

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 別所 正美 埼玉医科大学血液内科 教授

研究分担者 檀 和夫 日本医科大学血液内科 教授

研究要旨：本研究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 23 年末までに参加施設47施設中 34 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、126例(既往感染 119、キャリア 7)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。

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 23 年度は平成 22 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 47、平成 23 年度 3 月末までに倫理委員会の承認を得られた診療科 34)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(126)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 14,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 13), 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 6,キャリア 1), 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 6), 佐賀大学血液・腫瘍内科(既往感染 12,キャリア 4), 佐世保市立総合病院血液内科(既往感染 22), 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 5), 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 3), 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 8,キャリア 1), 小川赤十字病院(既往感染 3), 旭川医科大学第三内科(既往感染 6), 筑波大学附属病院血液内科(既往感染 1),順天堂大学附属静岡病院血液内科(既往感染 1), 国立病院機構九州がんセンター血液内科(既往感染 1),琉球大学第二内科(既往感染 1)

C. 研究結果

登録症例の診断名は以下のとおりであった。

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などを昨年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 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、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, Hemmatazad 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 HBc 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

これまでまとまった、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. 分担・協力研究報告

(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）
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 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 135 例中 5 例(3.7%)に HBV 再活性化を認め、5 例中 4 例でシーケンスが可能であった。3 例が genotype C, 1 例が B_jであった。PC 変異は 1 例のみに認め、1 例では S 領域の変異(146A)を認めた。

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 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 14 か月が経過し、登録 135 例中 5 例(3.7%)に HBV 再活性化を認めた。これらの HBV 再活性化例の臨床経過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)変異を検討した。(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

5 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:3 例は慢性関節リウマチ、残りは多発筋炎、白血病からの再活性化例であった。5 例ともステロイド、メトトレキサート、生物製剤いずれかが使用されていた。全例登録時 HBe 抗体陽性、2 例は HBs 抗体も陽性であった。治療前の HBV-DNA:3 例は検出せず、2 例は増幅シグナル陽性であり、登録後比較的短期間(2-4 カ月)で再活性化を認めた。
2. 再活性化時の HBV 変異;5 例中 4 例でシーケンスが可能であった。3 例が genotype C, 1 例が B_jであった。PC 変異は 1 例のみに認め、1 例では S 領域の変異(146A)を認めた。

試験開始14カ月→ 5/135 (3.7%) HBV再活性化
HBV再活性化5例の臨床経過 (埼玉)

anti-HBc /anti-HBs	HBV-DNA	経過	Genotype	Gene mutation PC / BCP / S
+/- RA インフリキシマブ メトトレキサート	増幅シグナルあり	2.3 → 2.8 → 2.7 2m → Entecavir	C	-/-/-
+/- (初回) 多発筋炎 フレドニン40mg	増幅シグナルあり	2.2 → 2.2 3m → Entecavir	B _j	mix /-/-
+/+ RA インフリキシマブ	検出せず	2.2 2.5m → Entecavir	ND	ND/ND/ND
+/+ (初回) RA メトトレキサート	検出せず	2.3 3m → Entecavir	C	-/-/-
+/- (初回) 白血病 メトトレキサート + デキサゾン、移植	検出せず	6.4 4m → Entecavir	C	-/-/145A

HBV-DNA 定量検査: ○: 検出せず ⊗: 2.1 LOGコピー/mL未満 ●: *** LOGコピー/mL

5 例中 1 例は再活性化時の HBV-DNA 量が 6.4Log

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-2R γ (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。リツキサン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 HBe 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、その実態を明らかにし、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）。

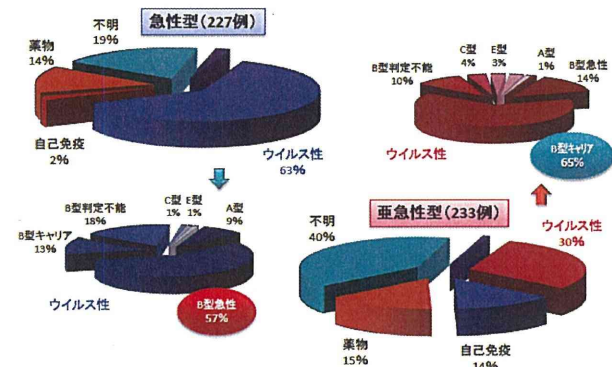


図1 劇症肝炎・遅発性肝不全の成因 (2004～2009年)

- (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 (全層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、同期間中に登録された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型肝炎以外にも80%が死亡していた。

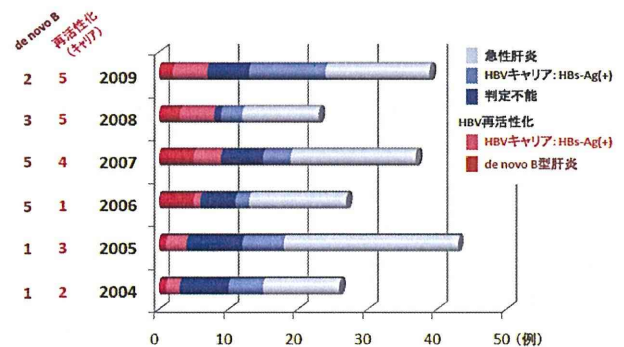


図2 B型劇症肝炎におけるHBV再活性化例、de novo B型肝炎の推移

	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
転帰(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. *Hepato 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. *Hepato 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