

厚生科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
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

研究分担者氏名：中牟田 誠、所属 役職：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、血清クレアチニンや血清リン値が、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	開始後3ヶ月	P value
	(n=8)	(n=6)	
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	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 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 (n=53)	開始後3ヶ月 (n=40)	P value
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 ⁶ /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

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。

なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。