

<特別寄稿>

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策
 一厚生労働省「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」班合同報告一

坪内 博仁^{1)*} 熊田 博光²⁾ 清澤 研道³⁾ 持田 智⁴⁾ 坂井田 功⁵⁾
 田中 榮司⁶⁾ 市田 隆文⁷⁾ 溝上 雅史⁸⁾ 鈴木 一幸⁹⁾ 與芝 眞彰¹⁰⁾
 森脇 久隆¹¹⁾ 日比 紀文¹²⁾ 林 紀夫¹³⁾ 國土 典宏¹⁴⁾ 藤澤 知雄¹⁵⁾
 石橋 大海¹⁶⁾ 菅原 寧彦¹⁴⁾ 八橋 弘¹⁶⁾ 井戸 章雄¹⁾ 滝川 康裕⁹⁾
 井上 和明¹⁰⁾ 桶谷 真¹⁾ 宇都 浩文¹⁾ 中山 伸朗⁴⁾ 内木 隆文¹¹⁾
 多田慎一郎¹²⁾ 木曾 真一¹³⁾ 矢野 公士¹⁶⁾ 遠藤 龍人⁹⁾ 田中 靖人⁸⁾
 梅村 武司⁶⁾ 熊谷公太郎¹⁾

索引用語： 劇症肝炎 HBV再活性化 *de novo* B型肝炎 核酸アナログ製剤
 リツキシマブ

近年、化学療法、免疫療法、移植療法の進歩に伴い、多様な抗癌剤や免疫抑制剤を使用する機会が増加している。以前よりB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに合併した悪性腫瘍患者に対し、ステロイドを併用した化学療法を施行した場合、HBVの急激な増殖すなわち

HBVの再活性化(reactivation)により致死的な重症肝炎が発症することが知られていた¹⁾²⁾。HBV遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在するため³⁾、ステロイドにより直接的にウイルス複製が助長されるだけでなく、化学療法による免疫抑制や治療終了後に生じる免疫学的な均衡の破綻により、HBVの増殖とともに広範な感染肝細胞の破壊を伴う重症肝炎が惹起される。このようなHBVキャリアに対する化学療法時にはラミブジンなどの核酸アナログを予防投与してHBV再活性化を避けることが必要である⁴⁾。

一方、HBs抗原陰性でHBe抗体ないしHBs抗体陽性例は従来HBV既往感染とされ、臨床的には治療の状態と考えられてきた。しかしこのような既往感染例でも肝臓や末梢血単核球中では低レベルながらHBV-DNAの複製が長期間持続することが明らかになっている^{5)~7)}。最近、移植後やB細胞表面抗原CD20に対する抗体であるリツキシマブなど強力な免疫抑制剤の使用により、このような既往感染例からもHBV再活性化により重症肝炎が発症することが報告され、*de novo* B型肝炎と呼ばれている^{8)~10)}。厚生労働省「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」班の全国調査によりこのような*de novo* B型肝炎は通常のB型肝炎

- 1) 鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学
 - 2) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院
 - 3) 長野赤十字病院内科
 - 4) 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
 - 5) 山口大学大学院消化器病態内科学
 - 6) 信州大学医学部消化器内科
 - 7) 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科
 - 8) 名古屋市立大学大学院臨床分子情報医学
 - 9) 岩手医科大学第一内科
 - 10) 昭和大学藤が丘病院消化器内科
 - 11) 岐阜大学大学院消化器病態学
 - 12) 慶應義塾大学医学部消化器内科
 - 13) 大阪大学大学院消化器内科学
 - 14) 東京大学大学院肝臓脾外科学・人工臓器移植外科学
 - 15) 済生会横浜市東部病院こどもセンター
 - 16) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
- *Corresponding author:
 htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp
 <受付日2008年10月23日><採択日2008年12月8日>

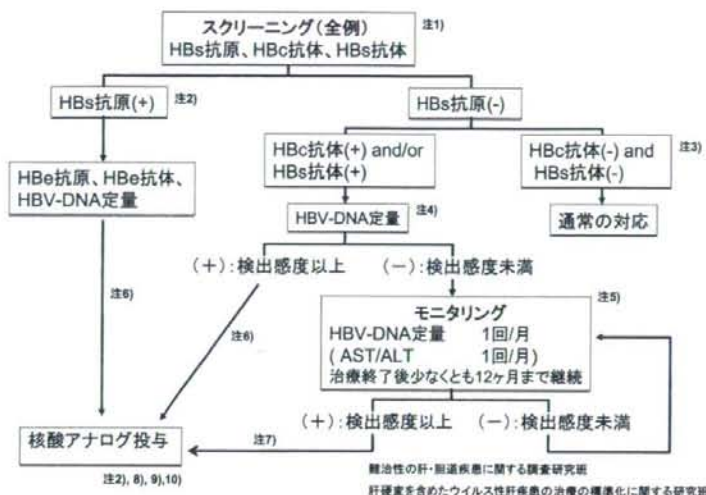


Fig. 1 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン*

補足

*血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) CLIA 法で測定することが望ましい。

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) 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合に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) PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

注 5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV 再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

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。

注 7) 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

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良い。

スクリーニング時に HBs 抗原 (+) 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 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 カ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 12 カ月間は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 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

に比して劇症化する頻度が高率で、死亡率も高いことが明らかになった^{11)~13)}。また、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で実施している劇症肝炎・遅発性肝不全 (LOHF) の全国調査でもここ数年、特に悪性リンパ腫に対しリツキシマブとステロイドを併用した R-CHOP 治療例からの劇症化や de novo B 型肝炎が増加傾向にあり、予後不良であった¹⁴⁾¹⁵⁾。以上のような経緯から、早急な HBV 再活性化対策が必要

となり、両研究班が合同でワーキンググループを立ち上げ、Fig. 1 に示すガイドラインを作成した。

ガイドラインの要旨は以下のとおりである。まず HBV 再活性化リスク群の同定を目的にスクリーニング検査として、全ての症例に HBs 抗原および HBc 抗体、HBs 抗体を測定する。HBs 抗原が陽性の場合はさらに HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量検査を実施する。HBs 抗原陽性例では、無症候性キャリアだけではなく、慢

性肝炎、肝硬変例が含まれる可能性があるため肝臓専門医にコンサルトする必要がある。HBs 抗原陽性例での再活性化のリスクは大きいので、基本的に核酸アナログの予防投与を実施する。但し、HBV 再活性化のリスクが少ない悪性疾患以外の若年 HBe 抗原陽性無症候性キャリアに対するステロイド治療例などでは、核酸アナログ予防投与の有効性に関するエビデンスはなく経過観察など他の選択肢があり、適応は慎重に判断する必要がある。HBs 抗原陰性で HBe 抗体、HBs 抗体いずれも陰性の場合には通常の対応とする。HBs 抗原陰性で HBe 抗体ないし HBs 抗体が陽性、すなわち感染既往例と判断される場合は更に HBV-DNA 定量検査を実施し、HBV-DNA が陽性の場合には核酸アナログの予防投与を行う。一方、HBV-DNA が陰性の場合には HBV-DNA を毎月モニタリングしながら、陽性化した時点で直ちに核酸アナログを投与する。特にリツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は再活性化のリスクが高いので慎重な対応が必要である。核酸アナログ予防投与例の投与中止時期に関する明確なエビデンスはないが、HBs 抗原陰性、HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例では免疫抑制・化学療法終了後も 12 カ月間は投与を継続し、この継続期間中に一定の基準を満たせば投与終了も可能とした。以下にガイドライン作成にあたり論点になった事項を補足する。①スクリーニングにあたっては HBs 抗原だけではなく HBe 抗体、HBs 抗体をできるだけ感度の高い検査法で実施する必要がある。HBs 抗原陰性で HBe 抗体、HBs 抗体いずれも陰性の場合でも、患者が既に免疫抑制状態にある場合には抗体が検出されないことがあり、HBV-DNA 定量検査まで測定することが望ましい。② B 型キャリア例の急性増悪では発症後早期の核酸アナログ治療が有効であるが、HBV 再活性化による劇症化例は発症後の核酸アナログ治療では予後不良であり、発症前の予防投与が必要である。しかし既往感染例での HBV 再活性化率は明らかでなく、また本邦における HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性の既往感染例の頻度は高率であることより、全ての症例に核酸アナログの予防投与を実施するのは医療経済的にも困難である。Hui らの報告¹⁰⁾では HBs 抗原陰性例の HBV 再活性化では、HBV-DNA が陽性化し、肝炎が発症するまでに 12~28 週(平均 18.5 週)を要しており、したがって HBV-DNA を PCR 法またはリアルタイム PCR 法で毎月モニタリングし、検出感度以上になった時点で直ちに核酸アナログを投与しても肝炎の重症化は予防可能と推測される。③核酸アナログ製剤は B 型慢性

肝炎の治療ガイドライン¹¹⁾に準拠して、エンテカビル投与を推奨している。しかし、投与期間が長期に及ばない場合など、より安価なラミブジンへの代用も検討の余地がある。④核酸アナログ投与終了に関する明確な基準はない。HBs 抗原陽性例では使用する各核酸アナログの投与終了基準に準ずる。HBs 抗原陰性、HBe 抗体ないし HBs 抗体陽性例では免疫抑制・化学療法終了後も 12 カ月間は投与を継続し、この継続期間中に ALT の正常化と HBV-DNA の持続陰性化が見られる場合は投与終了の検討も可能である。但し、HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は ALT の正常化は必須ではない。また、核酸アナログ予防投与終了後の HBV 再活性化例の報告もあり、投与終了後も更に 12 カ月間は厳重な経過観察が必要である¹⁰⁾。

本ガイドライン作成にあたってはワーキンググループ委員の他、名古屋市立大学腫瘍・免疫内科学および鹿児島大学大学院消化器疾患・生活習慣病学血液内科グループの協力および助言を得た。今後は本ガイドラインを血液内科をはじめとする関係領域に周知させていくとともに、各分野と協力して本ガイドラインの有効性を検証していくことが重要である。

謝辞：本研究は厚生労働省科学研究費難治性疾患克服研究事業および肝炎等克服緊急対策研究事業からの助成金によって支援された。

文 献

- 1) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188
- 2) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220
- 3) Chou CK, Wang LH, Lin HM, et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-18
- 4) Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45: 507-539
- 5) Kuhns M, McNamara A, Mason A, et al. Serum and liver hepatitis B virus DNA in chronic hepatitis B after sustained loss of surface antigen. *Gastroenterology* 1992; 103: 1649-1656
- 6) Fong TL, Di Bisceglie AM, Gerber MA, et al. Per-

- sistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; 18: 1313—1318
- 7) Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, et al. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 230—239
 - 8) Hui CK, Sun J, Au WY, et al. Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 2005; 42: 813—819
 - 9) Kawatani T, Suou T, Tajima F, et al. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2001; 67: 45—50
 - 10) Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998; 66: 616—619
 - 11) 清澤研道, 梅村武司, 熊田博光, 他. 免疫抑制・化学療法中に発生する de novo B 型急性肝炎の発症機序の検討. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業」[B 型及び C 型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究] 班 平成 18 年度研究報告書 2007, p30—32
 - 12) 田中榮司, 梅村武司, 清澤研道, 他. de novo B 型急性肝炎の全国調査成績. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業」[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 平成 19 年度研究報告書 2008, p34—35
 - 13) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52—56
 - 14) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2005 年). 「厚生労働省難治性疾患克服研究事業」[難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究] 班 平成 18 年度研究報告書 2007, p90—100
 - 15) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全の全国集計 (2006 年). 「厚生労働省難治性疾患克服研究事業」[難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究] 班 平成 19 年度研究報告書 2008, p83—94
 - 16) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59—68
 - 17) 熊田博光. 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. 「厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業」[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 平成 19 年度研究報告書 2008, p1—11
 - 18) Dai MS, Chao TY, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Ann Hematol* 2004; 83: 769—774

Prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced
 reactivation of hepatitis B virus infection
 —Joint report of the Intractable Liver Diseases Study Group of
 Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral
 Therapy for Viral Hepatitis—

Hirohito Tsubouchi^{1)*}, Hiromitsu Kumada²⁾, Kendo Kiyosawa³⁾, Satoshi Mochida⁴⁾, Isao Sakaida⁵⁾, Eiji Tanaka⁶⁾, Takafumi Ichida⁷⁾, Masashi Mizokami⁸⁾, Kazuyuki Suzuki⁹⁾, Shinsyo Yoshida¹⁰⁾, Hisataka Moriwaki¹¹⁾, Toshifumi Hibi¹²⁾, Norio Hayashi¹³⁾, Norihiro Kokudo¹⁴⁾, Tomoo Fujisawa¹⁵⁾, Hiromi Ishibashi¹⁶⁾, Yasuhiko Sugawara¹⁰⁾, Hiroshi Yatsuhashi¹⁶⁾, Akio Ido¹¹⁾, Yasuhiro Takikawa⁹⁾, Kazuaki Inoue¹⁰⁾, Makoto Oketani¹¹⁾, Hirofumi Uto¹¹⁾, Nobuaki Nakayama⁶⁾, Takafumi Naiki¹¹⁾, Shinichiro Tada¹²⁾, Shinichi Kiso¹³⁾, Koji Yano¹⁶⁾, Ryujin Endo⁹⁾, Yasuhito Tanaka³⁾, Takeji Umemura⁶⁾, Kotaro Kumagai¹¹⁾

Key words: fulminant hepatitis HBV reactivation *de novo* hepatitis B nucleoside analog rituximab

Kanzo 2009; 50: 38—42

- 1) Digestive Disease and Life-style related Disease, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
- 2) Department of Hepatology, Toranomon Hospital
- 3) Department of Internal Medicine, Nagano Red Cross Hospital
- 4) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saitama Medical University
- 5) Department of Gastroenterology and Hepatology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine
- 6) Department of Internal Medicine, Hepatology, and Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine
- 7) Department of Gastroenterology, Juntendo University Shizuoka Hospital
- 8) Department of Clinical Molecular Informative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
- 9) First Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
- 10) Division of Gastroenterology, Showa University Fujigaoka Hospital
- 11) Department of Gastroenterology, Gifu University Graduate School of Medicine
- 12) Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
- 13) Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University Graduate School of Medicine
- 14) Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery Division, Artificial Organ and Transplantation Division, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
- 15) Children's Center for Health and Development, Yokohama City Tobu Hospital
- 16) Clinical Research Center and Clinical Laboratory, NHO Nagasaki Medical Center

*Corresponding author: htsubo@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp