

4.1以上			
4.0			
3.9			
3.8			
3.7			
3.6			
3.5			1
3.4			
3.3			
3.2			
3.1	1		
3.0			
2.9			
2.8			
2.7			
2.6		2	
2.5			
2.4			2
2.3			
2.2		1	
2.1			
2.1未満検出	1	5	10
2.1未満検出せず	10	10	31
HBV-DNA量 (log copies/mL)	LMV 単独	LMV+ ADV	ETV 単独

図 2. B 型慢性肝炎に対して核酸アナログ療法中の患者の直近 HBV-DNA 量 (2012/12/31 現在)

ETV 単独投与中 44 例中 41 例において HBV-DNA 量は 2.1 log copies/mL 未満を示し、テノホビル (tenofovir ; TDF) 投与対象となる 4.0 log copies/mL 以上の症例は認められず、各核酸アナログ療法の治療効果は良好であった。

この 74 例から、さらに LMV から ETV へ変更した 3 例、ETV から LMV・ADV 併用療法へ変更した 1 例を除いた、LMV 単独 12 例、LMV・ADV 併用療法 17 例、ETV 単独 41 例の合計 70 例につき核酸アナログ製剤療法中の eGFR の変化を検討した。

LMV 単独投与中の 12 例の平均治療開始年齢は  $54.3 \pm 10.2$  才、投与期間は  $436 \pm 97$  週間であった。治療開始直前の eGFR は  $92.0 \pm 25.9 \text{ mL/min/1.73m}^2$  であったのに対して直近の eGFR は  $79.2 \pm 22.1 \text{ mL/min/1.73m}^2$  と低下の傾向 ( $P=0.07$ ) を示していた (図 3)。

また、この LMV 単独投与 12 例に、LMV 耐性株出現により ADV を併用した 17 例の ADV 併用開始前の LMV 単独投与期間のデータを追加して検討してみると、平均治療開始年齢は 55.5

$\pm 10.7$  歳、投与期間は  $284 \pm 159$  週間となり、治療開始直前の eGFR は  $88.3 \pm 22.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$  であったのに対して直近の eGFR は  $80.4 \pm 20.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$  と低下の傾向 ( $P=0.051$ ) を示していた。

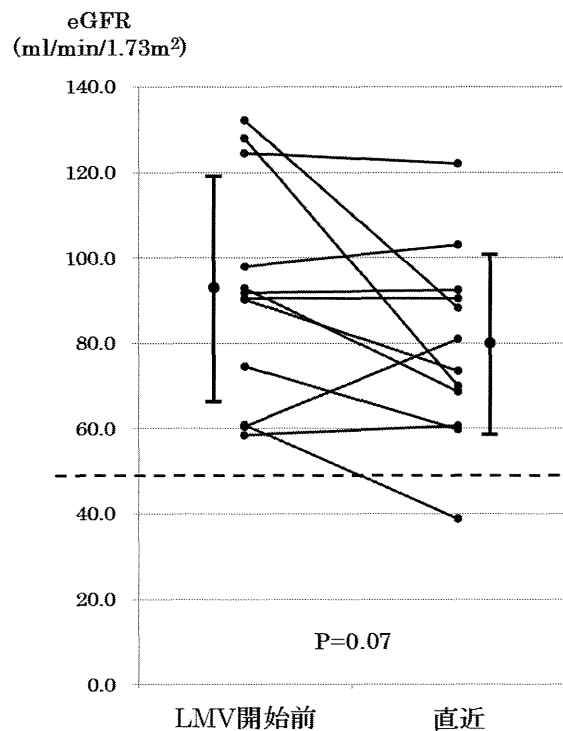


図 3. LMV 単独投与症例の eGFR の変化 (n=12)

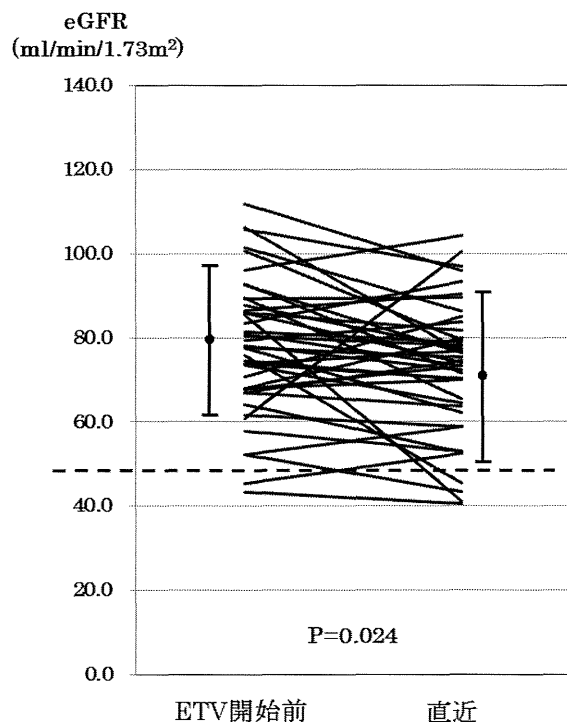
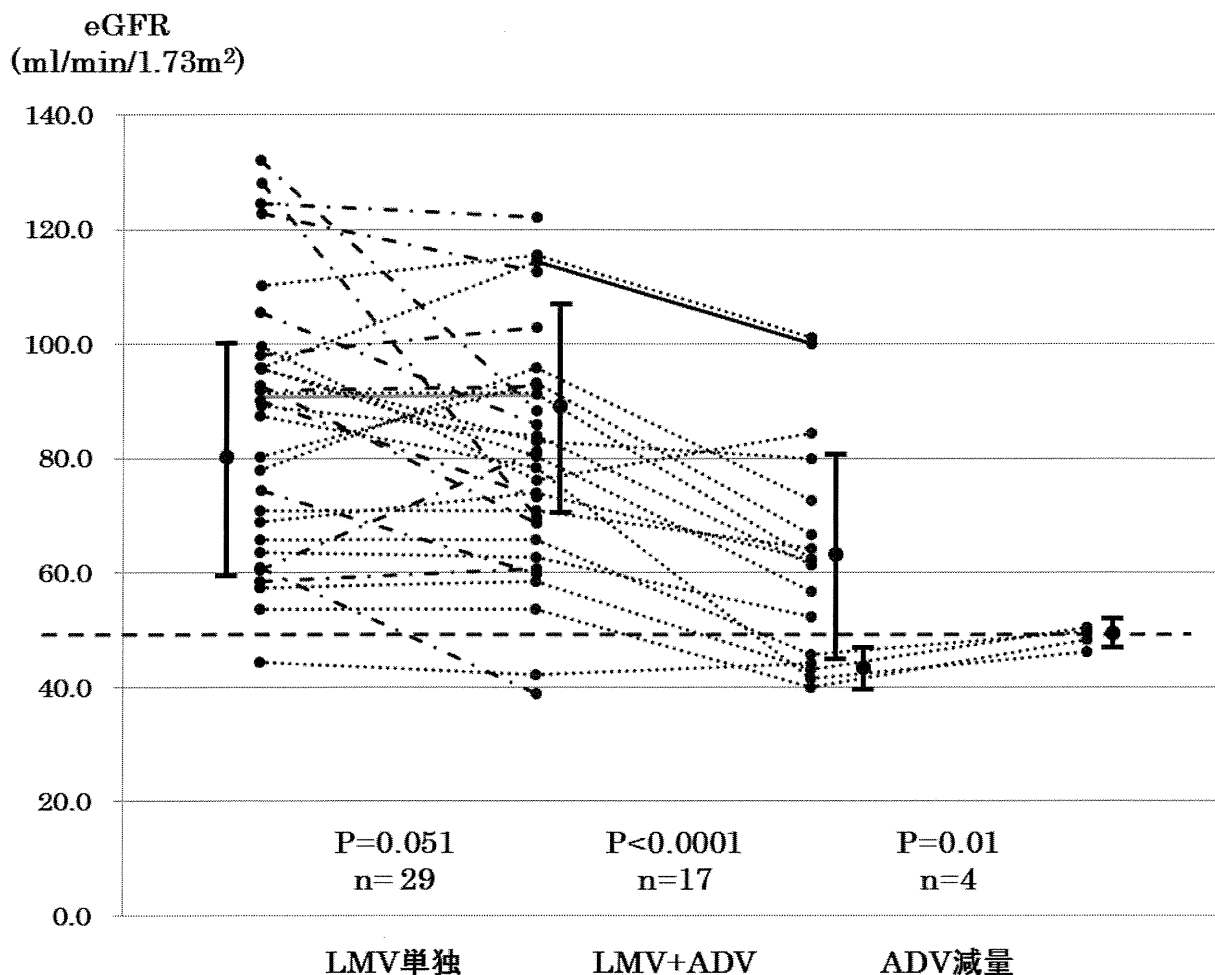


図 4. ETV 単独投与症例の eGFR の変化 (n=41)

ETV 単独投与中の 41 例では、平均治療開始年齢は  $59.1 \pm 12.0$  歳、投与期間は  $227 \pm 86$  週間であった。治療開始直前の eGFR は  $77.9 \pm$

$15.4 \text{ ml/min/1.73m}^2$  であったのに対して直近の eGFR は  $72.2 \pm 15.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$  と有意に低下 ( $P=0.024$ ) していた (図 4)。

図 5. LMV 治療開始 29 症例 (ADV 併用を含む) の eGFR の変化



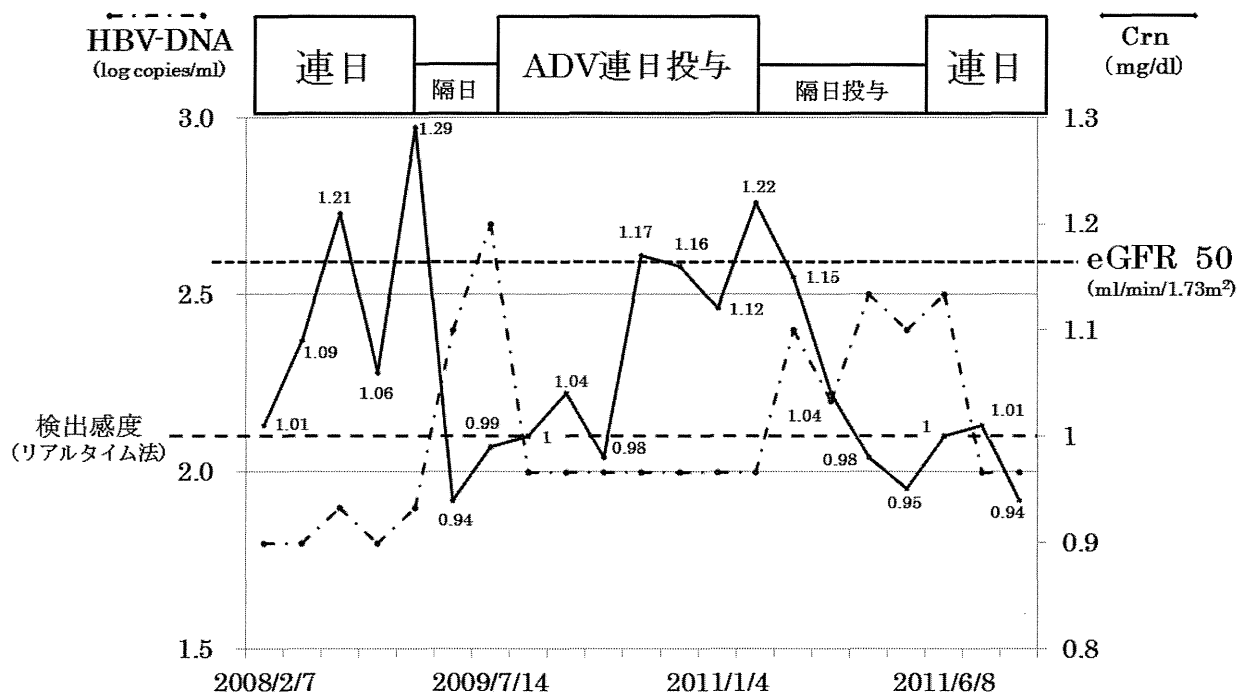
一方、LMV・ADV 併用療法 17 症例では、LMV 治療開始年齢は  $58.1 \pm 11.7$  歳、ADV 開始年齢  $61.6 \pm 11.4$  歳、LMV 投与期間は  $179 \pm 74$  週間、ADV 投与期間  $320 \pm 117$  週間であった。LMV 治療開始直前の eGFR は  $81.5 \pm 17.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$  であったのに対して ADV 併用開始直前の eGFR は  $78.9 \pm 17.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$  と LMV 投与期間中に eGFR の低下は認められなかった (図 5) が、ADV 併用後  $65.3 \pm 17.1 \text{ ml/min/1.73m}^2$  と著明に低下 ( $P<0.0001$ ) し、17 例中 4 例で eGFR が  $50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  未満となったために ADV を隔日投与に減量せざる負えなかった。ADV 減量 4 症例に限ってみると ADV 併用開始直前の eGFR は  $64.1 \pm 10.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$  であり、減量しなかった 13 症例の  $85.9 \pm 15.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$  と比べて低く、また、

ADV 併用後  $42.8 \pm 2.5 \text{ ml/min/1.73m}^2$  まで低下していた。しかし、ADV を隔日投与に減量することにより eGFR は  $48.7 \pm 1.9 \text{ ml/min/1.73m}^2$  へと有意に増加 ( $P=0.01$ ) していた (図 5)。また、ADV 非減量群の ADV 投与開始年齢が  $58.7 \pm 11.4$  才に対して ADV 減量群の ADV 開始年齢は  $69.1 \pm 8.0$  才と高齢であった。LMV・ADV 併用療法で腎機能低下のために ADV を隔日投与に減量した 4 症例の HBV-DNA 量の推移を見てみると 3 例で HBV-DNA 量は安定して低値を維持していたが、1 例では減量後速やかに HBV-DNA 量の増加がみられた。この症例は、男性で 69 歳の 2001 年 9 月に LMV 療法開始になり、172 週間投与後の 2004 年 9 月に耐性株出現の為 ADV 併用となった症例である。次第に腎機能の低下が見られたため 2009

年3月にADVは隔日投与に減量となった。ADV減量後速やかに腎機能は回復したがHBV-DNA量も増加したため、腎機能の回復を待ってADVを連日投与に増量せざる負えなかった。その後はeGFRの変化を注意深くモニタ

ーしながらADVを投与し、腎機能の低下により50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満まで低下すれば再度ADV投与量を減量するなど、投与量を調整している(図6)。

図6. LMV・ADV併用療法での治療に難渋した一症例(80歳、男性、genotype C) 2001/7よりLMV投与開始し、2004/9よりADV併用投与)



#### D. 考察

慢性腎臓病の重症度判定の指標として推算糸球体濾過量 eGFR が、広く用いられている。本研究では、B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法が腎機能に及ぼす影響を明らかにするために、核酸アナログ製剤 LMV、ADV、ETV 投与開始後の eGFR の推移を検討した。腎機能障害の副作用の為、単独で HBV の増殖を安全に十分抑制できるだけの投与量が確保できず、LMV や ETV の耐性株出現時に補完的薬剤として併用投与される ADV と違って LMV や ETV では、腎機能障害はあまり知られていない。今回の検討では、LMV 単独投与症例(12例)において治療中に eGFR の低下傾向が認められ、LMV・ADV 併用群の LMV 単独投与期間のデータも加味して 29 例で検討してみても、その平均観察期間は 436 週間から 284 週間と短くなるにもかかわらず、eGFR 低下の傾向は

さらに強くなった。また、ETV 単独投与群 41 例の解析では、その治療期間(平均 227 週間)中に eGFR はわずか(77.9⇒72.2)ではあるが有意に低下していた。eGFR は、年齢、性別、血清クレアチニン値から算出されることからクレアチニン値が一定でも加齢により経時的に低下してくる。また、慢性 B 型肝炎に伴う慢性腎炎や、合併する高血圧や糖尿病などによる腎機能障害を有する患者も含まれるため、検討する症例数が増加するに伴い有意な低下として表れてしまったのではないかと考えられる。しかし、B 型肝炎に対する核酸アナログ療法は長期間継続される治療法であることから、今後より詳細な検討が必要かもしれない。一方、LMV 単独投与から、耐性株出現により LMV・ADV 併用療法に移行した 17 症例での検討では、症例数が少ないにもかかわらず eGFR は明らかに低下していた。eGFR が 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

未満へ低下したために ADV を隔日投与に減量した 4 例では減量後速やかに eGFR は改善した。ADV 併用症例では eGFR をモニターし低下が見られれば、速やかに減量することにより腎機能が回復するものと思われた。ADV の減量が必要であった症例は高齢で、ADV 併用開始前の eGFR も低かったことから、ADV 併用開始前から腎機能の軽度低下が存在していたことがうかがわれる。高齢の B 型慢性肝炎患者への LMV・ADV 併用療法は注意が必要と思われた。我々は、図 6 に示すような腎機能と HBV-DNA 量の変動をモニターしながら ADV の投与量の増減を行わないといけない症例を経験した。このような症例では、今後 LMV,ADV 耐性株の出現も危惧され、ADV よりも腎機能障害が軽度でかつ抗ウイルス効果が強いことが知られているテノホビル (TDF) への変更が望ましいのではないかと考えられた。

## E. 結論

B 型慢性肝炎の核酸アナログ療法中の eGFR の経時変化を検討してみると、LMV や ETV 単独投与でも eGFR の低下が観察された。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、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あり注意が必要である。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ビルの早期導入が望まれた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.

### 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、肱岡泰三、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) 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、肱岡泰三、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

- 3) 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、肱岡泰三、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

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

研究要旨：当施設でテノホビル アドオンへの切り替えを行った症例について、その後の臨床経過、および、ダイレクトシーケンス法により B 型肝炎ウイルス (HBV) 遺伝子変異の詳細を検討した。本症例はテノホビルへ切り替え後 8 ヶ月目に肝 S6 に 15mm 大の肝細胞癌を発症し、TACE 先行 RFA にて根治し得た。尚、テノホビル アドオン開始 18 ヶ月目における HBV DNA 量は 2.3 log copy/ml と、やや反応が不良であった。テノホビル投与の 3 ヶ月前、開始時、開始後 3 ヶ月目、6 ヶ月目、13 ヶ月目の保存血清すべてにおいて、テノホビル耐性を示す A194T は認められなかったものの、ラミブジン耐性変異 V173M/L180M/M204V、および T139K/M145L/Q154K/S176C 変異を認めた。これら変異の意義については、今後のさらなる検討が必要である。

#### A. 研究目的

当科においてテノホビル アドオンへの切り替えを行った 77 歳女性 (ゲノタイプ C1) のその後の臨床経過についてウイルス学的効果も含めて検討する。

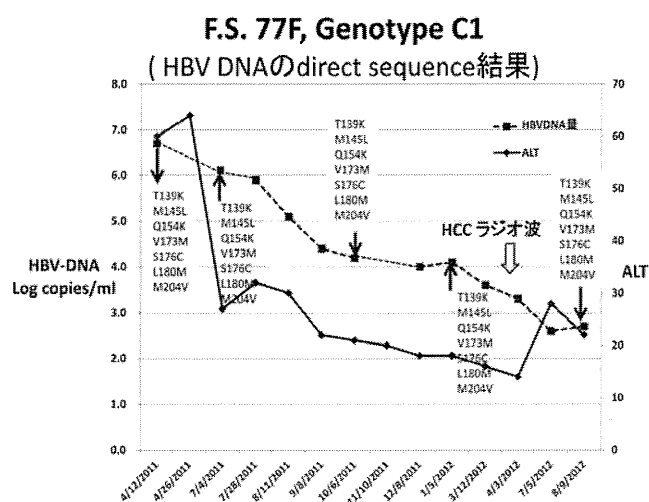
#### B. 研究方法 (含、倫理面への配慮)

平成 23 年 7 月 4 日からアデホビルからテノホビル (ピリアード錠®) への切り替えを行い、従来のラミブジン (ゼフィックス®) にアドオンした。その後、1 ヶ月毎に肝機能、ウイルス学的データをチェックし、腹部 US、腫瘍マーカー等で肝 SOL の有無を検索した。尚、本研究 (医師主導試験) は平成 22 年 12 月 9 日付けで、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おり、当該患者に対しては、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した。

#### C. 研究結果

1) 臨床経過：平成 24 年 3 月 12 日施行の腹部 US にて肝 S6 に径 15mm 大の SOL を認め、3

月 22 日施行の腹部造影 CT 上、high~low pattern であることから、肝細胞癌と診断した。AFP 4/DCP 13/CEA 2.6/CA19-9 33.5 とすべて正常値であった。肝表面に一部接していることから、腫瘍播種の可能性を考慮し、TACE (4 月 5 日) 先行 RFA (4 月 12 日) にて加療した。治療後 7 ヶ月目の時点で再発を認めていない。



2) ウイルス学的効果：テノホビル アドオン後 1 年目では HBV DNA 量は 6.1 から 2.6 log copy/ml まで低下したが、その後、1 年半目においても 2.3 log copy/ml と横ばいであった。

耐性ウイルス出現の可能性を考慮し、テノホビル投与の3ヶ月前、開始時、開始後3ヶ月目、6ヶ月目、13ヶ月目の保存血清を用いて、ダイレクトシーケンス法でHBV遺伝子配列を決定したところ、すべての検体において、テノホビル耐性を示すA194Tは認められなかったものの、ラミブジン耐性変異V173M/L180M/M204V、およびT139K/M145L/Q154K/S176C変異を認めた。

#### D. 考察

本症例では、平成23年4月に腹部USを施行しているが、この時点では肝SOLを認めず、また、その後も腫瘍マーカーが正常値で推移していたにもかかわらず、テノホビルへの切り替え後8ヶ月目に肝細胞癌の出現を認めた。恐らくは、テノホビルへの切り替え前の高ウイルス量状態が持続している間に、顕微鏡的な肝発癌を生じていたものと推定される。また、テノホビル切り替え後のHBV DNA量の低下がやや緩徐であったことから、HBV遺伝子変異の有無を頻回に検討したところ、5ポイントすべてにおいて、既知のラミブジン変異に加えて、核酸アナログ製剤の耐性変異部位として報告されていないT139K/M145L/Q154K/S176Cが検出された。これらの遺伝子変異により、テノホビルに対する薬剤感受性が変化するかどうかは、ヒト肝細胞キメラマウスを用いたHBV感染モデルでの検討が必要であろう。

#### E. 結論

B型肝炎患者の診療に際しては、肝発癌のリスクを念頭に、なるべく早期に高ウイルス量状態の改善を図るべきである。テノホビルに対する薬剤感受性には新規のHBV遺伝子変異が関与している可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, 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 61(5):765-73, 2012.

- 2) 正木尚彦.

急性肝炎サーベイランスの現状.

わが国における急性肝炎の現状 全国調査2008-2011 (山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕編集)、中外医学社、東京、pp20-25、2012.

##### 2. 学会発表

- 1) Ito K, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M.

Risk factors for long-term persistence of serum HBsAg following acute hepatitis B virus infection in Japan.

The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), Taipei, Taiwan, 16-19 February, 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

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、桶屋 将之、龍華 庸光、喜田 裕一、

久野 剛史、田中 優作、平嶋 昇

研究要旨：症例 1：80 歳、女性。2008 年から肺アスペルギルス症治療中、初めて肝障害を指摘され紹介となる。2011 年 10 月 26 日、AST 193 IU/L、ALT 180 IU/L、HBs 抗原陽性、HBe 抗原陽性 (1579 S/CO)、HBe 抗体陰性、HBV-DNA 7.9 log copies/mL、HBc 抗体陽性 (10.18 S/CO)、IgM-HBc 抗体陰性 (0.76 S/CO)、HCV 抗体陰性であった。11 月 2 日よりエンテカビル 0.5mg/日を投与開始した。Genotype B であった。症例 2：74 歳、男性。パーキンソン病治療中初めて HBs 抗原陽性の肝障害を指摘され紹介となる。2012 年 1 月 20 日、AST 134 IU/L、ALT 188 IU/L、HBe 抗原陽性 (1.82 S/CO)、HBe 抗体陰性、HBV-DNA >9.0 log copies/mL、HBc 抗体陽性 (9.38 S/CO)、IgM-HBc 抗体陰性 (0.19 S/CO)、HCV 抗体陰性であった。1 月 30 日よりエンテカビル 0.5mg/日を投与開始した。Genotype C であった。2 症例ともに、① 過去の採血で HBc 抗体・HBs 抗体は測定されていないが、HBs 抗原陰性であったこと、② 肝障害発生時に HBs 抗原・HBV-DNA 陽性、HBc 抗体陽性、IgM-HBc 抗体陰性より HBV reactivation を起こしたと判断した。2 症例ともに免疫療法や化学療法は行っておらず、HIV 抗体は陰性、CD4/8 は正常であった。高齢者で誘因がはっきりしないが HBV reactivation を起こした疑いが強いと考えられる 2 症例を経験し注意が必要と考えられた。

#### A. はじめに

最近、免疫療法や化学療法の進歩によってその使用頻度が増え、肝機能正常の非活動性 B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアのみならず HBs 抗原が消失した既感染者から HBV の再増殖が起こり肝炎惹起される病態は HBV 再活性化 (reactivation) と呼ばれて注目されている。HBV reactivation の多くは血液悪性腫瘍にステロイドを含む抗癌剤やリツキシマブを使用した場合や自己免疫疾患にステロイドやリツキシマブを使用するなど宿主免疫能が低下した場合に発症する。今回我々は、免疫療法や化学療法といった明らかな原因が無いにも関わらず HBV reactivation を起こした疑いが強い

と思われる高齢 2 症例を経験したので報告する。

#### B. 症例

〔症例 1〕80 歳、女性

主訴：肝障害

既往歴：2008 年から肺アスペルギルス症にて呼吸器内科で治療中

家族歴：特記なし

生活歴：喫煙・飲酒せず

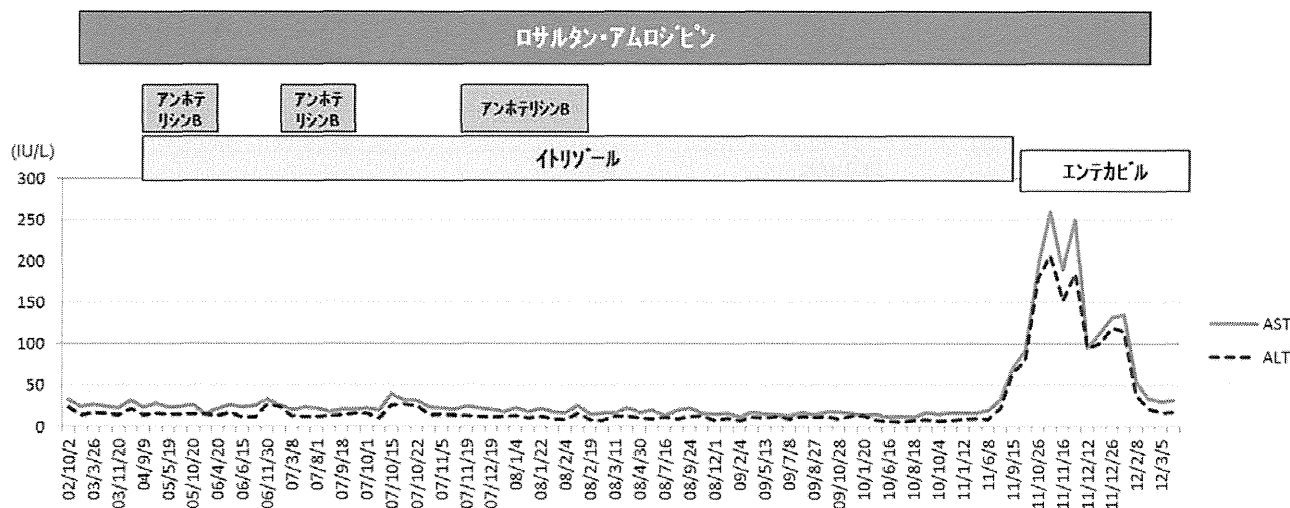
現病歴：肺アスペルギルス症に対し、抗真菌剤を適宜使用して日常生活に支障はない状態であった。2007 年 9 月の採血では HBs 抗原陰性であった。2002 年 10 月以降 AST および ALT



表 1. 症例 1 2011/10/26 消化器科初診時検査成績

Hematology		EB EA-VCA IgM		<10 (陰性)
WBC	5,200/μL	EB EA-VC IgG		80 (陽性)
Neutro	74.1%	HCV Ab		0.1 C.O.I. (陰性)
Lympho	16.4%	HIV Ab		(-)
CD 4/8	1.2	Blood chemistry		
RBC	403 × 10 <sup>4</sup> /μL	TP	6.7 g/dL	
Hb	13.2 g/dL	Alb	3.9 g/dL	
PLT	28.8 × 10 <sup>3</sup> /μL	T.Bil	1.08 mg/dL	
Coagulation		AST	134 IU/L	
PT	122 %	ALT	188 IU/L	
Viral markers		ALP	496 IU/L	
HBsAg	36,970 IU/mL (陽性)	γGTP	42 IU/L	
HBsAb	1.1 mIU/mL (陰性)	BUN	12 mg/dL	
HBcAb	9.38 S/CO (陽性)	Cr	0.62 mg/dL	
IgM-HBcAb	0.19 S/CO (陰性)	Amy	168 IU/L	
HBeAg	1.82S/CO (陽性)	T.chol	161 mg/dL	
HBeAb	27.4% (陰性)	BS	95 mg/dL	
HBV-DNA	>9 log copies/mL (陽性)	IgG	1340 mg/dL	
HBV Genotype	C	IgA	234 mg/dL	
HBV pre-core	mutant	IgM	94 mg/dL	
HBV core promoter	wild	AFP	1.2 ng/dL	
CMV IgM	0.35 (陰性)			
CMV IgG	11.9 (陽性)			

図 1. 症例 1 の臨床経過



	07/9/14	11/10/26	11/2	12/7	12/26	12/1/11	2/8	3/2
HBsAg	(-)定性	2670			5571			1839
HBsAb		0.8						
HBcAb			10.18					
IgM-HBcAb			0.76	0.12				
HBeAg		1579.97	753.79			536.66	219.15	
HBeAb		0	0			0	0	
HBV-DNA		7.9	5.8			4.1	3.3	

は正常であったが、2011年9月15日 AST 71 IU/L、ALT 66 IU/L と初めて肝障害を指摘され

当科紹介となる。

現症：意識清明、貧血・黄疸なし。腹水・浮腫

なし。

**経過**：初診時検査成績は、AST 193 IU/L、ALT 180 IU/L と肝機能は 9 月 15 日より上昇し、HBs 抗原は 2670 IU/mL と陽性化していた。HBe 抗原陽性 (1579 S/CO)、HBe 抗体陰性、HBV-DNA 7.9 log copies/mL と高値を示した。HBc 抗体は 10.18 S/CO と強陽性であったが、IgM-HBc 抗体は 0.76 S/CO と陰性であった。Genotype は B、HBV pre-core は wild、HBV core promoter は wild であった。HCV 抗体は陰性、サイトメガロウイルス IgM および EBV EA-VCA IgM は陰性であった。HIV 抗体は陰性、CD4/8 は正常であった (表 1)。IgM-HBc 抗体を再検したが 0.12 S/CO と陰性であったため急性 B 型肝炎は考えにくく、過去の採血で HBc 抗体・HBs 抗体は測定されていないものの HBs 抗原陰性であったこと、発生時の HBc 抗体は強陽性であったことから、HBV reactivation を起こした可能性が強いと判断して 11 月 2 日よりエンテカビル 0.5mg/日の投与

を開始した。HBV-DNA は漸減し、2012 年 3 月 2 日 AST 31 IU/L、ALT 17 IU/L と正常化した (図 1)。2011 年 12 月 7 日の腹部 CT 検査では肝硬変・肝細胞癌の所見を認めなかった。しかし、2012 年 3 月 13 日肺炎・心不全で他界した。

**[症例 2]** 74 歳、男性

**既往歴**：パーキンソン病にて神経内科で治療中

**家族歴**：特記なし

**生活歴**：喫煙・飲酒せず

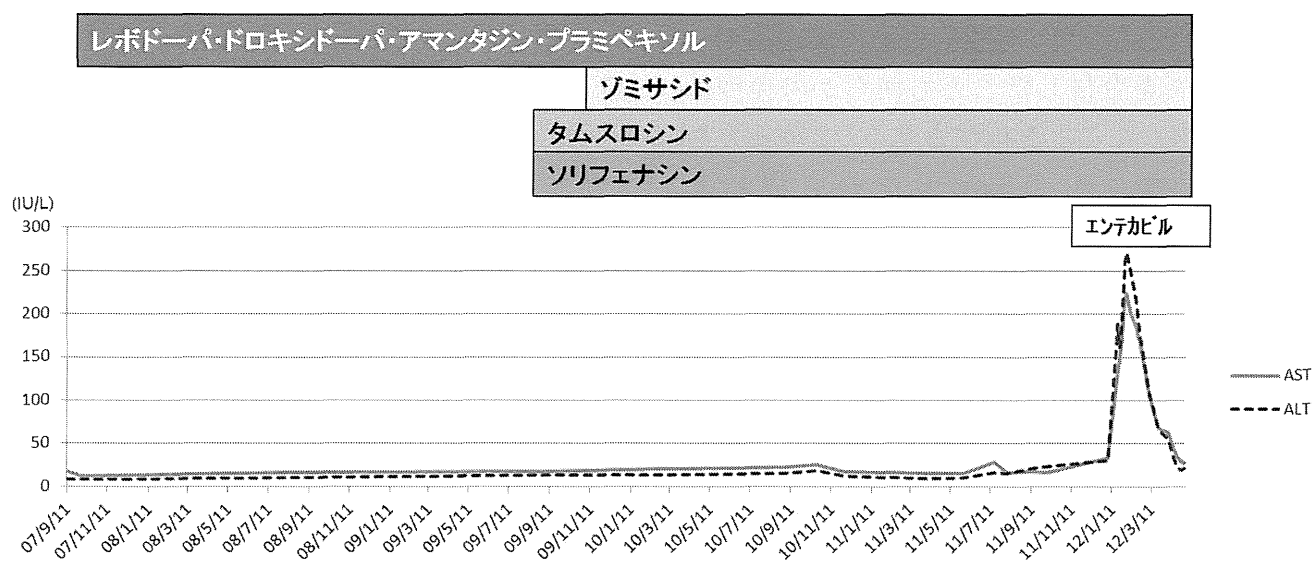
**現病歴**：パーキンソン病に対し、2007 年 11 月 15 日から抗パーキンソン病剤開始され、車椅子使用し要介護の状態であった。2009 年 9 月と 2011 年 5 月の採血では HBs 抗原陰性であった。2007 年 9 月以降 AST および ALT は正常であったが、2012 年 1 月 5 日、初めて肝障害 AST 34 IU/L、ALT 31 IU/L と HBs 抗原陽性を指摘され紹介となる。

**現症**：意識清明、貧血・黄疸なし。腹水・浮腫なし。

表 2. 症例 2 2012/1/20 消化器科初診時検査成績

<b>Hematology</b>		<b>EB EA-VCA IgM</b>	<10 (陰性)
WBC	5,200/μL	EB EA-VC IgG	80 (陽性)
Neutro	74.1%	HCV Ab	0.1 C.O.I. (陰性)
Lympho	16.4%	HIV Ab	(-)
CD 4/8	1.2	<b>Blood chemistry</b>	
RBC	403 × 10 <sup>4</sup> /μL	TP	6.7 g/dL
Hb	13.2 g/dL	Alb	3.9 g/dL
PLT	28.8 × 10 <sup>4</sup> /μL	T.Bil	1.08mg/dL
<b>Coagulation</b>		AST	134 IU/L
PT	122 %	ALT	188 IU/L
<b>Viral markers</b>		ALP	496 IU/L
HBsAg	36,970 IU/mL (陽性)	γGTP	42 IU/L
HBsAb	1.1 mIU/mL (陰性)	BUN	12 mg/dL
HBcAb	9.38 S/CO (陽性)	Cr	0.62 mg/dL
IgM-HBcAb	0.19 S/CO (陰性)	Amy	168 IU/L
HBeAg	1.82S/CO (陽性)	T.chol	161 mg/dL
HBeAb	27.4% (陰性)	BS	95 mg/dL
HBV-DNA	>9 log copies/mL (陽性)	IgG	1340 mg/dL
HBV Genotype	C	IgA	234 mg/dL
HBV pre-core	mutant	IgM	94 mg/dL
HBV core promoter	wild	AFP	1.2 ng/dL
CMV IgM	0.35 (陰性)		
CMV IgG	11.9 (陽性)		

図 2. 症例 2 の臨床経過



	07/9/11	08/8/11	09/9/1	11/5/31	12/1/5	1/20	2/2	3/8	4/5	4/19	6/18
HBsAg	0.2	0.2	0.4	0	23041				2670		
HBcAb						9.38					
HBsAb						1.1					
IgM-HBcAb						0.19	0.10				
HBeAg						1.82					
HBeAb						27.4					
HBV-DNA						>9	5.0	3.8	2.9	2.6	

経過：初診時検査成績は、AST 134 IU/L、ALT 188 IU/Lと肝機能は1月5日より上昇し、HBs抗原は36,970 IU/mLと陽性、HBe抗原は1.82 S/CO弱陽性、HBe抗体は27.4%と陰性、HBV-DNA >9.0 log copies/mLと高値を示した。HBc抗体は9.38 S/COと強陽性、IgM-HBc抗体は0.19 S/COと陰性であった。GenotypeはC、HBV pre-coreはmutant、HBV core promoterはwildであった。HCV抗体は陰性、サイトメガロウイルス IgM および EBV EA-VCA IgMは陰性であった。HIV抗体は陰性、CD4/8は正常であった（表2）。IgM-HBc抗体を再検したが0.10 S/COと陰性であったため急性B型肝炎は考えにくく、過去の採血でHBc抗体・HBs抗体は測定されていないもののHBs抗原陰性であったこと、発生時のHBc抗体は強陽性であったことから、HBV reactivationを起こした可能性が強いと判断して1月30日よりエンテカビル0.5mg/日を投与開始した。HBV-DNAは漸減し、2012年4月26日AST 20 IU/L、ALT 26 IU/Lと正常化した（図2）。2012年1月20日の腹部CT検査

では肝硬変・肝細胞癌の所見を認めなかった。2012年5月、原因不明の間質性肺炎を合併したが軽快した。

C. 考察

HBV reactivationの多くは血液悪性腫瘍にステロイドを含む抗癌剤やリツキシマブを使用した場合や自己免疫疾患にステロイドやリツキシマブを使用するなど宿主免疫能が低下した場合に発症するとされている。症例1は肺アスペルギルス症に対し抗真菌剤と降圧剤を内服していた。症例2はパーキンソン病に対し抗パーキンソン病剤と前立腺肥大治療剤タムスロシンと過活動性膀胱治療剤ソリフェナシンが使用されていた。いずれの薬剤も免疫に影響するという報告は認められず薬剤によるHBV reactivationは考えにくかった。

症例1は肺アスペルギルス症の基礎疾患が存在した。肺アスペルギルス症が存在すること自体が何らかの免疫低下状態にあることを推測させる。症例2はパーキンソン病の基礎疾患が存在した。パーキンソン病に明らかな免疫異

常の指摘はないが、無動や栄養摂取低下などにより免疫能低下状態に陥りやすいことは容易に推測される。また、軽快したものの原因不明の間質性肺炎を合併したことも何らかの免疫低下状態にあったことを推察させる。2症例ともにエンテカビル 0.5mg/日を投与開始しHBV-DNAは減少し肝機能は正常化しているので肝予備能低下に伴う免疫低下も考えにくい。また、HIV抗体は陰性、免疫低下の指標とされるCD4/8は正常であった。症例1は肺アスペルギルス症を合併した80歳、症例2はパーキンソン病を合併した74歳という免疫能低下をきたしやすい基礎疾患を合併した高齢者である以外に、HBV reactivationを起こす誘因は不明であった。

#### D. 結論

免疫療法や化学療法といった明らかな原因が無いにも関わらずHBV reactivationを起こした疑いが強いと思われる高齢2症例を経験した。このような症例報告は過去に認められていない。日本では2600万人がHBVに感染したことがあると推測されている。日本は高齢化が進行中であり、高齢化を基礎にしたHBV reactivationを起こすことがあるとすれば今後

大きな問題になると思われ、同様の症例の積み重ねが極めて重要と思われた。

#### E. 健康危険情報

なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

###### 1) 平嶋 昇、小林慶子、高橋宏尚.

誘因がはっきりしないがHBV reactivationを起こしたと思われる高齢2症例.

第54回日本消化器病学会大会  
2012.10.10. 神戸

#### 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：国立病院機構ネットワーク研究グループの登録されたラミブジン・アデホビル併用療法 23 例のデータを解析し、アデホビルの腎障害の経過について検討した。23 例中腎障害でアデホビルを推奨量投与できなくなった症例は 10 例であった。10 例のアデホビル併用前の血清クレアチニン（以下 Cre）値は 0.71 mg/dL、推定糸球体濾過量（以下 eGFR）は 84 mL/min/1.73m<sup>2</sup> で、推奨量から変更した時点での変動量は  $\Delta$ Cre 0.43±0.15 mg/dL、 $\Delta$ eGFR -34±9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった。すなわち eGFR の低下は平均 40% の低下であった。ところが変更しなかった 13 例中 5 例（38%）に 20% 以上の eGFR の低下を認め、腎障害予備軍と考えた。

#### 研究協力者

三田 英治	大阪医療センター	消化器科
石田 永	大阪医療センター	消化器科
外山 隆	大阪医療センター	消化器科
坂根 貞嗣	大阪医療センター	消化器科
福富 啓祐	大阪医療センター	消化器科

#### A. 研究目的

B 型慢性肝疾患に対し核酸アナログが使われるようになり、肝炎の鎮静化がはかれるようになった。しかし長期投与例が増えるにしたがい、耐性化例を経験するようになった。耐性化例に対しては、テノホビルが key drug になるが、副作用として腎機能障害を認めることがある。現在使用できるアデホビルがテノホビルと同じ acyclic phosphate group に属し、アデホビルの経験はテノホビルの腎障害時の対応の参考になるものと思われる。今回、アデホビルによる腎障害について検討を加えた。

#### B. 研究方法（含、倫理面への配慮）

国立病院機構ネットワーク研究グループの登録されたラミブジン・アデホビル併用療法 23 例のデータを解析し、アデホビルの腎障害

の経過について検討した。

#### C. 研究結果

23 例中腎障害でアデホビルを推奨量投与できなくなった症例は 10 例であった。これら 10 例の年齢中央値は 58.5 歳で、投薬メニューの変更までの期間の中央値は 50 ヶ月であった。10 例のアデホビル併用前の血清クレアチニン（以下 Cre）値は 0.71 mg/dL、推定糸球体濾過量（以下 eGFR）は 84 mL/min/1.73m<sup>2</sup> で、推奨量から変更した時点での変動量は  $\Delta$ Cre 0.43±0.15 mg/dL、 $\Delta$ eGFR -34±9 mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった。すなわち eGFR の低下は平均 40% の低下であった。

アデホビルを追加併用して 5 年以上、薬剤メニューを変更しなかった残り 13 例の年齢中央値は 43 歳、腎障害の程度は軽度であったが、13 例中 5 例（38%）に 20% 以上の eGFR の低下を認め、腎障害予備軍と考えた。

#### D. 考察

今回の検討では 23 例中 10 例（43%）で腎障害のための薬剤メニューの変更を認めた。多くはアデホビルの減量で対応可能であった。一

方、変更せずに継続投与できた 13 例中 5 例 (38%) に eGFR で 20%以上の低下があり、注意を要する。多くはアデホビル導入前、血清 Cre が正常範囲の下限付近であったものが、5 年の経過で Cre 正常範囲の上限近くまで上昇していた。徐々に Cre 値が上昇するため、直近のデータとの対比をしていた場合、5 年間での上昇に気づかないものと思われる。アデホビルの診療上、注意喚起すべきことであり、このことはテノホビルにもあてはめて注意喚起すべきと思われた。

結局、変更の 10 例に 5 例を加えた 15 例、65%で 20%以上の eGFR の低下を認めたことになり、腎障害は common と考えるべきである。

#### E. 結論

アデホビルの腎障害の比率は高く、直近のデータとの比較でなく、導入時の腎機能との対比が重要であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsunami H, Nakamura 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.

- 2) Tamada Y, Yatsunami H, Masaki N, Nakamura 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.

##### 2. 学会発表

- 1) 高田昇、寺島健志、吉田真理子、竹越快、神野正隆、丸川洋平、太田肇. HB コア関連抗原量からみた B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ療法 of 検討. 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢、2012.6
- 2) 高田昇、寺島健志、吉田真理子、竹越快、神野正隆、丸川洋平、太田肇. B 型慢性肝疾患の核酸アナログ治療例における HBs 抗原量および HB コア関連抗原量の検討. JDDW2012、神戸、2012.10

#### 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

分担研究者：鈴木 義之 虎の門病院 肝臓科医長

研究要旨：核酸アナログ製剤は治験の時代を含め15年以上経過し、B型慢性肝疾患患者の治療を一変させ、予後の向上に多大な貢献をしたことは事実である。現在本邦では三種類の核酸アナログ製剤が使用可能であるが、強い抗ウイルス効果の反面、中止後の肝炎の増悪や mutant の出現といった多くの問題を抱えている。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 (含、倫理面への配慮)

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継続している。この 8 例に当院で以前より TDF による治療を

性別	男性 8例 (73%)
年齢	48 (35 - 65) 歳
AST	40 (16 - 102) IU/L
ALT	35 (19 - 214) IU/L
HBV-DNA	4.9 (3.3 - 8.0) Log copies/mL
eAg(+)/(−)	10 / 1
Genotype	A:1 / C:9 / F:1
投与期間	20M (13M - 63M)

表 1. Tenofovir (TDF) 投与開始時の背景因子 (n=11)

行っていた 3 例を加え、11 例で今回の検討を行った。最長の症例が投与開始後 53 ヶ月であり、投与期間に差はあるもののここまでの途中経過を報告する。表 1 のその背景因子を示すが、11 例の内訳は男性 8 例 (73%) で、TDF 開始時の HBV-DNA は 4.9 Log<sub>10</sub> copies/mL (中央値)、ALT は 35IU/L で 10 (91%) 例が HBe 抗原陽性であった。平均観察期間は 20 ヶ月で、2013 年 1 月現在の経過を示す。HBV-DNA は全例で 2.1 Log<sub>10</sub> copies/mL 未満まで低下したが、最終観察時点で 1 例に 2.3 Log<sub>10</sub> copies/mL と上昇が認められた (図 1)。またこのうち 2 例に HBe 抗原の seroconversion が認められている。また ALT 値は 2 例に異常値が認められているものの概ね低値で安定している (図 2)。腎機能の推移を示したのが図 3 であり、eGFR の動きを観察した。もともと低値の症例もあるが薬剤投与により明らかに低下傾向を示した症例は認められなかった。全例、現在も継続投与中であり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 年の Florian van Bömmel らによるドイツからの報告に始まり現在多くの論文が出されている。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。

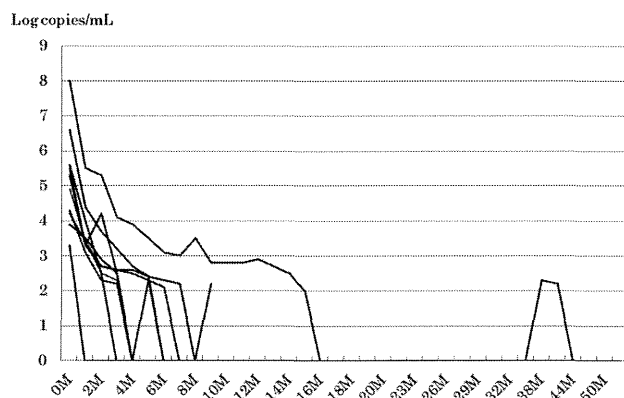


図 1. TDF 投与後の HBV-DNA の推移

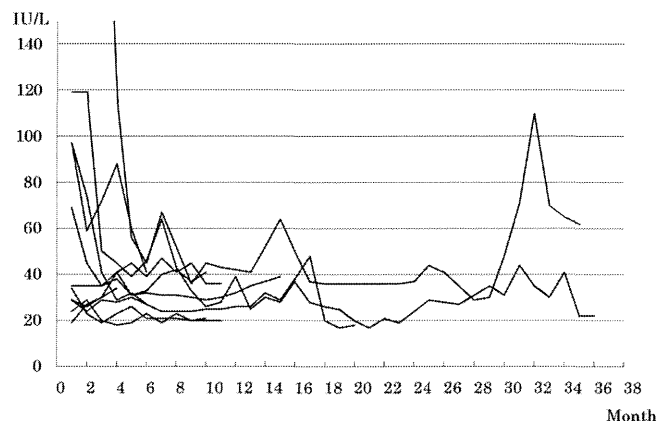


図 2. TDF 投与後の ALT の推移

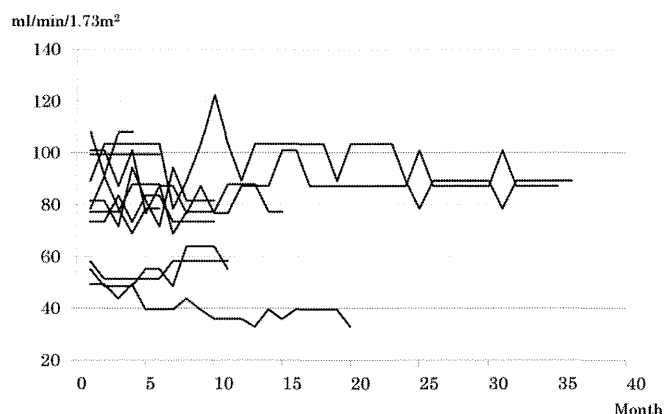


図 3. TDF の腎機能に対する影響 (eGFR)

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今回の検討では対象としている。11 例の当院の症例の経過は順調であり、LMV+ADV 不応症例で HBV-DNA が上昇していたにもかかわらず全例がいったんは陰性化している。最終観察時点で DNA の軽度の上昇が認められた 1 例については今後嚴重な経過観察が必要と思われる。我々の検討ははまだ 20 ヶ月投与であり結論を出すのは早計である



が、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。

#### 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. 健康危険情報

#### G. 研究発表（本研究に関わるもの）

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 鈴木義之  
核酸アナログ治療抵抗例に対するテノホビルの有用性  
第98回日本消化器病学会総会 東京  
2012.4.19

#### 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

分担研究者： 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、地域におけるB型慢性肝疾患治療の実態も明らかになりつつある。本研究では、核酸アナログ製剤治療の助成申請を行ったB型慢性肝疾患患者を対象に、治療の現況を解析した。まず、2011年2月から2012年9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た1294例を対象とした。更新時にウイルス量が2.1 LC/ml以下の症例は1049例(81.1%)で、ウイルス量が2.2 LC/ml以上の症例245例(18.9%)のうち4 LC/ml以上の高ウイルス量患者は60例(4.6%)であった。次に、2010年5月から2012年4月までに肝炎助成を新規に申請した870例を調査した。このうち、de novo B型肝炎発症例が3例(0.4%)、B型肝炎再活性化予防目的に核酸アナログ製剤を投与された症例が28例(3.2%)存在した。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症例も約5%存在すると考えられ、新規核酸アナログ製剤の登場も期待される。また、B型肝炎再活性化予防目的に核酸アナログ製剤が投与される症例が今後増加する可能性があり、核酸アナログ製剤を用いた治療対象者は今後さらに増加する可能性があると考えられた。

#### 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、助成申請者数は年々増加し、地域における核酸アナログ製剤使用の実態が明らかになってきている。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を申請した患者を対象に、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

2011年2月から2012年9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更新申請を行った患者、もしくは2010年5月から2012年4月までに新規申請した患者のうち、申請時のHBV-DNA測

定結果が確認できた症例を対象とした。

(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2月から2012年9月までに治療医療費助成申請を更新し、更新時のHBV-DNAが確認できた症例は1294例であった。
- ② ①の1294例の中で、更新時にウイルス量が2.1 LC/ml以下(検出感度以下を含む)の症例は1049例(81.1%)で、ウイルス量が2.2 LC/ml以上の症例245例(18.9%)のうち2.2 LC/ml以上4 LC/ml未満は185

例 (14.3%)、4 LC/ml 以上 5 LC/ml 未満は 36 例 (2.8%)、5 LC/ml 以上は 24 例 (1.9%) であった。

- ③ 2010 年 5 月から 2012 年 4 月までに新規申請した患者には、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。これらを合わせた症例のうち、今回の申請時の HBV-DNA 測定結果が確認できた症例は 870 例 (2010 年 5~12 月 601 例、2011 年 1~12 月 223 例、2012 年 1~4 月 46 例) であった。
- ④ ③の中で、免疫抑制剤等で *de novo* B 型肝炎もしくは B 型肝炎の再活性化を発症し、核酸アナログ製剤が投与された症例は、2011 年 2 例、2012 年 1 例であった。
- ⑤ ③の中で、B 型肝炎の再活性化予防目的で核酸アナログ製剤が投与された症例は、2010 年 8 例、2011 年 13 例、2012 年 7 例であった。

#### D. 考察

核酸アナログ製剤は B 型慢性肝疾患に対して有効であるが、一部の症例は治療効果が得られないことも知られている。本研究では更新申請者を対象とすることで、核酸アナログ製剤を約 1 年、もしくはそれ以上治療継続している対象者をまず解析した。解析可能であった 1294 例の内、ウイルス量が 2.1 LC/ml 以下の症例は 1049 例で、80%以上は 1 年以上の経過で良好な抗ウイルス効果が得られると考えられた。一方、4 LC/ml 以上の抗ウイルス効果が十分得られていないと考えられる症例は約 5%存在し、これらの症例では、新規核酸アナログ製剤や核酸アナログ製剤の併用治療などの治療法の工夫が必要である症例が含まれると考えられた。

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、助成申請者数は増加している。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高いとともに、治療効果の持続には長期内服が必要であり、申請者の多くは継続して更新する必要があることが一因と推察される。実際、2011 年と比較して 2012 年の新規申請者数は月平均で換算すると減少しており、助成申請者数の増加には更新申請者の増加が影響していると考えられた。

一方、B 型肝炎の再活性化予防目的で核酸アナログ製剤が投与された症例は 2010 年から 2012 年にかけて、月平均で換算すると増加していた。B 型肝炎ウイルス (HBV) 持続感染者では肝炎を発症していない場合でも、化学療法による免疫抑制や治療終了後に生じる免疫学的な均衡の破綻により、B 型肝炎ウイルスの増殖とともに広範な感染肝細胞の破壊を伴う重症肝炎が惹起される。このような HBV キャリアに対する化学療法時には核酸アナログを予防投与して HBV 再活性化を避けることが必要であることが広く知られるようになってきている。このようなことから、HBV キャリアの再活性化予防目的で核酸アナログ製剤が投与される症例は今後も増加すると考えられた。

HBs 抗原陰性で HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例は従来 HBV 既往感染とされていたが、このような既往感染例でも肝臓などには低レベルながら HBV-DNA の複製が長期間持続することが明らかになっている。このような既往感染例でも、強力な免疫抑制剤などの使用により、HBV 再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B 型肝炎と呼ばれている。今回の検討でも、*de novo* B 型肝炎に対して核酸アナログ製剤が投与されている症例が含まれていた。*de novo* B 型肝炎や HBV キャリアの再活性化の予防もしくは治療目的など、核酸アナログ製剤を投与する症例の病態も多岐にわたると考えられ、核酸アナログ製剤を用いた治療についての啓蒙も今後必要である。

#### E. 結論

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ない症例が約 5%存在すると考えられ、新規核酸アナログ製剤の登場が期待される。また、B 型肝炎再活性化予防目的に核酸アナログ製剤が投与される症例が今後増加する可能性が示唆され、核酸アナログ製剤を用いた治療対象者は今後さらに多岐にわたると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tsubouchi N, Uto H, Kumagai K, sasaki F, Kanmura S, Numata M, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Hayashi K, Kusumoto K, Shimoda K, Stuver SO, Tsubouchi H.

Impact of antibody to hepatitis B core antigen on the clinical course of hepatitis C virus carriers in a hyperendemic area in Japan: a community-based cohort study.

Hepatology Res. 2013 (in press)

- 2) Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy.

Hepatology Res. 2012; 42: 627-36.

##### 2. 学会発表

- 1) 小田耕平、熊谷公太郎、馬渡誠一、大野香織、梶 一晃、最勝寺晶子、今中 大、呉建、玉井 努、森内昭博、宇都浩文、桶谷眞、井戸章雄、坪内博仁。

当科で経験した de novo B 型肝炎の現状と今後の課題

第 48 回日本肝臓学会総会、金沢市、2012 年 6 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