

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 度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, MLSG 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、エンテカピ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

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

C. 研究結果

添付した症例。

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。

E. 結論

今後も症例の蓄積をおこない、検討していく。

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。

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 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と言われており、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 | |

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、サラズルファピリジン(SSZ)1000mg、メトトレキサート(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月メサングリ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、血液造血管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。

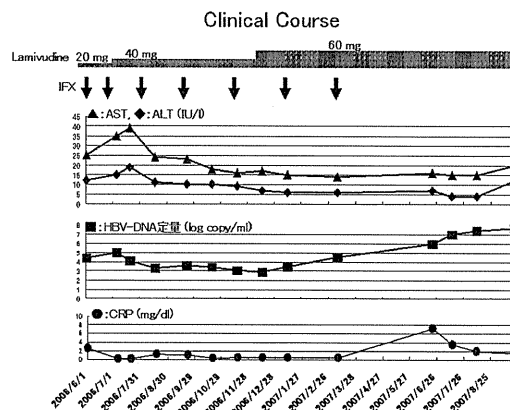


図1. 臨床経過

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

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

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. 成人人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

IV. 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 分担執筆	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
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.	<u>Hepato Int</u>	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.	Hepato 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.	Hepato 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 Hepato Int	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