

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）

分担研究報告書

アデホビルによる腎・尿細管障害の実態

研究分担者 四柳 宏 東京大学大学院生体防御感染症学准教授

研究協力者 奥瀬千晃 聖マリアンナ医科大学消化器・肝臓内科准教授

研究要旨：アデホビルによる腎・尿細管障害はアデホビルを長期に使用した場合の重大な副反応である。自験例 42 例において腎・尿細管障害がどの程度起きるかについて解析を行った。42 例中 11 例で腎・尿細管障害（eGFR <50 ml/min もしくは尿中 2 ミクログロブリン 200 μ g/g creatinine）もしくは低リン（<2.5 mg/ml）が認められた。異常出現までの投与期間の中央値は 32 ヶ月（2~101 ヶ月）であった。異常値出現例の年齢は 62 歳（中央値）であり、非出現例の 51 歳に比べて高齢であった。薬剤の減量により腎・尿細管障害はゆっくりと改善していったが、急速な減量により HBV DNA が陽転した例も認められた。アデホビルによる腎・尿細管障害に関しては定期的にモニタリングを行い、障害出現後は適切に対処することの重要性が示された。今後テノホビルの導入に際しても注意が必要である。

A. 研究目的

アデホビルによる腎・尿細管障害はアデホビルを長期に使用した場合の重大な副反応である。尿細管障害に気づくのが遅れると Fanconi 症候群により低リン血症、さらには骨軟化症から病的骨折に至る可能性がある。

2014 年に上市が予定されているテノホビルの導入に際しても腎・尿細管障害が起こることは既に HIV 領域で明らかにされている。従ってアデホビルによる腎・尿細管障害に関して十分な検討をしておくことが望まれる。

以上の目的で今回、アデホビル投与例における腎・尿細管障害の実態を調査することとした。

B. 研究方法

対象は当院及び聖マリアンナ医科大学附属病院で B 型慢性肝炎に対してラミブジン・アデホビル併用療法が 1 年以上にわたり行われた 42 例である。eGFR が 50 ml/min/1.73 m² 未満になった場合、尿中 2 ミクログロブリンが 200 μ g/g creatinine) 以上になった場合、あるいは血清リンが 2.5 mg/dL 未満になった場合を腎臓・尿細管障害と定義した。

（倫理面への配慮）

本検討は東京大学倫理委員会（ ）で「ウイルス肝炎に関する病態の解析」として認可を受けているものである。

C. 研究結果

（1）腎・尿細管障害出現の頻度

42 名中 11 名（26%：男性 9 名、女性 2 名）に腎・尿細管障害を認めた。11 例の臨床背景を（表 1）に示す。年齢の中央値は 59（38~71）歳、アデホビルの投与期間は中央値で 82 ヶ月（22~107）であった。

11 例中 10 例で血清リンの低下を認めた。リンが 2.0 mg/dL を切ったのは 1 例のみであった。多くの症例では尿中 2 ミクログロブリンが上昇していたものの、上昇のない症例も認めた。血清リン 1.9 mg/mL の症例は尿中 2 ミクログロブリンの上昇はないものの、リンの再吸収率（%TRP）は低下しており、低リン血症の原因は近位尿細管障害と考えられた。

eGFR の低下は 5 例に認められた。5 例はいずれも低リン血症あるいは高 2 ミクログロブリン尿症を伴っていた。

（2）腎機能障害・低リン血症出現例と非出現例との比較

腎機能障害・低リン血症の出現した 11 例と出現しなかった 31 例とを比較したものが（表 2）である。投与期間、ベースラインの腎機能（sCr）、性に有意差を認めなかった。また、少数例の検討ということもあり、高血圧合併の割合、肝細胞がん合併の割合にも有意差を認めなかった。

(3) 腎機能障害・低リン血症出現例の経過

腎機能障害・低リン血症出現例においてアデホビルが減量された後の経過を(表3)に示す。減量後 eGFR、血清リンとも改善傾向にはあるものの、特に eGFR の改善は緩徐であった。

(4) アデホビル減量後に HBV DNA が陽転した症例に関して

アデホビル投与例中 1 例では腎障害出現後も低リン血症の進行が進んだため、主治医の判断でアデホビルの投与を週 1 回 10mg に減量した。その 3 ヶ月後にはそれまで陰性であった HBV DNA が 3.7 logcopies/mL まで上昇した。

D. 考察

アデホビル、テノホビルによる尿細管障害は、近位尿細管における薬剤の排泄が障害されることにより、尿細管細胞に高濃度の薬剤が貯留することによるものである。アデホビル、テノホビルは糸球体毛細血管腔に面して存在するトランスポーター (OAP-1) を通じて尿細管上皮細胞に取り込まれ、尿細管腔に面して存在するトランスポーター (MRP-2, MRP-4) から排泄される。このいずれかに問題があり、尿細管上皮細胞中の薬物濃度が上昇することにより尿細管障害が起こるとされている。

虎の門病院からの既報によればアデホビルによる低リン血症の出現率は 3 年で 20.6%、5 年で 26.7% であり、我々の成績はこれに類似している。体重の軽い日本人の場合、アデホビルの血中濃度が高いことが高頻度の低リン血症に関与することが推定される。従って体重の低い患者に対してはアデホビルの投与を最初から隔日で行うことを考慮してもよいと思われる。

低リン血症は近位尿細管障害によるものである。これを直接に見るためには%TRP によりリンの再吸収を直接見るのがよいと考えられる。しかしながら%TRP の下限値を 81% と定めた場合、多くの症例を診断できないことがわかった。我々の成績から考えると%TRP の下限値を 85% とすることで多くの症例を拾いあげることが可能である。

アデホビルによる尿細管障害は必ずしも糸球体障害を伴うわけではない。糸球体障害のない症例に対し、低リン血症の改善目的にアデホビルを減量した場合、アデホビルの血中濃度は低下することになる。従って隔日投与以上に減量することで抗 HBV 効果は不十分になることを考えなければいけない。このような症例では低リン血症の改善のためにはリンの補充が必要である。また、骨軟化症による病的骨折の予防のためにビタミン D の補充を考えなければいけない。

テノホビルでもアデホビル同様の機序による腎障害が起こる可能性がある。テノホビルに関しては eGFR が 50 ml/min/1.73 m² 未満の場合、半量投与で開始することが望ましいとされている。

また、eGFR が 30 ml/min/1.73 m² 未満の場合、テノホビルの投与は行わないことが推奨されている。このようなことを知った上で適切な投与を行うことがテノホビルの使用に際して求められる。

E. 結論

アデホビルによる腎・尿細管障害は 20% 程度の症例に生じる。eGFR と血清リン値をモニタリングした上で適正な減量をすることが、Fanconi 症候群による病的骨折や慢性糸球体障害を防ぐために大切である。

F. 健康危険情報

テノホビルの減量が適正に行われない場合、Fanconi 症候群による病的骨折や慢性糸球体障害を生じる危険性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H. Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2013;43:596-604.

2) Okuse C, Yotsuyanagi H, Yamada N, Ikeda H, Kobayashi M, Fukuda Y, Takahashi H, Matsunaga K, Matsumoto N, Okamoto M, Ishii T, Sato A, Koike K, Suzuki M, Itoh F. Changes in levels of hepatitis B virus markers in patients positive for low-titer hepatitis B surface antigen. *Hepatol Res.* 2012;42:1236-40.

3) Okazaki T, Yamazaki K, Iwasaki T, Okano T, Kurosaki Y, Nakamura K, Fujioka T, Yotsuyanagi H. 2-HS glycoprotein is an essential component of cryoglobulin associated with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51:e17-8.

4) Yotsuyanagi H, Ito K, Yamada N, Takahashi H, Okuse C, Yasuda K, Suzuki M, Moriya K, Mizokami M, Miyakawa Y, Koike K. High levels of hepatitis B virus after the onset of disease lead to chronic infection in patients with acute hepatitis B. *Clin Infect Dis.* 2013;57:935-42.

5) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.*

2014;59:89-97.

6) Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H. Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers. *Hepatol Res.* 2013 Aug 14. doi: 10.1111/hepr.12221. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 南達也, 四柳宏, 建石良介, 藤原直人, 三神信太郎, 佐藤雅哉, 内野康志, 榎奥健一郎, 工藤洋太郎, 浅岡良成, 近藤祐嗣, 田中康雄, 吉田晴彦, 山田典栄, 安田清美, 小池和彦. Telaprevir/PegIFN/Ribavirin 併用療法における Telaprevir 血中濃度と副作用の関連についての検討. 第 49 回日本肝臓学会総会 東京. 肝臓 54 Suppl.1 A198.

2) 福田安伸, 北川紗里香, 路川陽介, 平石哲也, 公文大輔, 黄世揚, 馬場哲, 山田典栄, 小林稔, 池田裕喜, 高橋秀明, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博. C 型慢性肝炎の SVR 後における HCV-RNA 一過性陽性例の検討. 肝臓 54 Suppl.1 A209

3) 山田典栄, 奥瀬千晃, 四柳宏 B 型急性肝炎の変遷 慢性化の定義をめぐって 肝臓 54 Suppl.1 A212

4) 平石哲也, 池田裕喜, 山田典栄, 北川紗里香, 路川陽介, 公文大輔, 黄世揚, 福田安伸, 馬場哲, 小林稔, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 伊東文生, 安田清美, 四柳宏, 鈴木通博 前治療不応かつ IL28B minor allele の C 型慢性肝炎に対する 3 剤治療の現状 肝臓 54 Suppl.1 A341

5) 山田典栄, 四柳宏, 池田裕喜, 小林稔, 奥瀬千晃, 森屋恭爾, 安田清美, 鈴木通博, 伊東文生, 加藤孝宣, 脇田隆字, 小池和彦 国内感染と考えられる B 型急性肝炎 genotype H の一例 肝臓 54 Suppl.2 A552

6) 四柳宏, 森屋恭爾, 小池和彦 リウマチ専門医における "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" の遵守状況 肝臓 54 Suppl.2 A615

7) 田村知大, 長瀬良彦, 北川紗里香, 路川陽介, 平石哲也, 公文大輔, 黄世揚, 福田安伸, 馬場哲, 松永光太郎, 松本伸行, 奥瀬千晃, 四柳宏, 鈴木通博 胃癌の術後、TS-1 投与中に慢性化した Genotype C の急性 B 型肝炎の一例 肝臓 54 Suppl.2 A619

8) 山田典栄, 加藤孝宣, 四柳宏 急性 B 型肝炎 B 型急性肝炎における HBV S 領域変異株の検討 肝臓 54 Suppl.3 A718

9) 伊藤清顕, 四柳宏, 溝上雅史 急性 B 型肝炎 B 型急性肝炎の慢性化に関する検討 全国調査の結果から 肝臓 54 Suppl.3 A720

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし