

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591428

研究課題名(和文) がん化学療法後のB型肝炎ウイルス再活性化のリスク因子および発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Risk factor and mechanism of reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy

研究代表者

楠本 茂 (Kusumoto, Shigeru)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：90423855

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：がん化学療法後のB型肝炎ウイルス再活性化は、ベースライン(治療前)HBs抗原陽性例だけでなく、HBs抗原陰性例のうちHBc抗体陽性もしくはHBs抗体陽性の既往感染例においても発症し、致命的となる合併症である。本研究において、免疫を賦活する作用を有する分子標的治療においては、HBs抗原陽性例に対する予防投与をしていても劇症肝炎による死亡が起こりうるということが明らかになった。また、リツキシマブ治療を行うB細胞リンパ腫ではなく、T細胞リンパ腫においてもHBV再活性化は起こりうるということが明らかになった。今後、新しい分子標的治療薬の導入により、HBV再活性化リスク分類が変化する可能性に留意すべきである。

研究成果の概要(英文)：Reactivation of hepatitis B virus is a potentially fatal complication following systemic chemotherapy. HBV reactivation may occur not only in patients with seropositive for HBsAg, but also in patients with seropositive for anti-HBc and/or anti-HBs (HBV resolved infection). This study demonstrated that if a potentially immune-enhancing drug is used for HBsAg-positive cancer patients with high HBV DNA levels, HBV reactivation-related death may occur despite antiviral prophylaxis before hepatitis onset. This study also showed that HBV reactivation may occur not only in patients with B-cell lymphoma who received rituximab-containing chemotherapy, but also with T-cell lymphoma. In near future, new molecular target drugs may change the risk of HBV reactivation.

研究分野：血液・腫瘍内科学

キーワード：B型肝炎ウイルス再活性化

1. 研究開始当初の背景

がん化学療法後の B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は、ウイルス因子と宿主因子のバランスに依存している。がん化学療法前 (ベースライン) の HBV 感染状態を反映するサロゲートマーカーとしての HBs 抗原、HBV-DNA 量、HBc 抗体、HBs 抗体などが、HBV 再活性化と関連するリスク因子として報告されている。一方、がん化学療法後の免疫抑制の強さおよび期間と関連する治療内容として、ステロイドを含む化学療法、リツキシマブ (抗 CD20 モノクローナル抗体) + ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植療法が高リスク群とされている (Kusumoto S, et al Int J Hematol 2009, J Gastroenterol 2010)。

とくに、リツキシマブ投与例における HBV 再活性化例の本邦発症報告集計においては、劇症化割合、死亡割合ともに HBs 抗原陰性例 (既往感染例) において高率であることが報告されている (Kusumoto S, et al Int J Hematol 2009)。申請者らは、平成 20 年度から厚生労働省研究班 (研究代表者: 楠本茂) による全国多施設共同前方視的臨床研究を開始 (68 施設参加) し、平成 23 年 8 月 10 日時点で 275 例の症例登録を得て、世界に先駆けて、HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の有用性、安全性の検証を行ってきた (UMIN000001299)。

さらに、HBV 再活性化の問題はリツキシマブ治療後の悪性リンパ腫に限らず、白血病、骨髄腫 (Yoshida T et al, Int J Hematol 2010, Sugauchi F et al, J Med Virol. 2011) などの造血器腫瘍に加え、TNF 阻害薬を使用する自己免疫疾患や長期期間の免疫抑制剤を併用する臓器移植においても留意すべき状況となっている。本研究による HBV 再活性化のリスク因子および発症メカニズムの解明は、ハイリスク群の絞り込みにつながることで期待され、より効率的な再活性化対策法の確立につながることで期待できる。

2. 研究の目的

がん化学療法後の B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は致死的となりうる合併症であり、その標準的対策法の確立は急務の課題である。申請者らは厚生労働省研究班による全国多施設共同臨床研究により HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の有用性・安全性を検証してきた。同定された HBV 再活性化関連リスク因子に関するレトロスペクティブ研究および末梢血を用いた HBV-特異的 cytotoxic T-cell (CTL) による細胞性免疫および液性免疫の標準的評価法の確立を目指したプロスペクティブ研究を行う。さらに、HBV 再活性化に関連するリスク因子および発症メカニズムの解明により、革新的対策法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

がん化学療法後の HBV 再活性化に関するリスク因子および発症メカニズムの解明を目指し、ベースライン時の HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、HBV-DNA 定量検査、患者背景、がん治療レジメン、再活性化、breakthrough hepatitis につき、レトロスペクティブに調査する。

また、HBV 既往感染例を対象とし、がん化学療法前の末梢血リンパ球を用いて、HBV 特異的 CTL assay を行い、抗原刺激の有無によるテトラマー陽性細胞比率を評価する。機能解析として細胞内 IFN- stain や ELISPOT assay を検討する。プロスペクティブに HBV 特異的 CTL assay を行い、がん化学療法に伴う細胞性免疫および液性免疫の変化を評価する。治療前 HBV 感染状態のサロゲートマーカーとしての HBV 特異的 CTL assay の意義およびがん化学療法後の細胞性免疫状態の変化を反映するマーカーとしての同 assay の意義を評価する。

4. 研究成果

造血幹細胞移植治療における HBV 再活性化について：

2005 年～2013 年までに当院にて造血幹細胞移植を施行した HBV 既往感染例 29 例中 8 例 (27.6%) において HBV 再活性化を認め、移植から再活性化までの期間中央値は 375 日 (範囲、113-1382) そのピーク HBV DNA レベルの中央値は 3.3 log コピー/mL (範囲、<2.1-8.6)であることを明らかにした。再活性化 8 例中 7 例は肝炎を発症しなかったが、1 例は劇症肝炎で死亡した (HBV DNA モニタリング未施行例であった) (Masuda A et al, 第 76 回日本血液学会学術集会 (大阪) 2014 年 11 月、口演発表)。

成人 T 細胞白血病リンパ腫治療における HBV 再活性化について：

T 細胞リンパ腫における HBV 再活性化のエビデンスは十分ではない。我々は、T 細胞リンパ腫のうち、成人 T 細胞リンパ腫・白血病 (ATL) に着目して HBV 再活性化について後方視的に検討した。

1) 尼崎中央病院と名古屋市立大学の共同研究において、治療前 HBs 抗原陽性かつ再発 CCR4 陽性 ATL にエンテカビル予防投与しながら、CCR4 モノクローナル抗体、モガムリズマブ単独治療を行ったところ、劇症肝炎にて死亡したことを報告した。制御性 T 細胞を抑制し、HBV 特異的 CTL の誘導によって、強い免疫応答による肝炎が劇症化に関連していることを示唆する症例報告であり、がん免疫療法を考える上で、示唆に富む臨床経過であった (Ifuku H et al, Hepatol Res. 2015 Mar 9. in press)。

2) 名古屋市立大学病院にて 2005 年から 2013 年までに当院で診療した、HBV 既往感染歴を有する ATL33 例を対象とし、HBV-DNA モニタ

リング下にて 11.5%の HBV 再活性化を認め、いずれも肝障害を呈することなく、経過したことを報告した (Totani H et al, Int J Hematol. 2015 ;101:398-404.)

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1) Ifuku H, Kusumoto S, Tanaka Y, Totani H, Ishida T, Okada M, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Iida S. Fatal reactivation of hepatitis B virus infection in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. Hepatol Res. 2015 Mar 9. doi: 10.1111/hepr.12513. [Epub ahead of print]

2) Totani H, Kusumoto S, Ishida T, Masuda A, Yoshida T, Ito A, Ri M, Komatsu H, Murakami S, Mizokami M, Ueda R, Niimi A, Inagaki H, Tanaka Y, Iida S. Reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection in adult T-cell leukemia-lymphoma patients with resolved HBV infection following systemic chemotherapy. Int J Hematol. 2015 Apr;101(4):398-404. doi: 10.1007/s12185-015-1750-z. Epub 2015 Jan 30.

3) Takahashi H, Ikeda M, Kumada T, Osaki Y, Kondo S, Kusumoto S, Ohkawa K, Nadano S, Furuse J, Kudo M, Ito K, Yokoyama M, Okusaka T, Shimoyama M, Mizokami M. Multicenter cooperative case survey of hepatitis B virus reactivation by chemotherapeutic agents. Hepatol Res. 2015 Jan 27. doi: 10.1111/hepr.12496. [Epub ahead of print]

4) Kusumoto S, Tobinai K. Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2014 Dec 5;2014(1):576-83. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.576. Epub 2014 Nov 18.

5) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Strategy for preventing hepatitis B reactivation in patients with resolved HBV infection following rituximab-containing chemotherapy. Hepatology. 2014 Aug;60(2):765-6. doi: 10.1002/hep.26963. Epub 2014 Jun 18.

6) Nakano N, Kusumoto S, Tanaka Y, Ishida T, Takeuchi S, Takatsuka Y, Akinaga S, Mizokami M, Ueda R, Utsunomiya A. Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. Hepatol Res. 2014 Mar;44(3):354-7. doi: 10.1111/hepr.12117. Epub 2013 Apr 18.

7) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Is antiviral prophylaxis necessary to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients with HBV-resolved infection receiving rituximab-containing chemotherapy? J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4480. doi: 10.1200/JCO.2013.52.1278. Epub 2013 Nov 12.

[学会発表](計 3 件)

1) 増田有彩、楠本茂、戸谷治仁、吉田嵩、成田朋子、正木彩子、伊藤旭、李政樹、石田高司、小松弘和、新実 彰男、田中靖人、飯田真介

発表演題：HBV 既往感染患者における造血幹細胞移植後の HBV 再活性化のリスク

学会等名：第 76 回日本血液学会学術集会 OS-2-52

発表年月日：平成 26 年 11 月 1 日

発表場所：大阪国際会議場 (大阪市)

2) 戸谷治仁、楠本茂、石田高司、伊藤旭、李政樹、小松弘和、上田龍三、田中靖人、新実 彰男、飯田真介

発表演題：B 型肝炎ウイルス(HBV)既往感染を有する成人 T 細胞白血病/リンパ腫患者における HBV 再活性化の後方視的研究

学会等名：第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会 O2-7-3

発表年月日：平成 26 年 7 月 18 日

発表場所：福岡国際会議場 (福岡市)

3) 鈴木奈々、楠本茂、李政樹、伊藤旭、石田高司、小松弘和、新実 彰男、田中靖人、飯田真介

発表演題：HBs 抗体単独陽性例からの B 型肝炎ウイルス再活性化を認めた多発性骨髄腫の 1 例

学会等名：第 221 回日本内科学会東海地方会

発表年月日：平成 25 年 10 月 27 日

発表場所：岐阜市文化センター (岐阜市)

6 . 研究組織

(1)研究代表者 楠本茂 (KUSUMOTO SHIGERU)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
研究者番号：90423855

(3)連携研究者 田中靖人(TANAKA YASUHIITO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号： 90336694