

# B型肝炎再活性化について

## ～薬剤師のPBPM～



手稻溪仁会病院 薬剤部

## B型肝炎ウイルス(HBV)の特徴

- HBVは一度感染すると、肝細胞内に存在し完全に排除することはできない。
- 自己免疫が低下している患者や免疫抑制剤を使用している患者ではHBVが増殖し重篤な肝障害を誘発する。
- 再活性化した場合、急性肝炎(初期ウイルス感染による肝炎)に比べて劇症化しやすく(27% vs 7%)、劇症化した場合、死亡率が高い(100% vs 44%)ことが報告されている<sup>1)</sup>。

## 主な感染経路

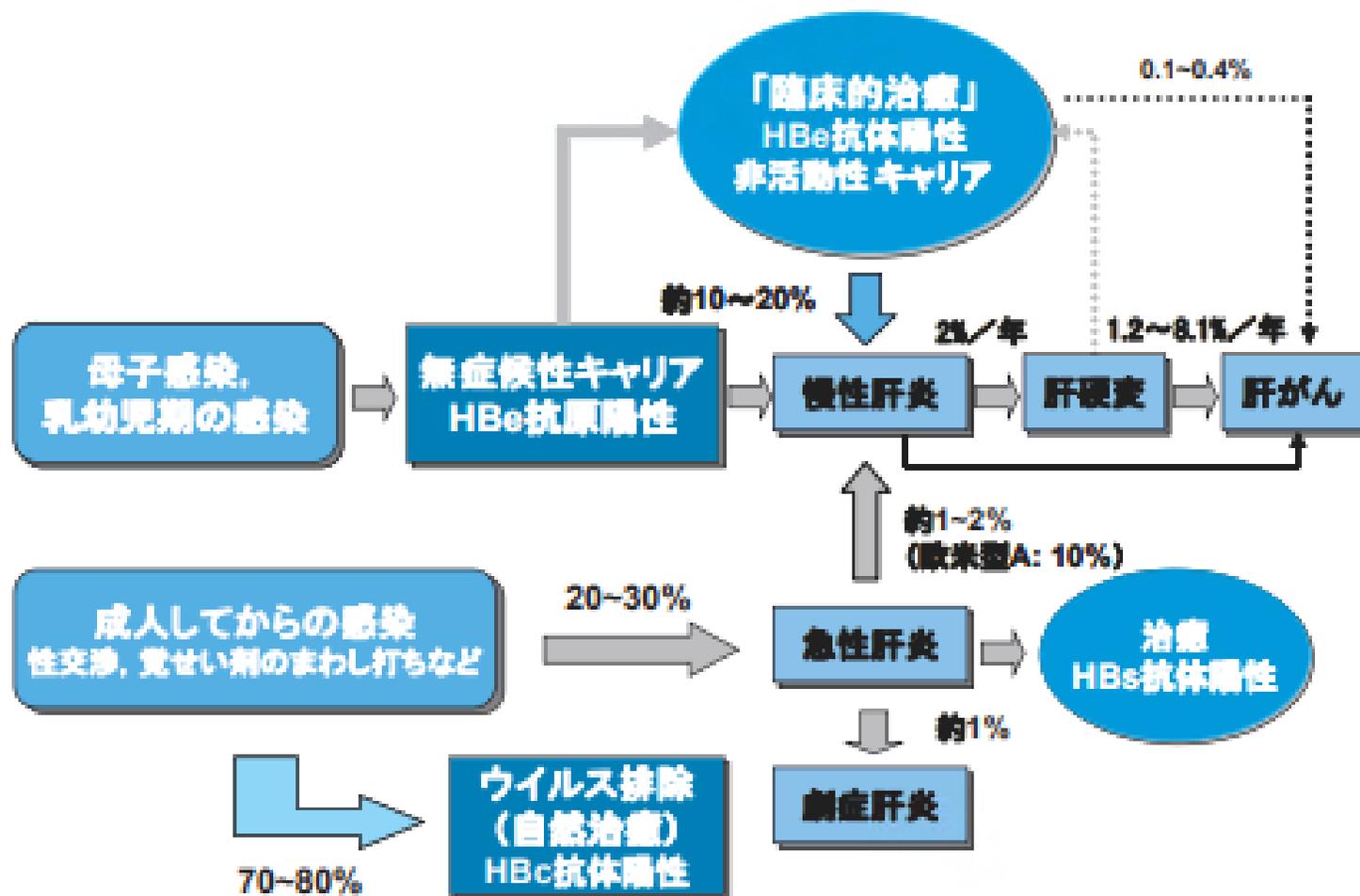
輸血、医療行為、性行為、母親からの垂直感染など。

## 症状

発熱、食欲不振、全身倦怠感、悪心嘔吐、右季肋部痛、上腹部膨満感、黄疸など。

1)Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K,etal.Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 2008 ;47: e52–e56

# B型肝炎の経過



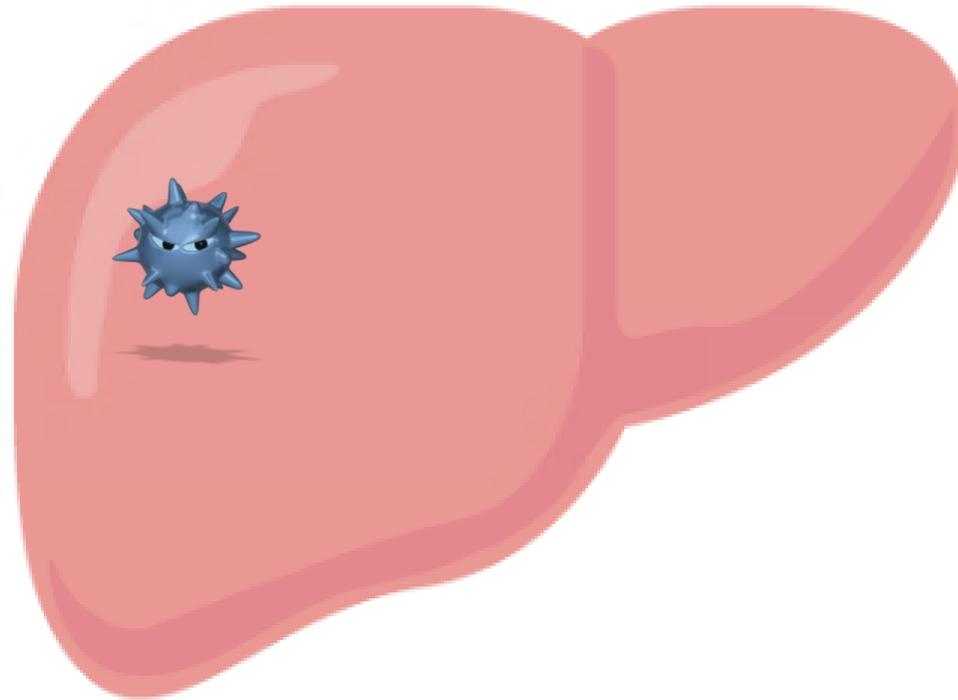
B型肝炎の自然経過

(慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2019 引用改変, 日本肝臓学会)

## 免疫正常時

HBVに感染しているが自身の免疫でHBVを抑制できている状態

HBs抗原	陰性
HBVDNA	陰性
HBs抗体	陽性
HBc抗体	陽性



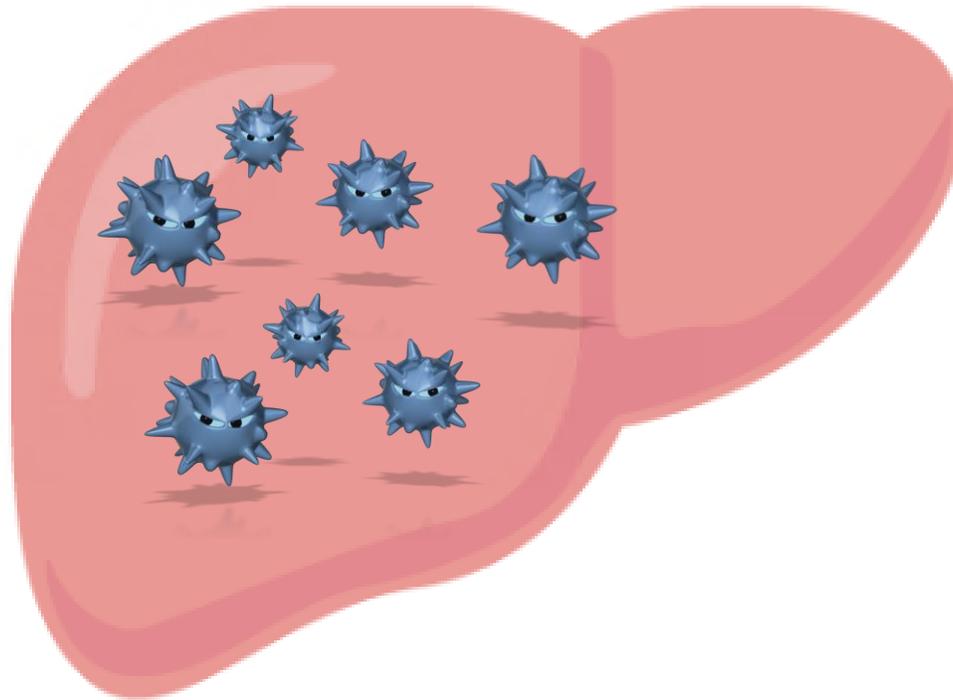
HBVは免疫で抑制出来ていても  
肝細胞から完全に排除されることはない

# 免疫抑制薬投与時

自身の免疫で抑制できていたHBVが免疫抑制薬投与により活性化し増殖



免疫抑制薬



# HBV増殖による肝障害①

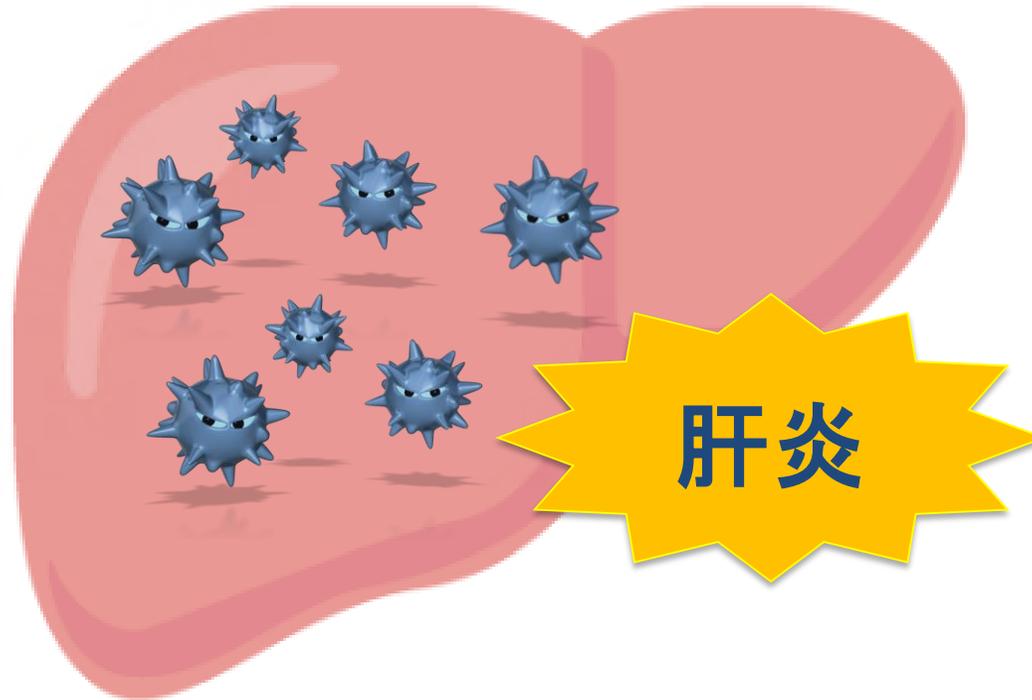
HBV量が多くなりHBVを体内から排除しようと免疫が活性化



免疫による肝障害を誘発



免疫抑制薬



HBs抗原	陽性
HBVDNA	陽性
HBs抗体	陰性
HBc抗体	陽性

## HBV増殖による肝障害②

免疫抑制薬中止により免疫が活性化

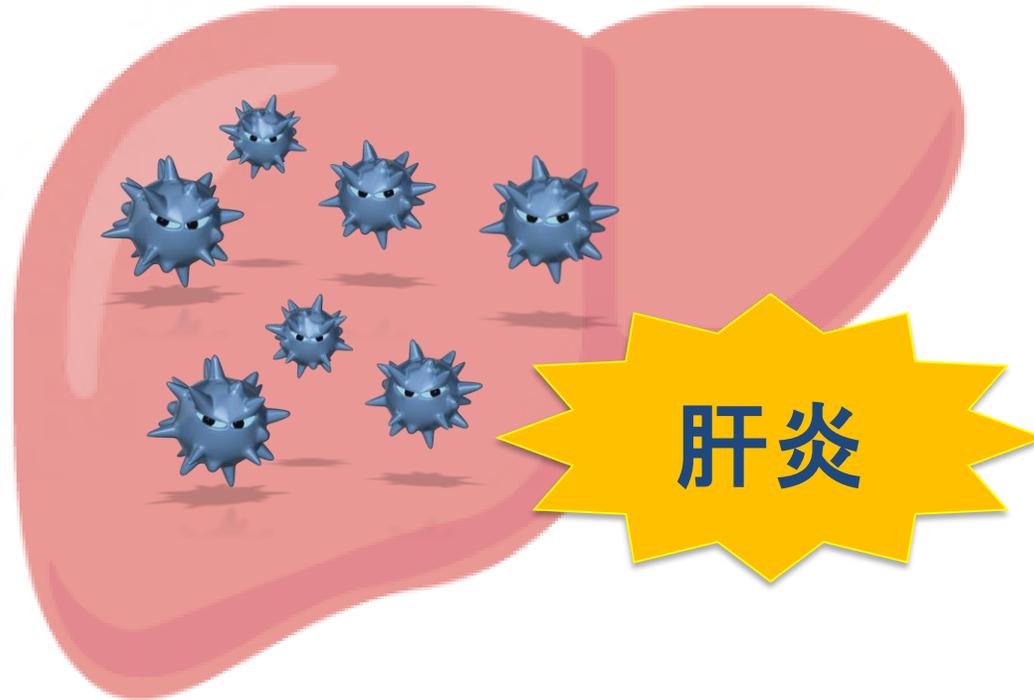


免疫による肝障害を誘発



免疫抑制薬

HBs抗原	陽性
HBVDNA	陽性
HBs抗体	陰性
HBc抗体	陽性



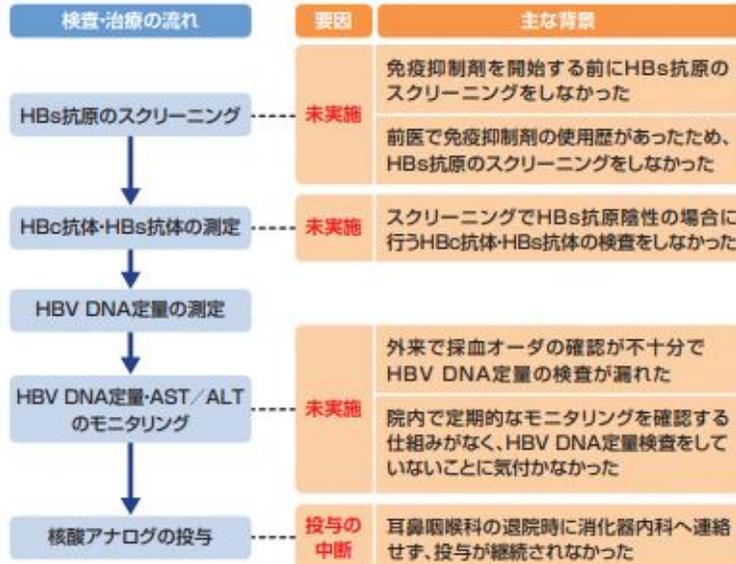
## リウマチ科において免疫を抑制する薬剤(ガイドライン記載)

- MTX
- ステロイド
- dDMARDs(生物学的抗リウマチ薬)
- csDMARDs(従来型合成抗リウマチ薬)
- JAK阻害薬
- TNF- $\alpha$  阻害薬



免疫抑制・化学療法による  
B型肝炎ウイルスの再活性化

スクリーニング、モニタリングなどの未実施や核酸アナログ製剤の投与の中断で、免疫抑制・化学療法によりB型肝炎ウイルス(HBV)が再活性化し、患者に影響があった事例が13件報告されています(集計期間:2017年1月1日~2020年12月31日)。この情報は、第48回報告書「再発・類似事例の分析」の内容をもとに作成しました。

免疫抑制・化学療法によりHBVが再活性化し、  
患者に影響があった事例が報告されています。

## 免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルスの再活性化

## 事例1

患者は、関節リウマチの治療のため数年前より免疫抑制剤が処方されていたが、免疫抑制剤を開始する前にHBs抗原の有無を検査されていなかった。心臓カテーテル検査の目的で入院した際、血液検査でHBs抗原が高値であり、肝胆脾内科にコンサルトした。精査の結果、B型肝炎と診断し、核酸アナログ製剤の投与を開始した。

## 事例2

患者は急性リンパ性白血病で骨髄移植後、免疫抑制剤を使用していた。外来診察時、患者に肝障害が認められたため確認したところ、HBV既感染パターンであり、1~3ヶ月ごとに実施するHBV-DNA定量検査を行っていなかったことに気付いた。精査の結果、HBVの再活性化による急性肝炎と診断し、緊急入院となった。

## 事例が発生した医療機関の取り組み

- ・免疫抑制・化学療法により発症するHBV再活性化について、B型肝炎治療ガイドラインとともに院内で周知する。
- ・免疫抑制・化学療法を開始する患者がHBs抗原陽性の場合は、専門診療科に相談する。

上記は一例です。自施設に合った取り組みを検討してください。

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3.3版(2021年1月)に免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインが掲載されています。  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)

## 取り組みのポイント

- ・院内でHBV再活性化に注意する薬剤を明確にし、HBs抗原をスクリーニングする仕組みの構築を検討しましょう。

(総合評価部会)

※この医療安全情報は、医療事故情報収集等事業(厚生労働省補助事業)において収集された事例をもとに、本事業の一環として総合評価部会委員の意見に基づき、医療事故の発生予防、再発防止のために作成されたものです。  
本事業の趣旨等の詳細については、本事業ホームページをご覧ください。 <http://www.med-safe.jp/>  
※この情報の作成にあたり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。

※この情報は、医療従事者の数量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課す目的で作成されたものではありません。



## 検査項目

### HBs抗原

- ・ ウイルスに存在しているタンパク質。ウイルス量が上昇にともない抗原値も上昇するため、現在HBVに感染し、増殖していることを示す。

### HBs抗体

- ・ 陽性であれば過去の感染したことを示す。ワクチンでも上昇するが15年ほどで低下<sup>1)</sup>。

### HBc抗体

- ・ 陽性であれば過去の感染したことを示す。ワクチンでは上昇しない。

### HBe抗原

- ・ HBVの増殖力、感染力が強い。

### HBe抗体

- ・ HBVの増殖力、感染力が低下している。

※HBs抗体のワクチンなのか既感染なのかは判別困難。そのためワクチン接種からの期間を考慮する必要がある。

## 当院薬剤部で外来治療モニタリングを行っている薬剤

製剤名	成分名(一般名)
アクテムラ <sup>®</sup> 点滴静注用80mg	トシリズマブ
アクテムラ <sup>®</sup> 点滴静注用200mg	
アクテムラ <sup>®</sup> 皮下注162mgオートインジェクター	
インフリキシマブBS点滴静注用100mg	インフリキシマブ
レミケード <sup>®</sup> 点滴静注用100mg	
エンブレル <sup>®</sup> 皮下注25mgシリンジ0.5mL	エタネルセプト
エンブレル <sup>®</sup> 皮下注50mgペン1mL	
オレンシア <sup>®</sup> 点滴静注用250mg	アバタセプト
オレンシア <sup>®</sup> 皮下注125mgオートインジェクター	
ケブザラ <sup>®</sup> 皮下注125mgオートインジェクター	サリルマブ
シムジア <sup>®</sup> 皮下注200mgオートインジェクター	セルトリズマブ・ペゴル
シンポニー <sup>®</sup> 皮下注50mgシリンジ	ゴリムマブ
ヒュミラ <sup>®</sup> 皮下注40mgシリンジ0.4mL	アダリムマブ
ベンリスタ <sup>®</sup> 点滴静注用120mg	ベリムマブ
エンタイビオ <sup>®</sup> 点滴静注用300mg	ベドリズマブ
トテムフィア <sup>®</sup> 皮下注100mgシリンジ	グセルクマブ
サフネロー <sup>®</sup> 点滴静注用300mg	アニフロルマブ
ナノゾラ <sup>®</sup> 皮下注30mgオートインジェクター	オゾラリズマブ
メトジェクト <sup>®</sup> 皮下注10mgペン	メトレキサート

※外来注射オーダーがある薬剤のみ対象

2024年9月改訂(第5版、再審査結果)

\*2023年9月改訂(第4版、効能変更、用法及び用量変更)

貯法：2～8℃保存

有効期間：30箇月

ヒト化抗ヒトIL-6レセプターモノクローナル抗体

トシリズマブ(遺伝子組換え)注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

**アクテムラ**<sup>®</sup> 点滴静注用80mg

**アクテムラ**<sup>®</sup> 点滴静注用200mg

**アクテムラ**<sup>®</sup> 点滴静注用400mg

**ACTEMRA**<sup>®</sup> for Intravenous Infusion

日本標準商品分類番号

876399

	80mg	200mg	400mg
承認番号	22000AMX01593	21900AMX01337	22000AMX01594
販売開始	2008年6月	2005年6月	2008年6月

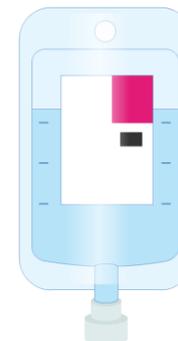
注)注意-医師等の処方箋により使用すること



ロシュグループ

## 8. 重要な基本的注意

**8.3 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.2参照]**



## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

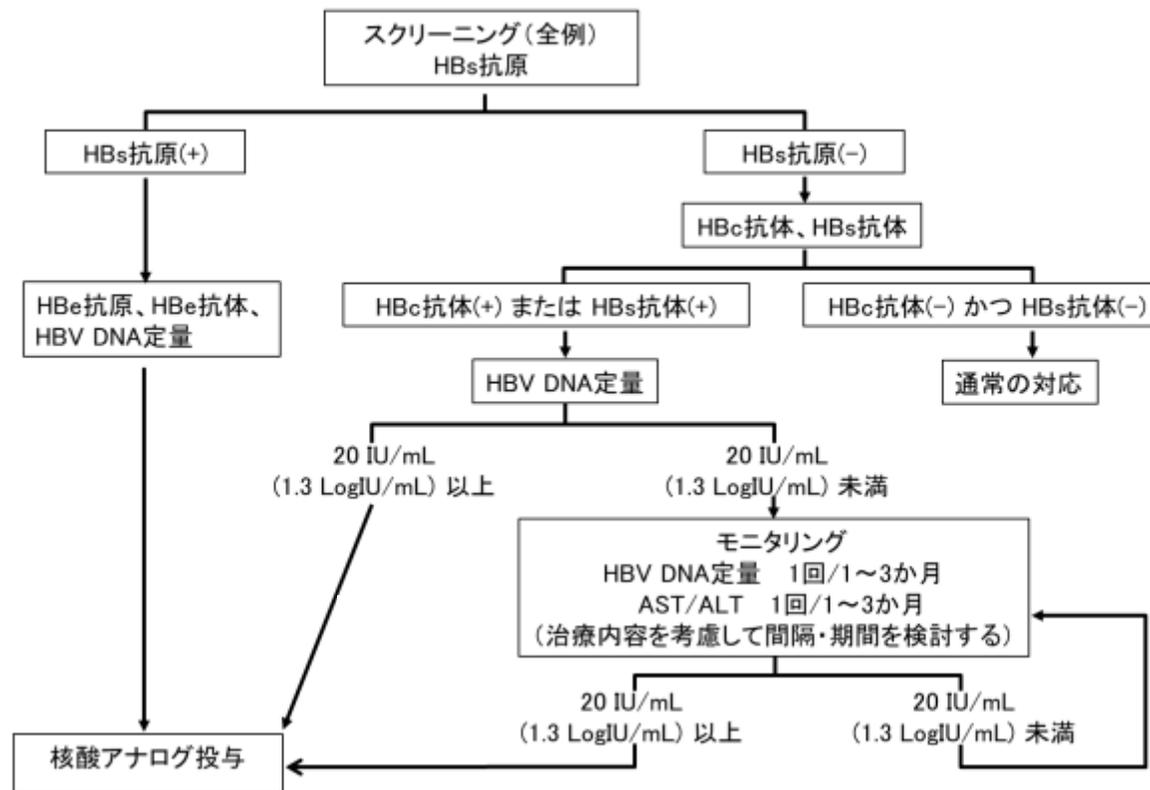
**9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）**

最新のB型肝炎治療ガイドラインを参考に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、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[8.3参照]



# HBVガイドライン

<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>



※肝酵素であるALTはHBV-DNA上昇から1ヶ月以上経ってから上昇するため、HBV-DNAは症状の変化を鋭敏に測定することができる<sup>1)</sup>。

1)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

# PBPM以前の医師への問い合わせ方法

薬剤師が3ヶ月以上HBV-DNAの検査を行っていないHBV既感染患者を電子カルテより確認



医師に対して検査オーダー依頼のFAXを送付



医師が検査オーダーを入力

<FAX例>

次回受診予定日	担当医師	ID・患者氏名	検査項目	
●/●/●	●● 先生	00000000・溪仁 太郎	<input type="checkbox"/> HBs抗原 <input type="checkbox"/> 抗HBc抗体	<input type="checkbox"/> 抗HBs抗体 <input type="checkbox"/> HBV DNA定量
【記事内容】 定期的にHBV-DNA定量検査を実施している患者です。 3ヶ月毎の検査が推奨されており、今回は●年●月●日に検査しています。 次回(●年●月●日)の来院時の採血に検査オーダーを追加しています。				

## 問題点

医師は検査の有無の確認、FAX内容の確認、検査オーダー入力と業務量が増加する。



薬剤師のPBPMによるオーダー入力の効率化、医師の業務量削減を目的とする。

# PBPM (Protocol Based Pharmacotherapy Management) とは

PBPMとは「**プロトコールに基づく薬物治療管理**」のことであり、医師のタスクシフトを念頭に置き、薬剤師の職能を活かして医療の質の向上や患者の安全を確保することを目的としている。

## PBPMの具体例

- 定期処方薬の継続処方
- 検査オーダーの追加
- 持参薬継続処方
- 退院時処方

etc.



特集

## 医師の働き方改革と薬剤師へのタスクシフト

2024年1月号



2024年4月から施行される医師の働き方改革。主な内容としては、医師の時間外労働時間の短縮と一人あたりの生産性の向上です。それを実現するには薬剤師をはじめとした他の医療職へ医師のタスクをシフトして、効率的な診療体制を構築する必要があります。実際に薬剤師はどのようなタスクを請け負うことができるのか、最近まで日本病院薬剤師会タスク・シフティング推進事業特別委員会の委員長を務められていた東北大学病院薬剤部部長の眞野成康氏にお話を伺いました。

## B型肝炎再活性化対策プロトコール

### 1. 目的

化学療法や免疫抑制薬等による治療を受ける患者を対象として、薬剤師がB型肝炎（以下、HBV）再活性化のスクリーニングやモニタリングに関わる検査の入力を支援することはHBV再活性化の早期発見やリスク患者の抽出に有用であり、本プロトコールは肝炎の発症を予防することを目的とする。

### 2. 入力支援可能とする検査規定

医師との事前協議を必須とし、保険請求可能な範囲で入力を行う。検査項目は既存のオーダーに追加として入力する。

#### 1) HBV再活性化セット1

### 3. 対象患者

以下の薬剤を投与予定または投与中、投与終了後1年以内の患者

- 1) 抗悪性腫瘍薬（ホルモン療法薬を除く）
- 2) 免疫抑制薬
- 3) C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス薬
- 4) 副腎皮質ステロイド
- 5) その他添付文書にHBV再活性化の記載のあるもの

以下の薬剤を投与予定または投与中、投与終了後1年以内の患者

- 1) 抗悪性腫瘍薬（ホルモン療法薬を除く）
- 2) 免疫抑制薬
- 3) C型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス薬
- 4) 副腎皮質ステロイド
- 5) その他添付文書にHBV再活性化の記載のあるもの

### 4. 電子カルテ記載内容

薬剤師は検査入力支援後、原則として下記事項を即時に電子カルテへ記載する。

- 1) 検査入力内容
- 2) 対象薬剤及び検査を提案する理由
- 3) 承認医師名
- 4) 検査入力薬剤師氏名

**現在、全ての病棟(部署)で実施中  
※病棟では主に持参薬の継続処方**

# 検査オーダーのPBPMとは

医師と事前協議したプロトコールに則り、薬剤師が代わりに検査オーダーを行い医師に承認してもらう仕組み。

処方	注射	検査	画像	指示コメント	汎用	食事	リハビリ	病理	栄養指導	輸血	透析
2025/01/09											
		未実施	検査	リウマチ膠原病内科	松井 和生	外来	(00:00)	未会計			
		未実施	GP01	(緊) B-RNAリアル	★S5F専	2ml		0109-0318-300			
		未実施	検査	リウマチ膠原病内科	松井 和生	外来	(00:00)	未会計			
		未実施	GP01	(緊) 生化	★生化茶	6.6ml		0109-0202-200			
		未実施	GP02	(緊) 血算	★PK2紫	0ml		0109-0202-209			
		未実施	GP03	(緊) 血糖	★PF2灰	0ml		0109-0202-210			
		未実施	GP04	(緊) 尿	★尿白	0ml		0109-0202-350			
		未実施	GP05	(緊) 血沈	★B99	0ml		0109-0202-246			
		未実施	GP06	(緊) エトト全血	★濃桃	0ml		0109-0202-224			
		未実施	GP07	(緊) VI°リ全血	★PH5緑	5ml		0109-0202-933			

前回採血から3ヶ月以内にB-RNAリアル検査(HBVの核酸定量)測定がない場合は薬剤師が検査オーダーを行い、医師の承認後(事後)、当日の採血が行われる。



他職種によるダブルチェックでHBV確認漏れリスク減少  
医師の業務負担軽減

山田 和司(薬剤師) - (薬剤部)

17:22

 部門記録

PBPM (リウマチ膠原病内科)

薬剤師の処方入力支援

【プロトコール】

B型肝炎再活性化対策

【内容】

検査入力

・コメント

定期的にHBV-DNA定量検査を実施している患者です。

3ヶ月毎の検査が推奨されており、今回は2024年10月10日に検査しています。

次回(2025年1月9日)の来院時の採血に検査オーダーを追加しています。

【承認医師】

リウマチ膠原病内科 松井和生

上記理由により代行入力しました。

内容確認後、承認をお願いします。

【薬剤師】

山田 和司

**リウマチ科において薬剤師がPBPMを行った症例: 9例/718例(2024年3月~2025年1月)**

## HBV再活性化対策



病院経営  
医療従事者  
患者



モニタリングを怠ると…

上記の三者に大きな影響を与える

### Take home message

再活性化してしまったら手遅れになる可能性が高い。  
三者を守るために必要な対策であるため定期的な血液検査、  
患者状態のモニタリングを他職種で行っていく必要がある。

### PBPMの今後の課題

- 自己注射に変更となった患者については追跡できていない。
- 休薬中の患者のモニタリングについて。
- 院外処方のため内服薬についてモニタリングできていない。

