

ラミブジン耐性株出現に続く肝炎の急性増悪後、 Seroconversion に至った B 型慢性肝炎の 1 例

徳島赤十字病院 消化器科 徳島赤十字病院 病理部

and similar papers at core.ac.uk

brought to

- 1) 徳島赤十字病院 消化器科
- 2) 徳島赤十字病院 病理部

要 旨

34歳男性。HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎 (GPT 200U/L) の診断でラミブジンを投与開始されたところ、HBV-DNA 陰性化、GPT は一時正常化した。30-50U/L で経過し、HBV-DNA は 6.0 log.copies 以上であり、肝炎沈静化のまま経過していた。再び HBV-DNA 陽性化、GPT 再上昇した。HBV は YMDD 変異株 (YIDD) と確認され、ラミブジン耐性株による肝炎の急性増悪として当科に紹介された。数日間の入院安静で GPT は改善傾向を示し退院するも、外来で経過観察中、1 ヶ月後に再び GPT が 1554U/L と急上昇した (HBV-DNA : 7.2 log.copies/ml)。入院安静にて GPT、ウイルス量ともに改善傾向を示した。肝炎改善維持のためスミフェロン 600 万単位を連日投与した。その後も肝炎は沈静化を続け、スミフェロン投与後 20 日目に GPT 正常化、HBV-DNA 陰性化 (TMA 法) に至った。GPT 正常、DNA 陰性はその後 12 ヶ月後に HBe 抗体への seroconversion を認めた。

キーワード：B 型慢性肝炎、ラミブジン耐性株、seroconversion

はじめに

B 型慢性肝炎の自然経過で、急性増悪後の seroconversion はよく観察される現象である。またステロイドリバウンド療法や妊娠分娩後に HBV に対する強い免疫反応により seroconversion に至る例もある。本例はラミブジン投与後、血中 DNA が陰性化し肝炎は沈静化した。ラミブジン耐性株の出現による急激なウイルス量の増加に強い免疫反応が惹起され、肝炎の急性増悪を来し、結果 seroconversion に至ったものと考えられる。野生株の seroconversion は上記のように知られるところであるが、ラミブジン耐性株出現により同様の変化を来すことは HBV の病態や治療を考える上で興味ある症例と考えたので報告する。

症 例

患者：34歳、男性
主訴：自覚症状なし
既往歴：特記すべき事なし

家族歴：特記すべき事なし

現病歴：平成13年9月、健診で GPT : 268U/L を指摘され、近医を受診した。HBe 抗原陽性、GPT : 269U/L の B 型慢性肝炎として、11月よりラミブジン投与を開始した。平成14年4月、GPT は一時正常化した。30~50U/L で経過した。この間、HBV-DNA は 6.0 log.copies 以上であり、肝炎沈静化のまま経過していた。平成15年5月と7月に自己判断でラミブジン服用を止めていた。平成15年11月、GPT : 69U/L、HBV-DNA : 7.6 log.copies 以上と上昇を認めた。平成16年3月、GPT : 547U/L と急上昇し、YMDD 変異株 (YIDD) 陽性と確認され、ラミブジン耐性株による肝炎の急性増悪として、4月5日に当科を紹介された。

入院時現症：血圧143/62mmHg、脈拍64/min 整、意識レベルは清明

初回入院時検査所見 (表1)：初診、初回入院時の検査所見であるが、PT97%、HPT75%と肝予備能は保たれ、T-Bil も 0.6mg/dl と正常であった。GPT は 545 U/L と全般に GPT 上昇のみの軽度な肝炎増悪の所見であった。

表1 初回入院時検査所見

【尿】	【止血凝固】		
タンパク (－)	PT 97%	Ca	10.0mg/dl
	HPT 75%	FPG	84mg/dl
【血球】	【血液生化学】	T-Cho	130mg/dl
Hb 16.7g/dl	T-bil 0.6mg/dl	【蛋白分画】	
RBC 500×10 ⁴ /μl	GOT 216U/l	TP	8.0g/dl
Hct 48.2%	GPT 545U/l	Alb	4.6g/dl
WBC 4450/μl	ALP 359U/l	【免疫血清】	
neu 51.3%	γ-GTP 144U/l	CRP	0.6mg/dl
eos 2.2%	BUN 13mg/dl	HBs 抗原	3000
baso 0.4%	CRNN 0.8mg/dl	HBe 抗原	151
mono 7.0%	Na 138mEq/l	HBe 抗体	<1.0
lym 39.1%	K 4.1mEq/l	HBc 抗体	14.2
Plt 22.7×10 ⁴ /μl	Cl 103mEq/l	HBV-DNA	7.8LGE/ml

初回入院時画像所見 (図1)：軽度の脾腫を認める他は異常なく、肝実質にも著変なく、腹水もなかった。初回入院から再入院までの経過：平成16年4月5日、紹介で当科初診。自覚症状はなし。血小板数22.7万、PT97%、HPT75%と肝予備能は保たれていた。ビリルビンも0.6mg/dlと正常、GPTは545U/lと、GPT上昇のみの軽度な肝炎増悪であった。HBVについてはHBe抗原陽性、HBe抗体陰性、DNA 7.8LGEであった。肝炎増悪に対し安静を保ったところ、GPTは224U/lと改善し4月19日に退院した。退院後4月26日、



図1 初回入院時画像所見

外来受診時では自覚症状なく、GPT 244U/l、PT83%と安静解除の影響はみられず、連携医に紹介した。GPT>300U/lで当科紹介依頼とした。4月30日より全身倦怠感、咳、嘔気、食思不振、尿が赤い、上腹部膨満感を認めたため6月2日に当科を受診した。腹部で肝触知(3横指)、HPT46%、GPT 1183U/l、と増悪しており、再入院した。

再入院後の経過：再入院時はPT66%、HPT45%と肝予備能の低下、腹水貯留を認めた。T-Bilも2.8mg/dlと上昇、GPTは1183U/lと増強していた。第13病日にT-Bilは5.7mg/dl、GPTは1726U/lまで上昇した。このような肝炎悪化に較べるとDNAは7.2LGE/mlもあり、初診時の7.8LGE/mlと比べて大差なく減少が明らかでなかったため、今後の更なる肝炎増悪が危惧された。

再入院時の検査所見 (表2)：再入院時の検査成績であるが、PT66%、HPT45%と肝予備能が低下している。T-Bilも2.8mg/dlと上昇し、GPTは1183U/lと増強していた。()内の数字は再入院時のピーク値であり、T-Bilは5.7mg/dl、GPTは1726U/lまで上昇した。このような肝炎悪化に較べるとDNA値7.2LGE/mlは初診時の7.8LGE/mlと大差なく減少が明らかでないため、更なる肝炎増悪が危惧された。

再入院時画像所見 (図2)：再入院時のCTでは、初診時CTに比べ、肝脾はやや腫大しており、造影CTで門脈周囲にedemaを認め、肝周囲に腹水の出現も

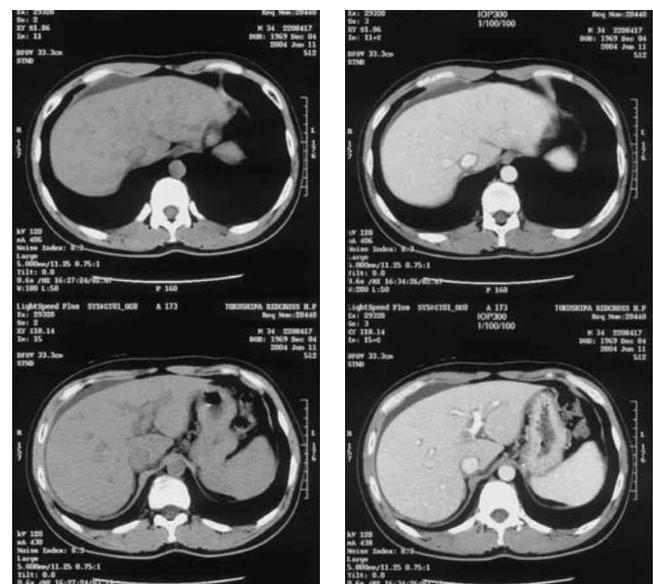


図2 再入院時画像所見

表2 再入院時検査所見

【尿】	【止血凝固】	【蛋白分画】
タンパク (－)	PT 66%	TP 7.0g/dl
	HPT 45%	Alb 3.5g/dl
【血球】	【血液生化学】	【免疫血清】
Hb 15.3g/dl	T-bil 2.8(5.7)mg/dl	CRP 0.6mg/dl
RBC 459×10 ⁴ /μl	GOT 739U/l	HBs 抗原 (－)
Hct 44.1%	GPT 1183(1726)U/l	HBe 抗原 113
WBC 4920/μl	ALP 304U/l	HBe 抗体 <1.0
neu 51.9%	γ-GTP 195U/l	HBc 抗体 (－)
eos 2.2%	BUN 11mg/dl	HBV-DNA 7.2LGE/ml
baso 0.4%	CRNN 0.8mg/dl	
mono 6.5%	Na 144mEq/l	
lym 39.0%	K 4.1mEq/l	
Plt 16×10 ⁴ /μl	FPG 92mg/dl	

認めた。

入院安静を保ったところ GPT は再入院第13病日をピークに急速に改善した。ビリルビンも同様に急速に改善し、また HPT も46%を底値として入院後早期に改善し正常化した。

HBV-DNAは初診時7.8LGE/ml, 再入院時7.2LGE/ml とあまり大差無く更なる増悪を危惧されたため、6月15日に肝生検後、6月17日よりウイルス排除の後押しとしてIFN投与を開始した。IFN投与前の6月14日にはDNAは4.3LGE/mlとIFN導入前から既に3桁の自然減少を確認しており、自らの免疫力で改善してきたものと考えられた。IFNは4週連日投与し以後週3回で治療継続した。IFN開始から2週目の7月1日にGPTは正常化し、DNAは7月13日(IFN開始から4週)にTMA法で陰性化した。

HBe抗原は初診時151から徐々に減少し4ヶ月目の

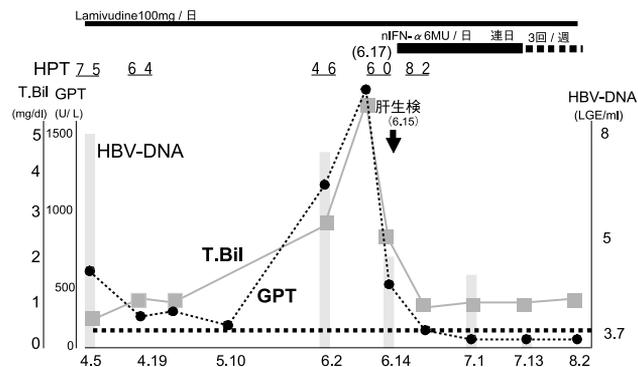


図3 初診時から再入院、退院までの経過

8月2日には71と2桁に減少した。平成17年6月、肝炎増悪のピークから1年でe抗原陰性化、e抗体陽性化のゼロコンバージョンを確認した。IFN投与前の6月14日にDNAは4.3LGE/mlとIFN導入前から既に減少しており自らの免疫力で改善してきたものと考えられたが、その後の改善にIFNがどの程度関与しているのか不明なので念のため、リバースゼロコンバージョンを予防する意味でも本年12月までIFN治療を継続する予定である。

肝生検所見(図5): インターフェロンを投与する直前の肝生検。HE染色では急性期をすぎたためか、門脈域のリンパ球浸潤を軽度認めたのみであった。アザンマロリー染色、渡銀染色では線維化を軽度みとめた。

考 察

B型肝炎の長期的な治療目的は肝炎活動性を低下させることによる肝組織進展抑制と肝発癌抑制であり、最終的にはそれに伴って生命予後を改善させることである。なかでもHBe抗原陽性例における治療目的はHBe抗原からHBe抗体にseroconversionさせることによってHBV DNA量を減少させると同時に肝炎の活動性を低下(GPTの正常化)させることである。35歳までにseroconversionしていないHBe抗原陽性の活動性(GPT>200)の慢性肝炎は自然にseroconversionする可能性は低く放置すると非代償性肝硬変に至るリスクファクターであるため、抗ウイルス療法の対象となる。強力なウイルス増殖抑制力をもつラミブジン投与開始の基準はB型慢性肝炎でGPTが正常上限の5倍以上(高いほど良い)、DNA高値(7 log copy以上、ただし8 log copy以上になると治療効果に限

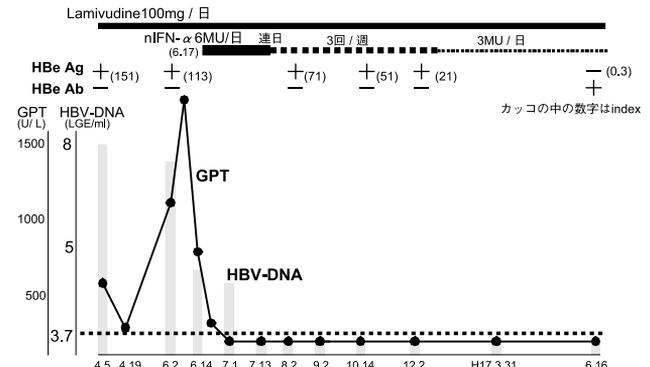
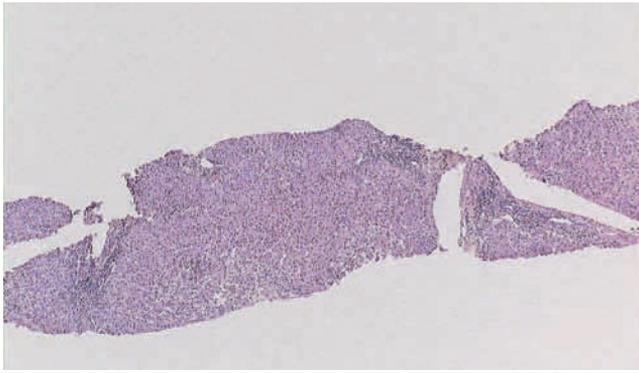
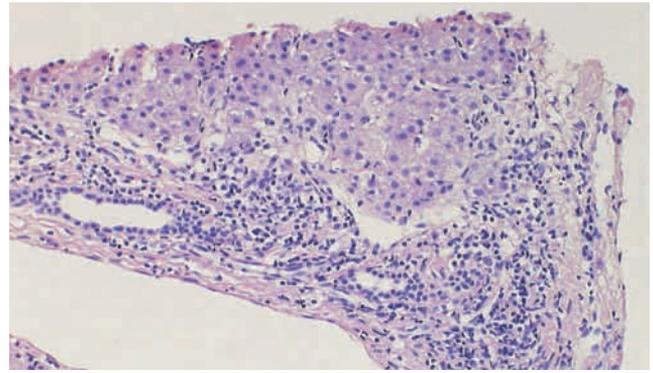


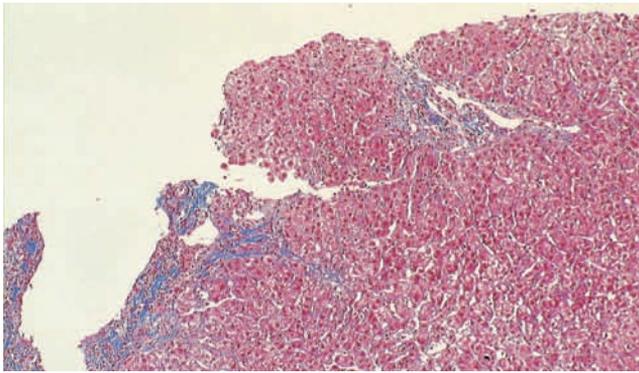
図4 初診時から現在までの全経過



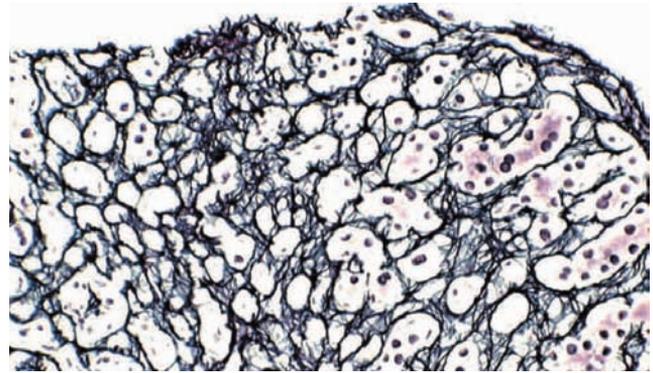
a, H.E 染色 弱拡大



b, H.E. 染色 強拡大



c, アザンマロリー染色



d, 渡銀染色

図5 肝生検所見

界があり早期に耐性株が出現しやすい)で自然経過では seroconversion は望めず進行しそうな症例である。本例は当初 GPT:269U/l でありラミブジン投与開始したが、2年後にラミブジン耐性株(YIDD)の出現に伴う肝炎再燃をきたした。YMDD 変異株が出現した後はラミブジンを継続してもしなくてもその後の臨床経過には大差ないとの報告もあり、一定のコンセンサスは得られていない。しかしラミブジンは急性増悪した重症化例や劇症化例には特に有効とされ、これまでのステロイドや IFN 治療では果たせなかった早期からのウイルス排除が可能であると考えられたため継続投与した。またウイルス排除の後押しとして IFN を投与した。本例では急速に HPT の改善を認め Bil も低下して肝予備能が改善してきたため IFN やグリチルリチン製剤で十分と考えられた。より重篤な場合で肝不全への移行のリスクが高い例(HPT 低値, Bil 高値など肝予備能の低下著明, DNA 高値, e 抗原, e 抗体の量で判断する)であればアデフォビルを使わざるを得なかった。

B 型慢性肝炎は1965年 Blumberg¹⁾によるオースト

ラリア抗原 (HBs 抗原) の発見を端緒とし、漸次原因ウイルスである HBV 本体の構造、機能と DNA 配列が解明され、その結果として B 型慢性肝炎の疾患概念も確立してきた。一方、その治療については抗ウイルス剤の araA, ゲルマニウム, ステロイドリバウンド療法や短期 IFN 投与がそれぞれ一時盛んに行われたが効果は限定的であり、治療の大方は強ミノ C やウルソによる GPT 上昇の改善を狙った姑息的なものであった。明らかな抗ウイルス効果を示す薬剤は長く適応され得なかった。

近年、HIV 治療のために多種の抗ウイルス剤が開発されたが、そのなかで HBV にも効果を示す逆転写酵素阻害剤が知られるようになった。その筆頭がラミブジンである。本邦でも治験が行われ²⁾2000年11月から保険収載された。

ラミブジンはシトシンの光学異性体であり自然界には存在しない。そのためヒト生体に殆ど副作用を起こさない優良な治療薬である。問題は肝細胞内に DNA 複製の鋳型である cccDNA が残るため中止による再燃、そして長期投与の際の薬剤耐性 (YMDD 変異な

ど)で、短期投与の再燃³⁾とともに薬剤耐性ウイルスによる肝炎再燃^{4),5)}は本剤の最大の欠点である。

薬剤耐性を避けるために、投与のガイドラインも示されているが十分なものとは言えない。今回の我々の経験症例は患者の不規則な服用と効果不十分のまま漫然と投薬された結果、YIDD への変異を起こし、続いてブレイクスルー肝炎を発症した。増悪は2段階に起こり2段階目は程度も強くGPT>1000, HPTの低下、黄疸、腹水(CT上)を来した。重症化を危惧しIFNを併用投与したが、その以前に既にDNAが減少していた事を後に確認した。

ほぼ生体の自然な免疫応答によって血中ウイルスは陰性化し、同増悪から1年してe抗体へのセロコンバージョンを認めた。HBV野生株による肝炎急性増悪後のセロコンバージョンと同様にYMDD変異株でもセロコンバージョンを起こすことは免疫応答を惹起した結果当然の事であり、外国での報告⁶⁾はあるが日本人例での経験はまとまった報告が無く本例のような症例の積み重ねが重要である。

ラミブジン耐性株に対応してアデフォビルも本年2月から保険適応となった。今後も種々の逆転写酵素阻害剤や異なる作用機序の薬剤が使用可能となると考えられるが、いかなる薬剤であっても生体の強力な免疫力に勝る効果はない。今回の症例でも初回の軽い増悪時にアデフォビルを投与すれば肝炎の改善はあってもセロコンバージョンに至らなかった可能性もある。増悪の際には自然のウイルス排除効果を妨げず、しかも重篤な肝炎に至らないような処置が必要であり、慎重な経過判断と治療選択が重要と思われる。今回のIFN投与は自然の免疫力を損なわず且つウイルス排除をサポートする意図で投与した。結果は幸いにもセロコンバージョンに至った。最近の報告(第36回日本肝臓学会西部会, 05/11/25, PD1-12)でLamivudine-IFN sequential therapy (LIST)の効果が若年者は肝炎の治療を目指すべきとの意見がアデフォビル併用治療と対比して述べられている。我々のとった治療法と形、考え方も一致するものである。当科で経験したYMDD変異は高齢、肝線維化が強く止むを得ずラミブジンを投与した症例に起こっている。何れもアデフォビル併用で改善しているが、年齢や肝線維化の程度を考慮した上でIFNの有効利用は特に若年者で有意義と考える。

結 語

B型慢性肝炎の自然経過で急性増悪後の seroconversion は稀ではない。また、ステロイドリバウンド療法や妊娠分娩後に起こる急なHBVに対する強い免疫応答により seroconversion に至る例もある。これらは何れも野生株の場合である。本例はラミブジン投与後、肝炎沈静化に至ったが、ラミブジン耐性株の出現により急激なウイルス量の増加に対して強い免疫応答が惹起され、HBV野生株で見られるのと似て、急性増悪の結果 seroconversion に至った。ラミブジン耐性株出現後の病態は劇症化から無症候性キャリアーまで様々であり慎重な経過観察が必要であるが、野生株による急性増悪と同様にラミブジン耐性による急速なウイルス増加は強い免疫応答を惹起し、ウイルス排除のチャンスでもある。ラミブジン耐性化後の治療は、慎重な経過観察と症例毎の的確な対応が重要と考えられた。

文 献

- 1) Blumberg BS, Alter HJ and Uisnch SA et al : A "New" antigen in leukemia sera. JAMA 191 : 541-546, 1965
- 2) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 他 : 本邦におけるB型慢性肝炎に対するGG714 (Lamivudine) の臨床試験-国内3試験の総括-. 肝胆臓 40 : 171-190, 2000
- 3) Honkoop, do ManRA, Niestevs HG et al : Acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection after withdrawal lamivudine therapy. HEPATOLOGY 32 : 635-639, 2000
- 4) Liaw YF : Results of lamivudine trials in Asia. J Hepatol 39 : S111-S115, 2003
- 5) Kumada H : Continued lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. Intervirology 46 (6) : 377-387, 2003
- 6) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT et al : Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. HEPATOLOGY 30 : 567-572, 1999

A Case of Chronic Hepatitis B Where Seroconversion Occurred After Acute Exacerbation of Hepatitis Following Development of Lamivudine-resistant Strain

Hiroyuki SUMIKURA¹⁾, Junichi NAGATA¹⁾, Yasuo GOTODA¹⁾, Koichi SATO¹⁾,
Michiko ICHIMIYA¹⁾, Tomonori YOSHIDA¹⁾, Yoshiyuki FUJII²⁾

1) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 34-year-old male who was diagnosed as having HBe antigen-positive chronic hepatitis B (GPT 200U/L). Treatment was started with lamivudine and the HBV-DNA became negative, but the GPT level was in the range of 30 to 50U/L after a transient normalization. The HBV-DNA level was not less than 6.0 log copies, while hepatitis remained sedated. Subsequently, the HBV-DNA became positive again, and the GPT level was elevated. The HBV was identified to be a YMDD mutant (YIDD), and the patient was referred to our hospital as having acute exacerbation of hepatitis due to the lamivudine-resistant strain. The patient was hospitalized and placed on bed rest for several days, and then, discharged with a tendency for improvement in GPT. One month later, while the patient was followed up as an outpatient, the GPT level increased suddenly to 1,554U/L (HBV-DNA : 7.2LGE/mL). The patient was hospitalized again, and showed a tendency for improvement in the GPT level and the number of viral copies. To maintain improvement of hepatitis, Sumiferon[®] 6×10⁶ U was administered daily. Hepatitis remained sedated. The GPT level normalized and the HBV-DNA became negative (TMA method) 20 days after initiation of treatment with Sumiferon[®]. Thereafter, the GPT level remained normal and DNA negative, confirming seroconversion to HBe antibody 12 months later.

Key word : chronic hepatitis B, lamivudine-resistant strain, seroconversion

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11 : 110–115, 2006
