

# 肝臓内科レター

28

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年5月8日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第28号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

木々の緑に力強さを感じる日々になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、B型肝炎に対して2番目に登場した核酸アナログ、アデフォビル投与で生じた副作用について述べたいと思います。

## アデフォビルー抗HIV薬として高容量で腎毒性

B型肝炎の画期的な抗ウイルス薬として2000年にラミブジン（ゼフィックス®）が登場しました。副作用がなく、短期的にはすぐれた効果を示しましたが、薬剤に対する耐性株が出現しやすい、という欠点がありました。

アデフォビル（ヘプセラ®）は、ラミブジンと同じく当初抗HIV薬として開発されましたが、HIV感染患者に対する臨床試験での60~120mg/日投与では腎毒性が問題で、12ヶ月で17%と高率に近位尿細管障害を生じたため、実臨床では使えないという結論になっていた薬です（AIDS 15;1695-1700:2001）。この近位尿細管障害の機序は、アデフォビルが排泄経路として、近位尿細管上皮細胞に存在するヒト有機アニオントランスポーター1（human renal organic anion transporter-1; hOAT1=フロセミド、インドメタシン、ペニシリン誘導体などの特定の有機酸を運ぶ輸送蛋白の一つ）によって血中から尿細管細胞内に取り込まれて細胞内濃度が上昇し（J Am Soc Nephrol 11;383-393:2000）、ミトコンドリアを障害するためと考えられています（Hum Pathol 32;734-740:2001）。

多額の開発費が投じられた薬が、目標の疾患に使用できなくなることは製薬会社には大変な痛手ですが、アデフォビルは逆転写酵素阻害剤として作用する核酸アナログ製剤であるため、抗HBV薬としての可能性が残っていました。

## アデフォビルー抗HBV薬としての低容量では腎毒性が低く安全?

HBVの増殖抑制には、HIVに対するほどの薬剤濃度は不要であることがわかっており、まずは、初回治療例のHBe抗原陽性B型肝炎患者に対して行われた第2相の臨床試験（総数515人をアデフォビル30mg/日群、同10mg/日群、プラセボ群の3群に分けた48週の無作為比較試験）で、アデフォビル投与群はHBV増殖を抑制して肝組織の炎症所見を改善させることが確認されました（NEJM 348;808-816:2003）。

### Fanconi症候群:

近位尿細管の障害により再吸収されるはずの**アミノ酸、ブドウ糖、重炭酸無機リン**などが尿中へ過度に喪失し、代謝性アシドーシス、骨軟化症を呈する。

### 後天性Fanconi症候群の主な原因

- ①**重金属**:カドミウム、水銀、鉛、プラチナ
- ②**薬剤**:抗腫瘍薬(シスプラチン、アザチオプリン等)  
抗茵薬(アミノグリコシド)  
抗けいれん薬(バルプロ酸)  
抗レトロウイルス薬など

この試験では、血清クレアチニンは、プラセボ群・アデフォビル10mg/日群では有意差はなかったものの、アデフォビル30mg/日群では48週で平均0.2mg/dlの上昇が認められ、プラセボ群・10mg群では見られない0.5mg/dl以上の上昇例も30mg群では8%あり、中にはFanconi症候群の発症もあったことが報告されました。

同時に発表されたHBe抗原陰性例に対する臨床試験は、アデフォビル投与は10mg/日のみに設定されており、この論文の中ではプラセボ群と比較して有意な腎障害は起

きておらず、10mg/日投与は安全であるとされていました (NEJM 348;800-807:2003)。

これらは新薬の治験なので、当然、製薬会社がサポートして行われています。New England Journal of Medicine 誌は極めて厳密な審査を行うため、記載されたデータに偽りが無いことは間違いないと思いますが、今になって読んでみると、特に腎障害に関する論文での扱い・表現については、製薬会社の意向を忖度したのでは、という感がなきにしもあらず、という印象を受けます。さらに、これらの治験症例のアデフォビル 10mg/日投与群を 64 週間 (中央値) まで経過観察しても、血清クレアチニン 0.5mg/dl 以上の上昇もしくは血清クレアチニン 1.5mg/dl を超える腎障害は出現しなかった、という「アデフォビル 10mg/日投与は安全」とする論文も加えて発表されており (Kidney Int 66;1153-1158:2004)、抗 HIV 薬としての試験で明らかになっていた腎障害が懸念されていたため、このイメージを払拭することが重要視されていたのではないかと思います。

## アラミブジン耐性例へのアデフォビル投与

抗ウイルス薬の効果を確かめるためには、最初に培養細胞を使用します。肝臓領域では肝細胞は継代培養が困難であるため、肝細胞の性質 (アルブミンを合成する、など) をある程度維持した肝細胞癌から採取した細胞株を使用します。そこに、ウイルスを感染させるか、強制的にウイルスの遺伝子を含む DNA を強制的に細胞内に挿入するなどして、培養細胞内で HBV-DNA が増える様子を観察できるようにした培養系を確立したうえで、薬を添加して効果を確認するわけです。アデフォビルは、この *in vitro* (試験管内) の実験系で、変異がない野生株に対してラミブジンと同等の抗ウイルス効果を有するのみならず、ラミブジン耐性株にも有効であることが確認されていました (J Clin Invest 103;1635-40:1999)。

このことから、ラミブジン耐性となった B 型肝炎患者を対象とした 48 週の無作為比較試験が行われ、アデフォビルは HBV 増殖抑制効果、肝障害軽減効果が確認されました (Gastroenterology 126;91-101:2004)。これらの臨床試験の結果から、日本でも 2004 年にラミブジン耐性例へのアデフォビル 10mg/日の投与が認可されました。2000 年のラミブジン登場から 4 年が経過しており、ラミブジン耐性例がすでに多く出現していたために待ち望まれていたのです。HBV 増殖抑制効果も期待どおりで、投与開始後 4 年で 90% 以上の症例を HBV-DNA 3.0 LC/ml 以下に抑えていたと報告されています (Hepatology Res 42;1168-74:2012)。

### 尿細管障害から骨軟化症への 機序と主な検査値異常

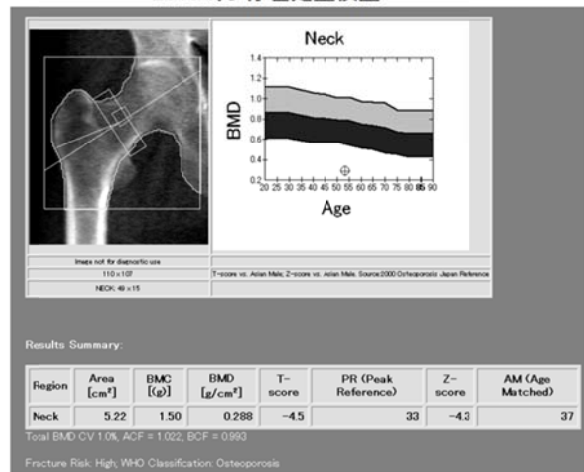
- ①尿細管障害  
(血中尿酸値低下、U-β 2MG 上昇、尿糖陽性)
- ②低 P 血症、骨量低下  
(血中 P 低下、骨塩定量検査で骨密度低下、ALP 高値)
- ③骨折、骨痛、筋力低下 (骨軟化症)

## 長期投与での腎障害 - eGFR 低下と低 P 血症、さらに Fanconi 症候群の出現

アデフォビル投与が長期化し始めると、腎障害についても少しずつ報告され始めていましたが、最初に B 型肝炎に対する臨床試験を行なった症例をさらに長期観察した論文では、軽度の血清クレアチニン上昇が 3% に見られた、とされたのみでした (Gastroenterology 131;1743-51:2006)。さらに経過が長くなると、腎障害について焦点をあてた、より詳細な報告が出現し、腎機能が  $eGFR \leq 50$  ml/分以下に低下する腎障害が発症する相対危険度 (ハザード比) はアデフォビル投与例で 3.94 倍になるという報告がでました (Hepatology 50;727-734:2009)。ただ、ここまでは近位尿細管障害に触れたものはありませんでした。その後、2010 年に国内でアデフォビル 10mg/日投与例での Fanconi 症候群が報告され、始めて近位尿細管障害と低 P 血症について注意喚起されることとなりました (J Viral Hepat 17;123-9:2010)。

症例:50代男性 主訴:下肢痛、歩行困難  
 現病歴:  
 2004年よりLAM開始。2006年BT確認しADV併用開始。  
 2008年からALPが上昇し始めたが、飲酒と肥満による肝障害増悪に伴うものと判断していた。  
 2013年6月から両大腿の筋肉痛で早く歩くことが出来なくなった。  
 2014年12月に歩行困難となり、Fanconi症候群を疑い諸検査施行。

2014.12月 検査所見  
 CBC: WBC 4980/ $\mu$ l Hb 19.0 g/dl Plt 16.5 万/ $\mu$ l  
 生化学: Alb 4.5 g/dl T.bil 0.9 mg/dl D.bil 0.3 mg/dl  
 AST 41 U/L ALT 32 U/L LDH 188 U/L  
 ALP 1515U/L  $\gamma$  GTP 168 U/L BUN 6 mg/dl  
 Cr 1.1 mg/dl UA 2.4 mg/dl Ca 9.5 mg/dl  
 P 1.0 mg/dl  
 尿検査: 尿中  $\beta$  2MG 36842  $\mu$ g/L



ここに提示しているのは、飯塚病院肝臓内科のアデフォビル投与例を全例見直す契機となった、私が担当して Fanconi 症候群を見逃していた患者さんです。大腿骨頸部の骨密度などは、見たこともないくらい低下していましたが、幸いにも骨折にいたらず、核酸アナログ製剤の変更とビスフォスフォネート製剤投与などで軽快されました。実はこの患者さんの診断がつく前に、大腿骨頸部骨折を契機に当院で始めてアデフォビル投与による Fanconi 症候群と診断された方がおられ、副作用報告を行なったあとでした。

現病歴にも記載していますが、ALP 上昇は診断の6年も前から始まっていたにもかかわらず、Fanconi 症候群という鑑別診断が頭になかったために診断が遅くなったわけです。添付文書の副作用としては記載されていましたが、肝臓専門医の多くは、3~4年ほど前までは、アデフォビル投与による腎障害や低P血症、Fanconi 症候群などはそこまで意識していなかったと思います。

この2例の発症を機に、当科での見直しを行う必要があると判断し、アデフォビルを投与されていた全例をスクリーニングし、その結果を学会誌に報告しました(肝臓 57:468-474:2016)。別刷を同封いたしますのでご一読いただけると幸いです。長期投与例では、1/3以上に腎障害と、確認できた半数以上で低P血症を発症していました。データを集計しながら結果に慄然とし、同時に不勉強を大いに反省することになりました。

現在のB型肝炎治療での第一選択薬はテノフォビル(テノゼット®)とエンテカビル(バラクルード®)です。2014年に認可されたテノフォビルにはウイルスの耐性化がほとんど起きないという長所がありますが、構造がアデフォビルに似ており、頻度は相当低いのですがやはり腎障害の報告があるため注意は必要です。

テノフォビルは他の薬に耐性のウイルスに対する効果が良好であるため、ラミブジン+アデフォビルで治療されていた患者さんに対して置換されて処方されることがあります。実はテノフォビルは海外では2008年に認可されており、日本への導入が7年近く遅れました。日本での認可が遅くなった理由は不明ですが、この薬が早く認可されていればアデフォビルによる副作用はかなりの人に起きずに済んだと思われます。ともあれ、まだB型肝炎ガイドラインには明記されていませんが、当科での見直しの結果としては、テノフォビルが使用できるようになっている現時点では、アデフォビルは投与を続けるべき薬ではないと考えています。

次号では、B型肝炎治療での核酸アナログ製剤の治療効果について、当科での集計結果を含めて述べたいと思います。

受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●