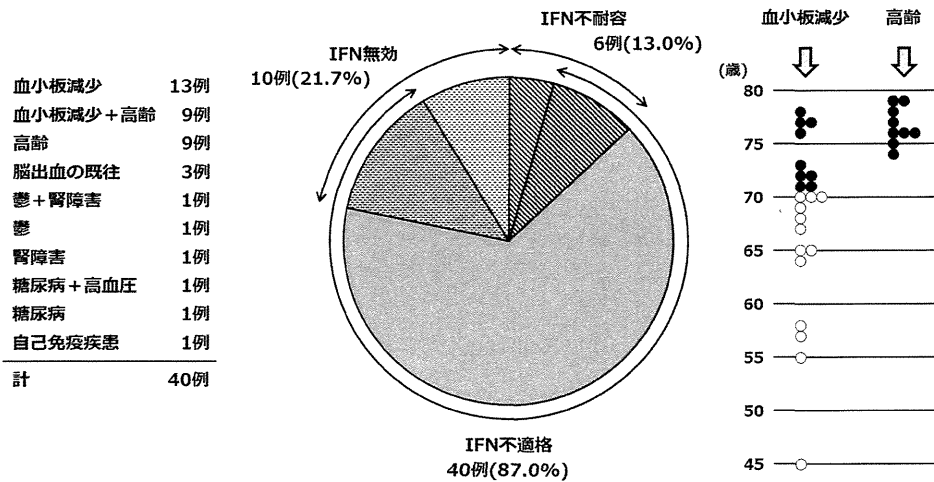


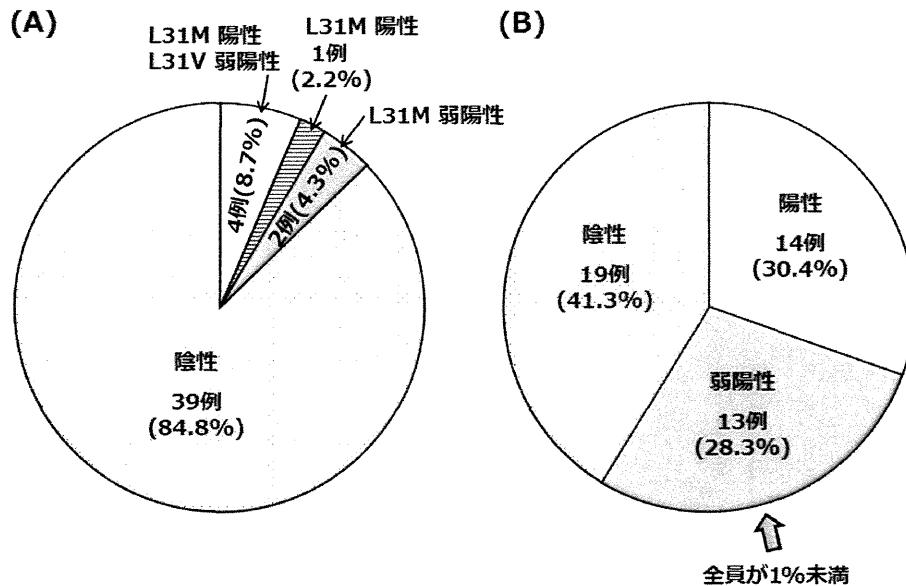
図1. ASV/DCV併用療法を希望した症例の背景



NS5A領域L31の変異では陰性が39例(84.8%)であったのに対し、陽性の内訳はL31M陽性+L31V弱陽性が4例(8.7%)、L31Mのみ陽性が1例(2.2%)、L31Mのみ弱陽性が2例(4.3%)であった。一方、Y93H

の変異は陰性が19例(41.3%)、弱陽性が13例(28.3%)、陽性は14例(30.4%)であった。弱陽性は全例が定量で陽性クローンは1%未満という結果であった(図2)。

図2. ASV/DCV併用療法を希望した症例のL31M/V変異(A)とY93H変異(B)



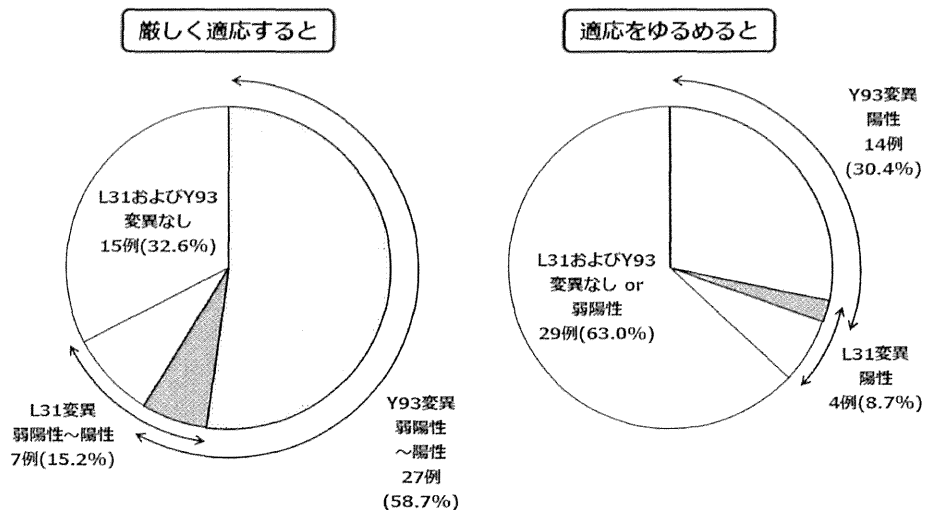
C型肝炎治療ガイドラインでもNS3領域の変異は時間経過とともに変異クローンを減少するのに対し、NS5A領域の変異は持続することが示され、NS5Aの変異をもって治療の判断をすることを推奨している。したが

ってNS5A変異の結果が治療の可否を決定する。L31およびY93変異を、ともに陰性を治療対象とするか、弱陽性まで範囲を広げるかで適応症例数が異なる。今回の検討で両者陰性は15例(32.6%)、L31変異が弱陽性+

陽性が7例（15.2%）、Y93変異が弱陽性＋陽性は27例（58.7%）であった、一方で、両者が陰性＋弱陽性は29例（63.0%）、L31変異

が陽性は4例（8.7%）、Y93変異が陽性は14例（30.4%）であった（両者陽性の重複を含む）（図3）。

図3. NS5A変異の解釈によるASV/DCV適応症例の差異



NS3変異は、V36Aが2例（4.3%）、T54A/Sが6例（13.0%）、Q80Lが5例（10.9%）、R155Kが1例（2.2%）、A156Sが1例（2.2%）、D168A/E/T/Vが24例（52.2%）であった。

ASV/DCV併用療法を受けた12例の経過を示す（図4）。全例6週目までにHCV-RNAが陰性化していた。中止1例の経過を図5に示す。3週目にHCV-RNAが陰性化したのが、grade 3のAST/ALT上昇を認め、6週目でASV/DCV併用療法を中止した。現在、中止後8週経過しているが、HCV-RNA陰性を維持できている。

(2) ASV/DCV併用療法の経過（中間報告）

NS3およびNS5A変異検査を受け、NS5A変異陰性であった症例の中で、4週以上

図4. ASV/DCV併用療法例の経時的HCV-RNAの経過

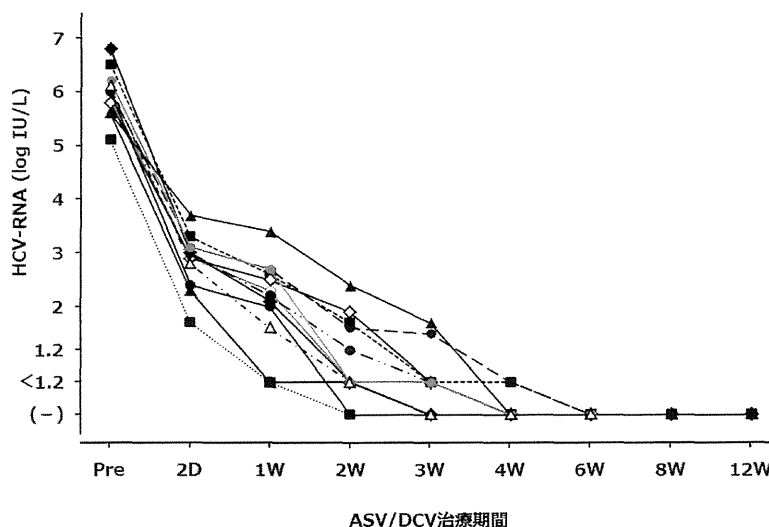
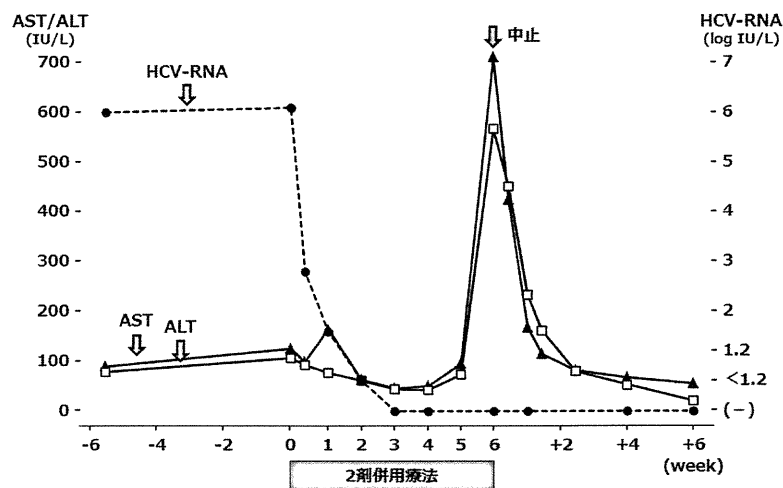


図5. ASV/DCV併用療法中止例の臨床経過



D. 考察

ASV/DCV併用療法は保険適応外検査の事前チェックが推奨されるという特異な治療法である。また、変異の程度、すなわち弱陽性の取扱いも一定の見解がない。この状況の中では、多数の症例集積による情報発信が重要と考える。

また安全性に関しても、治験のデータだけでは不足感が否めない。今後の検討を待ちたい。

E. 結論

NS5A変異の結果をもとに陰性のみでASV/DCV併用療法の対象を決めると全体の約1/3、弱陽性まで含めると全体の約2/3が治療推奨に該当した。弱陽性症例の多数例での治療効果を今後集積していく必要があると思われる。またgrade 3のAST/ALT上昇で6週目で中止した症例を1例経験したが、この症例を含めNS5A耐性変異陰性を対象とした実臨床の治療経過は良好であった。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当院におけるA型急性肝炎患者の臨床疫学的検討
—特に海外感染例について—

研究分担者 上司 裕史 国立病院機構東京病院 消化器内科医長

研究要旨 A型急性肝炎患者44名を対象に、特に海外感染例について臨床疫学的検討を行った。国内、海外感染例はそれぞれ34名（80%）、9名（20%）であった。年代ごとの患者数は、1990-1995年は27名であったが、その後激減し、2011-2014年には3名となった。これは国内感染例の減少によるものであり、海外感染例は少数ながらどの年代にも変わらずみられた。Genotypeは、国内感染の33名はすべてIA型であったが、海外感染の9名は3名がIA型以外（IB型：1名、IIIA型：2名）であり、両者の間にはGenotypeに明らかな差がみられた（ $P<0.01$ ）。また、海外感染例のIA型ウイルスは、日本土着と考えられるウイルスのクラスターから外れていた。海外感染の9名のうち、7名は東南アジアでの感染であった。また、4名は現地で発症し急遽帰国したものであった。結論：国内感染例の減少により、A型肝炎ウイルス浸淫地域、特に東南アジアへの旅行者に対する感染対策の重要性が相対的に増していた。また、Genotypeの測定、および分枝系統解析は、感染地域の確認に有用であった。

A. 研究目的

A型急性肝炎は、A型肝炎ウイルス（HAV）に汚染された水、魚介類、生鮮野菜などを、加熱せずに摂取することで発症する肝炎である。近年、国内の衛生環境の整備により患者数は減少しているが、海外感染例の実態は明らかではない。

今回、我々は当院で経験したA型急性肝炎患者を対象として、特に海外感染例の臨床疫学的検討を行った。

B. 研究方法

1990年1月から2014年12月までに、当院を受診したA型急性肝炎患者のうち、保存血清からGenotypeが測定できた44例が対象である。国内感染例が35名（80%）、海外感染例が9名（20%）であった。性別は男性が21名

（48%）、女性が23名（52%）で、年齢は、 37.9 ± 12.3 歳（mean \pm S.D.）（18-68歳）で、発生年は 1996.1 ± 5.6 年（1990-1992）であった。GenotypeはIAが40名（91%）、IIIAが2名（5%）、IBが1名（2%）、検出できなかったものが1名（2%）であった。

C. 研究結果

①国内外感染別のA型急性肝炎の発生動向
発生患者数は、1990-1995年は27名（国内感染、海外感染：24名、3名）、1996-2000年は8名（6名、2名）、2001-2005年は5名（4名、1名）、2006-2010年は1名（1名、0名）、2011-2014年は3名（0名、3名）であった。患者数は激減しているが、これは国内感染例の減少によるものであった。一方、海外感染例は少数ながらどの年代にもみられ、2011

年以降に発生した3名はすべて海外感染例であった。

②Genotypeおよび遺伝子系統樹と国内外感染

国内感染例は検出できなかった1名を除く33名すべてがGenotype I A HAVに感染していたが、海外感染例は6名がGenotype I A、2名がIII A、1名がI Bであり、国内外感染例の間には明らかなGenotypeの差がみられた ($P<0.01$)。また遺伝子系統解析では、海外感染6例のIA型ウイルスは、日本土着と考えられるI A型ウイルスのクラスターから外れていた。

③海外感染例

9名中、7名が東南アジアでの、2名がオセアニアでの感染であった。問診がとられていた6名中2名に牡蠣の生食歴があった。5名は帰国後に発症、4名は現地で発症後、速やかに帰国したものであった。

D. 考察

近年、A型急性肝炎の発生は減少しているが、今回の検討でもそれが確認された。ただしこれは国内感染例の減少によるものであり、海外感染例は少数ではあるものの、以前と変わらずみられていることが示された。HAV浸淫地域、特に東南アジアへの旅行者に対する感染対策の重要性が相対的に増している。現地での魚介類の生食を避けること、さらにはワクチン接種が勧められる。

海外感染例の約半数は現地で発症し、その後慌ただしく帰国していた。日本から遠く離れた見知らぬ土地で、必ずしも信頼しきれない医療を受けている患者の不安は計り知れない。急性肝炎に限らず、海外での急病患者に対する支援体制の充実が望まれる。

Genotypeの検討では、海外感染例では明らかにIA型以外が多く、IA型であっても日本土着と考えられるクラスターからは外れており、海外感染を証明する結果であった。

しかしながら、近年、従来日本に常在しておらず、海外から持ち込まれたと思われる株の国内流行が報告されており、注意を要する。

E. 結論

A型急性肝炎の発生は、国内感染例の減少により激減した。しかし海外感染例は少数ながら以前と変わらずみられており、東南アジアなどのHAV浸淫地域への旅行者に対する感染対策の重要性が相対的に増している。Genotypeの測定、および分子系統解析は、感染地域の確認に有用である。

謝辞：HAVの遺伝子解析をして頂いた、自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門、岡本宏明教授に深謝いたします。

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績

研究分担者 高野 弘嗣 国立病院機構呉医療センター 消化器科科長

研究要旨 daclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法は、genotype 1bのHCV慢性感染患者でIFN不適格/不対応症例、IFN無効症例に対し治療適応となり、高い治癒率が期待される。当院における初期治療成績について検討したので報告する。

【方法】 対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、4週目HCV-RNA効果判定可能であった93例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

【結果】

患者背景：

観察期間の中央値は11ヶ月であった。年齢中央値は71歳（41-81）、性別は男性30人（28%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT 29人（31%）、肝硬変患者は16人（18%）、前治療あり患者は67人（69%）、前治療無効症例は23人（33%）、HCC治療歴ありは15人（16%）であった。

HCV耐性変異判定はインベーター法にて測定し、耐性変異はY93Hは15人（16%）、L31Mは5人（5.4%）、Y93H+L31Mは1人（1%）、D168は2人（2%）に認められた。

ウイルス学的反応性：

治療開始後のHCV-RNA陰性率は、4W-83.3%、8W-98.2%、12W-95.2%、16W-100%であった。

耐性関連変異検出患者（n=21）の経過は、8週目の効果判定可能な者は、治療開始後8週目に再燃をきたした1例を除いて全例HCV-RNA陰性であった。4週目効果判定可能な者は1例を除いてHCV-RNA陰性が得られている。

安全性の検討：

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害14人（15%）、発熱4人（4.3%）、鼻咽頭炎4人（4.3%）、頭痛4人（4.3%）、下痢2人（2.1%）、掻痒感、蕁麻疹2人（2.1%）、脱毛1人（1%）が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人（1%）に認められた。

肝機能障害出現患者（n=15）は、投与開始3週目から肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が66%に認められた。

【まとめ】

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績を報告した。

研究協力者

河野 博孝 国立病院機構呉医療センター

A. 研究目的

当科におけるdaclatasvir/asunaprevir経口2剤併用療法の初期治療成績。

B. 研究方法

対象は当院にて経口2剤併用療法を導入し、4週目HCV-RNA効果判定可能であった93例である。患者背景、ウイルス学的反応性、安全性の検討を行った。

C. 研究結果

(1) 患者背景：

観察期間の中央値は11ヶ月であった。年齢中央値は71歳（41-81）、性別は男性30人（28%）と女性が多く認められた。IL28 genotypeはNon-TT 29人（31%）、肝硬変患者は16人（18%）、前治療あり患者は67人（69%）、前治療無効症例は23人（33%）、HCC治療歴ありは15人（16%）であった（表1）。

表1. 当院におけるインターフェロンフリー治療開始患者

	N=93
観察期間, -Median, -Range	11W(4-18W)
年齢 (歳)	71(41-85)
-Median, -Range	71(41-85)
男性, n(%)	30(28%)
IL28 genotype, n(%)	
Non-TT	29(31%)
TT	64(69%)
HCV RNA, Mean log ₁₀ IU/ml ±SD	5.94 ±0.58
肝硬変, n(%)	16(18%)
前治療あり, n(%)	67(69%)
Response to prior therapy -null, n(%)	23(33%)
HCC治療歴あり, n(%)	15(16%)

HCV耐性変異判定はインベーター法にて測定し、耐性変異はY93Hは15人（16%）、L31Mは5人（5.4%）、Y93H+L31Mは1人（1%）、D168は2人（2%）に認められた（表2）。

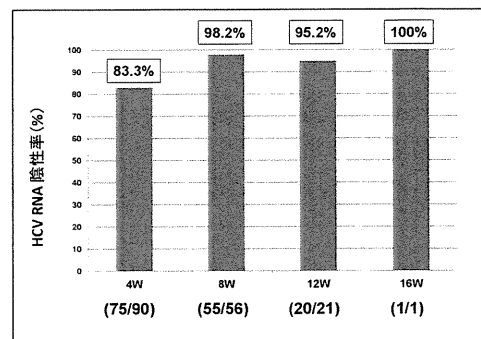
表2. 耐性関連変異検出 (n=21)

Y93H, n (%)	15 (16%)	Y>H 3 Y=H 8 Y<H 1 Y<<H 1 Mutant(H) 1
L31M, n (%)	5 (5.4%)	L>M 2 L=M 2 Mutant(M) 1
Y93H+L31M, n(%)	1(1%)	Y=H, L>M
D168, n(%)	2 (2%)	D=V 2

(2) ウイルス学的反応性：

治療開始後のHCV-RNA陰性率は、4W-83.3%、8W-98.2%、12W-95.2%、16W-100%であった（図1）。

図1. ウイルス学的効果 (n=93)



耐性関連変異検出患者 (n=21) の経過は、8週目の効果判定可能な者は、治療開始後8週目に再燃をきたした1例を除いて全例HCV-RNA陰性であった。4週目効果判定可能な者は1例を除いてHCV-RNA陰性が得られている（表3）。

表3. 耐性関連変異検出患者(n=21)

性別	年齢	Y93H	L31M	D168	IL28B	IFN反応性	HCV RNA Baseline	4W	8W	12W
M	70	wild(Y)	Mutant(M)	wild(D)	T/T	+	6.7	(-)	6.3	6.7
F	83	wild(Y)	Mix(L=M)	wild(D)	T/T	-	6.2	(-)	(-)	(-)
M	63	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	<1.2+	(-)	(-)
F	80	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/G	-	6.0	(-)	(-)	(-)
F	81	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.4	(-)	(-)	(-)
M	77	Mutant(H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
F	75	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.1	<1.2+	(-)	(-)
F	73	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.2	<1.2+	(-)	(-)
M	75	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)
M	79	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/G	-	5.1	(-)	(-)	(-)
M	73	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/G	+	6.7	(-)	(-)	(-)
M	67	wild(Y)	Mix(L=M)	wild(D)	T/G	+	6.4	<1.2+	(-)	(-)
M	82	Mix(Y<<H)	wild(L)	wild(D)	T/T	-	6.8	(+)	(+)	(+)
M	82	wild(Y)	Mix(L=H)	wild(D)	T/T	-	5.3	(-)	(-)	(-)
F	81	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/G	+	6.0	(-)	(-)	(-)
F	85	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	6.7	(-)	(-)	(-)
F	85	Mix(Y=H)	Mix(L=H)	wild(D)	T/T	-	5.7	(-)	(-)	(-)
M	80	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	5.8	(-)	(-)	(-)
M	76	Mix(Y=H)	wild(L)	wild(D)	T/T	+	5.5	(-)	(-)	(-)
F	72	wild(Y)	wild(L)	Mix(D=V)	T/G	+	6.6	(-)	(-)	(-)
F	76	wild(Y)	wild(L)	Mix(D=V)	T/T	+	6.4	(-)	(-)	(-)

(3) 安全性の検討：

グレード1, 2の軽微な有害事象は、肝機能障害14人 (15%)、発熱4人 (4.3%)、鼻咽頭炎4人 (4.3%)、頭痛4人 (4.3%)、下痢2人 (2.1%)、搔痒感、蕁麻疹2人 (2.1%)、脱毛1人 (1%) が認められ、グレード3の有害事象は肝機能障害1人 (1%) に認められた (表4)。

表4. 有害事象

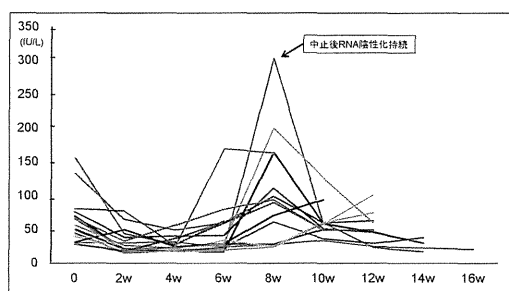
有害事象	グレード1,2, n(%)	グレード3, n(%)
肝機能障害	14 (15%)	1 (1%)
発熱	4 (4.3%)	-
鼻咽頭炎	4 (4.3%)	-
頭痛	4 (4.3%)	-
下痢	2 (2.1%)	-
搔痒感、蕁麻疹	2 (2.1%)	-
脱毛	1 (1%)	-

肝機能障害出現患者 (n=15) は、投与開始3週目から肝機能障害が出現し、6週から8週に多く認められた。また経過中好酸球増加を認める症例が66%に認められた (表5, 図2)。

表5. 肝機能障害出現患者 (n=15)

性別	年齢	体重 (kg)	肝臓病	IL28B	Y93H	L31M	D163	トランスアミナーゼ	トランスビリルビン	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Eos(%) 最大値
F	73	38	CH	T/G	wild	wild	wild	3W	12W	76	41	9.1
F	77	57	Lc	T/G	wild	wild	wild	8W	8W	379	303	8.0
M	64	58	CH	T/G	wild	wild	wild	9W	15W	120	112	8.0
F	63	43	CH	T/T	wild	wild	wild	8w	9W	164	139	2.0
M	66	63	Lc	T/T	wild	wild	wild	8W	11W	90	73	17.3
F	69	62	CH	T/T	wild	wild	wild	8W	8W	46	61	14.2
F	65	56	CH	T/T	wild	wild	wild	11W	13W	69	101	3.7
M	64	50	CH	T/T	wild	wild	wild	9W	9W	51	60	2.4
F	70	43	CH	T/T	wild	wild	wild	6W	11W	75	94	16.9
M	60	73	CH	G/G	wild	wild	wild	7W	7W	139	200	4.6
M	62	73	CH	G/G	wild	wild	wild	6W	6W	89	111	6.6
F	83	42	CH	T/T	wild	wild	wild	4w	5W	80	54	34.2
F	78	54	CH	T/G	wild	wild	wild	6W	6W	182	169	9.2
M	76	43	CH	T/T	Met(Y+H)	wild	wild	6W	6W	55	61	0.5
F	66	69	CH	T/T	wild	wild	wild	2W	2W	86	93	5.4

図2. 肝機能障害出現患者 ALT経過 (n=15)



D. 考察

当科における daclatasvir/asunaprevir 経口2剤併用療法の開始患者背景は女性が多く、肝硬変患者が18%、耐性変異は開始患者中24%に認められた。

観察期間の中央値が11ヶ月ではあるがHCV-RNA陰性化は良好に得られている。

有害事象もグレード1, 2の軽微なものであった。

E. 結論

当科における daclatasvir/asunaprevir 経口2剤併用療法の初期治療成績を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug 5. doi: 10.1111/jgh.12706. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) 河野博孝, 保田和毅, 山下 賢, 山口敏紀, 山口 厚, 桑井寿雄, 高野弘嗣. 当院における telaprevir+peginterferon+ribavirin 3剤併用療法の治療成績. 第18回日本肝臓学会大会

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者における
HBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について

研究分担者 肱岡 泰三 国立病院機構大阪南医療センター 統括診療部長

研究要旨 B型慢性肝炎の病態の研究及び治療法の進歩により、HBs抗原量とHBcr抗原量は、肝細胞内のHBV (cccDNA) の活動性を反映し、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者の治療効果判定・予測に重要な指標と考えられ最近注目されている。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にて加療中のB型慢性肝炎患者108例（男性62例、genotype C 89例、治療開始年齢56.6才）におけるHBs抗原量とHBcr抗原量との関係について検討しその臨床的意義につき評価した。HBs抗原量とHBcr抗原量との間には明らかな相関関係は認められず、HBs抗原量はHBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例においても陰性から1000 IU/ml以上まで幅広く分布していた。また、シスメックス社製のHISCL HBsAg陰性の症例では、より高感度とされる富士レビオ社製のルミパルスHBsAg-HQで再測定しても陰性であったが、HBcr抗原を測定してみると3.0 LogU/ml以上を示す症例が認められた。HBcr抗原の測定感度の改善が必要ではないかと思われた。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標としてHBs抗原陰性化が明示されているが、HBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml以上の症例が存在しこのような症例に対する治療方針を確立する必要がある。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法は、HBVDNA量、ALTを低下させ、肝線維化を改善させるなど有益であるが、中止による再燃リスクが低リスクと判定されたのは16.7%に過ぎず、より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。HBs抗原量80 IU/ml未満の症例の検討から、症例を選べば核酸アナログ製剤を長期投与することでHBs抗原陰性化が達成できる可能性が示唆された。

研究協力者

佐藤康子 国立病院機構大阪南医療センター
臨床検査科 医化学主任
渡邊清司 国立病院機構大阪南医療センター
臨床検査技師長

2000年11月に核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM) が保険適応となり導入された。その後、2004年12月にAdefovir (ADV)、2006年9月にEntecavir (ETV) が導入され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。さらに、Tenofovir (TDF) が2014年3月にB型慢性肝炎治療薬として承認され、治療選択肢が今後拡大するものと期待されている。

A. 背景・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、14年前の

HBs抗原は、HBcr抗原とともに、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、progenomicRNAから逆転写酵素により作成

されることから核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBVの活動性、cccDNA量を反映すると考えられている¹⁾ (図1)。

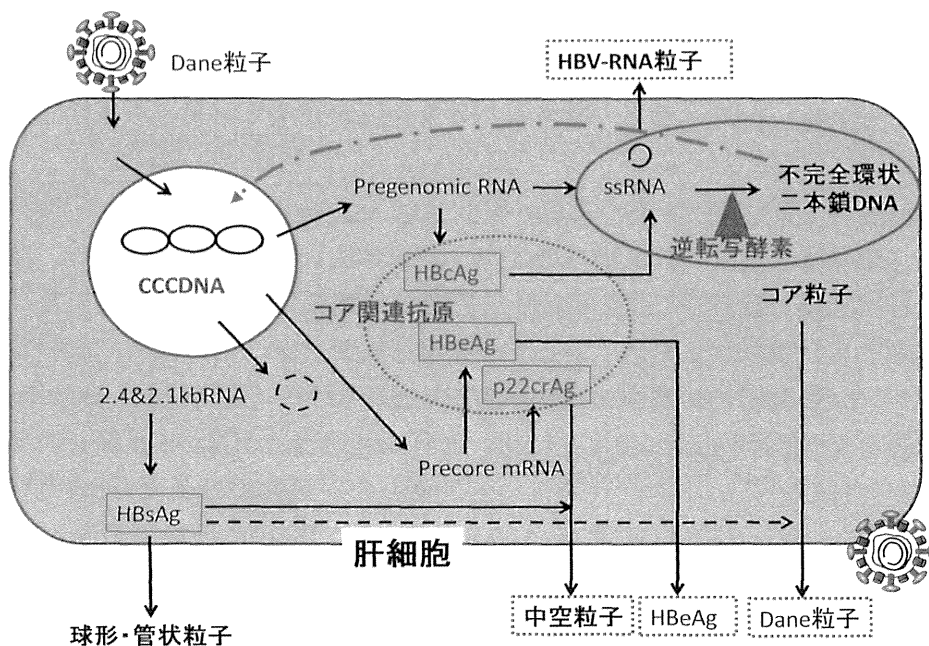


図1. B型肝炎ウィルスの感染・増殖

松本ら²⁾は、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが検出感度以下の場合に、核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクを中止時のHBs抗原量 (<80 、 $80 \leq <800$ 、 $800 \leq$ IU/ml) とHBcr抗原量 (<3.0 、 $3.0 \leq <4.0$ 、 $4.0 \leq$ logU/ml) でスコア化し、予測することが可能であると報告している。日本肝臓病学会のB型肝炎治療ガイドラインにおいても、このスコアリングシステムが採用されている。

このような状況下において、HBs抗原の測定は、HBs抗体やHBc抗体の測定と組合わせて、HBVへの感染状況を判定したり、B型肝炎治療のエンドポイントであるHBs抗原の陰性化を確認するための定性的な役割だけでなく、HBcr抗原定量とともにB型肝炎治療の効果判定や効果予測に有用なマーカーとして近年注目されている。

我々も、B型慢性肝炎患者の診療において、

その治療効果・予後予測の為、HBs抗原量及びHBcr抗原量の変化を重要視し、定期的に測定してきた。

今回は、当科外来において核酸アナログ製剤にて加療中のB型慢性肝炎患者におけるHBs抗原定量とHBcr抗原量との関係について検討しその臨床的意義につき評価することとした。

B. 研究方法

大阪南医療センター消化器科外来において2014年末時点で核酸アナログ製剤を用いて治療しているB型慢性肝炎患者を対象に、性別、HBV genotype、核酸アナログ療法開始年齢、投与核酸アナログの種類、その投与期間、治療開始時のALT、PLT、HBe抗原、HBVDNA量、調査時直近のALT、PLT、HBe抗原、HBVDNA量、HBs抗原量、HBcr抗原量につき検討した。HBs抗原量は、シスメックス社製のHISCL HBsAg (HISCL) にて、

HBcr抗原量は、富士レビオ社製のルミパルス HBcrAgを用いて測定した。また、HISCL HBsAgで測定したHBs抗原量が80 IU/ml未満であった症例に対しては、富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBs抗原量の外注測定を追加した。

C. 研究結果

大阪南医療センター消化器科外来において2014年末時点で核酸アナログ製剤を用いて治療しているB型慢性肝炎患者は108例であり、男性が62例57.4%と男性がやや多かった (表1)。

表1. 患者背景

	性別 (M:F)	62:46
	治療開始年齢	56.6 ± 12.9 (58.5)
	genotype (A : B : C : D : 判定保留)	2 : 6 : 89 : 1 : 4
	治療法 (LAM : LAM+ADV : ETV)	11 : 20 : 77
治療期間 (W)	総投与期間	332 ± 194 (312)
	LAM 単独	553 ± 97
	ADV併用までのLAM	220 ± 157
	ADV併用期間	393 ± 150
治療開始時	ETV単独	232 ± 126
	ALT (IU/L)	204 ± 268 (91)
	PLT (x10 ³ /μl)	14.3 ± 6.0 (13.7)
	HBeAg (+ : -)	48 : 55
直近	HBVDNA (log copies/ml)	6.3 ± 1.6
	ALT (IU/L)	24 ± 16 (20)
	PLT (x10 ³ /μl)	15.2 ± 5.2 (15.2)
	HBeAg (+ : -)	16 : 92
	HBVDNA (<2.1 : ~3 : ~4 : 4~)	99 : 3 : 4 : 2
HBsAg (0 : ~80 : ~800 : 800~IU/ml)	8 : 17 : 37 : 46	
HBcrAg (~3 : ~4 : 4~ Log U/ml)	29 : 29 : 40	

() 中間値

HBV genotypeはAが2例、B 6例、C 89例、D 1例、判定保留 4例と、genotype Cが87.3%を占めていた。判定保留症例には、genotype評価時に既にHBs抗原量が少なかった症例が含まれている。核酸アナログ療法開始年齢は、56.6±12.9才で中間値は58.5才であり、20代3例、30代9例と若年者は少なかった。投与されていた核酸アナログ製剤は、LAM単独が11例で投与期間は553±97Wで、LAM・ADV併用は20例 (ETV耐性後1例を含む) でADV併用までのLAM単独投与期間が220±157W、ADV併用期間が393±150Wであったのに対してETV投与症例は77例と71.2%を占め、その投与期間は232±126WとLAM単独、LAM/ADV併用に比し短かった。治療開始時のALTは204±268 IU/L、PLT 14.3±6.0万/μl、HBe抗原陽性は48例で46.7%、HBVDNA量は6.3±1.6 log

copies/mlであった。一方、2014年末直近のALTは24±16 IU/Lと著明に改善し30 IU/L以下が81例であった。PLTは15.2±5.2万/μlと治療開始時に比し優位 (P<0.05) に増加していた。HBe抗原陽性は16例で32例 (67%) においてHBe抗原陰性化が認められ、HBe抗原陰性は92例であった。HBVDNA量は、99例91.7%で測定感度以下にまで低下し、治療開始1年以上経過した症例で4 log copies/ml以上を示した症例は見られなかった。HBs抗原は80 IU/ml未満が25例でその内8例 (7.4%) で陰性化が達成されていた。80 IU/ml以上800 IU/ml未満が37例で、800 IU/ml以上は46例 42.6%であった。HBcr抗原は3.0 LogU/ml未満が29例、3.0 LogU/ml以上4.0 LogU/ml未満が29例、4.0 LogU/ml以上は40例40.8%であった。

松本ら²⁾の核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスク予測の為のスコアに従い、当院消化器科外来で核酸アナログ製剤を用いた治療実施中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが測定感度以下の78症例につき、HBs抗原量とHBcr抗原量の分布をみると (表2)、総スコア0の低リスク群に属するHBcr抗原3.0 LogU/ml未満かつHBs抗原80 IU/ml未満の症例はHBs抗原陰性の5例を含む13例16.7%であった。1~2の中スコア群は38例であったが、この中にはHBs抗原陰性例3例が含まれていた。3~4の高リスク群は27例34.6%であり、3分の1以上の症例で治療の継続が強く推奨された。

表2. 核酸アナログ療法中でHBeAg(-) かつHBVDNA量 2.1 logcopies/ml未満のB型慢性肝炎患者のHBsAg量とHBcrAg量

	低リスク	中リスク	高リスク	HBcrAg (LogU/ml)			
				<3.0	3.0 ≤ <4.0	4.0 ≤	
	5 (5)	38 (3)	27				
HBsAg (IU/ml)	<80	13 (5)	5 (3)	3			
	80 ≤ <800	7	16	8			
	800 ≤	7	7	12			

核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBs抗原量 (LogIU/ml) を横軸にHBcr抗原量 (LogU/ml) を縦軸にプロットし相関を見てみた (図2)。

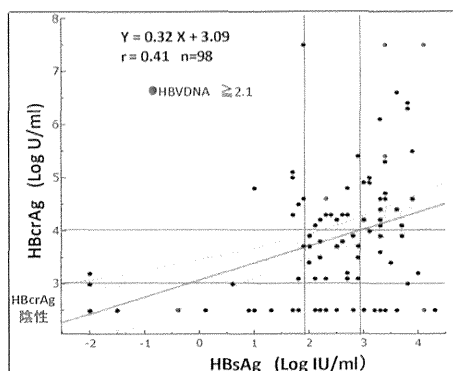


図2. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAgとHBcrAg

肝細胞内cccDNA量を反映するとされるHBs抗原量とHBcr抗原量であるが、2者の間には明らかな相関関係は見いだせず、HBcr抗原測定感度以下の3.0 LogU/ml未満の症例の中にはHBs抗原陰性の症例から10,000 IU/ml以上の症例まで幅広いHBs抗原量を示す症例が含まれていた。一方HBs抗原80 IU/ml (1.9 LogIU/ml) 未満の症例につき着目してみると10 IU/ml (1.0 LogIU/ml) 以上の症例では、HBcr抗原量は3.0 LogU/ml未満から7.0 LogU/ml以上まで幅広く分布していたが、HBs抗原10 IU/ml未満の症例のほとんどでHBcr抗原量は測定感度未満または低値を示していた。

富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQは、従来のHBsAg試薬と異なり検体前処理によりHBV粒子、小型球形粒子ならびに管状粒子のウィルス膜からHBs抗原を遊離させ、担体側抗体としてウィルス膜の外側に露出した抗原部位を認識する抗体 (HBs163 マウスモノクローナル抗体) の他に内側の抗原部位を認識する抗体 (HBs5c3マウスモノクローナル抗体) を使用しており、高感度にHBs抗原を検出することができるとともに、変異が少ないと考えられているウィルス膜内側の抗原部位を捕捉することによりエスケ-

プ変異株等のHBs抗原もより検出しやすいとされている。

そこで、HISCL HBsAg (HISCL) で測定したHBs抗原量が80 IU/ml未満であった25症例のうち20例に対して富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBs抗原量の外注測定を追加し、その測定値を比較検討してみた (図3)。1例でHISCL 76.34 IU/mlに対して、HQ 129.40 IU/mlと大きく乖離した症例が見られたが、HISCLとHQの測定値には良好な相関関係が認められ、この症例を除外して再検討すると極めて強い直線的な正の相関を示していた (図4)。また、HISCLにてHBs抗原陰性と判定された6例では、HQにて全例陰性であった。

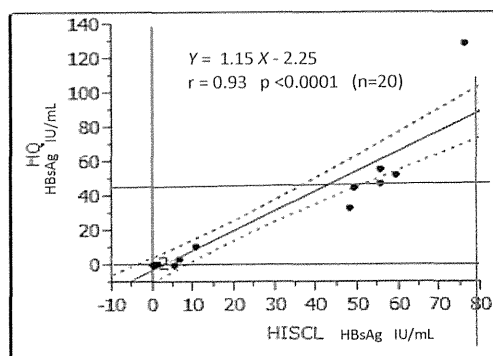


図3. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量HISCL (シスメックス社)とルミパルス HBsAg-HQ(富士レビオ)の比較

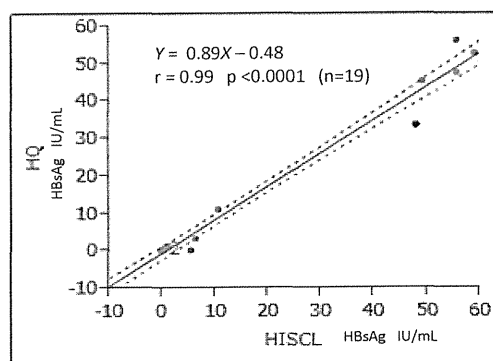


図4. 核酸アナログ製剤治療中のB型慢性肝炎患者のHBsAg量HISCL (シスメックス社)とルミパルス HBsAg-HQ(富士レビオ)の比較

B型慢性肝炎の抗ウィルス療法長期目標はHBs抗原の消失であるが、核酸アナログ療法中にHBs抗原は漸減してくることからHBs抗原量80 IU/ml未満を達成することはHBs抗原陰性化へのmilestoneと位置付ける

ことができる。HBs抗原量が80 IU/ml未満の症例（80未満群）と80 IU/ml以上の症例（80以上群）を比較検討した（表3）。80未満群では男性が18例、女性が7例と80以上群に比して男性が多かった。核酸アナログの総投与期間は80未満群では446±212Wであったのに対して80以上群では301±176Wと80未満群の方が有意に長かった。治療法別では、ETV投与症例の比率が80以上群で高く、ETV単独投与群の治療期間では80未満群は80以上群より長かったが有意差は見られなかった。LAM/ADV併用投与群でADV併用期間が80未満群で有意に長かった。治療開始時のHBe抗原陰性症例が80未満群で多く、HBVDNA量は80未満群で5.5±2.2 log copies/mlと80以上群の6.6±1.8 log copies/mlに比して少なかった。2014年12月直近のALT, PLT値には80未満群と80以上群に有意な差は見られなかった。HBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例は80未満群で80以上群より多かった。

表3. HBsAg 80IU/ml未満症例と80IU/ml以上症例の比較

		HBsAg < 80	HBsAg ≥ 80
性別 (M/F)		18:7	43:38 *
治療開始年齢		59.4 ± 12.4 (61.1)	55.9 ± 12.9 (58.3)
genotype (A:B:C:D判定保留)		2:2:15:1:4	0:4:73:0:4
治療法 (LAM:LAM+ADV:ETV)		4:8:13	6:12:63
治療期間 (W)	総投与期間	446 ± 212 (455)	301 ± 176 (272) *
	LAM 単独	599 ± 95	513 ± 88
	ADV併用までのLAM	153 ± 41	212 ± 99
	ADV併用期間	459 ± 114	349 ± 159 *
	ETV単独	283 ± 186	227 ± 116
治療開始時	ALT	218 ± 274 (82)	201 ± 270 (94)
	PLT	15.2 ± 6.5 (13.5)	14.1 ± 5.9 (14.0)
	HBsAg (+/-)	9:16	37:40 *
	HBVDNA	5.5 ± 2.2	6.6 ± 1.8 *
直近	ALT	24 ± 12 (21)	24 ± 15 (20)
	PLT	15.1 ± 3.8 (14.9)	15.3 ± 5.6 (15.6)
	HBsAg (+/-)	3:22	12:69
	HBVDNA (<2.1:~3:~4:4~)	24:0:1:0	73:3:3:2
	HBsAg (0:~80)	8:17	
	HBcrAg (~3:~4:4~)	14:5:7	15:24:34

*; P<0.05

D. 考察

核酸アナログ製剤のLamivudine (LAM)がB型慢性肝炎の治療薬として保険適応を受けてからはや14年の年月が経過した。その後、ADV, ETV, TDFが認可され、核酸アナログ製剤はB型慢性肝炎患者の予後改善に多大な貢献をしている。当院消化器科にて核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患

者の多くはETVで治療中であるが、初期にLAMで導入された患者の多くは、現在もLAM単独又はLAM耐性が出現したためLAM/ADV併用療法を受けている。この為、LAM単独投与症例の核酸アナログ投与期間は最短で450W、最長で716W、LAM/ADV併用投与症例では、それぞれ453W、712Wと2006年9月に認可されたETV単独投与症例の23W、589W（治験例）に比べて長かった。いずれの治療を行ってもALTはほぼ基準値内で安定し、ほとんどの症例でHBVDNA量は2.1 log copies/ml 未満に抑制されており、十分な抗ウイルス効果が長期間にわたって維持されていることがわかる（表1）。長期投与症例ではPLTの改善が見られ肝線維化の改善も示唆された。一方、治療中にHBs抗原の低下も観察されており、HBs抗原量が80 IU/ml未満にまで達した症例は、HBs抗原陰性例8例を含めて25例（23.1%）であった。これらの症例では、治療継続によりHBs抗原が陰性化する可能性があると思われる。

HBs抗原量が80 IU/ml未満にまで低下している症例とそうでない症例を比較してみると（表3）、80 IU/ml未満の症例では、男性、治療開始時HBe抗原陰性例が多く、治療開始時HBVDNA量が少ないことが示された。一方、投与期間はHBs抗原80IU/ml未満の症例では446Wと80 IU/ml 以上群の301Wと比べて極めて長かった。核酸アナログ療法を長期継続することによってHBs抗原量が低下し、最終的にはHBs抗原陰性化を達成できる可能性が示唆された。しかし、HBs抗原が陰性化した8症例の治療法を見てみるとLAM単独 2例、ETV 6例であり、LAM/ADV併用例は見られなかった。耐性変異ウイルスが出現しているLAM/ADV併用療法を受けているHBs抗原低値の症例に対しては、HBs抗原陰性化をめざして、より強力な抗ウイルス効果が期待できるLAM/TDF又はETV/TDF併用療法への積極的な変更を試みてもいいの

ではないかと思われた。

富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQは、従来のHBs抗原試薬と異なり検体前処理により、HBs抗原と結合している内因性のHBs抗体を遊離・不活化するとともにHBV粒子、小型球形粒子ならびに管状粒子のウィルス膜からHBs抗原を遊離させ、担体側抗体としてウィルス膜の外側に露出した抗原部位を認識する抗体（HBs163 マウスモノクローナル抗体）の他に内側の抗原部位を認識する抗体（HBs5c3マウスモノクローナル抗体）を使用することにより、高感度にHBs抗原を検出することができ、変異が少ないと考えられているウィルス膜内側の抗原部位を捕捉することによりエスケープ変異株等のHBs抗原もより検出しやすいとされ、HBV再活性化高リスク症例等の経過観察に有用ではないかと注目されている。シスメックス社製のHISCL HBsAgにてHBs抗原量が80 IU/ml未満を示した症例で富士レビオ社製ルミパルスHBsAg-HQでのHBs抗原量測定を追加してみると、1例でHQの方がHISCLより高値（129.40 IU/ml：76.34 IU/ml）を示した以外ほぼ同等の測定値であり、高い一致率を示した。HISCLとHQでHBs抗原測定値に乖離のみられた1例は、女性の治療開始時HBe抗原陽性、肝線維化進行症例でLAMで治療開始しその後ADVが併用されていた。その核酸アナログ製剤総投与期間は510Wと長く、治療中にHBe抗原は陰性化していた。直近のHBVDNA量は2.1 log copies/ml未満となっているがHBcr抗原は4.6 LogU/mlと高値を示していた。この症例ではHBs抗原に変異が見られていたためHISCLで低いHBs抗原量を呈したのではないかとと思われる。

CLIA法で測定したHBs抗原量が、無治療で経過観察中に自然消失した症例の血清を、より高感度であるルミパルスHBsAg-HQで測定してみるとHBs抗原消失後も数か月以上陽性を示していたと報告されている³⁾。

我々の核酸アナログ投与症例での測定では、HISCLでHBs抗原陰性を示した症例は、HQでも陰性であった。この理由としては、HISCLがCLIA法より感度がいいとされるCLEIA法であることと、HQでの測定がHISCLでのHBs抗原陰性化が確認されてから1年以上経過していた為と思われる(表4)。今後、治療経過中にHBs抗原がHISCLで陰性化した際には、HQでの再検を実施してみる必要がある。

表4. シスメックス社HISCL HBsAg (HISCL) 陰性症例における富士レビオ社ルミパルスHBsAg-HQ (HQ) でのHBsAg量

性別	治療法	Genotype	核酸アナログ 治療開始年齢	直近のHBsAg量 (IU/ml)		HBcrAg (Log U/ml)	HBsAg陰性化確認時 NA投与期間 (W)	HISCL HBsAg陰性化確認後 HBsAg-HQ測定までの期間(W)
				HISCL	HQ			
1 M	LAM	C	55.4	0.00	<0.0050	<3.0	301	212
2 M	LAM	C	49.6	0.00	<0.0050	<3.0	469	59
3 F	ETV	C	39.0	0.00	<0.0050	3	235	220
4 F	ETV	C	52.4	0.00	<0.0050	3.2	453	137
5 M	ETV	判定保留	63.8	0.00	<0.0050	<3.0	180	247
6 M	ETV	Ae	75.1	0.00	<0.0050	<3.0	36	201

HBs抗原とHBcr抗原は、HBV感染肝細胞核内に存在するcccDNAから作成されるmRNAから合成される産物であり、逆転写酵素阻害薬である核酸アナログ製剤の直接の影響を受けるHBVDNA量と違って、肝細胞内のHBV (cccDNA) の活動性を反映すると考えられている(図1)。しかし、HBs抗原量 (LogIU/ml) を横軸に、HBcr抗原量 (LogU/ml) を縦軸にプロットしてみると(図2)、HBs抗原とHBcr抗原には明らかな相関性は見られず、HBcr抗原が3.0 LogU/ml未満の症例の中にはHBs抗原陰性のものから1000 IU/ml以上の高値を示すものまで認められた。HBcr抗原の測定感度の向上が望まれる。一方、HBs抗原80 IU/ml未満の症例においてもHBcr抗原は様々な値を示していたが、HBs抗原量が10 IU/ml未満の症例に限ればHBcr抗原はほとんどの症例で3.0 LogU/ml未満であった。肝細胞内のcccDNA量が極めて減少してくるのはHBs抗原が10

IU/ml未満になってからではないかと思われる。

松本ら²⁾の核酸アナログ製剤を中止した際の再燃リスクの予測スコアに従い、当院消化器科外来で核酸アナログ製剤を用いた治療実施中のB型慢性肝炎患者でHBe抗原陰性かつ血中HBVDNAが測定感度以下の78症例につき、HBs抗原量とHBcr抗原量の分布をみると(表2)、核酸アナログ製剤中止後の再燃リスクが低い症例はHBs抗原陰性例5例を含めても13例、16.7%であり、多くの症例で核酸アナログ製剤の中止が困難であることがわかる。より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。

一方、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標はHBs抗原の陰性化であると日本肝臓学会の治療ガイドラインにも明記されているが、HBs抗原陰性症例8例中3例でHBcr抗原が3.0 LogU/ml以上であった。このような症例に対して当院では、核酸アナログ製剤を中止せず、継続投与することとし、最終目標をHBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml未満に設定している。B型慢性肝炎治療におけるHBcr抗原の重要性が高まれば、最終治療目標も再検討されるようになるのかもしれない。

E. 結論

HBs抗原とHBcr抗原は、肝細胞内のHBV(cccDNA)の活動性を反映し、核酸アナログ製剤で治療中のB型慢性肝炎患者の治療効果判定に重要な指標と考えられているが、相関関係は認められず、HBs抗原量はHBcr抗原3.0 LogU/ml未満の症例においても陰性から1000 IU/ml以上まで幅広く分布していた。また、HBs抗原陰性の症例においてもHBcr抗原3.0 LogU/ml以上を示す症例が見られた。HBcr抗原の測定感度の改善が必要ではないかと思われる。B型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の最終目標としてHBs抗

原陰性化が明示されているが、HBs抗原陰性かつHBcr抗原3.0 LogU/ml以上の症例に対する治療方針を確立する必要がある。B型慢性肝炎に対する核酸アナログ療法は、HBVDNA量、ALTを低下させ、肝線維化を改善させるなど有益であるが、中止による再燃のリスクが低リスクと判定されたのは16.7%に過ぎず、より高いHBs抗原陰性化率が得られる治療法の開発が望まれる。HBs抗原80 IU/ml未満の症例の検討から、症例を選べば核酸アナログ製剤を長期投与することでHBs抗原陰性化が達成できる可能性が示唆された。

(文献)

- 1) 田中靖人, 溝上雅史: モダンメディア 54(12); 347-352, 2008
- 2) A. Matsumoto, et al. Hepatol Res 2005; 32:173-84
- 3) N. Shinkai, et al. J. Clin. Microbiol. 2013;51: 3484-3491

F. 研究発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

アデホビルによる腎機能障害の検討

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 当院で導入されたアデホビル症例の腎機能障害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
梶本展明 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

アデホビルはラミブジン耐性例に併用投与されているが、容量依存性に腎機能障害を生じることが知られている。

今回当院でアデホビルを導入した症例の腎機能障害についての検討を行った。

B. 対象

2004年1月から2013年9月までに当院でアデホビルを導入した35例中、経過を追っている33例（表1）。

表1. 対象

男性：女性	23:10
CH：LC	15:18
e抗原 陽性：陰性	16:16 (n=32)
年齢	57.7±9.5
HBV-DNA(リアルタイムPCR)	5.6±2.0 logcopies/ml
投与期間(日)	1843.1±1103.8
ラミブジン内服からアデホビル投与までの期間(日)	1382.2±823.0
変異株 YIDD:YVDD:混合	11:13:1 (n=25)

C. 研究結果

導入時よりもeGFRが20%以上低下した症例を腎機能障害ありとした場合、腎機能障害ありは33例中12例の36.3%であった。また、経過中に一度でもeGFR<50となった症例を腎機能障害ありとした場合、腎機能障害ありは33例中15例の45.5%であった（図1）。

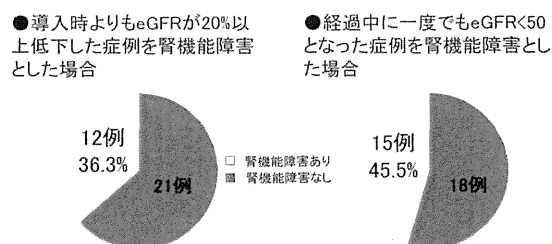


図1. アデホビルによる腎機能障害の頻度

経過中に一度でもeGFR<50となった症例を腎機能障害ありとした場合に、アデホビルによる腎機能障害に関与する因子を検討したところ、単変量解析で有意差を認めたものは、導入時の年齢、ALT、eGFR、背景肝であった（表2）。腎機能障害がある症例で、年齢が高く、導入時のALTが高値、導入時のeGFRが低値、背景肝で肝硬変が多いという結果であった。

表2. アデホビルによる腎機能障害に関与する因子(単変量解析)

	腎機能障害なし (n=18)	腎機能障害あり (n=15)	p
年齢	53.6±8.5	62.6±8.4	0.003
性(M/F)	14/4	9/6	0.268
T-Bil	0.94±1.0	2.0±2.9	0.089
ALB	4.2±0.6	3.7±0.7	0.056
ALT	62.3±47.0	196.1±279.6	0.032
Cr	0.76±0.16	0.87±0.20	0.069
eGFR	81.3±12.4	63.9±13.4	0.0002
血小板	13.8±5.2	13.0±5.7	0.648
HBVDNA	5.3±2.0	5.9±1.9	0.380
背景肝(CH/LC)	11/7	4/11	0.045

多変量解析を行うと、残ったのは導入時のALTとeGFRであった(表3)。

表3. アデホビルによる腎機能障害に関与する因子(多変量解析)

	腎機能障害なし (n=18)	腎機能障害あり (n=15)	p
年齢	53.6±8.5	62.6±8.4	0.113
ALT	62.3±47.0	196.1±279.6	0.010
eGFR	81.3±12.4	63.9±13.4	0.004
背景肝(CH/LC)	11/7	4/11	0.225

腎機能障害によりアデホビルが減量された症例は9例で、2011年以前には減量症例はなく、2011年から減量症例があった。2011年に1例と2014年に2例Fanconi症候群を発症した症例があった(図2)。

2011年以前に減量症例がなかったのは、投与期間の問題かもしれないが、当院で検査結果にeGFRが表示されるようになったのは2009年12月からであり、腎機能障害に気づきやすくなったために2011年以降減量症例が出てきたという可能性も考えられた。

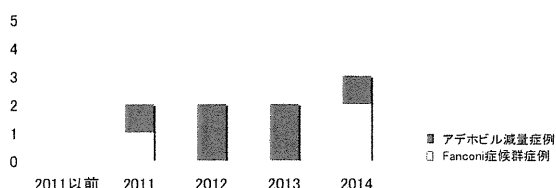


図2. アデホビルが減量された症例

腎機能障害によりアデホビルが減量された9例のうち、減量後6ヶ月以上経過が追えた6例の減量の12ヶ月前からのeGFRの経過を示す(図3)。症例①~④は減量後さらなる腎機能の増悪は認めないが、改善もしていない印象である。症例⑤⑥は減量後比較的改善していた。

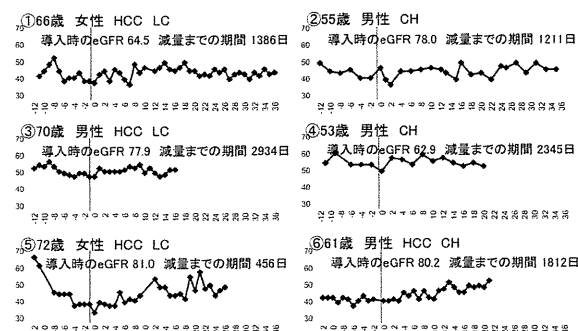


図3. アデホビル減量前後のeGFRの推移

D. まとめ

- ①アデホビルによる腎機能障害は33例中、eGFRが20%以上低下した症例を腎機能障害とした場合12例(36.3%)、eGFR<50となった症例を腎機能障害とした場合15例(45.5%)であった。
- ②33例のうち3例がFanconi症候群を発症した。
- ③アデホビルによる腎機能障害の出現に関与する因子として多変量解析で有意差を認めたものは、導入時のALTとeGFRであった。
- ④アデホビルによる腎機能障害は、減量により改善する症例も認められた。

E. 結語

アデホビル投与症例は、eGFRの推移に注意を払い、腎機能障害を認めた場合には、減量やテノホビルへの変更を検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) The 11th JSH Single Topic Conference
in Hiroshima.

2) 第104回日本消化器病学会九州支部例会

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

ダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の初期治療効果と
有害事象（特に肝機能障害）の検討

研究分担者 小松 達司 国立病院機構横浜医療センター 臨床研究部長

研究要旨 ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）併用療法は、抗ウイルス効果が高く、副作用は少ない治療法として期待されている。今回2014年12月31日までに当院で併用療法を導入したGenotype 1b C型慢性肝疾患30例について、その初期治療効果と有害事象について検討した。HCV陰性化率は、2週で7%（5/30）、4週57%（17/30）、8週96%（26/27）、12週100%（24/24）と良好であり、現在までbreakthrough症例もない。

一方、ALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常は6例（20%）でみられ、そのうち300 IU/L以上の症例が3例であり、1例で中止、2例は休薬後減量再開している。これらの症例では、肝障害出現以前に好酸球増多がみられることから、高齢者、肝線維化進行例で好酸球増多が認められた場合には、より慎重な経過観察が必要と思われる。

研究協力者

野登はるか 横浜医療センター消化器内科
鈴木 大輔 横浜医療センター消化器内科
松島 昭三 横浜医療センター消化器内科
有泉 牧人 横浜医療センター薬剤科
高瀬 昌浩 横浜医療センター地域連携室

も少ないことから、高齢者や合併症を有する症例にも安全な治療法として期待されている。そこで当院での治療導入例の初期治療効果、有害事象（特に肝機能検査異常）について検討した。

B. 研究方法

対象は2014年9月2日～12月31日までに当院でDCV+ASVの投与を開始した30例。男性12例（40%）、女性18例（60%）。年齢は53～80歳（平均年齢71.1±7.5歳）（図1）。

慢性肝炎19例、肝硬変11例。肝細胞癌（HCC）の合併、既往無し28例、HCCの治療歴あり2例（いずれも現在HCCの再発無し）。IFN不適格未治療例12例（その理由は高齢7例、血小板減少2例、精神疾患2例、心疾患1例）。IFN不耐容例3例（皮疹2例、網膜症1例）。前治療無効例15例（従来型IFN 1例、PEG-IFN+RBV 9例、TPV+PEG-IFN+RBV 4例、SMV+PEG-IFN+RBV 1例）。

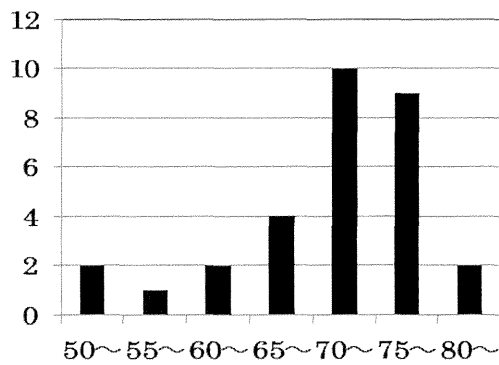
A. 研究目的

2011年11月にNS3/4プロテアーゼ阻害剤Telaprevir（TPV）が、また2013年12月にSimeprevir（SMV）が、ペグインターフェロン（PEG-IFN）とリバビリン（RBV）との3剤併用療法により保険認可となり、genotype 1型C型肝炎の治療効果が飛躍的に向上している。しかし、高齢や合併症などの理由で、3剤併用療法の適応とならない症例も少なからず存在する。一方2014年9月IFNフリーの経口薬2剤ダクラタスビル（DCV）+アスナプレビル（ASV）併用療法が保険認可となり、治療効果が高く、副作用

全例HCV genotypeは1bでHCV RNA量は5.0～7.2 (6.2±0.6) LogIU/mlである。NS5A領域の薬剤耐性変異はダイレクトシーケンス法で測定し、L31の変異例が1例、Y93の変異例はなかった。(薬剤変異がある症例では、患者の強い希望が有る場合以外は、原則DCV+ASV併用療法の対象外とした)

初期治療効果については、治療開始後2,4,8,12週時点のHCV RNA陰性化率について検討した。また有害事象についても検討を行った。

図1 年齢分布

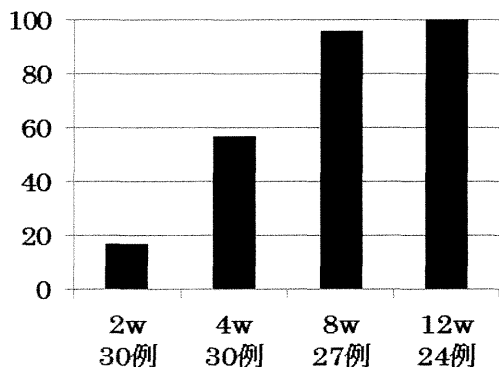


C. 研究結果

1) HCV RNA陰性化率

対象症例30例のうち、有害事象による中止例が2例で、28例が治療継続中である。初期のHCV陰性化率は、2週で7% (5/30)、4週57% (17/30)、8週96% (26/27)、12週100% (24/24) と良好であった。現在までのところbreakthroughを起こした症例はない。

図2 HCV RNA陰性化率(%)



2) 有害事象

主な有害事象は、自覚症状では、発熱4例 (13%)、うち38℃以上が2例。下痢、咽頭痛各2例 (7%)、咳1例 (3%) などであった。臨床検査値の異常では、AST、ALT 100 IU/L以上の肝機能検査異常が6例 (20%)。黄疸出現例や胆道系酵素優位の肝障害症例はなかった。6%以上の好酸球増多が8例 (27%) で認められた。自覚症状が強かった咳の1例と、肝機能検査異常の1例で治療中止に至った。

表1. 肝機能検査異常を認めた6症例

症例	年齢	性	治療開始前		
			血小板 (/ μ l)	ALT (IU/L)	好酸球 (%)
1	79	F	8.2万	112	1.3
2	67	M	12.1万	18	8.8
3	71	M	14.6万	31	3.3
4	66	M	14.7万	42	14.6
5	54	M	13.4万	48	1.8
6	74	F	9.5万	28	2.1

全症例のALT値の推移を図3に示す。ALT 100 IU/L以上の肝障害を認めた6例での肝機能異常 (正常上限値以上) 出現時期は、6週が1例、8週が4例、10週が1例であった。DDW-J2004薬物性肝障害診断基準のスコアリングによれば、7点が3例 (症例1,2,6)、5点3例 (症例3,4,5) であった。ALT 100 IU/L以上300 IU/L未満の3例 (症例3,4,5) では、投与量の変更もなく治療継続しているが、ALT値は改善している。ALTが300 IU/L以上となった3例のうち、症例1は高齢、肝硬変症例のため治療を中止した。ALT値は、速やかに低下し終了後12週の時点でALT正常、HCV RNA陰性を維持している。症例2と症例6では、1週間休薬後、ALT値の改善がみられたため、DCV通常量+ASV 1/2量で治療を再開した。2例ともに現在のところALT値の再上昇はみられていない。