

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

HBV再活性化の予防をめざして

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、多くの疾患で予後の改善などの恩恵が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。

造血幹細胞移植例でも、高頻度にHBVの再活性化が起こることが報告され、肝炎が重症化・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公表前に死亡例を経験し報告した。当院血液内科では、最近も造血幹細胞移植例で再活性化例を経験し、H26年12月から当院血液内科で造血幹細胞移植が開始されたことから、HBVの再活性化の予防の重要性が高まっている。

昨年、2012年度当院血液内科入院治療例のHBVマーカーの検査実施率を報告した。HBs抗原の検査実施率は100%近くであったが、HBc抗体またはHBs抗体検査の実施率は、HBV再活性化が多いとされるリツキシマブとステロイドを使用するレジメを中心とする悪性リンパ腫でも決して高くはなかった。その後、医師に対する啓発活動など積極的な介入を行うとともに、HBs抗原、HBs抗体に加えてHBc抗体の院内測定を導入した。その結果2014年には、HBc抗体またはHBs抗体検査の実施率を92%まで向上させることができた。当院血液内科入院患者（平均年齢69.9歳）におけるHBV感染の頻度は、HBs抗原陽性率1.5～2.6%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率18.7～26.8%であった。当院では現在紙カルテで運用されており、今後は電子カルテの導入、新病棟建設が予定されている。ICTの活用により、電子カルテによる支援を得て、ガイドラインに沿った予防体制を構築するのが望ましいが、それまでの間は、他職種協力により組織的に予防ガイドライン順守を目指した診療をすすめて必要があると考えた。

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・化学療法中の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¹⁾が発表されている。当院では過去に造血幹細胞移植後の症例で、HBV再活性化による劇症肝炎

を経験し、核酸アナログ製剤の投与でも救命できなかった。昨年当班会議で、当院で経験したHBV再活性化症例を報告し、2012年度当院の血液内科に入院した血液疾患症例でのHBVマーカー検査実施率を報告した。HBVマーカー検査実施率向上のために、院内で啓発活動を行い、院内の組織的協力体制を進め、2014年におけるガイドライン遵守率を検討した。

B. 症例

1. 対象は当院血液内科に入院した血液疾患症例。2012年4月から2013年3月までを前期とし、2014年1月から2014年12月までを後期とした。前期は、悪性リンパ腫64名で平均年齢69.4歳（男：女 = 45：19）、白血病36名で平均年齢70.6歳（24：12）、骨髄腫31名で平均年齢70.9歳（15：16）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）11名で平均年齢59.1歳（3：8）、合計142名で平均年齢69.2歳（87：55）。後期は、悪性リンパ腫81名で平均年齢70.5歳（男：女 = 44：37）、白血病62名で平均年齢69.2歳（36：26）、骨髄腫32名で平均年齢73.4歳（15：17）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）11名で平均年齢66.5歳（8：3）、貧血その他10名で平均年齢71.5歳（2：8）、合計196名で平均年齢70.4歳（105：91）。

2. 造血幹細胞移植症例で、過去にHBV再活性化した1症例を経験し報告している。最近も、臍帯血移植後にHBV再活性化を認めた1症例を経験した。核酸アナログ製剤使用例のリストアップの中から血液内科症例を検索することにより、HBV再活性化症例を抽出できた。今回、新たな3例が抽出され、1例は上記の造血幹細胞移植例であり、他の2例は当院でリツキシマブ+ステロイド治療された悪性リンパ腫の症例である。

結果

1. 前期2012年度の血液疾患入院症例におけるHBVマーカー検査実施率の検討では、HBs抗原検査実施率はほぼ100%であったが、HBc抗体、HBs抗体の検査実施率は高くなく、HBV再活性化率の高いリツキシマブ+ステロイドを含むレジメが中心の悪性リンパ腫におけるHBc抗体の検査実施率は83%であった。そのため2014年の検査実施率を向上させるために、積極的な介入を試みた。HBV再活性化予防への取り組みとして、

医師への啓発活動

H26年2月5日、当院血液内科医を含む内科系の検討会で、HBV再活性化によるデノボ肝炎は重症化・劇症化しやすく重篤なことを提示した。H26年3月20日、院外の医師も含めた勉強会である内科・外科カンファランスで、内科系・外科系医師に、デノボ肝炎症例の提示を行ってHBV再活性化の啓発活動に努めた。

HBc抗体の院内測定への移行

当院では、H25年7月よりHBs抗原の院内測定が高感度のアボット社の測定法に移行。従来より職員定期検査、針事故時の緊急検査に用いていたHBs抗体に加えて、H26年7月よりHBc抗体も院内で測定可能となった。

H26年7月よりHBs抗原、HBs抗体に加え、HBc抗体が院内測定可能となった旨、肝臓学会の「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）」と並べて医局に掲示を行った。

後期2014年1月から12月までの当院血液内科に入院した血液疾患症例において、疾患別にHBVマーカーの検査実施率は、HBs抗原はほぼ100%で、悪性リンパ腫ではHBc抗体またはHBs抗体が92%となっていた。

HBVマーカー検査実施率を介入前後で比較するため、前期2012年度と後期2014年のグラフを重ねて表示した(図1)。前期2012年度は前面に黒い縁取りをして、後期2014年を背面に重ねて示したところ、HBc抗体またはHBs抗体の検査実施率は、後期2014年の方が、どの疾患でも向上していることが示された。

HBVマーカー検査実施率の比較
2012年度 前面 vs 2014年 背面

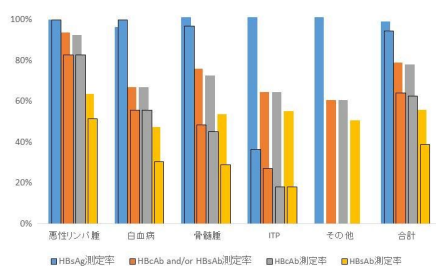


図1 . HBVマーカー検査実施率の比較

次にHBVマーカー陽性率を血液疾患毎に比較した。前期2012年度と後期2014年の疾患毎の陽性率をグラフに示した(図2)。血液疾患入院患者のHBVマーカーの陽性率は、HBs抗原1.5-2.6%、HBc抗体またはHBs抗体の陽性率は18.7-26.8%、であった。統計学的な検討は行っていないが、悪性リンパ腫と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)において、HBVマーカーの陽性率が他の疾患と比較して高いように見えた。悪性リンパ腫はその発症にHBVやHCVとの関与が指摘されており、ITPは血小板減少をきたす慢性肝疾患との鑑別で問題となることがあると考えた。

後期2014年の症例で血液内科入院患者におけるHBc抗体COIの分布を検討した(図3)。陽性例は、1以上から12まで分布し、1.0刻みで度数分布図を描くと、陽性例のCOIは、抗体価の低い例から、高い例までほぼ均等に分布していることが分かった。

HBVマーカー陽性率の比較
2012年度 前面 vs 2014年 背面

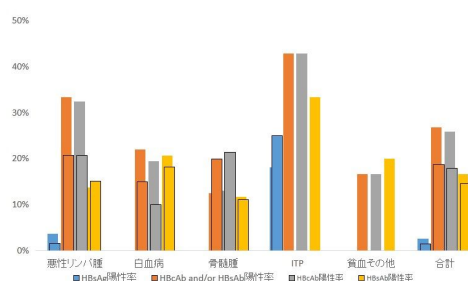


図2 . HBVマーカー陽性率の比較

血液疾患患者における
HBc抗体COIの分布2014年

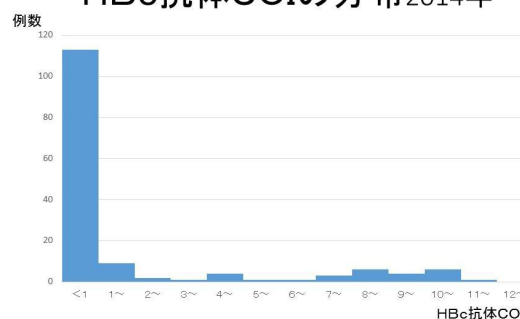


図3 . 血液疾患患者におけるHBc抗体COIの分布

2 . まつもと医療センター血液内科では、2014年12月第1例目の末梢血幹細胞移植が実施され、今後は造血幹細胞移植が本格的に実施されることになる。当院では過去に造血幹細胞移植を受けた症例で、デノボ肝炎を発症しラミブジンを投与したが死亡した症例があり、英文誌に報告している³⁾。その症例は、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性の再生不良性貧血の患者で、HBV陰性ドナーからの同種幹細胞移植を施行後、20ヶ月後にHBV再活性化をきたし、劇症肝炎を発症した。患者のHBV-DNA解析ではコアプロモーター部位(T1762/A1764)の2つの遺伝子変異を認め、ラミブジン治療によりウイルス量は減少したものの最終的には肝不全で死亡された。

最近、当院で経験した造血幹細胞移植後のHBV再活性化例を示す(図4)。症例は、68歳女性 急性骨髄性白血病AML(M4)。検診で白血球増多、血小板減少を指摘され、特に自覚症状は認めなかったが、末梢血に芽球を認め当院に紹介、AMLが疑われ入院となった。当院でAra-Cを含む化学療法を施行したが寛解に至らず、信州大学に転院、臍帯血移植を受けた。しばらく信州大学に通院していたが、再発し当院に紹介入院となった。当院入院後、AraCを中心に対症的に治療を行った。骨髄移植時にはHBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性。AMLに対して臍帯血移植を施行後、11ヶ月後にHBV再活性化をきたしエンテカビルの投与を開始した。既にAMLは再発しており、エンテカビルの投与によりHBV-DNA量は減少したが、ご本人に再移植の意思なく、原疾患のため状態悪化し死亡された。

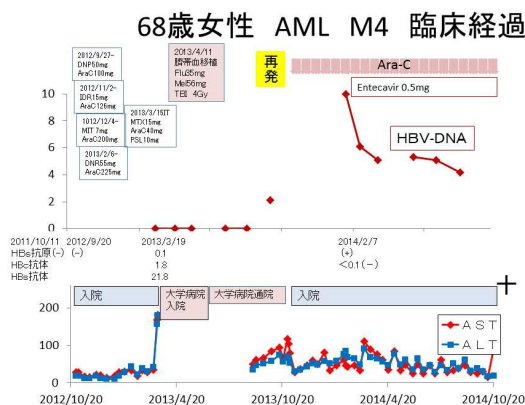


図4. 臨床経過

当院で最近核酸アナログ製剤が投与開始された例をリストアップし、血液内科が主治医の症例を抽出。初診時にHBs抗原陰性のHBV再活性化症例を3例見出すことができた。1例は前述した臍帯血移植を行った例。他の2例は、当院で悪性リンパ腫に対してリツキシマブとステロイドを含む治療が行われた症例であった。

HBV-DNA測定値の一括管理

HBV-DNAの定期測定結果の一元管理をH26年5月より開始している。具体的には2012年度に当院血液内科に入院した症例の中で、HBs抗原陽性2名、HBcまたはHBs抗体陽性の17例、合計19名を登録し、その後のHBV-DNA測定値を毎月集計し一括管理し追跡調査した。担当の医師事務補助者が、毎月、月初めに前月分のHBV-DNAの検査結果をエクセルの表に入力し、私と血液内科医長に院内メールで報告。検査結果を血液内科各医師が確認して、症例と照らし合わせている。このシステムが有用なのは、血液内科医師の反応次第と思っていたが、H26年8月より血液内科医長より自発的に、医師事務補助者の追跡リストに症例の追加登録が行われた。このことから、私たちの提唱したHBV-DNAの一元管理が有用と認識され、血液内科医師の診療に役立っていると考えている。

当院では、今年11月に電子カルテ導入が予定されている。ICTを活用した取り組みを当院でも導入するように働きかけていきたい。それまでは、職員への啓発と、測定状況の把握と検査値の一括管理に努めていくことが必要と考えられる。

C. 研究結果

HBV再活性化の予防をめざした当院での取り組みを報告した。

1. 2014年一年間に行った、医師に対する啓発活動、HBc抗体の院内検査の導入により、血液疾患症例におけるHBcまたはHBs抗体の検査実施率は、前期2012年度と比べて後期2014年では悪性リンパ腫で83%から92%まで向上した。

2. 前期2012年度との後期2014年の結果の集計より、当院血液内科入院患者におけるHBs抗原陽性率は1.5-2.6%、HBc抗体またはHBs抗体陽性率は18.7-26.8%であった。悪

性リンパ腫と特発性血小板減少性紫斑病（ITP）でHBVマーカーの陽性率が高い傾向にあった。

3. 当院で過去に、De novo肝炎で重症化・劇症化した造血幹細胞移植後の症例を経験し、核酸アナログを使用したのが救命困難であった。最近も、臍帯血移植を行った症例でHBV再活性化をした1例を経験し、更にリツキシマブとステロイドを使用した悪性リンパ腫でHBV再活性化した2症例を新たに経験した。

4. HBVマーカー陽性症例において、HBV-DNAの検査実施状況と検査値の一元管理を医師事務補助者の協力により実施している。

肝臓学会の「B型肝炎治療ガイドライン（第2版）2014年6月」では、造血幹細胞移植におけるHBV再活性化の特徴として以下の指摘がある。

HBV既往感染者の再活性化は、14～20%の頻度で見られる。同種末梢血幹細胞移植では、移植片対宿主病（graft-versus-host disease；GVHD）に対して長期間にわたりステロイドや免疫抑制剤が使用されるため再活性化のリスクが高い。造血幹細胞移植における既往感染者の再活性化の特徴は、GVHDに対する免疫抑制の影響や、免疫再構築の遅延などにより、HBV再活性化が遅れることである。移植後からHBs抗原の陽転化までの期間は、中央値 19ヶ月（6～52ヶ月）と長く、移植後は長期間のHBV-DNAモニタリングが必要である。

したがって、通常の免疫抑制・化学療法に比して長期間HBV-DNA検査の測定を継続できる体制作りが必要である。当院で開始された造血幹細胞移植の安全な実施を目指して、ガイドラインを遵守するため、HBVマーカー検査の実施状況の把握、HBV-DNA測定値の一元管理を継続し、今後も更に組織的協力体制の構築を進めていく必要があると考える。

（文献）

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン（第2版）2014年6月
- 2) Kusumoto S et al. J Gastroenterol. 2011;46:9-16.
- 3) Kitano K et al. J Haematol. 2006 Sep; 77(3):255-8. Fulminant hepatitis after allogenic bone marrow transplantation caused by reactivation of hepatitis B virus with gene mutations in the core promotor region.

D．研究発表

なし。

E．知的財産権の出願・登録状況

なし。