

研究分担者 田中 靖人 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

研究要旨 HBV 既往感染を有する造血器腫瘍患者では、全身化学療法後に生じ致命的な合併症となりうる HBV 再活性化のリスクが高く、特に抗 CD20 抗体を含む治療後はそのリスクが約 10%と高い。この予防には HBV-DNA モニタリングが有効であるが、結果が即日得られず運用上の問題点がある。これに対し、新たに開発された iTACT-HBcrAg 測定法は HBV-DNA に劣らず HBV 再活性化のモニタリングが可能と考えられ、さらに迅速かつ簡便であることから、HBV-DNA に代替可能な新しいモニタリング手段となりうるものである。本研究は、HBV-DNA モニタリングと同日に iTACT-HBcrAg モニタリングを行い、その成功割合を前向きに評価する多施設共同前向き研究である。倫理委員会の審査を経て、2024 年度の開始を予定している。HBV 再活性化対策として、iTACT-HBcrAg モニタリングの有用性を前向きに検討することは、臨床に大きく寄与し得るものとする。

## 共同研究者

コアメンバー：立津央（熊本大学 血液・膠原病・感染症内科）、渡邊丈久（熊本大学 消化器内科）、宮下 梓（熊本大学病院 総合臨床研究部）、森永 潤（熊本大学病院 総合臨床研究部）、楠本 茂（愛知県がんセンター 血液・細胞療法部）

プロトコル委員：四柳 宏（東京大学医科学研究所 感染症内科）、杉本 理恵（九州がんセンター 消化器・肝胆膵内科）、伊豆津 宏二（国立がん研究センター中央病院 血液腫瘍科）、丸山 大（がん研究会有明病院 血液腫瘍科）、小野澤 真弘（北海道大学 血液内科）、大西 康（東北大学 血液内科）、加藤 光次（九州大学 病態修復内科学）、野坂 生郷（熊本大学 血液・膠原病・感染症内科）

## A. 研究目的

HBV 既往感染を有する造血器腫瘍患者では、全身化学療法後の HBV 再活性化が高リスクで致命的な合併症となることがあり、特に抗 CD20 抗体を含む治療後はそのリスクが約 10%と高い。HBV-DNA モニタリングによる予防が効果的だが、結果が即日得られない問題点がある。新開発された高感度 HB コア関連抗原測定法（iTACT-HBcrAg）は、HBV 再活性化の監視に有用であり、かつ HBV-DNA 検査よりも迅速で簡便であり、保険にも対応しており、新たな HBV 再活性化モニタリング手段としての可能性を持つことが示されている。しかし、HBV-DNA 検査との同時測定は現在認められていない。そこで、iTACT-HBcrAg による HBV 再活性化モニタリングの有用性を前向きに検討する研究を行う。

## B. 研究方法

主要評価項目として、HBV 再活性化に対する HBV-DNA モニタリング（保険診療範囲内）と同日に iTACT-HBcrAg モニタリング（研究費負担）を実施し、HBV-DNA 定量検査にて陽性となった HBV 再活性化例数を分母とし、iTACT-HBcrAg 測定感度以上となった例数を分子として除した割合「iTACT-HBcrAg モニタリング成功割合」を評価する。

（倫理面への配慮）

熊本大学および参加施設の倫理委員会の審査・承認を得て実施する。

## C. 研究結果

コアメンバーにて原案を立案した後、プロトコル小委員会を開催し、研究の骨子を検討・立案した（図1）。HBV 再活性化リスクが高い造血器疾患に対する治療を行う HBV 既往感染（HBs 抗原陰性例のうち、HBc 抗体陽性及び/又は HBs 抗体陽性。た

だし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HB ワクチン接種歴がある場合は除く) を対象とする前向き観察研究である。HBV 再活性化例: 30 例、予定登録症例数: 375 例 (最大 600 例) を目標としている。データセンターとして、神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター (Translational Research Center for Medical Innovation: TRI)、外部委託検査業者として株式会社 SRL に協力を依頼し、電子入力システム (EDC) の最終調整を進めている。また、並行して倫理審査手続きを進めている。

#### D. 考察

HBV-DNA と比較して iTACT-HBcrAg は簡便かつ迅速に実施可能なアッセイであり、当日に測定結果を把握可能なことは、免疫抑制をきたす薬物療法を実施する HBV 既往感染患者における HBV 再活性化対策において大きな利点である。HBV-DNA モニタリングに置き換わる可能性のある iTACT-HBcrAg モニタリングの有用性を前方視的観察研究として検討することは実臨床へ十分に寄与し得ると考える。

#### E. 結論

HBV 再活性化に対する iTACT-HBcrAg モニタリングの有用性を前向きに検討する多施設共同研究の準備を進めている。2024 年度にはスタートアップ可能と考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Inoue T, Watanabe T, Tanaka Y. Hepatitis B core-related antigen: a novel and promising surrogate biomarker to guide anti-HBV therapy. Clin Mol Hepatol. 2023 Oct;29(4):851-868.

##### 2. 学会発表

1) Inoue T, Suzuki T, Matsuura K, Iio E, Nagaoka K, Tateyama M, Setoyama H, Yoshimaru Y, Watanabe T, Tanaka Y. Clinical evaluation of highly sensitive iTACT hepatitis B core-related antigen and hepatitis B surface antigen assays in the management of HBV reactivation. J Hepatol. 2023; 78: S1095.

2) 井上貴子, 鈴木孝典, 田中靖人. HBV 再活性化診断における高感度 iTACT 抗原検査の臨床的意義, 肝臓 64(suppl.1)A354. 2023.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

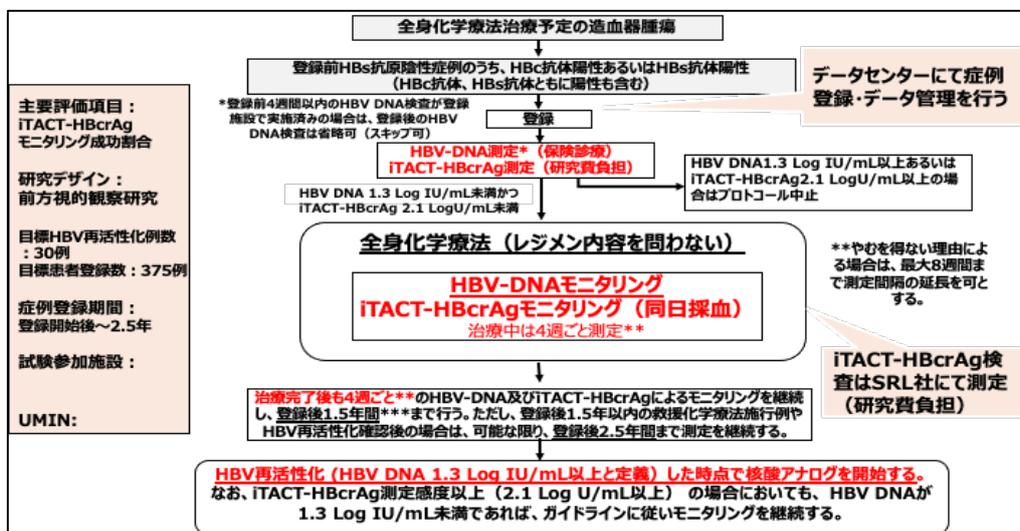


図 1. 研究の全体像