<速 報>

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

鈴木 文孝¹⁾ 鈴木 義之¹⁾ 芥田 憲夫¹⁾ 保坂 哲也¹⁾ 瀬崎ひとみ¹⁾ 染谷 貴志¹⁾ 小林 正宏¹⁾
斎藤 聡¹⁾ 荒瀬 康司¹⁾ 池田 健次¹⁾ 小林万利子²⁾ 綿引 祥予²⁾ 佐藤 順子²⁾ 熊田 博光¹⁾

緒言：B 型肝炎症例に対する治療として Lamivudine (LMV) が使用されているが、耐性ウイルス出現の問題¹⁾があり、近年耐性ウイルスに対して Adefovir dipivoxil や Entecavir (ETV) の投与²⁾が開始されている。今回 LMV 耐性ウイルスによる肝炎に対して ETV を投与した症例から HBV DNA の再上昇を認めるとともに、塩基配列の検討から新たな ETV 耐性と考えられるアミノ酸配列の変化を発見したため報告する。

対象と方法：症例は 1948 年生まれの女性、HBe 抗原陽性、genotype C の慢性肝炎 (肝生検所見 F3/A3) に対して 2000 年 11 月より LMV 100 mg/日の投与を開始した。2001 年 10 月 (11 カ月目) に YMDD mutant (YIDD+YVDD) が出現し、2002 年 3 月 breakthrough hepatitis と診断した。6 カ月間の Interferon (IFN) の投与を施行したが、その後再度肝炎の再燃を認め 2003 年 6 月より Entecavir 0.5 mg/日の投与を開始した。ETV は 2004 年 6 月より 1.0 mg/日投与中である。2004 年 2 月以降 HBV DNA 量 (Amplicor 法) は 4 未満 (log copies/ml) で経過していた。しかし 2005 年 1 月 (ETV 投与 19 カ月目) より DNA 量の増加を認め 2005 年 5 月には 6.7 と上昇を認めている (Fig. 1)。この症例の HBV DNA の polymerase reverse transcriptase (RT) 領域の sequence を PCR direct-sequence 法にて測定した。

成績：測定 point は (1) LMV 開始時、(2) ETV 開始時、(3) ETV 投与 12 カ月目、(4) ETV 投与 19 カ月目である。ETV 開始時、投与 12 カ月目と比較して DNA 量が上昇した 19 カ月目では rtS202 G と rtL269I の変化が新たに認められた。また rt229, rt233 のアミノ酸は LMV 開始時と同じものに変化し、rt235 は L (Leucine) に変化していた (Fig. 1)。

考察：Tenney ら³⁾は、LMV 耐性ウイルス出現例に対して ETV を投与し耐性ウイルスによる virologic breakthrough を起こした 2 症例を解析している。1 例は LMV による rtV173L, rtL180M, rtM204V のアミノ酸変化の上に ETV の投与によって rtM250V の変化を認め、もう 1 例では ETV 投与前 rtM180L, rtT184S, rtM204V の変化の上に rtT184G (rtL184 は S から G へ変化)、rtS202I への変化を認めたことを報告した。さらにこれらの変化を挿入した recombinant HBV clone を用いた細胞培養の実験で ETV の抗ウイルス作用が減弱することを証明している。今回の我々の症例では ETV 開始時の rtH55R, rtM180L, rtM204V の変化の上に rtS202G および rtL269I の変化が新たに認められた。これらの変化は臨床的に ETV 耐性ウイルスと考えられ、変化のタイプは過去の報告例とは違いが認められる。興味深いことにいずれの症例も LMV 耐性で認められる rtM180L, rtM204V の変化に新たな変化が加わったものである。また rt202 の変化は Tenney らの報告 (I : isoleucine) と違い G (glycine) であった。現在これらのアミノ酸変化が ETV の耐性であるかどうかを確認するために、in vitro の細胞培養を用いた実験を施行中である。

索引用語：Entecavir, Lamivudine, 耐性ウイルス

文献：1) Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, et al. *Intervirol* 2003; 46: 182-9 2) Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, et al. *Gastroenterology* 2004; 126: 81-90 3) Tenney DJ, Levine S, Rose RE, et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004; 48: 3498-507

Fig.1 Patient profile and outcome with Entecavir (ETV) therapy and amino acid sequences of various times. Serum HBV DNA loads and ALT levels for patient at various times of ETV therapy are shown. The sequence of amino acid in HBV reverse transcriptase is also shown. The analyzed points are (1) at commencement of lamivudine (2000/11), (2) at commencement of ETV (2003/6), (3) at 12 months (2004/6) and (4) at 19 months (2005/1) after ETV treatment.

英文要旨

A novel entecavir-resistant virus with patient of lamivudine-resistant hepatitis B virus mutant

Suzuki F¹⁾, Suzuki Y¹⁾, Akuta N¹⁾, Hosaka T¹⁾, Sezaki H¹⁾, Someya T¹⁾, Kobayashi M¹⁾, Saitoh S¹⁾, Arase Y¹⁾, Ikeda K¹⁾, Kobayashi M²⁾, Watahiki S²⁾, Satoh J²⁾, Kumada H¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, Toranomon Hospital, Tokyo, ²⁾ Research Institute for Hepatology, Toranomon Branch Hospital, Kawasaki, Japan

Entecavir (ETV) exhibits potent antiviral activity in patients chronically infected with wild-type or lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV). Among the patients treated in phase II ETV clinical trials, one patient for whom previous therapies had failed exhibited virologic breakthrough while on ETV. Isolates from this patient were analyzed genotypically for emergent substitutions in HBV reverse transcriptase (RT). After 135 weeks of lamivudine therapy, patient received 0.5 mg of ETV for 52 weeks followed by 1.0 mg of ETV continuously. Viral rebound occurred at 84 weeks after ETV was started. The lamivudine RT substitutions rtH55R, rtL180M and rtM204V were present at study entry, and the additional substitutions rtS202G and rtL269I emerged during ETV treatment.

Kanzo 2005; 46: 523-523