

Figure 1. B型肝炎再活性化のリスク分類.

量ながら存在し⁶⁾、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ともない、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⁴⁾。

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。

③HBs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B型肝炎再活性化がこりうる。

II B型肝炎再活性化のリスク分類と関連するリスク因子

慢性B型肝炎と同様、B型肝炎再活性化の病態生理は、HBVの増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存していると考えられる。すなわち、がん化学療法前のHBV感染状態およびがん化学療法による免疫抑制が再活性化の重要なリスク因子となる。前者においては、HBV関連血清マーカーであるHBs抗原、HBe抗原、HBc抗体およびHBs抗体の有無、HBV-DNA量が重要とされている^{7)~10)}。後者においては、ステロイド併用化学

療法、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法、造血幹細胞療法(同種>自家)、臓器移植などが挙げられている^{2)3)11)~13)}。

これらの報告をもとに、B型肝炎再活性化のリスクを分類した⁴⁾(Figure 1)。なお、生体肝移植の設定は、今回のリスク分類からは割愛させていただいた。

III B型肝炎再活性化に関連する、注目すべきリスク因子

HBs抗原陰性例からの再活性化に関連するリスク因子としてリツキシマブ+ステロイド併用化学療法が重要であることが報告されている。Huiらはがん化学療法を施行した、244例のHBs抗原陰性悪性リンパ腫における再活性化リスクファクターとして、多変量解析でリツキシマブ+ステロイド併用化学療法が重要であることを示した²⁾。また、Yeoらは、CHOP-likeあるいはR-CHOP-likeを施行した、80例のHBs抗原陰性悪性リンパ腫における再活性化リスクファクターとして、男性、診断時anti-HBsの陰性、リツキシマブ併用であることを報告している³⁾。

既往感染例におけるB型肝炎再活性化例の臨床経過の特徴として、中和抗体であるanti-HBsの低下が報告されており、リツキシマブ併用化学療法や造血幹細胞移植療法例で報告されている¹¹⁾¹⁴⁾。

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おこるため、B型肝炎再活性化との関連が数多く報告されてきた^{12)13)15)~17)}。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の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B型肝炎再活性化がおこることに留意する必要がある¹⁸⁾¹⁹⁾。

また、HBs抗原陰性例の再活性化例においては、がん化学療法前において、血液中にHBV-DNAが検出される状態(occult infection: 潜伏感染例)が報告されており、HBs抗原陽性例と同様、再活性化リスクは高いと考えられる¹⁴⁾。一般にoccult infection例においては、HBc抗体陽

性 and/or HBs 抗体陽性であり、スクリーニング検査時にいずれかのマーカーが陽性であった場合に HBV-DNA を測定することによって occult infection の同定は可能である。

HBV は約 3215 塩基からなり、その 8% の違いによって、10 の遺伝子型 (A~J) が規定されているが、欧米は A と D、アジアは B と C、東アフリカは A と D、西アフリカは E、北アフリカは D、南米は F、中米は H と地域により genotype が異なっていること、世界各地の臨床像が異なることに genotype が関与していることを明らかにしてきた²⁰⁾が、再活性化においても genotype の違いが関連することが報告されつつある。本邦およびヨーロッパからの報告では、genotype non-A、特に genotype B が再活性化に関連することが示されている²¹⁾。また、劇症肝炎に関連するウイルス変異として precore, core promotor 領域の変異が知られているが²²⁾、この変異はウイルス増殖に加えて、B 型肝炎再活性化にも関連する可能性が報告されている²³⁾。

IV HBs 抗原陽性例における再活性化

HBs 抗原陽性例は従来より再活性化ハイリスク群と認識されており、ステロイド併用を避けることや抗ウイルス薬の予防投与が一般的な考えであった。

HBs 抗原陽性例にがん化学療法を施行した場合、再活性化の頻度は 24~53% と報告されている。Yeo らは、193 例の HBs 抗原陽性悪性リンパ腫症例に対して全身化学療法を施行し、24% (47 例) の症例が再活性化し、肝炎に至ったと報告した²⁴⁾。また、Lok らは 27 例の悪性リンパ腫症例に対して全身化学療法を施行し、48% (13 例) の症例が B 型肝炎再活性化し、肝炎に至ったと報告した²⁵⁾。さらに Lau らは HBs 抗原陽性悪性リンパ腫 30 例を抗ウイルス薬の予防投与をする群としない群に割りつけ、全身化学療法を施行したところ、予防投与群では再活性化は 0% であったのに対して、非予防投与群では 8 例 (53%) において再活性化がおこることを報告した⁷⁾。

また、症例報告レベルではあるが、自己免疫疾患である関節リウマチや多発性筋炎、パーチェッ

ト病、強直性脊椎炎などの治療中に、比較的弱い免疫抑制剤であるメソトレキセートやシクロスポリンおよび少量ステロイド療法中の B 型肝炎再活性化が報告されている²⁶⁾。さらに、抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ治療中の B 型肝炎再活性化の報告がある²⁷⁾。これらの新規分子標的治療薬の登場により自己免疫疾患のコントロールは著明に改善したが、長期間の免疫抑制や複数の免疫抑制剤併用を行う症例の増加にともない、B 型肝炎再活性化のリスクが上昇する可能性が考えられる。

V HBs 抗原陰性例における再活性化

HBs 抗原陰性例における再活性化の報告は、臓器移植や造血幹細胞移植例など一部の症例に限定されており、通常のがん化学療法においては、HBs 抗原陰性例は B 型肝炎再活性化ハイリスク群とは認識されてこなかった。前述した Lok らの報告では、がん化学療法を施行した、HBs 抗原陰性例における再活性化は 2.7% (2 of 72) であり、HBs 抗原陽性例の 48% (13 of 27) に比較して低い頻度であった²⁵⁾。

しかしながら、リツキシマブの登場後、2001 年の Dervite らによる報告¹⁾をはじめとして、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例における B 型肝炎再活性化の報告が散発的になされるようになった。

2006 年に 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、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²⁾。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 1.0% (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初めて証明した。また、保存血清による解析では、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²⁾。

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(リツキシマブ+CHOP; エンドキサン, アドリアシン, オンコピン, プレドニゾロンあるいはCHOP-like)を施行し、5例(6.25%)が再活性化したことを報告した²⁹。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³⁰によると、2001年9月から2008年5月までの6年8カ月間に、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HBc抗体あるいはHBs抗体が未測定もしくは情報がない例であったが、HBc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は40例であり、CHO(P)ヤ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、極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抗原陽性例と比較し、HBs抗原陰性例は予後不良であった。

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カ月であり、遅発例としては8.5カ月が最長であった。HBs抗原陰性例の大半は化学療法完了後の肝炎発症であった。

また、HBs抗原陰性例においても同様、症例報告レベルではあるが、抗TNF製剤であるインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ治療中の関節リウマチ症例においてB型肝炎再活性化の報告がある^{29,30}。

VI 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3874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⁴。

また、海外からの報告では、大半が単施設のデータであるが、HBs抗原およびHBc抗体陽性の頻度はそれぞれアメリカ³¹:0.1%・4.6%、イタリア³²⁻³⁴:2.7~5.1%・17.6~36.2%、シンガポール³⁵:7.2%・34.3%、香港³³:23.1%・44.2~62.0%、中国³⁶:15.6%・20.1%であった。

本邦においては、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B型肝炎再活性化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。

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、B型肝炎再活性化リスクを判断する⁵。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。

これまでの報告をもとに、B型肝炎再活性化におけるHBs抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴をまとめた(Table 1)。

VII がん化学療法・免疫抑制療法中のB型肝炎再活性化対策

再活性化によるB型肝炎発症後に、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B型肝炎再活性化に対し、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

Table 1. B型肝炎再活性化における HBs 抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴

B型肝炎再活性化	HBs 抗原陽性	HBs 抗原陰性ハイリスク群 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性)
HBV血清マーカー陽性頻度	Japan (Nagoya) : 1.5% USA (MDACC) : 0.1% Italy : 2.7 ~ 5.1% Hong Kong : 23.1%	Japan : 23.2% USA : 4.6% Italy : 17.6 ~ 36.2% Hong Kong : 44.2 ~ 62.0%
診断	HBV-DNA の 10 倍以上の上昇	HBs 抗原の陽転化 HBV-DNA の陽性化
B型肝炎再活性化の発症頻度	全身化学療法 : 20 ~ 50% リツキシマブ併用 : 80% 造血細胞移植 : > 50%	リツキシマブ+ステロイド併用 : 12.2 ~ 23.8% 抗 TNF 製剤 : 不明
治療前リスク因子	HBV-DNA 量 HBe 抗原 肝硬変・肝癌の合併	Anti-HBs 陰性
時期	・多くは化学療法終了後であるが、治療開始早期の再活性化もしばしば。 ・リツキシマブ併用下では早期(50%が1コース目)の再活性化。	・大半はがん化学療法後半から終了後の肝炎発症である。 ・最終がん化学療法と肝炎発症までの期間中央値は2カ月である(全業工業社内資料より)。 ・リツキシマブ併用化学療法例においては、最も遅く発症した例は1年である(全業工業社内資料では8.5カ月)。 ・造血幹細胞移植例では、移植後数年経過してからの発症例もある(免疫の再構築)。
先行するHBV-DNA上昇	・定まったパターンはなく、肝炎発症時にはHBV-DNA 量のピークは過ぎていることもある。	・肝炎に先行するHBV-DNA の上昇は18.5週(range 12 ~ 28)

がん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²⁵⁾。また、本邦においても通常の急性B型肝炎と比較して、B型肝炎再活性化では劇症化率が高く、死亡率も高いことが報告されている²⁶⁾。

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 上昇をモニタリングし、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・化学療法にともなうB型肝炎対策ガイドラインが発表された²⁾。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 の上昇を捉えて、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する。

VIII HBs 抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNA モニタリング

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おり、HBV-DNA モニタリングの頻度や期間に関し、質の高いエビデンスは十分ではない。

前述した Hui らの報告²⁷⁾では再活性化肝炎・肝障害が生じる前に平均18.5週 (range, 12~28) 先行してHBV-DNA の上昇を認め、高感度 real-time detection PCR によるHBV-DNA 定量の重要性が示されている。すなわち、HBV-DNA モ

ニタリングにより、肝炎に至る前の段階で早期に抗ウイルス薬を投与する“preemptive therapy”の対策を行うことによって、肝炎発症を防ぐことが可能であることが示唆された。

この場合の“preemptive therapy”とは、ウイルス血症の状態（感染状態）にはあるものの、ウイルスによる肝炎は発症していない段階で、抗ウイルス薬の投与を行う治療戦略である。他領域に学ぶと、造血幹細胞移植療法においては、サイトメガロウイルス（CMV）感染症による肺炎、腸炎、網膜炎などが合併症のひとつであるが、先行するCMV抗原血症やCMV-DNA上昇をとらえ、早期に抗ウイルス薬を投与することにより、重篤なCMV感染症は激減している³⁰⁾。

すなわち、HBs抗原陰性例における再活性化例においては、全例HBV-DNA上昇が肝炎発症に先行し、平均18.5週、最短で12週（3カ月）先行することが報告されていることから、マージンをとって1カ月おきのHBV-DNA定量検査を行う（HBV-DNAモニタリングする）ことにより、先行するHBV-DNA上昇をもれなくとらえることが期待できると考えられる。

一方、HBV-DNAモニタリングの期間については、本邦におけるHBs抗原陰性50例（全薬工業社内資料）のデータでは、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カ月であり、早期再発例は化学療法終了後1カ月以内が5例認め、遅発例としては8.5カ月が最長であった⁴⁾。Yeoらの報告でも再活性化5例中1例は治療後半、残りの4例は治療終了後の発症で、遅発例は化学療法終了後170日であった³⁾。その他、これまでのHBs抗原陰性例からの再活性化例で遅発例は化学療法終了後1年が最長であった³⁹⁾⁴⁰⁾。以上より、治療中および治療後少なくとも1年間のモニタリング期間が妥当であると判断されている。

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：UMIN 000001299）。

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⁴¹⁾。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カ月に1回のHBV-DNA定量検査（カットオフ：2.6log copies/mL）をモニタリングし、1例（4.2%）において再活性化を認めた。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2.8log 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。

また、ごく最近、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⁴²⁾。なお、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B型肝炎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、がん化学療法よりも長期間の免疫抑制療法を行う臓器移植や自己免疫疾患の領域においては、B型肝炎再活性化の臨床経過や予後についてのデータが乏しく、今後の臨床データの集積が必要である。

また、HBs抗原陰性例の再活性化の大半がHBc抗体陽性例であるが、HBc抗体陰性/HBs抗体陽性（HBs抗体単独陽性）例からの再活性化が報告²⁾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る。

おわりに

がん化学療法・免疫抑制療法によるB型肝炎再活性化の臨床経過はHBs抗原陽性および陰性例で異なることを強調しておきたい。

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応はない。

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。

文 献

- 1) 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* 344:68-69:2001
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 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」斑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」斑合同報告— *肝臓* 50:38-42:2009
- 6) 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
- 7) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al: Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology* 125:1742-1749:2003
- 8) 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* 62:299-307:2000
- 9) Yeo W, Zee B, Zhong S, et al: Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 90:1306-1311:2004
- 10) 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* 99:2324-2330:2002
- 11) Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al: Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology* 37:1320-1328:2003
- 12) 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* 66:616-619:1998
- 13) Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, et al: Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 31:295-300:2003
- 14) 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
- 15) Lau GK, Liang R, Chiu EK, et al: Hepatic events after bone marrow transplantation in patients with hepatitis B infection: a case controlled study. *Bone Marrow Transplant* 19:795-799:1997
- 16) Sakamaki H, Sato Y, Mori SI, et al: Hepatitis B virus reactivation in a patient with chronic GVHD after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol* 74:342-346:2001
- 17) 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* 30:189-194:2002

- 18) 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* 83:357-364: 2009
- 19) 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* 14: 73-75: 2009
- 20) Miyakawa Y, Mizokami M: Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 46:329-338: 2003
- 21) Tanaka Y, Hasegawa I, Kato T, et al: A case-control study for differences among hepatitis B virus infections of genotypes A (subtypes Aa and Ae) and D. *Hepatology* 40: 747-755: 2004
- 22) 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* 47: e52-e56: 2008
- 23) Borentain P, Colson P, Coso D, et al: Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2009 (Epub ahead of print)
- 24) Omata M, Ehata T, Yokosuka O, et al: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *N Engl J Med* 324: 1699-1704: 1991
- 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* 22: 927-934: 2004
- 26) 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
- 27) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D: Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 65: 983-989: 2006
- 28) Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al: Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 53: 1363-1365: 2004
- 29) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al: Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int* 28: 718-720: 2008
- 30) Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, et al: Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 30: 1241-1242: 2010
- 31) Hassan MM, Li D, El-Deeb AS, et al: Association between hepatitis B virus and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 26: 4557-4562: 2008
- 32) Bedognetti D, Zoppoli G, Sertoli MR, et al: Relevance of HBV/HBcAb screening in lymphoma patients treated in the Rituximab era. *Int J Hematol* 91: 342-344; author reply 345-346: 2010
- 33) Francisci D, Falcinelli F, Schiaroli E, et al: Management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with chemotherapy. *Infection* 38: 58-61: 2010
- 34) 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* 93: 951-952: 2008
- 35) 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* 116: 115-121: 2010
- 36) 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 multi-center retrospective study. *Eur J Haematol* 85: 243-250: 2010
- 37) Umemura T, Kiyosawa K: Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 45: 747-748: 2006
- 38) Broers AE, van Der Holt R, et al: Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood* 95: 2240-2245: 2000
- 39) 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* 83: 673-675: 2008
- 40) 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 144 : 969-970 : 2009
- 41) 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 20 : 2013-2017 : 2009
-

(論文受領, 平成 22 年 6 月 16 日)
(受理, 平成 22 年 6 月 19 日)

6

Rituximab 治療時の B 型肝炎ウイルスの再活性化

従来、悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化例の大半は、HBs 抗原陽性例であったが、rituximab が臨床導入されて以降、HBs 抗原陰性例においても HBV 再活性化例が報告され、リスク分類の見直しや対策法の確立が必要とされている。本稿では HBs 抗原陽性および陰性例における HBV 再活性化への対策について概説する。

1 Rituximab 治療中の HBV 再活性化の頻度とリスク

Rituximab 登場前、悪性リンパ腫治療中の HBV 再活性化報告の多くは HBs 抗原陽性例であり、再活性化ハイリスク群であると認識されてきた。HBs 抗原陽性例に全身化学療法を施行した場合、HBV 再活性化の頻度は 24 ~ 53 % と報告されている¹⁻³⁾。

一方、HBs 抗原陰性例は従来 HBV 再活性化ハイリスク群とは認識されていなかった。しかしながら、rituximab 登場後、2001 年の Dervite らによる報告⁴⁾をはじめとして、HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫例においても HBV が再活性化することが症例報告として散発的に報告されるようになった。2006 年、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 抗体または HBs 抗体陽性であることを報告した⁵⁾。また、そのコホートにおける HBV 再活性化肝炎の発症頻度は rituximab + ステロイド併用レジメンでは 12.2 % (6 / 49 例) であったのに対して、rituximab + ステロイド以外のレジメンでは 1.0 % (2 / 195 例) であり、多変量解析によって初めて rituximab + ステロイド併用化学療法が HBV 再活性化のリスクファクターであることが示された。最近、Yeo らは、HBs 抗原陰性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 80 例に対し、CHOP あるいは R-CHOP 療法を施行し、5 例の HBV 再活性化を認めたことを報告した⁶⁾。再活性化した 5 例とも R-CHOP 療法を受けており、治療前の Hbc 抗体は全例で陽性であった。このコホートにおける Hbc 抗体陽性かつ R-CHOP 療法を受けた 21 例中 5 例 (23.8 %) が再活性化していた。

2 本邦における HBs 抗原陽性および HBs 抗原陰性ハイリスク群： 治療前のスクリーニング検査としての HBs 抗原、Hbc 抗体および HBs 抗体

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 %、Hbc 抗体 (および/) または HBs 抗体陽性例は約 23 % であった⁷⁾。すなわち、HBs 抗原陰性かつ Hbc 抗体陽性もしくは HBs 抗体陽性をハイリスク群と

すると、従来ハイリスク群であった HBs 抗原陽性例に比べて 10 倍以上の症例を対象として再活性化に対する方策を講じる必要がでてくる。

3 HBV 再活性化による肝炎への対策

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³⁾。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。

現時点での対策として、1) 抗ウイルス薬の予防投与、2) 肝炎に先行する HBV-DNA の上昇をとらえ (HBV-DNA モニタリング)、抗ウイルス薬を投与する “preemptive therapy” がある。

4 HBs 抗原陽性例：抗ウイルス薬の予防投与が原則

HBs 抗原陽性例に対する全身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⁸⁾。抗ウイルス薬の選択については、厚生労働省の慢性 B 型肝炎治療ガイドライン (平成 19 年度) に従い、エンテカビル (バラクルード) を使用する⁹⁾。

抗ウイルス薬の予防投与期間に関する十分なエビデンスはない。当院ではリンパ腫治療の 1 ~ 2 週間前から開始し、治療後は少なくとも 6 カ月間を目安として予防投与を行っている⁷⁾。抗ウイルス薬の投与中止前に HBV-DNA が陰性化していることが前提であるが、中止後も HBV-DNA モニタリングは必要である。

5 HBs 抗原陰性ハイリスク例： HBV-DNA モニタリングによる臨床試験の必要性

前述した Hui らの報告⁵⁾ では、化学療法終了後から肝炎発症までの期間中央値は 33.5 週 (range 12 ~ 40 週) であり、先行する HBV-DNA 上昇から肝炎発症までの期間中央値は 18.5 週 (range 12 ~ 28 週) であった。また、本邦での rituximab 投与例における B 型肝炎発症報告によると、HBs 抗原陰性例ではリンパ腫治療終了後から肝炎発症までの期間中央値は約 2 カ月であり、遅発例としては 8.5 カ月が最長であった⁷⁾。

すなわち、HBV-DNA は肝炎に先行して上昇し、上昇後 2 ~ 3 カ月以上経過してから肝炎が発症するため、HBV-DNA が陽性 (現在保険収載されている、最も感度のよいリアルタイム PCR 法のカットオフ値は $10^{2.1}$ コピー/ml である) となった時点で抗ウイルス薬による治療介入しても十分に抗ウイルス効果が期待できる。

最近、厚生労働省研究班にて作成された免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策レコメンデーション¹⁰⁾ においても、HBs 抗原陰性ハイリスク例に対しては、HBV-DNA モニタリングにより陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する “preemptive therapy” による対策を示しており、全身化学療法中および治療後少なくとも 1 年間は “1 カ月に 1 回” の頻度で HBV-DNA を測定することとなっている。

しかしこれら HBV-DNA モニタリングにおける測定頻度や期間に関するデータはまだ十分と

はいえず、よくデザインされた前方視的臨床試験が必要である。

注：HBs 抗原陰性例においては、HBV-DNA モニタリング、抗ウイルス薬の予防投与いずれにおいても現時点で保険適応はない。

■文献

- 1) Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1742 - 9.
- 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 - 8.
- 3) 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 - 34.
- 4) 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 - 9.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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 - 23.
- 8) Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008; 148: 519 - 28.
- 9) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）研究班：B型慢性肝炎の治療ガイドライン. 2007.
- 10) 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〉

HBs 抗体陽性の B 細胞型悪性リンパ腫. リツキサンの投与はどうしよう？

がん化学療法中の B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は以前から知られていたが、その大半は HBs 抗原陽性例からの報告であった。一方、悪性リンパ腫の治療にリツキシマブが導入されて以降、HBs 抗原陰性例での HBV 再活性化が報告されるようになった。再活性化による肝炎・肝障害は、急性 B 型肝炎と比較して劇症化しやすく、劇症化した場合には高率に死に至る合併症であるため、あらかじめリスクを評価し、対策を講じる必要がある。

Q1 がん化学療法による HBV 再活性化とはどのようなものか？

A HBV は、急性 B 型肝炎の発症から数週～数年が経過し、中和抗体である HBs 抗体が出現した後も、肝臓や末梢血単核球中に存在している¹⁾。そのために HBV 曝露歴のある患者では、がん化学療法による免疫抑制により HBV が再増殖・再活性化するリスクがあることを理解することが重要である。がん化学療法後の 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²⁾。

- 1) 多くは化学療法終了後に肝炎が発症する。これは、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って肝炎が再燃するためである。ただし、治療前ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、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、血液中 HBV-DNA の増加がみられる。
- 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 再活性化がみられる。

Q2 HBV 再活性化のリスクはどのように分類できるか？

A HBV 再活性化のリスクは、治療前の HBV 感染状態 (ウイルス因子) と治療に伴う宿主の免疫抑制状態 (ホスト因子) によって異なることを理解することが重要である。ウイルス側のリスク因子としては、HBs 抗原、HBe 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体などの血清マーカーに加えて、HBV-DNA 量や genotype などがあり、免疫抑制に関連するホスト側のリスク因子としては、ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植 (同種>自家)、臓器移植、悪性リンパ腫などが報告されてきた。最近になり、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法が HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例における HBV 再活性化のリスクファクターであることが報告された^{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 再活性化のリスク分類をまとめた (図 1)²⁾。

Q3 HBV 再活性化対策を講じるうえで、治療前スクリーニング検査は何が必要か？

A 2009 年 1 月に発表された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

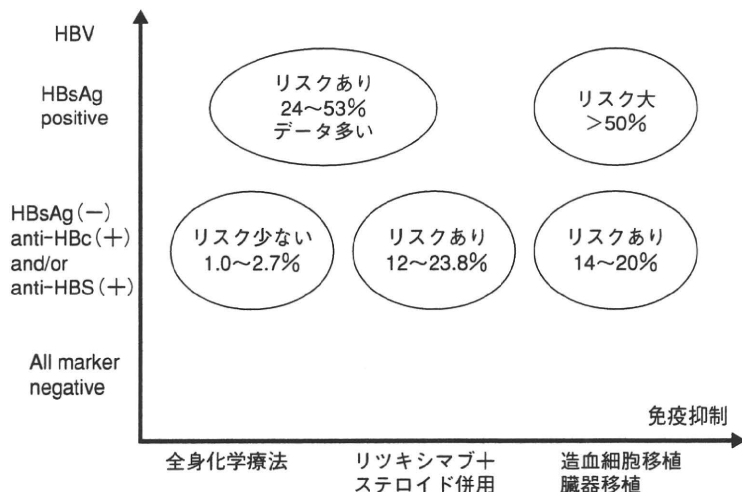


図1 HBV再活性化の頻度とリスク (Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Int J Hematol. 2009; 90: 13-23)

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。

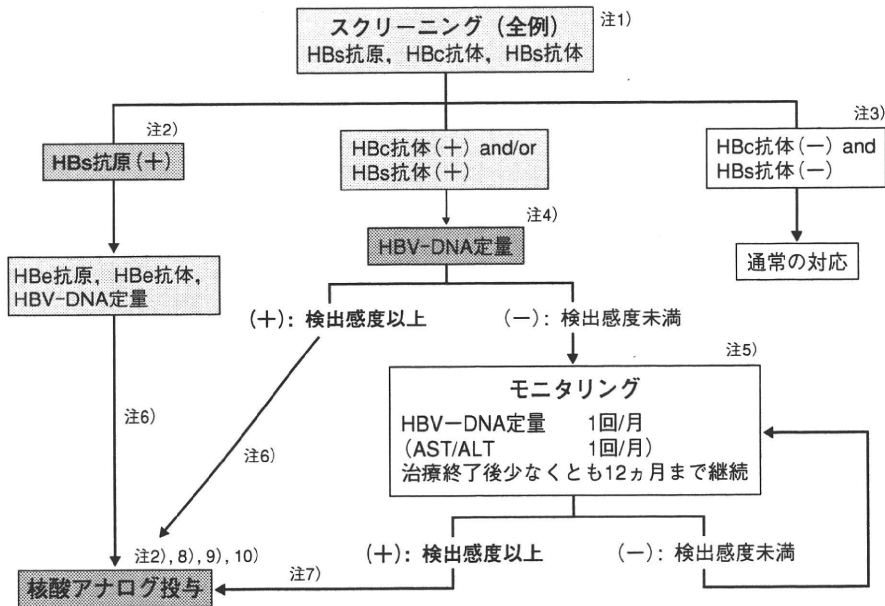
Q4 HBV再活性化による肝炎・肝障害への対策をどのように行うべきか？

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: UMIN00001299）。

■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“治療”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、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HBc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HBc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HBc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。

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HBc抗体あるいはHBs抗体が未測定もしくは情報がない例であったが、HBc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/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、未治療例あるいは再発例の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-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⁸⁾。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

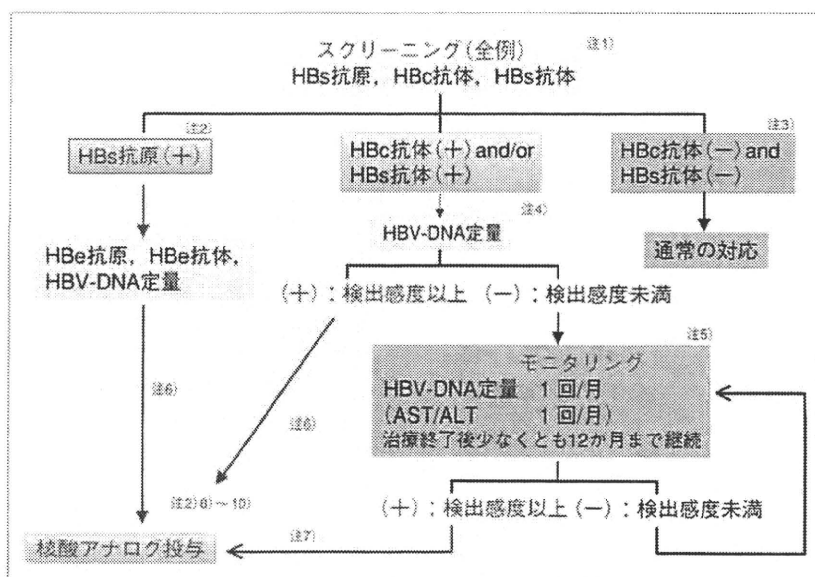


図1 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン*

* 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、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。
 ①② CLIA法で測定することが望ましい。③④ 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。⑤⑥ 初回治療時にHBe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。
 ⑦⑧ 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。⑨⑩ リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化のリスクであり、注意が必要である。フルグ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。⑪⑫ 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。
 ⑬⑭ 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。⑮⑯ 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。⑰⑱ 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。
 ⑲⑳ 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。(文献より引用改変)

半がHBe抗体陽性例であるが、HBe抗体陰性/HBs抗体陽性例(HBs単独陽性例)からのHBV再活性化が報告されていることからHBe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.

* * *