

## 入院患者におけるB型肝炎ウイルス再活性化対策の 検査実施状況と薬剤師介入の評価

木村 麻緒, 神山 秀一, 遠藤 法子, 岡見英里香, 元茂 理沙, 尾崎 尚子,  
後藤瑞保子, 山本明日香, 大下 直宏, 加納 宏樹, 上田 晃, 川本由加里,  
後藤 仁和

### 要 旨

HBV再活性化による肝炎は通常の急性B型肝炎より重篤化しやすく、死亡率も高いことが知られている。2009年に厚生労働省研究班により「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」が策定され、2011年には改訂版が策定された。市立札幌病院（以下、当院）においても、2013年12月に検査実施を促す院内通知が発出された。薬剤部では、化学療法を施行する入院患者を対象に検査実施の確認と依頼を行うことを取り決め、2014年9月から実施した。今回、B型肝炎ウイルス再活性化対策における当院の検査実施状況と薬剤師介入状況について調査した。

調査対象は当院で注射抗がん薬による治療が新規に開始となった入院患者とし、Ⅰ期（院内通知発出前：2013年1月1日～12月23日）、Ⅱ期（院内通知発出後から薬剤師介入強化前：2013年12月24日～2014年8月31日）、Ⅲ期（薬剤師介入強化後：2014年9月1日～2015年3月31日）において患者背景、HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体・HBV-DNA定量の検査実施の有無と結果、薬剤師による検査依頼状況を調査した。

その結果、HBs抗原測定率はⅠ期では90.1%、Ⅱ期は94.6%、Ⅲ期は93.7%であった。HBs・HBc抗体測定率はⅠ期では31.0%、Ⅱ期は71.6%、Ⅲ期は91.9%であった。HBV-DNA定量測定率は86.4%、89.9%、93.5%であった。また、薬剤師介入件数はⅠ期では1件、Ⅱ期は23件、Ⅲ期は66件であった。

院内通知が発出されて以降、検査測定率上昇がみとめられた。その要因として、院内通知が周知されたことやガイドラインの認識が広まったことが推察され、そこには薬剤師による直接的な働きかけも大きく寄与していると考えられた。

一方で検査未実施である症例の存在も明らかとなり、さらなる対策の必要性が示唆された。

キーワード：HBV、再活性化、がん化学療法

### はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）キャリア、または既感染者（HBs抗原陰性かつHBs抗体陽性又はHBc抗体陽性）に免疫抑制療法や化学療法を施行することによりHBVが再活性化する場合があ

ること、さらにはHBV再活性化により発症する肝炎は通常の急性B型肝炎より重篤化しやすく、死亡率も高いことが知られている<sup>1)</sup>。2009年に厚生労働省研究班により「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」<sup>2)</sup>が策定され、2011年には改訂版<sup>3)</sup>（以下、ガイドライン）が策定された。

市立札幌病院（以下、当院）においても、2013

年12月24日にICT (Infection Control Team) より検査実施を促す院内通知「免疫抑制剤・化学療法施行時のB型肝炎ウイルス検査の実施について」が発出された。しかしながら、その後も検査が実施されない事例が多くみうけられたため、薬剤部では院内情報誌「Drug letter」を通して啓蒙をはかった。一方、病棟担当薬剤師からは検査実施の依頼を行っていたが、取り組み状況は個々の薬剤師により異なっていた。そのため薬剤部として化学療法を施行する入院患者を対象に、ガイドライン<sup>3)</sup>のフローチャート(図1)に沿った検査実施の確認と依頼を行うことを取り決め、2014年9月から実施した。今回、B型肝炎ウイルス再活性化対策における当院の検査実施状況と薬剤師介入状況について調査したので報告する。

### 対象および方法

#### 1. 対象

対象は、2013年1月1日～2015年3月31日に注射抗がん薬による治療が新規に開始となった入院患者とした。

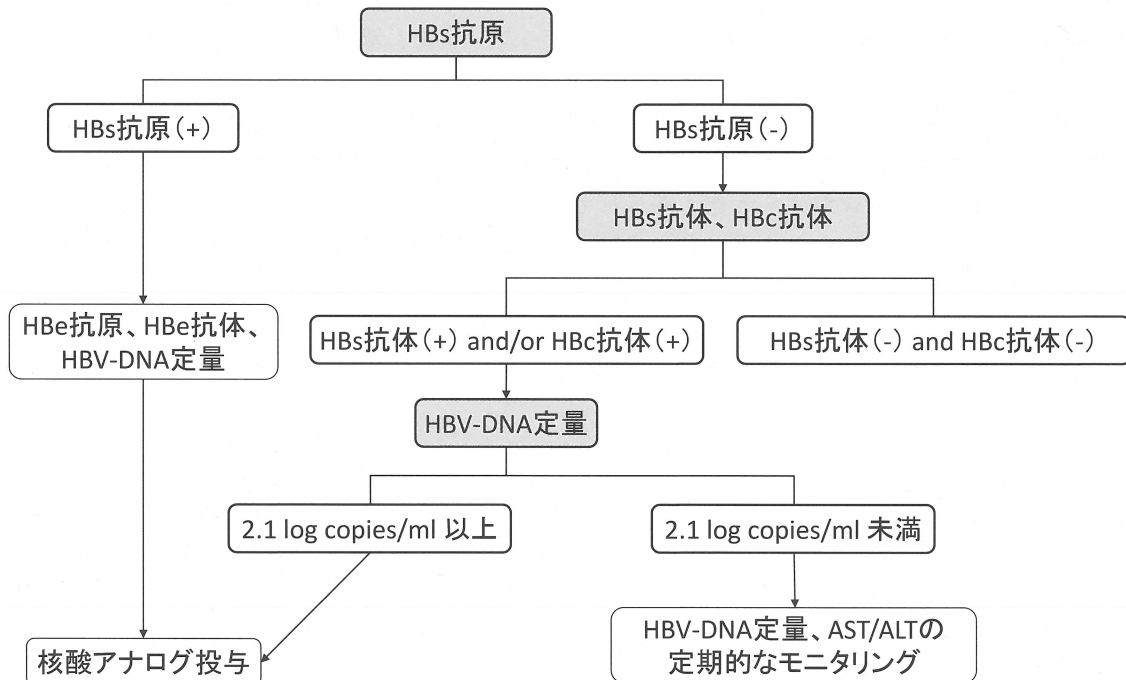
#### 2. 調査項目

調査項目は、患者背景(年齢、性別、診療科)、HBs抗原・HBs抗体・HBc抗体・HBV-DNA定量の検査実施の有無と結果、および薬剤師による検査未実施症例への検査依頼状況とした。

#### 3. 方法

対象患者および患者背景(年齢、性別、診療科)、各検査実施の有無と結果は電子カルテシステムHOPE/EGMAIN-GX(富士通)から、CLISTA!SEARCH(医療用工学研究所)を用いて抽出した。各検査の抽出期間は2011年1月1日～2015年3月31日とした。また薬剤師による検査依頼件数は、病棟業務における薬剤師介入事例の記録から抽出した。

調査期間は、I期(B型肝炎ウイルスの検査実施を促す院内通知が発出される前の2013年1月1日～12月23日)、II期(院内通知が発出されてから、薬剤師による検査実施の確認と依頼を強化する前までの2013年12月24日～2014年8月31日)、III期(薬剤師による検査実施の確認と依頼強化後の2014年9月1日～2015年3月31日)に区分し、各期ごとに各検査測定率の算出と薬剤師による検



<参考> 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(改訂版)<sup>3)</sup> (改変)

図1. B型肝炎対策ガイドラインの検査フローチャート

査依頼件数の集計を行った。測定率の算出式は以下の通りとした。HBs抗原測定率=HBs抗原測定症例数/各期全対象症例数、HBs・HBc抗体測定率=HBs抗体測定かつHBc抗体測定症例数/HBs抗原陰性症例数、HBV-DNA定量測定率=HBV-DNA定量測定症例数/HBs抗体またはHBc抗体陽性症例数。

HBs・HBc抗体測定率の算出において、いずれか一方しか測定していない場合は結果に関わらず未実施として評価した。なお、I期で検査実施がガイドラインに沿わず測定不十分だった症例のうち、II期でも治療を施行された症例は、II期の対象症例として含めており、III期も同様の条件で対象症例を抽出した。

## 結 果

患者背景は表1に、結果のまとめは表2に示す。

HBs抗原の測定率はI期では90.1%（陽性12例、陰性345例）、II期は94.6%（陽性11例、陰性313例）、III期は93.7%（陽性8例、陰性296例）であった。

HBs・HBc抗体の測定率はI期では31.0%（HBs抗体陽性又はHBc抗体陽性44例、HBs抗体陰性かつHBc抗体陰性63例）、II期は71.6%（HBs抗体陽性又はHBc抗体陽性89例、HBs抗体陰性かつHBc抗体陰性135例）、III期は91.9%（HBs抗体陽性又はHBc抗体陽性107例、HBs抗体陰性かつHBc抗体陰性165例）であった。

表1. 患者背景

		I 期	II 期	III 期
対象症例数(男/女)		383(179/204)	331(154/177)	316(145/171)
年齢(中央値)		17-88(65)	23-89(65)	20-87(66)
診療科 ※重複あり	血液内科	89	75	73
	呼吸器内科	74	51	50
	消化器内科	66	45	37
	産婦人科	44	54	44
	外科	40	41	31
	放射線治療科	28	25	31
	腎臓移植外科	13	11	13
	泌尿器科	9	13	15
	リウマチ・免疫内科	9	8	18
	形成外科	9	3	1
	脳神経外科	1	3	1
	糖尿病内分泌内科	1	2	1
	耳鼻いんこう科	1	1	1
	眼科	1	1	0

表2. 各検査の測定率および薬剤師による検査依頼件数

		I 期	II 期	III 期
HBs抗原	測定率	90.1 %	94.6 %	93.7 %
	薬剤師による 依頼件数	0	0	3
HBs抗体・HBc抗体	測定率	31.0 %	71.6 %	91.9 %
	薬剤師による 依頼件数	0	14	33
HBV-DNA定量	測定率	86.4 %	89.9 %	93.5 %
	薬剤師による 依頼件数	1	9	30

HBV-DNA定量の測定率はI期では86.4% (2.1logcopies/ml以上0例、2.1logcopies/ml未満38例)、II期では89.9% (2.1logcopies/ml以上1例、2.1logcopies/ml未満79例)、III期では93.5% (2.1logcopies/ml以上2例、2.1logcopies/ml未満98例)であった。

薬剤師による各検査の測定依頼件数はI期ではHBV-DNA定量が1件、II期ではHBs・HBc抗体が14件、HBV-DNA定量が9件、III期ではHBs抗原が3件、HBs・HBc抗体が33件、HBV-DNA定量が30件であった。

## 考 察

HBs抗原はI期からIII期において90%以上測定されていた。HBs抗原は日常の臨床においてB型肝炎ウイルスの感染状況を示すマーカーとして測定されるため、測定率が高かったと考えられる。「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(改訂版)」<sup>3)</sup>では、HBs抗原が陰性であった場合においてHBs抗体・HBc抗体の測定が推奨される。I期ではHBs・HBc抗体の測定率は31.0%であったが、II期では71.6%と大幅な増加がみられた。その要因として、院内通知の発出が寄与したことが推察される。薬剤部の取り組みとしては、院内通知の発出を受け、病棟担当薬剤師個々の判断による医師への検査依頼および院内通知の情報提供や、院内情報誌(Drug letter)への「添付文書にHBV再燃に関する注意喚起が記載されている薬剤の一覧」(図2)の掲載など、院内周知に関与した。しかしながらそれ以外の28.4%の症例ではHBs抗体・HBc抗体が未測定であった。これは測定忘れのほか、院内通知や、ガイドライン<sup>3)</sup>が十分に周知されていなかったことが要因として推察された。

III期のHBs・HBc抗体の測定率は91.9%と、II期からさらに増加していた。これは、検査実施の重要性が概ね周知されたためと考えられた。その背景として薬剤師による検査実施の確認と依頼を強化したことも有用であったことが推察された。実際、薬剤師による検査依頼件数はII期から大幅に増加していた。

HBV-DNA定量はいずれの期でも必要な症例における測定率は高く、HBs・HBc抗体まで測定された症例においてはB型肝炎再活性化のリスクについて医師の関心の高さがうかがえる。そこに薬剤師の直接的な介入が加わり、I期からII期、II期からIII期にかけてHBV-DNA定量の測定率が増加したと推察される。

全国的にB型肝炎ウイルス再活性化対策に対する意識が高まるなか、当院においても院内通知が発出されて以降、検査測定率の上昇がみられた。その背景として、院内通知が周知されたことやガイドライン<sup>3)</sup>が院内でも広く認識されるようになったことが推察され、そこには外来における外来化学療法室での取り組みに加え、入院患者に対する薬剤師による検査依頼などの直接的な働きかけも大きく寄与していると考えられる。

しかし、未だ検査が行われていない症例が存在していることも明らかとなった。その多くは測定忘れによると思われる、それは今回結果には示していないが、III期で薬剤師が検査依頼をした事例の多くが測定忘れだったことから予想された。こうした測定忘れを防止するためには人的な対策だけでは不十分であり、システム的な対策を加えることが必要と考える。

今回の調査では化学療法施行時期と肝機能検査実施のタイミングを考慮していないため、B型肝炎再活性化対策とは異なる目的で測定された症例も含まれていると考えられ、検査測定率は実際よりも高く算出されている可能性はある。また今回の調査は注射抗がん薬のみを対象としており、経口抗がん薬や免疫抑制療法の検査測定率は不明である。

検査の対象となる薬剤については、薬剤の種類に加え、特にステロイドなどの免疫抑制剤では投与量や投与期間も考慮する必要があるが、その基準となるものはない。米国消化器病学会からは、免疫抑制作用のある薬剤とHBs抗原/HBc抗体の有無に基づいて、HBV再活性化の可能性を3段階に分類し、抗ウイルス薬の予防投与の必要性について記述したガイドライン<sup>4)</sup>が発表されている。本邦においてもこのような基準になりうるガイドラインなどが望まれる。



免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化について

抗がん薬による化学療法や肝移植・造血幹細胞移植、リウマチ性疾患・膠原病に対する免疫抑制療法において、HBVの再活性が起こり、重症肝炎が惹起されることが以前から知られています。現在では新しい生物学的製剤や分子標的薬などの登場により、化学療法や免疫抑制療法が広く普及しているため、より細心の注意が必要です。

免疫抑制・化学療法で用いる医薬品を投与する場合には、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなどHBV増殖の徴候や症状の発現に十分ご注意ください。

※院内において平成25年12月24日付でICTより「免疫抑制剤・化学療法施行時のB型肝炎ウイルス検査の実施について」が発出されております。  
また、平成26年1月17日に診療報酬委員会より「検査オーダセット項目追加について（お知らせ）」の案内も通知されておりますのでご参照下さい。

添付文書上にHBV再燃の注意喚起のある主な薬剤 (2014年3月現在)

分類	一般名	商品名【当院採用薬(随時使用・緊急採用薬を含む)】
抗がん薬	エベロリムス	アフィニール錠5mg
	テガフル/ギメラシ/オテラシルカリウム	ティーエスワン配合OD錠T20/T25/配合顆粒T20/T25
	テモゾロミド	テモダールカプセル20mg/100mg
	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠10mg/静注用50mg
	ベンダムステン塩酸塩	トリアキシン点滴静注用100mg
	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用3mg
	メトトレキサート	メソトレキセート錠2.5mg 注射用メソトレキセート5mg/50mg メソトレキセート点滴静注液200mg
	モガムリズマブ(遺伝子組換え) リツキシマブ(遺伝子組換え)	ポテリジオ点滴静注20mg リツキサン注10mg/mL(100mg/10mL)/(500mg/50mL)
免疫抑制薬	アザチオプリン	イムラン錠50mg
	エベロリムス	サーティカン錠0.25mg/0.75mg
	グスペリムス塩酸塩	スバニジン点滴静注用100mg
	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
	シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用250mg サンディミュン内用液10% シクロスポリンカプセル10mg「マイラン」/25mg「マイラン」/50mg「マイラン」 ネオラル10mgカプセル/25mgカプセル/50mgカプセル
	タクロリムス水和物	グラセプターカプセル0.5mg/1mg プログラフカプセル0.5mg/1mg/顆粒0.2mg プログラフ注射液5mg
	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト静注用20mg
	ミコフェノール酸モフェテル	セルセプトカプセル250
	ミゾリピン	ブレディニン錠50
	抗リウマチ薬	アダリムマブ(遺伝子組換え)
アバタセプト(遺伝子組換え)		オレンシア点滴静注用250mg
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)		エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5mL/50mgシリンジ1.0mL/50mgペン1.0mL
ゴリムマブ(遺伝子組換え)		シンボニー皮下注50mgシリンジ
セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)		シムジア皮下注200mgシリンジ
トシリズマブ(遺伝子組換え)		アクテムラ点滴静注用80mg/200mg
トファシチニブクエン酸塩		ゼルヤンツ錠5mg
メトトレキサート		リウマトレックスカプセル2mg
レフルノミド		アラバ錠10mg/20mg
ステロイド	デキサメタゾン	デカドロン錠0.5mg、レナデックス錠4mg
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デキサート注射液3.3mg
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルト-A筋注用関節腔内用水懸注40mg/1mL
	ヒドロコルチゾン	コートリル錠10mg
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	サクシゾン注射用100mg/300mg/500mg
	フルドコルチゾン酢酸エステル	フロリネフ錠0.1mg
	プレドニゾン	プレドニゾン錠1mg(旭化成)、プレドニゾン散「タケダ」1%、プレドニン錠5mg
	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・d-α-クロルフェニラミンマレイン酸塩	セレスタミン配合錠
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	ステロネマ注腸3mg、リンデロン注2mg(0.4%) / 4mg(0.4%)
	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	リンデロン懸濁注
	ベタメタゾン	リンデロン錠0.5mg/シロップ0.01%
	メチルプレドニゾン	メドロール錠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125mg 注射用ソル・メルコート125/500/1,000

(参考文献)  
日本肝臓学会 B型肝炎治療ガイドライン(第1.2版), 2013, 9, p61-63  
各種添付文書

図2. 院内情報誌「Drug Letter」への掲載記事

## 結 語

薬剤部では、これまで検査実施を促す院内通知「免疫抑制剤・化学療法施行時のB型肝炎ウイルス検査の実施について」の発出を受け、院内情報誌による情報発信と病棟担当薬剤師による個々の患者への介入を通じ、検査実施率の上昇に寄与してきた。しかし、検査が実施されない症例も存在しており、更なる検査実施率の上昇にはチェックシステムの構築も必要になると思われる。今後、薬剤部としてもリスクマネジメントの一環として、これまでの取り組みを継続・発展させることでB型肝炎ウイルス再活性化対策に貢献していきたいと考える。

## 参考文献

- 1) 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1.2版）. 2015.
- 2) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他：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の標準化に関する研究」班合同報告— 肝臓2009；50：38-42.
- 3) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他：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（改訂版）：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. 2011.
- 4) K. Rajender Reddy, Kimberly L. Beavers, Sarah P. Hammond, et al: American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. Gastroenterology 2015; 148: 215-219.

## The state of implementation of the screening and intervention of pharmacists as an HBV reactivation measure of inpatients

Mao Kimura, Hidekazu Kamiyama, Noriko Endoh, Erika Okami, Risa Motoshige, Naoko Ozaki, Mihoko Gotoh, Asuka Yamamoto, Naohiro Ohshita, Hiroki Kanoh, Akira Ueda, Yukari Kawamoto, Yoshikazu Gotoh

*Department of Pharmacy, Sapporo City General Hospital*

### Summary

Hepatitis caused by hepatitis B virus (HBV) reactivation is known to easily become severe and that it has a higher mortality rate compared to acute hepatitis B. In 2009, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan provided “Guidelines for the prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy” and it was updated in 2011. In December 2013, the Infection Control Team (ICT) of Sapporo City General Hospital also gave advanced notification of conducting the screening. Since September 2014, the Pharmaceutical Department started to monitor the state of implementation of the screening of chemotherapy patients and asked doctors to order tests, if they had not been administered. We investigated the state of implementation of the screening and intervention of pharmacists as an HBV reactivation measure.

The subjects were inpatients who had started intravenous chemotherapy for the first time in our hospital. We categorized the cases into the following 3 groups; period I (prior to notification from ICT: January 1 to December 23, 2013), period II (after notification from ICT and prior to pharmacist enhanced screening requests: December 24, 2013 to August 31, 2014), period III (after pharmacist enhanced screening requests: September 1, 2014 to March 31, 2015). The survey items were patient background, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, presence of HBV DNA level test and the number of screenings which were requested by pharmacists.

As for the results, the rates for the HBsAg screening were 90.1% during period I, 94.6% during period II, and 93.7% during period III. The rates for the Anti-HBs and Anti-HBc screening were 31.0% during period I, 71.6% during period II, and 91.9% during period III. The rates for the HBV DNA level test were 86.4% during period I, 89.9% during period II, and 93.5% during period III. The number of screenings which were requested from pharmacists were 1 case during period I, 23 cases during period II, and 66 cases during period III.

After notification, the number of screenings increased. It seems that notification and increased visibility of the guideline were key factors. Also, enhanced screening requests from pharmacists contributed significantly. However, we also found that there were still some un-administered cases which required screening, so it seems we may need additional control measures.

Keywords : HBV, reactivation, chemotherapy

