

**厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書**

当院におけるエンテカビル導入症例の検討

研究分担者 室 豊吉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科・院長
研究協力者 山下 勉 国立病院機構大分医療センター 消化器内科・医長

研究要旨 当院で導入されたエンテカビル症例について検討を行った。

研究協力者

木下慶亮 大分医療センター消化器内科
齋藤衆子 大分医療センター消化器内科
新関 修 大分医療センター消化器内科
福地聡士 大分医療センター消化器内科

A．背景と目的

エンテカビルは2006年9月に国内で発売され、その耐性ウイルスの出現の少なさから、現在はB型肝炎に対する第一選択の薬剤となっている。

今回当院で導入されたエンテカビル症例について種々の検討を行った。

B．対象

2006年9月から2013年11月までに当院でエンテカビルを導入した130例（表1）

表1．対象

男性：女性	88：42
AH：CH：LC	2：88：40
e抗原 陽性：陰性	55：60 (n=115)
年齢	56.2±12.5
HBV-DNA(リアルタイムPCR)	6.1±2.1 logcpies/ml
投与期間(日)	1176±858

C．研究結果

エンテカビル導入数は発売翌年の2007年が最も多く、その後は毎年10～15例で推移していた（図1）。

導入目的は慢性活動性肝炎や肝硬変症のコントロールが約3/4を占めていた（図2）。

図1．エンテカビル導入数の推移

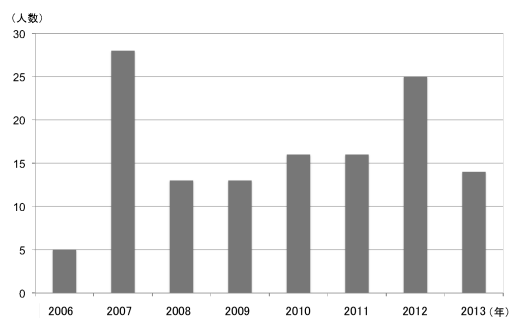
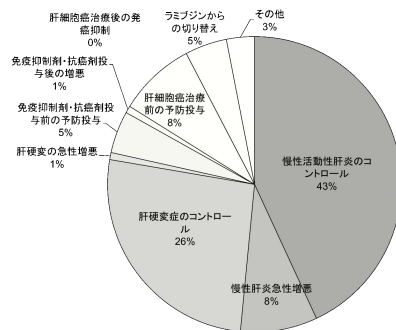
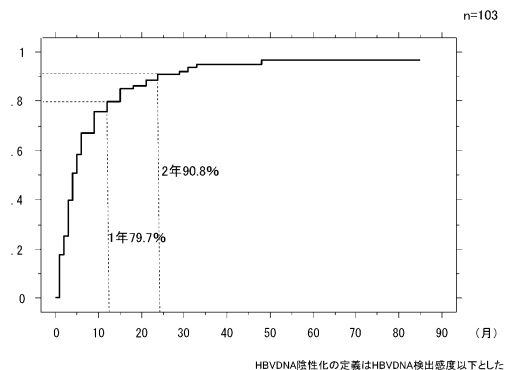


図2．導入目的



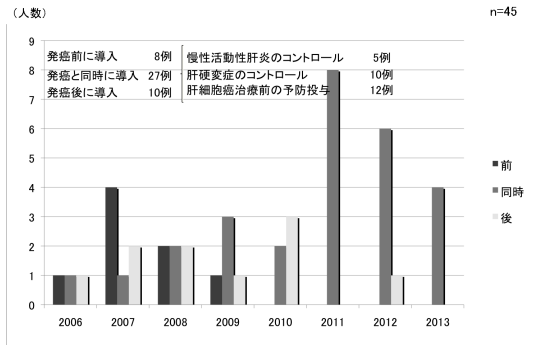
HBVの累積陰性化率は1年79.7%、2年90.8%であった（図3）。

図3．HBVDNA累積陰性化率



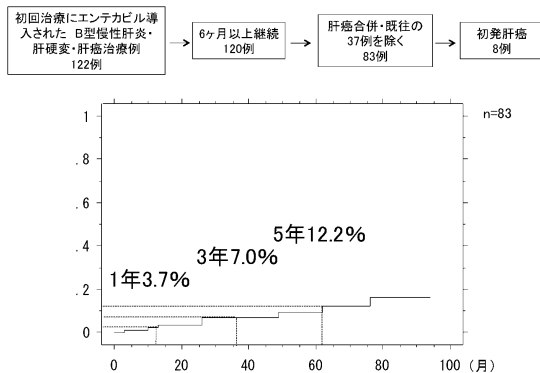
肝細胞癌症例のエンテカビル導入時期では、発癌と同時に導入された症例が27例と最も多く、そのうちの15例は発癌がなくてもエンテカビルの導入の適応のある症例であった(図4)。

図4．肝細胞癌症例のエンテカビル導入時期(発癌の前・同時・後)



累積発癌率は1年3.7%、3年7.0%、5年12.2%であった(図5)。

図5．累積発癌率



エンテカビル内服開始後に発癌した症例は8例であった。8例中5例が肝硬変であったが、ウイルス血症はコントロールされていた。導入時よりも、肝細胞癌発症時に肝機能が改善している症例も認められた(表2)。

表2．肝細胞癌初発症例

No.	ETV開始時						DNA陽性時期(月)	DNA最終	発癌時期(月)	導入時のChild	発症時のChild	備考	
	年齢	性	ALT	血小板	腎臓肝	eAg							
1	57	M	49	5.4	LC	陽性	6.1	6	検出せず	9	B(9点)	B(9点)	胆管癌でステント挿入
2	67	F	42	11.0	LC	陽性	6.2	21	検出せず	62	B(7点)	A(5点)	
3	73	F	140	6.6	LC	陽性	7.7	15	2.1未満	46	B(7点)	A(5点)	
4	62	F	102	6.8	CH	不明	6.7	3	検出せず	24	A(5点)	A(5点)	乳房化学療法
5	63	F	24	5.1	LC	陽性	4.0	1	検出せず	71	A(5点)	A(6点)	
6	48	M	87	12.2	CH	陽性	6.6	3	検出せず	24	A(5点)	A(5点)	
7	77	M	61	6.5	LC	陽性	6.2	2	2.1未満	12	B(8点)	A(5点)	
8	64	M	93	15.9	CH	陽性	4.2	9	検出せず	3	A(5点)	A(5点)	

エンテカビル投与後の発癌に関する因子を検討したところ、有意差を認めたものは、年齢、血清アルブミン値、血小板数、背景肝であった。多変量解析では、血小板のみが残った(表3)。

表3．エンテカビル投与後の発癌に関する因子

	発癌なし(n=75)	発癌あり(n=8)	p
年齢	52.8±12.0	63.9±9.0	<0.05
性(M/F)	50/25	4/4	0.41
ALB	4.1±0.5	3.4±0.7	<0.05
ALT	223.5±599.0	74.8±37.8	0.21
PLT	15.3±5.2	8.7±3.9	<0.05
HBVDNA	6.5±2.1	6.0±1.3	0.45
背景肝(CH/LC)	65/10	3/5	<0.05

耐性ウイルス出現症例を4例(3.1%)認めた。3例はHBe抗原が陽性で、うち1例はラミブジンからの切り替え症例で、2例は導入時のウイルス量が多く、エンテカビル投与後もウイルス量が陰性化しないまま耐性ウイルスが出現していた。

表4．耐性ウイルス出現症例

No.	ETV開始時						HBV DNA最低値	耐性出現までの期間(月)	肝炎発症	特徴	
	年齢	性	背景肝	eAg	HBV DNA	ジェノタイプ					
1	44	F	CH	陽性	3.5	C	2	検出せず	80	あり	ラミブジンからの切り替えトランス上昇しラミブジンアデホビルに変更
2	57	M	CH	陽性	7.7C	不明	陰性化せず	4.3	72	なし	導入時のウイルス量多く、陰性化せず
3	37	M	CH	陽性	8.1C	B	陰性化せず	2.2	40	なし	導入時のウイルス量多く、陰性化せず
4	69	M	CH	陽性	4.1	C	1	検出せず	6	なし	進行肝臓に於いて肝特種動化学療法施行HBVDNA上昇後1ヶ月で肝臓癌で死亡

耐性ウイルス出現の定義はHBVDNAの最低値より2logcopies/ml以上増加することとした

D．考察

エンテカビル投与によるHBVDNAの陰性化率は高かった。しかし、少ないながらも長期投与による耐性ウイルスの出現が認められた。

また、肝硬変症例ではウイルス血症がコントロールされていても発癌に注意が必要と考えられた。

E．研究発表

なし。

F．知的財産権の出願・登録状況

なし。