

論文内容要旨

Renal dysfunction and hypophosphatemia during
long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil
therapy in patients with chronic hepatitis B

(B型慢性肝炎に対するアデフォビル長期投与における腎機能障害と低リン血症について)

Journal of Gastroenterology 2014;49(3):470-80.

主指導教員：茶山 一彰 教授

(医歯薬学総合研究科 創生医科学)

副指導教員：田妻 進 教授

(医歯薬学総合研究科 展開医科学)

副指導教員：伊藤 公訓 准教授

(医歯薬学総合研究科 創生医科学)

田中 未央

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景・目的】B型肝炎ウイルスの持続感染によって惹起される肝炎の進行を抑制するため、核酸アナログ製剤及びペグインターフェロン製剤が治療に用いられている。ラミブジン (lamivudine : LAM) は最初に承認された核酸アナログ製剤であり、強力な抗ウイルス効果を有するが、長期投与により高率に薬剤耐性変異株が出現することが問題である。本邦では、LAM 治療中の耐性株出現例に対しては、アデフォビル (adefovir dipivoxil : ADV) の併用投与が推奨されている (論文作成時 2013 年)。ADV は LAM 耐性株に対して有効であるが、一部の症例で腎機能障害が問題となる。しかし、その頻度などの詳細は明らかでない。本研究は、ADV の長期投与による、腎機能障害及び低リン血症の発症頻度とその特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は、2002 年 11 月から 2011 年 12 月の間、LAM 耐性株が出現し、ADV (10 mg/日) を併用投与した B 型慢性肝疾患患者である。ADV の導入後 6 か月以上経過観察可能であり、導入時、腎機能正常 (血清クレアチニン値 < 1.2 mg/dL) であった 292 例を解析対象とした。男性 228 例、女性 64 例、年齢中央値は 47 (25-75 歳) 歳、観察期間中央値は 64.3 (6.0-118) か月であった。ADV 導入後 6 か月ごとの血液検査データについて解析を行った。経過中に血清クレアチニン値が 1.2 mg/dL 以上上昇した症例は、主治医の判断で ADV 投与量を 10mg 隔日に減量した。(1) 腎機能障害 (血清クレアチニン値 \geq 1.2 mg/dL または $eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$) 及び低リン血症 (< 2.5 mg/dL) の累積発症率、(2) 多変量解析による腎機能障害及び低リン血症に寄与する因子、(3) ADV 減量症例における減量後の腎機能と血清リン値の推移、について検討した。

【結果】ADV 内服中、28 例 (9.6%) が腎機能障害 ($eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$) を生じた。ADV 開始時と比較し、 $eGFR$ 値が 20% 以上低下した症例は 126 例 (43.2%) に認められ、そのうち 30% 以上 50% 未満の低下が 54 例 (18.5%)、50% 以上低下した症例も 5 例 (1.7%) で認められた。腎機能障害の累積発症率は、1 年 1.4%、3 年 7.5%、5 年 10.5% であり、 $eGFR$ が開始時と比較して 30% 以上低下した症例の累積出現率は、1 年 5.9%、3 年 16.2%、5 年 22.7% であった。腎機能障害が出現した症例では、ADV 開始後 2 年程度の早い段階から、 $eGFR$ の低下が認められていた。血清リン値については、経過中 73 例 (27.1%) に低リン血症 (< 2.5 mg/dL) が認められた。そのうち 59 例は一時的であったが、14 例では、低リン血症が持続した。低リン血症の累積発症率は、1 年 6.8%、3 年 20.6%、5 年 26.7% であった。多変量解析にて、ADV 内服中の腎機能障害発症に寄与する因子として、年齢 50 歳以上、肝硬変、高血圧が抽出され、低リン血症発症に寄与する因子として、男性、肝臓の既往、開始時リン低値 (< 3.2 mg/dL) が抽出された。腎機能障害により、17 例 (5.8%) で ADV の減量を必要としたが、いずれも減量後に、腎機能、血清リン値とも改善した。また ADV 減量後、いずれの症例においても血中 HBV DNA の再上昇は認められなかった。持続的な低リン血症を呈した 14 例中 2 例において、近位尿細管障害による Fanconi 症候群の発症が認められた。

【考察】ADV の長期投与により、腎機能障害及び低リン血症が認められる場合があり、

Fanconi 症候群の発症も認められた。特に高齢男性や肝硬変、肝癌の既往のある症例では注意を要すると考えられた。ADV 減量症例においては、減量により腎機能及び血清リン値の改善が認められたが、血中 HBV DNA の再上昇は認められなかった。以上から、ADV 内服中は、血清クレアチニン値のみならず、定期的な eGFR 及び血清リン値のモニタリングを行い、腎機能障害出現例や血清リン値低値持続例においては、早期に ADV 減量等による対応が必要と考えられた。