

表5. Adefovir投与例でのFanconi症候群発症
予防のためのAdefovir減量の目安

- 血清リン値 < 2.5mg/dLが持続し、Adefovir開始時と比較して、eGFR が30%以上低下する症例
- 血清リン値 < 2.0mg/dLが持続する症例



Adefovir 10mg/日から10mg/隔日投与へ減量

表 6. 薬剤耐性時の治療ガイドライン

	薬剤耐性 アミノ酸 変異部位	5年耐性 出現率	耐性獲得時の治療戦略
Lamivudine耐性	204 and/or 180	70%	<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudine + Adefovir併用療法を行って3年以上経過してもHBV DNA 4 Log copies/mL以上で、かつALT値 \geq 31IU/Lの症例はEntecavir + Adefovir併用療法も選択肢のひとつとなる。 • Lamivudine、Adefovir、Entecavirのいずれの薬剤にも耐性である多剤耐性株出現例には、Entecavir + Tenofovir、あるいはLamivudine + Tenofovir併用療法も選択肢のひとつとなる。
Adefovir耐性	181 or 236	29%	
Entecavir耐性	204 + 180 + 184 or 202 or 250	1.6%	

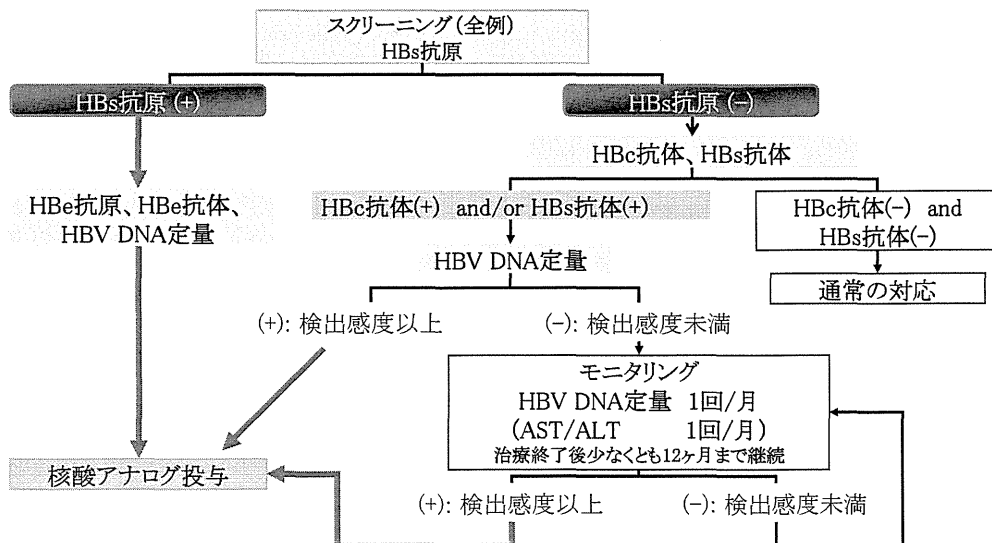
Viral breakthrough (HBV DNA量が最低値より1 Log copies/mL以上の上昇)がみられた患者では、まず服薬コンプライアンスを確認すること。

表 7. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎
対策
[補足]

1. HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して重度の肝障害をきたすことがあるため注意が必要である。
2. HBs抗原が陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害をきたすことがあるため経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用することが望ましい。

(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする。)

表 8. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン
(2011.9.26 改訂版)



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班
肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班
日本肝臓学会 <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>

表 9. 平成25年のC型慢性肝炎に対する初回治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron (24週間) + Ribavirin:Rebetol (24週間) + Telaprevir :Telavic (12週間)	Peg-IFN α 2b:Peg-Intron + Ribavirin:Rebetol (24週間) IFN β :Feron + Ribavirin:Rebetol (24週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)	IFN (8-24週間) Peg-IFN α 2a:Pegasys (24-48週間)

* Genotype 1・高ウイルス量症例では、治療効果に寄与するホスト側の因子であるIL28Bの遺伝子およびウイルス側の因子である遺伝子変異 (ISDRおよびCore領域aa70) 等を参考にして、治療の開始を決定することが望ましい。

* 年齢、Hb値、性別、肝線維化の状態を考慮して、Telaprevirを含む三剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN + Ribavirin併用療法を選択する。

* Genotype 1, 2ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例、高齢者などの副作用出現のリスクが高い症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。

表 10. Genotype1・高ウイルス量症例でPeg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir併用療法の適応(注意事項)

1. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法では、IFN + Ribavirin二剤併用治療に比べ重度の貧血の出現する傾向があることから注意を要する。貧血への対応は、Hbの絶対値および減少量の両方を考慮したRibavirinの減量を基本とする。貧血のリスクは高齢者、Hb量低値、女性例において高いことから、これらの三剤併用療法非適応例と予測される場合Genotype 1・高ウイルス量の初回治療例では、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法では、中毒性表皮壊死融解症、Stevens-Johnson症候群、薬剤性過敏症候群等の重篤な皮膚障害が発現するおそれがあることから皮膚科医との連携のもとで使用し、これら重篤な皮膚障害が発現した場合には三剤すべてを直ちに中止する。なお、皮膚症状発現時は早期に適切な処置を行い、皮膚科医との連携のもとでリスク&ベネフィットの観点から治療方針を決定し必要に応じて経口ステロイド剤等の投与も考慮する。
3. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法では、投与初期(1-7日間以内)より尿酸およびクレアチンの上昇する症例が存在することから、投与開始後1週間以内は少なくとも2度腎機能検査を実施し、その後も定期的に検査する。尿酸値が異常値になった場合、早期に高尿酸血症治療剤の投与が必要である。クレアチン等の顕著な増加が認められた場合は補液やTelaprevirの投与中止を考慮する。
4. うつ関連症状が出現した場合は、治療中止になる前に、早期に β -IFN + Ribavirinへ切り替えて治療を完遂する。

表11. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 三剤併用療法の
年齢、Hb値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

66歳以上の高齢者についてはTelaprevirを1500mgとし、Ribavirinを200mg減量して開始する。
65歳以下であっても、下記のとおり、Hb値などを考慮して開始する。

開始時 Hb値 (g/dL)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	2250mg または1500mg
13.0 - 14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量(1500mg)
12.0 - 13.0未満	200mg 減量	減量(1500mg)
12.0未満	三剤併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたRibavirinおよびTelaprevirの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重、肝線維化の状態などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

表 12. Genotype1・高ウイルス量症例の初回治療でTelaprevirを含む
三剤併用療法を開始にあたっての宿主側の因子 (*IL28B*) および
ウイルス側の因子 (ISDR, Core aa70) からみた治療適応
(初回治療例)

1. *IL28B*の遺伝子rs8099917がTTの症例は、Telaprevirを含む三併用療法の治療効果が高いことから三剤併用療法が治療の基本である。なお、治療開始時の年齢、Hb値、性別、肝線維化の状態等からTelaprevirを含む三剤併用療法が困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法の選択を考慮する。
2. *IL28B*の遺伝子rs 8099917がTG,GGで、ISDRがwild(0-1)、Core aa70がmutantの症例は、IFN + Ribavirin併用療法での治療効果が低いことからTelaprevirを含む三剤併用療法を行うか、次世代治療を待つことも選択肢のひとつである。

表 13. 平成25年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL以上	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (24週間) + Telaprevir (12週間) 併用療法	Peg-IFN α 2b + Ribavirin (36週間)
低ウイルス量 5.0 Log IU/mL 300 fmol/L 1 Meq/mL未満		Peg-IFN α 2a + Ribavirin (36週間)
		IFN β + Ribavirin (36週間)

表 14. 平成25年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-1

A) 新規に治癒目的の再治療を行う症例に対する治療法の選択

1. Genotype 1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 再燃例への再投与は、Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法の24週間 (T12/PR24) の治療効果が極めて高い (治癒率88%) ことから、T12/PR24の投与を基本とする。
2. Genotype 1でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) 無効例への再投与は、前治療で12週後にHCV RNA量が前値の 2 Log IU/mL 以下に低下した症例にはホスト側およびウイルス側因子を考慮して三剤併用療法の治療期間を48週間 (T12/PR48) にすることも選択肢のひとつである。しかし前治療で12週後にHCV RNA量が前値の2 LogIU/mL以下に低下しなかった症例ではPeg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir三剤併用療法の効果が低いことから次世代治療を待つことが望ましい。
3. Genotype1症例にて、Hb値を考慮してTelaprevirを含む三剤併用療法を行うことが困難と予測される場合は、Peg-IFN α またはIFN β + Ribavirin併用療法72週間を選択することが望ましい。
4. Genotype 2でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN + Ribavirin併用療法36週間投与が基本である。
5. うつ病・うつ状態などIFN α が不適応および、Peg-IFN α + Ribavirin併用療法でうつ状態が出現した症例に対してはIFN β + Ribavirin併用療法を選択する。

表 15. 平成25年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-2

B) 現在、治癒目的でIFN療法 (Peg製剤、Ribavirinとの併用含む) にて再治療中の患者に対する治療法の選択

1. Genotype 1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN (α または β) + Ribavirin併用療法で治療後12週以内にHCV RNAが陰性化している症例は48週間投与を完遂することが、治療の基本である。また、治療期間、HCV RNAの陰性化状況等に応じてTelaprevirを含む三剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。
2. Genotype 1・高ウイルス量症例でIFN再燃・無効例への再投与は、IFN (α または β) + Ribavirin併用療法で治療後13週以降にHCV RNA量が陰性化している症例、あるいはHCV RNAが陰性化していない症例は副作用を考慮してTelaprevirを含む三剤併用療法への切替も選択肢のひとつである。

表 16. 平成25年のC型慢性肝炎に対する再治療ガイドライン-3

C) 進展予防 (発癌予防) の治療

1. Telaprevirを含む三剤併用療法およびRibavirin併用療法の非適応例あるいはRibavirin併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い症例 (50歳以上F2以上) では、IFNの副作用の素因を考慮し、発癌予防目的のIFNの長期投与が選択肢となる。なお、IFN α 製剤は300万単位/日を3回/週を原則とし、在宅自己注射 (Peg製剤を除く) も可能である。また、Peg-IFN α 2a製剤を使用する場合は90 μ g/日を1回/1-2週を使用する。
2. IFN非適応例およびIFNでALT値、AFP値の改善が得られない症例は肝庇護剤 (SNMC、UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する。
3. 進展予防 (発癌予防) を目的とした治療のALT目標値はstage1 (F1) では、持続的に基準値の1.5倍以下にcontrolする。Stage2-3 (F2-F3) では、極力正常値ALT \leq 30IU/Lにcontrolする。

表 17. 平成25年のC型慢性肝炎に対する治療の中止基準

1. Peg-IFN α 2b + Ribavirin + Telaprevir 三剤併用療法の場合

治療開始12週後にHCV RNAが陰性化しない症例は治療を中止する。また、治療期間中にHCV RNAがbreakthrough(2回連続してHCV RNAの最低値から2 Log IU/mLを超えて増加)した場合は治療を中止する。

2. Peg-IFN α または β + Ribavirin 二剤併用療法の場合

Peg-IFN α 2b + Ribavirin併用療法を行っても投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下がなくHCV RNAが陽性(Real time PCR法)で、36週までに陰性化がなく、かつALT・ASTが正常化しない症例は36週で治癒目的の治療は中止する。しかし、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下し、ALT値が正常化した例は、48週まで継続治療を行い、治療終了後の長期ALT値正常化維持を期待する。

3. IFN単独投与の場合

進展予防(発癌予防)の治療で、IFN製剤投与開始6ヵ月以内にALT値 and/or AFP値の有意な低下がみられない場合は発癌抑制効果が期待できないため治療を中止する。

表 18. 肝炎の治癒および・発癌抑制を目指した血清ALT値正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドライン

血小板数 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{L}$
$\leq 30\text{IU/L}$	2-4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、 発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行しF2A2以上の例に 抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2-4ヵ月毎に血清ALT値 を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法 を考慮。
31-40IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準じる。*

*遺伝子型、ウイルス量、年齢などを考慮し、通常のC型肝炎治療に準じて、治療法を選択する。

表 19. ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-1

A) C型肝炎

治療目的のIFN療法

1. C型代償性肝硬変に対する治療法は治療率を考慮して、Peg-IFN α + Ribavirin併用療法を選択することが望ましい。
2. Genotype 1かつ高ウイルス量のC型代償性肝硬変症例へのPeg-IFN α + Ribavirin併用療法の投与期間延長(72週間投与)の基準として、投与開始12週後にHCV RNA量が前値の2 Log IU/mL以下に低下するが、HCV RNAが陽性 (Real time PCR法)で、36週までに陰性化した症例ではプラス24週(トータル72週間)に投与期間を延長する。
3. Genotype 1かつ高ウイルス量症例以外で、投与前にうつ病・うつ状態やHb値低下などの副作用の出現が予測される症例に対しては、IFN (IFN β :FeronあるいはIFN α :Sumiferon) 療法を選択することが望ましい(なお、IFN α 自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射も可能である)。

表 20. ウイルス性肝硬変に対する包括的治療のガイドライン-2

B) B型肝炎

治療目的の核酸アナログ治療

1. HBV DNA量が2.1 Log copies/mL以上の状態が持続する場合は、ALT値が31IU/L未満でも核酸アナログ製剤の治療対象となる。
2. B型肝炎(代償性・非代償性)症例への初回核酸アナログ製剤はEntecavir を、一方、LamivudineまたはEntecavir耐性株出現例ではLamivudine + Adefovir併用療法とする。
3. B型肝炎(代償性・非代償性)症例への核酸アナログ投与は、HBs抗原が陰性化するまで長期投与する。

C) 発癌予防および肝癌再発予防目的の治療

1. C型肝炎で治療目的のIFN無効例にはALT、AFP値の低下を目指しIFN (IFN α :Sumiferon) の少量長期療法を行う(IFN自己注射可能な症例は、QOLを考慮して在宅自己注射を推奨する)。または、ALT値改善を目指しSNMC、UDCAなどの肝庇護療法を行う。
2. B型肝炎および肝細胞癌治療後の症例でHBV DNA量 2.1 Log copies/mL以上を示す例では核酸アナログ製剤でHBV DNAを低下させ再発予防を目指す。
3. 肝硬変症例には血清アルブミン値を考慮して分岐鎖アミノ酸製剤(Livact)を使用して発癌抑制を目指す。

表 21. 肝硬変に対するガイドライン補足

1. Peg-IFN α + Ribavirin併用療法が行えないC型代償性肝硬変に対するIFNの単独療法は、HCV RNAが12週以内に陰性化した症例はその後慢性肝炎同様48週間-72週間の長期投与が望ましい。
2. C型代償性肝硬変に対するIFN投与 (Ribavirin併用療法を含む) で12週以上経過してもHCV RNAが陰性化しない症例は、発癌予防を目指した3MU/日、週3回投与の長期投与を行うが投与開始6ヵ月以内にALT値やAFP値の有意な低下がみられない場合は発癌抑制効果が期待できないため、治療を中止する。
3. 血小板値が5万以下のC型肝炎硬変では、IFNの治療効果を十分検討の上、脾摘手術あるいは脾動脈塞栓術を施行後IFN (Ribavirin併用を含む) 治療を行うことが可能である。

2. 平成22年度 総括・分担研究報告書

ウイルス性肝炎における最新の治療法の 標準化を目指す研究に関する研究

班員・班友名簿

代表	熊田博光	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院分院	院長
分担	岡上武	大阪府済生会吹田病院	院長
〃	豊田成司	北海道厚生連 札幌厚生病院	院長
〃	恩地森一	愛媛大学大学院先端病態制御内科学講座	教授
〃	森脇久隆	岐阜大学大学院医学研究科消化器病態学	教授
〃	泉並木	武蔵野赤十字病院消化器科	副院長
〃	田中榮司	信州大学医学部消化器内科	教授
〃	茶山一彰	広島大学大学院分子病態制御内科学	教授
〃	向坂彰太郎	福岡大学医学部消化器内科学講座 ／ウイルス性肝炎・肝癌先端医療研究講座	教授
〃	竹原徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	教授
〃	桶谷真	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学 専攻人間環境学口座消化器疾患・生活習慣病学	講師
〃	四柳宏	東京大学大学院生態防御感染症学	准教授
協力者	野村秀幸	国家公務員共済連合会 新小倉病院診療部	部長
〃	吉岡健太郎	藤田保健衛生大学肝胆膵内科	教授
〃	清家正隆	大分大学医学部第一内科	診療准教授
〃	上野義之	東北大学大学院医学系研究科消化器内科	准教授

〔事務局〕

虎の門病院 肝臓研究室

〒213-8587 神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷1-3-1

TEL : 044-857-9333

FAX : 044-860-1623

目 次

I. 共同研究報告書

1. 核酸アナログ製剤多剤耐性出現例への治療に関する研究37
豊田 成人
2. B型慢性肝炎に対するインターフェロン長期投与の効果に関する検討47
四柳 宏
3. B型慢性肝炎に対する核酸アナログ、インターフェロン連続療法の効果50
岡上 武
4. De novo B型肝炎に関する研究58
田中 榮司
5. IL28B, ITPA 遺伝子の多型から PEG-IFN/RBV の治療効果に関する研究61
茶山 一彰
6. C型慢性肝炎における PEGIFN α 2a 少量長期投与による肝発癌抑止効果65
泉 並木

II. 分担研究報告

1. 急性肝炎及びエンテカビル投与慢性肝症例における HB マーカーの推移の検討71
四柳 宏
2. 劇症肝炎患者の B型肝炎ウイルスに認められた precore 領域の frameshift について75
上野 義之
3. ADV 長期投与による腎機能への影響に関する研究80
豊田 成人
4. B型非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法の有用性に関する研究86
森脇 久隆
5. C型慢性肝炎患者における Real-time Tissue Elastography を用いた肝硬度診断方法の確立88
恩地 森一
6. C型肝炎における運動療法の有用性についての検討92
恩地 森一
7. C型肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法における Real-time PCR 法による新たな治療効果予測に関する研究95
竹原 徹郎
8. PEGIFN/RBV 併用療法の IL28B と治療効果不一致例の特徴98
泉 並木
9. IFN 治療と抑うつ状態出現に関する研究101
野村 秀幸

10. 透析中 C 型肝炎患者における IFN 治療	104
	桶谷 眞
11. ALT 値の安定化を目指した少量 Peg-IFN+RBV 併用療法に関する研究	109
	田中 榮司
12. C 型肝炎に対する PSE 併用 IFN 療法の長期予後	112
	清家 正隆
13. インターフェロン治療を受けた C 型肝炎患者における肝発癌の検討	114
	向坂彰太郎
 III. 研究成果の刊行に関する一覧表	 117

I. 共同研究報告

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（肝炎分野）

共同研究報告書

核酸アナログ製剤多剤耐性出現例への治療に関する研究

研究分担者 豊田成人 札幌厚生病院 院長

研究要旨：二種類以上の核酸アナログを投与し多剤耐性変異を起こした B 型肝炎患者 51 例を対象とし、その耐性薬剤、変異出現後の治療選択およびその抗ウイルス効果を検討した。LAM/ETV 耐性が 27 例、LAM/ADV 耐性が 21 例であり LAM/ETV/ADV 三剤耐性例も 3 例認められた。このうち 20 例が BTH と判断されたが、その対処法としては LAM/ETV 耐性例には主として耐性部位の異なる ADV 併用療法が選択されていたが、LAM/ADV 耐性では変異出現前と同様に ADV を併用して経過観察する症例を多数認めた。また、2 例の TDF 併用例では良好な抗ウイルス効果が得られており、耐性変異部位の異なる薬剤の有用性が示唆された。

A. 研究目的

HBV に対する核酸アナログの抗ウイルス効果は極めて強力であるが、その一方でそれぞれの薬剤に一定の割合で耐性変異が出現することが知られている。耐性が出現すると耐性変異部位の異なる薬剤を追加または変更するのが一般的であるが、多剤耐性例に対する対処法に関しては確立した方法が得られていない。そこで二種類以上の核酸アナログを投与し多剤耐性が出現した症例について、耐性薬剤の種類、Breakthrough Hepatitis (BTH) の頻度およびその際の対処法とその臨床効果について多施設共同研究を行った。

B. 研究方法

B型肝炎患者に対し二種類以上の核酸アナログを投与し多剤耐性が出現した63例のうち、耐性薬剤が不明である例などを除いた51例を解析対象とした。

Lamivudine (LAM), Entecavir (ETV), Adefovir dipivoxil (ADV) に対する耐性変異を検索し、BTH例および非BTH例に分けて耐性変異出現後の治療法およびその臨床効果について検討した。

(倫理面の配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新GCPに遵守）。

C. 研究結果

対象とした51例の背景因子は、男性41例、女性10例で平均年齢は47.1±12.8歳（29~68）であった。HBe抗原は42例（82.4%）が陽性で、Genotype Cが47例と大多数を占めていた。背景肝病変は慢性肝炎42例、肝硬変9例であり、肝癌合併例を3例認めた。多剤耐性出現時の投与薬剤は、LAM/ADV併用からETVへ変更した2例を含め全例LAM投与履歴を有しているETV単独投与26例とLAM/ADV併用投与25例であった。また、BTHと判断された症例は20例（39.2%）であった（表—2）。

ETV単独投与例からの耐性は23例（85.5%）がLAM/ETV耐性でありLAM/ADV併用例では、LAM/ADV耐性が21例（84.0%）と大多数を占めてい

たが、LAM/ETV/ADV の三剤耐性となった症例も3例認めた (図—1)。また、薬剤別の BTH 出現率は ETV 単独で42.3%, LAM/ADV で36.0%と差がなく、耐性薬剤別にみても三剤耐性例では3例中2例で BTH を起こしていたが、LAM/ETV 耐性および LAM/ADV 耐性ではそれぞれ37.0%, 38.0%と全く差がみられなかった。BTH 時の HBV DNA 量は 6.5 ± 1.4 log で T-Bil は1例で4.0 mg/dl と上昇していた以外は1.6 mg/dl 以下と比較的低値であり、ALT の中央値は93 IU/L であった。

耐性出現後の対処法としては、LAM/ETV 耐性27例中13例は ADV と LAM あるいは ETV の併用療法で治療されていたが、残りの14例では ETV 単独投与で経過観察されていた。LAM/ADV 耐性の21例では17例がそのまま AM/ADV 併用で経過観察され、2例が LAM を ETV に変更して ADV との併用療法で治療されていた。しかし、LAM/ADV 併用療法を継続したうちの1例では肝炎の鎮静化が得られず TDF が追加投与され、三剤耐性の1例でも IFN+TDF で治療された (図—2)。

耐性出現前後の治療法の変化をみると、非 BTH 例では ETV 投与例で2例が ADV との併用療法に移行したが、それ以外は全例耐性出現後も同一治療を継続されていた (図—3)。BTH の20例では、ETV 単独例は11例中9例で ADV を併用して対処していたが、LAM/ADV 耐性の9例では5例はそのまま同一薬剤の投与で経過観察され、2例は LAM を ETV に変更して併用療法が続けられた (図—4)。

多剤耐性出現後の抗ウイルス効果を最終観察時の DNA 量でみると、非 BTH では14例が2.1 log 未満となっていたが、4 log 以上の症例も8例認めた。BTH も同様に8例が2.1 log 未満となり4 log 以上の症例は6例であった (図—5)。この DNA に ALT を加えて効果をみると DNA 2.1 log 未満かつ ALT 30 IU 以下であったのは13例 (25.5%) のみで、DNA 2.1 log 以上かつ ALT 30 IU 以上であった症例が19例 (37.3%) 認めら

れた (表—5)。長期間安定していた症例はさらに少なく、BTH 後6ヶ月以上 ALT が正常値を持続したものは20例中3例 (15.0%)、DNA が6ヶ月以上2.1 log 未満であったのは1例のみであった。

D. 考察

核酸アナログは B 型肝炎患者の抗ウイルス療法として広く使用されているが、その安全な中止基準については一定の見解が得られていない。したがって、今後投与期間の長期化にともなって多剤耐性変異例の増加が予想される。今回検討した51例の多剤耐性例では、ETV 単独例に出現した耐性は LAM/ETV が、LAM/ADV 併用例では LAM/ADV の耐性が多数を占めていた。この ETV 単独例は LAM の投与履歴を有しており、LAM から ETV への変更時に既に LAM 耐性を獲得していた症例が多く存在していると推察された。耐性は抗ウイルス効果が不十分な症例ほど出現しやすいと考えられ、当院の15例でみてもその経過中に DNA の最低値が2.1 log 未満となっていた症例は2例のみであった。本検討でもみられるように HBe 抗原陽性例のような HBV の増殖力が強い症例では抗ウイルス効果が十分とはいえない例も少なからず存在し、そのような症例では耐性出現を念頭において経過観察すべきと思われる。

非 BTH 群では耐性出現後も31例中29例で薬剤の変更なく経過観察されていた。一方、BTH 群では ETV 単独例は主に ADV を併用して対処していたが、LAM/ADV 併用例では9例中7例がそのまま LAM/ADV 併用もしくは ETV/ADV 併用に変更して投与されていた。耐性出現後の抗ウイルス効果では、最終観察時には22例で DNA が2.1 log 未満となっていたが、ALT 値も加味して良好と判断されたのは13例のみであり、6ヶ月以上 DNA あるいは ALT が安定して推移した症例は極く少数であった。反対に DNA が4 log 以上と効果が不良の症例が14例あり、このような症例では今後 BTH を引き起こす可能

性を有していると考えられた。現在、核酸アナログの第一選択薬となっている ETV は抗ウイルス効果が強力で耐性変異を起こしにくいことが知られているが、既に LAM/ADV を併用されている症例も多数存在する。これらの症例に ADV を含めた多剤耐性が出現するとその対処に苦慮することが予想される。今回検討された症例の中に TDF を併用した症例が2例存在したが、いずれの症例も良好な抗ウイルス効果が得られており、今後は従来の三剤とは異なった耐性部位を持つ薬剤の有用性も高くなると推察された。

E. 結論

核酸アナログ多剤耐性51例の耐性薬剤は LAM/ETV 27例、LAM/ADV 21例、LAM/ETV/ADV の三剤耐性が3例であった。そのうち20例が BTH と判断されたが、ETV 単独例は主に ADV 併用で対処されていたが、LAM/ADV 併用例では同一薬剤あるいは LAM を ETV に変更することで経過観察されていた。非 BTH 例を含めて多剤耐性出現例では抗ウイルス効果が不十分である症例が多く、耐性部位の異なる薬剤が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし。

G. 研究発表

1. 論文

1. 小関至、木村睦海、荒川智宏、その他
ラミブジンとアデフォビル併用不応例に対するアデフォビルとエンテカビル併用療法
日消誌 2011;108:202-209

2. 学会

今回の研究内容については特になし。

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

2. 実用新案登録

今回の研究内容については特になし。

3. その他

今回の研究内容については特になし。

平成22年度厚労省班会議 共同研究報告

核酸アナログ製剤多剤耐出現例 への治療

札幌厚生病院 豊田成司

表-1 施設別登録症例数

虎ノ門病院	28例
東北大学	6例
広島大学	4例
武蔵野赤十字病院	3例
藤田保健衛生大学	2例
鹿児島大学	2例
信州大学	2例
東京大学	1例
札幌厚生病院	15例
<hr/>	
	63例

表-2 多剤耐性出現症例の背景因子 n=51

男性/女性 : 41/10
 平均年齢 : 47.1±12.8才(29~68)
 HBe抗原(+)/(-) : 42/9
 Genotype A/B/C/ND : 1/2/47/1
 背景肝病変 CH/LC : 42/9 (HCC合併3例)
 耐性出現時治療 : ETV 26例, LAM/ADV 25例
 (ETV投与例はLAM 24例およびLAM/ADV 2例の投与歴)
 Breakthrough Hepatitis : 20/51 (39.2%)

表-3 治療法別および耐性変異別Breakthrough Hepatitisの頻度

投与薬剤

ETV	11/26	(42.3%)
LAM/ADV	9/25	(36.0%)

耐性薬剤

LAM/ETV r	10/27	(37.0%)
LAM/ADV r	8/21	(38.0%)
LAM/TEV/ADV r	2/3	(66.7%)

表-4 BTH後治療の効果

ALT6ヶ月以上正常化	3/20 (15.0%)
DNA6ヶ月以上陰性化	1/20 (5.0%)
HBe抗原陰性化	2/17 (11.8%)

表-5 最終観察時の効果判定

	non BTH n=31	BTH n=20	Total n=51
DNA 2.1 log > ALT 30 IU ≥	9 (29.0)	4 (20.0)	13 (25.5)
DNA 2.1 log > ALT 30 IU <	5 (16.1)	4 (20.0)	9 (17.6)
DNA 2.1 log ≤ ALT 30 IU ≥	6 (19.4)	4 (20.0)	10 (19.6)
DNA 2.1 log < ALT 30 IU <	11 (35.5)	8 (40.0)	19 (37.3)

(%)