

氏名(本籍) 五十嵐 勇彦

学位の種類 博士(医学)

学位記番号 医第3269号

学位授与年月日 平成14年3月6日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当

最終学歴 平成3年3月28日
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 「B型肝炎患者に対するラミブジン療法」および「化学療法または免疫抑制療法中のHBVキャリアに対するラミブジン療法」の検討

(主査)

論文審査委員 教授 下瀬川 徹 教授 大槻 昌夫

教授 里見 進

論文内容要旨

目 的

HBV キャリアの臨床診療において、肝炎の持続する肝硬変患者の炎症を鎮静化させて肝予備能の悪化を食い止めることや、化学療法や免疫抑制療法施行中に引き起こされる HBV の増殖を伴う肝炎の重症化を予防ないし治療することは難しい。HBV に対する初めてのヌクレオシド系抗ウイルス剤であるラミブジンを用いて、これらの病態の予後を改善させることを目的に、保険適用前から患者への投与を行ってその有用性を検討した。

方 法 1

B 型肝硬変患者 5 例（男性 3 例，女性 2 例，平均 41.8 ± 9.4 歳）に対してラミブジンを投与し、その有用性について検討する。

結 果 1

ラミブジン投与開始時と投与 12 カ月目の比較では、総ビリルビンが 2.96 ± 2.16 mg/dl から 1.38 ± 0.99 mg/dl へ、ALT が 141.4 ± 114.2 IU/L から 32.2 ± 12.9 IU/L へ、TTT が 28.6 ± 5.1 Kunkel から 10.8 ± 4.4 Kunkel へ、アルブミンが 3.70 ± 0.72 g/dl から 4.20 ± 0.73 g/dl へ、コリンエステラーゼが 136.8 ± 66.6 IU/L から 214.0 ± 83.4 IU/L へ、血小板が $10.0 \pm 4.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ から $13.0 \pm 6.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へ、HBe 抗原 (cut-off index) が 44.4 ± 41.2 から 6.0 ± 12.1 へ、HBV DNA が $10^{3.36 \pm 0.38}$ copies/ml から $10^{3.49 \pm 1.79}$ copies/ml へと改善した。しかし、投与 6–12 カ月目の HBV DNA が 10^5 copies/ml 前後で経過していた 2 例では、いずれも投与 18 カ月目と 15 カ月目にウイルスの増殖を伴う肝炎の増悪をきたした。従って、肝硬変例に対するラミブジン投与によりウイルス量は減少し ALT は低下して肝予備能の改善が認められるものの、ラミブジンの単剤投与では抗ウイルス効果の不十分な症例が存在し、耐性株の出現による肝炎の再増悪が起こるため、将来的には多剤併用によるより強力な抗ウイルス療法が必要であると考えられた。

方 法 2

HBV キャリアに対して化学療法や免疫抑制療法を施行中に HBV が増殖したためラミブジンを投与した 6 例と、免疫抑制療法の開始時からラミブジンを予防投与した 3 例について、その有用性を検討する。

結 果 2

Fibrosing cholestatic hepatitis が疑われた急性白血病の 1 例は肺炎，敗血症，多臓器不全で死亡した。HBV の増殖後にラミブジンを投与した他の 5 例は投与 6 カ月以内に ALT がほぼ正常化し，ラミブジンの有用性が示された。しかし，6 カ月以上投与した 4 例中 2 例で投与 6 カ月目以降の HBV DNA が 10^6 copies/ml 以上であり，抗ウイルス効果が不十分であった。また，投与 15 カ月目まで HBV DNA が 10^2 copies/ml 以下に抑えられていたプレドニン使用例でも，投与 17 カ月目以降 YMDD 変異株の持続的増殖と一過性の肝炎の再燃をみたため，免疫抑制下ではさらに強力な抗ウイルス療法が必要と考えられた。予防投与した 3 例では HBV 増殖は見られず，予防投与が有効であると考えられた。

結 論

① 肝硬変患者に対するラミブジン投与は，肝炎を鎮静化するだけでなく，肝予備能の改善を期待し得る治療法であると考えられた。② HBV キャリアの化学療法や免疫抑制療法時におけるラミブジン投与の有効性が示された。ウイルスの増殖後の投与も有効だが，YMDD 変異が出現すること，薬剤自体の副作用も少ないことから，化学療法や免疫抑制療法の開始と同時にラミブジンを予防的に投与した方がよいと考えられた。③ ラミブジンの単剤投与では抗ウイルス効果の不十分な症例が存在するため，将来的には多剤併用療法が必要であると考えられた。

審査結果の要旨

B型慢性肝炎の治療において、今までのステロイド離脱療法やインターフェロン療法は十分な効果をあげてこなかったし、特に肝炎の持続する肝硬変患者の炎症を鎮静化させて肝予備能の悪化を食い止めることや、化学療法や免疫抑制療法施行中に引き起こされるHBVの増殖を伴う肝炎の重症化を予防ないし治療することは肝臓疾患の診療上難しい問題であった。そこにHBVに対する初めてのヌクレオシド系抗ウイルス剤であるラミブジンが登場してきたが、五十嵐はこれらの病態の予後を改善させることを目的に、保険適用前から先駆的に患者への投与を行ってその有用性を検討した。

まず、B型肝硬変患者5例に対してラミブジンを投与し、ラミブジン投与開始時と投与12カ月目のデータを比較したところ、HBV-DNAやHBe抗原などのウイルス学的データが改善してALTやTTTなどの炎症のマーカーが改善するのみならず、総ビリルビン、アルブミン、コリンエステラーゼ、血小板などの肝予備能のマーカーも改善することを明らかにし、肝硬変例でも炎症が完全に鎮静化すれば、肝予備能が著明に改善するし、ラミブジンがその能力を持つことを示して、ラミブジン療法の有用性を明らかにした。また、ラミブジンの単剤投与では抗ウイルス効果の不十分な症例が存在し、耐性株の出現による肝炎の再増悪が起こるため、将来的には多剤併用によるより強力な抗ウイルス療法が必要であることを示して、ラミブジン療法の問題点を明らかにした。

また、HBVキャリアに対して化学療法や免疫抑制療法を施行中にHBVが増殖した6例と、免疫抑制療法の開始時からの3例についてラミブジンを投与し、HBVキャリアの化学療法や免疫抑制療法時におけるラミブジン投与の有効性を示した。さらにウイルスの増殖後にラミブジンを投与しても有効性は認められるが、特にプレドニン使用例では一旦ウイルス量が充分低下してもYMDD変異が出現しやすいこと、薬剤自体の副作用も少ないことから、化学療法や免疫抑制療法の開始と同時にラミブジンを予防的に投与した方がよいことを示した。

そして、B型肝硬変例やHBVキャリアに対する化学療法施行例に対するラミブジンの投与基準や中止基準を示し、ラミブジンの保険適用後の基準を確立した点で大変意義深い研究であり、学位論文として相応しい内容である。