HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	慢性B型肝炎患者に対する核酸アナログ治療の腎機能・脂質代謝への影響の検討［全文の要約］
Author(s)	鈴木, 和治
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2538 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14073号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77944
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuharu_Suzuki_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

（要約）

慢性 B 型肝炎患者に対する核酸アナログ治療の
腎機能・脂質代謝への影響の検討

(Effect of Nucleos(t)ide analogues for HBV infected patients
on renal function and lipid metabolism)

2020 年 3 月

北海道大学

鈴木　和治

学位論文

（要約）

慢性 B 型肝炎患者に対する核酸アナログ治療の
腎機能・脂質代謝への影響の検討

(Effect of Nucleos(t)ide analogues for HBV infected patients
on renal function and lipid metabolism)

2020 年 3 月

北海道大学

鈴木　和治

【緒言】

B 型肝炎ウイルス (HBV) は全世界で 4 億人の感染者を有し、肝硬変・肝癌の主要な原因となっている。本邦では、肝癌死亡者は 3 万人前後で推移し、その中で HBV の持続感染に起因する肝癌は全体の約 15%を占め、公衆衛生上の大きな問題となっている。その為、肝硬変への進展、肝発癌抑制のため、日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインでは HBV 感染者に対し、インターフェロンもしくは、エンテカビル (ETV) 、テノホビルジソプロキシル (TDF) といった核酸アナログ製剤の内服治療が推奨されている。しかし、核酸アナログ製剤は高い治療効果、安全性が報告されているが、ほぼ一生涯内服加療が必要であり長期投与による有害事象が懸念されている。近年、HBV 感染者の高齢化により、糖尿病、脂質異常症、高血圧、腎障害といった併存症を有する症例が増加している。さらに、これら併存症を有する症例においては、HBV 関連肝癌が高率に発症する事が報告された。そこで長期内服が必要となる核酸アナログ製剤の腎機能および脂質代謝に与える影響に関する詳細な検討は、臨床上重要であると考えられる。全ての核酸アナログ製剤は腎排泄であり、腎機能により用量の調整が必要である。TDF は尿細管障害のリスクがあり、腎機能低下症例では使用に慎重にならざるを得ず、実臨床において透析及び腎機能障害を有する症例に対しては ETV の使用が推奨されている。しかしながら腎機能障害を有する症例における ETV の長期治療効果ならびに腎機能への影響、透析症例に対する治療効果、安全性は十分に検証されていないのが現状である。

【対象と方法】

2006 年 1 月から 2018 年 1 月までに北海道大学病院 (以下、当院) と研究協力施設からなる NORTE study group にて慢性 B 型肝炎に対し初回治療として ETV による加療を開始された患者を対象とした。治療開始前の腎機能を CKD Stage を用いて G1-2 (eGFR > 60) / G3 (eGFR 30-59) / G4-5 (eGFR<30) / 透析症例と分類し、CKD stage 別に開始 1 年毎の eGFR、生化学的効果 (Alanine aminotransferase (ALT) 正常化率) 、ウイルス学的効果 (HBV-DNA 陰性化率、ウイルス学的無効の検討を行った。

【結果】

今回参加施設において 2006 年から 2018 年に 567 症例が慢性 B 型肝炎に対し ETV で加療された。567 症例中、根治困難な悪性腫瘍症例、HCV、HIV の重複感染症例、臨床データが不十分、通院が 1 年以内であった全 294 症例を除外し、273 症例を解析対象とした。273 症例の年齢の中央値は 57 歳 (20-88 歳) で、全症例のうち 33 症例 (12.1%) が 70 歳以上であった。eGFR をそれぞれの CKD Stage 別にみると 273 例中、CKD Stage G1-2 が 233 症例 (85.3%) 、G3 が 25 症例 (9.2%)、G4-5 が 5 症例 (1.8%)、

透析が 10 症例 (3.7%) であった。線維化別にみると、全症例において FIB-4 index >3.25 の症例は 33.0%であった。また、全症例の観察期間中央値は 5 年 (1-10 年) であった。

治療開始 36 ヶ月後の ALT 正常化率は、全症例中 71.6%であり、CKD Stage 別にみると G1-2 / G3 / G4-5 / HD でそれぞれ 69.0 / 84.2 / 100.0 / 100.0 (%) 、治療開始 36 ヶ月後の HBV-DNA 陰性化率は全症例中 96.2%であり、CKD Stage 別にみると G1-2 / G3 / G4-5 / HD でそれぞれ 96.1 / 100.0 / 75.0 / 100.0 (%) といずれの CKD Stage においても ETV 治療の高い効果を確認できた。また、どの CKD Stage においても 12 ヶ月、24 ヶ月、36 ヶ月と時間を追うごとに、ALT 正常化率、HBV-DNA 陰性化率がともに上昇する傾向がみられた。ウイルス学的無効についても全症例中 2.5%と低い結果であった。

ETV 開始 1 年後と 5 年後の HBs 抗原 (中央値) の変化について全症例ならびに CKD Stage を G1-2 と G3-4-5-HD とに分け比較検討を行った。治療開始 1 年後に評価可能であった全 161 症例において、治療開始前 / 開始 1 年後の変化は、1411.0 / 1240.0 IU/ml (P=0.003) と有意に低下した。CKD Stage G1-2 においても、1550.0 / 1380.0 IU/ml (P=0.014) と有意に低下を認め、CKD Stage G3-4-5-HD は 713.7/534.0 (P=0.061) と低下の傾向を認めた。また、治療開始 5 年後に評価可能であった全 70 症例の治療開始前 / 開始 5 年後の変化は、1958.0 / 869.5 IU/ml (P=0.003) と有意に低下した。CKD Stage G1/2 においても、1916.0 / 907.0 IU/ml (P=0.009) と有意に低下を認め、CKD Stage G3/4/5/HD は 2000.0 / 116.0 (P=0.155) と低下の傾向を認めた。

腎機能障害の有無による効果、患者背景を比較する為に CKD Stage G1-2 と CKD Stage G3-4-5-HD とに分け検討を行った。治療開始前の患者背景として年齢中央値は G1-2 / G3-4-5-HD で 56 / 64 歳 (P<0.001) と CKD Stage G3-4-5-HD 群で有意に高い結果であった。ALT、AST、HBV-DNA の中央値は G1-2 / G3-4-5-HD でそれぞれ、ALT 57 / 37 IU/L (P=0.001)、AST 49 / 33 IU/L (P=0.004)、HBV-DNA 5.9 / 5.1 Log copies/ml (P=0.015) であり、CKD Stage G1-2 群で有意に高い結果であった。治療開始 12 ヶ月後の ALT 正常化率は、G1-2 / G3-4-5-HD で 62.7 / 75.0 (%) (P=0.154)、HBV-DNA 陰性化率は 84.1 / 85.0 (P>0.999)、ウイルス学的無効症例の割合は 2.1 / 5.0 (%) (P=0.273)と、両群間で有意差は認められなかった。

追跡可能であった、非透析全症例と CKD Stage 別 (G1、G2、G3-4) の eGFR の推移を検討した。非透析全症例ならびに CKD Stage G1 と G2 の eGFR は時間経過とともに緩やかに低下を認めたが、CKD Stage G3-4 については低下が認められなかった。5 年間経過を追跡可能であった全 163 症例で治療開始前と治療開始 5 年後の eGFR (中央値) の変化を比較検討した所、非透析全症例では治療開始前 / 治療開始 5 年後の変化では 80.5 / 73.5 mL/min/1.73 m^2 (P<0.001)、ならびに CKD Stage G1-2 においても 82.9 / 74.8 mL/min/1.73 m^2 (P<0.001) と有意な低下を認めた (P<0.001) 。一方で、CKD Stage G3-4 においては、48.8 / 56.0 mL/min/1.73 m^2 (P=0.184) であり、有意な低下は認められ

なかった。

透析全 10 症例において ETV 治療の効果に対し検討を行った。10 症例中 6 症例は男性であった。ETV 導入の理由として、3 症例が肝硬変、2 症例が肝細胞癌発症、1 症例が慢性 B 型肝炎の急性発症、3 症例が腎移植待機、1 症例がステロイド開始における再活性化予防目的であった。全症例で ETV 治療開始 1 年後には HBV-DNA の陰性化がみられ、また全症例において投与継続が困難となる有害事象はみられなかった。

透析の有無による効果、患者背景を比較する為に透析症例と非透析症例とに分け検討を行った。治療開始前の患者背景として ALT、AST、HBV-DNA の中央値は透析症例 / 非透析症例でそれぞれ ALT 20 / 47 IU/L (P<0.001) 、AST 20 / 46 IU/L (P<0.001) 、HBV-DNA 4.1 / 5.9 Log copies/ml (P=0.014) と、透析症例群において有意に低い結果であった。治療開始 12 ヶ月後の ALT 正常化率は、透析症例 / 非透析症例で 90.0 / 63.5 (%) (P=0.102)、HBV-DNA 陰性化率は 100.0 / 83.7 (%) (P=0.371)、ウイルス学的無効症例の割合は 0.0 / 2.6 (%) (P>0.999)と、両群間で有意差は認められなかった。

【考察】

核酸アナログ製剤は高い ALT 正常化率と HBV-DNA 陰性化率が期待でき、かつ薬剤耐性の出現率は低く、現在多くの慢性 B 型肝炎患者に使用されている。しかしながら、核酸アナログ製剤内服により肝臓から HBV を排除する事はできず、ほぼ一生涯内服継続を要する。その為に、長期的な使用による核酸アナログ製剤の有害事象が臨床上問題となる。日本肝臓学会、AASLD (アメリカ肝臓学会) 、EASL (ヨーロッパ肝臓学会) は、慢性 B 型肝炎患者に対する核酸アナログ製剤の第一選択として ETV、TDF、TAF の使用を推奨している。しかしながら、各々の核酸アナログの臨床治験において、腎機能低下症例、透析症例は検討対象から除外されている為に、その効果、安全性は十分に明らかとなっていない。TDF の長期投与は特に高齢者や、元来腎機能障害を有する患者においては有意に腎機能の低下を引き起こすといった報告があり使用に注意を要する。近年登場した TAF は TDF と同様の治療効果が期待できる薬剤であるが eGFR が 15 mL/min/1.73 m^2 未満の腎機能障害を有する症例および透析症例において使用は推奨されていない。以上の点より実臨床において腎機能障害を有する慢性 B 型肝炎患者において ETV の使用が推奨されるが、特に高度腎機能障害および透析症例に対しての治療効果、安全性に関する検討は十分行われていない。

そこで、今回、透析症例を含めた高度腎機能障害を有する慢性 B 型肝炎患者に対する ETV 治療の効果、安全性に着目し検討を行った。結果として、ETV は腎機能によらず、HBV-DNA 陰性化率、ALT 正常化率、ウイルス学的無効については同様の高い効果を示した。さらに、腎機能に応じ ETV の用量を調整したとしても、高い治療効果が期待できる事が初めて示された。

ETV 開始後の腎機能の推移の検討では、腎機能が比較的良好な CKD Stage G1-2 の症例においては、治療開始前と比較し治療開始 5 年後の eGFR は有意に低下が認められた。一方、腎機能障害を有する CKD Stage G3-4 の症例においては eGFR の低下は認められなかった。本検討の全症例の治療開始前の年齢中央値は既報と比較し高く、加齢に伴う腎機能の低下が一因として考察される。ただ CKD Stage G3-4 は CKD Stage G1-2 と比べ年齢中央値が高いといった背景があるにも関わらず、腎機能の低下がみられなかった事は非常に興味深い結果である。それゆえ、慢性 B 型肝炎患者に対する ETV 治療は腎機能障害を有する症例に対し、腎機能の改善といった良い影響を及ぼす可能性が示唆された。一因として腎機能低下がみられた症例には元来 HBV 関連腎症を有し、ETV により HBV の活動性が抑えられ結果として腎機能が改善した事が推察される。しかし、レトロスペクティブな検討ゆえ ETV 開始前に腎生検を行った症例はごくわずかにとどまり、HBV 関連腎症との関連性は不明である。今後、腎機能障害を有する症例に対し腎生検を行った上でのより詳細な検討が求められる。

透析症例に対する核酸アナログ製剤治療の検討はさらに限られており、多くは現在第一選択薬としては推奨されていないラミブジン治療に関する報告である。Ezequiel らは、透析症例 7 症例における ETV 治療の効果について検討を行ったが、1 年以上観察が行われていた症例は 5 症例のみに限られていた。今回の検討では透析 10 症例と非透析 263 症例と比較し ETV は同程度の治療効果を示す事が明らかになった。

以上をまとめると、今回、観察期間中央値が 5 年と既報と比べ長期にわたり検討を行う事できた。さらに、腎機能に基づき ETV の用量を調整したとしても良好な治療効果が期待できる事を初めて示した。また、NORTE study group は本邦における C 型肝炎を有する透析症例へ有効性、安全性のエビデンスを報告してきた。その中で、多くの HBV 感染を有する透析患者を集積し、10 症例といった今まで最多の症例において検討を行う事ができた。

本検討の limitation は、後方視的検討であり、HBV 関連腎症の有無、ETV 開始前の HBV の耐性変異の検討といった臨床データを収集できていない事である。そして、腎機能障害別にみた治療開始前の年齢、ALT 値、HBV-DNA 量といった患者背景に差異があり、それらが治療開始後の比較検討に影響を及ぼしている可能性を否定する事ができない。また、今回、既報と比べ長期にわたり検討を行う事ができたが、核酸アナログ製剤の内服はほぼ一生涯にわたるため、より長期にかつより大多数の症例における前方視的な検討が今後必要であると考えられる。

【結論】

本検討により透析症例および高度腎障害を有する慢性 B 型肝炎患者における ETV 治療は、高い効果を有する事が明らかにされた。