

**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**

免疫抑制療法に際するHBVキャリアの掘り起こしとDNA変動症例の発生について

研究分担者 米田 俊貴 国立病院機構京都医療センター 消化器科医長

研究要旨 当院では、免疫抑制療法による再活性化B型肝炎を予防するため、電子カルテ情報を二次利用することにより対策必要症例のデータベース化を行っている。今回、453例の既往感染例を定期的にフォローしたところ、13例のHBV-DNAの増加を認めた。DNAが定量可能となったのは4例で、うち3例はリツキシマブを使用していた。定量可能域に至らなかった9例はその後慎重観察を行ったが、定量可能域未満で推移し、臨床的意義は乏しい可能性が示唆された。

A．背景

免疫抑制療法によるB型肝炎ウイルス（以下HBV）の再活性化を予防するため、厚生労働省研究班および日本肝臓学会から「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）が提示されており、その有効性も検証されている。当院ではこのガイドラインを実践するため、電子カルテ情報を抽出し、再活性化リスクを有する症例をデータベース登録した。これらの症例の中から、核酸アナログによる介入なしに免疫抑制療法がなされていた症例、および治療中にHBV-DNAの陽性化を認めた既往感染例を認めたため、これらの背景を解析して発表する。

B．対象・手法

対象は、H25年4月よりH26年1月まで、当院にて免疫抑制療法を受けた2,837例。免疫抑制療法の定義は昨年報告書の通りで、略述すると標準的薬療法、PMDAデータベースに再活性化リスクありと報告された薬剤、プレドニゾン換算で5mg/kg体重以上の副腎皮質ステロイド剤の2週間以上処方、機序

的に免疫抑制が想定される分子標的薬。

電子カルテから免疫抑制療法を実施した症例を抽出し、対象症例にHBV関連マーカーを測定し、未感染（HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体全て陰性）、既往感染（HBs抗原・HBV-DNAともに陰性、かつHBs抗体・HBc抗体のいずれか陽性）、キャリア（HBs抗原またはHBV-DNAのいずれか陽性）に分類した。キャリア例は基本的に核酸アナログを導入し、既往感染例は定期的にHBV-DNAを反復測定し、DNA量の増加を見た場合はガイドラインに則った対応を行った。

C．研究結果

2013年3月25日から2015年1月16日までに免疫抑制療法を施行し、スクリーニングの対象になった症例は総計2,837例（男性1,533、女性1,504）で、このうちHBs抗原が測定なされた症例は2,706例で、HBs抗原またはHBV-DNAが陽性のキャリア例は43例（1.6%）発見された。このうち経過中に核酸アナログ投与がなされなかった症例は10例存在し、その理由は投与前の死亡・病状悪化・転院、緩和目的のステロイド投与、

ためのガイドラインの有効性については疑問の余地がないが、現在患者背景・治療の種類とHBV再活性化の関連については明確にされていない。また、どのタイミングで抗ウイルス療法の介入を行うべきかも定まっていない。このような臨床的疑問に答えるためには、偏りのないコホートにおいて再活性化事象の発生を観察し、背景因子・治療因子とリスクとの関連性を評価することが望まれる。当施設では、免疫抑制療法実施症例をデータベース化し、大多数の症例においてHBV-DNAの変動が観察可能となっている。この患者集団における再活性化肝炎について報告することは、他施設に資する物があると考えた。

既往感染者は453例が診断され、中央値242日の観察において13例のHBV-DNA陽性化が認められた。このうちDNAが定量可能だったのは4例でいずれも核酸アナログの投与を行った。核酸アナログ投与後はHBVは良好に反応し、いずれも再活性化肝炎の発生を示さなかった。一般にDNA出現から肝炎の発生までは数ヶ月を要するとされており、決して即応性が強く求められているわけではないが、当院では検査オーダーから1ヶ月以内にアナログの導入が実施できており、十分な体制が構築できていると考えた。

DNAが定量可能域に至らなかった9例は、核酸アナログの介入を行わず、その後観察間隔を短縮してHBV-DNAをフォローした。しかし、その後DNAが定量可能域に至ることはなく、肝炎を発生することもなかった。従来より、HBV-DNAの出現は免疫抑制療法と無関係に自然経過でも生じると推論されており、我々が観察した9例は免疫抑制ではなく、自然経過に由来するウイルス量のゆらぎを示しただけなのかも知れない。

E．結論

13例に再活性化が認められたが、うち9例でのHBV-DNAはその後定量感度未満で推移した。定量可能となった4例中3例はリツキシマブ投与がなされていた。

F．研究発表

なし。

G．知的財産権の出願・登録状況

なし。