

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 (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。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ただちに投与を再開する。

(文献²⁰⁾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)²⁹⁾。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)²⁹⁾。

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²⁹⁾。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²⁹⁾。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²⁹⁾。

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, Tegtmeier 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 leukoencephalopathy. *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」班副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.

* * *



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

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が血液中出现し、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。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。

- 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)

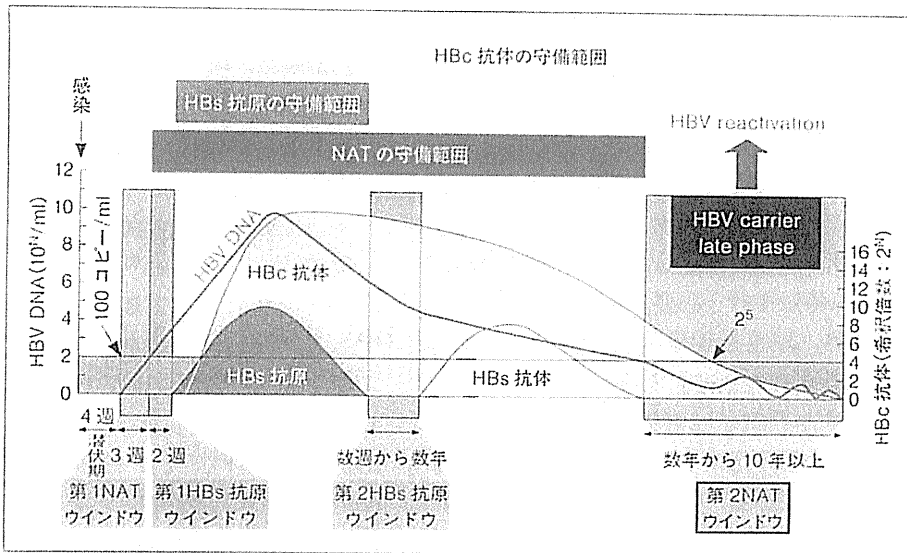


図1 HBV急性感染後の自然経過
 (宮川庚子記念研究財団・かたつむり, 平成19年1月第117号から改変して転載)
 NAT: nucleic acid test.

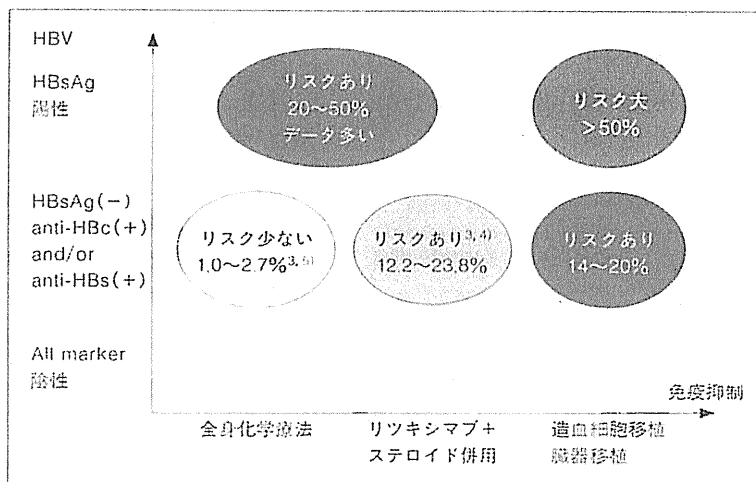


図2 HBV再活性化のリスク分類^{3,4)}

スクが増すとの報告がなされた^{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、

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⁷⁾。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」⁸⁾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⁹⁾。

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^{2,8)}。

4. HBV-DNA定量検査

現在は、TaqMan[®] 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[®]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⁸⁾。

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⁹⁾。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)⁹⁾。

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

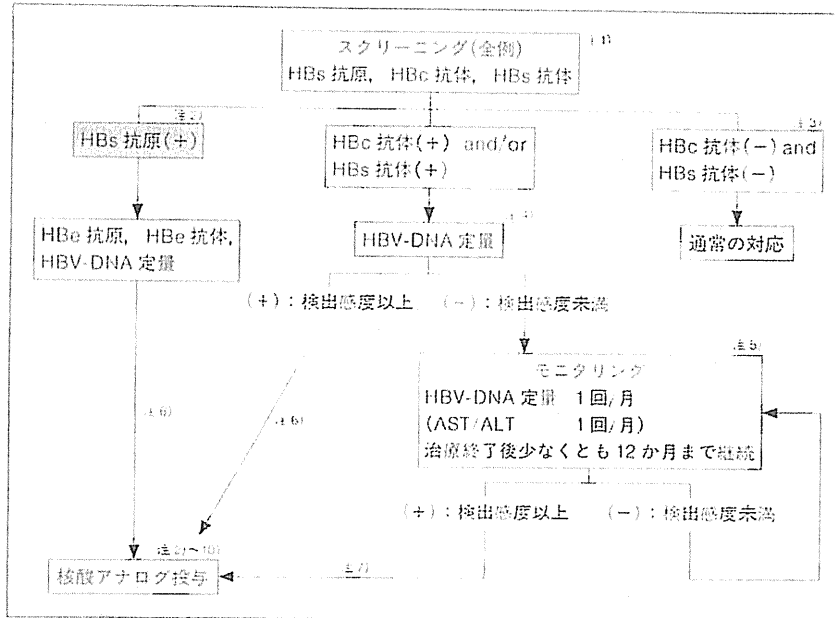


図3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドライン*

(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抗体未測定の再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。
- 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 Ae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。

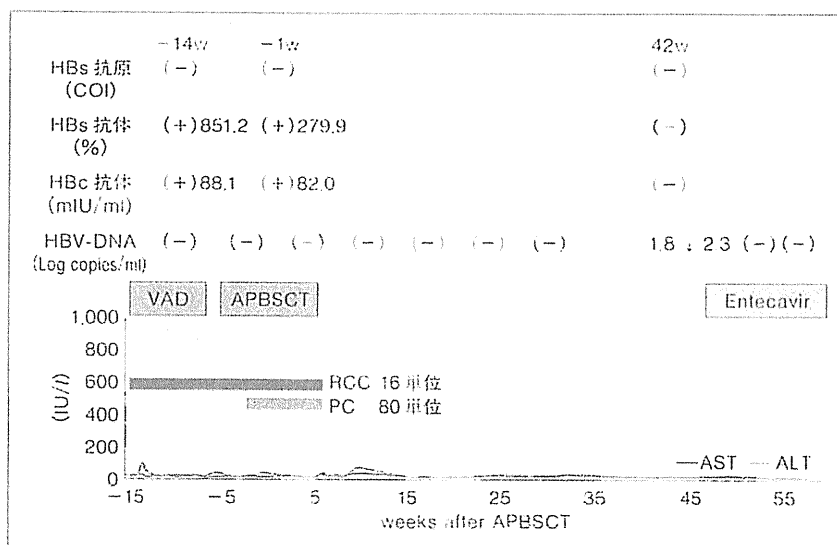


図4 HBV再活性化症例

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)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ンス

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¹⁾。

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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。リツキシマブ併用化学療法が標準的治療となって以降、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^{5)・6)}。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添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⁹⁾。

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^{10)~12)}。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¹²⁾。

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¹³⁾¹⁴⁾。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¹⁵⁾、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⁸⁾。

- (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可能性がある。
- (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⁵⁾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^{6)~8)}。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⁶⁾。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 ^{注1})	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⁷⁾. 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¹⁶⁾. 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¹⁷⁾. 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¹⁸⁾. 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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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²¹⁾。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²¹⁾。

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。全業工業社内

資料⁸⁾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²²⁾²³⁾。

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¹³⁾¹⁴⁾。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²⁴⁾²⁵⁾。

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¹²⁾。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²⁶⁾²⁷⁾。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⁸⁾²⁶⁾。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)²⁸⁾、イマチニブ(チロシンキナーゼ阻害剤)²⁹⁾、ロミデプシン(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)³⁰⁾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²⁶⁾。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力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.

* * *

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 十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 十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 十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、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〉