

201030027A

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

**B 型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤
テノホビルの有効性・安全性に関する検討**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三田 英治

平成 23(2011)年 3 月

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

**B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤
テノホビルの有効性・安全性に関する検討**

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三田 英治

平成 23(2011)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

1. 三田 英治
B 型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性
・安全性に関する検討 1

II. 分担研究報告書

1. 室 豊吉
B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療の反応性 —中間解析の結果— 11
2. 脇岡 泰三
エンテカビル耐性株出現が疑われた B 型慢性肝炎の一例 15
3. 小松 達司
B 型慢性肝疾患に対するラミブジン・アデホビル併用療法の反応性
—中間解析の結果— 21
4. 八橋 弘
ラミブジン+アデホビル併用療法反応不良に関わる因子の検討 25
5. 眞野 浩
アデホビルの腎毒性に関する検討 —共同研究中間解析より— 29
6. 佐藤 丈顕
アデホビルで Fanconi 症候群をきたした 4 例 32
7. 太田 肇
アデホビルにより薬物性腎障害・肝障害をきたした 1 例 35
8. 中牟田 誠
HBV/HIV 重複感染者に対する HAART 治療成績 —テノホビルを含む
メニューでの中間解析結果— 39
9. 正木 尚彦
ラミブジン耐性を有する HBV と HIV の重複感染例に対するテノホビル
投与の有用性に関する研究 46
10. 島田 昌明
TDF/FTC を含む HAART を施行した HBV/HIV 重複感染例の検討 48
11. 黒川 幸典
「ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良の B 型慢性肝疾患に対する
テノホビルの切替試験」の試験デザイン 51
12. 小林 正和
ラミブジン・アデホビル両剤耐性化した症例に対する他の核酸アナログ
への切り替え効果 58

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	62
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	66

研究協力者

石橋 大海	国立病院機構 長崎医療センター
大原 行雄	国立病院機構 北海道医療センター
矢倉 道泰	国立病院機構 東京病院
高野 弘嗣	国立病院機構 呉医療センター
山下 晴弘	国立病院機構 岡山医療センター
林 亨	国立病院機構 善通寺病院
林 茂樹	国立病院機構 災害医療センター
齋藤 晃	国立病院機構 西埼玉中央病院
渡部 幸夫	国立病院機構 相模原病院
米田 俊貴	国立病院機構 京都医療センター
古賀 満明	国立病院機構 嬉野医療センター
高橋 正彦	国立病院機構 東京医療センター
山本 哲夫	国立病院機構 米子医療センター
杉 和洋	国立病院機構 熊本医療センター
酒井 浩徳	国立病院機構 別府医療センター
蒔田富士雄	国立病院機構 西群馬病院
竹崎 英一	国立病院機構 東広島医療センター
西村 英夫	国立病院機構 旭川医療センター
加藤 道夫	国立病院機構 南和歌山医療センター
高木 均	国立病院機構 高崎総合医療センター
平嶋 昇	国立病院機構 東名古屋病院

I . 総括研究報告

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）

総括研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

主任研究者 三田英治 国立病院機構 大阪医療センター 消化器科科长

研究要旨 B型慢性肝疾患に対し核酸アナログ治療が使われ、長期投与例が増加するにつれ、多剤耐性化例や多剤反応不良例を経験するようになった。しかし日本で保険認可されている核酸アナログは3剤に限られている。初年度はまず現状を総括し、テノホビルの必要性和安全性を検証した。

1) 核酸アナログ naïve 例に対するエンテカビルの反応性は良好であったが、長期投与例の中から耐性化例が出現した。

2) ラミブジン・アデホビル併用療法でも反応不良例から両剤耐性化例が出現し、すでに他剤への切り替え効果が確認された。

これらのケースにテノホビルが必要と考えられる。一方、安全性に関して、テノホビルおよび類似の構造をとるアデホビルに腎障害の副作用が観察されたが、減量・中止によって対応可能であった。

現在、ラミブジン・アデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビルへの切り替え試験が進行中である。

研究分担者（報告書順）

室 豊吉	大分医療センター
肱岡 泰三	大阪南医療センター
小松 達司	横浜医療センター
八橋 弘	長崎医療センター
眞野 浩	仙台医療センター
佐藤 丈頭	小倉医療センター
太田 肇	金沢医療センター

中牟田 誠	九州医療センター
正木 尚彦	国立国際医療研究センター
島田 昌明	名古屋医療センター
黒川 幸典	大阪大学大学院医学系 研究科消化器外科学
小林 正和	まつもと医療センター 松本病院

A. 研究目的

B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療において、本邦では naïve 例に対してはエンテカビルが推奨されている。しかし、エンテカビル認可前は、ラミブジンが頻用

され、ラミブジン耐性化例に対してはアデホビルの併用が推奨されていた。しかし、長期投与例の中には反応が不良で、両剤に耐性化を示す症例が出てきており、テノホビルの適応と考えられる。テノホビルの必

要な症例を見直し、またすでにテノホビルの導入を試みた症例の解析も行った。

日本では HIV 感染症に対しテノホビルが保険認可を受けているが、最もポピュラーな副作用である腎機能障害に関する解析を加えた。テノホビルはアデホビルから派生した薬物で、当然構造が酷似し、腎障害の副作用も共通している。アデホビルの腎障害を学ぶことは、テノホビルを使用する場合の参考になるため、この点についても検証した。

B. 研究方法

主任研究施設＋研究分担施設の多施設で収集したデータをもとに、テーマ別に解析した。また、一部の研究分担者には個別施設のデータに関する研究成果を報告いただいた。その結果を文献とともに報告する。

C. 研究結果

C-1. テノホビルの必要な症例の抽出と臨床試験対象の決定

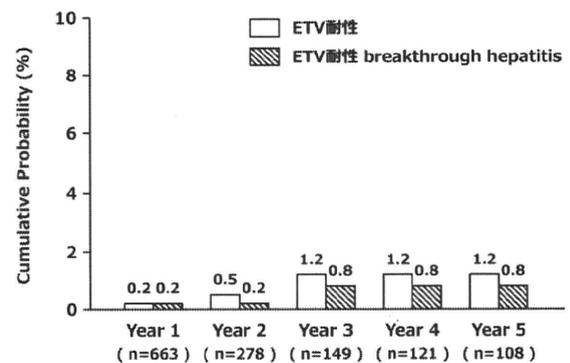
B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療では、naïve 例に対しては強力な抗 HBV 活性と低い耐性化率 (図 1A) からエンテカビルが推奨されている。

一方、ラミブジン耐性例でエンテカビルへの切り替えを行うと、耐性化が高率に観察される (図 1B)。そのため、ラミブジン耐性化例に日本ではアデホビルの使用が推奨されている。AASLD's HBV Practice Guidelines (表 1) ではラミブジン耐性例に対し、アデホビルもしくはテノホビルの併用が推奨されており、さらにその場合、アデホビルよりもテノホビルの優越性が

示されている (図 2、3)。したがって、テノホビルが使用可能であれば (かつ副作用の発現に差がなければ)、テノホビルの併用が考慮されるべきである。

図 1. 核酸アナログ naïve 例 (A) およびラミブジン耐性例 (B) に対するエンテカビル耐性化率の文献報告 (Tenney DJ, et al. Hepatology. 2009;49:1503-1514.)

(A)



(B)

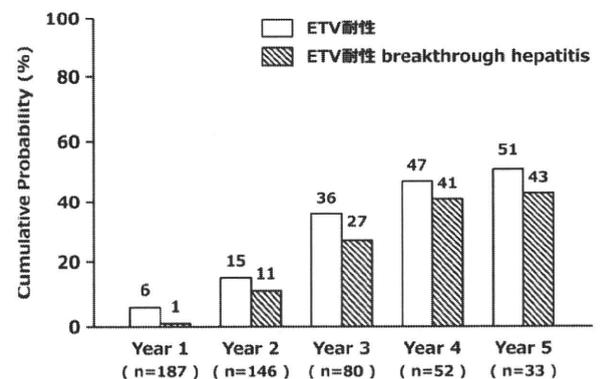


表 1. AASLD's HBV Practice Guidelines による核酸アナログ耐性に対する対処法

ラミブジン耐性	▶ アデホビルもしくはテノホビルの併用 ▶ ラミブジンを中止し、エムトリシタピン ・テノホビルの合剤に切り替え
アデホビル耐性	▶ ラミブジンの併用 ▶ アデホビンを中止し、エムトリシタピン ・テノホビルの合剤に切り替え ▶ テンテカビルに切り替えるか、併用する
エンテカビル耐性	▶ テノホビルもしくはエムトリシタピン ・テノホビルの合剤に切り替え
テルビブジン耐性	▶ アデホビルもしくはテノホビルの併用 ▶ テルビブジンを中止し、エムトリシタピン ・テノホビルの合剤に切り替え

図 2#. ラミブジン耐性例に対するアデホビル vs. テノホビルの効果比較 (HBV-DNA < 400 copies/mL となる頻度)

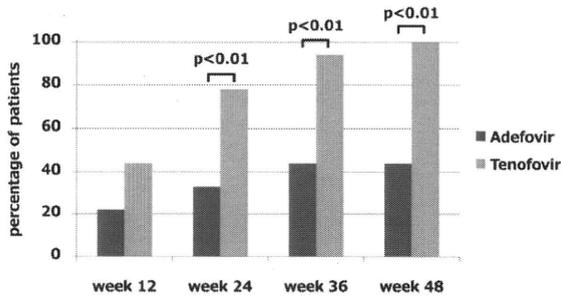
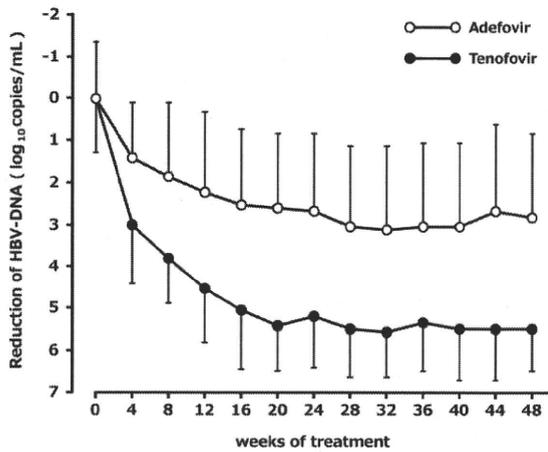


図 3#. ラミブジン耐性例に対するアデホビル vs. テノホビルの効果比較 (経時的な抗 HBV 効果)



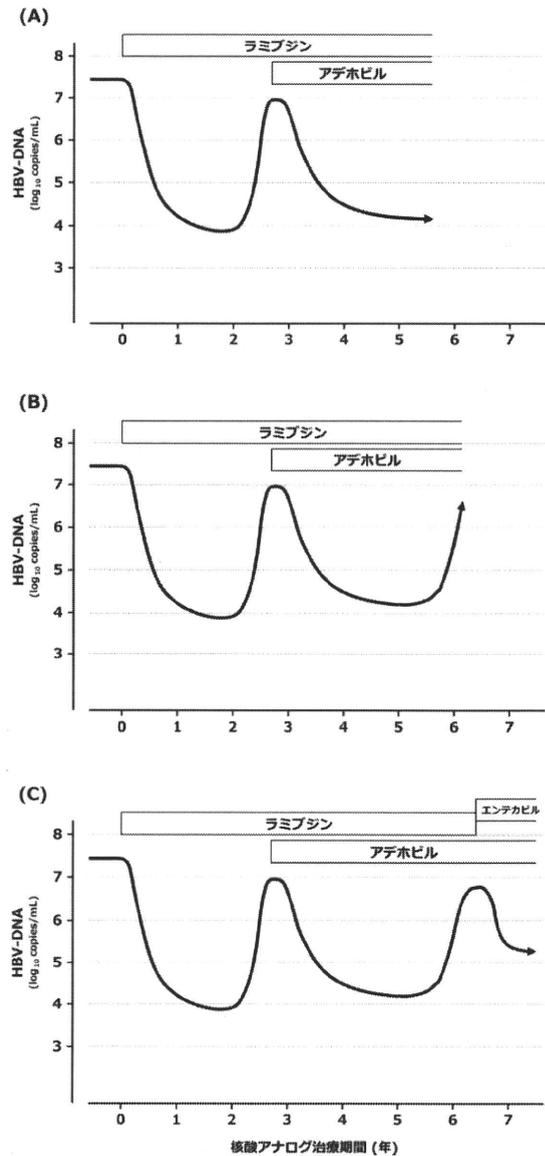
#. van Bömmel F, et al. Hepatology. 2004;40:1421-1425.

以上より、テノホビルの使用が必要な対象は次の通りと考えられた。ラミブジン耐性に対しアデホビルを併用し、① 反応が不良な症例 (図 4A)、② その後 ラミブジン・アデホビル両剤に耐性化した症例 (図 4B)、③ 両剤耐性化したためラミブジンをエンテカビルに切り替えるも効果が限定的なケース (図 4C)、が想定される。

研究グループ多施設のラミブジン・アデホビル併用療法の長期治療成績では、HBe 抗原陰性例の HBV-DNA 抑制効果は良好であった。一方、HBe 抗原陽性例では約 4 分の 1 が HBV-DNA 抑制効果不良で、こ

の中から耐性化例が出現するものと思われる。(横浜医療センターの小松達司班員の報告)

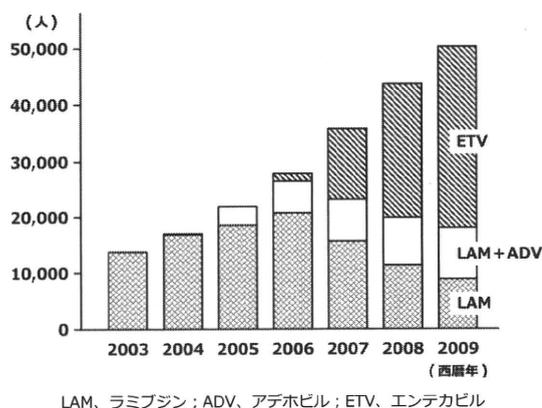
図 4. テノホビルが必要と考えられる対象 I



長崎医療センターの八橋弘班員・長岡進矢班員の個別研究でも、ラミブジン・アデホビル併用療法の効果不良に関わる因子は、併用開始時の HBe 抗原陽性、HBV-DNA 量 : 6.5 log copy/ml 以上、ALT 値 : 80 IU/ml 未満であった。

次に核酸アナログの使用患者数を示す(図5)。2000年にラミブジンが保険認可され、2004年にはラミブジン耐性例に対しアデホビルの併用が認められるようになった。2009年におけるラミブジン・アデホビル併用療法患者は9,100人強で、その約20%が反応不良例と考えられる。ラミブジン単独治療例が9,000人弱で、核酸アナログ naïve 例に対しては2006年に保険認可されたエンテカビルが使われるため、今後この数字が増えることはない。したがって、ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例は10,000人程度と予想される。

図5. 日本におけるB型肝炎に対する核酸アナログ投与患者数



今回、本研究では、ラミブジン・アデホビル併用療法を行い、2年を経過してもHBV-DNAが $4.0 \log_{10}$ copies/mL未満にならない症例を「反応不良例」と定義し(図4A)、アデホビルをテノホビルに切り替え、その有効性を検討することとした。

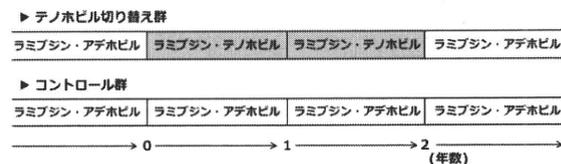
両剤耐性化例(図4B)は最もテノホビルを必要としている集団であるが、試験実施に必要な症例数の確保が困難であったこと、また両剤耐性化に対しラミブジンを

エンテカビルに切り替える(図4C)などの対応策が既に講じられていることから、pilot study 的な検討にすることとした。

C-2. テノホビル比較試験の立案

大阪大学の黒川幸典班員とともに、臨床試験の立案・プロトコールの作成をした。まず医師主導の治験を考えたが、予算規模の問題で治験という形式をとらないこととした。また、無作為2群比較試験を当初勘案したが、共同研究グループの「ラミブジン・アデホビル併用療法」患者数動向調査から、脱落症例を考慮するとone armの試験にすることとした。また試験期間は原則2年間として立案した(図6)。

図6. 比較試験の概要



比較試験では、2年目でHBV-DNAが測定感度下限を下回ることをprimary endpointとしたが、切り替え6ヶ月目および1年目で中間解析を行うこととした。最近まで本試験のように、ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例に対するテノホビルへの切り替え成績の報告はなかった。しかし最近、反応不良22例のテノホビル切り替え効果の成績が報告された(図7)。この成績を見る限り、中間解析でもアデホビル併用の継続に比し、テノホビル切り替えの有効性は示せるものと考えられる。

図 7. ラミブジン・アデホビル併用療法反応不良例に対するアデホビル→テノホビル切り替え成績の文献報告 (Patterson SJ, et al. Gut. 2011;60:247-254.)

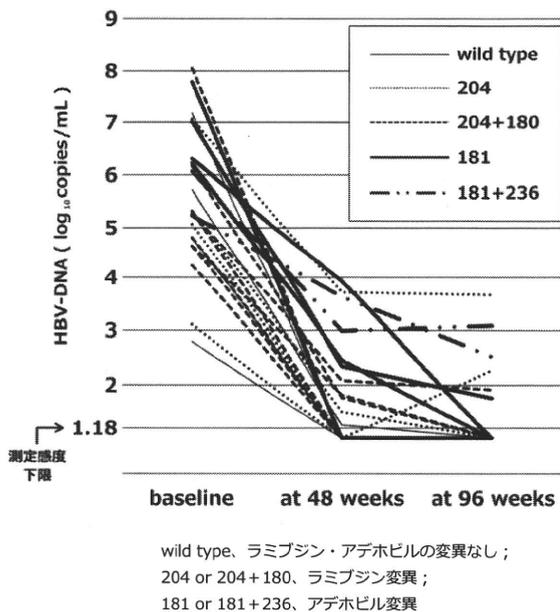
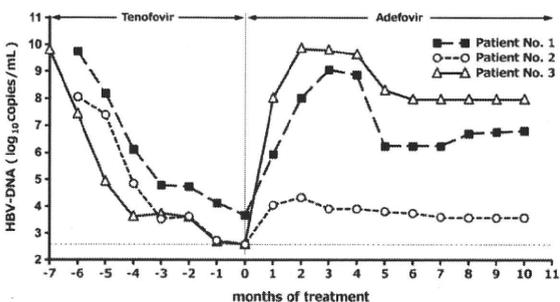


図 8. テノホビルをアデホビルに戻した際の HBV-DNA 再上昇の報告 (van Bömmel F, et al. Hepatology. 2005;42:239-240.)



ただ課題としては、試験期間を2年間に設定せざるをえなかったことである。試験終了後、テノホビルをアデホビルに戻すことによって、一部の症例では HBV-DNA の再上昇が予想される (図 8)。必ずしも ALT 上昇を伴うわけではないが、試験計画書を minor change し、できる限り roll over study を実施したい。

臨床試験に関しては、テノホビル切り替え群の症例数を 25 例に設定し、初年度の

研究組織以外の施設にもあらたに研究に参加いただき、目標症例数の確保が可能であった。次年度には、中間報告が可能である。

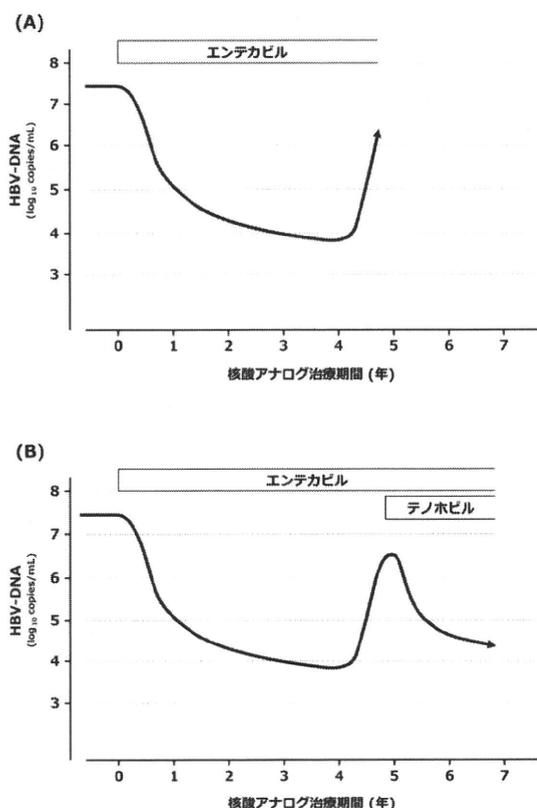
C-3. 反応不良例以外の検討

実際、本共同研究で、ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例から両剤耐性化例が出現していた。その中で、(1) 耐性化例に対しアデホビルをテノホビルに切り替えた症例、(2) 耐性化例に対し一旦ラミブジンをエンテカビルに切り替えたものの効果が限定的であったため、さらにアデホビルをテノホビルに切り替えた症例があり、テノホビル認可の必要性を示していた。

まつもと医療センター松本病院・小林正和班員からの報告は後者で、その症例はラミブジン・アデホビル併用療法を導入し、31ヶ月目の HBV-DNA の底値 $3.8 \log_{10}$ copies/mL を境にして、両剤に耐性化した。その後、一旦ラミブジンをエンテカビルに切り替えたものの HBV-DNA は $8.1 \log_{10}$ copies/mL から $4.8 \sim 5.0 \log_{10}$ copies/mL まで低下し停滞した。その後、アデホビルをテノホビルに切り替えたところ、 $1 \log_{10}$ copies/mL の低下を認め、現在も経過観察中である。

この2パターン以外に、テノホビルが必要なケースを認めた。核酸アナログ naïve 例に対しエンテカビルを使用した際、耐性化率が低いとは言え、5年で1~2%は耐性化する (図 9)。

図 9. テノホビルが必要と考えられる対象 II



実際、共同研究グループの成績をまとめると（大分医療センターの室豊吉班員の報告）、エンテカビル導入 20 ヶ月目の HBV-DNA 安定化率（HBV-DNA < 3 log₁₀ copies/mL の比率）は HBe 抗原陽性例で 84.1%、HBe 抗原陰性例で 90.5% と高率であった。

耐性化率は低いとは言え、長期投与例が増えると共同研究グループの中からも、反応不良例や耐性化例が報告された（大阪南医療センター・脇岡泰三班員の報告）。

図 9B のエンテカビル耐性化例はテノホビルの使用が最も期待される症例である。しかし、「アデホビルをテノホビルに切り替える」場合、共通の腎障害を持つ薬剤間の切り替えのため、試験を実施する側も保険適応外薬剤を使用するリスクは小さい

と言える。しかし、エンテカビル耐性例にテノホビルを追加併用する場合、腎障害の可能性のある保険適応外薬剤をあらたに投与するため、（重症化予防・救命目的で用いるケースを除いて）臨床研究としてはリスクがあり、本研究グループでの個別研究は行わないこととした。

C-4. テノホビルおよびアデホビルの腎障害に関する検討

テノホビルはアデホビルから派生した薬剤で、構造は酷似している。腎障害も共通であるが、テノホビルの腎障害はアデホビルより軽微とされる。

まず、アデホビルの腎障害を共同研究グループで検証した（仙台医療センター・眞野浩班員の報告）。ラミブジン耐性例に対しアデホビルを併用したところ、10%強でクレアチニン 0.3 mg/dL 以上の上昇を認め、アデホビル併用時には厳密な腎機能の follow-up が必要であった。また小倉医療センターの佐藤丈顕班員からは、ラミブジン・アデホビル併用療法例から発症した Fanconi 症候群が報告された。既報よりも頻度が高い可能性が示唆され、血中 P 値、尿所見、骨の痛みなど綿密な検査をする必要があると考えられた。アデホビルによる腎障害は原則、減量・中止によって改善するが、個々の症例によっては 2 倍量のエンテカビルに切り替えて、コントロールするケースもあった（金沢医療センター・太田肇班員の報告）。

現在、テノホビルは日本で HIV 感染症治療薬として保険適応を受けている。最近の HAART メニューの傾向として、テノホ

ビル 300mg/日が含まれており、特に HBV/HIV 重複感染例ではテノホビルが抗 HBV 活性を有するため合理的である。HBV/HIV 重複感染例に対するテノホビルの使用経験を国立国際医療研究センターの正木尚彦班員、九州医療センターの中牟田誠班員、名古屋医療センターの島田昌明班員から個別に報告いただいた。

HIV 重複感染例において使用されるテノホビルでも低頻度ながら腎機能障害を認めた。しかし、テノホビルの減量・中止によって、腎機能は改善した。

D. 考察

B 型慢性肝疾患で核酸アナログ治療を受けている症例の中から、テノホビルの必要な対象を検証した。ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例や両剤耐性化例、エンテカビル単独治療の反応不良例・耐性化例が対象である。一部は pilot study で、その効果は証明されつつある。対象症例数は少ないが、テノホビルの必要性は高く、日本人での有効性を示すことが重要と考えられた。

テノホビルの腎障害は、B 型肝炎に用いるアデホビルや HIV 感染症に用いるテノホビルの経験がいかせると思われ、腎機能の綿密なモニタリングと Fanconi 症候群の知識が重要である。

E. 結論

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療では、長期投与に伴う耐性化例、多剤反応不良・耐性化例が現在の課題といえる。その多くを、テノホビルを導入することによって解決できると思われる。

テノホビルの問題点は軽度の腎機能障害であるが、減量・中止によって改善でき、治療中の厳密な管理が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究業績

1. 書籍

1) 三田英治.

B 型肝炎ウイルスの基礎知識

必ず役立つ！肝炎診療バイブル 改訂版（三田英治，加藤道夫編），メディカ出版，大阪，2010;pp. 106-110.

2) 三田英治.

診断の第一歩と HBV マーカーでのフォローの基本

必ず役立つ！肝炎診療バイブル 改訂版（三田英治，加藤道夫編），メディカ出版，大阪，2010;pp. 111-112.

3) 黒川三佳，三田英治.

B 型慢性肝疾患患者の自然経過「基本編」

必ず役立つ！肝炎診療バイブル 改訂版（三田英治，加藤道夫編），メディカ出版，大阪，2010;pp. 113-116.

4) 三田英治，加藤道夫.

B 型慢性肝疾患患者の自然経過「上級編」

必ず役立つ！肝炎診療バイブル 改訂版（三田英治，加藤道夫編），メディカ出版，大阪，2010;pp. 117-119.

5) 三田英治，加藤道夫.

核酸アナログ

必ず役立つ！肝炎診療バイブル 改訂版（三田英治，加藤道夫編），メディカ出版，大阪，2010;pp. 128-134.

6) 三田英治.

肝細胞癌治療の選択肢

必ず役立つ！肝炎診療バイブル 改訂

- 版 (三田英治, 加藤道夫編), メディ
カ出版, 大阪, 2010;pp. 246-248.
- 7) 三田英治.
その他の治療
必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂
版 (三田英治, 加藤道夫編), メディ
カ出版, 大阪, 2010;pp. 269-271.
- 8) 藤田 実, 伊藤麻里, 三田英治.
急性肝炎の鑑別診断と治療
必ず役立つ! 肝炎診療バイブル 改訂
版 (三田英治, 加藤道夫編), メディ
カ出版, 大阪, 2010;pp. 290-296.
- 9) 加藤道夫, 三田英治.
アデホビルの追加投与によって肝炎
の沈静化が得られているラミブジン
耐性B型慢性肝炎の症例症例から学ぶ
ウイルス肝炎の治療戦略 (工藤正俊,
泉並木編), 診断と治療社, 東京,
2010;pp. 90-94.
2. 論文発表
- 1) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T,
Yakushijin T, Mochizuki K, Fukuda
K, Mita E, Haruna Y, Inoue A, Imai
Y, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y,
Tatsumi T, Kiso S, Kanto T,
Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Amino acid substitution in the core
protein has no impact on relapse in
hepatitis C genotype 1 patients
treated with peginterferon and
ribavirin.
J Med Virol. 2011;83:419-427.
- 2) Ikura Y, Mita E, Nakamori S.
Hepatocellular carcinomas can
develop in simple fatty livers in the
setting of oxidative stress.
Pathology. 2011;43:167-168.
- 3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T,
Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H,
Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y,
Hijioka T, Inada M, Katayama K,
Tamura S, Yoshihara H, Inoue A,
Imai Y, Kato M, Miyagi T, Yoshida Y,
Tatsumi T, Kiso S, Kanto T,
Kasahara A, Takehara T, and
Hayashi N.
Indications and limitations for aged
patients with chronic hepatitis C in
pegylated interferon alfa-2b plus
ribavirin combination therapy.
J Hepatol. 2011;54:604-611.
- 4) Hasegawa H, Fujitani K, Kurokawa
Y, Hirao M, Nakazuru S, Mita E,
Tsujioka T.
Effect of S-1 adjuvant chemotherapy
on survival following recurrence and
efficacy of first-line treatment in
recurrent gastric cancer.
Chemotherapy. 2010;56:436-443.
- 5) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y,
Nakamura Y, Saito A, Yagura M,
Morimoto H, Shimada M, Mita E,
Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E,
Muro T, Sakai H, Nakamuta M,
Abiru S, Yano K, Komori A,
Yatsuhashi H, Nakamura M,
Ishibashi H.
Evaluation of risk factors for
development of cirrhosis in
autoimmune hepatitis: Japanese
NHO-AIH prospective study.
J Gastroenterol. 2011;46 Suppl 1:56-
62.
- 6) Tatsumi T, Takehara T, Miyagi T,
Nakazuru S, Mita E, Kanto T,
Hiramatsu N, Hayashi N.
Hepatitis C virus-specific CD8⁺ T
cell frequencies are associated with
the responses of pegylated interferon
-α and ribavirin combination

- therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection.
Hepatol Res. 2010;41:30-38.
- 7) Nakazuru S, Yoshio T, Suemura S, Itoh M, Araki M, Yoshioka C, Ohta M, Sueyoshi Y, Ohta T, Hasegawa H, Morita K, Toyama T, Kuzushita N, Kodama Y, Mano M, Mita E.
Poorly differentiated endocrine carcinoma of the pancreas responded to gemcitabine: Case report.
World J Gastroenterol. 2010;16:3853-3856.
- 8) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Hagiwara H, Oshita M, Mita E, Fukui H, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Inoue A, Imai Y, Kato M, Miyagi T, Hoshui A, Ishida H, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses.
J Viral Hepat. 2010;17:336-344.
- 9) 葛下典由, 上平朝子, 中水流正一, 外山 隆, 由雄敏之, 三田英治.
HIV 感染経過観察中, B 型急性肝炎を起し慢性化した 1 例
臨牀消化器内科 2011;26:117-121.
- 10) 長谷川裕子, 葛下典由, 中水流正一, 伊藤麻里, 荒木 学, 吉岡千晶, 末村茂樹, 大田真紀代, 由雄敏之, 外山 隆, 伊倉義弘, 三田英治.
経皮的肝腫瘍生検にて診断された肝原発神経内分泌癌の 1 例
日消誌 2010;107:1956-1962.
- 11) 由雄敏之, 葛下典由, 小川吉彦, 笠井大介, 上平朝子, 三田英治.
後天性免疫不全症候群に関連した特発性食道潰瘍
臨牀消化器内科 2010;25:1409-1414.
- 12) 金子 晃, 久保光彦, 山田涼子, 谷村知紀, 山口大輔, 山本守敏, 巽 信之, 中間昭弘, 三田英治, 加藤道夫, 脇岡泰三, 尾下正秀, 伊藤敏文, 今中和穂, 片山和宏, 佐藤雅子, 吉原治正, 桐山和雄, 今井康陽, 柏原 赳, 福井弘幸, 鈴木都男, 三好志雄, 山田 晃, 薬師神崇行, 望月 圭, 平松直樹, 竹原徹郎, 林 紀夫.
自己免疫性肝炎の新しい国際診断基準の検証
日消誌 2010;107:732-742.
- 13) 富成伸次郎, 葛下典由, 坂東裕基, 外山 隆, 上平朝子, 三田英治.
肺炎球菌による脾摘後重症感染症 (OPSI) の 1 例
臨牀消化器内科 2010;25:617-622.
3. 学会発表
- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Mochizuki K, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.
Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus.
American Association for the Study of Liver Diseases, Annual Meeting, Boston, USA, 2010 年 11 月
- 2) Kuzushita N, Suemura S, Toyama T, Hasegawa H, Yuguchi K,

Sakakibara Y, Yoshio T, Nakazuru S, Yuki N, Mita E.

Long-term efficacy of lamivudine/emtricitabine and tenofovir combination therapy on HBV/HIV co-infected Japanese patients.

American Association for the Study of Liver Diseases, Annual Meeting, Boston, USA, 2010年11月

- 3) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.

Suppressive effect of pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.

American Association for the Study of Liver Diseases, Annual Meeting, Boston, USA, 2010年11月

- 4) 葛下典由, 外山隆, 三田英治.
当院におけるB型急性肝炎の現況と治療介入
第46回日本肝臓学会総会 平成22年6月, 山形
- 5) 末村茂樹, 葛下典由, 伊藤麻里, 荒木学, 吉岡千晶, 大田真紀代, 末吉由佳, 長谷川裕子, 森田香織, 太田高志, 由

雄敏之, 中水流正一, 外山隆, 結城暢一, 三田英治.

HBV/HIV 重複感染例におけるラミブジン, テノホビル併用長期治療効果
第46回日本肝臓学会総会 平成22年6月, 山形

- 6) 三田英治, 葛下典由, 田中絵里, 伊藤麻里, 荒木学, 末村茂樹, 吉岡千晶, 大田真紀代, 湯口清徳, 長谷川裕子, 榊原祐子, 由雄敏之, 中水流正一, 外山隆, 結城暢一, 加藤道夫.

HCV genotype 2型・高ウイルス量症例に対する Peg-IFN α -2b・リバビリン併用療法の当科における成績—TaqMan 法導入以降の症例の解析—
第14回日本肝臓学会大会 平成22年10月, 横浜

- 7) 田中絵里, 伊藤麻里, 荒木学, 末村茂樹, 吉岡千晶, 大田真紀代, 湯口清徳, 長谷川裕子, 榊原祐子, 由雄敏之, 外山隆, 葛下典由, 結城暢一, 三田英治.
B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療の早期反応良好を規定する因子について第38回日本肝臓学会東部会
平成22年 平成22年12月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

II. 分担研究報告

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）
分担研究報告書

B型慢性肝炎に対する新規逆転写酵素阻害剤テノホビルの有効性・安全性に関する検討

B型慢性肝疾患に対するエンテカビル治療の反応性
— 中間解析の結果 —

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構 大分医療センター 院長

研究要旨 研究組織の共同研究として、核酸アナログ naïve の B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル単独治療の長期成績を解析した。中間解析の対象は HBe 抗原陽性 63 例、HBe 抗原陰性 42 例の計 105 例である。治療開始 2 年経過した時点で、HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満となる安定化率は HBe 抗原陽性例で 84.1%、HBe 抗原陰性例で 90.5%であった。残りが反応不良例であり、今後耐性化のリスクの高い集団と考えられた。

研究協力者
外山 隆、葛下典由、三田英治
大阪医療センター消化器科

A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ治療において、本邦では、その強力な抗 HBV 活性・低い耐性化率から naïve 例に対してはエンテカビルが推奨されている。しかし、長期投与例が増えるにしたがい、耐性化の出現が懸念されるものの、日本人での大規模な長期成績は明らかでない。今回、主任研究者・研究分担者・研究協力者の多施設におけるエンテカビル単独の長期治療成績の中間解析を後向きに検討した。

B. 研究方法

上記施設においてエンテカビルを単独で導入され、2 年以上の経過観察が可能であった核酸アナログ naïve の B 型肝炎患者 105 例が対象である（表 1）。

性別は HBe 抗原陽性が男性 40 例、女性 23 例（男性の比率 63.5%）、HBe 抗原陰性が男性 29 例、女性 13 例（男性の比率 69.0%）と性差は認めなかった。また慢性肝炎：肝硬変比は慢性肝炎の比率が、HBe 抗原陽性例で $46/46+17 = 73.0\%$ 、HBe 抗原陰性例で $29/29+13 = 69.0\%$ と差を認めなかった。

年齢では HBe 抗原陰性例が陽性例に比べやや高齢で、ALT 値は HBe 抗原陰性例に比し陽性例で高値の傾向であった。

また血清 Alb 値、血小板数に両群間で差を認めなかった。

表 1. 患者背景因子

	HBe抗原陽性例 (n=63)	HBe抗原陰性例 (n=42)
性別 / 男 : 女	40 : 23	29 : 13
年齢 / 中央値	53 (30-74)	58 (35-77)
慢性肝炎 : 肝硬変比	46 : 17	29 : 13
肝細胞癌合併	5	3
ALT値 (IU/L)	145.4 ± 165.2	119.5 ± 180.0
Alb (g/dL)	3.9 ± 0.6	4.1 ± 0.5
Plt (x10 ⁴ /mm ³)	14.4 ± 5.8	14.2 ± 6.2

図 1. 核酸アナログ naïve 例に対するエンテカビル単独治療の HBV-DNA 安定化率 (HBV-DNA < 3 log₁₀ copies/mL の比率)

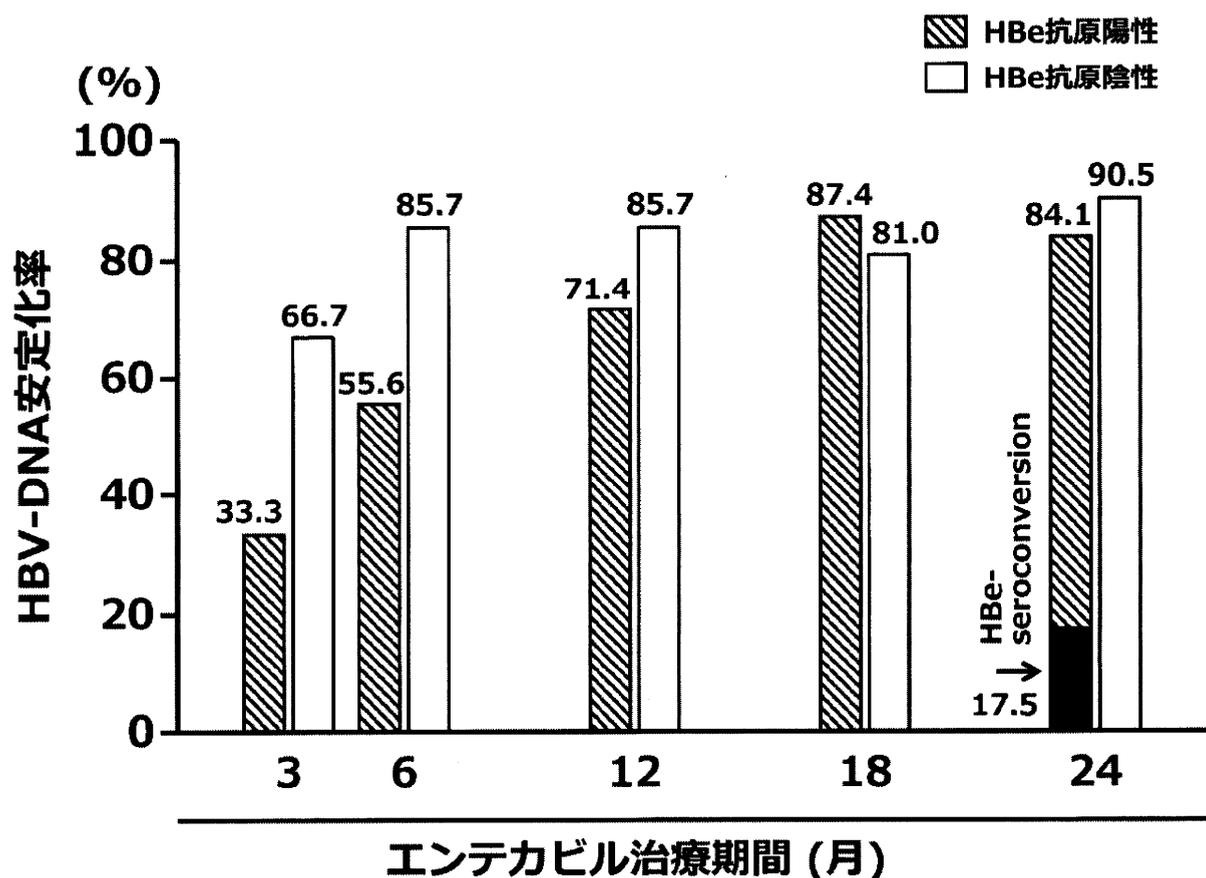
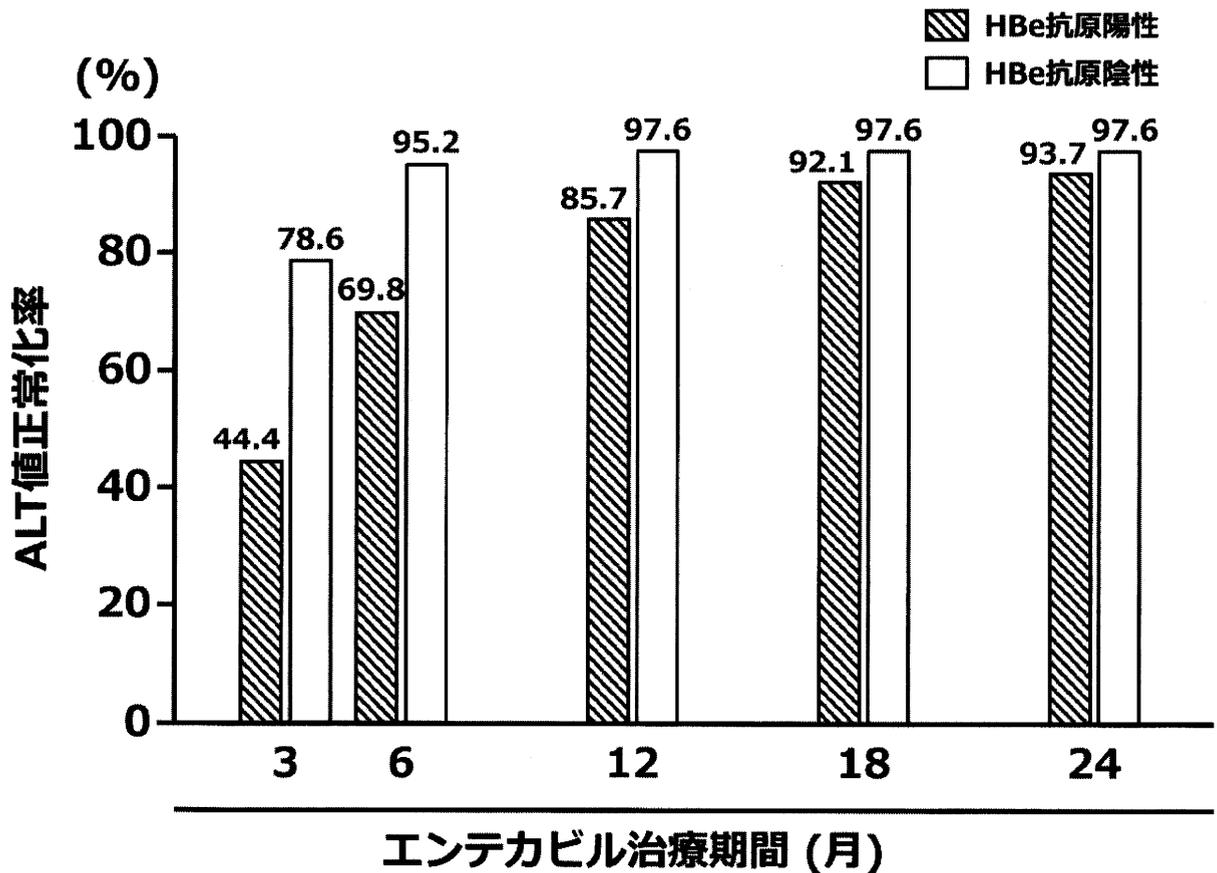


図 2. 核酸アナログ naïve 例に対するエンテカビル単独治療の ALT 値正常化率 (ALT < 31 IU/L の比率)



C. 研究結果

多施設共同研究で、なおかつ HBV-DNA の測定方法に違いがあったため、HBV-DNA の安定化の定義を HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満になることとした。その結果、2 年の経過で HBe 抗原陽性例では 84.1%、HBe 抗原陰性例では 90.5% で HBV-DNA の安定化を認め、長期効果は良好であった。また HBe 抗原例の 17.5% で、HBe 抗原の陰性化および HBe 抗体の陽性化、すなわち HBe-seroconversion を認めた。ただ、10%前後は、2 年の経過でも HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満とならず、反応不良と考えられた。

一方、ALT 値はガイドラインで 31 IU/L 以上を治療対象としていることから 31

IU/L 未満になることを ALT 値の正常化と定義した。ALT 値の正常上限に関しては男女で異なる値を設定している施設もあったが、今回の検討では男女で同じく 31 IU/L 未満とした。

その結果、2 年の経過で HBe 抗原陽性例では 93.7%、HBe 抗原陰性例では 97.6% で ALT 値の正常化を認め、肝炎の鎮静化という観点で良好な成績であった。

D. 考察

日本のガイドラインでは 35 歳以上の B 型慢性肝疾患に対して、エンテカビル治療が推奨されている。表 1 で示したように、HBe 抗原陽性例の年齢の中央値は 53 歳で、HBe 抗原陰性例は全例が年齢 35 歳以上で

中央値は 58 歳であった。この集団にエンテカビル治療を行ったところ、90%弱の症例で HBV-DNA の安定化がはかられ、90%強で ALT 値が正常化した。逆に、残りの症例が 2 年間の経過で HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満とならず、耐性化例はこれら反応不良例から出るものと考えられる。

E. 結論

エンテカビルは耐性化率が低いとは言え、少数の耐性例が報告されている。今後、長期投与例が増加するにしたい、耐性化

例も増えるものとする。しかし、日本には耐性化対策として使える薬剤が限られている。これらエンテカビル耐性例に対する rescue としてテノホビルが期待されており、テノホビルの使用経験を積み上げることは有用なものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし