<短 報>

ETV 耐性変異 (rtA186T) により viral breakthrough を生じた
B 型慢性肝炎の 1 例天野 恵介^{1)*} 田中 靖人²⁾ 林 佐奈衣²⁾ 桑原礼一郎¹⁾ 緒方 啓¹⁾
宮島 一郎¹⁾ 有永 照子¹⁾ 井出 達也¹⁾ 鳥村 拓司¹⁾

緒言：現在 B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤投与は、本邦のガイドラインではエンテカビル (ETV : entecavir) とテノホビル (TDF : tenofovir disoproxil fumarate) が第一選択薬となっている。いずれも耐性変異の非常に少ない核酸アナログ製剤であり、ETV では 5 年で 1.2% の薬剤耐性変異が出現することが知られているが、ラミブジン (LAM : Lamivudine) から ETV へ変更した症例では viral breakthrough (VBT) の報告が散見される。ETV 耐性獲得時は LAM 耐性である rtM204V と rtL180M のアミノ酸変異の上に、rtT184, rtS202, rtM250 のいずれかのアミノ酸変異が加わり生ずる¹⁾。最近、林らは LAM 耐性に加えて rtI163V + rtA186T の変異を認めていた場合に VBT を生じた ETV 耐性例を報告している²⁾。

今回我々は、ETV 投与中に VBT を生じた一例においてウイルス遺伝子解析を行った結果、LAM 耐性に加えて rtA186T 単独変異による耐性例を経験したので報告する。

症例：59 歳女性。出産時に肝障害を指摘されていた。2001 年の健診で HBsAg 陽性、AST136 IU/L、ALT268 IU/L であり、当院へ紹介となった。血液検査及び肝組織生検の結果、新犬山分類 F3A2 相当の HBe 抗原陽性慢性肝炎の診断に至った。2001 年 11 月より LAM100 mg/日の投与を開始し、HBVDNA 量は 8.0 log copies (LC)/mL より 12 カ月投与で 5.6 LC/mL へと低下していたが、15 カ月投与時に HBVDNA 量が上昇した (Fig. 1)。LAM 耐性遺伝子変異 (YIDD) を検出し、2003 年 7 月から LAM 治療で十分な抗ウイルス効果が得られ

ない症例に対する ETV の第 3 相臨床試験へ登録し、LAM 100 mg/日より ETV0.5 mg/日へ変更した。1 年後に割り付け情報が開示され、2004 年 7 月より ETV1.0 mg/日へ増量した。ETV 変更 18 カ月目に HBVDNA 量は 2.6 LC/mL 未満へと一旦低下したが、変更から 27 カ月投与後の 2006 年 10 月に HBVDNA 量は 5.2 LC/mL と上昇した。ETV 耐性獲得による VBT と判断し、LAM 100 mg + アデホビル (ADV : adefovir dipivoxil) 10 mg/日へと変更した。約 1 年間の通院自己中断があり HBVDNA 量の再上昇を認めたが、LAM + ADV 再投与 59 カ月目に HBVDNA 量は 2.1 LC/mL 未満となり、最終受診時まで測定感度未満が持続している。

尚、本症例は当院の倫理委員会において審査を受け、患者には説明し文書で同意を得ている。

結果：LAM から ETV 変更後に VBT を生じたため、ETV 変更時及び VBT 時の HBV ポリメラーゼ/逆転写酵素活性領域の 7 ドメイン (A-G) を対象に遺伝子解析³⁾を行った結果、VBT 時は LAM 耐性に加えて新たに rtA186T のアミノ酸変異を認めた (Table 1)。既知の ETV 耐性変異部位は野生株のままであり、今回の VBT は LAM 耐性に加えて rtA186T のアミノ酸変異の出現が原因と考えられた。

考察：LAM から ETV 変更後に VBT を生じた一例を経験した。今回のアミノ酸変異に関して、林らは LAM 耐性に加えて rtA186T を含む変異 (rtA186T または rtA186T + rtI163V) を認めた場合は、野生株と比較し 111.1 倍以上感受性が低下することを実験的に証明している²⁾。我々の症例では rtI163V の変異は認めず、LAM 耐性 + rtA186T 単独変異でも VBT を生じうることを示した症例と考えられる。LAM 耐性ウイルス出現例に対する ETV 治療は、ETV 耐性ウイルスが 3 年目までに 26% で出現し、このうち 40% の症例で肝炎の再燃を認めたと報告されている⁴⁾。そのため LAM 耐性時は ADV または TDF

1) 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

2) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学

*Corresponding author: amano_keisuke@kurume-u.ac.jp

jp

<受付日2015年7月6日><採択日2015年7月30日>

Fig. 1 Clinical course of a patient developing viral breakthrough during ETV therapy

Table 1 Mutations detectable before ETV treatment and after breakthrough

Genotype C	RT Amino Acid Substitutions										
	V84 (unclear)	R110 (unclear)	I163 (ETVr)	V173 (LAMr)	L180 (LAMr)	T184 (ETVr)	A186 (ETVr)	S202 (ETVr)	M204 (LAMr)	F221 (unclear)	L250 (ETVr)
Before ETV (a)	M	G	(-)	(-)	M	(-)	(-)	(-)	I	Y	(-)
After Breakthrough (b)	(-)	(-)	(-)	L	M	(-)	T	(-)	V	(-)	(-)

List of abbreviations. lamivudine resistance mutations (LAMr), entecavir resistance mutations (ETVr)

の併用が推奨されている。現在の核酸アナログ製剤未治療例に対しては、ETV または TDF の選択が推奨されているため、今回と同様のケースは少ないと考えられるが、LAM から ETV へ変更した症例は数多く存在するため、長期使用により今回と同様の薬剤耐性変異を獲得する可能性は否定できないと考えられる。HBV 薬剤耐性変異は現在市販されているキットで測定可能であるが、本報告の部位は判定困難な耐性変異部位であり、新規の耐性変異部位として認識することは特筆すべきと思われた。

索引用語：エンテカビル，HBV 耐性変異，
rtA186T

文献：1) Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al.

Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3498—3507 2) Hayashi S, Murakami S, Omagari K, et al. J Hepatol 2015 Mar 24 [Epub ahead of print] 3) Ghany M, Liang TJ. Gastroenterology 2007; 132: 1574—1585 4) Suzuki Y, Suzuki F, Kawamura Y, et al. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 429—435

本論文内容に関連する著者の利益相反：

田中靖人 (プリストルマイヤーズ (株)，グラクソスミスクライン (株)，中外製薬 (株)，MSD (株)，日本ベーリンガーインゲルハイム (株))

英文要旨

A case of chronic hepatitis B detectable a entecavir resistance mutation (rtA186T)

Keisuke Amano^{1)*}, Yasuhito Tanaka²⁾, Sanae Hayashi²⁾,
Reiichiro Kuwahara¹⁾, Kei Ogata¹⁾, Ichiro Miyajima¹⁾,
Teruko Arinaga¹⁾, Tatsuya Ide¹⁾, Takuji Torimura¹⁾

Entecavir was approved as a drug for chronic hepatitis B. However, hepatitis B virus (HBV) may acquire drug resistance. For entecavir (drug) resistance (ETVr), another mutation (rt184, rt202, or rt250) must be acquired in addition to lamivudine(LAM)-resistant mutations (rtL180M and rtM204V). We performed HBV DNA sequencing in a LAM-resistant patient with viral breakthrough after the administration of entecavir for 27 months. In this patient, previously-reported ETVr mutants at the position of rt184, rt202, or rt250 were not found, but a mutation rtA186T was observed with LAM resistance (rtL180M and rtM204V). As it is difficult to evaluate rtA186T mutation using commercially available assays in Japan, it would be important to recognize it as a new resistant mutation.

Key words: entecavir, HBV mutations, rtA186T

Kanzo 2015; 56: 482—484

- 1) Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan
- 2) Department of Virology & Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Science, Nagoya, Japan

*Corresponding author: amano_keisuke@kurume-u.ac.jp