

## 血液疾患患者からのHBV再活性化に対する処置と予後に 関する研究

分担研究者 田守 昭博 大阪市立大学准教授

研究要旨：B型肝炎ウイルス(HBV)感染既往のある血液疾患例ではHBV再活性化の頻度が高く、原疾患治療中にはHBVモニタリングが義務付けられている。今回、我々が継続しているHBV再活性化前向き試験から再活性化例の特徴と核酸アナログ介入の効果と安全性について評価し、さらに介入後の予後について核酸アナログ中止基準についても検討した。結果:HBV再活性化は悪性リンパ腫に対するリツキシマブ併用治療30例中3例、造血幹細胞移植19例中5例に発生した。また原疾患治療前に血清HBs抗体価200 mIU/ml以上の症例からはHBV再活性化は発生しなかった。再活性化例への核酸アナログ介入は有効であり、肝不全を伴う肝炎は発症しなかった。特に定期モニタリング遵守例からはALTの上昇はなかった。介入した核酸アナログを中止した4例中2例にて再度のHBV増加があった。

### A. 研究背景と目的

免疫抑制・化学療法中にHBs抗原陰性(HBV感染既往)例からHBVの増加が起こることが知られている。HBV再活性化が問題視されるのは、一旦肝炎が発症すると高率に重症肝障害へ進展し、肝不全による死亡例が多いためである。そこでHBV再活性化に対するガイドラインが作成・周知されてきたがその病態は十分に解明された訳ではない。我々は7年前からHBV感染既往例を登録し前向きに追跡している。多施設からの報告と同様、HBV再活性化のリスクが高い病態は悪性リンパ腫例へのリツキシマブ併用化学療法と造血幹細胞移植である。今回、HBV再活性化に関与している因子を明らかにするため血液疾患治療中に発症したHBV再活性化例を対象にHBV因子と宿主因子別にその特徴を解析した。

### B. 研究方法

対象は、大阪市立大学病院において2007年12月から2013年までにHBV再活性化前向き研究に登録されたHBV感染既往例の内、悪性リンパ腫に対するリツキシマブ併用治療30例と造血幹細胞移植19例である。肝臓学会のガイドラインに沿ってHBV DNAをreal time PCR法にて毎月測定し、2.1 log以上に増加した際にエンテカビル(核酸アナログ)投与を開始した。

### C. 研究結果

リツキシマブ併用治療3例(10%)と造血幹細胞移植5例(26%)にHBV再活性化を認めた。再活性化の時期は、リツキシマブ併用治療例では中央値3ヶ月(2-10)と1年以内であった。一方、造血幹細胞移植例では22ヶ月(9-36)と1年以降であった。治療前の血清HBs抗体価はHBV再活性化のなかった症例では全例 200 mIU/ml以上を示した。再活性化が起こった時

には1例を除き、全例にてHBs抗体は検出されなかった。造血幹細胞移植例では前HBs抗体価が低い症例ほどHBV再活性化の頻度が高いことが示唆された。

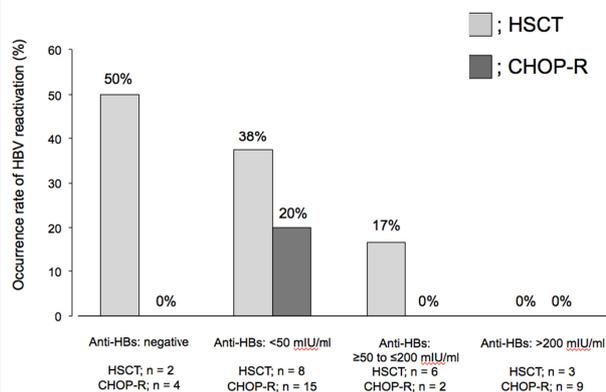


図1. HBs抗体価とHBV再活性化頻度

次にHBV再活性化におけるウイルス側の要因を検討するためにDirect sequence法にて再活性化したHBV DNA塩基配列を解析した。特にHBs抗原の決定基である'a' determinant域に注目した。

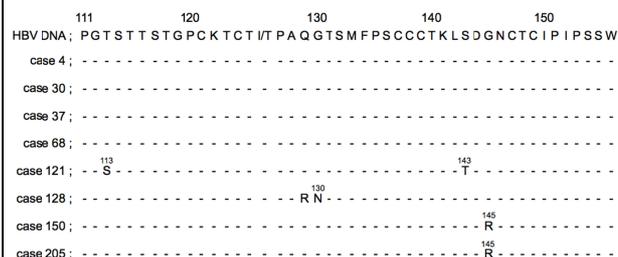


図2. 再活性化した8例のHBV塩基配列(HBsAg決定基)

8例中4例にHBs抗原決定基にアミノ酸置換を伴う塩基配列の変化を認めた。最後に再活性化例においてエンテカビルをいつまで投薬すべきかについて検討した。HBs抗原陰性かつHBV DNAが検出されない状態が6ヶ月以上継続した原疾患治療例に限って患者同意を得た後にエンテカビル投与を中止した。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎緊急対策研究事業）  
分担研究報告書

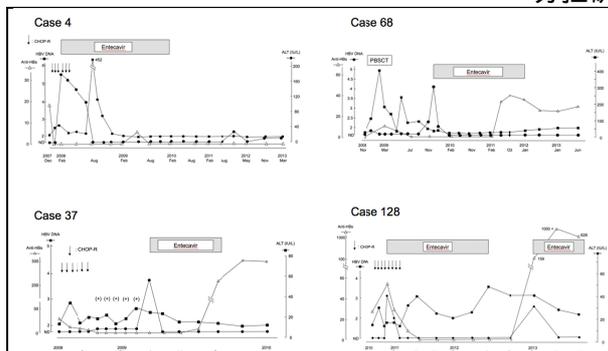


図3. エンテカビルを中止したHBV再活性化4例  
上記の臨床経過に示される様にHBs抗体が陽  
性化していた2例ではエンテカビル中止後も  
HBV DNAの増加はなかった。一方、HBs抗体  
陰性のままエンテカビル中止した2例では  
HBVの再上昇を認めた。

#### D. 考察

血液疾患(悪性リンパ腫へのリツキシマブ治療  
や造血幹細胞移植)ではHBV既往感染例に対  
する再活性化ガイドラインは良好に機能して  
おり、HBV再活性化の頻度から鑑みても遵守  
すべき治療指針であると考えられた。その病態  
には患者の免疫力(特にHBs抗体量)の低下と感  
染例したHBV塩基配列が関与していることが  
推測された。本研究は少数例の検討であり病態  
解明と再活性化へのさらなる予防策開発のた  
めには継続した解析が必要である。

#### E. 結論

HBV再活性化モニタリングを遵守された症例  
では適切な核酸アナログ介入が実施され、その  
予後は良好であった。またHBs抗体の獲得によ  
り、核酸アナログ中止の可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Discovering novel direct acting antiviral agents for HBV using in silico screening. Murakami Y, Hayakawa M, Yano Y, Tanahashi T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Iwadate M, Umeyama H. Biochem Biophys Res Commun. 2015; 456:20-8.
2. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. World J Gastroenterol. 2014; 20: 12031-8.
3. Successful Treatment of Hepatitis B Virus-associated Membranous Nephropathy with Entecavir and Immunosuppressive Agents. Ochi A, Ishimura E, Ichii M, Ohno Y, Nakatani S, Kobayashi I, Shima H, Tsuda A, Shidara K, Mori K, Tamori A, Inaba M. Nephrology (Carlton). 2014; 19:595-6.
4. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. Hai H, Tamori A, Kawada N. World J Gastroenterol. 2014; 20: 6236-43.

5. A prospective long-term study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancy. Tamori A, Hino M, Kawamura E, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Nakamae H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29: 1715-21.

#### 2. 学会発表

1. Prospective study of hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients on immunosuppressive therapy: Evaluation of both HBsAg-positive and -negative cohorts. Tamori A, Goto H, Tada M, Inui K, Kawamura E, Hagihara A, Uchida K-S, Morikawa H, Morikawa H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. 2014. 65th American Association for the study of liver diseases (Boston)
2. Clinical characteristics of hepatitis B virus reactivation in a prospective long-term study for patients with hematologic malignancy. Tamori A, Hino M, Kawamura E, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Nakamae H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. 2014. 49th European Association for the study of the liver diseases (London)
- 3.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)  
特になし。

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ペー ジ	出版年
Murakami Y, Hayakawa M, Yano Y, Tanahashi T, Enomoto M, <b>Tamori A</b> , Kawada N, Iwadate M, Umeyama H.	Discovering novel direct acting antiviral agents for HBV using in silico screening.	<i>Biochem Biophys Res Commun</i>	456	20-28	2015
Enomoto M, Morikawa H, <b>Tamori A</b> , Kawada N.	Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B.	<i>World J Gastroenterol</i>	20	12031-12038	2014
Ochi A, Ishimura E, Ichii M, Ohno Y, Nakatani S, Kobayashi I, Shima H, Tsuda A, Shidara K, Mori K, <b>Tamori A</b> , Inaba M.	Successful Treatment of Hepatitis B Virus-associated Membranous Nephropathy with Entecavir and Immunosuppressive Agents.	<i>Nephrology (Carlton)</i>	19	595-596	2014
Hai H, <b>Tamori A</b> , Kawada N.	Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis.	<i>World J Gastroenterol</i>	20	6236-6243	2014
<b>Tamori A</b> , Hino M, Kawamura E, Fujii H, Uchida-Kobayasi S, Morikawa H, Nakamae H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N.	A prospective long-term study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancy	<i>J Gastroenterol Hepatol</i>	29	1715-1721	2014