

# 肝臓内科レター

27

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年4月10日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

## 「肝臓内科レター第27号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

桜の季節が過ぎて行き、気持ちの良い天気が続くようになってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、B型肝炎治療の主役である核酸アナログ製剤について述べていきます。

## 抗ウイルス療法の始まり

ウイルス肝炎に限らず、各種のウイルス感染症に対する治療法の研究は1960年ごろから始まり、1970年代前半にかけていくつかの抗ウイルス活性を有する薬剤が登場しました。しかしながら、この時代に開発されたものは、インターフェロンやリバビリンのように、多くの種類のウイルスに効果を示す非特異的抗ウイルス薬が多く、副作用があり奏効率も高いとは言えませんでした。特定のウイルスに対して高い効果を発揮する薬として最初に発見・臨床応用されたのはヘルペスウイルスに対するアシクロビル（ゾビラックス®など）です（ウイルス第55巻:69-76:2005）。

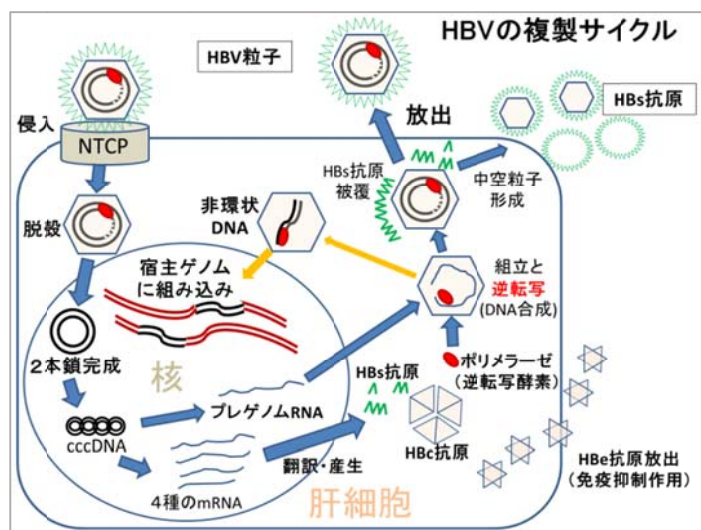
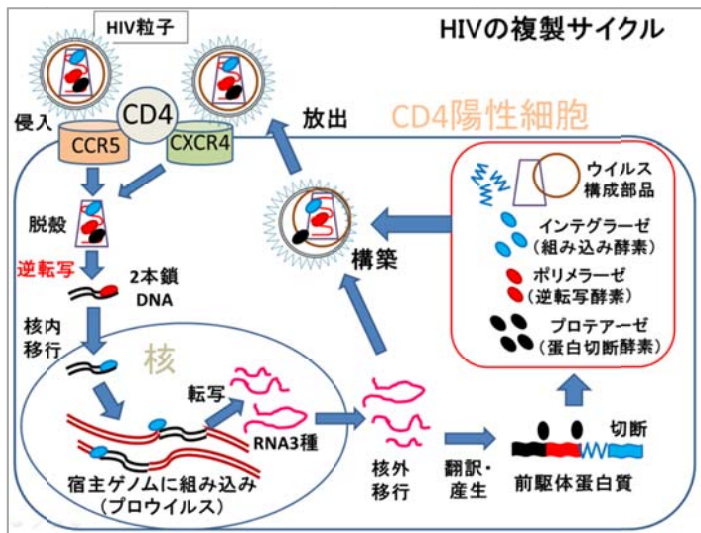
この薬を開発したのはガートルード・エリオンという女性の薬理学者で、1988年のノーベル医学・生理学賞の受賞者です。彼女と共同研究者の受賞理由は「薬物療法における重要な原理の発見」で、彼女らの研究の手法は「人間の正常な細胞と病原体の細胞の差異を生化学的に研究し、正常な細胞を傷つけることなく特定の病原体だけを殺すか、その繁殖を阻止する」というものでした（<http://activir.jp/pc/aciclovir/>）。どこかで読んだような、と思われる方もおられると思いますが、これは悪性腫瘍の分子標的治療薬の開発手法の考え方と同じなのです。ちなみに彼女が開発者となっている他の薬には6-メルカプトプリン（ロイケリン®）、アザチオプリン（イムラン®）、アロプリノール（ザイロリック®）、などがあります。

祖父が癌で苦しんだのを見て薬学の道を志したエリオンが、1964年に抗がん剤として開発した化合物がアジドチミジン（AZT、別名ジドブジン）でした。核酸のA、T、G、CのうちのTチミジンに対するアナログ（日本語では類似体もしくは誘導体）です。この薬は結局抗がん剤としては有用ではなかったのですが、予想外の活躍をすることになります。

## ヒト免疫不全ウイルス（HIV）とB型肝炎ウイルス（HBV）

現在B型肝炎治療の主力である核酸アナログ製剤は、多くがヒト免疫不全ウイルス（HIV）に対する治療薬として開発されたものですから、まずここでHBVとHIVの複製サイクルについて述べます。

HBVは増殖の過程で、cccDNA→プレゲノムRNA→逆転写してDNAというサイクルをとります。これはHBVのDNAポリメラーゼは逆転写酵素でもあり、DNAでもRNAでもどちらでも鋳型としてDNAを合成できるからです。そしてHBVのDNAポリメラーゼはレトロウイルスの逆転写酵素と相同性が極めて高いことから、祖先はレトロウイルスだったのではないかと考えられています（PNAS USA 83:2531-35:1986）。ゆえにHIVの逆転写酵素を阻害する薬はHBVのDNAポリメラーゼにも同様に働く可能性が高くなるということになります。



HIVは遺伝子が一本鎖RNAで、これがウイルス粒子内の3種の酵素とともに細胞に侵入すると、まず逆転写酵素が働き2本鎖DNAを合成します。これが核内に入り、インテグラーゼ（組み込み酵素）が宿主のDNAの部位を選択して切断し、そこにHIVのDNAを組み込みます。そして組み込まれたDNA（プロウイルス）が鋳型になり複製が始まります（ウイルス第55巻;251-258:2005）。

HBVは遺伝子が不完全2本鎖DNAで侵入後に核内で宿主に完全2本鎖に完成してもらいcccDNAを形成しこれが複製の鋳型になります。逆転写はカプシドに組み込まれる頃から始まります。

私の想像では、HBVの遠い祖先が1本鎖RNAウイルスの時代に、両端のRNAの配列が変異によって相補的に（ひつつくように）なり、逆転写酵素で環状の2本鎖DNAができたのが始まりなのではないかと思えます。組み込みがなくても増殖できるのでインテグラーゼが不要になり、DNAウイルスになれば読み取り開始点を設定するだけで複数のメッセージRNAが作れるのでプロテアーゼも不要になり、と不要なものを削ってシンプルに進化した、という感じではないでしょうか（HIVは9500塩基、HBVは3200塩基で情報量1/3です）。

ちなみに、HBVは宿主遺伝子へのDNAの組み込みが

起きることが知られていますが、これは、カプシドの中でRNAから環状DNAを作っていく際に両端の重合が出来ずに線状のDNAになってしまうことがあるためです。線状のDNAが宿主の核内に入ると、宿主の遺伝子修復機構が、宿主遺伝子のDNAが破損したものと誤認し、自動的に配列が合う部分に組み込まれてしまうのです（Gut 64:1972-84:2015）。インテグラーゼを持つHIVのDNA組み込みは頻度が高い部位が決まっていますが、HBV-DNAの組み込み部位は全くランダムです（Mol Biol Med 7:243-60:1990）。HBVの遺伝情報は、環状DNAの一回りした同じ部位を重複して利用しており、自己を再合成するのに1.3周くらいが必要です。なので、宿主のDNAに組み込まれた線状のHBV-DNAは遺伝情報が足りず、HIVのプロウイルスのように鋳型として使えないため、HBVの増殖サイクルには全く役に立ちません。

レトロウイルスを祖先に持つことの名残のような現象ですが、B型肝炎で時に見られる、肝炎や肝硬変があまりない若いキャリアに突然発癌する例などは、この組み込みが関わっているのではないかとされています（日本内科学会雑誌 104巻;1861-65:2015）。

### 逆転写酵素阻害剤＝核酸アナログ製剤開発の経緯

ここで、AZTがHIV治療薬として開発された経緯について触れておきたいと思えます。

1981年に最初にロサンゼルスで後天性免疫不全症候群（AIDS）の症例が報告され、1983年にレトロウイルスであるHIVが原因ウイルスとして同定されました。しかしながら治療法も全くなく「死に至る病」であり感染が急速に拡大したこともあり、当時は世界的に恐怖感が広がっていたことを思い出します。その中で前熊本大学教授・現米国国立衛生研究所（NIH）感染症部長の満屋裕明先生が1985年にAZTがHIV増殖を抑えることを始めて発

見しました (PNAS USA 82;7096-7100:1985)。満屋先生は熊本大学で同じレトロウイルスの HTLV-1 により発症する成人 T 細胞白血病 (ATL) の研究をされていたためリンパ球系の細胞培養に慣れており、留学していた NIH では、HIV に感染させた T リンパ球を培養し、効果がありそうな化合物を添加し、化合物が HIV 増殖を妨げなければ 3~4 日でリンパ球が死滅し、奏功すれば免疫細胞が生き延びる、という試験を延々に行った結果なのだそうです。

AZT (の代謝産物) はヒトの DNA ポリメラーゼと比べて HIV の逆転写酵素に対して約 100 倍も親和性が高く、結果として選択的に HIV の DNA 中に取り込まれて DNA 鎖の伸張を停止しウイルスの増殖を阻害することがわかっています (Wikipedia)。この抗 HIV 作用の発見が HIV 感染に対する治療の突破口となり、現在では 20 種以上の

#### 満屋裕明先生

**「僕はエイズの前に白血病を研究し、その発症に関わる免疫細胞を大量に培養していたから実験が行えた。白血病ウイルスも逆転写酵素を使うため知識を生かした。当時、やれる人は僕だけだったんです。」**  
(産経ニュース「話の肖像画」インタビューより)

抗 HIV 薬が使用でき、服薬さえきちんと行っていれば制御可能な病気となっています。

AZT が使用されるようになるまでの経緯は NHK でも特集されたことがあり、ご存知の先生方もおられると思います。AIDS の流行に伴う恐怖を背景として、満屋先生の文字通り命がけの努力と、製薬会社のえげつない利益追求などが重なり大変にドラマチックです。

### B 型肝炎治療への応用=ラミブジンの登場

最初の HIV 阻害剤である AZT は、肝毒性があることもあり B 型肝炎の治療薬としては使用されませんでした。AZT は HIV に対し、1987 年には早くも臨床で使用され有効であることも確認されましたが、HIV がすぐに薬剤耐性を獲得するため、単剤治療ではいずれ無効になってしまうこともわかりました。このため併用するための薬が多数開発されることになり、そのうちの 하나가ラミブジンでした。ラミブジン (LAM、LMV、3TC などの略称があります) は DNA の A、G、T、C の C シトシンのデオキシリボヌクレオシドであるデオキシチジン dCTP に対するアナログで、この薬は、肝毒性のみならず、ほぼ副作用がない忍容性の高い薬であることが特徴でした。短期的な効果は良好で、投与 1~2 年で大体 70~90% の症例が HBV-DNA が陰性化、ALT が正常化します (B 型肝炎診療ガイドライン)。

日本での販売開始は 2000 年 11 月で、当初は B 型慢性肝炎のみ、という制限がありましたが、海外から非代償期肝硬変への投与で著しい肝機能の回復が見られたという報告が相次ぎ (Hepatology 31;207-10:2000、J Hepatol 33;308-12:2000)、2005 年には正式に肝硬変にも保険適応が追加されました。身体症状がない慢性肝炎だと薬の効果は採血しないとわかりませんが、腹水が難治化した Child C の患者さんに投与すると、数ヶ月~1 年くらいで腹水が消えて、利尿剤や高アンモニア血症対策の処方が不要になったりするのを見ると、効果が実感できます。また以前は、B 型慢性肝炎の急性増悪という病態がとても恐ろしく、中年期の人では致命的になることも珍しくなかったのですが、これもラミブジンでしのぐことができるようになりました。C 型肝炎の経口抗ウイルス薬が出た今となっては、やや影が薄まりましたが、インパクトの大きな歴史的進歩であったことは間違いありません。

### ラミブジンの問題点

副作用もなく、短期的には効果も十分であったラミブジンの最大の問題点は薬剤耐性を生じやすいことでした。日本ではラミブジン耐性ウイルスの出現率は 1 年目 13~15% で年々増加し 6 年目には 70% にも達します (B 型肝炎診療ガイドライン)。この耐性ウイルス対策として 2004 年にアデフォビルが保険適応になりました。ラミブジンとアデフォビルを併用することで、ラミブジン耐性ウイルスの増殖を抑えることが可能になり一安心でしたが、この治療にも問題がありました。今回は当科の経験を含めてお伝えしたいと思います。

平成 29 年 4 月 1 日からは、外来診療が 5 名体制での運用となります  
どうぞよろしくお願い申し上げます

飯塚病院 肝臓内科

受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●

