

20122700/A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三田 英治

平成 25(2013)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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 三田 英治

平成 25(2013)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 (第 2 報) ..... 6
2. 中牟田 誠  
HBV 再活性化例、de novo B 型肝炎症例における核酸アナログ治療  
効果についての検討 ..... 9
3. 加藤 道夫  
核酸アナログ投与例における HBsAg 陰性化に関する検討 ..... 11
4. 肱岡 泰三  
B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法の eGFR に及ぼす影響 ..... 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 型慢性肝炎における B 型肝炎ウイルス遺伝子変異に関す  
る検討 ..... 21
6. 島田 昌明  
原因不明の HBV 再活性化を疑う高齢 2 症例 ..... 23
7. 太田 肇  
アデホビルによる腎障害に関する検討 ..... 28
8. 鈴木 義之  
B 型慢性肝疾患における核酸アナログ治療抵抗例にテノホビルの切替  
試験の有用性 ..... 30
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 ..... 33
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 ..... 36
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 ..... 41

# I . 総括研究報告

主任研究者：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・アデホビル効果不良例に対するアデホビルをテノホビルに切り替える介入試験を行ったところ、1年後には全例で良好な抗HBV効果を認めた。またラミブジン・アデホビル併用療法に耐性を示した症例に対しても、アデホビルをテノホビルに切り替えたところ、おおむね良好な抗HBV効果を得たが、アデホビルの耐性変異であるA181T+N236T両方の変異を有する症例では抗HBV効果は限定的であった。

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
研究協力者	
石田 永	大阪医療センター
外山 隆	大阪医療センター

アメリカ肝臓病学会 AASLD のガイドライン<sup>1)2)</sup>、欧州肝臓病学会 EASL のガイドライン<sup>3)</sup>、アジア太平洋肝臓病学会のガイドライン<sup>4)</sup>を見ても、耐性化例に対してはテノホビルが key drug となっている。しかし、日本では保険認可を得ていない。

本研究の第一の目的は B 型肝炎に対する核酸アナログ治療の現況を詳細に検討、その課題を洗い出すことにある。その上で、key drug であるテノホビルの有効性と安全性を検証することとした。

- 1) Lok ASF, et al. AASLD practice guideline update. Chronic Hepatitis B: Update 2009. Hepatology
- 2) Lok ASF, et al. AASLD practice guideline update. Chronic Hepatitis B. Hepatology 2007;45:507-39.
- 3) European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol 2009;50:227-42.
- 4) Liaw YF, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int. 2012;6:531-61.

## A. 研究の背景と目的

B型肝炎に対し核酸アナログが導入されるようになって、肝炎の鎮静化ひいては肝発癌の抑制が期待できるようになった。しかし、長期投与例が増えるにしたがって、反応不良例から耐性化をおこす症例を経験するようになった。一旦、多剤耐性化するとその後の治療に難渋するケースが多く、反応不良の段階で何らかの対応策を講じることが望ましい。

## B. 研究方法 (含、倫理面への配慮)

### B-1. 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をテノホビルに切り替える介入試験

ラミブジン耐性例に対しアデホビルを追加併用して2年経過してもHBV-DNAが4 log<sub>10</sub> copies/mL未満にならないB型慢性肝疾患症例を反応不良と定義した。反応不良例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替える臨床試験を勘案した。他の条件としては、

- (1) ALT値は問わない
- (2) HBe抗原も問わない
- (3) 他の肝疾患の関与が否定されている
- (4) 肝細胞癌はないか、良好にコントロールされていること
- (5) 腎機能が正常である
- (6) HIV感染がない

こととした。主要評価項目はテノホビル切り替え2年後のHBV-DNAの測定感度未満とした。

### B-2. ラミブジン・アデホビル併用療法耐性化例に対するアデホビルをテノホビルに切り替える介入試験

ラミブジン耐性例に対しアデホビルを追加併用して2年経過してもHBV-DNAが4 log<sub>10</sub> copies/mL未満にならないB型慢性肝疾患症例で、HBV-DNAが底値から1 log<sub>10</sub> copies/mL以上上昇したものを耐性化例とした。耐性化例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替える臨床試験を勘案した。他の条件としては、B-2と同じである。B-3試験はrescue therapyの意味合いが強く、HBV-DNAの経時的経過を観察した。

## C. 研究結果

### C-1. 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をテノホビルに切り替える介入試験

症例は表1に示す16例。ラミブジンを導入

して耐性化し、アデホビルを追加併用するまでの期間の中央値は37ヶ月であった。平均的な経過の集団であると言える。アデホビルを追加併用して2年目のHBV-DNAが全例で4 log<sub>10</sub> copies/mL未満にはならず、反応不良例として経過観察中であった。各施設で倫理委員会の承認を受けたのち、アデホビルをテノホビルに切り替えた。アデホビルの追加併用からテノホビルへの切り替えまでの期間の中央値は51ヶ月であった。

表1 患者背景

性別	男性9、女性7	
Genotype	C16例	
LAM単剤からADV併用までの期間	37ヶ月 [12-64]	
ADV併用からTDF切替までの期間	51ヶ月 [24-77]	
TDF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	

HBV-DNAの推移を図1に示す。アデホビルを追加併用して3ヶ月目までにHBV-DNAは良好に低下するものの下げ止まり、その後は横ばいで推移する。

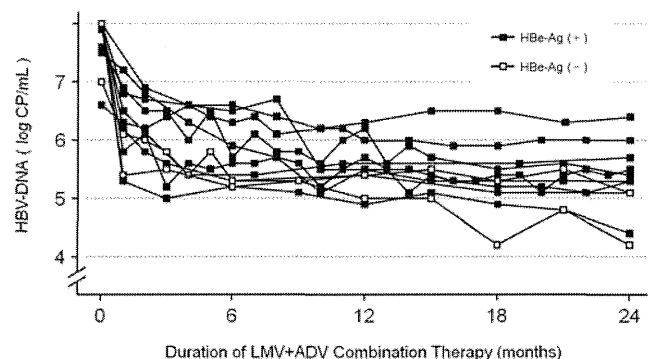


図1 アデホビル追加併用後のHBV-DNAの推移

これらの症例に対し、アデホビルをテノホビルに切り替えると、その抗HBV効果は良好で3ヶ月目でHBV-DNAが測定感度未満を達成できるのは16例中8例、50.0%であった。6ヶ月目には16例中13例81.3%、12ヶ月後には全

例が達成していた (図 2)。

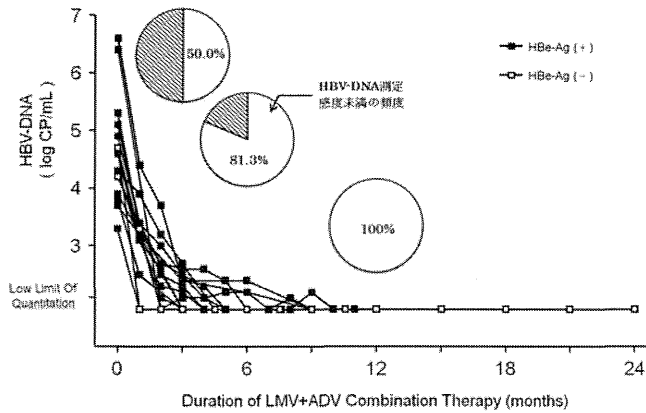


図 2 アデホビルをテノホビルに切り替えてからの HBV-DNA の推移

テノホビルへの切り替え前の薬剤耐性変異を INNO-LiPA 法で検討したところ (図 3)、ラミブジンの耐性変異では 16 例中 1 例に rtL80I と野生株の混在を、同じく 1 例に rtV173L と野生株の混在を認めた。L180 では 1 例のみが野生株、12 例が rtL180M の変異株、3 例が rtL180M と野生株の混在であった。また、M204 のいわゆる YMDD locus では全例が変異株で、YVDD が 14 例、YIDD が 1 例、YVDD と YIDD の混在が 1 例という結果であった。

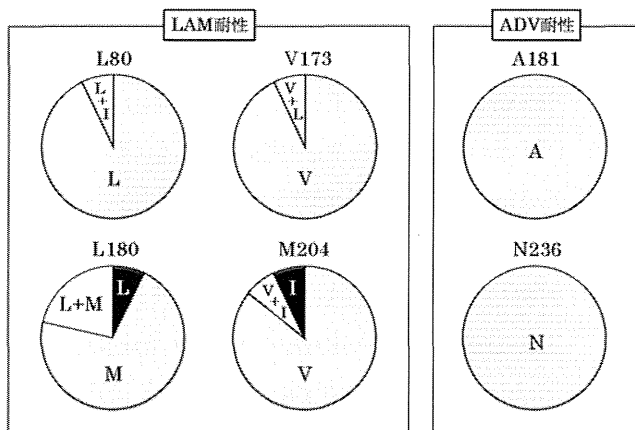


図 3 テノホビル切り替え前の薬剤耐性変異  
一方、アデホビルの耐性変異は A181、N236 とともに INNO-LiPA 法では確認できなかった。

### C-2. ラミブジン・アデホビル併用療法耐性化例に対するアデホビルをテノホビルに切り替える介入試験

表 2 に示す計 7 例に rescue therapy としてアデホビルからテノホビルへの切り替えを行

った。

切替前	LAM耐性		ETV耐性		ADV耐性		HBV-DNA <sup>#</sup>	
	L180	M204	T184	S202	A181	N236	BL	at 1y
LAM+ADV 1 <sup>@</sup>	M	V	M	S	A	N	6.6	<2.1
LAM+ADV 2	L	I	T	S	T	N	4.9	<2.1
LAM+ADV 3	混 <sup>\$</sup>	混	T	S	A	N	5.6	<2.1
LAM+ADV 4	L	M	T	S	A	N	4.8	<2.1
LAM+ADV 5	L	M	T	S	A	T	6.4	2.3
ETV+ADV 1	M	混	T	S	A	N	4.7	<2.1
ETV+ADV 2	L	M	T	S	T	T	5.5	3.2

# : log CP/mL      \$ : 「混」はL180はM・Lの混合、M204はV・Mの混合

表 2 ラミブジン・アデホビル併用療法耐性でテノホビルへ切り替えた症例の一覧  
BL、baseline

ラミブジン・アデホビル併用療法で両剤耐性化した症例でメニューを変更しないままだった 5 例は、テノホビル切り替え後 1 年で 4 例が HBV-DNA 測定感度下限未満 (2.1 log<sub>10</sub> copies/mL 未満) となり、残り 1 例も 2.3 log<sub>10</sub> copies/mL まで低下した。

一方で、ラミブジン・アデホビル併用療法耐性化で、ラミブジンをエンテカビルに切り替えていた症例の中には、テノホビルの切り替え効果が限定的な症例もあった。

### D. 考察

現在 B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤のシェアでテノホビルが第 1 位となっている。しかし、数年前まで日本では対象患者数が少ないため、治験の誘致がすすまない状況であった。

国立病院共同研究班ではエンテカビルの治療成績をまとめているが、抗 HBV 効果は極めて良好で、海外からの報告の低耐性化率 (1.2% / 5 年) と同様であった。しかし、長期投与例が増えるにしたがい、エンテカビル耐性例を経験するようになり、genotype C がメジャーの日本では耐性化率は欧米よりも若干高いと思われた。耐性化例では肝炎の悪化や肝発癌のリスク回避からもテノホビルの追加併用が望ましい。

エンテカビルに比べ、ラミブジン・アデホビ

ル併用療法では HBV-DNA の低下はにぶく、併用療法開始 2 年目で HBV-DNA が 4 log<sub>10</sub> copies/mL 未満にならない症例は全体の 40% 弱、3 log<sub>10</sub> copies/mL 未満にならない症例は 30% 弱存在した。そして、この中から両剤耐性化例を経験した。

また、アデホビルは少なからず腎機能障害を引き起こすことが知られているが、多くの場合減量される。テノホビルはアデホビルと同じく acyclic phosphate group に属するが、腎障害の頻度が低く、程度も軽いことが知られている。この点からも、テノホビルの早期の保険承認が望まれる。

今回、我々はラミブジン・アデホビル併用療法効果不良もしくは耐性化例に対し、rescue therapy をかねて、アデホビルをテノホビルに切り替える介入試験を行った。短期間で HBV-DNA は測定感度下限未満を達成し、日本人でも抗 HBV 効果が示された。

なおかつ、すべての経過を通して、テノホビルに切り替えたのちの腎障害は認めなかった。また、その他の有害事象も認めなかった。テノホビル認可後はアデホビルからテノホビルへの切り替えがすすむものと考えた。

## E. 結論

B 型肝炎に対する核酸アナログ治療では、現在保険認可の 3 剤だけでは対応できない症例が少なからず存在し、これらにテノホビルの使用が望まれた。

ラミブジン・アデホビル併用療法の効果不良例および耐性化例に対し、アデホビルをテノホビルへ切り替える治療が有効であり、また有害事象を認めなかった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nishida N, Sawai H, Matsuura K,

Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M..

Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean.

PLoS One. 2012;7:e39175.

2) Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K.

No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations.

BMC Med Genet. 2012;13:47.

3) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsunashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E.

Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.

Hepatol Res. 2012;42:1168-74.

4) 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;47:577-85.
- 5) 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. 2012;61:765-73.
- 6) 三田英治. B型肝炎ウイルスの基礎知識. 肝炎診療バイブル 改訂2版 pp.124-8、メディカ出版、大阪 2012年10月
- 7) 三田英治. 診断の第1歩とHBVマーカーでのフォローの基本. 肝炎診療バイブル 改訂2版 pp.129-130、メディカ出版、大阪 2012年10月
- 8) 三田英治. B型慢性肝疾患患者の自然経過. 肝炎診療バイブル 改訂2版 pp.135-7、メディカ出版、大阪 2012年10月
- 9) 坂根貞嗣、三田英治. B型慢性肝疾患の治療指針. 肝炎診療バイブル 改訂2版 pp.138-41、メディカ出版、大阪 2012年10月
- 10) 三田英治. 核酸アナログ. 肝炎診療バイブル 改訂2版 pp.147-154、メディカ出版、大阪 2012年10月
- 11) 三田英治. HIV感染者のB型肝炎. 肝炎診療バイブル 改訂2版 pp.181-3、メディカ出版、大阪 2012年10月
- 12) 外山隆、石田永、三田英治. 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. 消化器内科 2012;5:593-6.
2. 学会発表
- 1) 三田英治、長岡進矢、鈴木義之. ラミブジン・アデホビル併用療法効果不良例に対するテノホビルの切り替え効果. 第48回日本肝臓学会総会 シンポジウム1、金沢、2012年6月

#### 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  
なし

#### <謝辞>

本研究を遂行するに当たり多大な御協力をたまわった大阪医療センター消化器内科秘書・高橋裕子様には厚く御礼申し上げます。

## Ⅱ. 分担研究報告

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：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型慢性肝疾患例のうち、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、HBs抗原（HBsAg）量の推移を検討した。症例1は55歳男性、F3、HBe抗原陽性。TDFへ切り替え24週でHBV-DNA量は感度以下へ低下。HBsAg低下量は切り替え後48週で0.24 logIU/mlであった。症例2は68歳女性、肝硬変、HBe抗原陽性。TDFへ切り替え27週でHBV-DNA量感度以下へ低下。HBsAg低下量は切り替え後48週で0.01 logIU/mlであった。切り替えから75週の低下量は0.13 logIU/mlであった。

#### 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。

（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。

#### B. 研究方法（含、倫理面への配慮）

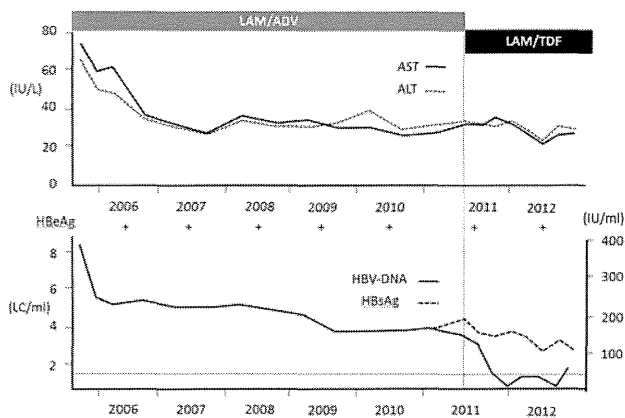
対象：当院にてLAMを導入したB型慢性肝疾患症例は241例、HBeAg陽性症例：157例、年齢（中央値）：51歳、慢性肝炎：102例、肝硬変：75例、肝細胞癌合併：64例である。経過中LAM耐性変異が出現したのは111例であり、ADVを追加投与したのは97例である。このうち2年以上併用療法を継続しHBV-DNA量が4 log copy/ml未満に低下していない反応不良例2例を対象とした。

方法：LAM+ADV併用療法に対する反応不良例に対してADVをTDFに切り替え後のHBV-DNA量、HBs抗原量の推移を検討する。HBV-DNA量はリアルタイムPCR法、HBsAg定量はCLIA法を用いた。HBsAg量は測定値上限を超えた場合、希釈測定し定量した。

#### C. 研究結果

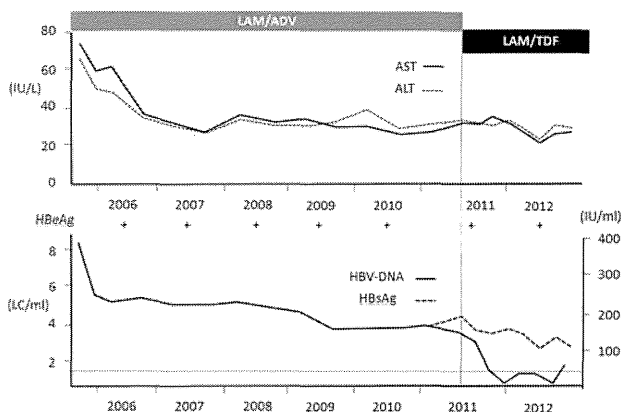
症例1は56歳、肝線維化ステージF3の男性。2005年7月よりLAM耐性変異に対してLAM+ADV併用開始。併用開始時HBV-DNA量は8.5 log copy/ml、HBe抗原陽性。以後トランスアミナーゼは低下するも、HBV-DNA量は5 log台で推移。2011年6月24日よりADVをTDFへ切り替えた。切り替え後24週でHBV-DNA量はリアルタイムPCR法で検出感度以下まで低下した。HBsAg量はTDF切り替え時193 IU/ml (2.29 logIU/ml)、切り替え後48週後111 IU/ml (2.05 logIU/ml)、年間低下量0.24 logIU/mlであった。最終観察時（切り替え後76週後）のHBsAg量は114 IU/ml (2.06 logIU/ml)であった（図1）。

図1 症例1、56歳 男性



症例2は70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 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へ切り替えた。HBV-DNA量は切り替え後27週でリアルタイムPCR法感度以下まで低下した。HBsAg量はTDF切り替え時630 IU/ml (2.80 logIU/ml)、切り替え後48週後612 IU/ml (2.79 logIU/ml)、年間低下量0.01 logIU/mlであった。最終観察時(切り替え後75週後)のHBsAg量は467 IU/ml (2.67 logIU/ml)であった(低下量0.13 logIU/ml) (図2)。

図2 症例2、70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追跡結果を報告した。2例ともにADVからTDFへ切り替え後、速やかに血中HBV-DNA量はリアルタイムPCR法にて検出感度以下へ低下した。血中HBsAg量は肝組織中のcccDNA量を反映し、核酸アナログ薬の中

止の判断にも有用であることが報告されている。TDFは他の核酸アナログ薬と比較しHBsAgの消失率が高く<sup>1)</sup>、年間低下量も大きいことが報告されている(1年0.27 logIU/ml、2年0.45 logIU/ml)<sup>2)</sup>。自験例2例のTDF切り替え後のHBsAgの変化量は48週で0.24 logIU/ml、0.01 logIU/mlと1例で低下が不良であったが、その後切り替えから75週時点で0.13 logIU/mlの低下が確認された。

#### 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。

#### 文献:

- 1) Heathcote J, et al.: Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 2011;140(1):132-43.
- 2) Boglione L, et al.: Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver International*, 2013 Epub ahead of print.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Bae SK, Yatsushashi H, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H.

Prediction of early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver.

*Med Sci Monit.* 2012;18(12): CR698-705.

- 2) Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Yasunami M.  
HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population.  
Transl Res. 2012;160(6): 443-4.
- 3) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsushashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E.  
Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B.  
Hepatol Res. 2012;42(12):1168-1174.
- 4) 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. 2012;61(5):765-73.
- 5) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H.  
Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B.  
Hepatol Res. 2012;42(2):139-149.
2. 学会発表
- 1) 長岡進矢、八橋 弘、阿比留正剛。  
当院における核酸アナログ中止例の検討～核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針にもとづいて  
第48回日本肝臓学会総会（金沢）ワークショップ22 肝臓53巻 suppl.(1) A174, 2012.
- 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

研究要旨：HBV再活性化例、de novo HBV症例に対しても、核酸アナログ製剤は有効で、多くの症例で肝炎の改善・ウイルス陰性化が得られたが、治療開始時のHBV-DNAが高い症例では、治療反応性が不良であった。

#### A. 研究目的

近年、化学療法や免疫療法、移植治療などの進歩に伴い、多様な抗腫瘍剤や免疫抑制剤が使用されている。HBV陽性者のみならず、HBV既往感染者に対してこのような治療を行うことによって、HBVが再活性化しde novo B型肝炎と呼ばれる肝炎が発症することが知られている。このde novo B型肝炎は通常のB型急性肝炎と比し重症化・劇症化する頻度が高いと報告され、2009年には免疫抑制剤・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインが示され、核酸アナログの投与が行われている。B型慢性肝炎に対する治療における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が、de novo B型肝炎においてエンテカビルの投与が推奨され、投与が行われている。しかし、これらの症例に対する治療反応性については不明な点が多く残されている。

#### B. 研究方法

2007年以降、当院において発症したHBV再活性化例、de novo HBV症例について、治療開始前の状態、ウイルス量やトランスアミナーゼの変化を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子多型解析においては、患者の同意の下に行い、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

2007年以降、当院にて発症したHBV再活性化例は2例、de novo HBV症例は9例であった。前治療は悪性リンパ腫に対する化学療法が4例、慢性関節リウマチに対する免疫抑制剤の使用が3例、再生不良性貧血に対する化学療法・臍帯血移植後、肺癌に対する化学療法、維持透析が各1例ずつであった。核酸アナログ開始時に既に肝障害を認めなかったのは1例のみで、多くは肝炎発症後に当科紹介され治療開始していた。核酸アナログ投与前のHBV-DNAは $6.4 \pm 1.7 \log \text{copies/mL}$ と高く、6例がHBeAg陽性であった。ALTは $417.5 \pm 433.0 \text{ IU/L}$ と著明に上昇していた。エンテカビル投与開始後12ヶ月で全例トランスアミナーゼは正常化した。1例で投与24ヶ月後においてもHBV-DNA  $3.5 \log \text{copies/mL}$ と高値であった。核酸アナログ投与前HBV-DNA  $6.5 \log \text{copies/mL}$ 以上の症例では6.5未満の症例と比較しトランスアミナーゼ値には変化がなかったが、治療開始後のHBV-DNAの低下が緩徐で、6ヶ月目、12ヶ月目のHBV-DNAが有意に高値であった。また、上述のHBV-DNA未消失例も治療開始前のHBV-DNAが高値であった。

#### D. 考察

B型慢性肝炎に対する核酸アナログ治療の際、治療開始時の肝障害、HBeAg陰性、HBV-DNA量などが治療効果に関与すると報告されているが、エンテカビルの効果は非常に高く、ほとんどの症例において肝障害、HBV-DNA量ともに速やかに改善する。HBV再活性化例・de novo B型肝炎症例においてもエンテカビルは有効であったが、治療開始前のHBV-DNAが高値の場合、HBV-DNAの反応が不良である可能性が考えられた。

#### E. 結論

当院では幸いにも重症化・劇症化した症例は認めなかったが、多くの症例は肝炎発症後に核酸アナログの投与が開始されていた。これまで以上にHBVの再活性化に対する周知・啓蒙活動を行い、肝炎発症前にHBVの再活性化を確認することで、重症化・劇症化を予防する必要

があると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

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24年度 分担研究報告書  
核酸アナログ投与例におけるHBsAg陰性化に関する検討

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：核酸アナログ剤投与例におけるHBsAg陰性化の状況について検討した。対象は、ラミブジン（LAM）治療完遂終了例26例、エンテカビル（ETV）治療完遂終了例17例およびETV治療継続例36例である。HBsAg陰性化はLAM治療完遂終了例5例（19.2%）、ETV治療完遂終了例1例（5.9%）、ETV治療継続例1例（2.8%）であった。また、LAMとインターフェロン（IFN）併用投与中に短期間でHBsAgが陰性化した例が2例（32例中）存在した。より短期間にHBsAgを陰性化させるには、核酸アナログ剤単独投与の継続よりは、投与中止やIFNとの併用が有用と考える。

#### A. 研究目的

核酸アナログ投与例におけるHBsAg陰性化の状況について、投与薬剤別および継続例、中止例別に検討した。

#### B. 研究方法（含、倫理面への配慮）

対象は、ETV投与継続例36例および一定の中止基準により薬剤の服用を中止（完遂終了）し、その後1年以上経過した完遂終了例43例である。核酸アナログ治療完遂終了の基準は、投与開始時HBe抗原陽性例では、核酸アナログ治療により、HBe抗原が陰性化後、HBV DNA定量感度未満の状態が2年以上経過した例、HBe抗原陰性例では、HBV-DNA定量感度未満の状態が2年以上経過した例とした。HBsAgはCLIA法で測定した。

#### C. 研究結果

##### 1) LAM治療完遂終了例

LAM治療完遂終了例は、男性18例（年齢29歳～62歳、平均50.7歳）、女性8例（年齢32歳～66歳、平均49.6歳）の計26例で、投与期間は平均3.1年、完遂終了時よりの経過観察期間は平均6.4年である。26例中HBV-DNA量が5.0 Log copies/mL以上の増加を認めた例

と認めなかった例はそれぞれ13例であった。また、5.0 Log copies/mL以上の増加が数ヶ月間持続し、LAMの再投薬が必要となった例は、10例（38.5%）であった。HBsAg陰性化例は5例（19.2%）、全例男性で開始時の平均年齢は49.8歳（45歳～58歳）であった。LAM投与開始よりHBsAg陰性化までの期間は、最短5.3年、最長9.7年、平均7.8年であった。また、LAM完遂終了時よりHBsAg陰性化までの期間は、最短0.6年、最長4.3年、平均3.2年であった。

対象外であるが、LAMとIFN（natural IFN $\alpha$ ）併用投与（同時開始）中にHBsAgが陰性化した例が2例（32例中）存在する。両例とも男性で、年齢は54歳（genotype A）と60歳（genotype C）、投与開始よりHBsAg陰性化までの期間は、それぞれ4ヵ月、15ヵ月ときわめて短期間であった。

##### 2) ETV治療完遂終了例

ETV治療完遂終了例は、男性13例（年齢34歳～66歳、平均52.3歳）、女性4例（年齢42歳～69歳、平均56.5歳）の計17例で、投与期間は平均2.1年、完遂終了時よりの経過観察期間は平均3.7年である。17例中HBV-DNA量が5.0 Log copies/mL以上の増加を認めた例



は10例(58.8%)、増加を認めなかった例は7例(41.2%)であった。また、5.0 Log copies/mL以上の増加が数ヶ月間持続し、ETVの再投薬が必要となった例は、8例(47.1%)であった。ETV完遂終了後HBsAgが陰性化した例は1例(5.9%)のみである。この症例はLAM治療完遂終了後再燃し、ETVに切り替えて再投薬した症例で、LAM投与開始よりHBsAg陰性化までの期間は5.3年、ETV完遂終了時よりHBsAg陰性化までの期間は0.5年であった。

### 3) ETV治療継続例

ETV治療継続例は、男性15例(年齢34歳~70歳、平均53.7歳)、女性21例(年齢36歳~74歳、平均57.2歳)36例で、投与開始よりの投与継続期間は最短1.1年、最長6.1年、平均3.9年である。ETV投与中にHBsAgが陰性化した例は1例(2.8%)のみである。この1例は急性増悪(AST 1054)の1週間よりの開始で、投与開始5ヵ月目には陰性化していた。

## D. 考察と結論

HBsAgの陰性化が肝癌発癌率を低下させる重要な因子であることが明らかになり、HBsAg陰性化を視野にいれた治療が求められるようになった。しかし、HBsAgの陰性化は経過観察あるいは抗ウイルス治療開始後長期間経過した後に生じることが大半で、短期間に陰性化させるのには何らかの工夫を要すると考えられる。そこで、今回核酸アナログ剤投与例におけるHBsAg陰性化の状況について検討した。

LAM完遂終了後5例(1例は2回目ETVに切り替えての完遂終了後)はLAM投与開始、LAM完遂終了時より、それぞれ平均7.8年、平均3.2年でHBsAgの陰性化が認められた。自然経過でのHBsAg陰性化率よりやや高率と考えられる。ETV完遂終了後HBsAgが陰性化した例は1例のみで、この症例はLAM完遂後の再燃例で、ETV治療のみでの完遂終了例16例ではHBsAg陰性化は1例も認めなかった。投与開始よりの経過観察期間が平均5.8年と短期間であることによるものと考えられる。

一方、ETV継続投与例では、投与開始より

の投与継続期間が平均3.9年とさらに短いため、急性増悪直後に開始した1例以外HBsAgが陰性化した例は認めていない。LAM・IFN併用例で短期間にてHBsAgが陰性化した例2例認めしたが、両例ともtransaminase値の上昇後であり、より短期間にHBsAgを陰性化させるには、核酸アナログ剤単独投与の継続よりは、投与中止やIFNとの併用が有用と考える。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsushashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012;42:1168-74.

### 2. 学会発表

- 1) 山田涼子、平松直樹、小瀬嗣子、原田直毅、宮崎昌典、薬師神崇行、加藤道夫、林英二郎、田村信司、脇岡泰三、鈴木都男、福井弘幸、萩原秀紀、金子晃、山田晃、土井喜宣、飯尾禎元、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林紀夫、竹原徹郎。

B型慢性肝疾患に対するエンテカビルの抗ウイルス効果と発癌抑制効果について—多施設共同研究—

第48回日本肝臓学会総会、平成24年6月

- 2) 鎌田佳宏、浅澤瞳、佐々木夢香、三田英治、加藤道夫、金鏞国、根津理一郎、竹原徹郎、三善英知。

肝臓癌におけるフコシル化ハプトグロビンのバイオマーカーとしての有用性に関する検討

第48回日本肝臓学会総会、平成24年6月

- 3) 藤本研治、石田哲士、月元友厚、東 正祥、山本佳司、加藤道夫。  
 高齢 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV の治療効果と Liver Elasticity Score 改善の検討。  
 第 48 回日本肝臓学会総会、平成 24 年 6 月
- 4) 原田直毅、平松直樹、小瀬嗣子、山田涼子、宮崎昌典、薬師神崇行、飯尾禎元、山田 晃、伊藤敏文、脇岡泰三、稲田正巳、片山和宏、田村信司、井上敦雄、林 英二郎、加藤道夫、宮城琢也、巽 智秀、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林 紀夫、竹原徹郎。  
 肝癌治癒後症例に対する Peg-IFN/RBV 併用療法の発癌抑制効果について—多施設 (OLF) 共同研究—。  
 第 48 回日本肝臓学会総会、平成 24 年 6 月
- 5) 山田涼子、平松直樹、小瀬嗣子、原田直毅、宮崎昌典、薬師神崇行、加藤道夫、今井康陽、林 英二郎、吉原治正、片山和宏、脇岡泰三、金子 晃、土井喜宣、飯尾禎元、木曾真一、考藤達哉、笠原彰紀、林 紀夫、竹原徹郎。  
 B 型慢性肝疾患に対するエンテカビルの抗ウイルス効果と発癌抑制効果について—多施設共同研究—  
 第 16 回日本肝臓学会大会、平成 24 年 10 月
- 6) 藤本研治、石田哲士、月元友厚、東 正祥、妻野光則、山本佳司、加藤道夫。  
 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN(RBV)療法の治療効果と LF Index 経時的変化の検討。  
 第 16 回日本肝臓学会大会、平成 24 年 10 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：舩岡 泰三 国立病院機構 大阪南医療センター 消化器科

研究要旨：B 型慢性肝炎の臨床的治癒、即ち治療のエンドポイントである HBsAg の陰性化を達成できる症例は稀であり、治療の長期的継続が避けられないのが現状である。このため、核酸アナログ製剤では、耐性と副作用、特に Adefovir (ADV) での腎機能障害が临床上問題となっている。国立病院機構大阪南医療センターで通院加療を受けている患者を対象として、今回は B 型慢性肝炎に対する核酸アナログの長期投与が eGFR に及ぼす影響について検討した。Lamivudine (LMV) 単独投与中の 12 例の平均治療開始年齢は  $54.3 \pm 10.2$  歳、投与期間は  $436 \pm 97$  週間で、eGFR は治療開始前  $92.0 \pm 25.9$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> から  $79.2 \pm 22.1$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> と低下の傾向 (P=0.07) を示した。Entecavir (ETV) 単独投与中の 41 例の、平均治療開始年齢は  $59.1 \pm 12.0$  歳、投与期間は  $227 \pm 86$  週間で、eGFR は治療開始前の  $77.9 \pm 15.4$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> から  $72.2 \pm 15.6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> と有意に低下 (P=0.024) した。しかし、この低下は、加齢や合併する慢性腎臓病の影響である可能性も否定できない。一方、LMV・ADV 併用療法 17 症例の LMV 治療開始年齢は  $58.1 \pm 11.7$  歳、ADV 開始年齢  $61.6 \pm 11.4$  歳、LMV 投与期間  $179 \pm 74$  週間、ADV 投与期間  $320 \pm 117$  週間であり、eGFR は LMV 治療開始前  $81.5 \pm 17.5$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> に対して ADV 併用開始直前の eGFR は  $78.9 \pm 17.5$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> と低下していなかった。eGFR は、ADV 併用後  $65.3 \pm 17.1$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> と著明に低下 (P<0.0001) していた。4 例で ADV を隔日投与に減量したが、減量後 eGFR は有意に改善していた。ADV 減量群の ADV 開始年齢は  $69.1 \pm 8.0$  才と ADV 非減量群の  $58.7 \pm 11.4$  歳に比して高齢であった。ADV 併用開始直前の eGFR は ADV 減量群では  $64.1 \pm 10.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> であり、非減量群の  $85.9 \pm 15.9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> に比べて低値を示していた。ADV 併用にて腎機能は有意に低下し、特に高齢者や ADV 併用前から軽度の腎機能障害が存在する症例では ADV の減量が必要となる可能性が高く注意が必要であると考えられた。また、ADV 減量により腎機能は回復するものの抗ウイルス効果の減弱する症例も存在し、このような症例には ADV より腎機能障害が軽く抗ウイルス効果の強いテノホビルの早期導入が望まれた。

研究協力者

阪上 雅子 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. 研究目的

B 型慢性肝炎の治療薬として、1985 年にインターフェロン療法が認可され、12 年前の

2000 年 11 月に核酸アナログ製剤の Lamivudine (LMV) が保険適応となり導入された。その後、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 Adefovir (ADV) が認可を受けた。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

