<症例報告>

B型肝硬変の急性増悪に対しラミブジンと
プレドニゾロンの併用が有効であった1例

松本 仁¹⁾³⁾ 今井 康陽¹⁾ 福田 和人¹⁾ 厨子慎一郎¹⁾
藪田 隆正¹⁾ 松本 康史¹⁾ 中谷 幸次¹⁾ 福島 寿一¹⁾
山田 拓哉¹⁾ 黒川 正典¹⁾ 足立 史朗²⁾

要 旨： 症例は55歳女性。HBe抗原陽性B型慢性肝炎にて外来で通院加療中、肝炎の急性増悪を来し2000年11月入院となった。入院時T. Bil 5.2 mg/dl, AST 114 IU/l, ALT 107 IU/l, Alb 3.2 g/dl, PT 39.0 %と肝予備能の著明な低下、腹水貯留を認め、ラミブジン、プレドニゾロンの併用療法を開始した。治療開始後、黄疸、腹水は速やかに消失し、14週間後にはHBV-DNAがTMA法で感度以下となり、14カ月後にはHBe抗原のseroconversionを得た。プレドニゾロンは8週間で中止し、ラミブジンは継続投与中である。併用療法開始4週間後に施行した肝生検組織は活動性の肝硬変(A 3/F 4)であったが、12カ月後の肝生検ではA 1/F 3にまで組織学的改善を認めた。16カ月後にYMDD変異株(YIDD)の出現を認めたが、breakthroughは起こさず、HBV-DNA(PCR法)は感度以下である。B型肝硬変の急性増悪に対し、ラミブジンとプレドニゾロンの併用療法は有効であると考えられた。

索引用語： ラミブジン プレドニゾロン B型肝硬変 重症化例

はじめに

B型慢性肝炎の経過中には、しばしば肝炎の急性増悪がみられ、重症化さらには劇症化することがある¹⁻³⁾。これらの例に対して、インターフェロン(IFN)等の抗ウイルス療法と宿主の免疫応答に対して、免疫抑制剤による早期の対応が予後改善に必要とされる。逆転写酵素阻害剤であるラミブジンは、B型肝炎ウイルスに対する強力な増殖抑制作用を有し、B型慢性肝炎の治療に広く用いられている⁴⁻⁷⁾。今回我々は、肝炎の急性増悪後に重症化したB型肝硬変症例に対し、ラミブジンとプレドニゾロンの併用療法

を行い、PCR法によるHBV-DNAの持続陰性化、HBe抗原のseroconversion(SC)、生化学的および組織学的な改善を得たので報告する。

症 例

症例：55歳、女性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母親、長女がHBVキャリア。

嗜好歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：1994年よりB型慢性肝炎にて当科に通院していた。外来にて強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の投与を行っていたが、しばしば肝炎の増

Successful treatment of acute exacerbation of chronic hepatitis B with cirrhosis by combination therapy of lamivudine and predonisolone : A case report

Hitoshi MATSUMOTO¹⁾³⁾, Yasuharu IMAI¹⁾, Kazuto FUKUDA¹⁾, Shin-ichiro ZUSHI¹⁾, Takamasa YABUTA¹⁾, Yasushi MATSUMOTO¹⁾, Koji NAKATANI¹⁾, Juichi FUKUSHIMA¹⁾, Takuya YAMADA¹⁾, Masanori KUROKAWA¹⁾, Shiro ADACHI²⁾

¹⁾Department of Gastroenterology, ²⁾Department of Pathology, Ikeda Municipal Hospital

³⁾Department of Internal Medicine and Molecular Science, Graduate School of medicine, Osaka University

¹⁾市立池田病院消化器内科, ²⁾同 病理部

³⁾大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学

<受付日 2002年7月3日>

悪を来し、1998年4月にB型慢性肝炎の急性増悪のため当科に入院し、1回目の肝生検(A3/F3)を施行した。この時は安静とSNMCの投与のみで軽快した。2000年11月より急激な腹水貯留、黄疸、ALTの上昇を認めたため、2000年11月14日当科に入院となった。

入院時現症：身長154cm、体重54kg、血圧104/64mmHg、体温36.4℃、脈拍68/分、意識清明。眼球結膜に黄染あり。胸部に異常認めず。肝臓、脾臓は触知せず。腹水、下腿浮腫中等度。羽ばたき振戦は認めず。

入院時検査成績：表1に入院時検査成績を示す。入

院時T.Bil 5.2mg/dl, AST 114IU/l, ALT 107IU/lと上昇し、Alb 3.2g/dl, PT 39.0%, 血小板 $9.0 \times 10^4/\mu l$ と低下を認めた。HBe抗原陽性、HBV-DNA(TMA法)は6.8LGE/mlであった。HBV-DNA pre-core変異は、野生株60%, 変異株40%で、core promoterは変異株であった。HBV-DNA genotypeはCであった。上部内視鏡検査では食道、胃静脈瘤は認めなかった。

入院後経過：図1に併用療法開始直後の経過、図2に長期経過を示す。入院翌日より、ラミブジン100mg、プレドニゾロン40mgを開始した。併用療法開始後図1に示すように速やかにT.Bilの正常化を認

表1 入院時検査成績

CBC		γ -GTP	73 IU/l	Coagulation test	
WBC	5850/ μl	LDH	616 IU/l	PT	39.0%
RBC	$359 \times 10^4/\mu l$	Ch. E	109 IU/l	HPT	28%
Hb	11.3 g/dl	AMY	279 mg/dl	APTT	39 sec
Hct	32.3%	Glu	173 mg/dl	AT III	25%
Plt	$9.0 \times 10^4/\mu l$	BUN	10 mg/dl	Tumor markers	
Biochememistry		Cr	0.68 mg/dl	AFP	12 ng/ml
TP	6.8 g/dl	UA	3.2 mg/dl	PIVKA-II	19 mAU/l
Alb	3.2 g/dl	T. Chol	164 mg/dl	Virology	
ZTT	20.6 KU	Na	140 mEq/l	HBsAg	(+)
T. Bil	5.2 mg/dl	K	3.9 mEq/l	HBsAb	(-)
D. Bil	3.0 mg/dl	Cl	105 mEq/l	HBeAg	(+)
AST	114 IU/l	CK	397 IU/l	HBeAb	(-)
ALT	107 IU/l	CRP	0.2 mg/dl	HCVAb(III)	(-)
ALP	496 IU/l	BTR	2.27	HBV-DNA(TMA)	6.8 LGE/ml

図1 併用療法開始直後の臨床経過

図2 1997年12月から2002年3月までの長期臨床経過

め、Alb は 3.8 mg/dl に改善し、PT も 67% に改善した。また、食欲不振の改善、腹水の消失も認めた。プレドニゾロンは漸減し、6 週目で中止した。その後 ALT が再上昇したが、14 週間後には ALT は正常となり、HBV-DNA は TMA 法で感度以下となった。経過良好にて 2001 年 12 月 27 日に当科退院となった。以降外来にてラミブジンのみにて経過観察をしていたが、図 2 に示すようにラミブジン開始より 9 カ月後には HBe 抗原が陰性となった。14 カ月目の 2002 年 1 月に HBe 抗体が陽性となり、Child-Pugh score はラミブジン開始前の 11 から 6 に低下し、肝予備能の著明な改善をみた。ラミブジン開始後 12 カ月の PCR-ELMA 法を用いた YMDD の変異判定⁸⁾では変異株を認めなかったが、16 カ月目で YMDD 変異株(YIDD) の出現を認めている。しかし ALT、AST は正常値を維持し、Alb 4.2 mg/dl、PT 78%、血小板 $12.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ となった。HBV-DNA も PCR 法にて感度以下である。

肝生検所見：本症例では、1998 年 5 月 14 日(ラミブジン投与 2 年半前)、2000 年 12 月 18 日(ラミブジン投与 4 週間後)および 2001 年 11 月 29 日(ラミブジン投与 1 年後)の 3 回肝生検を施行している(図 3)。1 回目の肝生検では図 3 a, b に示すように新犬山分類で A3/F3 の所見であった。ラミブジン、プレドニゾロン投与後 4 週間目の肝生検像(図 3 c, d)ではす

に肝硬変にいたっており、間質および実質に強い細胞浸潤と壊死像がみられ A 3/F 4 と考えられた。ラミブジン開始 1 年後の肝生検(図 3 e, f)では線維化は F3 に改善し、炎症所見も A1 にまで改善した。

考 察

Dienstag らの報告以後、B 型慢性肝炎に対するラミブジンの有効性に関する数多くの報告がなされている^{4~7)}。B 型慢性肝炎の経過中みられる重症化例、劇症化例に対しても、ラミブジンの有効性が報告されている^{1~3)}。半田らは HBV キャリアの重症化例に対して IFN、メチルプレドニゾロン、サイクロスポリンとラミブジンの併用療法を行い、高ウイルス量にもかかわらず、ウイルス量の減少を認め、結果的に劇症化を阻止し得たと報告している¹⁾。また、白川らにより B 型慢性肝炎の重症化例において、ラミブジン、サイクロスポリンの併用療法が有用であることが報告された²⁾。ラミブジン、サイクロスポリン併用療法とサイクロスポリン単独療法と比較したところ、劇症化が予知された B 型慢性肝炎の急性増悪症例において、併用療法 2 例では 2 例とも劇症化を予防でき、サイクロスポリン単独療法では 5 例中 1 例が救命できたのみで、併用療法が有効であったと報告している。井上、与芝らは B 型劇症肝炎に対しても重症化例と同様、ラミブジン、IFN と、免疫抑制剤としてサイクロスポリン、メチルプレドニゾロンの併用療法を行い、そ

a 1998年5月の肝生検組織像(HE染色×80) : 門脈域の著明な細胞浸潤と piecemeal necrosis を認め、実質での focal necrosis も認める。

b 1998年5月の肝生検組織像(AM染色×20) : p-c bridging, p-p bridging を認める。

c 2000年12月の肝生検組織像(HE染色×80) : 間質における著明な細胞浸潤を認め、実質では focal necrosis, 著明な ballooning を認める。

d 2000年12月の肝生検組織像(AM染色×20) : 偽小葉形成を認め、完成された肝硬変である。

e 2001年11月の肝生検組織像(HE染色×80) : 門脈域の細胞浸潤は著明に改善し piecemeal necrosis を認めない。実質での炎症、変性所見は殆ど認めない。

f 2001年11月の肝生検組織像(AM染色×20) : 線維は著明に退縮し、F4からF3への改善が認められる。

の有効性を報告している²⁾。

本例は外来加療中、急性増悪を来し重症化した B 型肝炎硬変症例であった。入院時に肝性脳症を認めなかったものの、PT の著明な低下(38%)、黄疸、腹水貯留などを認めた。まずラミブジンの単独療法を開始し、早期に改善がみられない場合、免疫抑制剤を追加することも考慮した。しかしながら、単独療法では抗ウイルス効果が出現するまでに劇症化すると判断し、早急に免疫応答を抑えるため、プレドニンを同時投与した。副腎皮質ステロイドは B 型肝炎においてウイルス量の増加を来すことが報告されている⁹⁾。図 1 に示すように本例ではプレドニゾロンを 8 週目で中止し、その後 ALT の再上昇をみているが、HBV-DNA(TMA 法)が感度以下になると共に ALT も正常化した。本例では急性増悪時の肝炎の鎮静化にプレドニゾロンが有効に作用し、併用したラミブジンによる強力なウイルス増殖抑制作用により HBV-DNA の減少と肝炎の沈静化が得られたと考えられる。

非代償性肝硬変に対するラミブジンの有効性も報告されている^{10~13)}。Villeneuve らは、移植待機例の非代償性肝硬変例に対しラミブジンの投与を行い、ラミブジンの投与を継続し得た 23 例中 22 例においての肝予備能の改善を得、移植待機リストから外れた症例もあったと報告している¹⁰⁾。Yao らも非代償性肝硬変にラミブジンを投与し、肝予備能の改善と共に、historical control に比し予後の改善がみられたと報告している¹¹⁾。本例は非代償性肝硬変であったが、急性増悪を来していたため、ラミブジン開始時の 1 カ月のみプレドニゾロンを併用した。その結果、本例においてもラミブジン投与により血清アルブミン値は正常化し、Child-Pugh score は 11 から 6 へと肝予備能の改善が得られた。B 型慢性肝炎の患者におけるラミブジンの効果は組織学的にも検討され、ラミブジンにより組織学的な改善を得られたことが報告されている^{5,6,14)}。本例においては前述したように、急性増悪を来す 2 年半前、ラミブジン投与開始直後、ラミブジン開始 1 年後の 3 回の肝生検を行った。2 年半前に F3 であったが、急性増悪を来した直後の肝生検では F4 まで進行し、活動性も A3 であった。ラミブジン開始後 1 年の時点では、活動性をほとんど認めず、fibrosis は F3 となり、ラミブジン投与により組織学的改善が得られた。最近、新海らも Child C の非代償性 B 型肝炎硬変に対してラミブジンの投与を行い、著明な肝予備能の改善と組織学的な改善をみた 1 例を報告

し、非代償性 B 型肝炎硬変に対するラミブジンの適応拡大に関しての prospective study を提唱している¹⁵⁾。

一方で、ラミブジン耐性株の出現後に起こり得る breakthrough は、ラミブジン投与患者において致死的にもなり得る重要な問題である^{16,17)}。Nafa らは変異株の出現は、治療前 HBe 抗原陽性例、HBV-DNA 量の高値例、ALT が正常の 3 倍以上の症例で起こりやすいと報告している¹⁶⁾。本例では HBe 抗原陽性で、治療開始前の頂値で ALT は 107 IU/l、HBV-DNA(TMA 法) 6.8 LGE/ml であった。ラミブジン開始 12 カ月後では変異株が陰性であったが、16 カ月後に YMDD 変異株(YIDD)の出現を認めた。今後慎重に経過観察を行い、breakthrough が生じた時の対応が重要と考えられる。

結 語

B 型肝炎硬変の急性増悪に対してラミブジンとプレドニゾロンの併用療法が有効で、その後ラミブジンの長期投与にて著明な組織学的改善をみた 1 例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 半田宏一, 井上和明, 関山和彦, 他: ラミブジンを併用して治療した HB キャリア重症化例の臨床的およびウイルス学的検討. 日消誌 95: 1136-1140, 1998
- 2) 白川寛夫, 大石和佳, 中西敏夫, 他: B 型慢性肝炎重症化に対する救命療法としてのラミブジン, サイクロスポリン併用療法. 肝臓 43: 168-169, 2002
- 3) 井上和明, 山田雅哉, 与芝 真: 劇症肝炎の内科治療. 肝胆膵 42: 475-481, 2001
- 4) Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER, et al: A preliminary trial of lamivudine for chronic hepatitis B infection. N Engl J Med 333: 1657-1661, 1995
- 5) 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
- 6) Lai CL, Cien RN, Leung NWY, et al: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. N Engl J Med 339: 61-68, 1998
- 7) Liaw YF, Lai CL, Leung NWY, et al: Two years lamivudine therapy in chronic hepatitis B

- infection : results of a placebo-controlled multicentre study in Asia. *Gastroenterology* 114 : A 1289, 1998
- 8) Kobayashi S, Shimada K, Suzuki H, et al : Development of a new method for detecting a mutation in the gene encoding hepatitis B virus reverse transcriptase active site (YMDD motif). *Hepatology* 17 : 31-42, 2000
- 9) Greenberg HB, Robinson WS, Knauer CM, et al : Hepatitis B viral markers in severe viral hepatitis : influence of steroid therapy. *Hepatology* 1 : 54-57, 1981
- 10) Villeneuve JP, Condeay LD, Willems B, et al : lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 31 : 207-210, 2000
- 11) Yao FY, Terrault NA, Freise C, et al : Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation : A comparative study using a matched, untreated cohort. *Hepatology* 34 : 411-416, 2001
- 12) Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM, et al : Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J. Hepatology* 33 : 308-312, 2000
- 13) 永瀬寿彦, 今井康陽, 野田修造, 他 : B 型肝炎変におけるラミブジンの有効性に関する検討. *肝臓* 44 : 45-46, 2003
- 14) Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, et al : Decreasing fibrogenesis : an immunohistochemical study of paired liver fibrosis following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J. Hepatology* 2001 : 35 : 749-755
- 15) 新海 登, 平嶋 昇, 榊原健治, 他 : Lamivudine が著効した非代償性肝硬変の一例. *肝臓* 43 : 203-206, 2002
- 16) Nafa S, Ahmed S, Tavan D, et al : Early detection of viral resistance by determination of hepatitis B virus polymerase mutation in patients treated by lamivudine for chronic hepatitis B. *Hepatology* 32 : 1078-1088, 2000
- 17) Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al : Long term therapy of chronic hepatitis B with Lamivudine. *Hepatology* 32 : 828-834, 2000
-