

第42回国臨協関信支部学会 部門分科会 血清部門

免疫抑制・化学療法により 発症するB型肝炎対策



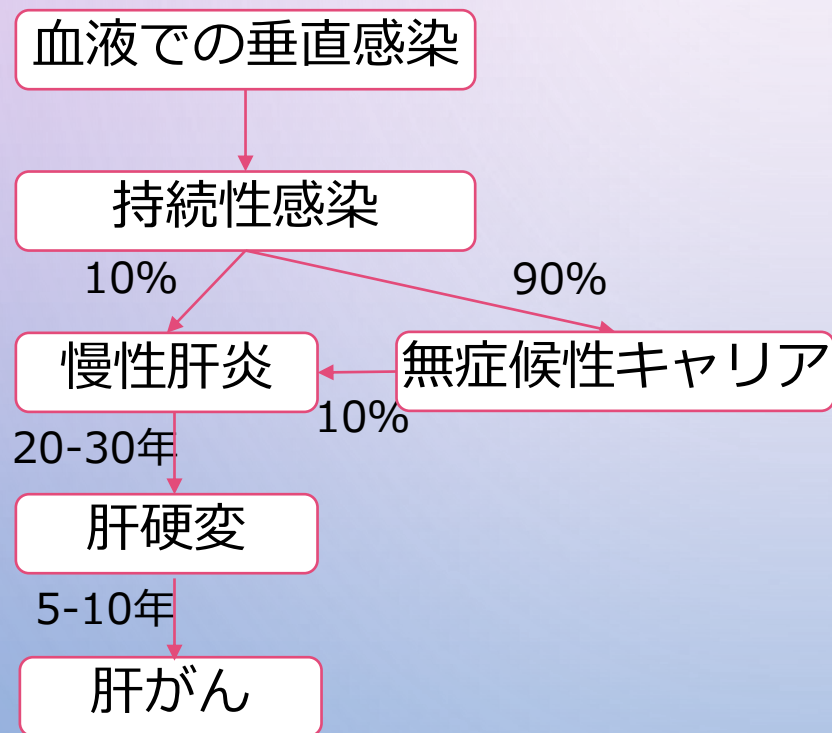
NHO 高崎総合医療センター

田中 暁人

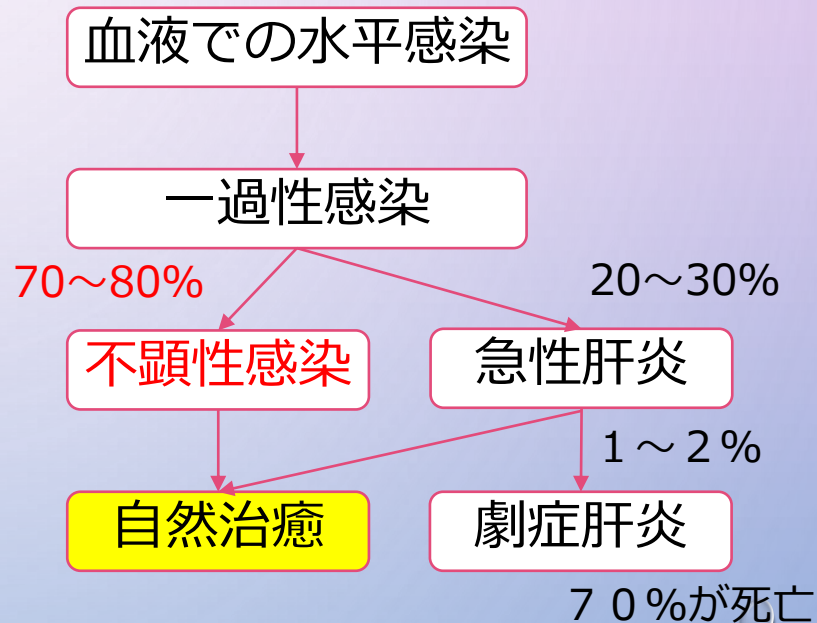
1.B型肝炎について

B型肝炎ウイルスの感染経路と経過

出産・幼児の場合



成人の場合



成人してからの感染の場合、多くは不顕性感染として終息する

オカルトHBV感染とde novo 肝炎

オカルトHBV感染の定義

血中HBs抗原陰性者におけるHBV感染者（血中HBV-DNA
または細胞内HBV-DNAが陽性）

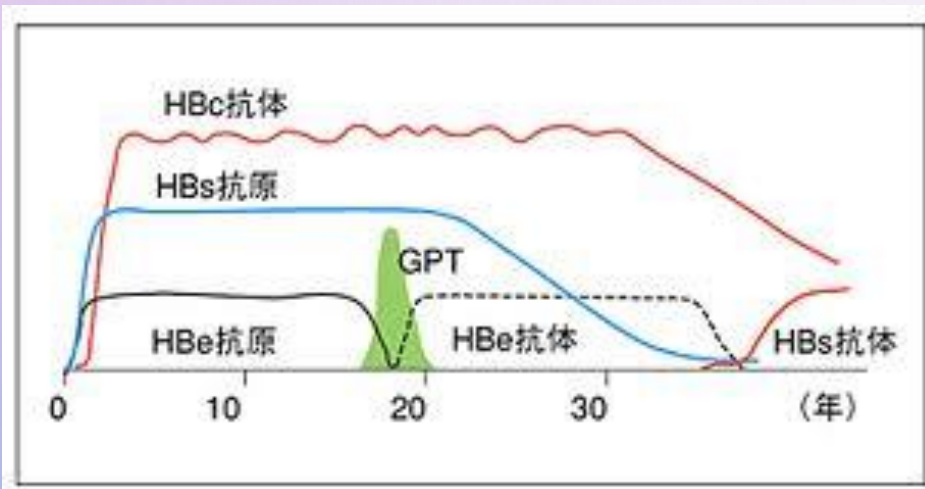
免疫抑制・化学療法

de novo 肝炎の定義

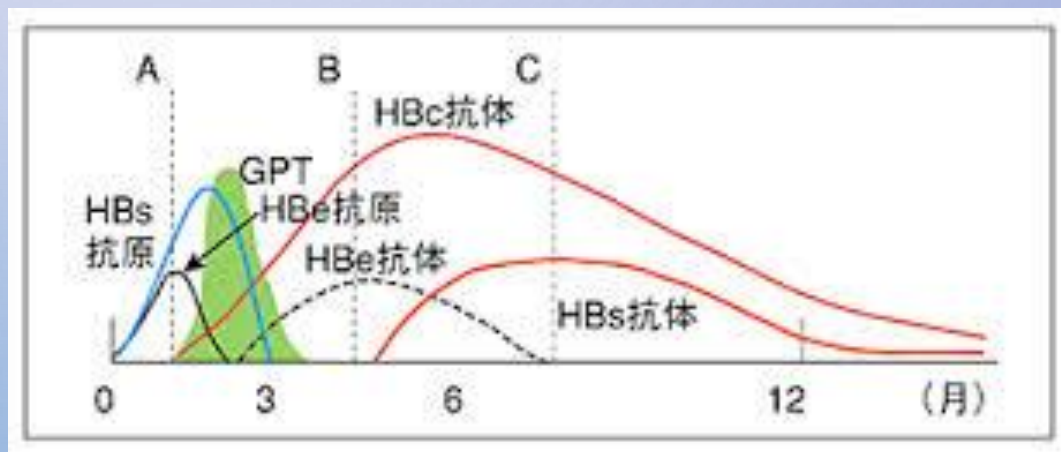
宿主免疫機能低下時に肝障害を伴うHBV増殖の再燃

HBV各種マーカーの推移

キャリアの経過



急性肝炎の経過



悪性リンパ腫 治療薬副作用 8人死亡

日経2006年12月22日

厚生労働省は21日、悪性リンパ腫の治療薬「リツキシマブ」（一般名・リツキサン）の副作用で2年間にB型肝炎ウイルス（HBV）の感染者8人が劇症肝炎などで死亡したと発表した。

同省は製薬会社に対し、同薬の添付文書の警告欄に【HBV感染者で死亡報告例】との項目を追加するよう指導。【HBV感染者への使用の際は肝機能などで十分に患者の状態を観察してほしい】としている。

悪性リンパ腫 治療薬副作用、8人死亡

厚生労働省は二十一日、悪性リンパ腫の治療薬「リツキシマブ」（一般名・リツキサン）の副作用で二年間にB型肝炎ウイルス（HBV）の感染者八人が劇症肝炎などで死亡したと発表した。

同省は製薬会社に対し、同薬の添付文書の警告欄に「HBV感染者で

死亡報告例」との項目を追加するよう指導。「HBV感染者への使用の際は肝機能検査などで十分に患者の状態を観察してほしい」としている。リツキシマブは二〇〇一年九月に発売され、年間延べ一万余人が使用。免疫抑制効果のためHBV感染者に投与された場合は肝炎が悪化し、劇症肝炎や肝不全になるケースがある。

リウマチ・がん治療薬で B型肝炎 18人死亡

THE YOMIURI SHIMBUN
読売新聞
2011年(平成23年)
9月8日 木曜日
第1頁

推計100万人に感染歴
B型肝炎ウイルスの再活性化の仕組み

治療肝炎新薬で劇症化
リウマチ・がん治療薬「B型」18人死亡

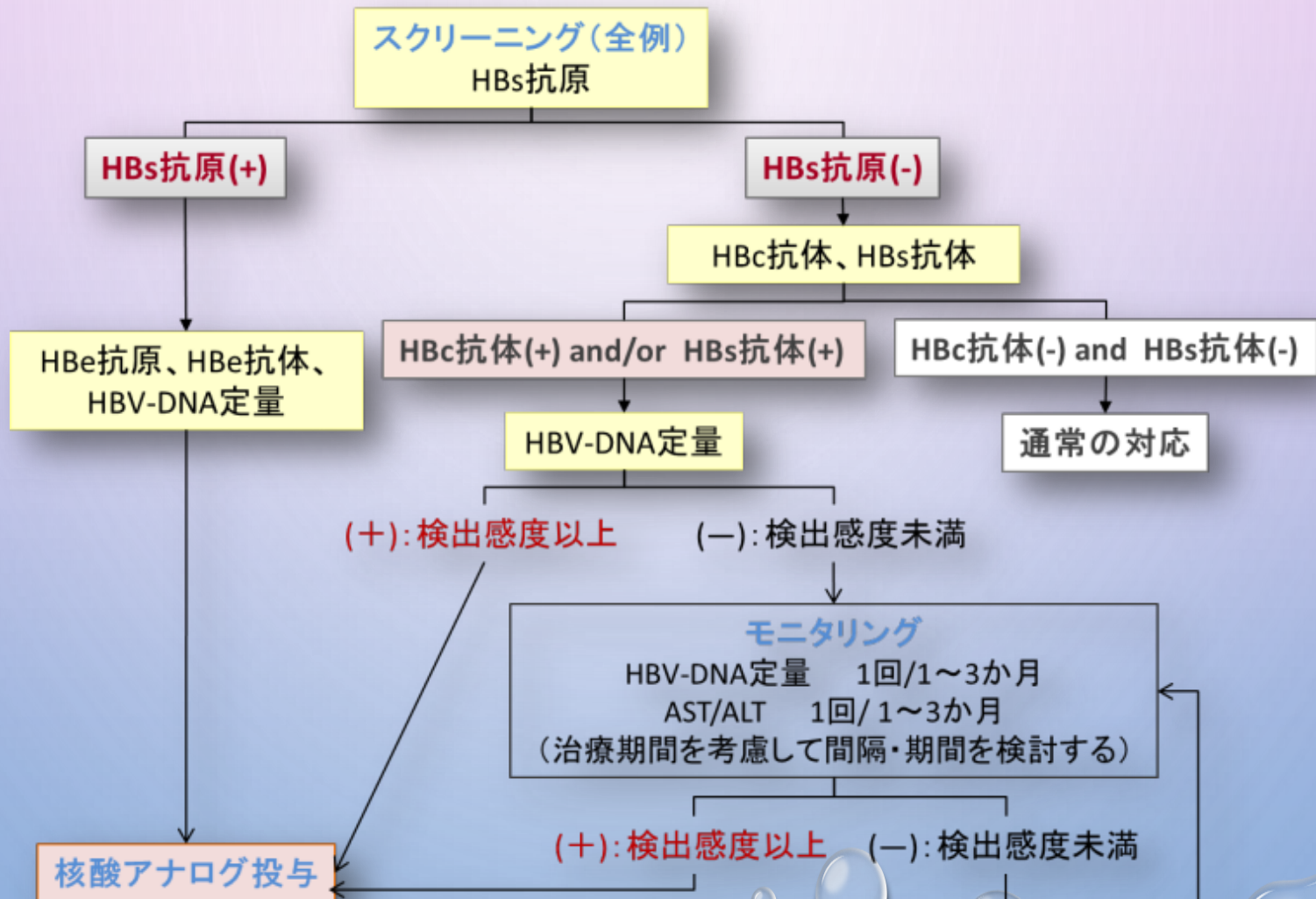
いったん完治したと考えられていたB型肝炎が、リウマチや血液がんなどの治療薬で体の免疫が低下したことをきっかけに再発し、劇症肝炎を起こして死亡することが厚生労働省研究班の調査でわかった。

感染歴のある235人を調べたところ、リウマチや血液がんなどの治療中に14人(6%)でウイルスが再活性化していた

いずれも通常の劇症肝炎より治療が難しく、全員が死亡した

2. HBVの再燃および対策 ガイドラインについて

免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン（2013年版）



再活性化の報告がある癌腫

悪性リンパ腫
乳癌
肝細胞癌
多発性骨髄腫
白血病
肺癌
脳腫瘍
胚細胞腫

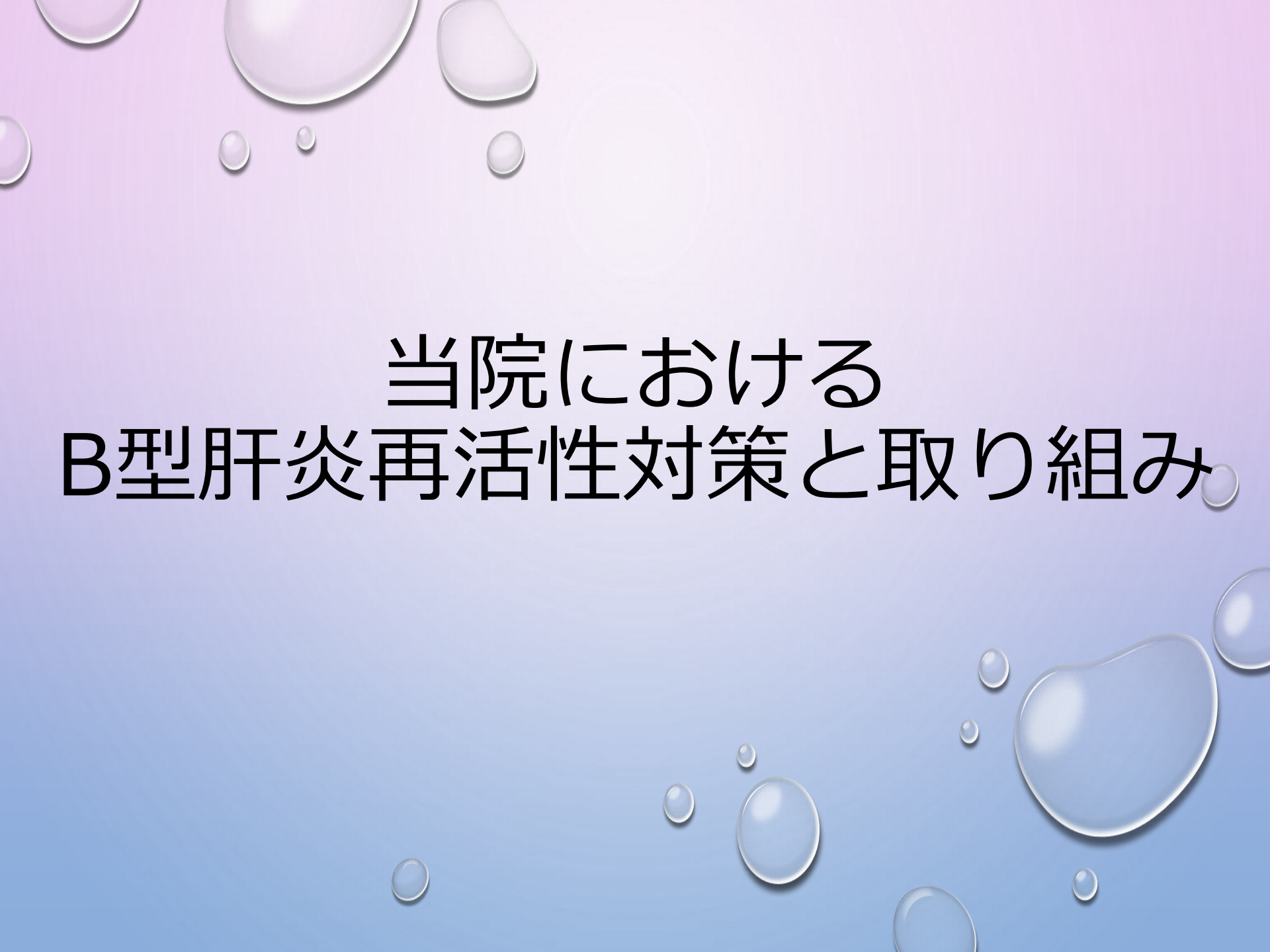
大腸癌
咽頭・喉頭癌
胃癌
膵癌
胆道癌
膀胱癌
絨毛癌
神経内分泌癌など

「重要な基本的注意」としてB型肝炎の再活性化に関する注意が 添付文書に記載されている薬剤一覧

| 対象疾患・適用 | 薬効分類名 | 一般的名称 |
|--|---|---|
| がん | 抗悪性腫瘍剤 | ・ リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤 ・ フルダラビンリン酸エステル点滴静注用/錠 ・ エベロリムス錠 |
| 関節リウマチ、 関節症状を伴う若年性 特発性関節炎、 など | 抗リウマチ剤 | ・ メトトレキサートカプセル/錠 |
| | 完全ヒト型可溶性TNF α /LT α レセプター製剤 | ・ エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤 |
| | 抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤 | ・ インフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤 ・ アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤 ・ コリムマブ(遺伝子組換え)製剤 |
| | T細胞選択的共刺激調節剤 | ・ アバタセプト(遺伝子組換え)製剤 |
| | 副腎皮質ホルモン剤 | ・ デキサメタゾンバルミチン酸エステル注射液 ・ ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合注射液 ・ トリアムシノロンアセトニド水性懸濁注射液 |
| 臓器移植における 拒絶反応の抑制・治療 など | 免疫抑制剤 | ・ シクロスポリンカプセル/注射液 ・ タクロリムス水和物カプセル/注射液/顆粒 ・ アザチオプリン錠 ・ ミソリピン錠 ・ エベロリムス錠 ・ ミコフェノール酸モフェチルカプセル ・ グスベリムス塩酸塩 |
| | 急性拒絶反応治療/抑制剤 (モノクローナル抗体製剤) | ・ ムロモナブ-CD3注射液 ・ バシリキシマブ(遺伝子組換え)静注用 |
| ・ 内分泌疾患 ・ リウマチ性疾患 ・ 膠原病 ・ アレルギー性疾患 ・ 血液疾患 ・ 腎疾患 など | 副腎皮質ホルモン剤 | ・ プレドニゾン錠 ・ プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム注射液 ・ メチルプレドニゾン錠 ・ メチルプレドニゾン酢酸エステル懸濁注射液 ・ デキサメタゾン錠/注射液/エリキシル剤 ・ デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 ・ ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 ・ ベタメタゾン錠/散/シロップ ・ ヒドロコルチゾン錠 ・ ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射液 ・ コルチゾン酢酸エステル錠 ・ トリアムシノロン錠 |
| ・ 出血性ショック、 感染性ショック等の 急性循環不全 ・ 胃移植による免疫反応の抑制 | 副腎皮質ホルモン剤 | ・ メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム注射液 ・ ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液 ・ ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム注射液 ・ ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射液 |
| ・ 潰瘍性大腸炎 ・ 限局性腸炎 | 副腎皮質ホルモン剤 | ・ ベタメタゾン座薬 |
| | ディスポーザブルステロイド注腸剤 | ・ ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム製剤 |
| | ● 潰瘍性大腸炎・限局性腸炎治療剤 | ・ プレドニゾンリン酸エステルナトリウム注腸剤 |
| その他 | 副腎皮質ホルモン剤 | ・ デキサメタゾン錠(多発性骨髄腫) |
| | 合成鉱質コルチコイド剤 | ・ フルドロコルチゾン酢酸エステル錠(塩喪失型先天性副腎皮質過形成症など) |
| | 副腎皮質ホルモン抗ヒスタミン剤 配合剤 | ・ ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合錠 (蕁麻疹、湿疹、皮膚炎群の急性期及び急性増悪期、薬疹、アレルギー性鼻炎) |
| | 薬酸代謝拮抗剤 | ・ メトトレキサート錠/注射液(急性白血病、肉腫など) |
| | 免疫抑制剤 | ・ 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(中等症以上の再生不良性貧血など) |

まとめ①

- HBVに感染するとHBs抗原が陰性になっても、ウイルスは肝臓の組織中に残存する。
- HBs抗体、HBc抗体を測定する事で、過去の感染を把握する事が重要である。
- HB s Ag陰性でも、免疫抑制剤や化学療法により再燃が起こる。
- 既往感染例からのHBV再活性化により重症肝炎が発症すると、通常のB型肝炎と比較して劇症化する頻度が高く、死亡率も高い。



当院における B型肝炎再活性対策と取り組み

経 過

| 年 月 | 経 過 |
|----------|---|
| 2013年11月 | 消化器科医師より、ガイドラインに沿ってB型肝炎再活性化対策を実施したいと依頼がある |
| 2013年12月 | 検査科としての対応協議 HBc抗体の院内測定開始を決定 |
| 2014年 1月 | 消化器科医師・検査科・医事課で、当院での再活性化対策フローの確認と、問題点の洗い出し及び、今後のスケジュール調整を行う |
| 2014年 2月 | 医事課とレセプトおよび、患者対策を協議 |
| 2014年 3月 | HBc抗体の院内測定開始 |
| 2014年 4月 | B型肝炎再活性化対策の開始 |

免疫抑制剤・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン（高崎総合医療センター）

Step:1

依頼：医師
スクリーニング
HBsAg
採血：生化学 1本

スクリーニング結果
HBsAg（陽性）

スクリーニング結果
HBsAg（陰性）

Step:2

依頼：医師
B型肝炎対策セット2
HBV DNA定量
採血：PCR用 1本

依頼：医師
B型肝炎対策セット1
HBcAb, HBsAb
採血：生化学 1本
PCR用 1本

HBcAb（陽性）
または
HBsAb（陽性）

HBcAb（陰性）
HBsAb（陰性）

Step:3

依頼：検査技師
B型肝炎対策セット3
HBV DNA定量
採血：なし

PCR用採血
廃棄

セット一覧

オーダ

薬剤

必要時

☒ 詳細表示

オプション

病院 | 科 | 医師 |

¥ROOT

001:輸血3ヶ月後感染症検査

002:生活習慣病(日医)

003:AM初回採血

004:024:tPA採血

005:吐血・下血初回採血

006:CT 胸-骨盤 単 + 造

007:CT 頭 単

008:CT 胸 単

009:救急サンプル (CT)

010:救急サンプル (XP)

011:救急サンプル (XP頭部外傷)

012:NTT部門リハーサル

013:画像依頼

014:ABLE-MET Vist3

015:ABLE-MET Visit6

016:心臓CT予約

017:腎障害メイロン外来用250mL

018:腎障害メイロン入院用500mL

019:胃 ABC検診

020:維持透析患者入院時

021:B型肝炎対策セット1:HBsAg(-)

022:B型肝炎対策セット2:HBsAg(+)

023:血栓性素因スクリーニング

B型肝炎対策セット2:HBsAg(+)

日数00

検査

内科

テスト

医師

GP01

血清

PCR

B型肝炎対策2HBsAg(+)

肝炎対策HBV-DNA定量

閉じる (C)

022

上階層に戻る (B)

オーダ 薬剤 必要時

☒ 詳細表示 カラテン

病院 科 医師

¥ROOT

| | |
|-------------------------|-------------------------|
| 001.輸血3ヶ月後感染症検査 | 002.生活習慣病(日医) |
| 003.AMI初回採血 | 004.024.tPA採血 |
| 005.吐血・下血初回採血 | 006.CT 胸-骨盤 単 + 造 |
| 007.CT 頭 単 | 008.CT 胸 単 |
| 009.救急サンプル(CT) | 010.救急サンプル(XP) |
| 011.救急サンプル(XP頭部外傷) | 012.NTT部門リハーサル |
| 013.画像依頼 | 014.ABLE-MET Vist3 |
| 015.ABLE-MET Visit6 | 016.心臓CT予約 |
| 017.腎障害メロン外来用250mL | 018.腎障害メロン入院用500mL |
| 019.胃 ABC検診 | 020.維持透析患者入院時 |
| 021.B型肝炎対策セット1:HBsAg(-) | 022.B型肝炎対策セット2:HBsAg(+) |
| 023.血栓性素因スクリーニング | |

閉じる(C)

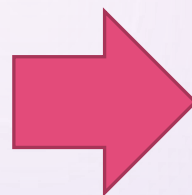
021

上階層に戻る(B)

B型肝炎対策セット1:HBsAg(-)

- 日数00
 - 検査 内科 テスト 医師
 - GP01 血清 B型肝炎対
 - B型肝炎対策1HBsAg(-)
 - HBsAb又はHBcAbが陽性の場合、PCRを実施して下さい
 - GP02 血清 生化学
 - HBs抗体
 - HBc抗体(CLIA)

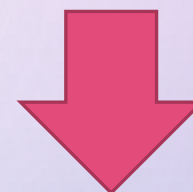
生化学 血清 H13/01/01
内科 08月25日 男
ID: 99900005
CPテスト カンジャ1 様
40825-0583-02
2号 6ml



ARCHITECT

■ HBsAb

■ HBcAb



HBV-DNA
定量の実施

どちらかが陽性の場合

検体の破棄

両方陰性の場合

B型肝炎対 血清 H13/01/01
内科 08月25日 男
ID: 99900005
CPテスト カンジャ1 様
40825-0583-01
PCR 6ml
HBsAb又はHBc

患者への説明書

免疫抑制剤・化学療法前のB型肝炎対策検査

287点

後日追加検査の
可能性があります

スクリーニング結果
HBs抗原(陰性)



HBc抗体
HBs抗体



HBc抗体(陽性)
または
HBs抗体(陽性)

HBc抗体(陰性)
HBs抗体(陰性)

HBV DNA定量

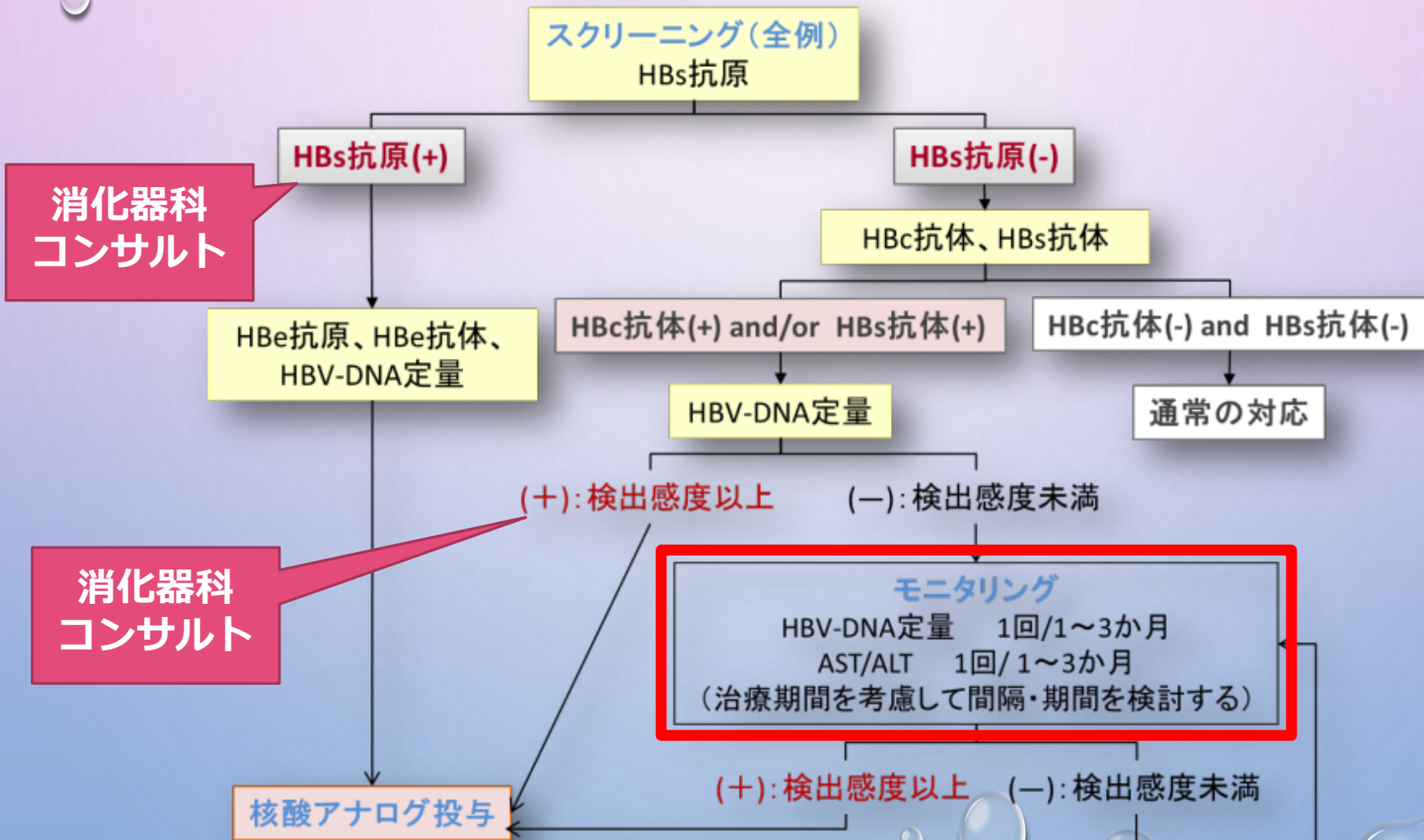


医事課への連絡

免抑・化療前のB型肝炎対策 HBV-DNA定量検査追加一覧

| | | | | | | B型肝炎対策3 |
|-----------|------|---------|-------------|-----|------|---------|
| 受付日 | 受付番号 | 患者ID | 氏名カナ | 依頼元 | 医師 | 結果 |
| 2014/4/18 | 432 | 9990005 | CPテスト カンジャ1 | 内科 | 実習生1 | |

免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン（2013年版）



ログオン
MegaOak HR 田中 曉人 (検査技師) 前回ログイン 2014/08/26 21:49

田中 曉人
診療科 検査科
部署 研究検査科
指示医 未選択
記載科 未選択

お気に入り 一覧 照会 予約 発行 看護 パス ツール その他 診療情報 共有
部門照会 外来患者一覧 入院患者一覧 I D入力 共有フォルダ 病棟照会

9990005 男性 2001 (H13) 年01月01日生 (13歳7ヶ月)
CPテスト 患者1
CPテスト カンサ1

主保険 自動選択
未選択

診療歴 患者詳細 関連ID

診察記事 経過記録 オーダー入力 検温表 文書一覧 付箋 患者フォーラム 日めくり オーバビュー プログラム 検温+記事

表示 フィルタ 履歴: なし 進捗: 最新のみ

印刷 検索(G) 設定 最新表示

インデックス タイトル一覧
全科カルテ
全科カルテ 2014/03/16(日)~2014/08/25(月)

実習生1(研修医)-(内科)

B型肝炎対策ガイドライン

HBc抗体が陽性のためB型肝炎対策ガイドラインに沿って、HBV-DNA定量を実施しました。
HBV-DNA定量は陰性でしたが、HBV-DNA定量及びAST/ALTを1回/1~3ヶ月毎のモニタリングをご検討下さい。

2014/07/01(火)
2014/07/10(木)
2014/07/11(金)
2014/07/17(木)
2014/07/18(金)
2014/07/25(金)
2014/07/28(月)
2014/07/31(木)
2014/08/04(月)
2014/08/06(水)
2014/08/09(土)
2014/08/25(月)
内科
実習生1(研修医)
検体検査

GP01 外注検査(血清) 生化学 外注

スタート CLINILAN LRP Suite MegaOak HR 田中 ... あ 連 呂 漢 股 22:01

まとめ

- ◆ B型肝炎の再活性化対策として、最も良い方法は電カルテやクリパス等を活用し、ガイドラインに沿った検査の実施が重要
- ◆ 施設事情により上記が実施できない場合は、各部門と緊密に協力しより近い形で検査を実施する
- ◆ 検査科での迅速な結果の確認と、依頼の代理オーダーや、PCRが陽性だった場合のパニック値報告により、医師の負担軽減が可能となるばかりでなく、より安全な医療の提供が可能になると思われる

ご清聴ありがとうございました

