

【図1】 HBV 再活性化の頻度とリスク (Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Int J Hematol. 2009; 90: 13-23)

策ガイドライン⁵⁾では、がん化学療法施行前に、HBs 抗原、HBc 抗体および HBs 抗体をスクリーニング検査として行うことが推奨されている。いずれかが陽性の場合には HBV-DNA を測定することが重要であることが明記されている。いずれの検査においても感度の高い検査方法 (HBs 抗原: CLIA 法, HBV-DNA 定量: リアルタイム PCR 法) で行うことが望ましい。

注意すべきことは、既治療例においては HBc 抗体や HBs 抗体の抗体価が低下している場合があるため、上記スクリーニング検査は初回治療において施行すべきである。

Q4 HBV 再活性化による肝炎・肝障害への対策をどのように行うべきか？

A HBV 再活性化による肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には治療が間に合わない可能性があることを認識すべきである。Yeo らは、32 例の HBV 再活性化肝炎に対して、ラミブジン投与を行ったところ、5 例 (16%) は死亡、22 例 (69%) は全身化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告している。したがって、肝障害が出現してから抗ウイルス薬を開始するのではなく、あらかじめリスク群を同定し、肝炎・肝障害が出現する前に治療を行う必要がある²⁾。

詳細は厚生労働省ガイドライン⁵⁾に譲るが、HBs 抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である。一方、HBs 抗原陰性ハイリスク群 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性) に対しては、HBV-DNA モニタリング (月 1 回、化学療法中および化学療法終了後少なくとも 1 年間) を行い、肝炎に先行する HBV-DNA の上昇を捉え、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する (図 2)。なお、図 2 は鹿児島大学: 坪内博仁教授の御厚意により掲載させていただいた。

Q5 HBs 抗体陽性の B 細胞型悪性リンパ腫へのリツキサンの投与をどうするか？

A HBs 抗体のみの測定ではスクリーニング検査としては十分ではない。必ず HBs 抗原およ

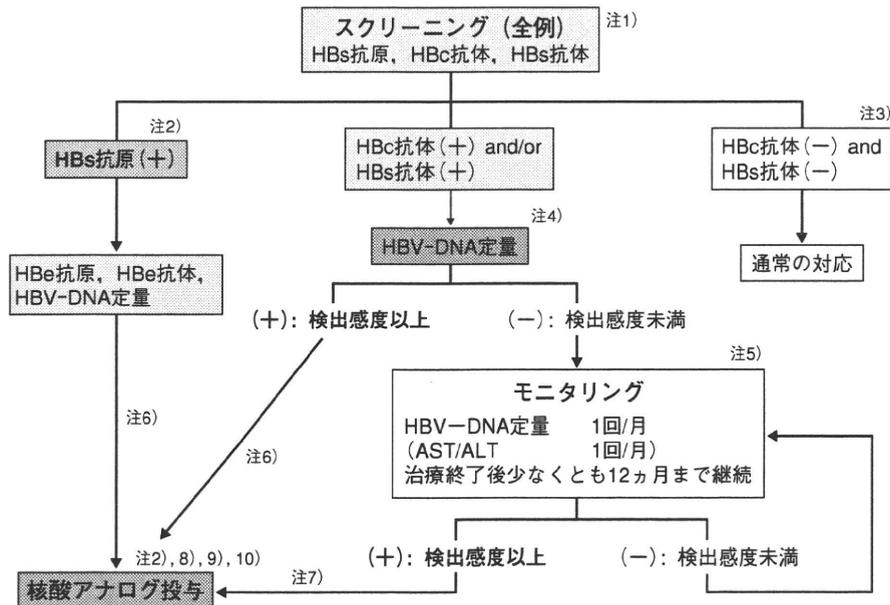


図2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン (坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班. 肝臓. 2009; 50: 38-42)

(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の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) 治療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よい.

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ヵ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. (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ヵ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.

び HBc 抗体も同時に測定する。HBs 抗原、HBc 抗体のいずれも陰性で HBs 抗体単独陽性と仮定して話を進める。

HBV ワクチン接種歴があり、かつ HBs 抗体単独陽性の場合には、HBV 再活性化ハイリスク群として対応しなくてもよい。

HBV ワクチン接種歴が不明、あるいは接種歴がない HBs 抗体単独陽性例は、HBV 再活性化ハイリスク群として、厚生労働省ガイドラインに従い、HBV-DNA を測定する。治療前 HBV-DNA が陽性であった場合には、がん化学療法開始前（できるだけ早い時点で）より抗ウイルス薬の予防投与を開始する。治療前 HBs 抗原陽性例および HBV-DNA 陽性例においては、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。治療前 HBV-DNA が陰性であった場合には、がん化学療法中 HBV-DNA を月 1 回測定し、がん化学療法が終了したのち、少なくとも 1 年間は HBV-DNA モニタリングを継続する。

リツキシマブ（リツキサソ）の導入により B 細胞型悪性リンパ腫の治療成績は著しく向上した。とくに治療目標として治癒が期待できる、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫においては、リツキシマブ併用化学療法は欠かすことができない治療選択肢である。リンパ腫治療前のインフォームドコンセントにおいて、上述した HBV 再活性化のリスクおよび考える対策を含め、想定するがん化学療法の副作用につき、患者様および御家族への十分な説明が前提であるが、私見としては、リツキシマブ投与のリスク（副作用）よりベネフィット（治療効果）が上回ると考えられる。

現在、厚生労働省研究班（肝炎等克服緊急対策研究事業：H20-肝炎-若手-014）により、未治療 CD20 陽性 B 細胞性リンパ腫を対象とし、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法中の HBs 抗原陰性ハイリスク群における HBV-DNA モニタリングの安全性、有効性を検証するための多施設共同臨床研究が進行中である（C-SHOT0802: UMIN000001299）。

■文献

- 1) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2: 1104-8.
- 2) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009; 90: 13-23.
- 3) 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.
- 4) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 605-11.
- 5) 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.

<楠本 茂 田中靖人>

特集

リツキシマブ導入後の B 細胞腫瘍治療

リツキシマブ治療における
B 型肝炎ウイルスの再活性化*楠本 茂**
上田 龍三**

Key Words : rituximab, reactivation, lymphoma, hepatitis B virus (HBV)

はじめに

がん化学療法に伴う, B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化例の大半は HBs 抗原陽性例からの報告であったが, 悪性リンパ腫治療にリツキシマブが導入されて以降, HBs 抗原陰性例においても HBV 再活性化が報告されるようになった。

HBV に感染すると, 成人例の大半が急性肝炎の経過をたどり, HBs 抗原は数週間で焼失し, HBV-DNA も検出感度以下の状態となる。なんらかの介入がない限り, 通常この状態は維持され, HBV-DNA は増えることはないため, “既往感染” または “治癒” したと判断される。しかしながら, HBV は HBs 抗体 (中和抗体) の出現後においても, 肝臓や末梢血単核球内に微量ながら存在し¹⁾, がん化学療法による免疫抑制状態において HBV が再増殖・再活性化する可能性があることがわかってきた。そして, がん化学療法後の免疫抑制状態からの回復に伴い, 免疫担当細胞が HBV 感染肝細胞を攻撃することにより B 型肝炎が再燃する。

本稿では, HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化とリツキシマブとの関連について, 本邦および海外からの報告をまとめ, 診療上の注意点

および今後の方向性について論じたい。

HBs 抗原陰性例における
HBV 再活性化の特徴

これまでの報告より²⁻⁶⁾, HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化の臨床経過の特徴をまとめると, 以下の 3 点があげられる。

- (1) 治療前 HBV 血清マーカーは HBe 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性 (既往感染) である。
- (2) 肝障害・肝炎発症の時期は, 化学療法終了後が大半であり, 肝炎に先行して HBV-DNA が末梢血中に出現する。
- (3) リツキシマブ+ステロイド併用化学療法が重要なリスクファクターである。

HBs 抗原陰性例における
HBV 再活性化に関する報告

2001 年にはじめて Dervite らがリツキシマブ併用化学療法において, HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化例を症例報告⁷⁾して以来, 散発的に報告がなされてきた。2006 年, Hui らは 244 例の悪性リンパ腫に対して全身化学療法を施行し, 3.3% (8 例) が HBV 再活性化し, B 型肝炎に至ったことを報告した⁸⁾。8 例全例で HBe 抗体もしくは HBs 抗体陽性であった。香港単施設, 5 年間の連続症例を対象とした後方視的研究であるが, リツキシマブ+ステロイド併用化学療法が再活性化の

* Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy containing rituximab.

** Shigeru KUSUMOTO, M.D. & Ryuzo UEDA, M.D.: 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学 [〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1]; Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science, Nagoya 467-8601, JAPAN

表 1 本邦のリツキシマブ投与例における重篤な B 型肝炎発症報告 111 例(全薬工業社内資料: 2001 年 9 月から 2008 年 5 月)

HBs抗原	発症例	回復・軽快	未回復	死亡	後遺症	不明
陽性	47(10)	27(1)	6	13(9)	0	1
陰性	50(20)	22(1)	1	25(19)	1	1
未測定	1	1	0	0	0	0
未情報	13(4)	7	1(1)	4(2)	0	1(1)

() は再燃例のうち、劇症肝炎となった症例。

(文献⁶⁾より引用)

リスクファクター(併用あり・なしで比較すると 12.2% vs. 1.0%)であることが多変量解析ではじめて示された。また、保存血清により HBV-DNA を測定したところ、HBV-DNA の上昇が肝炎発症に先行しており、平均 18.5 週 (range, 12~28) であった。

2009 年、Yeo らは 80 例の HBs 抗原陰性悪性リンパ腫(びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断された連続症例)に対し、全身化学療法(R-CHOP あるいは CHOP-like)を施行し、5 例(6.25%)が HBV 再活性化したことを報告した⁵⁾。香港単施設による後方視的研究で、再活性化した 5 例全例が HBe 抗体陽性かつ HBs 抗体陰性であり、R-CHOP 施行例であった。再活性化した 4 例に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)が投与されたが、1 例は肝炎にて死亡した。肝炎発症の時期は、5 例中 1 例が化学療法後半(5 コース目, day 19)、残りの 4 例は化学療法終了後(day 78, 85, 110, 170)であった。R-CHOP 施行例かつ HBe 抗体陽性例に限ると、21 例中 5 例(23.8%)において HBV 再活性化したことになる。

本邦においては、全薬工業社内資料⁶⁾によると、2001 年 9 月から 2008 年 5 月までの 6 年 8 か月間に、リツキシマブ投与例における重篤な B 型肝炎発症は 111 例収集されており、そのうち、50 例が HBs 抗原陰性例からの発症であり、その要約を以下に示す。

(1) HBs 抗原陰性例からの発症は 50 例であり、大半が HBe 抗体あるいは HBs 抗体が未測定もしくは情報が無い例であったが、HBe 抗体が測定されていた 11 例は全例陽性であった。また、HBs 抗体が測定されていた 11 例においては、4 例が陽性、7 例が陰性であった。

(2) CHOP などステロイド併用レジメンでの発症が 40 例、CHO (P) やクラドリピン などステロイ

ドを含まないレジメンで 4 例、自家末梢血幹細胞移植療法で 3 例が発症していた。

(3) 劇症肝炎に至ったのは 50 例中 20 例(40.0%)、死亡は 50 例中 25 例(50.0%)であった。劇症肝炎に至った 20 例のうち、回復したのは 1 例のみで、きわめて予後不良であった。一方、HBs 抗原陽性 47 例での劇症肝炎割合、死亡割合はそれぞれ 21.3%、27.7% であり、HBs 抗原陽性例に比較し HBs 抗原陰性例は予後不良であった(表 1)。

(4) HBs 抗原陰性例において、リツキシマブもしくは化学療法最終から肝炎発症までの期間中央値は約 2 か月であり、遅発例としては 8.5 か月が最長であった。HBs 抗原陰性例の大半が化学療法完了後の肝炎発症であった。

上述した、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例における HBV 再活性化例の報告を表 2 にまとめた。

また、最近 Fukushima らは HBs 抗原陰性/HBe 抗体陽性の悪性リンパ腫 24 例を対象とし、前方視的コホート研究の結果を報告した⁸⁾。2005 年 1 月から 2008 年 5 月までに佐賀大学病院にて診療した、未治療あるいは再発例の HBs 抗原陰性かつ HBe 抗体陽性の悪性リンパ腫 24 例に対し、月 1 回の HBs 抗原検査および 3 か月に 1 回の HBV-DNA 定量検査(カットオフ: 2.6 log copies/ml)をモニタリングし、1 例(4.2%)において HBV 再活性化を認めた。再活性化例の臨床経過は、R-THP-COP6 コース施行後、急性骨髄性白血病を発症し、全身化学療法を施行した後に HBV-DNA が上昇した。HBV-DNA 定量値は 2.8 log copies/ml であり、HBs 抗原は陰性で、肝障害を認めない早期に抗ウイルス薬(エンテカビル)の治療介入が開始された。調べた範囲内では、HBV-DNA モニタリングによる前方視的コホート研究としては世界ではじめての臨床試験であり、単施設での限られた症例数ではあるが、HBV-DNA モニタリングによ

表2 HBs抗原陰性悪性リンパ腫例におけるHBV再活性化報告

	n	頻度	修正頻度*	施設・期間	HBc抗体	HBs抗体	リスク因子	死亡割合
Hui et al. ⁴ (香港)	8	3.3% (8 of 244)	12.2% (8 of 49)	単施設 2001.1~2005.5	7 of 8	4 of 8	リツキシマブ+ ステロイド併用	12.5% (1 of 8)
Yeo et al. ⁵ (香港)	5	6.25% (5 of 80)	23.8% (5 of 21)	単施設 2003.1~2006.12	5 of 5	0 of 5	R-CHOP	20.0% (1 of 5)
全業工業社内 資料 ⁶ (日本)	50	NA	NA	多施設 2001.9~2008.5	11 of 11**	4 of 11**	リツキシマブ+ ステロイド併用*** (80%, 40 of 50)	50.0% (25 of 50)

* 修正頻度は、母集団をHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性例に限定して算出した。

** HBs抗原陰性50例において、HBc抗体およびHBs抗体の評価可能例はそれぞれ11例であった。

*** HBs抗原陰性50例において、40例はリツキシマブ+ステロイド併用レジメン(R-CHOPなど)であった。

NA: not available, R-CHOP: リツキシマブ, シクロホスファミド, アドリアマイシン, オンコピン, プレドニゾロン

る早期診断・早期治療の可能性を示した。

HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)の頻度

名古屋市立大学病院受診患者の輸血前検査データによると、2005~2006年の2年間3,874検体において、HBs抗原陽性例は1.5%、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性例は23.2%であった⁶⁾。また、前述したFukushimaらの報告によると、HBs抗原陽性例は2.0%(248例中5例陽性)、HBc抗体陽性例は37.8%(127例中48例陽性)であった⁹⁾。従来ハイリスク群であったHBs抗原陽性例に比べて、10倍以上の症例を対象としてHBV再活性化への対策を講じる必要がある。また、HBV感染率は各国あるいは地域によって大きく異なることに留意する必要がある。

HBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV再活性化対策

HBV再活性化による肝炎発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には対策として十分でない可能性がある。Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎に対し、抗ウイルス薬(ラミブジン)投与を行ったところ、5例(16%)は死亡、22例(69%)は全身化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告した⁹⁾。したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を開始する必要がある。

現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与“prophylaxis”、②肝炎に先行す

るHBV-DNAをモニタリングし、陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”が考えられる。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインが発表された¹⁰⁾。本邦を代表する肝炎専門医が基礎および臨床データを統合し、作成した内容で、欧米のガイドラインに比較し、HBs抗原陰性ハイリスク群への対策がより具体的に記載されている。

詳細はガイドラインに譲るが、HBs抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である(図1)。一方、HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV-DNAモニタリング(月1回、化学療法中および化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇をとらえ、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する(図1)。なお、図1は鹿児島大学:坪内博仁教授の御厚意により掲載させていただいた。

診療上の注意点と今後の方向性

治療前のスクリーニング検査として、HBs抗原だけでなく、HBc抗体およびHBs抗体の測定が重要⁶⁾¹⁰⁾であり、キャリアー例であるのか、既往感染例であるのかを明確にしておく必要がある。ただし、すでに初回治療が施行されている場合においては、抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある。また、HBs抗原陰性例のHBV再活性化の大

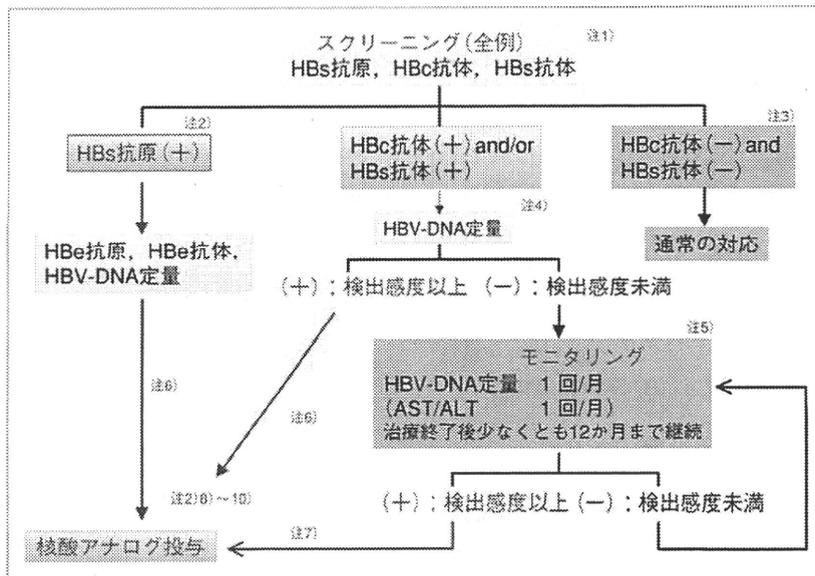


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン*

* 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の予防投与のエビデンスはなく、制癌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)} 治療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ただ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よい。スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型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。(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か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ただちに投与を再開する。(文献⁹⁾より引用改変)

半がHBc抗体陽性例であるが、HBc抗体陰性/HBs抗体陽性例(HBs単独陽性例)からのHBV再活性化が報告⁹⁾されていることからHBc抗体のみによる既往感染の判断には注意が必要である。この点については、HBVワクチン接種歴の有無とあわせて判断することが重要であろう。

おわりに

現時点において、HBs抗原陰性例においては、

HBV-DNA定量検査、抗ウイルス薬ともに保険適用はない。

また、HBV再活性化に関するデータの大半はHBs抗原陽性例におけるものであり、HBs抗原陰性ハイリスク群においては、後方視的研究からのデータに限られている。したがって、正確なHBV再活性化の頻度が不明であることや再活性化に関連するウイルス側あるいは宿主側のリスクファクターの解析は十分できていない。欧米

に比べ、HBVの既往感染患者が比較的多いアジアにおいて再活性化ハイリスク群の同定および肝炎発症予防の標準的対策法を確立することは急務の課題である。

現在、厚生労働省研究班(肝炎等克服緊急対策研究事業:H20-肝炎-若手-014)により、未治療CD20陽性B細胞性リンパ腫を対象とし、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中のHBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNAモニタリングの有効性を評価するための多施設共同臨床研究が進行中である(C-SHOT0802:UMIN000001299)。

文 献

- 1) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996 ; 2 : 1104.
- 2) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991 ; 100 : 182.
- 3) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006 ; 43 : 209.
- 4) 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.
- 5) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 605.
- 6) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009 ; 90 : 13.
- 7) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 68.
- 8) Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol*. In press 2009.
- 9) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 927.
- 10) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか. 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.

* * *

特集

抗がん剤の副作用と支持療法

がん患者における
ウイルス感染症*稲垣 淳**
楠本 茂**

Key Words: viral infection, influenza, cytomegalovirus, PML, HBV reactivation

はじめに

がん患者における易感染状態は抗がん剤による好中球減少のほか、消化管粘膜障害、カテーテル挿入などによる皮膚粘膜バリアの破綻、細胞性免疫や液性免疫の低下などさまざまな要因により生じる。ウイルスは細胞内寄生生物であるため、ウイルス感染症は主に細胞性免疫の低下、特にTリンパ球障害によって生じる。細胞性免疫の低下はfludarabineなどの抗がん剤、bortezomibなどの分子標的治療薬、副腎皮質ステロイド、cyclosporin, tacrolimsなどの免疫抑制剤、造血幹細胞移植、放射線照射などが原因となる。また、悪性リンパ腫のように疾患自体が細胞性免疫の低下の原因となることもある。細胞性免疫は骨髄移植患者の場合、移植後6か月から回復を開始し、完全に回復するまで年単位の時間がかかる。すなわち、がん患者では化学療法終了後も数年間は細胞性免疫が低下している状態が続き、ウイルス感染症にかかりやすい状態が持続する。がん患者はさまざまなウイルス感染症にかかるが、本稿では臨床的に特に問題となる肺炎・気道感染症、ヘルペスウイルスによる皮膚・粘膜炎、出血性膀胱炎、進行性

多巣性白質脳症(PML)、肝炎ウイルスの再活性化について概説する。

肺炎・気道感染症

がん患者における肺炎・気道感染症は大きく2種類のパターンがある。健康人にも広く感染する市中感染性呼吸器ウイルス(community acquired respiratory virus: CRV)ががん患者にも感染するパターンおよび潜伏感染していたウイルスが再活性化するパターンである。前者は外因性感染であり、respiratory syncytial (RS)ウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルスなどが原因ウイルスである。後者は内因性感染であり、ヘルペスウイルス科ウイルス(サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス)、ヒトメタ肺炎ウイルス(hMPV)などが原因ウイルスである。

市中感染性呼吸器ウイルス肺炎: RSウイルス、インフルエンザウイルスなど

RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルスなどのCRVは、健康人にも広く感染するが、がん患者にも感染し、肺炎、咽頭炎、気管気管支炎、細気管支炎、副鼻腔炎をひき起こす¹⁾。がん患者・特に造血器腫瘍の患者における気道感染症は①感染が遷延する、②院内感染を起こしやすい、③肺炎を高率に合

* Viral infections in patients with malignancies.

** Atsushi INAGAKI, M.D., Ph.D. & Shigeru KUSUMOTO, M.D., Ph.D.: 名古屋市立大学大学院医学研究科生体総合医療学講座腫瘍・免疫内科学(〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1); Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, JAPAN

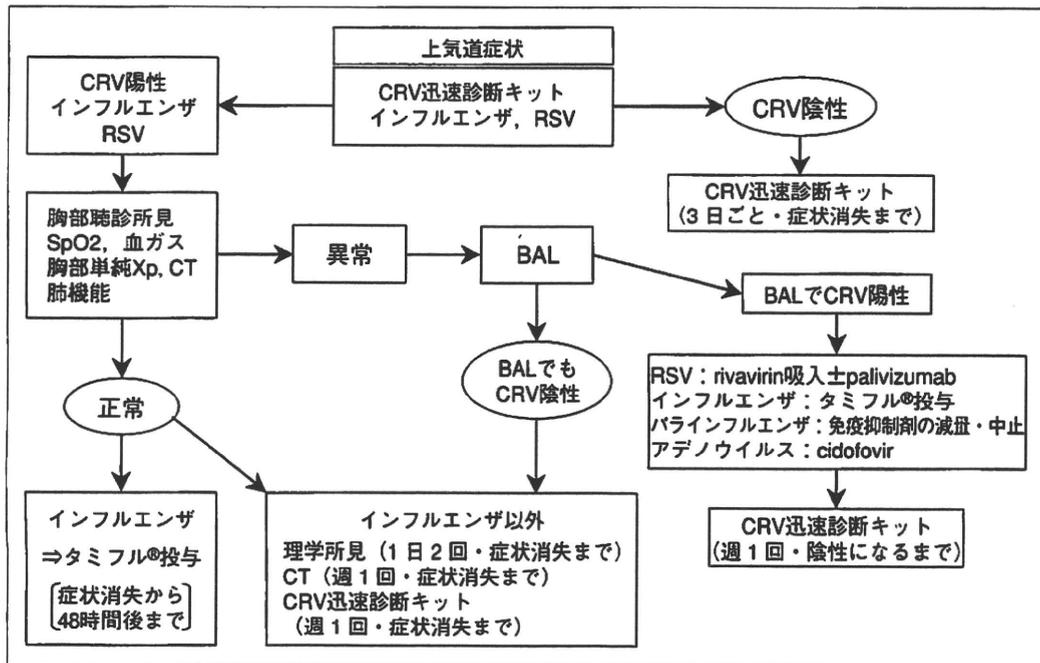


図1 CRV感染症への対応フローチャート

市中感染性呼吸器ウイルス(CRV)感染症への対応フローチャートを示す。ポイントは、①迅速診断キット検査を駆使して原因ウイルスを早期診断し、できるだけ早く治療開始すること、②迅速診断キット検査が陰性であってもウイルス感染を疑う症状がある限り検査を繰り返すことである。治療はインフルエンザウイルス感染症には抗ウイルス薬[oseltamivir(タミフル®)など]を投与する。インフルエンザウイルス以外の感染症では肺炎の合併に注意しながら全身管理を行う。RSウイルス感染症に対しては米国ではribavirin吸入±palivizumabを、アデノウイルスにはcidofovirが投与されるがわが国ではいずれも保険適応がない。

CRV : community acquired respiratory virus(市中感染性呼吸器ウイルス)、RSV : respiratory syncytial virus(RSウイルス)、BAL : bronchial alveolar lavage (文献¹⁾より引用改変)

併し時に致死的となるという特徴がある。骨髄移植後の患者では冬季の気道感染症のうち49%がRSウイルス、18%がインフルエンザウイルス、18%がピコルナウイルスが原因であり、これらの気道感染症のうち58%が肺炎に進行し、その死亡率は51%に達すると報告されている²⁾。

CRV感染症への対応フローチャート¹⁾を示す(図1)。ポイントは、①迅速診断キット検査を駆使して原因ウイルスを早期診断し、できるだけ早く治療開始すること、②迅速診断キット検査が陰性であってもウイルス感染を疑う症状がある限り検査を繰り返すことである。治療はインフルエンザウイルス感染症に対しては抗ウイルス薬[oseltamivir(タミフル®)など]を投与する。RSウイルス感染症に対しては米国ではribavirin吸入±palivizumab筋注を行うが、わが国では保険承認されていない。抗ウイルス薬の投与に加え

て院内感染予防およびがん患者、患者と同居する家族・知人、医療従事者に対する毎年のインフルエンザ予防接種も行う。

サイトメガロウイルス感染症・肺炎

サイトメガロウイルス(CMV)肺炎などのCMV感染症は造血器腫瘍の患者を中心に発症する³⁾。急性白血病患者では、2.9%がサイトメガロウイルス肺炎を合併し、いったん発症すると死亡率は57%に達する⁴⁾。ゆえに、造血幹細胞移植後患者などCMV感染症ハイリスク症例ではCMV感染症の発症予防が必須である。

CMV感染症の発症予防には、ganciclovir(デノシン®)投与が有効である。Ganciclovirの投与方法は予防投与方法(universal prophylaxis)と早期治療法(preemptive therapy)に大別される。予防投与方法では、CMV感染の有無にかかわらず一定期間

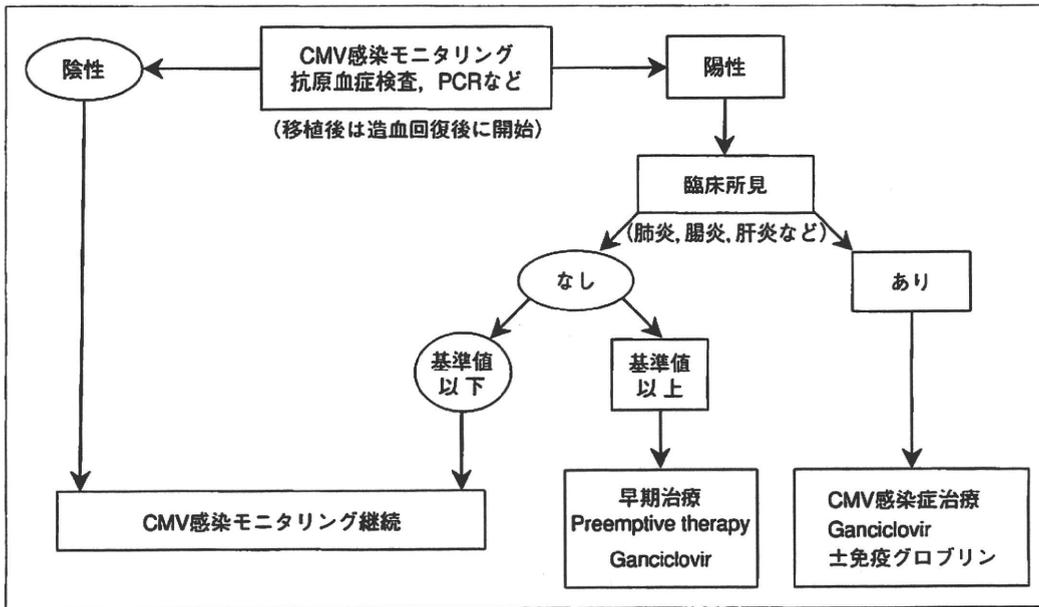


図2 CMV感染モニタリングに基づくCMV感染症の予防と治療

サイトメガロウイルス(CMV)感染のモニタリング方法および早期治療開始基準について「造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症」の方法を示す。CMV抗原血症検査を週1回行い、CMV抗原陽性細胞数が基準値以上であればただちに早期治療(ganciclovir)を開始する。ただし、CMV感染症(肺炎, 腸炎, 肝炎など)を疑う臨床症状がある場合はCMV感染症の治療(ganciclovir点滴±CMV高力価免疫グロブリン)を行う。
 PCR : polymerase chain reaction (文献⁵⁾より引用改変)

(生着～day 100ごろ)ganciclovirを投与する。一方、早期治療では、CMV抗原血症検査などでCMV感染のモニタリングを行い、CMV感染が確認されたらただちにganciclovirを投与開始する。わが国では、造血幹細胞移植後においてCMV抗原血症モニタリングがルーチンに行われている。

CMV感染のモニタリング方法および早期治療開始基準について「造血細胞移植ガイドライン サイトメガロウイルス感染症」⁵⁾の方法を紹介する(図2)。CMV感染のモニタリングにはCMV抗原血症検査(またはreal-time PCR法)が優れている⁶⁾。CMV抗原血症検査を週1回行い、CMV感染を確認したらただちに早期治療(ganciclovir)を開始する。早期治療の開始基準値は、CMV抗原陽性細胞を1つでも認めたら治療開始する場合、3～10/50,000WBCを基準値とする場合があり、CMV感染症のリスク因子を勘案し、対応する。CMV抗原血症検査が陽性だが基準値未満の場合は3～7日後にCMV抗原血症検査を再検する。ただし、白血球数が少ない場合は、CMV抗原血症検査ではCMV感染を検出できない場合があるため、real-

time PCR法を用いる。

Ganciclovir投与開始後にCMV抗原陽性細胞数が一時的に増加するrising antigenemiaという現象がみられることがある⁶⁾。この現象は患者の低免疫状態が原因であり、ganciclovir耐性ウイルスの出現ではない。したがって、rising antigenemiaを認めてもganciclovir投与を続行する。ただし、ganciclovir投与開始後4週目以降にCMV抗原陽性細胞数が増加した場合は、ganciclovir耐性ウイルスの出現を疑いfoscarnetなどの投与を検討する。

サイトメガロウイルス肺炎の治療はganciclovir点滴+CMV高力価免疫グロブリン投与を行う。サイトメガロウイルス肺炎に対する副腎皮質ステロイド大量療法の有用性は確立していないが、抗炎症作用や合併している移植片対宿主病(graft-versus-host disease : GVHD)への効果を期待して投与されることが多い⁵⁾。サイトメガロウイルス肺炎ではニューモシスチス、細菌、真菌などによる重複感染がしばしば認められ、他の病原体の性質と基礎疾患の特徴を考慮して診断・治

療を行う。

その他のウイルス性肺炎

Human metapneumovirus (hMPV)は新しく発見されたパラミクソウイルス科ウイルスで冬季に上下気道感染症を起こす⁷⁾。造血幹細胞移植後の患者では特発性肺炎症候群 (idiopathic pneumonia syndrome: IPS)の原因となる。造血幹細胞移植後の下気道感染症163例にbronchial alveolar lavage (BAL)を行ったところ、5例でhMPVを認めた⁸⁾。5例中4例が特発性肺炎症候群にて死亡し、5例全員が肺炎発症前に上気道症状があった⁹⁾。Ribavirinが抗hMPV効果を示すが、標準治療は確立されていない。

エンテロウイルスやライノウイルスなどのピコルナウイルス科ウイルスは、下気道感染の原因となるが、細菌・真菌性肺炎と併発することが多く病的意義は不明である⁹⁾。抗ピコルナウイルス薬であるpleconarilが有効である¹⁰⁾。

皮膚・粘膜炎 (単純ヘルペス、帯状疱疹)

がん患者におけるヘルペスウイルス科ウイルス感染症(単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス)は、神経節に潜伏していたウイルスが再活性化・増殖(回帰感染; recurrent infection)することにより発症する。予防しない場合、fludarabineを用いた慢性リンパ性白血病例では15%、急性白血病や造血幹細胞移植例では90%の頻度で発症する¹⁾。造血器腫瘍ほど高頻度ではないが、固形がんでもヘルペスウイルス科ウイルス感染症はみられ、がん種別では乳がん、肺がん、婦人科がんが多い¹¹⁾。

重度の免疫不全患者では単純ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルスは全身の皮膚・内臓に播種し、肺炎、胃腸炎、脳炎などを起こす。帯状疱疹ウイルスによる胃腸炎は、発疹が出現しにくいいため診断・治療が遅れ、結果死亡率も高い¹²⁾。また、帯状疱疹ウイルスは角膜炎、網膜壊死、Ramsay-Hunt症候群(外耳道・耳介周囲の帯状疱疹+顔面神経麻痺+聴神経症状)の原因にもなり、さらに二次性の細菌・真菌感染症をひき起こす¹³⁾。

治療は可及的早期(発疹出現後72時間以内)に

抗ウイルス薬[aciclovir点滴(ゾピラックス[®])、valacyclovir内服(バルトレックス[®])など]を開始することが肝要である。帯状疱疹に対する治療開始が遅れた場合、帯状疱疹後神経痛に移行する可能性が高くなることに留意する必要がある。がん患者の場合、通常の患者と比較し長い治療期間を要することが多い。

単純ヘルペス・帯状疱疹発症のハイリスク例には、aciclovirの予防投与を考慮する。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelineでは化学療法中の造血器悪性腫瘍患者、造血幹細胞移植後30日以内の患者、プリンアナログ(fludarabine, cladribine), bortezomib, alemtuzumabを使用する患者に対するaciclovirの予防投与が推奨されている¹⁴⁾。ただし、わが国で保険承認されているのは、造血幹細胞移植前後の6週間(day-7~35)のaciclovir予防投与のみである。

出血性膀胱炎

出血性膀胱炎は、放射線照射や抗がん剤(oxaliplatin, cyclophosphamide, ifosfamide)の他ウイルス感染も原因となる。出血性膀胱炎の原因ウイルスは、BKウイルス¹⁵⁾、アデノウイルス(ADV 11型)¹⁶⁾である。主に造血幹細胞移植後の患者・特にGVHDの治療を行っている患者に多く発症する¹⁷⁾。自覚症状は血尿と膀胱刺激症状であるが、重症化すると尿閉、背部痛、水腎症、腎不全をきたすこともある。大半が軽症例であり十分なhydrationおよび疼痛コントロールを行えば、2週間程度で軽快する。ただし、患者の肉体的精神的苦痛は大きい。稀な重症例では膀胱や尿道の血腫除去術、持続的な膀胱洗浄、輸血、塞栓術、膀胱切開術が必要なことがある。

進行性多巣性白質脳症(PML)

進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)¹⁸⁾は、免疫不全患者に発症する脱髄性疾患である。ヒトのポリオマウイルス科ウイルスに属するJCウイルスが原因ウイルスである¹⁹⁾。免疫不全患者では、幼小児期に無症候性に感染したJCウイルスが再活性化しPMLをひき起こす。わが国では、基礎疾患としてhuman immunodeficiency virus (HIV)感染症

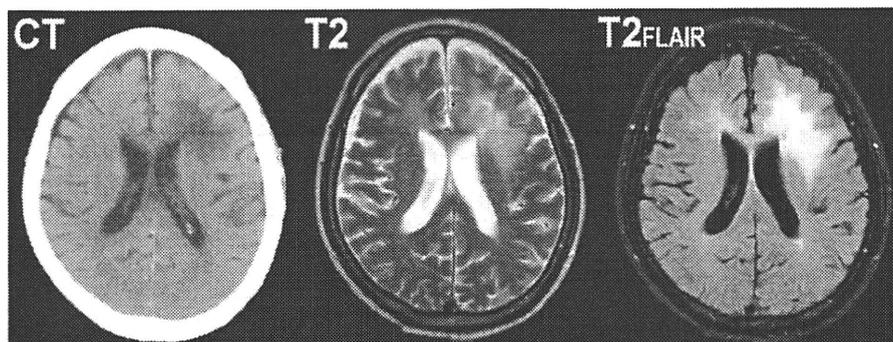


図3 進行性多巣性白質脳症(PML)患者のCT, MRI所見
77歳の成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)患者に合併した左前頭葉の進行性多巣性白質脳症(PML)のCT, MRI所見。CTでは、非対称性の白質の低吸収域がみられるが、mass effectは伴わない。MRIではT2強調画像で大脳白質に境界鮮明な巣状高信号域がみられる。本症例では髄液 polymerase chain reaction (PCR)法にてJCウイルス感染が証明された。

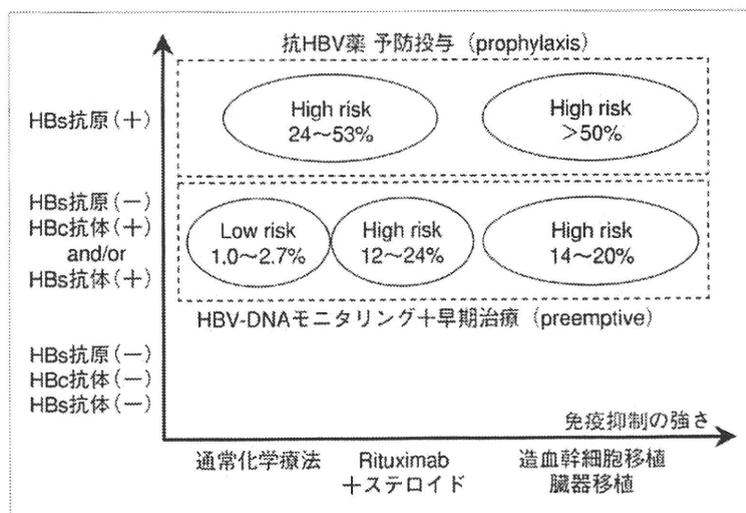


図4 HBV再活性化の頻度とHBV再活性化リスク別対応
Hepatitis B surface (HBs) 抗原陽性例では化学療法・rituximab+ステロイド剤を含む化学療法・造血幹細胞移植や臓器移植のいずれの場合でもB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化・B型肝炎発症のリスクが高く抗ウイルス薬(ガイドラインではentecavirを推奨)の予防投与(prophylaxis)が必須である。HBs抗原陰性であっても、hepatitis B core(HBc)抗体陽性 and/or HBs抗体陽性の場合もHBV再活性化のリスクがある。この群には血中HBV-DNA量モニタリングを月1回行い、血中HBV-DNAが陽性となったらただちに抗ウイルス薬を開始する。HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体の陽性率は国・地域によって異なる。名古屋市立大学病院ではHBs抗原陽性例は全患者の約1.5%、HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性例は全患者の約20%であった。すなわち、全患者の約5分の1強の症例はHBVの再活性化のリスクを有し、抗ウイルス薬予防投与もしくは血中HBV-DNA量モニタリングを必要としている。(文献²⁾より引用改変)

(35%)について造血器腫瘍(23%)が多い²⁾。初発症状は運動麻痺、認知機能障害、失語症、視力障害が代表的で、数か月かけて亜急性に進行し、最終的には無動性無言状態となる。PMLの診断

は、厚生労働省班会議による「進行性多巣性白質脳症(PML)の診断基準¹⁾」に基づいて行う。画像検査ではMRI T2強調像が最も有用であり、病変部はT2高信号域として描出される(図3)、病巣

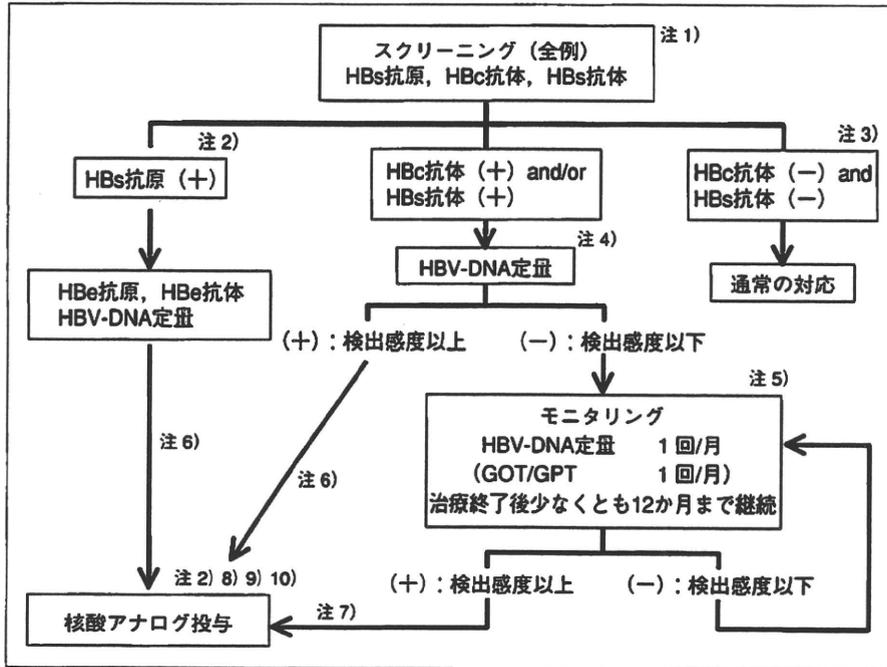


図5 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

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hepatitis B surface (HBs) 抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にB型肝炎ウイルス(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。そのほか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の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) 治療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hepatitis B core (HBc) 抗体、HBs抗体未測定の場合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) Polymerase chain reaction (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ただ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よい。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。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か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ただちに投与を再開する。

(文献²⁶⁾より引用；鹿児島大学坪内博仁教授の御厚意により掲載)

は大脳皮質下白質に好発し、皮髄境界まで病変が及ぶと特徴的な帆立貝様の形状を呈する。確定診断にはJCウイルス感染を証明することが必須で、髄液や脳生検標本でのJCウイルスmRNAの検出(定量PCR法)などを行う(国立感染症研究所に依頼：<http://prion.umin.jp/pml/virus.html>

参照)。一般的な髄液検査では、細胞数の増加はほとんどなく、蛋白も1/3例で軽度増加がみられるのみであるため、あまり参考とならない。治療はcytarabine(キロサイド® 2 mg/kg×5日間)が、HIV感染のない造血器腫瘍患者に合併したPMLの進行を遅らせるとの報告があるが²²⁾、現

時点でPMLに対する有効な治療法はない。通常進行性かつ致死的な経過をたどる。

ウイルス性肝炎 (肝炎ウイルスの再活性化)

がん化学療法による低免疫状態は、時にB型肝炎ウイルス(HBV)を再活性化させ、肝炎を発症させることが知られている。Hepatitis B surface(HBs)抗原陽性の患者(HBVキャリアー)におけるHBV再活性化の頻度は、通常の化学療法後で24~53%、造血幹細胞移植後で50%以上と報告されている(図4)²³⁾。また、最近HBs抗原陰性例でもHBV再活性化が起こることが報告され、注目されている。HBs抗原陰性例のうち、hepatitis B core(HBc)抗体陽性 and/or HBs抗体陽性の場合(いわゆる既往感染例)に、HBV再活性化は起こり(B型肝炎ワクチン接種歴の明らかなHBs抗体単独陽性例は除く)、その頻度は通常化学療法で1.0~2.7%、rituximab+steroid併用化学療法で12~24%、造血幹細胞移植例で14~20%と報告されている(図4)²³⁾。

これまでの報告によると、HBV再活性化肝炎は、通常の急性B型肝炎に比べて、劇症化率および死亡率が著しく高い²⁴⁾。また、rituximabを含む化学療法を行った悪性リンパ腫患者に合併したHBV再活性化肝炎の場合、HBs抗原陽性例では21%が劇症肝炎を発症し28%が死亡したのに対し、HBs抗原陰性例では40%が劇症肝炎を発症し50%が死亡した²⁵⁾。HBs抗原陰性例において、劇症化率および死亡率が高く、その原因として、従来HBs抗原陰性例はHBV再活性化ハイリスクとして認識されておらず、診断・治療が遅れた可能性がある。実際HBV再活性化肝炎を対象とした臨床試験では、肝障害が出現してからの治療介入では間に合わないことが示唆されている²⁶⁾。

HBV再活性化の対策は、①抗ウイルス薬の予防投与、②肝炎に先行するHBV-DNAを検出し、陽性になった時点で抗ウイルス薬の投与を開始する早期治療(preemptive therapy)の2つがある。

現在わが国で提唱されている「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」²⁶⁾を紹介する(図5)。詳細はガイドラインに譲るが、治療前HBs抗原陽性例では、抗ウイルス薬

[entecavir(バラクルード[®])]の予防投与を行う。治療前HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性例(既往感染例)では、血中HBV-DNA量のモニタリングを月1回行い、血中HBV-DNAが陽性(検出感度以上)となった時点で抗ウイルス薬[entecavir(バラクルード[®])]を開始することが推奨されている。

化学療法によりHBc抗体、HBs抗体の力価が低下し、既往感染の有無が判定できない場合がある。したがって、HBc抗体価、HBs抗体価の評価は必ず化学療法前に行うことが肝要である。

化学療法後のC型肝炎ウイルス(HCV)再活性化による劇症肝炎はきわめて稀である。HCV抗体陽性患者では、一時的な軽度肝障害の頻度が高いものの、黄疸や劇症肝炎の発症率、生存率に差はみられない²⁷⁾。しかし、長期的には、HCV抗体陽性の骨髄移植例では肝硬変・肝がんへの進展が速い²⁸⁾。Rituximabを含む新規分子標的治療薬によるHCV再活性化への影響は、これまでの報告では明確に示されていないが、長期フォローアップにより今後明らかになる可能性がある。

おわりに

がん患者におけるウイルス感染症について概説した。本稿ではとりあげなかったが、ウイルス性脳炎や腸炎も臨床的には大きな問題となる。がん患者のウイルス感染症は難治性かつ重症化することが多い。がん患者の診療においてはウイルス感染のリスクを常に考え、予防・早期診断および早期治療を心がけることが重要である。

文 献

- 1) Wade JC. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006 : 368.
- 2) Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 778.
- 3) Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 982.
- 4) Nguyen Q, Estey E, Raad I, et al. Cytomegalovirus

- pneumonia in adults with leukemia : an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 539.
- 5) 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン : サイトメガロウイルス感染症. Available from : URL : <http://www.jshct.com/guideline.html>
 - 6) Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 2001 ; 97 : 867.
 - 7) Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 443.
 - 8) Englund JA, Boeckh M, Kuypers J, et al. Brief communication : fatal human metapneumovirus infection in stem-cell transplant recipients. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 344.
 - 9) Parody R, Rabella N, Martino R, et al. Upper and lower respiratory tract infections by human enterovirus and rhinovirus in adult patients with hematological malignancies. *Am J Hematol* 2007 ; 82 : 807.
 - 10) Rotbart HA, Webster AD. Pleconaril Treatment Registry Group. Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 : 228.
 - 11) Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1561.
 - 12) David DS, Tegmeier BR, O'Donnell MR, et al. Visceral varicella-zoster after bone marrow transplantation : report of a case series and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 810.
 - 13) Locksley RM, Flournoy N, Sullivan KM, et al. Infection with varicella-zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985 ; 152 : 1172.
 - 14) Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2008 ; 6 : 122.
 - 15) Rice SJ, Bishop JA, Apperley J, et al. BK virus as cause of haemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. *Lancet* 1985 ; 2 : 844.
 - 16) Miyamura K, Takeyama K, Kojima S, et al. Hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of adenovirus type 11 following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1989 ; 4 : 533.
 - 17) Ost L, Lönnqvist B, Eriksson L, et al. Hemorrhagic cystitis – a manifestation of graft versus host disease? *Bone Marrow Transplant* 1987 ; 2 : 19.
 - 18) Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy ; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958 ; 81 : 93.
 - 19) Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet* 1971 ; 1 : 1257.
 - 20) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究 進行性多巣性白質脳症の第二次疫学調査結果. Available from : URL : <http://prion.umin.jp/pml/research.html>
 - 21) 難病情報センター. 進行性多巣性白質脳症(PML) 診断・治療指針. Available from : URL : http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/053_i.htm
 - 22) Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001 ; 7 : 386.
 - 23) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 2009 ; 90 : 13.
 - 24) 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.
 - 25) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 927.
 - 26) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, ほか. 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.

- 27) Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, et al. Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic

malignancies. Cancer 1998 ; 83 : 1224.

- 28) Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. Blood 2004 ; 103 : 1618.

* * *



話題

制吐剤のガイドラインと問題点*

河野 晶子** 勝俣 範之**

Key Words : antiemesis, emetic risk, aprepitant, palonosetron, guideline

はじめに

化学療法/放射線療法誘発性の悪心・嘔吐は治療を受ける患者のquality of life(QOL)を著しく損ね、治療のコンプライアンス低下につながる。それだけでなく、患者の栄養状態を悪化させ、飲食の楽しみを奪い、一般状態および精神状態の低下をひき起こし、有益と考えられた治療を中止せざるを得ないこともある。化学療法を受けるがん患者の70~80%が悪心および嘔吐またはその両方を経験し、10~40%が予期性悪心および嘔吐、またはその両方を経験するとされている¹⁾。

制吐療法のゴールは「悪心・嘔吐を完全に予防すること」であり、質の高い均一な制吐療法の実施を目指しガイドラインが策定されている。現在、制吐療法に関するガイドラインとして、the American Society of Clinical Oncology(ASCO)²⁾、the Multinational Association of Supportive Care in Cancer(MASCC)³⁾、the European Society of Medical Oncology(ESMO)⁴⁾、the National Comprehensive Cancer Network(NCCN)⁵⁾、Cancer Care Ontario(CCO)などがあり、いずれもonlineで閲覧可能である。どのガイドラインにも共通していることは化学療法や放射線療法を悪心・嘔吐の頻度ごとに制吐療法を設定していることである。これにより「lowest effective dose」必要な制吐剤を有効な最小限の量を使用する適切な

制吐療法が実現可能である。

ガイドラインに基づいた制吐療法

1. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting—Category分類に基づいた予防制吐療法

1990年代に相次いで5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist(5-HT₃RA)が、2003年にneurokinin-1 receptor antagonistであるaprepitant(商品名:イメンド[®])が世に出たことで抗がん剤化学療法における制吐療法は飛躍的な進歩を遂げたが、これら新しい制吐剤はいずれも高価であり医療経済の観点からもそれぞれの制吐剤の作用機序や急性/遅延性嘔吐のいずれに効果を示すのか、逆に抗がん剤がどの程度催吐作用を有しているか、嘔吐の性質は急性/遅延性なのか、またはその両方なのか、などを把握し制吐剤を適切に使用することが重要と考えられてきた。

Heskethらによって抗がん剤を急性嘔吐性から5つのcategoryに分類し化学療法の催吐性を定義するalgorithmが考案された⁶⁾。これはGrunbergらによって改定され⁷⁾、現行の4つのcategory分類となり、主要ガイドラインで用いられている。制吐療法を受けなかった場合の急性嘔吐の発症率によって、high(≥90%)、moderate(30~90%)、low(10~30%)、minimum(<10%)の4つにcategory分類され(表1)、それぞれのcategoryごとに推奨される予防制吐療法がこれまでの臨床試験の結果などを基に定義されている(表2~4)。

* Antiemetic guideline.

** Akiko KAWANO, M.D. & Noriyuki KATSUMATA, M.D.: 国立がんセンター中央病院乳癌・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

癌化学療法中の B 型肝炎ウイルスキャリア におけるウイルス再活性化

くすもと しげる たなか やすひと
楠本 茂*1・田中靖人*2

はじめに

B型肝炎ウイルス(hepatitis B virus, HBV)の再活性化は、癌化学療法・免疫抑制療法を行う患者において注意すべき問題であり、一部の症例においては劇症肝炎に至り、致死的な経過をたどることが報告されている。従来、hepatitis B surface antigen(HBs 抗原)陽性例において多数報告されてきたが、最近、リツキシマブをはじめとする新規分子標的治療薬の導入によってHBs抗原陰性例からの再活性化が報告されるようになり、リスク分類を見直す必要性が出てきている。

本稿では、癌化学療法中のHBV再活性化リスク分類および再活性化対策のポイントを概説し、その際に測定しておくべき重要な検査項目を提示する。

B型肝炎の自然経過と HBV再活性化(*de novo*肝炎)

HBV急性感染後の自然経過(図1)を示す。チンパンジーによる感染実験によると、HBVに感染すると、まずHBV-DNAが血液中に出現し、その5週間後からHBs抗原が上昇してくる。急性B型肝炎を発症して一定期間が経過すると、HBs抗原が陰性化し、HBV-DNAも検出限界以下の“HBV carrier late phase”となる。そして、急性肝炎から数か月～数年が経過し、hepatitis B surface antibody(HBs抗体)が出現した後も肝臓や末梢血単核球中にHBVが存在していることがわかっている¹⁾。通常、この期間はなんらかの介入がない限りHBV-DNAは増加することはないため、これまでは既往感染または治癒とされている。しかしながら、癌化学療法や免疫抑制療法によりHBV carrier late phaseにおいて

もHBV-DNAが再び増加することがあり、HBV再活性化(*de novo*肝炎)と呼ばれている。そして、癌化学療法後の免疫抑制状態からの回復に伴い、免疫担当細胞がHBV感染肝細胞を攻撃することによりB型肝炎が再燃する。

これまでの報告をまとめると、癌化学療法・免疫抑制療法後のB型肝炎再活性化の臨床経過の特徴として、以下の3点が挙げられる²⁾。

- ①多くは癌化学療法・免疫抑制療法が終了したのちに肝炎が発症する。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、癌化学療法開始後早期に肝炎が発症する場合がある。
- ②肝炎の発症に先行して、血中にHBV-DNAの増加が認められる。
- ③HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部(hepatitis B core antibody(HBc抗体)陽性 and/or HBs抗体陽性)においてもB型肝炎再活性化が起こりうる。

癌化学療法による HBV再活性化のリスク分類

癌化学療法によるHBV再活性化のリスクは、癌化学療法前のHBV感染状態と治療に伴う宿主の免疫抑制状態によって大きく影響される。前者においては、HBV血清マーカー(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、hepatitis B e antigen(HBe抗原)、hepatitis B e antibody(HBe抗体)、HBe抗体)、HBV-DNA量、HBV遺伝子型や遺伝子変異が関与していること、後者においてはステロイド併用化学療法、造血細胞移植療法(同種>自家)、臓器移植および悪性リンパ腫であることが報告されてきた。最近になり、リツキシマブ+ステロイド併用によりHBV再活性化のり

*1 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学 467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

*2 同・病態医科学(ウイルス学)

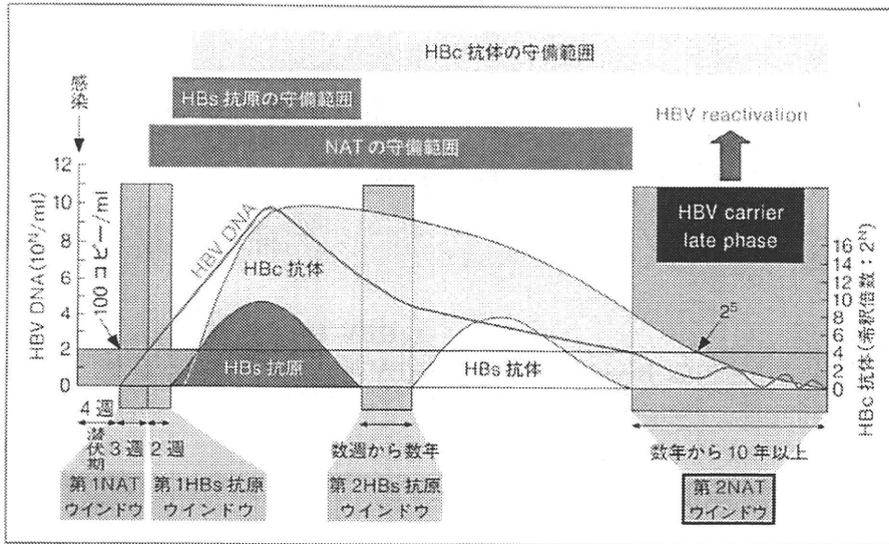


図1 HBV急性感染後の自然経過

(宮川庚子記念研究財団・かたつむり, 平成19年1月第117号から改変して転載)

NAT: nucleic acid test.

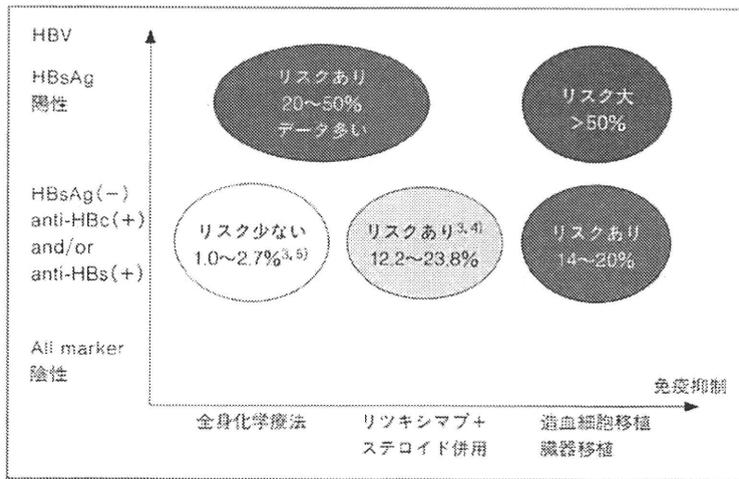


図2 HBV再活性化のリスク分類³⁻⁵⁾

スクが増すと報告がなされた^{3,4)}。これらの報告をもとに、HBVおよび免疫抑制の状態によるHBV再活性化のリスクをまとめた(図2)³⁻⁵⁾。

わが国におけるHBs抗原陽性およびHBs抗原陰性ハイリスク群

名古屋市立大学病院受診患者の輸血前検査データでは、2005~2006年の2年間3,874検体において、HBs抗原陽性例は1.5%、HBe抗体陽性and/or HBs抗体陽性例は約23%であった²⁾。すなわち、HBs抗原陰性例のうち、HBe抗体陽性

もしくはHBs抗体陽性例を再活性化ハイリスク群とすると、従来ハイリスク群であったHBs抗原陽性例に比較して10倍以上の症例を対象として再活性化対策を講じる必要がでてくる。

HBV再活性化への対策

HBV再活性化による肝炎・肝障害発症後に、抗ウイルス薬を投与した場合には肝炎治療が間に合わない可能性がある。Yeoら⁶⁾は、32例のHBV再活性化肝炎に対して抗ウイルス薬(ラミブジン)投与を行ったところ、5例(16%)は死亡、