

## HBs 抗原消失例の HBV DNA 遺伝子の検討

研究協力者：鈴木文孝 国家公務員共済組合連合会虎の門病院 肝臓センター 部長

研究要旨：B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化は、HBs 抗原が陰性化した症例において、がん化学療法及び免疫抑制療法中または終了後、肝臓中の HBV の増殖を認めるものである。この際、肝組織中に存在する HBV がどのような状態で存在しているかは、明らかになっていない。一方 B 型慢性肝疾患から HBs 抗原の消失例においては、HBs 抗原の陰性化の機序としてはウイルスの変異（抗原決定基'a'のアミノ酸変異）により HBs 蛋白の産生が減少した可能や、生体側の免疫機構によりウイルス増殖が強く抑制された可能性などが考えられている。しかし HBs 抗原陰性化症例では血中のウイルスを解析することは、ウイルス量が極めて少ないため非常に難しい。そこで HBs 抗原の陰性化した症例の肝組織を用いて HBV DNA の Surface gene (S 領域)の抗原決定基'a'、pre S 領域、precore (PC; ntG1896A), core promoter (CP; ntA1762T, G1764A) 領域の遺伝子配列を検討した。

肝生検を施行した HBs 抗原の陰性化した B 型慢性肝炎患者 16 例の肝組織を使用した。HBs 抗原の抗原決定基'a'の領域である aa119-146 の sequence を決定すると、Genotype C の 1 例において aaT/I126N の変異が認められた。また pre S 領域の検討では、3 例において pre S1～pre S2 領域に deletion を認めた。Precore および Core promoter の変異は、15 例で検討した。Precore 変異は、15 例中 9 例に認められた (genotype B 1 例、C8 例)。Core promoter の変異は 15 例中 13 例に認められた (genotype A 1 例、B1 例、C11 例)。以上から HBs 抗原の陰性化には、抗原決定基'a'の変異が HBs 抗原の陰性化に関係している例は少数であった。今後 HBs 抗原陰性化例については、S 領域や CP-PC 領域以外の遺伝子配列についても検討する必要がある。またこのような HBs 抗原の陰性化したウイルスが、がん化学療法及び免疫抑制療法中にどのように増殖するかについては、基礎的、臨床的な研究が必要である。

### A. 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化は、HBs 抗原が陰性化した症例において、がん化学療法及び免疫抑制療法中または終了後、肝臓中の HBV の増殖を認めるものである。この際、肝組織中に存在する HBV がどのような状態で存在しているかは、明らかになっていない。一方、B 型慢性肝疾患から HBs 抗原の消失例においては、HBs 抗原の陰性化の機序としてはウイルスの変異（抗原決定基'a'のアミノ酸変異）により HBs 蛋白の産生が減少した可能や、生体側の免疫機構によりウイルス増殖が強く抑制された可能性などが考えられている。しかし HBs 抗原陰性化症例では血中のウイルスを解析することは、ウイルス量が極めて少ないため非常に難しい。そこで HBs 抗原の陰性化した症例の肝組織を用いて HBV DNA の遺伝子配列を検討

し、Surface gene (S 領域)の抗原決定基'a'の変異を中心に検討した。

### B. 研究方法

虎の門病院にて HBs 抗原の陰性化した B 型慢性肝炎患者 16 例の肝生検または手術にて得られた肝組織を使用した。肝組織から DNA を抽出し、HBV の S 領域、pre S 領域、precore (PC), core promoter (CP) gene の PCR 反応を行い、direct sequence 法にて遺伝子配列を決定した。対象とした 16 例の内訳は、全例男性、年齢 31-71 歳 (中央値 56 歳)、肝組織 F0; 1 例、F1; 8 例、F2; 4 例、F3; 0 例、F4; 3 例、血中の HBV DNA は全例 2.6 Log copies/mL 未満、HBs 抗体陽性例 4 例、Genotype A; 2 例、B; 1 例、C; 13 例であった。

(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について説明し同意を文章または口頭にて取得し研究を行った。

### C. 研究結果

(1) HBs 抗原の抗原決定基'a'の領域である aa119-146 の sequence を決定した。16 例において過去に報告された変異(HBs 抗原の陰性化に関係する変異)である aaT/I126N/S, aaK141E, aaD144A, aaG145R/K の変異を中心に検討した。Genotype C の 1 例において aaT/I126N の変異が認められた。また pre S 領域の検討では、3 例において pre S1～pre S2 領域に deletion を認めた。(上記 S 領域の aaT/I126N を認めた症例は pre S1～pre S2 領域に deletion を認めた)

(2)Precore (ntG1896A) および Core promoter (ntA1762T, G1764A)の変異は、15 例で検討した。Precore (ntG1896A)変異は、15 例中 9 例に認められた (genotype B 1 例、C8 例)。Core promoter (ntA1762T, G1764A)の変異は 15 例中 13 例に認められた(genotype A 1 例、B1 例、C11 例)。

### D. 考察

肝生検組織を用いた HBs 抗原の陰性化例 16 例の HBs 領域の遺伝子解析からは、抗原決定基'a'の変異は 1 例でのみ認めた。このことは、多くの症例では、抗原決定基の変異が HBs 抗原の陰性化に関係しているのではなく、ウイルス量が低下したことによって HBs 抗原の産生量が少なくなったものと考えられた。一方、genotype C の B 型慢性肝炎の進行例では、CP が変異型に変わることや、さらに HBeAg 陰性化例では PC が変異型に変わることが報告されている。今回の検討では、CP の変異は高率に認められ従来の報告と同様であった。PC に関しては、genotype C の 12 例中 4 例が wild type のままであった。今後 HBs 抗原陰性化例につ

いては、S 領域や CP-PC 領域以外の遺伝子配列についても検討する必要がある。このような HBs 抗原の陰性化したウイルスが、がん化学療法及び免疫抑制療法中にどのように増殖するかについては、基礎的、臨床的な研究が必要である。

### E. 結論

B 型慢性肝疾患から HBs 抗原の消失例においては、抗原決定基'a'の変異が HBs 抗原の陰性化に関係している例は少数であった。

### 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. Akuta N, Suzuki F, Kobayashi M, Hara T, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kumada H. Correlation between hepatitis B virus surface antigen level and alpha-fetoprotein in patients free of hepatocellular carcinoma or severe hepatitis. *J Med Virol.* 2014;86:131-8.
2. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Watahiki S, Mineta R, Kumada H. Long-term efficacy and emergence of multidrug resistance in patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B treated by combination therapy with adefovir plus lamivudine. *J Gastroenterol.* 2013 in press.
3. Kobayashi M, Hosaka T, Suzuki F, Akuta N, Sezaki H, Suzuki Y, Kawamura Y, Kobayashi M, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. Seroclearance rate of hepatitis B surface antigen in 2,112 patients with chronic hepatitis in Japan during long-term follow-up. *J Gastroenterol.* 2013 in press.

4. Tanaka M, Suzuki F, Seko Y, Hara T, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Renal dysfunction and hypophosphatemia during long-term lamivudine plus adefovir dipivoxil therapy in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol*. 2013 in press.
  5. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2013;58:98-107.
  6. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study. *J Gastroenterol*. 2013;48:930-41.
3. 保坂哲也、鈴木文孝、鈴木義之、福島泰斗、原 祐、川村祐介、瀬崎ひとみ、芥田憲夫、小林正宏、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、茶山一彰、熊田博光。核酸アナログ治療における HBs 抗原消失と HLA-DP 遺伝子との関連性。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.6.6.
  4. 小林万利子、鈴木文孝、保坂哲也、芥田憲夫、鈴木義之、瀬崎ひとみ、原 祐、川村祐介、小林正宏、斉藤聡、荒瀬康司、池田健次、熊田博光。B 型慢性肝疾患の HBs 抗原消失に寄与する因子の検討-propensity score による無治療例と治療例の比較-。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.6.6.
  5. 保坂哲也、鈴木文孝、熊田博光。パネルディスカッション 2: HBsAg 消失を目標とした B 型慢性肝炎に対する IFN 治療の位置づけ。第 17 回日本肝臓学会大会、JDDW、東京、2013.10.9.

## 2.学会発表

1. 原 祐、鈴木文孝、福島泰斗、瀬古裕也、田中未央、川村祐介、瀬崎ひとみ、保坂哲也、芥田憲夫、小林正宏、斉藤聡、鈴木義之、荒瀬康司、池田健次、小林万利子、熊田博光。B 型慢性肝疾患に対する Entecavir 投与例からの HBs 抗原消失例の検討。第 99 回日本消化器病学会総会、鹿児島、2013.3.23.
2. 鈴木文孝、保坂哲也、熊田博光。B 型慢性肝炎治療における HBs 抗原陰性化に関する検討。第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.6.7.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし。

## 炎症性腸疾患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

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 消化器疾患・生活習慣病学 教授
共同研究者	沼田政嗣	鹿児島大学附属病院 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・生活習慣病学特任講師
	上村修司	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
	玉井 努	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学特任講師
	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
	児玉眞由美	宮崎医療センター病院

研究要旨：炎症性腸疾患（IBD）では免疫抑制療法が長期にわたって必要となることがあり、ステロイド、免疫抑制剤および生物学的製剤（TNF- $\alpha$  阻害剤）はその中心薬剤である。近年、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 $\alpha$  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を行うこととした。

また、炎症性腸疾患患者における HBV 持続感染および HBV 既往感染の実態を把握するために、当科における潰瘍性大腸炎 172 例、クローン病 139 例において HBV 既往感染は潰瘍性大腸炎 20 例（11.6%）、クローン病 8 例（5.8%）の計 28 例（9.0%）にみられた。これら 28 例 24 例が 50 歳超で、22 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

炎症性腸疾患（IBD）では免疫抑制療法が長期にわたって必要となることがあり、ステロイド、免疫抑制剤および生物学的製剤（TNF- $\alpha$  阻害剤）はその中心薬剤である。近年、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。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調節薬、また抗 TNF $\alpha$  抗体によっても HBV が再活性化する。そこで、免疫抑制療法および抗 TNF $\alpha$  抗体が投与される炎症性腸疾患患者における HBV 既往感染者お

よび HBV 再活性化の実態を明らかにするために、炎症性腸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、免疫抑制療法または抗 TNF $\alpha$  抗体が投与された患者における HBV 再活性化の実態を解明することを目的にその調査研究を開始した。

### B. 研究方法

1. 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、慈愛会今村病院消化器内科、宮崎医療センター病院消化器内科に通院している炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）患者のうち、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗

体が測定された 311 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。

## 2. 炎症性腸疾患患者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「消化器疾患に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」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。

### C. 研究結果

#### 1. 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 172 例、クローン病 139 例であった。潰瘍性大腸炎症例は年齢 (平均±SD) 48.3±17.3 歳, 男:女 93:79, 全大腸/左側大腸/直腸 107/51/14 であり, 治療歴内容はステロイド 151 例 (87.8%), AZA・6-MP 86 例 (50%), タクロリムス 26 例 (15.1%), 生物学的製剤 18 例 (10.5%) であった。クローン病例では年齢 (平均±SD) 40.0±13.2 歳, 男:女 91:48, 小腸/大腸/小腸大腸 39/93/7 であり, 治療歴内容はステロイド 44 例 (31.7%), AZA・6-MP 45 例 (32.4%), 生物学的製剤 89 例 (60.4%) 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ーン病において各 2 例 (計 4 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 20 例 (11.6%), クローン病 8 例 (5.8%) の計 28 例 (9.0%) にみられた。これら既往感染者のうち, 28 例中 24 例 (85.7%) が 50 歳超であった。14 例で免疫調節薬, 8 例に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。

## 2. 炎症性腸疾患患者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

a. 副腎ステロイド (プレドニン換算 0.5 mg/kg 以上)

b. 免疫調節薬または生物学的製剤

a. b. のいずれかを投与されている

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後に 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

「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, 研究参加が得られた。

2014 年 1 月時点で倫理委員会の承認が得られ, 26 例が登録された。

### D. 考察

わが国における成人の HBs 抗原陽性率は 1~2% で, HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性のいわゆる HBV 既往感染者の頻度は 20~50% 前後と報告されている。したがって, 免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化のリスクのある症例は, 4 人に 1 人位の割合で存在する。特に高齢者ではより高率に既往感染者が存在することから注意が必要である。IBD においては, ステロイド, AZA・6-MP などの免疫調節薬, TNF- $\alpha$  などの生物学的製剤が投与される症例が増加しており, 本邦および海外から HBV が再活性化した IBD 症例が報告されている。

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 12.8%, クローン病 7.2% 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ー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。一方、HBs 抗原陽性のキャリア例では既に核酸アナログ製剤が投与され、HBV-DNA が検出感度未満となっており、免疫調節薬または生物学的製剤による HBV 再活性化はみられていない。また、HBV 既往感染者例全例で血中 HBV-DNA は検出されておらず、免疫調節薬または生物学的製剤が投与されている全例においても HBV 再活性化はみられていない。

#### E. 結論

炎症性腸疾患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 年以前の出生者では 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、免疫調節薬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。また、疾患または治療法に応じたガイドラインの策定が望まれる。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

(1) 藤田 浩, 沼田政嗣, 井戸章雄, 宮田生弥子, 鮫島洋一, 小野陽平, 上村修司, 瀬戸山仁, 森内昭博, 船川慶太, 桶谷 真, 大井秀久, 坪内博仁.  
シンポジウム 2 炎症性腸疾患診療の現状 「炎症性腸疾患患者における B 型肝炎ウイルスマーカーの現状」. 第 101 回日本消化器病学会九州支部例会 2013 年 6 月 (北九州市)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

関節リウマチに対する生物学的製剤使用中に HBV 再活性化をみとめ、  
エンテカビル未使用下で血中ウイルス量が自然消退した 2 例  
- 坪内班ガイドラインはリツキシマブ以外の生物学的製剤にも  
適応すべきか？ 問題提起となる症例 -

研究協力者： 金子 礼志 国立国際医療研究センター国府台病院 リウマチ科診療科長  
三森 明夫 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では、関節リウマチに対する生物学的製剤使用患者の中で、事前スクリーニング検査において HBV 既往感染パターンを示した症例に対しては、全例毎月 HBV-DNA 定量(RT-PCR 法)のモニタリングを行っている。今回、経過中 HBV 再活性化(再陽転化)をみとめたものの、“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(坪内班ガイドライン)”で推奨されている核酸アナログ製剤エンテカビルを使用することなく、ウイルス血症が自然消退した 2 症例を経験した。坪内班ガイドラインをリツキシマブ以外の分子標的薬・生物学的製剤にも適応すべきかどうかの問題提起となる症例と思われ、呈示する。

#### A. 研究目的

HBV 再活性化症例に対して、核酸アナログ製剤を使用することなく経過観察し、ウイルス血症が自然消退した症例を呈示する。厚生労働省の班会議(坪内班)より呈示された“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(いわゆる坪内班ガイドライン) [坪内. 肝臓 50 : 38-42, 2009]”が、リツキシマブ以外のすべての分子標的薬・生物学的製剤に対して適応すべきかどうか問題提起となる症例と考えられるため呈示する。

#### B. 研究方法

関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤使用患者において、事前のスクリーニング検査で HBV 既往感染が判明した症例(HBs 抗原陰性であるが HBs 抗体もしくは HBc 抗体が陽性例)に対しては毎月 HBV-DNA 定量(RT-PCR 法)のモニタリングを行っている。坪内班ガイドラインによると、HBV-DNA 2.1 log 以上の検出になった時点で核酸アナログ製剤エンテカビルの使用が推奨されているが、今回当施設において、エンテカビルを使用することなく経過観察したところ、ウイルス血症が自然消退した症例を 1 例(症例 1)経験した。

HBV-DNA 2.1 log 未満検出を一過性に示した症例(症例 2) 含め、2 例呈示する。

#### C. 研究結果

症例 1 : 69 歳男性。RA 罹病期間 9 年。HBV 既往感染例。PSL 2.5mg、タクリリムス 2mg、MTX 4mg/週の内服に加え、生物学的製剤トシリズマブ(TCZ)使用中に HBV-DNA 値が「検出せず」から「2.1 log 未満検出」となった。その後 HBV-DNA 定量値は最高 2.6 log まで増加したが、核酸アナログ製剤エンテカビルを使用することなく、「検出せず」に回復した。(図 1)

症例 2 : 63 歳女性。RA 罹病期間 19 年。HBV 既往感染例。PSL 3mg の内服に加え、生物学的製剤 TCZ 使用により RA の疾患活動性が低下した。TCZ を休薬し、MTX 4mg/週内服に変更したところ、4 週間後の採血で HBV-DNA 値が「検出せず」から「2.1 log 未満検出」となった。その 4 週間後には「検出せず」に回復し、以後今日までウイルスは検出していない。(図 2)

#### D. 考察

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。

関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤使用に際しても、日本リウマチ学会では、この坪内班ガイドラインに準拠することが推奨されている。[B 型肝炎ウイルス感染, リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言(2011年10月17日改訂)]

<https://www.ryumachi-jp.com/info/news110906.html>

今回提示したような2例は、数多く存在する可能性が考えられ、B 細胞上の CD20 を標的とした分子標的薬リツキシマブ以外の製剤については、坪内班ガイドラインにどこまで準拠すべきか再考する必要があると思われた。

#### 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。HBV-DNA 再活性化は「2.1 log 未満 (シグナル) 検出」以上になることで定義されているが、研究代表者溝上雅史は“再活性化”という表現よりも“再陽転化”というべきではないかと提言している。HBV 既往感染のある RA に対して毎月 HBV-DNA 値をモニタリングすること、そして一度でも再陽転化した時点で核酸アナログ製剤を使用(一般には永続的に内服)が推奨されると、医療経済的には大きな負担となる。HBV 再陽転化症例の中にも、今回示したような自然陰転化症例があることは、今後、核酸アナログ製剤の投与基準について、再考すべきであると考えられた。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

無し

##### 2. 学会発表

金子礼志, 津坂憲政, 海辺 剛志. 関節リウマチ患者に対するトシリズマブ休薬基準の検討(多施設共同研究). 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, Jul, 2013.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

無し

##### 2. 実用新案登録

無し



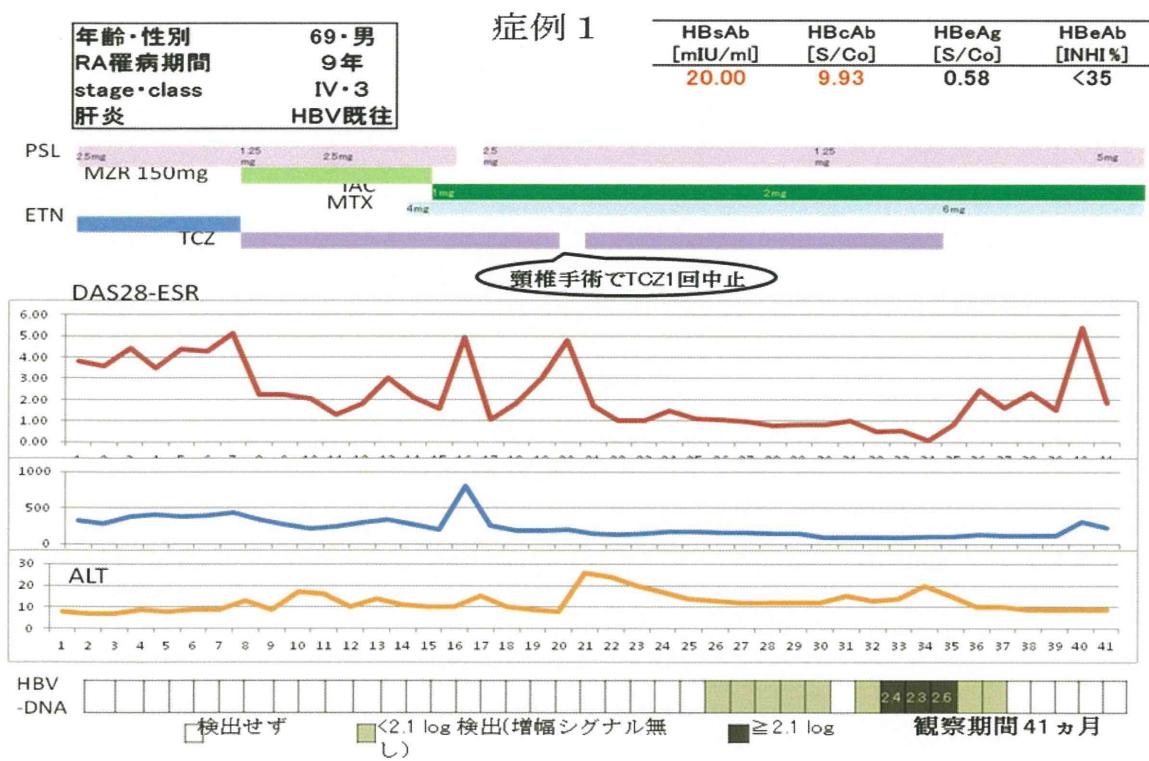


図1. 症例1 臨床経過

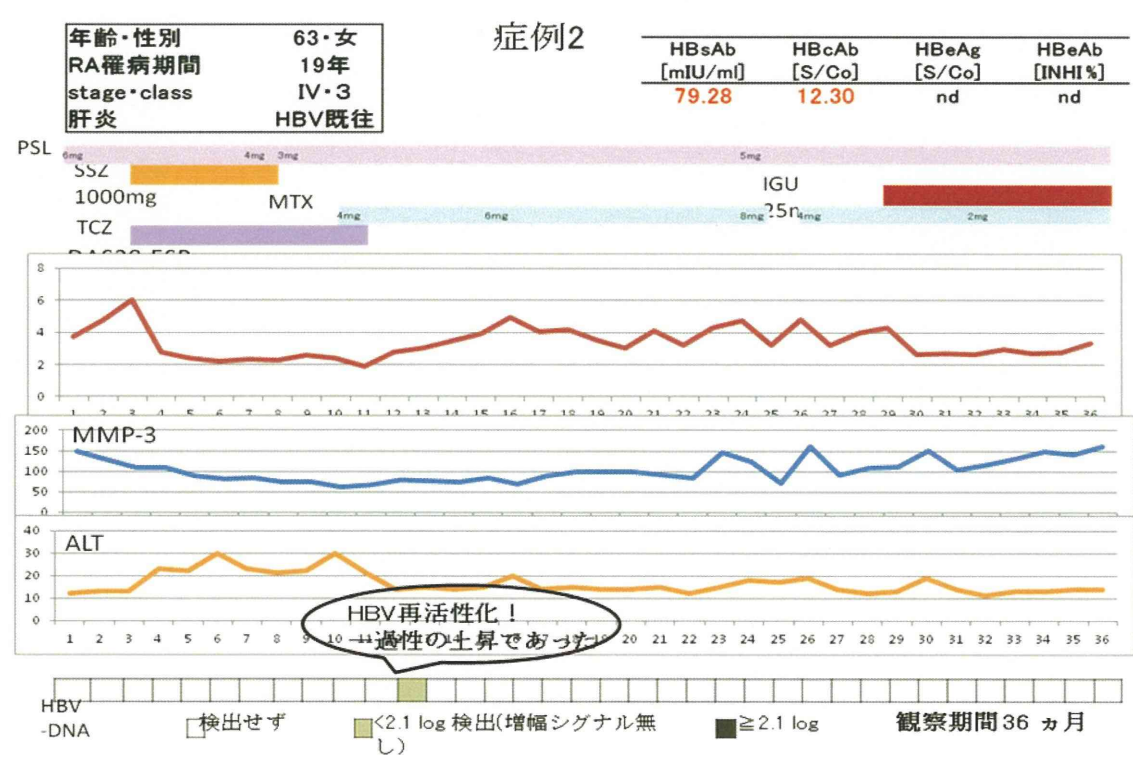


図2. 症例2 臨床経過

# 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

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っている。現時点で、41 症例を登録し、データを集積中である。うち 1 例にウイルス陽性を認めている。

## 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 41 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 35 例、皮膚筋 3 例、天疱瘡 2 例、類天疱瘡 1 例である。使用薬剤別では、生物学的製剤 34 例、副腎皮質ステロイド薬 4 例、シクロスポリン 2 例、アザチオプリン 1 例である。うち、アダリムマブ使用中の尋常性乾癬例においてウイルス陽性を認め、エンテカビル投与を行い陰性化した。

## 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

結論を出すには至っていない。

## F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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ロン 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 22～23 年度に登録された上記対象に該当す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 22～23 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・芽球形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 1 ヶ月～20 ヶ月後であり、一定の傾向はみられなかった。再活性化例 5 例中 4 例では、自然経過にて血中 HBV は陰性化したのが、うち 2 例ではその後に再び陽性となった。抗ウイルス治療は 2 例にて施行された

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. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

# 免疫抑制療法による B 型肝炎ウイルスの再活性化

## - リウマチ膠原病領域における長期間の検討 -

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  
針谷正祥 東京医科歯科大学薬害監視学講座 教授

研究要旨：リウマチ膠原病領域における免疫抑制治療は長期に及び、その標的となる免疫システムも多岐に亘る一方、免疫抑制の程度としては比較的穏やかなものから短期間に強い免疫抑制をかける治療まで幅広い。さらに、原病自体による免疫抑制状態や、長期治療による免疫抑制状態など極めて特殊な状態と考えられる。B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化を検討する上では十分な注意が必要である。本研究では、このようなリウマチ膠原病領域における免疫抑制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ことを目的とする。そのためHBV再活性化に関して、1）平成23年度に終了した、「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」研究班の研究において登録された患者における長期間の観察を行う継続研究と、2）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する新規研究において引き続き検討を行っている。その結果、免疫抑制治療中のHBV肝炎既往感染者における末梢血中HBV-DNA定量陽性は、免疫抑制治療開始後または変更後半年程度の早期に見られることが明らかとなった。

### A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化に関して知見の多い、移植免疫や癌化学療法とは異なり、リウマチ膠原病領域における免疫抑制療法は、ループス腎炎など臓器障害の強い膠原病や血管炎などでは、初期に比較的強めの免疫抑制治療を行いその後ゆっくりと減量しながら長期間継続するか、関節リウマチなどに対しては比較的弱めの免疫抑制療法（MTX単独や抗リウマチ生物学的製剤）を長期間持続するという特徴があるが、その再活性化や肝炎の頻度は十分に知られてはいない。しかし、劇症化すると生命予後が極めて不良であることから、軽視されるべきでないことは明らかであり、本研究においてはリウマチ膠原病領域におけるHBV再活性化に関して長期観察により詳細に解析する事を目的とする。

### B. 研究方法

1. 対象患者；研究協力施設受診中のリウマチ性疾患罹患患者のうち、免疫抑制療法施行予定または施行中で血清学的にHBV既往感染パターンを示し、本研究参加に同意した患者。

1）継続研究；平成23年度に終了した「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のうち再同意、再登録する患者において、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日本肝臓学会による「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(改訂版)」に従う。

2）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、免疫抑制治療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。ウイルス指標の測定、HBV再活性化時の対応は上記と同様である。

2. 免疫抑制治療；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、セルトリズマブペゴル、トシリズマブ、アバタセプト）

3. 研究協力施設；

1）継続研究；16施設

2）新規研究；35施設（上記16施設を含む）

4. HBV 再活性化 ; HBV 再活性化は、日本肝臓学会による上記ガイドラインに従い、末梢血中の HBV DNA が定量陽性となった場合とする。

#### C. 研究結果

継続研究 121 例および新規研究 195 例に関して検討した。継続研究は全て既往感染者で、そのうち 10 例において免疫抑制治療経過中に HBV DNA が陽性（検出）以上であった。定量可能陽性の HBV 再活性化は、そのうち 4 例に見られた。新規研究登録患者のうち 1 例はキャリアであることが判明したため既往感染者 194 例中 1 例に再活性化が見られた。合計 315 例中 5 例（1.59%）に HBV 定量陽性再活性化が認められた。この数字は、海外からの報告で見られる数字に近いものであった。新規研究の 1 例を除き、HBV DNA 検出は治療開始または変更後 6 ヶ月以内に見られていた。また、免疫抑制治療終了後 1 年以上経過した症例が 2 例（1 例は再活性化にてエンテカビル水和物内服）見られたが、治療中止後の肝炎発症などは確認されていない。

#### D. 考察

現時点においては、HBV 既感染リウマチ性疾患罹患患者における免疫抑制治療による HBV 再活性化は、ほとんどが治療開始および治療変更後半年程度の早期に見られる事が示された。日本肝臓学会による「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(改訂版)」により既往感染者のモニター期間が柔軟になったことから、本研究結果を基に意義の少ない高頻度の HBV DNA モニターによる医療費の高騰を抑制する事も可能になると予想される。

#### E. 結論

本研究により、免疫抑制治療中の HBV 肝炎既往感染者における HBV-DNA 再活性化は、免疫抑制治療開始後または変更後半年程度の早期に見られることが明らかとなった。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. (2014) A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol.* 24:1-7.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記すべき事なし

# 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 - 多施設前向き調査研究 -

研究協力者：小林浩子 福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科学講座

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。新規に免疫抑制療法を開始するかあるいは生物製剤を投与する前 HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体を統一方法で測定し、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。807 例の登録症例中 189 例が HBV 既感染パターンであり、うち 116 例がガイドラインに沿ってモニタリングされ、4 例に HBV の再活性化が認められ、いずれも治療開始後 3 ヶ月前後で HBV-DNA が陽性化した。4 例中 3 例はステロイド単独で治療されており、1 例はステロイドおよびメトトレキセートを投与されていた。4 例中 3 例にエンテカビルが投与され、4 例とも肝炎は発症しなかった。生物製剤投与例に再活性化は認められなかった。免疫抑制療法における薬剤の種類や投与量は、HBV の再活性化因子として重要でない可能性が推測された。

## 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（2009 年版）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

807 例の登録症例中 189 例が HBV 既感染パターンであり、うち 116 例がガイドラインに沿ってモニタリングされ、4 例に HBV の再活性化が認められ、いずれも治療開始後 3 ヶ月前後で HBV-DNA が陽性化した。4 例中 3 例はステロイド単独で治療されており、1 例はステロイドおよびメトトレキセートを投与されていた。4 例中 3 例にエンテカビルが投与され、4 例とも肝炎は発症しなかった。生物製剤投与例に再活性化は認められなかった。

## D. 考察

リウマチ性疾患において、免疫抑制療法開始から

1 年未満における HBV の再活性化には、薬剤の種類や投与量は重要な因子でない可能性が推測された。

## E. 結論

B 型肝炎対策ガイドラインはリウマチ性疾患における免疫抑制療法時の de novo 肝炎予防には有用であると考えられるが、モニタリングの頻度や HBV-DNA 再活性化時の介入方法については、より多くの症例を長期間観察して検討する必要がある。

## F. 研究発表(本研究に関わるもの)

### 1. 論文発表

小林浩子ほか：実臨床の苦悩：治療をあきらめるべきか？ウイルス性肝炎合併例。

Rheumatology Clinical Research 2:178-182, 2013

### 2. 学会発表

小林浩子ほか：東北地方における免疫抑制療法後の B 型肝炎ウイルス再活性化前向き調査研究中間報告。第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## がん化学療法およ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  
兼血液・腫瘍内科/化学療法部部長  
渡辺 隆 小牧市民病院 血液内科部長  
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 25 年度（3 年計画の 2 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 26 年 1 月末日をもって、全登録 275 症例の 2.5 年間のフォローアップ期間を完了した（総試験期間 5.5 年間）。平成 26 年 2 月 14 日時点（5 年 6 ヶ月経過）で、275 例中 22 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、抗ウイルス薬が開始された。プレコア変異を有するウイルス複製亢進例においても、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。現在、最終解析結果を論文投稿中である。今後は、より効率の良い対策を講じるために、HBV 再活性化リスク因子の同定を行う予定である（徳永班・溝上班合同プロジェクト）。

### 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) 超高感度 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 型肝炎の診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 $\alpha$ : 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 月にプロトコール改訂をし、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 26 年 2 月 14 日時点 (5 年 6 ヶ月経過し、総試験期間終了) で、症例登録 275 例中 22 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 22 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 25 年度班会議 (平成 25 年 11 月 30 日) にて発表した。

(3) 最終解析結果 (登録症例 275 例を対象)

2008 年 8 月~2011 年 7 月までに、全国 50 施設より 275 例が登録。うち解析対象となった 269 例

の年齢中央値は 65 歳(範囲:26-79)、男性 52.8%。HBV-DNA 観察期間中央値 562 日で、1.5 年 HBV 再活性化割合は 8.3% (95%信頼区間、5.5-12.4)。登録後 HBV 再活性化確認までの中央値は 97 日 (32-490)。再活性化確認時の HBV-DNA は 1.8~3.4Log 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 12.9 ; 95%信頼区間、2.8-60.1 ; p=0.001)。

#### D. 考察

(1) CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫に、CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが導入され、劇的に治療成績が向上したが、B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化による肝炎・肝障害が致命的な合併症となりうることが報告された。とくに、ベースラインにおいて、HBs 抗原陰性で Hbc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性 (以下、既往感染例) の症例において致死的な HBV 再活性化が相次いで報告され、2013 年 10 月に FDA は boxed warning を発令した (Mitka M. et al, JAMA. 2013 Oct 23;310(16):1664.)。

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、さらに 2013 年 5 月に日本肝臓学会 B 型肝炎治療ガイドラインが公表された。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 antiviral 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。

今回、我々は HBV 既往感染歴を有する B 細胞非ホジキンリンパ腫症例において、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中の HBV 再活性化対策として、“月 1 回の HBV DNA モニタリング” による preemptive antiviral therapy の有用性を示した。とくにプレコア変異を有するウイルス複製亢進例においても肝炎発症予防は可能であった。

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について質の高いエビデンスを示すことができたと考える。現在、論文投稿中である。

(2) 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。

(3) 今後の課題としては、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ことを予定している。

その 1) 前方視的に収集している保存検体を用いた附随研究:

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。附随研究 (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。

その 2) 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 (前方視的研究登録症例を主に) を対象に、GWAS を含むヒト遺伝子研究を計画しており、プロトコル第 1 版が 2013 年 11 月に完成し、試験開始準備中である。

これらの研究結果を統合することにより、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) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved HBV infection following rituximab-containing chemotherapy. Hepatology. 2013 Dec 17. [Epub ahead of print]
- (2) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R.: Is antiviral prophylaxis necessary to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with HBV-resolved infection receiving rituximab-containing chemotherapy? J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4480. Epub 2013 Nov 12.
- (3) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. Hepatol Res. 2013 Mar 26. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- (1) 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 de novo B 型肝炎対策：HBV DNA モニタリングによる preemptive antiviral therapy の有用性の検討 JDDW2013 肝S1 2013年10月 東京
- (2) 鈴木奈々, 楠本茂, 李政樹, 伊藤旭, 石田高司, 小松弘和, 新実彰男, 田中靖人, 飯田真介： HBs 抗体単独陽性例からの B 型肝炎ウイルス再活性化を認めた多発性骨髄腫の 1 例 第221回日本内科学会東海地方会 2013年10月 岐阜
- (3) 楠本茂： 血液疾患治療中の HBV 再活性化対策に関する最新エビデンス 第75回日本

血液学会学術集会 コーポレートセミナー8  
2013年10月 北海道

- 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

## 固形がん例における B 型肝炎ウイルス再活性化の多施設共同前向き研究

研究分担者：池田公史	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科
研究協力者：伊藤清顕	愛知医科大学 消化器内科
大川和良	大阪府立成人病センター 肝胆膵内科
大崎往夫	大阪赤十字病院 消化器内科
楠本 茂	名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科学
工藤正俊	近畿大学 消化器内科
熊田 卓	大垣市民病院 消化器科
近藤俊輔	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
土井俊彦	国立がん研究センター東病院 消化器内科
灘野成人	四国がんセンター 肝胆膵内科
古瀬純司	杏林大学 内科学腫瘍科

研究要旨：目的：B型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の高リスクを有する初回化学療法を受ける固形がん患者に対して、HBVの再活性化の発生割合を推定し、再活性化を認めた症例の転帰を検討した。

方法：「固形がんに対する化学療法施行時のB型肝炎ウイルス再活性化に関する多施設共同観察研究」を計画し、9施設の多施設共同の観察研究を行った。

結果：2010年8月から2012年5月までに計389例(HBs抗原陽性例35例、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例344例)が登録された。HBV DNAの測定間隔の中央値(範囲)は74日(13-248日)であった。これまでにHBs抗原陽性例からの再活性化を9例(25.7%)、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例からの再活性化を7例(2.0%)に認めた。HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例からの再活性化7例のうち、4例は抗ウイルス療法を行わず、HBV DNAの改善を認めた。また、HBV再活性化を認めた全例で、HBVの再活性化による肝障害をきたした症例は認めなかった。

結語：固形がんにおいて、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例からのHBV再活性化は稀であった。定期的にHBV DNAを測定し、適切に対応することで、HBV再活性化による肝障害も認めず、管理することが可能であった。

### A. 研究目的

悪性固形腫瘍の患者に対して、化学療法を施行した際のB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化の発生割合はこれまでに明らかにされていない。また、HBVのガイドラインの有用性を検証した研究もなく、HBVの再活性化を予防するためのエビデンスは現在まで確立していない。HBV再活性化の高リスクを有する初回化学療法を受ける悪性固形腫瘍の患者を前向きに集積し、HBV再活性化の発生割合を推定し、再活性化を認めた症例の転帰を調べた。

### B. 研究方法

本試験は、多施設共同の前向き観察研究である。HBs抗原陽性[sAg(+)]、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性[c/sAb(+)]の固形がん患者で、初回化学療法を予定している症例を登録し、定期的にHBV DNAを測定し、再活性化の有無を確認

した。HBV再活性化はHBV DNAが10倍以上上昇した場合と定義した。

### C. 研究結果

2010年8月から2012年5月までに計389例(sAg(+):35例、c/sAb(+):344例)が登録された。HBV DNAの測定間隔の中央値(範囲)は74日(13-248日)であった。これまでにsAg(+例からの再活性化を9例(25.7%)、c/sAb(+例からの再活性化を7例(2.0%)に認めた。また、c/sAb(+例からの再活性化7例のうち、4例は抗ウイルス療法を行わず、HBV DNAの改善を認めた。また、HBV再活性化をきたした全例で、HBV再活性化による肝障害をきたした症例は認めなかった。

### D. 考察

sAg(+例から25.7%に再活性化を認めたが、全例抗ウイルス薬を適切に使用することで、HBV再活