

Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, Eso Y, Umeda M, Chiba T, Osaki Y.	De novo hepatitis B virus infection in hepatocellular carcinoma following eradication of hepatitis C virus by interferon therapy.	<i>Hepatol Res</i>	40 (6)	661-665	2010
Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, <b>Mochida S</b> .	Novel Classification of Acute Liver Failure through Clustering Using a Self-Organizing Map: Usefulness for Prediction of the Outcome.	<i>J Gastroenterol</i>	46	1127-1135	2011
<b>Mochida S</b> , Takikawa Y, Nakayama N, Oketani M, Naiki T, Yamagishi Y, Ichida T, Tsubouchi H.	Diagnostic Criteria of Acute Liver Failure: A Report by the Intractable Hepato-Biliary Diseases Study Group of Japan.	<i>Hepatol Res</i>	41	805-812	2011
Naiki T, Nakayama N, <b>Mochida S</b> , Oketani M, Takikawa H, Suzuki K, Tada S, Yano K, Ichida T, Moriwaki H, Tsubouchi H	Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation.	<i>Hepatol Res</i>	42	68-75	2012
Oketani M, Ido A, Tsubouchi H.	Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan	J GastroenterolHepatol	26	65-71	2011
Ueda Y, Marusawa H, Egawa H, Okamoto S, Ogura Y, Oike F, Nishijima N, Takada Y, Uemoto S, Chiba T	De novo activation of HBV with escape mutations from hepatitis B surface antibody after living donor liver transplantation	<i>Antivir Ther</i>	16 (4)	479-487	2011
Yokota K, Miyazaki T, Hemmatazad H, Gay RE, Kolling C, Fearon U, Suzuki H, Mimura T, Gay S, Ospelt C.	The pattern-recognition receptor NOD1 promotes production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	Arthritis Rheum.	Dec 5. doi: 10.1002/art.34318.	Epub ahead of print	2011
Yoshida Y, Sakamoto M, Yokota K, Sato K, Mimura T	Tocilizumab improved both clinical and laboratory manifestations except for interleukin-18 in a case of multiple drug-resistant adult-onset Still's disease.	Intern Med.	50(16)	1757-60	2011
Sato K, Miyoshi F, Yokota K, Araki Y, Asanuma Y, Akiyama Y, Yoh K, Takahashi S, Aburatani H, Mimura T.	Marked induction of c-Maf protein during Th17 cell differentiation and its implication in memory Th cell development.	J Biol Chem.	286(17)	14963-71	2011
Yokota K, Miyoshi F, Sato K, Asanuma Y, Akiyama Y, Mimura T.	Geranylgeranyl-pyrophosphate regulates secretion of pentraxin 3 and monocyte chemoattractant protein-1 from rheumatoid fibroblast-like synoviocytes in distinct manners.	Clin Exp Rheumatol.	29(1)	43-9	2011

Fujita,K.,Sasaki,Y.,et al.	The small-molecule tyrosine kinase inhibitor nilotinib is a potent noncompetitive inhibitor of the SN-38 glucuronidation by human UGT1A1.	<i>Cancer Chemother. Pharmacol.</i>	67	237-241	2011
Yamashita,K.,Sasaki,Y.,et al.	Phase I/II study of FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer.	<i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i>	41	204-209	2011
Fujita,K.,Sasaki,Y.,et al.	Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure requiring dialysis who receive irinotecan.	<i>Drug Metab. Dispos.</i>	39	161-164	2011
Ishida,H.,Sasaki,Y.,et al.	Regimen selection for first-line FOLFIRI and FOLFOX based on <i>UGT1A1</i> genotype and physical background is feasible in Japanese patients with advanced colorectal cancer.	<i>Jpn. J. Clin. Oncol.</i>	41	617-623	2011
Sugiyama,M.,Sasaki,Y.,et al.	Sorafenib and sunitinib, two anti-cancer drugs, inhibit CYP3A4- and activate CYP3A5-mediated midazolam 1'-hydroxylation.	<i>Drug Metab. Dispos.</i>	39	757-762	2011

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
持田 智	B型肝炎再活性化の疫学と対策	肝・胆・膵	62	227-233	2011
持田 智	免疫療法と B型肝炎の再活性化	感染・炎症・免疫	40	294-298	2010
中尾将光, 名越澄子 <sup>1</sup> , 持田 智	リツキシマブを用いない化学療法・免疫抑制療法による HBV 再活性化の実態	消化器内科	51	410-415	2010
持田 智	de novo の B 型劇症肝炎	治療学	44	66-69	2010
中山伸朗, 持田 智	免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルスの活性化	Cross Cancer Research	1(5)	6	2010
持田 智	急性肝炎, 劇症肝炎	Medical Practice 2010 年臨時増刊号「実地診療に必須のテーラーメイド治療薬の選択と使用法ガイドライン」	27	131-135	2010
持田 智	劇症肝炎患者への肝移植適応：内科の立場から	今日の移植	23	315-319	2010
持田 智	劇症肝炎, 亜急性肝炎, 肝不全, 肝性昏睡	『日本臨床』:2010 年別冊肝・胆道疾患 I (第 2 版) : その他肝・胆道疾患を含めて I. 肝臓編 (上)		289-294 1479-1486	2010
桶谷眞、井戸章雄、坪内博仁	消化器「劇症肝炎の現況」	Annual Review 編集 林紀夫, 日比紀文, 上西紀夫、下瀬川徹		160-165	2011
池田健次	B 型慢性肝炎・肝硬変に発生する肝癌	臨床消化器内科	25(4)	405-412	2010

八辻寛美、 鈴木文孝、 平川美晴、 川村祐介、 瀬崎ひとみ、 保坂哲也、 芥田憲夫、 小林正宏、 鈴木義之、齊藤 聡、荒瀬康司、 池田健次、 岩崎里美、 峰田理恵、 綿引祥予、 小林万利子、 熊田博光	核酸アナログ未使用のB型慢性肝炎症例へのエンテカビル治療中にrtA181Tウイルスが増殖した一症例	肝臓	51(4)	196-198	2010
楠本 茂、 田中靖人、 溝上雅史	モニタリングによるB型肝炎ウイルスの再活性化	日本消化器病学会雑誌	107	1441-1449	2010
楠本 茂、 田中靖人	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	血液・腫瘍科	60	36-40	2010
稲垣 淳、 楠本 茂	がん患者におけるウイルス感染症	腫瘍内科	5	329-337	2010
楠本 茂、 田中靖人	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	検査と技術	38	1147-1152	2010
楠本 茂、 田中靖人	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	血液・腫瘍科	61	557-563	2010
楠本 茂、 田中靖人	Rituximab治療時のB型肝炎ウイルスの再活性化	編集：金倉 譲、鈴木律朗、 伊豆津宏二、 山口素子 血液診療エキ スパート 中外医学社 東京		284-286	2010
楠本 茂、 田中靖人	HBs抗体陽性のB細胞性悪性リンパ腫。リツキサンの投与はどうしよう？	編集：押味 和夫 造血器腫瘍治 療 これは困 ったぞ、どう しよう！第2 版 中外医学社 東京		175-178	2010

持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 桶谷 真, 内木隆文, 山岸由幸, 市田隆文, 坪内博仁	我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立：厚生労働省科学研究 費補助金（難治性疾患克服研究事業） 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査 研究」班，ワーキンググループ-1，研 究報告	肝臓	52	393-398	2011
渡邊 綱正、 楠本 茂、 田中靖人ほか	多剤耐性変異を認めた悪性リンパ腫合 併 B 型慢性肝炎に対しテノフォビルが 著効した一例	肝臓	53	35-41	2011
楠本茂、 田中靖人	De novo 肝炎とは	Medical Practice	28	1392-1396	2011
保坂哲也, 鈴木文孝, 小林正宏, 瀬古裕也、 今井則博, 平川美晴, 川村祐介, 瀬崎ひとみ, 芥田憲夫, 鈴木義之, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 小林万利子, 熊田博光	B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログ 療法による HBs 抗原消失とその関連因 子の検討	肝臓	52(4)	255-257	2011
小林万利子, 鈴木文孝, 鈴木義之, 芥田憲夫, 瀬崎ひとみ, 川村祐介, 瀬古裕也, 保坂哲也, 小林正宏, 斎藤聡, 荒瀬康司, 池田健次, 熊田博光	コバス TaqManHBV「オート」v2.0 にお ける同一時の血清検体と血漿検体の HBVDNA 検出率の検討	肝臓	52(11)	756-757	2011
西島規浩、 上田佳秀	HBV 変異株 核酸アナログ耐性変異と HBs 抗体エスケープ変異	今日の移植	24 巻 1 号	90-95	2011

市田隆文、 玄田拓哉、 平野克治	肝移植後のHBV再活性化とその対応	日本臨床 新時代のウイルス性肝炎学 -基礎・臨床研究の進歩-	69 卷 増刊号 4	526-528	2011
平野克治、 玄田拓哉 市田隆文	耐性ウイルスに対する核酸アナログ療 法の治療反応性	消化器内科	52 卷(1)	67-72	2011

V. 研究成果の刊行物 書籍・雑誌

# 5

## 肝炎ウイルスの再活性化に対する対応

### はじめに

B型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化は、がん化学療法・免疫抑制療法を行う患者において問題となり、一部の症例においては劇症肝炎に至り、致命的な経過をたどることが報告されている。従来、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（抗CD20モノクローナル抗体）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ってきた<sup>1,2)</sup>。

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>3)</sup>。HBs抗原陽性例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。

一方、C型肝炎ウイルス（HCV）の再活性化による肝炎については劇症化することがきわめてまれであるが、がん化学療法後の長期フォローアップデータは限られていて、肝硬変・肝がんへの進展による予後への影響は十分解析されていない。

本稿では、がん化学療法後のHBV再活性化への対策を重点的に、現時点でのエビデンスをまとめ、診療上のポイントおよび問題点を概説する。



## 1 B型肝炎の自然経過とHBV再活性化の臨床経過

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>4)</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点があげられる<sup>5)</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B型肝炎再活性化が起こりうる。

## 2 がん化学療法によるHBV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、HBV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。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、造血幹細胞移植療法(同種>自家)、臓器移植などがあげられている。

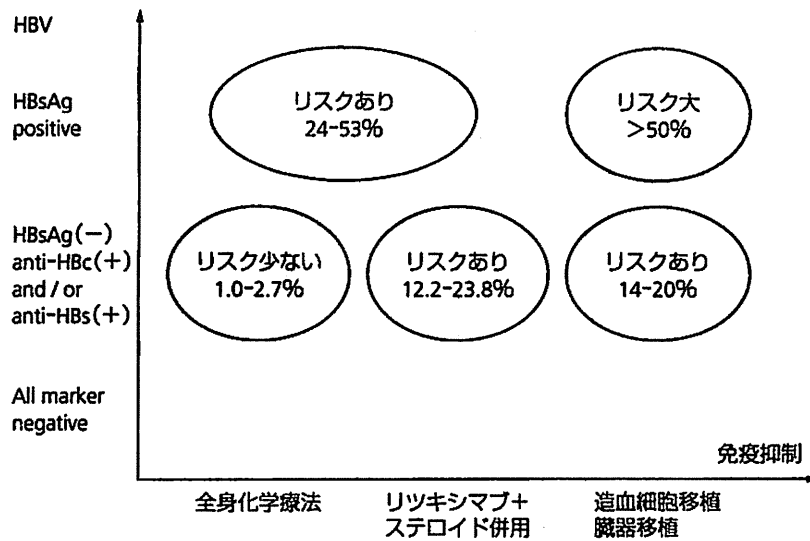


図1 HBV再活性化のリスク分類

(Kusumoto S, et al. Int J Hematol. 2009; 90: 13-23)<sup>5)</sup>

これらの報告をもとに、がん化学療法後のHBV再活性化のリスクを分類した(図1)<sup>5)</sup>。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。

留意すべきポイントとして、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。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。

また、HBs抗原陽性例において、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(MTX)やシクロスポリンおよび少量ステロイド療法中のHBV再活性化が報告されている<sup>6)</sup>。さらに、HBs抗原陽性例に加えて、陰性例においても、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HBV再活性化

表1 B型肝炎ウイルス (HBV) 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

リスク群	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	肝炎を伴う、ベースラインからの HBV-DNA の 10 倍以上の上昇	HBs 抗原の陽転化 and/or 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: 24-53% リツキシマブ併用: 80% 造血細胞移植: >50% 少量 MTX: 不明 抗 TNF 製剤: 不明	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 Occult infection 肝硬変・肝がんの合併	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 薬工業社内資料より)。 ●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(全薬工業社内資料では 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)

(Kusumoto S, et al. J Gastroenterol. 2010; 46: 9-16)<sup>7)</sup>

の報告がある<sup>2)</sup>。

これらの新規分子標的治療薬の登場により原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伴い、HBV再活性化のリスクが上昇する可能性が考えられる。

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<sup>5)</sup>。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出てくる。

これまでの報告をもとに、HBV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(表1)<sup>7)</sup>。

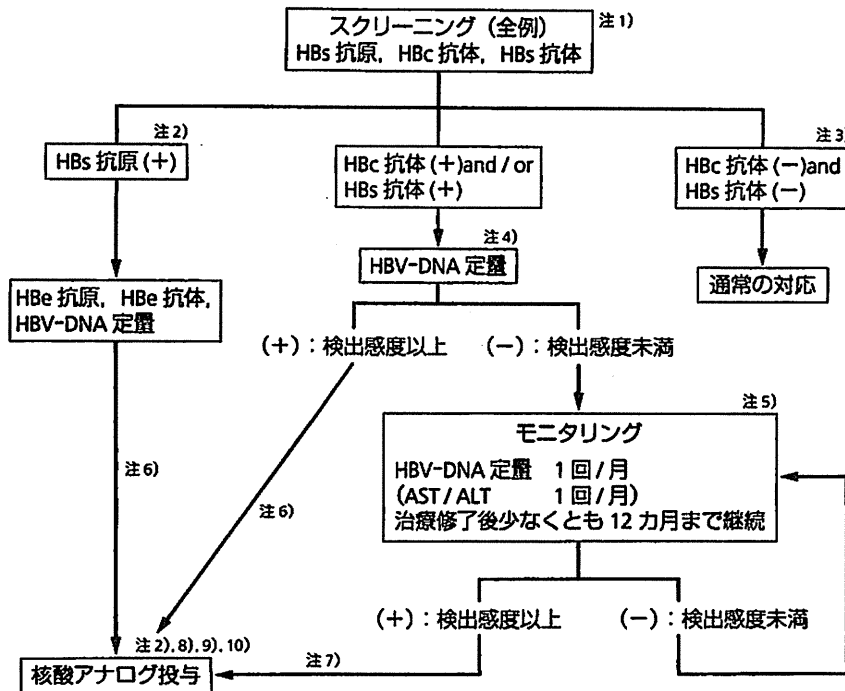
がん化学療法および免疫抑制療法開始前のスクリーニング検査として、HBs抗原だけでなく、HBc抗体およびHBs抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合にはHBV-DNA定量検査を追加し、B型肝炎再活性化リスクを判断する<sup>3,5)</sup>。ただし、すでに初回治療が施行されている場合には、がん化学療法・免疫抑制療法によって抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある。

### 3 がん化学療法・免疫抑制療法中のHBV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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</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(prophylax-



補足

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.

図2 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\*

\*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ピ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カ月間は投与を継続すること。②この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。③この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後12カ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

\* (坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 肝臓. 2009; 50: 38-42)

is), 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・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインが発表された<sup>3)</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 (鹿児島大学・坪内博仁教授の御厚意により図を掲載する, 図 2)。

(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)

#### 4 がん化学療法中の C 型肝炎ウイルス再活性化への対策

C 型肝炎ウイルス (HCV) は HBV に比べて, 再活性化肝炎が劇症化することがきわめてまれである<sup>10)</sup>。しかしながら, がん化学療法による免疫抑制状態下において C 型肝炎ウイルス量は上昇していること<sup>11)</sup>, まれではあるが劇症化することが報告<sup>12)</sup>されていることから全身化学療法終了後の免疫回復期の肝機能障害には注意する必要がある。一方, 肝移植後, 免疫抑制剤使用下では HCV は急激に増殖し, 比較的短期間で肝硬変に至ることが報告されている。現状では, がん化学療法による免疫抑制状態下における長期間フォローアップデータは限られていて, 肝硬変・肝がんによる予後への影響は十分解析されておらず, 化学療法後も厳重なフォローが必要である。

また, 慢性 C 型肝炎の治療成績は年々向上してきており, 抗ウイルス薬 (リバビリン) とペグ化されたインターフェロンとの併用により, ウイルス遺伝子型によっては高率に治癒が期待できる。一般に, 慢性 C 型肝炎の治療期間は, 1 型では 48 週, 2 および 3 型では 24 週であり, それぞれで 40-50% および 70-80% の著効 (ウイルス排除) が得られている<sup>10)</sup>。

したがって, がん化学療法の治療開始を待つことが可能な症例においては, がん治療に先行して慢性 C 型肝炎の治療を行うことも選択肢の 1 つである。

## 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.* 2001; 344: 68-9.
- 2) 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.* 2008; 28: 718-20.
- 3) 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: 38-42.
- 4) Reherrmann 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: 1104-8.
- 5) 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.
- 6) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 983-9.
- 7) Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2010; 46: 9-16.
- 8) 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.
- 9) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med.* 2006; 45: 747-8.
- 10) Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2008; 22: 117-26.
- 11) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 2010; 116: 5119-25.
- 12) Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996; 347: 92-3.

<楠本 茂 田中靖人>



## 関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化にて劇症化したHBVキャリアの1症例

平野 克治\* 玄田 拓哉\* 甘楽 裕徳\*  
 佐藤 俊輔\* 金光 芳生\* 成田 諭隆\*  
 菊池 哲\* 飯島 克順\* 市田 隆文\*

要旨：症例は72歳のHBVキャリアの女性。関節リウマチの治療中に肝機能障害が出現し入院した。肝障害の原因がB型肝炎ウイルスの再活性化によるものと診断したが、経過中に劇症化し、集学的治療を施行するも入院から第28病日に死亡した。免疫抑制剤の治療中のHBV再活性化予防の重要性を再認識する示唆に富んだ1例を経験したので報告した。

### はじめに

近年、悪性腫瘍に対する化学療法が進歩し、より強力な化学療法薬が使用されるようになってきた。また、移植医療や自己免疫疾患に対して強い免疫抑制薬や新規の分子を標的とした生物学的製剤を使用する機会が増えている。これらの薬剤の使用または使用後にB型肝炎ウイルス(HBV)の再増殖が起こり、B型肝炎が再活性化する事例の報告が増加している。

今回われわれは、関節リウマチの治療中にB型肝炎ウイルスの再活性化から劇症化した非活動期のHBVキャリアの1例を経験したので報告する。

### 症例

症例：72歳、女性

主訴：肝機能障害

現病歴：2005年より関節リウマチと診断され他院通院していた。2006年6月よりステロイドとブシラミン投与されたが軽快せず、7月よりインフリキシマブが導入された。症状軽快したためインフリキシマブは2007年12月まで継続し、以後MTXとFK506が投与されていた。2008年2月に、AST144 IU/l、ALT128 IU/lと肝機能障害を認めた。薬物性肝障害が疑われたため、原因と思われる薬剤を一旦休薬するも改善せず、さらなる肝障害の増悪のため当科紹介入院となった。

入院時現症：意識清明。身長152 cm、体重55 kg。体温37.3℃。脈拍78回/分。血圧155/84 mmHg。

\* 順天堂大学医学部附属静岡病院消化器内科



表 1 Laboratory data at admission

〈血算〉		〈生化学〉		Na	139 mEq/l
WBC	4,600 /mm <sup>3</sup>	TP	5.8 g/dl	K	4.7 mEq/l
RBC	368 万 /mm <sup>3</sup>	Alb	2.6 g/dl	Cl	102 mEq/l
Hb	11.2 g/dl	Amy	33 IU/l	Ca	7.9 mg/dl
Ht	34.0 %	CPK	65 IU/l	CRP	0.5 mg/dl
PLT	9.1 万 /mm <sup>3</sup>	AST	376 IU/l	IgG	1,948 mg/dl
		ALT	264 IU/l	IgA	579 mg/dl
〈凝固系〉		LDH	321 IU/l	IgM	89 mg/dl
PT	14.0 秒	ALP	283 IU/l	〈ウイルスマーカー〉	
PT-%	70 %	γ-GTP	124 IU/l	HBs-Ag	(+)
INR	1.17	T-Bil	2.0 mg/dl	HBe-Ag	(-)
TT	52 %	D-Bil	1.3 mEq/l	HBe-Ab	(+)
FIB	204 mg/dl	NH3	11 ug/dl	HBV-DNA	>7.6 LC/ml
FDP	9.9 μg/ml	T-cho	143 mg/dl	IgM HBc	(-)
		TG	88 mg/dl	HCV-Ab	(-)
		BUN	22.9 mg/dl	IgM HA	(-)
		Cre	0.8 mg/dl	Genotype	Bj
				PC 変異	変異型
				CP 変異	野生型



図 1 CT (enhanced) on admission didn't show chronic liver change

眼球結膜軽度黄染あり。眼瞼結膜貧血なし。  
心音・呼吸音に異常なし。腹部平坦・軟、  
肝脾触知せず。下腿に浮腫なし。

血液生化学検査(表1): AST 376 IU/l,  
ALT 264 IU/l, T-Bil 2.0 mg/dl, PT 70%と  
肝障害を認めた。HBs 抗原陽性で、HBe 抗  
体が陽性であるが、HBV-DNA 量は PCR で  
7.6 LC/ml 以上と高値であった。HBV の  
genotype は Bj であり、core promoter 変異  
は野生型であったが、pre core 変異は変異型  
であった。IgM-HA 抗体、IgM-HBc 抗体が陰  
性で急性のウイルス感染は否定的であり、ま  
た、IgG も関節リウマチのため高値であ  
ったが、自己免疫性肝炎の急性発症も否定的で

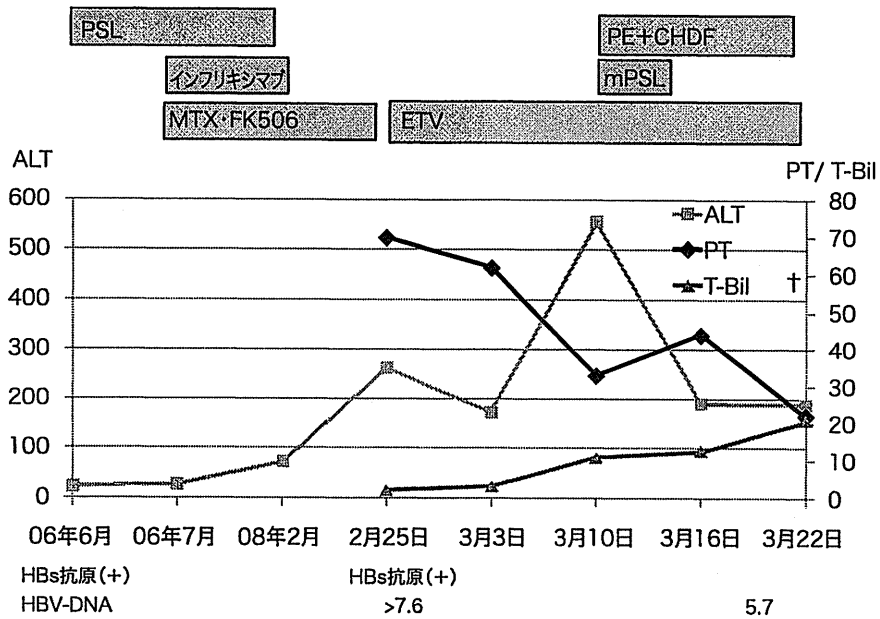
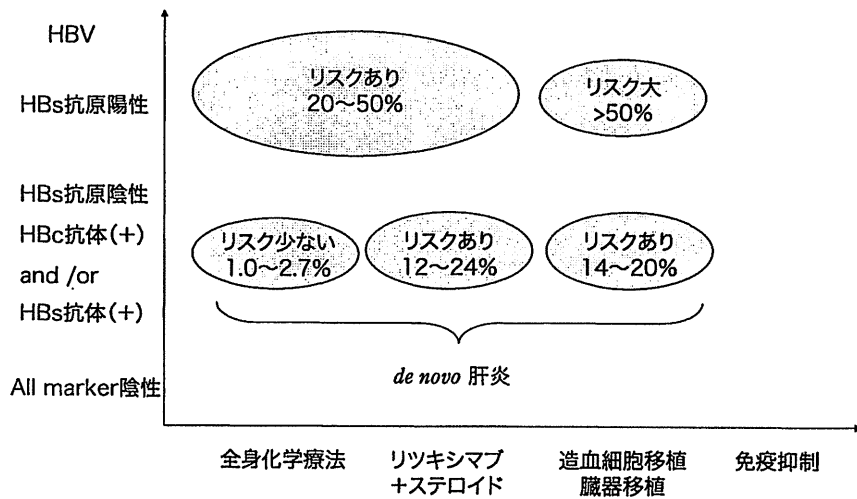


図2 Clinical course



Hui CK, et al : Gastroenterology 131: 59-68, 2006  
 Yeo W, et al : Hepatology 43 : 209-220, 2006  
 Yeo W, et al : J Clin Oncol 27 : 605-611, 2009 より作図

図3 HBV 再活性化のリスク分類

あったため、HBVの非活動性キャリアの急性増悪と考えられた。

画像検査(図1): 右葉の委縮や左葉の腫大を認めず、肝辺縁の鈍化や脾腫もなく、門

脈圧亢進を示唆する所見は認められなかった。また、腹水も認められなかった。

入院後経過: 免疫抑制療法中のHBVの再活性化としてウイルス量を下げる目的で、

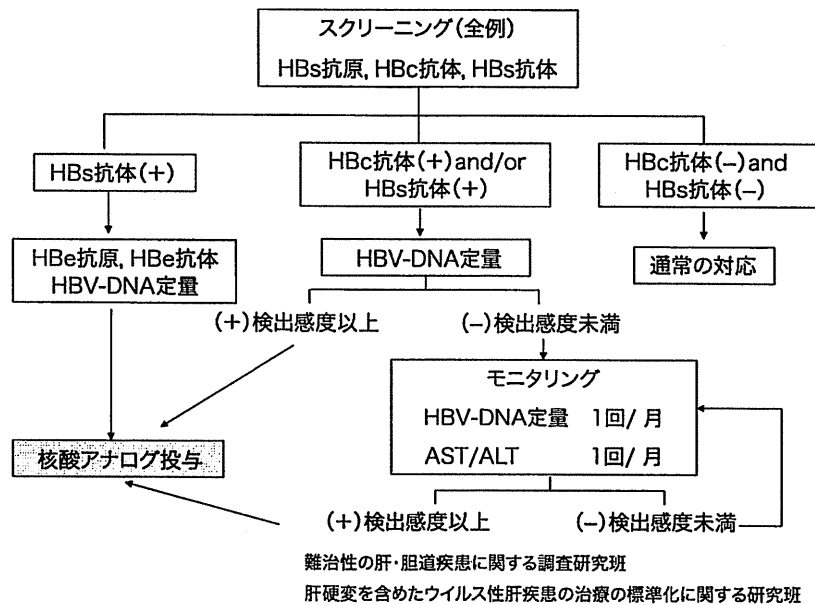


図4 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

ETV開始するとともに、食欲低下に対して糖液主体の点滴を行っていた。しかし、検査値は改善せず、第14病日にはT-Bil 10.9 mg/dlの上昇とPT 33%の低下を認め、さらに意識レベルの低下も認められた。この時点で劇症肝炎亜急性型と診断し、血漿交換、CHDF、メチルプレドニンのパルス療法などの集学的加療をするも奏効せず、第28病日に永眠された(図2)。

## 考 察

本例は、当初関節リウマチの治療薬に関連した薬物性肝障害を疑ったが、疑いのある薬を休薬しても改善せず、HBV-DNAが高値であったことから非活動期であったキャリアのHBVの再活性化による肝障害と診断した。経過中に劇症化し集学的治療に奏効せず、第28病日に死亡した。

HBV再活性化の原因としては、強い免疫抑制状態で誘発されやすいことは知られてい

る(図3)。HBVキャリアだけでなく、HBs抗原陰性で、HBc抗体あるいはHBs抗体のみ陽性のHBV既感染例からも悪性リンパ腫に対するR-CHOP療法などでHBVが再活性化し、時に劇症化している事例も報告されている<sup>2-5)</sup>。本例ではMTXやFK506などの免疫抑制剤の関与も疑われるが<sup>6,7)</sup>、インフリキシマブを休薬してからの肝機能異常であることから、インフリキシマブの休薬がHBVの再活性化になんからの影響を与えた可能性が考えられた<sup>8,9)</sup>。

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が作成されている(図4)。HBs抗原のみならずHBc抗体やHBs抗体もスクリーニングすることや、既感染例であっても治療中HBV-DNAを1カ月に1回モニタリングすること、HBV-DNAが検出感度以上になった時点での核酸アナログ投与が推奨されている<sup>10)</sup>。本例は、非活動期であったとはいえHBs抗原が陽性であったことから、免疫抑制療法中のHBVのモニ

タリングを施行していればHBVの再活性化を予測できたのではないかと推察された。

治療については、HBVの再活性化を確認した時点で集学的治療を施行するも奏効しなかった。HBVの既感染例からのB型肝炎の再活性化は*de novo* B型肝炎とも呼ばれており、劇症化した場合の予後が極めて悪いことが知られている<sup>11)</sup>。また、本例が劇症化した原因としてHBVのgenotypeがBjかつPC変異が認められていたことがあげられる。BjのPC変異を有するHBV株は*in vitro*で他の株より複製能が亢進していることが報告されており<sup>12)</sup>、本例の肝炎の劇症化に関連した可能性が示唆された。それでも、HBVウイルス量が低い時点から核酸アナログを投与することによりHBVの再活性化や肝炎が抑えられていることから、本例でも重症化する前の予防投与の重要性を再認識させられるものであった<sup>13)</sup>。

---

## 結 語

HBVが非活動性であっても他疾患治療時の免疫抑制状態ではB型肝炎ウイルスのモニタリングが極めて重要であり、適切な核酸アナログの予防投与が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) Hoofnagle JH : Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 49 : 156-165, 2009
- 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) Yeo W, Johnson PJ : Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 43 : 209-220, 2006
- 5) 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
- 6) Ito S, Nakazono K, Murasawa A et al : Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 44 : 339-342, 2001
- 7) Mori S : Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*, 2011
- 8) Chung SJ, Kim JK, Park MC et al : Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *J Rheumatol* 36 : 2416-2420, 2009
- 9) Tamori A, Koike T, Goto H et al : Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 46 : 556-564, 2011
- 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* 50 : 38-42, 2009
- 11) 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. *Japan *de novo* Hepatitis B Research Group. Clin Infect Dis* 47 : 52-56, 2008
- 12) Sugiyama M, Tanaka Y, Kurbanov F et al : Influences on hepatitis B virus replication by a naturally occurring mutation in the core gene. *Virology* 365 : 285-291, 2007
- 13) Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C et al : Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 36 : 1188-1194, 2009