

### 【3】「免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化に関連した事例」 (第34回報告書) について

#### (1) 発生状況

第34回報告書(2013年9月公表)では、個別のテーマの検討状況で「リツキシマブ製剤投与後のB型肝炎再活性化に関連した事例」を取り上げた。

今回、本報告書分析対象期間(2016年10月～12月)に、免疫抑制療法によりB型肝炎ウイルスが再活性化した事例が1件報告された。そこで、リツキシマブ及びその他の免疫抑制・化学療法によってB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)が再活性化した事例を再発・類似事例として取り上げることとした。第34回報告書の集計期間後の2013年7月以降に報告された類似事例の報告件数を図表Ⅲ-3-13に示す。

図表Ⅲ-3-13 報告件数

	1～3月 (件)	4～6月 (件)	7～9月 (件)	10～12月 (件)	合計 (件)
2013年			0	2	2
2014年	0	0	0	0	0
2015年	0	2	1	0	3
2016年	1	1	0	1	3

## (2) 事例の内容

免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化に関連した事例について、2015年以降に報告された事例6件の内容を図表Ⅲ-3-14に示す。

図表Ⅲ-3-14 事例の内容

No.	事故の内容	事故の背景要因	改善策
スクリーニング			
1	<p>5年前から両手関節などの疼痛が出現し、近医整形外科で関節リウマチと診断され、メトトレキサート(以下「MTX」)6mg/週の投与が開始された。その後すぐに、糖尿病治療中の他院の紹介で、当院リウマチ膠原病内科を受診した。関節リウマチと診断し、MTXの投与を継続した。その後、関節リウマチの病勢を抑えるためにMTXを12mg/週まで段階的に増量した(同年に同量投与で関節痛改善)。4年前、AST/ALTが41/45と軽度肝機能障害を認めたが、MTXによる薬剤性肝障害と考慮して経過観察とし、次の外来でAST/ALTは正常化した。関節リウマチの病勢が悪化したため、MTXに加えブシラミン200mgの投与を開始した。以後、関節リウマチは寛解状態となり、最終外来まで継続した。3年前、1年前に数回のAST/ALT上昇をみたが、いずれも正常値の上限3倍以内であったため経過観察とし、グリチルリチン酸投与のみで正常化した(MTX投与量は変更せず)。今回、AST/ALTが68/90と上昇していたが、正常値の上限の3倍以内であったため薬剤性肝障害と判断した。副作用軽減のためMTX服用24時間後の葉酸服用を指示した(これまでは48時間後の服用指示)。12日後頃より嘔気・嘔吐・食欲不振があったため近医受診し、黄疸を指摘された。その後、当院消化器内科を予約外で受診し、AST/ALTは362/368と強い肝障害を認めて緊急入院した。入院翌日、無症候性キャリアからのB型肝炎ウイルス再活性化による急性肝炎・重症肝不全と診断され、ステロイドパルス療法、エンテカビル、インターフェロンβによる治療を開始した。肝炎ウイルス再活性化にMTXが関与した可能性は否定できず。入院2日目、肝性脳症をきたしB型肝炎が劇症化した。その後も重症肝不全が改善せず、血圧低下、呼吸状態悪化が進行し、死亡となった。</p>	<p>メトトレキサート投与にあたり、当科では肝炎ウイルス検査を実施していなかった。経過中、他科で2度手術を実施しており、その術前検査でHBsAg陽性が判明していたが、その対応が不十分であった。</p>	<p>・メトトレキサートの使用に際し、肝炎ウイルス検査及び肝機能検査を確実にを行い、適切に対処する。</p>
2	<p>4年前のHBV関連検査にて、HBs抗原(-)HBs抗体(+)HBc抗体(-)であった。同年、難治性濾胞性リンパ腫に対して同種骨髄移植を施行した。GVHD予防でセルセプト及びプログラフを投与していたが、1年後に終了した。その1ヶ月後、GVHD発症のためプログラフを再開しプレドニゾロン20mg/日を開始した。同月にIgM-HBc抗体(-)、3ヶ月後にHBs抗原(-)を確認した。薬剤は徐々に漸減しプログラフは1年間で中止、プレドニゾロンは2.5mg/日で維持投与となった。3ヶ月前の尿検査で蛋白尿、血尿等を認め腎臓内科を紹介受診した。腎生検前のスクリーニングでHBs抗原陽性化が判明した。その後、腎生検を施行され、膜性腎症、糖尿病性腎症等と診断された。肝障害、再度HBs抗体の陽性化を認めたことから、HBV再活性化に伴う急性肝炎の発症の可能性が高いと考えられた。</p>	<p>4年前のHBV関連検査にて、HBs抗原(-)HBs抗体(+)HBc抗体(-)であったが、HBV再活性化リスクのある患者であるという認識が不十分であった。</p>	<p>・抗がん剤治療や免疫抑制療法予定患者で、HBs抗体やHBc抗体陽性患者については、肝胆膵内科への紹介受診を検討する。</p>

## Ⅲ

1  
2-[1]  
2-[2]  
2-[3]  
3-[1]  
3-[2]  
3-[3]

「免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化に関連した事例」(第34回報告書)について

No.	事故の内容	事故の背景要因	改善策
<b>モニタリング</b>			
3	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の患者にR-CHOP(リツキサンとステロイドを含む)を含む治療による治療が開始された。当該患者は、治療開始前、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBV DNAは陰性であった。B型肝炎の既感染パターンを呈していた。日本肝臓学会作成のB型肝炎治療ガイドラインによると、リツキサンとステロイドを含む化学療法中は、月1回のHBV DNA定量を行うこととされており、血液内科領域においても広く知られていた(標準的)ことと考えられる。しかし、当該患者においては、治療開始後HBV DNA定量は行われていなかった。5コース終了後(約3ヶ月目)に肝機能障害が認められ、HBs抗原陽転化が確認され、HBVの再活性化による肝炎と診断された。ただちに、核酸アナログ製剤が投与されたが、肝炎の鎮静化が見られず、劇症肝炎への進行が危惧される状態である。	治療前に患者がB型肝炎の既感染者であることは把握していた。主治医の交代もあり、このことがプロブレムリストとして引き継がれなかった。また、治療であったため、採血をCRCに任せていたことも要因の一つである。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チェックリストを作成し、運用する。</li> <li>・病院全体として、電子カルテシステムにおける警告機能を検討中である。</li> </ul>
4	3年前に急性骨髄性白血病が発症し、HBVキャリアの患者。2年前に非血縁間同種骨髄移植を施行した。移植時はHBs抗原陽性であり、エンテカビルを内服していた。その後、2年以上継続でHBV DNA陰性であること、肝障害も認めていないこと等から5ヶ月前からエンテカビルを休薬とした。以後も定期的に血液検査(肝機能、HBV DNA)は行っていた。しかし、4ヶ月前の採血ではHBV DNAは陽性化していたものの検査結果の確認ができておらず、エンテカビルは休薬のままだった。また、2ヶ月前の検査でもHBV DNAは上昇していたが、検査結果を確認できていなかった。1ヶ月前から倦怠感、食欲低下などがあり、近医を受診した。肝機能障害・黄疸・凝固異常などを認め、翌日に当科に紹介され、急性肝炎のため緊急入院した。	外来で施行した外注検査が当日中に結果を確認できない検査であり、その後も未確認のままとなってしまったことが原因と考えられる。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外来での検査結果は、当日に結果確認できないものは、翌週に必ず確認し、また医師以外の職種(医療クラーク)にも介入してもらう。</li> </ul>
5	胸腺腫で長年経過観察となっていた。赤芽球癆を併発し、血液内科を受診した。7ヶ月前より同科でシクロスポリンの内服を開始した。投与1ヶ月前に既感染パターンでHBV DNA(-)を確認し、輸血後の感染症確認のため、投与開始3ヶ月後の採血でHBV DNA量測定を行った。投与開始3ヶ月後の時点では、DNA量<2.1であったが、4ヶ月前に(-)であったウイルスが(+)に転じていた。その時点で、陽性転化を認識していなかったため、処方担当の血液内科への連絡もなされなかった。肝機能は増減しながら徐々に増悪し、4ヶ月後の採血でAST、ALT共に600台と上昇しており、B型肝炎の再活性化と考えられた。	そもそもシクロスポリンの投与のみでB型肝炎の再燃リスクがあるという認識に乏しかった。HBVのDNA量は2.1以下と出てきた部分に注意をとられ、その上に表示される+、-という表記には注意が足りなかった。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・B型肝炎のキャリア(投薬時はセロコンバージョンしているが)であるという情報が、共有できていないことが最も大きな原因であるため、カルテをコピーペーストする時にも、重要なメッセージに抜けがないか主治医が責任を持って確認する。</li> </ul>

No.	事故の内容	事故の背景要因	改善策
<b>核酸アナログ投与</b>			
6	<p>1 年 4 ヶ月前に急性骨髄性白血病に対して同種造血幹細胞移植（臍帯血移植）を施行した。事前の血液検査で H B c と H B s 抗体は陽性であった。2 ヶ月後、尿路感染で入院した。H B V 定量検査にて H B V D N A の陽性化を認識した。退院処方エンテカビルを追加し、退院した。退院サマリーにその旨を記載した（記載日は退院 6 日後 18 時）。サマリー記載日の日中、外来受診した際、エンテカビルは継続されなかった。以後 A S T / A L T が 58 / 59 と上昇し、H B V 定量は高値となる。さらに A S T / A L T が 149 / 310 と肝障害が悪化し、緊急入院となった。翌日、エンテカビルによる治療を開始した。その後、肝不全及び敗血症により死亡した。死後に解剖を行った。剖検結果では、死因は敗血症による多臓器不全であった。肝臓では G V H D の増悪や B 型肝炎ウイルスによる劇症肝炎といえる所見はなかったとの結果であった。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ H B V 再活性化の危険性に関する認識が不十分であった（エンテカビルの開始基準等が科内で統一されていなかった）。B 型肝炎治療ガイドライン（日本肝臓学会 2013 年 4 月第 1 版）が、2013 年～2014 年にかけて改正され、化学療法時に B 型肝炎陽性化の対処法が整備されつつある。</li> <li>・ 入院担当医から外来担当医への情報伝達が不十分であった。</li> <li>・ 感染症ステータスが一覧しにくく、H B V 定量の異常値がわかりにくかった。（2.1 log copies/ml を意味する「&lt; 2.1 +」と表示されていた。）</li> <li>・ 患者は自身が既に B 型肝炎に感染していることを知っていた。医師は、移植の際の免疫抑制により肝炎ウイルスが陽性になったことやウイルスが増えないように抗ウイルス薬を飲む必要があることを患者に説明していた。</li> <li>・ 退院時処方院内処方であり、薬剤師よりエンテカビルの効能や飲み方、副作用や注意事項を説明し、エンテカビルは長期間の服用が必要な薬であることのメモを薬袋の中に入れている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診療グループ長は医療の進歩に適合する知識と技術をグループ内で共有する教育システムを構築する。診療科グループ内において最新の論文や、ガイドラインを定期的に紹介することや、診療科のマニュアルを定期的にアップデートし、情報共有を図る。</li> <li>・ 病院長は、重要事項を入院担当医から外来主治医へ情報伝達する方法を確立する。入院担当医は、退院後の初回外来までに退院サマリーを完成させる。また、その中でとりわけ強く伝えたい事項は「掲示板」にも記載する。外来主治医は、退院サマリーと掲示板に必ず目を通した後に、初回の外来診療を行う。退院サマリーの作成期限は、退院 2 週間後、退院後初回外来予約日前日、転院時（退院サマリーを添付する場合）のうち、もっとも早い日時とする。</li> <li>・ 診療グループの構成員は医療情報部門と協力して感染等のステータスを容易に一覧できる方法を確立する。B 型肝炎の感染状況を把握できる血液検査・H B セットを作成した。</li> <li>・ 検査部は、医療情報部門と協力して血液検査において遅れて判明する結果や異常値を受け手に確実に伝達する病院システムを検討する。</li> <li>・ 肝臓専門医による職員研修を企画した。また、H B s 抗原陽性の場合、肝臓専門医に相談するように全職員に向け周知した。</li> </ul>

III

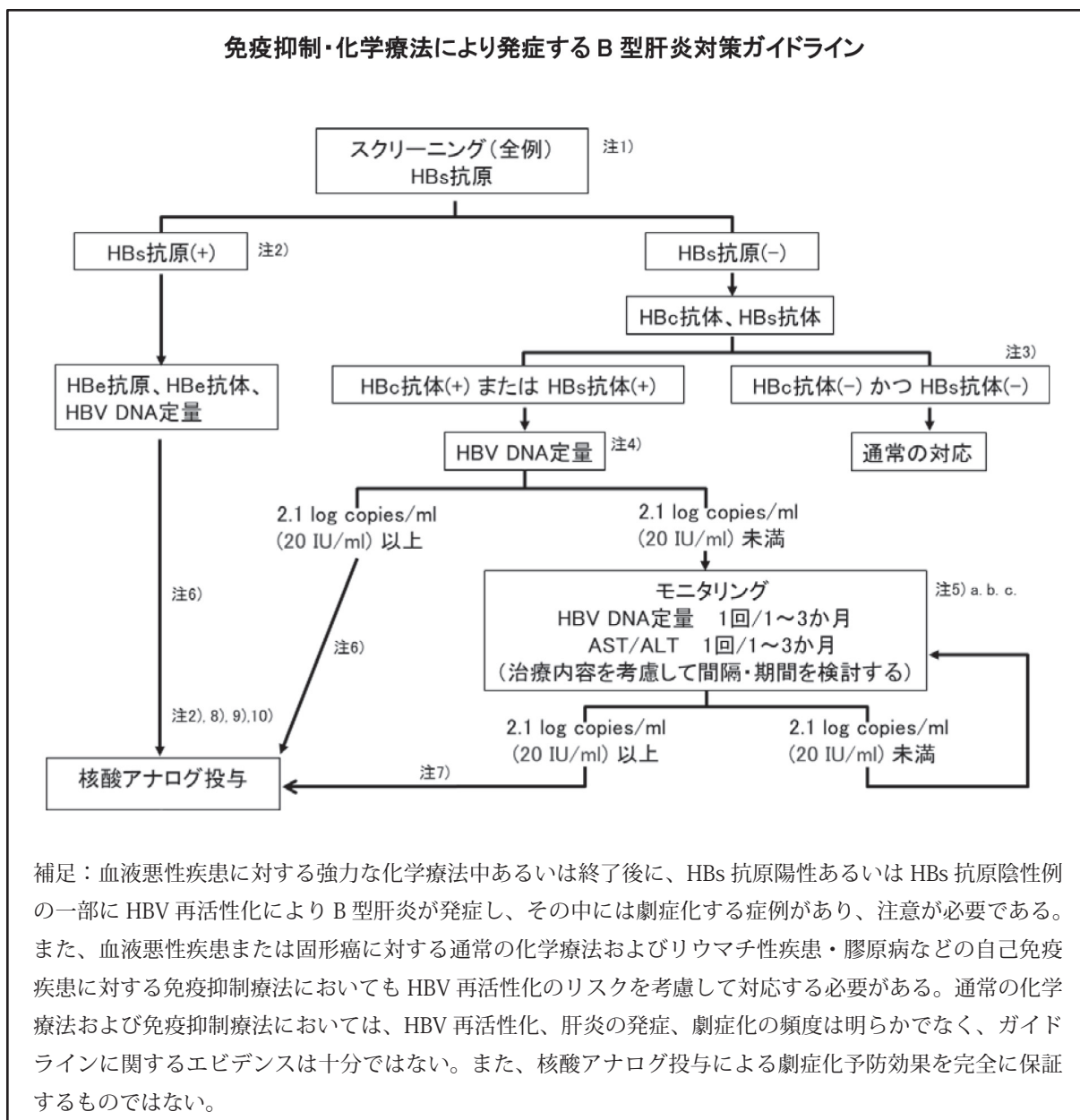
1  
2-[1]  
2-[2]  
2-[3]  
3-[1]  
3-[2]  
3-[3]

「免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化に関連した事例」(第 34 回報告書)について

### (3) B 型肝炎治療ガイドラインの改訂について

免疫抑制・化学療法により HBV が再活性化し、重症肝炎が発症することがあることから、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の標準化に関する研究」班は「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」を作成し、2011 年にその改訂版を公表した。これに基づいて、一般社団法人日本肝臓学会は 2013 年 4 月に「B 型肝炎治療ガイドライン (第 1 版)」を作成し、その後改訂を加え、2016 年 5 月に「B 型肝炎治療ガイドライン (第 2.2 版)」<sup>1)</sup> を公表した。このガイドラインには、B 型肝炎ウイルス感染者の治療目標、治療対象や治療薬の選択などとともに、免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化への対策について記載されている。当該ガイドラインに掲載されている免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策について以下に紹介する。

#### 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



- 注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性) 例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- 注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。
- 注 5)
- a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
  - b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1～3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
  - c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。6 か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNA が 2.1 log copies/ml (20 IU/ml) 以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。
- 注 8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。
- 注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。
- スクリーニング時に HBs 抗原陽性例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。
- スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性例では、
- (1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。
  - (2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(但し HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)
  - (3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA が 2.1 log copies/ml (20 IU/ml) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

#### (4) 事例の概要

##### ①発生段階

第34回報告書の集計期間後の2013年7月以降に報告された事例8件の発生段階を整理したところ、免疫抑制・化学療法開始前に行われるスクリーニングに関連する事例が4件、免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に行われるモニタリングに関連する事例が3件、核酸アナログ投与に関連する事例が1件であった。

図表Ⅲ - 3 - 15 発生段階

発生段階		内容
スクリーニング	未実施	メトトレキサート投与にあたり、当該科では肝炎ウイルス検査を実施していなかった。
	結果の確認不足	初診時の採血の結果がHBs抗原(+)であったが見落とした。
	結果の認識間違い	化学療法開始前のHBc抗体が陰性であると誤って認識していた。
	リスクの認識不足	HBs抗原(-)、HBs抗体(+)、HBc抗体(-)であったが、HBV再活性化リスクのある患者であるという認識が不十分であった。
モニタリング	未実施	患者がB型肝炎の既感染者であることが主治医の交代時に引き継がれず、治療開始後HBVDNA定量を行っていなかった。
	結果の確認不足	HBVDNA量は上昇していたが、検査結果を確認していなかった。 HBVDNA量<2.1 log copies/mlであったが、シクロスポリン投与開始前に(-)であったウイルスが(+)に転じていたことを認識しておらず、処方担当の診療科への連絡がされなかった。
核酸アナログ投与	投与の中断	退院時に処方したエンテカビルがその後の外来で継続されなかった。

##### ②関連診療科

事例に記載されていた関連診療科(複数回答可)は、血液内科が6件と最も多かった。また、消化器科、消化器内科は、患者の診察等の対応を行った診療科として、関連診療科に記載されている可能性がある。

図表Ⅲ - 3 - 16 関連診療科

関連診療科	件数
血液内科	6
消化器科、消化器内科	2
内科	1
リウマチ科	1
<b>合計</b>	<b>10</b>

※関連診療科は複数回答が可能である。

## ③患者への影響

報告された事例の内容には、8件全例で「肝炎」または「肝障害」を発症したことが記載されていた。

事故の程度は、事例の発生と必ずしも因果関係が認められるものではないが、死亡に至った事例が3件含まれていた。また、治療の程度は「濃厚な治療」を選択した事例が7件と多く、免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化が患者に大きな影響を及ぼしていることが示された。

図表Ⅲ-3-17 事故の程度

事故の程度	件数
死亡	3
障害残存の可能性あり(高い)	0
障害残存の可能性あり(低い)	0
障害残存の可能性なし	2
障害なし	1
不明(経過観察中など)	2
合計	8

図表Ⅲ-3-18 治療の程度

治療の程度	件数
濃厚な治療	7
軽微な治療	1
合計	8

## ④免疫抑制・化学療法の内容

報告された事例の記載内容から、患者に行っていた免疫抑制・化学療法の内容を整理して図表Ⅲ-3-19に示す。

図表Ⅲ-3-19 免疫抑制・化学療法の内容

治療の内容	療法名または薬剤名
悪性リンパ腫に対する化学療法	F C A P-R療法(リツキシサンを含む)
悪性リンパ腫に対する化学療法	記載なし
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対する治療	R-C H O P(リツキシサンとステロイドを含む)を含む治験による治療
急性骨髄性白血病に対して同種造血幹細胞移植を施行	プログラフ
急性骨髄性白血病に対して非血縁間同種骨髄移植を施行	記載なし
難治性濾胞性リンパ腫に対して同種骨髄移植を施行後のGVHDの治療	プログラフ、プレドニゾロン
赤芽球癆の治療	シクロスポリン
関節リウマチの治療	メトトレキサート

報告された事例には、第34回報告書と同様にリツキシマブを含む化学療法を行った事例が含まれていた。また、プログラフ(一般名:タクロリムス水和物)やシクロスポリンによる免疫抑制療法や、メトトレキサートによる関節リウマチの治療において、HBV再活性化によりB型肝炎を発症した事例があった。

「B型肝炎治療ガイドライン(第2.2版)」に、添付文書上B型肝炎ウイルスの増殖が注意喚起されている薬剤(2016年5月現在)が掲載されているので、以下に紹介する。また、HBV再活性化に関する使用上の注意の改訂などについては、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による注意喚起情報(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/0001.html>)などを参考にしていきたい。



## 添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤(2016年5月現在)

薬効分類	一般名	商品名
免疫抑制剤	アザチオプリン	アザニン錠 50mg, イムラン錠 50mg
	エベロリムス	サーティカン錠 0.25mg, 0.5mg, 0.75mg
	シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用 250mg
		ネオーラル内用液 10%
		ネオーラルカプセル 10mg, 25mg
	タクロリムス水和物	グラセプターカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg
		プログラフカプセル 0.5mg, 1mg, 5mg
		プログラフ顆粒 0.2mg, 1mg
		プログラフ注射液 2mg, 5mg
	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル 250
	ミゾリピン	ブレディニン錠 25, 50
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用 25mg	
ガスベリムス塩酸塩	スパニジン点滴静注用 100mg	
バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト静注用 20mg	
	シムレクト小児用静注用 10mg	
副腎皮質 ホルモン剤	コルチゾン酢酸エステル	コートン錠 25mg
	デキサメタゾン	デカドロン錠 0.5mg
		レナデックス錠 4mg
		デカドロンエリキシル 0.01%
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	リメタゾン静注 2.5mg
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デカドロン注射液 1.65mg, 6.6mg
		デキサート注射液 1.65mg
	トリアムシノロン	レダコート錠 4mg
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルト -A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5mL
		ケナコルト -A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1mL
	フルドロコルチゾン酢酸エステル錠	フロリネフ錠 0.1mg
	プレドニゾン	プレドニゾン錠 1mg, 5mg
		プレドニゾン散
	プレドニゾンリン酸エステルナトリウム	プレドネマ注腸 20mg
	プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	水溶性プレドニン 10mg, 20mg
	ベタメタゾン	リンデロン錠 0.5mg, リンデロン散 0.1%, リンデロンシロップ 0.01%
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン注 2mg, 4mg (0.4%)	
	ステロネマ注腸 3mg, 1.5mg	
ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	セレスタミン配合錠	
	セレスタミン配合シロップ	
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	リンデロン懸濁注	
ヒドロコルチゾン	コートリル錠 10mg	

薬効分類	一般名	商品名
副腎皮質 ホルモン剤	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コージェフ注射用 100mg
	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	水溶性ハイドロコト注射液 100mg
	メチルプレドニゾン	メドロール錠 2mg, 4mg
	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール 静注用 40mg, 125mg, 500mg, 1000mg
	メチルプレドニゾン酢酸エステル	デポ・メドロール水懸注 20mg,40mg
抗悪性 腫瘍剤	エベロリムス	アフィニトール錠 5mg
	オファツムマブ (遺伝子組換え)	アーゼラ点滴静注液 100mg, 1000mg
	テガフル・ギメラシル・オテラシル カリウム配合剤	ティーエスワン配合カプセル T20, T25
		ティーエスワン配合顆粒 T20, T25
	テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25mg
	テモゾロミド	テモダールカプセル 20mg, 100mg
		テモダール点滴静注用 100mg
	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10mg
		フルダラ静注用 50mg
	ベンダムスチン塩酸塩	トレアキシ点点滴静注用 100mg
	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用 3mg
	メソトレキセート	メソトレキセート錠 2.5mg
		メソトレキセート点滴静注液 200mg
		注射用メソトレキセート 5mg, 50mg
	モガムリズマブ (遺伝子組換え)	ポテリジオ点滴静注 20mg
	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン注 10mg/mL (100mg/10mL)
	シロリムス	ラパリムス錠 1mg
	アレムツズマブ	マブキャンパス点滴静注 30mg
ルキソリチニブリン酸塩	ジャカビ錠 5mg	
イブルチニブ	イムブルビカカプセル 140mg	
パノビノスタット乳酸塩	ファリーダックカプセル 10mg, 15mg	

## III

1  
2-[1]  
2-[2]  
2-[3]  
3-[1]  
3-[2]  
3-[3]

「免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化に関連した事例」(第34回報告書)について

薬効分類	一般名	商品名
抗リウマチ 剤	アダリムマブ(遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL, 20mg シリンジ 0.4mL
	アバタセプト(遺伝子組換え)製剤	オレンシア点滴静注用 250mg
	レフルノミド製剤	アラバ錠 10mg, 20mg, 100mg
	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用 100
	エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5mL, バイアル
	ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤	シンポニー皮下注 50mg シリンジ
	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)製剤	シムジア皮下注 200mg シリンジ
	トファシチニブクエン酸塩	ゼルヤンツ錠 5mg
	トシリズマブ(遺伝子組換え)製剤	アクテムラ点滴静注用 80mg, 200mg, 400mg 皮下注 162mg
	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル 2mg
抗ウイルス 剤	テラプレビル錠	テラビック錠 250mg
	シメプレビルナトリウムカプセル	ソブリアードカプセル 100mg
	バニプレビルカプセル	バニヘップカプセル 150mg
	ダクラタスビル塩酸塩錠	ダクルインザ錠 60mg
	アスナプレビルカプセル	スンベブラカプセル 100mg
	ソホスブビル製剤	ソバルディ錠 400mg
	レジパスビル/ソホスブビル配合錠	ハーボニー配合錠
	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤	ヴィキラックス配合錠

※B型肝炎治療ガイドライン(第2.2版)P.68-70 表18「添付文書上B型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤」より転載

## (5) 事例の背景・要因

報告された事例に記載されていた主な背景・要因を図表Ⅲ-3-20に整理した。

図表Ⅲ-3-20 主な背景・要因

○リスクの認識
<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサート投与にあたり、当該科では肝炎ウイルス検査を実施していなかった。</li> <li>・シクロスポリンの投与のみでB型肝炎の再燃リスクがあるという認識に乏しかった。</li> <li>・HBs抗原(-)、HBs抗体(+)、HBc抗体(-)であったが、HBV再活性化リスクのある患者であるという認識が不十分であった。</li> <li>・HBV再活性化の危険性に関する認識が不十分であった(エンテカビルの開始基準等が診療科内で統一されていなかった)。</li> </ul>
○検査結果の確認
<ul style="list-style-type: none"> <li>・初診時の採血の結果HBs抗原(+)であったが見落とし、本来であれば肝臓内科にコンサルトし抗ウイルス剤の予防投与をするべきところをしなかった。</li> <li>・担当の医師は、外来にて化学療法治療を行う際、患者のHBc抗体が陰性であると誤って認識していた。</li> <li>・外来で施行したHBV DNAの外注検査が当日中に結果を確認できない検査であり、その後も未確認のままとなった。</li> <li>・外来治療で担当医がHBs抗原(+)を見落としした場合、チェックできる体制(アラート表示や監査システム)がなかった。</li> </ul>
○検査結果の表示
<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症情報は、安全情報として電子カルテの個人カルテを開いた初期画面にボックスで表示し確認できるようにしていたが、陽性の場合も黒色の表示のためわかりにくかった。</li> <li>・感染症ステータスが一覧しにくく、HBV定量の異常値がわかりにくかった。</li> <li>・HBVのDNA量<math>2.1 \log \text{copies/ml}</math>以下と表示された部分に注意をとられ、その上に表示される+、-という表記には注意が足りなかった。</li> </ul>
○情報伝達・共有
<ul style="list-style-type: none"> <li>・治療前に患者がB型肝炎の既感染者であることは把握していたが、主治医の交代があり、プロブレムリストとして引き継がれなかった。</li> <li>・入院担当医から外来担当医への情報伝達が不十分であった。</li> <li>・B型肝炎のキャリアであるという情報が共有できていなかった。</li> <li>・経過中、他科で2度手術を実施しており、その術前検査でHBs抗原陽性が判明していたが、その対応が不十分であった。</li> <li>・治験であったため、採血をCRCに任せていた。</li> </ul>

## (6) 事例が発生した医療機関の改善策

事例が発生した医療機関の主な改善策を整理して以下に示す。

図表Ⅲ-3-21 事例が発生した医療機関の主な改善策

○マニュアル等の作成・改訂
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインを徹底するためマニュアルを作成した。</li> <li>・チェックリストを作成・運用する。</li> <li>・診療科のマニュアルを定期的にアップデートし、情報共有を図る。</li> </ul>
○教育・研修
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ガイドラインについて改めて研修会を実施する。</li> <li>・診療科グループ内において、最新の論文やガイドラインを定期的に紹介する。</li> <li>・肝臓専門医による職員研修を企画した。</li> </ul>
○肝臓専門医受診
<ul style="list-style-type: none"> <li>・HBs抗原陽性の場合、肝臓専門医に相談するように全職員に向け周知した。</li> <li>・抗がん剤治療や免疫抑制療法予定患者で、HBs抗体やHBc抗体陽性患者については、肝胆膵内科への紹介受診を検討する。</li> </ul>
○検査の実施
<ul style="list-style-type: none"> <li>・リツキサン療法オーダー時に「HBVチェック」についてのアラートを表示する。</li> <li>・リツキサン療法開始時に薬剤師によるHBVチェックの監査の実施を検討する。</li> <li>・化学療法実施の際、薬剤部による検査実施等のチェックを行うようにした。</li> <li>・B型肝炎の感染状況を把握できる血液検査・HBセットを作成した。</li> </ul>
○検査結果の確認
<ul style="list-style-type: none"> <li>・医師と医師事務補助者がHBV検査のモニタリングの実施と確認についてダブルチェックできるよう業務を検討する。</li> <li>・外来での検査結果は、当日に結果確認できないものは翌週に必ず確認し、医師以外の職種（医療クラーク）にも介入してもらう。</li> <li>・検査部は、医療情報部門と協力して血液検査において遅れて判明する結果や異常値を受け手に確実に伝達する病院システムを検討する。</li> </ul>
○検査結果の表示
<ul style="list-style-type: none"> <li>・電子カルテを改良し、B型肝炎の検査結果を一目で判別できるようにした。</li> <li>・電子カルテの感染情報陽性の場合は赤字で表示するよう変更する。</li> </ul>
○情報伝達・共有
<ul style="list-style-type: none"> <li>・入院担当医は、退院後の初回外来までに退院サマリを完成させる。また、その中でとりわけ強く伝えた事項は「掲示板」にも記載する。</li> <li>・外来主治医は、退院サマリと掲示板に必ず目を通した後に、初回の外来診療を行う。</li> <li>・カルテをコピーペーストする時にも、重要なメッセージに抜けがないか主治医が責任を持って確認する。</li> </ul>

## (7) まとめ

免疫抑制・化学療法によってB型肝炎ウイルスが再活性化した事例について、第34回報告書集計期間後の2013年7月から本報告書分析対象期間(2016年10月～12月)に報告された事例を分析した。本報告書では、主な事例を紹介し、事例の発生段階、患者への影響、行っていた免疫抑制・化学療法の内容等を整理した。また、事例の背景・要因や事例が発生した医療機関における改善策をまとめて掲載した。さらに、日本肝臓学会が作成した「B型肝炎治療ガイドライン(第2.2版)」を紹介した。同ガイドラインで述べられているように、HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが重要であり、ガイドラインに基づいた対策の実施が必要である。

今後も引き続き類似事例の発生について推移に注目し、注意喚起を行っていく。

## (8) 参考文献

1. 一般社団法人日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン(第2.2版). 2016年5月. [http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_b](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b), (参照 2017-1-19).