<原 著>

HBV genotype A の急性肝炎に対するラミブジン投与症例の検討

大森 格¹⁾ 鳥居 信之^{1)*} 長谷川 潔²⁾ 橋本 悦子¹⁾ 白鳥 敬子¹⁾

要旨：25 例の HBV genotype A の急性肝炎のうち 8 例 (32%) は自覚症状を呈していなかった。また 15 例 (60%) に対し肝炎が遷延化あるいは重症化したためにラミブジンを投与した。ラミブジン投与 15 例中、1 例は劇症肝炎 (亜急性型) で死亡し、4 例は慢性化した。10 例はラミブジン投与終了後も再燃せず治癒した。治癒例における HBs 抗原消失までの期間は、ラミブジン非投与の自然治癒例と比較し有意差はみられなかった。慢性化 4 例はいずれも自覚症状がなく検診などを契機として来院した症例であった。慢性化 4 例中 2 例にインターフェロンを併用し HBs 抗原のセロコンバージョンを得た。HBV genotype A の急性肝炎の遷延化時において、ラミブジン投与の長期予後は良好であり、慢性化した場合でもインターフェロンの有効例がみられた。

索引用語： B 型急性肝炎 genotype A 慢性肝炎 ラミブジン
インターフェロン

緒 言

HBV は遺伝子配列の相違から現在 genotype A から H に分類されているが、これら genotype には地理的分布に違いがあり、日本では genotype C が多く認められる^{1)~4)}。しかし B 型急性肝炎では特に首都圏においてその分布は異なり、日本では少ないとされる genotype A が多く認められる⁵⁾⁶⁾。さらに genotype A の急性感染例に慢性化が存在することも報告されてきた⁷⁾⁸⁾。我々は今までに、B 型急性肝炎における genotype 別の臨床像の違いから、genotype A は肝炎が遷延化しやすく、慢性化や亜急性型の劇症肝炎に注意しなければならないことを報告してきた^{9)~11)}。

スクレオチドアナログで抗ウイルス作用を示すラミブジンは、B 型慢性肝炎や肝硬変に対して投与されており、重症肝炎、劇症肝炎に対する治療剤としても報告⁹⁾¹²⁾されている。今回我々は、重症肝炎や劇症肝炎に加えて、遷延化した HBV genotype A の急性肝炎に対してラミブジン投与を行い、その有効性と長期予後について検討した。また慢性化例に関しては、その臨床的特徴を明らかにし、その問題点と対策に関して考察した。

対象と方法

1996 年から 2005 年までに東京女子医科大学消化器内科に入院し、genotype を測定し得た B 型急性肝炎は 68 例 (うち劇症肝炎 8 例) であり、genotype の分布は A 25 例、B 10 例、C 30 例、D 1 例、F 2 例 と genotype A が 36.8% であった。また genotype A の subtype は、判定できた範囲で検討してみると、アジア・アフリカ型 (Aa) 2 例、ヨーロッパ型 (Ae) 16 例であった。これら 68 例のうち genotype A の急性肝炎 25 例 (うち劇症肝炎 1 例、性は全例男性、平均年齢 31 ± 9 歳) を対象とした。B 型急性肝炎の診断は、HBs 抗原陽性の急性肝障害であるとともに、以下の項目を満足している場合とした。すなわち①罹患 6 カ月以前の HBs 抗原陰性が確認された場合、②罹患 6 カ月以前の HBs 抗原は確認できていないが IgM-HBc 抗体が陽性かつ肝生検で急性肝炎と診断された場合、③罹患 6 カ月以前の HBs 抗原は確認されておらず、肝生検も未施行であるが IgM-HBc 抗体が陽性で、retrospective にみてトランスアミナーゼとウィルスマーカーの推移が急性肝炎の臨床経過として矛盾しない場合とした。

HBV genotype A の急性肝炎 25 例中ラミブジンを投与したのは 15 例で、それらの投与理由とその内訳は以下のごとくである。

【1】重症肝炎 2 例、劇症肝炎 1 例

【2】発見から 2 週間以上経過した時点で ALT が 1000

1) 東京女子医科大学消化器内科

2) はせがわ内科クリニック

*Corresponding author: torii@ige.twmu.ac.jp

<受付日 2006 年 5 月 15 日><採択日 2007 年 2 月 13 日>

Table 1 Clinical features of genotype A with lamivudine treatment

Case No.	Age/Gender	Genotype	Route of infection	Symptom	IgM anti-HBc (C.O.I.)	Outcome
1	28/M	A	homosexual	+	8.4	resolved
2	31/M	A	heterosexual	+	8.4	resolved
3	35/M	A	heterosexual	+	3.6	resolved
4	23/M	Aa	homosexual	+	7.9	resolved
5	29/M	Ae	heterosexual	+	10.0	resolved
6	17/M	Ae	homosexual	+	10.0	resolved
7	28/M	Ae	unknown	+	10.0	resolved
8	45/M	Ae	homosexual	+	6.9	resolved
9	58/M	Aa	unknown	-	10.0	resolved
10	42/M	Aa	homosexual	-	3.1	resolved
11*	36/M	Ae	heterosexual	-	8.2	chronicity
12*	33/M	Ae	heterosexual	-	3.3	chronicity
13*	24/M	Ae	heterosexual	-	ND	chronicity
14*	21/M	Ae	homosexual	-	2.4	chronicity
15	23/M	Ae	heterosexual	+	2.7	Dead; fulminant

*: chronicity

IU/l 以上で低下しない症例 4 例

【3】ALT が 1000IU/l 未満であっても、低下傾向になく変動する症例 8 例

【1】の重症肝炎は第 12 回犬山シンポジウム(1981.8)の診断基準に準じプロトロンビン時間(以下 PT)が 40% 以下で肝性昏睡 II 度以上の脳症を認めないもの、劇症肝炎は PT 40% 以下で肝性昏睡 II 度以上の脳症を認めるものとした。【2】、【3】に関しては慢性化や、特に高度の黄疸を伴っている場合は、亜急性型の劇症化を危惧したことが投与理由である。

ALT が正常化し HBs 抗原陰性化の確認された場合には、ラミブジンの投与を中止した。長期予後の関しては、HBe 抗原のセロコンバージョン、HBs 抗原の消失に関して検討した。

Genotype は reaction fragment length polymorphism (以下 RFLP)法を用いて測定し¹³⁾、Genotype A の subtype (Aa と Ae) は Hasegawa らの RFLP 法にて判定した¹⁴⁾。

HBs 抗原陰性が発症以前に確認されており、かつ 6 カ月以上肝炎の持続を認めるものを B 型急性肝炎からの慢性化と定義した。慢性化例は、遷延化してラミブジンを投与したがウィルスが消失せず慢性化に至った 4 例で、core promoter 領域と precore 領域の塩基配列をダイレクトシーケンス法で解析し、ラミブジンを投与せずに自然治癒した症例と比較検討した。

統計学的には t 検定にて検討し $P < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

I. HBV genotype A の急性肝炎の患者背景 (Table 1)

HBV genotype A の急性肝炎 25 例の自覚症状の有無についてみると医療機関受診時に倦怠感や発熱など自覚症状のあった症例は 17 例、自覚症状がなく検診や献血などで発見された症例 (asymptomatic case) は 8 例であった。ラミブジンを投与した 15 例のうち 6 例は自覚症状なく、特に慢性化した 4 症例はすべて自覚症状なく発見された症例であった。感染経路は homosexual relation が多く、ラミブジン投与者では 15 例中 6 例であった。その他の症例も感染経路として不特定多数の異性との性交渉があり、20 代から 30 代が 90% 以上を占めていた。

II. ラミブジン投与症例における開始時の臨床像 (Table 2)

ラミブジンの投与開始理由は前述の通りであるが、理由の【2】【3】で投与が開始された症例は、ALT が自然経過で低下傾向を示さず、高度の黄疸を伴った症例を含んでいる。このような臨床経過を遷延化と判断し、ラミブジンを開始した (case 3, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)。また T-Bil 5.0mg/dl 以上の黄疸を伴っている場合は、亜急性型の劇症化を危惧してラミブジンを開

Table 2 Clinical features of genotype A with lamivudine treatment: time of administration

Case No.	T-Bil (mg/dl)	ALT (IU/l)	PT (%)	HBV-DNA (LGE/ml)	HBe Ag/Ab (C.O.I.)	The period (days)	Reason of treatment
1	7.2	2142	99.2	7.6	210/-	21	2
2	13.3	1344	69.4	7.4	100/-	22	2
3	0.3	277	84.3	8.6	151/-	40	3
4	20.1	1893	35.0	7.9	79.4/-	8	1
5	20.7	2702	52.0	7.4	782/-	5	3
6	24.5	1143	38.3	3.9	132.8/-	11	1
7	8.9	906	76.0	5.1	92.3/-	15	3
8	2.1	2539	75.3	5.8	831.8/-	10	3
9	0.7	1841	93.0	8.0	1600/-	31	2
10	1.6	1071	92.3	4.3	9/+	26	2
11*	0.8	112	88.4	8.8 <	273/-	68	3
12*	1.1	62	100	8.0	252/-	104	3
13*	0.6	117	ND	8.8 <	1600/-	21	3
14*	0.6	258	100	8.5	268/-	28	3
15	23.0	189	30.0	3.7 >	8/+	32	1; fulminant

Reason 1: The patient advanced to severe hepatitis or fulminant hepatitis.

Reason 2: ALT was more than 1000 IU/l at more than 2 weeks after the patient was initially diagnosed.

Reason 3: ALT flared up.

The period: Days of from discovery of liver dysfunction to lamivudine treatment starting.

*: chronicity

始した(case 1, 2, 5, 7). 遷延化症例に対する投与は15例中12例で8割を占めたのに対して、重症肝炎(case 4, 6)、劇症肝炎(case 15)に対する投与は3例であった。

ラミブジン投与後慢性化した4症例の開始時ALTは最も高い症例で258IU/mlで、他の症例は100IU/ml前後で低値であり、T-Bilは全例正常であった。ウィルス量はいずれの症例も8.0LGE/ml以上と高ウィルス量であった。

劇症肝炎例は1例で、他院から転院した亜急性型であった。ウィルス量は3.7LGE/ml未満と少ないもののHBe抗原は陽性で、ラミブジンを開始したが発症から32日経過後であった。

III. ラミブジン投与後の経過と長期予後 (Table 1, 3, 4)

ラミブジン非投与10例は全例治癒し、ラミブジン投与15例では劇症肝炎による死亡が1例、ラミブジンを投与したにもかかわらず慢性化した症例が4例で、残りの10例はALTの正常化とHBs抗原消失確認後に治癒と判断し、ラミブジンを中止したが再燃はみられなかった。ラミブジン投与治癒例では、ラミブジン投与開始後速やかにALTは低下し、ウィルス量も2カ月後

には10例中7例で3.7LGE/ml未満となった。HBe抗原の消失までの期間は平均 54 ± 38 日で、HBs抗原消失までの期間は 133 ± 67 日であった。

ラミブジン投与の有無がHBe抗原のセロコンバージョン、HBs抗原の消失までの期間に影響するか否かを、慢性化4例、劇症肝炎1例を除いてHBs抗原陰性まで確認できたHBV genotype Aの急性肝炎20例で検討した結果 (Table 4)、投与群と非投与群でHBe抗原のセロコンバージョン、HBs抗原の消失までの期間に有意差はみられなかった。

IV. 慢性化症例の検討 (Table 5, Fig. 1, 2)

慢性化した4例は、全例男性でgenotypeはすべてAeであった。感染経路はhomosexual relationが2例、他の2例は不特定多数の異性との性交渉歴があった。これら4例の発見の契機はいずれも献血や検診などの採血による肝障害であり、自覚症状がなかった。全例ラミブジンを投与されても肝炎は継続し、2例はラミブジン耐性株出現のためアデフォビルが投与され (Fig. 1)、耐性株出現前にインターフェロンを併用した2例 (Fig. 2) では治癒が得られた。強力ネオミノファーゲンC (以下SNMC) は2例に投与されており (1例はラミブジン投与後に投与)、他の2例はSNMCが投与されずに

Table 3 The time course of HBe Antigen seroconversion, HBs Antigen clearance and HBV clearance of genotype A except fulminant hepatitis B and chronicity after Lamivudine treatment

Case No.	HBe Ag clearance (days)	HBe Ab appearance (days)	HBs Ag clearance (days)	HBV clearance (days)
1	108	81	171	171
2	31	31	211	211
3	65	65	171	38
4	130	130	233	51
5	77	77	146	70
6	18	6	80	20
7	19	19	157	47
8	20	20	20	11
9	31	31	102	58
10	37	14	40	8

Table 4 Comparison of the time course of HBe Antigen seroconversion and HBs Antigen clearance of genotype A except fulminant hepatitis B and chronicity with or without Lamivudine treatment

Group	I (n = 10)	II (n = 10)	
HBe Antigen clearance (days)	54 ± 38	38 ± 37	NS
HBe Antibody appearance (days)	47 ± 38	52 ± 72	NS
HBs Antigen clearance (days)	133 ± 67	109 ± 72	NS

P value

Group I: patients who received Lamivudine

Group II: patients who did not receive Lamivudine

Table 5 Clinical features of four patients with persistent hepatitis

Case No.	Age/Gender	Geno type	Route of infection	Opportunity of the discovery	HBe Ag (C.O.I.)	HBV-DNA (LGE/ml)	Treatment	Outcome
11	36/M	Ae	hetero sexual	The blood donation	273	8.8 <	LAM ADV SNMC	chronicity
12	33/M	Ae	hetero sexual	The medical checkup	199	8.0	LAM ADV	chronicity
13	24/M	Ae	hetero sexual	The partner was infected with the acute hepatitis B.	1600	8.8 <	LAM IFN	resolved
14	21/M	Ae	homo sexual	The blood donation	268	8.5	LAM IFN SNMC	resolved

LAM: Lamivudine, ADV: Adefovir, IFN: Interferon, SNMC: Stronger neo-minophagen C

慢性化した症例であった。

慢性化例 4 例の HBV core promoter 領域と precore 領域の塩基配列を, genotype Ae で治癒した症例とで比較検討したが, 塩基配列に違いはみられなかった。

考 察

B 型急性肝炎は genotype 別に臨床的な特徴を有することが判明しており, genotype A における遷延化傾向が指摘されている^{9)~11)}。今回の検討で 25 例中 8 例 (32%)

Fig. 1 Case No.11 36M

Clinical course of a patient (case No.11) who received lamivudine and adefovir. Liver dysfunction was revealed when he donated blood. He received SNMC at 60 ml/day but his ALT level did not normalize. Before lamivudine treatment, liver biopsy was performed and he was diagnosed as acute hepatitis. In spite of lamivudine treatment, ALT did not normalize and two years later YMDD mutant virus appeared. He received adefovir, which he is still taking now.

Fig. 2 Case No.14 21M

Clinical course of a patient (case No.14) who received lamivudine and interferon treatment. Liver dysfunction was revealed when he donated blood. He received lamivudine treatment, but his ALT did not normalize and flared up. We started interferon treatment because his ALT had not normalized after receiving SNMC at 60 ml/day. After interferon treatment, HBV disappeared and HBe antigen and HBs antigen seroconversion were observed. Lamivudine treatment was stopped and his ALT and HBV level did not flare up.

に自覚症状がみられず、このうち半数の4例は慢性化した。症状を伴わずに遷延化するという臨床的特徴は、医療機関を訪れることなく慢性肝炎へと移行してしまう可能性があることを示唆している。次に亜急性型の劇症肝炎の出現にも注意を要する。1例が亜急性型の劇症肝炎を呈したが、ラミブジン投与が発症後1カ月経過していたことが問題点として考えられた。また、高度の黄疸例やALTが高値で低下しない症例に対しては、PTが40%以上で保たれていても、ラミブジンを投与し良好な結果がみられた。従って genotype A 例においては遷延化傾向を呈した場合のみならず、重症化、劇症化する以前にラミブジン投与を検討すべきと思われる。そのためには genotype を確定することの意義は大きいと考えられる。

次にラミブジン投与例の長期予後であるが、劇症化の死亡例や慢性化した症例を除けば全例ラミブジン投与の中止が可能で再燃も認めておらず、経過良好であった。また、HBe 抗原のセロコンバージョンやHBs 抗原の消失までの期間にもラミブジンを投与しなかった自然治癒例と比較して差はみられなかった。我々はHBs 抗体の陽性化が遅れたラミブジン投与例を報告したが⁹⁾、今回多数例で検討した結果、HBs 抗原陰性まで確認できた20例のうち17例でHBs 抗体陽性まで確認できている。HBs 抗体の確認できなかった3例(ラミブジン投与2例、ラミブジン非投与1例)はいずれもHBs 抗原陰性後には来院されなかった症例であった。その後の経過は不明であるものの、少なくともラミブジン非投与例を1例含んでいることから、HBs 抗体の産生に必ずしもラミブジンの投与が影響するとは言えなかった。従って重症化、劇症化はもとより慢性化を危惧して使用することは予後の面からも妥当と考えられる。

次に慢性化した4症例を検討してみると、全例自覚症状がなく来院しているため正確な発症時期は不明であるが、B 型急性肝炎が遷延し、長期間すでに肝炎が持続していたであろうと推測される。従って来院時すでにラミブジンの投与開始時期が遅くなっている可能性がある。しかしSNMCを投与された症例に関しては、肝炎慢性化に影響を及ぼした可能性は否定できない。慢性化後の治療としてラミブジンに加えて耐性株出現前にインターフェロンを2例に投与したところ、これら2例はいずれもHBe 抗原、HBs 抗原ともにセロコンバージョンし、ラミブジンおよびインターフェロン投与中止後も肝炎の再燃なく経過した。一方、ラミブジン耐性株出現のためアデフォビルを投与した2例は、

肝炎の鎮静化が得られていない。急性肝炎からの慢性化は、母子感染から慢性化した場合と異なり、感染期間が極めて短期間であるため、慢性化後の治療としてインターフェロンがより効果的である可能性がある。このことから、ラミブジン投与後慢性化した場合、ラミブジン耐性株が出現する前にインターフェロンを優先して投与したほうが良いのかもしれない。Genotype D との比較ではあるが、ドイツの Erhardt らは、genotype A にインターフェロンの感受性が高いことを報告しており¹⁵⁾興味深い。鈴木らは、7例の genotype A 慢性化症例のうち6例にラミブジンないしインターフェロンを併用もしくはそれぞれ単独で投与し、そのうちインターフェロンが投与された4例中2例はHBe 抗原が消失したと報告している¹⁶⁾。今後 genotype A の慢性肝炎例が本邦でも増加してくると予想されるが、はたしてインターフェロンが有効かどうか、他の genotype と比較して有効性に差があるのかなど、今後の検討が必要である。

また慢性化例は genotype A 以外でも報告があり、今回の検討では有意差をみなかったが、ウィルス側からの要因だけではなく、感染経路として homosexual relation が多いという特殊な宿主側因子も考慮しなければならない。今回の検討では全例 HIV は陰性であったが、他のウィルスとの重感染や免疫調節をつかさどる宿主 SNPs¹⁷⁾の検討などが、慢性化の機序解明の一助となるかもしれない。

結 語

HBV genotype A の急性肝炎ではしばしば自覚症状がみられなかった。また遷延化時において、ラミブジン投与の長期予後は良好であり、慢性化した場合でもインターフェロンの有効例がみられた。

文 献

- 1) Norder H, Courouce A, Magunius L. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994; 198: 489—503
- 2) Stuyver L, Gendt S, Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus; Complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81: 67—74
- 3) Lindh M, Andersson A, Gusdul A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus—large-scale analysis using a new genotyping

- method. *J Infect Dis* 1997; 175: 1285—1293
- 4) 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* 2001; 34: 590—594
 - 5) 城 里穂, 長谷川潔, 鳥居信之. 肝炎ウィルス感染・増殖のメカニズム～最近の B 型肝炎ウィルス感染症, 遺伝子型と病原性～. *Mebio* 2002 ; 37 : 34—38
 - 6) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, et al. Clinical feature of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2003; 38: 656—662
 - 7) 和久井紀貴, 石井耕司, 樋上勝也, 他. HBV genotype A の急性感染から慢性肝炎に進展し, ラミブジン投与で治癒したと思われる 1 症例. *肝臓* 2005 ; 46 : 506—511
 - 8) Joh R, Hasegawa K, Tokushige K, et al. Chronic hepatitis B with flare due to co-infection of hepatitis delta virus during lamivudine therapy. *Int Med* 2003; 42: 581—521
 - 9) Torii N, Hasegawa K, Ogawa M, et al. Effectiveness and long-term outcome of lamivudine therapy for acute hepatitis B. *Hepato Res* 2002; 35: 34—41
 - 10) Ogawa M, Hasegawa K, Naritomi T, et al. Clinical features and viral sequence of various genotypes of hepatitis B virus compared among patients with acute hepatitis B. *Hepato Res* 2002; 23: 167—177
 - 11) Joh R, Hasegawa K, Ogawa M, et al. Genotypic analysis of hepatitis B virus from patients with fulminant hepatitis: comparison with acute self-limited hepatitis. *Hepato Res* 2003; 26: 119—124
 - 12) Reshef R, Sbeit W, Tur-Kaspa R, et al. Lamivudine in the Treatment of Acute hepatitis B. *N Eng J Med* 2004; 343: 1123—1124
 - 13) Mizokami M, Nakano T, Orito E, et al. Hepatitis B virus genotype assignment using restriction fragment length polymorphism. *FEBS Letters* 1999; 450: 66—71
 - 14) Hasegawa I, Tanaka Y, Anna K, et al. Novel hepatitis B virus genotype A subtyping assay that distinguishes subtype Aa from Ae and its application in epidemiological studies. *J Virol* 2004; 78: 7575—7581
 - 15) Erhardt A, Blondin D, Hauck K, et al. Response to interferon alfa is hepatitis B virus genotype dependent: genotype A is more sensitive to interferon than genotype D. *Gut* 2005; 54: 1009—1013
 - 16) 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* 2005; 76: 33—39
 - 17) Thio C, Mosburger T, Astemborski J, et al. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005; 79: 9192—9196

Analysis of patients who received lamivudine for acute hepatitis B of genotype A

Kaku Omori¹⁾, Nobuyuki Torii^{1)*}, Kiyoshi Hasegawa²⁾,
Etsuko Hashimoto¹⁾, Keiko Shiratori¹⁾

Of 25 patients with acute hepatitis B of genotype A who visited our hospitals, 8 (32%) presented no symptoms, while 15 (60%) received lamivudine treatment for prolonged or severe hepatitis. Of the 15 patients with lamivudine, one died of subacute fulminant hepatitis and 4 showed chronicity, but 10 resolved without any reactivation after stopping lamivudine treatment. The time interval until HBsAg clearance was not significantly different between spontaneously resolved cases and lamivudine-treatment cases. Of the 4 cases without any symptom initially but showing chronicity of hepatitis later, 2 were treated by combination of lamivudine and interferon, resulting in seroconversion of HBsAg. Thus we conclude that lamivudine is effective for prolonged hepatitis B of genotype A, and additional interferon is useful for cases with chronicity.

Key words: genotype A acute hepatitis B lamivudine chronicity interferon

Kanzo 2007; 48: 145—152

1) Department of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

2) Hasegawa Medical Clinic

*Corresponding author: torii@ige.twmu.ac.jp