<症例報告>

ラミブジン抵抗性 B 型肝炎ウイルスの出現後に
劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例・岩永 洋¹⁾ 加治屋勇二¹⁾ 大久保和昭¹⁾
宮副 誠司¹⁾ 浜崎 圭輔¹⁾ 中尾 一彦²⁾
加藤 有史¹⁾ 中田 恵輔¹⁾ 江口 勝美¹⁾

要 旨：症例は44歳，男性。HBe 抗原陽性無症候性 HBV キャリアとして当科通院中に肝炎を急性発症した。肝機能が徐々に増悪し重症化したためラミブジンの投与を開始した。その後ウイルス量は速やかに減少し肝機能も改善したが，ラミブジンの投与は継続した。投与開始9ヵ月後ウイルス量が再上昇したためウイルスの塩基配列を決定したところ，YMDD motif に変異がみられた。投与開始14ヵ月後に全身倦怠感が出現し肝機能の増悪が認められたため当科に入院した。SNMC，インターフェロン，ステロイドパルス療法を行ったが，入院後22日目に脳症が出現した。さらに，血漿交換，血液濾過透析を連日行ったが入院後33日目に死亡した。B 型慢性肝炎に対するラミブジンの投与は，本例のような変異株の出現に関連した劇症化を考慮し対象および投与期間を十分に検討した上で慎重に投与すべきであると思われた。

索引用語： B 型肝炎ウイルス ラミブジン YMDD motif

はじめに

ヒト免疫不全ウイルスに対して開発された核酸アナログであるラミブジン(lamivudine, 3TC)は，B 型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)に対しても抗ウイルス効果をもつことが知られている。最近，B 型慢性肝炎に対する3TC 投与例の一部においてポリメラーゼ領域の YMDD motif に変異を持つウイルスが出現してくることが報告された¹⁻³⁾。この変異株は in vitro の実験系において，3TC の抗ウイルス作用に対して抵抗性であることが報告されている⁴⁾。しかし，YMDD motif 変異株の B 型慢性肝炎の病態に及ぼす影響についてはいまだ不明な点が多い。

今回我々は3TC の投与中に YMDD motif 変異株が出現し，劇症化した B 型慢性肝炎の 1 例を経験したの

で報告する。

症 例

症例：44歳，男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：母は B 型肝炎硬変のため死亡。同胞の 7 人は全例 HBV キャリアで，うち 4 人は肝硬変進展後に肝不全のため死亡。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：昭和59年献血時に HBs 抗原陽性を指摘され当科を受診し，以後外来通院していた。経過中 HBe 抗原は持続陽性，一般肝機能検査は正常であり，昭和59年，平成1年，平成4年，平成7年に行った腹腔鏡および肝生検では，いずれも肝炎の所見は認められなかった。平成10年10月下旬より全身倦怠感が出現し，

Fulminant hepatic failure associated with emergence of lamivudine-resistant hepatitis B virus during the course of chronic hepatitis B

Hiroshi IWANAGA¹⁾, Yuji KAJIYA¹⁾, Kazuaki OHKUBO¹⁾, Seiji MIYAZOE¹⁾, Keisuke HAMASAKI¹⁾, Kazuhiko NAKAO²⁾, Yuji KATO¹⁾, Keisuke NAKATA¹⁾, Katsumi EGUCHI¹⁾

¹⁾The First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

²⁾Health Research Center, Nagasaki University

¹⁾長崎大学医学部第1内科，²⁾同 保健管理センター

<受付日2000年5月19日>

同年11月10日当科に第5回入院した(図1)。入院時の検査成績では、総ビリルビン(T. Bil)1.2 mg/dl, AST 483 IU/l, ALT 634 IU/l, プロトロンビン時間(PT)83%, IgM型HBc抗体が陽性であり、B型慢性肝炎の急性増悪と診断した。肝生検では門脈域に中等度の炎症細胞浸潤と piecemeal necrosis が目立ち、一部には門脈域間、門脈域中心静脈域間の架橋性壊死が認められた。入院後腹水が出現し肝機能も徐々に低下(12月10日 PT 55%, T. Bil 2.4 mg/dl)したため、平成10年12月16日から3TC 100mg/日を開始した。その結果、ウイルス量の減少に伴って一般肝機能検査、PTは正常化し腹水も消失した。平成11年3月18日に退院し、以後外来で3TC 100mg/日が継続的に投与された。外来通院中、一般肝機能検査は正常で腹水も認められなかった。平成11年7月の腹部CTでは、肝の萎縮や結節形成は明らかではなく、軽度の脾腫が認められた。平成11年9月よりウイルス量が徐々に増加し、平成12年

2月上旬より全身倦怠感、嘔気が出現したため同年2月14日当科第6回入院となった。

入院時現症：身長167.5 cm, 体重75.8 kg, 血圧128/64mmHg, 脈拍60/分, 整。意識清明。貧血, 黄疸なし。胸部所見に異常なし。腹部では右季肋部に肝を2横指触知, 脾腫はなく腹水も認められなかった。下腿浮腫なく, 神経学的所見に異常なし。

入院時検査成績(表1)：末梢血では軽度の血小板減少が認められた。PTは91%と正常であった。一般肝機能検査ではT. Bilは0.8mg/dlと正常であったが, トランスアミナーゼはAST 137 IU/l, ALT 198 IU/lと上昇していた。HGFは0.24 ng/mlと正常であった。ウイルスマーカーではHBe抗原陽性, HBe抗体陰性, ウイルス量はTMA法で8.7 LGE/mlと高値であった。

入院後経過(図1)：入院当日よりSNMC(100ml/日)の投与を行ったが, トランスアミナーゼは低下せず肝機能は徐々に増悪した。入院後第17病日にはPT

図1 臨床経過

表1 第6回入院時検査成績

Peripheral blood/Coagulation		BUN	18 mg/dl			
WBC	4200/mm ³	Creat	0.9 mg/dl			
Neutrophil	49 %	Na	143 mEq/l			
Eosinophil	1 %	K	4.2 mEq/l			
Basophil	1 %	Cl	111 mEq/l			
Lymphocyte	31 %	Serology				
Monocyte	18 %					
RBC	486×10 ⁴ /mm ³		CRP	0.10 mg/dl		
Hb	15.8 g/dl		HGF	0.24 ng/ml		
Ht	46.1 %		HBsAg	(+)		
PLT	12.4×10 ⁴ /mm ³		anti-HBs	(-)		
PT	91 %		HBeAg	(+)		
Blood chemistry			anti-HBe	(-)		
			anti-HBc	(+)		
			anti-HBc IgM	(-)		
			HBV DNA (TMA)	8.7 LGE/ml		
			anti-HA IgM	(-)		
			anti-HCV	(-)		
			HCV RNA (PCR)	(-)		
			HDV RNA (PCR)	(-)		
TP	6.8 g/dl					
Alb	4.6 g/dl					
T.Bil	0.8 mg/dl					
AST	137 IU/l					
ALT	198 IU/l					
ALP	160 IU/l					
γ-GTP	56 IU/l					
LDH	210 IU/l					

55%, T. Bil 3.0 mg/dl, AST 198 IU/l, ALT 312 IU/l となり, 抗ウイルス療法としてインターフェロン (IFN- α , 900万単位/日)の投与が開始された。第19病日にはPT 18%, AST 1672 IU/l, ALT 1954 IU/l とさらに肝機能が増悪したためインターフェロンの投与は中止され, 免疫抑制療法としてメチルプレドニゾロン (Methyl PSL) 1 g が3日間投与された。しかしながら, 入院後第22病日には意識障害 (脳症II度) が出現した。翌日には脳症IV度となり, 3TCの投与が中止された。第23病日より血漿交換 (PE) と血液濾過透析 (HDF) が連日行われ脳圧降下剤などの投与も開始されたが, 意識障害は改善せず入院後第33病日に死亡した。死亡後シルバーマン針により得た肝組織では, ほとんどの肝細胞は壊死脱落し肝細胞索は虚脱していた。また, 門脈域周辺には偽胆管の増生が認められた。

HBV 塩基配列の解析 (図2) : 3TC投与前の第5回入院時 (平成10年11月11日) と3TC投与中ウイルス量が再上昇してきた第6回入院前 (平成11年12月15日) の血清からDNAを抽出し, PCR法を用いてHBV DNAを増幅後, Core promoter-precure領域およびYMDD motifを含む領域の塩基配列 (Direct sequence法) を決定した。Core promoter-precure領域では当初から nt 1762でのAからT, nt 1764でのGからAへの変異が

認められた。Precore stop codon 変異 (nt 1896でのGからA) はいずれの時点でも認められなかった。YMDD motifの塩基配列の解析では3TC投与前には変異はみられなかったが, 3TC投与中ウイルス量が再上昇してきた時点でmethionineからisoleucineへの置換 (YIDD) を伴うGからCへの変異が認められた。

考 案

B型慢性肝炎の急性増悪に伴う肝不全は, しばしば経験する。このような症例に対する治療法としてインターフェロンなどの抗ウイルス剤や免疫抑制剤としてステロイドなどの投与が行われているが, 十分な効果は得られていない。最近開発されたラミブジン (lamivudine, 3TC) は, HBVに対して逆転写酵素活性を阻害するとともにウイルスDNA鎖に取り込まれその伸長を止めることにより抗ウイルス活性を示すと考えられている。実際, B型慢性肝炎に対する3TCの投与はウイルス量の低下と肝機能検査および組織学的にも改善をもたらすことが数多く報告されている^{2,3)}。さらに, Villeneuve⁵⁾らはB型慢性肝炎の重症化例や肝硬変に伴う肝不全例に対してもその有用性を報告している。本例もHBe抗原陽性無症候性キャリアとして経過観察中に急速に肝機能が増悪し肝不全に進展したが, 3TCの投与により速やかにウイルス量は低下し肝機能

図2 HBV 塩基配列の解析

の改善がみられた。

最近、3TCの長期投与例のなかでウイルス量が再上昇してくる症例のウイルス学的検討から3TC抵抗性HBVの存在が明らかにされた^{6,7)}。これらのウイルスの特徴はポリメラーゼ領域のYMDD motifに変異を持つことであり、そのほとんどはmethionineがisoleucineまたはvalineに置換されたYIDD, YVDD変異である。in vitroにおいてこのYMDD motif変異株は、(1)ウイルス学的に欠陥ウイルスではなく増殖可能であること、(2)3TCの抗ウイルス作用に対して抵抗性を持つことが示されている⁹⁾。Dienstag³⁾らは慢性肝炎に対する3TC投与例中32%にYMDD motif変異株が出現したにもかかわらず重篤な肝障害が認められる症例がいなかったため、この変異株は病原性が低いことを示唆した。一方、Liaw⁸⁾らは慢性肝炎例に対する3TCの長期投与55例の検討で58%にYMDD motif変異株が出現したと報告している。さらに彼らは変異株が出現した症例の94%に肝障害が出現し、うち13例が急性増悪を示したとしている。本例は3TC投与開始9ヵ月後からウイルス量が再上昇しウイルスの塩基配列を検討したところYIDD変異株であった。ウイルス再上昇からさらに5ヵ月後にトランスアミナーゼの上昇が出現し急速に肝不全に進展した。YMDD motif変異株の出現から肝障害の出現までの期間についてLiaw⁸⁾らは平均24週間としており、本例の経過とほぼ一致している。

本例が劇症化した理由として、(1)HBVに対する過剰な免疫反応が引き起こされたこと、(2)ウイルスの変異により病原性が高くなったこと、(3)ウイルス量が急速に増加したことなどが考えられる。Boni⁹⁾らは3TCの投与によってHBVに対するT細胞の反応性が亢進すると報告している。このことは3TC投与中YMDD motif変異株が出現した症例において、肝炎の重症化や劇症化がおこる可能性を示唆している。本例において、以前より劇症肝炎との関連が報告されているcore promoter変異¹⁰⁾、precore stop codon変異¹¹⁾についても検討したが、前者は3TC投与前よりみられたこと、後者は経過中検出されなかったことから本例の劇症化との直接の関連は低いものと思われる。

本例において3TCの投与はB型慢性肝炎の急性増悪に伴う肝不全からの離脱に非常に有効であった。3TC中止後の肝炎の再燃は以前より知られており死亡例も報告されている¹²⁾。したがって、本例では肝機能の改善後も3TCの投与を継続した。しかし、このことがYMDD motif変異株の出現を招く要因になった可能性が高い。B型慢性肝炎に対する3TCの投与は今回の症例のような変異株に関連した劇症化を考慮し対象および投与期間を十分に検討した上で慎重に投与すべきであると思われる。今後、変異株出現の可能性が低い対象例の選択や投与期間の検討が必要である。また、YMDD motif変異株に抗ウイルス効果を持つ薬剤の開

発も進められており、Ono-Nita¹³⁾らは in vitro の検討で adefovir, lobucavir がこの変異株に対して有効であることを報告している。現在, adefovir が B 型慢性肝炎に対して欧米, 東南アジアで治験中である。将来, B 型慢性肝炎に対するこれらの薬剤の単独投与または 3TC との併用療法による有用性が期待される。

文 献

- 1) Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al : Emergence and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild type after cessation of therapy. *Hepatology* 27 : 1711—1716, 1998
- 2) Lai C-L, Chien R-N, Leung NWY, et al : A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 339 : 61—68, 1998
- 3) Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, et al : Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 341 : 1256—1263, 1999
- 4) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al : YMDD motif in hepatitis B virus DNA polymerase influences on replication and lamivudine resistance : a study by in vitro full-length viral DNA transfection. *Hepatology* 29 : 939—945, 1999
- 5) Villeneuve J-P, Condreay LD, Willems B, et al : Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31 : 207—210, 2000
- 6) Ling R, Mutimer D, Ahmed M, et al : Selection of mutations in the hepatitis B virus polymerase during therapy of transplant recipients with lamivudine. *Hepatology* 24 : 711—713, 1996
- 7) Tripples GA, Ma MM, Fischer KP, et al : Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 24 : 714—717, 1996
- 8) Liaw Y-F, Chien R-N, Yeh C-T, et al : Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. *Hepatology* 30 : 567—572, 1999
- 9) Boni C, Bertolotti A, Penna A, et al : Lamivudine treatment can restore T cell responsiveness in chronic hepatitis B. *J Clin Invest* 102 : 968—975, 1998
- 10) Sato S, Suzuki K, Akahane Y, et al : Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 122 : 241—248, 1995
- 11) Masao O, Ehata T, Yokosuka O, et al : Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324 : 1699—1704, 1991
- 12) 谷川久一, 市田文弘, 鈴木 宏, 他 : B 型慢性肝炎に対する GG714 (Lamivudine) の長期投与試験. *肝胆膵* 36 : 597—611, 1998
- 13) Ono-Nita SK, Kato N, Shiratori Y, et al : Susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to other reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Invest* 103 : 1635—1640, 1999