

点以上が 90% 以上, 5~6 点は 80%, 4 点は 56%, 3 点以下は 25% 以下と予測するシステムである。現在, 2004 年以降の症例を基に validation を行っている過程であるが, 肝萎縮の客観的基準の設定など今後の課題が残存している。

一方, 筆者らは劇症肝炎, LOHF 症例をデータマイニングの手法である neural network 法でクラスター解析したところ, 急性肝不全は従来の病型分類とは異なる 3 群に分類されることが判明し, 新たな分類は予後と密接に関連することが判明した³⁰⁾。そこで, 既存の概念から脱却することを目的に, 決定木法, RBF (radial basis function) 法, neural network 法などデータマイニングを用いて予後予測するアルゴリズム作成を開始している³⁰⁾。現在までに決定木法 (Fig. 3) と RBF 法による予後予測モデルが完成しており, 2004 年以降の症例を基に validation を進めている。

なお, 従来法によるスコアシステム (Table 5), データマイニングによる予後予測アルゴリズムの何れの場合でも, 生か死かを画一的に予測する形式で用いるのは適切でないと考え。該当症例のデータを入力すると, 各種予後予測システムによる死亡確率が算出され, これらの率を基に肝移植を実施するかどうかを主治医と家族が相談する。生体肝移植が主体であるわが国には, このような形式が適していると考えられる。将来的にはタワーコンピューターを埼玉医科大学に設置し, 主治医がこれに自由にアクセスして診療情報を入力するとスコアシステム, 決定木法, RBF 法および neural network 法による死亡確率が報告され, 一方では新たなデータベースを基にそれぞれのアルゴリズムをリアルタイムで更新するシステムを確立することを目指している。

おわりに

本稿は厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」(代表研究者: 坪内博仁, 鹿児島大学教授)の劇症肝炎分科会, ワーキンググループ-1 (責任者: 持田 智)において討議されている内容をまとめたものである。ワーキンググループ-1 の構成員は中山伸朗 (埼玉医科大学), 滝川康裕 (岩手医科大学), 多田慎一郎 (慶應義塾大学), 市田隆文 (順天堂大学静岡病院), 内木隆文 (岐阜大学), 矢野公士 (国立国際医療センター国府台病院), 桶谷真 (鹿児島大学) である。また, データマイニング解析等の埼玉医科大学病院で実施している検討には消化

器内科・肝臓内科の中山伸朗, 森吉美穂, 名越澄子および日本 IBM の河村佳洋の各位が関係している。

文 献

- 1) 森 満, Itanai F, Washio S, 他. 難治性肝疾患の全国疫学調査成績. 「厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性疾患の疫学研究班」平成 17 年度報告書」2006, p39-42
- 2) 劇症肝炎の診断基準. 「A 型肝炎, 劇症肝炎: 第 12 回犬山シンポジウム」中外医学社, 東京, 1982, p110-230
- 3) 持田 智, 藤原研司. 今月のテーマ「劇症肝炎, LOHF の現況」: 我が国における劇症肝炎, LOHF の実態. 日本消化器病学会雑誌 2002; 99: 895-904
- 4) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Hepatol Res 2008; 38: 646-657
- 5) 杉本潤一, 内藤智雄, 石木佳英, 他. わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究: 日本急性肝不全研究会 1996 年肝移植適応ガイドライン策定の経緯. 肝臓 2001; 42: 543-556
- 6) Mochida S, Nakayama N, Matsui A, et al. Re-evaluation of the Guideline published by the Acute Liver Failure Study Group of Japan in 1996 to determine the indications of liver transplantation in patients with fulminant hepatitis. Hepatol Res 2008; 38: 970-979
- 7) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全の全国集計 (2000 年). 「厚生労働省特定疾患対策事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成 13 年度報告書」2002, p62-77
- 8) 鈴木一幸, 滝川康裕, 遠藤龍人. 劇症肝炎及び急性肝炎重症型の子後に関する prospective study. 「厚生労働省特定疾患対策研究事業「難治性の肝疾患に関する研究班」平成 13 年度研究報告書」2002, p87-96
- 9) Gibson AES, O'Grady JG, Ede RJ, et al. Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. Hepatology 1986; 6: 288-294
- 10) Sato S, Suzuki K, Takikawa Y, et al. Japanese National Study Group of Fulminant Hepatitis. Clinical epidemiology of fulminant hepatitis in Japan before the substantial introduction of liver transplantation: An analysis of 1,309 cases in a 15-year na-

- tional survey. *Hepatol Res* 2004; 30: 155—161
- 11) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (1999 年). 「厚生省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 12 年度報告書」2001, p34—41
 - 12) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2001 年). 「厚生労働省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 14 年度報告書」2003, p81—90
 - 13) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2000 年). 「厚生労働省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成 13 年度報告書」2002, p87—96
 - 14) 八橋 弘, 矢野右人. 急性ウイルス肝炎. 臨床医: EBM に基づく臨床データブック 2001; 27: 1288—1290
 - 15) 藤原研司, 持田 智. 急性肝不全の診断基準・病型分類・重症度. 内科 2000; 85: 1154—1159
 - 16) Balboni VG, Mallory TB. Viral hepatitis, fulminant, homologous serum type. *N Engl J Med* 1949; 241: 176—178
 - 17) Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970; 3: 282—298
 - 18) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97—106
 - 19) O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273—275
 - 20) Tandon BN, Bernuau J, O'Grady J, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 403—404
 - 21) Lee WM, Squires RH Jr, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401—1415
 - 22) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 他. ①劇症肝炎の診断基準: プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 19 年度報告書」2008, p110—113
 - 23) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 他. ①劇症肝炎の診断基準: プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書」2009, p16—18
 - 24) 坪内博仁, 桶谷 真. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2004 年). 「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 17 年度報告書」2006, p61—69
 - 25) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2005 年). 「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 17 年度報告書」2007, p90—100
 - 26) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2006 年). 「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 17 年度報告書」2008, p83—94
 - 27) O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439—445
 - 28) Bismuth H, Samuel D, Gugenheim J, et al. Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 337—341
 - 29) Emond JC, Aran PP, Whittington PF, et al. Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 96: 1583—1588
 - 30) 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 他. 急性肝不全の予後予測: データマイニングによるアルゴリズムの作成. 「厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書」2009, p100—102

Fulminant hepatitis: Recent problems in Japan

Satoshi Mochida MD & PhD*

Key words: fulminant hepatitis late onset hepatic failure acute hepatitis severe type
liver transplantation

Kanzo 2009; 50: 497—506

Department of Gastroenterology & Hepatology, Saitama Medical University

*Corresponding author: smochida@saitama-med.ac.jp

© 2009 The Japan Society of Hepatology

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

「免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス
再活性化の実態解明と対策法の確立」

(H21-肝炎-一般-002)

平成 21 年度 研究成果報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者 持田 智

(埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科)

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

「免疫抑制薬，抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス
再活性化の実態解明と対策法の確立」

(H21-肝炎-一般-002)

平成 21 年度 研究成果報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者 持田 智
(埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科)

研究組織

研究代表者：	持田 智	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授
研究分担者：				
<評価委員>	楠本 茂	名古屋市立大学	腫瘍免疫内科学	助教
	井戸章雄	鹿児島大学	消化器疾患・生活習慣病学	准教授
	池田健次	虎の門病院	肝臓センター	部長
<血液>	別所正美	埼玉医科大学	血液内科	教授
	檀 和夫	日本医科大学	血液内科	教授
<腎臓>	鈴木洋通	埼玉医科大学	腎臓内科	教授
	浦 信行	手稲溪仁会病院	総合内科	部長
<リウマチ・膠原病>	三村俊英	埼玉医科大学	リウマチ・膠原病科	教授
	山本一彦	東京大学	アレルギーリウマチ学	教授
<腫瘍>	佐々木康綱	埼玉医科大学	国際医療センター腫瘍内科	教授
	藤井博文	自治医科大学	臨床腫瘍科	教授
事務局：	名越澄子	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授

研究経費

平成 21 年度交付決定額：	22,838,000 円
次年度繰越額*：	7,964,000 円

* 平成 21 年度に予定した検査費用のうち上記の金額を厚生労働省の許可を得て翌年度に繰り越した。

諸 言

B型肝炎ウイルス（HBV）の遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在する。このため、HBV キャリアに副腎皮質ステロイドを投与すると血清 HBV-DNA 量が増加し、肝炎を発症することがある。また、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬を投与した際にも、HBV に対する免疫応答が抑制されることで血清 HBV-DNA 量が増加するため、重症の肝炎を発症するリスクを考慮しなければならない。従って、HBV キャリアは無症候性、慢性肝疾患の何れの場合でも、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を投与する際には核酸アナログを投与すべきであることが、消化器・肝臓内科の専門医の間ではコンセンサスになっている。

一方、HBs 抗原が陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性の症例は HBV の既往感染例であり、従来、HBV による肝炎の再発は生じないと考えられてきた。しかし、わが国で 1998 年以降に成人レシピエントに対する生体部分肝移植が普及すると、この考え方は大きく変貌した。HBs 抗体陰性レシピエントで HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植を実施し、術後に免疫抑制療法を開始すると、ほぼ全例で血清 HBV-DNA 量が高値となり、肝炎を発症することが明らかになった¹⁾。また、B 細胞リンパ腫の治療では、リツキシマブと副腎皮質ステロイドを併用したプロトコールが一般化している。リツキシマブは B 細胞数を減少させるため、HBs 抗体陽性の既往感染例に投与すると、その抗体価が徐々に低下し、副腎皮質ステロイド併用時にはウイルス血症を生じて、重症肝炎を併発する可能性があることが報告された²⁾。

「HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性で HBV の既往感染と考えられる症例で、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、リツキシマブなどを投与した際に HBV-DNA が陽性化して発症する肝炎」をわが国では *de novo* 肝炎と称している。その実態に関しては、信州大学が中心となって全国調査を実施したが、通常の B 型急性肝炎に比して重症であり、劇症化する頻度も高率で死亡率が高いことが判明した³⁾。そこで、厚生労働省の特定疾患対策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（研究代表者：坪内博仁教授，鹿児島大学）、肝炎等対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班（研究代表者：熊田博光院長，虎の門病院分院）が中心となって、その予防に関するガイドラインを作成した（図 1）⁴⁾。このガイドラインの作成に際して、その参考となるエビデンスレベルの高い検討が皆無であったため、以下のような肝臓病専門医の経験、意見に依存して作業が行われた。

1. 我が国における HBV 既往感染例の頻度は、50 歳以上の年齢層では約 25% と高率であり、全例で核酸アナログの予防投与を実施するのは医療経済的に困難である。

2. 既往感染例にリツキシマブ、副腎皮質ステロイドを投与する場合に、HBV 再活性化のリスクが最も高いものと考えられる。しかし、これら高リスク群でも HBV 再活性化の頻度は 10%未満と考えられ、これらの対象に限定しても全例で核酸アナログの予防投与の必要はない。
3. 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による「劇症肝炎、LOHF の全国調査」には、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍薬による治療で HBV 再活性化を生じた症例の報告があり⁵⁾、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療は、全てガイドラインの対象とすべきである。
4. De novo の B 型肝炎を発症した症例では、まず、血清 HBV-DNA 量が上昇し、1 ヶ月以上の経過を経てから ALT 値の上昇が認められている⁶⁾。従って、HBV-DNA 量を高感度な PCR モニター法ないし TaqMan PCR 法で月 1 回測定し、検出感度以上になった時点で核酸アナログを投与しても、重篤な肝炎発症は予防可能と推測される。
5. 化学療法終了 8 ヶ月後に HBV 再活性化、肝炎を生じた症例の報告がある。このことから、化学療法終了後も最低 12 ヶ月は血清 HBV-DNA 量をモニターすべきである。
6. 核酸アナログは「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班の作成した B 型慢性肝炎治療のガイドラインに準拠して、エンテカビルを投与するのが望ましい。
7. 核酸アナログ投与の中止は、ラミブジン使用の注意に記載されている基準を最低限満たすべきである。従って、HBe 抗体陽性、HBV-DNA 検出感度以下が 6 か月以上にわたって継続していることを確認した上で中止し、その後は HBe 抗原・抗体および HBV-DNA の測定を 2 週ごとに 4 ヶ月間繰り返して、ウイルスの再燃の有無を確認すべきである。
8. HBV は、そのウイルスマーカー、genotype、遺伝子変異などの組み合わせにより増殖能が異なる⁷⁾。このため、核酸アナログの開始ないしは中止に際しては肝臓専門医に相談し、ウイルスの特性を考慮した治療を実施するのが望ましい。

<引用文献>

1. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. **Transplantation** 1998; 65: 494-499.
2. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. **N Engl J Med** 2001; 344: 68-69.
3. Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. **Intern Me** 2006; 45: 747-748.
4. 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田 智, 阪井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. **肝臓** 2009; 50: 38-42.
5. 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, et al. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2007 年) . 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 20 年度報告書, 2009; pp83-93.
6. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. **Gastroenterology** 2006; 31: 59-68.
7. Kusakabe A, Tanaka Y, Mochida S, Nakayama N, Inoue K, Sata M, Isoda N, Kang JH, Sumino Y, Yatsunami H, Takikawa Y, Kaneko S, Yamada G, Tanaka E, Kato J, Sakaida I, Izumi N, Sugauchi F, Nojiri S, Joh T, Miyakawa Y, Mizokami M. Case-control study for the identification of virological factors associated with fulminant hepatitis B. **Hepatol Res** 2009; 39: 648-656.

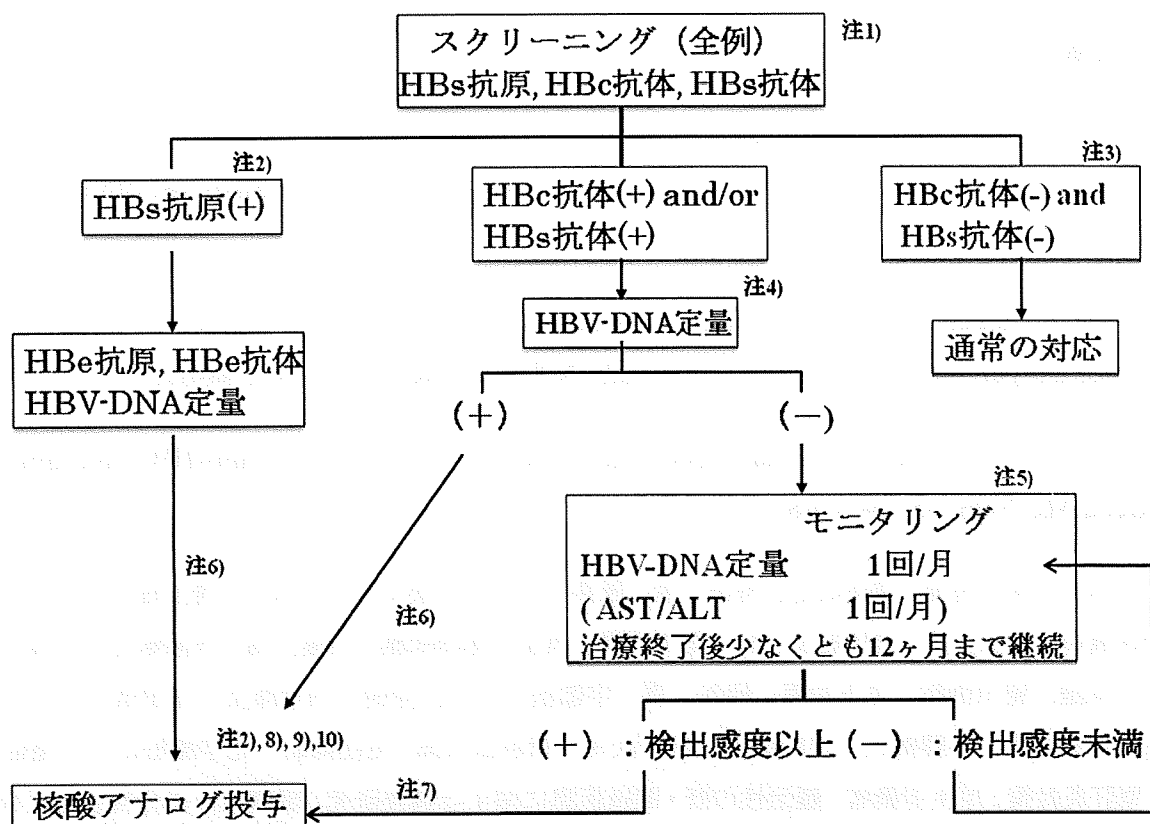


図 1. 免疫抑制・化学療法で発症する B 型肝炎対策のガイドライン⁴⁾

補足：血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログの予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1： CLIA 法で測定することが望ましい。

注 2： 治療にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3： 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定 of 再治療例では抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4： PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

注 5： リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV 再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注 6： 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注 7： 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに

投与を開始する。

注 8： 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注 9： 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。スクリーニング時に HBs 抗原 (+) 例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時に HBc 抗体 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 ヶ月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(3) この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。

注 10： 核酸アナログ投与終了後 12 ヶ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

目 的

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班が作成した「免疫抑制・化学療法で発症するB型肝炎対策のガイドライン」は、高リスク群と考えられているリツキシマブ・副腎皮質ステロイド投与例以外の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療例も対象としているが、その意義は不明である。

そこで、本研究ではリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法をうけるHBV既往感染・キャリア例を対象に再活性化の実態をprospective調査で解明することを目指す

血液、腎臓、リウマチ・膠原病、腫瘍内科などの診療分野で免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬を頻用する研究協力者を組織し、キャリア例および既往感染例を登録する。既往感染例ではHBV-DNAを1ヶ月ごとに高感度TaqMan-PCR法で測定し、再活性化の頻度と治療法との関連を解析する。また、再活性化した既往感染例およびキャリア例はエンテカビルで治療し、その有効性を確認する。以上によって、ガイドラインの有用性を検証するとともに、再活性化例ではウイルス遺伝子の塩基配列を解析し、再活性化に関わるウイルス側要因も解明する。

平成21年度の研究計画

平成21年度は研究協力者による組織を確立し、更に症例の登録方法、検体の回収システム、個人情報管理システムを確定する。また、研究協力者の全施設で倫理委員会の承認を得た上で、平成21年度中に順次症例の登録を開始する。症例の登録は平成22年度も継続し、平成22年度および平成23年度は追跡期間とする。

(1) 対 象

血液、腎臓、リウマチ・膠原病、腫瘍内科の4領域で、新規に免疫抑制・化学療法を実施する患者のうち、HBVのキャリア例（HBs抗原陽性例）及び既往感染例（HBs抗原陰性例のうちHBc抗体ないしHBs抗体が陽性、ただしHBVワクチン接種によるHBs抗体単独陽性例は除く）。

4領域の担当班員（血液：別所，檀，腎臓：鈴木，浦，リウマチ・膠原病：三村，山本，腫瘍内科：佐々木，藤井）がそれぞれ研究協力者を組織する。各領域の組織は、新規に

免疫抑制・化学療法を実施する患者数が年間500例，合計で2,000例になるように設定し，1年間の目標症例数はキャリア例が30例（1.5%），既往感染例が500例（25%）を予定する。

なお，免疫抑制・化学療法に関しては，未治療例を原則とするが，再発例も当該治療が初回の場合を対象とする*。

* 対象となる例：

- ・ 副腎皮質ステロイド投与例に新たに抗リウマチ生物製剤や免疫抑制薬を投与する場合
- ・ First lineの化学療法後に再発して，second lineの治療を実施する場合

* 対象とならない例：

- ・ 多剤併用化学療法で2クール目の同一療法を実施する場合

なお，各領域で対象とする免疫抑制・化学療法の種類に関しては，当該領域の研究分担者が協議して決定し，第1回班会議で事務局および評価委員を担当する研究分担者の同意を得て運営に供する。

(2) 登 録

- 1) 研究協力者は対象例から文書による説明と同意を得た後に必要事項を事務局に登録する。登録に際しては匿名化した情報を所定の用紙に記入し，Faxで送信する。
- 2) 事務局は当該領域の研究分担者およびBML（委託契約機関）に登録情報を連絡する。

(3) 研究方法

A. キャリア例

- 1) 免疫抑制・化学療法開始前の血清検体採取

HBV-DNA量（リアルタイム法：TaqMan法），HBs抗原・抗体，HBe抗原・抗体，HBc抗体，pre-core/core promoter変異（以上は保険診療）
genotype，ポリメラーゼ領域の変異（INVADER法）（以上はBMLに委託）
保存血清（事務局保管）

- 2) エンテカビルによる予防投与をガイドラインに従って実施する（保険診療）。
- 3) 治療中及び免疫抑制・化学療法終了後は、HBV-DNA量、HBe抗原・抗体を1ヶ月ごとに測定する（保険診療）。
- 4) エンテカビルの中止はHBe抗体陽性、HBV-DNA検出感度未満が6か月以上継続した場合に考慮し、中止後はHBV-DNA量、HBe抗原・抗体を2週ごと16週まで、その後は1年まで1ヵ月ごとに測定する（保険診療）。なお、中止後にHBV-DNA量が増加する場合はエンテカビルの再開を考慮する。
- 5) 全経過を通じて2ヶ月ごとに血清を保存する（事務局保管）。

B. 既往感染例（図2）

- 1) 免疫抑制・化学療法開始前の血清検体採取

HBs抗原・抗体，HBe抗体（以上は保険診療）

HBV-DNA量（リアルタイム法：TaqMan法）（BMLに委託）

保存血清（事務局保管）

- 2) 治療開始時から1ヶ月ごとにHBV-DNA量を測定し（BMLに委託），2ヶ月ごとに血清を保存する（事務局保管）。

- 3) HBV-DNA量が「2.1 Log IU/mL未満であるが、シグナルが検出された場合」は血清検体を採取するが、エンテカビルは投与しないで、経過観察（1ヵ月ごとのHBV-DNA量測定）を継続する。その際の血清検体採取：

HBV-DNA量，HBs抗原・抗体，HBe抗原・抗体，HBe抗体，pre-core/core promoter 変異，genotype，ポリメラーゼ領域の変異（INVADER法）（以上はBMLに委託）
保存血清（事務局保管）

- 4) HBV-DNA量が定量検査で測定可能になった時点（2.1 Log IU/mL以上）で、血清を採取するとともにエンテカビルの投与を開始する（保険診療）。調査票はエンテカビル投与例に移る。その際の血清検体採取：

HBV-DNA量，HBs抗原・抗体，HBe抗原・抗体，HBe抗体，pre-core/core promoter 変異（以上は保険診療）
genotype，ポリメラーゼ領域の変異（INVADER法）（以上はBMLに委託）
保存血清（事務局保管）

注：「検出」となった症例はデータの詳細を事務局担当者と研究分担者で評価する。
Genotypeおよびpre-core/core promoter変異などの結果を基に、その後の検査計画（HBV-DNA量測定の間隔など）に関して、変更を連絡する場合がある。

5) 免疫抑制・化学療法が終了した12ヶ月後までは経過観察を継続し、この時点でHBV-DNAが「検出されず」の場合は終了する。

注：登録後に再治療を実施する場合は、初回治療との間隔が12か月以内なら経過観察を継続し、最終の治療から12ヶ月後まで経過した時点で終了する。

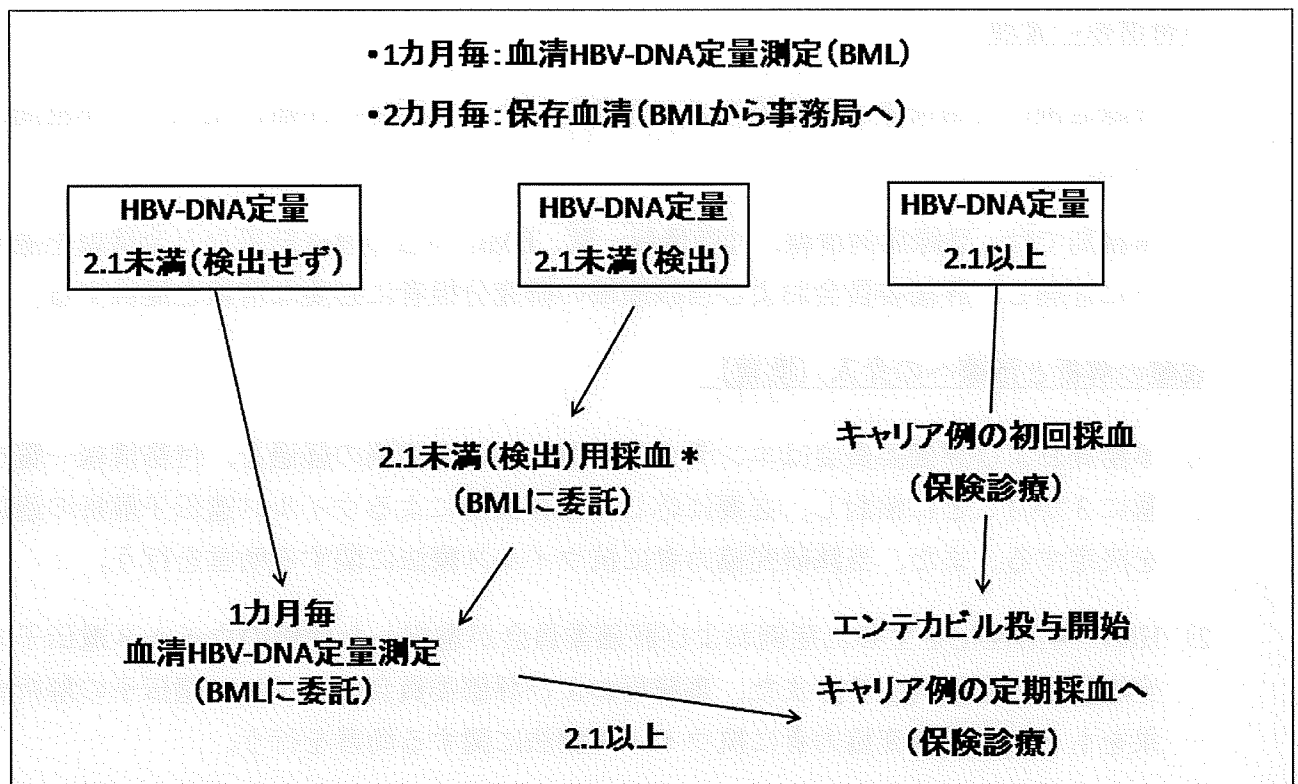


図2. 既往感染例の免疫抑制・化学療法開始後の血清検体採取の流れ

*HBV-DNA定量, HBs抗原・抗体, HBe抗原・抗体, HBc抗体
pre-core/core promoter変異, genotype, ポリメラーゼ領域の変異
保存血清

(4) 事務局および研究分担者の業務分担 (図 3)

検査データの前方視的監視

- 1) BML で測定した HBV-DNA 量などの結果は事務局に報告され、事務局および当該領域の研究分担者が監視する。
- 2) 既往感染例で HBV-DNA 量が測定可能となった場合は、事務局は当該施設で核酸アナログが適正に投与されたかどうかを確認する。
- 3) キャリア例に関しては、事務局は 3 か月ごとに当該施設に連絡し、その間の臨床経過を確認し、必要に応じて調査用紙に記入、事務局への返送を依頼する。

付帯情報の管理

- 1) 登録症例の付帯情報は研究協力者が匿名化した上で所定の用紙に記入して事務局に送る。
- 2) 事務局では、登録症例情報、付帯情報一覧、BML からの検査結果など全情報を匿名下に管理し、評価委員会および当該領域の研究分担者に必要な情報を提供する。

成績の解析と治療への介入 (助言)

- 1) 事務局および評価委員会はエンテカビル開始例の全症例の経過を、付帯情報一覧を基に 3 か月ごとに検討し、必要に応じて保存血清によるウイルス遺伝子解析の適応を決定する。また、当該研究協力者に抗ウイルス療法に関する助言を行う。
- 2) HBV 再活性化を生じた症例および評価委員会が選択した症例のウイルス遺伝子の全塩基配列を解析する。また、事務局および評価委員会はウイルス遺伝子の解析結果をもとに当該研究協力者に抗ウイルス療法に関する助言を行う。
- 3) 保存血清は研究終了 5 年後まで埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科に保存し、B 型肝炎ウイルスに関連した検査にのみ利用する。他の目的で利用する場合は新たに研究計画書、説明同意文書を作成し、当該患者の施設における倫理委員会で審査を行った後に、文書による同意を得ることとする。

研究組織

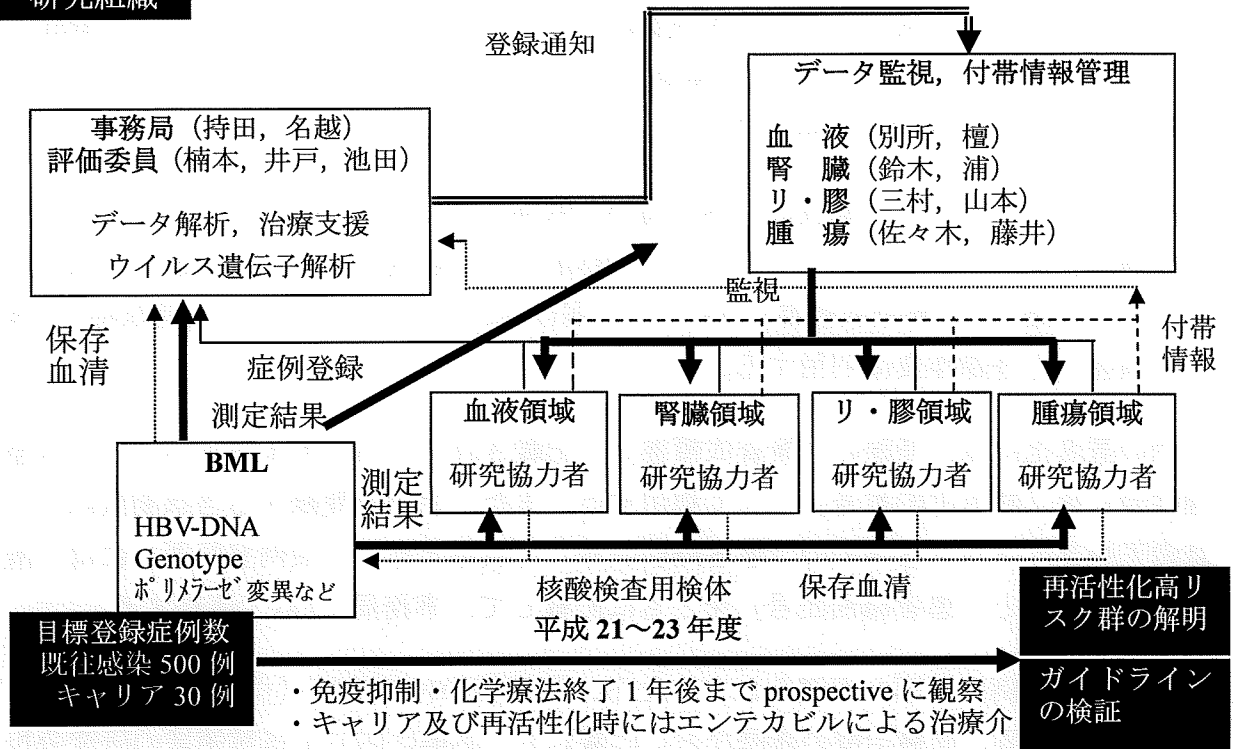


図 3. 研究組織と計画の概要

平成21年度の成果

① 症例登録および検体移送のシステム確立とその運用

4領域の全ての症例に適応可能な「症例登録票（別-1）」と検査を委託しているBMLへ検体を移送する際に利用する「検査依頼書（別-2,3,4）」を作成した。本研究では、症例の匿名化を、これら2種類の用紙を用いて、事務局に登録、初回検体の移送の際に行う。

1. 登録する症例が出現した施設は、事務局から供与されているUSBのファイルから「症例登録票」をプリントアウトする。また、BMLからは症例ごと一括包装した採血管とそれに付随する「検査依頼書」のセットが届けられているが、そのうち登録時の「検査依頼書」も登録作業に利用する。
2. 症例の匿名化には、登録の「検査依頼書」に記載されている「アルファベット付き整理番号」を「匿名化ID番号」として利用する。また、症例を登録する当該施設は、任意のアルファベット数字列の「患者識別記号」を設定する。「症例登録票」には「匿名化ID番号」と「患者識別記号」をともに記載して、事務局にFaxで連絡する。
3. 事務局は「症例登録票」が送られてきたら、同用紙の付帯情報（ウイルスマーカー、疾患と治療計画、同種治療の履歴など）に関して、必要に応じて当該領域の研究分担者に連絡し、登録が適正であるかどうかを判断する。各施設では「検査依頼書」にも「患者識別記号」を記入して、検体とともにBMLに回収を依頼する。
4. 同一症例の検体を再度BMLに提出する際の「検査依頼書」には、登録時と別の「アルファベット付き整理番号」が印刷されている。このため、これら2回目以降の「検査依頼書」には登録時に決定した「患者識別記号」を記入することで、事務局およびBMLは同一症例であることを確認する。
5. 事務局で管理する保存血清は、BMLが「検査依頼書」とともに収集し、更に事務局へと転送する。
6. BMLは測定した検査結果を当該施設とともに事務局へと報告する。

② 登録患者の説明文書、同意文書、調査票の作成とその運用

埼玉医科大学病院で利用する既往感染例およびキャリア例の「説明文書（別-5,6）」および「同意文書（別-7）」、「同意撤回文書（別-8）」を作成した。研究分担者および研究協力者の施設では、これらの文書をもとに各施設の事情に沿った内容に変更して、当

該施設の倫理委員会に申請を依頼する。

また、患者の付帯情報を収集する目的で、「既往感染（未治療）例の調査票（別-9）」と「エンテカビル投与例の調査票（別-10）」を作成した。

1. 既往感染例では、6～12か月ごと事務局の指定する時期に、調査票を定期的に回収する。しかし、再活性化によりエンテカビルの投与を開始した症例（HBV-DNA量:2.1 Log IU/mL以上）は調査票を完成させて、その後は「エンテカビル投与例の調査票」に移行する。
2. キャリア例および再活性化例でエンテカビルの投与を開始した症例では、事務局は治療開始時の保険診療による検査成績に関する調査票の情報を回収する。これらと genotype, ポリメラーゼ領域の変異の成績を基に、評価委員会の研究分担者とその後の治療方針に関して協議する。
3. キャリア例および再活性化例で、事務局ないし評価委員会がエンテカビル投与開始時の情報を基に通常のエンテカビルによる治療ないし予防で支障ないと判断した場合には、その後は3か月毎に事務局から連絡し、調査票の当該部分を回収する。
4. キャリア例および再活性化例で、事務局ないし評価委員会がエンテカビル投与開始時の情報を基に、通常のエンテカビルによる治療ないし予防では特別な注意が必要と判断した場合は、または3か月毎に回収した調査票の情報から同様の注意が指摘された場合には、1ヵ月ごとに調査票の情報を回収し、その後の方針を事務局ないし評価委員会で検討する。

③ 各領域における適応となる疾患および治療法の決定

平成21年6月21日に開催した第1回班会議（プログラムおよび参加者：別-11）において、4領域の研究分担者がそれぞれ提案し、評価委員会の研究分担者の合意を得て、以下のよう

に確定した。

<全診療科に共通する治療法>

副腎皮質ステロイド単独療法：

プレドニソロン換算で 0.5 mg/kg以上を2週間以上にわたって投与する症例。