

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

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

研究分担者 肱岡泰三 国立病院機構 大阪南医療センター 統括診療部長
研究協力者 末吉由佳 国立病院機構 大阪南医療センター 消化器科
瀧川貴生 国立病院機構 大阪南医療センター 消化器科

研究要旨 B 型慢性肝炎治療に核酸アナログ製剤（ラミブジン）が導入されて 10 年が経過した。その後、アデホビル、エンテカビルが導入され、B 型慢性肝炎患者の予後・QOL 改善に多大な貢献をしてきた。エンテカビルはラミブジンに比し耐性株出現頻度が極めて低く 0.2～0.6%/年とされ、日本における第一選択薬となっている。エンテカビル耐性時には、T184A/C/F/G/I/L/M/S、S202C/G/I、M250I/L/V などの薬剤耐性変異株が出現することが知られている。今回、我々はエンテカビル投与開始後 3 年 3 ヶ月目に HBV-DNA 増加を伴う ALT 上昇が出現し、エンテカビル耐性株出現による breakthrough hepatitis をきたしたと思われる B 型肝炎硬変の症例を経験した。本症例では、ラミブジン・アデホビル併用療法への変更により、HBV-DNA の陰性化、ALT の正常化を得ることができた。しかし、PCR-Invader 法による HBV 薬剤耐性変異解析を実施したが既知の薬剤耐性変異株は検出されなかった。今後もこのような症例の出現が予測されることから、HBV-DNA シークエンス解析体制の確立、核酸アナログ製剤の血中濃度測定体制の確立、テノホビル等の新規核酸アナログ製剤の認可が必要と考えられた。

A. 研究背景

B 型慢性肝炎の治療薬として、核酸アナログ製剤が導入されて 10 年が経過した。この間、B 型慢性肝炎患者の予後・QOL は飛躍的に改善してきたといえる。一方、核酸アナログ製剤療法は長期間の継続投与が必要であり、① この間に耐性株出現に伴う肝炎の再増悪（breakthrough hepatitis）や、② 中止後に HBV-DNA の

増加による再燃が見られるなどの問題が見られる。2000 年 11 月に認可を受けたラミブジンは、投与開始後多くの患者において HBV-DNA が減少し、ALT 値も低下あるいは正常化が得られる。また、HBe 抗原陽性例では、2 年で 20%前後のセロコンバージョンがもたらされる。一方、ラミブジン長期投与により、毎年約 15%の頻度で耐性株が出現することが知られている。ア

デホビルは 2004 年 12 月にラミブジン耐性出現症例に対する治療を目的として、ラミブジンに追加投与する薬剤として認可を受けた。ラミブジン耐性株出現による肝炎再燃が見られた B 型慢性肝炎患者の多くの症例において、ラミブジン・アデホビル併用療法導入により HBV-DNA が減少し、ALT 値も低下あるいは正常化する。しかし、アデホビルも長期投与に伴う耐性株の出現が見られることから、テノホビルなどの新規核酸アナログ製剤の認可が強く望まれている。

エンテカビルは、2006 年 9 月に B 型慢性肝炎の治療薬として認可を受けた核酸アナログ製剤であり、長期投与に伴う耐性株の出現頻度がラミブジンに比して低い（5 年累積耐性率 1.2%）ことから、現在の B 型慢性肝炎治療における第一選択薬となっている。

しかし、エンテカビルにおいても長期投与中に薬剤耐性が出現しうることから、新規核酸アナログ製剤の認可が切望されている。

各種核酸アナログ製剤に対する HBV の薬剤耐性は、その作用部位である HBV-DNA polymerase/ reverse transcriptase region における変異によるアミノ酸置換によるものであることが知られており、ラミブジン・アデホビル・エンテカビルそれぞれにおいて何番目のコドンにおいてどのような変異が起きているかも既に報告されている。

今回、我々はエンテカビル投与開始後 3 年 3 ヶ月目に HBV-DNA 増加を伴う ALT 上昇が出現し、エンテカビル耐性株出現による breakthrough hepatitis が疑われたが、PCR-Invader 法による HBV 薬剤耐性変異解析では既知の薬剤耐性変異株を検出できなかった B 型肝硬変の症例を経験したので、その詳細を報告する。

B. 症例呈示

【症例】 47 歳 男性

身長 170cm、体重 128kg (BMI 44.3)

【既往歴】 食道静脈瘤で治療歴あり

【家族歴】 母・弟が B 型慢性肝炎

【嗜好歴】 アルコール多飲歴あり

【現病歴】 2006 年 9 月に発熱にて近医を受診し、この際の画像診断にて肝硬変を指摘され、精査加療目的で当科紹介受診となった。

受診時血液検査にて、ALT 32 IU/L、HBs 抗原 (+)、HBe 抗原 (-)、HBe 抗体 (+)、HBV-DNA (amplicore 法) 3.5 log copies/mL、HCV 抗体 (-)、HIV 抗体 (-)、Plt 7.8 万/mm³ であり、natural seroconversion 後の非活動性 B 型慢性肝炎肝線維化進行症例と診断した (表 1)。

2007 年 2 月に肝生検を実施し、新犬山分類 F4A1、HAI score 8 (1,0,3,4) であることから肝硬変と診断した (図 1)。

HBe 抗原(-)、HBe 抗体(+)で非活動性ではあるが、47 歳の男性で、ALT 35 IU/L と 30 IU/L 以上であり、HBV-DNA 3.5 log copies/mL と 3.0 log copies/mL 以上の肝硬変症例であること、さらに BMI 44.3 kg/m² と高度肥満を呈し、アルコール多飲歴など他の肝障害の素因も有していたことからエンテカビル (0.5mg/日) を開始した。

【経過】 エンテカビル投与開始後 3 週目にて、HBV-DNA 量は 2.6 log copies/mL 未満 (amplicore HBV monitor)、ALT も 30 IU/L 未満となりその後も持続した。

エンテカビル内服開始後 15 ヶ月目の 2008 年 6 月に HBV-DNA 量を Taqman PCR 法で測定したが HBV-DNA は検出されなかった。しかしながら、2008 年 10 月には 3.4 log copies/mL と陽性化した。その後 HBV-DNA 量は 4.0 log copies/mL 前後で推移したが ALT は基準値上限 (40

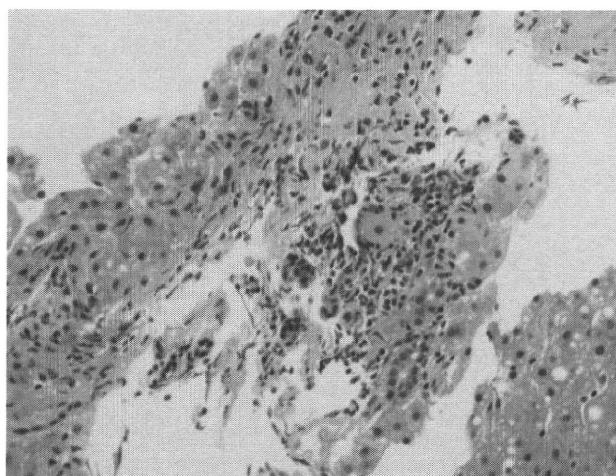
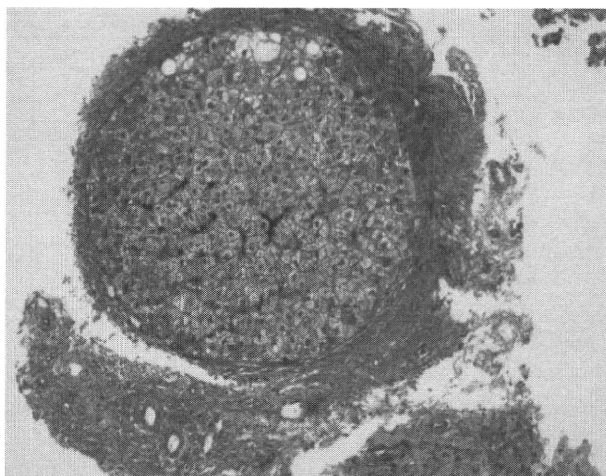
IU/L)以下で推移したことからエンテカビル(0.5mg/日)で治療を継続した。2009年12月にHBV-DNA量は5.2 log copies/mLと増加したが、その後2.1 log copies/mLまで自然に減少した。2010年6月にHBV-DNA量は5.7 log copies/mLと再増加しALTも76 IU/Lと上昇した。エ

ンテカビル耐性株出現によるbreakthrough hepatitisと診断し、ラミブジン(100mg/日)+アデホビル併用(10mg/日)に変更した。併用療法導入後1ヶ月で、ALT値は正常となり、6ヶ月後の血中HBV-DNAは検出されていない(図2)。

表 1. エンテカビル導入前血液検査成績

<生化学>		Na	138 mEq/L	<ウイルスマーカー>
TP	7.6 g/dL	K	3.9 mEq/L	HBs 抗原 (+)
Alb	3.5 g/dL	Cl	106 mEq/L	[x 2,000]
T-Bil	1.45 mg/dL	CRP	0.34 mg/dL	HBe 抗原 (-)
AST	42 IU/L	<末梢血>		[S/CO 0.2]
ALT	35 IU/L	WBC	3,230 /mm ³	HBe 抗体 (+)
LDH	271 IU/L	RBC	493 万 /mm ³	[% INH 99.5]
ALP	235 IU/L	Hb	14.5 g/dL	HBV-DNA
γ-GTP	24 IU/L	Plt	7.8 万 /mm ³	3.5 log copies/mL
Cre	0.59 mg/dL	<腫瘍マーカー>		HCV 抗体 (-)
BUN	8.9 mg/dL	AFP	1.1 ng/mL	HIV 抗体 (-)

図 1. 肝生検病理組織



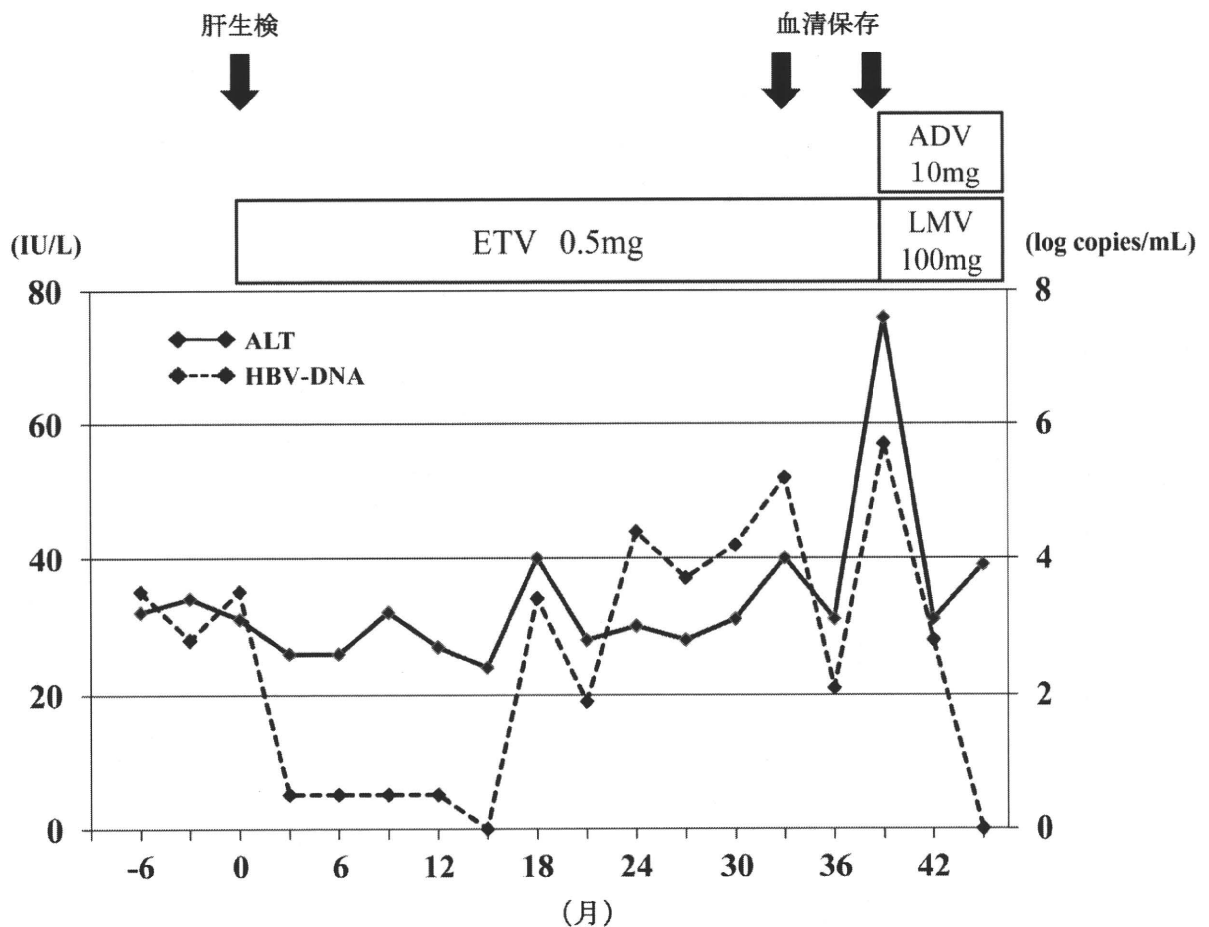


図 2. 臨床経過

C. 考察

我々は、エンテカビル開始後 19 ヶ月目の耐性株出現に伴い HBV-DNA が再陽性化し、39 ヶ月目に breakthrough hepatitis によると思われる ALT の上昇を認めた B 型肝硬変を経験した。核酸アナログ製剤は不定期な内服により耐性株が出現しやすくなること、自己中断にて急性増悪する危険性があることを十分インフォームドコンセントした上でエンテカビル投与を開始している。本症例では、投与開始 18 ヶ月目に HBV-DNA が 3.4 log copies/mL と陽性化した。再陽性化の原因として内服コンプライアンスの問題も否定できない為、内服状況を確認したが、就寝前に毎日確実に内服しているとのことであった。その後も HBV-DNA 陽性が持続した為、外来受

診時には毎回内服状況を確認していた。当院では外来患者は、原則的に全て院外処方である為、患者がエンテカビルを購入していたか否かについては、院外薬局か支払基金に確認する以外に方法はないが、いずれも個人情報保護の原則により確認を得ることはかなわなかった。また、HBV-DNA 量が 5.0 log copies/mL を超えた 2009 年 12 月と 2010 年 6 月の保存血清中のエンテカビル濃度の測定をエンテカビルの製造・販売会社である Bristol-Myers Squibb へ依頼したが、現在では測定系は持ち合わせていないとのことであった。このため、エンテカビルの内服が不十分であったかどうか、エンテカビルの吸収・代謝に問題がなかったかどうかについては客観的な証拠を得ることができない。

一方、2009年12月と2010年6月の保存血清中のHBV-DNAについて検討を行った。HBVのgenotypeはC型で、pre-core、core-promotorは共に変異型で

あった。HBV薬剤耐性変異解析をPCR-Invader法（BML社、図3）を用いて実施したが、いずれの保存血清からも薬剤耐性変異株は検出されなかった。

図3. HBV-DNA薬剤耐性変異解析



残念ながら、エンテカビルの血中濃度の測定を行うことは出来なかったが、本症例においてはラミブジン・アデホビル併用療法に変更して速やかにALT、HBV-DNA量共に低下していることを考えると、エンテカビル耐性株が出現していたと考えるのが妥当であると思われる。既知以外の耐性株が出現していた可能性もあることから、HBV-DNAのフルシーケンス解析が必要であると考えられる。

エンテカビルの投与期間がさらに延長されていくにしたがって、本症例のような症例も増加してくることが予想されることから、核酸アナログ製剤の血中濃度測定やHBV-DNAシーケンス解析が随時実施できる体制の確立が望まれる。

本症例では、ラミブジン・アデホビル併用療法が奏功し、今のところALT正常、HBV-DNA陰性化が得られているが、今後、さらなる耐性株が出現してくることも予測される。テノホビル等の新規核酸アナログ製剤の早期の認可が望まれるところである。

D. 結語

我々は、エンテカビル投与開始後19ヶ月目の耐性株出現に伴いHBV-DNAが再陽性化し、39ヶ月目にbreakthrough hepatitisによると思われるALTの上昇を認めたB型肝硬変を経験した。本症例では、ラミブジン・アデホビル併用療法への変更が奏功した。PCR-Invader assayでは、

ラミブジン・アデホビル併用療法開始直前の血清からも薬剤耐性変異株は検出されなかった。

核酸アナログ製剤の血中濃度測定・HBV-DNA シーケンス解析が随時実施できる体制の確立とテノホビル等の新規核酸アナログ製剤の早期の認可が望まれる。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 瀧川貴生、末吉由佳、埜中由梨、仲川環、笹川 哲、田中好男、中西文彦、増田栄治、肱岡泰三.

エンテカビル耐性株出現が疑われた B 型肝硬変の一例

日本消化器病学会 第 94 回 近畿支部例会 大阪 2011. 2. 5.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 —

研究分担者 小松達司 国立病院機構 横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 研究組織の共同研究として、ラミブジン耐性の B 型慢性肝疾患に対するアデホビル併用療法の長期成績を解析した。中間解析の対象は HBe 抗原陽性 83 例、HBe 抗原陰性 40 例の計 123 例である。治療開始 20 ヶ月経過した時点で、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 74.7%、HBe 抗原陰性例で 97.5%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が、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る。そして長期投与例が増えるにしたがい、耐性化の出現が報告されているものの、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ラミブジン・アデホビル併用療法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

上記施設においてラミブジン耐性でアデホビルを併用し、20 ヶ月以上の経過観察が可能であった B 型慢性肝疾患患者 123 例が対象である（表 1）。

性別は HBe 抗原陽性が男性 63 例、女性 20 例（男性の比率 75.9%）、HBe 抗原陰性が男性 28 例、女性 12 例（男性の比率 70.0%）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 $64/64+19 = 77.1\%$ 、HBe 抗原陰性例で $23/23+17 = 57.5\%$ と、HBe 抗原陰性例に肝硬変症例が多い傾向を認めた。年齢では HBe 抗原陰性例が陽性例に比べやや高齢であった。

この集団のラミブジン・アデホビル併用療法の成績を解析した。

表 1. 患者背景因子

	HBe抗原陽性例 (n=83)		HBe抗原陰性例 (n=40)	
性別 / 男:女	63 : 20		28 : 12	
年齢 / 中央値	49 (25-71)		55 (45-72)	
慢性肝炎:肝硬変比	64 : 19		23 : 17	
肝細胞癌合併	9		8	
HBe抗原/HBe抗体 status	HBe抗原 (+) HBe抗体 (+)	6	HBe抗原 (-) HBe抗体 (+)	39
	HBe抗原 (+) HBe抗体 (-)	77	HBe抗原 (-) HBe抗体 (-)	1
HBV-DNA	≥3 log copies/mL	82	≥3 log copies/mL	37
	<3 log copies/mL	1	<3 log copies/mL	3
AST	>33 IU/L	67	>33 IU/L	34
	≤33 IU/L	16	≤33 IU/L	6

図 1. ラミブジン耐性 HBe 抗原陽性例に対するアデホビル併用療法の治療成績
—HBe 抗原/抗体系、HBV-DNA、AST 値の推移—

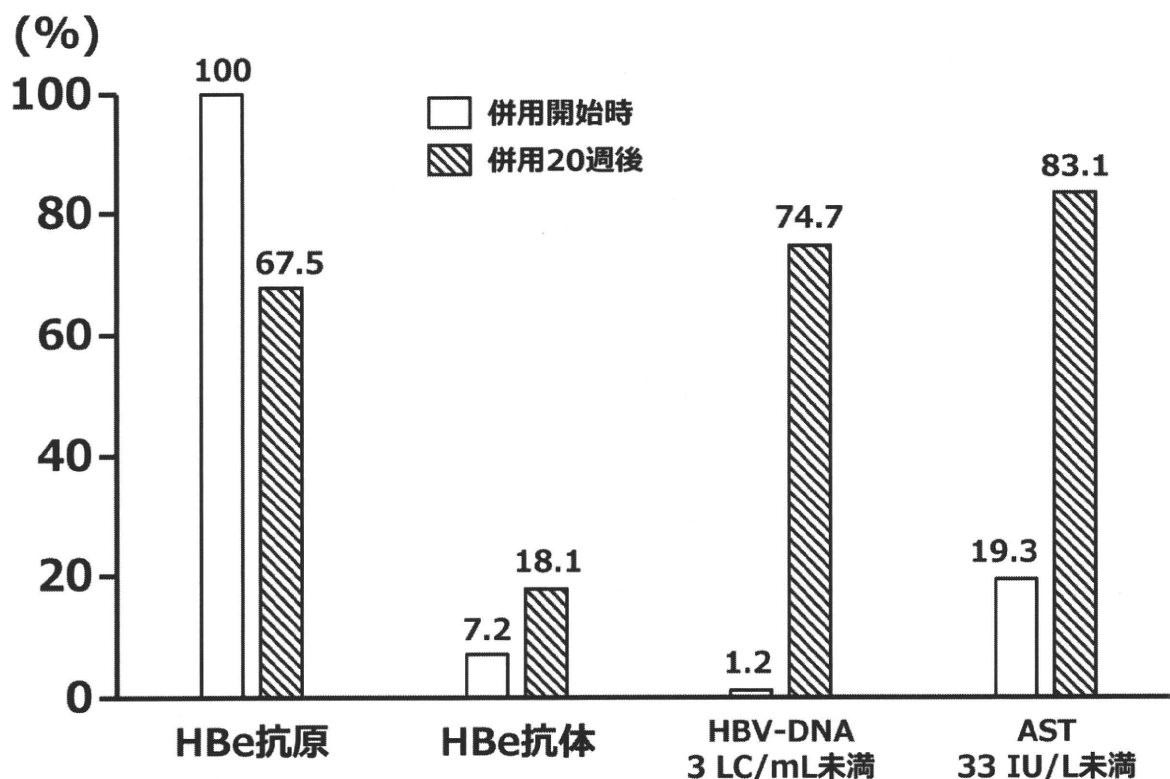
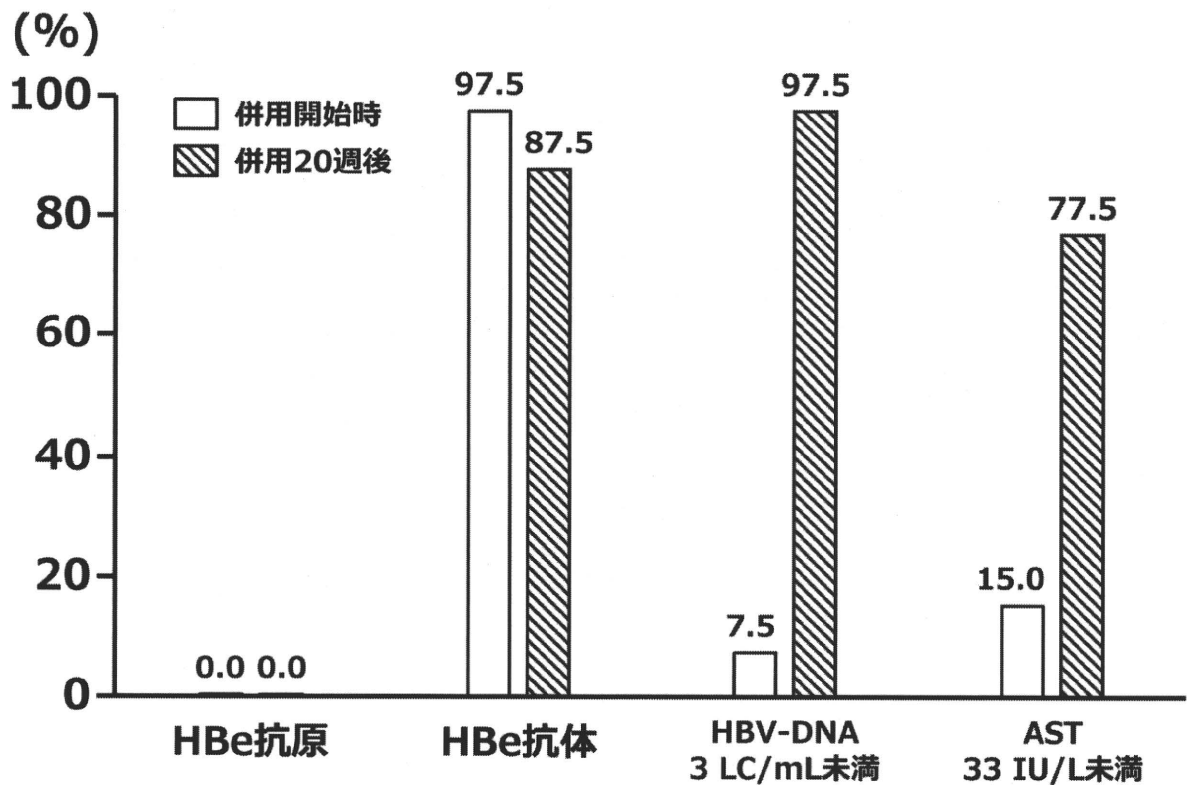


図 2. ラミブジン耐性 HBe 抗原陰性例に対するアデホビル併用療法の治療成績
 -HBe 抗原/抗体系、HBV-DNA、AST 値の推移-



C. 研究結果

多施設共同研究で、なおかつ HBV-DNA の測定系に差があったため、HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満になることをもって、HBV-DNA の安定化とした。肝逸脱酵素の基準値も施設間で設定が異なっており、今回は AST 値 33 IU/L 以上を異常値、それ未満を正常値として解析した。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値とした。(肝逸脱酵素の基準値に関しては、今後の継続検討課題とした。)

まず HBe 抗原陽性例であるが、アデホビル併用前から 83 例中 6 例 (7.2%) がすでに HBe 抗体陽性であった。併用 20 週目には 32.5% で HBe 抗原が陰性化し、18.1% の症例で HBe 抗体が陽性となった。すなわち HBe-seroconversion を 10% 強 (18.1

% - 7.2%) に認めた。

HBV-DNA の安定化は HBe 抗原陽性例の 74.7%、HBe 抗原陰性例の 97.5% に認め、長期効果は良好であった。ただ、HBe 抗原陽性例の 4 分の 1 は、20 ヶ月の経過でも HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満とならず、反応不良であった。

また 20 ヶ月の経過で HBe 抗原陽性例では 83.1%、HBe 抗原陰性例では 77.5% で AST 値の正常化を認めた。HBV-DNA の安定化と一見乖離したデータであるが、背景に脂肪肝やアルコール性肝障害などを有することが原因と思われる。ひきつづき解析をすすめたい。

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、核酸アナログ治療

が推奨されている。表 1 で示したように、ラミブジン耐性でアデホビルを併用した症例で、HBe 抗原陽性例の年齢の中央値は 49 歳で、HBe 抗原陰性例は全例が年齢 45 歳以上で中央値は 55 歳であった。ラミブジン・アデホビル併用療法では、HBe 抗原陰性例では 20 ヶ月後にほとんどの症例で HBV-DNA が $3 \log_{10}$ copies/mL 未満が達成できていたのに対し、HBe 抗原陽性例では 4 分の 1 が達成できず、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

naïve 例に対するエンテカビル単独治療に比べ、ラミブジン・アデホビル併用療法では HBe 抗原陽性例で反応が不良の症例を認めた。投与期間の長期化とともに、耐性化例の数も増えるものと考えられる。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。これらラミブジン・アデホビル併用療法反応不良例や両剤耐性化例に対する 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

1) 藤井徹朗、鈴木大輔、中尾絵美子、野登はるか、松島昭三、小松達司.

悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与終了後に発症したラミブジン耐性ウイルスによる breakthrough hepatitis の 1 例

第 576 回日本内科学会関東地方会例会
2010.11.13 東京

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

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

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター
研究協力者 長岡進矢 国立病院機構 長崎医療センター 臨床研究センター

研究要旨 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をおこなう。当院でラミブジン+アデホビル併用療法をおこなった97例のうち、2年以上併用療法を継続している74例を対象とした。治療反応不良の定義は、併用療法開始後2年時点のHBV-DNA量が3.5 log copy/ml以上とした。ラミブジン+アデホビル併用療法反応不良に関わる有意な因子は、併用療法開始時HBe抗原陽性、HBV-DNA量：6.5 log copy/ml以上、ALT値：80 IU/L未満であった。rtA181T変異によるとと思われる併用療法反応不良例を1例経験した。本症例はアデホビル+エンテカビル併用療法へ変更後HBV-DNAは低下している。

A. 研究目的

当院におけるラミブジン+アデホビル併用療法反応不良に関する因子を明らかにする。

B. 研究方法

対象：当院にて1999年から2006年にラミブジンを導入したB型慢性肝疾患症例は241例、HBe抗原陽性症例：157例、年齢（中央値）：51歳、慢性肝炎：102例、肝硬変：75例、肝細胞癌合併：64例である。経過中ラミブジン耐性変異が出現したのは111例であり、アデホビルを追加投与したのは97例である。このうち2年以上併用療法を継続している症例74例を対象として検討をおこなう。治療反応不良の定義は、併用療法開始後2年時点で

HBV-DNA量が3.5 log copy/ml以上であることとした。

方法：ラミブジン+アデホビル併用療法に対する反応不良に関わる因子をロジスティック回帰分析にて検討する。検討項目は性別、併用療法開始時の年齢、HBe抗原の有無、ALT値、HBV-DNA量、肝線維化ステージ、薬剤耐性変異のタイプである。薬剤耐性変異検出にはINNO-LiPA HBV DR ver. 2 Plusを用いた。肝組織所見のない症例の肝硬変診断は、超音波検査所見でおこなった（表1）。

（倫理面への配慮）

患者に対しては血液検体の保存、研究使用に関する説明をおこない、紙面にて同意を取得した。

表1. ラミブジン+アデホビル併用症例の臨床背景 (n=74)

ADV追加時	
年齢(歳) median[range]	50 [32-70]
性別 (M/F)	47 / 27
肝線維化ステージ(F1/F2/F3/F4)	8/8/13/45
ALT値(IU/L) median[range]	61 [12-1543]
HBe抗原(+/-)	47/27
HBV-DNA量(log copy/ml) median[range]	6.8 [2.1-9.1]
薬剤耐性変異(なし/YIDD/YVDD/mix)	1/41/23/8
ADV追加後 2年経過時点	
HBV-DNA量 ≥ 3.5 / < 3.5 logcopy/ml の症例数	13 / 61
HBV-DNA感度以下(< 2.6 logcopy/ml) の症例数	59
ADV平均投与期間(ヶ月)	56 \pm 20.7

C. 研究結果

ラミブジン+アデホビル併用例 74 例の併用療法開始時および 2 年経過時点の臨床データを示す (表 1)。2 年以上投与例のうち 13/74 例 (18%) が併用療法開始後 2 年の時点で HBV-DNA 量 3.5 log copy/ml 以上であった (表 1)。HBV-DNA 量 3.5 log copy/ml 以上を反応不良群、3.5 log copy/ml 未満を反応良好群として、ラミブジン+アデホビル併用療法反応不良に関わる因子を検討したところ、併用療法開始時 HBe 抗原陽性、HBV-DNA 量 : 6.5 log copy/ml 以上、ALT 値 : 80 IU/L 未満であることが有意な因子として抽出された (表 2)。

D. 考察

反応不良例のうち、興味深い経過をとった 1 例を提示する。症例は 47 歳男性。ラミブジン開始後 4 年で virologic breakthrough を認め、アデホビルを追加した。アデホビル追加時点で耐性変異は

検出されなかった (図 1)。その後も HBV-DNA 量が低下せず、HBe 抗原も高力価で推移した。併用開始 5 年時点で INNO-LiPA HBV DR ver. 2 Plus にてアデホビル耐性の rtA181T が検出された。今後アデホビル追加時の変異の有無を本測定系でおこなう予定である。Villet らは、rtA181V/T の単独変異がラミブジン感受性を 5-10 倍、アデホビル感受性を 2-8 倍、テノホビル感受性を 2-3 倍低下させ、エンテカビルのみ感受性を保持していたと報告している¹⁾。現在、本症例はアデホビル+エンテカビル併用療法に切り替え、その後 HBV-DNA 量は低下している (図 1)。近年、アデホビル反応不良例や、エンテカビル耐性例に対してテノホビルの有効性が報告されており、欧米では HBV の治療薬として承認されている。今後、核酸アナログ薬に対する耐性変異が多様化することが予想され、わが国でもテノホビルが使用可能になることを期待する。

表2. ラミブジン+アデホビル併用治療への反応不良に関わる因子の検討 (n=74)

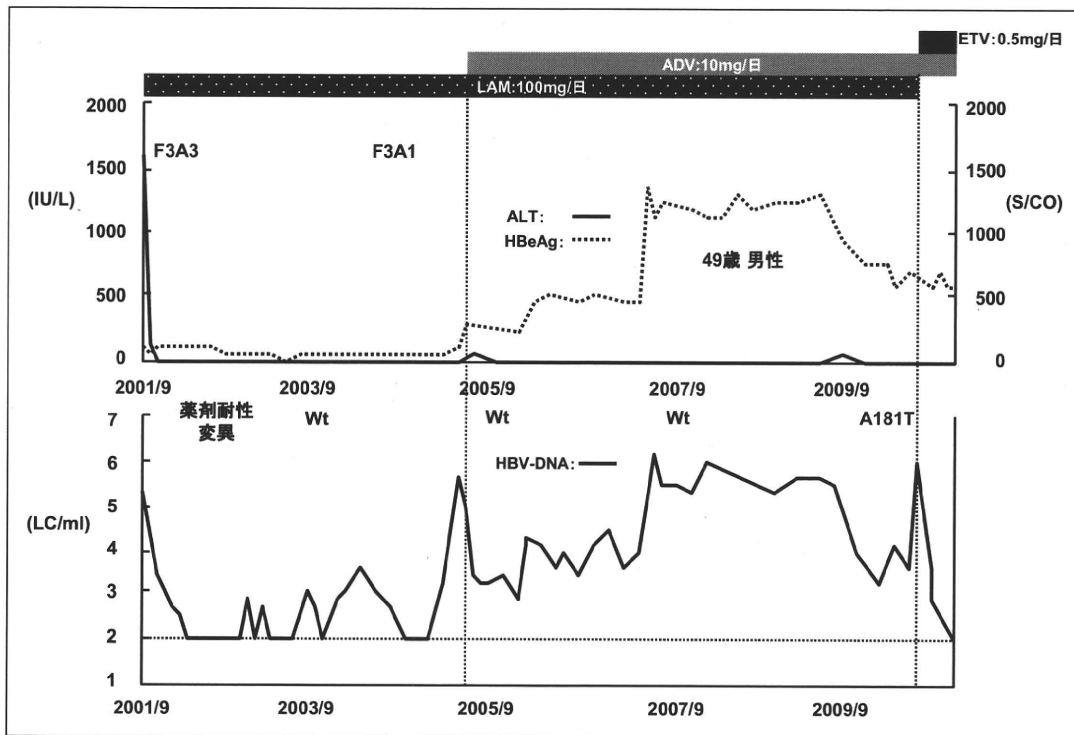
(単変量解析)

変数名	p値	odds比	95%信頼区間
性別	0.87061	0.9025	0.26288 ~ 3.098
年齢	0.90922	1.0030	0.95178 ~ 1.057
Fステージ	0.33621	1.4020	0.70415 ~ 2.791
耐性変異パターン	0.28005	1.3930	0.76338 ~ 2.542
HBV-DNA量 ≥ 6.5 LC/ml	0.03042	10.1818	1.24529 ~ 83.24
HBe抗原陽性	0.04138	8.9142	1.08925 ~ 72.95
ALT <80 IU/L	0.03042	10.1818	1.24529 ~ 83.24

(多変量解析)

変数名	p値	odds比	95%信頼区間
HBV-DNA量 ≥ 6.5 LC/ml	0.00640	23.3123	2.42387~224.2
HBe抗原陽性	0.03475	12.0497	1.19533~121.4
ALT<80 IU/L	0.00157	38.4811	4.00366~369.8

図1. アデホビル+エンテカビル併用が奏功したrtA181T変異を伴う、ラミブジン+アデホビル反応不良の1例



E. 結論

当院におけるラミブジン+アデホビル併用療法反応不良に関わる有意な因子は、併用療法開始時 HBe 抗原陽性、HBV-DNA

量: 6.5 logcopy/ml 以上、ALT 値: 80 IU/ml 未満であった。

文献: Villet S, et al. Impact of hepatitis B

virus rtA181V/T mutants on hepatitis B treatment failure. *J Hepatol.* 2008; 747-755.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsunami H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M.

Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy.

Hepatol Int. 2010;4:594-600.

- 2) Ginya H, Asahina J, Nakao R, Tamada Y, Takahashi M, Yohda M, Yatsunami H.

Semi-quantitative discrimination of HBV mutants using allele-specific oligonucleotide hybridization with Handy Bio-Strand.

J Biosci Bioeng. 2010;109:94-100.

2. 学会発表

- 1) 長岡進矢、浜田るみこ、力富真惟子、高原郁子、村田朋哉、橋元 悟、西川 晃子、はい成寛、本吉康英、柳 謙二、阿比留正剛、小森敦正、八橋 弘、石橋大海.

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ投与中止例の検討

第 14 回日本肝臓学会大会(横浜) 肝 P-234 肝臓 51 巻 suppl.(2) A584、2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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

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 —

研究分担者 眞野 浩 国立病院機構 仙台医療センター 消化器科医長

研究要旨 研究組織の共同研究として、ラミブジン耐性の B 型慢性肝疾患に対するアデホビル併用療法時の腎機能障害について解析した。中間解析時に回収できた 123 例のうち、定期的な血清クレアチニン値の記入があった 56 例を今回の解析対象とした。アデホビル併用前の血清クレアチニン値と比較して、20 ヶ月目の変動が -0.2mg/dL 以上 0.2mg/dL 以下にとどまっているのは 41 例 (73.2%) であった。 0.2mg/dL 以上 0.3mg/dL 未満が 9 例 (16.1%)、 0.3mg/dL 以上 0.4mg/dL 未満が 3 例 (5.4%)、 0.4mg/dL 以上が 3 例 (5.4%) であったが、半量への減量や休薬によって腎機能の回復を認めた。テノホビルはアデホビルと類似の構造をとり、腎毒性は共通しており、今後テノホビルを用いた治療の際は、綿密な腎機能の経過観察が必要と考えられた。

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る。アデホビルは 30mg/日 では強い腎毒性を認めたため、 10mg/日 の投与量になったが、この dose でも数%に腎機能障害が生じる。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ラミブジン・アデホビル併用療法の長期治療成績を検討した際、アデホビルの腎毒性についても調査した。

B. 研究方法

上記施設においてラミブジン耐性でアデホビルを併用し、20 ヶ月以上の経過観察が可能であった B 型慢性肝疾患患者を対象とした。

多施設共同研究の症例データを精査したところ、血清クレアチニン値のデータに欠落が認められる症例が散見し、現在個々の症例に関し問い合わせ中である。したがって、今回の検討は上記の集団から経時的な血清クレアチニン値のデータが症例データベースに入力されていた 56 例を解析対象とした。

図 1. ラミブジン耐性 B 型慢性肝疾患に対し、アデホビルを併用した時の血清クレアチニン値の変化

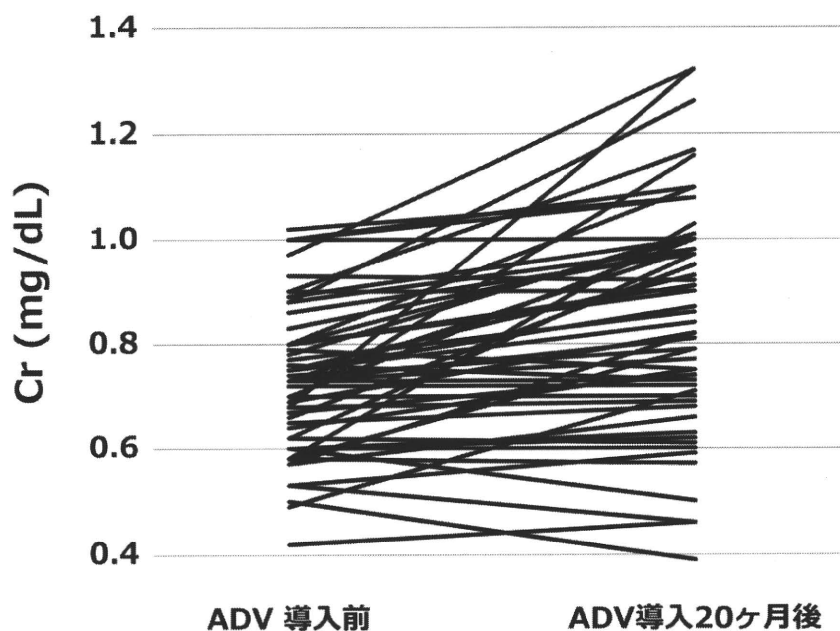
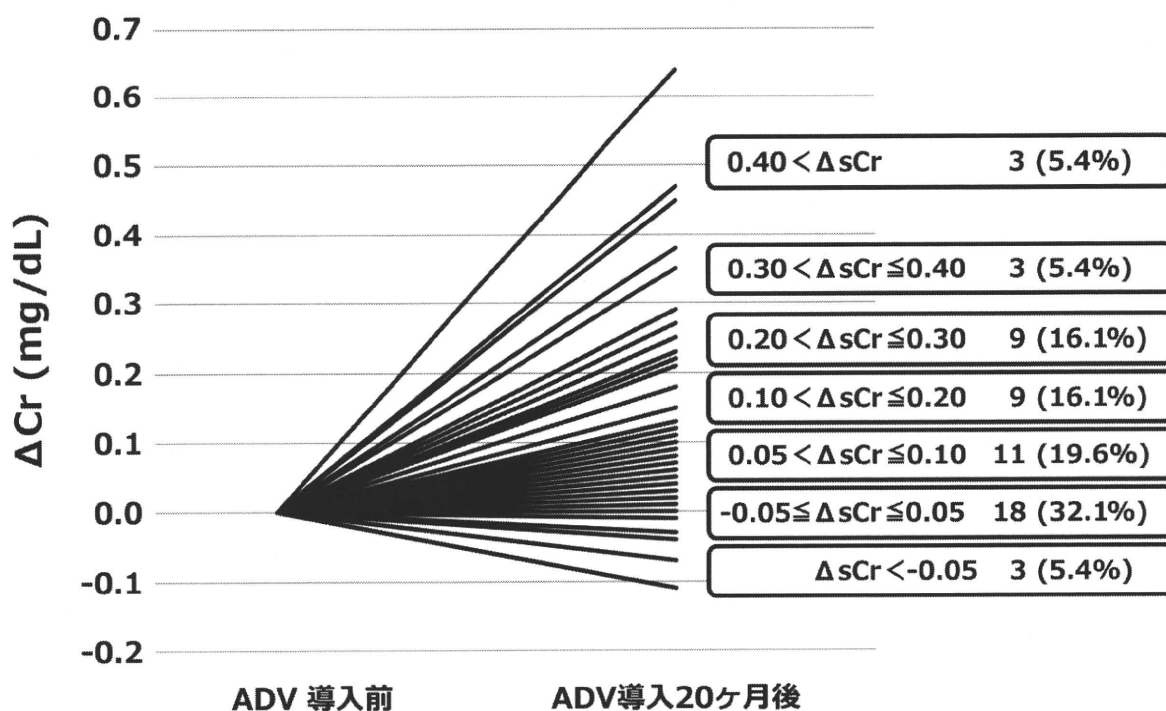


図 2. ラミブジン耐性 B 型慢性肝疾患に対し、アデホビルを併用した時の血清クレアチニン値の変化幅



C. 研究結果

アデホビル併用前の血清クレアチニン値と比較して、20 ヶ月目の変動が -0.2mg/dL 以上 0.2mg/dL 以下にとどまっているのは41例(73.2%)であった。 0.2mg/dL 以上 0.3mg/dL 未満が9例(16.1%)、 0.3mg/dL 以上 0.4mg/dL 未満が3例(5.4%)、 0.4mg/dL 以上が3例(5.4%)であったが、半量への減量や休薬によって腎機能の回復を認めた。

D. 考察

アデホビルの腎毒性はよく知られており、また腎機能障害時にはクレアチニンクリアランスを参考にして、投与量を調節しなければならない。最近は腎機能の評価法として、血清クレアチニン値、年齢、性別から計算した推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate、

eGFR) が用いられることも多いが、添付文書には反映されていない。今後は多数例の解析を行い、安全に薬剤が使用できる指標を提示する必要性があるものと考ええる。

E. 結論

アデホビルに対する腎毒性は少数ながら認められたが、減量などで対応可能であった。テノホビルはアデホビルと類似の構造をとり、腎毒性は共通している。今後テノホビルを用いた治療の際は、綿密な腎機能の経過観察が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

アデホビルで Fanconi 症候群をきたした 4 例

研究分担者 佐藤丈顕 国立病院機構 小倉医療センター 肝臓病センター部長

研究要旨 アデホビルで Fanconi 症候群をきたした 4 例を経験した。4 例中 1 例が肝硬変、3 例が慢性肝炎で、アデホビルの投与量は全例 10mg /日であった。アデホビル投与開始から Fanconi 症候群と診断されるまでの期間は 4 年 1 ヶ月から 5 年 1 ヶ月であった。長期投与ではアデホビルによる Fanconi 症候群の出現頻度は従来考えられてきたよりも高い可能性があり、副作用の点からも核酸アナログ製剤の選択枝は多いことが望ましいと考えられる。

A. はじめに

アデホビルは、ウイルス遺伝子の複製に逆転写酵素を必要とするヘパドナウイルス、レトロウイルスなどに幅広い抗ウイルス活性を示す抗ウイルス薬である。臨床的には当初 60-120mg /日の投与量でヒト免疫不全ウイルス感染症治療薬として開発が進められたが、副作用として Fanconi 症候群が高率に発生したため開発が断念された経緯がある。いっぽう、B 型肝炎ウイルス感染症治療薬としては、アデホビルは 10mg /日の投与量で効果を示し、この投与量では副作用の発現頻度も高くなかったことから、多くの国々で B 型慢性肝疾患治療薬として承認されている。しかし、アデホビルの長期投与の安全性のデータはいまだ十分ではない。今回われわれは、アデホビルで Fanconi 症候群をきたした 4 例を経験したので報告する。

B. 症例

【症例 1】57 歳、男性、慢性肝炎。2002 年 1 月よりラミブジン 100mg /日 投与開始 (ALT 125 IU/L、PLT 17.5 万/mm³、HBe-Ag /Ab - /+、HBV-DNA 5.1 log copies/mL、BUN 14.8 mg/dL、Cre 0.88 mg/dL)。2005 年 1 月よりアデホビル投与開始 (ALT 248 IU/L、PLT 18.1 万/mm³、HBe-Ag /Ab - /+、HBV-DNA 6.5 log copies/mL、BUN 12.5 mg/dL、Cre 0.98 mg/dL、尿タンパク 尿糖-)。2007 年 8 月より尿糖、尿タンパクが陽性となり、さらに Cre が上昇 (1.86 mg/dL)、低リン血症 (2.1 mg/dL) を認め、2009 年 4 月 Fanconi 症候群と診断した。アデホビルを中止後、尿糖、尿タンパクは陰性化、Cre も低下した。

【症例 2】69 歳、男性、慢性肝炎。2001 年 3 月よりラミブジン 100mg /日 投与開始。2005 年 3 月 アデホビル投与開始。2010 年 3 月腰痛出現し、骨の X 線透過性

の亢進を認め骨軟化症が疑われた。尿糖、尿タンパクが陽性、低リン血症 (1.3mg/dL) を認め Fanconi 症候群による骨軟化症と診断し、アデホビルを中止したところ腰痛は改善した。

【症例 3】60 歳、女性、肝硬変。2004 年 9 月よりラミブジン 100mg/日 投与開始。2006 年 3 月よりアデホビル投与開始。2010 年 4 月 腰痛出現、尿糖、尿タンパクが陽性、低リン血症 (1.6mg/dL) を認め

Fanconi 症候群と診断しラミブジン、アデホビルをエンテカビルに変更したところ腰痛は改善した。

【症例 4】71 歳、男性、慢性肝炎。2003 年 7 月よりラミブジン 100mg/日 投与開始。2006 年 4 月よりアデホビル投与開始。2011 年 1 月 尿糖、尿タンパクが陽性、低リン血症 (1.6mg/dL) を認め Fanconi 症候群と診断した。

	症例1 慢性肝炎	症例2 慢性肝炎	症例3 肝硬変	症例4 慢性肝炎
Fanconi 症候群診断時年齢	57歳	69歳	60歳	71歳
性別	男性	男性	女性	男性
アデホビル投与期間	4年3ヶ月	5年1ヶ月	4年1ヶ月	4年9ヶ月
血清クレアチニンの変動 (mg/dl) *1	0.98→1.86	0.79→1.25	0.63→1.43	0.66→1.00
血清リン値 (mg/dl) *2	2.1	1.3	1.6	2.0
血清アルカリフォスファターゼ (U/L) *2	372	2484	2349	549
尿糖	1+	1+	3+	2+
尿蛋白	1+	1+	3+	2+
骨病変	なし	あり	あり	なし

表 Fanconi 症候群をきたした4例のまとめ

*1 アデホビル投与開始時→Fanconi症候群診断時 *2 Fanconi症候群診断時

C. 考察

Fanconi 症候群は腎近位尿細管での再吸収が障害される病態であり、腎性尿糖、尿タンパク、低リン血症等をきたし骨軟化症をおこすこともある。アデホビルは Fanconi 症候群の原因薬剤の一つとして知られており、60-120mg/日の高用量では高率に Fanconi 症候群をおこす。しかし、従来、B 型慢性肝疾患に対する投与量の 10mg/日ではその発現頻度はそれほど高くないとされてきた。

今回、われわれはアデホビルで Fanconi

症候群をきたした 4 例を経験したが、これはわれわれの施設でのアデホビル使用例 (10 例) の 4 割に相当する。また、アデホビル投与開始から Fanconi 症候群と診断されるまでの期間は 4 年 1 月から 5 年 1 月といずれも長期投与例であった。アデホビルをはじめとする核酸アナログ製剤は長期投与を必要とする場合が多いが、長期投与の安全性のデータはいまだ十分ではない。長期投与ではアデホビルによる Fanconi 症候群の出現頻度は従来考えられてきたよりも高い可能性がある。

テノホビルにおいても **Fanconi** 症候群の報告はあるが、その頻度はアデホビルに比し少ないとされている。副作用の点からも **B** 型慢性肝疾患の治療において、核酸アナログ製剤の選択枝は多いことが望ましいと考えられる。

D. 結論

アデホビルで **Fanconi** 症候群をきたした 4 例を経験した。このように副作用のた

めに既存の核酸アナログ製剤の投与が困難となる症例もあり、**B** 型慢性肝疾患の治療において、核酸アナログ製剤の選択枝は多いことが望ましいと考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし