

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

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

分担研究者：中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター

研究協力者：国府島庸之 国立病院機構九州医療センター

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考えられた。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

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。また、HBV ウイルス陽性者や HBV 既往感染者に対して化学療法や免疫療法、移植治療等の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、通常 of 急性 B型肝炎と比し重症化・劇症化する頻度が高いと報告されている。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、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

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 例を対照とした。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。

更に、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、生化学検査値、ウイルス学的因子、薬剤反応性について比較検討した。

(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

慢性 B型肝炎に対する抗ウイルス剤の使用時において、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 の低下が良好であった。

また、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

慢性 B 型肝炎に対する核酸アナログ治療の際、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。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した。

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

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る。

当院では幸いにも重症化・劇症化した HBV 再活性化例、de novo HBV 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

特になし

G. 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) 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.

2. 学会発表

- 1) 吉本剛志、国府島庸之、後藤和人、福嶋伸良、福泉公仁隆、河邊顕、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因子の検討。第15回日本肝臓学会大会、福岡、2011年10月
- 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、岡山、2011

年10月

- 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、岡山、2011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

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 log₁₀ copies/mL 未満までの低下率はそれぞれ 37.5%、56.3%、73.3%および 92.3%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 5 例に再投薬あるいは再再投薬を必要とし、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が、ともに HBeAg 陽性が持続しており更なる検討が必要と考える。

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（含、倫理面への配慮）

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 log₁₀ 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%）、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。再投薬を行った 6 例中 2 例は、2.2 年および 2.3 年投薬後再び完遂終了し、前者の 1 例は再び再燃しエンテカビルに切り替え継続中であるが、後者の 1 例はその後無投薬で 3.1 年 HBV DNA の増加を認めていない。残り 4 例中 2 例はラミブジン・テノホビル併用を継続し、2 例は再投薬をエンテカビルに切り替え継続中である。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 $4.0 \log_{10}$ copies/mL 以上であった。切替時の HBV-DNA 量は $3.1 \log_{10}$ 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 $4.0 \log_{10}$ copies/mL 以上であった。エンテカビル切替 18 ヶ月目に HBV-DNA 量 $3.5 \log_{10}$ 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 $4.7 \log_{10}$ 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. 考察と結論

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 $4.0 \log_{10}$ 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 $5.0 \log_{10}$ 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。

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、長期間の投与継続の必要性が示唆された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okita K, Sakaida I, Okada M, Kaneko A, Chayama K, Kato M, Sata M, Yoshihara H, Ono N, Murawaki Y.

A multicenter, open-label, dose-ranging study to exploratively evaluate the efficacy, safety, and dose-response of tolvaptan in patients with decompensated liver cirrhosis.

J Gastroenterol. 2010;45:979-87.

- 2) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsunami 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) 四柳宏、菊池嘉、塚田訓久、加藤道夫、高松純樹、髭修平、茶山一彰、森屋恭爾、小池和彦.

本邦における HIV 感染症に合併した HBV 感染の実態—全国調査の結果から—.

第 96 回日本消化器病学会総会、平成 22 年 4 月

- 2) 外山 隆、葛下典由、加藤道夫、太田 肇、脇岡泰三、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) 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

- 4) 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

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

「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」
総合分担研究報告書

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、B型慢性肝炎治療においては、核酸アナログ製剤の耐性株出現や副作用が临床上問題となっている。本研究では、2000年11月以降に国立病院機構大阪南医療センター消化器科にて核酸アナログ製剤で治療を受けている B 型慢性肝炎患者 100 例（LMV 治療開始 51 例、ETV 治療開始 49 例）の臨床経過を詳細に検討することにより、核酸アナログ療法の問題点を明らかにし、新規核酸アナログ製剤テノホビルがどのような患者に有用でありうるのかを明らかにせんとした。2012年12月31日までに 12 例が転院し 14 例が死亡（肝癌死 10 例、肝不全死 2 例）していた。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 25 例で、ETV 投与中に耐性変異株出現し LMV・ADV 併用療法に変更した症例は 1 例であった。HBsAg の陰性化を達成できたのは、経過観察 74 症例中 6 例（8.1%）であった。この 6 例は LMV または ETV 単独投与症例で、いずれも核酸アナログ製剤投与前の ALT の peak 値が 500 IU/ml 以上と B 型慢性肝炎が急性増悪していた。LMV・ADV 併用症例からは HBsAg 陰性化症例は現在のところ出現していなかった。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 以上の患者（Ⅲ群）は 24 例（49.0%）と高率で、ほとんどの患者で核酸アナログ療法が中止できないことが明らかになった。eGFR の推移を検討してみると、腎機能障害が取りざたされていない LMV や ETV においても、eGFR は軽度低下していたが、加齢や合併する慢性腎臓病によるものではないかと考えられた。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。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 減量群は非減量群に比し高齢で、ADV 併用開始前の eGFR も低かった。ADV 減量により HBVDNA 量が増加し治療に難渋した 1 例を経験した。以上より、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 TDF は、腎障害にて ADV の減量を必要とされる患者、高齢で ADV による腎障害の為減量が必要となる可能性の高い患者、LMV・ADV 併用療法中 HBsAg や HBcrAg が高値を持続する患者に有用ではないかと考えられる。さらに、LMV、ETV、ADV と違って胎児毒性や催奇形性が指摘されていない TDF は、挙児希望の若い女性の B 型慢性肝炎患者のためにも早期認可が望まれる。

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
瀧川 貴生 大阪南医療センター 消化器科 阪上 雅子 大阪南医療センター 消化器科

A. 背景と目的

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、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。その後、2004 年 12 月に LMV 耐性出現症例に対する治療に供する為に、LMV に追加投与する薬剤として Adefovir (ADV) が認可を受けた。LMV (ETV) 耐性株出現による肝炎再燃が見られた B 型慢性肝炎患者の多くの症例において、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させることが可能となっている。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 Entecavir (ETV) は、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。また、2011 年 11 月にはペグインターフェロン $\alpha 2a$ が B 型慢性活動性肝炎に対しても追加承認され HBeAg 陰性症例にもインターフェロン療法が実施できるようになり、治療法の選択肢が拡充された。

しかし、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、B 型慢性肝炎治療においては、核酸アナログ製剤の耐性株出現や副作用が临床上問題となっている。本研究では、国立病院機構大阪南医療センター消化器科にて核酸アナログ製剤で治療を受けている B 型慢性肝炎患者の臨床経過を詳細に検討することにより、核酸アナログ療法の問題点を明らかにし、新規核酸アナログ製剤 テノホビルがどのような患者に有用でありう

るのかを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法 (含、倫理面への配慮)

2000 年 11 月以降に国立病院機構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、生年月日、核酸アナログ製剤 (LMV、ADV、ETV) 投与開始日、LMV・ADV 併用療法患者では ADV 減量開始日、さらに各開始日と 2012 年 12 月 31 日現在直近の HBsAg 量、HBeAg、HBVDNA 量、HBcrAg 量、ALT、血清クレアチニン値、血小板数 (PLT)、および予後につき検討を行った。

C. 研究結果

2000 年 11 月以降 2010 年 12 月 31 日までに国立病院機構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 型慢性肝炎患者は 100 例であった。その内、51 例は LMV にて治療開始され (2000 年 11 月～2007 年 8 月)、49 例は ETV で治療開始 (2003 年 9 月～) されていた (図 1)。このうち 2010 年 12 月 31 日までに、9 例が転院し、10 例が死亡していた。その後、2012 年 12 月 31 日までの 2 年間でさらに 3 例が転院し、4 例が死亡したことから、治療継続症例は 74 例 (LMV 単独 12 例、LMV・ADV 併用 18 例、ETV 単独 44 例) となった。死亡 14 例の死因は、肝癌 10 例、肝不全 2 例、膀胱癌 1 例、胃癌 1 例であり肝疾患関連死は 12 例 (86%) であった。肝不全で死亡した 2 例は肝硬変患者で、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た。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 25 例で、1 例で ADV 併用開始時から eGFR が $50\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満

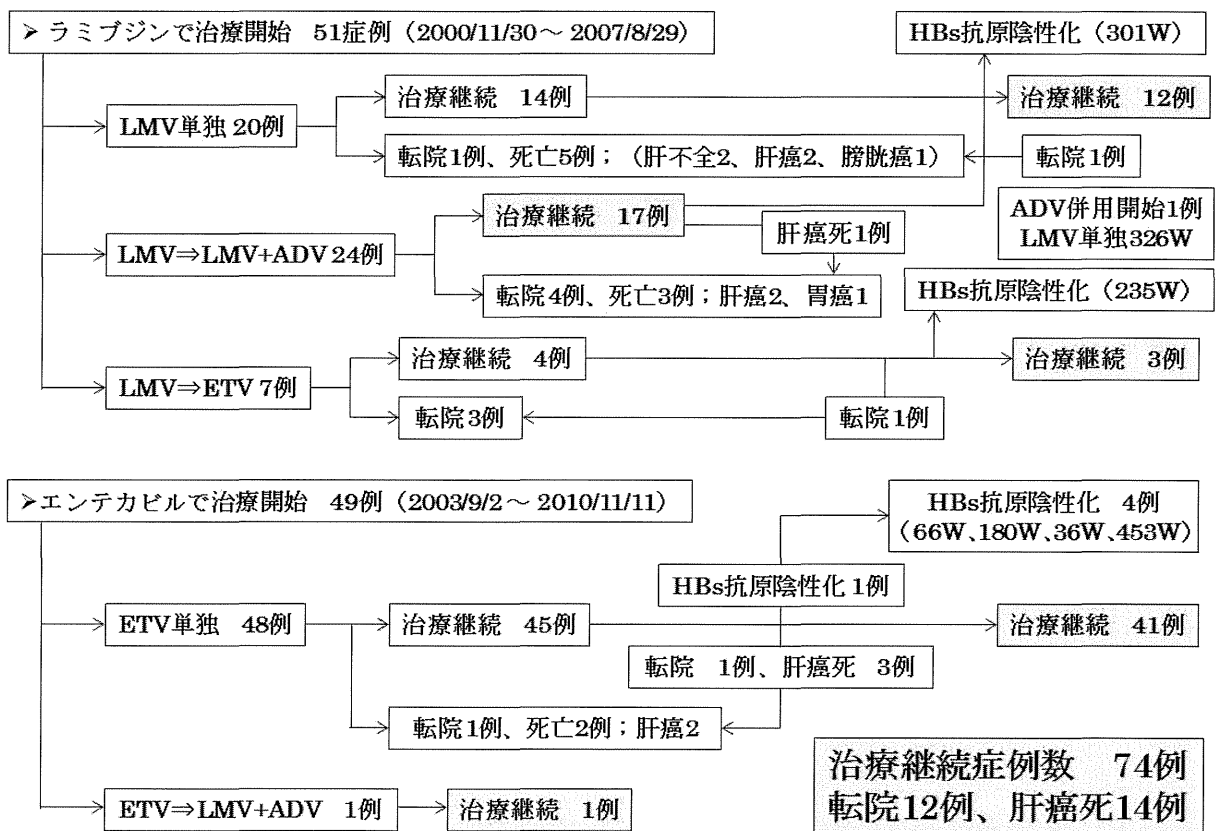


図 1. 大阪南医療センターにて核酸アナログ療法を導入された B 型慢性肝炎症例

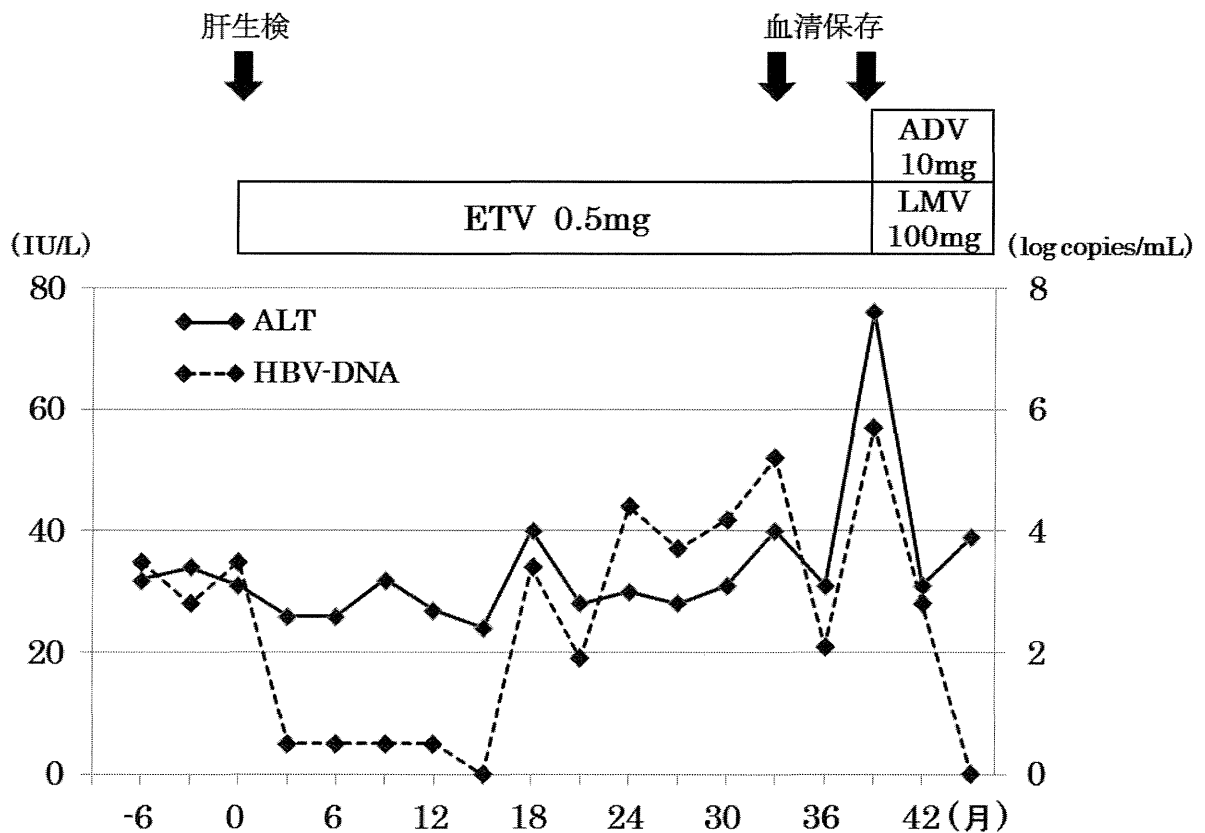


図 2. ETV 投与中に耐性変異株が出現したと思われる症例

であったために隔日投与に減量して開始されていた。ETV 投与中に耐性変異株が原因と思

われる HBV-DNA 量の増加により LMV・ADV 併用療法に変更 (ETV 投与開始後 170 週目) した症例は 1 例 (47 歳、男性、肝硬変) であった (図 2)。この症例では LMV・ADV 併用療法導入後 1 ヶ月で、ALT 値は正常となり、6 カ月後の血中 HBV-DNA は検出されなくなり、治療効果は良好であった。2009 年 12 月と 2010 年 6 月の保存血清中の HBV-DNA について検討を行ったところ、HBV の genotype は C 型

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

一方、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たのは、経過観察 74 症例中 6 例 (8.1%) であった (表 1)。

表 1. 核酸アナログ療法中に HBsAg の陰性化を確認できた症例

症例	治療法	Geno type	肝生検	NA 治療開始時			HBsAg 陰性化確認時 NA 投与期間(W)	NA 総投与期間(W)	備考	
				直前 ALT peak 値	HBe Ag	年齢				
1	63歳 男性	LMV	C	ND	1,325	-	55	301	417	2005/2 NA 開始。2007/8 初発HCC
2	46歳 女性	LMV→ETV	C	F3A3	739	-	39	235	358	LMV 開始、34W で ETV に変更
3	61歳 女性	ETV	C	F2A1	530	+	52	453	493	2003/9 ETV 治験で開始
4	80歳 男性	ETV	D	F4A2	1,051	-	74	66	329	2006/10 NA 開始。2008/1 初発 HCC
5	70歳 男性	ETV	判定保留	F1A1	1,669	-	63	180	330	Non-Hodgkin lymphoma で CR Rituximab 継続中
6	78歳 男性	ETV	Ae	F2A2	550	+	75	36	73	2011/10 より ETV 休業中

表 2. HBsAg 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 (4)	1	0
80 ≤ < 800	2	2	0	80 ≤ < 800	4	3	2
800 ≤	0	0	1	800 ≤	3	2	8

LMV ⇒ LMV+ADV	HBcrAg (logU/mL)			LMV ⇒ 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

この 6 例はいずれも核酸アナログ製剤投与前の ALT の peak 値が 500 IU/ml 以上と B 型慢性肝炎が急性増悪していた。HBsAg 陰性化確認までの核酸アナログ製剤の投与期間は平均 212 (36~453) 週であった。HBsAg 陰性化確認後に核酸アナログ製剤を中止したのは症例 6 の 1 例だけで、休業後 15 ヶ月経過の現在も HBsAg の陰性化は持続しているが、HBV-DNA

は 2.1 log copies/mL 未満であるも検出されるようになってきている。症例 1 と 4 では肝細胞癌を合併していることから、症例 5 では Non-Hodgkin lymphoma の既往があり、rituximab 療法継続中であることから、症例 2 では肝線維化が進行していることから、症例 3 は HBsAg 陰性後間がないことから核酸アナログ製剤は投与継続中である。

核酸アナログ製剤投与中で HBeAg 陰性かつ HBV-DNA が感度以下 (2.1 log copies/mL 未満) の B 型慢性肝炎患者のうち、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 logU/mL 未満かつ HBsAg 80 IU/mL 未満の患者 (I 群) は、8 例 (16.3%) 認められ、その内の 5 例 (63%) で HBsAg が陰性化していた (表 2)。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 logU/mL 以上または HBsAg が 800 IU/mL 以上の患者 (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 logU/mL であった。

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 3. 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)

2012 年 12 月 31 日現在通院中の 74 例の直近の HBV-DNA 量を図 3 に示す。LMV 単独投与中の 12 例中 11 例で、LMV・ADV 併用療法中 18 例中 15 例で、ETV 単独投与中 44 例中

41 例において HBVDNA 量は 2.1 log copies/mL 未満を示し、テノホビル (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。

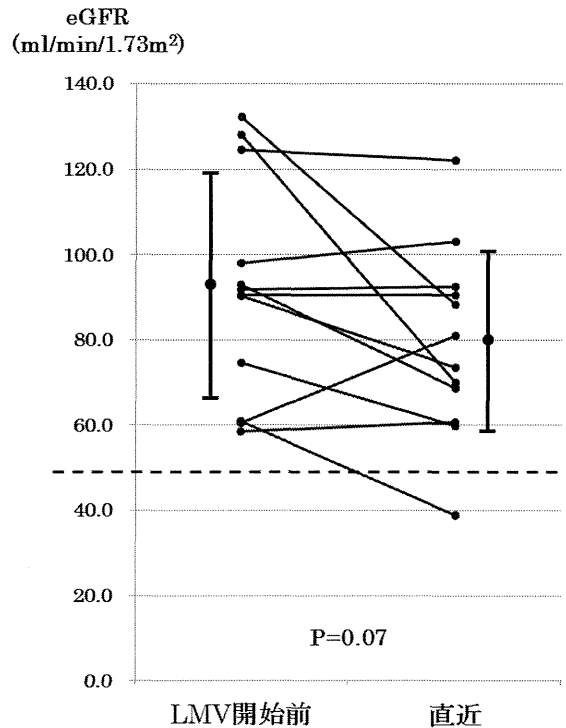


図 4. LMV 単独投与症例の eGFR の変化 (n=12)

この 74 例から、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 単独療法 12 例、LMV・ADV 併用療法 17 例、ETV 単独療法 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 単独投与症例 (12 例) において治療中に eGFR の低下傾向 (p=0.07) が認められ (図 4)、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 (図 5、p=0.051)。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 はわずかに (77.9⇒72.2) ではあるが有意に低下していた (図 6、p=0.024)。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 (図 5)

では、症例数が少ないにもかかわらず eGFR は

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

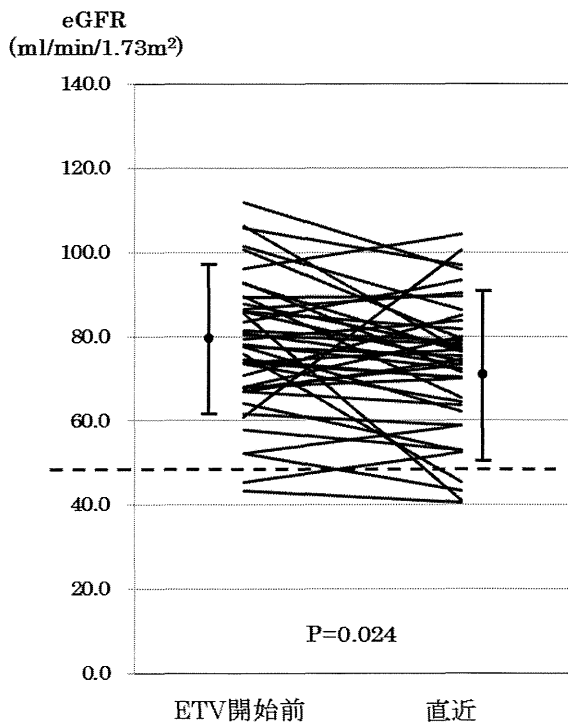
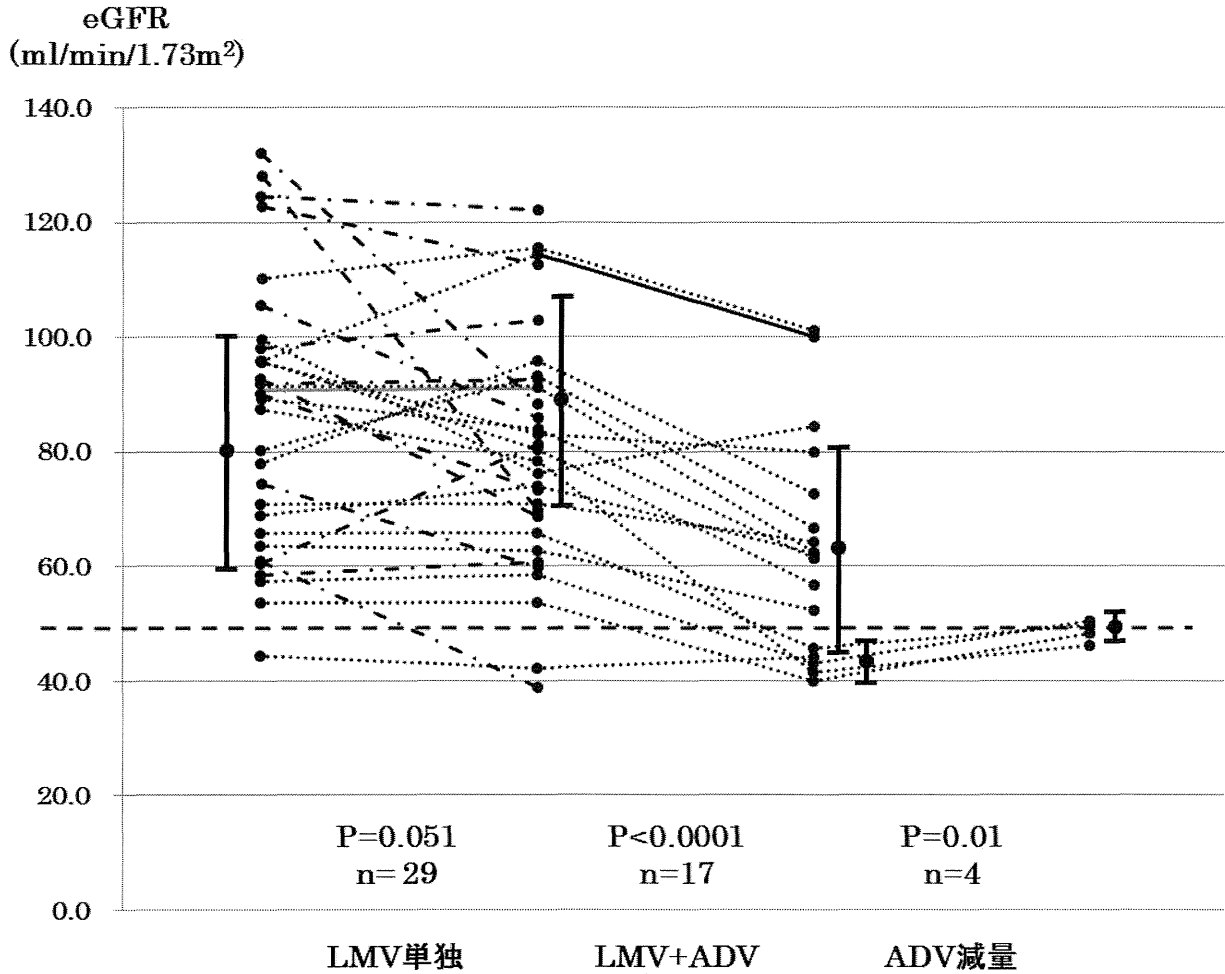
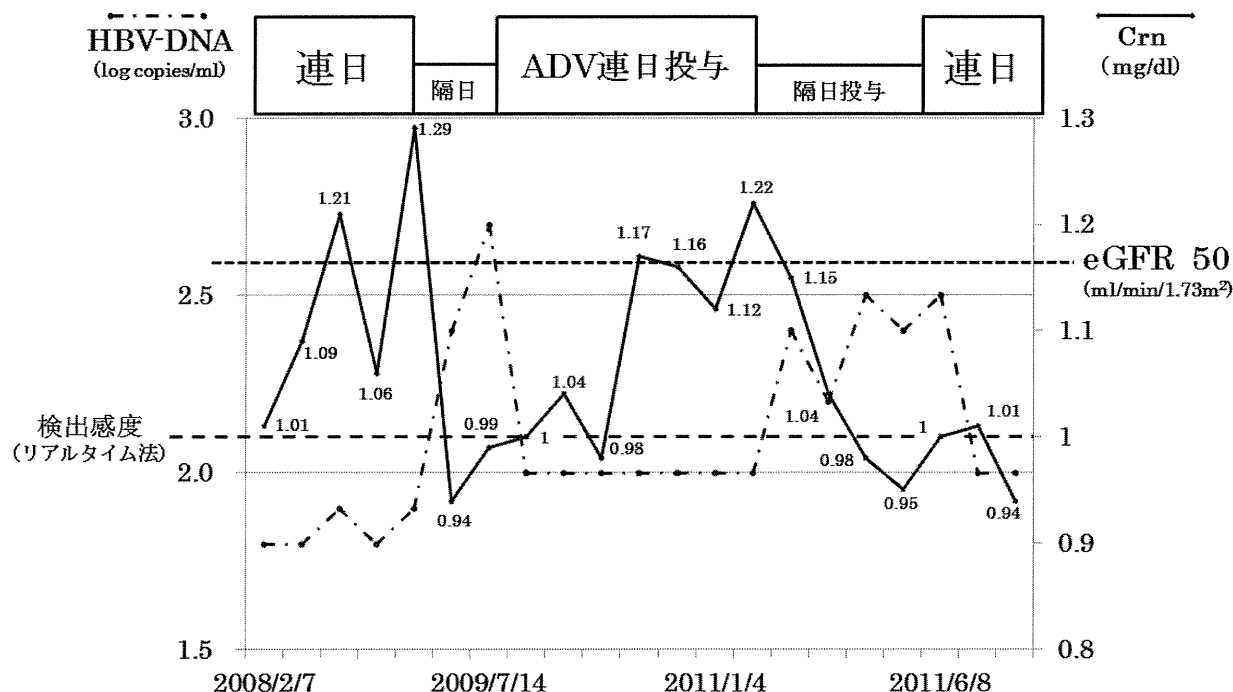


図 6. ETV 単独投与症例の eGFR の変化 (n=41)

78.9 ± 17.5 mL/min/1.73m² から 65.3 ± 17.1 mL/min/1.73m² へと著明に低下 (p<0.0001) していた。eGFR が 50 mL/min/1.73m² 未満へ低下したために ADV を隔日投与に減量した 4 例では減量後すみやかに eGFR は改善した。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 HBV-DNA 量の増加がみられた。この症例の臨床経過を図 7 に示す。この症例では、ADV 減量後すみ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/1.73m²未満まで低下すれば再度 必要であった。
ADV 投与量を減量するなど、投与量の調整が

図 7. 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

肝炎がわが国最大級の感染症であり、肝炎に対するインターフェロン治療及び核酸アナログ製剤治療によって、その後の肝硬変や肝細胞癌といった重篤な病態への進行を防止することが可能になってきた。C 型慢性肝炎治療の end-point は HCV の排除 (SVR) であり、三剤併用療法を用いれば、いわゆる難治群でも 24 週間の治療期間で 80% 近くの著効を得ることができる。一方、B 型慢性肝炎で現在推奨される治療法であるペグインターフェロンや核酸アナログ製剤をもってしても HBV の完全排除は困難であり、B 型慢性肝炎の臨床的治癒、即ち治療の end-point である HBsAg の陰性化を達成できる症例は稀である。このため、肝炎の沈静化、肝硬変・肝癌への進展予防の為、核酸アナログ製剤の長期的継続投与が避けられないのが現状である。2000 年 11 月に認可された核酸アナログ製剤 LMV は、耐性株の出現率が高いのに対して、2006 年 9 月に認可を受け

た ETV は、長期投与に伴う耐性株の出現頻度が低い (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、ETV にしても耐性株出現率は 0% ではなく、当院でも 1 例経験した (図 2)。LMV でも、ETV でも耐性株が出現すれば LMV・ADV 併用療法での治療が必要となる。2000 年 11 月以降に国立病院機構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 100 例であり、この 12 年間に 12 例の患者が種々の理由で転院していた。このような患者も核酸アナログ療法の継続が必要であり、医療機関間での診療情報の共有が大変重要であると思われた (図 1)。

また、少なくとも 14 例が死亡しており、このうち肝疾患関連死は、肝癌死 10 例、肝不全死 2 例であった。肝不全で死亡した 2 例は肝硬変患者で、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

た症例と考えられた。また、ADV が臨床で利用可能となつてからの B 型慢性肝疾患の肝不全死は当院では経験しておらず、LMV・ADV 併用療法の B 型慢性肝炎治療において果している役割は大きいと考えられる。

一方、B 型肝炎治療の end-point である HBsAg の陰性化を確認できたのは、わずかに 6 例 (LMV1 例、ETV5 例) であった (表 1)。LMV・ADV 併用症例からは HBsAg 陰性化症例は現在のところ出現していないことから、耐性株が出現すると抗ウイルス効果が減弱するため HBsAg の陰性化まで到達しがたいのかもしれない。ADV に比べてより強力な抗ウイルス効果が期待できる TDF が導入されれば、耐性株出現症例からも HBsAg 陰性化症例が出現してくるかもしれない。

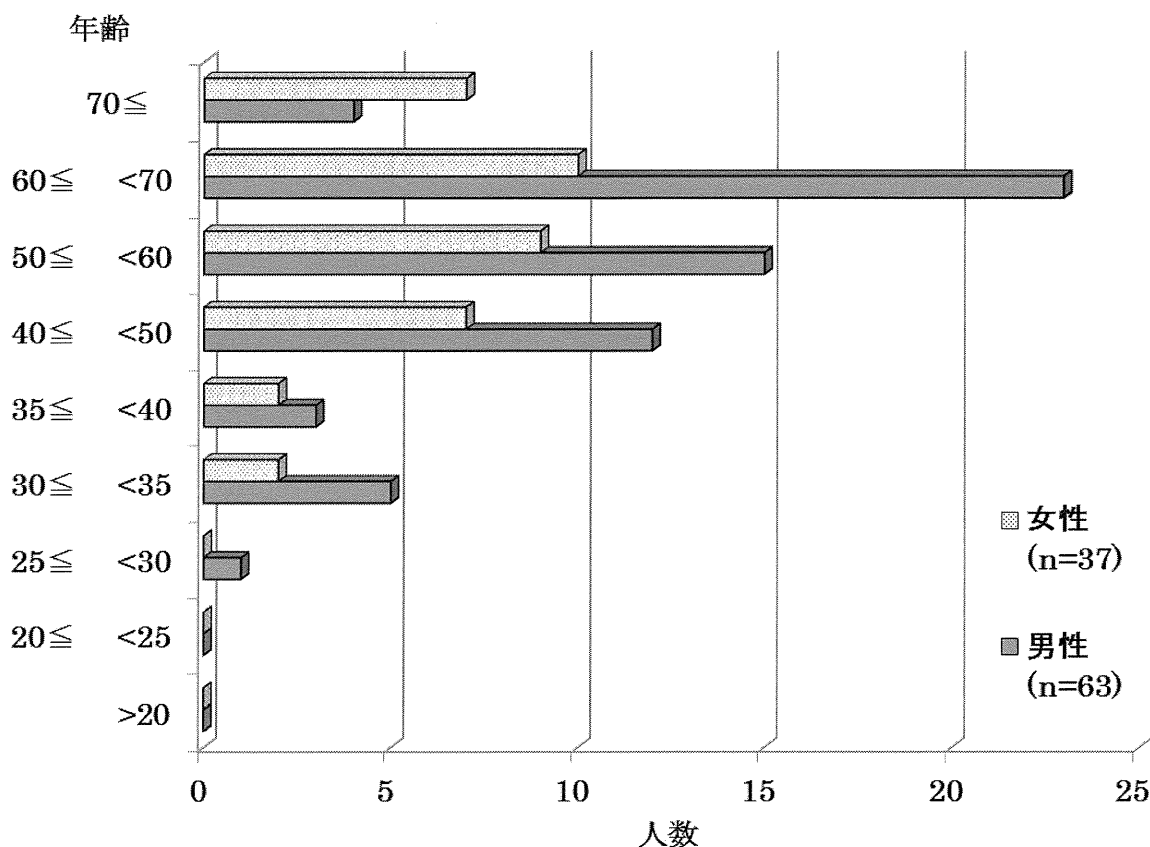
HBeAg 陰性かつ HBV-DNA が感度以下 (2.1 log copies/mL 未満) で、HBsAg と HBcrAg が測定されている 49 例につき検討してみると、HBcrAg 3 logU/mL 未満、かつ HBsAg 80 IU/mL 未満の患者 (I 群) は、8 例 (16.3%) 認められ、その内の 5 例 (63%) で HBsAg が陰性化していた (表 2)。また、核酸アナログ製剤を中止すると 3 年半以内に約 80% が再燃するとされる HBcrAg が 4 logU/mL 以上または HBsAg が 800 IU/mL 以上の患者 (III 群) は 24 例 (49.0%) で、その他の II 群は 17 例 (34.7%) であった。I 群の患者は核酸アナログ製剤の内服を中止しても再燃するリスクは低いとされているが、逆に内服継続することにより治療の end-point である HBsAg 陰性化を達成できる患者群であり、内服治療を継続すべき患者であるとも考えることができる。一方、III 群の患者は、核酸アナログ製剤を中止することができず今後も長期的に内服を強いられる患者群であり、この中から耐性株が出現してくる危険性が高い。HBsAg 陰性化を高率に誘導する治療プロトコルの確立が切に望まれる。

核酸アナログ製剤の副作用に目を向けてみると、LMV や ETV には、中断後の急性増悪のほかには、血中アミラーゼの上昇・頭痛や、乳酸アシドーシスが知られているが重篤なもの

は稀である。一方 ADV には、LMV や ETV で見られる副作用以外に、重篤なものとして腎不全、腎尿細管障害、ファンコニー症候群等の重度の腎機能障害が知られている。そこで、核酸アナログ療法を長期継続している B 型慢性肝炎患者で、慢性腎臓病の重症度判定の指標として広く用いられる推算糸球体濾過量 eGFR の推移を検討してみた。腎機能障害が取りざたされていない LMV や ETV においても、eGFR は軽度低下 (図 4、5、6) していたが、eGFR は、 $194 \times (\text{Crn}^{-1.094}) \times (\text{Age}^{-0.287}) \times S$ (S ; Male=1、Female=0.739) のように年齢、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ことが予想される。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検出されてしまったのではないかと考えられる。しかし、B 型慢性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、より詳細な検討が今後必要かもしれない。一方、耐性株出現により LMV 単独投与から 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 (図 5)。eGFR が 50 mL/min/1.73m² 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、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 TDF への変更が望ましいので
はないかと考えられた。

図 8. 核酸アナログ療法開始年齢



国立病院機構大阪南医療センターで核酸アナログ製剤を投与された B 型慢性肝炎患者の導入時年齢の分布を図 8 に示す。35 歳以下で核酸アナログ製剤を投与開始になったのは男性 6 例、女性 2 例であった。LMV、ADV、ETV には胎児毒性や催奇形性が認められることから、妊娠の可能性のある婦人に対しては避妊するよう指導するよう求められている。この 2 例の女性は挙児希望であるが、胎児毒性や催奇形性が指摘されていない TDF が認可されるまで避妊しておられる。このような、若い女性の B 型慢性肝炎患者の為にも TDF の早期認可が望まれる。

E. 結論

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 TDF は、腎障害にて ADV の減量を必要とされる患者、高齢で ADV による腎障害の為減量が必要とな

る可能性の高い患者、LMV・ADV 併用療法中 HBsAg や HBcrAg が高値を持続する患者に有用ではないかと考えられる。さらに、LMV、ETV、ADV と違って胎児毒性や催奇形性が指摘されていない TDF は挙児希望の若い女性の B 型慢性肝炎患者のためにも早期認可が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oze T, Hiramatsu N, Song C, Yakushijin T, Iio S, Doi Y, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Hijioka T, Tamura S, Yoshihara H, Inoue A, Imai Y, Hayashi E, Kato M, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T,

Kasahara A, Hayashi N, Takehara T.
Reducing Peg-IFN doses causes later virologic response or no response in HCV genotype 1 patients treated with Peg-IFN alfa-2b plus ribavirin.

J Gastroenterol. 2012;47:334-42.

- 2) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, Mochizuki K, Oshita M, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Fukui H, Inui Y, Hijioka T, Inada M, Kaytayama 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;54(4):604-11.

- 3) 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(8):1031-7.

- 4) 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(7):944-52.

2. 学会発表

なし

- 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

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

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

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

向出雅一、切替郁枝 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

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り、テノホビル アドオンへの切り替えを行った B 型慢性肝炎患者におけるウイルス学的パラメーターの推移について検討した。テノホビル切り替え後もウイルス学的反応はやや不良であったが、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、HBeAg はテノホビル アドオン後 3 ヶ月目をピークにむしろ上昇に転じたが、その後漸減した。また、HBeAb はテノホビル アドオン後 12~15 ヶ月目に一過性に陽転化したが、その後は再び陰性化している。HBV DNA 量が <2.1 log copy/mL に達するまでに 19 ヶ月を要した、一方、HBsAg 量は投与前の 13,527 IU/mL から 240 IU/mL まで著減した。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

2013 年 3 月現在、非 HIV 感染者に対するテノホビル (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全国で順調に進行中である。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。当科において、本臨床研究へ登録した 1 症例の臨床経過、および、ウイルス学的パラメーターの推移について検討した。

B. 研究方法 (含、倫理面への配慮)

本研究への参加の可否については、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パラメーターの推移について検討した。平成 23 年 7 月 4 日からアデホビルからテノホビル (ビリアード錠®) 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。

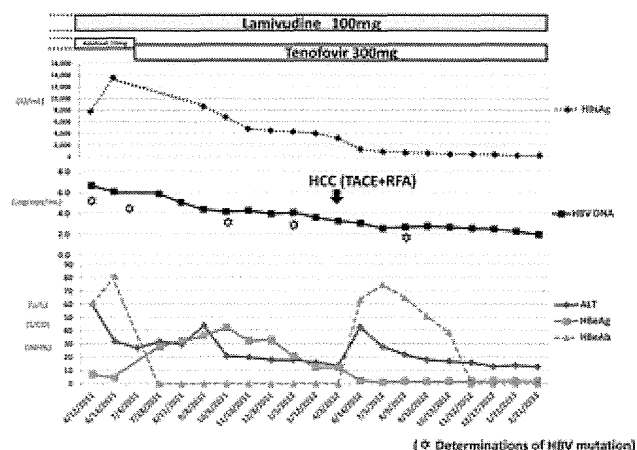
C. 研究結果

1) 臨床経過：登録時 77 歳の女性。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、長女は当院外来にて ETV 内服を開始している。

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、ウイルス学的反応はやや不良であった。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：本症例の血清 ALT、HBs Ag、HBeAg、HBeAb、HBVDNA の推移について下図に示す。



HBeAg は TDF アドオン後 3 ヶ月目をピークにむしろ上昇に転じたが、その後漸減し、検出感度下限へ低下している。また、HBeAb は TDF アドオン後 12~15 ヶ月目に一過性に陽転化したが、その後は再び陰性化している。尚、HBV DNA 量が <2.1 log copy/ml に達するまでに 19 ヶ月を要した、一方、HBsAg 量は投与前の 13,527 IU/mL から 240 IU/mL まで著減しており、今後、HBeAg とともに HBsAg の消失も期待しうる。

TDF 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、TDF 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、TDF 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、TDF 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、TDF 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 LMV 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、TDF に対する薬剤感受性が変化するか否かは、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

本症例では TDF への反応性が若干緩徐ではあるが、ほぼ満足すべき抗ウイルス効果を得ているものと総括しうる。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。TDF 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

TDF により肝発癌が助長されるとする報告はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 田沼順子、正木尚彦。

HIV と HBV の混合感染症の治療例。

症例から学ぶウイルス肝炎の治療戦略（工藤正俊、泉 並木編集）、診断と治療社、東京、pp63-66、2010。

2) Tamada Y, Yatsunashi 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.

3) 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) 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。

2) 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.

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