

5 のようになり、「坪内班」，「熊田班」による HBV 再活性化予防のガイドラインは妥当であることが実証された。

表 5. リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化

1. HBV キャリア例は免疫抑制・化学療法の開始時にエンテカビルの投与を開始すれば，肝炎発症を予防できる。
2. HBs 抗原陰性の既往感染例でも，約 2%の症例で血清 HBV-DNA が検出され，これらには HBV キャリアで HBs 抗原が陰性化した症例も含まれている可能性がある。
3. 既往感染例における HBV 再活性化の頻度は，リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法でも 4~5%であり，治療開始前から血清 HBV-DNA が検出された症例も含めると，約 6%の症例で，治療中にウイルス血症が認められた。
4. HBV 再活性化はメトトレキサートないし副腎皮質ステロイドの単独投与例および固形癌に対する化学療法を実施している症例でも出現した。
5. HBV 再活性化は，HBV キャリアで HBs 抗原が陰性化したと推定される症例でも，一過性感染と考えられる症例でも，同様に出現した。
6. HBV 再活性化の予防には，HBV-DNA を 3 ヶ月毎に測定するのでは不十分で，モニタリングは毎月実施する必要がある。
7. HBV 再活性化時にエンテカビルを開始する基準は，HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇した時点が妥当であり，シグナル検出のみの症例はモニタリングを継続することが可能である。

本研究班の成績を受けて，日本リウマチ学会は平成 23 年 9 月 6 日に「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」を発表した（参考資料-1）。これに対する各種マスコミの報道があつて（参考資料-2），厚生労働省は 9 月 16 日および 21 日に疑義解釈を公表した（参考資料-3）。これによって，HBV 再活性化予防の目的で，(1)「HBs 抗原・抗体と HBc 抗体測定によるスクリーニング」，(2)「HBV-DNA 測定によるモニタリング」，(3)「再活性化時のエンテカビ

ルによる治療」の 3 項目を保険診療で実施することが正式に可能となった。

しかし，HBV 再活性化に関わる問題は完全に解決した訳ではない。本研究班に登録された 318 例のうち，免疫抑制・化学療法開始後 1 年以上の経過が観察されているのは 179 例（56.3%）で，2 年以上の症例は 13 例（4.1%）に過ぎない。一方，治療期間が長期におよぶりウマチ・膠原病領域では，既往感染例における再活性化の頻度は 6.0%（7/116）と比較的高率である。関節リウマチの患者はわが

国には約 70 万人存在すると推定され、その 30%が免疫抑制療法を実施していると想定すると、これに要する HBV-DNA 測定のモニタリングには、年間約 110 億円を要することになる。また、本研究班の成績では、免疫抑制療法を開始して 1 年以降に再活性化の生じた既往感染例は、現状では認められていない。このため、免疫抑制療法を実施する症例を対象として、治療開始 1 年以降の再活性化の実態を明らかにして、治療が長期に亘った場合でも HBV-DNA のモニタリングは毎月実施すべきかどうかを検証することが、今後の課題となる。

また、HBs 抗原は CLIA 法によって測定するのが一般的であるが、免疫抑制・化学療法を前提にして HBV キャリアを診断する際には、同検査法の感度には問題があることが明らかになった。本研究班では保存血清を利用して、名古屋市立大学で開発中の高感度測定系によって HBs 抗原を測定したが、治療開始前に血清 HBV-DNA が検出された 6 例中 1 例で陽性との結果が得られた。また、再活性化時の血清を用いた検討でも、高感度法では HBs 抗原が陽性となる症例が認められた。高感度 HBs 抗原測定系は HBV-DNA 測定の代用になる可能性もあり、スクリーニングのみならずモニタリングにおいても、その有用性を検討する価値があると考えられた。

B 型キャリアおよび既往感染例における再活性化の問題は、血液およびリウマチ・膠原病の領域では、まだ十分に認識されるに至っていない。厚

労省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究班」は、平成 23 年度には全国集計の範囲を肝炎以外の症例および非昏睡例にも拡大して、2010 年に発症した急性肝不全および遅発性肝不全の実態調査を実施した¹⁴⁾。その結果、急性肝不全が 211 例（非昏睡型 96 例、急性型 61 例、亜急性型 54 例）および LOHF が 9 例登録され、急性肝不全は肝炎症例が 198 例（非昏睡型 85 例、劇症肝炎急性型 54 例、亜急性型 49 例）、肝炎以外の症例が 23 例（非昏睡型 11 例、急性型 7 例、亜急性型 5 例）であった。HBV 感染例は 64 例で全体の 29.1%、肝炎症例に限定すると 32.5%を占めており、このうちキャリア例は 25 例（39.1%：25/64）であったが、既往感染からの再活性化例は 9 例（36.0%：9/25）であり、平成 22 年度までの全国調査より症例数が多かった。従来、再活性化例は何れも亜急性型であったが、この年は急性型、LOHF の症例も見られたことが注目される、但し、再活性化例の予後は不良で、2010 年も全例が死亡していた（図 6）。再活性化例には悪性リンパ腫でリツキシマブを含む化学療法を実施している症例が相変わらず多く認められた。また、関節リウマチ、膠原病で免疫抑制療法を実施している症例も存在したことも注目される。一方、2010 年には B 型キャリア例で免疫抑制・化学療法を施行後に再活性化を生じた症例も 7 例認められた。これら症例は何れも「坪内班」、「熊田班」によるガイドラインに従っていなかった症例であり、その遵守を徹底する啓発活動を継続することが、今後も重要であると考えられた。

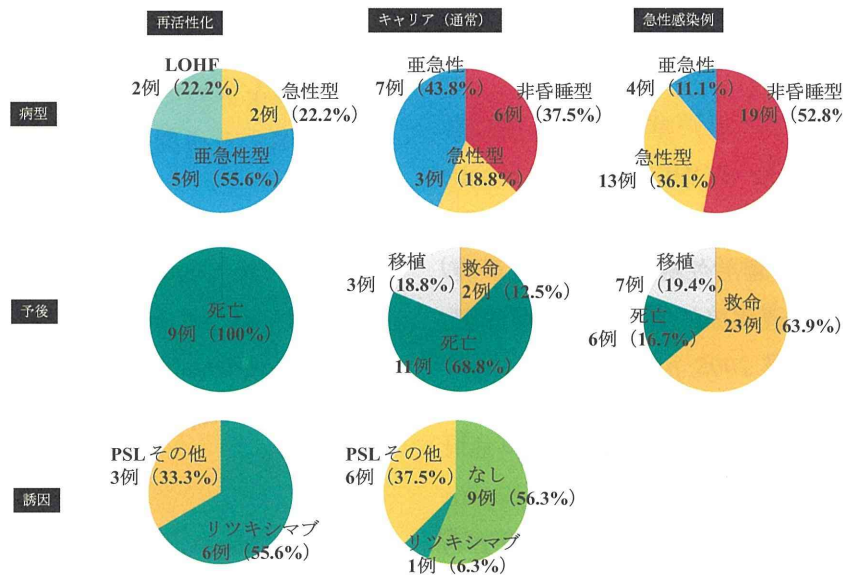


図6. 2010年の症例におけるHBV再活性化の実態

E. 結論

平成24年2月末までに登録された318例の臨床経過から、リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法であっても、既往感染例におけるHBV再活性化は4~6%の頻度で生じることが判明した。HBV再活性化による*de novo* B型肝炎の発症を予防するためには、「坪内班」。「熊田班」によるガイドラインを遵守することが重要であるが、エンテカビルによる治療開始時期は血清HBV-DNA量が2.1 Log copy/mL以上に上昇した時点とするのが妥当と考えられた。しかし、リウマチ・膠原病領域など免疫抑制療法を実施する症例では治療期間が長期に亘る。その際の再活性化の状況とモニタリング方法に関しては、検討を続ける必要があると考えられた。

F. 参考文献

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 Med* 2006; 45: 747-748.
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. 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; pp61-69.
6. 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 (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18年度報告書, 2007; pp90-100.

7. 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 (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19年度報告書*, 2008; pp83-94.
8. 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.
9. 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 (2008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21年度報告書*, 2010; pp95-106.
10. 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 (2009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22年度報告書*, 2011; pp96-113.
11. 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.

12. 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.
13. 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.
14. 持田 智, 中山伸朗. わが国における急性肝不全および遅発性肝不全の全国調査 (2010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*, 2012; (印刷中)

G. 健康危惧情報

再活性化を生じた症例の原因となる薬物に関しては、該当する研究分担者および研究協力者に、厚生労働省への報告を依頼した。

B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言

本提言では、B型肝炎ウイルス（HBV）感染リウマチ性疾患患者において免疫抑制療法を安全に施行するための方策を示す。平成23年9月16日および22日付の事務連絡にて厚生労働省保健局より各都道府県へ発出された疑義解釈資料および、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（厚生労働省/難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班、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）の改訂を受けて、日本リウマチ学会は平成23年9月6日に発表した本提言を改訂した。

リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法下におけるB型肝炎ウイルス再活性化の現状

HBVが肝細胞に感染すると、その複製過程で形成される完全閉鎖二本鎖DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA）が細胞内に残存する。このため、HBs抗原陰性、かつHBc抗体ないしHBs抗体陽性のHBV既往感染例も、遺伝子レベルではHBs抗原が持続陽性のキャリアと同等と見なされる。

HBVキャリアに免疫抑制・化学療法を施行すると、血清HBV-DNA量が増加し、治療中または終了後に免疫学的均衡が破綻し、致死的な重症肝炎を発症する場合がある。一方、臨床的には治癒状態と考えられていたHBV既往感染例においても、強力な免疫抑制・化学療法に伴ってHBV-DNAが血清に検出されるようになり、キャリア発症例と同様に血清HBV-DNA量が増加すると肝炎を発症する可能性があることが注目を集めている。このような、HBVキャリアまたはHBV既往感染例での免疫抑制・化学療法に伴う血清HBV-DNA量の増加を「HBV再活性化」と呼ぶ。HBV既往感染例のHBV再活性化に起因する肝炎を「de novoのB型肝炎」と称し、リツキシマブと副腎皮質ステロイドによる化学療法を実施した症例で多く見られることが明らかになっている。また、de novoのB型肝炎は劇症化する頻度が高率で、一旦劇症化すると極めて生命予後が不良であるとされている。

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」班による全国調査には、1998~2008年に発症した劇症肝炎1,004例（急性型505例、亜急性型499例）、遅発性肝不全（LOHF）88例の計1,092例が登録されている¹⁻⁶⁾。その成因は430例（39%）がHBVであり、感染様式は急性感染が243例（57%）、キャリア発症が147例（34%）、判定不能が40例（9%）であった。キャリア発症例を年別に見ると1998年以降徐々に減少したが、2005年以降に再び増加する傾向があり、その中にはHBV既往感染例の再活性化によると推定される症例が含まれていることが明らかになった。2005年以降に発症した劇症肝炎、LOHFに限定すると³⁻⁶⁾、成因がHBVの症例は130例（40%）であり、その内訳は急性感染68例（52%）、キャリア発症40例（31%）、成因不明22例（17%）で、キャリア発症例には既往感染状態から再活性化した症例が12例（30%）含まれていた。これらde novoのB型肝炎の症例は全例が死亡したことから、急性肝不全の中でも特に予後不良の病態であると考えられている。なお、de novoのB型肝炎症例は大部分がリツキシマブ投与例であるが、その他の免疫抑制・化学療法を実施している症例も含まれていたことが注目される。

リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化の実態は、現在、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」班で前向き研究が実施されている⁷⁾。同研究班は、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」班と同肝炎等克服緊急対策研究事業「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」班が合同で作成した「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」とその改訂版^{8,9)}の有用性を評価している。平成22年度の間接報告では、関節リウマチを含むリウマチ性疾患84例が登録されているが、これらにはHBs抗原が陰性であったにも拘わらず、治療前から血清HBV-DNAが検出された症例が3例認められ、これら3例を含む既感染77例中、HBV再活性化を生じた症例が6例報告されている。しかし、何れもガイドラインに準拠した対応で重症肝炎の発症は見られていない。

本提言では、HBV感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法時の対応を、現時点におけるエビデンスと専門家の意見を基に示した。免疫抑制療法としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)^(註1)、免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬(メトトレキサート、タクロリムス、レフルノミド、ミゾリビンなど)、全ての抗リウマチ生物学的製剤、免疫抑制薬(アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルなど)等が現時点では該当する。本提言におけるリウマチ性疾患患者に対する免疫抑制療法施行時のHBV感染の診断と再活性化の予防法に関しては、「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」とその改訂版^{8,9)}に準拠したが、今後の国内・外の研究の進歩を踏まえ、今後も適切な時期に改訂する可能性がある。

1. HBV キャリア、既往感染例の診断と免疫抑制療法開始前の対応

2-1. 免疫抑制療法開始前に実施すべき検査項目と適切な検査方法

治療開始前には、全例でHBs抗原を測定し、HBs抗原陰性の場合にはHBs抗体、HBc抗体を測定する^(註2)。これらの検査方法には、凝集法、イムノクロマト法、酵素免疫法(EIA)、化学発光酵素免疫法(CLEIA/CLIA)などがあるが、感度の点からHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体検査ともにCLEIA/CLIA法を用いることが望ましい。また、HBs抗原に関しては、CLEIA/CLIA法より高感度の測定系が開発中であり、その導入を検討する必要がある。

これらの検査により、HBV キャリア(HBs抗原陽性)または既往感染(HBs抗原陰性かつ、HBc抗体またはHBs抗体陽性)と診断される患者については、免疫抑制療法開始前に、下記の対応について可能な限り日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい(図)。

2-2. HBs 抗原陽性 (HBV キャリア) 例への対応

1) HBe 抗原, HBe 抗体を測定し, リアルタイム法 (TaqMan PCR) によって HBV-DNA を定量する。また, HBV genotype, プレコア変異, コアプロモーター変異も測定するのが望ましい^(註2)。

2) 核酸アナログ製剤の投与方法

註1 既往感染例では、プレドニゾン 0.5 mg/kg/日を2週間以上投与でHBV再活性化が発現したという報告がある。

註2 費用に関しては、「5. 保険診療について」を参照のこと。

免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に、核酸アナログ製剤の投与を開始し、日本肝臓学会肝臓専門医と共に経過を追う^(註2)。核酸アナログ製剤は薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物(0.5 mg/日、分1、空腹時)の使用を推奨する。

- ① 免疫抑制療法継続中は核酸アナログ製剤投与を継続する
- ② 免疫抑制療法終了後、少なくとも12ヵ月間は投与を継続する
- ③ この期間中は血清HBV-DNA量、HBe抗原、HBe抗体およびalanine aminotransferase (ALT) 値を継続的にモニターする^(註3)
- ④ 血清HBV-DNA量の低下が不良な場合、ないしはHBV-DNA量の再上昇が見られる場合は核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現が推定され、必ず日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトすること

3) 核酸アナログ製剤投与終了の基準とその後の措置

① 投与終了基準

免疫抑制療法終了12ヵ月以降における核酸アナログ製剤の投与終了については、下記の4項目を指標に決定する。しかし、エビデンスが確立されたものはないので、核酸アナログ製剤の投与終了の可否およびその後の経過観察については、必ず日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトすること。

- HBe抗原陰性化およびHBe抗体陽性
- HBV DNA量低値
- HBV core関連抗原低値
- HBs抗原量の低下

② 核酸アナログ製剤投与終了後少なくとも12ヵ月間は厳重に経過観察する

③ 経過観察中にHBV-DNA量が上昇した場合は、直ちに核酸アナログ製剤の投与を再開する

2-3. HBs抗原陰性でHBs抗体^(註4)またはHBc抗体陽性例(既往感染例)への対応

1) リアルタイム法(TaqMan PCR)によりHBV-DNAを定量する

① HBV-DNA量が2.1 Log copy/mL以上または定性で検出された場合^(註5)

免疫抑制療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始し、日本肝臓学会肝臓専門医と共に経過を追う。核酸アナログ製剤は薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物の使用を推奨する。投与方法および投与終了の基準とその後の処置は2-2-2)および2-2-3)を参照。

註3 適切な検査間隔については「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」研究班で検討中であるが、個々の症例においては日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトすること。

註4 HBVワクチン接種によるHBs抗体単独陽性例は除く。

註5 リアルタイム法(TaqMan法)ではHBV-DNA量が2.1 Log copy/mLまで定量測定できる。2.1 Log copy/mL未満の場合は電気泳動のシグナルによって定性的に判定する。既往感染例でHBV-DNA量が2.1 Log copy/mL未満であるが、HBV-DNAが検出された場合の対応に関しては、現在、厚労省研究班で検討中である。

② HBV-DNA 量が 2.1 Log copy/mL 未満で検出されない場合

HBV-DNA 定量と AST, ALT などの肝機能検査を月に 1 回モニタリングする。

モニタリングは免疫抑制療法施行中のみならず、治療終了後も少なくとも 12 ヶ月は継続する。

a) モニタリング中に血清 HBV-DNA 量が 2.1 Log copy/mL 以上または検出された場合
直ちに核酸アナログ製剤を投与する。核酸アナログ製剤は薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物の使用を推奨する。投与方法および投与終了の基準とその後の処置は 2-2-2) および 2-2-3) を参照。なお、その際、免疫抑制療法を中止すると免疫応答が活性化して肝炎を発症する可能性があり、治療は継続するのが望ましいと考えられている [4-2) を参照]。

b) モニタリング中、検出感度未満の場合
特に処置は不要

2. リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法施行中または終了後に肝機能異常が出現した場合の対応

3-1. 鑑別診断

一般にリウマチ性疾患患者が免疫抑制療法中または終了後に肝機能異常が発現した場合には、HBV 再活性化による肝炎に加えて、以下の疾患の鑑別診断が必要となり得る。3-2. の検査等を実施し、日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

- 1) 薬物性肝障害
- 2) 原病に伴う肝障害
- 3) アルコール性ないし非アルコール性の脂肪性肝疾患
- 4) 自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変などの自己免疫性肝疾患
- 5) 胆道系疾患，膵疾患
- 6) 肝炎ウイルス（A, B, C, E）による急性肝炎
- 7) 他のウイルス（EB ウイルス，サイトメガロウイルス，ヘルペスウイルス，アデノウイルス，コクサッキーウイルス，麻疹ウイルス，風疹ウイルス，ヒト免疫不全ウイルス，パルボウイルスなど）による急性肝炎
- 8) 甲状腺機能異常
- 9) その他の肝疾患（悪性腫瘍肝転移を含む）

3-2. 肝機能異常が出現した場合に行う検査

- 1) IgM-HA 抗体，HBs 抗原，IgM-HBc 抗体，HBc 抗体，HBs 抗体，HCV 抗体
- 2) 抗核抗体（FA 法），抗ミトコンドリア抗体（M2 : EIA 法），IgG，IgA，IgM
- 3) TSH，F-T3，F-T4
- 4) 腹部超音波検査
- 5) その他，必要に応じて，HEV-RNA，各種ウイルスの抗体検査，各種自己抗体

3. リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法施行中または終了後に HBV 再活性化ないし de novo の B 型肝炎が発症した場合の留意点

1) 抗ウイルス治療

第 2 項に記載した免疫抑制療法開始前検査およびモニタリングを施行していない患者あるいはモニタリング間隔が不適切なリウマチ性疾患患者に、HBV 再活性化ないし de novo の B 型肝炎が発症した場合には、直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始するとともに、日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトし、共に経過を追う。

2) 免疫抑制療法中止と再開のタイミング

急激な免疫抑制療法の中止は、肝炎の重症化、劇症化をもたらす可能性がある。このため、免疫抑制療法の継続または中止については、日本肝臓学会肝臓専門医とともに、慎重に検討する。現時点では核酸アナログ製剤投与下に免疫抑制療法を継続することは可能と考えられているが、その妥当性は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」研究班で検討中である。

リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法を一旦中止した場合、その再開にあたっては、リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討すること。

4. 日本肝臓学会専門医との連携

速やかな対応が出来るように、医療機関内ないしは地域ごとに医療機関間で、リウマチ専門医と日本肝臓学会肝臓専門医の連携体制を構築することが重要である。

日本肝臓学会肝臓専門医一覧の URL : <http://www.jsh.or.jp/specialist/list.html>

日本リウマチ学会リウマチ専門医検索画面の URL :

http://pro.ryumachi-net.com/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=57

5. 保険診療について

- 1) HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体の測定は本提言に記載した順番で実施し、「B 型肝炎ウイルス感染疑い」の病名をつける。免疫抑制剤の投与を行う際、もしくはそれらを行った後に、B 型肝炎再活性化を考慮して行う HBV-DNA 定量検査は、医学的に妥当かつ適切であれば診療報酬として算定可能である¹⁰⁾。
- 2) HBV genotype, プレコア・コアプロモータ変異の測定は、現時点では B 型慢性肝炎, B 型肝硬変のみが保険適応である。
- 3) 核酸アナログ製剤は、B 型慢性肝炎, B 型肝硬変が保険適応である。さらに、HBV-DNA 定量検査により HBV 感染が確認された患者に対して肝機能異常が認められない場合でも、免疫抑制薬の投与や化学療法を行う際に核酸アナログ製剤を予防投与することは、医学的に妥当かつ適切であれば診療報酬として算定可能である¹⁰⁾。

参考文献

1. Fujiwara K, Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646-657.

2. 坪内博仁, *et al.* 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; pp61-69.
3. 坪内博仁, *et al.* 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18年度報告書, 2007; pp90-100.
4. 坪内博仁, *et al.* 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19年度報告書, 2008; pp83-94.
5. 坪内博仁 *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. 坪内博仁, *et al.* 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2008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21年度報告書, 2010; pp95-106.
7. 厚生労働省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 平成22年度研究成果報告書
8. 坪内博仁, *et al.* 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.
9. 坪内博仁, *et al.* 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 (改訂版) : 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.
http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf
10. 日本リウマチ学会からのお知らせ. 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 (改訂版) について. **【発出版】疑義解釈資料の送付について(その10)** :
<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926.pdf>

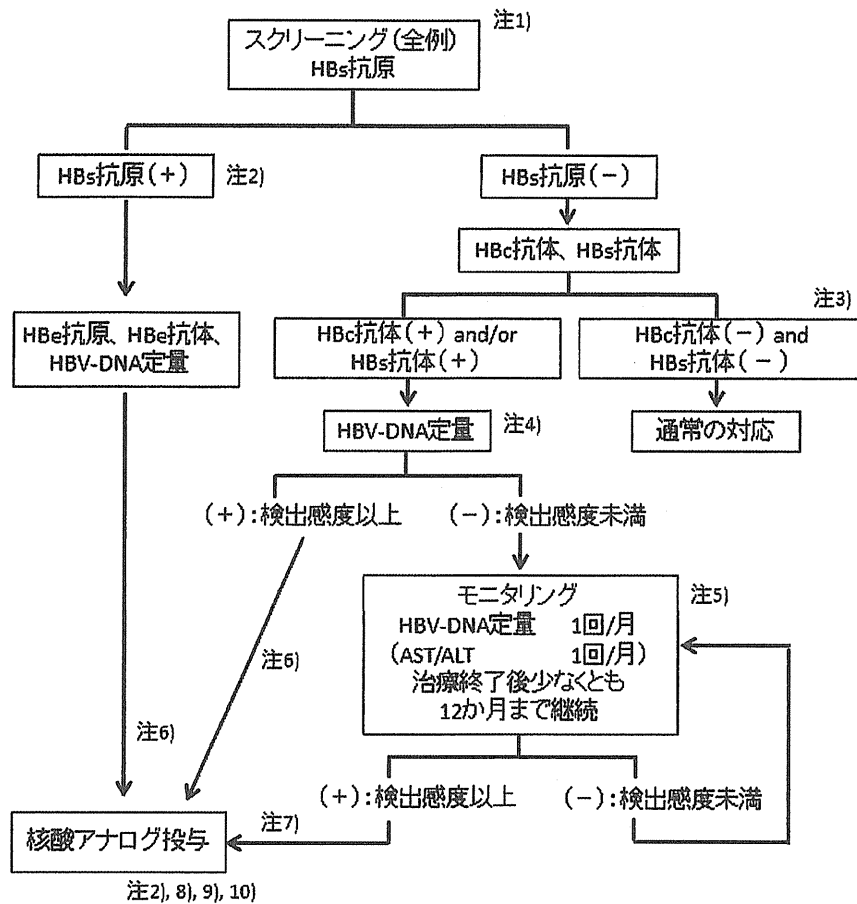


図 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応（文献8、9より引用、一部改変）

注1) まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体の測定は、高感度の測定法（化学発光酵素免疫法）を用いて検査することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与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抗体未測定の場合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) リアルタイムPCR法（TaqMan PCR）により実施する。

注5) リツキシマブ・副腎皮質ステロイド併用例、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ピルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1～3か月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。

注9) 核酸アナログ投与の終了条件については、本文を参照のこと。

注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は、本文を参照の

こと。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。

【参考】ガイドライン作成に関する肝臓病専門医の経験と意見

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 20~25%と高率であり、全例で核酸アナログ製剤の予防投与を実施するのは医療経済的に困難である。
2. 既往感染例における HBV 再活性化は、リツキシマブと副腎皮質ステロイドの併用療法を行った場合が最もリスクが高いと考えられる。これらの高リスク群でも 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、遅発性肝不全の全国調査」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が登録されており、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療は、全てを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 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る (Gastroenterology 2006; 31: 59-68)。従って、HBV-DNA を高感度なリアルタイム法 (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製剤を投与しても、重篤な肝炎の発症は予防可能と考えられる。
5. リツキシマブ投与例では、化学療法終了 6 ヶ月以降に HBV 再活性化、de novo 肝炎を生じた症例の報告があり、治療終了後も最低 12 ヶ月は血清 HBV-DNA 量をモニタリングすべきである。
6. 核酸アナログは「肝硬変を含めたウイルス性肝炎治療の標準化に関する研究」班の発表した B 型慢性肝炎治療ガイドラインに準じ、エンテカビルを投与することが望ましい。
7. HBV の増殖能は、その genotype, プレコア, コアプロモーターの遺伝子変異などの組み合わせによって多彩である (Hepatology Res 2009; 39: 648-656)。このため、核酸アナログ製剤の開始ないしは中止に際しては、日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトし、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。

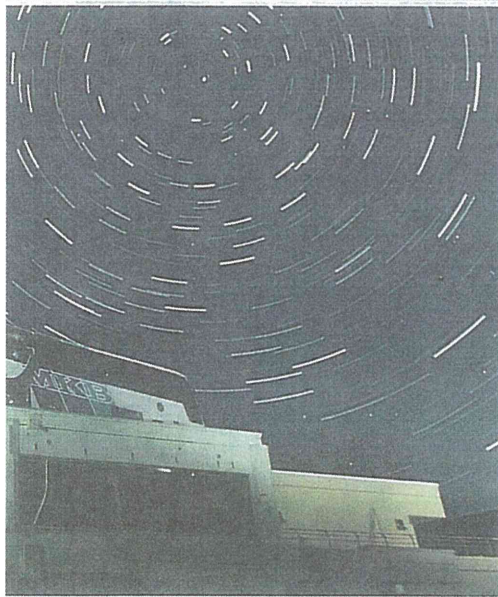
本提言は、小池隆夫、針谷正祥、三村俊英 (日本リウマチ学会)、持田 智 (厚生労働科学研究費補助金 (肝炎等克服緊急対策研究事業) 「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」研究代表者) が作成、改訂した。

一般社団法人日本リウマチ学会
理事長 宮坂 信之

2
3
37
38
7

小説10 気流10 文化27
家庭・教育 14 16 17
スポーツ 19 20 21
商況 暮・将棋 30 31
*解説面休みました。

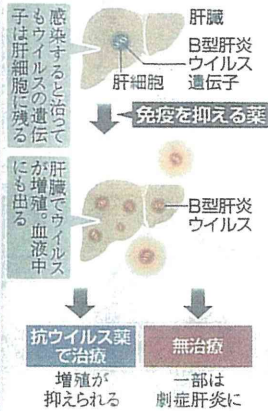
発行所 読賣新聞東京本社 〒104-8243 東京都中央区銀座6-17-1 電話(03)3242-1111(代) www.yomiuri.co.jp



被災バス
今も屋上に

津波で公民館の屋上に乗り上げたままのバス(6日夜、宮城県石巻市の雄勝地区、星空を長時間露光で)＝中村光一撮影

B型肝炎ウイルスの再活性化の仕組み



B型肝炎ウイルスの感染歴のある人は50歳以上では約2割、全国で1000万人以上とみられる。うち100万〜130万人が血中にウイルス抗原が検出される持続感染者(キャリア)とされる。問題なのは感染しても自然に治り、自分でも感染したことを知らない人も多いことだ。だが、治ってもウイルス

推計100万人に感染歴

いったん完治したと考えられていたB型肝炎が、リウマチや血液がんなどの治療薬で体の免疫が低下したことをきっかけに再発し、劇症肝炎を起こして死亡する例もあることが厚生労働省研究班(研究代表者・持田智博玉医大教授)などの調査でわかった。同班は医師に注意を呼びかけ、検査体制の整備を求めている。

治癒肝炎新薬で劇症化

リウマチ「B型」18人死亡

の遺伝子は体内に潜み続ける。近年、免疫抑制効果の高い薬が相次いで登場し、治療をきっかけに再発する例が出てきた。

研究班が2010年度から、全国約100施設でB型肝炎ウイルスの感染歴のある患者235人を調べたところ、リウマチや血液がんなどの治療中に14人(6

%)でウイルスが再活性化して劇症化を起す場合がある。免疫抑制作用があり、治療効果が高い薬は他の病気でも使われ始めており、今後、さらに広がる可能性もある。

早い段階で、ウイルスのわずかな増殖を検知し、抗ウイルス薬で治療すれば劇症化は防げる。だが、そのための検査、治療の中には保険適用になっていないものもある。B型肝炎の一部は、集団予防接種の注射器を整理する必要がある。国が率先して検査・治療体制を整備する必要がある。(医療情報部 館林牧子)

ウイルス検査体制を

B型肝炎ウイルスの感染歴のある人の再発が問題になった背景には、強い免疫抑制作用を持つ新薬・新治療法の開発がある。リウマチでは、2003

既存の薬をより多く使う治療も定着。治療成績は格段に上がった。悪性リンパ腫では、01年に「リキッサン」という薬の登場で、5年生存率は約10%向上した。いずれも治療に欠かせない薬だが、強い免疫抑制作用

生活再建めど立たず62%

被災地首長アンケート 4か月前から改善せず

東日本大震災から半年を前に、読売新聞が岩手、宮城、福島県の津波被災地や東京電力福島第一原発周辺の42自治体首長にアンケートをしたところ、住民の生活再建について26人(62%)が「めどが立っていない」と答えた。復興の進捗度が「全く立っていない」とし、21人が「ほとんど立っ

国内最多雨量2439ミリ
台風12号 奈良県で観測 亜熱帯並み
台風12号の大雨で、奈良県上北山村に国土交通省が設置していた雨量計が、降り始めの8月30日から9月5日まで2439ミリの総雨量を観測していたことがわかった。今回の最大雨量は気象庁の地域気象観測システム(アメダス)による1800ミリとされていた。2000ミリ超の雨量は国内では観測例がないとみられる。亜熱帯並みの集中豪雨は想定されており、水害対策の見直しを迫られそうだ。アメダスの最大雨量も同村内で観測され、2005年の台風14号によって宮崎県で記録された1322ミリを抜いて最多だった。

手帳
トヨタ自動車の元
豊田英二さんはパ
トを見て衝撃を受
ました。

慣用句大全集
探せ/ポケモン
http://allatany.jp

B型肝炎再発防げる

B型肝炎ウイルスの感染歴のある人が、血液ががんやリウマチなどの免疫を抑える治療をきっかけに、ウイルスが再活性化する危険があることが厚生労働省研究班の調査でわかったが、再活性化を早期に発見すれば肝炎発症は防げるとする。ウイルスの遺伝子検査の保険適用など、体制の整備が迫られている。

(医療情報部 館林枝子、竹内芳朗)

ウイルス再活性化問題

免疫抑制薬に注意

血液ががん、リウマチなど

「あれっ、何で治らないんだろっ」

3年前、青森県の五所川原市立西北中央病院の浦田幸朋医師は、50歳代のリウマチ患者を前に頭を抱え込んだ。治療中に肝機能が悪くなり、いろいろな薬を試したが良くならない。知人の肝臓内科医から「B型肝炎ウイルスの感染歴のある人の再活性化」があると聞

き、抗ウイルス薬で治療したところ、正常に戻った。この経験をもとに、浦田医師ら5〜6人のリウマチ患者を調べた。約3割(57人)の患者に感染歴があった。うち13人(8%)はリウマチの治療でウイルスが再活性化したことがわかった。ある程度以上、増えた人には抗ウイルス薬を使用することで全員が肝炎を予防できた。

B型肝炎ウイルスは感染しても自然に治ることも多い。だが、治ってもウイルスの遺伝子は肝臓に残る。近年、免疫を抑える新薬や新治療法が登場し、病気の治療でウイルスが再活性化する例が報告され始めた。2000年代に、悪性リンパ腫で新薬を使った人に再活性化が報告されるようになった。当初はこの薬の副作用かと考えられたが、浦田医師の調査などから、他の治療にも広がる可能性が

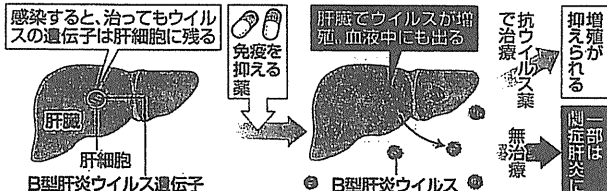


リウマチ患者を診察する浦田医師（青森県の五所川原市立西北中央病院で）



増殖が抑制される。一部は重症肝炎に。抗ウイルス薬で治療。無治療。増殖が抑制される。一部は重症肝炎に。抗ウイルス薬で治療。無治療。

●B型肝炎ウイルスの再活性化の仕組み



抗ウイルス薬を服用

B型肝炎ウイルスの再活性化について持田智・埼玉大教授に聞いた。

Q B型肝炎ウイルスはどのくらいうつるのか。

A 出生時の母子感染と、性感染が一般的。母子感染はワクチンなどの予防対策が進み、今は少ない。原因不明の場合、過去の集団予防接種での注射器使い回しなどの医療行為によって感染した可能性がある。

Q 感染するところとなる。

A 母子感染では、多くが持続感染者(キャリアー)となるが、その他の感染では自然に治ることが多い。自覚症状がないまま治り、自分が感染したことを知らない人も

Q 感染歴のある人は中高年に多く、50歳以上だと約2割、全国1000万人以上と推定される。うち、血液中にウイルスのたんぱく質(抗原)が検出される持続感染者は100万〜300万人とみられる。

Q 感染歴の検査は。

A 血液検査で抗体(ウイルスに対する免疫物質)を調べればわかる。

Q どうして再活性化するのか。

A B型肝炎ウイルスは、治った後も、ウイルスの遺伝子が肝臓に残っているためだ。通常はそのまま何も問

Q 再活性化した場合。

A 感染歴のある人は、免疫を抑える薬や抗がん剤で治療中から治療後1年間まで、ウイルスの遺伝子検査を定期的に行う。遺伝子が検出された場合は、抗ウイルス薬を服用した例では、肝炎の発症は抑えられている(図)。

Q 免疫が落ちる薬は使わない方がいいか。

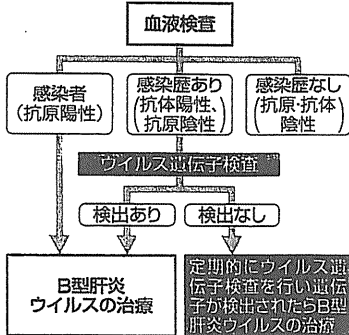
A B型肝炎ウイルスの再活性化を起す薬は、元の病気の治療効果が高いものが多い。治療を差し控えるべきではない。検査を受け、対策をとれば再活性化は防げる。

Q A型、C型肝炎ウイルスは大丈夫か。

A B型以外の肝炎ウイルスは治るとウイルス自体が体内になくなるので、再活性化は起きない。

●B型肝炎ウイルス再活性化を防ぐ早期発見・治療の流れ

■保険適用を求める部分
抗原=ウイルスに含まれるたんぱく質
抗体=ウイルスに反応して体内で作られた免疫物質



早期発見がカギ

早期に抗ウイルス薬を使えば肝炎が予防できるが、治療しないと一部が劇症肝炎として死亡することがある。劇症肝炎の全国登録調査

では、2004年〜09年に少なくとも17人が劇症肝炎で死亡。内訳は、悪性リンパ腫13人、白血病2人、多発性骨髄腫1人、乳がん1人。

これは別に、09年にはリウマチ患者が死亡した。間質性肺炎の治療で肝炎を発症したとの報告もある。

悪性リンパ腫の死亡例は全員、新薬の「リツキサン」を使っていたが、それ以外は特定の薬剤との明確な関連はわかっていない。

厚生労働省研究班(研究代表者・持田智埼玉大教授)は、どんな治療で再活性化が起きるか調査中だ。

持田教授は、「免疫を抑制する治療は様々な病気の治療で用いられている。対象疾患の絞りこみとウイルス治療の開始時期は今後の課題だが、すべての診療科で注意が必要」と話す。

だが、早い段階でB型肝炎ウイルスの再活性化を把握するには、血液中に含まれる微量のウイルス遺伝子検査など保険が効かない検査が必要だ。このため、

東京都内でリウマチ患者を多く診ている開業医は「近くの大病院に遺伝子検査を引き受けてもらっているが、保険適用にして全国の医療機関でできるようなすべきた」と話す。厚生省は「課題を整理して、どのような対策が必要か、検討したい」と話している。

がん・リウマチ治療で免疫低下の患者

B型肝炎ウイルス

再び増殖の危険性

過去にB型肝炎ウイルスに感染した人ががんやリウマチなどの治療で免疫力が落ちると、ウイルスが再び増える「再活性化」が起きることが厚生労働省研究班(研究代表者||持田智・埼玉医大教授)の全国調査でわかった。再活性化に気づかず放置すれば、重い肝炎を発症する恐れがある。研究班は2009年度から抗がん剤やステロイド、

リウマチ治療に使われる生物学的製剤による治療で免疫力が落ちた患者で、過去にB型肝炎ウイルスに感染した235人について調査。うち11人(4.7%)で再活性化が起きていた。

再活性化が起きると劇症肝炎を発症しやすい。04、09年に全国で18人が死亡。17人ががん、1人がリウマチの患者だった。今回の調査で再活性化が

起きた11人のうち、5人はウイルス量が基準を超えていた。抗ウイルス薬による治療を受け、いずれも肝炎を発症しなかった。B型肝炎ウイルスの感染歴がある人は全国で推計1千万人。50代以上では2割に上るとみられる。日本リウマチ学会はすでに治療前にウイルス検査の実施を呼びかける提言を公表している。

持田教授は「今後、再活性化を知るための検査が必要な患者を絞り込み、保険適用を含めた検査体制の確立につなげたい」と話す。

B型肝炎の新薬 公費助成の方針

厚生労働省

厚生労働省は8日、B型肝炎肝炎の新治療薬「ペグインターフェロン」を公費助成する方針を決めた。B型肝炎患者の治療の選択肢が増えることになる。

ペグインターフェロンは注射薬で免疫を活性化させる効果がある。助成は1回で、期間は1年以内(最大48週間に週1回投与)、過去にインターフェロンで公費助成を受けた患者も対象とする予定。厚生省の「肝炎治療戦略会議」が同日、提言した。

2成人基準超え

甲府の病院 「5倍過剰で

基準を超える放射性物質(放射性同位元素)を投与した検査で子どもが過剰に被曝していた問題で、成人でも学会などの推奨する基準の5倍の量が投与されたことが甲府市立甲府病院への取材でわかった。病院は健康影響はないとしている。「医療の裁量」でどこまでの基準超えが許されるのか、実態はあじまいだ。

病院によると、2009年、成人2人が受けた腎臓の検査で、放射性物質「テクネチウム」の基準は「185(μ)は100に、実際は千以上が投与され、推計できる資料で判明した。基準の5倍だが、病院の担当なので健康への影響は少ない。過剰投与で一部の専門家も入会員の判断だ」と判明ではない理由については漏れ程度までは漏

九州に持ち込むな」反対メール15通

福岡

田登志夫さんは「商品は震災前の収穫物で作った梅干しやラーメンなどの加工品。それでもさらに放射線量を測って販売する計画だ

った」と話した。JA福岡中央会の担当者「国の暫定基準を上回る農産物は流通させていないことを踏まえても、福岡の農産物を『非』いる。ただ、漁か買わないかを前に、店頭に並ると残念」とい



東京電力福島第一原発事故で苦しむ福島の農家支援

と悔しさを語った。店を運営する市民グループ

放射線測定器性能バラバラ

参考資料-3

肝炎に関する疑義解釈-1

平成23年9月16日版

(問1) 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の標準化に関する研究」班合同報告など、免疫抑制剤の投与や化学療法により発症するB型肝炎について、新たな知見が示されているところであるが、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う患者又は行っている患者（肝炎症状がないものを含む）に対して、B型肝炎の再活性化を考慮して、B型肝炎に関する検査（HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNA等）や治療について、算定することは可能か。

(答) 医学的に妥当かつ適切であれば、当該検査や治療について算定して差し支えない。

(問1) 問1について、免疫抑制剤の投与や化学療法を始めるにあたり、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体をすべて同時に測定することは可能か。

(答) 一般的には想定されない。

肝炎に関する疑義解釈-2

平成23年9月22日版

(問1) 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の標準化に関する研究」班合同報告など、免疫抑制剤の投与や化学療法により発症するB型肝炎について、新たな知見が示されているところである。この中で示されているようなB型肝炎ウイルスの感染が確認された患者及びB型肝炎ウイルス既往感染者（それぞれ、肝炎症状がない者を含む）について、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う際、もしくはそれらを行った後に、B型肝炎の再活性化を考慮して、HBV核酸定量検査を行った場合に、これを算定することは可能か。

(答) 医学的に妥当かつ適切であれば、差し支えない。

(問2) 上記問に関連し、HBV核酸定量検査により、現在、B型肝炎ウイルスに感染していることが確認された患者に対して、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う際に、肝機能異常が認められない場合でも、核酸アナログ製剤を投与し、これを算定することは認められるか。

(答) 免疫抑制剤の投与や化学療法を行っている患者については、HBV再活性化に起因した肝炎は劇症化する頻度が高率であると報告されていることから、肝機能の異常が確認されていない場合であっても投与対象と解されるため、医学的に妥当かつ適切であれば算定して差し支えない。

II. 分担・協力研究報告書

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（平成 23 年度）

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 楠本茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師

研究協力者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学 教授

分担研究課題: 肝炎ウイルスの遺伝子解析および症例登録

研究要旨： リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法をうける HBV 既往感染例を対象とした、多施設共同臨床試験により確認された再活性化例において、ウイルス学的解析を行った。登録 272 例中 15 例 (5.5%) に HBV 再活性化を認め、その中で 6 例 (2.2%) は定量可能であった。6 例中 5 例でシークエンスが可能であり、4 例が genotype C, 1 例が Bj であった。PC 変異は 1 例のみに認め、BCP 変異は 1 例も認めなかった。2 例では S 領域のワクチンエスケープ変異を認めた。1 例は治療前の HBs 抗体は 84.3 ⇒再活性化時 (HBV-DNA 2.4) 67.5 と比較的高値であり、HBs エスケープ変異 (126M, 145R) により再活性化していた。全例 HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、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。

A. 研究背景・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 の既往感染例に投与すると再活性化が生じて重症肝炎を発症する場合がある。本研究班では、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、腫瘍内科などにおいて、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬使用により HBV の再活性化 (HBV DNA 陽転化) が認められた症例は保存血漿 (血清) を用いてウイルスの各種遺伝子定量・解析・変異の有無等を検討し、HBV 再活性化との関係を明らかにする。

B. 研究方法

HBV 再活性化研究の試験開始から 2 年以上が経過し、登録 272 例中 15 例 (5.5%) に HBV 再活性化を認め、その中で 6 例 (2.2%) は定量可能であった。これらの定量可能であった HBV 再活性化例に関して、HBV 関連マーカー及びウイルス複製亢進や重症化に寄与するウイルス遺伝子型やプレコア (PC)/コアプロモーター (CP) 変異、S 領域のワクチンエスケープ変異の有無をシークエンスにより確認した。

(倫理面への配慮)

患者血清については書面上で同意書を取得している。

C. 研究結果

HBV 再活性化を認めた 6 例に関してウイルス学的な解析が終了している。

1) 臨床的特徴 2 例は慢性関節リウマチ

、残りは食道がん、多発筋炎、白血病、多発軟骨炎からの再活性化例であった。5例はステロイド、メソトレキセート、生物製剤いずれかが使用されていたが、食道がん症例は5-FU, CDDP 全身化学療法施行例であった。全例登録時 HBc 抗体陽性、2例は HBs 抗体も陽性であったが、1例は再活性化時に陰性化していた。また、高感度 HBs 抗原測定を実施したところ、2例で検出可能であった。

2) 再活性化時の HBV 変異 ; 6 例中 5 例でシーケンスが可能であった。4 例が genotype C, 1 例が Bj であった。PC 変異は 1 例のみに認め、BCP 変異は 1 例も認めなかった。2 例では S 領域のワクチンエスケープ変異を認めた。1 例は治療前の HBs 抗体は 84.3 ⇒ 再活性化時 (HBV-DNA 2.4)67.5 と比較的高値であり、HBs エスケープ変異 (126M, 145R) により再活性化していた。全例 HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、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。

D. 考察

HBV 再活性化した 6 例の臨床経過を詳細に検討した。

- 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 2 例認めた。ただし、シグナル陽性まで含めると、8 例であった。
- ③ 4 例は genotype C、1 例は PC 変異

2 例は HBs エスケープ変異を認めた。

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、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

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 渡邊 綱正、楠本 茂、田中靖人ほか : 多剤耐性変異を認めた悪性リンパ腫合併 B 型慢性肝炎に対しテノフォビルが著効した一例 . 肝臓 2012; 53: 35-41 .

2. その他の発表

学会発表

- (1) 造血器悪性腫瘍治療後に発症した HBV 再活性化症例のウイルス学的検討. 飯尾悦子、田中靖人、松浦健太郎、日下部篤宣、新海登、楠本茂、宮木知克、菅内文中、野尻俊輔、城卓志、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日~3 日. 東京
- (2) がん化学療法後の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化例における HBV 増殖と遺伝子変異の検討~多施設共同前方視的臨床研究による付随研究~. 楠本茂、田中靖人、田中榮司、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2

日～3日.東京

- (3) 楠本茂：免疫抑制患者におけるウイルス再活性化 第73回日本血液学会
学術総会 教育講演T-6 2011年10月
名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。