



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1555号
学位記番号	第1110号
氏名	松居 剛志
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients With Undetectable HBsAg Undergoing Chemotherapy for Malignant Lymphoma or Multiple Myeloma (悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に対する化学療法施行のHBs抗原陰性患者におけるHBV再活性化対策) Journal of Medical Virology Vol.85:P1900-1906, 2013
論文審査担当者	主査： 飯田 真介 副査： 城 卓志, 田中 靖人

論文内容の要旨

【背景・目的】 B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化は血液疾患に対する全身化学療法の合併症として近年注目されている。HBV 感染には様々な病期・病態があり、血清マーカーを組み合わせ用いることによってそれらを診断することができる。HBV 血清マーカーの一つである HBs 抗体の存在は一般的に HBV 既往感染や HBV に対するワクチンにより抗体獲得が成功したことを意味している。更に HBe 抗体は HBV 急性感染で症状の出現とともに出現し、その後抗体陽性は一生持続する。これまでは、このように HBs 抗原が陰性化し、HBs 抗体と HBe 抗体が陽性であれば体内から HBV が消失したと考えられていた。しかしながら、近年、血中 HBs 抗原や HBV DNA は陰性となっても、covalently closed circular DNA (ccc DNA) が何年にもわたり肝細胞核内で存在し続けることがわかっている。健常人での宿主免疫は HBV 増幅を制御することは可能であるが、免疫抑制剤やリツキシマブのようなモノクローナル抗体を用いた患者では複製を制御できないこともある。それゆえ、HBV 再活性化は HBs 抗原陽性の全身化学療法を施行される患者のみではなく、HBV 既感染の患者にも生じうる。悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などの疾患や、リツキシマブ、ステロイドなどの薬剤でのリスクファクターは報告されているもののいまだ不明な点も多い。本研究の目的は、悪性リンパ腫と多発性骨髄腫に対する化学療法を施行された HBs 抗原陰性患者での HBV 再活性化の頻度やリスクファクターを前向きに検討することである。

【方法】 対象は 2007 年から 2010 年までに化学療法を施行された HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫と多発性骨髄腫の患者 109 例。年齢の中央値は 69 歳であり、原疾患として 96 例が悪性リンパ腫、13 例が多発性骨髄腫の疾患を有していた。治療前に HBs 抗体と HBe 抗体を測定し、化学療法中から終了後まで HBV DNA が毎月測定した。HBV 再活性化は HBV DNA がシグナル陽性以上へ増加することと定義し、ALT の正常上限 3 倍以上を連続 2 回以上認め、更に他の肝障害の原因が否定された場合を HBV 再活性化による肝炎と定義した。

【結果】 対象患者 109 例中、42 例(38.5%)が HBs 抗体陽性、59 例 (54.1%) が HBe 抗体陽性であり、HBs 抗体と HBe 抗体ともに陽性の患者が 39 例 (35.7%) であった。109 例中 4 例(3.7%) が HBV 再活性化をきたした。HBe 抗体陰性の患者 50 例では HBV 再活性化は認めず、HBV 再活性化をきたした 4 例はいずれも HBe 抗体陽性であった (4/59; 6.8%)。HBe 抗体陽性、HBs 抗体陰性の患者 20 例中 HBV 再活性化率は 3 例(15%)と高率であった。再活性化を認めた 4 例の原疾患はすべて悪性リンパ腫であり、リツキシマブとステロイドを含んだ化学療法が施されていた。4 例中 3 例は化学療法中に、1 人はリツキシマブの維持療法後に再活性化をきたした。HBV 再活性化を認めた症例は、認めなかった症例に比し化学療法施行前の末梢血におけるリンパ球数が低値であった。ROC 解析により化学療法前のリンパ球数 860/ μ l が最もよいカットオフ値と算出された。また、HBV 再活性化をきたした 4 例中 2 例に核酸アナログが投与され HBV 再活性化による肝炎を起こすことはなく、また、残りの 2 例では核酸アナログは投与しなかったものの HBV DNA は陰性化した。HBV 再活性化をきたした 4 例では原疾患への化学療法を計画通り遂行することが可能であった。

【結語・考察】 これまで、宿主の血液指標上のリスクファクターに対する報告はなく、我々の今回の検討により化学療法前の末梢血リンパ球数低値が HBV 再活性化のリスクであることが示されたが、治療中あるいは治療後のリンパ球数との関連性は認められなかった。このことから治療前のリンパ球数と HBV 再活性化には何らかの関連があると思われ、HBV 感染に関連する cytotoxic T lymphocytes (CTL)などの関与も推測されるが、これらを証明するには更なる大規模な臨床的ないし基礎研究が必要と思われる。また、化学療法中は血中 HBV DNA を定期的に測定

することにより、**HBV** 再活性化の早期診断・肝炎の発症予防が可能であり、原疾患の化学療法を安全に遂行することができた。以上より、**HBV** 再活性化の肝炎を予防するために化学療法を施行中または施行後の患者では **HBV DNA** の定期的なモニタリングが重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化は血液疾患に対する全身化学療法の合併症としてよく知られている。悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などの疾患や、リツキシマブ、ステロイドなどの薬剤でのリスクファクターは報告されてきているもののいまだ不明な点も多い。本研究の目的は悪性リンパ腫と多発性骨髄腫に対する化学療法施行のHBs抗原陰性患者でのHBV再活性化の頻度やリスクファクターを前向きに検討することとしている。対象は2007年から2010年までに化学療法を施行されたHBs抗原陰性の悪性リンパ腫と多発性骨髄腫の患者109人。治療前にHBs抗体とHBc抗体が測定され、化学療法中から化学療法後までHBV DNAが毎月測定された。HBV再活性化はHBV DNAがシグナル陽性以上と定義した。対象患者109人中、42人(38.5%)がHBs抗体陽性、59人(54.1%)がHBc抗体陽性であり、HBs抗体とHBc抗体ともに陽性の患者が39人(35.7%)であった。109例中4人(3.7%)がHBV再活性化をきたした。HBV再活性化をきたした4症例はいずれもHBc抗体陽性患者であった

(4/59;6.8%)。HBc抗体陽性、HBs抗体陰性の患者20人中でのHBV再活性化率は3人(15%)と高率であった。再活性化を認めた4人の原疾患はすべて悪性リンパ腫でリツキシマブとステロイドを含んだ化学療法が施されていた。4人中3人は化学療法中に、1人はリツキシマブの維持療法後に再活性化をきたした。HBV再活性化を認めた症例は、認めなかった症例に比し化学療法施行前の末梢血におけるリンパ球数が低値であった。ROC解析により化学療法前のリンパ球数860/ μ lが最もよいカットオフ値と算出された。また、HBV再活性化をきたした4症例中2例に核酸アナログが投与されHBV再活性化による肝炎を起こすことはなく、また、残りの2例では核酸アナログは投与しなかったもののHBV DNAは陰性化した。今回の検討により化学療法前の末梢血リンパ球数低値がHBV再活性化のリスクということが判明した。このことから治療前のリンパ球数とHBV再活性化とは何らかの関連があると思われ、HBVに関連するcytotoxic T lymphocytes(CTL)などの関与も推測されるが、これらを証明するには更なる大規模な研究や基礎研究が必要と思われる。

審査委員会では、主査の飯田教授より「通常測定する血清中のHBV DNAの存在様式」、「HBV再活性化した症例でHBV DNAが自然低下する機序」、「リツキシマブ以外に注意を要する薬剤」また、「超高感度HBs抗原測定の臨床的意義」などについて計10項目の質問があった。第一副査の城教授より「HBVのほかにも再活性化が問題となるウイルスがないか」、「新しい分子標的薬や免疫抑制剤が次々に開発されているが注意すべき薬剤はどの程度あるのか」、「どのようなリンパ球が関与しているのか」さらに「肝生検によりHBV cccDNAを測定することにより治療の指標とはならないか」など計15項目の質問があった。また、指導教授である第二副査の田中教授より、「抗CCR4抗体や抗PD-1抗体が重症肝炎を起こしやすい理由」や「現段階でのHBV創薬について」の質問があったが、いずれも良好な回答が得られ、本論文について十分に理解しているとともに、専攻分野（ウイルス学）に関する知識を習得しているものと判断した。本研究結果により化学療法前のHBV再活性化のリスク要因として末梢血リンパ球数低値が判明し、化学療法前にHBVの再活性化しやすい症例を見極めるといふ点で臨床的に意義のある研究と考えられた。よって本論文の著者には博士（医学）の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 飯田真介

副査 城 卓志、田中靖人