

201125017A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三田 英治

平成 24(2012)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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三田 英治

平成 24(2012)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. 八橋 弘
当院におけるラミブジン+アデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビルの
効果 7
2. 中牟田 誠
B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス剤の治療反応性に関する検討 9
3. 加藤 道夫
ラミブジン・アデホビル併用治療例の経過とテノホビル投与例の有用性に
ついて 11
4. 肱岡 泰三
国立病院機構大阪南医療センターにおける B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ
療法 14
5. 正木 尚彦
アデホビル アドオンからテノホビル アドオンへ切り替えたラミブジン耐性
B 型慢性肝炎の 1 例 20
6. 島田 昌明
当院におけるラミブジン+アデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビルの
効果 22
7. 太田 肇
B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法の治療効果と治療効果に寄与する
因子の検討 25
8. 鈴木 義之
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
ビルの切替試験の経過 28
9. 宇都 浩文
肝炎助成申請からみた B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療の
現状 30
10. 柘植 雅貴
薬剤耐性 HBV に対するテノホビルの抗ウイルス効果の検討 34
11. 今井 康陽
B 型慢性肝疾患に対するラミブジン+アデホビル治療の有効性を規定する
因子の検討 37

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	46
-----------------------	----

研究協力者

石田	永	国立病院機構	大阪医療センター
外山	隆	国立病院機構	大阪医療センター
石橋	大海	国立病院機構	長崎医療センター
室	豊吉	国立病院機構	大分医療センター
佐藤	丈頭	国立病院機構	小倉医療センター
小松	達司	国立病院機構	横浜医療センター
眞野	浩	国立病院機構	仙台医療センター
小林	正和	国立病院機構	まつもと医療センター 松本病院
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
平田	啓一	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
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

研究代表者：三田英治 大阪医療センター消化器科科長

研究要旨：ラミブジン耐性に対しアデホビルを併用し、2年間経過してもHBV-DNAが4 log copies/mL未満にならない反応不良のB型慢性肝疾患例に対し、アデホビルからテノホビルへの切り替え効果を検討した。対象はHBe抗原陽性が14例、陰性が2例の計16例で、年齢の中央値は55歳、アデホビル併用期間の中央値は51ヶ月であった。HBV-DNAが2.1 log copies/mL未満となる頻度は3ヶ月目で16例中8例(50.0%)、6ヶ月目で13例(81.3%)と良好な抗HBV効果を認めた。アデホビルの併用期間が4～5年以上の長期反応不良例に対しても、テノホビルへの切り替え効果は良好であった。また腎機能障害は認めず、安全性にも問題はなかった。

研究分担者（報告書順）

八橋 弘	長崎医療センター
中牟田誠	九州医療センター
加藤道夫	南和歌山医療センター
肱岡泰三	大阪南医療センター
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
太田 肇	金沢医療センター
鈴木義之	虎の門病院
宇都浩文	鹿児島大学
柘植雅貴	広島大学
今井康陽	市立池田病院

の耐性化率は1.2%と低率である。しかしラミブジン耐性例に対して日本ではアデホビルの併用しか現状では選択肢がなく、併用開始から2年経過してもHBV-DNAが4 log copies/mL未満に低下しない症例が20～30%存在する。そして、このような反応不良例から両剤耐性化例を経験する。このような耐性化例に対して日本ではrescueする手段がなく、解決すべき問題である。

B. 研究方法

ラミブジン耐性に対し、アデホビルを併用し、2年間経過してもHBV-DNAが4 log copies/mL未満にならないB型慢性肝疾患を対象として、アデホビルをテノホビルへ切り替えた時の抗ウイルス効果を検討した。主な条件・除外項目は以下の通りである。

A. 研究目的

我が国におけるB型慢性肝炎に対する治療ガイドラインで核酸アナログの選択を原則的に次のように推奨している。すなわち、

- (1) 核酸アナログ naïve 例に対してはエンテカビルを単独で使うこと
- (2) ラミブジン耐性例に対してはアデホビルを併用すること

である。核酸アナログ naïve 例に対するエンテカビル治療は抗ウイルス効果が強力で、5年目

- (1) HBe 抗原の有無は問わない
- (2) 肝細胞癌はない、もしくはコントロールが良好
- (3) ALT 値も問わない
- (4) 他の肝疾患が否定されている
- (5) HIV 感染がない
- (6) 腎機能が正常

初年度、切り替え期間を2年間とし、その後はテノホビルを再びアデホビルに戻すプロトコルで運用していたが、倫理的に問題があるため、今年度 関係各所と協議の結果、テノホ

ビルの保険適応拡大まで共同研究という形式でテノホビルの使用を延長することが可能となった (図1)。

図1. プロトコルの主な改訂点

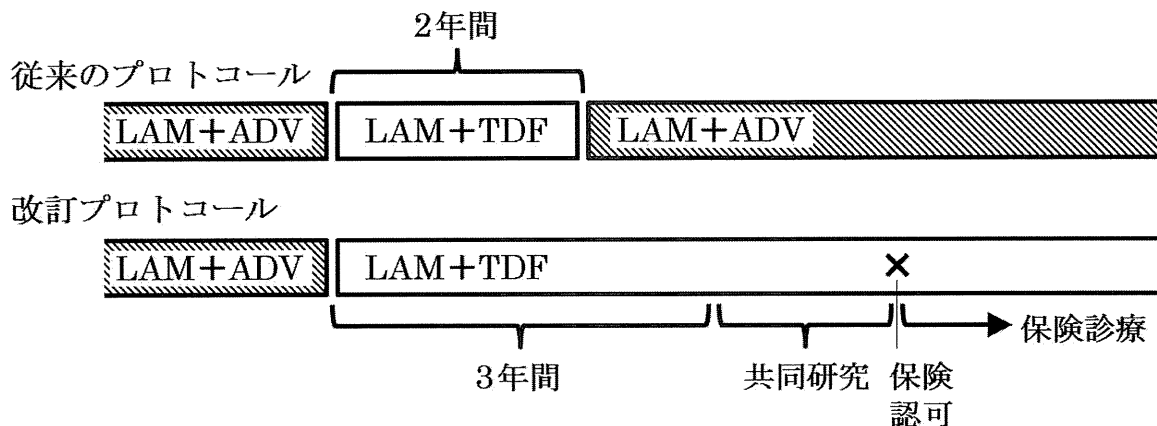


表. 患者背景

性別		男性9、女性7
Genotype		C 16例
ラミブジン単剤からアデホビル併用までの期間		37ヶ月 (12-64)
アデホビル併用からテノホビル切替までの期間		51ヶ月 (24-77)
テノホビル切替時の背景因子	年齢	55歳 (42-68)
	臨床診断	慢性肝炎12例、肝硬変4例
	HBV-DNA (Log CP/mL) 中央値 [range]	4.5 log CP/mL (3.3-6.6)
	HBe-Ag (+) : (-)	(+) 14例 : (-) 2例
	ALT (IU/L)	46.2 ± 27.9

C. 研究結果

対象は男性9例、女性7例、またHBe抗原陽性14例、陰性2例の計16例で、年齢の中央値は55歳、アデホビルの併用期間の平均は

51ヶ月であった。HBV genotypeは全例がgenotype Cであった。臨床診断は慢性肝炎が12例、肝硬変が4例で、テノホビル切り替え時のHBV-DNAの中央値は4.5 log copies/mL

であった (表 1)。

ラミブジン耐性化例に対しアデホビルを併用してからの経過を図 2 に示す。アデホビルを併用後 2~3 ヶ月目までに HBV-DNA は低下するが、その後 下げ止まり治療抵抗性となる。

アデホビル併用時の HBV-DNA が高値ほど、また HBe 抗原陽性例が、より治療抵抗性を示した。今回の解析では、nadir から 1 log copies/mL 以上上昇した両剤耐性化例を除外して検討した。

図 2. アデホビル併用後の HBV-DNA の推移

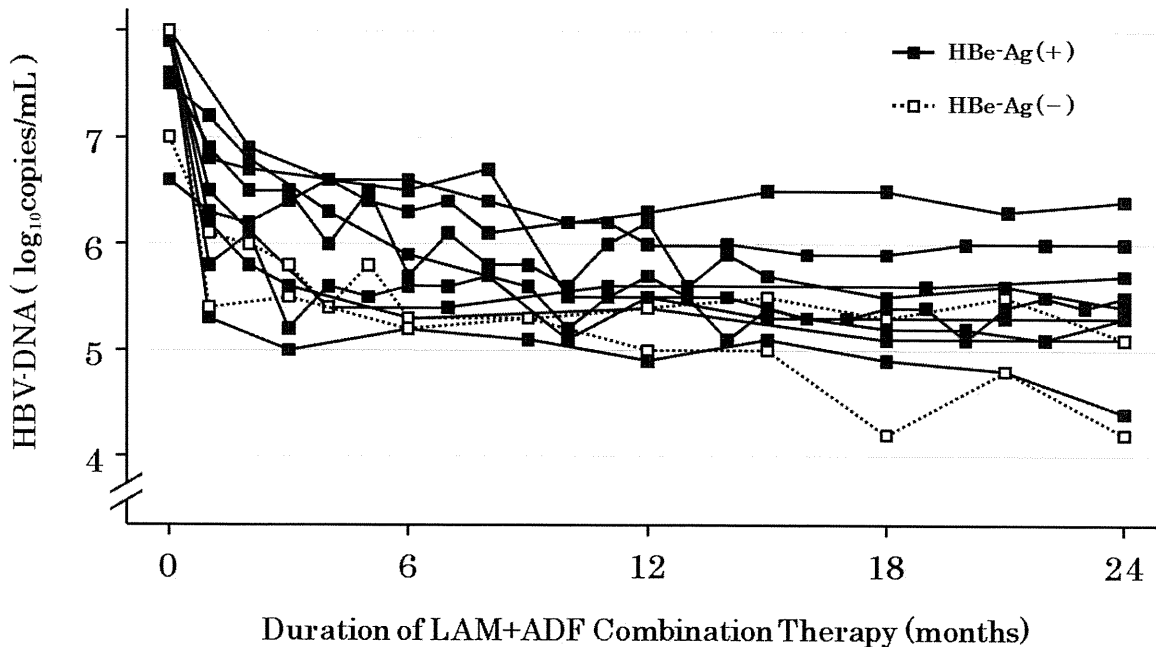


図 3. テノホビル切り替え後の HBV-DNA の推移

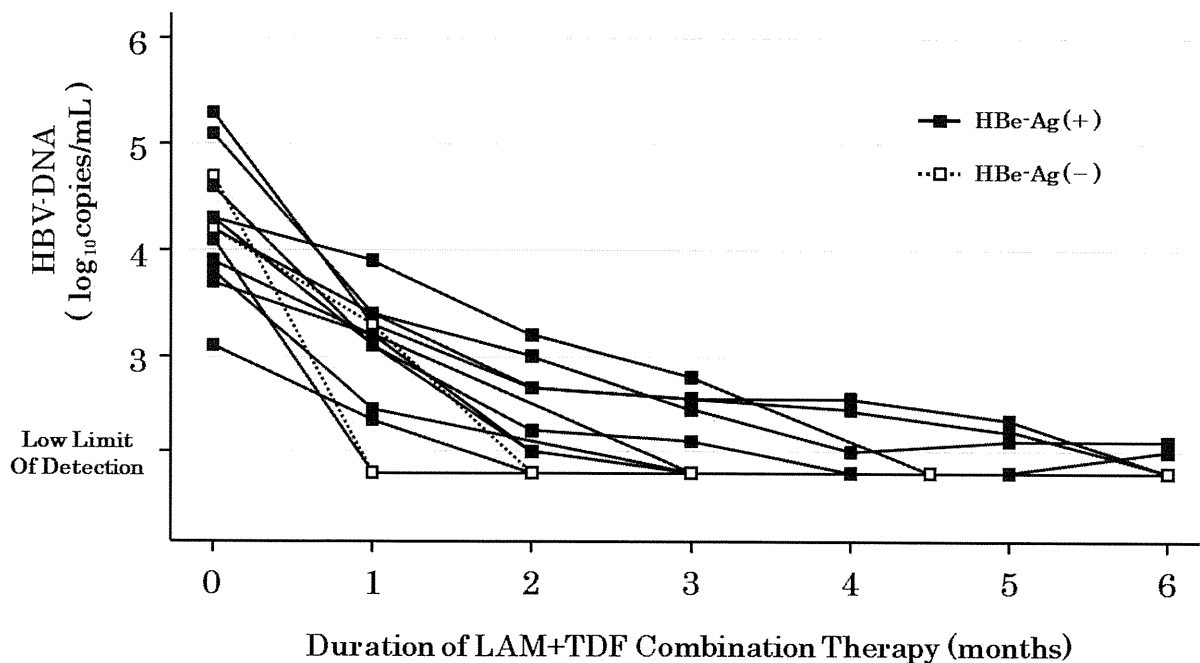


図 4. 典型例の臨床経過

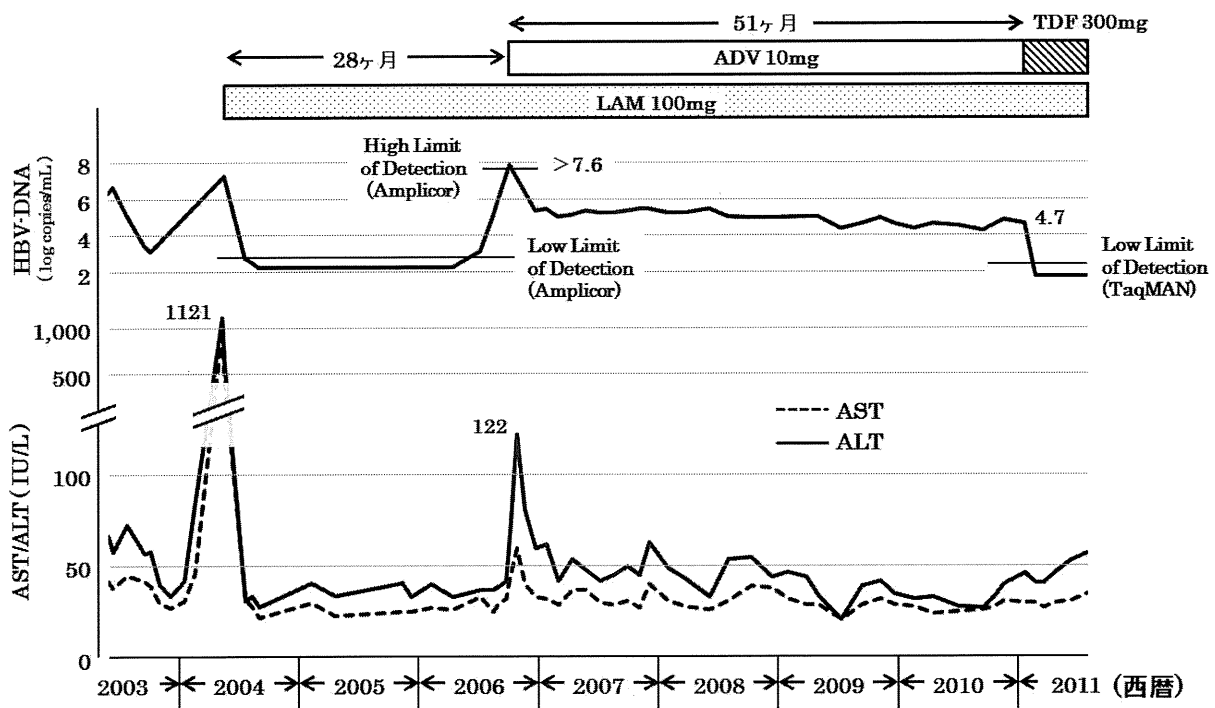
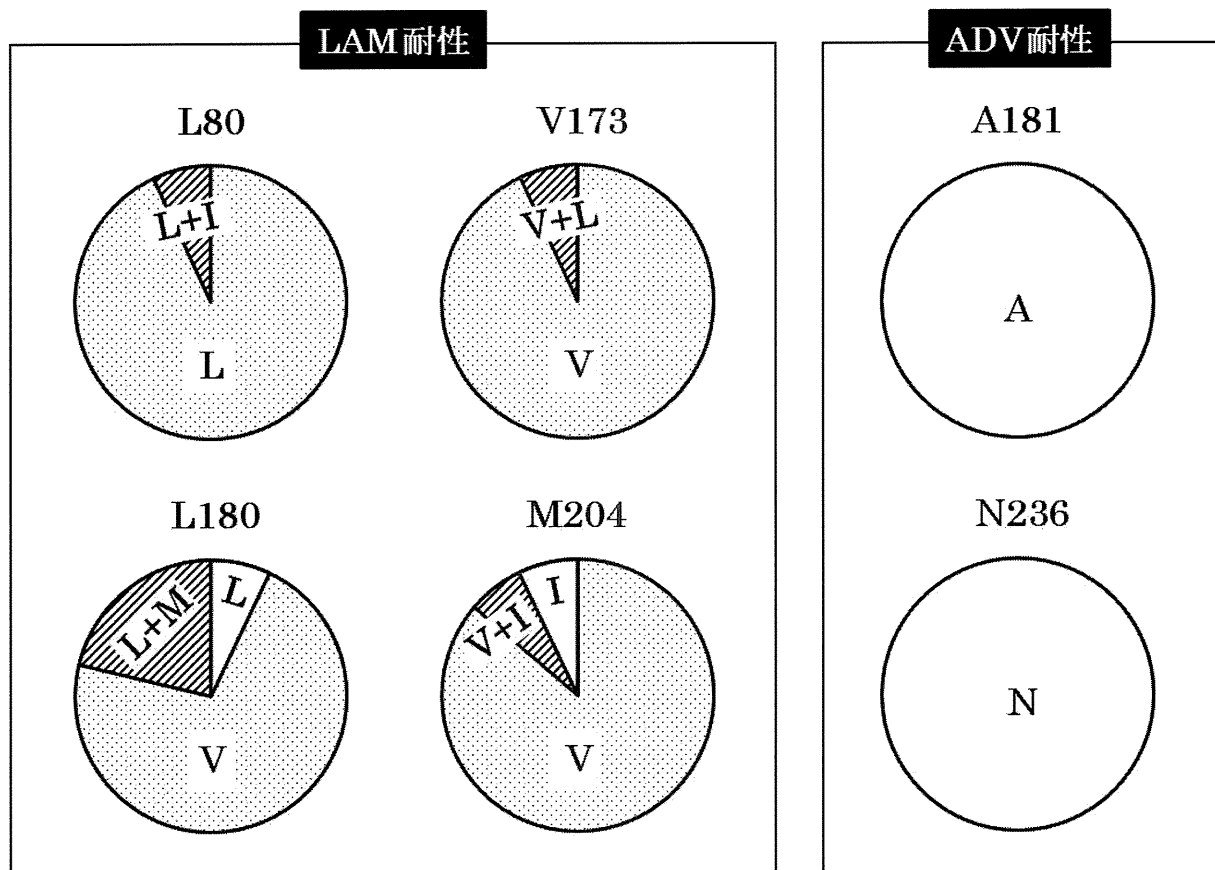


図 5. INNO-LiPA 法によるテノホビル切り替え前のアミノ酸変異の検討



これらを反応不良例とし、アデホビルをテノホビルに切り替えたところ、HBV-DNA は順調

に低下した (図 3)。HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 未満になる頻度はテノホビルに切り

替え後3ヶ月目に16例中8例(50.0%)、6ヶ月目には16例中13例(81.3%)であった。HBe抗原陰性例が2例と少数であったため、HBe抗原別の抗ウイルス効果を評価することは困難であるが、HBe抗原陽性例の抗ウイルス効果が低いということはない。

アデホビルの併用期間が4~5年以上の長期反応不良例に対しても、テノホビルへの切り替え効果は良好であった。典型例を提示する。症例は50歳代の男性、HBe抗原陰性例である。アデホビルを併用時HBV-DNAは7.6 log copies/mL以上であった。アデホビルを併用して51ヶ月たってもHBV-DNAは4.7 log copies/mLであったため、アデホビルをテノホビルに切り替えたところ、1ヶ月目にはHBV-DNAが2.1 log copies/mL未満まで低下した(図4)。

テノホビルへの切り替え時の薬剤耐性変異をINNO-LiPA法で検討したところ、L180およびM204のラミブジン耐性は高頻度に認められたが、アデホビルの変異は認めなかった(図5)。

また全例で腎機能障害は認めず、安全性にも問題はなかった。

D. 考察

ラミブジン耐性例に対し、アデホビルを併用したものの効果が不良であった症例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替えることの有効性を報告した論文は1編のみである。すなわちPattersonらはラミブジン耐性でアデホビルを併用しながらも効果不良であった22例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替えている(Gut 2011;60:247-254)。ここで言う効果不良とは、アデホビルを24週間併用してもHBV-DNAがHBe抗原陽性の場合5 log copies/mL超、HBe抗原陰性の場合4 log copies/mL超としている。投与前、3週目、6週目、12週目以降は12週毎に96週目まで、HBV-DNAを測定し、この集団の中央値がHBV-DNA測定感度下限未満になるのは、48週目であった。

今回の検討では、対象のアデホビル併用期間を2年すなわち104週と長いにもかかわらず、

抗ウイルス効果は良好であった。Gutの報告はrtA181T/Vのみが2例、rtA181T/V+rtN236Tが2例あったのに対し、本研究では明らかなアデホビルの耐性変異をINNO-LiPA法で認めなかったことが原因と考えられる。今後、deep sequencingを含めた詳細な検討が必要である。

E. 結論

ラミブジン耐性でアデホビルを併用し、抗ウイルス効果が不良のB型慢性肝炎症例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替えた場合の抗HBV効果は良好であった。特に併用期間が長期でも速やかに抗ウイルス効果を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. J Gastroenterol. 2012 Jan 11. [Epub ahead of print]
- 2) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut. 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 葛下典由、外山隆、中水流正一、由雄敏之、榑原祐子、長谷川裕子、湯口清徳、結城暢一、三田英治.

B型急性肝炎の現況と治療介入について
第47回 日本肝臓学会総会

- 2) 坂根貞嗣、外山隆、葛下典由、林亨、太田肇、佐藤丈頭、矢倉道泰、渡部幸夫、小林正和、山本哲夫、山下春弘、中牟田誠、八橋弘、石橋大海、三田英治.

ラミブジン耐性B型慢性肝炎に対するアデホビル併用療法の長期予後
第65回 国立病院総合医学会

- 3) 坂根貞嗣、外山隆、長岡進矢、國府島庸之、西村英夫、竹崎英一、肱岡泰三、太田肇、平嶋昇、島田昌明、室豊吉、中牟田誠、八橋弘、石橋大海、三田英治.

核酸アナログ未治療のB型慢性肝疾患に対

するエンテカビルの治療成績
第65回 国立病院総合医学会

- 4) 三田英治、外山隆、葛下典由.
ラミブジン耐性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と問題点
第15回 日本肝臓学会大会

- 5) 三田英治、葛下典由、外山隆.
B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ長期投与の問題点と将来の治療戦略
第39回 日本肝臓学会西部会

G. 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
なし

II. 分担研究報告

分担研究者：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：当院におけるラミブジン+アデホビル（LAM+ADV）併用療法反応不良2例に対するテノホビル（TDF）の効果を検討する。当院にてLAMを導入したB型慢性肝炎患者のうち、LAM+ADV併用療法を2年以上継続しHBV-DNA量が4 log copy/ml未満に低下していない反応不良例2例を対象として、ADVをTDFに切り替えHBV-DNA量の推移を検討した。症例1は55歳男性、F3、HBe抗原陽性。2005年よりLAM+ADV開始するもHBV-DNA量は5 log台で推移、2011年6月よりTDFへ切り替え約6カ月でHBV-DNA量は感度以下へ低下。症例2は68歳女性、肝硬変、HBe抗原陽性。2007年よりLAM+ADV併用開始、HBV-DNA量は4 log台で推移。2011年7月よりTDFへ切り替え約6カ月でHBV-DNA量感度以下へ低下。

A. 研究目的

当院におけるLAM+ADV併用療法反応不良2例に対するTDFの効果を検討する。

B. 研究方法

・対象：当院にてLAMを導入したB型慢性肝炎患者は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LAM耐性変異が出現したのは111例であり、ADV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HBV-DNA量が4 log copy/ml未満に低下していない反応不良例2例を対象とした。

・方法：LAM+ADV併用療法に対する反応不良例に対してADVをTDFに切り替えてHBV-DNA量の推移を検討する。

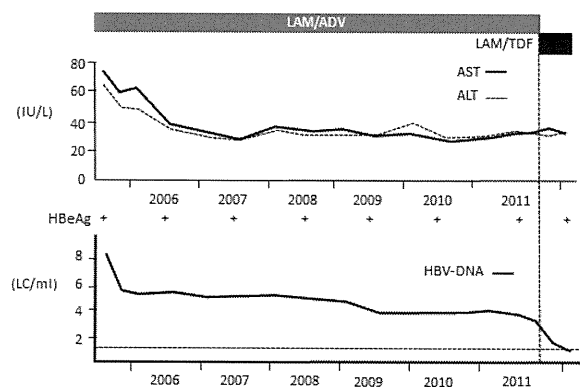
（倫理面への配慮）

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。

C. 研究結果

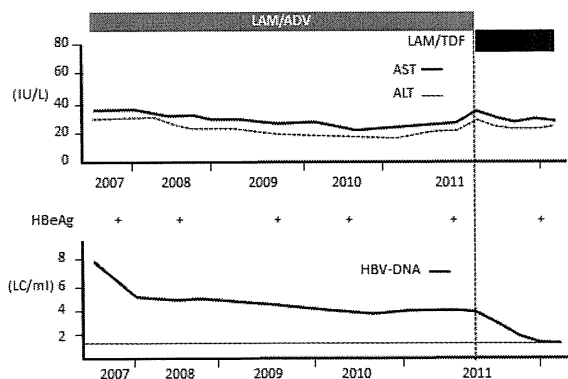
症例1は55歳、肝線維化ステージF3の男性。2005年7月よりLAM耐性変異に対してLAM+ADV併用開始。併用開始時HBV-DNA量は8.5 log copy/ml、HBe抗原陽性。以後トランスアミナーゼは低下するも、HBV-DNA量は5 log台で推移。2011年6月24日TDFへの切り替え試験に関する同意を得て、ADVをTDFへ切り替えた。切り替え後約6カ月でHBV-DNA量はリアルタイムPCR法で検出感度以下まで低下した（図1）。

[図1 症例1 55歳男性]



症例 2 は 68 歳、代償性肝硬変の女性。2007 年 4 月より LAM+ADV 併用療法開始。併用開始時の HBV-DNA 量は $>7.7 \log \text{ copy/ml}$ 、HBe 抗原陽性。以後 HBV-DNA 量は 4 log 台で推移。2011 年 7 月 4 日より TDF へ切り替え、本症例も切り替え後約 6 カ月でリアルタイム PCR 法感度以下まで低下した (図 2)。

[図 2 症例 2 68 歳 女性]



D. 考察

当院における LAM+ADV 併用療法に対する反応不良例に対する TDF 切り替え例の臨床的効果について報告した。2 例ともに 2 年以上の LAM+ADV 併用療法をおこなうも HBV-DNA 量が 4 log copy/ml を下回らない症例であったが、ADV から TDF に切り替え後 2 例とも 6 カ月で HBV-DNA 量がリアルタイム PCR 法 (アキュジーン 検出限界 1.5 log copy/ml) 感度以下となった。現在のところ TDF によると思われる明らかな有害事象は認めていない。LAM 耐性に対する ADV 併用は安全性、効果ともにある程度確立された治療法ではあるが、

一部に HBV-DNA が十分低下しない症例 (自験例では約 20%) が存在し、腎機能障害の副作用も散見される。ADV に対する TDF の優越性は海外においてすでに多く報告されている。また承認から 5 年が経過したエンテカビルに対する耐性変異症例に対しても、海外のガイドラインは TDF の使用を推奨している。我が国でも B 型慢性肝疾患に対する TDF 使用が早期に可能になることを期待する。

E. 結論

当院の LAM+ADV 併用療法反応不良 2 症例に対する TDF の効果は良好であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 長岡進矢、八橋 弘、石橋大海.

HBs 抗原量からみた B 型慢性肝疾患に対する抗ウイルス療法.

第 15 回日本肝臓学会大会(福岡) 肝 S3-10 肝臓 52 巻 suppl.(2) A477, 2011.

G. 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

なし

分担研究者：中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 消化器科医長

研究要旨：B型慢性肝炎に対する治療として用いられる核酸アナログ製剤の治療反応性に関与する因子としては、肝胆道系酵素の上昇、HBV-DNA量低値、HBeAgのseroconversion、エンテカビルの使用が挙げられる。

A. 研究目的

B型慢性肝炎に対する治療において、核酸アナログ製剤は非常に有効であり、現在我が国では薬剤耐性の観点からラミブジンではなくエンテカビルが第一選択薬として挙げられている。しかし、治療開始時における反応性の予測については、年齢・性別・HBV-DNA量・血清ALT等が報告されているが不明な点が多い。今回我々は、これらの抗ウイルス剤に対する反応性に関与する因子についての検討を行った。

B. 研究方法

当院において核酸アナログ製剤の投与を行ったB型肝炎ウイルス患者104例を対象とした。初回治療薬がラミブジンであった症例が51例、エンテカビルを使用した症例が54例であった。治療開始後2年を経過しても肝細胞癌発症のリスクが低下するHBV-DNA 4.0 log copies/ml以下まで改善しない症例あるいはラミブジンに対し耐性が出現した症例を反応不良例とし、反応良好例と治療開始前の生化学検査値、ウイルス学的因子、使用薬剤、薬剤反応性について比較検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報処理するコンピュータについては、他の一切のコンピュータと切り離すなどの措置を講じるとともに、個人情報を含むその他の資料は、鍵のかかる保管庫に保管するなど個人情報の保護に細心の注意を払った。

C. 研究結果

生化学検査値では、反応良好例では肝胆道系酵素が高い傾向にあったが、肝予備能については差を認めなかった。また、反応良好例は核酸アナログ製剤開始時のHBV-DNA量が低く、HBeAgのseroconversionを来している症例が多かった。使用薬剤については反応不良例がラミブジンを初回治療薬として選択している症例に多く、使用開始1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後のHBV-DNAが高い傾向にあった。治療開始後のHBV-DNAについて比較したところ、薬剤耐性を生じていない症例に限定しても、エンテカビル使用症例ではHBV-DNAの低下良好であった。

D. 考察

治療開始時において、肝胆道系酵素が上昇している症例、HBeAb陽性でHBV-DNAが低い群では核酸アナログ製剤に対する反応性が高いと考えられた。

E. 結論

治療開始薬としては薬剤耐性のみならずウイルス抑制の面からもエンテカビルが好ましいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 吉本剛志、国府島庸之、後藤和人、福嶋仲良、福泉公仁隆、河邊颯、水谷孝弘、原田直彦、遠城寺宗近、中牟田誠.

B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス剤の治療反応性に関する検討

第 15 回 日本肝臓学会大会 肝 P-262

G. 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
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
「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 23 年度 分担研究報告書
ラミブジン・アデホビル併用治療例の経過とテノホビル投与例の有用性について

分担研究者：加藤 道夫 国立病院機構南和歌山医療センター 副院長

研究要旨：ラミブジン変異株出現例 16 例に対するラミブジン・アデホビル併用治療長期経過と効果不良例に対するテノホビル治療の有用性について検討した。ラミブジン・アデホビル併用治療開始後 6 ヶ月、1 年、2 年および 3 年後の HBV DNA 4.0 log copies/mL 未満までの低下率はそれぞれ 37.5% (6/16)、56.3% (9/16)、73.3% (11/15) および 92.3% (12/13) であり、ラミブジン・アデホビル併用治療の抗ウイルス効果は緩徐ではあるが概ね良好であった。ラミブジン・アデホビル併用治療では完遂終了 7 例中 6 例に再投薬を必要とし、ラミブジン・アデホビル併用治療を中止する場合は、より厳しい中止基準を設定する必要があると考える。ラミブジン・テノホビル併用治療例 2 例はともにテノホビルに切替後 HBV DNA 量の速やかな減少が認められた

A. 研究目的

ラミブジン変異株出現例に対するラミブジン・アデホビル併用治療長期経過と効果不良例に対するテノホビル治療の有用性について検討した。

B. 研究方法

対象は国立病院機構南和歌山医療センターおよびその関連施設でラミブジン・アデホビル併用治療を行った HBV キャリア 16 例である。性別は男性 14 例、女性 2 例で、年齢は 32 歳～66 歳（平均 47.3 歳）であった。そのうち効果不良であった 2 例にラミブジン・テノホビル併用治療を継続している。

C. 研究結果

1) ラミブジン・アデホビル併用治療長期経過

ラミブジン・アデホビル併用治療開始後 6 ヶ月、1 年、2 年および 3 年後の HBV DNA 4.0 未満までの低下率はそれぞれ 37.5% (6/16)、56.3% (9/16)、73.3% (11/15) および 92.3% (12/13) であった。ラミブジン・アデホビル併用投与開始後の経過は、併用投与継続例 6 例

(37.5%)、完遂終了例 (HBeAg 消失後 HBV DNA 検出感度未満が 2 年持続した例) 7 例 (43.8%) (そのうち 1 例は 25 ヶ月目で中止)、エンテカビルに切替 2 例 (12.5%) およびラミブジン・テノホビル併用に切替 1 例 (6.3%) である。完遂終了例 7 例のうち 6 例で HBV DNA の再上昇を認め、再投薬を行った。エンテカビルに切り替えた 2 例はともに効果不良で、1 例はラミブジン・アデホビル併用治療、他の 1 例はラミブジン・テノホビル併用治療に変更した。

2) テノホビル治療例の検討

ラミブジン・アデホビル併用からラミブジン・テノホビル併用に切り替えた症例は、切替時 42 歳の男性で、ラミブジン・アデホビル併用治療開始後 63 ヶ月まで HBV DNA 量 4.0 Log copies/ mL 以上であった。切替時の HBV DNA 量は 3.1 Log copies/mL で切替 2 ヶ月目より測定感度未満に減少したが、HBeAg は陽性が持続している。ラミブジン・アデホビル併用からエンテカビルに切り替えた症例は、ラミブジン・アデホビル併用治療開始後 27 ヶ月まで HBV DNA 量 4.0 Log copies/ mL 以上であ

った。エンテカビル切替 18 ヶ月目に HBV DNA 量 3.5 Log copies/ mL まで減少したが、その後再上昇したためラミブジン・テノホビル併用切り替えた。エンテカビル開始 27 ヶ月目にコドン 180 ラミブジン耐性とコドン 202 エンテカビル耐性が認められている (イノリパ法)。ラミブジン・テノホビル併用切替時の年齢は 44 歳 (男性) で、切替時の HBV DNA 量は 4.7 Log copies/mL であった。この症例も切替 2 ヶ月目より測定感度未満に減少したが、HBeAg 陽性は持続している。

D. 考察

ラミブジン変異株出現例に対するラミブジン・アデホビル併用治療により、投与開始後 22 ヶ月目と 27 ヶ月目にエンテカビルに切り替えた 2 例を除く 14 例中 13 例で、投与開始後 3 年目までに HBV DNA 量が 4.0 Log copies/mL 未満に減少した。減少する速度は緩徐であるが、ラミブジン・アデホビル併用治療の抗ウイルス効果は概ね良好であった。当院では、核酸アナログ投与例で HBeAg 陰性化後、HBV DNA 量が測定感度未満の状態が 2 年以上経過した場合、本人のご同意があれば、完遂終了として核酸アナログ剤を中止している。ラミブジン単独治療やエンテカビル治療では、約半数の症例で HBV DNA 量 5.0 Log copies/mL 以上が持続せず、再投薬を必要としていないが、ラミブジン・アデホビル併用治療の場合は完遂終了 7 例中 6 例に再投薬を必要とした。ラミブジン・アデホビル併用治療を中止する場合は、より厳しい中止基準を設定する必要があると考える。

E. 結論

ラミブジン・テノホビル併用治療例 2 例はともにテノホビルに切替後 HBV DNA 量の速やかな減少が認められたが、HBeAg 陽性が持続しており、今後長期投与が必要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T,

Mochizuki K, Imanaka K, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Nagase T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Hayashi E, Imai Y, Kato M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Takehara T, Hayashi N.

The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan.

J Gastroenterol.2011;46 :944-952

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

Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.

J Gastroenterol.2011;46:1031-1037

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, Hayashi N.

Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy.

J Hepatol.2011;16:578-585

4) 入潮佳子、今井康陽、三田英治、外山 隆、葛下典由、永瀬寿彦、山田 晃、加藤道夫、福田和人、井倉 技、澤井良之、小来田幸世、平松直樹、竹原徹郎、林 紀夫。

セロタイプ 2 型の C 型慢性肝炎に対する
PEG-IFN α -2a 単独療法の有効性に関する
検討

肝臓,2011;52:236-243

2. 学会発表

- 1) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、望月圭、
飯尾禎元、山田 晃、萩原秀紀、三田英治、
伊藤敏文、稲田正巳、吉原治正、井上敦雄、
今井康陽、林 英二郎、加藤道夫、吉田雄
一、巽 智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原
彰紀、竹原徹郎、林 紀夫.

Peg-IFN/RBV/Vitamin D 併用療法の有用
性について (中間報告) - 多施設 (OLF)
共同研究 -

第 47 回日本肝臓学会総会 平成 23 年 6 月、
東京

- 2) 外山 隆、葛下典由、加藤道夫、太田 肇、
肱岡泰三、中牟田誠、八橋 弘、三田英治。
ラミブジン耐性 B 型慢性肝炎に対するア
デホビル併用療法の長期予後

第 47 回日本肝臓学会総会 平成 23 年 6 月、
東京

- 3) 藤本研治、月元友厚、山本佳司、加藤道夫。
高齢 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a
の治療効果と Liver Elasticity Score 改善の
検討

第 47 回日本肝臓学会総会 平成 23 年 6 月、

東京

- 4) 小瀬嗣子、平松直樹、薬師神崇行、飯尾禎
元、山田 晃、萩原秀紀、三田英治、伊藤
敏文、稲田正巳、吉原治正、井上敦雄、今
井康陽、林 英二郎、加藤道夫、考藤達哉、
林 紀夫、竹原徹郎。

Genotype 1 型 C 型肝炎に対する
Peg-IFN/RBV/Vitamin D 併用療法の有用
性について (中間報告) - 多施設 (OLF)
共同研究 -

第 15 回日本肝臓学会大会 平成 23 年 10
月、福岡

- 5) 藤本研治、山本佳司、加藤道夫。
ワークショップ「B 型肝炎の治療戦略」B
型慢性肝炎の核酸アナログ治療例における
中止成功予測因子の検討

第 39 回日本肝臓学会西部会 平成 23 年 12
月、岡山

G. 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
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
「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23年度 分担研究報告書

国立病院機構大阪南医療センターにおけるB型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法

分担研究者：脇岡 泰三 大阪南医療センター 統括診療部長

研究要旨：B型慢性肝炎治療に核酸アナログ製剤（Lamivudine、LMV）が導入されて11年が経過した。その後 adefovir（ADV）、entecavir（ETV）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。当院でも99例のB型慢性肝炎患者に核酸アナログ製剤が導入されていた。LMVで治療開始された51例のうち、肝不全で死亡した2例は、ADV認可以前に breakthrough hepatitis を発症したことによる肝不全であり、ADVが投与することができていれば救命できた症例と考えられる。耐性株出現によりADVが併用投与されたのは24例であった。ETVで治療開始されたのは48例でそのうち1例において耐性変異株出現によると思われるHBV-DNA量の増加とALTの上昇が観測され、LMV・ADV併用療法へ変更されていた。現在も、通院加療中の核酸アナログ製剤投与中のB型慢性肝炎患者は、80名（LMV14例、LMV+ADV18例、ETV48例）で、このうち5例6.3%でHBsAgの陰性化が確認されていた。HBeAg陰性かつHBV-DNAが感度以下（2.6 Log copies/mL未満）の患者は59名（73.8%）であった。このうち、HBsAgとHBcrAgが測定されている49例につき検討してみると、HBcrAg 3 log U/mL未満、かつHBsAg 80 IU/mL未満の群は、8例（16.3%）認められ、その内の4例（50%）でHBsAgが陰性化していた。HBsAgの陰性化が確認された残りの1例はHBVDNA量2.1 Log copies/mL未満（シグナル検出せず）で、HBcrAgは3.1 log U/mLであった。今後、ETV単独投与中やLMV・ADV併用療法中にこれらの核酸アナログ製剤に対する耐性株が出現し breakthrough hepatitis を発症して肝不全をきたす可能性は否定できない。このような不幸な事態を避けるためにもTDFの保険適応・認可が望まれる。HBsAgの陰性化をB型慢性肝炎治療のend-pointsと設定し、HBsAg陰性化を高率に誘導する治療プロトコルの確立が求められるべきである。

研究協力者

末吉 由佳 大阪南医療センター 消化器科
村田 淳 大阪南医療センター 消化器科

A. 研究の背景と目的

B型慢性肝炎の治療薬として、核酸アナログ製剤Lamivudine（LMV）が2000年11月に保険適応になり導入されて11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。しかし、LMV長期投与により、約15%/年の頻度で耐性株が出現することが知られ耐性株出現に伴う肝炎の再増悪（breakthrough hepatitis）が出現する。Adefovir（ADV）は、2004年12月にLMV耐性出現症例に対する治療を目的として、LMVに追加投与する薬剤として認可を受けた。LMV耐性株出現による肝炎再燃が見られたB