

研究計画書

平成 21 年度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」

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 (21280201)

1. 研究組織

研究代表者：	持田 智	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授
研究分担者：				
<評価委員>	楠本 茂	名古屋市立大学	腫瘍免疫内科学	助教
	井戸章雄	鹿児島大学	消化器疾患・生活習慣病学	准教授
	池田健次	虎の門病院	肝臓センター	部長
<血液内科>	別所正美	埼玉医科大学	血液内科	教授
	檀 和夫	日本医科大学	血液内科	教授
<腎臓内科>	鈴木洋通	埼玉医科大学	腎臓内科	教授
	浦 信行	手稲溪仁会病院	総合内科	部長
<リウマチ・膠原病科>	三村俊英	埼玉医科大学	リウマチ・膠原病科	教授
	山本一彦	東京大学	アレルギーリウマチ学	教授
<腫瘍内科>	佐々木康綱	埼玉医科大学	国際医療センター腫瘍内科	教授
	藤井博文	自治医科大学	臨床腫瘍科	教授
事務局：	名越澄子	埼玉医科大学	消化器内科・肝臓内科	教授

2. 研究期間： 平成21年4月1日～平成24年3月31日

3. 背景

B型肝炎ウイルス（HBV）の遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在する。このため、HBV キャリアに副腎皮質ステロイドを投与すると血清 HBV-DNA 量が増加し、肝炎を発症することがある。また、副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬を投与した際にも、HBV に対する免疫応答が抑制されることで血清 HBV-DNA 量が増加するため、重症の肝炎を発症するリスクを考慮しなければならない。従って、HBV キャリアは無症候性、慢性肝疾患の何れの場合でも、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬を投与する際には核酸アナログを投与すべきであることが、消化器・肝臓内科の専門医の間ではコンセンサスになっている。

一方、HBs 抗原が陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体が陽性の症例は HBV の既往感染例であり、従来、HBV による肝炎の再発は生じないと考えられてきた。しかし、わが国で 1998 年以降に成人レシピエントに対する生体部分肝移植が普及すると、この考え方は大きく変貌した。HBs 抗体陰性レシピエン

トで HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植を実施し、術後に免疫抑制療法を開始すると、ほぼ全例で血清 HBV-DNA 量が高値となり、肝炎を発症することが明らかになった¹⁾。また、B 細胞リンパ腫の治療では、リツキシマブと副腎皮質ステロイドを併用したプロトコールが一般化している。リツキシマブは B 細胞数を減少させるため、HBs 抗体陽性の既往感染例に投与すると、その抗体価が徐々に低下し、副腎皮質ステロイド併用時にはウイルス血症を生じて、重症肝炎を併発する場合があることが報告された²⁾。

「HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性で HBV の既往感染と考えられる症例で、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、リツキシマブなどを投与した際に HBV-DNA が陽性化して発症する肝炎」をわが国では de novo 肝炎と称している。その実態に関しては、信州大学が中心となって全国調査を実施したが、通常の B 型急性肝炎に比して重症であり、劇症化する頻度も高率で死亡率が高いことが判明した³⁾。そこで、厚生労働省の特定疾患対策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（研究代表者：坪内博仁教授，鹿児島大学），肝炎等対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班（研究代表者：熊田博光院長。虎の門病院分院）が中心となって、その予防に関するガイドラインを作成した（参考資料-1）⁴⁾。

1. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-499.
2. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68-69.
3. Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Me* 2006; 45: 747-748.
4. 坪内博仁，熊田博光，清澤研道，持田 智，阪井田功，田中榮司，市田隆文，溝上雅史，鈴木一幸，與芝眞彰，森脇久隆，日比紀文，林 紀夫，國土典宏，藤澤知雄，石橋大海，菅原寧彦，八橋 弘，井戸章雄，滝川康裕，井上和明，桶谷 真，宇都浩文，中山伸朗，内木隆文，多田慎一郎，木曾真一，矢野公士，遠藤龍人，田中靖人，梅村武司，熊谷公太郎. 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.

3. 目 的

厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班が作成した「免疫抑制・化学療法で発症する B 型肝炎対策のガイドライン」は、高リスク群と考えられているリツキシマブ・副腎皮質ステロイド投与例以外の免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療例も対象としているが、その意義は不明である。

そこで、本研究ではリツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法をうける HBV 既往感染・キャリア例を対象に再活性化の実態を prospective 調査で解明することを目指す

血液、腎臓、リウマチ・膠原病、腫瘍内科などの診療分野で免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬を頻用する研究協力者を組織し、キャリア例および既往感染例を登録する。既往感染例では HBV-DNA を 1 ヶ月ごとに高感度 TaqMan-PCR 法で測定し、再活性化の頻度と治療法との関連を解析する。また、再活性化した既往感染例およびキャリア例はエンテカビルで治療し、その有効性を確認する。以上によって、ガイドラインの有用性を検証するとともに、再活性化例ではウイルス遺伝子の塩基配列を解析し、再活性化に関わるウイルス側要因も解明する。

4. 対象と方法

平成21年度は研究協力者による組織を確立し、更に症例の登録方法、検体の回収システム、個人情報の管理システムを確定する。また、研究協力者の全施設で倫理委員会の承認を得た上で、平成21年度中に準じ症例の登録を開始する。症例の登録は平成22年度にも継続し、平成22年度および平成23年度は追跡期間とする。

(1) 対象

血液、腎臓、リウマチ・膠原病、腫瘍内科の4領域で、新規に免疫抑制・化学療法を実施する患者のうち、HBVのキャリア例（HBs抗原陽性例）及び既往感染例（HBs抗原陰性例のうちHBc抗体ないしHBs抗体が陽性、ただしHBVワクチン接種によるHBs抗体単独陽性例は除く）。

4領域の担当班員（血液：別所，檀，腎臓：鈴木，浦，リウマチ・膠原病：三村，山本，腫瘍内科：佐々木，藤井）がそれぞれ研究協力者を組織する。各領域の組織は、新規に免疫抑制・化学療法を実施する患者数が年間500例、合計で2,000例になるように設定し、1年間の目標症例数はキャリア例が30例（1.5%）、既往感染例が500例（25%）を予定する。

なお、免疫抑制・化学療法に関しては、未治療例を原則とするが、再発例も当該治療が初回の場合には対象とする*。

* 対象となる例：

- ・ 副腎皮質ステロイド投与例に新たに抗リウマチ生物製剤や免疫抑制薬を投与する場合
- ・ First lineの化学療法後に再発して、second lineの治療を実施する場合

*** 対象とならない例：**

- ・ 多剤併用化学療法で2クール目の同一療法を実施する場合

なお、各領域で対象とする免疫抑制療法、化学療法の種類に関しては、当該領域の研究分担者が協議して決定し、第1回班会議で事務局および評価委員を担当する研究分担者の同意を得て以下のように決定した。なお、免疫・化学療法でも免疫機構への影響が軽微と考えられる治療法は対象から除外することになった。

<全診療科共通>

副腎皮質ステロイドは 0.5 mg/kg以上を2週間以上投与する症例。

<血液領域>

	対象とする	対象としない
急性骨髄性白血病	多剤併用化学療法	
急性リンパ性白血病	多剤併用化学療法	
慢性骨髄性白血病	移行期、急性期に対する多剤併用化学療法	
慢性リンパ性白血病	フルダラビンによる化学療法 多剤併用化学療法	
ホジキンリンパ腫	多剤併用化学療法	
非ホジキンリンパ腫	多剤併用化学療法	Rituximab 単独療法 Rituximab を含む化学療法
多発性骨髄腫	多剤併用化学療法 デキサメサゾン併用したボルテゾミブ療法、デキサメサゾン単独療法 MP（持続および間歇）療法	サリドマイド療法
同種幹細胞移植 (血縁、バンク、臍帯血) 自己幹細胞移植	RIST を含む移植前処置（前治療の有無を問わない）	
再生不良性貧血	ALG、CyA、PSL を用いた免疫抑制療法	蛋白同化ホルモン単独治療

骨髄異形成症候群	ALG、CyA、PSL を用いた免疫抑制療法 多剤併用化学療法	蛋白同化ホルモン単独治療
自己免疫性溶血性貧血	0.5mg/kg 以上の PSL を用いた治療	
特発性血小板減少性 紫斑病	0.5mg/kg 以上の PSL を用いた治療	
その他	ステロイドの大量長期投与を含む 治療 多剤併用化学療法	

<腎臓領域>

微小変化型ネフローゼ症候群，膜性腎症，巣状分節性糸球体硬化症，膜性増殖性糸球体腎炎，IgA腎症，急速進行性糸球体腎炎（MPO-ANCA関連腎炎）及びその他の腎疾患（膠原病など）で副腎皮質ステロイド薬 and/or シクロスポリン，ミゾリビン，エンドキサンなどを投与する症例

<リウマチ・膠原病領域>

関節リウマチ，膠原病，膠原病類縁疾患，血管炎症候群，その他免疫抑制療法を必要とする疾患で，中等量以上の副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬（関節リウマチに対するメトトレキサート治療を含む），抗リウマチ生物製剤（infliximab, etanercept, tocilizumab, adalimumab）を投与する症例

<腫瘍内科領域>

悪性腫瘍で以下のプロトコールによる化学療法を実施する症例。

1. PaclitaxelとDocetaxelを含むregimen
2. Fluorouracilの経静脈投与を含むregimen
3. S1, S2とCisplatinまたはCapecitabin
4. Anthracycline系抗悪性腫瘍薬を含むregimen
5. Platiumを含むregimen

	対象とする	対象としない
頭頸部癌	化学放射線療法と化学療法	経口抗がん剤による化学療法

乳癌	標準的な化学療法	内分泌療法、ハーセプチン療法単独
肺癌	標準的な化学療法	分子標的薬による薬物療法
食道癌	標準的な化学療法、化学放射線療法	
胃癌	標準的な化学療法	経口抗がん剤単独での化学療法
膵癌	標準的な化学療法	経口抗がん剤単独での化学療法
大腸癌	標準的な化学療法	経口抗がん剤単独での化学療法
胚細胞腫	標準的な化学療法	

(2) 登 録

- 1) 研究分担者、協力者は対象例に文書によって説明し、文書による同意を得た後に、必要事項を事務局に登録する。登録に際しては匿名化した情報を所定の用紙に記入し（参考資料-1）*、Faxで送信する。

* 症例の匿名化には、登録時の「検体依頼書」（参考資料-2）に記載されている「アルファベット付き数字」を「匿名化ID」をして利用する。また、症例を登録する当該施設は、任意のアルファベット文字列を「患者識別記号」を設定する。「症例登録票」には「匿名化ID」と「患者識別記号」をともに記載して、事務局にFaxで連絡する。

- 2) 事務局は「症例登録票」を送られてきたら、同用紙の付帯情報（ウイルスマーカー、疾患と治療計画、同種治療の履歴など）に関して、必要に応じて当該領域の研究分担者に連絡し、登録が適正であるかどうかを判断する。適正の場合は登録情報をBMLに連絡し、BML担当者が検体回収に当該施設を訪問する。各施設では「検体依頼書」にも「患者識別記号」も記入して、検体とともにBML担当者に提出する。

- 3) 同一症例の検体を再度BMLに提出する際の「検査依頼書」には、登録時と別の「アルファベット付き数字」が印刷されている。このため、これら2回目以降の「検査依頼書」には登録時に決定した「患者識別記号」を記入することで、事務局およびBMLは同一症例であることを確認する。なお、2回目以後の検査に関しては、当該施設が直接BMLに検体の回収を依頼する。

(3) 研究方法

A. キャリア例

- 1) 免疫抑制・化学療法開始前の血清検体採取

HBV-DNA量（リアルタイム法：TaqMan法），HBs抗原・抗体，HBe抗原・抗体，HBc抗体，pre-core/core promoter変異（以上は保険診療）

Genotype，ポリメラーゼ領域の変異（INVADER法）（以上はBMLに委託）

保存血清（事務局保管）

- 2) Entecavirによる予防投与をガイドラインに従って実施する（保険診療）。
- 3) 治療中及び免疫抑制・化学療法終了後はHBV-DNA量，HBe抗原・抗体を1ヶ月ごとに測定する（保険診療）。
- 4) Entecavirの中止はHBe抗体陽性，HBV-DNA検出感度未満が6か月以上継続した場合に考慮し，中止後はHBV-DNA量，HBe抗原・抗体を2週ごと16週まで，その後は1年まで1ヶ月ごとに測定する（保険診療）。なお，中止後にHBV-DNA量が増加する場合はentecavirの再開を考慮する。
- 5) 全経過を通じて2ヶ月ごとに血清を保存する（事務局保管）。

B. 既往感染例

- 1) 治療開始前の血清検体採取：

HBs抗原・抗体，HBc抗体（以上は保険診療）

HBV-DNA量（リアルタイム法：aqMan法）（BMLに委託）

保存血清（事務局保管）

- 2) 治療開始時から1ヶ月ごとにHBV-DNA量を測定し（BMLに委託），2ヶ月ごとに血清を保存する（事務局保管）。

- 3) **HBV-DNA量が「2.1 Log IU/mL未満であるが，シグナルが検出された場合」は血清検体を採取するが，entecavirは投与しないで，経過観察（1ヶ月ごとのHBV-DNA測定）を継続する。**その際の血清検体採取：

HBs抗原・抗体，HBe抗原・抗体，HBc抗体，HBV-DNA量，pre-core/core promoter変異，genotype，

ポリメラーゼ領域の変異（INVADER法）（以上はBMLに委託）

保存血清（事務局保管）

- 4) **HBV-DNA量が定量検査で測定可能になった時点（2.1 Log IU/mL以上）で，血清を採取するとともにentecavirの投与を開始する（保険診療）。**調査票はエンテカビル投与例に移る。その際の血

清検体採取：

HBs抗原・抗体，HBe抗原・抗体，HBc抗体，HBV-DNA量，pre-core/core promoter変異，（以上は保険診療）

genotype，ポリメラーゼ領域の変異（INVADER法）（以上はBMLに委託）

保存血清（事務局保管）

注：「検出」となった症例はデータの詳細を事務局担当に研究分担者で評価する。Genotypeおよびpre-core/core promoter変異など成績を基に，その後の検査計画（HBV-DNA測定の間隔など）に関して，変更を連絡する場合がある。

5) 免疫抑制・化学療法が終了した12ヶ月後までは経過観察を継続し，この時点でHBV-DNAが「検出されず」の場合は終了する。

注：登録後に再治療を実施する場合は，初回治療との間隔が12か月以内なら経過観察を継続し，最終の治療から12ヶ月後まで経過した時点で終了する。

(4) 事務局および研究分担者の業務分担（図1）

検査データの前方視的監視

- 1) BML で測定した HBV-DNA 量などの成績は事務局に報告され，その成績を事務局および当該領域の研究分担者が監視する。
- 2) 既往感染例で HBV-DNA が検出された場合は，事務局は当該施設で核酸アナログ製剤が適正に投与されたかどうかを確認する。
- 3) キャリア例に関しては，事務局は3か月ごとに当該施設に連絡し，その間の臨床経過を確認し，必要に応じて調査用紙に記入，事務局への返送を依頼する（参考資料-3）。

付帯情報の管理

- 1) 登録症例の付帯情報は研究協力者が匿名化した上で所定の用紙に記入して事務局に送る。
- 2) 事務局では，登録症例情報，付帯情報一覧，BML からの検査結果など全情報を匿名下に管理

し、評価委員会および当該領域の研究分担者に必要な情報を提供する（参考資料-）。

成績の解析と治療への介入（助言）

- 1) 事務局および評価委員会は entecavir 開始例の全症例の経過を、付帯情報一覧を基に 3 か月ごとに検討し、必要に応じて保存血清によるウイルス遺伝子解析の適応を決定する。また、当該研究協力者に抗ウイルス療法に関する助言を行う。
- 2) HBV 再活性化を生じた症例および評価委員会が選択した症例のウイルス遺伝子の全塩基配列を解析する。また、事務局および評価委員会はウイルス遺伝子の解析結果をもとに当該研究協力者に抗ウイルス療法に関する助言を行う。
- 3) 保存血清は研究終了 5 年後まで埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科に凍結保存し、B 型肝炎ウイルスに関連した検査にのみ利用する。他の目的で利用する場合は新たに研究計画書、説明同意文書を作成し、埼玉医科大学および当該患者の施設における倫理委員会で審査を行った後に、文書による同意を得ることとする。研究終了 5 年後には、保存検体に匿名化して記載された連絡番号を削除し、埼玉医科大学病院の医療用検体と同様に破棄する。

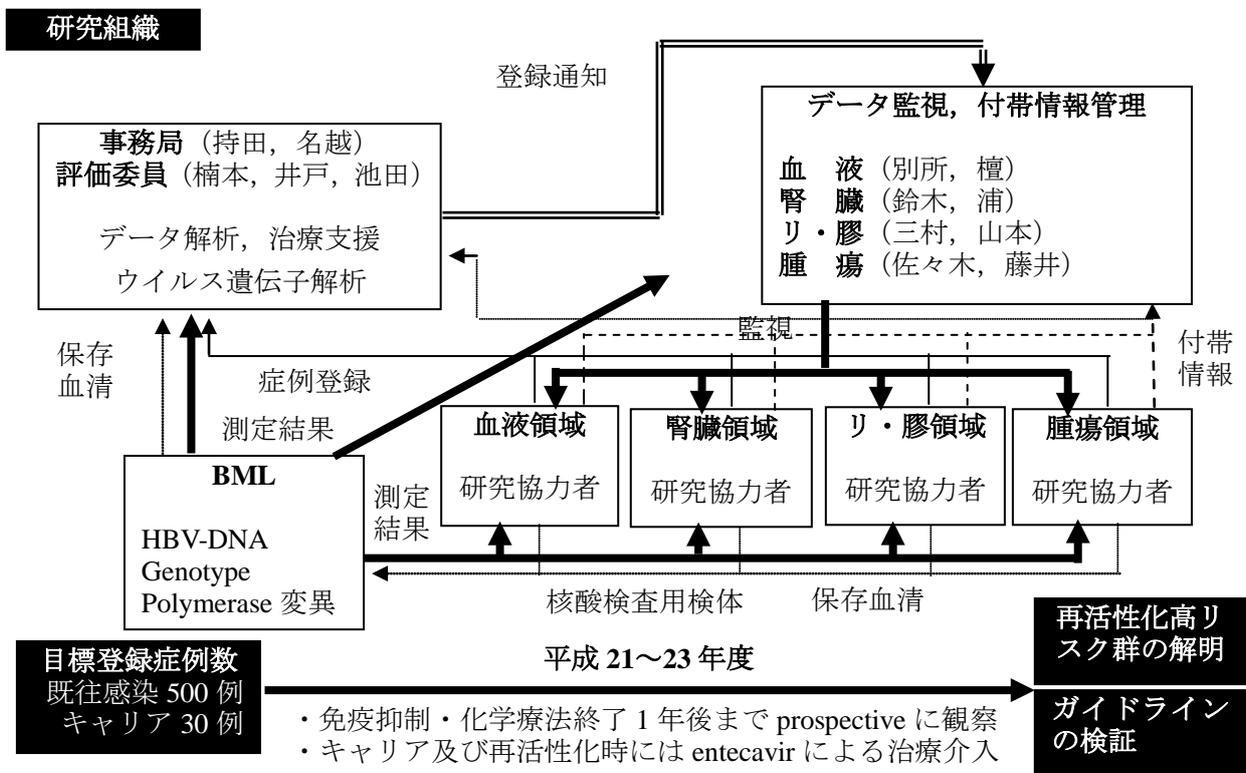


図 1. 研究組織と計画の概要

5. 研究等における医学倫理的配慮について

(1) 研究などの対象となる個人の人権の擁護

研究への参加に関しては、自由意志による同意を対象者本人より文書で取得する。各協力施設で採取した血液検体および付帯情報は同施設の個人情報管理責任者の指示の基に担当医が連結匿名化し、事務局と BML に発送するため、提供者の個人情報は保護される。なお、匿名化に際しては BML 提出用紙に記載された「患者匿名化 ID」と各施設で任意に設定した「患者識別記号」を用いる。成績を学会及び論文等に発表する場合も個人情報を守秘する。

(2) 対象者に理解を求め同意を得る方法

対象者に対して文書を用いて研究内容の十分説明し（参考資料-4,5）、文書による同意を得る（参考資料-6,7）。なお、治療に同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合も随時これを撤回できることを説明文書に明記した。同意書は各協力施設の該当診療科に保管する。

(3) 研究等によって生ずる個人への利益および不利益、危険性

HBV の既往感染者に対して免疫抑制・化学療法を実施する際には、厚生労働省研究班のガイドラインに従って、血清 HBV-DNA の測定を毎月行う必要があるが、これら検査は保険診療の適応外である。このため検査費用は各診療施設の負担になるため、ガイドラインに従った診療は大部分の施設では実施されていないのが現状である。本研究に協力した場合は、検査費用には研究費が充当されるため、参加者は本人ないした病院の負担なく、HBV の再活性化に注意した安全な診療を受けることができる。また、HBV キャリアの場合も、genotype、ポリメラーゼ領域の薬物耐性変異など保険適応外の検査を、研究費を充当して実施することが可能である。更に、これら情報および調査用紙に記載された情報は匿名化された上で事務局およびこれに関与する分担研究者が管理するため、抗ウイルス療法に関して肝臓病専門医の立場での助言を受けることが可能であり、研究に協力する対象の得る利益は大きい。

一方、対象となる症例は HBV-DNA などのウイルス検査および保存血清に際して血液検体を提供することになるが、その量は少量であり、通常診療における採血と同時に採取するため、危険は軽微であると考えられる。

(4) 医学上の貢献の予測

免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬は様々な診療科で頻用されている。一方、これら治療を受ける主たる年齢層である50歳以上のHBV既往感染率はわが国では25%を上まわる。レコメンデーションはその全例でHBV-DNAを1ヶ月ごとに測定することを提唱したが、これに伴う医療経済的負担は膨大である。本研究で再活性化の実態が明らかになれば、これによってHBV-DNAを測定する症例を絞り込むことができる。本研究は医療費削減に直結し、社会的意義は大きい。

(5) 利益相反に関して

本研究では研究代表者が核酸アナログ製剤の製造、販売会社の間で利益相反(COI)が発生するため、その旨を埼玉医科大学COI管理委員会に申請してしている。

(6) その他

被験者に対する謝金の支払いはない。なお、再活性化例やキャリア症例が核酸アナログ製剤を投与される場合は、同薬物による有害事象が生じる可能性があるが、この際の診療は保険適応に沿って実施されるため、通常のB型慢性肝炎の場合と同等な条件での保証が担保される。

6. 連絡先など

事務局：埼玉医科大学 消化器内科・肝臓内科（名越 澄子）Tel&Fax：049-276-1198

BML：検査本部，特殊分析部（山口 敏和）Tel：049-232-0440，Fax：049-232-5480

国立大学附属病院長会議UMIN臨床試験登録システム：<http://www.umin.ac.jp/>

研究協力施設（平成22年4月1日までに倫理委員会の承認を得た施設）

手稲溪仁会病院総合内科，旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科，岩手医科大学血液・腫瘍内科，秋田大学第三内科，自治医科大学臨床腫瘍科，同血液科，同アレルギー・リウマチ科，群馬大学血液内科，同腎臓・リウマチ内科，筑波大学血液内科，同膠原病リウマチアレルギー内科，埼玉医科大学病院血液内科，同リウマチ・膠原病科，同腎臓内科，埼玉医科大学国際医療センター腫瘍内科，同造血器腫瘍科，埼玉医科大学総合医療センター血液内科，埼玉県立がんセンター血液内科，日本医科大学血液内科，東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科，武蔵野赤十字病院血液・腫瘍内科，都立駒込病院化学療法科，同血液内科，同肝臓内科，東京電力病院内科，名古屋市立大学血液・腫瘍内科，愛

知県厚生農業協同組合連合会江南厚生病院血液・腫瘍内科，神戸大学リウマチ科，産業医科大学膠原病リウマチ内科，国立病院機構九州がんセンター血液内科，佐賀大学血液・呼吸器・腫瘍内科，佐世保市立総合病院内科，鹿児島大学血液・膠原病内科，NTT 東日本関東病院血液内科，獨協医科大学越谷病院内科，滋賀県立成人病センター血液・腫瘍内科，三重大学血液内科，福井大学血液・腫瘍内科，長崎大学第一内科，京都大学免疫・膠原病内科

以上