

表1 ベースライン時の患者背景 (102試験)

CHARACTERISTIC	TDF (N=250)	ADV (N=125)
Mean Age (years)	44	43
Race		
Caucasian	64%	65%
Asian	25%	24%
Male	77%	78%
Prior Lamivudine Experience	17%	18%
Mean HBV DNA (log ₁₀ copies/mL)	6.86	6.98
Mean ALT (U/L)	128	164
Mean Knodell Necroinflammatory Score	7.8	7.8
Mean Knodell Fibrosis Score	2.3	2.4
Knodell Fibrosis Score=4 (Cirrhosis)	19%	20%
Viral Genotype		
A	12%	11%
B	9%	14%
C	12%	10%
D	64%	63%

化を伴わず、投与後48週に完全寛解（血清HBV DNA < 400 copies/mL, かつ組織学的改善：Knodell壊死炎症スコア2ポイント以上の低下）に至った症例の比率である。48週以降、TDF群はTDFを継続投与（TDF-TDF群）、ADV群はTDFに切り替えて（ADV-TDF群）、さらに4年間（計5年間=240週間）の観察を行うが、72週までの結果が得られている。

ベースライン時の患者背景は、両群ともに同様であった（表1）。平均HBV DNA量はTDF群6.86 log₁₀ copies/mL, ADV群6.98 log₁₀ copies/mLであった。平均ALT値はTDF群128 U/L, ADV群164 U/Lであり、Knodell壊死炎症スコアは両群ともに7.8, Knodell線

維化スコアはTDF群2.3, ADV群2.4であり、両群ともに約20%が肝硬変を有していた。

投与後48週における主要評価項目および副次的評価項目のまとめを図1に示した。完全寛解に至った症例の比率は、TDF群は71%であり、ADV群の49%に比較して、有意に高率であった（ $p < 0.001$ ）。また、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例の比率は、TDF群が93%であり、ADV群の63%に比較して、有意に高率であった（ $p < 0.001$, 図1）。一方、組織学的改善においては、TDF群が72%, ADV群が69%であり、両群間で明らかな差は認められなかった（図1）。

投与後48週以降の結果を図2~4に示す。図2は、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例の比率の推移であるが、48週時ではADV群は63%とTDF群（93%）に比べ、有意に低い値であった。しかし、48週以降にADVからTDFに切り替えたことによって、72週時にはADV-TDF群の88%がHBV DNA < 400 copies/mLに至った（TDF-TDF群：91%, $p = 0.315$, 図2）。図3は、平均HBV DNA量の推移であるが、投与後48週時ではTDF群の方が有意に減少が大きく（ $p < 0.001$ ）、ADV群では投与後48週までに検出限界未満に至らなかった。TDFに切り替えた後、ADV-TDF群は56週以降、検出限界未満に至った（図3）。また、ALTの正常化は、ADVからTDFに切り替えた後も77%で維持されていた（TDF-TDF群：79%, 図4）。TDF-TDF群において、HBV DNA < 400 copies/mLであった2例が、投与後72週までに、ウイルス量のリバウンド（ ≥ 400 copies/mL）を示した。2例ともアドヒアランス不良で

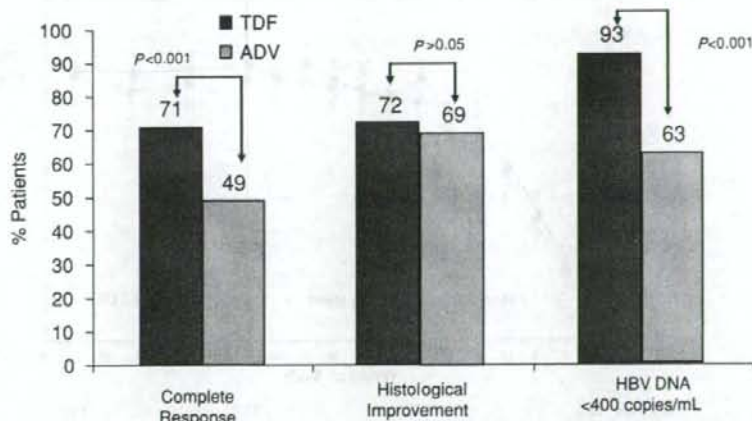


図1 102試験 主要評価項目および副次的評価項目

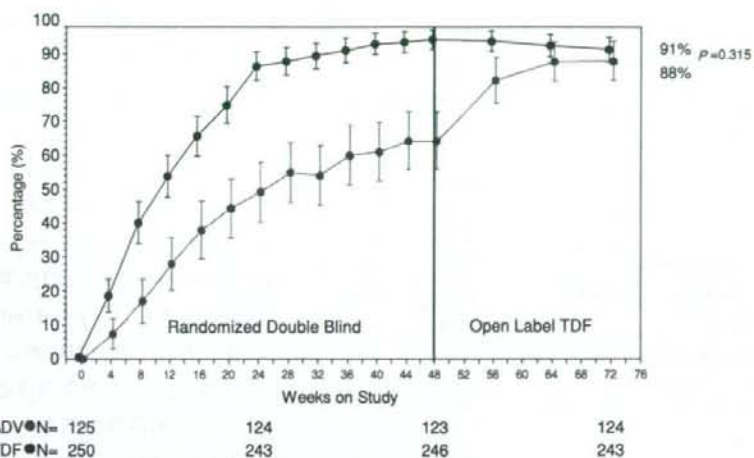


図2 HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例比率 (Missing=Failure, 102試験)

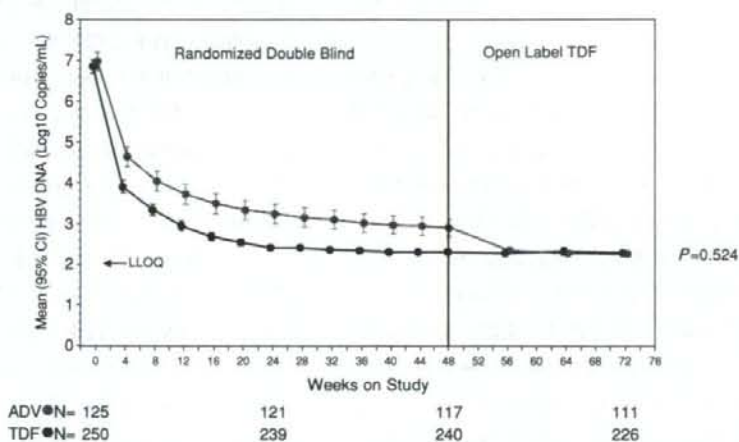


図3 平均HBV DNA量の推移 (102試験)

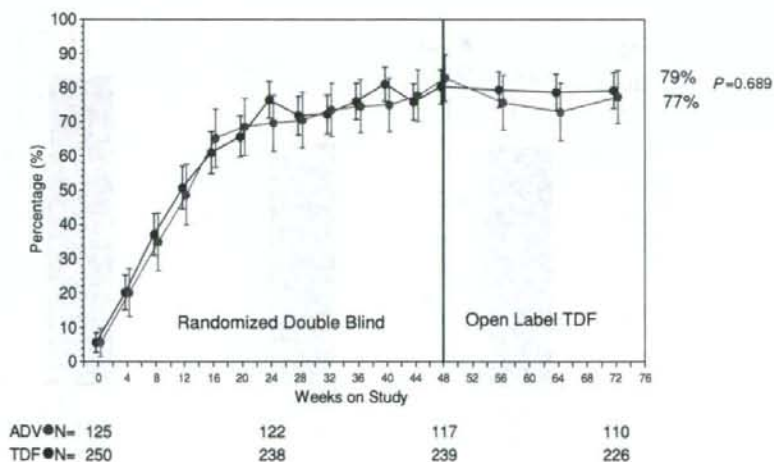


図4 ALTの正常化に至った症例比率 (Missing=Failure, 102試験)

表2 ADV-TDF群におけるTDF切り替えに対するHBV DNAの反応性 (102試験)

Week 48 ADV Viral Response	Week 72 TDF Complete Viral Response
Complete Response (<400 copies/mL)	76 (100%)
Incomplete Response (≥400 copies/mL)	33 (94%)

あり、耐性検査を実施したが、TDF耐性にかかわる変異は認められなかった。ADV-TDF群において、TDFへの切り替えに対する反応性をみたところ、ADV投与後48週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、TDFに切り替えても全例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持していた (表2)。また、ADV投与後48週時にHBV DNA ≥ 400 copies/mLであった症例の94%は、TDFに切り替えたことによって、ウイルスが速やかに抑制された (表2)。TDF-TDF群において、TDF投与後24週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、その後も99%の症例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持していた (表3)。また、TDF投与後24週時にHBV DNA ≥ 400 copies/mLであった症例は、その後のTDF投与継続により、48週時には86%、72週時には92%がHBV DNA < 400 copies/mLに至った (表3)。

本試験における安全性については、投与後72週までの薬剤に起因する重篤な有害事象およびグレード3/4の臨床検査値異常については、両群間で同様であった (表4)。また、両群とも、クレアチニン0.5 mg/dL以上の増加やクレアチンクリアランス < 50 mL/minを示す症例は認められず、腎関連の有害事象による投与中止例も認められなかった。

表3 TDF-TDF群における24週時ウイルス不応例に対する転帰 (102試験)

Week 24 TDF Viral Response	W48 Complete Response (<400 copies/mL)	W72 Complete Response (<400 copies/mL)
Complete Response (<400 copies/mL)	205 (99%)	197 (99%)
Incomplete Response (≥400 copies/mL)	24 (86%)	23 (92%)

以上より、HBe抗原陰性のHBV単独感染患者において、TDFは効果が強力であり、HBV DNAの抑制に関しては、TDFの方が、ADVより優れていることが示された。また、TDFは、ADVと同様に忍容性や安全性が良好であることが示された。

2. HBe抗原陽性のHBV単独感染患者におけるTDFの抗HBV作用 (Study GS-US-174-0103 ; 103試験)^{3, 4)}

本試験は、未治療のHBV単独感染患者 (HBe抗原陽性) 266例を対象に、TDF 300mgの1日1回投与 (以下、TDF群。N=176) とADV 10mgの1日1回投与 (以下、ADV群。N=90) を比較した多施設二重盲検の無作為化コントロール試験である。主要評価項目としては、102試験と同様に、肝線維化の悪化を伴わず、投与後48週に完全寛解 (血清HBV DNA < 400 copies/mL, かつ組織学的改善: Knodell壊死炎症スコア2ポイント以上の低下) に至った症例の比率である。48週以降、102試験と同様に、TDF群はTDFを継続投与 (TDF-TDF群)、ADV群はTDFに切り替えて (ADV-TDF群)、さらに4年間 (計5年間=240週間) の観察を行うが、72週までの結果が得られている。

表4 HBe抗原陰性のHBV単独感染患者における72週までの安全性データ (102試験)

	TDF-TDF (N=250)	ADV-TDF (N=125)
Study Drug-Related SAE	0.4%	0.8%
G3 Laboratory	14%	13%
G4 Laboratory	5%	2%
Confirmed ↓ phosphorus < 2mg/dL	2%	0
Confirmed 0.5 mg/dL ↑ in creatinine	0	0
Confirmed creatinine clearance < 50 mL/min	0	0

表5 ベースライン時の患者背景 (103試験)

	TDF (N=176)	ADV (N=90)
Mean Age	34	34
Race		
Caucasian	52%	51%
Asian	36%	36%
Male	68%	71%
Mean HBV (log ₁₀ copies/mL)	8.64	8.88
Mean ALT (U/mL)	142	155
Mean Knodell Necroinflammatory Score	8.3	8.5
Knodell Fibrosis (Score = 4)	20%	21%
Viral Genotype		
A	24%	21%
B	15%	11%
C	25%	30%
D	32%	35%

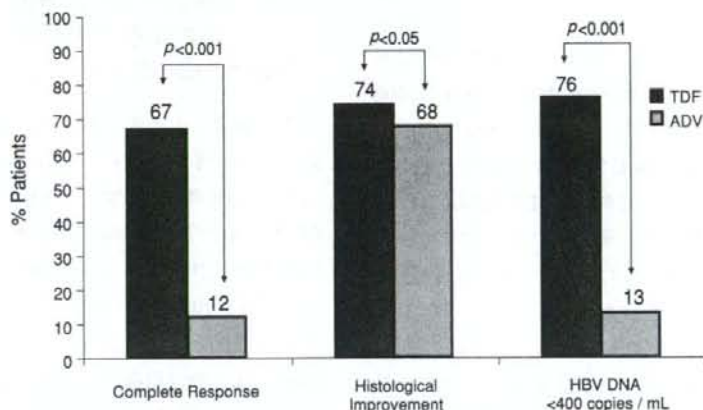


図5 103試験 主要評価項目および副次的評価項目

ベースライン時の患者背景は、両群ともに同様であった (表5)。平均HBV DNA量はTDF群8.64 log₁₀ copies/mL, ADV群8.88 log₁₀ copies/mLであり、平均ALT値はTDF群142 U/L, ADV群155 U/Lであった。Knodell壊死炎症スコアはTDF群8.3, ADV群8.5であり、両群ともに約20%が肝硬変を有していた。

投与後48週において完全寛解に至った症例の比率は、TDF群は67%であり、ADV群の12%に比較して、有意に高率であった ($p < 0.001$, 図5)。また、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例比率は、TDF群が76%であり、ADV群の13%に比較して、有意に高率であった ($p < 0.001$, 図5)。一方、組織学的改善に

おいては、両群で明らかな差は認められなかった (74% vs 68%, $p > 0.05$, 図5)。

投与後48週以降の結果を図6~10に示す。図6は、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例の比率の推移であるが、48週時ではADV群は13%とTDF群 (76%) に比べ、有意に低い値であった。48週以降のADVからTDFへの切り替えによって、72週時には76%となった (TDF-TDF群: 79%, $p = 0.617$, 図6)。図7は、平均HBV DNA量の減少の推移であるが、投与後48週時では、TDF群の方がADV群に比べ、有意に減少の程度は大きかった ($p < 0.001$)。TDFに切り替えた後、ADV群のプラトー状態であった平均HBV DNA

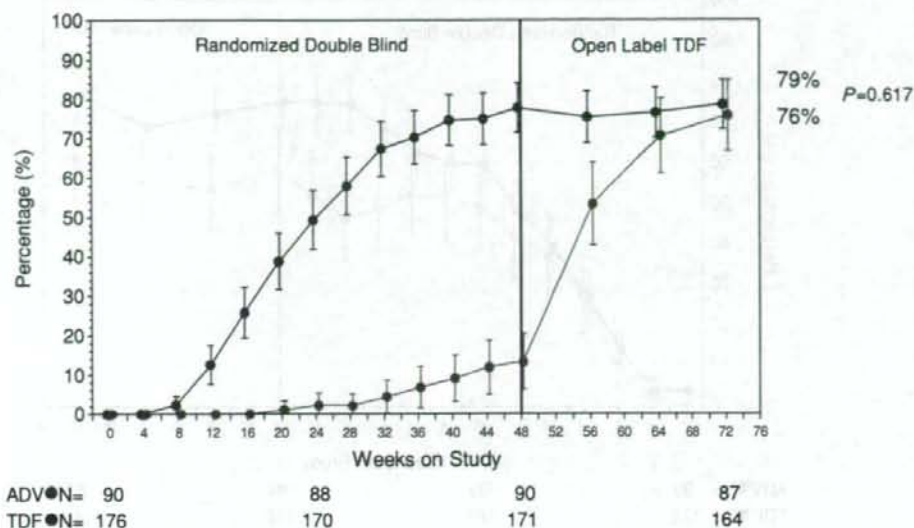


図6 HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例比率 (Missing=Failure, 103試験)

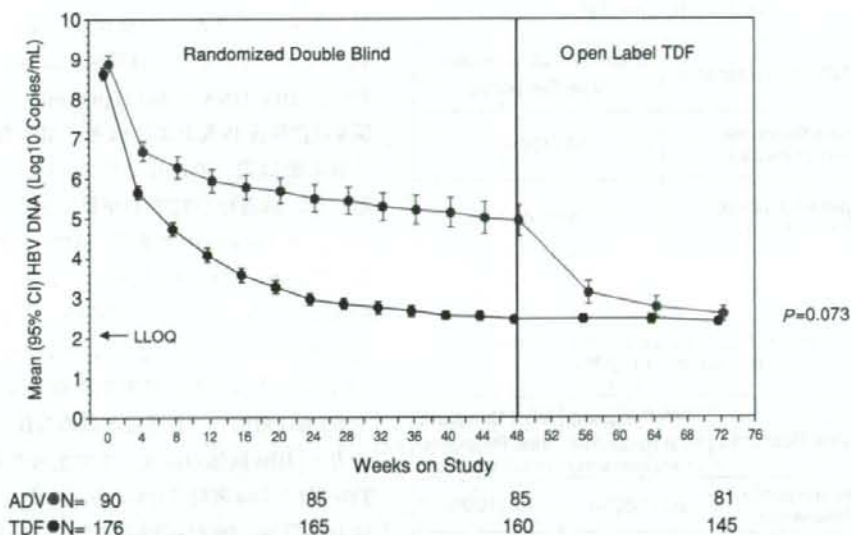


図7 平均HBV DNA量の推移 (103試験)

量は、さらに減少を認め、72週時にはTDF-TDF群と同程度までに至った ($p = 0.073$)。ALTの正常化を示した症例の比率は、TDF-TDF群では72週時、77%であったが、ADV-TDF群では依然、72週時、TDFに切り替え以降も61%と有意に低率であった ($p = 0.014$,

図8)。ADV-TDF群において、TDFへの切り替えに対する反応性をみたところ、ADV投与後48週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、TDFに切り替えても全例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持しており、また、ADV投与後48週時にHBV DNA \geq 400

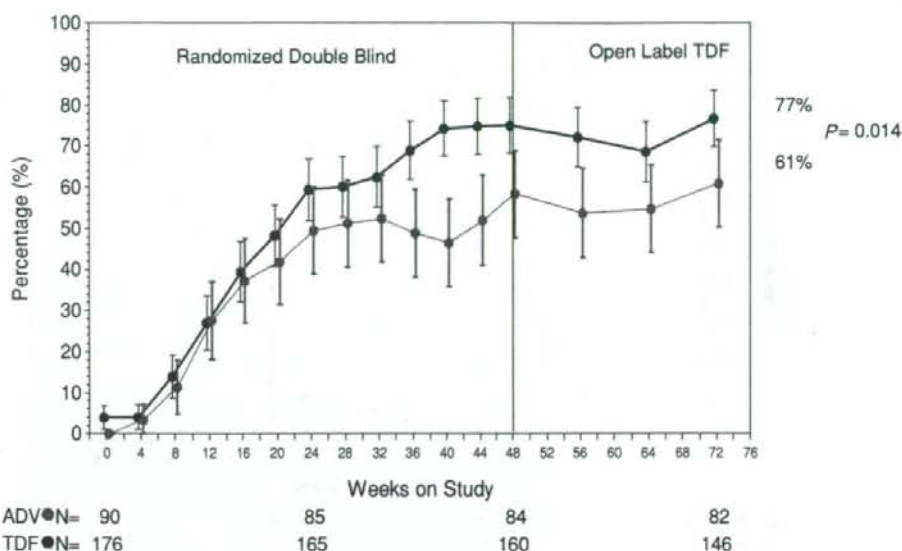


図8 ALTの正常化に至った症例比率 (Missing=Failure, 103試験)

表6 ADV-TDF群におけるTDF切り替えに対するHBV DNAの反応性 (103試験)

Week 48 ADV Viral Response	Week 72 TDF complete Viral Response
Complete Response (<400 copies/mL)	12 (100%)
Incomplete Response (≥400 copies/mL)	54 (78%)

表7 TDF-TDF群における24週時ウイルス不応例に対する転帰 (103試験)

Week 24 Viral Response	W48 Complete Viral Response (<400 copies/mL)	W72 Complete Viral Response (<400 copies/mL)
Complete Response (<400 copies/mL)	80 (100%)	71 (100%)
Incomplete Response (≥400 copies/mL)	50 (66%)	56 (79%)

copies/mLであった症例の78%が、TDFに切り替えたことによって、HBV DNA < 400 copies/mLに至った (表6)。TDF-TDF群において、TDF投与後24週時にHBV DNA < 400 copies/mLであった症例は、その後も100%の症例がHBV DNA < 400 copies/mLを維持して

いた (表7)。また、TDF投与後24週時にウイルスがコントロールされていなかった症例は、その後のTDF投与継続により、48週時には66%、72週時には79%がHBV DNA < 400 copies/mLに至った (表7)。図9に投与後48週および64週 (ADV群ではTDFに切り替え後24週) のHBeセロコンバージョンの比率を示した。64週時のTDF-TDF群におけるHBeセロコンバージョン率は26%であり、ADV-TDF群の21%と比較して、明らかな差はなかった ($p = NS$)。一方、HBsセロコンバージョン (図10) については、「HBs抗原の消失」に至った症例は、64週時、ADV-TDF群では0%であったが、TDF-TDF群では48週以降、3%から5%に増加し、有意差が認められた ($p = 0.004$)。一方、「HBs抗体の出現」まで至った症例は、ADV-TDF群では64週時に0%であったが、TDF-TDF群では48週以降、1%から2%に増加していた ($p = NS$)。

本試験における安全性については、投与後72週までの薬剤に起因する重篤な有害事象およびグレード3/4の臨床検査値異常については、両群間で顕著な差は認められなかった (表8)。また、ADV-TDF群で1%にクレアチニン0.5 mg/dL以上の増加が認められたが、これ以外には、両群においてクレアチンクリアランス < 50 mL/minを示す症例は認められず、腎関連の有害事象による投与中止例も認められなかった。

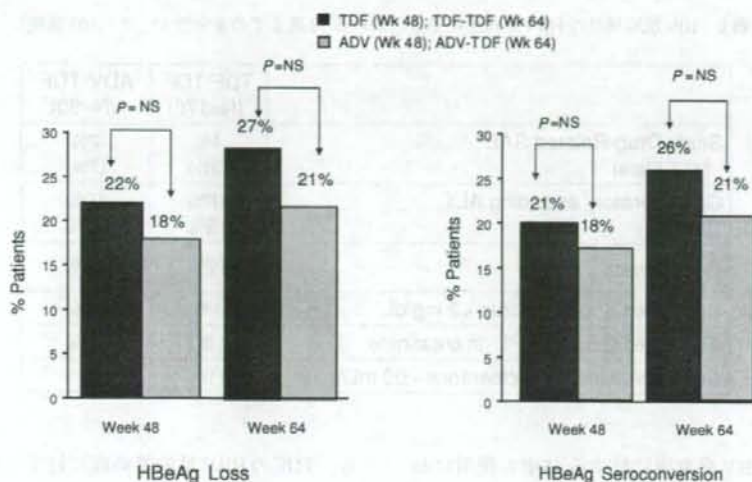


図9 投与後48週および64週におけるHBeセロコンバージョン (103試験)

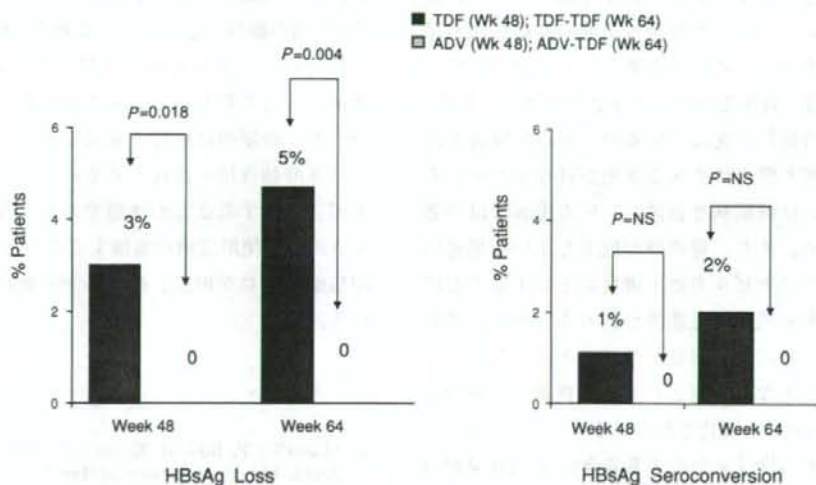


図10 投与後48週および64週におけるHBsセロコンバージョン (103試験)

以上より、HBe抗原陽性のHBV単独感染患者において、TDFは効果が強力であり、HBV DNAの抑制に関しては、TDFの方が、ADVより優れていることが示された。また、TDFは、ADVと同様に忍容性や安全性が良好であることが示された。さらに、102試験および103試験の結果より、TDF投与後24週時にウイルスが検出限界未満に至っていないということは、TDFの治療失敗を予知させるものではなく、TDFを継続投与することにより、ウイルスが検出限界未満にコントロールされるというベネフィットがある。

3. TDFの安全性

概説した2試験の安全性については試験毎に記載したが、これらの試験において、TDFの安全性はADVと同様であり、忍容性が高いことが示された。これまでのHIV/HBV合併例におけるTDFの使用経験においても、特記すべき重篤な副作用は報告されていない。また、TDF投与中、ALTの上昇を示した症例が認められているが、肝不全に至った症例はない。

TDFの最も注意すべき副作用として、腎障害がHIV感染症患者で報告されているが、今回の2試験を

表8 HBe抗原陽性のHBV単独感染患者における72週までの安全性データ (103試験)

	TDF-TDF (N=176)	ADV-TDF (N=90)
Study Drug-Related SAE (ALT Flare)	4% (3%)	7% (7%)
G3 Laboratory excluding ALT	18%	10%
G3 ALT	15%	10%
G4 Laboratory	12%	11%
Confirmed ↓ phosphorus <2 mg/dL	1%	1%
Confirmed 0.5 mg/dL ↑ in creatinine	0	1%
Confirmed creatinine clearance <50 mL/min	0	0

含め、これまでHBV感染症に対するTDFの使用において腎機能の明らかな変動の報告はない。

TDF投与中に発現した腎障害の多くは可逆的であることが報告されているが、TDFを投与する場合には、血中クレアチニンや血中リン等の変動を注意深く観察し、異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うことが必要である。最近、リスク因子の検討が進んでいるが、腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者、あるいは糖尿病を合併している患者では注意すべきである。また、腎機能が低下している患者においては、テノホビルの血中濃度が上昇することによる副作用を発現する可能性があることから、添付文書通りの投与間隔の調節が必要である。なお、この他、TDFの主な副作用としては、鼓腸、下痢などの消化器系の症状が報告されている。

また、TDFの投与を中断する場合には、HBVが再増殖するおそれがあるので、十分注意が必要である。特に、非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意が望まれる。

おわりに

現在、本邦におけるB型慢性肝炎に対する抗ウイルス薬としてインターフェロンとLAM、ADVおよびETVの4剤が使用可能である。TDFは、既に、HIV/HBV合併例に対する多剤併用療法(HAART)として、海外の主要なガイドラインで選択されるべき薬剤として位置付けられており、本邦においても第一選択薬の一つと位置付けられている。しかしなが

ら、TDFのHBV単独感染症に対する適応は、本邦では、まだ得られていない。

今回、5年間の観察が計画されているTDFの第Ⅲ相試験の中間成績を報告したが、これらの試験はさらに8年間の観察がされるようである。核酸アナログの耐性プロファイルや完全寛解に至る効果の強さは、薬剤によって異なっていることから、どのような使い方が、長期的に耐性の発現を最小にし、最大のウイルス抑制作用を持続させるのにベストであるのかを明らかにすることが課題である。今後、核酸アナログの長期使用成績が集積することで、「ベストな長期核酸アナログ療法」の評価が可能になると考えられる。

文 献

- 1) Maecellin P, Buti M, Krastev Z, *et al.*: A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir DF(TDF) versus Adefovir Dipivoxil(ADV) for the treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B(CHB): Study GS-US-174-0102. AASLD November 2-6, 2007. Abst. LB2.
- 2) Maecellin P, Jacobson I, Habersetzer F, *et al.*: Tenofovir Disoproxil Fumarate(TDF) for the Treatment of HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B: Week 72 TDF Data and Week 24 Adefovir Dipivoxil Switch Data (Study 102). EASL April 23-27, 2008. Oral Presentation #1602
- 3) Heathcote J, Gane E, DeMan R, *et al.*: A randomized, double-blind, comparison of Tenofovir DF(TDF) versus Adefovir Dipivoxil(ADV) for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B(CHB):Study GS-US-174-0103. AASLD November 2-6, 2007. Abst. LB6.
- 4) Heathcote J, George J, Gordon S, *et al.*: Tenofovir Disoproxil Fumarate(TDF) for the Treatment of HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: Week 72 TDF Data and Week 24 Adefovir Dipivoxil Switch Data (Study 103). EASL April 23-27, 2008. Oral Presentation #1593

感染制御
The Journal of Infection Control and Prevention

<別刷>

◆肝炎シリーズ [1]

B型急性肝炎の現状

四柳 宏 (Hiroshi YOTSUYANAGI)
東京大学医学部附属病院 感染症内科

感染制御 JICP Vol. 4, No. 3(通巻 No.17)(2008年5月20日発行)
・ 271 ~ 274 頁掲載論文

B 型急性肝炎の現状

四柳 宏 (Hiroshi YOTSUYANAGI)
東京大学医学部附属病院 感染症内科

◆ 1. はじめに

これまで健康成人における B 型急性肝炎は、重症化や劇症化する場合を除けば、一過性の経過で治癒する疾患と考えられてきた。しかし、近年急速に増加しつつある欧米型 B 型急性肝炎は、慢性化する場合が少なからずあるとされ、B 型急性肝炎に対する考え方は最近変化してきた。ここでは、最近の日本における B 型急性肝炎の現状、遺伝子型からみた臨床像の違いについて述べる。

◆ 2. 最近の B 型急性肝炎の疫学

1980 年から 2004 年までの 25 年間に国立病院機構肝疾患ネットワーク施設内で散発性急性肝炎として登録された症例数は 3873 例であり、そのうち B 型は 1016 例 (26.2%) であった。2004 年から 2006 年に関しては散発性急性肝炎 334 例中 140 例 (42%) と半数近くが B 型であったと報告された¹⁾。B 型肝炎ウイルスキャリアの数は 1986 年から開始された母子感染防止事業により減少しており、献血者の HBs 抗原陽性率は 0.5% といわれている²⁾。また、針刺しなどの医療行為による感染も病院感染防止対策により減少している。それにもかかわらず、B 型急性肝炎が増加傾向にあることは、日本人のキャリア以外からの感染が増加していることを示唆する。

◆ 3. B 型急性肝炎の感染経路

今日、主要な感染経路として考えられるのは性行為によるものである。なかでも夫婦間以外の性行為感染症 (sexually transmitted disease : STD) としての B 型急性肝炎が問題となってきている。1992 年から 2001 年の全国における B 型急性肝炎の検討では、異性間性交渉が全症例の半数を占め、同性間

性交渉によると推定される症例も約 10% (後述する genotype A では 19%) みられた。さらに異性間性交渉の場合でも、約 30% は相手を特定できない不特定異性間性交渉の症例であったと報告されている^{3,4)}。

なお、輸血後 B 型急性肝炎は 1991 年以降減少している⁵⁾。これは 1989 年から輸血時スクリーニングとして HBs 抗原に加えて HBc 抗体および HBs 抗体が導入されたこと、さらに 1999 年から PCR 法 (nucleic acid test : NAT) によるスクリーニングが導入されたことによるものと考えられる。

◆ 4. HBV genotype

かつて HBV の分類は血清型分類により行われ、共通抗原である a と、対立抗原である d/y, r/w の組み合わせから adr, adw, ayr, ayw のサブタイプに分けられていた。現在は HBV ゲノムの分子系統樹解析から genotype 分類が行われている⁶⁾。HBV は現在までのところ A-H 型の 8 つの genotype に分類され、全塩基配列を比較して株間に 8% 以上の相違が存在した場合に異なった genotype と定義されている⁶⁾。

わが国の HBV キャリアは沖縄、東北地方を除いて genotype C が約 95% を占め、genotype A は 2% 前後である⁷⁾。一方急性肝炎の場合、前述のような感染経路の変遷により、genotype A の HBV 感染が増加している。厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業の平成 17 年度の報告⁸⁾によると、全国の共同研究施設にて B 型急性肝炎 408 例中 HBV genotype を測定しえた 321 例の genotype の頻度は genotype A 82 例 (26%)、genotype B 37 例 (17%)、genotype C 187 例 (58%)、genotype D 10 例 (3%)、genotype E 1 例 (0.3%)、typing 不能 34 例 (11%) であった。同

事業の平成13年度の報告⁵⁾では全国の共同研究施設における調査ではB型急性肝炎における genotype A の割合は9.6%と報告されており、genotype A のHBV感染が増加傾向であるといえる。genotype A は主に北西ヨーロッパ、北アメリカ、中央アフリカに多く見られることから、これらの国々から来日して風俗営業店で働いている外国人との性交渉による感染が考えられる。

◆5. 欧米型B型肝炎の経過

通常の一過性の経過をとる症例の場合、感染から1~6ヶ月の潜伏期間を経て発症し、初発症状としては、全身倦怠感、黄疸、食欲不振を認めることが多い。HBs抗原の出現後数週間たってから血中トランスアミンアゼやビリルビンの上昇がみられる。HBe抗原は早期に陰性化し、HBe抗体へとseroconversionする。HBV-DNAは病初期に上昇し、その後次第に低下する。HBs抗体はHBs抗原が消失してから2~3ヶ月後に出現する。HBs抗体が出現しない症例が約1割存在する。

冒頭でも述べたように、これまで健康成人に発症したB型急性肝炎は、劇症化しなければ自然治癒し、慢性化することは稀であるとされてきた。しかし、genotype AのHBVによるB型急性肝炎が多い欧米では、B型急性肝炎の10%前後がキャリア化するといわれており⁹⁾、厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究班の平成17年度の報告⁹⁾においても、genotype Aの症例は14.6%が慢性化していた。この報告では他のGenotypeでも5%程度の症例が慢性化しており、大学病院や地域基幹病院での症例の集計に基づくものであることを考慮すると、実際の慢性化率より高い可能性はあるが、genotype Aはgenotype B、genotype Cと比較し慢性化しやすいというこれまでの報告¹⁰⁻¹²⁾に一致するものであった。急性肝炎が慢性化する機序として、宿主側の要因であるHLAとの関連が指摘されているが、Genotype Aによる感染が慢性化しやすい理由については現時点では不明である。いずれにしても、経過中HBV-DNAやHBsAgの陰性化が遅れる場合は、慢性化を考える必要がある。

B型急性肝炎の経過で慢性化の他に問題となるのは、重症化、劇症化であるが、本邦においてはgenotype Aによる重症化例は報告されていない。これはgenotype AのHBVの立体構造上の特性から、重症肝炎、劇症肝炎において重要な役割を持っているprecore領域の1896番目の塩基の変異が起りにくいこと、感染経路から考え、遺伝子変異の少ない若年例からの感染が多いからだと推定される。

◆6. 治療にあたっての問題点

B型急性肝炎は性感染症であり、他の性感染症との合併感染の危険性がある。ことにgenotype Aの感染では、不特定多数との性交渉歴を有する例が多く、他の性感染症との合併の危険性は高い。

B型急性肝炎が重症化、遷延化する場合にはラミブジンを中心とする核酸アナログの投与がこれまで行われ、有効であることが示されてきた^{13,14)}。最近ではエンテカビルの投与が行われる例が多い。しかしながら、ラミブジンはHIV治療においてキードラッグとなる薬剤であり、エンテカビルにも抗HBV活性があることが報告されている¹⁵⁾。従ってこれらの薬剤を使用する前には、HIVの検査を行うことが必須である。我々が2006年からの2年間で経験したB型急性肝炎37例中4例が肝炎の経過が遷延化し、核酸アナログの投与が必要と考えられた。これら4例に対してHIV抗体検査が行われ、うち2例がHIV抗体陽性であった。現在B型急性肝炎の症例に対してHIV抗体の検査を全例に行う施設はほとんどないと思われるが、こうした現状を考えると、今後は核酸アナログの投与を予定している例ばかりでなく、すべてのB型急性肝炎症例に対し、HIV抗体の検査を行うことが望ましい。

◆7. HBVワクチンの投与について

欧米型と呼ばれるgenotype Aの急性肝炎が若年層を中心に増加し、その1割前後が慢性化する現状に対しては、十分な教育、啓蒙が最も大切である。その一方でUniversal Vaccinationに関する議論が行われるようになってきている。現在日本では母児感染

の防止のため、B型肝炎ウイルスキャリアの母親の出産に際して、児に対してHBIGとHBワクチンを保険で接種しており、母子感染は大幅に減ってきている。日本以外の各国では、水平感染防止のために若年者を対象としたHBワクチンの接種が既に行われており、今後は日本でも水平感染の防止を念頭においたワクチン接種を検討するべきであろう。

現在本邦で使用されているものは、遺伝子組み換えワクチンであり、genotype AのHBVをもとに作られたもの（ヘプタボックス®）、genotype CのHBVをもとに作られたもの（ビームゲン®）、その中間のもの（HBワクチン「明乳」®）がある。Genotype間で抗体との結合に大切なa determinant部位の構造に大きな差異はないため¹⁶⁾、どのGenotypeのワクチンであっても十分量の抗体があれば、HBVの感染防御は可能であると思われるが、ワクチン接種を受けた人の約1割は抗体陽性とならない点¹⁷⁾、一部のHBV株には抗体との結合に大切なa determinant部位に変異があり、ワクチンでは感染が防御できない点¹⁸⁾が問題点として残っており、Universal Vaccinationに際しては、十分な検討が必要であろう。

〔参考文献〕

- 1) 国立病院機構共同臨床研究 本邦における急性肝炎の疫学調査および欧米型B型肝炎とE型肝炎の発生状況に関する研究(矢野公士班):平成18年度報告書, p2
- 2) Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, Komiya Y, Mizui M, Yamanaka R, Suzuki K, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirol*. 2004;47(1):32-40.
- 3) Yotsuyanagi H, Okuse C, Yasuda K, Orito E, Nishiguchi S, Toyoda J, Tomita E, Hino K, Okita K, Murashima S, Sata M, Hoshino H, Miyakawa Y, Iino S, for the Japanese Acute Hepatitis B Group: Distinct geographic distributions of hepatitis B virus genotypes in patients with acute infection in Japan. *J Med Virol* 77: 39-46, 2005.
- 4) 四柳宏 急性肝炎の疫学的変遷 B型急性肝炎の疫学的変遷 肝・胆・膵 47, p 617-622
- 5) 厚生労働省肝炎連絡協議会:平成13年度報告書, p36-37.
- 6) Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, RI Sastrosoewignjo, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M: Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 69: 2575-2583, 1988.
- 7) Orito E, Ichida T, Sukegawa H, Sada M, Horiike N, Hino K, Okita K, Okanoue T, Iino S, Tanaka E, Suzuki K, Watanabe H, Hige S, Mizokami M: Geographic distribution of hepatitis B virus (HBV) genotype in patients with chronic HBV infection in Japan. *Hepatology* 34: 590-594, 2001.
- 8) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(熊田博光班):平成17年度報告書, p25-30
- 9) Sherlock S DJ: Disease of the Liver and biliary system, 10th edn.: Blackwell Scientific Publications. 265-392
- 10) Kikuchi K, Niitsuma H, Ishii M, Julieta G. Cervantes, Shang Hong, Ojima T, Suzuki C, Kobayashi T, Ueno Y, Kobayashi K, et al: Geno epidemiology and its relationship to clinical features in patients infected chronically with hepatitis B virus (HBV). *Hepatol Res* 17: 43-55, 2000.
- 11) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H: Clinical characteristics of patients infected with hepatitis B virus genotypes A, B, and C. *J Gastroenterol* 37: 35-39, 2002.

- 12) Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Suzuki Y, Hosaka T, Saitoh S, Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Someya T, Matsuda M, Sato J, Kumada H : Clinical features of hepatitis B virus genotype A in Japanese patients. *J Gastroenterol* **38** : 656-662, 2003.
- 13) Santantonio T, Mazzola M, Pastore G. Lamivudine is safe and effective in fulminant hepatitis B. *J Hepatol* **30** : 551 - 3, 1999.
- 14) Torii N, Hasegawa K, Ogawa M, Hashimoto E, Hayashi N : Effectiveness and long-term outcome of lamivudine therapy for acute hepatitis B. *Hepatology Research* **24** : 34-41, 2002
- 15) McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M, Xing S, Bhat S, Hale B, Hegarty R, Chong CR, Liu JO, Siliciano RF, Thio CL. The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med*. 2007; **356**:2614-21.
- 16) Aono J, Yotsuyanagi H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Fujie H, Shintani Y, Moriya K, Okuse C, Suzuki M, Yasuda K, Iino S, Koike K. Amino acid substitutions in the S region of hepatitis B virus in sera from patients with acute hepatitis. *Hepatol Res* **37**:731-9, 2007.
- 17) Zuckerman JN. Nonresponse to hepatitis B vaccines and the kinetics of anti-HBs production. *J Med Virol*. 1996 Dec; **50**(4):283-8.
- 18) Locarnini S. Molecular virology and the development of resistant mutants: implications for therapy. *Semin Liver Dis*. 2005;**25** Suppl 1:9-19.

著者連絡先

四柳 宏 (Hiroshi YOTSUYANAGI)

東京大学医学部附属病院 感染症内科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

HIVとの重感染に対して

四柳 宏* 小池 和彦*

索引用語：HAART, 多剤併用療法, Telbivudine

1 はじめに

B型肝炎ウイルス (HBV) の複製過程にはRNAからDNAへの逆転写が含まれており、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) と類似している。さらに、現在HIV感染症に対して行われるHAART (Highly Active Anti Retroviral Therapy) と呼ばれる多剤併用療法のほとんどに、逆転写酵素阻害薬が含まれる。逆転写阻害薬の中にはHBV, HIVの双方に活性を有するものが存在するため、HBV, HIVの合併例での治療にあたっては十分な注意が必要である。

HIVとHBVとの重感染例は、今後増加していく可能性が高く、B型肝炎の診療にあたる際にはHIVに関する知識も必要となりつつある。本稿ではこうした点に関して概説する。

2 本邦におけるHIV感染者の現状

本年2月の厚生労働省エイズ動向委員会の報告によれば、2007年に新たに報告された

HIVの感染者数(速報値)は、前年より96人増えて過去最多の1,048人だった。新たに発症が確認されたエイズ患者も400人で過去2番目に多かった。この結果、平成19年12月30日現在のHIV感染者は凝固因子製剤による者1,438名、それ以外の者9,392名の計10,830名となった。

これまで本邦のHIV感染者におけるウイルス肝炎の合併率に関しての詳細は不明であったため、厚生労働省研究班により全国調査が行われた。5,998名のHIV感染者中377名(6.4%)がHBs抗原陽性であった。また、対象をMSM (Men Sex with Men) 3,213名に絞ると267名(8.3%)がHBs抗原陽性であった¹⁾。これはMSMが原因と考えられるHIV感染者のHCV抗体陽性率4.2%の2倍である²⁾。

3 HIV合併B型肝炎患者の臨床像

HIV感染合併B型急性肝炎は、HIV感染非合併例に比べて慢性化しやすいと海外から報告されている^{3,4)}。一方本邦の成績では臨床

Hiroshi YOTSUYANAGI *et al*: Coinfection with HIV

* 東京大学医学部附属病院感染症内科 [〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]

検査成績や臨床転帰に関して、有意差は認められない⁵⁾。これは東京における急性肝炎の主体が、慢性肝炎への移行が多いGenotype Aになっていること、本邦のHIV感染合併例の多くにおいてCD4数が保たれており、細胞性免疫不全を合併していないからだと思われる。

B型慢性肝炎の臨床経過にHIVが与える影響に関しては、十分なエビデンスはないものの、肝病変の進展を速めるという報告がある⁶⁾。ただし、肝細胞癌の発生は速めない。C型慢性肝炎にHIV感染を合併した場合に、肝硬変さらには肝細胞癌への進展が加速されるという成績とは対照的である。B型慢性肝炎の進展にHIVが影響をおよぼさない理由としては、B型慢性肝炎は活動性の変化が大きく、HIV感染合併の影響が出にくいことが推測されるが、詳細は不明である。

4 抗HIV作用を有する抗HBV薬

現在、本邦で抗HBV薬として使用されている核酸アナログ製剤はLamivudine、Adefovir、Entecavirの3剤である。このうちLamivudineは、強い抗HIV作用を有し、HAARTにおけるキードラッグである。また、Adefovirは通常の治療量(一日10mg)では抗HIV作用はないとされているが、高容量では抗HIV作用を持つ。Entecavirは当初抗HIV作用を有しないとされていたが、弱い抗HIV作用を示すことが昨年報告された⁷⁾。

抗HBV作用を有する核酸アナログ製剤としては以上3種類の他Emtricitabine(商品名エムトリバ)、Tenofovir(商品名ピリアード)があり、両者とも抗HIV薬として本邦で保険認可されている。また、Telbivudineは現在本邦では未発売であるが、欧米では抗HIV作用のない抗HBV薬として既に使用されてい

る。

HIVは薬剤耐性を獲得しやすいウイルスであるため、HIV感染症の治療は多剤併用療法(HAART)により行われる。HIV感染症の治療を単剤で行った場合、数週間で薬剤耐性ウイルスが出現する可能性がある。したがってHIV感染合併B型肝炎の症例に対し、抗HBVおよび抗HIV作用のある核酸アナログを単剤で投与してはいけない。

現在のところ、HIV感染合併B型肝炎の症例に対する抗HBV治療としては、①インターフェロン単独療法、②抗HIV作用のない核酸アナログの単独療法、③抗HIV作用のある核酸アナログの併用療法(HAARTを開始する場合が多い)、④①と②、あるいは①と③の併用療法、が選択肢として考えられる。現在、HIV感染症に対する治療のガイドラインは半年から1年に一度更新されているが、これは、更新時点で使用可能な薬剤を用いて①から④のいずれかを選択するものである。

5 HIV感染合併B型急性肝炎の治療

B型急性肝炎が重症化あるいは慢性化することが予想される場合、本邦ではLamivudineの投与が行われてきた⁸⁾。今後はこうした場合、Entecavirの投与が行われていくものと予想される。

HIV感染者にB型急性肝炎を合併し、重症化あるいは慢性化する可能性がある場合の治療は難しい。4で述べたように、Lamivudineは抗HIV薬の代表であり、Entecavirにも弱い抗HBV作用がある。抗HIV作用が*in vivo*で示されていない核酸アナログ製剤であるTelbivudineの使用が可能になるまでは、Adefovirの常用量(常用量では抗HIV作用はないとされている)を使用することになると思われる。しかし、ガイドライン上の記載も保

険適応もないため、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

6 HIV感染合併B型慢性肝炎

HIV感染を合併したB型慢性肝炎の治療に関してはOARAC (Office of AIDS Research Advisory Council) のWorking PartyであるDHHSの作成したガイドラインが毎年改定されており、HBV感染を合併した場合の治療に関してもその都度改訂が行われている。

昨年12月に改定されたガイドラインでは、HIV-HBV重感染の症例に対してHBVの治療を行う場合、HIV、HBVの双方に活性を有する薬剤を複数使ったHAARTを行うことが推奨されている⁹⁾。具体的にはTenofovir + Emtricitabine、あるいはTenofovir + Lamivudineを含んだ多剤併用療法を行う。また、HIVの治療が必要ない状況、あるいはHIVの治療を避けた方がよい状況ではPeg-interferonの使用が推奨されている。

副作用のため、Emtricitabine、Lamivudine、Tenofovirの中止を余儀なくされる場合は、Peg-interferon、Adefovir、Telbivudineへの切り替えが推奨されている。

また、2008年に出されたEuropean AIDS Clinical Society (EACS)のガイドラインによれば、B型慢性活動性肝炎の症例に対しては、①Peg-interferon、②Telbivudine、③TelbivudineとAdefovirの併用療法、④Tenofovir + LamivudineあるいはTenofovir + Emtricitabineを含むHAART、の4種類の治療が推奨されている¹⁰⁾。今後臨床成績の集積とともに整理されていくものと思われる。

7 おわりに

HIV感染症を合併したHBV感染症の治療は、HBVの単独感染症に比べて複雑である。

本邦の重感染患者は現在の報告からすると約600名と計算されるが、実際はその数倍の患者がいるものと推察される。特に、若年の急性肝炎例で慢性化あるいは重症化が危惧される場合には、核酸アナログ製剤の投与を行う前にHIVの測定を行うことが大切である。HIV感染の合併に気づかずにHBV感染症の治療を行った結果、HIV感染症の治療が難しくなる事態を惹起しないよう注意しなければならない。

文 献

- 1) Koike K, Kikuchi Y, Kato M et al : Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatol Res* 38 : 310-314, 2008
- 2) Koike K, Tsukada K, Yotsuyanagi H et al : Prevalence of coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in Japan. *Hepatol Res* 37 : 2-5, 2007
- 3) Kellerman SE, Hanson DL, McNaghten AD et al : Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *J Infect Dis* 188 : 571-577, 2003
- 4) Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ et al : Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. *Swiss HIV Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17 : 6-13, 1998
- 5) 正木尚彦, 酒匂赤人, 菊池 嘉, 他 : HIV感染者における急性肝炎の転帰-HIV感染者との比較. 厚生労働科学研究費エイズ対策感染事業「HIV感染症に合併する各種疾病に関する研究」平成18年度報告書 : 60-64
- 6) Puoti M, Bruno R, Filice G et al : Natural history of chronic hepatitis B in coinfecting patients. *J Hepatol* 44 : S65-S70, 2006
- 7) McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP et al : The HBV drug entecavir - effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 356 : 2614-2621, 2007
- 8) Tsubota A, Arase Y, Saitoh S et al : Lamivudine therapy for spontaneously occurring severe acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infec-

tion: a preliminary study. Am J Gastroenterol 96 : 557-562, 2001

9) <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

10) Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y et al : the

EACS Executive Committee. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. HIV Med 9 : 82-88, 2008

*

*

*

テノホビルのHBV感染症に対する効果 (海外での最近の知見)



四柳 宏
1986年東京大学医学部医学科卒業。
88年東京大学第一内科入局。98
年聖マリアンナ医科大学内科学講
師。2001年米国ジョージタウン
大学微生物ウイルス学客員研究
員。08年東京大学医学部附属病
院感染症内科准教授。研究テーマ
はウイルス肝炎の分子生物学。

■ **四柳 宏**

東京大学医学部・生態防御感染症学

Key words : HBV 感染症, テノホビル, TDF

Abstract

核酸アナログであるフマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) のB型肝炎ウイルス (HBV) 単独感染患者に対する2つの第III相試験の結果が海外にて報告された。HBe抗原陰性およびHBe抗原陽性のHBV単独感染患者において、TDFは忍容性も良く、アデホビルに比較して優れた抗HBV作用を示した。現在、HBVに対する核酸アナログ療法では、耐性株を獲得した進行症例における薬剤選択が問題となっていることから、海外においてTDFの承認が待ち望まれる。

はじめに

B型慢性肝炎の治療として、現在、海外においてはラミブジン (LAM)、アデホビル (ADV)、エンテカビル (ETV) およびテルビブジン (TBV) の4つの核酸アナログが承認されている。海外の主要な治療ガイドラインにおいては、こ

れら核酸アナログのうち、長期的な効果が認められていること、また比較的、耐性発現が少ないことから、ADVとETVの使用が推奨されている¹⁾。核酸アナログの治療オプションについては、複数の報告において評価されているが、2007年11月にフマル酸テノホビル ジソプロキシル (TDF) のB型肝炎ウイルス (HBV) 単独感染患者における有効性について、2つの第III相試験の結果が海外にて報告された。今回、これらの内容を概説する。

TDFは開環 (acyclic) した糖鎖をもつアデニン誘導体のヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤であり、本邦では2004年3月にHIV-1感染症を適応として承認され、鳥居薬品株式会社より「ピリアード[®]錠」として販売されている。これまでの使用経験から、TDFは野性株及びLAM耐性のHBVに対して有意な抗HBV作用を有することが示されている。

Efficacy of Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus: Hiroshi Yotsuyanagi, Division of Microbiology Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine University of Tokyo.

表1 ベースライン時の患者背景

CHARACTERISTIC	TDF (N=250)	ADV (N=125)
Mean Age (years)	44	43
Race		
White	64%	65%
Asian	25%	24%
Male	77%	78%
Mean HBV DNA (log ₁₀ c/mL)	6.86	6.98
Mean ALT (U/L)	128	164
Mean Knodell Necroinflammatory Score	7.8	7.8
Mean Knodell Fibrosis Score	2.3	2.4
Knodell Fibrosis Score = 4 (Cirrhosis)	19%	20%
Genotype		
A	12%	11%
B	9%	14%
C	12%	10%
D	64%	63%

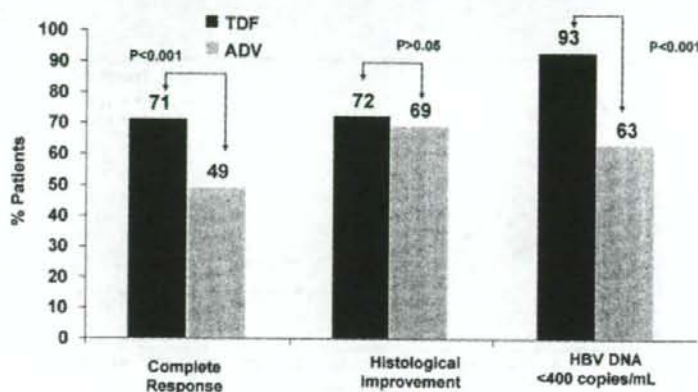


図1 102試験 主要評価項目および副次的評価項目

1. HBe抗原陰性のHBV単独感染患者におけるTDFの抗HBV作用 (Study GS-US-174-0102 ; 102試験)²⁾

本試験は、未治療のHBV単独感染患者 (HBe抗原陰性：pre-core変異を有する患者) 375例を対象に、TDF 300mgの1日1回投与 (以下、TDF群。N=250) とADV 10mgの1日1回投与 (以下、ADV群。N=125) を比較した多施設二重盲検の無作為化コントロール試験である。主要評価項目としては、肝線維化の悪化を伴わず、投与後48週に完全寛解 (血清HBV DNA<400 copies/mL,

かつ組織学的改善：Knodell壊死性炎症スコア2ポイント以上の低下) に至った症例の比率である。

ベースライン時の患者背景は、両群ともに同様であった (表1)。平均HBV DNA量はTDF群 6.86 log₁₀ copies/mL, ADV群 6.98 log₁₀ copies/mLであった。平均ALT値はTDF群 128 U/L, ADV群 164 U/Lであり、Knodell壊死性炎症スコアは両群ともに7.8, Knodell線維化スコアはTDF群 2.3, ADV群 2.4であり、両群ともに約20%が肝硬変を有していた。

投与後48週における主要評価項目および副次

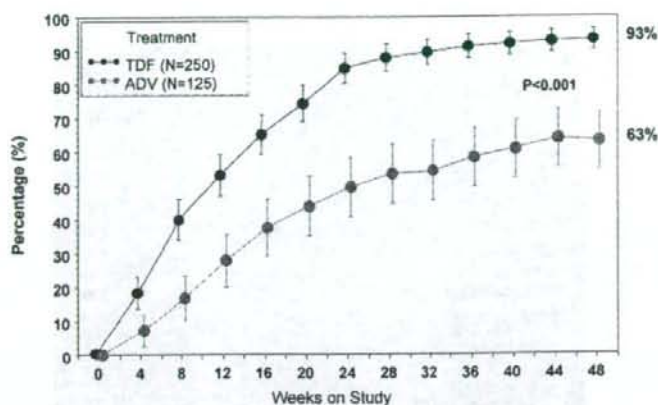


図2 HBV DNA<400 copies/mLに至った症例比率 (Missing=Failure)

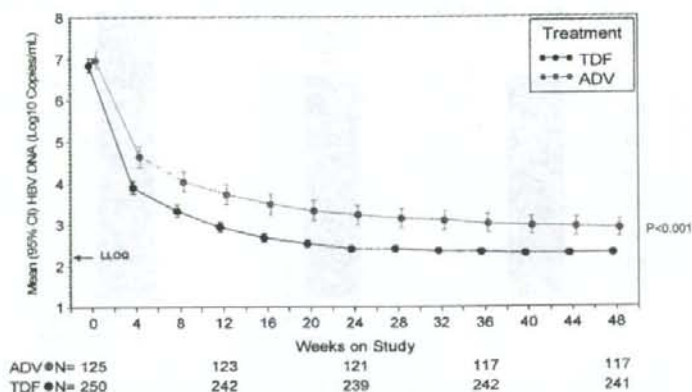


図3 平均HBV DNA量の推移

的評価項目のまとめを図1に示した。完全寛解に至った症例の比率は、TDF群は71%であり、ADV群の49%に比較して、有意に高率であった ($p < 0.001$)。また、HBV DNA < 400 copies/mLに至った症例の比率は、TDF群が93%であり、ADV群の63%に比較して、有意に高率であった ($p < 0.001$)。図1、図2)。一方、組織学的改善においては、TDF群が72%、ADV群が69%であり、両群で明らかな差は認められなかった (図1)。図3は平均HBV DNA

量の減少の推移を示したものであるが、TDF群の方が有意に減少が大きいことが分かる。また、ALTの正常化は、両群ともに77%に認められた (図4)。

投与後48週時にTDF群においてHBV DNA \geq 400 copies/mLであった8症例について耐性検査を実施したが、TDF耐性にかかわる変異は認められなかった。

本試験における安全性については、グレード2-4の有害事象では両群間で明らかな差を認めな