

22例(69%)は癌化学療法を中止もしくは中断せざるをえなかったことを報告した。また、わが国においても通常のB型肝炎と比較して、HBV再活性化による肝炎では劇症化割合、死亡割合ともに高いことが報告されている<sup>7)</sup>。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行う必要がある。

2009年1月、厚生労働省研究班による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」<sup>8)</sup>が発表された(図3。鹿児島大学、坪内博仁教授の御厚意により掲載)。HBs抗原陽性例に対する免疫抑制・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とされた。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対策が明記された。

## HBV再活性化対策に関連する検査

HBVの感染状態(表)の把握およびHBV再活性化対策を立てるために必要な検査を概説する。

### 1. HBs抗原

HBVの表面抗原であり、HBVの外殻やコア粒子を含まない粒子としても存在する。陽性であれば、HBVの感染状態であると診断される。CLIA(chemiluminescent immunoassay)法で測定することが望ましい。

### 2. HBs抗体

HBs抗原に対する抗体で、HBVの中和抗体である。陽性であれば、HBV感染の既往を意味する。またHBVワクチン接種後も陽性となる。ただし、HBs抗体単独陽性例からのHBV再活性化例の報告がある<sup>9)</sup>。

### 3. HBc抗体

HBVのコア蛋白に対する抗体であり、“HBc抗体”の表記はIgG型HBc抗体を意味し、IgM型は“IgM-HBc抗体”と表記し区別する。HBV感染が沈静後は次第に低下するが、長期間持続陽性となるため、HBV既往感染の指標とな

る。

初回免疫抑制・化学療法施行時にHBc抗体、HBs抗体未測定の新治療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<sup>2,8)</sup>。

### 4. HBV-DNA定量検査

現在は、TaqMan<sup>®</sup> PCR(polymerase chain reaction)法によるHBV-DNA定量検査が主流である。PCR法によるウイルス遺伝子の増幅およびTaqMan<sup>®</sup>プローブとのハイブリダイゼーションによる同時反応、発色による増幅DNAの定量を行う系で、2.1~9.0 Logコピー/ml(2010年7月現在)が測定可能レンジである。従来法と比較してより感度が高く、幅広いレンジでの測定が可能となった。したがって、HBV再活性化対策を行うには、より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい<sup>9)</sup>。

## 症例

2006年1月~2009年7月に名古屋市立大学病院にて新規に診断した、61例の症候性未治療多発性骨髄腫に対し、上述したガイドラインに類似のHBV再活性化対策を講じた<sup>9)</sup>。治療前スクリーニング検査において、1例はHBs抗原陽性であり、治療前より抗ウイルス薬予防投与を行った。15例はHBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性であり、HBV-DNAモニタリング(治療中および治療後少なくとも1年間はHBV-DNA定量検査を月1回施行)の対象とした。残りの45例はHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体いずれも陰性であった。

HBV-DNAモニタリングを施行した15例のうち、1例が再活性化を認め、肝炎発症していない早期の時点で抗ウイルス薬の開始が可能であった(図4)<sup>9)</sup>。

再活性化した患者は、61歳女性の症候性骨髄腫で、治療前HBV血清マーカーはHBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性で、治療前HBV-DNA定量検査は検出感度以下であり、“既往感染”の状態であった。自家移植後41週目の時点で、HBV-DNAは1.8未満であるが、増幅シグナル陽性となり、翌月に2.3 Logコピー/ml、“再活性化”と診断した。その時点でHBV

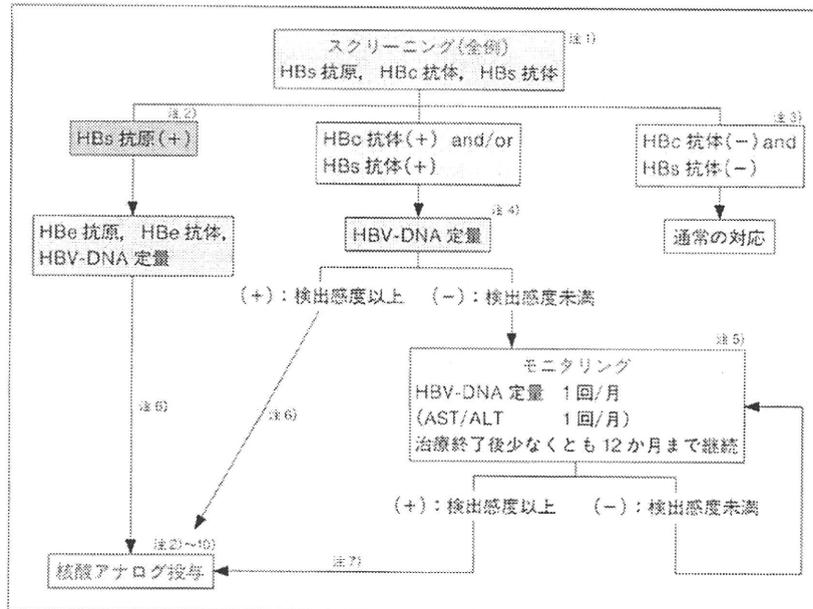


図3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン\*

(文献8から転載)

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。

\*：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、そのなか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) 治療に当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HBe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HBe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直ちに投与を再開する。

表 B型肝炎ウイルス感染状態とHBV 関連マーカー

acute HBV	HBV DNA 増幅が起こった後、HBs 抗原が陽性となり肝障害が起こる。その後、HBs 抗体が出現し、感染より回復する。成人感染の大半が慢性化せずに治癒する。最近、欧米タイプの HBV genotype A <sub>e</sub> では、成人感染でも慢性化することが報告されている。
chronic HBV	わが国の多くは母子感染が原因であったが、成人期の急性肝炎後の慢性化、すなわち HBs 抗原陽性が6か月以上持続かつ肝障害を認める症例が増えている。約20%は肝硬変や肝癌へと移行する。
inactive HBV carrier	HBs 抗原は陽性であるが、肝障害は認めない。血清 HBV-DNA 量は少なく、感染リスクは低く、肝硬変や肝癌発症リスクも低い。
occult hepatitis B	HBs 抗原陰性であるが、血中あるいは肝臓中 HBV-DNA 陽性(100 コピー/ml 以上)の場合に occult hepatitis B と定義される。急性肝炎後に HBs 抗原陰性となったにもかかわらず、高感度 PCR 法にて血清中に HBV-DNA が検出される症例があり、その大半が HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性である。
resolved or past hepatitis B	HBV 既往感染を意味する。HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性である。

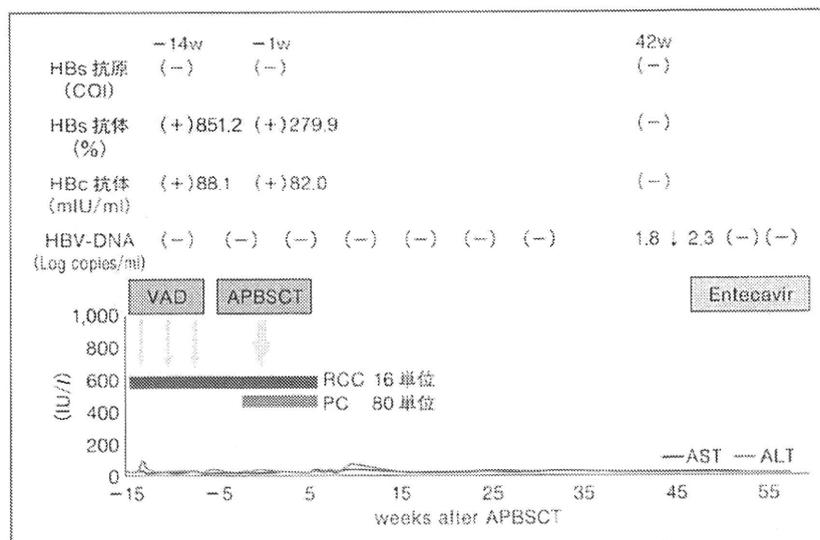


図4 HBV再活性化症例

COI: cut off index, VAD: vincristine, doxorubicin, dexamethasone, APBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation.

血清マーカーはいずれも陰性であった。直ちに抗ウイルス薬(エンテカビル)を開始したところ、HBV-DNA は翌日より検出感度以下となり、肝機能障害も認めていない。なお、RCC(red cell concentrate), PC(platelet concentrate)輸血の週及調査では輸血後肝炎は否定的であった。

おわりに

免疫抑制・化学療法中のHBV再活性化のリスク分類を見直す必要があること、そのためにはス

クリーニング検査としてHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体を測定する必要があること、いずれか陽性の際にはHBV-DNA定量検査を測定することが重要であることを強調しておきたい。欧米に比べて、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。

## 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* 2 : 1104-1108, 1996
- 2) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al : Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90 : 13-23, 2009
- 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* 131 : 59-68, 2006
- 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* 27 : 605-611, 2009
- 5) 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* 100 : 182-188, 1991
- 6) 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* 22 : 927-934, 2004
- 7) Umemura T, Kiyosawa K : Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 45 : 747-748, 2006
- 8) 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* 50 : 38-42, 2009
- 9) Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, et al : Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma : two case reports. *Int J Hematol* 91 : 844-849, 2010

### 本誌の複写利用について

日頃より本誌をご購読いただき誠にありがとうございます。

ご承知のとおり、出版物の複写は著作権法の規定により原則として禁止されており、出版物を複写利用する場合は著作権者の許諾が必要とされています。弊社は本誌の複写利用にかかる権利の許諾ならびに複写使用料の徴収業務を(株)出版者著作権管理機構(JCOPY)に委託しております。本誌を複写利用される場合にはJCOPYにご連絡のうえ、許諾を得てください。JCOPYの連絡先は以下のとおりです。

一般社団法人 出版者著作権管理機構 (JCOPY)  
所在地 〒162-0828 東京都新宿区袋町6 日本出版会館  
電話 03-3513-6969 FAX 03-3513-6979 e-mail info@jcopy.or.jp

著作権法は著作権者の許諾なしに複写できる場合として、個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲で使用すること、あるいは政令で定められた図書館等において著作物の一部(雑誌にあっては掲載されている個々の文献の一部分)を一人について一部提供すること、等を定めています。これらの条件に当てはまる場合には許諾は不要とされていますが、それ以外の場合、つまり企業内(政令で定められていない企業等の図書室、資料室等も含む)、研究施設内等で複写利用する場合や図書館等で雑誌論文を文献単位で複写する場合等については原則として全て許諾が必要です。

複写許諾手続の詳細についてはJCOPYにお問い合わせください。なお、複写利用単価を各論文の第1頁に、ISSN番号と共に表示しております。

(株)医学書院

## 特集 固形腫瘍領域と血液腫瘍領域のクロストーク：新薬開発と合併症管理

# がん化学療法とB型肝炎ウイルス再活性化：血液腫瘍領域における問題点と今後の課題\*

楠本 茂\*\*  
田中靖人\*\*\*

**Key Words:** HBV, reactivation, lymphoma, myeloma, transplantation

### はじめに

がん化学療法中のB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化は、ときに致死的な経過をたどるため、注意すべき合併症の1つである。その報告の大半は治療前HBs抗原陽性例であるが、最近になってHBs抗原陰性例からの報告が増え、注目されるようになった。特にリツキシマブ併用化学療法中のHBV再活性化については、本邦を含めアジアからの報告が数多くなされており、その頻度や臨床経過の特徴およびその対策に関するエビデンスが集積されつつある。

また、造血器腫瘍治療においては、造血幹細胞移植療法(HSCT)が選択されることも多く、免疫の再構築や合併するGVHD、併用する免疫抑制剤によりHBV再活性化の頻度および臨床経過が異なる可能性が示唆されている。

また、リツキシマブ以外の新規分子標的治療例からのHBV再活性化の報告があるが、症例報告レベルのエビデンスに限られており、十分な解析はなされていない。

本稿においては、造血器腫瘍におけるHBV再活性化につき、HBs抗原陰性例におけるエビデ

スを中心に紹介したい。

### 造血器腫瘍治療におけるHBV再活性化について

がん化学療法中のHBV再活性化は、固形腫瘍や造血器腫瘍を問わず、多くの報告がなされてきた。その大半は治療前HBs抗原陽性例であり、ステロイド併用化学療法や治療前HBV-DNA量が高い場合などのリスク因子を有する場合には再活性化のリスクが高いことが報告されている<sup>1)2)</sup>。

造血器腫瘍には急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫が代表的であるが、HBV再活性化のリスク因子として報告されているのは悪性リンパ腫である<sup>3)</sup>。悪性リンパ腫の治療レジメンにはステロイドを含む免疫抑制状態を誘導する薬剤が数多く含まれている上、腫瘍そのものが免疫異常を惹起することが報告されている<sup>3)</sup>。悪性リンパ腫のうち、約70%がB細胞性非ホジキンリンパ腫であり、造血器腫瘍の中で最大の治療対象であるが、その大半の治療において抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが単剤あるいは併用療法にて使用されている<sup>4)</sup>。リツキシマブ併用化学療法が標準的治療となつて以降、HBs抗原陽性例だけでなく、HBs抗原陰性例からのHBV再活性化が報告されるようになった<sup>5)~8)</sup>。また、リツキシマブ投与例においては、HBV再

\* Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for hematological malignancies.

\*\* Shigeru KUSUMOTO, 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 Sciences, Nagoya 467-8601, JAPAN

\*\*\* Yasuhito TANAKA, M.D.: 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学(ウイルス学)

活性化以外にも数多くのウイルス感染・再活性化に関する報告がある<sup>9)</sup>。

また、多発性骨髄腫は、免疫グロブリン産生細胞である形質細胞の腫瘍であり、液性免疫の低下とHBV再活性化が関連する可能性が示唆されている<sup>10)~12)</sup>。65歳未満の未治療多発性骨髄腫に対しては、大量化学療法併用自家末梢血幹細胞移植療法が標準的治療となっており、移植後あるいは移植後再発に対するサルベージ治療中のHBs抗原陰性例からのHBV再活性化が報告されている<sup>12)</sup>。

また、急性白血病においてもHBV再活性化の報告はあるが、特に同種HSCT後における合併症として注意する必要がある<sup>13)14)</sup>。急性白血病治療では、再発以降のサルベージ治療だけでなく、再発ハイリスク例では、条件が整えば、初回治療の中に同種HSCTが含まれる場合も少なくない。

HBV再活性化のイベントは死亡イベントと競合する。すなわち、原病死や治療関連死亡が多い場合には、HBV再活性化リスクの正確な評価は難しい。有効性の高い抗生剤・抗真菌剤やG-CSFの効果的な使用などの支持療法の改善や新規分子標的治療薬の開発が格段に進歩したことにより、骨髄抑制が強い化学療法や自家・同種HSCT施行後の合併症対策が十分に施行されるようになった。その結果、治療関連死亡が減少し、長期間の病気のコントロールが可能となり、免疫抑制作用を有する治療が長期間継続される症例の増加によって、HBV再活性化の問題が注目されるようになってきている背景もある。

### HBV再活性化の病態生理

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抗原は数週間で消失し、HBV-DNAも検出感度以下となる。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の増幅は認めないため、“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<sup>15)</sup>、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。

これまでの報告をまとめると、がん化学療法・免疫抑制療法後のHBV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<sup>9)</sup>。

- (1)多くはがん化学療法・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、がん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。
- (3)HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においてもHBV再活性化が起こりうる。

### リツキシマブ併用化学療法中のHBV再活性化

2001年にはじめて、Derviteらが報告<sup>5)</sup>して以降、リツキシマブ併用化学療法中の、HBs抗原陰性例からのHBV再活性化に関する臨床データが集まりつつある<sup>6)~8)</sup>。大半が単施設におけるレトロスペクティブ研究であるが、最近になってプロスペクティブ研究の報告もなされるようになった。

2006年に、香港のHuiらは、HBs抗原陰性の悪性リンパ腫244例に全身化学療法を施行し、HBV再活性化による肝炎を8例(3.3%)に認め、8例全例でHBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性であったと報告した<sup>6)</sup>。また、そのコホートにおける再活性化の頻度は、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法例では12.2%(6 of 49)であるのに対し、それ以外の併用化学療法例では1.01%(2 of 195)であり、多変量解析によってリツキシマブ+ステロイド併用化学療法がHBs抗原陰性例におけるリスクファクターであることをはじめて証明した。また、保存血清によりHBV-DNAを測定したところ、HBV-DNAの上昇が肝炎に先行しており、平均18.5週(range, 12~28)であった。

2009年、同じく香港の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

表 1 リツキシマブ併用化学療法中におけるHBs抗原陰性例からのHBV再活性化のリスク

	頻度 (再活性化例/ 母集団 <sup>注1</sup> )	治療前 HBc抗体 陽性	治療前 HBs抗体 陽性	母集団に対する 治療レジメン	再活性化の時期
Hui et al. (Hong Kong)	12.2% (8 of 49)	7 of 8	4 of 8	リツキシマブ +ステロイド併用	肝炎に先行するHBV-DNAの上昇； 平均18.5週 (range, 12~28)
Yeo et al. (Hong Kong)	23.8% (5 of 21)	5 of 5	0 of 5	R-CHOP	5例中1例は化学療法後半(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)
Targhetta et al. (Italy)	2.7% (2 of 74)	2 of 2	NA	リツキシマブ 併用	リツキシマブ併用の有無を問わず, 発症した 4例中1例は化学療法中, 残り3例は化学療法 後5か月
Koo et al. (Singapore)	2.2% (1 of 46)	1 of 1	NA	リツキシマブ 併用	発症した1例は化学療法後2か月
Ji et al. (China)	2.3% (1 of 43)	1 of 1	0 of 1	R-CHOP	発症した1例は化学療法中(2コース後)
Matsue et al. (Japan)	8.9% (5 of 56)	5 of 5	1 of 5	リツキシマブ 併用	5例中2例はリツキシマブ最終投与後7か 月, 2例は11か月, 残り1例(同種移植施行 例)は32.2か月
Mimura et al. (Japan)	7.7% (2 of 26)	2 of 2	1 of 2	リツキシマブ 併用	2例中1例は化学療法中(開始4か月目), 1例 は化学療法後4か月
Fukushima et al. (Japan)	4.2% (1 of 24)	1 of 1	NA	リツキシマブ 併用	発症した1例はリンパ腫開始後1年(二次性白 血病治療開始後3か月)

NA : not available, R-CHOP : リツキシマブ, シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン. 注1 : 母集団とは, 各研究における治療前HBs抗原陰性例のうち, リツキシマブを含む化学療法を施行した症例を指す. 大半の研究は, HBc抗体陽性例に限定しているが, HBs抗体単独陽性例を母集団に含めて解析している研究もある.

学療法(リツキシマブ+CHOP; シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロンあるいは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<sup>7)</sup>. 再活性化した5例全例が治療前HBc抗体陽性かつHBs抗体陰性であり, リツキシマブ+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. リツキシマブ+CHOP施行例かつHBc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. 再活性化肝炎発症時期は, 5例中1例は化学療法後半(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.

一方, リツキシマブ併用化学療法におけるHBV再活性化の頻度は, 上述したHuiおよびYeoらの報告(12.2~23.8%)ほど高くないとするデータもある(表1).

イタリアのTarghettaらは, 1989年から2006年6月までに新規診断した非ホジキンリンパ腫1,087

例を対象としたレトロスペクティブ研究を施行し, 394例(36%)のHBs抗原陰性/HBc抗体陽性の中で4例(1.0%)がHBV再活性化したことを報告した<sup>16)</sup>. リツキシマブ併用化学療法を施行した74例に限ると, 2.7%(2 of 74)のHBV再活性化リスクであった. また, シンガポールのKooらは, 2006年5月から2008年5月までに診断し, HBs抗原およびHBc抗体を調べた233例のうち, 80例(34.3%)がHBc抗体陽性であり, うち67例に化学療法を施行し, 1例(1.5%)がHBV再活性化したことを報告した<sup>17)</sup>. リツキシマブ併用化学療法施行例に限ると, 2.2%(1 of 46)であった. ただし, 化学療法を施行したHBc抗体陽性の67例中7例は抗ウイルス薬の予防投与が施行されていた. さらに, Jiらは, 1998年1月から2008年11月までに中国6施設で診断した430例のCD20陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を対象としたレトロスペクティブ研究の結果を報告した<sup>18)</sup>. R-CHOP療法を受けたHBs抗原陰性/HBc抗体陽性43例のうち, 1例(2.3%)がHBV再活性化した.

本邦からの報告では、Matsueらは、2004年4月から2009年4月までにリツキシマブ併用化学療法を施行したB細胞性リンパ腫261例の連続症例を対象とした単施設レトロスペクティブ研究の結果、HBc抗体陽性56例のうち、5例(8.9%)においてHBV再活性化したことを報告した<sup>19)</sup>。治療前HBs抗体陰性であることがHBV再活性化と関連していることを示した。また、Mimuraらは、2007年10月から2008年12月までにリツキシマブを新規に、あるいはリンパ腫再発により再投与されたB細胞性リンパ腫123例を対象とし、HBc抗体陽性26例のうち2例(7.7%)においてHBV再活性化したことを報告した<sup>20)</sup>。

最近、FukushimaらはHBs抗原陰性/HBc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<sup>21)</sup>。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HBc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-COP 6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モニタリングによる早期診断・早期治療の可能性を示した<sup>21)</sup>。

以上の結果を表1にまとめたが、HBV再活性化の頻度にバラツキが生じている理由として、各研究での対象とした母集団の違い(治療前HBs抗体の比率、リツキシマブと併用した化学療法、移植療法を含めたサルベージ療法の有無など)に加えて、施設間のHBV関連マーカーの検査感度の違いも関連している可能性がある。

また、再活性化の時期に関しては、造血幹細胞移植後の発症例を除けば、治療後半もしくは治療後6か月以内が大半である。全薬工業社内

資料<sup>8)</sup>によると、2001年9月から2008年5月までに、本邦でのリツキシマブ投与後の重篤な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った。その中では、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。また、調べた範囲内では、化学療法後の最も遅く発症したHBV再活性化例としては、化学療法後1年の症例報告がある<sup>22)23)</sup>。

### 造血細胞移植療法中のHBV再活性化

造血幹細胞移植には自家および同種移植があるが、いずれにおいても免疫の再構築が起こるため、HBV再活性化との関連が数多く報告されてきた<sup>13)14)</sup>。特に、急性・慢性GVHDの発症やその治療薬であるステロイドや免疫抑制剤を併用する同種造血幹細胞移植例では免疫の再構築が遅延することがあり、移植後数年経過してもHBV再活性化が起こることに留意する必要がある<sup>24)25)</sup>。

最近、Yoshidaらにより、HBs抗原陰性ハイリスク群の骨髄腫例において、自家末梢血幹細胞移植後のHBV-DNAモニタリング(月1回)によって早期診断、早期治療が可能であった症例報告がなされた<sup>12)</sup>。また、自家移植後のサルベージ治療においては、比較的弱い化学療法であってもHBV再活性化には注意を要することが示されている。上述したように、造血幹細胞移植例においては免疫の再構築の影響により移植後数年経過してからのHBV再活性化が報告されており、長期間のモニタリングの必要性について検討する余地がある。

また、がん化学療法および免疫抑制療法開始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抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合にはHBV-DNA定量検査を追加し、HBV再活性化リスクを判断する<sup>26)27)</sup>。ただし、すでに初回治療が施行されている場合には、がん化学療法・免疫抑制療法によって抗体価が低下し、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<sup>8)28)</sup>。特に、同種移植症例においては、初回化学療法を担当する病院と移植を担当する病院とが異なる場合も

少なくないため、上記HBVスクリーニング検査は初回化学療法を担当する医師によって施行されることが重要である。

### リツキシマブ以外の分子標的治療薬とHBV再活性化

造血器腫瘍領域において、リツキシマブ以外の分子標的治療薬におけるHBV再活性化については、症例報告レベルにとどまり、エビデンスは限られている。調べた範囲内では、アレムツズマブ(抗CD52抗体)<sup>28)</sup>、イマチニブ(チロシキナーゼ阻害剤)<sup>29)</sup>、ロミデプシン(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)<sup>30)</sup>の使用例でのHBV再活性化の症例報告がある。

ただし、治療前HBs抗原陽性例や前治療にステロイド併用レジメンや自家移植が含まれている例などHBV再活性化リスク因子を有する症例からの発症であることに留意する必要がある。

### HBV再活性化への対策

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<sup>26)</sup>。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。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の上昇をとらえて、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する(preemptive therapy)。

上述したように、HBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNAモニタリングについては、単施設および少数例のデータであるが、その有用性が報告されつつあり、さらなる質の高いエビデンスの構築が重要である。

### 今後の課題

がん化学療法中のHBV再活性化のメカニズム解明や関連するリスク因子の同定が必要不可欠である。

HBs抗原陽性例においては、治療前リスク因子としてHBV-DNA量やgenotype, gene mutationお

よびHBコア関連抗原の臨床的意義や高リスクのレジメンの評価および抗ウイルス薬予防投与例の長期フォローアップデータの蓄積が必要である。HBs抗原陰性ハイリスク例においては、HBV-DNAモニタリングによるpreemptive therapyの有効性、安全性に関するエビデンスをつくることが求められている。特に、リツキシマブの登場により、新たな高リスク群の認識とそれに対する悪性リンパ腫治療時の対策について、われわれは認識を新たにする必要がある。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)。

また、がん化学療法・免疫抑制療法中のHBV再活性化の問題に取り組むためには、血液内科、腫瘍内科、膠原病内科、腎臓内科など免疫抑制を伴う治療に携わる科と消化器内科、肝臓内科など肝炎治療に携わる科との協体制が必要不可欠であり、さらなる質の高いエビデンスの構築のために多施設共同臨床研究および付随研究の実施が重要である。

### 文 献

- 1) Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000; 62: 299.
- 2) Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 2324.
- 3) Yano H, Ishida T, Inagaki A, et al. Regulatory T-cell function of adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Int J Cancer* 2007; 120: 2052.
- 4) Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone

- in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 235.
- 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) 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.
  - 8) 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.
  - 9) Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007 ; 48 : 1307.
  - 10) Endo T, Sawada K, Fujimoto K, et al. [Reactivation of hepatitis B virus after autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with positive hepatitis B surface antibodies]. *Rinsho Ketsueki* 2000 ; 41 : 322.
  - 11) Uhm JE, Kim K, Lim TK, et al. Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 463.
  - 12) Yoshida T, Kusumoto S, Inagaki A, et al. Reactivation of hepatitis B virus in HBsAg-negative patients with multiple myeloma : two case reports. *Int J Hematol* 2010 ; 91 : 844.
  - 13) Dhedin 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.
  - 14) Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, et al. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2002 ; 30 : 189.
  - 15) 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.
  - 16) Targhetta C, Cabras MG, Mamusa AM, et al. Hepatitis B virus-related liver disease in isolated anti-hepatitis B-core positive lymphoma patients receiving chemo- or chemo-immune therapy. *Haematologica* 2008 ; 93 : 951.
  - 17) Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010 ; 116 : 115.
  - 18) Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive : a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol*. In press 2010.
  - 19) Matsue K, Kimura SI, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive B-cell lymphoma. *Cancer*. In press 2010.
  - 20) Mimura N, Kojima H, Tsujimura H, et al. [Prevention of hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma patients receiving chemotherapy with rituximab]. *Rinsho Ketsueki* 2010 ; 51 : 213.
  - 21) 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* 2009 ; 20 : 2013.
  - 22) Garcia-Rodriguez MJ, Canales MA, Hernandez-Maraver D, et al. Late reactivation of resolved hepatitis B virus infection : an increasing complication post rituximab-based regimens treatment? *Am J Hematol* 2008 ; 83 : 673.
  - 23) Zoppoli G, Bruzzone B, Caligiuri P, et al. From a medical mistake to a clinical warning : the case of HBV mutant virus reactivation in haematological patients. *Br J Haematol* 2009 ; 144 : 969.
  - 24) Matsue K, Aoki T, Odawara J, et al. High risk of

- hepatitis B-virus reactivation after hematopoietic cell transplantation in hepatitis B core antibody-positive patients. *Eur J Haematol* 2009 ; 83 : 357.
- 25) Oshima K, Sato M, Okuda S, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B virus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the absence of chronic graft-versus-host disease. *Hematology* 2009 ; 14 : 73.
- 26) Tsubouchi H, Kumada H, Kiyosawa K, et al. 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. *Kanzo* 2009 ; 50 : 38.
- 27) Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008 ; 57 : 1.
- 28) Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005 ; 74 : 254.
- 29) Kang BW, Lee SJ, Moon JH, et al. Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation : case report and literature review. *Int J Hematol* 2009 ; 90 : 383.
- 30) Ritchie D, Piekarz RL, Blombery P, et al. Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy : a case series report. *Haematologica* 2009 ; 94 : 1618.
- 27) Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008 ; 57 : 1.

\* \* \*

