

<特集「日常診療における感染症のトピックス」>

## 核酸アナログ製剤による B 型肝炎治療

—非専門医にも知っておいて欲しい最近の治療—

南 祐 仁

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学\*

### Treatment of Hepatitis B by Nucleoside and Nucleotide Analogues

—Recent Progress that Should be Noted by Non-hepatologists

Minami Masahito

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,  
Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine*

### 抄 録

B型肝炎ウイルス (HBV) のキャリアは、本邦に約 150 万人おり、肝疾患関連死の原因としては C 型肝炎ウイルス感染に次いで 2 番目に多い。2000 年以降、HBV に対して抗ウイルス作用を持った核酸誘導体、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルが次々と保険適応となった。これらは経口投与で副作用も少なく、また、強力に HBV の増殖を抑制することができる。

核酸アナログ製剤により、重症肝炎、劇症肝炎、肝硬変などによる急性肝不全、慢性肝不全のより有効で安全な治療が可能になった。一方で、核酸アナログ製剤の効果や適応がまだまだ広く知られていないために、その恩恵を得られていない症例が一部存在することも事実である。

本稿では、核酸アナログ製剤の効果と使用法につき概説し、特に化学療法時の HBV の急性増悪など肝臓専門医でなくても遭遇しうる病態についても解説する。

キーワード：B型肝炎，ラミブジン，アデホビル，エンテカビル。

### Abstract

There are about one million and five hundred thousand hepatitis B virus (HBV) carriers in Japan and HBV infection is the second most common cause of liver-related death following HCV infection. Three nucleoside and nucleotide analogues, lamivudine, adefovir, and entecavir, are available in Japan since 2000. These oral medicines are well tolerated and potent inhibitors of HBV proliferation. They have greatly improved clinical prognoses of acute and chronic hepatic failure caused by HBV. However, there are still a few cases that are not benefited by these drugs due to lack of knowledge of some medical doctors because non-hepatologists sometimes take care of asymptomatic HBV carriers.

In this review the author tries to summarize the effect and indication of the nucleoside and nucleotide

analogues to HBV treatment, particularly in case of immunosuppressive chemotherapy of HBV carriers where many non-hepatologist are engaged.

**Key Words:** Hepatitis B, Lamivudine, Adefovir, Entecavir.

## はじめに

本邦には、B型肝炎ウイルス（HBV）のキャリアが約150万人、全人口の約1.2%存在する。慢性肝炎、肝硬変、肝癌の原因としては、C型肝炎ウイルス感染に次いで2番目に多く（図1）、肝疾患関連死の約15%を占める。

HBVに対する抗ウイルス剤は1986年からインターフェロンが保険適用となり、使用されていた。しかし、注射剤であること、副作用のあること、有効率が20~30%であることなどから、投与対象は限定的であった。

2000年以降になり、HBVに対する経口抗ウイルス剤として、ラミブジン、アデホビル、エンテカビルが次々に登場し、B型肝炎の治療は新時代を迎えた。これらの核酸アナログ製剤は、副作用が少なく、経口投与であり、かつ、強力にHBVの増殖を抑制できるため、治療の対象、適応が大きく広がりつつある。

例えば、ステロイド製剤、免疫抑制剤、抗癌剤の使用によりHBVが増殖して肝炎の再燃を

起こすことは、古くからよく知られており、使用量や期間を短縮するなどの対応がなされていた。核酸アナログ製剤のある現在では、抗ウイルス剤を併用しながら安全に所定の治療を行うことができる。逆にいえば、HBVキャリアに対し、抗ウイルス剤を併用せずに、ステロイド、免疫抑制剤、抗癌剤を使用することは、医療過誤になる場合もありうる。

HBVキャリアの約85%は、ウイルスは存在するけれども検査値異常や臨床症状を示さない無症候性キャリアである。こうした無症候性キャリアでは、本人も医療者もHBVの存在することを忘れて、他疾患の治療にあたることがある。核酸アナログ製剤のない時代はそれでも予後は変わらないケースが多かったかもしれないが、現在は、適切な検査を行い、適切な時期に失せず治療をすることで、時に生命予後まで変わる時代になっている。

本稿では、核酸アナログ製剤によるB型肝炎の治療につき概説し、非専門医が肝臓専門医に紹介すべきポイントについても述べていく。

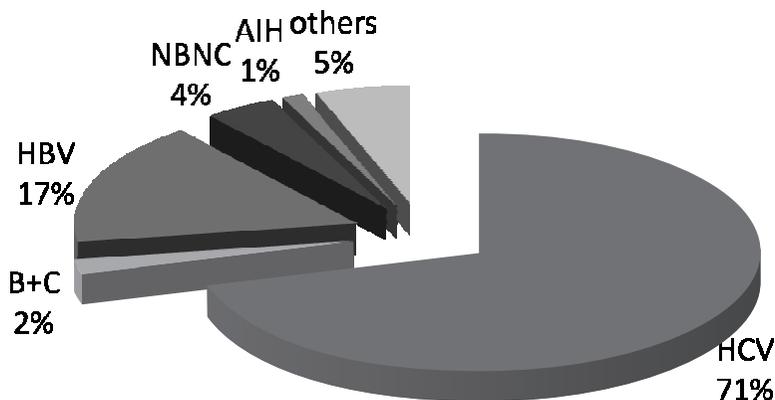


図1 慢性肝炎の原因（日本肝臓学会「慢性肝炎理解のための手引き」2001年より）。HCV：C型肝炎ウイルス，HBV：B型肝炎ウイルス，B+C：HBVとHCVの重感染，NBNC：非B非C型肝炎（原因不明），AIH：自己免疫性肝炎。

## 核酸アナログ製剤の登場

HBV は DNA ウイルスであるが、DNA から子孫の DNA を直接複製するのではなく、母 DNA → pregenomic RNA → 子 DNA という過程をとる。この RNA から子 DNA を複製する時に自身のもつ DNA 合成酵素の reverse transcriptase 活性を使う<sup>1)</sup>。この複製過程はレトロウイルスによく似ており、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus, HIV) に対して開発された抗ウイルス剤が HBV にもしばしば効果のあることがわかった。

抗 HIV 薬として上市されたラミブジンが、本邦では 2000 年に HBV に対しても保険適用が認められた。また、HIV に対しては活性が弱く、HBV に対してのみ保険適用が認められた薬剤として、2004 年にアデホビル、2006 年にエンテカビルが登場した。

各薬剤の特徴を表に示す (表 1)。ラミブジンは長期投与により耐性ウイルスが出現しやすく、現在では耐性誘導の少ないエンテカビルが第一選択薬になっている<sup>2)</sup>。アデホビルはラミブジン耐性ウイルスに対してラミブジンと併用して用いられる。

3 剤の中では、抗ウイルス力は、エンテカビルが最も強く 1 年の投与で e 抗原陽性例では約 70%、e 抗原陰性例では約 90% に血中 DNA の陰性化が見られる<sup>3)</sup>。ただ、どの核酸アナログ製剤も静菌 (ウイルス) 的にしか働かず、肝細胞内に minichromosome として存在する HBV DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA と呼ば

れる) を排除する作用はないため、薬剤の投与を中止すると血中 HBV DNA は再上昇し、肝炎の再燃を見ることが多い。

このため一旦投与を開始すると投与が長期にわたることが多く、若年者や拳児を希望する女性などでは、長期投与や次世代への安全性が完全に確認されているわけではない<sup>4)</sup> ので、治療開始・適応の判断は慎重に行う必要がある。

## 治療適応 厚生労働省ガイドライン

平成 20 年度厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業 (肝炎分野) 「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班」が 2009 年版の B 型肝炎治療のガイドラインを発表している (表 2)。これによると治療対象は、ALT が 31 IU/ml 以上、e 抗原陽性例では HBV DNA 量が 5 log copies/ml 以上、e 抗原陰性例では 4 log copies/ml 以上、肝硬変例では 3 log copies/ml 以上とされている。ただ、このガイドラインは、非専門医が専門医へのコンサルトを判断する一つの目安を作ることを目的としている面もあり、基準を満たすすべての例で治療を開始するものではないことは、ガイドラインの補足にも述べられている。

臨床病態から見た治療の適応としては、核酸アナログ製剤は救命のための薬剤であると位置づけることができる (表 3)。すなわち、劇症肝炎や重症肝炎などの急性肝不全、肝硬変や肝癌などの慢性肝不全、肝硬変に移行する可能性の高い線維化の進んだ活動性慢性肝炎、などが臨床的な治療適応である。

表 1 核酸アナログ製剤の種類と特徴

	野生株	LMV 耐性株	耐性株誘導
ラミブジン	○	×	20% / year
アデホビル	○	◎	2% / 2 year
エンテカビル	◎	△	0-1% / year

◎：特に有効、○：有効、△：やや有効、×：無効 LMV：ラミブジン

- ・ラミブジンとアデホビルの併用では耐性出現の報告はない。
- ・ラミブジンとエンテカビルの併用で 2 剤への耐性の出現がある。
- ・エンテカビル単剤投与では耐性の出現はほとんどない。

表2 2009年版, B型肝炎治療のガイドライン(平成20年度厚生労働省 肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」より抜粋.

・治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで：

HBe 抗原陽性例は、HBV DNA 量 5 log copies/mL 以上、

HBe 抗原陰性例は、4 log copies/mL 以上

肝硬変では、3 log copies/ml 以上

・B型慢性肝炎の治療は、35歳未満は drug free を目指して IFN を基本とする。35歳以上は、HBV DNA の持続的陰性化を目指して初回核酸アナログ製剤を Entecavir とする。一方、Lamivudine 及び Entecavir 耐性株に対しては、Lamivudine+Adefovir 併用療法を基本とする。

・抗ウイルス療法は、ALT 値が $\geq$ 31IU/L の場合に考慮する。35歳以上では ALT 正常値でもウイルス増殖が持続する症例は抗ウイルス療法の対象となる。しかし、高齢者や HBe 抗原陰性例、抗ウイルス剤の投与が難しい例では肝庇護療法 (SNMC、UDCA 等) で経過をみることも可能である。

SNMC：強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>，UDCA：ウルソ<sup>®</sup>

表3 核酸アナログ製剤による治療の適応

絶対適応

- ・劇症肝炎，重症肝炎
- ・短期間に肝硬変への進展が予想される例。(組織所見 F3/A3 以上.)
- ・ウイルス増殖のある肝硬変

適応

- ・35歳以上の活動性肝炎(組織所見 F2/A2 以上)

禁忌

- ・無症候性キャリア
- ・若年の軽症肝炎(組織所見 F1/A1)

こうした臨床的病態とガイドラインに定義された検査値の基準とを組み合わせる総合的に治療の必要性・適応を判断する必要がある。

### 自然経過による HBV 再活性化 (spontaneous reactivation)

HBV 感染の大部分は無症候性であるが、長期に安定していても時にウイルスの再上昇と再燃を見ることがある。後述するようなステロイドの使用など、原因の明確なこともあるが、わか

らないケースも多い。当院で経験した例を挙げる。(図2) 50歳台の男性，他院で循環器疾患と無症候性の HBV キャリアに対して投薬，検査を受けていた。HBV DNA 量も定期的に検査されており，長らく DNA 量は低値であったが，某年某月ごろより DNA の上昇とやや遅れて血清 ALT 値の上昇が出現してきた。抗ウイルス剤投与や専門医受診を勧められたが多忙を理由に，数ヶ月後になりようやく当院を受診した。当院入院時には，慢性肝炎の急性増悪による黄疸，

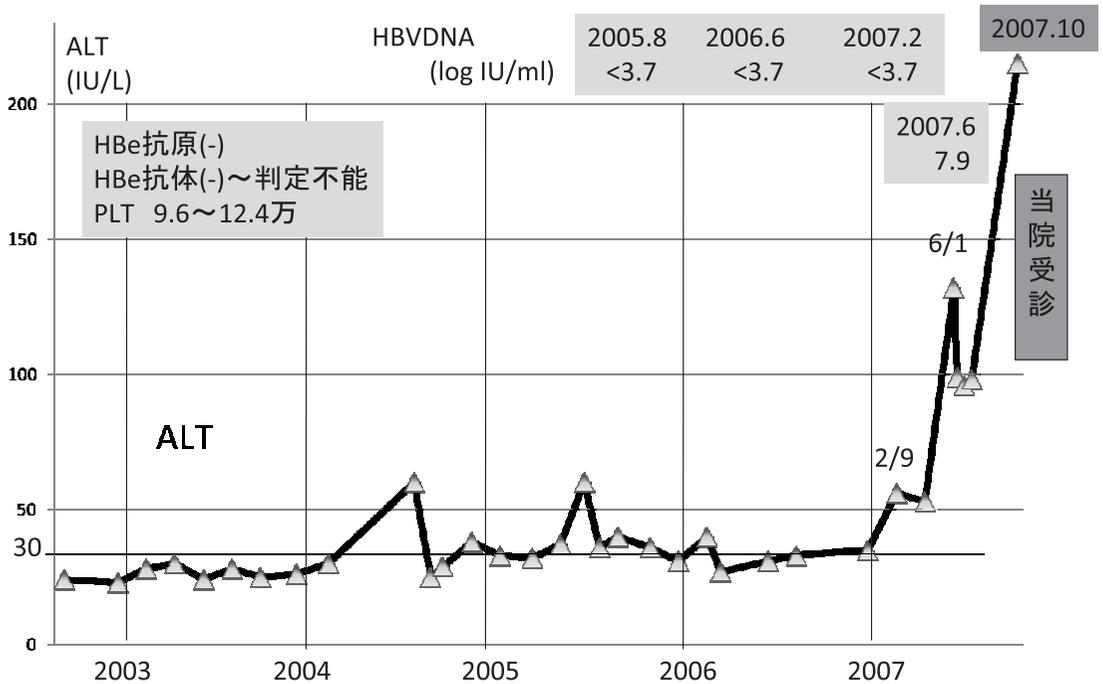


図2 50歳台、男性。2007年2月まで長期に渡りHBV DNAは検出感度以下であり、無症候性キャリアとして経過を観察されていた。2007年6月にDNAの上昇を認め、約4か月後の当院入院時には肝不全を呈し、その2か月後に生体肝移植を行った。

ALTの上昇を認め、直ちにエンテカビルによる治療を開始した。しかしながら、DNA量が低下するより先に、肝不全が進行し、プロトロンビン時間の延長、黄疸の増悪、肝性脳症の出現を認め、生体肝移植による救命を必要とした。この症例はより早期に抗ウイルス剤投与を開始していれば、肝不全の出現は逃れられ、肝移植も必要なかった可能性が高い。HBVキャリアの経過でこのように急激な増悪は決して多いものではないが、たとえ検査値や臨床症状の変化が軽微であっても、従来とは異なっておれば慎重な経過観察が必要であり、有効な治療薬のある現在では見落としてはいけない病態である。

### ステロイド、免疫抑制剤、 抗癌剤使用時のHBV再活性化

ステロイド、免疫抑制剤、抗癌剤などはHBVに対する免疫を弱め、無症候性のキャリアにおいてもウイルスが増殖しやすい状況を作る。そ

してウイルス量が閾値を超えると、再度HBVに対する免疫応答が復活して、肝炎が再燃する。この場合ウイルス量が、その人の生理的な変動を超えて上昇していることが多く、肝炎はしばしば重症であり、時に致死性である。メタアナリシスによると化学療法により24~88%のHBVキャリアがウイルスの再燃を認め、約13%がHBV関連の肝不全を発症するとされる<sup>5)</sup>。

こうした化学療法時のHBVの再燃は、たとえ肝不全に到らなくても原疾患の治療の延期や中止につながるため、極めて不利益な合併症であるが、核酸アナログ製剤の予防投与により、ほぼ100%で再燃を抑制できることが報告されている<sup>6)</sup>。予防投与の開始の基準については、まだ定まったものはないが、HBV DNAが4~5 log copies/mlを超えていけば必須、それ以下の低値の場合ベースラインから1~2 log copies/mlの上昇をみれば抗ウイルス治療の開始が必要であろう。

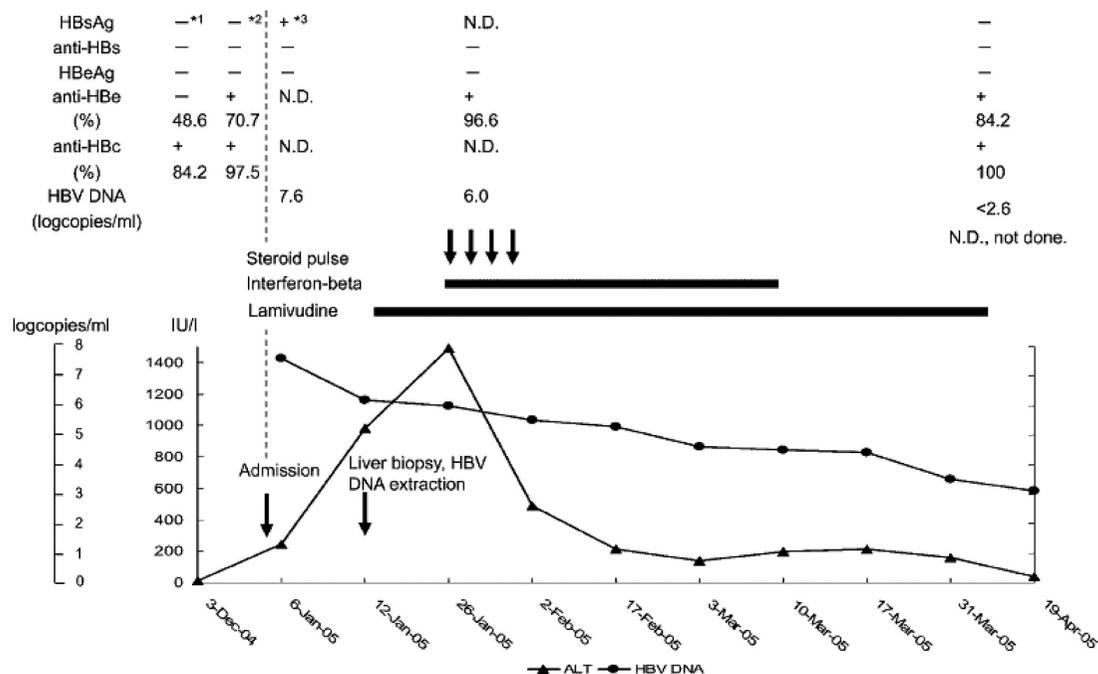


図3 70歳台, 男性, 悪性リンパ腫にてリツキシマブを含むレジメンにて化学療法を受けた。化学療法終了6か月後に肝機能異常を認めた。もともとHBs抗原陰性であり, 肝機能異常出現時もHBs抗原は定性法で陰性であったが, 肝炎の原因が不明でHBV DNA測定したところ de novo B型肝炎であることが判明した。ラミブジンによる治療を開始し, 約3か月後に肝炎は沈静化した。

### HBs抗原陰性者からの HBV再活性化

近年の強力な化学療法は, HBVキャリアだけでなく, HBs抗原陰性で臨床的には治癒したと思われるHBV既感染者からもHBVを再活性化することがわかってきた<sup>7)</sup>。

こうしたHBs抗原陰性かつ, HBc抗体またはHBs抗体陽性の既感染肝からのHBV再増殖に伴う肝炎を de novo hepatitis B と呼ぶ。HBVのcccDNAは臨床的治癒後も肝細胞内に潜伏感染することが知られているが, HBVへの免疫応答細胞の枯渇により, HBVが再活性化するのである。

Bリンパ球を標的にしたリツキシマブ使用や骨髄移植時の白血球を標的にした強力な化学療法レジメンにより, 近年増加しており, こうしたプロトコール使用時のHBV既感染者の3~5%に出現すると言われている。

de novo hepatitisの際には, 患者は本来HBs抗体を持っているため正常な wild type HBVは潜伏感染しにくい状況があると考えられ, 抗原性の変化したHBs抗原陰性変異HBVが出現する例も経験している<sup>8)</sup>(図3)。こうした場合, 再活性化時にHBVの再燃を疑ってもHBs抗原陰性のままのことがあり, 診断にはs抗原陰性であってもHBV DNAを測定するなどの注意を要する。

こうしたHBV既感染者からの再活性化の予防に関しては, HBVキャリアからの再上昇よりも頻度はやや少なく, 予防的抗ウイルス療法も費用対効果を考慮しなければいけない。現在, 厚労省の研究班により基準の作成が進められている。

### おわりに

本稿は非肝臓専門医を対象に, 核酸アナログ製剤の使用により変貌しつつあるB型肝炎診療

の一端を知ってもらうことを目的にした。核酸アナログ製剤の投与期間，多剤耐性ウイルスへの対処，耐性を避ける投与方法，インターフェロンとの使い分け，インターフェロンとの併用

など，まだまだ，未解決で重要な問題も多くある。今回はこれらに関しては記述を省略したが，既報を参照いただければ幸甚である<sup>9-12)</sup>。

## 文 献

- 1) Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection — natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129.
- 2) 南 祐仁, 岡上 武. 核酸誘導体による B 型慢性肝炎治療の現状と課題. *肝臓* 2006; 47: 499-502.
- 3) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-1075.
- 4) Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S185-S195.
- 5) Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, Csako G. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 519-528.
- 6) Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-S165.
- 7) Hui CK, Cheung WWW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AYH, Leung N, Luk JM, Lie AKW, Kwong YL, Liang R, Lau GKK. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
- 8) Miyagawa M, Minami M, Fujii K, Sendo R, Mori K, Shimizu D, Nakajima T, Yasui K, Itoh Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Molecular characterization of a variant virus that caused de novo hepatitis B without elevation of hepatitis B surface antigen after chemotherapy with rituximab. *J Med Virol* 2008; 80: 2069-2078.
- 9) Okanoue T, Minami M. Update of research and management of hepatitis B. *J Gastroenterol* 2006; 41: 107-118.
- 10) 南 祐仁. インターフェロンの使い方. *Medicina* 2007; 44: 889-891.
- 11) 南 祐仁. ウイルス性肝炎：B 型肝炎 3 核酸アナログ製剤による治療. *治療学* 2008; 42: 25-28.
- 12) 南 祐仁. ラミブジン長期投与の実態—継続か vs. 中止か. *医のあゆみ* 2009; 229: 24-28.

## 著者プロフィール



南 祐仁 Masahito Minami

所属・職：京都府立医科大学消化器内科学・講師

略 歴：1986年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1986年5月 京都府立医科大学第三内科

1992年7月 フランス政府給費留学生

1993年3月 京都府立医科大学大学院修了

1993年7月 バリ大学 INSERM U-370 研究員

1995年4月 愛生会山科病院内科医長

2000年4月 京都府立与謝の海病院消化器科，京都府立医科大学第三内科助手併任

2003年2月 京都府立医科大学第三内科助手

2003年10月 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器病態制御学 学内講師

2009年4月から現職

- 主な業績：1. Minami M, Okanoue T, Nakajima E, Yasui K, Kagawa K, Kashima K. Significance of pre-S region-defective hepatitis B virus that emerged during exacerbation of chronic type B hepatitis. *Hepatology* 1993; 17: 558-563.
2. Minami M, Poussin K, Brechot C, Paterlini P. A novel PCR technique using Alu-specific primers to identify unknown flanking sequences from the human genome. *Genomics* 1995; 29: 403-408.
3. Minami M, Poussin K, Kew M, Okanoue T, Bréchet C, Paterlini P. Precore/core mutations of hepatitis B virus in hepatocellular carcinomas developed on noncirrhotic livers. *Gastroenterology* 1996; 111: 691-700.
4. Kirishima T, Okanoue T, Daimon Y, Itoh Y, Nakamura H, Morita A, Toyama T, Minami M. Detection of YMDD mutant using a novel sensitive method in chronic liver disease type B patients before and during lamivudine treatment. *J Hepatol* 2002; 37: 259-265.
5. Minami M, Daimon Y, Mori K, Takashima H, Nakajima T, Itoh Y, Okanoue T. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis in chronic hepatitis B patients as an early drastic genetic change leading to hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2005; 24: 4340-4348.
6. Miyagawa M, Minami M, Fujii K, Sendo R, Mori K, Shimizu D, Nakajima T, Yasui K, Itoh Y, Taniwaki M, Okanoue T, Yoshikawa T. Molecular characterization of a variant virus that caused de novo hepatitis B without elevation of hepatitis B surface antigen after chemotherapy with rituximab. *J Med Virol* 2008; 80: 2069-78.