

図4. HBV ポリメラーゼ領域と核酸アナログ製剤での耐性ウイルスに関する遺伝子変異

HBV ポリメラーゼ内の reverse transcriptase 領域内のラミブジン、アデホビル、エンテカビル耐性に関する変異を示しています。

TP : terminal protein, spacer : スペーサー, polymerase/RT : DNA ポリメラーゼ/逆転写酵素, RNaseH : リボヌクレアーゼ

(筆者作成)

長を停止させます。ラミブジン耐性は、ポリメラーゼの reverse transcriptase (rt) 領域内の YMDD motif の変異によって生じます (図4)。

耐性ウイルスの変異のパターンには、rt の 204 番目がメチオニンからバリンに変化するタイプ (rtM204V) と、イソロイシン (rtM204I) に変化するタイプが認められます。実験的にもこれらの変異はラミブジン耐性であることが報告されています²⁴⁾。実際の臨床症例でもこの変異が耐性ウイルスとして増加し、肝炎を引き起こすことが明らかです。また YVDD 変異のタイプでは、rt180 番目のアミノ酸がロイシンからメチオニンに変化する変異 (rtL180M) が高率に認められます。YMDD motif の変異がラミブジン使用開始後出現した場合には、嚴重な経過観察が必要です。

2. アデホビル耐性ウイルス

アデホビルは *in vitro* の実験系で HBV の野生株に対してラミブジンと同等の抗ウイルス効果を有するのみならず、ラミブジン耐性株にも有効であることが示されまし

た。しかし長期投与にてアデホビルにも耐性ウイルスが出現します。アデホビル耐性ウイルスの変異は、rt236番目のアミノ酸がアスパラギンからスレオニン(rtN236T)への変異タイプと、rt181番目のアミノ酸がアラニンからバリンまたはスレオニン、セリンに変異(rtA181V/T/S)するタイプが報告されています²⁵⁾(図4)。

これらの耐性ウイルスにはラミブジンが効果的である場合もありますが、rt181の変異ウイルスではラミブジンの効果が乏しい場合もあります²⁶⁾。当院の成績では、ラミブジン単独投与中にアデホビル耐性ウイルス(rtA181T/S)を認めた症例は390例中6例(2%)でした。さらにラミブジン耐性ウイルスに対してアデホビルを併用した場合は、9例でアデホビル耐性ウイルス(rtA181V/T/S)の出現を認めていました。これらの症例では、DNAの再上昇を認める場合もあり多剤耐性ウイルスとしての治療が必要になります。

3. エンテカビル耐性ウイルス

エンテカビルは *in vitro* ではHBVに対してラミブジンよりも強力な抗ウイルス作用を示します。エンテカビルにおいても耐性ウイルスの報告がなされています。エンテカビル耐性は、ラミブジン耐性であるrtL180MとrtM204Vの変異の上に、rtT184番目、rtS202番目またはrtM250番目のアミノ酸の変異が追加されたものです²⁷⁾(図4)。アミノ酸の変異パターンはいくつか認められます。当初はラミブジン耐性ウイルスに対してエンテカビルを使用した際に出現すると考えられていました²⁸⁾が、最近、核酸アナログ未使用の症例からも認められ、注意が必要です^{29, 30)}。

おわりに

HBVの遺伝子型、変異と病態、治療との関係について記載しました。HBVはその自然経過でも種々の遺伝子変異を起こします。しかし、最近では核酸アナログ製剤の使用によって新たな遺伝子変異が出現し、治療を行う上で非常に重要な問題点となっています。特に複数の核酸アナログを使用した場合に、多剤耐性ウイルスが出現し治療に難渋する症例もあります。このような場合は、耐性ウイルスの遺伝子配列を決定し治療法を検討することが重要です。

(鈴木 文孝)

- 1) Miyakawa Y, Mizokami M : Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 46 : 329-338, 2003
- 2) Lindh M, Andersson AS, Gusdal A : Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus- large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 175 : 1285-1293, 1997
- 3) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al : Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 118 : 554-559, 2000
- 4) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al : Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotype A, B and C. *J Gastroenterol* 37 : 35-39, 2002
- 5) Orito E, Ichida T, Sakugawa H, et al : Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34 : 590-594, 2001
- 6) Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, et al : Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol* 76 : 33-39, 2005
- 7) Sugauchi F, Orito E, Ichida T, et al : Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76 : 5985-5992, 2002
- 8) Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al : Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 118 : 554-559, 2000
- 9) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al : Virological differences between patients infected with subtypes Ba and Bj of hepatitis B virus genotype B. *J Gastroenterol Hepatol* 20 : 570-576, 2005
- 10) Erhardt A, Heineke U, Blondin D, et al : Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 31 : 716-725, 2000
- 11) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al : Hepatitis B genotypes and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 33 : 998-1002, 2000
- 12) Wai CT, Chu CJ, Hussain M, et al : HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg (+) chronic hepatitis than genotype C. *J Hepatology* 36 : 1425-1430, 2002
- 13) Zollner B, Petersen J, Schröter M, et al : 20-fold increase in risk of lamivudine resistance in hepatitis B virus subtype *adw*. *Lancet* 357 : 934-935, 2001
- 14) Kao JH, Liu CJ, Chen DS : Hepatitis B viral genotypes and lamivudine resistance. *J Hepatol* 36 : 303-305, 2002
- 15) Chen RY, Bowden S, Desmond PV, et al : Effects of interferon alpha therapy on the catalytic domains of the polymerase gene and basal core promoter, precore and core regions of hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol* 18 : 630-637, 2003
- 16) Erhardt A, Reineke U, Blondin D, et al : Mutations of the core promoter and response to interferon treatment in chronic replicative hepatitis B. *Hepatology* 31 : 716-725, 2000
- 17) Hunt CM, McGill JM, Allen MI, et al : Clinical relevance of hepatitis B viral mutations. *Hepatology* 31 : 1037-1044, 2000
- 18) Kao JH, Wu NH, Chen PJ, et al : Hepatitis B genotype and the response to interferon therapy. *J Hepatol* 33 : 998-1002, 2000
- 19) Okamoto H, Tsuda F, Akahane Y, et al : Hepatitis B virus with mutations in the core promoter for an e antigen-negative phenotype in carriers with antibody to e antigen. *J Virol* 68 : 8102-8110, 1994
- 20) Buckwold VE, Xu Z, Chen M, et al : Effects of a naturally occurring mutation in the hepatitis B virus basal core promoter on precore gene expression and viral replication. *J Virol* 70 : 5845-5851, 1996

- 21) Carman WF, Zanetti AR, Karayiannis P, et al : Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 336 : 325-329, 1990
- 22) Yamamoto K, Horikita M, Tsuda F, et al : Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 68 : 2671-2676, 1994
- 23) Suzuki F, Chayama K, Kobayashi M, et al : Novel hepatitis B variants in sibling carriers positive for antibody to hepatitis B surface antigen. *International Hepatology Communications* 4 : 121-125, 1995
- 24) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al : YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replicatrion and lamivudine resistance : A study by *in vitro* full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 29 : 939-945, 1999
- 25) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al : Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. *Gastroenterology* 125 : 292-297, 2003
- 26) 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* 48 : 923-931, 2008
- 27) Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al : Clinical emergence of Entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 48 : 3498-3507, 2004
- 28) 鈴木文孝, 鈴木義之, 芥田憲夫ほか : Lamivudine 耐性ウイルスに対して Entecavir を投与した B 型慢性肝炎例から検出された新たな Entecavir 耐性ウイルス. *肝臓* 46 : 523, 2005
- 29) Colonno RJ, Rose R, Baldick CJ, et al : Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 44 : 1656-1665, 2006
- 30) 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* 39 : 149-152, 2007

5

B型慢性肝炎の治療

a) インターフェロン

▶▶ はじめに

B型慢性肝炎の治療の目標は、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)値の正常化、HBV DNA量の低値(一般的には4~5 log copies/mL以下)、HBe抗原の陰性化が持続的に認められることです。現在、B型慢性肝炎に対する治療法は、インターフェロン療法と核酸アナログ製剤(ラミブジン、アデホビル、エンテカビル)が主体となっています。これらの治療薬の使用に関しては、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)における「ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究」班の研究結果に基づきガイドラインが作成されています¹⁾。

そこでインターフェロンの基礎知識とともに、現在までの虎の門病院の成績を中心に解析し、また治療の考え方についても解説しました。

▶▶ I. インターフェロンとは

インターフェロンは、抗ウイルス作用や細胞増殖抑制作用、免疫調節作用、細胞分化誘導作用など多面的な作用を持つ生体内物質です。インターフェロンは、分子構造、誘発物質、産生物質、受容体などの違いから α (アルファ)、 β (ベータ)、 γ (ガンマ)、 ω (オメガ)の4型に分類されています。

現在は遺伝子工学の発展、細胞培養技術の進歩によりインターフェロン製剤の大量生産が可能になっています。実際にB型肝炎患者さんに使用されるインターフェロン製剤は、 α 製剤と β 製剤です。 α 製剤は筋肉注射または皮下注射で、 β 製剤は静脈注射です(C型肝炎では α 製剤の持続型インターフェロンであるペグインターフェロンが使用されています)。

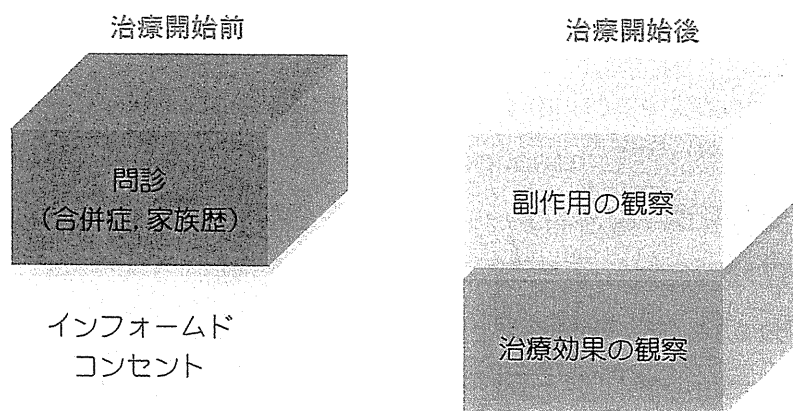


図1 インターフェロン療法

インターフェロン療法には副作用を伴うため、患者さんご家族に十分なインフォームドコンセントを行うことが大切です。

(筆者作成)

II. インターフェロン療法の注意点

インターフェロン療法には副作用が認められます。このためインターフェロン療法を行う際には、患者さんご家族に治療期間、治療効果、予測される副作用などの情報を提供し、インフォームドコンセントを得る必要があります。インターフェロンの副作用としては、軽度の症状として、発熱、頭痛、筋肉痛などのインフルエンザ症状、食欲不振、脱毛など、また重篤な症状として、血小板減少、うつなどの精神症状、甲状腺ホルモンの異常、糖尿病の出現や悪化、まれに脳出血や脳梗塞などがあります。このため基礎疾患や合併症の有無を把握するとともに、家族歴も聴取しておく必要があります(図1)。

III. インターフェロン療法の短期治療成績

インターフェロン療法は、日本では1986年からインターフェロンβが、1988年からインターフェロンαが4週間投与にて保険適応となり、短期投与が治療の主体でした。しかし4週間の短期投与の効果は、必ずしも満足できるものではありませんでした。その後2002年よりインターフェロンαの24週間投与が保険適応になり、2006年より自己注射が行われています。そこでインターフェロン療法の短期的(治療終了後6か月)治療効果について検討しました。当院において、2002年までにインターフェロ

ン療法を施行した HBe 抗原陽性症例 181 例の治療効果について解析しました^{2, 3)}。

効果判定は HBe 抗原陽性例で、治療終了後 6 カ月目の時点で HBe 抗原の陰性化、HBV DNA 陰性化 (branched chain DNA probe assay [bDNA] 0.7 Meq/mL 未満) と ALT 値の正常化を認めた症例 (responder) としました。インターフェロンの 6 カ月投与を施行した 45 例中 9 例 (20%) が responder となりました。Responder の特徴は、① 開始時 ALT 値が高いこと、② 年齢が低いこと (35 歳以下) でした。

次にインターフェロンの 1 年投与を施行した 54 例では、17 例 (31%) が responder となりました。Responder になる症例の特徴は、① 開始時 HBV DNA 量が少ない (bDNA 200 Meq/mL 未満) 症例、② 治療中または治療終了時に ALT 値の一過性の上昇が認められた症例でした。さらに 1 年以上の投与を行った 82 例では、28 例 (34%) が responder となりました。このようにインターフェロン治療は 6 カ月以上の長期投与が効果的でした。

IV. インターフェロンの投与の実際

インターフェロンには、効果的な治療開始時期があります。インターフェロンの投与開始は図 2 に示すように ALT 値の上昇を認め、その後、下降してきた時期が最も効

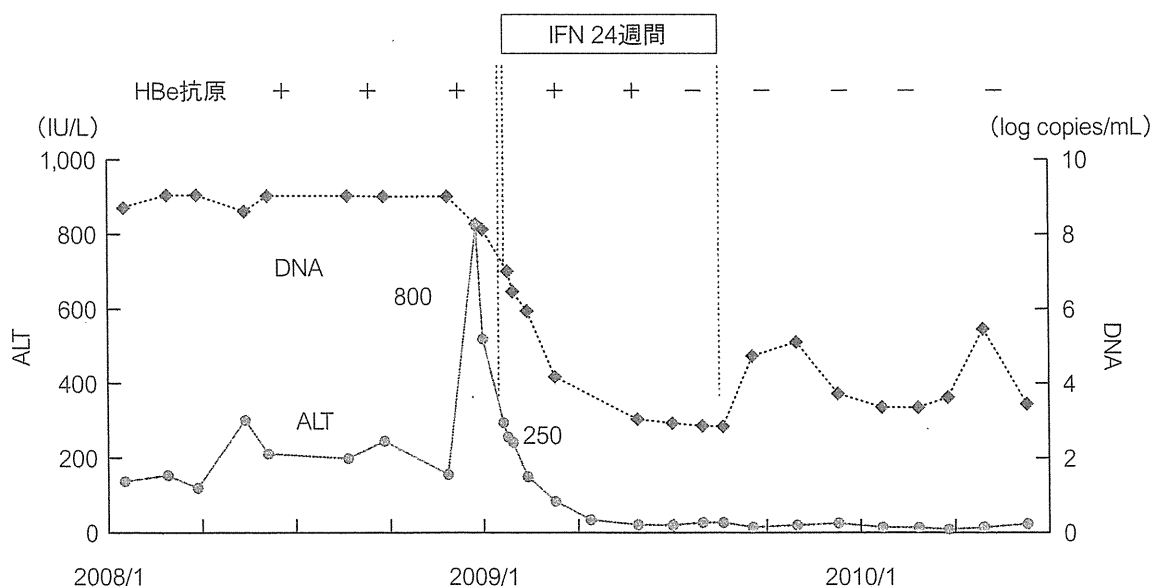


図 2 インターフェロン治療の開始時期 [28 歳, 男性, HBe 抗原 (+), genotype A] ALT 値が上昇し、その後下降した時期にインターフェロンを開始し著効となっている症例。HBe 抗原 : hepatitis B e antigen, IFN : interferon (インターフェロン)

(筆者作成)

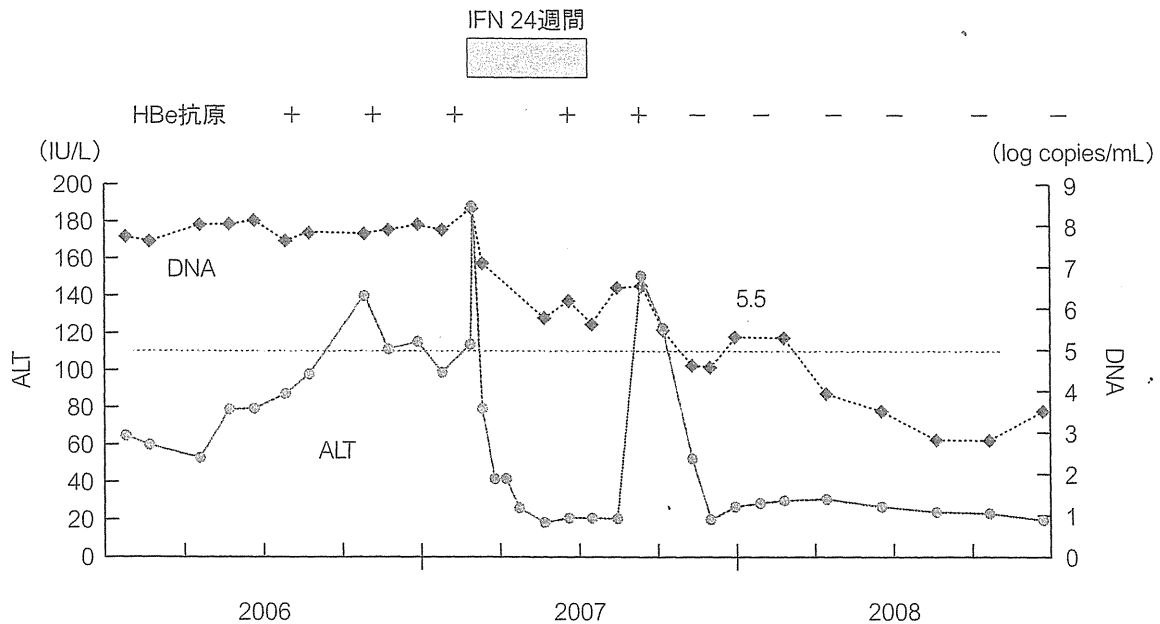


図3 インターフェロン終了後 ALT 値の上昇を認め、その後 HBe 抗原が陰性化した症例〔33 歳，女性，HBe 抗原 (+)，genotype C〕
 インターフェロン終了後にこのような ALT 値の再上昇（リバウンド）を認め、その後著効となる症例があります。（筆者作成）

果的 です。

この時期は、ウイルスに対する生体側の反応があり、ウイルスが減少傾向となる可能性が高くなります。インターフェロンを投与することによって、さらにウイルスの抑制効果が強くなると考えられます。

一方、投与中にウイルス量の低下が少なく、ALT 値の改善も得られない症例の場合は、終了後のリバウンド（ALT 値の再上昇）を期待することもあります。終了後のリバウンドが起こることによって、HBe 抗原の陰性化、ウイルス量の低下が起こる可能性があります（図3）。さらに投与中に HBe 抗原陽性の状態で ALT 値の上昇が認められた場合は、インターフェロンを中止し、リバウンドを期待する場合があります。

❖ V. インターフェロン療法の長期治療成績

このような治療成績は短期的な成績であるため、その後の成績を検討しました。経過観察期間が投与終了後 5.5 年（中央値）で判定したところ、responder の割合はインターフェロン 6 カ月投与 16%（45 例中 7 例）、1 年投与 22%（54 例中 12 例）、1 年以上投与 26%（82 例中 21 例）でした。このように長期的には responder の割合はやや

表 インターフェロンが効きやすい症例

- ① 年齢が若い (35 歳未満)
- ② Genotype A または B
- ③ 治療開始時のウイルス量 (HBV DNA 量) が低い
- ④ 治療開始時の AST, ALT 値が高い (100 IU/L 以上)
- ⑤ 治療中または治療終了後, ALT 値の一過性上昇を認める場合

HBV : hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス), genotype : 遺伝子型
(筆者作成)

低下します。また長期的な著効が得られやすい症例は、治療終了時に HBe 抗原が陰性化していた症例でした。そこでインターフェロン治療中に HBe 抗原が陰性化する症例について検討しました。治療開始後 6 カ月目での HBe 抗原陰性化率は、23%でした。6 カ月目の HBe 抗原陰性化に寄与する治療開始時の因子を多変量解析にて検討しますと、① HBV DNA が 6 log copies 以下、② AST 100 IU/L 以上、③ genotype A または B でした。

以上の成績からインターフェロン療法は、① 若年症例(35 歳未満)、② genotype が A または B の場合、がよい適応であり、さらに ③ AST(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)値、ALT 値が高い時期、または HBV DNA が低い時期に開始すること、が重要であると考えられました(表)。

さらに、当院でインターフェロン療法を施行した 560 例の長期予後(経過観察期間の中央値 7.5 年)を検討しました。最も経過がよい HBs 抗原の陰性化率を検討しますと、全体では 10 年で 20%、20 年で 43%でした(Kaplan-Meier[カプラン・マイヤー]法)。特に genotype A の患者さんで、高率に陰性化が認められました。

Ⅵ. インターフェロンと核酸アナログ併用治療 (sequential therapy)

作用機序の異なるインターフェロンとラミブジンの併用療法が行われ、報告されています。単純にインターフェロン(9 MU, 週 3 回)とラミブジンを 24 週間併用投与した報告では⁴⁾、HBe 抗原のセロコンバージョンかつ DNA の陰性化率は 33%と報告されています。このように単純に併用投与しただけでは、効果の改善率が十分でないため Serfaty ら⁵⁾は、ラミブジンを 20 週間先行した後にインターフェロンとラミブジンの併用投与を 4 週間行い、さらにインターフェロン療法を単独で 24 週間使用する

sequential therapy(シーケンシャルセラピー)を提唱しました。この治療にて11例中5例(45%)でHBe抗原のセロコンバージョンを認め、14例中8例(57%)でHBV DNAの陰性化(bDNA)を認めたと報告しています。

しかし日本からは、同様の方法にて効果が得られたという報告はまだほとんどありません。これには genotype の違いや人種の違いなどが関係している可能性もあります。さらに、ラミブジンよりも抗ウイルス効果が高いと考えられているエンテカビルを使用した新たな試みも必要です。またB型肝炎に対しても、ペグインターフェロンによる治験(48週間投与)が行われています。このような新規薬剤を含めた治療による効果が期待されています。

おわりに

B型慢性肝炎患者の治療の反応は、個々の症例による違いがあります。これはウイルス側因子以外にも生体側因子(肝組織像、年齢、性別)が重要だからです。また実際の治療には患者の背景(家族歴、結婚の有無、職業)も考慮する必要があります。

一方、B型慢性肝炎の治療の基本方針は、先述の「ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究」¹⁾のガイドラインがあります(③ B型肝疾患の最新のガイドライン[89頁]参照)。このガイドラインを参考に個々の患者の背景を考慮し、治療法を選択していくことが必要です。

(鈴木 文孝)

文 献

- 1) 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)：ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究。平成22年度総括・分担研究報告書、平成23年3月
- 2) Suzuki F, Arase Y, Akuta N, et al : Efficacy of 6-month interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection in Japan. J Gastroenterol 39 : 969-974, 2004
- 3) Arase Y, Tsubota A, Saitoh S, et al : Randomized controlled trial of natural interferon- α therapy for e-antigen-positive chronic hepatitis B patients. Hepatol Res 23 : 98-104, 2002
- 4) Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, et al : Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial. J Hepatol 35 : 406-411, 2001
- 5) Serfaty L, Serfaty L, Thabut D, et al : Sequential treatment with lamivudine and interferon monotherapies in patients with chronic hepatitis B not responding to interferon alone : results of a pilot study. Hepatology 34 : 573-577, 2001

5 B型慢性肝炎の治療

b) ラミブジン

▶▶ はじめに

B型慢性肝炎(chronic hepatitis B : CHB)の治療は、ステロイド離脱療法が登場したことで従来の肝庇護療法から大きく舵を切り、ウイルスを排除することを目的とした治療法が開始されました。ステロイド離脱療法が感染宿主の免疫応答を利用してHBe抗原(hepatitis B e antigen)をセロコンバージョン(seroconversion)にもっていく方法であったのに対して、1986年に登場したインターフェロン(IFN)療法は、宿主の免疫と抗ウイルス効果の両面を備えた治療法でありました。その後10年以上が経過し、抗ウイルス療法を主体とした核酸アナログ製剤が世に出てまいりました。2000年にわが国でもラミブジン(lamivudine : LAM [LMV])が認可されたことで、HBVに対し強力な抗ウイルス効果を発揮する薬剤としてB型慢性肝疾患の治療に幅広く使用され、その治療効果には特記すべきものがありました。

しかしながら、長期投与に伴い耐性株の出現によるbreakthrough hepatitisの出現、時には重症化といった問題が生じ、現行のガイドラインからは選択肢の中から外されております。このような再燃した肝炎に対する治療としてadefovir dipivoxil(ADV[アデホビル])が登場し、2006年には耐性ウイルスの出現が極めて低いentecavir(ETV[エンテカビル])が認可されたことで、LAMは第一選択薬の座を明け渡すこととなったわけであります。その成績については、他稿(⑤-c)アデホビル(63頁)、⑤-d)エンテカビル(68頁))にお願いすることとして、LAMが21世紀初めにB型慢性肝疾患に対してどれほどの効果をもたらし、また新たな問題点を提起してきたか、その功罪について述べていきたいと思ひます。

▶▶ I. ラミブジン投与の治療効果

わが国の保険認可後10年を経過し、多くの症例にLAMが投与され、その功罪が論

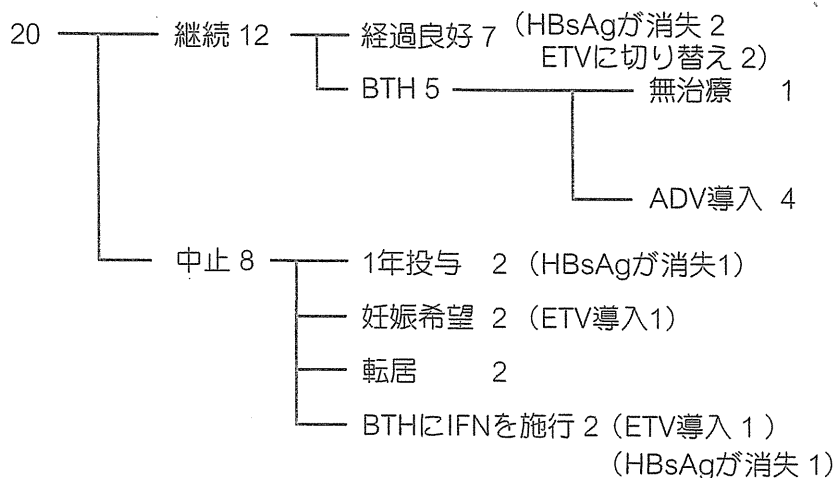


図1 ラミブジン長期投与症例の経過
 10年投与で4例にHBsAgの消失が得られました。
 BTH : breakthrough hepatitis (耐性株出現後の肝炎の増悪)
 (虎の門病院データ)

じられてきました。2000年代前半は、いかに薬剤を中止するかということに論点が置かれ、短期投与を試みたトライアルが幾つもなされましたが、中止、終了後の肝炎の再燃率が高く、結局、再投与を余儀なくされることがわかってまいりました。結論からすれば長期投与が主流であり、耐性ウイルスが出現することは認識しつつも本薬剤を短期で中止することは難しいとの見解でした。

このような状況のなか、筆者らは長期投与を推奨するという立場でしたが、これまでの長期投与症例の成績をHBe抗原、抗体別に整理してみました。3年以上の投与期間のあるHBe抗原陽性例では、e抗原の陰性化率は、1年40%、3年53%、5年73%となっており良好な結果が得られていました。一方、e抗体陽性症例では、ALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ)正常化率は、3年87%、5年98%であり、HBV DNA陰性化率(3.7 LGE/mL未満)は3年78%、5年75%と十分な効果が示されました。さらに15年を越える長期投与を行っている症例として、虎の門病院で1995年より治験として開始した20症例の経過を示します(図1)。継続症例は12例(60%)ありますが、このうち7例は経過良好で、2例はHBs抗原(hepatitis B surface antigen)の消失まで至り、その後LAMを中止してあります。残りの5例にbreakthrough hepatitis(BTH)が生じており、4例はADVの併用投与を余儀なくされてありますが、併用後は安定した経過をたどっております。さまざまな理由で中止した症例は8例ありましたが、妊娠を希望し中止した症例はいずれも出産後、ほどなくして肝炎の再燃が認められ、一例はLAM再開後BTHをきたしADVを併用、一例はETVの導入を行

い安定した経過が認められています。これらの症例は、定期的に肝生検を行っており、その変化については後述します。

15年の経過を振り返ってみますと、転居によりフォローができていない2例を除いた18例中4例にHBs抗原の消失が得られ長期の治療を中止に持ち込んでいます。一方、LAM単独で経過良好な症例は数少なく4例のみであり、他はADV併用5例、ETVへの切り替え4例となっており、LAMの単独長期を継続することがいかに困難であることがわかります。前述しましたように、最近では第一選択薬はETVでありますので、今後はLAMを長期にわたって投与するといったケースはほとんどみられなくなってくると思われます。

II. ラミブジン長期投与における組織学的改善効果

前述しました20症例は、投与開始後定期的に肝生検を行って組織学的変化を検討しました。まず図2に示してあるのが1年間でのHAIスコアの変化であります¹⁾。図に示してありますように、壊死炎症は著明に改善されております。また、わずか1年間という短期間の間に線維化についても有意差をもって改善が得られております。1

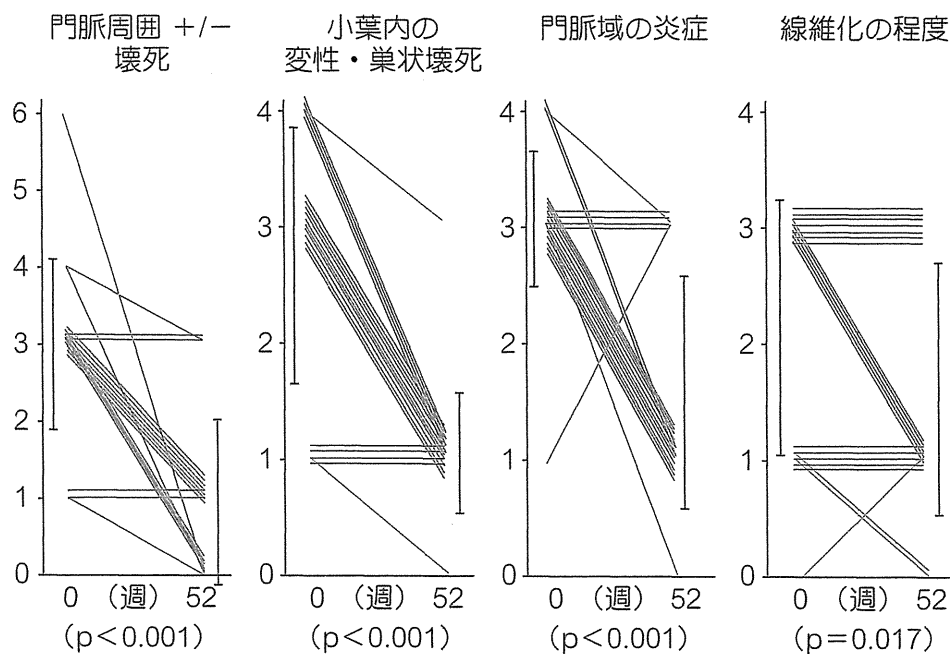


図2 ラミブジン52週投与前後でのHAIスコアの変化
52週間のLAM投与により、壊死・炎症のスコアのみならず線維化の程度も改善していることが示されています。

(文献1より改変引用)

表1 ラミブジン投与症例における組織学的変化

| 症例 | 年齢 性別 | HAI スコア | | | 改善度の比較 |
|---------------------------|----------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | | 投与前 | 1年後 | 3年後 | 投与前 vs 3年後 |
| グループA (YMDD mutants 出現なし) | | | | | |
| 1 | 34M | 12 (3, 3, 3, 3) | 3 (0, 1, 1, 1) | 2 (0, 1, 0, 1) | 10 (3, 2, 3, 2) |
| 2 | 46M | 10 (3, 3, 3, 1) | 4 (1, 1, 1, 1) | 3 (0, 1, 1, 1) | 7 (3, 2, 2, 0) |
| 3 | 45M | 13 (3, 4, 3, 3) | 8 (1, 1, 3, 3) | 5 (0, 1, 1, 3) | 8 (3, 3, 2, 0) |
| 4 | 52M | 14 (4, 4, 3, 3) | 10 (3, 1, 3, 3) | 5 (0, 1, 1, 3) | 9 (4, 3, 2, 0) |
| 5 | 28F | 3 (1, 1, 1, 0) | 6 (1, 1, 3, 1) | 2 (0, 1, 1, 0) | 1 (1, 0, 0, 0) |
| 6 | 48M | 17 (6, 4, 4, 3) | 3 (0, 1, 1, 1) | 5 (0, 1, 1, 3) | 12 (6, 3, 3, 0) |
| 7 | 45F | 15 (4, 4, 4, 3) | 5 (0, 1, 1, 3) | 4 (0, 1, 0, 3) | 11 (4, 3, 4, 0) |
| 8 | 65M | 10 (3, 3, 3, 1) | 4 (1, 1, 1, 1) | 3 (0, 1, 1, 1) | 7 (3, 2, 2, 0) |
| 9 | 45F | 10 (3, 3, 3, 1) | 3 (1, 1, 1, 0) | 2 (0, 1, 1, 0) | 8 (3, 2, 2, 1) |
| | | 11.6 ± 3.8 | 5.1 ± 2.3 | 3.4 ± 1.3 | 8.1 ± 3.0 |

P < 0.001

| | | | | | |
|---------------------------|-----|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| グループB (YMDD mutants 出現あり) | | | | | |
| 10 | 42M | 10 (3, 3, 3, 1) | 3 (0, 1, 1, 1) | 3 (0, 1, 1, 1) | 7 (3, 2, 2, 0) |
| 11 | 38M | 10 (3, 1, 3, 3) | 8 (1, 1, 3, 3) | 5 (0, 1, 1, 3) | 5 (3, 0, 2, 0) |
| 12 | 40M | 12 (3, 3, 3, 3) | 8 (3, 1, 3, 1) | 6 (1, 1, 3, 1) | 6 (2, 2, 0, 2) |
| 13 | 57M | 12 (3, 3, 3, 3) | 6 (1, 1, 1, 3) | 8 (1, 3, 1, 3) | 4 (2, 0, 2, 0) |
| 14 | 28M | 10 (3, 3, 3, 1) | 3 (0, 1, 1, 1) | 4 (1, 1, 1, 1) | 6 (2, 2, 2, 0) |
| 15 | 59M | 12 (3, 3, 3, 3) | 4 (1, 1, 1, 1) | 6 (1, 1, 1, 3) | 6 (2, 2, 2, 0) |
| 16 | 44M | 10 (3, 1, 3, 3) | 4 (1, 1, 1, 1) | 3 (0, 1, 1, 1) | 7 (3, 0, 2, 2) |
| | | 10.9 ± 1.0 | 5.1 ± 2.0 | 5.0 ± 1.7 | 5.9 ± 1.0 |

P < 0.001

P < 0.001

YMDD 変異の有無による HAI スコアの変化を 4 項目別に提示しました(門脈周囲 +/- 壊死, 小葉内の変性・巣状壊死, 門脈域の炎症, 線維化の程度)。

HAI スコア (Histological Activity Index Score : 組織活動性指標)

YMDD mutants : YMDD 変異, M : 男性, F : 女性

(文献 2 より改変引用)

年を経過したのちより, LAM 投与においては耐性ウイルスの出現率が高くなっていくわけですが, 表 1 は YMDD motif に変異を起こした群とそうではない群の間に, 組織学的改善度に差があるか否かを示しております²⁾。

上段の 9 症例は耐性ウイルスを伴っておらず, 肝炎の安定化が持続している集団で

表2 ラミブジン長期投与症例の組織学的変化

| | n | 改善 (%) | 不変 (%) | 悪化 (%) |
|---------------|----|---------|--------|--------|
| 1年目 | 20 | 16 (80) | 3 (15) | 1 (5) |
| 3年目 | 17 | 12 (70) | 4 (24) | 1 (6) |
| 7年目 (7年以上を含む) | 15 | 10 (67) | 3 (20) | 2 (13) |

組織学的評価は新犬山分類に従いました。いずれの時期も投与開始前の組織と比較しました。

(当院データ)

すが、3年間の組織学的改善は予想以上のものであり、それまで行われてきた治療の中で最も優れたものでありました。一方、耐性ウイルスの出現を認め肝炎の再燃もあるような下段7症例においては、上段の集団と比べると改善の度合いはやはり低くなっております。しかしながら、それでも治療開始前に比較すれば有意な改善であり、LAMは肝炎の鎮静化のみならず組織学的にも有効な薬剤であることが示されました。

さらに、その後も組織の検討を行った症例は15例ありますが、7年間の間にBTHを起こし、肝炎の再燃に対してインターフェロンによる治療を行った症例も含めて検討しました。表2に1, 3, 7年目の変化をまとめましたが、年を追うごとに改善症例が減少し悪化する症例も増加しております。このように、BTHを起こし長期経過した症例の中には組織学的進行例もあることから、他の核酸アナログとの併用や変更が必要となってくるわけであります。

このように経過が良好な症例は、1年後、3年後の肝生検では開始時より肝組織はいずれも改善が認められているわけですが、これらの症例のうちHBs抗原が消失し、組織学的にも改善の得られた症例を呈示いたします。

1. 症例

HBe抗原陽性でウイルス量も多く、genotype (遺伝子型) はCで垂直感染の男性であります。前治療として行われたIFN治療も効果がなく、45歳時よりLAMの投与を開始しました。その後HBe抗原はセロコンバージョンし経過良好にてLAM投与を継続し、10年の継続投与にてHBs抗原の消失が得られました。この間、図3に示すように経時的に肝生検を行い、壊死炎症のみならず線維も吸収され、進行していた肝組織の著明な改善が認められました。

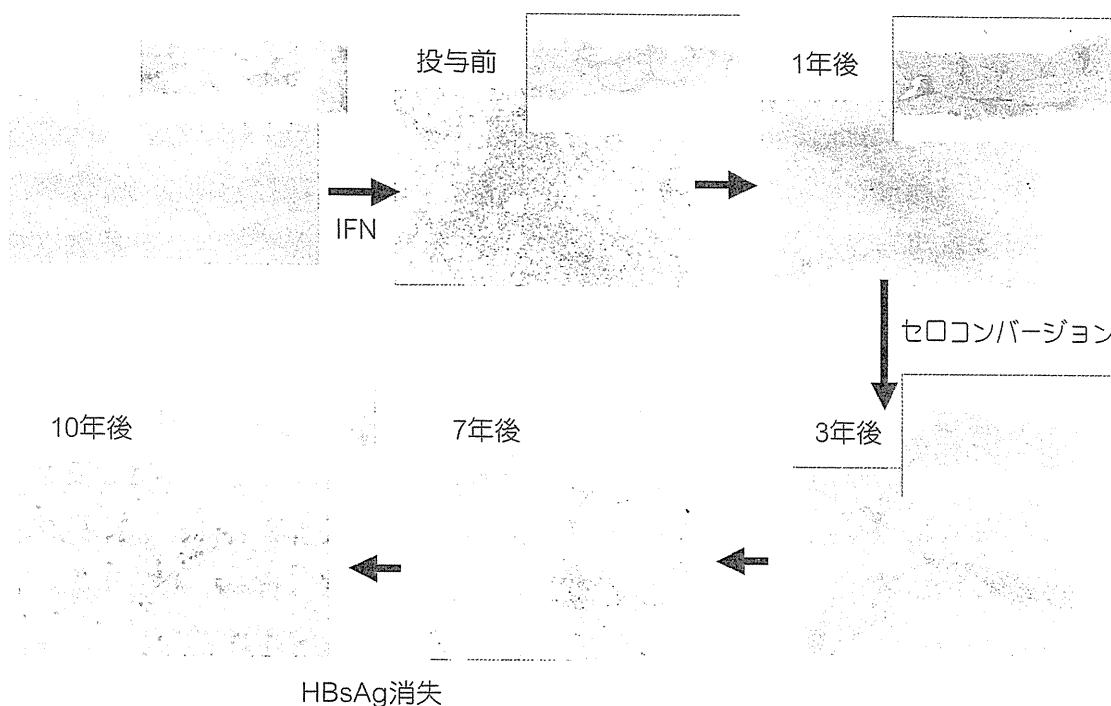


図3 ラミブジン投与により HBsAg の消失をきたした症例
 長期にわたる LAM 投与により，壊死・炎症のみならず線維化も著明に改善しています。
 (当院データ)

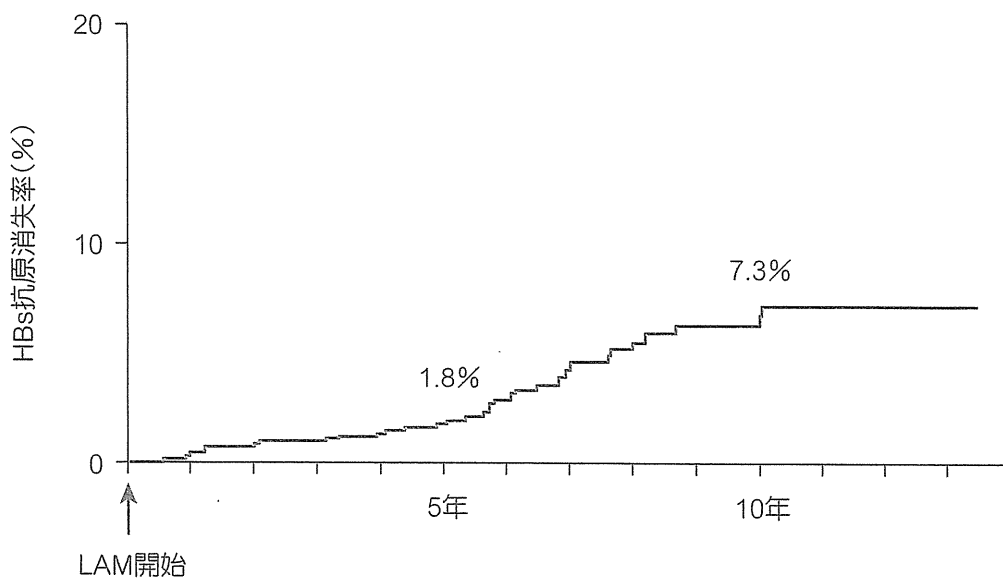


図4 核酸アナログ開始後の累積 HBs 抗原消失率
 当院のデータでは，LAM の長期投与により，HBs 抗原の消失する症例があり，10年間で7.3%という高い消失率が得られています。

2. ラミブジン投与による HBs 抗原消失

B型慢性肝疾患に対する最終目標である HBs 抗原の陰性化は、なかなか人為的に成し得るものではありません。自然経過でも HBs 抗原の消失は起こり得ますが、実際の頻度については明確な答えがなく、また治療の介入による成績も一定した見解は得られていないのが現状であります。

LAM の HBs 抗原消失に対する効果は当院の保坂らが解析しておりますので、一部を紹介いたします。LAM で治療を開始した 850 例以上の症例を投与期間中央値 6.3 年で検討しますと、33 例 (3.3%) に HBs 抗原の消失が得られました。累積の結果を示したのが図 4 になりますが、10 年間で 7.3% に消失が認められました。この数字が高いのかどうかについては、今後さらなる検討を行わなければならないと考えますが、症例の背景をじっくりと見据えた上でうまく核酸アナログを使用することで、HBs 抗原の消失を得ることも可能なことであると思われま

III. ラミブジン耐性ウイルスへの対策

当院では、これまでにのべにしますと B 型慢性肝疾患症例 1,000 例以上に対して LAM の投与を行ってきましたが、5 年で 62% の症例に耐性ウイルスの出現が認められ、35% に BTH を認めております。これらの症例に対して当初は IFN の併用投与が行われ、2004 年以降は ADV の併用投与が行われ効果を上げてきました。詳しい成績はそれぞれの稿に譲りますが、現在も投与を行っており、今後、耐性ウイルスの出現が危惧される症例を、どのように診察していくかも大きな問題と考えます。

ひとたび耐性ウイルスが出現した場合は、肝炎の再燃が起これば ADV を併用せざるを得ず、また ETV に切り替えれば、さらなる耐性の出現を高頻度に起こすことは明らかであります。このような問題点に対しては、厚生労働省の研究班である熊田班より切り替えを含めた指針が提示されています。そして平成 22 年のガイドラインでは、大きな変更がなされ、LAM 投与例においてはウイルス量が低値で安定しているうちに ETV に切り替えるということが提唱されています。詳しくはガイドラインの稿(⑧ B 型肝炎の最新のガイドライン(89 頁))を参照していただければと思いますが、この根拠となるものは平成 22 年に当院から報告しており、HBV DNA を三段階に分けてその耐性ウイルス出現率を示しております³⁾。

図 5 に示しますように、234 例の大規模検討ですが、LAM による抗ウイルス効果が

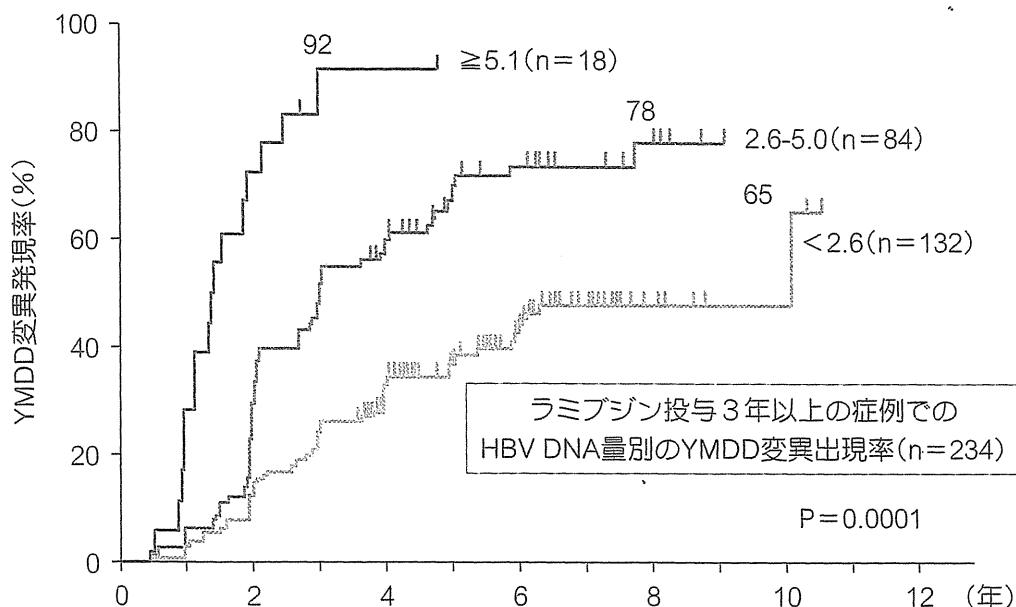


図5 ラミブジン長期投与症例のYMDD変異出現率

LAM投与により、HBV DNAが2.6 log copies/mL >に抑えられていても、YMDD変異は投与期間が長くなればなるほど出現してくることがわかります。

(文献3より改変引用)

持続し、HBV DNAが2.6 log copies/mL未満の状態を保っている間は、LAM耐性ウイルスの出現は少なくなっています。しかしながら、図5では、2.6 log copies/mL未満の症例でも5年を過ぎた後もさらに耐性ウイルスは出現し、YMDD変異は年を経るごとに増加し、肝炎の再燃が起こりうるということを示しています。このような理由から、耐性が出る前にLAMをETVに切り替えるということが推奨されているわけですが、個々の症例による事情がありますので、切り替えに当たっては十分な検討を行い、判断していくことが肝要であると思われます。

おわりに

B型慢性肝炎治療はLAMの登場により大きく様変わりしたといえますが、一方で耐性株の出現という問題も起こり、この10年の間にさらに変化を遂げました。本稿では、LAMの歴史を語るような形となってしまいましたが、HBs抗原消失の問題、発癌抑制の問題等、今後さらなる症例と時間の積み重ねがなければ解決し得ない問題も山積しており、やはり核酸アナログには、まだまだ筆者らの知らない問題点が

隠されているように感じざるを得ません。一例一例しっかりと経過をみながら、慎重に使用していくことが望ましいと考えております。

(鈴木 義之)

文 献

- 1) Suzuki Y, Kumada H, Ikeda K, et al : Histological changes in liver biopsies after one year of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B infection. J Hepatol 30 : 743-748, 1999
- 2) Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, et al : Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop Intervirology 46 : 164-170, 2003
- 3) Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, et al : Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. Hepatol Res 40 : 125-134, 2010

5 B型慢性肝炎の治療

c) アデホビル

はじめに

わが国におけるB型慢性肝炎に対する治療法は、2000年9月のラミブジン（LAM〔ゼフィックス®〕）の承認以来、核酸アナログ製剤による治療が主体となってきています。LAM耐性ウイルス出現により肝炎の再燃が認められた場合には、何らかの治療が必要であります。LAM耐性ウイルスによる肝炎に対して抗ウイルス作用のある治療薬としては、インターフェロン（IFN）、核酸アナログ製剤（アデホビル：ADV〔ヘプセラ®〕）、エンテカビル：ETV〔バラクルード®〕）があげられます。各種核酸アナログ製剤の交差耐性の関係（表）から、このLAM最大の問題点である高率の耐性変異出現は、ADVの併用により解決に向かいました¹⁾。

表 各種核酸アナログ製剤におけるHBVポリメラーゼ領域の交差耐性

| アミノ酸 (rt) | L-nucleoside | acyclic phosphate | | cyclopentane |
|-------------|--------------|-------------------|-------|--------------|
| | ラミブジン | アデホビル | テノホビル | エンテカビル |
| V84M/S85A | S | I | S | S |
| L180M | I/R | S | S | I |
| A181V/T | I | R | S | I |
| T184G/S | R | S | S | R |
| A194T | S | S | I | S |
| S202I/G | R | S | S | R |
| M204V/I/S | R | S | S | I |
| V214A/Q215S | S | I | S | S |
| N236T | S | R | S | S |
| M250V | R | S | S | R |

HBV : hepatitis B virus (B型肝炎ウイルス), I : intermediate (中間体), R : resistant (耐性), S : sensitive (感受性), L-nucleoside : L-ヌクレオシド, acyclic phosphate : 非環状リン酸エステル, cyclopentane : シクロペンタン

(文献2～4より改変引用)