時 ALT の上昇が強い症例でも HBsAg が消失しやすい傾向にあったことから、核酸アナログ治療により HBsAg を消失させるためには、核酸アナログ自体の抗ウイルス作用だけでなく、宿主の免疫反応が必要と推察される。今後 HBsAg 消失を目指した、核酸アナログ治療法の工夫が望まれる。この研究はラミブジン投与症例での検討であるが、今後は現在の標準治療であり、薬剤

耐性出現が極めて低率のエンテカビル投与症例での検討も必要と思われる。

索引用語：HBsAg, 核酸アナログ, IFN

文献：1) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al. *J Med Virol* 2007; 79: 1472—1477 2) Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, et al. *Antiviral Ther* 2007; 12: 73—82 3) Gish RG, Chang TT, Lai CL, et al. *J Viral Hepat* 2010; 17: 16—22 4) Wursthorn K, Jung M, Riva A, et al. *Hepatology* 2010; 52: 1612—1620 5) Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, et al. *Antivir Ther* 2009; 14: 1183—1188

英文要旨

**Clearance of hepatitis B surface antigen during
long-term nucleot(s)ide analogues treatment
in chronic hepatitis B**

Tetsuya Hosaka^{1)*}, Fumitaka Suzuki¹⁾,
Masahiro Kobayashi¹⁾, Yuya Seko¹⁾, Norihiro Imai¹⁾,
Miharu Hirakawa¹⁾, Yusuke Kawamura¹⁾,
Hitomi Sezaki¹⁾, Norio Akuta¹⁾, Yoshiyuki Suzuki¹⁾,
Satoshi Saitoh¹⁾, Yasuji Arase¹⁾, Kenji Ikeda¹⁾,
Mariko Kobayashi²⁾, Hiromitsu Kumada¹⁾

Clearance of HBsAg is considered the ultimate goal in the treatment for chronic hepatitis B. We analyzed clinical factors associated with HBsAg clearance during long-term nucleot(s)ide analogue treatment. By univariate analysis, HBV genotype, family history of HBV infection, previous IFN therapy, HBeAg clearance at 6 months, and undetectable HBV DNA at 6 months were significant predictive factors. By multivariate analysis, HBV genotype, previous IFN therapy, HBeAg clearance at 6 months, and undetectable HBV DNA at 6 months were independent and significant predictive factors of HBsAg clearance. We conclude that patients with genotype A have high probability of HBsAg clearance, and it seems that not only the antiviral potential of nucleot(s)ide analogue but host immune response is needed to achieve HBsAg clearance.

Key words: hepatitis B surface antigen,
nucleot(s)ide analogues, interferon

Kanzo 2011; 52: 255—257

- 1) Department of Hepatology, Toranomom Hospital,
Tokyo
- 2) Department of Research Institute for Hepatology,
Toranomom Branch Hospital, Kawasaki

*Corresponding author: hosa-p@toranomom.gr.jp

<短 報>

コバス TaqMan HBV 「オート」 v2.0 における同一時の
血清検体と血漿検体の HBV DNA 検出率の検討

小林万利子^{1)*} 鈴木 文孝²⁾ 鈴木 義之²⁾ 芥田 憲夫²⁾ 瀬崎ひとみ²⁾
 川村 祐介²⁾ 瀬古 裕也²⁾ 保坂 哲也²⁾ 小林 正宏²⁾ 斉藤 聡²⁾
 荒瀬 康司²⁾ 池田 健次²⁾ 熊田 博光²⁾

緒言：HBV DNA の測定は、1996 年に分岐 HBV DNA プロープ法が臨床応用されてから、検査技術の進歩に伴い TMA (transcription-mediated amplification) 法や PCR 法などの高感度な測定法の開発が進んできた。現在、日常の臨床で使用されている real-time PCR 法は、HBV DNA 量が 1.5~2.0 Log copies/mL 程度まで検出可能となった。今回我々は、TaqMan HBV v2.0 法(コバス TaqMan HBV「オート」v2.0¹⁾；ロシュ・ダイアグノスティックス、東京)を用い、血清と血漿の同時採血を行い、各検体の有用性について検討を行ったので報告する。

対象と方法：対象は、B 型慢性肝炎および肝硬変の成人で Entecavir 投与 1 年以上経過し ALT (alanine aminotransferase) 値が 30 IU/l 以下を継続している 52 症例(104 検体)とした。内訳は、男性 29 例(55.8%)、年齢 52 歳：中央値(27~81 歳)であった。HBV genotype は genotype A：2 例, genotype B：5 例, genotype C：44 例, typing 不能：1 例であった。52 症例に対し治療効果の均一化を計るため同一検体で 2 回の採血を実施し HBV DNA を測定した。2 回目のポイントの採血は、1 回目の採血後、8 週±2 週の間実施した。血清用採血管で全血 5 mL と血漿用採血管(EDTA-2K)で全血 8 mL を採血、速やかに遠心分離後、TaqMan HBV v2.0 法(最小検出感度は、血清検体：2.0 Log copies/mL, 血漿検体：1.7 Log copies/mL)にて測定を行った。統計解析は、統計解析ソフトウェア STAT Flex ver. 5.0 を用い、P<0.05 で有意とした。本試験は、当院の倫理

審査委員会の承認を受け、実施についてのインフォームド・コンセントを行った。

結果：血清・血漿ペア検体 104 例のうち、血清と血漿の両方で HBV DNA を検出したのは、25 例(24.0%)、両者ともに検出不能は、41 例(39.4%)であったが、血清で検出したが血漿では検出不能であったのは、6 例(5.8%)であり、血漿で検出したが血清では検出不能であったのは、32 例(30.8%)で、血漿での検出率は、血清より有意 (P<0.001 [McNemar 検定]) に高率であった (Table 1)。

考察：核酸アナログ製剤を長期に投与することによりその耐性株の出現および肝炎の悪化が認められることから、特に若年者においては核酸アナログ製剤を中止することも考え、HBV DNA 量をはじめ、HBs 抗原、HB コア関連抗原などの種々の HBV マーカーについて検討が行われている²⁾。Drug free が可能な症例選定の必要条件の一つは HBV DNA の持続陰性化であり³⁾、投与中止後 ALT 値の再上昇による重症化・劇症化が懸念されることより、高感度に HBV DNA を検出することが重要である可能性がある。

そこで今回、我々は臨床検体を用い TaqMan HBV

Table 1 Detail correlation between plasma specimen (EDTA-2K) and serum specimen

		Serum	
		detected	not detected
plasma (EDTA-2K)	detected	25 (24.0%)	32* (30.8%)
	not detected	6* (5.8%)	41 (39.4%)

*: P<0.001 [McNemar 検定]

1) 虎の門病院肝臓研究室

2) 虎の門病院肝臓センター

*Corresponding author: vj7m-kbys@asahi-net.or.jp

<受付日2011年8月19日><採択日2011年9月2日>

v2.0 の血清検体と血漿検体の有用性の検討を行った。対象の 104 検体のうち血清または血漿のいずれかで HBV DNA を検出したのは、血清は 5.8% に対し血漿では 30.8% と血漿での HBV DNA の検出率は統計学的有意差 ($P < 0.001$) をもって高率であった。一方、血清で HBV DNA を検出したが血漿では検出不能であった検体も 5.7% 存在したが、年齢、性別、genotype などに一定の偏りは無く、この現象は、最小検出感度未満の極めて低濃度の検体で発生するバラツキに起因する確率論的な現象と考えられた。

以上から、血漿検体を用いることにより血清検体より高感度に HBV DNA を測定することが可能となった。今後より高感度な測定が必要な分野での臨床応用が期待される。

索引用語：B 型肝炎ウイルス、
TaqMan PCR 法、高感度

文献：1) Goedel S, Rullkoetter M, Weisshaar S, et al. *Journal of Clinical Virology* 2009; 45: 232—236
2) Matsumoto A, Tanaka E, Minami N, et al. *Hepatology Research* 2007; 37: 661—666
3) 田中榮司. 厚生科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 総括研究報告書, 2010, H21-肝炎—一般-001

英文要旨

The evaluation of the sensitivity between serum and plasma specimen for COBAS TaqMan HBV v2.0

Mariko Kobayashi¹⁾*, Fumitaka Suzuki²⁾,
Yoshiyuki Suzuki²⁾, Norio Akuta²⁾, Hitomi Sezaki²⁾,
Yusuke Kawamura²⁾, Yuya Seko²⁾, Tetsuya Hosaka²⁾,
Masahiro Kobayashi²⁾, Satoshi Saitoh²⁾, Yasuji Arase²⁾,
Kenji Ikeda²⁾, Hiromitsu Kumada²⁾

The sensitivity in serum and plasma for HBV DNA was evaluated by using 104 clinical specimens from 52 patients who were treated with entecavir for ≥ 1 year and continued ALT levels ≤ 30 IU/l. The measurement employed the COBAS TaqMan HBV v2.0. Twenty-five specimens (24.0%) were detected from both serum and plasma, and 41 specimens (39.4%) were not detected from both. On the other hand, there were 32 specimens (30.8%) with detectable from plasma but undetectable from serum, and only 6 specimens (5.8%) with detectable from serum but undetectable from plasma. This result suggested the sensitivity of HBV DNA using plasma specimen is more sensitive than that of serum specimen with statistical significance ($p < 0.001$).

Key words: hepatitis B virus, TaqMan,
high sensitivity

Kanzo 2011; 52: 756—757

- 1) Research Institute for Hepatology, Toranomon Hospital
 - 2) Department of Hepatology, Toranomon Hospital
- *Corresponding author: vj7m-kbys@asahi-net.or.jp

HBV変異株

核酸アナログ耐性変異とHBs抗体エスケープ変異

西島規浩・上田佳秀*

特集 B型肝炎・肝移植後の再発予防法の現状

HBV mutant : HBV with resistance to nucleos(t)ide analogues and with escape mutations from hepatitis B surface antibody

核酸アナログの登場によりB型肝炎に対する治療は大きく変貌し進歩しているが、長期投与による核酸アナログ耐性変異ウイルスの出現が問題となっている。肝移植後のB型肝炎活性化予防にも核酸アナログならびにHBIGが使用されるが、やはり核酸アナログ耐性変異ウイルスならびにHBs抗体エスケープ変異ウイルスが問題となることが報告されている。HBVはquasispeciesとして存在し、絶えず複製・増殖の過程で変異が入るため、これら変異株に代表されるようにHBVにはさまざまな変異株が存在し、臨床で大きな問題となっている。

Norihiro Nishijima・Yoshihide Ueda*

key words : HBV, quasispecies, 核酸アナログ耐性変異, HBs抗体エスケープ変異

核酸アナログの登場によりB型肝炎に対する治療は大きく変貌し進歩している。現在、わが国でB型肝炎に認可されている核酸アナログはラミブジン(商品名:ゼフィックス)、アデフォビル(商品名:ヘプセラ)、エンテカビル(商品名:バラクルード)の3種類である。核酸アナログはすぐれた抗ウイルス効果を示す一方、長期投与による核酸アナログ耐性変異ウイルスの出現が問題となっている。

肝移植後のB型肝炎活性化予防にも核酸アナログならびに高力価HBs抗体含有免疫グロブリン(hepatitis B immunoglobulin: HBIG)が使用されるが、やはり核酸アナログ耐性変異ウイルスならびにHBs抗体エスケープ変異ウイルスが問題となることが報告されている。今後、長期経過中にさらに大きな問題となる可能性が高い。

本稿では、これらの薬剤耐性B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)変異株について、肝移植症例に限らず、これまで明らかになってきている知見を概説する。

肝移植後のB型肝炎再活性化予防の現況

肝移植後のHBVの活性化が問題となる異なる二つの病態がある。HBs抗原陽性レシピエントにおける肝移植後のB型肝炎と、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎である。

HBs抗原陽性レシピエントに対するB型肝炎予防法は、1990年代よりHBIGやラミブジン単独投与が行われたが、多くの報告で30~40%程度のB型肝炎再活性化を認めた。その後、ラミブジンとHBIGの併用療法が行われ、ほぼ全例でB型肝炎再活性化が予防できるようになり、現在では肝移植の術前に核酸アナログの内服を開始し、術中からHBIGを投与、術後は核酸アナログとHBIGの併用を行うのが標準的予防法となっている^{1,2)}。

一方、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎再活性化予防法は十分に確立されていない。京都大学附属病院ではHBIGの単独投与により予防を行っており¹⁻³⁾、術中無肝期よりHBIGの投与を開始し、術後もHBs抗体価を維持するようHBIGを継続している。施設によっては、核酸アナログ

*Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University 京都大学大学院医学研究科消化器内科学

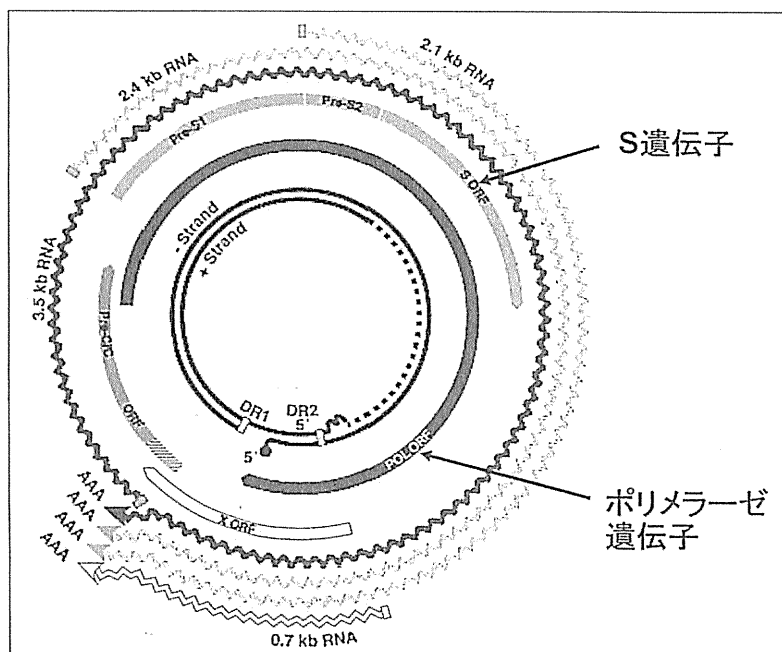


図1
HBV 遺伝子
HBV 遺伝子は完全な-鎖と不完全な+鎖からなる2本鎖DNAである。四つの蛋白読み取り枠(ORF)があり、pre-core/core(C/C)遺伝子、pre-S1/pre-S2/S 遺伝子、X 遺伝子、ポリメラーゼ遺伝子からなる。核酸アナログ耐性変異はポリメラーゼ遺伝子の、HBs 抗体エスケープ変異はS 遺伝子の特定の変異により生じる。
(Ghany M et al. : Gastroenterology 132 : 1575-1585, 2007⁷⁾より)

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^{4,5)}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⁶⁾。

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)⁷⁾。さらにポリメラーゼ遺伝子は四つのドメインからな

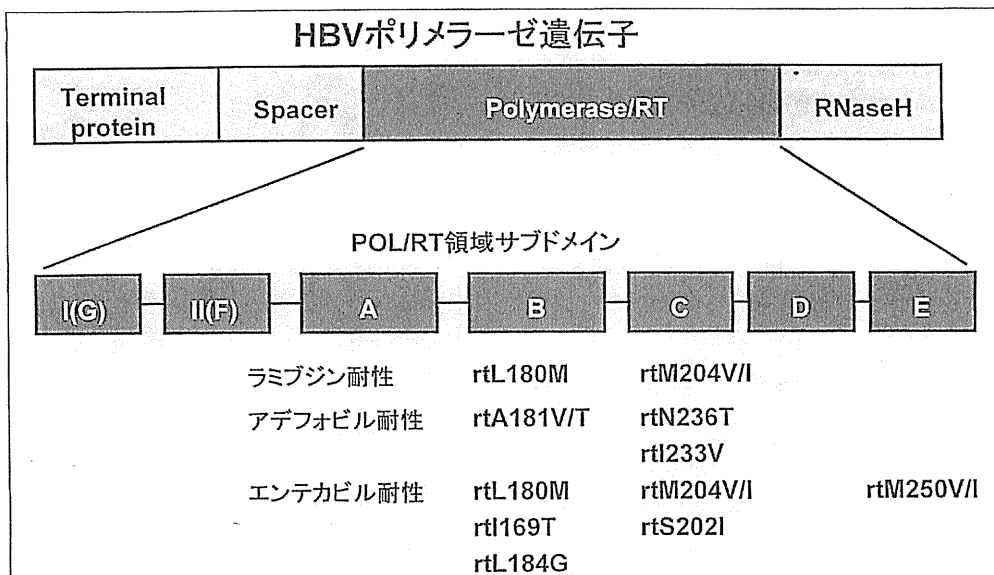


図2 HBVポリメラーゼ遺伝子と核酸アナログ耐性変異部位
 HBVポリメラーゼ遺伝子は四つのドメインから構成され、polymerase/RT領域はさらに七つのサブドメインより構成される。各種核酸アナログ耐性変異とそれに対応するサブドメインを示す。
 (Zoulim F et al. : Gastroenterology 137 : 1593-1608, 2009⁹⁾より改変)

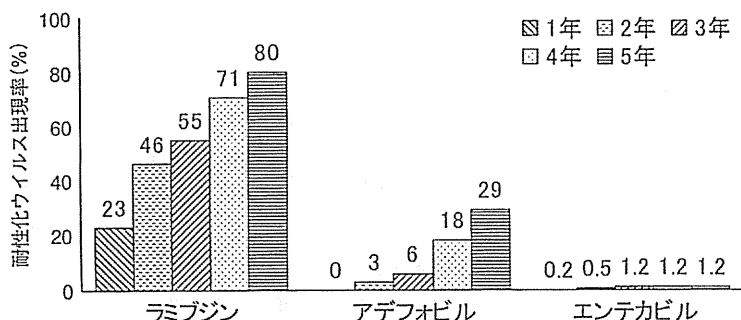


図3
 核酸アナログ耐性化ウイルス出現率
 (Ghany MG et al. : Hepatology 49 (5 Suppl) : S174-S184, 2009⁹⁾を改変)

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)⁹⁾。

核酸アナログ耐性化ウイルス出現率を図3に示す⁹⁾。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)⁷⁾。核酸アナログの交差耐性を表1に示す⁷⁾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¹⁰⁾。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が、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増強する。

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が出現する¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。

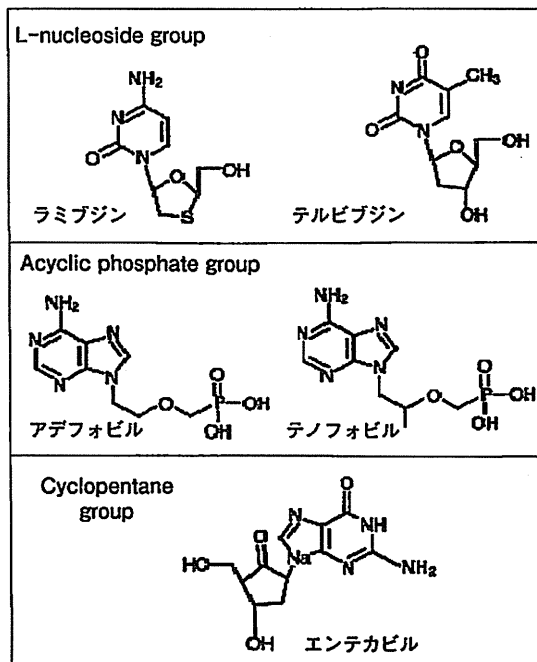


図4 核酸アナログの構造

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, 2007⁷⁾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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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, 2007⁷⁾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¹⁶⁾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、安全性などに関し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¹⁷⁾。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ナイン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¹⁸⁾、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¹⁹⁾。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. 肝臓診療マニュアル, 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 related 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 entecavir (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) Innamico 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¹⁾、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²⁾。

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³⁾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 ⁴⁻⁵ c/mL) (劇症肝炎)	高リスク群 (治療前HBV DNA > 10 ⁴⁻⁵ 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

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³⁾(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⁴⁻⁶⁾。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⁷⁻⁹⁾。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衛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¹⁰⁾、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¹¹⁾。

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¹²⁻¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。

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

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¹⁾、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^{2)~5)}。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。

対象および方法

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⁶⁾、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<0.05

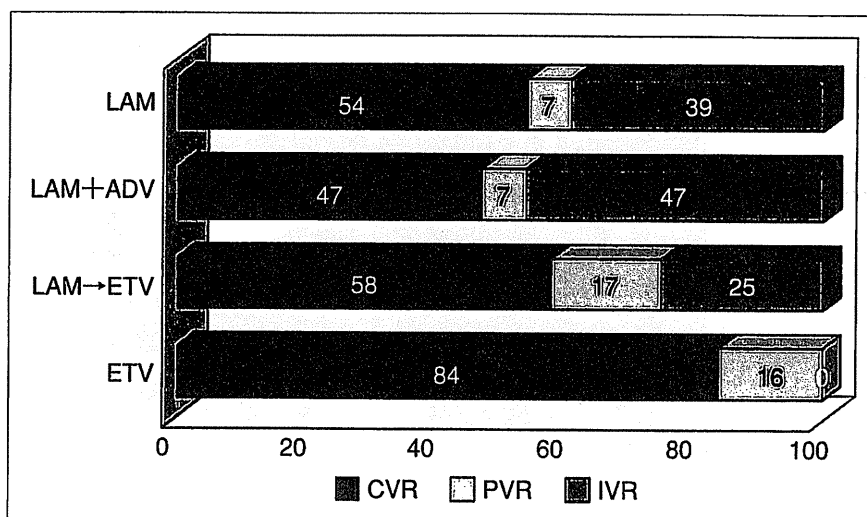


図 1 投与24週目の各群の治療反応性

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%とした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。

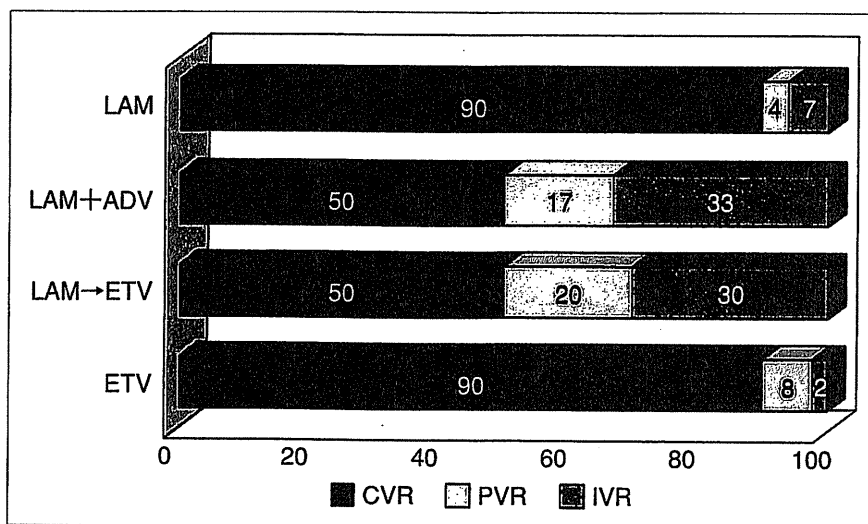


図2 投与48週目の各群の治療反応性

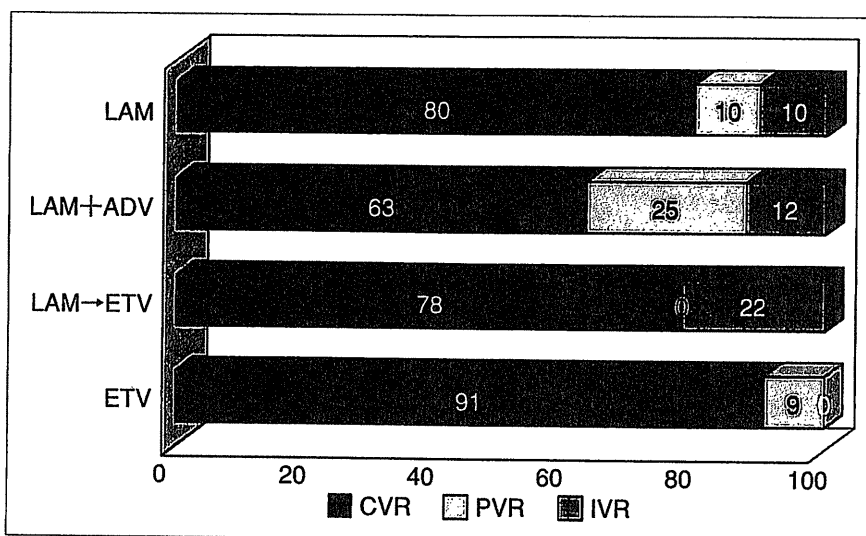


図3 投与96週目の各群の治療反応性

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例の不应例の特徴

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

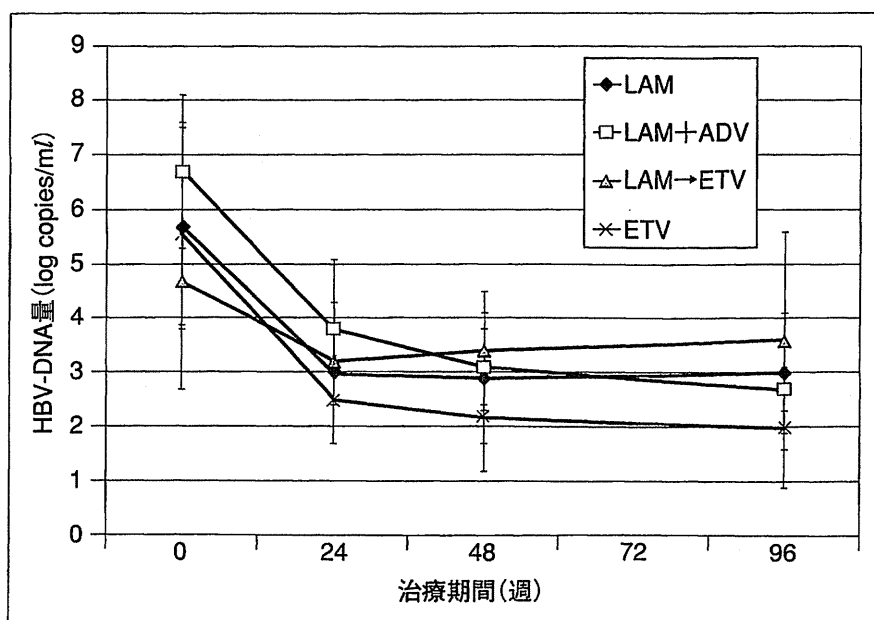


図4 各群の平均HBV-DNA量の推移

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