

型慢性肝炎患者の多くの症例において、LMV・ADV 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。Entecavir (ETV) 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 LMV 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、ADV や ETV も長期投与に伴う耐性株の出現が見られることから、Tenofovir (TDF) 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。

一方、核酸アナログ製剤の長期投与を回避するために、安全に核酸アナログを中止する方法やその指標が模索されている。HBeAg 陽性もしくは HBV-DNA が感度以上の場合、高率 (1 年以内に 90% 以上) に再燃するとされている。HBeAg 陰性かつ HBV-DNA が感度以下 (2.6 Log copies/mL 未満) の患者で核酸アナログ投与を中止し、中止後の ALT の平均値が 31 IU/L 以上、HBV-DNA 量の平均値が 4.0 Log copies/mL になった場合を再燃と定義した場合、良好

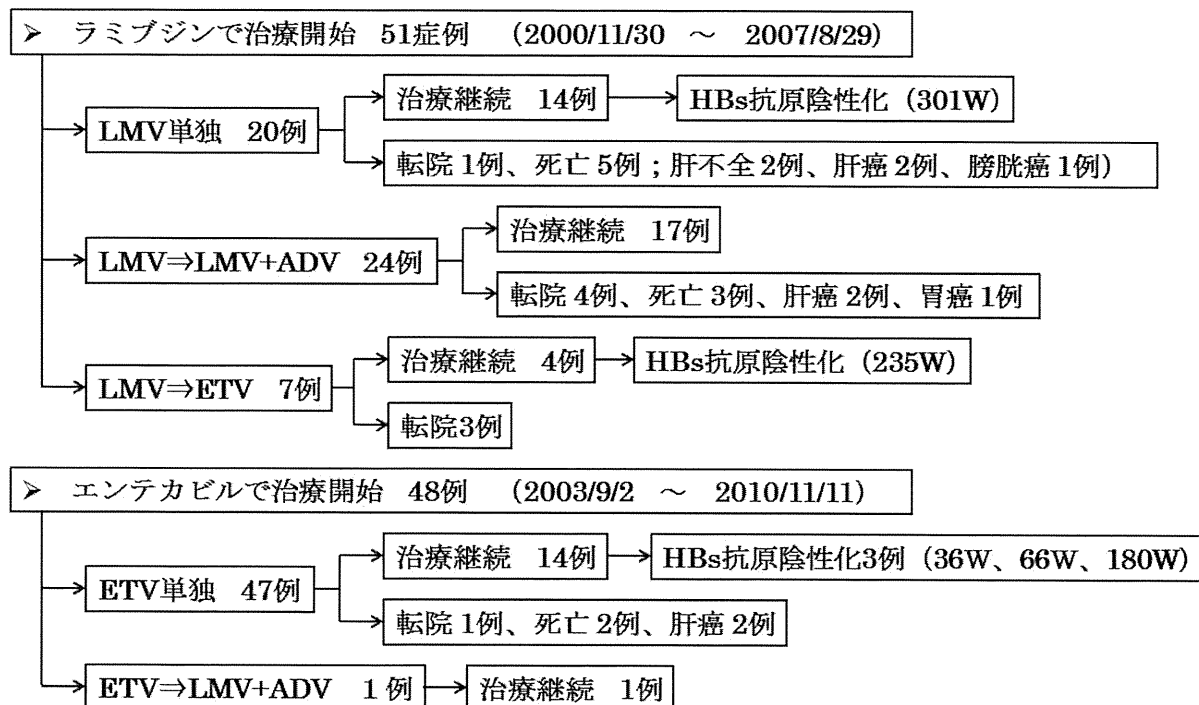
に単独中止ができる因子として① 治療期間が 2 年以上、② HBcrAg が 3 log U/mL 未満、③ HBsAg が 80 IU/mL 未満という 3 因子が抽出され、HBcrAg 3 log U/mL 未満、かつ HBsAg 80 IU/mL 未満の群では治療中止後 5 年目の再燃率は 12%、HBcrAg が 4 log U/mL 以上または HBsAg が 800 IU/mL 以上の群では 3 年半以内に約 80% が再燃すると報告されている。

今回、我々は当院消化器科にて核酸アナログ製剤を導入し経過観察中の B 型慢性肝疾患患者の治療効果を検討し、TDF の導入対象症例の割り出しと、核酸アナログ製剤の投与中止可能症例を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2000 年 11 月以降に大阪南医療センター消化器科にて核酸アナログ療法を導入された B 型慢性肝炎症例を対象に、性別、投与開始時年齢、開始時の HBeAg、HBV-DNA 量、ALT、血小板数 (PLT)、投与された核酸アナログ製剤の種類と投与期間、投与後の HBeAg、HBV-DNA 量、ALT、PLT、HBsAg 量、HBcrAg 量につき検討を行った。

図. 大阪南医療センターにて核酸アナログ療法を導入された B 型慢性肝炎症例



C. 研究結果

2000年11月以降に大阪南医療センター消化器科において核酸アナログ製剤を導入されたB型慢性肝疾患患者は99例であった。そのうち、51例はLMVにて治療開始され(2000年11月~2007年8月)、48例はETVで治療開始(2003年9月~)されていた(図)。LMVで治療開始した51例中、他の核酸アナログに変更等せずにLMV単独で治療継続したのは20例(39.2%)であった。その内1例は他院に転院し5例は死亡(肝不全2例、肝癌2例、膀胱癌1例)していた。現在LMV単独投与中の症例は14例であり、1例でHBsAgの陰性化が確認されている。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。LMV投与中に耐性変異株が出現しADVを併用投与した症例は24例でそのうち、4例が転院し、3例が死亡(肝癌2例、胃癌1

例)していた。一方、LMVからETVへ変更されたのは7例で、そのうち5例はLMV導入後まもなくETVが認可になったことからETVへ変更した症例(LMV投与期間、3、17、18、24、34週間)であり、ETV群として解析した。このうち3例は既に転院していた。現在も通院加療中の2例のうち1例でHBsAgの陰性化が確認されていた。一方、他の2例はLMV投与開始後225週目、464週目に患者と相談の上、2010年に変更されており、LMV群として解析した。ETVで治療開始された48例中1例においてETV投与開始後170週目に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る。残り47例中のうち1例が転院し、2例が肝癌で死亡していた。現在もETV単独治療中の44例中3例においてHBsAgの陰性化が確認されていた。核酸アナログ製剤投与症例の詳細を表1に示す。

表1. 核酸アナログ投与症例

	n	性別 (M:F)	投与期間 (W)			核酸アナログ製剤開始時				
			LMV	ADV	ETV	年齢 (Y)	ALT	PLT	HBeAg (+:-)	HBV-DNA
LMV治療群	46	33:13	209.9±120.6			54.4±11.9	292.5±343.3	12.0±5.2	29:14	6.8±1.2
LMV単独	20	14:6	257.9±135.6			55.6±11.0	321.5±336.5	12.6±5.9	13:7	6.8±1.0
LMV⇒LMV+ADV	24	17:7	156.5±76.8	207.6±110.1		55.2±11.7	211.6±281.3	11.6±5.0	14:7	7.1±1.3
LMV⇒ETV	2	2:0	464、225		30、37	32、37	1436、348	8.3、13.2	2:0	8.5、6.4
ETV治療群	53	29:24			130.8±84.5	57.9±12.5	161.7±194.9	13.7±6.4	22:31	6.3±2.1
ETV単独	47	26:21			118.5±78.9	58.8±12.0	151.6±182.5	15.4±5.7	19:28	6.3±2.2
LMV⇒ETV	5	2:3	19.0±11.1		238.1±68.6	52.4±16.6	280.4±296.8	11.4±5.3	3:2	7.0±0.4
ETV⇒LMV+ADV	1	1:0	32.4		170.3	43.3	42	7.8	0:1	3.1

核酸アナログ製剤を導入した99例のうち9例(9.1%)が転院し、10例(10.1%)が死亡していた。肝疾患関連死は8例(肝不全2例、肝癌6例)8.1%であった。現在も、通院加療中の核酸アナログ製剤投与中のB型慢性肝疾患患者は、80名(LMV14例、LMV+ADV18例、ETV48例)で、その詳細を表2に示す。このうち5例6.3%でHBsAgの陰性化が確認

されている。

現在、核酸アナログ製剤投与中のB型慢性肝疾患患者80名のうち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(表3)、HBcrAg 3 log U/mL未満、かつHBsAg 80 IU/mL未満の群

(I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。また、核酸アナログ製剤を中止すると3年半以内に約80%が再燃するとされるHBcrAgが4 log U/mL以上またはHBsAgが800 IU/mL以上の群(III群)は24例(49.0%)で、その他

のII群は17例(34.7%)であった。II群のうち1例でHBsAgの陰性化が確認されているがHBV-DNA量はTaqman PCR法で、2.1 Log copies/mL未満(検出せず)でHBcrAgは3.1 log U/mLであった。

表2. 現在通院中の核酸アナログ投与症例

		LMV治療群	LMV単独	L⇒L+A	L⇒E	ETV治療群	ETV単独	L⇒E	E⇒L+A
n		33	14	17	2	47	44	2	1
性別(M:F)		21:12	9:5	10:7	2:0	26:21	25:19	0:2	1:0
投与期間(W)	LMV	248.2±113.5	324.3±90.6	169.7±68.7	464, 225			24, 34	32
	ADV			228.3±108.1					
	ETV				30, 37	129.0±86.8	120.8±81.1	356, 218	170
核酸アナログ製剤開始時	年齢(Y)	55.5±12.1	56.7±11.3	57.1±11.3	32, 37	58.6±12.3	59.2±12.0	69, 39	43
	ALT	345.6±370.9	376.1±352.7	244.2±314.4	1436, 348	150.9±182.0	154.5±187.2	85, 165	42
	PLT	12.6±4.8	13.9±5.8	11.7±4.1	8.3, 13.2	14.5±6.3	14.6±6.4	16.9, 15.1	7.8
	HBeAg(+:-)	16:15	5:9	9:6	2:0	18:29	18:26	0:2	0:1
	HBV-DNA	7.0±1.0	6.3±2.0	7.3±0.7	8.5, 6.4	6.2±2.2	6.3±2.2	7.0, 7.5	3.1
直近データ	ALT	27.1±13.7	26.5±16.5	27.6±10.5	29, 24	26.5±20.4	26.8±20.8	16, 9	39
	PLT	13.9±4.2	15.1±5.4	12.8±3.1	15.5, 12.7	15.7±5.6	15.8±5.6	20.4, 16.1	8.4
	HBeAg(+:-)	4:29	0:14	4:13	0:2	9:38	9:35	0:2	0:1
	HBeAg陰性化	12/16	5/5	5/9	2/2	9/18	9/18	0/0	0/0
	HBV-DNA陰性化	26/33 (UD~3.2)	10/14 (UD~3.2)	14/17 (UD~2.6)	2/2	39/47 (UD~4.9)	36/44 (UD~4.9)	2/2	1/1
	HBeAg陰性化	1	1	0	0	4	3	1	0

表3. HBeAg陰性かつHBV-DNAが感度以下症例のHBsAgとHBcrAg

LMV	HBcrAg (logU/ml)			ETV	HBcrAg (logU/ml)		
HBsAg (IU/mL)	<3.0	3.0 ≤ <4.0	4.0 ≤	HBsAg (IU/mL)	<3.0	3.0 ≤ <4.0	4.0 ≤
<80	3 (1)	1	0	<80	4 (3)	1	0
80 ≤ <800	2	2	0	80 ≤ <800	4	3	2
800 ≤	0	0	1	800 ≤	3	2	8

L⇒L+A	HBcrAg (logU/ml)			L⇒ETV	HBcrAg (logU/ml)		
HBsAg (IU/mL)	<3.0	3.0 ≤ <4.0	4.0 ≤	HBsAg (IU/mL)	<3.0	3.0 ≤ <4.0	4.0 ≤
<80	1	0	0	<80	0	1 (1)	0
80 ≤ <800	1	2	3	80 ≤ <800	0	0	0
800 ≤	0	2	1	800 ≤	0	1	1

D. 考察

当科において核酸アナログ製剤を導入した99例のうち9例(9.1%)が転院し、10例(10.1%)が死亡していた。肝疾患関連死は8例(肝不全2例、肝癌6例)8.1%であった(図1)。B型慢性肝疾患患者への核酸アナログ製剤投与は年余にわたる治療であるため、患者の都合などで転院となることが予測され、治療継続のためにも、十分な医療連携をしていく必要があると考えられた。肝不全で死亡した2例は、LMV単独投与中にADV認以前に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。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。

LMVにて治療開始(2000年11月~2007年8月)された群と、ETVで治療開始(2003年9月~)された群の治療開始時の状態を比較すると、ETV群では、ALT値が低く、PLT値はやや高く、HBeAg陰性例が多かった(図1)。

耐性ウイルスの出現しにくいETVが導入されたことにより、比較的線維化の進行していない活動性の低い症例にも核酸アナログが投与されるようになったものと推測される。LMV単独で治療継続されている症例ではHBeAgは全例陰性で、投与前にHBeAg陽性であった5例ですべて陰性化している。一方、LMV・ADV併用症例では17例中4例でHBeAg陽性であり、投与前HBeAg陽性であった9例中HBeAgが陰性化したのは5例であった。このことは、HBeAg陽性症例においてHBeAg陰性化が生じにくい症例で耐性株が出現しやすいと推測された(図2)。現在通院加療中のLMV・ADV併用症例17例のHBV-DNA量は、2.1 Log copies/mL未満(検出せず)7例、2.1 Log copies/mL未満(検出)8例で測定感度以上の症例(4例)においてもそのHBV-DNA量は、

それぞれ2.1、2.5、2.7、2.7 Log copies/mLと極めて低値であり、現在のところTDF投与の適応患者は認められなかった。また、ETV投与中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併用療法へ変更した症例においてもHBV-DNA量は2.1 Log copies/mL未満(検出せず)であり、HBsAg 136IU/mL、HBcrAgは3.1 log U/mLと低値を示しており、LMV・ADV併用療法が奏功していると考えられ、現在のところTDF投与の適応ではなかった。

C型慢性肝炎治療のend-pointsはHCVの排除(SVR)とされている。一方、B型慢性肝炎治療のend-pointsは、AASLDやEASLがHBsAgの陰性化としているのに対して、日本肝臓学会はそのend-pointsを明示していない。核酸アナログ製剤の長期投与を回避するために、安全に核酸アナログを中止する方法やその指標が模索されている。この際の評価基準では、厚生労働省班会議が提唱するB型肝炎治療ガイドラインに示された治療開始基準から、中止後もALTが30 IU/L未満かつHBV-DNA量が4 Log copies/mL未満が維持できることをもって再燃なしと規定している。核酸アナログで治療を受けているHBeAg陰性症例で、HBcrAg 3 log U/mL未満、かつHBsAg 80 IU/mL未満の群(I群)では、治療中止後5年目の再燃率は12%と低いとしている。当院での今回の検討ではI群は8例(16.3%)に認められ、そのうちの4例(50%)でHBsAgが陰性化していた。即ち、このような治療中止後も再燃しにくい症例こそ、治療を継続してHBsAg陰性化を目指すべき症例ではないかと考えられる。

2011年9月にPeginterferon- α 2a(ペガシス®)がB型慢性肝炎にも保険適応が拡大され、HBeAg陰性例にも初めてインターフェロンが適応となり投与期間も48週間と延長されたことは、多くのB型慢性肝疾患患者にとって福音といえる。HBeAg陰性のB型慢性肝炎患者にPeginterferon- α 2aを投与すると、HBsAgの陰性化が、genotype Cでも治療終了後3年目で9%、5年目に12%見られるとの報告がみられ

る。また、この報告によると、治療終了後3年目でもHBV-DNAが陰性化が継続している症例の44%においてHBsAgの陰性化が達成できている。HBsAgの陰性化により、Drug freeとなるだけでなく、肝発癌率も著明に低下することが知られていることから、HBsAg陰性化を治療のend-pointsとし、今後、HBsAg陰性化を高率に誘導する治療プロトコルの確立を探求することが求められる。

少なくともI群ないしII群の患者に核酸アナログを投与しつつPeginterferon- α 2aを48週間併用してみるなどのプロトコルを試してみる価値はあるのではないかと考える。

E. 結論

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。日本肝臓学会はB型慢性肝炎治療のend-pointsを明示していないが、Drug freeとなるだけでなく、肝発癌率も著明に低下することが知られているHBsAgの陰性化をそのend-pointsと設定し、核酸アナログ製剤の長期投与を回避するために、安全に核酸アナログを中止する方法やその指標を模索するよりも、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究者：正木 尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

研究協力者：田沼 順子 国立国際医療研究センター病院 エイズ治療研究開発センター

研究要旨：ラミブジン耐性出現のためアデホビル アドオンを5年半継続するもウイルス学的効果が不良であったB型慢性肝炎患者に対して、テノホビル アドオンへの切り替えを行った。テノホビル開始7ヶ月を経過しているが、腎機能悪化を含めて、特に明らかな有害事象は認めていない。ウイルス学的効果については、HBeAgは順調に低下しているものの、HBV DNA量は1 Log低下に留まっており、今後の慎重な対応が望まれる。

A. 研究目的

我々は、HIV/HBV重複感染者に対する初回抗HIV療法でテノホビル(TDF)を含まず3TCのみを含む治療が行われ、M204V/I変異をきたした6症例に対するTDFの効果について、平成22年度の分担研究として報告した。2012年現在、非HIV感染者に対するTDF投与は保険未承認であり、現在、エンテカビル(ETV)を対照薬とした臨床治験が進行中である。これに先行し、本厚生労働科学研究班において、ラミブジン(LMV)耐性出現例に対するアデホビル(ADF)のアドオンにもかかわらず、併用開始2年を経てもHBV DNA量が4.0 Log copy/ml未満に低下しないADF反応不応例を対象としてTDFへの切り替え試験が医師主導で開始されている。当院においても、本研究へ登録後すでに6ヶ月を経た1症例を経験しているため、その臨床経過について検討した。

B. 研究方法

本研究への参加の可否については、平成22年12月9日付で、国立国際医療研究センター倫理委員会からの承認を得ている。当該患者に対して、研究計画書に基づいて十分な説明を実施し、文書による同意を取得の上、研究代表

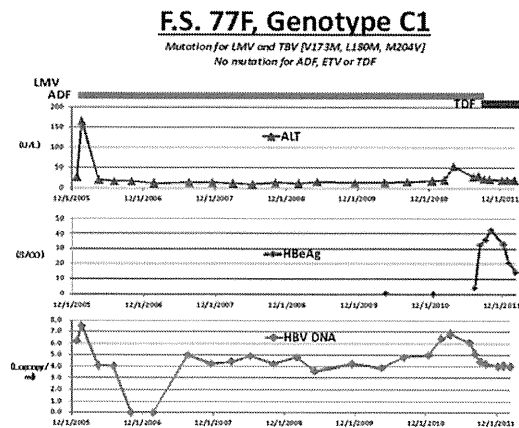
者(国立病院機構大阪医療センター 三田英治部長)から供与されたTDF(ビリアード錠®)への切替を行い、臨床経過の前向き観察を行うと同時にウイルス学的検査値の推移について検討した。

C. 研究結果

症例は77歳女性。前々医により2005年以前からLMVを開始されていた。2006年1月にLMV耐性株出現によるbreakthrough hepatitisを発症し(AST 259/ALT 165/T.Bil 4.7 Log copy/ml)、ADFをアドオンされた。これにより、ADF併用開始8ヶ月目にはHBV DNA量は7.5 Log copy/mlから<3.7 Log copy/mlへ低下し、肝機能も正常化していた。しかし、ADF併用1年6ヶ月後にはHBV DNA 5.0 Log copy/mlへと再上昇を認めた。肝機能の悪化を認めないため、そのまま前医で加療されていた。2011年に入り、さらにHBV DNA量が上昇し、4月にはトランスアミナーゼ値の軽度上昇を認めたため、当院へ紹介。精査したところ、LMV耐性として、V173M/L180M/M204Vを確認したが、ADF、ETV、TDFに対する耐性ウイルスは検出されなかった。HBeAg 4.38 S/CO(CLIA)、HBeAb 81%、HBV

DNA 6.1 Log copy/ml、HBcrAg > 6.8 LogU/ml、HBV pre-C wild/mutant = 20%/80%、HBV core-promoter mutant、HBV 遺伝子型 C1 であった。また、家族歴として、長兄肝細胞癌、次兄劇症肝炎、妹に肝細胞癌、長男と長女が HBV キャリアと、きわめて濃厚な HBV 浸淫家系と考えられた。尚、長男は当院外来にて ETV 内服を開始している。

図 1 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 型慢性肝炎症例の臨床経過



上記から、LMV+ADF に対する反応不良例と考えられたため、2011 年 7 月 14 日から ADF を TDF へ切り替えたところ、現時点 (TDF 開始 7 ヶ月目) において、HBeAg はピーク値の 42.4 から 14.7 へ漸減し、肝機能の正常化が持続しているものの、HBV DNA 量は 4.0 Log copy/ml で横ばい傾向となっており、今後の推移が注目される (図 1)。当該患者は 77 歳の高齢女性ではあるが、腎機能に関しては Cr 0.50 mg/dl、e-GFR 88 mL/min と良好に保たれており、TDF の継続には問題なしと考えている。

D. 考察

HIV/HBV 重複感染者における我々の検討では、全例において、TDF 開始約 1 年後には HBV DNA 量が「検出感度以下」に低下していた。本症例では、HBV DNA 量の低下が鈍っている印象があることから、今後の治療経過に関して慎重な対応が必要であると考えている。尚、2011 年 11 月の米国肝臓学会での発表 (グラクソスミスクライン社) では、TDF 内服症例における耐性出現率は 4 年間でゼロであった。

E. 結論

非 HIV 感染者における TDF の使用経験では、特に有害事象の発現は認めないものの、抗ウイルス活性がやや十分でない印象もある。LMV 耐性例や他の核酸アナログ製剤からの切り替え例におけるさらなる知見の集積が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 田沼順子、正木尚彦.

HBe 抗原陽性 HIV 感染者に対する HAART の抗 HBV 効果について. シンポジウム 3 (肝臓学会・消化器病学会合同) 「B 型肝炎 抗ウイルス療法の進歩と耐性」
第 15 回日本肝臓学会大会 (JDDW2011)、福岡、2011.10.20.

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： 島田 昌明 国立病院機構名古屋医療センター 消化器科医長

研究協力者： 岩瀬 弘明、都築 智之、日比野祐介、龍華 庸光、斎藤 雅之、
横井 美咲、喜田 裕一、久野 剛史、田中 優作、平嶋 昇

研究要旨：症例は52歳、女性。B型慢性肝炎（HBeAg陽性，HBV DNA \geq 7.7 Log copies/ml，HBV genotype C）に対して，2006年11月よりラミブジン100mg/日の内服治療をおこなった。肝機能は一時正常化したが，ウイルス量の低下は不十分であった。肝機能障害とウイルス量の増加（HBV DNA \geq 7.7 Log copies/ml）を認めたため，2009年8月にアデホビル10mg/日の併用療法を開始し肝機能は正常化したが，HBV DNA量は4-5 Log copies/mlで推移した。ラミブジン・アデホビル併用療法は効果不良であり，2011年9月よりアデホビルからテノホビル300mg/日に切り替えた。2012年1月時点では肝機能正常でウイルス量はHBV DNA 2.4 Log copies/mlと低下した。副作用は認めていない。ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良 B型慢性肝炎に対するテノホビルへの切替は安全で有効な治療法であった。

A. はじめに

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

B型慢性肝炎に対して核酸アナログ製剤を投与することによりHBV DNA量を低下させ，肝硬変・肝癌への進展を抑制でき，生命予後の改善が期待されるとの報告がなされている。現在，日本でB型慢性肝炎に使用可能な核酸アナログは，ラミブジン，アデホビル，エンテカビルの3剤である。そのなかでも2006年9月に保険認可となったエンテカビルは最も強力な抗ウイルス作用を有し，未治療例では耐性化の頻度も極めて低率である。エンテカビルが認可されるまでは2000年11月に日本で最初に保険認可されたラミブジンが広くB型肝炎治療に使用されてきたが，3-4年で高率（約50%）に耐性出現するため，耐性化例ではアデホビルを併用することが2004年12月に認

められた。しかしながら，治療の長期化に伴いラミブジン，アデホビル両剤に耐性化する難治例が出現したとの報告も散見されるようになってきた。

今回，ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対して，アデホビルをテノホビルに切り替えた症例を経験したので報告する。

C. 症例

症例：52歳，女性。

主訴：肝機能障害

既往歴：卵巣嚢腫

家族歴：特になし

現病歴：2004年11月，かかりつけ医でHBs抗原陽性を指摘され，経過観察されていた。2006年10月，肝機能障害のため当院へ紹介受診となった。

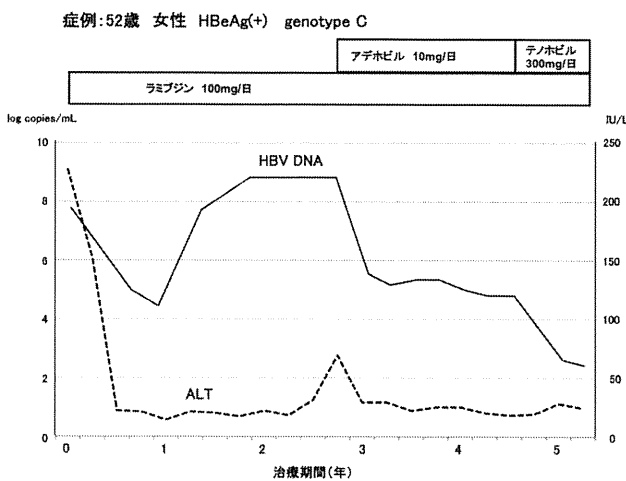
初診時現症：眼瞼結膜に貧血・黄染なし。腹部平坦・軟，腹水なし。下腿に浮腫を認めない。

初診時検査所見（表1）：AST 101 IU/l, ALT 227 IU/l と肝機能障害を認めた。ウイルスマーカーは HBeAg 陽性, HBV DNA ≥ 7.7 Log copies/ml, HBV genotype C であった。腫瘍マーカーに異常は認めなかった。

[表 1. 初診時検査所見]

Hematology		Blood chemistry	
WBC	5100/ μ l	TP	7.0 g/dl
RBC	394×10^4 / μ l	Alb	4.3 g/dl
Hb	13.4 g/dl	T.Bil	1.06 mg/dl
Ht	39.1 %	AST	101 IU/l
Plt	22.5×10^4 / μ l	ALT	227 IU/l
Coagulation		LDH	247 IU/l
PT	79 %	ALP	278 IU/l
APTT	30.6 sec	γ -GTP	63 IU/l
Virus markers		BUN	12 mg/dl
HBeAg	(+)	Cr	0.53 mg/dl
HBeAb	(-)	Amy	83 IU/l
HBeAg	(+)	T.Chol	248 mg/dl
HBeAb	(-)	TG	51 mg/dl
HBeAb	(+)	FBS	86 mg/dl
HBV DNA	≥ 7.7 Log copies/ml	NH ₃	22 μ g/dl
HBV genotype	C	Tumor markers	
HCVAb	(-)	AFP	11 ng/ml
		PIVKA-II	18 mAU/ml

[図 1. 臨床経過]



画像所見：腹部超音波検査および腹部 CT 検査では慢性肝障害の所見を認めた。

経過（図1）：2006年11月よりラミブジン 100 mg/日の内服治療を開始した。2007年3月に AST 21 IU/l, ALT 22 IU/l と肝機能の正常化を認めたが, HBV DNA 4.9 Log copies/ml と DNA 量の低下は不十分であった。2008年1月では AST 19 IU/l, ALT 21 IU/l と肝機能は正常値であったが, HBV DNA ≥ 7.7 Log copies/ml と増加した。その後, HBV DNA 量は高値のままであり, 2009年8月には AST 42 IU/l, ALT 69 IU/l と肝機能障害も認めたため, アデホビル 10mg/日の併用療法を開始した。2009年12月に AST 27 IU/l, ALT 29 IU/l と肝機能

は正常値となったが, HBV DNA 5.5 Log copies/ml と DNA 量は十分には低下しなかった。その後も HBV DNA 量は 4-5 Log copies/ml で推移し, ラミブジン・アデホビル併用療法の効果は不良であった。2011年8月では AST 21 IU/l, ALT 18 IU/l, HBV DNA 4.7 Log copies/ml であり, 当院臨床研究審査委員会承認の元, 2011年9月よりアデホビルからテノホビル 300mg/日に切り替えた。2012年1月時点では AST 29 IU/l, ALT 24 IU/l, HBV DNA 2.4 Log copies/ml と肝機能正常で DNA 量も低下しており, テノホビル併用後の治療効果は良好で, 副作用は認めていない。

D. 考察

B型肝炎の治療において, 抗ウイルス効果を長期間維持できる核酸アナログを選択することが重要である。ラミブジン耐性例に対するアデホビル併用療法の抗ウイルス効果は高いが, 今後治療期間が長くなってくると耐性化症例の増加が懸念される。

テノホビルはアデホビルに類似した構造であり, アデホビルと比較して抗ウイルス作用は同程度以上で, しかも腎障害を起こしにくい優れた薬剤である。しかしながら日本においては現在, テノホビルは抗 HIV 薬としては承認されているが, B型慢性肝炎に対しては未承認のため使用できない。海外ではラミブジン耐性化にアデホビルを併用したが反応不良であった症例に対してアデホビルからテノホビルへ切り替え, HBV DNA 量が有意に低下したとの報告がみられる。日本においても, ラミブジン耐性例の B型肝炎ウイルスに対する長期間の有効な治療法を確立するためにも, ラミブジンとテノホビル併用療法の知見の集積は必要であると考えられる。

本症例はラミブジン耐性化に対してアデホビルを併用したが, 治療反応性は不良であった。アデホビルを併用しても反応が不良な特徴として, HBeAg 陽性, アデホビル開始時の HBV DNA 量高値が指摘されている。また, アデホビル耐性例では必ずしも ALT 上昇を伴わ

ない症例もあると報告されている。本例も HBeAg 陽性で、アデホビル開始時の HBV DNA 量は 7.7 Log copies/ml 以上と高値であった。また、アデホビル併用後の ALT 値の上昇は認めなかったが、HBV DNA 量の低下は不良であったことは、これまでの報告に一致していた。アデホビルからテノホビルへ切り替え、4 ヶ月後に HBV DNA 2.4 Log copies/ml と DNA 量の明らかな低下がみられ、肝機能は正常値を維持し、副作用も認めていないことから、テノホビルへの切替は有用な治療法と考えられた。

E. 結論

ラミブジン・アデホビル併用療法の反応不良例に対するアデホビルからテノホビルへの切替は安全で有効な治療法であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 島田昌明, 岩瀬弘明, 都築智之, 日比野祐介, 龍華庸光, 玉置大, 斎藤雅之, 神谷麻子, 横井美咲, 平嶋昇, 後藤秀実.

HBV/HIV 重複感染例に対する TDF/FTC を含む HAART 施行例の検討

第 15 回日本肝臓学会大会 2011.10.20.

マリンメッセ福岡

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：太田 肇 国立病院機構金沢医療センター 消化器科医長

研究要旨：B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法において、治療効果に寄与する因子を検討した。2000年12月より2010年9月までに当科で核酸アナログを導入後、6カ月以上投与を継続し、経過を追えたB型慢性肝疾患患者77例を対象とし、患者背景、ウイルス因子、治療効果についてレトロスペクティブに検討した。導入された核酸アナログはラミブジン（LAM）45例、エンテカビル（ETV）32例であり、LAM投与例の13例では後にETVへ変更され、14例ではアデホビル（ADV）を追加された。観察期間中央値は43(9-125)カ月であり、治療前HBe抗原陽性37例のうち18例(49%)でHBe抗原が陰性化し、13例(35%)でHBe抗体が陽転化した。HBV-DNA量は63例(82%)で感度以下となったのに対して、HBコア関連抗原量は測定し得た34例中感度以下になったのは10例(29%)であった。ALT値は67例(87%)で正常化した。HBV-DNA量が感度以下にまで低下した群では、非低下群に比して治療開始時のHBe抗体陽性率が有意に高く、治療開始時HBe抗体陽性例の91%でHBV-DNAは陰性化した。一方、HBコア関連抗原量が感度以下にまで低下した群では、非低下群に比して治療開始時のHBe抗原陰性例、HBe抗体陽性例の割合が有意に高く、HBV-DNA量が有意に低値であった。HBe抗原陽性例またはHBe抗体陰性例では、HBコア関連抗原量が感度以下にまで低下した症例は1例もなかった。B型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ療法の治療効果は良好であり、その予測因子として治療前のHBe抗原/HBe抗体、HBV-DNA量が治療効果の指標になると考えられた。

研究協力者

寺島 健志	金沢医療センター	消化器科
高田 昇	金沢医療センター	消化器科
吉田真理子	金沢医療センター	消化器科
竹越 快	金沢医療センター	消化器科
神野 正隆	金沢医療センター	消化器科
丸川 洋平	金沢医療センター	消化器科

A. 研究目的

B型慢性肝疾患に対して本邦では、ラミブジン（LAM）、アデホビル（ADV）、エンテカビル（ETV）の3剤の核酸アナログ製剤が使用で

ある。とくにETV療法は抗ウイルス効果が強く、耐性ウイルス出現の頻度も低いため、多くの症例でHBV-DNA量が低下する。しかし、肝細胞内のcccDNAに対する作用はなく、核酸アナログ治療の中止により再燃する可能性がある。近年、肝細胞中のcccDNAを反映するマーカーとしてHBコア関連抗原（HBcrAg）の測定が可能となり、B型慢性肝疾患治療のモニタリングマーカーとしての有用性が検討されている。今回HBV-DNAおよびHBcrAgの2つのマーカーに着目し、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法における治療効果と治療効果に寄与する因子を検討した。

B. 研究方法

2000年12月から2010年9月までに当院で核酸アナログを導入し、6ヵ月以上経過を追えたB型慢性肝疾患患者77例を対象とした。対象症例の診療録をレトロスペクティブに調査し、治療開始時の年齢、性別、ALT値、血小板数、PT活性、アルブミン値、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA量、HBcrAg、プレコア変異、コアプロモーター変異、治療法（核酸アナログ製剤の種類）、治療期間が治療効果に及ぼす影響を検討した。統計学的手法として、t検定および χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

対象77例の年齢中央値（範囲）は55（21-88）歳、性別は男性46例（60%）を占めた。治療開始時のALT値、血小板数、PT活性（%）、アルブミン値の中央値はそれぞれ128 IU/L、16.6 万/mm³、86.1%、4.0 g/dLであった。ウイルス学的因子として、HBe抗原陽性例が37例、HBe抗体陽性例が45例であり、HBV-DNA量中央値は6.5 Log Copies/mL、HBcrAg中央値は6.15 LogU/ml、プレコア変異は野生型：混合型：変異型が30例：13例：28例、コアプロモーター変異は野生型：混合型：変異型が12例：6例：51例であった。

用いられた核酸アナログはLAMが45例（一部インターフェロン併用例を含む）、ETVが32例であり、LAM投与例の13例は後にETVへ変更され、14例ではADVを追加された。観察期間中央値（範囲）は43（9-125）ヵ月であった。全体の治療成績として、治療前HBe抗原陽性であった37例中18例（49%）でHBe抗原が陰性化し、13例（35%）でHBe抗体が陽転化した。1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後、12ヵ月後、24ヵ月後のHBV-DNA陰性化率はそれぞれ19%、52%、72%、76%、72%であり、最終的に63例（82%）で感度以下となった。一方、HBコア関連抗原量は測定し得た34例中、感度以下となったのは10例（29%）のみであった。ALT値は67例（87%）で正常化した。各治療法別の治療効果を表1に示す。

HBV-DNA量が感度以下にまで低下した群では、非低下群に比して治療開始時のHBe抗体陽性率が有意に高く、治療開始時HBe抗体陽性例の91%でHBV-DNAは陰性化した（表2）。一方、HBcrAgが感度以下にまで低下した群では、非低下群に比して治療開始時のHBe抗原陰性例、HBe抗体陽性例の割合が有意に高く、HBV-DNA量が有意に低値であった。また、治療開始時よりHBcrAg値が低い症例が有意に多かった（表3）。HBe抗原陽性例またはHBe抗体陰性例では、HBcrAgが感度以下にまで低下した症例は1例もなかった。年齢、性別、治療前のALT値、PT活性、血小板数、治療法、および治療期間では治療効果に差は認めなかった。

D. 考察

わが国におけるB型慢性肝疾患に対する治療は、核酸アナログ製剤の登場により劇的に変化した。まず、2000年にLAMが保険収載されたが、耐性ウイルスの出現が高率であることが問題であった。2004年にはLAM耐性ウイルスに対するADVの併用が認められ、2006年にはより耐性ウイルスの出現が低いETVの使用も可能となった。LAM耐性がない場合はETVへの切り替えが進められ、現在はETV療法が主流となっている。依然、年齢や線維化によっては経過観察やインターフェロン治療が選択されることもあり、昨年従来型インターフェロンに加えてPeg-IFN α の48週長期投与も可能となった。

これらB型慢性肝疾患に対する治療の効果をモニタリングするマーカーとして、従来よりHBe抗原/HBe抗体、HBV-DNA量などが用いられてきた。これらは肝細胞癌の発生や肝疾患関連死亡のリスクファクターにも挙げられており、その有用性は多くの検討で示されている。一方、HBcrAgは最近測定可能となった新規HBV血清マーカーであり、HBV-DNA量が血中のウイルス量を反映するのに対して、HBcrAgは肝細胞中のcccDNAを反映するとされる。近年、核酸アナログ治療を中止する際の指標とし

てHBs抗原とともにその重要性が認識されてきており、肝細胞癌発生のリスクファクターになることも示唆されている。今回、HBV-DNAおよびHBcrAgの2つのマーカーに着目し、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法の治療効果および治療効果に寄与する因子を検討した。

本研究の結果、核酸アナログ治療によって全体の82%はHBV-DNAは感度以下にまで低下し、核酸アナログ治療の抗ウイルス効果が良好であることが確認された。残りの症例も治療の反応性がみられ、当科ではETV療法またはLAM+ADV療法に耐性であることが示唆される症例は経験していない。一方、HBcrAgは最終的に感度以下に低下した症例は29%にとどまり、その多くは治療開始前より低値の症例であった。これは、核酸アナログには肝細胞内のcccDNAに対する作用がないとする理論に矛盾しない所見である。ただ、一部の症例では治療によりHBcrAgが低下しており、そのような症例ではどのような特徴があるのか今後の検討課題である。

また、今回の検討では治療前のHBe抗原やHBe抗体、HBV-DNA量やHBcrAgがHBcrAg陰性化の効果予測因子として挙げられた。

HBcrAgはHBs抗原とともに核酸アナログ中止の指標になることが明らかにされきており、このことは、治療前の状態により核酸アナログ治療の目標が異なってくることが示唆される。すなわち、HBe抗原陰性、HBe抗体陽性でHBV-DNA量やHBcrAgが低値である症例は、治療により一時的にB型肝炎ウイルスの増殖を抑制することでHBs抗原の陰性化、核酸ア

ナログの中止をも視野に入れて治療を行う。一方、HBe抗原陽性、HBe抗体陰性またはかつHBV-DNA量やHBcrAgが高値である症例では、たとえHBV-DNA量の低下が得られててもHBcrAgの陰性化は得られがたく、長期にわたって核酸アナログを継続してウイルスの増殖を抑制していく必要がある。したがって、HBs抗原の陰性化、核酸アナログの中止のためには昨年認可されたペグインターフェロンを初めとする何らかの追加治療を検討しなければならないことが示唆された。

E. 結論

- 1) 当院におけるB型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ療法の治療効果は既報と同等で良好であった。
- 2) B型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ療法では治療前のHBe抗原/HBe抗体、HBV-DNA量が治療効果の指標になると考えられた

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

- 1) 寺島健志，太田肇，高田昇，吉田真理子，竹越快，神野正隆，丸川洋平。

B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法の治療効果に寄与する因子の検討。

第39回日本肝臓学会西部会、岡山、2011.12

- #### G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

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

分担研究者：鈴木義之 虎の門病院 肝臓科

研究要旨：核酸アナログにより B 型慢性肝炎の治療法は大きな転機を迎え、インターフェロンに代わり第一選択薬として広く使用されるようになって 10 年以上が経過した。第一世代のラミブジンの時代と違い 2006 年にエンテカビルが認可されてからは、耐性ウイルスによる肝炎の再燃もほとんど出現しない時代となった。しかしながら、長期投与が原則であるラミブジンにおいては、これまでにその耐性ウイルスの出現が問題視され 2004 年にアデホビルの併用認可されたことでようやく対応策がとられてきた。この二剤併用が効果を上げたことは事実であるがこの療法をもってしてもウイルス量の低下しない症例が存在することも事実であり、このような症例に対する治療法に難渋しているのが現状である。米国ではすでに第四の薬剤としてテノホビルが認可され使用され多剤耐性症例に効果を上げている。本研究班では日本においてもテノホビルが認可されることを目的として研究を行っており、その一環としてラミブジンとアデホビル併用療法反応不良例に対するテノホビル投与効果につき当院での経過を報告する。

A. 研究目的

わが国では三種類の核酸アナログ製剤が認可され現在の治療の第一選択はエンテカビル (ETV) である。第一世代のラミブジン (LMV) は耐性ウイルスの出現率が高いため新規導入は極めて少ないものの現在でも多くの症例が LMV を使用し、また、耐性ウイルスに対してアデホビル (ADV) を併用投与している。一方、テノホビル (TDF) はアメリカ肝臓病学会のガイドラインで、核酸アナログ未治療例に対し、ETV とならんで第一選択薬として推奨されている。また、LMV 耐性例に対し ADV を投与し、反応が不良であった症例に対し、ADV から TDF へ切り替え、HBV-DNA の低下幅が有意に大きいことが報告されている。しかし、我が国で認可されていない現状を改善するため本研究班では、TDF の適応拡大に向けてのエ

ビデンスを積み重ねる研究を続けており、今年度は当院で TDF を導入した症例の途中経過を検討することを目的とした。

B. 研究方法

試験的研究のデザインは、医薬品を用いた予防、治療方法に関する介入研究である。これまでに LMV 不応例または耐性に対して ADV を併用し 2 年以上の経過で、HBV-DNA が $4.0 \text{ Log}_{10} \text{ copies/mL}$ 以下に低下しない症例を対象とした。このような二剤不応例に対して ADV を TDF に切り替え、LMV と TDF の併用療法を行い、試験開始 24 ヶ月目の HBV-DNA の陰性化率 ($2.1 \text{ Log}_{10} \text{ copies/mL}$ 未満) を主要評価項目とした。副次評価項目としては、①試験開始 24 ヶ月目の HBe 抗原陽性例の HBe sero-conversion 率、②安全性 (有害事象の発現頻

度)、③試験開始 12 ヶ月目の HBV-DNA の陰性化率、④試験開始 6 ヶ月目の HBV-DNA の陰性化率とした。

C. 研究結果

現在 8 症例が登録され投与を開始している。最長の症例が投与開始後 10 ヶ月であり、まだ十分な結果はえられていないが途中経過を報告する。8 例の内訳は男性 5 例 (62.5%) で、TDF 開始時の HBV-DNA は 4.65 Log₁₀ copies/mL (中央値)、ALT は 29 IU/L で全例 HBe 抗原陽性であった。平均観察期間は 7.4 ヶ月で、2012 年 3 月現在の経過を示す。HBV-DNA は全例で 2.1 Log₁₀ copies/mL 未満まで低下し、2 例に HBe 抗原の seroconversion が認められている。ALT 値は 2 例に異常値が認められている。観察中に全例有害事象の出現は認められていない。

D. 考察

TDF に関してはすでに 2006 年 Hepatology に掲載された Florian van Bömmel らによるドイツから 20 例の報告がある。欧米では、LMV 抵抗例に対し、ADV を併用する方法と、ADV に switch し単独投与を行う方法とがとられてきた。このため ADV 単独投与症例には、ADV 抵抗ウイルスによる breakthrough hepatitis を生じたケースが少なからずある。このような LMV 抵抗例に対して ADV を使用するも不完全なウイルス学的反応しか得られなかった症例を対象としている。ADV 投与開始後中央値で 15 ヶ月後 (range 4-28 ヶ月) より TDF を 300mg/日に switch して投与を行った。その結果 20 例中 19 例に HBV-DNA の陰性化(400 copies/mL 以下)がえられた。そして開始時に ALT の上昇が認められた 14 例中 10 例に正常

化がえられている。また、18 例の HBe 抗原陽性者のうち 4 例が seroconversion を起こし、16 ヶ月の経過の後 1 例に HBs 抗原の seroconversion による anti-HBs の出現が認められている。また、投与開始後抗ウイルス効果の出現までやや時間がかかりいったん ALT は上昇するものの、その後は低下傾向となり 12 ヶ月後には正常化している。我々の検討はこれまで 12 か月まで到達した症例はないが HBV-DNA は全例で感度以下まで低下し、これまでの報告と遜色のない結果を示している。また、8 例中 2 例に HBe 抗原の seroconversion を起こしており、経過をみるとこの数字はもう少し上昇することが期待される。さらに、腎障害やその他の有害事象の出現もなく今後のさらなる経過観察は必要であるものの安全な治療法であることが確認された。

【参考文献】 Florian van Bömmel et al : Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 44(2) : 318-325, 2006

E. 結論

経過観察期間はいまだ不十分と言わざるを得ないが、TDF 併用療法は LMV+ADV 併用不応例に対する新規治療として有用な治療法であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究分担者 宇都浩文

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座

消化器疾患・生活習慣病学 講師

研究要旨:肝炎対策基本法により2010年からB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療が助成の対象となり、助成申請者数が増加した。しかし、このような患者の治療効果の詳細は十分に把握されていない。本研究では、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療の助成申請を更新した患者を対象に、治療の現況を解析した。対象は、鹿児島県で2011年7月までにB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療助成の申請を更新し、新規申請時と更新時のHBV DNA測定結果が確認できた487名を対象とした。更新時にウイルス量が2.1LC/ml未満の症例は385例(79.1%)で、ウイルス量が定量出来た102例(20.9%)のうち4LC/ml以上の高ウイルス量患者は30例であった。また、高ウイルス量患者のうち、更新時までに治療変更されていた症例は30例中6例(20%)であった。さらに、治療変更されていない高ウイルス量患者24例の中で、ラミブジンとアデホビル併用投与例は6例であった。以上の検討から、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤の治療効果が十分得られていないにもかかわらず、治療変更されていない症例も存在する可能性が示唆され、核酸アナログ製剤の治療法の工夫の啓蒙が必要であると考えられ、新規核酸アナログ製剤の登場も期待される。

A. 研究目的

肝炎対策基本法により鹿児島県では2010年5月からB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療が助成の対象となり、インターフェロン治療に対する申請よりも助成申請者数が飛躍的に増加した。この背景にはB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤の有効性が一因と考えられるが、治療効果が十分得られない患者も存在する。本研究では、B型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療の医療費助成申請を更新した患者を対象に、治療の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2010年5月から2011年7月までにB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療に関

する医療費助成の新規および更新申請を行った505例のうち、申請時と更新時のHBV-DNA測定結果が確認できた487例を対象とした。

(倫理面への配慮)

臨床情報は匿名化してあるものを用い、個人情報保護に努めた。解析結果や臨床情報等は厳重に保管し、解析はネットワークから遮断されたコンピュータを用いた。

C. 研究結果

- ① 2011年7月までに治療医療費助成申請を行った767例の中で、更新を行ったのは505例であった。また、新規申請および更新時のHBV DNA測定結果が確認できたのは、487例であった。さらに、更新時にウイルス量が2.1LC/ml未満の症例は385例(79.1%)であった。
- ② 新規申請時には、核酸アナログ製剤治療が

助成の対象となる前から核酸アナログ製剤が投与されていた継続治療例と、新規助成申請後に初めて核酸アナログ製剤が投与された初回治療例の2群が存在した。解析対象の487例のうち、新規申請後の初回治療例は56例(11.5%)、継続治療例は431例(88.5%)であった。

- ③ 初回治療例は新規申請時のALTの平均値は151.8IU/L、更新時に26.7IU/L、継続治療例は新規申請時ALT43.3IU/L、更新時25.0IU/Lであり、いずれの群もALTは低下していた。
- ④ 初回治療例の多くは新規申請時にHBV-DNAは4LC/ml以上であり(53例:94.6%)、更新時には38例(67.9%)の症例が2.1未満となっていた。また、継続治療例も272例(63.1%)が新規申請時に既に2.1未満となっており、良好な抗ウイルス効果が得られた状態で、肝炎助成を申請し、更新時には347例(80.5%)がHBV-DNAは2.1未満となっていた。
- ⑤ 更新時にHBV-DNAが4LC/ml以上であった症例は30例(6.1%、初回治療例2例と継続治療例28例)であった。
- ⑥ 更新時にHBV-DNAが4LC/ml以上であった症例で、新規申請時から更新時の間に治療内容の変更がなかった24例(治療変更なし群)では、核酸アナログ単剤投与は15例(ラミブジン6例、アデホビル1例、エンテカビル8例)で、そのうち12例(80%、調査対象全症例の2.5%[12/487])でHBV-DNAの改善が得られていなかった。また、ALT31IU/L以上の患者が10例存在した。
- ⑦ 更新時にHBV-DNAが4LC/ml以上であった症例で、新規申請時から更新時の間に治療内容の変更がなかった核酸アナログ併用投与例は9例(ラミブジン+アデホビル6例、エンテカビル+アデホビル1例、その他2例)で、5例はHBV-DNAの改善がなかった。
- ⑧ 更新時にHBV-DNAが4LC/ml以上で、申請から更新時の間に治療変更があった6例(治療変更あり群)の治療内容は、エンテカビル増量1例、ラミブジンにアデホビル併用2例、エンテカビルにアデホビル併用3例であった。これらの6例うち、3例(全体では0.6%[3/487])がHBV-DNAの改善がなかった。

D. 考察

肝炎対策基本法により鹿児島県では2010年5月からB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤治療が助成の対象となり、インターフェロン治療に対する申請よりも助成申請者数が飛躍的に増加した。この背景にはB型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤の有効性が一因と考えられる。しかし、治療効果が十分得られない患者も存在すると考えられる。本研究では、肝炎助成開始後の約1年経過した時点で更新申請まで行っていた患者を対象に解析し、抗ウイルス効果の実態を明らかにした。

今回の検討では、新規申請時以降に核酸アナログ製剤が投与された58例のうち、更新時にHBV-DNAが2.1未満に低下していた症例が67.9%存在していた(結果④)。肝炎助成の更新は1年毎に行われることから、約1年という短い治療期間で多くの症例は高い抗ウイルス効果が得られることが示唆された。また、核酸アナログ製剤の全申請者(487例)の88.5%

(431例、結果②)は、肝炎助成制度前に既に核酸アナログ製剤を投与されており(継続治療例)、新規申請時に高い抗ウイルス効果が既に得られていた(431例中272例[63.1%]が2.1LC/ml未満、結果④)。さらに、継続治療例の更新時の抗ウイルス効果は、431例中347例[80.5%]が2.1LC/ml未満であった(結果④)。このように、核酸アナログ製剤の使用により、HBV-DNAは1年で約60%、1年以上の治療で80%以上の症例が2.1LC/ml未満になると考えられた。

一方、全申請者のうち、6.1%(30例)が更新時のHBV-DNAが4.0LC/ml以上と高値を示し(結果⑤)、新規申請時から更新時の間に治療内容の変更がなく、核酸アナログ単剤投与例が15例存在した(結果⑥)。これらの症例では、併用投与治療によりHBV-DNAが低下する可能性があり、核酸アナログ製剤の治療法の工夫の啓蒙が必要であると考えられた。

また、多剤併用治療(ラミブジン+アデホビルもしくはエンテカビル+アデホビル)が継続して行われているにもかかわらず、1年以上

HBV-DNA の改善が得られず、治療変更なし群の症例が 5 例存在した (結果⑦)。多剤併用 (ラミブジン+アデホビルもしくはエンテカビル+アデホビル) で治療抵抗性の症例に対しては、テノホビルなどの新規核酸アナログ製剤を用いた治療効果の検討が今後望まれる。

E. 結論

B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ製剤投与による治療効果はほとんどの症例で良好であったが、一部に多剤併用でも治療抵抗となっている症例が存在するため、今後、新規核酸アナログ製剤の検討が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamai T, Uto H, Takami Y, Oda K, Saishoji A, Hashiguchi M, Kumagai K, Kure T, Mawatari S, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.
Serum manganese superoxide dismutase and thioredoxin are potential prognostic markers for HCV-related hepatocellular carcinoma.
World J Gastroenterol 2011; 17: 4890-8.
- 2) Oda K, Ido A, Tamai T, Matsushita M, Kumagai K, Mawatari S, Saishoji A, Kure T, Ohno K, Toyokura E, Imanaka D, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Hashiguchi T, Tsubouchi H.
Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease.
Oncol Rep. 2011; 26: 1227-33.
- 3) Hiramane Y, Uto H, Imamura Y, Tabu K, Baba Y, Hiwaki T, Sho Y, Tahara K, Higashi H, Tamai T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.
Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable

advanced hepatocellular carcinoma: A comparative study.

Exp Ther Med. 2011; 2: 433-41.

2. 学会発表

- 1) 宇都浩文、米良久美子、坪内博仁。
肝癌患者血清を用いたプロテオミクスで同定した Apoptosis Inhibitor of Macrophage (AIM) の病態への関与。
第 39 回日本肝臓学会西部会、岡山市、2011 年 12 月。
- 2) 熊谷公太郎、宇都浩文、玉井 努、大野香織、榑 一晃、小田耕平、最勝寺晶子、今中 大、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、下高原哲郎、坪内博仁。
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。
第 98 回日本消化器病学会九州支部例会。長崎市、2011 年 11 月。
- 3) Hiramane Y, Uto H, Imamura Y, Tabu K, Toyokura E, Hiwaki T, Sho Y, Baba Y, Tahara K, Higashi H, Tamai T, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.
Long-term administration of sorafenib and initial dosage per body weight are associated with overall survival in patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma.
The 62th liver meeting of AASLD、サンフランシスコ、2011 年 11 月。
- 4) Ibusuki R, Uto H, Arima S, Mawatari S, Iwashita Y, Hashimoto S, Maeda T, Tamai T, Moriuchi A, Setoguchi Y, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.
Human neutrophil peptide-1 aggravates hepatic fibrosis in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model.
The 62th liver meeting of AASLD、サンフランシスコ、2011 年 11 月。
- 5) 米良久美子、宇都浩文、佐藤悠子、浜辺綾香、馬渡誠一、熊谷公太郎、呉 建、玉井努、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁。

C型肝炎ウイルス関連肝細胞癌患者における血清 CD5L の臨床的意義.

第 15 回日本肝臓学会大会、福岡市、2011 年 10 月.

- 6) 宇都浩文、指宿りえ、坪内博仁.
ヒト好中球ペプチド-1 は NASH 動物モデルの肝線維化を促進する.
第 15 回日本肝臓学会大会、福岡市、2011 年 10 月.
- 7) 大野香織、森内昭博、小田耕平、橋口正史、最勝寺晶子、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、玉井 努、宇都浩文、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁.
当科における C 型慢性肝炎に対するテラプレビルの使用経験.
第 97 回日本消化器病学会九州支部例会、久留米市、2011 年 6 月
- 8) 玉井 努、宇都浩文、小田耕平、最勝寺晶子、橋口正史、熊谷公太郎、呉 建、馬渡誠一、森内昭博、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁.
血清 MnSOD と Thioredoxin は HCV 関連肝癌の予後を予測する.
第 47 回日本肝臓学会総会、東京都、2011 年 6 月.
- 9) 熊谷公太郎、井戸章雄、呉 建、高見陽一郎、佐々木文郷、小田耕平、最勝寺晶子、

橋口正史、馬渡誠一、玉井 努、森内昭博、宇都浩文、桶谷 眞、坪内博仁.

肝炎の進展過程における炎症の調節因子オステオアクチビンの役割.

第 47 回日本肝臓学会総会、東京都、2011 年 6 月.

- 10) 馬渡誠一、玉井 努、小田耕平、最勝寺晶子、橋口正史、呉 建、熊谷公太郎、森内昭博、宇都浩文、桶谷 眞、井戸章雄、坪内博仁.
新たな白金製剤ミリプラチンによる TACE の初期経験 (従来法との比較).
第 47 回日本肝臓学会総会、東京都、2011 年 6 月.
- 11) 平峯靖也、宇都浩文、坪内博仁.
進行肝細胞癌に対するソラフェニブ治療と肝動脈化学療法の効果比較.
第 97 回日本消化器病学会総会、東京都、2011 年 5 月.

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：柘植 雅貴 広島大学自然科学研究支援開発センター

研究協力者：茶山 一彰 広島大学大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨：B 型慢性肝疾患に対して長期間の核酸アナログ治療を行うことによって、薬剤耐性株の出現が問題となっている。本研究では、新規抗ウイルス薬であるテノホビルの有効性を検証するため、HBV 野生株、ラミブジン耐性株 (rtL180M/M204V 変異株)、ラミブジン・アデホビル両剤耐性株 (rtA181T/N236T 変異株) を発現する HBV 発現プラスミドを作製し、これら薬剤耐性ウイルスに対するテノホビルの抗ウイルス効果について、検討を行った。その結果、*in vitro*、*in vivo* いずれの検討においても、HBV 野生株、ラミブジン耐性株、ラミブジン・アデホビル両剤耐性株に対するテノホビルの抗ウイルス効果は良好であり、いずれの株においてもほぼ同等の HBV 複製中間体量および HBV DNA 量の減少が認められた。以上の結果から、テノホビルは、ラミブジンやアデホビルによって十分な抗ウイルス効果が得られない症例に対して有効な治療法となる可能性が示された一方で、今後はエンテカビルに対する耐性株についても検討を行う必要があると考えられた。

A. 研究目的

2000 年以降、B 型慢性肝疾患に対して、核酸アナログ治療が保険適応となり、治療成績は飛躍的に向上した。しかしながら、同治療は HBV の複製過程において、DNA の合成や逆転写反応を阻害することで、肝炎の鎮静化をはかるものであり、HBV を完全に肝細胞から排除できる症例はほとんどない。そのため、長期間の服薬治療が不可欠となり、薬剤耐性ウイルス、特に様々な核酸アナログを併用することに伴う多剤耐性ウイルスの出現が問題となっている。

本研究では、新たな核酸アナログ治療薬として治験中であるテノホビルの薬剤耐性ウイルスに対する抗ウイルス効果について、*in vitro*、*in vivo* HBV 複製モデルを用いて検討を行った。

B. 研究方法

当研究室では、HBV 複製培養肝癌細胞株を

用いた *in vitro* モデルおよび HBV 持続感染ヒト肝細胞キメラマウスを用いた *in vivo* マウスモデルを作製し、これらのモデルが HBV に対する抗ウイルス薬の薬効評価系として有用であることを報告してきた。本研究では、これらのモデルを用いて、薬剤耐性株に対するテノホビルの抗ウイルス効果について検討を行った。

1) 薬剤耐性変異を有する HBV 発現プラスミドの作製

これまでに、当研究室では、B 型慢性肝炎患者の保存血清より、DNA を抽出し、HBV ゲノムを増幅し、1.4 倍長の HBV ゲノム (genotype C) を組み込んだ HBV 発現プラスミドの作製に成功している。この HBV 発現プラスミドの HBV ゲノムにある RT 領域に薬剤耐性変異を導入し、薬剤耐性 HBV を発現するプラスミドを作製した。

2) *In vitro* におけるテノホビルの抗ウイルス効果の検討