

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
分担研究報告書

HBV再活性化による肝炎予防をめざして

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

研究要旨 免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩は目覚ましく、多くの症例が恩恵を受けられるようになったが、治療中や治療後にB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることがあり問題となっている。肝炎を発症し重症化劇症化した場合の治療は極めて困難で救命率は低く、当院でもガイドライン発表以前に死亡例を経験した。原疾患の経過が良好であり、予想もしなかった肝炎を発症したことで、ご本人ご家族は受け入れ難く医療者への不信を募らせていた。対策ガイドライン¹⁾発表に伴って当院でも周知した。

昨年、当院で経験した、HBV再活性化にて治療しHBV-DNAの陰性化を見た2症例を報告した。今回、核酸アナログ製剤が投与された症例の中から、再活性化治療例を更に抽出することができたので報告した。2012年度当院で血液疾患治療例のHBVマーカーの陽性率を検討した。HBs抗原陽性率2%（2/134）、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は19%（17/91）であった。これらのデータは、当院で開始が予定されている造血幹細胞移植などの血液疾患に対する高度医療を支え診療協力体制を構築する基礎資料となると考えられた。

研究協力者

上條 敦 まつもと医療センター松本病院

A．研究目的

最近、B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が注目されている。免疫抑制剤、分子標的治療薬の進歩により、高度な免疫抑制状態を作り出し、今まで治癒したと思われていたHBVが目覚め再増殖を起こし、重症化劇症化した場合の救命率は極めて低く、社会的にも問題となっている。HBVキャリアやHBV既感染者の免疫抑制療法中のHBV再活性化への対応が、2009年「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」（以下ガイドライン）として発表され、更にガイドラインの改定版²⁾が発表されている。

ガイドラインに準拠した診療を行いHBV再活性化による肝炎を予防するためには、どのような協力体制が必要かを検討する目的で、当院で経験したHBV再活性化症例と血液疾患治療例の検討を行ったので報告する。

B．症例

1．ガイドライン発表以前に、当院で経験したHBV再活性化と思われる病態で重症肝炎劇症肝炎を発症し、核酸アナログ製剤を使用したが発症できなかった3例。

2．当院で2012年度に核酸アナログ製剤が投与された56例を抽出し、そのうち初診時にHBs抗原が陰性と確認され、HBV再活性化に対して核酸アナログ製剤が投与された4例。

3．当院で2012年度に血液疾患で入院加療

された142例、男性87例、女性55例、平均年齢69.2歳。初診時のHBs抗原の陽性率、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率を検討した。

結果

1. ガイドライン発表以前に、当院で経験したHBV再活性化と思われる病態で重症肝炎劇症肝炎を発症し、核酸アナログ製剤を使用したが発症できなかった3例を提示する。

症例1は69歳、男性（図1）。右頸部リンパ節腫脹を自覚、増大傾向があるためリンパ節生検施行し、非ホジキンリンパ腫follicular type (stage IA) と診断。この時はHBs抗原陰性。R-CHOP 3コース施行し、放射線治療が行われ完全寛解が確認された。治療中に胃潰瘍A2と、ヘリコバクターピロリの感染を認めたため完全寛解後に除菌療法を施行。その最中に、黄疸を認め内科受診、肝機能障害を認めた。T-Bil 15.4 mg/dl、D-Bil 11.8 mg/dl、ALP 837 U/l、GTP 147 U/l、AST 2500 U/l、ALT 1580 U/l、HBs抗原陽性のため、HBV-DNAの結果を待たずにラミブジン投与開始。HBs抗体 10.0未満、HBc抗体 12.9、IgM HBc抗体 0.9(-)、HBe抗原 0.2(-)、HBe抗体 100%、HBV-DNA 8.8 LGE/ml以上であり、慢性B型肝炎の増悪と考えた。血漿交換を行うも黄疸、肝不全は進行。意識障害が出現し、第27病日永眠された。ご家族は、悪性リンパ腫は治癒し、Hピロリの除菌治療による薬剤性肝障害と当初は説明を受けられており、B型肝炎増悪の説明を納得されるのに十分な説明と時間を要した。

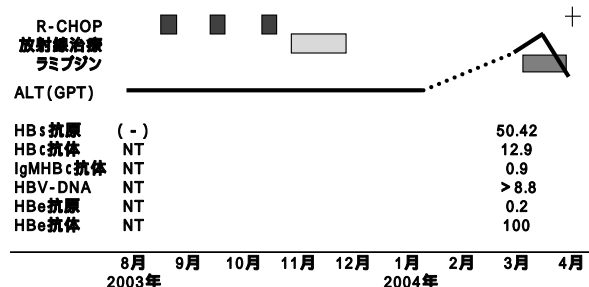


図1. 臨床経過（症例1）

症例2は67歳、男性。悪性リンパ腫（DLBCL）にてR-CHOPを5コース施行、更に3コース施行し完全寛解を確認し外来通院中。最終R-CHOP治療の1ヶ月後より肝機能障害を認め、アルコール多飲歴があるため断酒を勧められた。更に1ヶ月後に倦怠感が出現、黄疸を認め入院。HBs抗原陽性を初めて確認し、HBV-DNA (7.3 LEG/ml) 陽性の結果を待たずにエンテカピルの投与を開始したが、全身状態が悪化し第15病日永眠された。初診時に検査されHBs抗原陰性、HBc抗体 (8.98) 陽性であったが、経過途中のHBV-DNA等の検索が施行されなかった。

症例3は72歳、男性。初診時HBs抗原陰性。マクログロブリン血症に対して、エンドキサンの内服治療が開始され継続中。開始後23ヶ月頃より倦怠感、食欲不振、黄疸が出現し入院。高度の肝機能障害を認め HBs抗原陽性が初めて指摘され、HBc抗体13.6と高値。HBV-DNA (7.7 LGE/ml以上) 陽性の結果を待たずに直ちにエンテカピルの内服を開始。肝不全に対して新鮮凍結血漿、濃厚血小板液などの輸血を行うも改善せず無尿となり、第7病日に死亡。リツキサン治療以外の症例でも起こることがあると認識させられた。

2009年のガイドライン以前には、当院ではHBs抗原のみの検索しか行われていなかった。治療経過中に肝機能検査値の異常に気が付いてもHBVの再活性化が想起できず、診断治療が遅れ、核酸アナログが開始されたにもかかわらず、救命できない症例を経験した。症例1の劇症肝炎死亡例をきっかけに、HBc抗体の検査の施行と、陽性の場合のHBVマーカーの定期検査を呼びかけていたが、症例2に遭遇した。対策の徹底のむずかしさを痛感していた頃に、ガイドラインが2009年に発表された。ガイドラインでは、治療開始時のHBVマーカーの測定が、HBs抗原だけでなくHBc抗体やHBs抗体の検査、陽性の場合のその後のHBV-DNA検査の実

施間隔が示され、当院でも周知を行った。HBV-DNA陽性時の核酸アナログ製剤投与の際に肝臓専門医への相談もあり、再活性化への対応が十分と思われたが、昨年の発表から、HBV再活性化症例への対応を検討することとした。

2. 当院で2012年度に核酸アナログ製剤が投与された56例を抽出し、肝臓内科以外が主治医の症例7例がリストアップできた。3例は初診時既にHBs抗原陽性で、併存している慢性B型肝炎の治療が核酸アナログの投与で行われていた。初診時にHBs抗原が陰性と確認され、HBV再活性化に対して核酸アナログ製剤が投与されている症例4例を抽出できた(図2)。この4例のうち2例が昨年発表した症例であり、残り2例のうち1例は他院で骨髄移植が行われ再活性化した症例、もう1例は、当院で悪性リンパ腫に対してリツキサンを含む治療が行われた症例であった。以下に提示する。

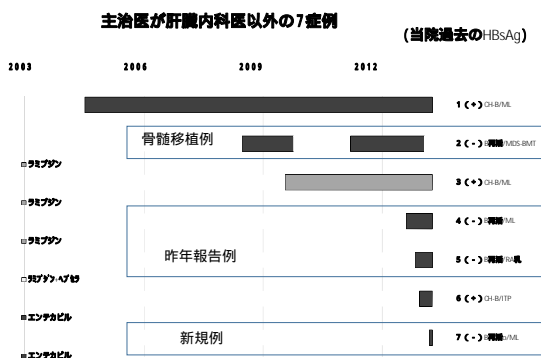


図2. 核酸アナログ投与症例

症例4 男性、76歳(図3)。1ヶ月前より右精巣の腫大に気付き受診、当院の泌尿器科で高位精巣摘除術を施行。悪性リンパ腫(DLBCL)と病理診断され内科紹介された。2012年2月よりR-CHOP 6コース施行。並行して髄注を4回施行した。その後、対側精巣への放射線照射を実施した。8月PETにて完

全寛解を確認。初診時、HBc抗体が陽性であり治療中よりHBV-DNA検査も実施されていた。治療開始12ヶ月後、R-CHOP治療終了より7ヶ月後の2013年2月の検査でHBV-DNA陽性(2.4 logcopy/ml)を確認し、3月よりバラクルードの投与が開始され、速やかにHBV-DNAが感度以下となった。HBV-DNA検査は実施されていたが、検査間隔が治療後からは空いてしまっていた。HBs抗原陰性、ALTの上昇はなく推移した。

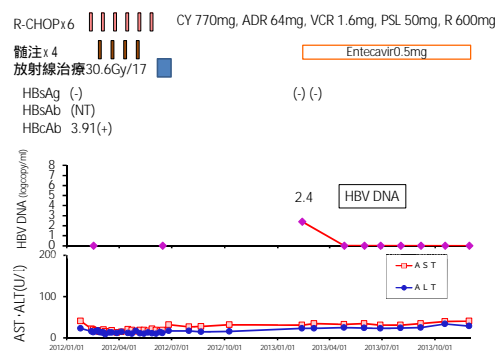


図3. 臨床経過(症例4)

核酸アナログ製剤の投与例の中から、HBV再活性化治療例の拾い上げが可能ながことが分かった。

昨年の報告でも指摘されたことと同様に、HBc抗体陽性またはHBs抗体陽性のハイリスク群の経過観察中のHBV-DNAの定期検査の欠落があり、今後の課題と考えられた。

3. 当院で2012年度に血液疾患で入院加療された142例の、初診時のHBs抗原の陽性率、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率を検討した。ハイリスク群の頻度を推定する目的で、陽性率を疾患別に検討した。

実施された結果からは、HBs抗原陽性率2%(2/134)、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は19%(17/91)であった。Kusumotoら²⁾はHBc抗体またはHBs抗体陽性率は23.2%

と報告している。今後は年齢別などの詳細な検討が必要である。また、初診時や治療開始前のHBVマーカーの検査実施率が低い可能性が示された。紹介入院患者も多いことから、HBVマーカーの検索が前医で施行され、紹介状に記載されているため、当院で実施されていない可能性もあると考えられる。しかし、担当医が替わっても容易に過去の検査結果が参照できるために、当院で実施することが望ましいと考えた。

C . 研究結果

ガイドライン発表前に3例の死亡例を経験し報告した。昨年発表した再活性化の2症例では、HBV-DNAの陽性が確認された時点で核酸アナログ製剤が投与されたことにより、HBVの陰性化が得られていた。今回さらに1例の再活性化例を提示した。HBV-DNAの検査が不定期であり、検査間隔が空いていることが指摘された。HBc抗体またはHBs抗体陽性のハイリスク症例は、当院およびKusumotoらの報告から、全患者の19-23%であった。原疾患治療中のHBV-DNAの定期検査にかかわる主治医の負担は大きい。来年度に当院では造血幹細胞移植を開始する予定であり、初診時のHBVマーカーの検索と、再活性化の早期診断のためのHBV-DNA定期検査を実施するためには、更にきめ細かな組織的協力体制の構築が急務と考えられた。

引用文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：肝臓2013 54 (6) 402-472.
- 2) Kusumoto S et al. J Gastroenterol. 2011; 46: 9-16.

D . 研究発表

なし。

E . 知的財産権の出願・登録状況

なし。