

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）

研究協力者
分担研究報告書

B型肝炎ウイルス保有リウマチ患者に対する生物学的製剤の使用経験

研究分担者 金子 礼志（独）国立国際医療研究センター国府台病院 免疫診療部免疫疾患診療室医長

研究要旨： B型肝炎のあるリウマチ症例に生物学的製剤を使用した際、肝炎ウイルスの再活性化が危惧される。平成22年度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「免疫抑制剤、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」(持田班研究)ではリウマチ膠原病領域に関する前向き研究を行っているが、当センターは研究協力施設として、参考資料となるような事例検討を行った。

A. 研究目的

B型肝炎合併がん患者においては、キャリアのみならず既往感染例においてもリツキシマブなどの強力な化学療法後に B型肝炎の悪化が報告され、厚生労働省の班会議(坪内班)より“免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策に関するガイドライン”が作成された[坪内. 肝臓 50:38-42, 2009]。一方関節リウマチ(RA)に用いられる生物学的製剤については肝炎症例における有効性・安全性が明らかでない。当センターは研究協力施設として、まず施設内の事例検討を行った。

B. 研究方法

国立国際医療研究センターで経験したHBキャリアの活動性 RA 症例に対し、核酸アナログ製剤ラミブジン(LAM)の併用を行いつつ、リウマチ治療としてTNF阻害薬インフリキシマブ(IFX)を投与した症例を後向きに検討した。

C. 研究結果

症例:65歳、女性。

既往歴:50歳:虫垂切除術、輸血歴はない。

家族歴:RAや肝疾患はない。

生活歴:喫煙 20本/日×46年、飲酒無し。

臨床経過:1981年(42歳)RA発症し、2005年当センター初診まではプレドニゾロン(PSL)10mg、サラズスルファピリジン(SSZ)1000mg、メトレキセート(MTX)8mg/週で

加療されていた。2005年4月初診時RA(stage IV, class 2)と慢性B型肝炎(Child A)であった。2005年8月メサングジウム増殖性糸球体腎炎によるネフローゼ症候群に罹患し、徐々に腎機能悪化し、同年10月血液透析(HD)が導入された。HDに伴い、MTXは中止された。2005年11月LAMの投与が開始され、2006年6月活動性関節炎に対しIFXが開始された。IFX開始時HBV-DNA定量5.8 log copy/mlであったが、血中ウイルス量は徐々に増加し、IFX中止後もその傾向は変わらなかった(図1)。2006年10月、LAM耐性遺伝子変異(rtL180M)が確認された。その後RAは、メチルプレドニゾロン12mgとSSZ2000mg、肝炎は2008年9月アデホビルの併用により経過観察され、幸い今日までbreakthrough hepatitisを含めた肝炎の急激な悪化や劇症肝炎をみとめていない。

D. 考察

近年、リウマチ治療の分野では、疾患に関わるサイトカインを直接阻害する抗体やレセプター製剤が使用され、その有効性が報告されている。このような製剤は生物学的製剤と呼ばれている。HBキャリア症例のみならず、従来は問題とならなかった既往感染者(HBs抗原陰性であるもののHBc抗体またはHBs抗体が陽性である患者)においても強い免疫抑制療法後にHBウイルス再活性化に伴う劇症肝炎(*de novo*肝炎)の報告が散見されるようになり、厚生労働省研究班では「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」が作成された[坪内. 肝臓 50:38-42, 2009]。このガイドラインは主に悪性リンパ腫に対し抗CD20抗体(リツキシマブ)を投与した後に劇症肝炎が増加したため作成された。持田班研究ではリウマチ・膠原病など、血液造血器腫瘍以外の自己免疫疾患領域においても前向き研究を開始した。

生物学的製剤の安全性に関する報告として、Spainからの報告では、抗TNF療法を行ったHBキャリアのクローン病患者3例中2例においてHBV再活性化がみられ、1例が死亡している。LAMの予防投与を受けていた1例ではHBV再活性化はみられていない[Esteve. Gut 53:1363-1365, 2004]。韓国からの報告では、抗TNF療法を施行した8例のHBキャリア中、1例においてHBV-DNAの増加を認め、IFX投与を中止し、エンテカビルで治療した結果、改善したと報告されている[Chung. J Rheumatol 36:2416-2420, 2009]。このように、リツキシマブと同様に、頻度は少ないものの抗TNF療法によってHBV再活性化が起こりうると考えられる。

HBV再活性化に対しては、核酸アナログ製剤の予防投与の有効性が報告されている。香港からの報告では、HBs抗原陽性の悪性リンパ腫患者に対して、LAMを化学療法開始1週間前から投与する群と投与しない群で比較検討した。予防投与群では15人中1人もHBV-DNAの増加が生じなかったが、投与しなかった群では15人中8人でHBV-DNA増加し、うち7人で肝炎が生じた[Lau. Gastroenterology 125:1742-1749, 2003]。LAMはその後高率なYMDD変異株などの出現に伴う耐性化が問題となり、現在は変異株の発生の少ないエンテカビルの投与が主流となりつつある [Hoofnagle. Hepatology 49(5 Suppl): S156-65, 2009; Lok. Hepatology 45:507-539, 2007]。呈示例は、核酸アナログ製剤としてまだエンテカビルが登場する前の症例であった。ウイルス量増加の原因としては、LAM耐性ウイルスの出現・増加と、TNF阻害療法に伴うHBV再活性化の双方が関与したものと考えられた。現在本例におけるLAM耐性遺伝子変異の出現時期について調査している。

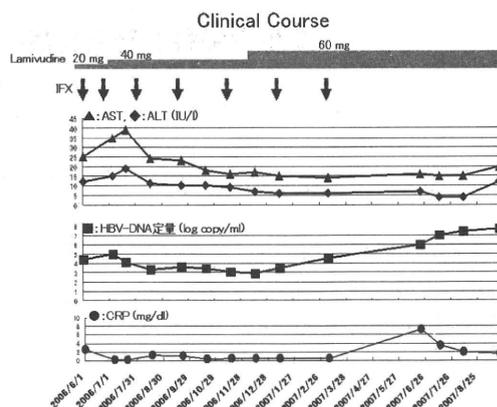


図1. 臨床経過

E. 結論

今後、リウマチ膠原病領域における生物学的製剤の普及に伴い、HBキャリアのみならず既往感染例からの肝炎の悪化にも注意していく必要がある。持田班研究におけるリウマチ膠原病領域での前向き研究の結果が待たれる。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

Kaneko H, Kunimatsu J, Moriyama S, Yoshikawa R, Masui Y, Ueda Y, Takahashi Y, Mimori A. Treatment for rheumatoid arthritis with viral hepatitis. [abstract] Mod Rheumatol 20 Suppl: S314, 2010.

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

HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の HBV 活性化の実態

研究分担者 上田 佳秀 京都大学 講師

研究要旨： HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後には、レシピエントにおいて HBV が活性化する。現在は HBIG の投与により活性化予防を行っているが、それでも HBV が活性化する症例が問題となってきている。今回、HBIG 投与例における HBV 活性化の実態について解析を行った。京都大学における HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植症例 75 例の解析の結果、19 例に HBV 活性化を認めた。その原因として、HBIG の中断、HBs エスケープ変異株出現が明らかとなった。HBV 活性化早期に核酸アナログと投与することによって、HBs 抗原の陰性化が得られた。このように肝移植後の HBV の活性化は現在も大きな問題であり、早期発見・早期治療が重要であると考えられた。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス(HBV)既感染者の肝臓内には HBV が潜伏感染しており、免疫抑制状態になることによって HBV が再活性化するいわゆる *de novo* B 型肝炎の病態は、もともと肝移植症例の知見から明らかとなった。HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性者が肝移植ドナーとなった場合に、レシピエントにおいて HBV が活性化する。現在は高力価 HBs 抗体含有免疫グロブリン(HBIG)を投与することによって HBV 活性化を予防しているが、最近になって、HBIG の投与にもかかわらず HBV が活性化する例が増加してきている。今回、HBIG 投与下で発症した B 型肝炎症例の実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

京都大学において 1995 年 7 月から 2008 年 8 月までに施行された HBc 抗体陽性ドナーから HBs 抗原陰性レシピエントへの肝移植症例のうち、6 ヶ月以上経過観察された 75 例の臨床経過について解析した。

C. 研究結果

HBIG の予防投与が行われた 75 例中、19 例(25%)において HBV の活性化を認めた。その原因として、HBIG の投与中断による活性化を 8 例に、HBs 抗体エスケープ変異株の出現による活性化を 7 例に認めた。他の 4 例については原因不明であった。HBs エスケープ変異株は HBs 領域の共通抗原基“a”内の 129 番目もしくは 145 番目のアミノ酸の置換を伴う変異を有していた。HBV 活性化後は、無治療では大部分の症例が慢性肝炎へと移行したが、活性化早期に核酸アナログ製剤を投与することによって、多くの症例で HBs 抗原が陰性化することが明らかとなった。

D. 考察

HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後には HBV 活性化を高率に認め、その原因のひとつとして HBs 抗体エスケープ変異株の出現があることから、今後さらに大きな問題となる可能性がある。活性化早期に核酸アナログを投与することによって、

良好な経過をたどることから、早期発見・早期治療が重要と考えられる。

E. 結論

肝移植後の HBV 活性化は現在も大きな問題であり、対策法の確立が急務である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Eso Y, Umeda M, Chiba T, Osaki Y. De novo hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma following eradication of hepatitis C virus by interferon therapy. *Hepatol Res.* 2010; 40(6): 661-665.

2. 学会発表

- 1) 上田 佳秀, 他. HBs 抗原陽性レシピエントの長期経過. 第 28 回日本肝移植研究会. 2010 年 7 月 2 日
- 2) 上田 佳秀, 千葉 勉, 上本 伸二. 肝炎ウイルス陽性レシピエントに対する肝移植後の長期予後. JDDW 2010, 2010 年 10 月 13 日
- 3) 西島 規浩, 上田 佳秀, 丸澤 宏之. 次世代ゲノムアナライザー解析より明らかとなった HBV 感染クローンの多様性と治療抵抗性. JDDW 2010, 2010 年 10 月 15 日
- 4) 上田 佳秀, 上本 伸二, 千葉 勉. 成人生体肝移植の適応決定における問題点. 第 46 回日本移植学会, 2010 年 10 月 21 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

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）

研究協力者
分担研究報告書

リウマチ性疾患治療に関連した B 型肝炎ウイルス再活性化東北地区実態調査

研究協力者（氏名）小林浩子

（所属）福島県立医科大学医学部消化器・リウマチ膠原病内科学講座（肩書）准教授

研究要旨：東北地区におけるリウマチ性疾患患者の B 型肝炎の実態を明らかにするために、後ろ向き研究では、リウマチ性疾患を診療している医療機関にアンケートを送付し、日常診療における HBV マーカー検査の普及率および、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体の陽性率を算出した。結果、HBV マーカー検査を全く行わずに強力な免疫抑制療法を行っている施設のあることが明らかとなり、リウマチ医と肝臓専門医との連携が十分でない可能性が推測された。また、関節リウマチおよび全身性エリテマトーデス患者における HB マーカー陽性率は、従来の報告とほぼ同様だった。安全で強力な免疫抑制療法を普及させるためには B 型肝炎ウイルス再活性化に関する前向き研究が重要であり、現在進行中である。

< 共同協力者 >

石井智徳 東北大学医学部血液免疫科 准教授

| | HBs抗原 | HBc抗体 | HBs抗体 |
|--------|-------|-------|-------|
| 関節リウマチ | 1.1 | 25.2 | 16.7 |
| SLE | 0.4 | 13.4 | 9.1 |

A. 研究目的

東北地区におけるリウマチ性疾患患者の B 型肝炎の実態を明らかにし、B 型肝炎対策ガイドラインの有用性を検討すること。

B. 研究方法

1) 後ろ向き研究では、リウマチ性疾患を診療している医療機関にアンケートを送付し、日常診療における HBV マーカー検査の普及率および、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体の陽性率を算出した。

2) 前向き研究では、新規に治療を開始する患者および生物製剤を導入する患者を対象とし、厚労省「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」班による免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドラインに沿った診療を行い、免疫抑制療法による HBV 再活性化の実態を調査した。

C. 研究結果

1) 後ろ向き研究におけるアンケートの回収率は 22.6% (72/328) だった。回答が得られた施設の中で、リウマチ性疾患を治療する際、HBs 抗原検査を全例で行っている施設は 25% (18/71)、一部症例で行っている施設は 42% (30/71)、全く行っていない施設が 32% (23/71) だった。同様に、HBc 抗体検査を全例で行っている施設は 6% (4/71)、一部症例で行っている施設は 42% (29/71)、全く行っていない施設は 38% (38/71)、HBs 抗体検査を全例で行っている施設は 3% (2/71)、一部症例で行っている施設は 34% (24/71)、全く行っていない施設は 63% (45/71) だった。全症例数の 90% 以上で HBV マーカー検査が行われている施設における、各疾患の HBV マーカー陽性率 (%) は以下の通りだった。

2) 前向き研究では 82 例が登録され、調査中である。

D. 考察

後ろ向き研究の結果から、HBV マーカー検査を全く行わずに強力な免疫抑制療法を行っている施設のあることが明らかとなり、リウマチ医と肝臓専門医との連携が十分でない可能性が推測された。

E. 結論

リウマチ性疾患において、安全で強力な免疫抑制療法を普及させるために、B 型肝炎ウイルス再活性化に関する前向き研究が重要である。

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

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

| 氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|-------------|---------|----------|------|
| Ide T, Sata M, Chayama K, Shindo M, Toyota J, Mochida S, Tomita E, Kumada H, Yamada G, Yatsuhashi H, Hayashi N, Ishikawa H, Seriu T, Omata M. | Evaluation of long-term entecavir treatment in stable chronic hepatitis B patients switched from lamivudine therapy. | Hepatol Int | 4 | 594-600. | 2010 |
| Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Yatsuji H, Hosaka T, Sezaki H, Kobayashi M, Kawamura Y, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Kumada H. | Correlation of YMDD mutation and breakthrough hepatitis with hepatitis B virus DNA and serum ALT during lamivudine treatment. | Hepatol Res | 40 (2) | 125-134 | 2010 |
| Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. | Development of HCC in patients receiving adefovir dipivoxil for lamivudine-resistant hepatitis B virus mutants. | Hepatol Res | 40(2) | 145-152 | 2010 |
| Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Hirakawa M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. | HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. | Liv Int | 93(3-4) | 109-112 | 2010 |

| | | | | | |
|--|---|-------------------------|--------|---------|------|
| Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Yatsuji H, Sezaki H, Arase Y, Hirakawa M, Kawamura Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Kumada H. | The efficacy of switching to entecavir monotherapy in Japanese lamivudine-pretreated patients. | J Gastroenterol Hepatol | 25 | 892-898 | 2010 |
| Hashimoto Y, Suzuki F, Hirakawa M, Kawamura Y, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. | Clinical and virological effects of long-term (over 5 years) lamivudine therapy. | J Med Virol | 82 | 684-691 | 2010 |
| Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Eso Y, Umeda M, Chiba T, Osaki Y. | De novo hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma following eradication of hepatitis C virus by interferon therapy. | <i>Hepatol Res</i> | 40 (6) | 661-665 | 2010 |

研究成果の刊行に関する一覧表

| 氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--|-------|----------------------|------|
| 持田 智 | B 型肝炎再活性化の疫学と対策 | 肝・胆・膵 | 62 | 227-233 | 2011 |
| 持田 智 | 免疫療法と B 型肝炎の再活性化 | 感染・炎症・免疫 | 40 | 294-298 | 2010 |
| 中尾将光, 名越澄子 ¹ , 持田 智 | リツキシマブを用いない化学療法・免疫抑制療法による HBV 再活性化の実態 | 消化器内科 | 51(4) | 410-415 | 2010 |
| 持田 智 | de novo の B 型劇症肝炎 | 治療学 | 44 | 66-69 | 2010 |
| 中山伸朗, 持田 智 | 免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルスの活性化 | Cross Cancer Research | 1(5) | 6 | 2010 |
| 持田 智 | 急性肝炎, 劇症肝炎 | Medical Practice 2010 年臨時増刊号 「実地診療に必須の テーラーメイド治療 薬の選択と使用法ガ イドライン」 | 27 | 131-135 | 2010 |
| 持田 智 | 劇症肝炎患者への肝移植適応：内科の立場から | 今日の移植 | 23 | 315-319 | 2010 |
| 持田 智 | 劇症肝炎, 亜急性肝炎, 肝不全, 肝性昏睡 | 『日本臨床』: 2010 年 別冊 肝・胆道疾患 I (第 2 版): その他肝・ 胆道疾患を含めて I. 肝臓編 (上) | | 289-294 1479-1486 | 2010 |
| 桶谷眞、井戸章 雄、坪内博仁 | 消化器「劇症肝炎の現況」 | Annual Review 編集 林紀夫, 日比紀 文, 上西紀夫、下瀬川 徹 | | 160-165 | 2011 |
| 池田健次 | B 型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌 | 臨床消化器内科 | 25(4) | 405-412 | 2010 |

| | | | | | |
|---|---|---|-------|-----------|------|
| 八辻寛美、 鈴木文孝、 平川美晴、 川村祐介、 瀬崎ひとみ、 保坂哲也、 芥田憲夫、 小林正宏、 鈴木義之、齊藤聡、 荒瀬康司、 池田健次、 岩崎里美、 峰田理恵、 綿引祥予、 小林万利子、 熊田博光 | 核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例 | 肝臓 | 51(4) | 196-198 | 2010 |
| 楠本 茂、 田中靖人、 溝上雅史 | モニタリングによるB型肝炎ウイルスの再活性化 | 日本消化器病学会雑誌 | 107 | 1441-1449 | 2010 |
| 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 | 60 | 36-40 | 2010 |
| 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 | 5 | 329-337 | 2010 |
| 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 | 38 | 1147-1152 | 2010 |
| 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 | 61 | 557-563 | 2010 |
| 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 | 編集：金倉 譲、鈴木律朗、伊豆津宏二、山口素子 血液診療エキスパート 中外医学社 東京 | | | 2010 |
| 楠本 茂、 田中靖人 | HBs抗体陽性のB細胞性悪性リンパ腫。リツキサンの投与はどうしよう？ | 編集：押味 和夫 造血器腫瘍治療 これ は困ったぞ、どうしよう！第2版 中外医学社 東京 | | | 2010 |

