



Title	Emergence of drug-resistant viruses and treatment efficacy in chronic hepatitis B patients during nucleos(t)ide analog therapy
Author(s)	佐藤, 奈緒
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54112
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【75】

氏名	佐藤(倉繁) 奈緒
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 23644 号
学位授与年月日	平成22年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Emergence of drug-resistant viruses and treatment efficacy in chronic hepatitis B patients during nucleos(t)ide analog therapy (B型慢性肝炎患に対する核酸アナログ療法における耐性変異株の出現と治療効果について)
論文審査委員	(主査) 教授 林 紀夫 (副査) 教授 松浦 善治 教授 上田 啓次

論文内容の要旨

〔 目的 〕

ラミブジン(LAM)は、HBV に対して認可された初めての核酸アナログ製剤で広く使用されているが、長期投与により LAM 耐性株が高頻度に出現し、肝炎が再燃することが問題となっている。その対策として、LAM 耐性株出現例には、アデホビル(ADV)の追加投与が有効とされ、LAM 耐性株未出現例には、LAM からより強力な抗ウイルス作用を有するエンテカビル(ETV)への切替投与が勧められている。本研究では、LAM が導入された B 型慢性肝炎患に対するより有効な核酸アナログ投与方法を明らかにするために、LAM 導入例における耐性変異株出現率、他の核酸アナログ追加・切替投与による耐性変異株の出現ならびに治療効果を検討した。

〔 方法 〕

大阪大学ならびに大阪大学関連施設において、2000 年 12 月から 2008 年 12 月までに核酸アナログを導入した B 型慢性肝炎患 699 例を対象とし、以下の検討を行った。HBV DNA は PCR 法にて測定し、測定範囲は 2.6-7.6 logcopies/ml であった。

1) LAM を新規導入した 190 例における、LAM 耐性変異株出現率、耐性変異株出現に寄与する背景因子について検討した。耐性変異株出現は、PCR-ELMA 法による rtM204V/I 変異の確認、または、HBV DNA 量の nadir より 1log 以上の上昇にて判定した。また、LAM 投与開始 6 ヶ月時に HBV DNA < 4 logcopies/ml を IVR、ALT < 40 IU/l 以下を IBR と定義した。耐性変異株出現率は Kaplan-Meier 法(log-rank test)、耐性株出現に寄与する因子については Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

2) LAM 単独療法にて LAM 耐性変異株が出現し、ADV 追加投与が施行された 75 例における、抗ウイルス効果(VR)、VR に寄与する因子について検討した。VR は、ADV 追加投与開始後 12 ヶ月時に HBV DNA < 2.6 logcopies/ml であることと定義した。VR に寄与する因子は、ロジスティック回帰解析にて検討した。

3) LAM 単独療法中に明らかな LAM 耐性の出現を認めず、ETV への切替投与が施行された 44 例における抗ウイルス効果について、切替時 HBV DNA 量別に検討した。LAM 耐性未出現は、PCR-ELMA 法による rtM204V/I 変異陰性、あるいは、LAM 単独療法中に HBV DNA 量の nadir から 1 log 以上の上昇を認めないことで判定した。ETV 耐性変異株出現は、HBV DNA が nadir より 1 log 以上上昇した症例において PCR-direct sequence 法にて判定した。

〔 成績 〕

1) LAM 新規導入例の検討

LAM 新規導入例における、LAM 耐性変異株出現率は、1 年 10%、2 年 30%、3 年 46%であり、高ウイルス量(HBV DNA > 6.5 logcopies/ml)例、HBe 抗原陽性例、IBR 陰性例、IVR 陰性例で高率であった。耐性変異株出現に寄与する因子についての多変量解析では、IVR 陰性が有意な因子であった。

2) ADV 追加投与例の検討

LAM 耐性出現例に対する ADV 追加投与例において、VR は 35 例(47%)で得られ、HBe 抗原陽性かつウイルス高値(HBV DNA > 7.0 logcopies/ml)例以外で高率であった。VR に寄与する因子についての多変量解析では、HBe 抗原陰性例、低ウイルス量例、ALT 高値例が有意な因子であった。また、現時点まで ADV 耐性変異株の出現は認めていない。

3) ETV 切替投与例の検討

LAM 耐性株未出現例に対する ETV 切替投与例では、切替時 HBV DNA < 4.0 logcopies/ml であった 38 症例では、HBV DNA 測定感度以下が持続し経過良好であった。一方、切替時 HBV DNA ≥ 4 logcopies/ml であった 6 例中 1 例に ETV 耐性変異株の出現を認めた。ETV 耐性例の HBV DNA 再燃後の sequence 解析では、ETV 投与前には検出されなかった LAM 耐性変異である rtM204V を認め、さらに ETV 耐性をもたらす rtS202G 変異を伴っていた。

〔 総括 〕

以上より、LAM を導入した B 型慢性肝炎患では、治療開始 6 ヶ月後の HBV DNA 量が LAM 耐性変異株出現予測に有用であった。また、低ウイルス量時に、LAM 耐性出現例(特に HBe 抗原陽性例)には ADV の追加、LAM 耐性未出現例には ETV への切替を行うことで、抗ウイルス効果が向上し、また耐性変異株

の出現も抑制されることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、最初に認可され広く使用されている核酸アナログ製剤であるラミブジンを導入したB型慢性肝疾患における、耐性変異株出現率ならびに抗ウイルス療法の治療効果について検討したものである。本研究から、ラミブジン新規導入例の耐性出現予測には、治療開始6ヵ月後のウイルス量が有用であることが示唆された。また、ラミブジン投与施行例では、低ウイルス量時に、ラミブジン耐性出現例にはアデホピルの追加投与、ラミブジン耐性未出現例にはエンテカビルへの切替を行うことで抗ウイルス効果が向上し、新たな耐性株の出現を抑制する可能性が示唆された。以上の結果は、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法における、薬剤耐性ウイルスの出現を予測することにより、核酸アナログの抗ウイルス効果を向上できる可能性を示すものであり、今後のB型慢性肝疾患治療の発展に向けて有意義であると考えられた。よって、本研究は学位の授与に値すると思われる。