

悪性リンパ腫 39、急性白血病 34、多発性骨髄腫 27、成人T細胞白血病 14、特発性血小板減少性紫斑病 2、慢性リンパ性白血病 1、骨髄異形成症候群 1、再生不良性貧血 2、不明 6。

登録症例の治療レジメンは、ステロイドを含むもの77、ステロイドを含まないもの47、不明2であった。

適格登録症例 126 例のうち 119 例は既往感染、7 例はキャリアであり、既往感染 3 例 (blastic plasmacytoid denritic cell neoplasma 1 例, 多発性骨髄腫 1 例, 非ホジキンリンパ腫 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。HBVの再活性化のみられた3例は、すべてステロイドの投与が行われていた。

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 119 例のうち 3 例 (2.5%) でHBVの活性化が認められた。今後、治療終了1年後までの経過を追跡調査し、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。

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に検証することを目的に、研究組織を確立し、症例登録を開始した。平成23年度末までに協力診療科 47 施設、倫理委員会

の承認を得られた診療科 34 施設において、対象となる治療を実施する適格症例の登録を開始した。

既往感染 119 例、キャリア 7 例が登録された。HBVの再活性化は既往感染の 3 例 (2.5%) 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。今後、治療終了1年後までの経過を追跡調査し、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。

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

腎疾患領域における免疫抑制薬、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

研究分担者	鈴木洋通	埼玉医科大学腎臓内科	教授
研究分担者	浦 信行	手稲溪仁会病院総合内科	部長

研究要旨：腎疾患領域における免疫抑制薬、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を目指して実態調査を全国34施設でおこなった。HBs抗原陽性例は2例、HBc抗体陽性例は10例、HBs抗体陽性例は2例で計12例の登録があった。HBs抗原陽性例は2例、HBc抗体陽性例は10例、HBs抗体陽性例は2例で計12例の登録があった。原因としては抗悪性腫瘍薬がほとんど使用されていない点以外に全体として腎疾患の年齢が56歳と今回対象とされている年齢66歳と比較して若年である可能性が示唆された。

A. 研究目的

腎疾患領域における免疫抑制薬、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

B. 研究方法

全国の腎疾患を多く診察している施設34か所からの報告を依頼

C. 研究結果

HBs抗原陽性例は2例、HBc抗体陽性例は10例、HBs抗体陽性例は2例で計12例の登録があった。

D. 考察

HBs抗原陽性例は2例、HBc抗体陽性例は10例、HBs抗体陽性例は2例で計12例の登録があった。

E. 結論

**F. 健康危険情報
報告なし**

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
なし

腎疾患の年齢が56歳と今回対象とされている年齢66歳と比較して若年である可能性が示唆された。

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-II

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。特に、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に関しては、未だ十分なデータの蓄積が無いが重要な問題であることから、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 1) 再活性化の頻度は、7%強で当初予想していたものよりも多かった、2) 定量不能、検出感度以上の HBV DNA 出現は、予防投与無しで増悪を示していない、3) エンテカビルによる予防的治療はキャリア例において肝炎発症を全例において抑制していた。今後更なる長期間の前向き試験が必要と考えられる。

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昨年に引き続き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北海道から沖縄までのリウマチ膠原病診療科（19 施設）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 HBsAg/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 HBeAb 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、golimumab）

C. 研究結果

123 例の登録症例のうち、HBs 抗原陽性のキャリア症例は 11 例であり、免疫抑制療法開始前に全例エンテカビルによる予防的投与を行った。一方、HBs/HBc 抗体のどちらかまたは両方陽性の既感染パターン患者は 112 例であり、そのうち経過中に HBV DNA 陽性となった（再活性化を来した）症例は 8 例（7.1%）であった。免疫抑制治療開始から再活性化までの期間は、全例半年以内であった。このうち、HBV DNA 定量出来た 4 例に関しては、明らかになった時点で

エンテカビルによる予防治療を行った。現時点までエンテカビル投与中の患者および経過観察中の患者において、de novo 肝炎発症は見られていない。

D. 考 察

リウマチ膠原病領域における免疫抑制療法は、悪性疾患に対する治療法とは異なり、長期間にわたる継続的な免疫抑制が特徴である。つまり、免疫抑制の程度は導入療法では比較的強力ではあるがクリーンルームは必要ではなく、一方維持療法においては、通常のワクチン接種が奏効する程度の免疫抑制状態ではあるが長期にわたって持続させる必要がある。このような免疫抑制治療がどのようにHBVキャリアおよび既感染患者における、B型肝炎ウイルス再活性化またはde novoのB型肝炎発症に影響するのかは明らかではない。本研究における全国大規模前向き検討によって、明らかになったことは、1)再活性化の頻度は、7%強で当初予想していたものよりも多かった、2)定量出来ないが検出感度以上のHBV DNA出現は、予防投与せずに1ヶ月毎のモニターにてその後増悪など大きな変化を示していない、3)キャリア例においてエンテカビルによる予防的治療は肝炎発症を全例において抑制していた。しかしながら、少なくとも数年以上(症例によっては半永久的)にわたって免疫抑制治療を継続されるリウマチ膠原病領域の患者にとっては最長症例でも3年弱の観察期間は十分とは言えないと考えられる。より長期間に及ぶ前向き検討が是非とも必要である。

E. 結 論

本研究によって、1)再活性化の頻度は、7%強で当初予想していたものよりも多かった、2)定量不能、検出感度以上のHBV DNA出現は、予防投与無しで増悪を示していない、3)エンテカビルによる予防的治療はキャリア例において肝炎発症を全例において抑制していた。症例によっては半永久的に免疫抑制治療を継続されるリウマチ膠原病領域の患者にとっては本研究での観察期間は十分とは言えないと考えられる。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1) The pattern-recognition receptor NOD1 promotes production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Yokota K, Miyazaki T, Hemmatzad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, Mimura T, Gay S, Ospelt C. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec 5. doi: 10.1002/art.34318. [Epub ahead of print]

2) Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease. Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, Sato K, Mimura T. *Intern Med*. 2011;50(16):1757-60.

3) Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory T cell development. Sato K, Yokota K, Miyoshi F, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, Mimura T. *J Biol Chem*. 2011 Apr 29;286(17):14963-71.

4) Geranylgeranyl-pyrophosphate regulates secretion of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 from rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in distinct manners. Yokota K, Miyoshi F, Sato K, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):43-9.

5) 中嶋京一、三村俊英：肝炎ウイルスを含めた感染症とMTXの処方「アルスライティス 運動器疾患と炎症」9(1) p32-43 2011 4

2. 学会発表

1) リウマチ膠原病領域におけるB型肝炎再活性化に関する検討。 三村俊英、山本一彦、他。第55回日本リウマチ学会総会、2011、7(神戸)

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

がん化学療法領域における B 型肝炎 ウイルス再活性化の実態解明

研究分担者 佐々木 康綱 埼玉医科大学 教授

研究要旨： HBV キャリアもしくは、既往感染例を有する固形がん患者における化学療法の安全性を評価する目的で、新たに化学療法を実施する予定の HBV キャリア症例、もしくは HBV 既往感染例に該当する固形癌患者対象として HBV の再活性化のリスクを多施設共同前向きコホート研究として実施した。48例（男性32例/女性16例）が登録され、この中で、キャリア例13例、既往感染例35例であった。食道癌1例、咽頭癌2例において、HBV の再活性化が検出された。これら3例は、いずれもフッ化ピリミジン製剤とプラチナ化合物の併用療法を受けていた。ウイルスの再活性化が、背景にある疾患と関連するか、共通する化学療法レジメンに由来するかは不明である。臨床的な問題はこれまでのところ観察されていない。

A. 研究目的

HBV キャリアもしくは、既往感染例を有する固形がん患者における化学療法の安全性を評価すること。

B. 研究方法

新たに化学療法を実施する予定の以下の2群に該当する固形癌患者対象として HBV の再活性化のリスクを多施設共同前向きコホート研究として実施した。

- HBV キャリア症例 (HBs 抗原陽性例)
- HBV 既往感染例 (HBs 抗原陰性例のうち HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例)

C. 研究結果

48例（男性32例/女性16例）が登録された。この中で、キャリア例13例、既往感染例35例であった。疾患別には、結腸・直腸癌9例、胃癌8例、頭頸部癌7例、食道癌5例、膵・胆管・胆嚢癌5例、肺癌3例、乳癌2例、その他7例であった。この中で食道癌1例、咽頭癌2例において、HBV の再活性化が検出された。これら3例は、いずれもフッ化ピリミジン製剤とプラチナ化合物の併用療法を受けていた。しかしながらこれらの症例に於いて劇症肝炎化など臨床的に問題となる事象は観察されなかった。

D. 考察

HBV キャリア症例もしくは、HBV 既往感染例に対する癌化学療法の安全性については、肝細胞癌および乳癌以外には、ほとんど報告がなかった。本研究では、少なくとも3例において HBV の再活性化が観察されたことは注目に値する。さらに、これら3例がいずれも喫煙や飲酒との関連が高い食道癌および咽頭癌であり、類似の化学療法が実施されたことは興味深い。このようなウイルスの再活性化が、背景にある疾患と関連するか、共通する化学療法レジメンに由来するかは不明である。ま

た、これまでのところ、ウイルスの再活性化に伴う医学上の問題は生じていない。

E. 結論

これまでまとめた、成績が報告されていなかった固形癌を有する HBV 既往感染例に対する化学療法において、少なくとも活性化が起こりうる事が明らかになったが、いずれも臨床的には問題とならなかった。少なくとも肝細胞癌以外の固形癌においても HBV 既往感染例のウイルス活性化が認められたことは、注目に値し、この事実を周知させると共にその臨床的意義について引き続き研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

論文発表

1. Hiroo Ishida, Ken-ichi Fujita, Yuko Akiyama, Yu Sunakawa, Keishi Yamashita, Keiko Mizuno, Keisuke Miwa, Kaori Kawara, Wataru Ichikawa, Yuichi Ando, Shigehira Saji, Yasutsuna Sasaki: Regimen selection for first-line FOLFIRI and FOLFOX based on *UGT1A1* genotype and physical background is feasible in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 41(5), 617-623 (2011).
2. Minako Sugiyama, Ken-ichi Fujita, Norie Murayama, Yuko Akiyama, Hiroshi Yamazaki, Yasutsuna Sasaki: Sorafenib and sunitinib, two anti-cancer drugs, inhibit CYP3A4- and activate CYP3A5-mediated midazolam 1'-hydroxylation. *Drug Metab. Dispos.*, 39(5), 757-762 (2011).

3. Yuko Akiyama, Ken-ichi Fujita, Hiroo Ishida, Yu Sunakawa, Keishi Yamashita, Kaori Kawara, Keisuke Miwa, Shigehira Saji, Yasutsuna Sasaki: Association of *ABCC2* genotype with efficacy of first-line FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, in press (2011).
 4. Ken-ichi Fujita, Minako Sugiyama, Yuko Akiyama, Kazuhito Hioki, Munetaka Kunishima, Kodai Nishi, Masato Kobayashi, Keiichi Kawai, Yasutsuna Sasaki: *N*-Isopropyl-*p*-iodoamphetamine hydrochloride (IMP) is predominantly metabolized by CYP2C19. *Drug Metab. Dispos.*, in press (2012).
 5. Yu Sunakawa, Ken-ichi Fujita, Wataru Ichikawa, Hiroo Ishida, Keishi Yamashita, Kazuhiro Araki, Keisuke Miwa, Kaori Kawara, Yuko Akiyama, Wataru Yamamoto, Fumio Nagashima, Shigehira Saji, Yasutsuna Sasaki: A phase I study of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) in Japanese patients with advanced colorectal cancer who harbor *UGT1A1**1/*1, *1/*6, or *1/*28. *Oncology*, in press (2012).
- Saji, Wataru Ichikawa, Wataru Yamamoto, Fumio Nagashima, Toshimichi Miya, Masaru Narabayashi, Yuichi Ando, Takashi Hirose, Yasutsuna Sasaki: Delayed elimination of SN-38 and prolonged neutropenia in cancer patients with severe renal failure requiring dialysis who receive irinotecan. 102nd American Association for Cancer Research annual meeting, Orland, 2011, 4.
2. Ken-ichi Fujita, Yuko Akiyama, Hiroo Ishida, Yu Sunakawa, Keishi Yamashita, Kaori Kawara, Keisuke Miwa, Shigehira Saji, Yasutsuna Sasaki: Association of *ABCC2* genotype with response and progression-free survival of first-line FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer. The 36th European Society for Medical Oncology annual meeting, Stockholm, 2011, 9.

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
特記事項無し

学会発表

1. Ken-ichi Fujita, Yu Sunakawa, Keisuke Miwa, Yuko Akiyama, Minako Sugiyama, Kaori Kawara, Hiroo Ishida, Keishi Yamashita, Keiko Mizuno, Shigehira

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 藤井 博文 自治医科大学臨床腫瘍科 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。当院の IRB で承認され研究開始とした 2009 年 10 月 30 日から 2011 年 12 月 31 日までの当科の診療患者数は 740 名で、その間の新患数は 161 名であった。新患のほぼ全例で HBsAg は測定されており、HBsAg 陽性例は 13 名あるも適格で登録できたキャリアーは 5 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 58 名に実施し適格例はすべて登録し 9 名であった。計 14 名のうち、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診療患者数は 740 名で新患数は 161 名でほぼ全例に HBsAg が測定されており、HBsAg 陽性例は 14 名であった。5 名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 8 名は肝硬変合併、肝臓癌、治療が組み入れの方針外、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ったため 2010 年 7 月より既感染のスクリーニングを開始した。測定した 58 名のうち 9 名が該当しすべて登録した。
- ③キャリアーの 5 例の状況を表 1 に示す。
- ④既感染の 9 例の状況を表 2 に示す。
- ⑤登録した 14 例の経過であるが、肝炎の発症はなく、また HBV-DNA の再活性化が認められたものもなかった。生存状況は、11 名生存、2 名死亡、1 名不明となっている。

表 1 HBV キャリアー : N=5

原発	年齢	性別	家族内 キャリアー	輸血歴	肝障害
直腸	51	F	子	あり	G1
胃	66	M	母	なし	G2
結腸	57	F	子	あり	G1
肛門管	56	M	母	なし	G1
直腸	59	M	不明	なし	G1

表 2 HBV 既感染 : N=14

原発	年齢	性別	家族内 キャリアー	輸血歴	肝障害
結腸	72	F	子	あり	G1
虫垂	63	M	不明	なし	-
食道	67	M	不明	なし	0
食道	73	M	不明	なし	0
食道	63	M	不明	なし	G2
口腔底	73	F	不明	なし	0
中咽頭	61	M	不明	なし	0
食道	66	M	不明	なし	0
直腸	61	M	不明	なし	0

D. 考 察

当科での HBsAg 陽性患者は 1.7%程度でほぼ我が国の頻度と同様と考えられた。既感染は 9 名しか見つからず、当初 HBcAb, HBsAb 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を考えていた。しかし、2010 年と 2011 年とではスクリーニング数の割に検出数が増えており、当院受診患者の年齢や地域構成の影響なのかもしれない。

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。キャリアーの男子では母がキャ

リアーで、輸血歴のある女性のキャリアーの子に家庭内キャリアーがいるという状況で年齢中央値は56歳であった。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いた。既感染では、家庭内キャリアーの有無はほとんどが不明であり、年齢中央値は66歳であった。

登録例で化学療法により再活性化や重篤な肝障害を来してきた症例はなかった。原疾患が多彩で、行われている化学療法のレジメンも多様であり、一定の傾向までは見出せなかった。

がん化学療法における再活性化の発生は、患者背景や化学療法の暴露状態などに左右される可能性があり、今後も前向きな検討を各がん腫の各場面で調査を続けどの程度の影響が起こってくるのかを観察していくことが重要と考えられた。また、HBVの地域性やがん発症の関連なども今後検討の必要があるかもしれない。

E. 結 論

HBsAgの検索は行われているが、HBV既感染

のスクリーニングはまだ不十分である。

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

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

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

研究分担者 小林浩子

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 准教授

研究要旨：東北地区におけるリウマチ性疾患患者における、免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化の実態を調査するため、多施設による前向き調査研究を行った。免疫抑制療法開始前 HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体を測定し、HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性の患者では B 型肝炎対策ガイドラインに従って毎月 AST/ALT および HBV-DNA を測定した。新規に治療を開始された 100 例の登録症例中 28 例が HBV 既感染パターンであり、うち 3 例に HBV の再活性化が認められた。3 例ともステロイド単独で治療されており、うち 2 例にエンテカビルが投与され、3 例とも肝炎は発症しなかった。3 例とも HBc 抗体価が比較的高く、HB キャリアの自然治癒例であることが推測された。

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、免疫抑制療法に対する 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

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、厚生省「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 再活性化の実態を前向きに調査した。

C. 研究結果

新規に免疫抑制療法を開始された 100 例中 28 例が HBV 既感染パターンであり、うち 3 例に HBV の再活性化が認められた。3 例とも HBc 抗体価が比較的高かった (10 S/CO 以上)。3 例中 2 例はリウマチ性多発筋痛症であり、1 例が関節リウマチだった。3 例ともステロイド単独で治療されており、エンテカビルを投与されたのはリウマチ性多発筋痛症の 2 例で、関節リウマチの 1 例は経過観察のみで、3 例とも肝炎は発症しなかった。12 ヶ月の経過観察期間中、生物製剤投与群で HBV の再活性化は認められなかった。

D. 考察

HB キャリアの自然治癒例は、免疫抑制療法による HBV 再活性化のリスクが高いことが推測された。

E. 結論

免疫抑制療法において、現在の B 型肝炎対策ガイドラインは有用だが、モニタリングの間隔や、再活性化時の治療介入のタイミング、およびハイリスク群の設定については更に症例を蓄積して検討する必要がある。

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

「免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する検討」第 21 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会

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

なし

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

書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
楠本 茂、 田中靖人	肝炎ウイルスの再活性化に対する対応	古瀬純司	消化器がん化学療法ハンドブック	中外医学社	東京	2011	47-54
平野克治、 玄田拓哉、 甘楽裕徳、 佐藤俊輔、 金光芳生、 成田諭隆、 菊池 哲、 飯島克順、 市田隆文	関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化にて劇症化したHBVキャリアの1例	市田隆文 玄田拓哉 平野克治	第37回日本急性肝不全研究会 急性肝不全 今、何が討論され、問題になっているのか	アークメディア	日本	2011	196-201
上田佳秀	肝移植後の抗ウイルス治療	西口修平	肝硬変のマネジメント 改訂版	医薬ジャーナル社		2011	152-157
三村俊英	基礎からわかる免疫学	三村俊英	基礎からわかる免疫学	ナツメ社	東京	2011	
佐々木康綱	抗悪性腫瘍薬	日本臨床薬理学会	臨床薬理学第3版	医学書院	東京	2011	344-359

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S.	Novel Classification of Acute Liver Failure through Clustering Using a Self-Organizing Map: Usefulness for Prediction of the Outcome.	<i>J Gastroenterol</i>	46	1127-1135	2011
Mochida S. , Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H.	Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	<i>Hepato Res</i>	41	805-812	2011
Naiki T, Nakayama N, Mochida S. , Oketani M, Takikawa H, Suzuki K, Tada S, Yano K, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H	Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation.	<i>Hepato Res</i>	42	68-75	2012
Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.	Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan	J GastroenterolHepato	26	65-71	2011
Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T	De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation	<i>Antivir Ther</i>	16 (4)	479-487	2011
Yokota K, Miyazaki T, Hemmatazad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, Mimura T, Gay S, Ospelt C.	The pattern-recognition receptor NOD1 promotes production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	Arthritis Rheum.	Dec 5.	Epub ahead of print doi: 10.1002/art.34318.	2011
Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, Sato K, Mimura T	Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease.	Intern Med.	50(16)	1757-60	2011
Sato K, Miyoshi F, Yokota K, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, Mimura T.	Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development.	J Biol Chem.	286(17)	14963-71	2011
Yokota K, Miyoshi F, Sato K, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T.	Geranylgeranyl-pyrophosphate regulates secretion of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 from rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in distinct manners.	Clin Exp Rheumatol.	29(1)	43-9	2011

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.	20(2)	183-7	2010
Fujita,K., <u>Sasaki,Y.</u> ,et al.	The small-molecule tyrosine kinase inhibitor nilotinib is a potent noncompetitive inhibitor of the SN-38 glucuronidation by human UGT1A1.	<i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i>	67	237-241	2011
Yamashita,K., <u>Sasaki,Y.</u> ,et al.	Phase I/II study of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer.	<i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i>	41	204-209	2011
Fujita,K., <u>Sasaki,Y.</u> ,et al.	Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure requiring dialysis who receive irinotecan.	<i>Drug Metab. Dispos.</i>	39	161-164	2011
Ishida,H., <u>Sasaki,Y.</u> ,et al.	Regimen selection for first-line FOLFIRI and FOLFOX based on <i>UGT1A1</i> genotype and physical background is feasible in Japanese patients with advanced colorectal cancer.	<i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i>	41	617-623	2011
Sugiyama,M., <u>Sasaki,Y.</u> ,et al.	Sorafenib and sunitinib, two anti-cancer drugs, inhibit CYP3A4- and activate CYP3A5-mediated midazolam 1'-hydroxylation.	<i>Drug Metab. Dispos.</i>	39	757-762	2011

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁	我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立：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, ワーキンググループ-1, 研究報告	肝臓	52	393-398	2011
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	53	35-41	2011
楠本茂、 田中靖人	De novo 肝炎とは	Medical Practice	28	1392-1396	2011
保坂哲也, 鈴木文孝, 小林正宏, 瀬古裕也、 今井則博, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 芥田憲夫, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次、 小林万利子, 熊田博光	B 型慢性肝炎に対する核酸アナログ療 法による HBs 抗原消失とその関連因子の 検討	肝臓	52(4)	255-257	2011
小林万利子, 鈴木文孝, 鈴木義之, 芥田憲夫, 瀬崎ひとみ, 川村祐介, 瀬古裕也, 保坂哲也, 小林正宏, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次、 熊田博光	コバス TaqManHBV 「オート」 v2.0 におけ る同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討	肝臓	52(11)	756-757	2011

西島規浩、 上田佳秀	HBV 変異株 核酸アナログ耐性変異とHBs 抗体エスケープ変異	今日の移植	24 巻 1 号	90-95	2011
市田隆文、 玄田拓哉、 平野克治	肝移植後のHBV再活性化とその対応	日本臨床	69 増刊号(4)	526-528	2011
平野克治、 玄田拓哉 市田隆文	耐性ウイルスに対する核酸アナログ療 法の治療反応性	消化器内科	52(1)	67-72	2011

IV. 研究成果の刊行物 書籍・雑誌

5

肝炎ウイルスの再活性化に対する対応

はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化は、がん化学療法・免疫抑制療法を行う患者において問題となり、一部の症例においては劇症肝炎に至り、致死的な経過をたどることが報告されている。従来、HBs抗原陽性例において多数報告されてきたが、最近、リツキシマブ（抗CD20モノクローナル抗体）をはじめとする新規分子標的治療薬の導入によってHBs抗原陰性例からの再活性化が報告されるようになってきた^{1,2)}。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインが発表された³⁾。HBs抗原陽性例には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則とされた。一方、HBs抗原陰性ハイリスク群（HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性）に対しては、HBV-DNAモニタリング（月1回、化学療法中および化学療法後少なくとも1年間）を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇をとらえ、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する対策が明記された。

一方、C型肝炎ウイルス（HCV）の再活性化による肝炎については劇症化することがきわめてまれであるが、がん化学療法後の長期フォローアップデータは限られていて、肝硬変・肝がんへの進展による予後への影響は十分解析されていない。

本稿では、がん化学療法後のHBV再活性化への対策を重点的に、現時点でのエビデンスをまとめ、診療上のポイントおよび問題点を概説する。

1 B型肝炎の自然経過とHBV再活性化の臨床経過

HBVに感染すると、成人例の大半が急性肝炎の経過をたどり、HBs抗原は数週間で消失し、HBV-DNAも検出感度以下となる。なんらかの介入がない限り、通常この状態は維持され、HBV-DNAの増幅は認めないため、“既往感染”または“治癒”したと判断される。しかしながら、HBVはHBs抗体（中和抗体）の出現後においても、肝臓や末梢血単核球内に微量ながら存在し⁴⁾、がん化学療法による免疫抑制状態においてHBVが再増殖・再活性化する可能性があることがわかってきた。そして、がん化学療法後の免疫抑制状態からの回復に伴い、免疫担当細胞がHBV感染肝細胞を攻撃することによりB型肝炎が再燃する。

これまでの報告をまとめると、がん化学療法・免疫抑制療法後のB型肝炎再活性化の臨床経過の特徴として、以下の3点があげられる⁵⁾。

- 1) 多くはがん化学療法・免疫抑制療法が終了したのちに肝炎が発症する。
ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、がん化学療法開始後早期に肝炎が発症する場合がある。
- 2) 肝炎の発症に先行して、血中にHBV-DNAの増加が認められる。
- 3) HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においてもB型肝炎再活性化が起こりうる。

2 がん化学療法によるHBV再活性化のリスク分類と関連するリスク因子

慢性B型肝炎と同様、HBV再活性化の病態生理は、HBVの増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存していると考えられる。すなわち、がん化学療法前のHBV感染状態およびがん化学療法による免疫抑制が再活性化の重要なリスク因子となる。前者においては、HBV関連血清マーカーであるHBs抗原、HBe抗原、HBc抗体およびHBs抗体の有無、HBV-DNA量が重要とされている。後者においては、ステロイド併用化学療法、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植療法（同種>自家）、臓器移植などがあげられている。

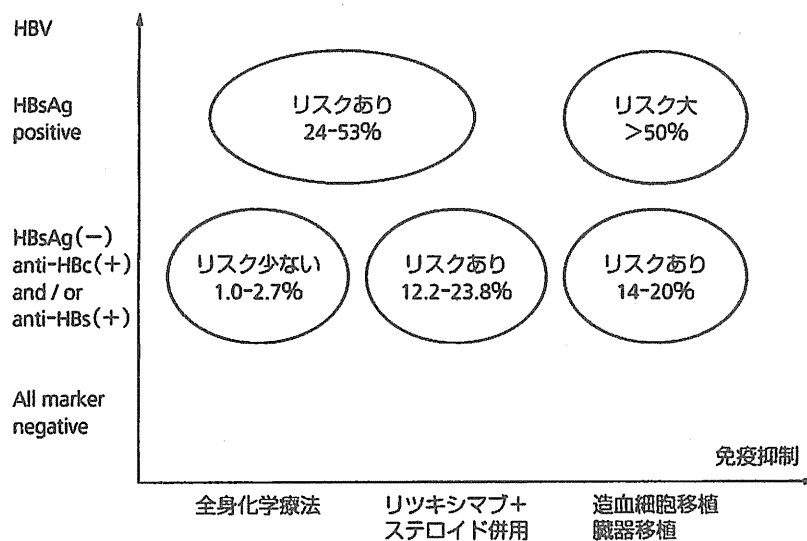


図1 HBV再活性化のリスク分類

(Kusumoto S, et al. Int J Hematol. 2009; 90: 13-23)⁵⁾

これらの報告をもとに、がん化学療法後のHBV再活性化のリスクを分類した(図1)⁵⁾。なお、生体肝移植の設定は、今回のリスク分類からは割愛させていただいた。

留意すべきポイントとして、HBs抗原陰性例の再活性化例においては、がん化学療法前において、血液中にHBV-DNAが検出される状態(occult infection: 潜伏感染例)が報告されており、HBs抗原陽性例と同様、再活性化リスクは高いと考えられる。一般にoccult infection例においては、HBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性であり、スクリーニング検査時にいずれかのマーカーが陽性であった場合にHBV-DNAを測定することによってoccult infectionの同定は可能である。

また、HBs抗原陽性例において、症例報告レベルではあるが、自己免疫疾患である関節リウマチや多発性筋炎、ベーチェット病、強直性脊椎炎などの治療中に、比較的弱い免疫抑制剤であるメソトレキセート(MTX)やシクロスポリンおよび少量ステロイド療法中のHBV再活性化が報告されている⁶⁾。さらに、HBs抗原陽性例に加えて、陰性例においても、抗TNF製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ治療中のHBV再活性化