<速 報> Adefovir dipivoxil 開始後2年2カ月で breakthrough hepatitis を 認めた lamivudine 耐性 B 型肝炎の1例

宮瀬 志保* 田中 基彦 原岡 克樹 藤山 重俊

はじめに: Lamivudine (LAM) は強力な抗ウイルス効果とともに B 型肝炎, 肝硬変患者の肝予備能を改善させ得る¹⁾が, 耐性ウイルスの出現に伴う肝炎の増悪が課題となっている。最近, この breakthrough hepatitis に対して adefovir dipivoxil (ADV) が広く使用されるようになった。今回, LAM 投与後の breakthrough hepatitis に対し ADV の併用開始2年2カ月後に再度 breakthrough hepatitis を認めた症例を経験したので報告する。

症例: 47 歳, 女性。1984 年第二子出産時に HBV キャリアと判明。1992 年の検診で初めて肝障害を指摘され, 近医にて治療を受けるも改善せず, 1993 年1月熊本大学第3内科受診。HBeAg+/Ab-, 肝組織 F4/A3 にてグリチルリチン製剤 (SNMC) などで治療されたがトランスアミナーゼは動揺をくり返していた。2001 年8月の肝生検では F3/A3 で, 2002 年3月 AST 145, ALT 154 IU/l, HBV DNA 7.7 LGE/ml となったため, LAM 100 mg/day を開始した。3カ月後よりトランスアミナーゼの安定化が見られ, 4カ月後には HBV DNA 4.4 LGE/ml へ低下したが, 2002 年12月(9カ月後)には YMDD mutant (YIDD+YVDD) が出現し, HBV DNA の上昇とともに breakthrough hepatitis を惹起した。同時に, S3 に3cm の肝細胞癌 (Stage II) を認め, 拡大外側区域切除術施行, 背景肝は F4, A2 であった。SNMC 大量療法を行うもトランスアミナーゼ安定せず, 2003 年3月より ADV 10 mg/day の併用を開始した。3カ月後よりトランスアミナーゼは正常化し, 4カ月後には HBV DNA 4.5 LGE/ml へ低下したが, 2005 年5月より HBV DNA とトランスアミナーゼの上昇傾向を認め (HBV DNA > 8.7 LGE/ml, AST 93, ALT 114 IU/l), ADV 耐性株によると思われる breakthrough hepatitis と診断した。現在, Entecavir の投与も視野に入れながら SNMC で治療中である。

考察: ADV は本邦では LAM 抵抗性の YMDD 変異ウイルス出現に伴う breakthrough hepatitis に対してのみ投与されているが, 海外では主として単独で投与されており, 2003 年に初めて耐性株の出現が報告されている²⁾。変異株出現率は1年後0%, 4年後で18%³⁾と LAM の投与1年後15-32%, 5年後67-69%⁴⁾に対し低いが, 併用療法では YMDD 変異株や ADV 耐性株の出現を抑えるか, 遅らせる可能性が示唆されている⁵⁾。今後本例のように両薬剤に対する耐性株の発現, ウイルスの再増殖とそれに伴う肝炎の再燃を来す症例の増加が予想される。現在, HBV DNA 塩基配列を解析中である。

索引用語: B 型肝炎, Adefovir, Lamivudine

文献: 1) 藤山重俊, 片瀬香子, 永濱裕康, 他. B 型・C 型肝炎治療の新たな展開, 大山シンポジウム記録刊行会編. アークメディア, 東京, 2002, p77-82 2) Angus P, Vaughan R, Xiong S, et al. Gastroenterology 2003; 125: 292-7 3) Locarnini S, Qi X, Arterburn S, et al. J Hepatol 2005; 42 (suppl. 2): 17 4) Lai CL, Ratziu V, Yuen M-F, et al. Lancet 2003; 362: 2089-94 5) David M. J Hepatol 2005; 43: 200-2

Fig. Serum biochemical and virologic profile in the patient and the responses following the introduction of lamivudine (LAM 100 mg) and adefovir dipivoxil (ADV 10 mg) treatments. The ALT (solid line) and HBV DNA (broken line) responses are plotted against time from the commencement of antiviral therapy. Arrows show hepatic fibrosis stage, activity, and surgery for hepatocellular carcinoma.

英文要旨

A case of lamivudine-resistant liver cirrhosis type B complicated with breakthrough hepatitis after during 26 months of adefovir dipivoxil therapy

Miyase S*, Tanaka M, Haraoka K, Fujiyama S

Department of Gastroenterology and Hepatology, NTT West Kyushu General Hospital, Kumamoto, Japan

We report a case of both lamivudine (LAM) and adefovir dipivoxil (ADV) resistant liver cirrhosis type B. A 47-year-old woman was hospitalized with chronic active hepatitis with cirrhosis type B. Because her serum alanine aminotransferase (ALT) and hepatitis B virus (HBV) DNA level elevated, she was treated with LAM (100 mg/day). Serum ALT and HBV DNA reductions were observed in 4 months. Nine months after the administration of LAM, HBV DNA and ALT levels re-elevated following the appearance of YMDD mutant (YVDD+YIDD). Additional treatment with ADV (10 mg/day) was commenced, and her serum ALT was decreased during 3 months. However, breakthrough phenomena were observed again 26 months after ADV treatment. This is the first reported case of breakthrough hepatitis associated with both LAM- and ADV-resistant HBV.

Kanzo 2005; 46: 718-718

NTT 西日本九州病院肝臓・消化器内科, * Corresponding author: s-miyase@hosp.kumamoto.west.ntt.co.jp

<受付日 2005 年 9 月 7 日><採択日 2005 年 11 月 1 日>