

コピー/mL と他の症例(2.2-2.8)よりも高いウイルス量の時点で再活性化の診断をされているが、他の病院への転院事例であり、HBV-DNA モニタリング間隔が規定された1か月ごとではなく、3か月以上経過していた症例であった。肝障害の有無を含めて、現在、詳細な臨床経過を調査中である。

D. 考 察

HBV再活性化した5例の臨床経過およびウイルス学的解析について詳細に検討した。

- ① 多くの再活性化は治療中にみられ、全例HBc抗体陽性からの再活性化例であった。
- ② リウマチ疾患からの再活性化を3例認めた。
- ③ 3例は genotype C

E. 結 論

厚生労働省ガイドラインに従った、月1回ごとのHBV-DNA モニタリング設定においては、早期診断、早期の抗ウイルス療法介入により、HBVは十分コントロール可能であった。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, Mizokami M.: Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2011 ;46(1):9-16. Epub 2010 Oct 6.
- (2) Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, Matsuura K, Sugiyama M, Kurbanov F, Ueda R, Mizokami M.: Virological and clinical characteristics on reactivation of occult hepatitis B in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2011;83(3):412-8.
- (3) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Clinical significance of hepatitis B virus (HBV)-DNA monitoring to detect HBV reactivation after systemic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(4):e100.
- (4) Nagai H, Ogura M, Kusumoto S, Tkahashi N, Yamaguchi M, Takayama N, Kinoshita T, Motoji T, Ohyashiki K, Kosugi H, Matsuda S, Ohnishi K, Omachi K, Hotta T.: Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Eur J Haematol.* 2011;86(2):117-23.
- (5) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, Kojima M, Izutsu K, Takizawa J, Kusumoto S, Okamoto M, Yokoyama M, Takamatsu Y, Sunami K, Miyata A, Murayama K, Sakai A, Matsumoto M, Shinagawa K, Takaki A, Matsuo K, Kinoshita T, Tanimoto M.: Hepatic toxicity and prognosis in HCV-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 2010;116(24):5119-25.
- (6) Sato F, Ito A, Ishida T, Mori F, Takino H, Inagaki A, Ri M, Kusumoto S, Komatsu H, Iida S, Okada N, Inagaki H, Ueda R.: A complement-dependent cytotoxicity-enhancing anti-CD20 antibody mediating potent antitumor activity in the humanized NOD/Shi-scid, IL-2Rγ(null) mouse lymphoma model. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 ;59(12):1791-800.
- (7) Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, Mori F, Ito A, Ri M, Ishida T, Komatsu H, Iida S, Sugauchi F, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma: two case reports. *Int J Hematol.* 2010 ;91(5):844-9.

和文

- (1) 楠本茂、田中靖人: Rituximab 治療時の B 型肝炎ウイルスの再活性化 血液診療エキスパート(中外医学社)2010 年 6 月
- (2) 楠本茂、田中靖人: HBs 抗体陽性の B 細胞性悪性リンパ腫。リツキシマブの投与はどのように? 造血器腫瘍治療 これは困ったぞ、どうしよう! (中外医学社;2 版)2010 年 10 月
- (3) 楠本茂、田中靖人、溝上雅史: モニタリングによる B 型肝炎再活性化の予防 日本消化器病学会雑誌 2010;107:1441-9.
- (4) 楠本茂、田中靖人: リツキシマブ治療における B 型肝炎ウイルスの再活性化 血液・腫瘍科(科学評論社)2010;60:36-40.
- (5) 稲垣淳、楠本茂: がん患者におけるウイルス感染症 腫瘍内科(科学評論社)2010;5:329-37.
- (6) 楠本茂、田中靖人: 癌化学療法中の B 型肝炎ウイルスキャリアにおけるウイルス再活性化 検査と技術(医学書院)2010;38:1147-52.
- (7) 楠本茂、田中靖人: がん化学療法と B 型肝炎ウイルス再活性化: 血液腫瘍領域における問題点と今後の課題 血液・腫瘍科(科学評論社)2010; 61:557-563.

2. 学会発表

- (1) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Reactivation of hepatitis B virus in lymphoma treatment 第 69 回日本癌学会学術総会 International Sessions (IS1-5) 2010 年 9 月 大阪
- (2) 楠本茂: 悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルスの再活性化への対策 第 94 回近畿血液学地方会ランチョンセミナー 2010 年 11 月 滋賀
- (3) 楠本茂: 悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎再活性化のリスクとその対策～血液内科の立場から～ JDDW2010 ランチョンセミナー8 2010 年 10 月 横浜

- (4) 楠本茂、田中靖人、溝上雅史: リツキシマブ＋ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究～HBV-DNA モニタリング～(C-SHOT 0802) JDDW 2010 パネルディスカッション 14 (消化器病学会・肝臓学会合同) B 型肝炎に対する新たな治療戦略 2010 年 10 月 横浜
- (5) Ogura H, Kusumoto S, et al.: Intracranial hypertension caused by ATRA: A case report and review of the literature. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (6) Yoshida T, Kusumoto S, et al.: Successful treatment of disseminated Zygomycosis with high-dose liposomal AMPH-B and surgery. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (7) Ennishi D, Kusumoto S, et al.: The impact of HCV infection on outcome and hepatic toxicity in DLBCL in rituximab era. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (8) Ito A, Kusumoto S, et al.: A CDC-enhancing anti-CD20 mAb mediating potent antitumor activity in the humanized NOG mouse model. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.
- (9) Ri M, Kusumoto S, et al.: Anti-tumor effect of toyocamycin on MM cells via inhibition of constitutive activation of XBP-1. 日本血液学会, 口演発表, 横浜, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

該当事項なし

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）
分担研究報告書

B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎例の実態

分担研究者 井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座
座消化器疾患・生活習慣病学 准教授

研究要旨: 劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査に報告された B 型肝炎ウイルス(HBV)再活性化による劇症肝炎の実態について調査した。2004 年～2009 年の劇症肝炎の成因は、急性型ではウイルス性が 60%を占め、亜急性型では成因不明例が 40%、ウイルス性が 30%であった。2009 年に報告された劇症肝炎 95 例中 HBV 感染による劇症肝炎は 39 例(41%)で、再活性化によるものは 7 例(18%)で、うち de novo B 型肝炎は 2 例であった。de novo B 型肝炎の 1 例は悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与例で、1 例は慢性リンパ性白血病に対してシクロホスファミドとステロイドが投与されて発症していた。一方、ラミブジン予防投与中に HBV 再活性化による劇症肝炎を発症して死亡した、HBs 抗原陽性キャリアの悪性リンパ腫症例が 1 例報告され、ラミブジン耐性ウイルスによるものと考えられた。また、間質性肺炎に対してステロイドとシクロホスファミド投与中に de novo B 型肝炎を発症した HBs 抗体陽性 HBV キャリアの 1 例を経験した。呼吸器領域で実施される免疫抑制療法における HBV 再活性化の実態調査の必要性が考えられ、また de novo B 型肝炎においては、急性感染の既感染と HBs 抗原/抗体系セロコンバージョン後の HBV キャリアの判別は困難であり、今後の検討課題と考えられた。

共同研究者

桶谷 真 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
消化器内科 講師

宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学 講師

森内昭博 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
消化器内科 助教

玉井 努 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
消化器内科 特任助教

熊谷公太郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

小田耕平 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学

HBV が急激に増殖、すなわち HBV が再活性化され、さらに免疫抑制・化学療法終了後に免疫学的な均衡の破綻によって致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。一方、臨床的には治癒状態（既感染）と考えられていた HBs 抗原陰性で HBc 抗体ないしは HBs 抗体陽性例において、強力な免疫抑制・化学療法後に HBV が再活性化して発症する de novo B 型肝炎が問題となっている。de novo B 型肝炎は劇症化率が高く、一旦劇症化すれば極めて生命予後不良の疾患であり、その実態を明らかとし、対策を確立することは急務である。今回、劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査データを用いて、HBV 再活性化による劇症肝炎症例の実態を検討するとともに、また本年度経験した間質性肺炎に対してステロイドとシクロホスファミド投与中に de novo B 型肝炎を発症した HBs 抗体陽性 HBV キャリアの 1 例について肝組織および HBV マーカーの推移について検討した。

A. 研究目的

HBV キャリア（HBs 抗原持続陽性者）にステロイドなどによる免疫抑制・化学療法を実施すると

B. 研究方法

1. 劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査（2004年～2009年）のデータを用いてHBV再活性化による劇症肝炎症例の実態について検討した。
2. 間質性肺炎に対する免疫抑制療法中に発症した de novo B型肝炎例について、保存血清を用いて種々のHBVマーカーの経時変化および肝臓の組織学的評価を行った。

C. 研究結果

1. 劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査におけるHBV再活性化による劇症肝炎症例の実態
 - (1) 2004～2009年に登録された劇症肝炎460例の成因は、急性型ではウイルス性が60%を占めており、亜急性型では成因不明例が40%と多く、ウイルス性は30%であった（図1）。

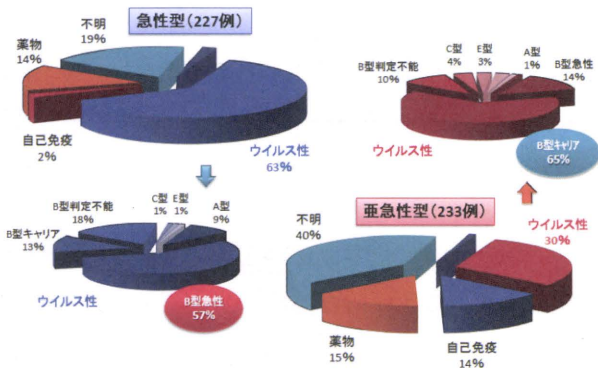


図1 劇症肝炎・遅発性肝不全の成因 (2004～2009年)

- (2) 2009年の全国調査では、劇症肝炎および遅発性肝不全95例が登録された。急性型ではウイルス性が55%（21例）で、B型急性肝炎によるものが57%（11例）を占めていた。亜急性型ではウイルス性は34%（18例）で、HBVキャリアからの劇症化例が67%（12例）を占めていた。95例中HBV感染による劇症肝炎は39例（41%）であり、再活性化によるものは7例（18%）で、うち de novo B型肝炎は2例であった（表1）。HBVキャリアのHBV再活性化例では劇症肝炎の病系

は様々であるが、de novo B型肝炎の2例はいずれも亜急性型であった。一方、HBs抗原キャリアの悪性リンパ腫例（67歳女性）ではラミブジン予防投与中にHBV再活性化による劇症肝炎を発症しており、耐性株によるものと考えられた。

年齢/性	病型	基礎疾患	薬物療法など	発症前HBs抗原	肝炎治療	ステロイド/核酸アナログ開始日*	転帰
84 M	急性	ML, IP	PSL	+	Pulse+IFN + lamivudine (LAM)	0/-8	死亡
67 F	亜急性	ML	LAM予防投与中	+	entecavir (ETV)	-/3	死亡
58 M	亜急性	ML	R-CHOP	+	Pulse+ETV	-4/-20	
46 F	LOHF	乳癌	CPA, Farmorubicin, 5-FU, Dexamethasone	+	Pulse+IFN + CyA+ETV	-20/-20	移植
69 F	LOHF	RA	MTX+FK506	+	Pulse+IFN +ETV	-5/-5	死亡
86 M	亜急性	ML	R-THP-COP	-	PSL+ETV	1/-14	死亡
76 M	亜急性	CLL	CPA+PSL	-	PSL	0/-	死亡

*脳症(全昏睡Ⅱ度)発現から

表1 HBV再活性化例の背景と治療（2009年）

- (3) 2004～2009年の調査では、2007年以降10例弱/年のHBV再活性化による劇症肝炎例が発生している（図2）。一方、同期中に登録されたHBV再活性化による劇症肝炎37例のうち de novo B型肝炎は17例で、全例亜急性型、基礎疾患に悪性腫瘍を有しており、13例（76%）が悪性リンパ腫で、かつリツキシマブ投与例であった（表2）。HBV再活性化例37例中36例（97%）で核酸アナログ製剤が投与されているが、de novo B型肝炎では全例が死亡し、また de novo B型肝炎以外でも80%が死亡していた。

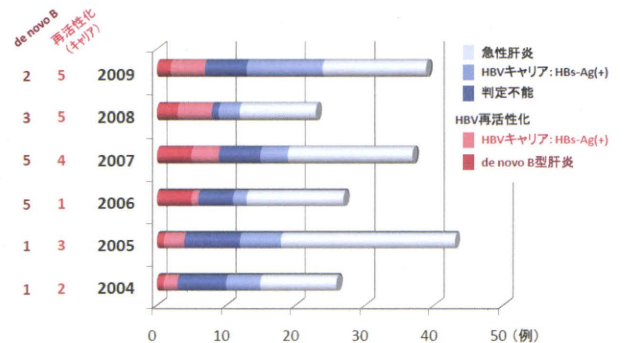


図2 B型劇症肝炎におけるHBV再活性化例、de novo B型肝炎の推移

	de novo B型肝炎以外 (n=20)	de novo B型肝炎 (n=17)
年齢	60 (29~84)	67 (48~86)
性別(男/女)	11/9	11/6
病型(急性/亜急性/LOHF)	4/11/5	0/17 (100%)/0
転播(生存/死亡/肝移植)	2 /16 (80%)/2	0/17 (100%)/0
基礎疾患		
悪性リンパ腫	10 (50%)	13 (76%)
その他の血液悪性腫瘍	1	3
血液以外の悪性腫瘍	3	1
膠原病(リウマチなど)	5	0
その他	1	0
前治療		
リツキシマブ	8 (40%)	13 (76%)
ステロイド	13 (65%)	13 (76%)
末梢血幹細胞移植	0	1
肝炎の治療		
核酸アナログ	20 (100%)	16 (94%)

表 2 HBV 再活性化による劇症肝炎
(2004~2009 年)

2. 間質性肺炎に対する免疫抑制療法中に発症した de novo B 型肝炎例の解析

66 歳男性の、間質性肺炎に対してステロイドとシクロホスファミド投与中に de novo B 型肝炎を発症した 1 例を経験した。免疫抑制療法開始前、HBs 抗原陰性であったが、HBs 抗体および HBc 抗体はいずれも未測定であった。肝炎発症 (ALT 上昇) 時の HBV マーカーは、HBs 抗原(+)/抗体(-)、HBc 抗体(+) 11.7、HBV-DNA 7.7 Log IU/ml であった。HBe 抗原(-)/抗体(+)より HBV キャリアの HBs 抗原/抗体系のセロコンバージョン例の可能性を考え、肝生検を施行したとこと門脈域の線維性拡大が認められ、新犬山分類 A2F1 であった。保存血清を用いた HBV マーカーの検討では、肝炎発症 3 年前(ステロイド開始 15 ヶ月前)に HBs 抗原(-)/抗体(+), HBe 抗原(-)/抗体(+), HBc 抗体(+) 11.4、HBV-DNA (-)であり、組織学的所見と併せて HBV キャリアの HBs 抗原/抗体系のセロコンバージョン例と考えられた。一方、2 年前のステロイド投与前から HBs 抗体価は漸減し、ステロイド 25 mg/日投与開始 3 ヶ月後に HBV-DNA が陽性化していた。

D. 考 察

劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査 (2004 年~2009 年) における HBV 再活性化による劇症肝炎症例の実態を解析した。劇症肝炎急性型ではウイ

ルス性が 60%を占め、亜急性型では成因不明およびウイルス性がそれぞれ 40%、30%を占めていた。ウイルス感染による劇症肝炎の大部分は HBV によるものであるが、急性型では B 型急性肝炎例が約 6 割を占めているのに対して、亜急性型では HBV キャリアからの発症が 60%超であった。HBV 再活性化による劇症肝炎例は 2009 年の調査では 7 例報告されており、2007 年以降その報告数は横ばいである。一方、HBV 再活性化による劇症肝炎ではほとんどの症例で核酸アナログ製剤が投与されているが、依然死亡率は 80%超、特に de novo B 型肝炎の劇症化例は全例が死亡しており、劇症化例における核酸アナログの有効性は不明である。2009 年 1 月に免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインが出されており、今後、HBV 再活性化による劇症肝炎の減少が期待される。

一方、2009 年の調査では、ラミブジン予防投与中に HBV 再活性化による劇症肝炎を発症した HBs 抗原キャリアの悪性リンパ腫例が報告された。ラミブジンでは高率に耐性株が出現し、また一旦ラミブジン耐性を獲得した HBV は、耐性が出にくいとされているエンテカビルに対しても容易に耐性を獲得するため、今後、HBV 再活性化予防にはエンテカビルを第一選択とする必要性が考えられた。

間質性肺炎に対する免疫抑制療法中に de novo B 型肝炎を発症した HBs 抗体陽性 HBV キャリアの 1 例を解析した。本例は HBs 抗原陰性で HBc 抗体および HBs 抗体がいずれも陽性で既往感染例であったが、HBe 抗体陽性で組織学的にも門脈域の線維性拡大が認められ、HBV キャリアの HBs 抗原/抗体セロコンバージョン例と考えられた。de novo B 型肝炎における HBV 既感染において、HBV 急性感染の既往あるいは HBV キャリアの HBs 抗原/抗体セロコンバージョン例の区別は難しいのが現状であり、これらが de novo B 型肝炎の発生率、劇症化率および予後に関与しているか否かは今後検討すべき課題と考えられた。また、呼吸器領域においても免疫抑制療法、化学療法を実施する症例が増加しており、啓蒙が必要と考えられた。

E. 結 論

2009年の劇症肝炎および遅発性肝不全の全国調査では、前年同様HBV再活性化による劇症肝炎例が登録され、核酸アナログ治療に関わらず予後不良であった。2009年1月に免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインが出されており、HBV再活性化による劇症肝炎の発生数の減少が期待される。一方、HBV再活性化予防を目的とした核酸アナログ製剤投与では、ラミブジン投与中にHBV再活性化例がみられていることから、エンテカビルを第一選択とする必要性が考えられた。また、de novo B型肝炎においては、HBV急性感染の既感染例からの発症例とHBVキャリアのHBs抗原/抗体セロコンバージョン例からの発症例を鑑別して、HBV再活性化率、劇症化率、予後などを検討する必要性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishida C, Uto H, Oketani M, Tokunaga K, Nosaki T, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Moriuchi A, Ido A, Tsubouchi H. Clinical significance of alanine aminotransferase levels and the effect of ursodeoxycholic acid in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2010; 45: 326-34.
2. Kanmura S, Uto H, Sato Y, Kumagai K, Sasaki F, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nagata K, Hayashi K, Stuver SO, Tsubouchi H. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2010; 45: 459-67
3. Takami Y, Uto H, Takeshita M, Kai H, Akamatsu E, Moriuchi A, Hasegawa S, Oketani M, Ido A, Kataoka H, Tsubouchi H. Proanthocyanidin derived from the leaves of *Vaccinium virgatum* suppresses platelet-derived growth factor-induced proliferation of the human hepatic stellate cell line LI90. *Hepatol Res* 2010; 40: 337-45.
4. Takami Y, Uto H, Tamai T, Sato Y, Ishida YI, Morinaga H, Sakakibara Y, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Nakajima T, Okanoue T, Tsubouchi H. Identification of a novel biomarker for oxidative stress induced by hydrogen peroxide in primary human hepatocytes using the 2-nitrobenzenesulfonyl chloride isotope labeling method. *Hepatol Res* 2010; 40: 438-45.
5. Tokunaga K, Uto H, Takami Y, Mera K, Nishida C, Yoshimine Y, Fukumoto M, Oku M, Sogabe A, Nosaki T, Moriuchi A, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Insulin-like growth factor binding protein-1 levels are increased in patients with IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399: 144-9.
6. 桶谷眞、井戸章雄、坪内博仁. Annual Review 消化器「劇症肝炎の現況」, 編集 林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫、下瀬川徹. p160-165, 2011年1月.
7. Hiramane Y, Imamura Y, Uto H, Koriyama C, Horiuchi M, Oketani M, Hosoyamada K, Kusano K, Ido A, Tsubouchi H. Alcohol drinking patterns and the risk of fatty liver in Japanese men. *J Gastroenterol*. 2010 (in press)
8. Hiramane K, Sata N, Ido A, Kamimura R, Setoyama K, Arai K, Nuruki N, Tanaka Y, Uto H, Tsubouchi H. Hepatocyte growth factor improves survival of rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension via amelioration of pulmonary hemodynamics. (in press)

2.学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

当院における B 型肝炎重症化の実態

研究分担者 池田健次 肝臓内科 部長

研究要旨： 当院では 2 例の B 型 de Novo 肝炎を経験した。症例はいずれも 60 歳代で悪性リンパ腫の男女各 1 例で、両者ともリツキサンを含む化学療法を受けていた。いずれの症例も治療前には HBs 抗原陰性で、1 例では HBc 抗体・HBs 抗体陽性が確認されていた。リンパ腫治療開始後 1 例は 9 ヶ月後、1 例は 6 ヶ月後に肝炎を来し、黄疸を伴う肝障害のため入院となった。いずれも核酸アナログ・ステロイドを含む抗ウイルス療法を行ったが、女性の 1 例は肝不全死、男性の 1 例は救命しえた。後者の男性は HBVDNA 低値安定・トランスアミナーゼ正常化した後に腹腔鏡肝生検を行ったところ、凹凸肝、F3A2 の状態が確認された。

当院で治療介入のない B 型肝炎からの自然発症の肝炎重症化の頻度を検討した。3874 例の B 型肝炎から黄疸を伴う重症化をきたした例は 52 例、劇症化をきたした例が 11 例にみられた。

A. 研究目的

当院で経験した血液疾患経過中の de Novo 肝炎の 2 例を示すとともに、B 型肝炎重症化・劇症化・肝不全・死亡のイベントがどの程度に起こるのかを、治療介入を行っていない自然経過の B 型肝炎の経過から疫学的に調査した。

A. 研究方法

(1) 血液疾患経過中の de Novo 肝炎

過去 10 年間に経験した当院の de Novo 肝炎の症例の詳細を検討

(2) 自然経過での B 型慢性肝炎からの重症化

1980 年から 2000 年までの間に当院で腹腔鏡肝生検にて確定診断した 3874 例について、ビリルビン 3.0mg/dl 以上の黄疸かつプロトロンビン時間 70%未満に低下した症例を「肝炎重症化」、肝性脳症 II 以上でプロトロンビン時間 40%以下に新手印した状態を「劇症化」として、その頻度を検討した。この検討は、自然発

症症例のみを対象とし、医原性・非代償期肝硬変・他ウイルス重複感染・他肝疾患合併・重篤基礎疾患を除外して検討した。

B. 研究結果

(1) 血液疾患経過中の de Novo 肝炎

当院では 2 例の B 型 de Novo 肝炎を経験した。症例はいずれも 60 歳代で悪性リンパ腫の男女各 1 例で、両者ともリツキサンを含む化学療法を受けていた。

■症例 1 60 歳代女性。腋窩腫瘍を契機に B 細胞性非ホジキンリンパ腫と診断された。治療前には HBs 抗原陰性・HBVDNA 陰性 (Amplicor 法) で、HBc 抗体・HBs 抗体陽性が確認されていたが、肝機能検査は全く正常であった。リツキサンを含むリンパ腫治療開始後 9 ヶ月後、黄疸を伴う肝障害のため入院となった。AST590、ALT579、ビリルビン 12.6mg/dl で、HBs 抗原陽性、HBe 抗原 1.9、DNA > 7.6log

copy/mlとB型肝炎ウイルスの再活性化が見られていた。核酸アナログ・ステロイド・インターフェロンの抗ウイルス療法を行ったが、発症 3 週間後に肝不全死に至った。

■症例 2 60 歳代男性。耳下腺腫瘍を契機に悪性リンパ腫と診断された。治療前には HBs 抗原陰性が確かめられているが、HBc 抗体・HBs 抗体・HBVDNA は測定されていなかった。リツキサンを含む化学療法を開始した 6 ヶ月後に、黄疸を伴う重症肝炎を来し入院となった。核酸アナログ・ステロイドによる抗ウイルス療法を行ったところ、徐々に肝炎は改善し救命しえた。この男性は HBVDNA 低値安定・トランスアミナーゼ正常化した約 6 ヶ月後に腹腔鏡肝生検を行ったところ、凹凸肝、F3A2 の状態が確認された。

(2) 自然経過での B 型慢性肝炎からの重症化

抗癌剤や免疫抑制剤などの医療介入のない B 型慢性肝炎 3874 例からの肝炎重症化はしばしばみられ、トランスアミナーゼ 300 以上に上昇する「急性増悪」は 536 例(13.8%)にみられた。この 536 例のうち黄疸を伴う「重症化」は 52 例(9.7%)にみられ、「劇症化」の診断基準になる例は 11 例あった。

肝炎の重症化に至った症例での累積生存率は、2 年 82%、4 年 80%、6 年 63%であった。

C. 考 察

治療前に HBs 抗原が陰性でも免疫抑制・抗癌剤を使用した症例から de Novo 肝炎が三件されることが明らかであった。2 例中 1 例が死亡したが、免疫抑制・抗癌剤使用中よりウイルスの監視が行えていない症例であり、B 型肝炎ウイルスへの治療介入の時期が遅くなると救

命できないことがあることが分かった。

B 型肝炎の自然経過中に肝炎の増悪がみられることはよく知られているが、トランスアミナーゼが 300 以上に上昇した症例の 9.7%がビリルビン 3.0mg/dl 以上の重症化に至っており、この「約 1 割」の率が de Novo 肝炎の発症確率・生存率と関連しているかなどの検討が必要と考えられた。

E. 結 論

血液疾患治療中の de Novo 肝炎の症例を経験した。自然経過でも急性増悪の起こりやすい B 型慢性肝炎での重症化・劇症化の病態と治療介入により重症化が起こる症例の病態との異同を明らかにしていく必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表
準備中(Hepatol Res)
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

「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」

研究分担者（氏名）別所正美（所属）埼玉医科大学血液内科（肩書）教授

研究分担者（氏名）檀 和夫（所属）日本医科大学血液内科（肩書）教授

研究要旨:本研究では血液領域でリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施するHBV既往感染およびキャリア例を対象にHBVの再活性化の実態をprospectiveに解明し、厚労科研「坪内班」,「熊田班」によるガイドラインを検証することを目的とする。平成22年度末までに32診療科で倫理委員会の承認が得られ、症例登録が開始され、既往感染63例,キャリア2例が登録された。HBVの再活性化は既往感染の2例(3.2%)で認められ、1例ではガイドラインにしたがいエンテカピルの内服が開始された。平成23年末までに既往感染150例,キャリア15例を登録し、治療終了1年後までの経過を追うことで、再活性化の頻度と治療法との関連を解析する予定である。

A. 研究目的

悪性リンパ腫の治療でリツキシマブと副腎皮質ステロイドをHBV既往感染例に投与すると、ウイルス再活性化が生じて重症肝炎を発症する場合がある。その対策として厚労科研「坪内班」,「熊田班」はガイドラインを発表したが、これはリツキシマブ以外の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療も対象としているものの、その意義は不明である。このことを踏まえ、本研究では血液領域でリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施する既往感染、キャリア例を対象に再活性化の実態をprospectiveに解明することを目指す。

B. 研究方法

平成22年度は、平成21年度に確立した血液領域の研究協力者による組織（協力診療科45、平成22年度3月末までに倫理委員会の承認のえられた診療科32）において、対象となる治療を実施する適格症例の登録を開始した。

適格登録症例数(65)は以下のとおりである。

岩手医科大学血液・腫瘍内科(既往感染8,キャリア2),自治医科大学血液科(既往感染1),埼玉医科大学病院血液内科(既往感染4),埼玉医科大学総合医療センター血液内科(既往感染4),埼玉県立がんセンター血液内科(既往感染3),日本医科大学血液内科(既往感染1,キャリア2),愛知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院血液・腫瘍内科(既往感染3),佐賀大学血液・腫瘍内科(既往感染5,キャリア1),佐世保市立総合病院血液内科(既往感染12),鹿児島大学血液・膠原病内科(既往感染1),滋賀県立成人病センター血液腫瘍内科(既往感染3),三重大学血液内科(既往感染1),福井大学血液・腫瘍内科(既往感染2),熊本大学血液内科(既往感染2),国立病院機構北海道がんセンター血液内科(既往感染1),昭和大学血液内科(既往感染1),東京医科大学血液内科(既往感染1),

名古屋市立東部医療センター東市民病院血液内科(既往感染 1), 国立病院機構長崎医療センター血液内科(既往感染 5), 小川赤十字病院(既往感染 2)

C. 研究結果

登録症例の診断名は以下のとおりであった。

急性白血病 9(14), 悪性リンパ腫 11(18), 多発性骨髄腫 5(12), 成人 T 細胞白血病 3(6), 特発性血小板減少性紫斑病 1(3), 慢性骨髄性白血病 1, 骨髄異形成症候群 1, 再生不良性貧血 0(1), 不明 35(9)。但し、カッコ内は治療レジメンから推測される症例数である。

登録症例の治療レジメンは以下のとおりであった。

ステロイド単独 5, CHOP 療法およびその類似療法 12, ABVD 療法 1, CHASE 療法 1, EPOCH 療法 1, HyperCVAD 療法 2, MSLG 療法 6, アントラサイクリンとキロサイドの併用療法 12, ALL202 プロトコールおよびその類似療法 2, MP 療法 2, BD 療法 5, ATG 療法 1, フルダラビンを含む治療 5, その他 4, 不明 2。

適格登録症例 65 例のうち 62 例は既往感染、2 例はキャリアであり、既往感染 2 例で(blastic plasmacytoid denritic cell neoplasma 1 例, 多発性骨髄腫 1 例)で HBV の活性化が認められ、1 例ではガイドラインにしたがい、エンテカビルの内服が開始された。

D. 考 察

リツキシマブを含まない化学療法が施行された HBV 既往感染のある造血器腫瘍 63 例のうち 2 例(3.2%)で HBV の活性化が認められた。今

後さらに症例を蓄積し、再活性化の頻度と治療法の関連を解析し、ガイドラインの検証を行いたい。

E. 結 論

リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法を実施した HBV キャリアおよび既往感染の血液疾患を対象に、HBV 再活性化、肝炎発症の実態を prospective に検討することを目的に、研究組織を確立し、症例登録を開始した。既往感染 63 例、キャリア 2 例が登録された。HBV の再活性化は既往感染の 2 例(3.2%)で認められ、1 例ではガイドラインにしたがいエンテカビルの内服が開始された。平成 23 年末までに既往感染 150 例、キャリア 15 例を登録し、治療終了 1 年後までの経過を追うことで、再活性化の頻度と治療法との関連を解析し、ガイドラインの検証を行う予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

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）
分担研究報告書

過去5年間でHBsAb, HBcAbを検査した1施設での腎疾患の成績 他施設からの成績との比較

研究分担者（氏名） 鈴木洋通 （所属） 腎臓内科 （肩書） 教授

研究要旨：腎疾患領域におけるB型肝炎ウイルス活性化の検索をおこなっている。現在まで4例が登録され、経過観察されているが、B型肝炎ウイルス活性化され、重症肝炎になった症例はない。1例のみ発見時から治療がおこなわれている。

A. 研究目的

腎疾患領域におけるB型肝炎ウイルス活性化の検索

E. 結論

今後も症例の蓄積をおこない、検討していく。

B. 研究方法

分担担当者をふくめ、全国の腎臓内科を中心に協力をいただいている。

対象症例

- 1) 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
- 2) 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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

C. 研究結果

添付した症例。

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

D. 考察

腎臓領域でのB型肝炎ウイルス活性化は現時点では多くなく、その理由は研究対象の年齢が低いことも1因として挙げられる。

診療分野	性別	生年	初回スクリーニング	既往 or キャリア	HBs 抗原	HBc 抗体	HBs 抗体	投与予定の 免疫抑制薬 抗悪性腫瘍薬	投与量	投与期間	登録施設
腎	F	1963	2010/4/5	キャリア	+			メチルプレドニゾロン プレドニゾロン	1g 80mg 隔日	3日 2ヶ月	東京電力病院
腎	F	1935	2010/4/13	既往	-	+	-	プレドニゾロン	40mg	1~2ヶ月	熊本大
腎	M	1942	2010/4/22	既往	-	+	-	プリドール プレドニン	500mg 40mg	3日間 1か月以上 継続中	鹿児島大
腎	F	1956	2010/5/11	キャリア				プレドニゾロン	2010/6/12 から 40mg/日開始		杏林大学

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）
分担研究報告書

腎疾患における腎性アンジオテンシン変換酵素(ACE)-2の検討

研究分担者（氏名） 浦 信行（所属） 手稲溪仁会病院 総合内科（肩書） 部長

研究要旨：アンジオテンシン変換酵素(ACE)-2はアンジオテンシン(Ang)-(1-7)を生成し、糖尿病性腎症やIgA腎症で低下し、その病態増悪にかかわる可能性が報告されているが、ステロイド剤や免疫抑制剤の効果を検討した報告はない。健常人では $0.019 \pm 0.004 \text{ pg/gCr}$ であるが、今後、各種腎疾患での腎性ACE-2を測定し、各種病態生理における意義を明らかにしたい。また、ACE-2は肝臓においても発現し、肝障害に関連することが報告されているのでB型肝炎発症との関連も検討したい。

A. 研究目的

アンジオテンシン変換酵素(ACE)-2はアンジオテンシン(Ang) I (1-10)やAng II (1-8)のC末端から2個のアミノ酸を切り離し、Ang-(1-9)やAng-(1-7)を生成する。本来のレニン・アンジオテンシン系はAng IIを生理活性物質とし、昇圧や臓器障害に作用するが、Ang-(1-7)は降圧や臓器保護に作用する。高血圧性疾患では腎でのACE-2は抑制されており、その病態に関与すると報告されている。腎疾患では糖尿病性腎症やIgA腎症で腎性ACE-2が抑制されていると報告されるが、その他の腎疾患ではほとんど検討されておらず、治療に伴う変動も検討されていない。また、ACE-2は肝臓においても発現し、肝障害に関連することが報告されている。実験動物においては心臓と腎臓のACE-2は連動して変動することも報告されている。今回は各種腎疾患のステロイドや免疫抑制剤治療の前後で尿中ACE-2を検討し、その変動と治療効果の関連を検討し、腎予後との関連、およびB型肝炎発症との関連を検討する。

B. 研究方法

手稲溪仁会病院、旭川赤十字病院、函館五稜郭病院各々の腎臓内科における各種腎疾患患者の尿中ACE-2を治療前、治療後1週間、1か月、3か月で測定してその経過を、治療効果と対比して検討し、さらにB型肝炎発症との関連を検討する。治療1週間目では治療の臨床評価とはならない早期であるため、この時点でのACE-2が治療効果とB型肝炎発症の早期マーカーとなり得るか否かを検討する。

C. 研究結果

本年度はまず腎疾患を有しない健常者で検討を行った。その結果25例で測定したところ、平均 $0.019 \pm 0.004 \text{ pg/gCr}$ であった。また、心機能の指標である血中BNPとは正相関した。

D. 考察

尿中ACE-2はヒト尿検体において十分測定可能であり、心機能との関連も窺わせた。従って、測定値の経時的な変動と治療効果の関連、B型肝炎発症との関連を検討することが可能であると考えられた。

E. 結論

尿中ACE-2はヒト尿検体において十分測定可能であり、心機能との関連も示唆された。今後、腎予後との関連、およびB型肝炎発症との関連を検討する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
未発表
2. 学会発表
未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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）
分担研究報告書

リウマチ膠原病領域における B 型肝炎再活性化の実態。

研究分担者 三村俊英、埼玉医科大学リウマチ膠原病科、教授
研究分担者 山本一彦、東京大学大学院アレルギーリウマチ学、教授

研究要旨：悪性リンパ腫に対してリツキシマブを用いた治療によって B 型肝炎再活性化、特に劇症化、が問題になっている。未だ十分なデータの蓄積が無い、リウマチ膠原病領域における免疫抑制療法によって B 型肝炎再活性化が発生するかどうか、前向きに全国組織において詳細に調査解析した。現時点において、HBV 感染既往症例に対して免疫抑制治療を行うことで5%以上の患者で HBV 再活性化を起こすことが確認された。予想以上に多い頻度で今後の対応検討が必要である。

A. 研究目的

悪性リンパ腫治療におけるリツキシマブを用いた治療における B 型肝炎再活性化、特に劇症化、が注目される様になった。一方、リウマチ膠原病領域における診療は免疫抑制治療が中心となる。特に、中等量以上の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬、さらには近年使用が可能となりその有効性から使用頻度が劇的に増加している抗リウマチ生物学的製剤を用いた場合に、既感染パターン患者における再活性化の頻度やその特徴などは未だ検討されていない。そこで、本研究においては、リウマチ膠原病領域における免疫抑制療法時に B 型肝炎再活性化が起こりうるのかどうか、その場合にどのような患者の状態や治療法が惹起し易いのかなどを前向きに検討することを目的とする。

B. 研究方法

当研究班組織に参加することを表明したリウマチ膠原病領域の診療科において、以下の免疫抑制療法を新規開始する患者のうち、事前血液検査にておい、HBsAg/HBsAb/HBcAb のいずれかが陽性となった患者を対象とする。これらの患者に対して、本研究の主旨を説明し文書にて同意が得られた場合に本研究に症例として登録する。その後の対応は、厚生労働省研究班によって作成された「免疫抑制・化学療法に

より発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に従う。

つまり、HBsAg 陽性患者は、HBV キャリアと考えられ HBeAg/HBeAb/HBV-NA 測定後免疫抑制治療開始前に核酸アナログ(エンテカビル)の予防的投与を行う。

一方、HBsAb および/または HBcAb 陽性患者は、HBV-DNA 陰性であれば(陽性であればキャリア症例と同様) HBV 既往感染者と考えられ、1ヶ月に1回の HBV-DNA 定量を行いながら免疫抑制療法を継続する。HBV-DNA が検出されるようになれば核酸アナログの投与を開始する。

対象免疫抑制治療薬；中等量以上の副腎皮質ステロイド(プレドニン換算で30mg/day以上)、免疫抑制薬(関節リウマチに対するメトトレキサート治療を含む)、抗リウマチ生物製剤(infliximab、etanercept、tocilizumab、adalimumab、abatacept)

C. 研究結果

登録症例数は、平成23年2月4日現在76例であった。キャリア症例5例。それ以外は既往症例であったが、そのうち4例が既往症例からキャリア化した。キャリア化症例の治療は、infliximab(2例)、メトトレキサート(単独；1例)、プレドニン(1例)であった。劇症化した症例は無い。

D. 考察

リウマチ膠原病領域での HBV 感染既往症例において、免疫抑制治療を行うことで 5%以上の患者が HBV 再活性化を起こす可能性が認められた。これは当初予測していた以上のもので、今後の継続研究は必要であるが、リウマチ膠原病領域の免疫抑制療法開始時には B 型肝炎のプロフィール調査が必要と予想出来る。また、B 型肝炎既往症例においては定期的 HBV-DNA モニターの必要性が示唆された。

E. 結 論

リウマチ膠原病領域の免疫抑制療法開始時には B 型肝炎のプロフィールには十分な注意が必要で、既往症例においては定期的 HBV-DNA モニターの必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kazuhiro Yokota, Fumihiko Miyoshi, Kojiro Sato, Yu Asanuma, Yuji Akiyama and Toshihide Mimura. Geranylgeranyl-pyrophosphate Regulates Secretion of Pentraxin 3 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 from Rheumatoid Fibroblast-like Synoviocytes in Distinct Manners. Clin. & Experiment. Rheumatol. In print
2. Tanaka J, Oda H, Mimura T, Honda C, Oohara H, Kawasaki H, et al. Innovative radiographic system to improve the sharpness of radiographs: could a phase-shift effect contribute to improved image-quality for plain computed radiographs for general use? Jpn J Radiol. 2010 ;28(1):79-85
3. Yamamoto A, Sato K, Miyoshi F, Shindo Y, Yoshida Y, Yokota K, Nakajima K, Akiba H, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. Analysis

of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab. Mod Rheumatol. 2009 Nov 7. [Epub ahead of print]

4. Yokota K, Akiyama Y, Asanuma Y, Miyoshi F, Sato K, Mimura T. Efficacy of tacrolimus in infliximab-refractory progressive rheumatoid arthritis. Rheumatol Int.. 29:459-61, 2009

2. 学会発表

1. 梶山浩、山本晃範、太田宗夫、島田祐樹、坂本真裕子、吉田佳弘、中嶋京一、佐藤浩二郎、淺沼ゆう、秋山雄次、三村俊英. リウマチ性疾患の腎障害における尿中ポドサイト数及び尿中ポドサイトマーカーの検討. Modern Rheumatol. 20 S354, 2010 (日本リウマチ学会総会、神戸、2010)
2. 梶山 浩、坂入 徹、阿部 祥英、Kopp Jeffrey、三村 俊英. Lifeact-mEGFP による培養マウスポドサイトの actin live imaging. Clinical Experimental Nephrol.14 S275, 2010 (日本腎臓学会総会、神戸、2010)
3. Kajiyama H, Abe Y, Sakairi T, et al. HIV1 accessory protein Vpr disrupts cytoskeletal structure of mouse podocytes in vitro. J Am Soc Nephrol. 20 (アメリカ腎臓学会、San Diego, 2009)
4. Hiroshi Kajiyama, Ken Kasahara, Sachiya Yamamoto, Jeffrey B. Kopp, Toshihide Mimura. A Genetic Approach for Generating Cyclosporin A Derivatives with Protective Effects on Podocytes. J Am Soc Nephrol. 20, 2009 (アメリカ腎臓学会、San Diego, 2009)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

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）
分担研究報告書

HBVキャリアに対する当院での化学療法の現状

研究分担者（氏名） 佐々木康綱（所属） 埼玉医科大学（肩書） 教授

研究要旨： 埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科で化学療法を行った患者を対象に肝炎ウイルスキャリア患者における固形癌化学療法の安全性を後ろ向きに評価した。HBV抗原陽性患者は9例であり、HCV抗原陽性患者は、24例であった。0%であった。ALT上昇はGr1が22.2%(2/9)でGr2以上が0%であった。われわれの後ろ向き解析では、肝炎ウイルス感染固形がん患者に対する、化学療法には大きな問題がないことが示唆された。

A. 研究目的

埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科で化学療法を行った患者を対象に肝炎ウイルスキャリア患者における固形癌化学療法の安全性を後ろ向きに評価した。

B. 研究方法

当院が、開院した2007年4月から2009年3月までに当院腫瘍内科を受診したすべての初診患者を対象にHBウイルス感染患者と、HCウイルス感染患者をスクリーニングした。スクリーニング項目はHBs抗原とHCウイルス抗体であった。この中で、化学療法を施行した患者の毒性についてNCI-CTCAE ver3.0を用いて評価し、肝機能障害、治療の遅延、レジメンの選択に肝炎ウイルス感染が影響していたかどうかを後ろ向きに評価した。

C. 研究結果

HBV抗原陽性患者は9例であり、HCV抗原陽性患者は、24例であった。使用したレジメンは、S-1やGEM、FOLFOXが多く、消化器癌に対する治療が多いことが反映された結果となった。HBウイルス群ではGr1のAST上昇が22.2%(2/9)、Gr2が11.1%(1/9)でGr3以上は0%であった。ALT上昇はGr1が22.2%(2/9)でGr2以上が0%であった。HCウイルス群ではGr1のAST上昇が50%(12/24)でGr2が8.3%(2/24)でGr3以上が0%であった。ALT上昇はGr1が29.2%(7/24)でGr2以上は0%であった。肝機能

障害の原因の多くは肝転移の増悪であり、肝炎ウイルス関連性の肝機能障害が明らかだった症例は認めなかった。HBウイルス群ではGr1のAST上昇が22.2%(2/9)、Gr2が11.1%(1/9)でGr3以上は0%であった。ALT上昇はGr1が22.2%(2/9)でGr2以上が0%であった。HCウイルス群ではGr1のAST上昇が50%(12/24)でGr2が8.3%(2/24)でGr3以上が0%であった。ALT上昇はGr1が29.2%(7/24)でGr2以上は0%であった。肝機能障害の原因の多くは肝転移の増悪であり、肝炎ウイルス関連性の肝機能障害が明らかだった症例は認めなかった。

D. 考察

われわれの後ろ向き解析では、肝炎ウイルス感染固形がん患者に対する、化学療法には大きな問題がないことが示唆された。

E. 結論

肝炎ウイルス感染患者における固形癌化学療法の安全性が示唆された。肝炎ウイルスの感染は化学療法のレジメン選択に一部影響を与えていた。治療の遅延を認めた症例で肝機能障害が原因だった症例は認めなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. なし
2. 学会発表

2010 年日本癌学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 特記すべきことなし

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）
分担研究報告書

「固形がん化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化-自治医大における臨床試験の状況-」

研究分担者（氏名）藤井 博文（所属）自治医科大学臨床腫瘍科（肩書）教授

研究要旨: B型肝炎ウイルス再活性化の臨床研究において固形がん化学療法の領域における当科の現状を検討した。研究開始となった 2009 年 10 月 30 日から 2011 年 1 月 31 日までの当科の新患数は 412 名であった。ほぼ全例で HBsAg は測定されており、HBsAg 陽性例は 7 名あるも適格で登録できたキャリアーは 3 名であった。保険適応の問題があり既感染者のスクリーニングは 2010 年 7 月より 27 名に実施し 1 名であった。計 4 名のうち重篤な肝障害を来した 1 例があったが原病増悪による閉塞性黄疸に由来するものであった。当科においては該当する症例数が少なく、現時点ではがん化学療法による再活性化は認められていない。

A. 研究目的

当科における B 型肝炎ウイルス再活性化臨床研究該当患者の動向を知り、またがん化学療法による再活性化の現状を把握する。

B. 研究方法

以下の項目を調査した

- ①2009 年 10 月 30 日から 2011 年 1 月 31 日までの当科新患者における HBsAg 陽性患者数
- ②2010 年 7 月より HBsAg 陰性で HBcAb, HBsAb を調査した場合の既感染発見数
- ③登録できた症例の経過

C. 研究結果

- ①新患数は 412 例でほぼ全例に HBsAg が測定されており、HBsAg 陽性例は 7 名であった。3 例は適格性を満たしたため登録でき、登録できなかった他の 4 例は肝硬変合併、化学療法不適応、Entecavir 投与中であった。
- ②HBcAb, HBsAb の測定における保険適応の問題があり、2010 年 7 月より既感染のスクリーニング開始となった。27 例で測定したが 1 例が該当したのみであり、既感染の既往歴が明らかな症例であった。
- ③キャリアーの 3 例のうち、胃癌の 1 例は原病増悪による閉塞性黄疸で高度の肝障害を来し 4 ヶ月の経過で死亡した。他の 2 例と既感染の 1 例は問題なく経過している。

HBsAg 陽性	51	F	大腸癌	子	あり	AST:G1	転移
	66	M	胃癌	母	なし	AST/ALT:G2 t-Bil:G4	転移
	57	F	大腸癌	子	あり	t-Bil:G1	転移
既感染	72	F	大腸癌	子	なし	AST/ALT:G1	補助療法

D. 考察

当科での HBsAg 陽性患者は 1.7%程度でほぼ我が国全体の頻度と同様と考えられた。既感染は 1 例しか見つからなかったが、これは研究開始当初、検査の保険適応の状況が不明でスクリーニング数が不足していた可能性が高く今後はより積極的に検査を進めて行く必要がある。

本研究の対象は母子感染に起因するものが多いと予想していたが、4 例中 3 例が輸血の既往を持つ女性でその後の出産の際に診断されており、当地域の特殊性なのかもしれない。

登録例では、化学療法により再活性化されて肝障害を来してきた症例はなかった。再活性化の発生は時間を経たからのことが悪性リンパ腫などで言われており、ある程度の予後が見込めるがん腫と化学療法の設定を考慮した選択が重要と考えられた。

E. 結論

本試験に適格な症例を集積するには、数多くの患者でスクリーニングを行う必要がある。がんの予後の関係から、がん化学療法に由来する再活性化の実態を知るには症例の選択が重要かもしれない。

F. 健康危険情報

なし

区分	年齢	性別	疾患	肝炎家族	輸血	肝障害	化学療法設定

- | | |
|--------------------------|-----------|
| G. 研究発表 | なし |
| 1. 論文発表 | 2. 実用新案登録 |
| なし | なし |
| 2. 学会発表 | 3. その他 |
| H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。） | なし |
| 1. 特許取得 | |
| なし | |