

DNA 量 5.0log 未満と 5.0log 以上例での 5 年後の著効率を比較すると、終了時 5.0log 未満例で有意に長期予後が良好であった(表 5)。ALT の減衰率を表 6 に、HBe 抗原の減衰率を表 7 に示した。これ 45 例の投与終了 5 年後の著効率は 24 週投与群の 90 μ g, 180 μ g でそれぞれ 16%, 21%, 48 週投与の 90 μ g, 180 μ g 群でそれぞれ 31%, 25%で、24 週投与に比し、48 週投与で著効率が高く、かつ 90 μ g 投与群の方が 180 μ g 投与群よりやや優れた著効率であった。治療終了 5 年後の著効率に寄与する因子を単変量解析した成績を表 8, 9 に示した。多変量解析を行うと投与終了 5 年後の著効に寄与する因子は、女性であることと投与終了時に HBV DNA が低値(5.0log 未満)を示すことであった(表 10)。

D. 考察

B 型慢性肝炎治療ではウイルスを排除することが困難であるが、ウイルス量(HBV DNA 量)を持続的に一定以下の量に抑制すると炎症は沈静化(ALT 正常化)し病期の進展と発癌も抑制されることから、治療の第一目標は抗ウイルス剤療法による持続的ウイルス増殖抑制で、最終的には HBs 抗原の陰性化である。HBV carrier の多くは 25 歳頃までに肝炎を発症し、HBe 抗原が消失し、HBV DNA 量が低下し肝炎は沈静化するが、10~15%は 35 歳過ぎてもウイルス増殖が持続し、慢性肝炎から肝硬変・肝癌に進展する危険性が高い。

核酸アナログは強力な抗ウイルス活性を有するが基本的に極めて長期にわたって服用することから、若年者では治療期間が限定されている(基本的には 48 週投与)IFN(Peg-IFN)が第一選択となる。

しかし我が国では HBV carrier の多くは母児感染でしかも遺伝子型 C の感染者が多く、欧米とは感染様式や遺伝子型の分布が大きく異なる。今回我が国で初めて Peg-IFN48 週(一部 24 週)投与例の長期予後を検討したが、著効率は 25%前後で、多変量解析では比較的若年女性患者に有効との結果であった。症例数が少なく結論を述べるには問題があるが、著効を得るにはまず治療終了時に HBV DNA が 5.0log 以下になることが重要で、B 型慢性肝炎への IFN(Peg-IFN)治療においては性、年齢、HBV DNA 量などを考慮し IFN を投与するか核酸アナログを選択するか慎重に考慮すべきである。

E. 結論

B 型慢性肝炎への Peg-IFN α 2a 治療では 24 週間投与よりも 48 週間投与が長期的治療効果が高く、週一回 90 μ g と 180 μ の比較では 90 μ g の方がやや優れていた。長期予後を左右する因子は女性特に 35 歳以下で、かつ治療終了時に HBV DNA 量が 5.0log 未満になっていることであった。

F. 健康危険情報

従来報告以上ものはない。

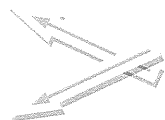
G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shakado S, Sakaida S, Okanoue T, Chayama K, Izumi N, Toyoda J, Tanaka E, Ido A, Takehara T, Yoshioka K, Hiasa Y, Nomura H, Seiki M, Ueno Y, Kumada H. Interleukin 28B polymorphism predicts interferon plus ribavirin treatment outcome in patients with hepatitis virus-related liver cirrhosis: A multicenter retrospective study in Japan. *Hepatol Res* 2014; 44: 983-992
- 2) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERT-2 and CONCERT-3 studies. *J Gastroenterol* 2014; 49: 941-953
- 3) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naive hepatitis C genotype 1 patients in Japan: the CONCERT-1. A phase III trial. *J Hepatol* 2014; 61: 219-227
- 4) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014 Jun 24 doi : 10.1111/hepr. 12375 [Epub ahead of print]
- 5) Kumada H, Sato K, Takehara T, Nakamura M, Ishigami M, Chayama K, Toyota J, Suzuki F, Nakayasu Y, Ochi M, Yamada I, Okanoue T.

Efficacy of telaprevir-based therapy for difficult-to-treat patients with genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. Hepatol Res 2014 Sep 5. Doi: 10.1111/hepr.12416 [Epub ahead of print]

6) Yasui K, Kawaguchi T, Shima T, Mitsuyoshi H, Seki K, Sendo R, Mizuno M, Itoh Y, Matsuda F, Okanoue T. Effect of *PNPLA3*rs738409 variant (I148M) on hepatic steatosis, necroinflammation, and fibrosis in Japanese patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol 2014 in press



1. 学会発表
なし

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

表1. B型慢性肝炎に対するPeg-IFN α 2a投与後5年間の
経過観察研究参加施設(26施設、187症例)

施設名	症例数	施設名	症例数
慶友会吉田病院	8	大阪大学	2
札幌厚生病院	6	大阪医療センター	12
山形大学	2	兵庫医科大学	14
千葉大学	10	明石市立市民病院	9
東京大学	3	川崎医科大学	4
虎の門病院	22	広島大学	7
武蔵野赤十字病院	8	呉医療センター	5
順天堂静岡病院	3	新小倉病院	7
名古屋市立大学	4	福岡大学	5
大垣市民病院	13	飯塚病院	5
京都府立医科大学	4	久留米大学	2
市立池田病院	8	長崎医療センター	10
大阪労災病院	9	鹿児島大学	5

表2. 治療終了後5年間経過観察された138例の背景因子

	Total (138)	Male (85)	Female (53)
Age (y.o.)	36.5 \pm 7.7	37.0 \pm 8.5	35.7 \pm 6.1
Genotype (A,B/C)	8/122	5/78	3/44
Previous IFN treatment (+/-)	34/104	23/62	11/42
Duration of treatment (24W/48W)	50/88	29/56	21/32
Initial dose of IFN (90MU/180MU)	55/81	37/47	18/34
HBeAg (+/-)	101/36	62/23	39/13
HBV DNA level (log copy/ml)	7.14 \pm 1.05	7.13 \pm 1.06	7.17 \pm 1.04
AST (IU/L)	75.8 \pm 54.6	75.0 \pm 51.6	77.0 \pm 59.0
ALT (IU/L)	133 \pm 115	148 \pm 129	109 \pm 82
Albumin (g/dL)	4.23 \pm 0.36	4.23 \pm 0.37	4.23 \pm 0.33
Total bilirubin (mg/dL)	0.73 \pm 0.25	0.76 \pm 0.28	0.68 \pm 0.20
Platelet (x 10 ⁴ / μ L)	19.4 \pm 5.11	18.6 \pm 4.42	20.4 \pm 5.8
AFP (ng/ml)	12.4 \pm 27.6	14.9 \pm 33.4	7.9 \pm 10.5

表3. PEG-IFN α 投与期間、投与量別の5年後著効の割合(男女別)

著効: eAg(-)でALT30以下且つ、開始e+の場合、DNA5以下、
又は開始e-の場合、DNA4以下を半年間持続した場合

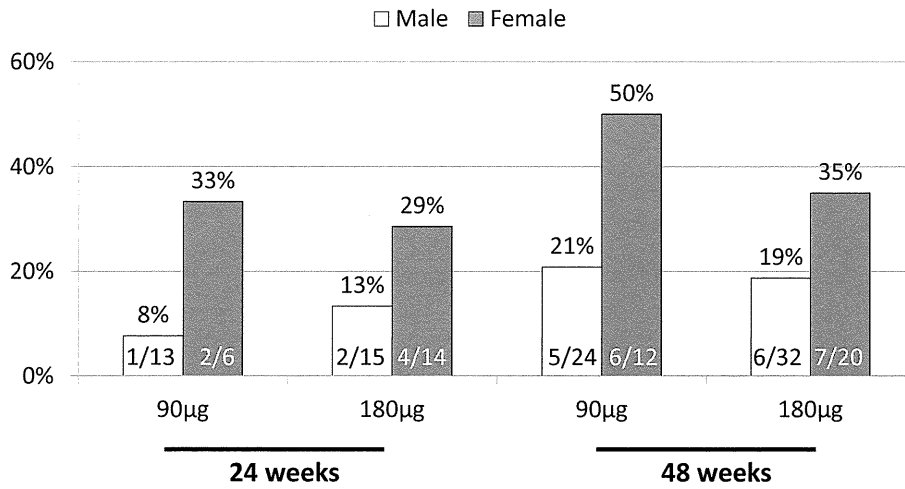


表4. HBVDNA量の推移(減少率)(n=45)

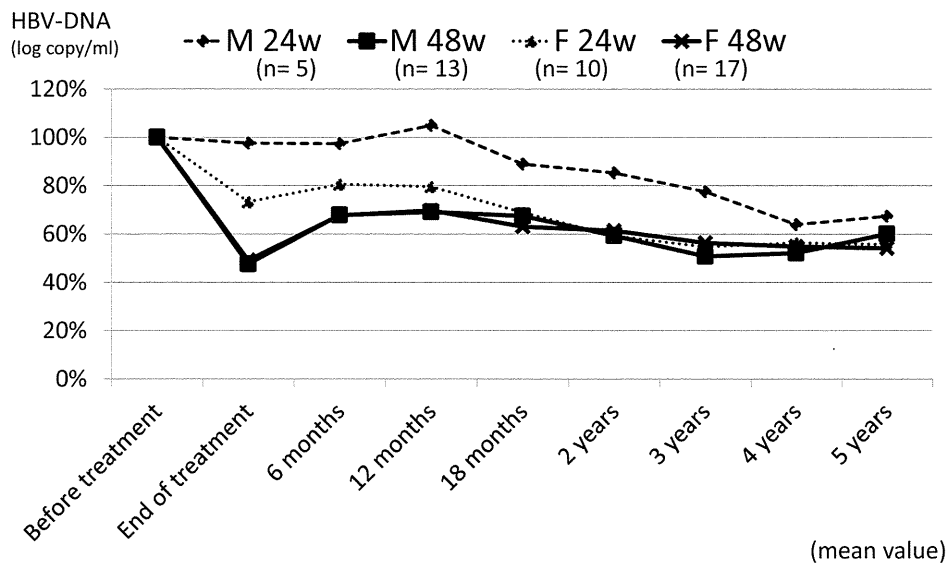


表5. 治療終了時のHBV-DNA levelよりみた5年後著効の割合

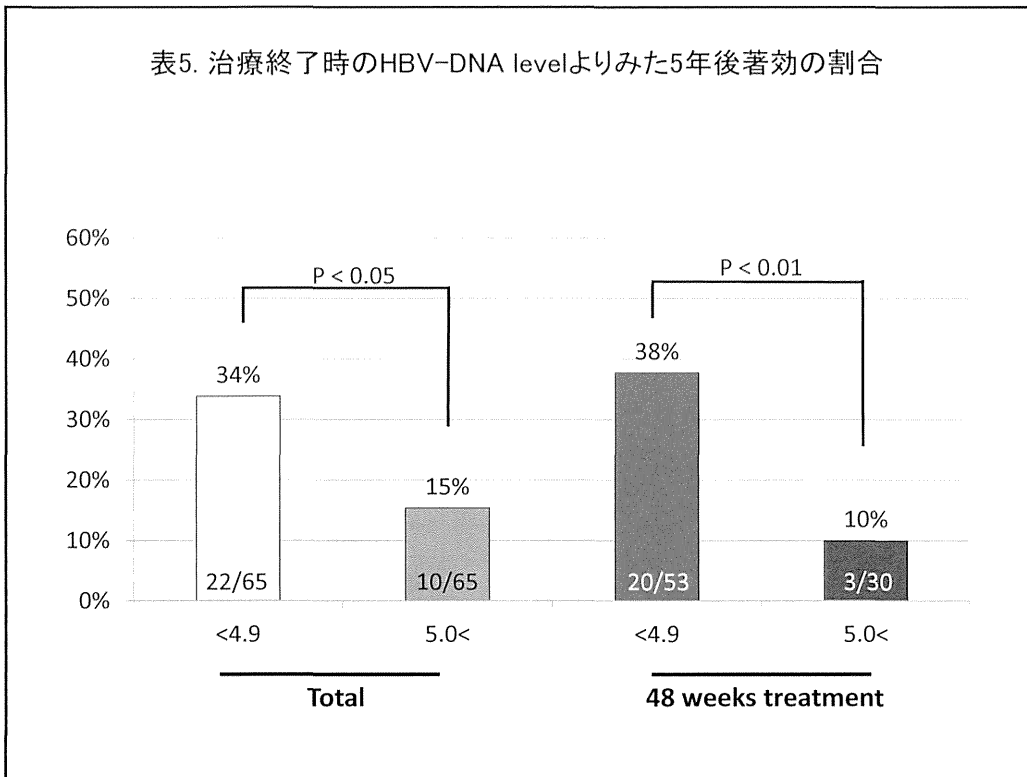


表6. ALT値の推移(減少率) (n=45)

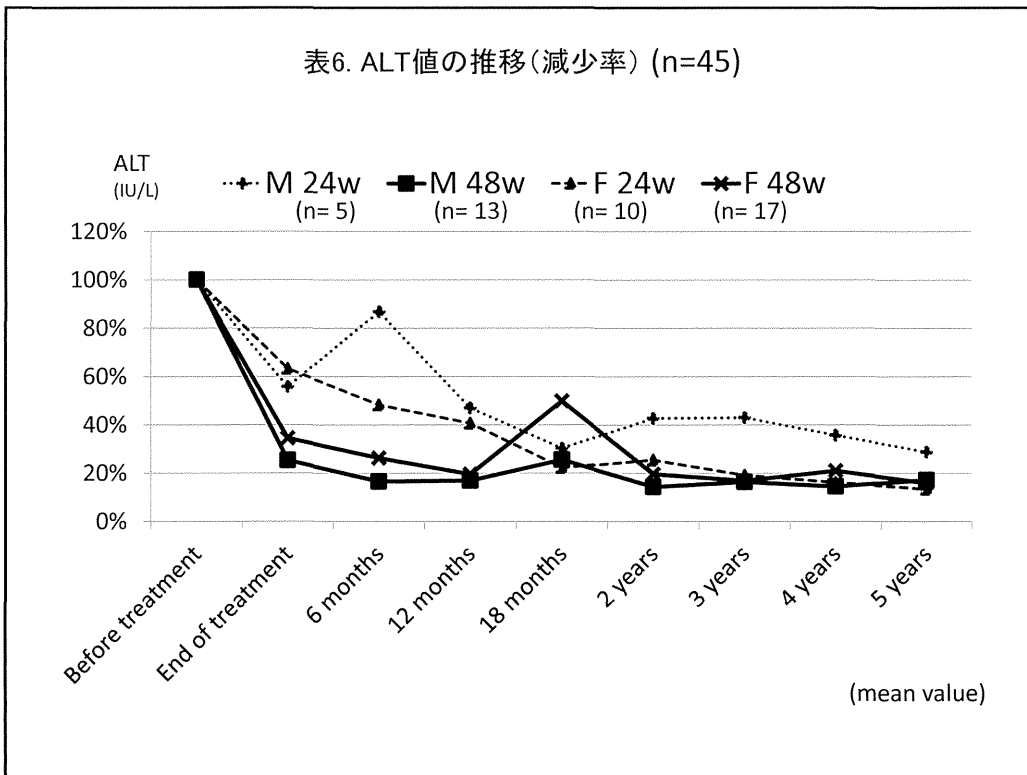


表7. HBe抗原陽性例のHBe抗原量の推移(減少率) (n=31)

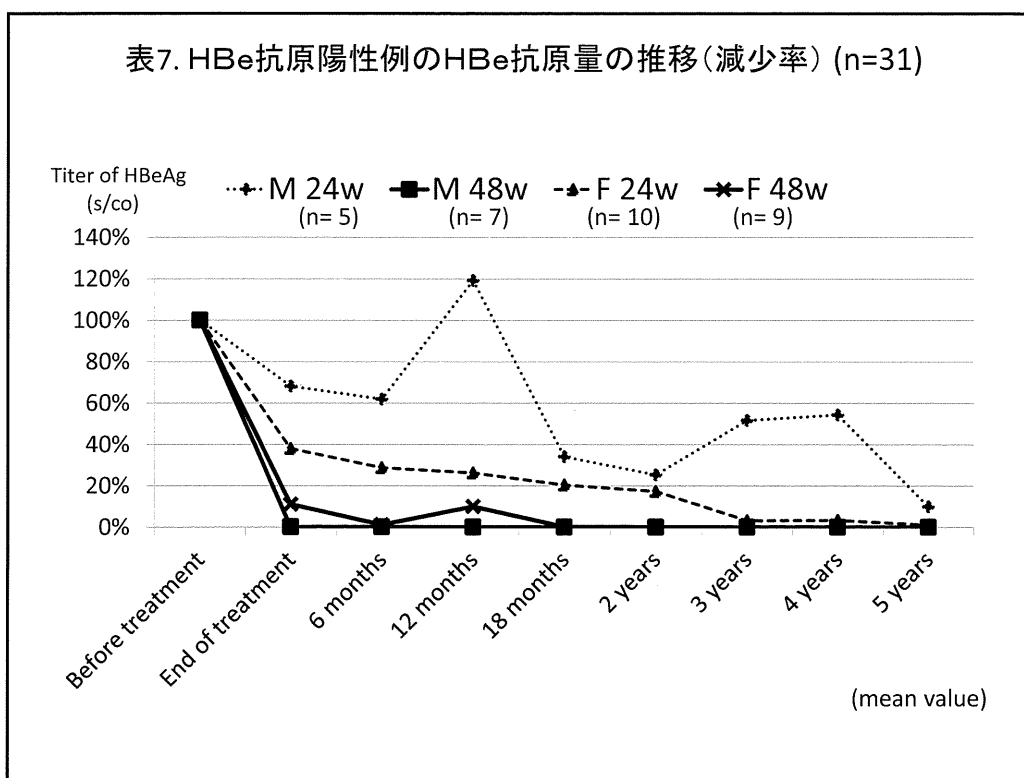


表8. 著効と著効以外に関連する因子の比較(1)

治療終了5年後判定 著効:33例、著効以外(非著効+他治療へ):105例

	著効(33)	著効以外(105)	p
Gender (male/female)	14/19	71/34	0.009
Age (y.o.)	36.2±8.1	36.6±7.5	0.539
Genotype (A,B/C)	3/27	5/95	0.385
Previous IFN treatment (+/-)	6/27	28/77	0.324
Duration of treatment (24W/48W)	9/24	41/64	0.220
Initial dose of IFN (90MU/180MU)	14/19	41/62	0.790
Reduction of IFN dose (+/-)	6/20	28/70	0.577
Total IFN dose (MU)	5254±2164	5410±2373	0.701

(mean ± SD)

表9. 著効と著効以外に関連する因子の比較(2)

	著効(33)	著効以外(105)	p
At enrollment			
HBeAg (+/-)	22/10	79/26	0.465
Titer of HBeAg (s/co)	485±557	573±609	0.636
HBV DNA level (log copy/ml)	6.9±1.2	7.2±1.0	0.044
AST (IU/L)	83±58	73±53	0.330
ALT (IU/L)	132±83	133±123	0.472
Albumin (g/dL)	4.2±0.3	4.2±0.4	0.869
Total bilirubin (mg/dL)	0.78±0.19	0.71±0.27	0.032
Platelet (x10 ⁴ /μL)	19.8±5.6	19.2±4.9	0.692
AFP (ng/ml)	19.0±33.5	10.5±25.3	0.400
HBV DNA level (log copy/ml)			
at end of treatment	4.1±2.1	5.6±2.4	0.002
1 year after end of treatment	4.6±1.7	7.1±1.9	<0.001
3 years after end of treatment	3.5±1.3	4.9±2.5	0.027

表10. 5年後の著効に寄与する因子

Before treatment with PEG-IFNα2a

	Regression coefficient	Standard error	Odds ratio	95% confidence interval		P
Total bilirubin	-0.110	0.081	1.852	0.765	1.050	0.174
HBV DNA level before treatment	0.281	1.547	0.033	0.923	2.051	0.856
Gender	-1.141	0.444	6.592	0.134	0.763	0.010

At end of treatment with PEG-IFNα2a

	Regression coefficient	Standard error	Odds ratio	95% confidence interval		P
Total bilirubin before treatment	-0.073	0.083	0.767	0.790	1.094	0.381
HBV DNA level before treatment	0.624	1.595	0.153	0.669	1.678	0.696
HBV DNA level at end of treatment	0.243	0.110	4.896	1.028	1.581	0.027
Gender	-1.196	0.456	6.875	0.124	0.739	0.009

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

テノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討

研究分担者 中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター部長

研究要旨：テノホビルの腎機能と血清リン値への影響を中心に、多施設による市販後調査を起こった。登録症例は96例であり、初回治療が8例、前治療からの変更が85例であった。初回治療例では血清クレアチニンの軽度の上昇が認められた。変更症例では血清リン値の軽度の低下が認められた。変更症例中62%（53/85）がアデホビルからの変更であったが、それらにおいて血清リン値の低下が認められた。抗ウイルス効果においては、初回治療例、変更症例とも有意な血中ウイルス量の低下が認められ、テノホビルの優れた抗ウイルス効果が示唆された。今後、多数例での長期投与での検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

平成26年よりテノホビルがB型肝炎に対して適応拡大となった。アデホビルでは、腎機能障害（eGFRの低下）や低リン血症が出現するが、テノホビルにおいても同様のことが懸念されている。従って、厚生労働行政において、テノホビルの腎障害と低リン血症の実態を把握し、医療機関などへその情報を提供する必要が生じている。そこで今回、市販後のテノホビル使用例での腎機能障害、低リン血症の頻度の検討を行うこととした。

B. 研究方法

本研究班に所属する10施設より市販後（平成26年5月以降）投与が開始されたB型肝炎症例を登録し、腎機能、血清リン値、肝機能、HBVウイルス量などを、投与開始前とその後の推移（今回は投与開始3ヶ月後）を検討した。なお、本研究は各施設の倫理委員会の承認のもとに行われ、データは提出施設において匿名化された後に収集・解析されている。

C. 研究結果

96症例の登録がなされた（表1）。性別は約2:1で男性が多く、平均年齢は53才、背景肝は慢性肝炎71例と肝硬変25例であった。初回治療は8例で、前治療薬よりテノホビルに変更されたものが85例であった。HBVマーカーについては、HBe抗原陽性は全体の45%であった。

まず、初回投与例の8例について検討を行った（表2）。平均年齢は37才と若く、75%（6/8）がHBe抗原陽性例であり、平均HBV量は7.8 Log/mL、平均ALT値は765 IU/mLと高値であり、セロコンバージョン中で肝炎の活動性が高い症例に多く使用されたものと推測された。

テノホビル使用後は速やかにHBV量とALT値の減少が認められ、各々、平均値は3.9 Log/mLと42 IU/Lへと低下していた（表3）。腎機能に関しては、血清クレアチニンがわずかではあるが、0.72 mg/dLより0.73 mg/dLへ有意に上昇していた（ $p=0.014$ ）（表3）。血清リン値に関しては、有意な変化は認められなかった。

次に、前治療よりテノホビルへの変更があった症例が85例であったが（表4）、平均年齢は55才、慢性肝炎症例が60例、肝硬変症例が25例、HBe抗原陽性が全体の42%であり、平均HBV量は2.9 Log/mLであった。

腎機能に関しては、平均eGFRが64.4より61.0へと低下する傾向を示したが（ $p=0.063$ ）、BUNとクレアチニンには変化は認めなかった（表5）。一方、平均血清リン値については、わずかではあるが、3.1 mg/dLより3.0 mg/dLへ有意に低下していた（ $p=0.032$ ）。なお、平均HBV量に関しても、テノホビルへの変更により1.7 Log/mLへと有意に低下していた（ $P<0.001$ ）。

前治療内容に関しては、表6に示すごとくであるが、その中でアデホビルが使用されていた症例が62%（53/85）に認められた。これらの症例では、平均年齢は60才であるが、すでに変更前に平均クレアチンは1.2 mg/dLとやや高値で、eGFRも55.2と低値であり、平均血清リン値も3.1 mg/dLとやや低値であった（表7）。テノホビル3ヶ月の投与では、腎機能に関しては、有意な変化は認められなかったが、血清リン値は2.9 mg/dLへと有意に低下していた（ $p=0.013$ ）。平均HBV量に関しては、1.9 Log/mLから1.1 Log/mLへとテノホビルへの変更により有意に低下していた（ $p<0.001$ ）。なお、アデホビルよりテノホビルへ変更となった症例の中の75%（40/53）がラミブジン＋アデホビルの併用であったが、これらの症例における腎障害が血清リ

ン値の推移に関しても同様の結果であった。

D. 考察

今回の検討では、初回治療例と前治療からの変更例のいずれにおいても、テノホビル投与により血中HBV量は低下しており、このことはテノホビルの優れた抗ウイルス効果を示すものと考えられた。

腎機能障害と低リン血症に関しては、初回例でクレアチニンが上昇し、変更例で血清リン値が低下しており、テノホビルが何らかの影響を腎機能や血清リン値へ与えているものと推測された。

前治療薬としてアデホビルが使用されていた症例では、すでに軽度の腎障害や低リン血症が存在する傾向にあったが、テノホビルの3ヶ月投与では、少なくともこれらのものの改善は認められなかった。

本邦ではテノホビルは平成27年5月にB型肝炎へ認可となったが、1年間は2週間処方しかできないために96例の症例となったが、平成27年5月からは、長期投与も可能のためにより多数例での検討が可能になるものと期待される。また、今回はテーマの選定(7月)より班会議での発表(12月)までの期間が短かったために、テノホビル投与3ヶ月での検討となったが、今後はさらに長期間での腎機能と血清リン値を含めたデータの解析が可能となる。これらの推移がどうなるのか、特に今後アデホビルからテノホビルへの変更例が増加すると思われるが、アデホビルで低下して腎機能や血清リン値が、テノホビルでどのように変化してくるかは、大変興味を持たれる点である。

また、アデホビルやテノホビルの投与で全例に腎機能障害や低リン血症が出現するわけではないので、今後の症例の増加により、これらの薬剤で腎機能障害や低リン血症を呈する症例の臨床背景も検討を行いたい。

E. 結論

テノホビルは優れた抗ウイルス効果を有していると判断された。テノホビル投与により、血清クレアチンや血清リン値が、軽度ではあるが変動しており、何らかの影響があるものと推測された。今後の多数例での長期投与での検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 登録症例の臨床背景

項目	n = 96	
性別	男性/女性	69/27
年齢	(歳)	53±14
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	71/25
治療歴	初回治療/前治療有	8/85
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	42/52
	HBeAb (+/-)	29/39
	Genotype (A/B/C/D)	2/5/68/1

表2 初回治療例の臨床背景

項目	n = 8	
性別	男性/女性	3/5
年齢	(歳)	37±8.1
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	8/0
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	6/2
	HBeAb (+/-)	1/3
	Genotype (A/B/C/D)	1/0/5/0
	HBV-DNA (Logcopy/ml)	7.8±1.5

表3 初回治療例の検査値の推移

項目	治療開始前 (n=8)	開始後3ヶ月 (n=8)	P value
HBV-DNA (Logcopy/ml)	7.8±1.5	3.9±1.7	0.0095
AST (U/l)	509±663	35.7±13.4	0.027
ALT (U/l)	765±887	42.5±23.3	0.0081
Alb (g/dl)	3.7±0.2	3.9±0.7	0.33
Plt (x10 ³ /mm ³)	18.4±5.3	20.3±6.4	0.031
BUN (mg/dl)	12.0±3.4	11.7±4.0	0.77
Cre (mg/dl)	0.72±0.20	0.73±0.22	0.0145
eGFR (ml/min/1.73m ²)	91.6±28.6	89.1±25.9	0.279
iP (mg/dl)	3.5±0.2	2.7±1.4	0.37

表4 変更症例の臨床背景

項目	n = 85	
性別	男性/女性	64/21
年齢	(歳)	55±14
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	60/25
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	35/48
	HBeAb (+/-)	26/35
	Genotype (A/B/C/D)	1/5/63/1
	HBV-DNA (Logcopy/ml)	2.9±2.9

HBV-DNA: <1.8 = 1.0, <2.1 = 2.0, ≥9.0 = 10として換算

表5 変更症例の検査値の推移

項目	治療開始前 (n=85)	開始後3ヶ月 (n=55)	P value
HBV-DNA (Logcopy/ml)	2.9±2.9	1.7±1.6	0.63x10 ⁻⁵
AST (U/l)	64.1±229	31.5±15.2	0.28
ALT (U/l)	68.1±184	34.9±31.1	0.23
Alb (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.4	0.29
Plt (x10 ³ /mm ³)	20.9±21.0	19.6±16.2	0.72
BUN (mg/dl)	16.3±6.7	17.5±9.2	0.25
Cre (mg/dl)	1.5±4.0	1.1±1.1	0.18
eGFR (ml/min/1.73m ²)	64.4±20.4	61.0±19.3	0.063
iP (mg/dl)	3.1±0.63	3.0±0.76	0.032

表 6 変更前の投与薬剤

前治療内容	n = 85
LAM	6
LAM+ADV	40
LAM+ETV	1
ETV	25
ETV+ADV	13

表 7 ADV よりの変更症例での検査値の推移

項目	治療開始前	開始後3ヶ月	P value
	(n=53)	(n=40)	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	1.9±2.3	1.1±1.2	0.00023
AST (U/l)	30.6±26.6	29.0±14.3	0.52
ALT (U/l)	32.8±39.8	31.4±31.0	0.66
Alb (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.4	0.73
Plt (x10 ³ /mm ³)	21.1±30.9	17.0±5.7	0.42
BUN (mg/dl)	18.2±7.1	19.0±10.1	0.41
Cre (mg/dl)	1.2±0.85	1.3±1.31	0.22
eGFR (ml/min/1.73m ²)	55.2±16.5	54.1±15.9	0.20
iP (mg/dl)	3.1±0.68	2.9±0.83	0.013

項目		n = 96
性別	男性/女性	69/27
年齢	(歳)	53±14
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	71/25
治療歴	初回治療/前治療有	8/85
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	42/52
	HBeAb (+/-)	29/39
	Genotype (A/B/C/D)	2/5/68/1

項目		n = 8
性別	男性/女性	3/5
年齢	(歳)	37±8.1
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	8/0
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	6/2
	HBeAb (+/-)	1/3
	Genotype (A/B/C/D)	1/0/5/0
	HBV-DNA (Logcopy/ml)	7.8±1.5

項目	治療開始前 (n=8)	開始後3ヶ月 (n=6)	P value
HBV-DNA (Logcopy/ml)	7.8±1.5	3.9±1.7	0.0095
AST (U/l)	509±663	35.7±13.4	0.027
ALT (U/l)	765±887	42.5±23.3	0.0081
Alb (g/dl)	3.7±0.2	3.9±0.7	0.33
Plt (x10 ⁴ /mm ³)	18.4±5.3	20.3±6.4	0.031
BUN (mg/dl)	12.0±3.4	11.7±4.0	0.77
Cre (mg/dl)	0.72±0.20	0.73±0.22	0.0145
eGFR (ml/min/1.73m ²)	91.6±28.6	89.1±25.9	0.279
iP (mg/dl)	3.5±0.2	2.7±1.4	0.37

項目		n = 85
性別	男性/女性	64/21
年齢	(歳)	55±14
背景肝	慢性肝炎/肝硬変	60/25
HBVマーカー	HBeAg (+/-)	35/48
	HBeAb (+/-)	26/35
	Genotype (A/B/C/D)	1/5/63/1
	HBV-DNA (Logcopy/ml)	2.9±2.9

HBV-DNA: <1.8 = 1.0, <2.1 = 2.0, ≥9.0 = 10 として換算

項目	治療開始前	開始後3ヶ月	P value
	(n=85)	(n=55)	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	2.9±2.9	1.7±1.6	0.63x10 ⁻⁶
AST (U/l)	64.1±229	31.5±15.2	0.28
ALT (U/l)	68.1±184	34.9±31.1	0.23
Alb (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.4	0.29
Plt (x10 ⁴ /mm ³)	20.9±21.0	19.6±16.2	0.72
BUN (mg/dl)	16.3±6.7	17.5±9.2	0.25
Cre (mg/dl)	1.5±4.0	1.1±1.1	0.18
eGFR (ml/min/1.73m ²)	64.4±20.4	61.0±19.3	0.063
iP (mg/dl)	3.1±0.63	3.0±0.76	0.032

HBV-DNA: <1.8 = 1.0, <2.1 = 2.0, ≥9.0 = 10 として換算

前治療内容	n = 85
LAM	6
LAM+ADV	40
LAM+ETV	1
ETV	25
ETV+ADV	13

項目	治療開始前	開始後3ヶ月	P value
	(n=53)	(n=40)	
HBV-DNA (Logcopy/ml)	1.9±2.3	1.1±1.2	0.00023
AST (U/l)	30.6±26.6	29.0±14.3	0.52
ALT (U/l)	32.8±39.8	31.4±31.0	0.66
Alb (g/dl)	4.2±0.4	4.2±0.4	0.73
Plt (x10 ⁴ /mm ³)	21.1±30.9	17.0±5.7	0.42
BUN (mg/dl)	18.2±7.1	19.0±10.1	0.41
Cre (mg/dl)	1.2±0.85	1.3±1.31	0.22
eGFR (ml/min/1.73m ²)	55.2±16.5	54.1±15.9	0.20
iP (mg/dl)	3.1±0.68	2.9±0.83	0.013

HBV-DNA: <1.8 = 1.0, <2.1 = 2.0, ≥9.0 = 10 として換算

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

内服2剤治療での耐性ウイルスの変異の有無と治療効果

研究分担者 鈴木文孝 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 部長

研究要旨：C型慢性肝疾患患者に対しNS5A製剤DaclatasvirとNS3製剤Asunaprevirの内服2剤を投与した症例の耐性ウイルス変異の有無と治療効果について研究した。対象症例は、DCV+ASV併用療法施行140例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討した。HCV RNA陰性化率（SVR率）は84%、Relapse 14例（10%）、Breakthrough 8例（6%）であった。PCR direct-sequence法でのNS5A aaY93H測定した結果、耐性なしの症例のSVR率は97%であったが、耐性ありの症例はSVR率は54%と低率であった。NS3領域のaaD168、NS5A領域のaaL31とaaY93の3カ所すべてwildの症例でのSVR率は98%と高率であった。副作用中止9例中1例で開始前NS5A領域のaa93Hの耐性ウイルスを認めたが、全例SVRになった。

Daclatasvir + Asunaprevirの内服2剤の治療を行う場合、NS5A・NS3領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいと思われた。Peg-IFN+Ribavirin（24週間）+Simeprevir治療で無効となった例ではNS3領域のD168の耐性が高頻度にみられることから、Daclatasvir+Asunaprevirの治療開始にあたってはD168の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN+Ribavirin（24週間）+Simeprevir治療が終了後少なくとも24週間以上経過してからDaclatasvir+Asunaprevirの治療を開始すべきと思われた。

A. 研究目的

C型慢性肝炎治療は、PEG-IFN+Ribavirin併用療法の時代からプロテアーゼ阻害剤（テラプレビル）、ポリメラーゼ阻害剤（シメプレビル）の時代となりDAA（direct acting antivirals）製剤の使用により薬剤耐性変異による治療効果が懸念されることとなった。この為に今年度は、NS5A製剤DaclatasvirとNS3製剤Asunaprevirの内服2剤を投与する時代になり投与開始時の変異株と治療効果について研究しより最適な治療効果が得られるように研究した。

B. 研究方法

対象患者は1b型C型慢性肝炎140例で年齢は、31-75歳（中央値64.5）歳、開始時のALT値13-3877（50.5）IU/L HCV RNA量は、5.1-7.9（6.7）Log/ml、慢性肝炎118例（84.3%）、IL28B TT80例（57%）と少なく、前治療効果でIFN無効が65例（46%）であった。

（倫理面への配慮）

本治療に際しては各施設の治験審査委員会で承認を得た。また稀に種々の重篤な副作用が出現し治療中止に至ること、あるいは生命予後に影響を及ぼすような副作用が発現する可能性がある

ることを説明し、その危険性が生じた際には直ちに治療を中止することなどの同意を得ている。

C. 研究結果

1. 治療成績

SVRは、118例（84%）、relapse 14例（10%）、breakthrough 8例（6%）であった。

2. NS3, NS5A領域の耐性変異

投与後のNS3, NS5A領域の耐性変異をPCR direct-sequencing法にて測定した結果NS3-aaD168Eは、2例（2%）、NS5A-aaL31M/Iは、5例（4%）、NS5A-aaY93Hは、37例（29%）でありNS5A-aaY93Hの変異が最も高率であった。aaY93Hの変異の有無別にSVR率をみると変異なしでは97%（87/90）であったが、変異ありでは、51%（19/37）と低率であった。PCR direct-sequencing法でY93Hの変異のminor peakも判定した場合のSVR率は、69%（11/16）であったが、major peakのみでは、38%（8/21）であった。aaL31M/Iでは、変異なしでのSVR率は、86%（104/121）であり、変異ありでは、20%（1/5）であった。aaD168Eでは、変異なしでのSVR率は、84%（105/125）であり、変異ありでは、50%（1/2）であった。NS3 aaD168(wild)

で non-SVR; 20 例であった症例の耐性変異は、Y93H 14 例 (70%)、L31M/I, Y93H 4 例 (20%)、L31(wild), Y93(wild) 2 例 (10%) であった。NS3 aaD168, NS5A aaL31, NS5A aaY93 すべて wild であったのは、68% (86/140) であ

D. 考察

Daclatasvir + Asunaprevir の内服 2 剤の治療を行う場合、NS5A・NS3 領域の耐性ウイルスの有無を測定することが望ましいと思われた。Peg-IFN+Ribavirin (24 週間) +Simeprevir 治療で無効となった例では NS3 領域の D168 の耐性が高頻度にみられることから、Daclatasvir +Asunaprevir の治療開始にあたっては D168 の耐性がないことを確認するか、Peg-IFN+Ribavirin (24 週間) +Simeprevir 治療が終了後少なくとも 2 4 週間以上経過してから Daclatasvir+Asunaprevir の治療を開始すべきと思われた。

E. 結論

った。
DCV+ASV 併用療法施行例 140 例で治療前耐性ウイルスの有無と治療効果について検討した。SVR 率は 84% であった。
PCR direct-sequence 法での NS5A aaY93H 測定耐性なし; SVR 率 97%
耐性あり; SVR 率 54%
NS3 aaD168、NS5A aaL31、NS5A aaY93 すべて wild の症例での SVR 率は 98% であった。
副作用中止 9 例では 1 例で開始前 NS5A aa93H の耐性ウイルスを認めたが、全例 SVR になった。

F. 健康危険情報

従来 of 報告以上ものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al.
Once-daily s Daclatasvir Plus sunaprevir for
Chronic HCV Genotype 1b infection.
Hepatology 2014; 59: 2083-91.

2) Phil McEwan, Thomas Ward, Kumada H, et al.
Estimating the Long-Term Clinical and Economic Outcomes of Daclatasvir Plus Asunaprevir in Difficult-to-Treat Japanese Patients Chronically infected with Hepatitis C Genotype 1b. VHRI 2014; 3C: 136-45.

3) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al.

Dual Therapy With the Nonstructural Protein 5A Inhibitor, Daclatasvir, and the Nonstructural Protein 3 Protease Inhibitor, Asunaprevir, in Hepatitis C Virus Genotype 1b-Infected Null Responders. Hepatology 2012; 55: 742-48.

4) Karino Y, Toyota J, Ikeda K, et al.
Characterization of virologic escape in hepatitis C virus genotype 1b patients treated with the direct-acting antivirals daclatasvir and asunaprevir. J Hepatol

2. 学会発表

Clinical utility of NS3/4A protease inhibitor-resistant variant detection for prediction of treatment efficacy in HCV genotype 1. Norio A. Fumitaka S, Yushi S, Taito F, Yusuke K, Hitomi S, Yoshiyuki S, Tetuya H, Masahiro K. Satoshi S, Mariko K, Yasuji A, Kenji I, Hiromitsu K.
AASLD 2014/11/11 Boston.

2. C 型慢性肝炎に対する DAAs 併用療法の治療効果

瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光
第 100 回日本消化器病学会総会 2014/4/24 東京
3. タラタスビル+アスナプレビル 2 剤併用療法の治療効果と治療後長期経過の検討 瀬崎ひとみ、鈴木文孝、熊田博光 第 40 回日本肝臓学会東部会 2014/11/27 東京

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

Ⅲ. 分担研究報告

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）

分担研究報告書

核酸アナログ投与例の HBcrAg および HBsAg の長期経過

研究分担者 松本晶博 信州大学医学部肝疾患診療相談センター 准教授

研究協力者 田中榮司 信州大学医学部内科学第二教室 教授

研究要旨：B型慢性肝炎の病態は経過中ダイナミックに変化するため、HBV 抗原量の変化が自然経過によるものか、治療による変化かを判定することは極めて難しい。今回我々は長期自然経過観察例 141 例と核酸アナログ治療例 246 例について、HBs 抗原量と HB コア関連抗原量の長期経過における実年齢における変化を比較検討した。HBs 抗原量は 35 歳以前では高値を示していたが、それ以降は年率 0.06 log IU/ml で低下する緩徐低下期と 3 log IU/ml で低下する急速低下期が観察された。低下速度は、実年齢とその時の抗原量に規定されていた。核酸アナログ治療例ではいずれの薬剤でも低下率は自然経過群と変わりなかった。自然経過における HB コア関連抗原量は HBe 抗原のセロコンバージョンと共に急速に低下し、その後は一定の速度で緩徐に低下した。低下速度は実年齢とその時点の抗原量に規定されていた。核酸アナログ治療例では、HB コア関連抗原の動きは自然経過例と変わりなかった。核酸アナログ治療では、HBs 抗原量および HB コア関連抗原量に与える影響は限定的である事が示唆された。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎は経過中、HBe 抗原のセロコンバージョン時に肝障害を発症したり、無症候性キャリアーの時期があるなど様々な病態を取る。また、各種抗原量も年齢や病態に合わせてダイナミックに変化することが知られている。そのため、ウイルス肝炎の治療の際に、病態が落ち着くのが自然経過なのか、治療による効果なのかを正確に把握することが極めて難しい。この事は、現在 HBV の自然経過を適切に予測する方法が無いために生じている。今回我々は、B 型肝炎例の HBs 抗原および HB コア関連抗原の長期経過を多数例で解析することにより、自然経過を予測することにより、抗ウイルス剤の治療効果を判定する方法を検討した。

B. 研究方法

対象は、1999 年から 2012 年までに受診した B 型慢性肝炎例 387 例（男性：女性 235：152 例、年齢中央値 46 歳、9 - 85 歳）で経過観察期間の中央値は 3.2 年（1- 22 年）である。内訳は、自然経過例 141 例、治療例 246 例（LAM 91 例、LAM+ADV 40 例、ETV 115 例）である。各症例について 2 点以上の HBs 抗原および HB コア関連抗原の実年齢における経過を、各症例ごとにプロットし、その傾向について解析した。

（倫理面への配慮）

各患者について書面による検体提供の同意を得た。

C. 研究結果

a. HBs 抗原量

HBs 抗原量の自然経過については 35 歳以下では高値を示し、その後徐々に低下し、50 歳を過ぎるとある時点から急速に低下し、消失する例があることが分かった。緩徐低下の速度は 0.06 log IU/ml/year であり、急速低下の速度は 3 log IU/ml/year であった。核酸アナログ治療例の HBs 抗原量の変化は自然経過と一致しており、治療開始後急速に低下する例でも、自然経過と変わりなかった。これは投与する核酸アナログの種類に影響されなかった。

b. HB コア関連抗原量

HBcrAg 量の変化を見ると、HBe 抗原のセロコンバージョンに一致して低下していた。この変化は、年齢を問わずに起こっていた。HBe 抗原消失後は、年齢と共に低下していた。低下の速度は、年齢とその時点の HB コアかんれんこうげん量に依存していた。核酸アナログ症例における HB コア関連抗原量の変化を見ると、セロコンバージョン後の変化は自然経過での変化と一致していた。HB コア関連抗原についても核酸アナログの種類による違いは見られなかった。

D. 考察

自然経過での HBs 抗原量と HB コア関連抗原量は実年齢に合わせて低下していた。その傾向は実年齢とその時点の抗原量に依存して、一定の傾向を示していた。核酸アナログ投与例では、自然経過例の抗原量の変化と遅疑は見られなかつ

った。このことは、核酸アナログ治療で見られる抗原量の変化は、自然経過での変化であって、治療による自然経過への修飾は少ないことが示唆された。

E. 結論

HBs抗原量とHBコア関連抗原量の変化は自然経過で、一定の傾向を示した。核酸アナログ治療でのこれら抗原量の変化に与える影響は、限定的であると思われる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Matsumoto A, Yatsunashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- α sequential therapy in order to discontinue nucleoside/nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2015 (impress)
- 2) Kamijo N, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Ichikawa Y, Kimura T, Komatsu M, Tanaka E. Mutations of pre-core and basal core promoter before and after hepatitis B e antigen seroconversion. *World J Gastroenterol*. 2015, 21:541-548.
- 3) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1-HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. *Hum Immunol*. 2014; 75: 822-826.

2. 学会発表

- 1) 松本 晶博, 梅村 武司, 田中 榮司 B型肝炎抗ウイルス療法の進歩と課題 B型慢性肝炎核酸アナログ治療例におけるシーケンシャル療法の効果判定方法と予測因子の検討. 第100回日本消化器病学会総会

- 2) 梅村 武司, 森田 進, 柴田 壮一郎, 市川 雪, 木村 岳史, 小松 通治, 松本 晶博, 田中 榮司. C型肝炎における肝線維化進展をどう評価し治療するか C型慢性肝炎における非侵襲的肝線維化マーカーと複数回肝生検による肝線維化進行度の評価. 第50回肝臓病学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(※予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特記事項なし。

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

HIV/HBV 重複感染者に対する抗レトロウイルス導入後の HBV の動態

研究分担者 四柳 宏 東京大学生体防御感染症学 准教授

研究要旨：テノホビル（TDF）投与により HBs 抗原が減少するかどうかの検討を HIV との重複感染者を対象として行った。B 型急性肝炎の合併・慢性化を機に抗レトロウイルス（cART）として TDF を導入した 1 例では投与開始 1 年 3 ヶ月後に HBs 抗原が消失した。また、HIV 感染症の診断時に既に B 型慢性肝炎の状態であった 7 症例に TDF を導入したところ、肝硬変・肝細胞癌以外の 5 例で HBs 抗原が陰性化していた。陰性化例 5 例中 4 例は Genotype A の症例であった。HBV Genotype、感染期間、肝病変の進展度などでテノホビルの HBs 抗原減少効果は影響を受けることが考えられた。

A. 研究目的

B 型慢性肝炎の治療の選択肢に 2014 年からテノホビルが加わり、治療方針が大きな変革を迎えようとしている。現在の B 型慢性肝炎のエンドポイントは HBs 抗原消失による肝炎の治癒・生命予後の改善であるが、テノホビルはこのエンドポイントを達成できる可能性があることが欧米から報告されている。

テノホビルは現在 HIV 感染症に対する抗レトロウイルス療法（cART）のバックボーンとして使われており、特に HBV 感染合併例では禁忌がない限り全例に使われている。従って HIV/HBV 重複感染症に対するテノホビルの効果を検討することは HBV 単独感染例における効果を考える上で大切であると考えられる。

今回、当科でテノホビルを含んだ cART を導入した HIV/HBV 重複感染症を対象に、テノホビルの抗ウイルス効果、特に HBs 抗原に対する効果を検証した。

B. 研究方法

当科に現在通院中の HIV 感染症の症例中、cART 導入時に HBs 抗原陽性であった 8 例を対象とした。8 例中 1 例のみが急性肝炎として HBV 感染症が発見されており、残り 7 例は慢性肝炎として HBV 感染症が発見されていた。

現在及び過去のカルテをもとに臨床経過の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本検討にあたっては東京大学医学部倫理委員会の許可を得て行った（東京大学医学部倫理委員会承認番号 2305-(1)「肝炎ウイルス遺伝子・蛋白の多様性と病態との関連に関する検討」）。

C. 研究結果

急性肝炎として HBV 感染症が発見された 3 例の臨床情報を（表 1）に示す。いずれも遺伝子型（Genotype）A であった。3 例中 2 例は自然経過で HBs 抗原が陰性化した。1 例は肝炎発症 6 ヶ月時点で全くウイルス量の減少がなく、テノホビルとエムトリシタビン（FTC）を含んだ cART を開始した（症例 2）。

cART 開始直後から HBV DNA は減少し始めたものの、HBe 抗原は変動がなかった。しかしながら cART 開始 3 ヶ月後から HBe 抗原が急速に減少をはじめ、cART 開始 5 ヶ月後には陰性化した。引き続き cART 開始 1 年 3 ヶ月後には HBs 抗原も陰性化した（図 1）。

慢性肝炎として HBV 感染症が発見された 7 例の臨床情報を（表 1）に示す。7 例中遺伝子型（Genotype）は 4 例で決定されており、いずれも A（1 例は G との共感染）であった。すべての症例でテノホビルとエムトリシタビン（FTC）を含んだ cART が開始された。

7 例中肝硬変の 1 例、肝細胞癌の 1 例では HBs 抗原の消失は得られなかったが、残り 5 例では cART 開始 1 年 5 か月～9 年（中央値 3 年 2 ヶ月）で HBs 抗原まで消失した。

図 2 は症例 3 の経過である。cART 開始直後から HBV DNA が、開始 3 ヶ月後から HBs 抗原が減少し始める経過は図 1 と同じである。その後は HBV DNA、HBs 抗原ともに少しずつ減少を続け、最終的に消失している。

D. 考察

現在日本肝臓学会の B 型肝炎ガイドラインでは、“インターフェロンの治療を第一に考える”としており、その理由としては、“予後の