

治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 24 年度報告書, 2012; (in press).

8. Oketani M, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012;42:627-636.
9. 持田 智, et al. 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」全体研究 (平成 23 年度) .

厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策事業 (肝炎分野) , 「免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎再活性化の実態解明と対策法の確立」班, 平成 23 年度研究報告書, 2012; pp1-32.

10. Harigai M, et al. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol* 2012 Dec 16. [Epub ahead of print].

免疫抑制療法による B 型肝炎ウイルスの再活性化 -長期経過を基にした医療経済的に適正な対策法の確立-

研究協力者: 針谷正祥 東京医科歯科大学薬害監視学講座 教授
研究協力者: 三村俊英 埼玉医科大学リウマチ膠原病科 教授

昨年度までの「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」研究班の研究により、免疫抑制療法を受けるリウマチ性疾患患者で登録時に B 型肝炎ウイルス (HBV) の既往感染が確認された 116 例中 9 例 (7.8%) で HBV 再活性化が確認された。これらの患者の観察期間は比較的短期間であったので、本研究では、免疫抑制療法 (生物学的製剤を含む) を既に受けている HBV 既往感染リウマチ性疾患患者を新規に登録し、治療が長期に亘った場合の HBV 再活性化について検討する。併せて、上記研究班で昨年度までに登録された患者も再同意後引き続き観察し、HBV 再活性化について検討する。これらの成果を基に、HBV 再活性化の対策法を、医療経済的観点も含めて再検討する。

A. 研究目的

平成 21 年より行われた厚労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」研究班による前向き調査では、免疫抑制療法を受けるリウマチ性疾患患者で登録時に B 型肝炎ウイルス (HBV) の既往感染が確認された 116 例中 9 例 (7.8%) で HBV 再活性化が確認された。しかし、継続観察にてこれらの患者の一部では、核酸アナログ製剤の予防投与無しでも HBV-DNA は定量感度以下が持続するまたは再び陰性化することが示され、リウマチ膠原病内科領域における免疫抑制治療は、移植治療やリツキシマブ治療において見られる HBV 再活性化とは異なる可能性も示唆された。さらに同研究班に登録された症例の約半数は経過観察の期間が 1 年未満であり、免疫抑制療法の期間が 1 年以上の長期に及んだ場合における HBV 再活性化の実態は明らかでない。また、医療経済学的見地から、長期に免疫抑制治療を継続する場合の HBV-DNA のモニタリング頻度について検討する必要がある。そこで本研究では、1) 既に免疫抑制療法 (生物学的製剤を含む) を受けている HBV 既往感染リウマチ性疾患患者を新規に登録するとともに、2) 昨年度までの「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」研究班で登録されたリウマチ性疾患患者 127 名の中で、引き続き観察が可能な患者に関しては継続研究に再登録し、治療が長期に亘った場合の HBV 再活性化の実態を明らかにすることを目的とする。その成果を基に、HBV 再活性化の対策法を、医療経済的観点も含めて再検討する。

B. 研究方法

1) 本年度から開始した観察研究 (新規研究)
当研究班の研究分担者・協力者が所属する施設において、以下の免疫抑制療法を開始予定または実施している HBV 既往感染リウマチ性疾患患者を対象とする。

i) 副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン換算で 0.5mg/kg/日以上)、ii) 抗リウマチ薬 (メトトレキサート)、免疫抑制薬 (シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド、タクロリムス、アザチオプリン)、iii) 抗リウマチ生物学的製剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト)、その他研究期間中に新たに保険認可される免疫抑制薬。

ウイルス指標 (HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性) が確認された時期は、免疫抑制療法の開始前、開始後のいずれの場合でも登録対象となる。対象患者に対して、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」に従い、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 量が定量検査で測定可能になった時点 (2.1 Log copies/mL 以上) で、entecavir の投与を開始する。事務局は 3 ヶ月毎に当該施設に連絡し、検査成績および免疫抑制療法の内容を確認する。HBV-DNA が検出された時点で当該施設は事務局に連絡し、HBV-DNA 量、HBs 抗原・抗体、HBe 抗原・抗体、HBc 抗体、pre-core/core promoter 変異、genotype、ポリメ

ラーゼ領域の変異 (INVADER 法) を測定する。同時に血清を保存し、ウイルスの全塩基配列を事務局で解析する。

2) 昨年度までの観察研究の継続研究

「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」研究班で登録されたリウマチ性疾患患者 127 名の中で、引き続き観察が可能な患者に関しては再同意後、継続研究に再登録し、免疫抑制治療の内容、HBV 再活性化の有無を検討する。ウイルス指標の測定、HBV 再活性化時の対応は新規研究と同様に行う。

C. 研究結果

1) 新規研究：リウマチ領域全体では 37 施設の参加を予定している。平成 25 年 1 月 25 日現在、24 施設で倫理審査委員会の承認が得られた。平成 25 年 1 月 25 日現在、11 施設から、95 例が登録された。今後症例登録を進め、免疫抑制療法を長期に行っている症例においての HBV 再活性化の実態解明、適切なモニタリングや予防方法の構築を目指す。

2) 継続研究：平成 25 年 1 月 25 日現在、前研究に参加した 19 施設のうち 16 施設が研究に参加する予定であり、11 施設で倫理審査委員会の承認が得られた。

D. 考察

免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬は様々な診療科で頻用されている。一方、これら治療を受ける主たる年齢層である 50 歳以上における HBV 既往感染者の比率は、わが国では約 25% と推定される。ガイドラインに従って、保険診療で HBV-DNA を 1 ヶ月ごとに測定することは、平成 23 年 9 月に疑義照会という形で正式に認可されたが、これに伴う医療経済的負担は膨大である。特に、関節リウマチ領域では MTX または生物学的製剤などの免疫抑制治療を受けている患者数は少なくともその中の 30% と推定され、HBV-DNA 測定に要する経費は年

間 110 億円以上になる。従って、免疫抑制・化学療法の間が 1 年以上に及んだ場合の HBV 再活性化の実態を再評価し、医療経済的にも効率の良い再活性化の予防法の策定を目指す本研究の社会的意義は非常に大きい。

E. 結論

医薬品開発の進歩によって、免疫抑制作用を有する生物学的製剤、分子標的薬が次々と開発されている。欧米諸国と比較して、HBV 感染が高頻度で見られる我が国およびアジア諸国では本研究の重要性は今後さらに大きくなると考えられる。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. Mod Rheumatol. 2012 DEC 16 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 三村俊英. 関節リウマチ治療における B 型肝炎再活性化の現状とその対策-リウマチ専門医の立場から- 第 56 回日本リウマチ学会、2012 年 4 月 26 日

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

炎症性腸疾患および眼科領域における B 型肝炎再活性化に関する調査研究

研究協力者: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 消化器疾患・生活習慣病学 准教授

共同研究者:沼田政嗣 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 光学医療診療部 講師

森内昭博 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 助教

上村修司 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

船川慶太 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 助教

藤田 浩 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 助教授

児玉眞由美 宮崎医療センター病院

研究要旨:近年, HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性のいわゆる B 型肝炎ウイルス (HBV) 既往感染者に発症する de novo B 型肝炎が増加している. 関節リウマチにおいても de novo B 型肝炎が発症することから, 関節リウマチ同様に免疫抑制剤または抗 TNF α 抗体が投与される炎症性肝疾患およびベーチェット病(眼科領域)において血清 HBV マーカーを測定し, 炎症性腸疾患患者における HBV 再活性化の実態を解明することを目的にその研究組織を構築した. 調査研究「消化器疾患医対する免疫抑制療法による B 型肝炎ウイルス再活性化の検討」について, 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の研究分担者および研究協力者の施設に研究協力を依頼し, 34 施設から本調査研究への参加が得られた. 一方, 眼科領域では, 眼科系 5 施設, 内科系 8 施設から研究協力が得られた. また, 当科における潰瘍性大腸炎 36 例, クロウン病 42 例において HBV 既往感染は潰瘍性大腸炎 7 例(18.4%), クロウン病 3 例(7.1%)の計 10 例(12.8%)にみられた. これら 10 例 8 例が 50 歳超で, 6 例で免疫調節剤あるいは生物学的製剤が投与されていたが, HBV-DNA は全例で検出感度未満であった. 免疫抑制療法中の B 型肝炎再活性化に関する調査研究を通して炎症性腸疾患および眼科領域における HBV 再活性化の現状を明らかにして, その対策を確立する必要があると考えられた.

A. 研究目的

近年, HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性のいわゆる B 型肝炎ウイルス (HBV) 既往感染者に発症する de novo B 型肝炎が増加している. 特に抗 CD20 抗体(リツキシマブ)が投与された悪性リンパ腫患者に発症した de novo B 型肝炎は高率に劇症化し, 劇症化例の予後は極めて不良である. 一方, 抗 CD20 抗体以外の免疫抑制・化学療法によ

る HBV 再活性化の前向きコホート研究では約 5~6%に HBV 再活性化が認められており, 血液悪性腫瘍や固形腫瘍に対する化学療法のみならず, 関節リウマチにおけるステロイドや免疫抑制剤, また抗 TNF α 抗体によっても HBV が再活性化する. そこで, 関節リウマチ同様に免疫抑制療法および抗 TNF α 抗体が投与される炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎, クロー

ン病)あるいは眼科領域(ベーチェット病)におけるHBV既往感染者およびHBV再活性化の実態を明らかにすることを目的としてその臨床研究を推進すべく研究組織を構築した。さらに、当科に通院している炎症性肝疾患患者における血清HBVマーカーおよびHBV-DNA量を測定し、HBVキャリアおよびHBV既往感染者について検討した。

B. 研究方法

1. 炎症性腸疾患および眼科領域における免疫抑制療法中のB型肝炎再活性化に関する調査研究

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の研究分担者および研究協力者の施設に研究協力を依頼し、同意の得られた施設に埼玉医科大学倫理委員会にて承認された臨床研究「免疫抑制療法によるB型肝炎ウイルス再活性化の検討」の研究計画書を送付し、各施設の倫理委員会に研究計画を申請した。また、眼科領域においては、全国の大学病院眼科にベーチェット病に対する抗TNF- α 抗体治療について一次調査を実施した後、同意の得られたベーチェット病に対して抗TNF- α 治療を実施している診療科に研究計画書を送付した。

2. 炎症性腸疾患患者におけるHBV持続感染およびHBV既往感染の実態

鹿児島大学病院消化器内科、宮崎医療センター病院に通院している炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)患者155例のうち、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体が測定された78例を対象とし、患者背景および血中HBV-DNA量(real-time PCR)について検討した。

C. 研究結果

1. 炎症性腸疾患および眼科領域における免疫抑制療法中のB型肝炎再活性化に関する調査研究

(1) 研究計画

副腎ステロイド(プレドニン換算0.5 mg/kg以上)、免疫調整薬または生物学的製剤を投与されている炎症性腸疾患およびベーチェット病患者のうち、HBV既往感染者を対象とした。治療開始前のみならず治療開始時にHBs抗原、HBc抗体ないしHBs抗体が測定されたHBV既往感染者も登録可能とした。目標症例数は150例とし、治療中治療後に血中HBV-DNA量を月1回測定し、HBV-DNA量 $>$ 2.1 LC/mLで核酸アナログ製剤(エンテカビル)を投与する計画とした。

(2) 研究組織の構築

炎症性腸疾患領域においては、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の研究分担者および研究協力者の施設に研究協力を依頼し、34施設からの研究参加が得られた。2013年2月時点で倫理委員会の承認が得られた研究協力施設から4例が登録された。

眼科領域では、全国の40大学病院眼科に一次調査を実施した。回答の得られた26施設中13施設で自科(眼科)にて抗TNF- α 抗体が投与されていたが、残りの13施設では内科、主として膠原病内科にて抗TNF- α 抗体が投与されていた。これらの研究施設のうち、研究への参加に同意の得られた13施設(眼科5施設、内科系8施設)に研究計画書を送付した。

2. 炎症性腸疾患患者におけるHBV持続感染およびHBV既往感染の実態

(1) 患者背景

潰瘍性大腸炎36例、クローン病42例であった。潰瘍性大腸炎症例は年齢(平均 \pm SD)

48.0±19.7 歳, 男:女 24:12, 全大腸/左側大腸/直腸 27/7/2であり, 治療内容はステロイド 10 例(27.8%), AZA・6-MP 13 例(36.1%), タクロリムス 7 例(19.4%), 生物学的製剤 4 例(11.1%)であった. クロウン病例では年齢(平均±SD)37.8±13.5 歳, 男:女 22:20, 小腸/大腸/小腸大腸 109/5/28であり, 治療内容はステロイド 4 例(9.5%), AZA・6-MP 19 例(45.2%), 生物学的製剤 33 例(78.6%)であった.

(2) HBVキャリアおよび既往感染の実態

HBV キャリアは潰瘍性大腸炎およびクロウン病において各 1 例(計 2 例)にみられた. いずれの症例においても核酸アナログ製剤(エンテカビル)が投与され, 血中 HBV-DNA は検出感度未満となり, 肝機能異常はみられずに経過していた. HBV 既往感染は潰瘍性大腸炎 7 例(18.4%), クロウン病 3 例(7.1%)の計 10 例(12.8%)にみられた. これら 10 例は HBs 抗原陰性・HBs 抗体陽性 HBV キャリア例(既往感染)と考えられる 38 歳と HBc 抗体価を精査中の 47 歳男性の潰瘍性大腸炎 2 例を除いた 8 例全てが 50 歳超であった. 10 例中 6 例で免疫調節剤あるいは生物学的製剤が投与されていたが, HBV-DNA は全例で検出感度未満であった. 一方, HBs 抗原陽性のキャリアは 2 例(潰瘍性大腸炎 1 例, クロウン病 1 例)であった. いずれもエンテカビルが投与され, 数か月で HBV-DNA が検出感度未満になり, 2~3 年の観察期間で HBV 再活性化はみられていなかった.

D. 考察

炎症性腸疾患および眼科領域において HBV 再活性化に関する臨床研究の研究組織を構築した. 炎症性腸疾患領域においては全

国から 34 施設という多数の協力施設が得られた. 一方, 眼科領域においては抗 TNF- α 抗体を自科(眼科)で投与している施設は約半数で, 残りの半数は内科で投与されていた. そこで, TNF- α 抗体投与診療科に研究協力を依頼し 13 施設(眼科 5 施設, 内科系 8 施設)から協力が得られた.

本邦における 40~50 歳超の HBc 抗体陽性者は約 25%と報告されている. 本研究では HBc 抗体陽性率(HBV キャリア+HBV 既往感染)は潰瘍性大腸炎 22.2%, クロウン病 9.5%と潰瘍性大腸炎でより高率であった. 潰瘍性大腸炎ではクロウン病よりも平均年齢が約 10 歳より高齢であり, これは 40 歳超で高率に HBc 抗体陽性率が上昇する本邦の現状を反映していることが考えられた. また, HBV 既往感染者 10 例で血中 HBV-DNA は検出されておらず, 免疫調節剤または生物学的製剤が投与されている 6 においても HBV 再活性化はみられていない.

炎症性腸疾患およびベーチェット病は関節リウマチに比してより若年者に多く発症し, HBV 既往感染者の頻度が低いものと考えられ, HBV 再活性化の頻度もより低くなることが推測される. しかし, HBV の母子感染予防対策が施行された 1984 年以降の出生者では HBV キャリアとなっている可能性, また高齢発症の潰瘍性大腸炎が増加している現状から, 免疫調節剤および生物学的製剤による HBV 再活性化の現状を明らかとして, HBV 再活性化への対策の啓蒙が必要と考えられた.

E. 結論

炎症性腸疾患患者における HBc 抗体陽性率(HBV キャリア+HBV 既往感染)は 15.4%であった. 免疫抑制剤あるいは抗 TNF- α 製

剤などの生物学的製剤が投与される炎症性腸疾患およびベーチェット病における B 型肝炎再活性化に関する調査研究を通して HBV 再活性化の現状を明らかにして、その対策を確立する必要があると考えられた。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Oketani M, Ido A, Nakayama N, Takikawa Y, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Mochida S, Ohnishi S, Tsubouchi H; Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepato Res.* 2013; 43: 97-105

(2) Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepato Res* 2012; 42: 627-636.

2. 学会発表

(1) 井戸章雄, 桶谷眞, 坪内博仁. パネルディスカッション 14 急性肝不全: 新たな定義とこれに準拠した診療の展望 「B 型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎の現状」. 第 16 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2012), 2012 年 10 月 (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

なし

国立国際医療研究センターにおける B 型肝炎を合併したリウマチ診療の現状

研究協力者：金子 礼志（独）国立国際医療研究センター国府台病院

免疫診療部免疫患診療室医長

三森 明夫（独）国立国際医療研究センター病院 副院長

研究要旨：国立国際医療研究センター病院膠原病科では、2006 年 12 月から関節リウマチ(RA)患者のデータベースを作成している。RA の治療において近年使用される生物学的製剤は、サイトカインの直接阻害作用や、細胞表面分子に直接作用する分子標的治療である。HBV キャリアのみならず既往感染例の RA に対して生物学的製剤を使用した場合、HBV 再活性化とそれに伴う *de novo* 肝炎の報告がある。そこで当センターのデータベースをもとに、その実態調査を行った。HBV-DNA 陽性例 6 例中、3 例に生物学的製剤インフリキシマブが使用されていたが、観察期間において肝炎の発症は無かった。

A. 研究目的

B 型肝炎合併がん患者(特に悪性リンパ腫)においては、HBs 抗原陽性のキャリアのみならず既往感染例(HBs 抗原陰性であるが HBs 抗体もしくは HBc 抗体が陽性例)においてもリツキシマブ(抗 CD20 抗体)などの強力な化学療法後に HBV 再活性化にともなう 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)に用いられる薬剤の多くは B 型肝炎に対して使用禁忌のものが多く、RA 治療のアンカードラッグといわれているメトトレキサート(MTX)でさえ添付文書上は HBV 陽性例に対して使用禁忌となっている。近年リウマチ領域を中心に治療薬として普及している生物学的製剤については、B 型肝炎症例に対する安全性が明らかでない。国立国際医療研究センター膠原病科における RA データベースをもとに、HBV 関連検査の実態を調べ、キャリア例や既往感染例における肝炎の発症の有無を調査した。

B. 研究方法

国立国際医療研究センター病院(東京都新宿区)膠原病科では、2006 年 12 月よりリウマチ・膠原病患者のデータベースを作成している。(図 1) このデータベースには、病名、発症日、合併症、RA の場合は抗リウマチ薬(DMARDs)の種類とその開始日、中止日、副作用発

症時期等を入力している。2012 年 3 月末日時点で 677 名の RA 患者が登録された。そこでこの全 RA 患者において、HBV 関連検査の実施状況、投薬内容、特に HBV 再活性化に関与すると考えられている抗リウマチ薬メトトレキサート、生物学的製剤の使用状況を調査した。

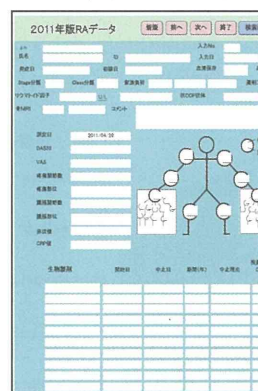


図1. 国立国際医療研究センター 膠原病科 データベース 病院電子カルテとは接続されていないPCに、患者情報を入力し、管理している。

C. 研究結果

国立国際医療研究センター病院膠原病科データベースには、2006 年 12 月～2012 年 3 月の期間で 677 名(男性 146 名、女性 531 名)の RA 患者(罹病年数 11.1 ± 11.6 年、中央値 6.5 年)が登録された。MTX は 563 名(83.1%)に使用されており、MTX の継続率は、7～8 年で 50%となり、患者の半数が継続困難となった。(図 2)

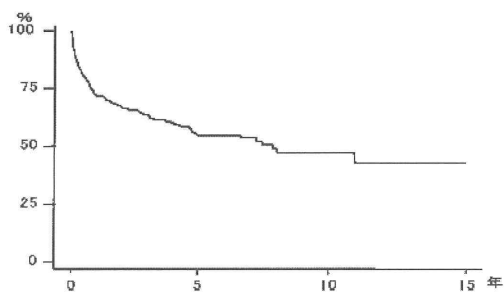


図 2. MTX 継続率 (n=563 人、観察 1,789 人年)

さらに生物学的製剤の使用に関する調査では、全 677 名中 185 名 (使用率 27%) に使われており、他剤への移行を考慮に入れた使用者数は延べ 304 例であった。生物学的製剤使用者の年齢は 20~92 歳に使用されており、平均年齢 64.7 歳、中央値 68 歳であった。生物学的製剤の種類を図 3 に示す。TNF 阻害療法であるインフリキシマブ、エタネルセプトの使用が多く、全体の 45% を占めていた。(図 3) 生物学的製剤の継続率は、種類に関係なく数年で 50% となり、その傾向において薬剤間での大きな差はなかった。(図 4)

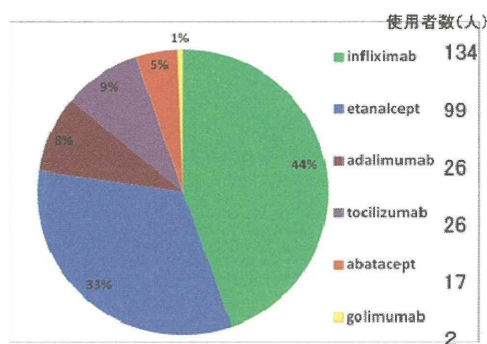


図 3. 各種生物学的製剤の使用状況

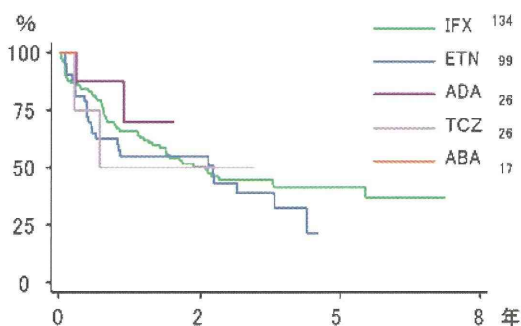


図 4. 生物学的製剤の継続率(観察 525 人年)
インフリキシマブ (IFX) 134 人、エタネルセプト

(ETN) 99 人、アダリムマブ(ADA) 26 人、トシリズマブ (TCZ) 26 人、アバタセプト(ABA) 17 人の Kaplan-Meier 曲線を示す。

RA 677 例における HBV 関連検査の実施状況について調査した。HBs 抗原検査は 574 例に対して実施されており、陽性者 (HBV キャリア) は 7 例 (1.2%) であった。この割合は全国における推定 HBV キャリアの割合 (約 1%) とほぼ合致した結果であった。

HBc 抗体もしくは HBs 抗体検査は 371 例に対して実施されており、陽性者 (HBV 既往感染例) は 65 例 (17.5%) であった。この割合は関東都市部で推定されている HBV 既往感染者の割合 (約 20%) と合致した結果であった。65 例中 HBV-DNA 定量の測定まで実施されていたのは 45 例であり、23 例は未実施であった。このような既往感染例でさらに HBV-DNA 定量検査が実施されていたのは 45 例あり、経過中 DNA が陽性 (2.1 log 未満検出) であった者は 6 例、うち 3 例において生物学的製剤 (全例インフリキシマブ) が使用されていた。少なくともこの 3 例において観察期間中肝炎の発症はなかった。既往感染例で HBV-DNA 定量の結果検出されなかった者 (陰性) は 37 例あり、うち生物学的製剤は 13 例に使用されていたが、観察期間内において肝炎の発症はなかった。(表 1)

表 1. 国立国際医療研究センター膠原病科データベースより RA 677 例における HBV 関連検査実施状況

HBs 抗原測定	実施	574 例
	陽性者	7 例 (1.2%)
HBc 抗体 and/or HBs 抗体測定	実施	371 例
	陽性者	65 例 (17.5%)
	↓	
抗体陽性者 65 例中		
HBV-DNA 定量測定	実施	45 例
	陽性者	6 例

(うち 3 例に対し生物学的製剤投与したが、肝炎発症無し)

HBV-DNA	陰性者	37 例 (うち 13 例に対し生物学的製剤投与したが肝炎発症無し)
---------	-----	---------------------------------------

D. 考察

RA 治療においてアンカードラッグといわれている MTX の使用は 83.1% の患者において使用されており、また HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体もしくは HBs 抗体陽性であるいわゆる既往感染例は 17.5% と全国的な傾向と合致していた。このような背景を考慮すると、MTX はリツキシマブほどの HBV 再活性化とそれにもなう *de novo* 肝炎を誘発する薬剤とは考えにくかった。

生物学的製剤の使用は、延べ 304 例において使用されており、TNF 阻害療法に分類されるインフリキシマブ、エタネルセプトの使用が大半をしめていた。

HBV 関連検査との検討では、HBV 既往感染者 65 例中 HBV-DNA 定量 2.1 log 以下検出である陽性者(持田班の定義での HBV 再活性化例)が 6 名存在した。この 6 名中 3 例に生物学的製剤インフリキシマブ(MTX 併用)が行われていたが、*de novo* 肝炎は観察期間内においてみとめなかった。

E. 結論

HBV 再活性化の要因として、ウイルス側の要因、宿主側の要因、そして薬剤の関与も考慮すべきであるが、少なくとも国立国際医療研究センター病院膠原病科のデータベースでみた 677 名の RA 患者(HBV 関連検査実施は 574 例)の検討において、MTX 使用 83%、TNF 阻害療法を中心とした生物学的製剤使用 27% を考慮しても *de novo* 肝炎は 1 例も無く、リウマチ治療による HBV 再活性化は低頻度であると考えられた。HBV 既往感染

のある RA に対して MTX 及び生物学的製剤を使用する場合、悪性リンパ腫に対するリツキシマブ使用で作成されたガイドライン(厚生労働省坪内班)に沿った治療を行えば安全であることが考えられた。今後ガイドラインに記載されている HBV-DNA 定量モニタリングの頻度について、医療経済を考慮した場合、果たして月 1 回必要であるか否か、本研究班のデータ解析が待たれる。

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

- 1) 川口星美, 高橋裕子, 山下裕之, 金子礼志, 狩野俊和, 三森明夫. 当科関節リウマチデータベースの集計. 第 56 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, Jul, 2012.
- 2) 増井良則, 吉川玲欧, 森山純江, 高橋裕子, 山下裕之, 狩野俊和, 三森明夫, 金子礼志. ハイリスク症例でのリウマチ治療 ~HBV キャリアの場合~. 第 56 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, Apr 2012.
- 3) 金子礼志, 増井良則, 國松淳和, 森山純江, 吉川玲欧, 高橋裕子, 山下裕之, 狩野俊和, 三森明夫. トシリズマブ治療にともなう血中 MMP-3、IL-6 の変動 ~休薬バイオマーカーになりうるか?~. 第 56 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, Jul, 2012.

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

皮膚科領域における免疫抑制療法施行時の B 型肝炎ウイルス再活性化に関する 調査研究

研究協力者:土田 哲也 埼玉医科大学皮膚科 教授

研究要旨: 皮膚科領域において、乾癬、自己免疫性水疱症、膠原病などに対する免疫抑制療法施行時の B 型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の実態を明らかにするために、全国 16 施設において、HBV 既往感染者を対象に調査研究を行う。現時点で、25 症例を登録し、データを集積中である。

A. 研究目的

皮膚科領域における免疫抑制療法施行時の B 型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の実態を明らかにする。

B. 研究方法

乾癬、自己免疫性水疱症、膠原病などに対して生物学的製剤投与などの免疫抑制療法を施行している HBV 既往感染者を対象とし、1ヶ月ごとに血清 HBV-DNA を検査する。研究組織は全国 16 施設。

C. 研究結果

現在 25 症例を登録し、データを集積中である。登録症例の内訳は、疾患別では、乾癬 23 例、天疱瘡 1 例、皮膚筋炎 1 例、使用薬剤別では、生物学的製剤 22 例、シクロスポリン 2 例、副腎皮質ステロイド薬 1 例である。

D. 考察

乾癬における生物学的製剤使用例を中心に症例登録が進んでいる。今後、集積したデータの解析を行っていく。

E. 結論

結論をだすには至っていない。

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

血液領域における B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明

研究協力者：中村 裕一

埼玉医科大学血液内科

教授

研究要旨： HBV キャリアーあるいは既往感染を有する 130 例の血液疾患症例が登録され、リツキシマブを含まない抗悪性腫瘍薬・免疫抑制薬による治療が行われた場合の HBV の再活性化に関する前方視的調査・解析が行われた。既往感染症例において、5 例/119 例 (4.3%) に HBV の再活性化が認められ、うち 3 例ではエンテカビル投与による抗ウイルス治療を必要としたが、劇症化はみられていない。リツキシマブを含まない治療においても、一定の割合で HBV の再活性化は起こり、適切な管理が重要であることが示された。

A. 研究目的

HBV キャリアーあるいは既往感染を有する血液疾患症例を対象として前方視的調査・解析を行い、血液領域においてリツキシマブを含まない抗悪性腫瘍薬・免疫抑制薬による治療が行われた場合の HBV の再活性化の実態を明らかにし、対策法を確立する。抗悪性腫瘍治療としては多剤併用によるものを、免疫抑制治療としてはプレドニゾン 0.5mg/kg/日投与相当以上の強度を有するものを原則とした。

B. 研究方法

平成 21~23 年度に登録された上記対象にあてはまる血液疾患症例について、HBV の再活性化に関する前方視的調査・解析を継続して行った。

C. 研究結果

平成 21~23 年度に 26 の協力施設から計 130 例の症例が登録された。これらの症例の内訳は、急性骨髄性白血病 27 例、急性リンパ性白血病血小板減少性紫斑病 6 例、骨髄異形成症候群 3 例、成人 T 細胞白血病 14 例、悪性リンパ腫 36 例、多発性骨髄腫 32 例、再生不良性貧血 3 例、特発性血小板減少性紫斑病 4 例、その他・不明 5 例であった。これらのうち、実際に治療が行われた適格症例は 125 例であり、化学療法が行われたもの 117 例、免疫抑制療法が行われたもの 8 例であった。また、7 例では上記に加えて同種造血幹細胞移植治療が行われた。

登録症例のうち、HBsAg 陽性のキャリアーは 6 例で、全例にエンテカビルの予防投

与が行われ、肝炎の発症はみられていない。

既往感染例は 124 例で、これらのうち血液疾患に対する治療が行われたのは 119 例であった。これらの治療実施既往症例のうち、5 例 (4.2%) において HBV の再活性化が認められた。

再活性化例の内訳は、骨髄系腫瘍 2 例 (急性骨髄性白血病 1・芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 1)、B リンパ系腫瘍 2 例 (多発性骨髄腫 2)、T リンパ系腫瘍 1 例 (血管免疫芽球性リンパ腫 1) であった。5 例中 4 例では副腎皮質ステロイドの間歇投与を含む化学療法が行われ、残りの 1 例は同種移植後の慢性 GVHD に対して免疫抑制薬 (タクロリムス) が長期投与されていた。また強度の低い化学療法 (MP 療法) 施行例でも再活性化は認められた。再活性化が起こった時期は、治療開始後 1 ヶ月~20 ヶ月であった。5 例中 3 例において、エンテカビル投与による抗ウイルス治療を必要としたが、いずれの症例においても劇症化を含む肝障害の悪化はみられていない。

D. 考察

血液腫瘍では、リツキシマブを含まない化学療法が行われた場合でも、既往感染症例において 5 例/119 例 (4.3%) に HBV の再活性化がみられた。再活性化例をきたした例はいずれも副腎皮質ステロイド薬あるいは免疫抑制薬が投与されていたが、疾患の病型や抗腫瘍治療の内容・強度と再活性化との関連性については明らかではなかった。また、再活性化が起こる時期についても一定の傾向は明らかでなかった。

再活性化例では、エンテカビル投与による抗ウイルス治療を必要としたものもあったが、いずれも劇症化はみられず良好にコントロールされている。また、他の要因によると思われる肝障害をきたしたものもあったが、再活性化との鑑別は容易であり、肝障害は自然軽快した。

なお、非腫瘍性の血液疾患でステロイド薬あるいは免疫抑制薬の投与のみの症例ではいずれも HBV の再活性化はみられていないが、症例数は少なく、今後のさらなる検討が必要である。

E. 結論

リツキシマブを含まない化学療法が行われた血液腫瘍においても、一定の頻度において HBV の既往感染からの再活性化が起こりうる。血液疾患の病型や抗腫瘍治療の内容・強度と再活性化との関連性については明らかではなかったが、ステロイドや免疫抑制剤の使用例では再活性化をきたしやすい傾向にある可能性が考えられる。HBV キ

ャリアー例や既往感染からの再活性化例でも本研究班プロコールに基づいた適切なフォローアップと抗ウイルス治療により良好なコントロールが可能と考えられた。

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

当院の HBc 抗体・HBs 抗体陽性例の実態
研究協力者：池田健次 虎の門病院肝臓内科 部長

研究要旨：2003年以後の病院受診者のHBs抗原陽性率は一定しており、肝臓科・消化器科以外では、各年ごとにみても1.9～2.1%であった。De Novo肝炎への懸念の高まりから、2008年以後、一般病院でも抗免疫療法・抗腫瘍療法の前にB型肝炎ウイルス感染既往を調べる症例が急増している。病院ベースでのHBウイルス既往感染者率は、当院では30%前後と考えられた。HBs抗原陰性・HBc抗体陽性でHBVDNAを測定した例のうち、初回よりHBVDNA陽性であったのは5.5%、経過中の陽性化は3.2%にみられた。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス既往感染から肝炎ウイルスの再活性化によっておこるde Novo肝炎は、しばしば劇症肝炎をおこし、臨床的な問題を起こすことがときにみられる。このため近年では、リウマチ学会・血液学会などでは、HBウイルス既往感染者を拾い上げ、抗免疫療法・抗腫瘍療法の際には、HBVDNAを適切にモニターし肝炎活性化を監視することが推奨されている。

この研究では、一般臨床病院で実際に、HBs抗原陰性者に対して、HBc抗体やHBs抗体が適切に測定され、これらの症例に十分なHBVDNA測定がなされているか、経年的な変化はどうかなどにつき、検討を行った。

B. 研究方法

当院で2003年から2012年8月までに行われたB型肝炎ウイルスマーカーのうち、HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体、HBVDNAの測定実績とその結果について、retrospectiveに検討した。

具体的には、HBs抗原は蛍光酵素免疫測定法（FEIA法：2004年5月まで）、化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法：2004年5月以後）による測定を行い、総数3万5998件に検査が行われた。HBc抗体は5020件、HBs抗体は9311件に検査が行われ、HBVDNAは14万3495件の測定が行われた。

これらのうち、肝炎患者の多い肝臓消化器科、職員に対して繰り返し測定を行う職員検診、それ以外の他科に分けて検討を行った。

C. 研究結果

(1) HBs抗原の測定数と陽性率

2003年以後当院でのHBs抗原測定数は、年平均3万3000件であり、2006年以後軽微な増加傾向がみられている。科別の内訳では、肝臓消化器科

が約15%、職員検診が50%、他科が35%であった。

肝臓内科でのHBs抗原陽性率は年により30～40%であり、B型肝炎患者には反復して測定がなされていた。非肝臓・消化器科では、HBs抗原陽性率は一定しており、年度により1.9～2.1%の陽性率であった。

(2) HBc抗体測定数と陽性率の推移

肝臓・消化器内科では反復測定・高リスク群経過観察などの目的での測定が多いため、「他科」でのHBc抗体測定数のみを集計した。2003年～2007年までは年に65～113件であったが、2008年以後は明らかに測定数が増加し、141～312件となった。これら非肝臓消化器科でのHBc抗体陽性率は2007年までは29～50%と高率であったが、2008年以後22～46%に低下した。

(3) HBs抗体測定数と陽性率の推移

非肝臓消化器科以外のHBs抗体測定数は、DPC移行の2006年前後に減少したが、これ以後徐々に増加し2009～2011年には年間976～1115件の測定がなされた。HBs抗体の測定数が少なかった2007年まではHBs抗体陽性率は38～45%と高率であったが、2008年以後測定数が増したことを反映して26～33%に低下した。

(4) HBVDNAの測定数と陽性率

非肝臓消化器科で、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性の症例のうち、HBVDNAが測定された症例は362例であった。初回よりHBVDNA陽性であったのは20例(5.5%)であり、経過中にHBVDNAが陽性化してきた例は11例(3.2%)であった。経過を通じてHBVDNAが陽性とならなかったのは331例(91.4%)であった。

初回HBVDNA陰性で経過中に陽性化した11例中8例は血液内科の症例でいずれも抗腫瘍療法を行

っていた。他の2例では初回アンプリコア法陰性・経過中 Taqman 法<2.1+となっており、初回より陽性であった可能性が見られた。残る1例は糖尿病・腎不全の症例でステロイド治療の経過中に HBVDNA 陽性化が見られた。

D. 考察

重症化が懸念される de Novo 肝炎に関しては、徐々にその背景や病態が解明されており、血液内科のみならず、膠原病科・臨床腫瘍科などで「HBウイルス感染既往」を認識しようとする動きがでている。一般臨床病院である当院での検討からも、2008年ころより HBc 抗体・HBs 抗体の測定頻度が明らかに増加し、この結果 HBc 抗体陽性率・HBs 抗体陽性率の相対的な低下がみられるようになってきている。

実際に膠原病・臨床腫瘍科では多くの症例に HB マーカーが測定されるようになってきており、これらのうち B 型肝炎ウイルス感染既往と判断された症例では、肝臓内科の併診例も合わせて、HBVDNA の反復測定がなされるようになってきた。

HBs 抗原陰性・HBc 抗体陽性例のうち、HBVDNA が測定された症例では 5.5%が HBVDNA 陽性例であり、これ以外に治療経過中に HBVDNA が陽性化した 11 例が確認された。HBVDNA 測定感度の問題で「弱い陽性であることが判明した」2例を除くと、当院では合計 9 例が抗免疫療法・抗腫瘍療法での HBVDNA 陽性化が起こったと考えられた。

今後は、HBVDNA 測定が本当に月に 1 回必要なのか、本当に経過観察を定期的に行わなければなら

ない症例がどのような例なのかを、医療経済的な観点も含めて検討すべきであろう。

E. 結論

2008 年以後、一般病院でも抗免疫療法・抗腫瘍療法の前に B 型肝炎ウイルス感染既往を調べる症例が急増している。HBc 抗体陽性で HBVDNA を測定した例のうち、初回より HBVDNA 陽性であったのは 5.5%、経過中の陽性化は 3.2%にみられた。

F. 健康危険情報 とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表
計画中
2. 学会発表
計画中

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

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：小林浩子 福島大学医科大学 准教授

研究要旨：リウマチ性疾患患者に対す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、東北地方において多施設前向き研究を行った。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。1 年間の観察期間を終えた 136 例中 27 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、治療開始から 3 ヶ月以内に再活性化が認められた。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。B 型肝炎対策ガイドラインは有用だがハイリスク群の設定には更なる検討を要する。

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 再活性化の実態を前向きに調査した。

C. 研究結果

新規に免疫抑制療法を導入され、1 年間の観察期間が終了した 81 例中 18 例が HBV 既感染例だった。18 例中 3 例に HBV の再活性化が認められ、いずれもステロイド単独による治療開始から 3 ヶ月以内に HBV-DNA が陽転化した。3 例中 2 例にエンテカビルが投与され、1 例は経過観察のみで肝炎の発症はなかった。生物製剤以外の免疫抑制療法を施行中、新規に生物製剤を導入され、1 年間の観察期間が終了した 55 例中 9 例が HBV 既感染例だった。この群において HBV の再活性化および肝炎が認められた症例はなかった。

D. 考察

免疫抑制療法による HBV の再活性化は、治療方法に関係なく、治療開始から 3 ヶ月以内に起こることが推測された。

E. 結論

免疫抑制療法において 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
東北地方における前向き調査研究」
第 48 回日本肝臓学会総会

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

なし

がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究

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：上田龍三 愛知医科大学医学部 腫瘍免疫寄附講座 教授
小椋美知則 名古屋第二赤十字病院 血液・腫瘍内科部長
木下朝博 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部部長
鈴木律朗 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 准教授
鈴木孝世 滋賀県立成人病センター副院長 血液・腫瘍内科/化学療法部部長
渡辺 隆 国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科・造血幹細胞移植科
血液腫瘍科病棟医長
田中榮司 信州大学医学部内科学第二 教授
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

研究要旨：平成 24 年度（3 年計画の 1 年目）の研究成果としては、『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～（H20-肝炎-若手-014、H23-肝炎-若手-008、H24-肝炎-一般-004）』の実施計画書に基づき、症例登録（平成 20 年 8 月 11 日より平成 23 年 8 月 10 日まで）を完了し、平成 25 年 1 月末日をもって、全登録 275 症例の 1.5 年間のフォローアップ期間を完了した。引き続き、実施計画書に基づいて、全登録症例の 2.5 年間のフォローアップを継続中である。
平成 25 年 3 月 15 日時点（4 年 7 ヶ月経過）で、275 例中 21 例の HBV 再活性化例を認めているが、いずれも肝障害・肝炎の発症を認めていない時点で HBV-DNA の上昇を検出し、抗ウイルス薬による preemptive therapy が開始されている。以上より、本臨床試験は順調に進捗しており、これまでの結果では、HBV 再活性化ハイリスク群であるリツキシマブ＋ステロイド併用例に対し、本試験の HBV-DNA モニタリングによる preemptive antiviral therapy で対策を講じることが可能であった。平成 25 年度中に論文投稿を予定している。

A. 研究目的

HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的研究では、HBs 抗原陰性ハイリスク群悪性リンパ腫に対するリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法治療中の HBV 再活性化の頻度を明らかにすることおよび HBV-DNA を早期に検出し抗ウイルス薬を投与する対策法（"preemptive therapy"）を確立するためのデータを集積する。

保存検体を用いた付随研究では、1）超高度 real-time detection PCR 法により微量の HBV-DNA 検出を試み、早期診断の臨床的有用性を検証する。2）HBV 再活性化した症例に関しては、HBV-DNA の遺伝子配列を決定することで、輸血後肝炎との鑑別のみならず、再活性化ハイリスク群および劇症化に寄与する遺伝子型や遺伝子変異の同定を試みる。

B. 研究方法

<対象>

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、リツキシマブ＋ステロイド併用全身化学療法（R-CHOP、R-CVP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コースのいずれか）を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク群（HBc 抗体陽性あるいは HBs 抗体陽性、両者とも陽性を含む）

<方法>

(1) 適格規準を満たす、未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫症例を C-SHOT データセンターへ登録する。

(2) 治療前 HBV-DNA 定量検査を行い、HBV-DNA が陰性（－）であることを確認したのち、悪性リンパ腫治療を開始する。

(3) 月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、登録後 1.5 年間までプロスペクティブにモニタリングする (HBV-DNA モニタリング)。

ただし、HBV-DNA 定量検査は本試験対象では保険適応外であるため、研究費負担にて行う。外注検査会社 (SRL 社に委託) に連結可能匿名化された検体として送付し、測定する。

(4) HBV 再活性化 (HBV-DNA 陽性化) が認められた場合には、慢性 B 型肝炎として治療介入を行うことを強く推奨する。(平成 18 年度厚生労働省 B 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づき、エンテカビルの使用を推奨する。)

<評価項目>

○プライマリーエンドポイント: HBV 再活性化割合

○セカンダリーエンドポイント:

- ・HBV 再活性化関連肝障害・肝炎発症割合
- ・HBV 再活性化関連劇症肝炎発症割合
- ・HBV 再活性化関連肝障害・肝炎による死亡割合
- ・サルベージ治療後の HBV 再活性化割合
- ・無 HBV 再活性化生存期間
- ・全生存期間
- ・重篤な有害事象発生割合
- ・Preemptive therapy の有効性

<目標症例数>

321 例

発症割合の点推定幅をより正確に示すことができる症例数を算出する。

HBV 再活性化割合の 1-Kaplan-Meier (1-KM)法による 2 年後の点推定値を 5% とした場合、区間推定幅が点推定値の±2.5%とすると、292 例が必要となる。

不適格例などを 10%見込むとすると、321 例が必要となる。

$$N = \frac{[Z_{\alpha}^2 \times p \times (1-p)]}{Pw^2}$$

p: Event 発生率

Z_{α} : 1.96

Pw: 95%信頼区間の幅

<倫理面への配慮>

(1) 多施設共同前方視的臨床研究 (HBV-DNA モニタリング) および保存血漿 (一部血清) による後方視的研究ともに、各施設における倫理審査委員会にて承認を受けるものとする。

(2) あらかじめ文書による同意を得た症例において保存血漿 (一部血清) を得ることとし、HBV-DNA 定量検査は、連結可能匿名化された検体として外注検査会社にて施行され、保存検体については名古屋市立大学で一括保管、解析を行う。

(3) また、新たな研究利用を行う際には、その都度研究計画書を作成し、審査承認を得てから行うこととする。

C. 研究結果

(1) 多施設共同前方視的臨床研究の実施 (最終症例登録 275 例;平成 20 年 8 月から平成 21 年 8 月までの 3 年間)

班員である複数の血液内科および肝臓内科専門医が共同で実施計画書を作成し、最新の基礎および臨床研究のエビデンスを取り入れた研究デザインとし、平成 20 年 8 月 11 日より症例登録を開始した。症例登録の進捗状況改善のため平成 22 年 6 月にプロトコル改訂をし、登録期間の 1 年間の延長および参加施設の追加 (53 施設より 68 施設とした) を行った。

目標症例数は 321 例であったが、症例登録期間 3 年となる、平成 23 年 8 月 10 日をもって、症例登録完了とし、最終症例登録数は 275 例となった。

また、本臨床研究は [UMIN000001299](#) とし て登録、試験概要を公開している。

(2) HBV再活性化例の臨床経過および関連する因子の検討

平成 25 年 3 月 15 日時点 (4 年 7 ヶ月経過) で、症例登録 275 例中 21 例で HBV 再活性化を認め、全例で肝炎・肝障害を認めない時点で抗ウイルス薬の投与を開始している。また、HBV 再活性化 21 例の保存検体を用い、治療前 HBc 抗体、HBs 抗体および再活性化時の HBV-DNA、genotype および gene mutation を評価し、平成 24 年度班会議 (平成 24 年 11 月 4 日) にて発表した。

(3) 中間解析結果 (登録症例 200 例を対象)

プロトコール規定に則り、登録症例 200 例を対象とした中間解析を行い、その結果を 2012 年米国血液学会にて報告した (Kusumoto S, et al Blood 120:abstract 2641,2012) 以下に詳述する。

2008 年 8 月～2010 年 9 月までに、全国 45 施設より 200 例が登録。うち解析対象となった 187 例の年齢中央値は 63 歳、男性 50.8%。観察期間中央値 549 日で、187 例中 16 例の HBV 再活性化を認め、1 年 HBV 再活性化割合は 7.7% (95%信頼区間、4.7-12.7)。登録後 HBV 再活性化確認までの中央値は 158 日 (33-490)。再活性化確認時の HBV-DNA は 1.8～3.1 Log コピー/mL で、HBV 再活性化関連肝障害は認めなかった。多変量解析の結果、ベースラインの HBs 抗体力価が 10mIU/mL 未満であることが HBV 再活性化のリスク因子であった (調整ハザード比 5.3 ; 95%信頼区間、1.3-21.8 ; p=0.02)。

D. 考察

(1) 本研究が対象とする、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法による治療を行う B 細胞性非ホジキンリンパ腫のうち 20-25% が HBs 抗原陰性ハイリスク群に相当し、それらハイリスク群の HBV 再活性化のデータは限られており、その対策方法は確立されておらず、血液内科医および肝臓内科医が合同で行うべき、緊急かつ重要な課題である。これまでの報告 (Hui CK et al, Gastroenterology 2006, Yeo W et al, JCO2009, Kusumoto S et al, IJH

2009, Kusumoto S et al, J Gastroenterol 2011) によると、がん化学療法後の HBV 再活性化関連肝障害・肝炎が出現してからの抗ウイルス薬の投与開始ではウイルス増殖のコントロールが十分でなく、致命的な経過をたどるケースが報告されてきた。したがって、現時点での対策として、1) 抗ウイルス薬の予防投与、あるいは 2) HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の 2 つが選択肢として考えられる。

2009 年 1 月、厚生労働省ガイドラインが発表され (坪内ら、肝臓 2009)、その後 2011 年 9 月に改訂版が発表された。がん化学療法および免疫抑制療法後の B 型肝炎対策として HBs 抗原陰性ハイリスク群に対して “HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy” が推奨されているが、前方視的多施設共同臨床試験による質の高いエビデンスはなかった。これまでの本研究結果は、厚生労働省ガイドラインの妥当性を支持する結果であり、HBV-DNA モニタリングの重要性を検証可能な臨床データを集積しつつある。

本研究成果として、HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の標準化はより安全な抗がん剤治療につながると考えられる。さらに、抗ウイルス薬の予防投与による対策と比較して、医療経済への負担を大幅に軽減できる (概算すると、約 10 分の 1 の費用負担で済む)。

さらに、HBV 再活性化の問題は、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法だけでなく、他の固形腫瘍に対する化学療法や長期の免疫抑制を要する自己免疫疾患および臓器移植の領域においても問題となっており、本研究における対策は “モデルケース” となることが期待できる。

(2) 平成 20 年 8 月 11 日の症例登録開始より平成 24 年 8 月 10 日まで 3 年間の症例登録数は 275 例である。平成 25 年 3 月 15 日時点 (4 年 7 ヶ月経過) で全登録例において 1.5 年間のフォローアップが完了しており、登録 275 例中 21 例の再活性化例が確認されている

が、いずれも肝障害・肝炎の発症を認めない時点でHBV DNAの上昇を検出し、抗ウイルス薬開始が可能であった。平成25年度中の論文投稿を計画中である。

(3)今後の課題として以下の3点が挙げられる。

1) 全登録275症例の2.5年間のフォローアップ完了(HBV-DNAモニタリング1.5年間、追跡期間1年間、あわせて1症例あたり2.5年間)

2) HBV再活性化に関連するリスク因子の解明(ウイルス因子および宿主因子) その結果としてハイリスク群の絞り込みとより効率的な対策方法の確立を目指す

3) 前方視的に収集している保存検体を用いた付随研究

HBV-DNAモニタリングにおける全てのポイント(月1回、登録後1.5年間)において保存検体(血清、一部血漿)を得ている。同意取得は275例中271例(98.5%;誤登録1例・不同意3例を除く)である。

上記症例登録の継続および付随研究(上記保存検体を用いた)による再活性化リスク因子の同定を行う予定である。

さらに、厚生労働省研究班である徳永班と合同プロジェクトとして、リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中のHBV再活性化例を対象に、GWASを含むヒト遺伝子研究を計画中である。

HBV再活性化のリスク因子が解明され、ハイリスク群の絞り込みが可能となった場合には、より効率的なHBV再活性化対策の確立が期待できる。

E. 結論

『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～』は、比較的順調に進捗している。これまでの結果では、HBV再活性化ハイリスク群であるリツキシマブ+ステロイド併用例に対し、本試験の

HBV-DNAモニタリングによるpreemptive antiviral therapyで対策を講じることが可能であった。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Susuki T, Kusumoto S, et al.: Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2013 Mar 2. [in press]
- (2) Ishida T, Kusumoto S, et al.: Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2013 Jan 30. [in press]
- (3) Sato F, Kusumoto S, et al. : Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res.* 2013 Jan;37(1):21-7.
- (4) Susuki S, Kusumoto S, et al. : Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci.* 2012 Oct;103(10):1764-73.

和文

- (1) 成田朋子、楠本茂ら：ダサチニブおよび同種末梢血幹細胞移植にて長期寛解を得た、イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病急性転化 臨床血液 2013年(印刷中)
- (2) 楠本茂、田中靖人：リンパ腫治療時のB型肝炎ウイルス再活性化 内科 267-270頁 110巻2号(南江堂) 2012年8月