

201423003A

厚生労働科学研究費補助金
肝炎等克服実用化研究事業
(肝炎等克服緊急対策研究事業)

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

(H24-肝炎-一般-004)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 溝上 雅史

平成27(2015)年3月

***** 目 次 *****

I. 総括研究報告書

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（溝上 雅史） 1

II. 分担研究報告書

1. 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 免疫抑制療法分科会
（持田 智） 9

2. 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
（楠本 茂）17

3. SorafenibによるB型肝炎ウイルス再活性化に関する多施設共同研究
（池田 公史）23

4. HBV再活性化症例のウイルス学的検討
（梅村 武司）27

5. B型肝炎ウイルス再活性化例におけるHLA-DPの解析
（宮寺 浩子）29

6. HBV再活性化例における高感度測定系とHBs抗体の推移
（是永 匡紹）31

7. 造血幹細胞移植後におけるB型肝炎ウイルス再活性化の実態および予防に関する
多施設共同臨床研究
（木村 公則）33

8. 国内で使用されているHBVマーカー検査キットに関する性能調査HBV genotype既知の
献血由来検体による検討
（大隅 和）43

9. 生体肝移植後B型肝炎ワクチンの効果予測としてのHLA-DPの一塩基多型の意義
（調 憲）47

10. HBc抗体低力価陽性献血者におけるHBV-DNA陽性率とHBs抗体価
（内田 茂治）49

11. HBV再活性化に関与する免疫因子の解析
（考藤 達哉）51

III. 研究成果の刊行一覧53

IV. 研究成果の刊行物・別刷57

I. 総括研究報告書

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

研究代表者：溝上 雅史 国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター センター長

研究要旨：本研究班では、がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化予防対策法の確立を目指し、以下の検討を行う。1) 各種疾患群を対象とした 4 つ多施設共同前方視的研究 (自己免疫疾患例、悪性リンパ腫例、固形がん例、造血幹細胞移植例を対象) によって、HBV 再活性化、肝炎発症・劇症化の臨床リスク因子を明らかにする。2) 上記臨床研究における HBV 再活性化率、肝炎発症率、劇症化率を明らかにし、HBV モニタリング方法、抗 HBV 薬による Preemptive therapy の有用性と費用対効果を明らかにする。3) 研究登録例の検体を用いて、HBV 遺伝子変異、HLA 遺伝子の検索を行い、臨床情報以外の再活性化関連因子を同定する。4) HBV 検出系の標準化を行い、HBVDNA 高感度検出系、HBV 変異定量検出系を開発し有用性を評価する。5) HBVDNA 変動に関与する免疫因子を明らかにし、肝炎発症リスク予測における有用性を検討する。以上を踏まえて、臨床背景、ウイルス因子、宿主因子を加味した HBV 再活性化リスクの予測と肝炎防止法を確立する。

前年度までの検討により、各種疾患群での HBV 再活性化率、肝炎発症率が明らかとなった。各疾患群における HBV 再活性化率 (HBVDNA>1.5 or 2.1 log copy/ml) は、自己免疫疾患 3.2%、血液疾患 8.0%、固形がん 2.0%、造血幹細胞移植 11.6%であった。HBc 抗体陽性献血者における HBVDNA 自然陽転率は 0.94%であった。しかし、自己免疫性疾患、固形がん症例の中には HBVDNA が陽性となっても自然に消失する症例も存在し、全例が抗 HBV 治療の適応とはならないと考えられた。HBs 抗体の低下が再活性化に関与することが悪性リンパ腫症例の検討から示されており、HBV ワクチン投与による HBs 抗体獲得が再活性化発症予防に繋がる可能性がある。造血幹細胞移植例を対象として、HBV ワクチン投与による HBV 再活性化防止効果の前向き検証試験を開始している。

分担研究者

| | |
|-------|----------------------------|
| 持田 智 | 埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 |
| 楠本 茂 | 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野 |
| 池田 公史 | 国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 |
| 木村 公則 | 都立駒込病院 肝臓内科 |
| 内田 茂治 | 日本赤十字中央血液研究所 感染症解析部 |
| 大隈 和 | 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 |
| 梅村 武司 | 信州大学医学部 消化器内科 |
| 調 憲 | 九州大学大学院医学系研究科 消化器・総合外科 |
| 是永 匡紹 | 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター |
| 宮寺 浩子 | 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター |
| 考藤 達哉 | 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター |

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化は、がん化学療法および自己免疫疾患治療な

ど幅広い臨床分野で問題となっており、昨今の分子標的治療では特にその可能性が指摘されている。再活性化時の対処の遅れ

は患者の予後悪化に繋がるため、その予測法、診断・治療法の確立が必要である。

本研究班では、がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化予防対策法の確立を目指し、以下の検討を行う。1) 4 つの多施設共同研究(自己免疫疾患症例、悪性リンパ腫症例、固形がん症例、造血幹細胞移植症例)から得られる再活性化率、肝炎発症率、劇症化率を元にして、臨床的リスクの評価と再活性化に関与する因子を明らかにする。2) 遺伝子関連の附随臨床研究に登録された症例の検体を用いて、HBV 変異、宿主遺伝子 (HLA 等) を解析することにより、臨床情報以外の再活性化関連因子を明らかにする。3) HBV 再活性化の診断標準化のために、既存の HBV 関連検査の精度評価を行う。HBVDNA 高感度検出法、HBV 変異高感度定量法の開発を行い、診断における有用性を評価する。4) HBVDNA の自然変動に関与する免疫因子を明らかにし、肝炎発症リスク予測における有用性を検討する。以上の結果を踏まえて、費用対効果を考慮した効果的な HBV 再活性化防止対策を構築することを目標とする。

B. 研究方法

1. 免疫分科会 (持田 智)

厚労省「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」班に登録された症例を経過観察する「継続研究」とともに、免疫抑制療法に関しては新たな症例を収集して、治療が長期に亘った場合の再活性化率を検討する「新規研究」を企画した。また、厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」との共同で、劇症肝炎分科会に登録された症例を背景、臨床経過を再検討することで、重症化する HBV 再活性化例の実態解明を試みた

2. 血液分科会 (楠本 茂)

リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法中の悪性リンパ腫を対象とした多施設共同研究(全国 68 施設、UMIN000001299)にて、平成 20 年 8 月より平成 23 年 7 月までに 275 症例を登録し、269 例が解析対象となった。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。

3. 固形がん分科会 (池田公史)

固形がん領域では、多施設共同(9 施設)の前向き観察研究(UMIN000005369)を実施した。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または HBVDNA 検出感度以下の例での HBVDNA の陽性化と定義した。

4. 造血幹細胞移植分科会 (木村公則)

HBV 再活性化率、肝炎発症率の検討では、2008 年 1 月から 2011 年 12 月までの 4 年間で当院血液内科にて造血幹細胞移植を実施した 303 例を対象とした。

HBV 既往感染の初回造血幹細胞移植予定患者 (HBs 抗原(-)HBc 抗体(+)) を対象として、HBV ワクチンによる再活性化予防効果を検証する臨床試験を開始した。HBV ワクチンの接種を移植後 12 ヶ月の時点で開始し、移植後 13, 18 ヶ月の時点で追加接種を行う。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。HBV ワクチン投与症例における HBV 再活性化割合を評価する。

5. HBVDNA 自然経過 (内田茂治)

HBV 感染既往者も、自然経過中に HBV-DNA が陽転化することを報告した。今年度は感染既往献血者における HBV-DNA 陽性率と HBs 抗体価との関係を調査した。

6. HBV 測定系 (大隈 和)

本邦における HBs 抗原測定系の均一性、再現性を比較評価するために、メーカー 9 社が国内で販売する HBs 抗原検出/測定試薬 13 キットを用いて、(1) HBs 抗原国内標準品希釈系列 (陰性を含む 10 検体) (2) HBs 抗原陽性検体：日本赤十字社献血由来検体

(126 検体) (Genotype A:19, B:60, C:39, D:8) を測定した。同様に HBs 抗体系、HBc 抗体系の検査キットの比較を行った。

7. HBV 変異 (梅村武司)

de novo B 型肝炎 13 例 (劇症化 4 例) と急性 B 型肝炎 16 例 (劇症化 3 例) について保存血清から DNA を抽出し PCR で増幅し、直接塩基決定法で全塩基配列を決定した。急性 B 型肝炎例については本邦発症の 39 例をデータベースから加え、計 55 例 (劇症化 29 例) として解析を行った。全塩基配列を用いて N-J 法で系統樹解析を行った。統計学的検討は *de novo* 肝炎例と急性肝炎例で同じ塩基について変異数を計算して、それぞれについてフィッシャー正確確率検定を行った。

8. 肝移植 (調 憲)

九州大学病院で肝移植を施行した症例の中

で B 型肝炎ウイルス陽性 26 例、B 型肝炎既往感染 34 例及び HBV ワクチン投与 19 例を用いた。該当症例の末梢血より、ゲノム DNA を抽出した検体を、随時、国立国際医療研究センターに搬送した。国立医療センターに集積後、HLA-DPA1 及び DPB1 の一塩基多型、サブタイプについて検討した。

9. HBV 高感度法 (是永匡昭)

HBVDNA の抽出効率増加と contamination を避けるため 1st PCR まで完全自動化、更に Easy-to-use phylogenetic analysis system を用いた PCR の増幅効率の上昇により HBVDNA 高感度測定系を構築し、従来法 [Taqman PCR (Roche)] と比較した。再陽性化した症例のなかで、HBVDNA が上昇せず、自然に低下した症例の HBs 抗体を経時的に測定した。HBV pre core / core promoter 変異の高感度定量測定系を開発した。新規検出系による HBV 再活性化の予測可能性を検討した。

10. HLA (宮寺浩子)

B 型肝炎慢性化に対する感受性・抵抗性と関連する HLA-DP アリル、および、関連を示さない中立性アリル (HLA-DPA1*01:03, *02:01, *02:02, HLA-DPB1*02:01, *03:01, *04:01, *05:01, *09:01) cDNA を HLA 標準細胞株よりクローニングし、哺乳類線維芽細胞株で発現した。HLA-DP タンパク質の細胞表面発現をフローサイトメトリーにて確認した。HLA タンパク質 β サブユニット C 末端に His タグを介して、安定発現株可溶性分画中の HLA-DP タンパク質を NTA-Ni プレート上に固定した。HBs 抗原、HBc 抗原全長についてビオチン標識ペプチドライブラリーを作製し、HLA-DP に結合するウイルス抗原ペプチドを探索した。

11. 免疫因子 (考藤達哉)

HBV 感染既往 (HBs 抗原陰性、HBs

抗体または HBc 抗体陽性) であり、慢性関節リウマチ、固形がんに対して免疫抑制剤、化学療法剤が投与された症例を対象とした。経過中に HBVDNA が定量可能となり、HBV 再活性化と診断された症例(慢性関節リウマチ 1 例、固形がん 3 例) と、造血幹細胞移植後に HBV 再活性化肝炎を発症した 3 例を検討した。血清中のサイトカイン、ケモカインを Multiplex 法で網羅的に解析し、HBDNA 自然変動に関連する免疫因子を明らかにすることを目的とした。

(倫理的配慮)

本研究および付随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、あらかじめ文書による同意を得た症例を対象とする。必要に応じて、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針および臨床に関する倫理指針を遵守した内容とする。

C. 研究結果

(詳細は分担研究報告書を参照)

1. 免疫分科会

継続研究は前研究班で登録した 44 施設と、倫理委員会の承認を新たに得た 36 施設から登録された 270 例を対象とした。血液領域では治療開始 6 ヶ月以降でも HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇し、エンテカビル投与が必要となる症例が見られた。一方、リウマチ・膠原病領域では治療開始 6 ヶ月以内に再活性化した症例は 14 例中 10 例であった。また、Kaplan-Meier 法で累積再活性化率を算出した。リウマチ・膠原病領域および腎領域において、免疫抑制療法を実施した症例で HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇し、エンテカビル投与が必要となる再活性化を生じる頻度は、治療開始 6 ヶ月後で

3.2%であり、この頻度は 24 か月後まで不変であった。新規研究では、リウマチ・膠原病、消化器内科と眼科および皮膚科領域で計 96 施設からなる研究組織を立ち上げた。倫理委員会の承認を得た 66 施設から、289 例(リウマチ・膠原病 201 例、皮膚科 45 例、消化管 28 例、眼科 17 例)の登録を得た。これらの症例から、9 例(関節リウマチ 4 例、悪性関節リウマチ 1 例、Wegener 肉芽腫 1 例、皮膚筋炎 1 例、尋常性乾癬 2 例)で 2.1 Log copy/mL 未満(検出)が確認され、うち 5 例で HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇した。エンテカビルが投与されていない 3 例を含む 9 例すべての症例で肝炎は発症していない。うち 5 例でエンテカビル未投与の状況で HBV-DNA の自然低下が確認された。

2. 血液分科会

解析対象となった 269 例の年齢中央値は 65 歳、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。

成人 T 細胞性白血病リンパ腫における HBV 再活性化のリスク：

2005 年 1 月から 2013 年 6 月までに名古屋市立大学病院にて診療した成人 T 細胞性白血病リンパ腫(ATL)66 例中 24 例が HBV 既往感染を有し、うち 3 例 (12.5%) が全身化学療法中に HBV 再活性化 (HBV-DNA 検出感度以上と定義) した。全例において HBV DNA モニタリングにより早期に HBV 再活性化を診断し、抗ウ

ウイルス薬による介入によって肝障害は生じなかった。

モガムリズマブ投与後の B 型劇症肝炎：

ベースライン HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体陽性の成人 T 細胞性白血病リンパ腫症例が CHOP 療法 2 コース、THP-COP 療法 6 コース施行したが、原病増悪し、モガムリズマブ投与を行った。モガムリズマブ投与直前の HBs 抗原は陽性であり、HBV-DNA は 9.1 log copies/mL 以上であったが、肝障害は認めなかった。エンテカビル予防投与しながら、モガムリズマブ単剤療法を開始、ATL の抗腫瘍効果を認めていたが、同抗体を 3 回投与後に急激な肝障害が出現、急速に肝不全、肝性脳症に至り、死亡した。

3. 固形がん分科会

対象は、2010 年 8 月から 2012 年 5 月までに登録された計 379 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)である。HBs 抗原陽性例からの再活性化を 10 例(28.5%)に認めた。再活性化を認めた 10 例中 7 例は、予防投与に用いた抗ウイルス療法をそのまま継続し、HBV DNA の改善を認め、1 例は抗ウイルス療法を行わず改善した。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を 7 例(2.0%)に認めた。再活性化を認めた 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は認めなかった。

4. 造血幹細胞移植分科会

2008 年 1 月から 2011 年 12 月までの 4 年間で当院血液内科にて造血幹細胞移植を実施した 303 例を対象とした。HBs 抗原(-)HBc 抗体(+)の HBV 既往感染例は同種移植 37 名(15%)、自家移植 6 名(12%)

で、HBV 再活性化した症例はそれぞれ、5 (13.5%)、0 名(0%)、計 5 名 (11.6%)であった。

当院で経験した造血幹細胞移植後の再活性化症例は 2008 年から追跡調査後 8 例経験した。全例同種移植後の症例であり、再活性化発症時に全例エンテカビル(ETV)の投与を開始した。しかし、ETV 投与開始後 HBVDNA の低下が造血幹細胞移植後以外の再活性化症例と比較し緩徐であることが判明したため、HBV に対する免疫応答の解析を行った。比較対象は、造血幹細胞移植後以外の再活性化症例 6 例を用いた。末梢血よりリンパ球を採取し、CD8 陽性 HBV テトラマー陽性細胞数を解析した。造血幹細胞移植症例においては、有意に HBV 特異的 CD8 陽性細胞数が低下しており、抗ウイルス効果の低下に寄与している可能性が示唆された。

平成 25 年に HBV ワクチンによる再活性化予防効果を検証する臨床試験「造血幹細胞移植後のワクチン投与における再活性化予防の検討」(UMIN000011543)を登録した。H27 年 3 月現在、登録症例数は 30 例(内脱落症例 8)で、22 例が追跡調査を行っている。3 例の症例に対して HBV ワクチン(ビームゲン)を投与し、特に重篤な副作用を認めず経過観察している。

5. HBVDNA 自然経過

HBs 抗原陰性で HBc 抗体低力価陽性(CLEIA 法 COI ; 1.0~12.0) 献血者検体 4,742 中 92 検体 (1.94%) から HBV-DNA が検出された。検出された HBV-DNA 量は、92 検体中 14 検体 (15.2%) は 20 コピー/mL 以下であったが、残り 78 検体 (84.8%) は測定感度以下であった。

6. HBV 測定系

HBs抗体検査キットの性能調査結果

日本赤十字社献血由来 HBs 抗原陽性検体 126 例を用いて測定し結果を比較したところ、Genotype A については 8 キット数中 2 キット数、19 例中 2 例、Genotype B については 8 キット数中 1~6 キット数、60 例中 27 例、Genotype C については 8 キット数中 1~7 キット数、39 例中 10 例、Genotype D については 8 キット数中 2 及び 7 キット数、8 例中 3 例のみに陽性が認められた

HBs抗原・抗体、及びHBc抗体検査キットの性能調査結果

上記と同じ 126 例を用いて検査したところ、どの Genotype においても判定結果は比較的良く一致しており、乖離は殆ど認められなかった。陰性を含む HBs 抗原国内標準品希釈系列 10 検体を用いて測定し結果を比較したところ、13 キット中 1 キット、10 検体中 1 検体に判定乖離が認められた。以上より、HBV 関連検査キット間の性能に差があることが分かり、本性能調査の重要性が明らかとなった。

7. HBV 変異

Genotype B 症例の比較

de novo 肝炎 6 例 (劇症化 2 例) と急性肝炎 16 例 (劇症化 14 例) について検討した。系統樹解析では *de novo* 肝炎例に特異的なクラスターを形成することはなかった。塩基配列の比較では統計学的に $P < 0.01$ の部位は 5 ヶ所確認された。アミノ酸置換すると S 領域で 1 ヶ所 (*de novo* 4/6 [67%] vs. 急性肝炎 0/16 [0%], $P = 0.0027$)、pre-S1 領域で 1 ヶ所 (*de novo* 3/6 [50%] vs. 急性肝炎 0/16 [0%], $P = 0.019$)、polymerase 領域で 1 ヶ所 (*de novo* 5/6 [83%] vs. 急性肝炎 0/16 [0%], $P = 0.00034$)、計 3 ヶ所に有意な差を認めていた。

Genotype C 症例の検討

de novo 肝炎 7 例 (劇症化 2 例) と急性肝炎 33 例 (劇症化 15 例) について検討した。系統樹解析では genotype B 同様に *de novo* 症例だけでクラスターを形成することはなかった。塩基配列の比較では統計学的に $P < 0.01$ の部位は 7 ヶ所確認された。うち 1 ヶ所は $P < 0.001$ であった。アミノ酸置換すると S 領域で 1 ヶ所 (*de novo* 5/7 [71%] vs. 急性肝炎 0/33 [0%], $P = 0.001$)、同じ部位が polymerase 領域として (*de novo* 5/7 [71%] vs. 急性肝炎 0/33 [0%], $P = 0.001$) 有意な差を認めていた。

de novo 肝炎例では劇症化症例が genotype B、C それぞれ 2 例ずつと少ないため劇症化と関連のある変異の有無については明らかではなかった。

8. 肝移植

生体肝移植後 HBIG と核酸アナログで B 型肝炎感染予防を 10 ヶ月以上行い、肝機能がほぼ正常な症例 19 例に対し、B 型肝炎ワクチンを毎月投与した。ワクチンが無効であった 8 例とワクチンが有効で HBIG から離脱可能であった 11 例を比較検討した。無効 8 例の男/女比は 6/2、有効 11 例の男/女比は 1/10 ($P = 0.002$)、生体肝移植時の平均年齢は各々 54.3 歳、37.0 歳であった ($P = 0.01$)。無効 8 例の原疾患は壊死後性肝硬変 6 例、B 型劇症肝炎 1 例、血管腫 1 例であった。有効 11 例では壊死後性肝硬変 4 例、B 型劇症肝炎 4 例、胆道閉鎖症 3 例であった。ワクチン開始時の平均年齢は各々 56.6 歳、40.3 歳であった ($P = 0.02$)。HLA-DPA1 上の rs3077 の遺伝子多型の検討では、CC/CT がワクチン無効 8 例では各 5/3 例、ワクチン有効 11 例では各 6/5 例であった。HLA-DPB1 上の rs9277535 の遺伝子多型の検討では、GG/GA がワクチン無効 8 例では各 7/1 例、ワクチン有効 11 例では各 3/8 例であった ($P = 0.007$)。

現在対象患者のワクチン接種をすすめ、こ

の陽転化予測の validation を行っているところである。

9. 研究代表者(高感度 HBVDNA、HLA、免疫因子)

(高感度定量検出系) 従来法であるコバス Taqman PCR より 4-8 倍感度良い、高感度系を開発した。再活性化前より HBVDNA が検出可能であった症例が存在した。またウイルスの増殖に HBVDNA の変異が関与する可能性があり、ddPCR 法により pre core / core promoter 変異の高感度定量系を開発した。慢性関節リウマチ患者の再活性化例において、PC/CP 変異と HBVDNA 上昇は関連しなかった。

(HLA) 主要な HLA-DP アリル 6 種類の組換えタンパク質発現系を構築し、HLA-ペプチド結合測定系を確立した。今年度は、この測定系を用いて HBs 抗原、HBc 抗原のペプチドライブラリー(63 種類)について HLA-ペプチド結合解析を行った。その結果、慢性化抑制アリル DP04 に特異的に結合する高親和性ペプチド、慢性化進行アリル DP0901、中立アリル DP0301 に弱く結合する低親和性ペプチドを見出した。

(免疫因子) HBVDNA が定量可能となった慢性関節リウマチ症例と固形がん患者 3 例中 2 例は、その後核酸アナログの投与なく自然に陰性化した。再活性化肝炎を発症した造血幹細胞移植症例では、CXCL9, CXCL10 などの炎症性ケモカインが著明に上昇していた。一方 HBVDNA が自然変動した症例では、抗炎症細胞を遊走させるケモカインが HBVDNA 増加の時期に一致して増加していた。

D. 考察

4 つの多施設共同臨床研究により、がん化学療法・免疫抑制療法中、造血幹細胞移植後の HBV 再活性化率が明らかになった。また HBc 抗体陽性献血者での HBVDNA 陽性率は 0.94% であることも判明した。

定期的な HBVDNA モニタリングと抗 HBV 薬の Preemptive therapy によって、肝炎の発症を抑止出来ることが明らかになった。

一方で、疾患・治療薬による再活性化率が異なること、また HBVDNA が増加しても肝炎を発症することなく自然に低下する症例も存在することが判明し、モニタリング回数や抗ウイルス剤投与例を減少できる可能性があるものの、現時点でそれを判別することは困難である。今後、再活性化のリスクへの関与の可能性に関して、臨床的治験や基礎的検討を加えていく必要があると考えられた。

E. 結論

4 つの多施設共同研究によって、各種疾患での HBV 再活性化率を明らかにした。また、定期的な HBVDNA モニタリングと核酸アナログの Preemptive therapy によって肝炎発症は抑止可能であることが明らかになった。しかし、頻回の HBVDNA 検査、長期間継続される抗 HBV 治療は、医療経済的に大きな負担となる。現時点では、臨床情報のみで HBV 再活性化リスクを予測することは困難であり、HBV 遺伝子変異、宿主遺伝子 (HLA 等)、免疫因子など、新たな因子を探索同定する必要がある。

また HBV 再活性化のリスク因子として、HBs 抗体低力価が示唆されていることから、HBV ワクチン投与によって HBs 抗体価を上昇させることが、HBV 再活性化の防止に繋がる可能性がある。造血幹細胞分科会では、HBV ワクチンによる再活性化防止効果を Prospective に検証する予定である。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表（本研究に関連するもののみ）
（研究代表者：溝上雅史）

1. 論文発表（英文）

- 1 Nishida, N., Sawai, H., Kashiwase, K., Minami, M., Sugiyama, M., Seto, W. K., Yuen, M. F., Posuwan, N., Poovorawan, Y., Ahn, S. H., Han, K. H., Matsuura, K., Tanaka, Y., Kurosaki, M., Asahina, Y., Izumi, N., Kang, J. H., Hige, S., Ide, T., Yamamoto, K., Sakaida, I., Murawaki, Y., Itoh, Y., Tamori, A., Orito, E., Hiasa, Y., Honda, M., Kaneko, S., Mita, E., Suzuki, K., Hino, K., Tanaka, E., Mochida, S., Watanabe, M., Eguchi, Y., Masaki, N., Murata, K., Korenaga, M., Mawatari, Y., Ohashi, J., Kawashima, M., Tokunaga, K. and Mizokami, M., New Susceptibility and Resistance HLA-DP Alleles to HBV-Related Diseases Identified by a Trans-Ethnic Association Study in Asia. *PLoS One* 2014, 9: e86449.
- 2 Ito, K., Yotsuyanagi, H., Yatsunami, H., Karino, Y., Takikawa, Y., Saito, T., Arase, Y., Imazeki, F., Kurosaki, M., Umemura, T., Ichida, T., Toyoda, H., Yoneda, M., Mita, E., Yamamoto, K., Michitaka, K., Maeshiro, T., Tanuma, J., Tanaka, Y., Sugiyama, M., Murata, K., Masaki, N. and Mizokami, M., Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2014, 59: 89-97.

2. 学会発表

- (1) 是永匡紹 杉山真也、溝上雅史：B 型肝炎ウイルス再活性化の予防・治療の現状と課題—高感度 HBVDNA 測定系の開発と B 型肝炎ウイルス再活性例への応用 第 17 回日本肝臓学会大会(東京) 2013.10.9-10

- (2) 岡部由紀、Cindy Chia-Jung Chen、宮寺浩子、徳永勝士、溝上雅史 HLA-DP 提示 B 型肝炎ウイルス抗原の網羅的探索 日本組織適合性学会第 23 回大会 2014 年 9 月 14 日 長崎

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

Ⅱ. 分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書

「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」

免疫抑制療法分科会 全体研究（平成 26 年度）

研究分担者：持田 智
埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科 教授

研究要旨：「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」
班が平成21から23年度に実施したprospective studyでは、リツキシマブ以外の薬物を用いた免疫抑制・化学療法によって、HBV既往感染例でHBV-DNA量が2.1 Log copies/mL以上に上昇する頻度は約2%で、この時点でentecavir投与を開始することで肝炎の発症は予防できることが明らかになった。しかし、免疫抑制療法に関しては、その期間が長期に亘るため、同研究班の登録例の経過をその後も追う継続研究とともに、治療期間が既に長期に及んでいる症例を収集する新規研究を行った。この結果、免疫抑制療法の場合は、治療開始ないし治療法変更6ヶ月後までが高リスクであり、その後は再活性化しても無治療でHBV-DNAが検出感度未満に低下する症例が存在することが判明した。新規研究は平成26年末で登録を終了し、継続研究とともに平成27年3月末までの経過で最終成績としてまとめる予定である。

研究協力者：

| | | |
|-------|------------|-----|
| 井戸 章雄 | 鹿児島大学 | 教授 |
| 池田 健次 | 虎の門病院 | 部長 |
| 三村 俊英 | 埼玉医科大学 | 教授 |
| 針谷 正祥 | 東京医科歯科大学 | 教授 |
| 中村 裕一 | 埼玉医科大学 | 教授 |
| 金子 礼志 | 国立国際医療センター | 医長 |
| 小林 浩子 | 福島県立医科大学 | 准教授 |
| 土田 哲也 | 埼玉医科大学 | 教授 |
| 溝上 雅史 | 国立国際医療センター | 所長 |

研究協力者（事務局）：

| | | |
|-------|--------|-----|
| 中山 伸朗 | 埼玉医科大学 | 准教授 |
| 中尾 将光 | 埼玉医科大学 | 助教 |
| 内田 義人 | 埼玉医科大学 | 助教 |

A. 背景と目的

B型肝炎ウイルス（HBV）が肝細胞に感染すると、その複製過程で二本鎖閉鎖環状（covalently closed circular: ccc）DNAが形成され、これが核内に残存する。このため、HBs抗原陰性、HBc抗体ないしHBs抗体陽性の既往感染例も、遺伝子レベルではHBs抗原陽性のキャリアと同等と見なされる。一方、HBVキャリアでは、副腎皮質ステロイドないし免疫抑制薬を投与すると、血清HBV-DNA量が増加し、非活動性キャリアでも肝炎を発症する可能性があることが知られていた。従って、B型既往感染例も遺伝子レベルでは非活動性キャリアと区分するのは困難であり、免疫抑制療法を実施した際には、ウイルス血症を生じて（再活性化）、肝障害（*de novo* B型肝炎）と発症する可能性がある。

厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が実施している全国調査には、1998~2009年に発症した劇症肝炎1,094症例と遅発性肝不全（LOHF）92例の計1,186例が登録された [1, 2]。このうち462例（39.0%）がB型で、全体の13.9%に相当する165例がキャリア例であった。キャリア例は核酸アナログが投与されるようになった1998年以降は減少傾向にあったが、2004年ごろから増加しており、この中にはB型既往感染例からの再活性化症例が含まれていた [2]。一方、同班は2009年に「免疫抑制・化学療法によるB型肝炎再活性化の予防ガイドライン」を発表した [3]。また、2010年以降の症例に関しては、急性肝不全として対象となる疾患の範囲を広げて [4]、全国調査を実施することになった [5]。しかし、2010年以降になってもB型既往感染例の再活性化による急性肝不全は根絶できていない [6-9]。

一方、平成21年度に発足した厚労省「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」班では、リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化の実態を調査し、以下の成績が得られた [10]。

1. HBs 抗原陰性の既往感染例でも、約 2%の症例でHBV-DNA が検出され、これらにはHBV キャリアでHBs 抗原が陰性化した症例も含まれていると考えられた。
2. 既往感染例における HBV 再活性化の頻度は 4~5%であり、治療開始前からHBV-DNA が検出された症例も含めると約 6%の症例で、治療中にウイルス血症が認められた。
3. HBV 再活性化はメトトレキサートないし副腎皮質ステロイドの単独投与例および固形癌に対する化学療法を実施している症例でも出現した。
4. HBV 再活性化はHBV キャリアでHBs 抗原が

陰性化したと推定される症例でも、一過性感染と考えられる症例でも、同様に観察された。

5. HBV再活性化のモニタリングは3ヶ月毎では不十分で、HBV-DNA は毎月測定する必要がある。
6. HBV 再活性化時にはHBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上に上昇した時点でエンテカビルを投与することで肝炎の発症は予防できた。
7. HBV キャリア例は免疫抑制・化学療法の開始時にエンテカビル投与を開始すれば、肝炎発症を予防できる。

以上の成績を受けて、2011年9月には日本リウマチ学会が「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」を発表した [11]。また、厚労省はHBV再活性化の予防対策に関する疑義解釈を公表し、(1) HBV 既往感染例の診断のためのHBcおよびHBs抗体測定によるスクリーニング検査、(2) 毎月1回のHBV-DNA測定によるモニタリング、(3) 再活性化時のエンテカビルによる治療の3項目が、何れも正式に保険診療で実施することが可能になった。これらの経過を基に、日本肝臓学会はB型肝炎の診療ガイドラインにおいて、再活性化の予防に関する指針を発表している [12, 13]。

しかし、これで免疫抑制・化学療法によるB型肝炎再活性化の問題は解決した訳ではない。特にリウマチ疾患など免疫抑制療法を実施する症例では治療期間が長期に亘るのが一般的である。そこで、「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」班の免疫抑制療法分科会は、より効率的な再活性化の予防策を確立する研究に着手した。

B. 方法

厚労省「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」班に登録された症例を経過観察する「継続研究」とともに、免疫抑制療法に関しては新たな症例を収集して、治療が長期に亘った場合の再活性化率を検討する「新規研究」を企画した。また、厚労省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」との共同で、劇症肝炎分科会に登録された症例を背景、臨床経過を再検討することで、重症化するHBV再活性化例の実態解明を試みた

1) 継続研究

(1) 対象：厚労科研費補助金「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」に平成24年3月31日までに登録された330例のうち、既往感染例である289例（血液122例、リウマチ・膠原病120例、腎臓11例、腫瘍内科36例）。

(2) 研究方法

免疫抑制・化学療法実施中および治療終了12ヶ月後までは、HBV-DNA量を1ヶ月ごとに測定した。HBV-DNAが検出された時点で、当該施設は事務局に連絡し、血清検体を採取、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）を測定した。また、血清の一部は事務局に保管するとともに、ウイルスの全塩基配列を解析することにした。なお、これら検査のうちHBV-DNAに関して、平成24年度以降は保険診療で測定することになったため、継続研究に参加する施設は、当該倫理委員会で新たな研究として承認を得ることにした。

既往感染例は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、保険診療によってエンテカビル投与を開始した。一方、HBV-DNA量が2.1 Log copy/mL未満であるが

「検出」の場合にはエンテカビル未投与で経過観察を継続した。

2) 新規研究

(1) 対象：免疫抑制療法を実施しているB型既往感染例で、リウマチ・膠原病領域は関節リウマチ、膠原病、膠原病類縁疾患、血管炎症候群、炎症性腸疾患領域は潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病、皮膚科領域は乾癬およびその他の免疫抑制療法を必要とする疾患と対象とした。

治療法は、副腎皮質ステロイドの場合はプレドニソロン換算で0.5 mg/Kg以上、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、エンドキサン、タクロリムス）、生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリツマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ゴリブマブ）および研究期間中に新たに保険認可される免疫抑制薬とした。

ウイルス指標はCLIA法で測定し、既に治療を開始している症例も、下記の条件を満たした場合は登録の対象とした。

- a. 免疫抑制療法を開始する前にウイルス指標を測定して、HBs抗原陰性で、HBc抗体ないしHBs抗体が陽性の症例。
- b. 免疫抑制療法を既に開始しているが、開始前のウイルス指標がHBs抗原陰性で、HBc抗体ないしHBs抗体が陽性の症例。
- c. 免疫抑制療法を既に開始しており、開始前のウイルス指標が不明であるが、新たに測定した結果、HBs抗原陰性で、HBc抗体ないしHBs抗体が陽性の症例。

(2) 研究方法：登録後、免疫抑制実施中および治療終了後は、HBV-DNA量を保険診療で1ヶ月ごとに測定した。HBV-DNAが検出された時点で、当該施設は事務局に連絡し、血清検体を採取し、

HBV-DNA量, HBs抗原・抗体, HBe抗原・抗体, HBe抗体, pre-core/core promoter変異, genotype, ポリメラーゼ領域の変異 (INVADER法) を測定し, 血清の一部は保管するとともに, ウイルスの全塩基配列を解析することとした。なお, 継続研究と同様にエンテカビルの投与はHBV-DNA量が2.1 Log copies/mL以上になった時点で開始し, 2.1 Log copy/mL未満 (検出) の場合には経過観察を継続することとした。

C. 成績

1) 継続研究

継続研究は前研究班で症例の登録をいただいた以下44施設に協力を依頼し, 倫理委員会の承認を新たに得た36施設から登録された270例の長期経過を観察した。

この結果, 登録されたB型既往感染の全289例における免疫抑制・化学療法開始以降の経過観察期間は12ヶ月未満が100例 (34.6%), 12ヶ月以上24ヶ月未満が55例 (19.0%), 24ヶ月以上36ヶ月未満が49例 (17.0%), 36ヶ月以上48ヶ月未満が48例 (16.6%), 48ヶ月以上が37例 (12.8%)であった。

継続研究において, 観察期間中に血清HBV-DNAが検出されたのは26例 (血液9例, リウマチ・膠原病13例, 腎臓1例, 腫瘍内科3例) で, うち2.1 Log copies/mL以上に上昇したのは11例 (血液4例, リウマチ・膠原病5例, 腫瘍内科2例)であった。エンテカビル投与が行われていた13例を含めて, 肝炎が発症し劇症化した症例は確認されなかった。34歳のSLEの女性は副腎皮質ステロイドとミゾリピンによる治療開始32ヶ月後, タクロリムス追加10ヶ月後にHBV-DNA量が2.2 Log copies/mLと上昇したため, 翌月にはエンテカビル開始されたが, 投与開始日にはHBV-DNAは2.1 Log copies/mL未満 (検出) に自然低下していた。

なお, この症例は治療開始5ヶ月でHBV-DNAは2.1 Log copies/mL未満 (検出) になった。

以上より, 継続研究の症例における再活性化時期をまとめると図1, 2, 3, 4のようになる。血液領域では治療開始6ヶ月以降でもHBV-DNA量が2.1 Log copies/mL以上に上昇し, エンテカビル投与が必要となる症例が見られた。一方, リウマチ・膠原病領域では治療開始6ヶ月以内に再活性化した症例は14例中10例であった。また, Kaplan-Meier法で累積再活性化率を算出と図5のようになる。リウマチ・膠原病領域および腎臓領域において, 免疫抑制療法を実施した症例でHBV-DNA量が2.1 Log copies/mL以上に上昇し, エンテカビル投与が必要となる再活性化を生じる頻度は, 治療開始6ヶ月後で3.2%であり, この頻度は24か月後まで不変であった。

2) 新規研究

リウマチ・膠原病, 消化器内科と眼科および皮膚科領域で計96施設からなる研究組織を立ち上げ, 倫理委員会の承認を得た66施設から, 289例 (リウマチ・膠原病201例, 皮膚科45例, 消化管28例, 眼科17例) の登録を得た。免疫抑制療法開始以降の経過観察期間は12ヶ月未満が11例 (3.8%), 12ヶ月以上24ヶ月未満が42例 (14.5%), 24ヶ月以上36ヶ月未満が76例 (26.3%), 36ヶ月以上48ヶ月未満が53例 (18.3%), 48ヶ月以上60ヶ月未満が30例 (10.4%), 60ヶ月以上120ヶ月未満が67例 (23.2%), 120ヶ月以上が10例 (3.5%)であった。

これら症例から, 9例 (関節リウマチ4例, 悪性関節リウマチ1例, Wegener肉芽腫1例, 皮膚筋炎1例, 尋常性乾癬2例) で2.1 Log copy/mL未満 (検出) が確認され, うち5例でHBV-DNA量が2.1 Log copies/mL以上に上昇した。エンテカビルが投与されていない3例を含む9例すべての症例で肝炎は発症していない。注目すべきは, こら

れのうち 5 例でエンテカビル未投与の状況で HBV-DNA の自然低下が確認されたことである。関節リウマチと診断された 85 歳の女性は、メトトレキサート投与して 49 ヶ月後に HBV-DNA が 2.4 Log copies/mL となり、50 ヶ月後にエンテカビルが投与されたが、投与開始日には HBV-DNA が 2.2 Log copies/mL に低下していた。86 歳の尋常性乾癬の女性は、アダリムマブ投与開始 26 か月後に 2.2 Log copies/mL まで HBV-DNA 量が上昇したが、それ以上上昇することなく経過した。なお、この症例は主治医の判断で、その後、2.1 Log copies/mL 未満（検出）の時点で、エンテカビルが投与されている。関節リウマチの診断で、メトトレキサート、トシリズマブ、リメタゾンが投与された 86 歳、女性と、皮膚筋炎の診断でアザチオプリンが投与された 77 歳、女性の 2 例では、HBV-DNA が 2.1 Log copies/mL 未満（検出）となったが、エンテカビル投与は行われず、HBV-DNA の上昇は認められていない。悪性関節リウマチの 73 歳、男性は、副腎皮質ステロイド、トシリズマブ、ミゾリビンを投与開始 6 ヶ月後に、ミゾリビンからメトトレキサートに変更、7 ヶ月後にタクロリムス追加され、24 ヶ月後に 2.4 Log copies/mL、25 ヶ月後に 2.3 Log copies/mL、26 ヶ月後に 2.6 Log copies/mL、41 ヶ月後に 3.1 Log copies/mL と変動が確認されているが、エンテカビル投与されることなく原疾患の治療が継続されている。これらのことから、再活性化例全例で、血清 HBV-DNA 量が上昇しても、必ずしも肝炎を発症して劇症化に至るわけではないことが確認された。

D. 考案

厚労科研費補助金「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」班に登録された症例の経過を長期間に亘って prospective に観察した。また、既に免疫抑制・化学療法を開始しているが、再活性化を生じていない B 型既往感染例の経過を追う新規研究

も開始した。この両研究によって、免疫抑制療法が長期間に及んだ場合の再活性化の実態が明らかになってきた。

血液悪性腫瘍の化学療法の場合には、治療開始 1 年以降になっても再活性化する症例が見られた。また、これら症例では短期間に血清 HBV-DNA 量が高値になる場合もあった。従って、リツキシマブ以外の化学療法でも、治療期間中および治療終了 12 か月後までは、HBV-DNA 測定によるモニタリングを毎月実施する必要があると考えられた。

一方、免疫抑制療法に関しては、再活性化が生じるのは大部分の症例で治療開始ないし治療法変更 6 ヶ月後までであった。Kaplan-Meier 法における累積再活性化の頻度は、継続研究と新規研究では差異がある。新規研究では 6 ヶ月以内の治療開始初期の再活性化率が低めに算出されるバイアスがあることが、その原因である。そこで、治療開始 6 か月後までは継続研究の症例で累積再活性化率を算出し、その後の再活性化率の上乗せ分を新規研究および継続研究の全症例で評価した。この解析法で HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上になってエンテカビル投与が必要となる累積再活性化率を算出すると（図 7）、1 ヶ月が 0.8%、3 ヶ月が 2.4%、6 ヶ月が 3.2%であり、その後の上乗せは 12 か月までなく、24 ヶ月で +0.5%、36 から 48 か月では 1.7%であった。なお、6 ヶ月以降に再活性化した症例は、全例がエンテカビル未投与で血清 HBV-DNA が検出感度未満に低下した。従って、免疫抑制療法による再活性化の予防対策としては、「治療開始ないし治療法変更 6 ヶ月後までは 1 ヶ月ごとに HBV-DNA を測定し、その後は 3 ヶ月まで治療間隔の延長を認める」とした日本肝臓学会のガイドラインが妥当と考えられた [12, 13]。

E. 結語

免疫抑制療法によって HBV 既往感染例が再活性化し、血清 HBV-DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以

上になってエンテカビル投与が必要となる頻度が確定した。累積再活性化率は治療開始 6 ヶ月後が 3.2%であり、その後の再活性化例は少なく、再活性化した場合も無治療で HBV-DNA が検出感度未満になる場合が多いことが判明した。

F. 引用文献

1. Fujiwara K, *et al.* Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan: Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
2. Oketani M, *et al.* Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105.
3. 坪内博仁, *et al.* 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策：厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
4. Mochida S, *et al.* Diagnostic criteria of acute liver Failure: A report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan. *Hepatol Res* 2011; 41: 805-812.
5. Sugawara K, *et al.* Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
6. 持田 智, *et al.* 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2010 年)：平成 23 年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 23 年度報告書, 2012; pp101-112.
7. 持田 智, *et al.* 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2011 年)：平成 24 年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 24 年度報告書, 2013; pp.108-124
8. 持田 智, *et al.* 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2012 年)：平成 25 年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 25 年度報告書, 2014; pp29-44.
9. 持田 智, *et al.* 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2013 年)：平成 26 年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」平成 25 年度報告書, 2015; (印刷中).
10. 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). 厚生労働省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.
11. Harigai M, *et al.* A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 1-7..
12. Oketani M, *et al.* Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res*

2012; 42: 627-636.

13. B型肝炎治療ガイドライン. *肝臓* 2013; 54: 402-472. (<http://www.jsh.or.jp/>)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
分担研究報告書（平成 26 年度）

「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 血液・腫瘍内科学 講師

研究要旨

平成 25 年度（3 年計画の 3 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（HBV）再活性化への対策に関する多施設共同臨床研究(UMIN00001299)～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）』の最終解析結果を論文投稿中である。また、HBV 既往感染歴を有する成人 T 細胞性白血病リンパ腫を対象としたレトロスペクティブな解析により、がん化学療法後の HBV 再活性化リスクが 12%程度あることを明らかにした。また、制御性 T 細胞除去作用を有する CCR4 モノクローナル抗体であるモガムリズマブ投与後に、B 型劇症肝炎を発症した症例経過を詳細に報告した。今後は、より効率の良い HBV 再活性化対策を講じるために、宿主側リスク因子の同定を行うためのヒト遺伝子解析プロジェクト（徳永班・溝上班合同）を立ち上げ、平成 27 年 1 月 15 日より症例登録を開始した（UMIN000016177）。

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 | 国立病院機構鈴鹿病院 内科・臨床検査科 科長 |
| 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 | 島根大学医学部 腫瘍・血液内科 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/化学療法部部长 |
| 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 |
| 丸山大 | 国立がん研究センター中央病院 |

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。

また、名古屋市立大学病院単施設のレトロス