

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

- 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<sup>3,4)</sup>。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)<sup>2)</sup>。

### 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

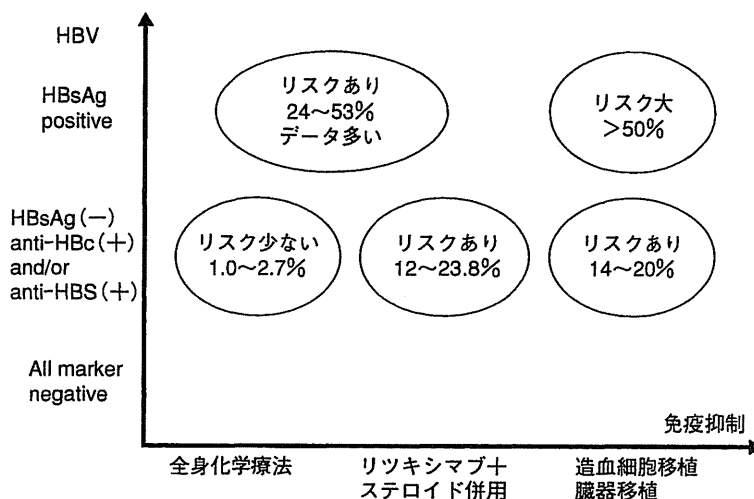


図1 HBV 再活性化の頻度とリスク (Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Int J Hematol. 2009; 90: 13-23)

策ガイドライン<sup>5)</sup>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。いずれかが陽性的場合には 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。

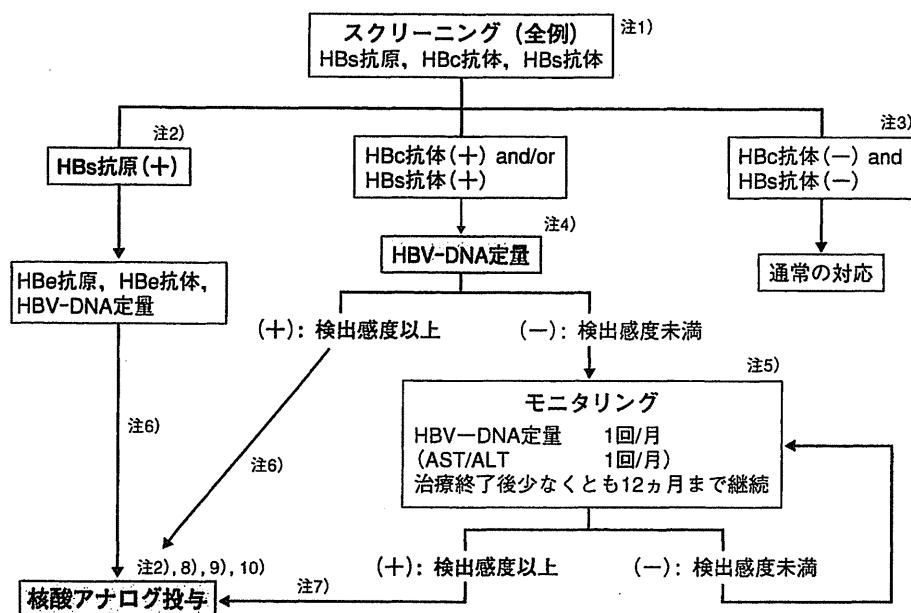
**Q4** HBV 再活性化による肝炎・肝障害への対策をどのように行うべきか？

**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<sup>2)</sup>。

詳細は厚生労働省ガイドライン<sup>5)</sup>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抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり, HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい.
- 注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する. より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい.
- 注5) リツキシマブ・ステロイド使用例, 造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり, 注意が必要である. フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが, HBV再活性化のリスクは不明であり, 今後注意が必要である.
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前, できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい.
- 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する.
- 注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する.
- 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい.  
スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合. スクリーニング時に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 (リツキサン) の導入により B 細胞型悪性リンパ腫の治療成績は著しく向上した。とくに治療目標として治癒が期待できる, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫においては, リツキシマブ併用化学療法は欠かすことができない治療選択肢である。リンパ腫治療前のインフォームドコンセントにおいて, 上述した HBV 再活性化のリスクおよび考える対策を含め, 想定するがん化学療法の副作用につき, 患者様および御家族への十分な説明が前提であるが, 私見としては, リツキシマブ投与のリスク (副作用) よりベネフィット (治療効果) が上回ると考えられる。

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

#### ■文献

- 1) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2: 1104-8.
- 2) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009; 90: 13-23.
- 3) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology.* 2006; 131: 59-68.
- 4) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 605-11.
- 5) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓.* 2009; 50: 38-42.

<楠本 茂 田中靖人>

## &lt;レポート&gt;

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

持田 智<sup>1)\*</sup> 滝川 康裕<sup>2)</sup> 中山 伸朗<sup>1)</sup> 桶谷 真<sup>3)</sup>  
内木 隆文<sup>4)</sup> 山岸 由幸<sup>5)</sup> 市田 隆文<sup>6)</sup> 坪内 博仁<sup>3)</sup>

要旨：我が国の劇症肝炎は肝炎像を伴う症例のみを対象としており，欧米の急性肝不全とは疾患単位が異なる。また，その診断基準にはプロトロンビン時間の%表記を採用しており，INR表記を用いている諸外国とは整合性がとれない。そこで，厚生労働省研究班は，欧米の整合性に配慮した「急性肝不全」の診断基準を作成した。同基準では，正常肝ないし肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ，初発症状出現から8週以内に，高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断することとした。また，肝性脳症が認められない，ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」，昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類し，後者は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と，11日以降56日以内の「亜急性型」に区分することにした。この診断基準に注記を併記し，従来の劇症肝炎との関連および成因分類を明確にした。

索引用語： 急性肝不全 劇症肝炎 遅発性肝不全 肝性脳症

## 1. はじめに

わが国の急性肝不全は肝炎ウイルス感染に起因する症例が多く<sup>1)</sup>，アセトアミノフェン中毒が主体である欧米の acute liver failure とは，患者背景および臨床経過が異なっている<sup>2)</sup>。このため，我が国における急性肝不全の代表疾患は劇症肝炎であり，その診断は1981年に犬山シンポジウムで作成された基準に準拠している<sup>3)</sup>。同基準では，劇症肝炎を病理組織学的にリンパ球浸潤などの肝炎像を呈する急性肝不全に限定している。こ

のため，劇症肝炎の成因は肝炎ウイルス感染，自己免疫性肝炎，薬物アレルギーに分類され，何れにも該当しない場合は成因不明例として扱ってきた<sup>4)</sup>。従って，薬物中毒，循環障害，術後肝不全，妊娠脂肪肝など肝炎像を呈しない急性肝不全は劇症肝炎から除外しているが，欧米ではこれらも含めて acute liver failure と診断している。厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究」班（研究代表者：戸田剛太郎）は，2002～2003年に犬山シンポジウムの診断基準の見直し作業を行ったが，改変した診断基準も原則的に1981年のものを踏襲している<sup>4)</sup>。

以上のように，我が国の劇症肝炎と欧米の acute liver failure では疾患単位が異なるが，診断に用いる指標に関しても両者の整合性はとれていない。これはプロトロンビン時間の扱いに関してで，我が国では40%以下を劇症肝炎の基準として採用しているが，欧米ではINR表記が一般化しており，成績を比較するのが困難であ

- 1) 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
- 2) 岩手医科大学消化器・肝臓内科
- 3) 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学
- 4) 岐阜大学消化器内科
- 5) 慶應義塾大学医学部消化器内科
- 6) 順天堂大学静岡病院消化器内科

\*Corresponding author: smochida@saitama-med.ac.jp

<受付日2011年3月28日><採択日2011年4月15日>

る。

これら劇症肝炎の診断に関する問題を解決すべく、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（研究代表者：坪田博仁）はワーキンググループを設立し（責任者：持田 智），欧米との整合性を考慮した「急性肝不全」の診断基準を作成した<sup>5)~7)</sup>。

## 2. 方 法

### 1) プロトロンビン時間の測定方法に関する検討（担当：中山伸朗）

日本肝臓学会の理事，評議員（地方会も含む）の所属する 454 施設（550 診療科）を対象に，PT の測定に用いているキットのアンケート調査を実施した。アンケートで回答のあったキットに関しては，製造メーカーに連絡し，その ISI 値と % 表記で 40% に相当する INR の数値に関して問い合わせた。

### 2) 我が国における劇症肝炎以外の急性肝不全に関する検討（担当：滝川康裕）

全国に救急センター 553 施設（救急救命センター 218 施設および救急科専門医指定の 235 施設）を対象として，2006~2008 年に発症した急性肝不全のアンケート調査を実施した。急性肝不全の基準は「発症から 8 週以内に PT が 50% 以下または INR 値が 1.5 以上を呈する症例，ないしは肝性脳症を発症した症例で，劇症肝炎，LOHF には分類されないもの」とし，「非代償性肝硬変を除く慢性肝疾患の先行している症例」も含めて集計した。登録された症例の病型は，非昏睡型急性肝不全，劇症肝炎急性型に準じる症例，劇症肝炎亜急性型に準じる症例，LOHF に準じる症例，acute-on-chronic 型肝不全の 5 型に分類した。

### 3) 診断基準の作成

劇症肝炎および遅発性肝不全 (late onset hepatic failure : LOHF) の全国調査<sup>1)9)~13)</sup>，およびプロトロンビン時間の測定方法に関する検討，我が国における劇症肝炎以外の急性肝不全に関する検討の成績<sup>6)</sup>を基に，ワーキンググループの構成員が，急性肝不全の定義，診断基準に関して討議した。ワーキンググループで作成した「急性肝不全の診断基準」(案)は，研究班の研究分担者，研究協力者に提示し，その意見を基に修正，加筆を行って完成させた。

## 3. 結 果

### 1) プロトロンビン時間の測定方法に関する検討

350 施設（387 診療科）から回答が得られた。これらの施設で利用されているキットは 16 種類で，トロンボ

レル S（シスメックス社）が 138 施設（39%）で最も多く，トロンボプラスチン C プラス（シスメックス社）50 施設（14%），トロンボチェック PT（シスメックス社）47 施設（13%）が次ぎ，上位 6 種類のキットで全体の 92% を占めていた。これら 16 種類のキットの ISI 値は 0.81 から 2.05 に，% 表記で 40% に相当する INR 値は 1.6 から 2.12 に分布していた。但し，使用頻度で上位 6 位までのキットでは，40% に相当する INR 値は 1.6 から 1.98 に分布し，その平均は 1.86 であった。

### 2) 我が国における劇症肝炎以外の急性肝不全に関する検討

58 施設（10%）から 217 例が登録された。病型別では非昏睡型急性肝不全が 79 例（36%），劇症肝炎急性型に準じる症例が 58 例（27%），劇症肝炎亜急性型に準じる症例が 34 例（16%），LOHF に準じる症例が 2 例（1%），acute-on-chronic 型肝不全が 44 例（20%）であった。また，成因は劇症肝炎と同様のウイルス性，自己免疫性，薬物性，成因不明例の何れかに相当するのが 121 例（56%），劇症肝炎には分類されないものが 96 例（44%）であった。これらの成因で最も多いのはアルコール性（43 例）であり，以下は循環障害（18 例），悪性腫瘍浸潤（8 例），中毒性（8 例），術後肝不全（2 例），代謝性疾患（1 例）の順で，その他は 16 例であった。これら劇症肝炎以外の症例の成因は，acute-on-chronic 型肝不全ないしは非昏睡型急性肝不全が大部分を占めていた。

救命率は非昏睡型急性肝不全が 78% と高率であったが，劇症肝炎急性型に準じる症例は 35%，劇症肝炎亜急性型に準じる症例は 12%，LOHF に準じる症例が 0%，acute-on-chronic 型肝不全は 21% と低率であった。なお，肝移植は劇症肝炎急性型に準じる症例の 10%，劇症肝炎亜急性型に準じる症例は 12%，LOHF に準じる症例が 50% で実施されていた。死因は肝不全以外の合併症が 44 症例（40%）と多く，特に非昏睡型急性肝不全ではその比率が 87% と高率であった。特にアルコール性の症例は acute-on-chronic 型肝不全に分類される症例が多く，多臓器不全で死亡する頻度が高率であった。

### 3) 診断基準の作成

我が国における「急性肝不全の診断基準」は Table 1 のように決定した。診断基準には従来の劇症肝炎，LOHF との関連を明確にするための注記を追記し，さらに肝性脳症の程度 (Table 2, 3) と成因の診断 (Table 4) に関する資料を添付した。

Table 1 急性肝不全の診断基準

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から8週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。急性肝不全は肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度がI度までの「非昏睡型」と、昏睡II度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。また、「昏睡型急性肝不全」は初発症状出現から昏睡II度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が10日以内の「急性型」と、11日以降56日以内の「亜急性型」に分類する。

- (注1) B型肝炎ウイルスの無症候性キャリアからの急性増悪例は「急性肝不全」に含める。また、自己免疫性で先行する慢性肝疾患の有無が不明の症例は、肝機能障害を発症する前の肝機能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」に含めて扱う。
- (注2) アルコール性肝炎は原則的に慢性肝疾患を基盤として発症する病態であり、「急性肝不全」から除外する。但し、先行する慢性肝疾患が肥満ないしアルコールによる脂肪肝の症例は、肝機能障害の原因がアルコール摂取ではなく、その発症前の肝予備能に明らかな低下が認められない場合は「急性肝不全」として扱う。
- (注3) 薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。
- (注4) 肝性脳症の昏睡度分類は犬山分類(1972年)に基づく(Table 2)。但し、小児では「第5回小児肝臓ワークショップ(1988年)による小児肝性昏睡の分類」を用いる(Table 3)。
- (注5) 成因分類は「難治性の肝疾患に関する研究班」の指針(2002年)を改変した新指針に基づく(Table 4)。
- (注6) プロトロンビン時間が40%以下ないしはINR値1.5以上で、初発症状出現から8週以降24週以内に昏睡II度以上の脳症を発現する症例は「遅発性肝不全」と診断し、「急性肝不全」の類縁疾患として扱う。

Table 2 肝性脳症の昏睡度分類(犬山シンポジウム:1972年)

| 昏睡度 | 精神症状  | 参考事項                            |
|-----|---|---------------------------------|
| I   | 睡眠・覚醒リズムの逆転<br>多幸気分、ときに抑うつ状態<br>だらしなく、気にとめない状態  | retrospectiveにしか判定できない<br>場合も多い |
| II  | 指南力(とき・場所)障害、物を取り違える(confusion)<br>異状行動(例:お金をまく、化粧品をゴミ箱にすてるなど)<br>時に傾眠傾向(普通の呼びかけで開眼し、会話ができる)<br>無礼な言動があったりするが、医師の指示には従う態度をみせる | 興奮状態がない<br>尿、便失禁がない<br>羽ばたき振戦あり |
| III | しばしば興奮状態、せん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる<br>嗜眠傾向(ほとんど眠っている)<br>外的刺激で開眼しうるが、医師の指示には従わない、または従えない(簡単な命令には応じる)                                 | 羽ばたき振戦あり<br>指南力障害は高度            |
| IV  | 昏睡(完全な意識の消失)<br>痛み刺激には反応する  | 刺激に対して、払いのける<br>動作、顔をしかめる       |
| V   | 深昏睡<br>痛み刺激に反応しない   |                                 |

#### 4. 考 案

我が国の急性肝不全では、欧米と異なってアセトアミノフェン中毒が稀である。このことは劇症肝炎ないしLOHF以外の急性肝不全に関する全国調査でも確認された。なお、同調査では、劇症肝炎以外の急性肝不全ではアルコール性肝炎が最も多いが、その病態はacute-on-chronicであり、劇症肝炎とは病態が異なることが明らかになった。また、循環不全などの急性肝不全は昏睡を伴わない症例も存在するが、死亡例でも死因は合

併症の症例が多く、肝不全の程度は軽度の場合が多いことが判明した。一方、プロトロンビン時間測定キットに関する調査では、劇症肝炎の診断基準で採用している40%に相当するINRは1.6から2.12とキットによって多彩であり、従来の劇症肝炎を網羅できる基準を設定するためには、INRを1.5以上と設定するのが妥当であると考えられた。

以上より、我が国における急性肝不全の診断基準としては、プロトロンビンのINRが1.5以上の症例を対

Table 3 小児肝性昏睡の分類 (第 5 回小児肝臓ワークショップ: 1988 年)

| 意識障害<br>(昏睡度) | 年長児                               | 乳児                                 |
|---------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| I             | いつもより元気がない                        | 声を出して笑わない                          |
| II            | 傾眠傾向でおとなしい<br>見当識障害がある            | あやしても笑わない<br>母親と視線が合わない(生後 3 カ月以降) |
| III           | 大きな声で呼ぶとかろうじて開眼する                 |                                    |
| IV            | 痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとしたりする |                                    |
| V             | 痛み刺激に全く反応しない                      |                                    |

Table 4 急性肝不全の成因分類

|                                    |
|------------------------------------|
| I. ウイルス性                           |
| I-① A 型                            |
| I-② B 型                            |
| I-②-1. 急性感染例                       |
| I-②-2. キャリア例*                      |
| I-②-2.i. 無症候性キャリア例 (誘因なし)          |
| I-②-2.ii. 無症候性キャリアの再活性化例           |
| I-②-2.iii. 既往感染の再活性化例 (de novo 肝炎) |
| I-②-3. 判定不能例                       |
| I-③ C 型                            |
| I-④ E 型                            |
| I-⑤ その他                            |
| II. 自己免疫性                          |
| III. 薬物性                           |
| III-① 薬物アレルギー                      |
| III-② 薬物中毒                         |
| IV. 循環障害                           |
| V. 悪性腫瘍の肝浸潤                        |
| VI. 代謝性                            |
| VII. 術後肝不全                         |
| VIII. その他                          |
| IX. 成因不明                           |
| X. 分類不能                            |

I, II, III-①および IX は「劇症肝炎」に相当する急性肝不全の成因である。一方, III-②, IV ~ VIII は肝臓に炎症を伴わない急性肝不全に相当する。なお, これら分類に際して用いる診断基準は別途定める。

\*無症候性キャリアで免疫抑制・化学療法が誘因で発症した場合は再活性化例として扱う。また, HBs 抗原陰性の既往感染例も再活性化した場合もキャリア例として扱うが, その位置づけに関しては, 今後検討することにする。



象とすることに決定したが、従来の診断基準との整合性を明らかにするため、「40%以下ないしはINRが1.5以上」と併記することにした。なお、INRが1.5以上の症例には肝性脳症を発症しない症例も多く含まれると想定される。このため、急性肝不全は「非昏睡型」と「昏睡型」に分類し、後者は従来の劇症肝炎と同様に初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症するまでの期間が10日以内の「急性型」と11日以降56日以内の「亜急性型」に区分することとした。

急性肝不全の成因に関しては、acute-on-chronicに該当するアルコール性肝炎は除外することを注記に明記した。また、「非昏睡型」も病型として含めることになったため、肝炎像を伴わない症例も急性肝不全の範疇として扱うことになった。なお、先行する慢性肝疾患が存在する症例はアルコール性肝炎と同様に急性肝不全から除外するのが原則である。しかし、最近では脂肪性肝疾患など生活習慣病に起因する軽度の肝疾患を有する症例が増加していることから、「肝機能が正常と考えられる肝に肝障害が生じること」を急性肝不全の条件とした。このため、脂肪性肝疾患などの慢性肝疾患が認められる症例でも、先行する肝疾患が進展して肝機能の低下が認められない限り、急性肝不全から除外しないことにした。さらに、自己免疫性症例では先行する慢性肝疾患の有無が不明の場合が多いため、肝障害を発症する前の肝機能の低下が明らかでない場合は、急性肝不全から除外する必要はないことも明記した。

また、劇症肝炎の類縁疾患としては、初発症状出現から昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症するまでの期間が8~24週の症例をLOHFとして扱うことを注記に記載した。LOHFの診断基準は、従来の劇症肝炎の診断基準における注記とほぼ一致しているが<sup>4)</sup>、プロトロンビン時間に関して40%以下とともに「INRが1.5以上」を併記した。今後、LOHFは成因に関しても、急性肝不全と同様に肝炎像を伴わない症例も含めて診断することになる。なお、急性肝不全に「非昏睡型」の病型を設定したため、劇症肝炎の診断基準では前駆病変として注記に加えていた急性肝炎重症型に関する記載は削除した。

以上の急性肝不全に関する診断基準の設定に伴って、成因の分類はTable 3のように変更した。診断に際しての混乱を避けるため、Table 4の下欄には「従来の劇症肝炎に相当する成因」と「急性肝不全として新たに加わった成因」を明記している。なお、各成因と診断す

るために用いる基準に関しては、今後、ワーキンググループで詳細を決定する予定である。

## 5. 結 語

我が国における急性肝不全の診断基準を新たに作成した。今後、成因診断に際して用いる具体的な指針を設定するとともに、新たな診断基準に準拠して集計された症例を基に、この基準の意義を再評価する予定である。

## 文 献

- 1) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatology Res* 2008; 38: 646—657
- 2) Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179—1197
- 3) 劇症肝炎の診断基準. A型肝炎, 劇症肝炎: 第12回犬山シンポジウム. 中外医学社, 東京, 1982, p110—230
- 4) 持田 智, 藤原研司. 今月のテーマ「劇症肝炎, LOHFの現況」: 我が国における劇症肝炎, LOHFの実態. *日本消化器病学会雑誌* 2002; 99: 895—904
- 5) 藤原研司, 持田 智, 松井 淳. 劇症肝炎, 遅発性肝不全 (LOHF: late onset hepatic failure) の全国集計 (2001年). 厚生労働省特定疾患「難治性の肝疾患に関する研究班」, 平成14年度報告書. 2003, p81—90
- 6) 持田 智, 中山伸朗, 森吉美穂, 他. ①劇症肝炎の診断基準: プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 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」平成20年度報告書. 2009, p16—18
- 7) 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 他. ワーキンググループ-1: 研究報告書, ①劇症肝炎の診断基準: プロトロンビン時間の扱いに関する検討, ②劇症肝炎, 急性肝不全の概念の改変, ③肝移植適応ガイドラインの改訂. 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」平成21年度報告書. 2010, p89—92
- 8) 持田 智, 中山伸朗, 名越澄子, 他. ワーキンググループ-1: 研究報告書, 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]平成 22 年度報告書. 2011, p91—94
- 9) 坪内博仁, 桶谷 真. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2004 年). 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」平成 17 年度報告書. 2006, p61—69
- 10) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2005 年). 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」平成 18 年度報告書. 2007, p90—100
- 11) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2006 年). 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」平成 19 年度報告書. 2008, p83—94
- 12) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2007 年). 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」平成 20 年度報告書. 2009, p83—93
- 13) 坪内博仁, 桶谷 真, 井戸章雄, 他. 劇症肝炎及び遅発性肝不全 (LOHF : late onset hepatic failure) の全国集計 (2008 年). 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」平成 21 年度報告書. 2010, p95—106

## &lt;症例報告&gt;

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

渡邊 網正<sup>1)</sup> 菅内 文中<sup>2)</sup> 楠本 茂<sup>3)</sup> 新海 登<sup>4)</sup> 飯尾 悦子<sup>1)4)</sup>  
松浦健太郎<sup>4)</sup> 日下部篤宣<sup>4)</sup> 宮木 知克<sup>4)</sup> 野尻 俊輔<sup>4)</sup> 田中 靖人<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は33歳男性。B型肝炎無症候性キャリアの経過観察中に悪性リンパ腫を発症し、2001年よりラミブジン（LVD）投与が開始された。2005年に breakthrough hepatitis を発症し、アデフォビル（ADV）追加併用療法に移行した。2007年にはエンテカビル（ETV）単独治療へ変更された。2008年、2回目の breakthrough hepatitis と悪性リンパ腫の再発を認め、再度 LVD + ADV 併用療法に変更した。しかし、ALT 上昇とウイルス量高値が持続したため、耐性検査が実施された。L80I, L180M, A181T, T184I, M204I/V の変異を確認し、多剤耐性変異と判断した。倫理委員会承認のもと、テノフォビル（TDF）+ LVD 併用療法を開始し、ウイルス量の低下と肝炎の改善が得られた。合併する悪性リンパ腫に対して、化学療法後に B 型肝炎キャリアである実兄から同種骨髄移植を施行した。移植後ドナー由来の野生株によるウイルス血症を呈したが、治療継続により改善した。今回、多剤耐性変異株、かつドナー由来の野生株ウイルスに対し、TDF が著効した症例を経験したため報告する。

索引用語： テノフォビル 多剤耐性変異 breakthrough hepatitis  
B型慢性肝炎 同種骨髄移植

## はじめに

厚生労働省研究班が定めた平成23年度のB型肝炎治療ガイドラインによれば、35歳未満は drug free を目指す IFN を中心とした治療を基本とし、35歳以上では HBV DNA の持続的陰性化および ALT 値の持続正常化を目指した核酸アナログ製剤の長期投与が基本となっている。さらに、HBe 抗原の有無と HBV DNA 量により、治療薬と治療期間の細分化を推奨している。わが国で B 型肝炎治療に保険認可されている核酸アナログ製剤は、2000年に登場したラミブジン (lamivudine ; LVD)<sup>1)2)</sup>、2004年のアデフォビル (adefovir dipivoxil ; ADV)<sup>3)4)</sup>、

2006年にエンテカビル (entecavir ; ETV)<sup>5)6)</sup>が使用可能である。現在、核酸アナログ未使用例での第1選択薬は ETV が推奨され、今後の耐性変異出現は少数例と予測されるが<sup>7)</sup>、これまでの LVD 使用例や LVD 耐性変異出現に対する ADV 併用例も少なくない。今後は、これら各種核酸アナログ製剤の使用期間の長期化に伴い、多剤耐性ウイルスの出現が懸念される。

我々は、B型肝炎を合併した悪性リンパ腫の治療経過中に、肝機能増悪と悪性リンパ腫の再発を呈し、早急な B 型肝炎ウイルス (HBV) コントロールを必要とする症例を経験した。耐性ウイルス検査の結果、LVD、ADV、ETV のいずれの薬剤にも耐性を有した多剤耐性株による breakthrough hepatitis (BTH) であったため、テノフォビル (tenofovir disoproxil fumarate ; TDF) を用いた rescue 療法を施行した。多剤耐性 HBV に対して TDF が奏功し、再発性悪性リンパ腫に対する全身化学療法および HBV キャリアをドナーとする同種骨髄移植が安全に施行できた1例を経験したので、HBV DNA 塩基配列の解析を加えて報告する。

- 1) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学
- 2) 名古屋市厚生院附属病院消化器内科
- 3) 名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学
- 4) 名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学

\*Corresponding author: ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp  
<受付日2011年8月22日><採択日2011年11月28日>

Table 1 Laboratory data on admission

| <CBC>         |   | <Blood chemistry> |            | <Virus markers>   |                   |
|---------------|---|-------------------|------------|-------------------|-------------------|
| WBC           | 3590 / $\mu$ l                          | TP                | 6.8 g/dl   | HBsAg             | 14000 COI         |
| Neut          | 59 %                                    | Alb               | 4.2 g/dl   | (CLIA)            |                   |
| Ly            | 31 %                                    | T-Bil             | 0.5 mg/dl  | HBsAb             | 0.5 mIU/ml        |
| Mo            | 10 %                                    | D-Bil             | 0.2 mg/dl  | HBeAg             | 256 COI           |
| Eo            | 1 %                                     | AST               | 82 IU/L    | HBeAb             | 0.1 %             |
| Ba            | 0 %                                     | ALT               | 122 IU/L   | HBcAb             | 100 %             |
| RBC           | 441 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  | LDH               | 187 IU/L   | HBV-DNA           | 6.5 log copies/ml |
| Hb            | 15.0 g/dl                               | ALP               | 230 IU/L   | (RTD-PCR)         |                   |
| Hct           | 43.1 %                                  | $\gamma$ -GTP     | 49 IU/L    | HBV Genotype      | C                 |
| Plt           | 20.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | Ch-E              | 165 IU/L   | (RFLP)            |                   |
|               |   | BUN               | 14 mg/dl   | HBV precore       | Wild type         |
| <Coagulation> |   | Creat             | 0.7 mg/dl  | (PCR-ELMA)        |                   |
| PT            | 83.7 %                                  | AMY               | 50 IU/L    | HBV core promoter | Mutant type       |
| PT-INR        | 1.11 INR                                | T-Cho             | 154 mg/dl  | (PCR-ELMA)        |                   |
| APTT          | 91.1 %                                  | TG                | 69 mg/dl   | HCV Ab 3rd        | (-)               |
|               |   | Na                | 143 mEq/L  |                   |                   |
|               |   | K                 | 3.7 mEq/L  | <Immunology>      |                   |
|               |   | CL                | 105 mEq/L  | IgG               | 1026 mg/dl        |
|               |   | CRP               | 0.04 mg/dl | IgA               | 256 mg/dl         |
|               |   |                   |            | IgM               | 120 mg/dl         |

## 症 例

患者：33 歳，男性。

現病歴：20 歳代に B 型慢性肝炎（無症候性キャリア）と診断され，経過観察されていた。2000 年に鼠径リンパ節腫脹をきっかけに悪性リンパ腫（ろ胞性リンパ腫）stage IV（節外病変として上咽頭と小腸浸潤あり）と診断された。HBV 合併を考慮して化学療法は施行せず，腫瘍量の制御目的に脾臓への局所放射線照射（計 28.8 Gy）が選択された。その後，2001 年 1 月に LDH の再上昇を認め，左腋窩リンパ節からの再生検によりびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma：DLBCL）と診断された。B 型慢性肝炎は無症候性であったが，2001 年 2 月から LVD 100 mg/日を開始した後に，化学療法（CHO 療法）及び自家末梢血幹細胞移植を施行し，DLBCL は寛解維持となった。以降も LVD を継続服用していたが，2005 年 4 月に breakthrough hepatitis (BTH) を発症し（この時点での耐性ウイルス検査は未施行），LVD 継続投与のままに ADV 10 mg/日を追加した。LVD+ADV 併用療法により肝炎は鎮静化し，良好なウイルスコントロールを得ていたが，新規核酸アナログ剤である ETV の登場に伴い，2007

年 9 月に LVD+ADV 併用療法から ETV 0.5 mg/日の単独投与に治療変更された。2008 年 5 月に 2 回目の BTH を認め，さらに翌 6 月には急激なリンパ節腫大に伴う呼吸困難感が出現し，早急な HBV コントロールと再発 DLBCL に対するサルベージ治療目的で当院紹介となった。

既往歴：22 歳：アデノイド摘出術。

家族歴：母：B 型慢性肝炎，兄：B 型慢性肝炎（無症候性キャリア）。

生活歴：飲酒：なし，喫煙：なし。

入院時現症：身長 170 cm，体重 69 kg，血圧 111/64 mmHg，脈拍 81/分，意識清明，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，左鎖骨上部から正中にかけて約 5 $\times$ 3 cm の一塊となった弾性硬なりんぱ節を触知，頸部呼吸狭窄音聴取せず（ただし前屈姿勢で呼吸困難感出現あり），心音・呼吸音正常，腹部平坦，軟，圧痛なし，肝脾触知せず，羽ばたき振戦なし。

来院時検査所見（Table 1）：（2008.6.23 所見：LVD+ADV 併用療法前）血液検査にて AST 82 IU/L，ALT 122 IU/L，T-Bil 上昇なく，PT 92.0% と肝予備能は保持されていた。CLIA による HBs 抗原 14000 COI，HBe 抗原陽性，HBV DNA 6.5 log copies/ml と血中ウイルス

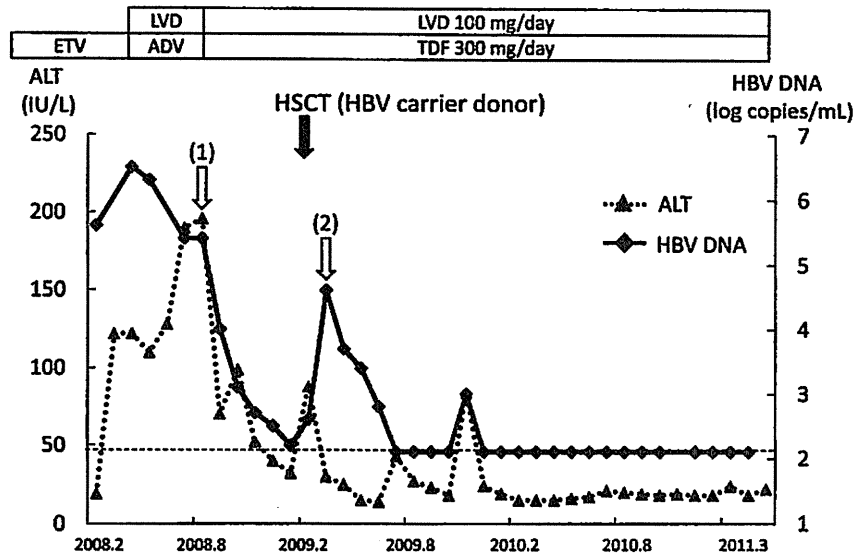


Fig. 1 HBV viral load dynamics (black diamond shapes) and course of ALT (black triangles) during different treatment (ETV: entecavir; LVD: lamivudine; ADV: adefovir; TDF: tenofovir). HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation. Hollow arrows indicate sampling times for HBV polymerase gene sequence analysis (see also Fig. 2)

Table 2 Sequence mutations of prior TDF/LVD treatment regimens

|     | rt A domain |      | rt B domain |      |      |      | rt C domain |      | rt D domain | rt E domain |      |
|-----|-------------|------|-------------|------|------|------|-------------|------|-------------|-------------|------|
|     | L80         | I169 | V173        | L180 | A181 | T184 | A194        | S202 | M204        | N236        | M250 |
| LVD | I           |      | L           | M    |      |      |             |      | I/V         |             |      |
| ADF |             |      |             |      | T    |      |             |      |             | T           |      |
| ETV |             | T    |             | M    |      | I    |             | G/C  | I/V         |             | I/V  |
| TDF |             |      |             |      |      |      | T           |      |             |             |      |

Gray areas indicated the existences of the mutations in this case.

量の増大を認めた。HBV precore (nt1896)/core promoter(nt1762/1764)は Wild/Mutant type であり、Genotype は C であった。

来院後経過 (Fig. 1) : 経過より ETV 耐性株出現による BTH を疑い、ETV 単独投与から再度 LVD 100 mg/日 + ADV 10 mg/日の併用療法に変更した。LVD 耐性株に ETV を使用した場合、高率に ETV 耐性株が出現すること、これまでに多剤使用歴を有することなどから、HBV DNA の逆転写酵素 (RT) 領域のアミノ酸配列を調べた。患者血清から抽出した HBV DNA を PCR

法にて増幅した後、INNO-LiPA HBV DR (ver 2 plus ver 3) と direct sequence 法およびクローニング法にてウイルス変異を決定した (Table 2)。LVD 耐性変異である L80I, L180M, M204I/V を有し、さらに ADV 耐性変異である A181T と ETV 耐性変異である L180M, T184I, M204I/V も存在した。なお、クローニングの結果、RT 領域 domain B と C の major クローン配列は L180M + A181T + M204I であり、minor クローンとして L180M + T184I + M204V が検出された。以上より、多剤耐性 HBV 株による BTH と診断された。

|                |   |     |     |     |     |     |     |
|----------------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Amino acid No. | 71  | 80  | 84  |     |     |     | 120 |
| AB246345       | NLLSSNLSWLSLDVSAAFYHIPLHPAAMPHELLVGSSGLPRYVARLSSTSR |     |     |     |     |     |     |
| (1) 2008/08    | -----I---M-----                                     |     |     |     |     |     |     |
| (2) 2009/02    | -----   |     |     |     |     |     |     |
|                |   |     |     |     |     |     |     |
| Amino acid No. | 121   |     |     |     |     |     | 170 |
| AB246345       | NINYQHGTMQDLHDSCSRNLYVSLLLLYKTFGRKLHLYSHPIILGFRKIP  |     |     |     |     |     |     |
| (1) 2008/08    | -----   |     |     |     |     |     |     |
| (2) 2009/02    | -----   |     |     |     |     |     |     |
|                |   |     |     |     |     |     |     |
| Amino acid No. | 171   | 180 | 184 | 191 | 204 |     | 220 |
| AB246345       | MGVGLSPFLLAQFTSAICSVVRRAFPCHLAFSYMDDVVLGAKSVQHLES   |     |     |     |     |     |     |
| (1) 2008/08    | -----MT--I-----I-----Ψ-----                         |     |     |     |     |     |     |
| (2) 2009/02    | -----   |     |     |     |     |     |     |
|                |   |     |     |     |     |     |     |
| Amino acid No. | 221   |     | 237 |     |     | 256 | 260 |
| AB246345       | FTSITNFLLSLGIHLNPNKTKRWGYSLNFMGYVIGCWGTL            |     |     |     |     |     |     |
| (1) 2008/08    | -----T-----S-----                                   |     |     |     |     |     |     |
| (2) 2009/02    | -----S-----   |     |     |     |     |     |     |

Ψ: I/V mixed type

Fig. 2 Amino acid sequences alignment of HBV reverse transcriptase region at different times. The reference sequences indicate the amino acid sequences of HBV genotype C clone at GenBank accession number AB246345. The analyzed points are (1) at commencement of TDF/LVD (2008. 08) and (2) at 1 weeks after HSCT (2009. 02).

LVD+ADV 併用療法開始7週時点のALTは196IU/Lと高値を維持し、またHBV DNAは5.4 log copies/mlと1 log程度の減少に留まっていた。一方、B型肝炎に対する治療継続中も呼吸困難感の改善を認めないことから、再発DLBCLに対する可及的速やかな化学療法導入が必要不可欠であった。したがって、当院倫理委員会承認のもと、8月12日よりADVに変えてTDF 300 mg/日の投与を開始した。TDF+LVD併用療法の開始後より速やかなHBV DNA量の低下と肝機能の改善を認め、DLBCLに対するサルベージ療法である化学療法(R-DeVIC療法を3コース)と放射線療法(限局的照射野として上縦隔、左鎖骨窩、左頸部へ、total 24 Gy照射)を速やかに施行することができた。年齢も若く、また実兄のHLAが一致していたため、引き続き同種骨髄移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: allo-HSCT)が検討された。しかし、同胞である兄も同様にHBV無症候性キャリアであり、さらに血中HBV DNA量は8.8 log copies/ml以上と高値を示していた。移植ドナーとしては抗ウイルス剤使用によるウイルス量の低下を推奨したが<sup>8)</sup>、ドナー本人から投与期間

の明確でない核酸アナログ治療に対する同意が得られなかった。したがって、ドナー感染HBVに薬剤耐性変異がないことを確認した後に、ウイルス量高値のまま2009年2月にallo-HSCTが行われた。HSCT施行後に血中ウイルス量の上昇と肝酵素の上昇を認めたが、HBV DNA塩基配列解析より当初レシピエントで認めた多剤耐性変異株は検出されず、ドナー由来のHBV野生株による再感染が原因と考えられた(Fig. 2)。HBV野生株であればTDF+LVD併用療法が十分に効果を有すると考え、TDF+LVD併用療法が継続された。その後、血中ウイルス量はすみやかに低下し、以降BTHの再燃なく現在まで経過し、さらにHSCT後2年6カ月時点でDLBCLは完全寛解を維持している。

#### 考 察

平成23年度のがが国のガイドラインでは、初回治療例へのETV投与、およびLVD投与例でもHBV DNA感度未満の場合はETVへの切り替えが推奨されている。しかし、ETV切り替え例には微量のLVD耐性ウイルスを有する症例も存在し、長期投与によるETV耐性出

現の可能性は否定できない。また、LVD 耐性例に対する ADV 併用療法の抗ウイルス効果は概ね良好であるが、一部の症例では治療効果が低く、投与期間の長期化により少数例ながら多剤耐性変異の出現が予測される。ガイドラインによれば、LVD、ADV、ETV のいずれの薬剤にも耐性株が出現した場合は、ETV+ADV 併用療法あるいは TDF を推奨している。しかしながら、わが国では TDF は B 型慢性肝炎に対する保険認可が無く、TDF 使用症例の蓄積が乏しいため、現時点では TDF の有効性に関する一般的な見解はない。

TDF は ADV と類似した構造を有し、野生株ないし LVD 変異株に対する *in vitro* での抗ウイルス効果は同程度とされている<sup>9)</sup>。一方、TDF は ADV に比較して腎障害の発生頻度が低く、ADV の 30 倍量の投与が可能であり<sup>10)</sup>、優れた抗ウイルス効果を発揮することが期待されている。実際、ADV 単独投与との二重盲検試験による治療成績では、TDF 単独 48 週投与による HBe 抗原陽性例と HBe 抗原陰性例における HBV DNA 陰性化率は 76%、93% であり、ADV 単独療法の成績を有意に上回るものであった<sup>10)</sup>。また、TDF 耐性発現については 3 年間の継続投与で 0% と報告されている<sup>11)</sup>。

さらに海外から、LVD と ADV の両薬剤耐性ウイルスに対する TDF を用いた治療がいくつか報告されている。Choe らは、LVD+ADV 併用療法中の virologic breakthrough ないし治療反応不良を示した B 型肝炎硬変 6 例に対して TDF+LVD 併用療法を行ったところ、6 例中 5 例では rt181 や rt236 の ADV 耐性変異が確認されていたが、全例が 12 カ月以内に HBV DNA が感度以下となり、TDF が有効であったと報告している<sup>12)</sup>。また、Bommel らの報告では、LVD、ADV 使用 131 例に対して平均 23 カ月の TDF 単独治療を行ったところ、1 例も virologic breakthrough を認めず、79% が HBV DNA 感度以下に低下した。興味深いことに、LVD 耐性変異に対する TDF 治療効果は良好であったが、ADV 耐性変異に対する TDF 治療効果は減弱する (HBV DNA 感度以下の割合は、LVD 耐性変異例が 100% に対して、ADV 耐性変異例では 52%) ことが報告されている<sup>13)</sup>。一方、Patterson らは、LVD 治療不応かつ ADV 治療反応不良の 60 例に対して、前治療が ADV 単独治療例は TDF 単剤投与、ADV+LVD 併用例は TDF+LVD 併用投与とし、さらに TDF 単剤 24 週投与における反応不良例は TDF+LVD 併用に移行する前向き検討を実施している。結果は 48 週後に 46%、96 週後に 64% が HBV DNA 感度以下に低下し、また TDF 使用前の LVD 耐性

変異 rt204 と ADV 耐性変異 rt181 や rt236 による治療効果への影響はなかったと報告している<sup>10)</sup>。

これらの報告は、多剤耐性症例に対して TDF が有効であることを示すとともに、ADV 耐性変異出現例では TDF 単独投与による治療効果が減弱する可能性があることを示唆している。したがって、ADV 耐性を既に有していた今回の症例では、TDF 単独投与ではなく TDF+LVD 併用療法が選択された。

当症例は、ETV の登場に伴い、それまで経過良好であった LVD+ADV 併用療法から ETV 単独投与に治療変更された。ETV 投与開始時点で耐性ウイルス検査は行われていないが、LVD 治療中に発生した BTH のエピソードから、LVD 耐性変異が既に存在することが予測される。LVD 耐性変異獲得例における ETV の genetic barrier は低く、容易に ETV 耐性変異を獲得することが理解されるが、ETV 発売当初はまだこのことが周知されておらず、服薬コンプライアンスおよび naïve 症例に対する強力な抗ウイルス効果のみを優先した ETV 単独療法への変更が一部で行われていた。現在の認識では LVD 耐性獲得症例には ADV add-on 治療が原則であるが、当時の状況を考えると当症例のごとく ETV 単独への切り替え症例が少なからず存在することが予測され、今後は多剤耐性変異ウイルスの出現が危惧される。

また、合併する悪性リンパ腫に対して、HBV キャリアをドナーとした HSCT が実施された。HBV 陽性ドナーからの骨髄移植では、HBV が高率にレシピエントに感染するため、通常はドナーに対する核酸アナログによるウイルスコントロールとレシピエントに対する HBV ワクチン投与が推奨されている<sup>9)</sup>。しかしながら、当ケースでは移植前のウイルスコントロールに対するドナーの同意が得られず、さらにレシピエントは既に HBV 感染が成立していることから、いずれの予防的処置も行うことはなかった。実際、移植後に一過性のウイルス量増加を認めたが、感染したウイルスはドナー由来の野生株であり、継続する TDF+LVD 併用療法により良好な経過を示した。我々が調べた限りでは、異なる HBV 株の重複感染に対する核酸アナログ製剤の予防効果についての報告は少なく、その頻度は不明であるが、もし重複感染が成立した場合でも耐性変異がない薬剤を選択することにより HBV の増殖は抑制可能で、重篤な肝炎を併発する危険性は少ないことが予測される。

## 結 語

LVD, ADV, ETV のいずれにも耐性を示す多剤耐性変異出現例による BTH を発症した悪性リンパ腫合併 B 型慢性肝炎に対して, TDF が著効した一例を経験した。今後, わが国でも核酸アナログ製剤投与の長期化に伴い, 多剤耐性変異を有する症例の出現が予測されることから, HBV に対する TDF 保険承認が待たれる。

謝辞: 臨床データをご提供いただいた, 愛知県立がんセンター血液・細胞療法部 田地浩史先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Lai CL, Chien RN, Leung NW, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 61—68
- 2) Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; 124: 105—117
- 3) Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 800—807
- 4) Marcellin P, Chang TT, Lim SG, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003; 348: 808—816
- 5) Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1001—1010
- 6) Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006; 354: 1011—1020
- 7) Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593—1608 e1-2
- 8) Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209—220
- 9) Ying C, De Clercq E, Nicholson W, et al. Inhibition of the replication of the DNA polymerase M550V mutation variant of human hepatitis B virus by adefovir, tenofovir, L-FMAU, DAPD, penciclovir and lobucavir. *J Viral Hepat* 2000; 7: 161—165
- 10) Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442—2455
- 11) Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011; 140: 132—143
- 12) Choe WH, Kwon SY, Kim BK, et al. Tenofovir plus lamivudine as rescue therapy for adefovir-resistant chronic hepatitis B in hepatitis B e antigen-positive patients with liver cirrhosis. *Liver Int* 2008; 28: 814—820
- 13) van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73—80
- 14) Patterson SJ, George J, Strasser SI, et al. Tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy following failure of both lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B. *Gut* 2011; 60: 247—254



## A case report of successful therapy with tenofovir for a multi-drug resistant chronic hepatitis B patient complicated with malignant lymphoma

Tsunamasa Watanabe<sup>1)</sup>, Fuminaka Sugauchi<sup>2)</sup>, Shigeru Kusumoto<sup>3)</sup>, Noboru Shinkai<sup>4)</sup>,  
Etsuko Iio<sup>1)</sup>, Kentarou Matsuura<sup>4)</sup>, Atsunori Kusakabe<sup>4)</sup>, Tomokatsu Miyaki<sup>4)</sup>,  
Syunsuke Nojiri<sup>4)</sup>, Yasuhito Tanaka<sup>1)\*</sup>

A 33-year-old man who diagnosed with malignant lymphoma was treated with lamivudine (LVD) for chronic hepatitis B in 2001. Because he experienced the first breakthrough hepatitis in 2005, adefovir (ADV) was added to the LVD regimen for dual therapy. In September 2007, LVD plus ADV combination therapy was replaced by entecavir (ETV) monotherapy. Eight months later, in May 2008, hepatitis B virus (HBV) DNA level elevated, followed by the second breakthrough hepatitis. After then, switching from ETV to LVD plus ADV could not suppress HBV-DNA level and ALT flare because sequencing analysis showed the evidence of multiple drug resistance with L80I, L180M, A181T, T184I and M204I/V mutations. In this case, after getting the approval of the ethical committee, we applied him the combination therapy with LVD and tenofovir (TDF), that decreased the serum HBV DNA and ALT concentration within a few months and obtained the complete remission of malignant lymphoma by allogeneic bone marrow transplantation.

**Key words:** tenofovir multi-drug resistant mutation breakthrough hepatitis  
chronic hepatitis B allogeneic bone marrow transplantation

*Kanzo* 2012; 53: 35—41

- 1) Department of Virology & Liver Unit, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
- 2) Department of Gastroenterology, Nagoya City Koseiin Medical Welfare Center
- 3) Department of Medical Oncology and Immunology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
- 4) Department of Gastroenterology and Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

\*Corresponding author: ytanaka@med.nagoya-cu.ac.jp

## de novo 肝炎とは?

楠本 茂・田中靖人\*

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学・\*同 病態医学, 肝疾患センター/くすもと・しげる たなか・やすひと

はじめに●

de novo 肝炎の多くは, B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化のことを指すことが多く, 臨床的に治癒していると思われた HBs 抗原陰性例において HBV が再び増殖し, 肝炎を引き起こす病態をいう。歴史的には HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性のドナーから生体肝移植を受けたレシピエントから B 型肝炎が発症したことから注目され, その後に造血幹細胞移植例においても報告されてきた。最近になり, 造血器腫瘍に対する癌化学療法や自己免疫疾患に対する免疫抑制療法後に HBV 再活性化が起こり, 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。本稿においては, de novo 肝炎とは HBs 抗原陰性例からの HBV 再活性化として扱い, 日常診療において遭遇する頻度が高い, 癌化学療法あるいは免疫抑制療法を受ける場合における, HBV 再活性化の病態生理, 発症リスクおよび対策法についてエビデンスをまとめたい。

### HBV 感染と de novo 肝炎の病態生理●

ヒトの成人感染例の大半において, HBV は急性感染の経過をたどる。チンパンジーにおける感染実験によると, まず HBV-DNA が血液中出现し, その約 5 週間後から HBs 抗原が血中で検出される。急性 B 型肝炎を発症して一定期間が経過すると HBs 抗原の陰性化に続いて, HBs 抗体が血液中出现し, HBV-DNA も検出感度以下の状態となる。通常, この状態においては何らかの介入がない限り, HBV-DNA は増加することはないため, 「既往感染」あるいは「治癒」とみなされ, HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性である。しかしながら, この既往感染状態の症例において, 癌化学療法あるいは免疫抑制療法後に HBV-DNA 量が増加し, B 型肝炎を発症(HBV 再活性化)することが報告されてきた<sup>1~4)</sup>。

HBV は, 急性 B 型肝炎の発症から数週~数年

が経過し, 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。そのため, HBV 曝露歴のある患者では, 癌化学療法などによる免疫抑制時に HBV が再増殖・再活性化するリスクを常に有していると考えられる。癌化学療法による免疫抑制状態において, HBV は増加しやすい状況にあって, 多くの肝細胞に感染するが, それに引き続く免疫抑制状態からの回復に伴い, 異物と認識される HBV は免疫担当細胞により攻撃される。その結果, HBV が感染している肝細胞は傷害され, 肝炎(肝機能障害)を発症する。

これまでの報告をまとめると, 癌化学療法後の HBV 再活性化の臨床経過の特徴として, 以下の 3 点があげられる<sup>1~4)</sup>。

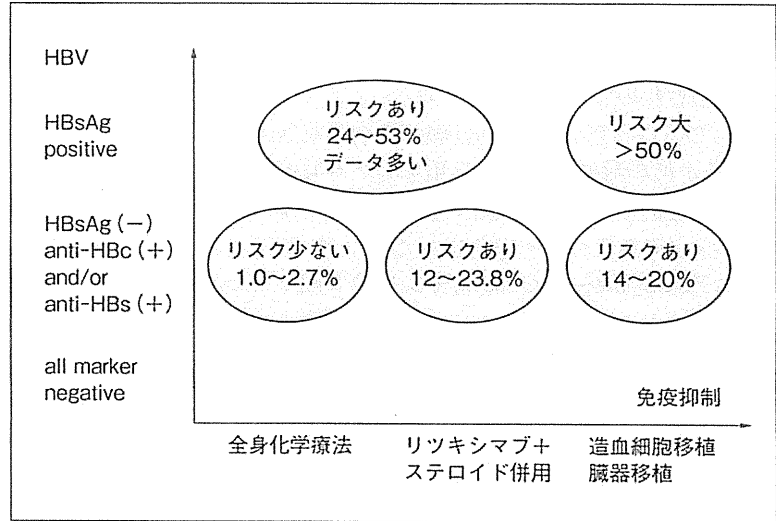
- 1) 多くは癌化学療法後に肝炎が発症する。ただし, ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例や, HBs 抗原陰性例のうち血液中に HBV-DNA が検出される例においては, 化学療法開始後早期に肝炎を発症する場合がある。
- 2) 肝炎の発症に先行して, 血液中の HBV-DNA 増加が認められる。
- 3) これまでの報告の大半が HBs 抗原陽性例からの HBV 再活性化であったが, HBs 抗原陰性例の一部(既往感染例: HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性)においても HBV 再活性化が認められる。

### B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク●

慢性 B 型肝炎と同様, HBV 再活性化のリスクは HBV の増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存している。すなわち, HBV 再活性化の頻度とリスクは, 癌化学療法前の HBV 感染状態と癌化学療法に伴う宿主の免疫抑制状態によって大きく異なる。前者の HBV 感染状態を示す治療前 HBV 関連マーカー (HBs 抗原, HBe 抗原, HBc 抗体および HBs 抗体) の有無や HBV-DNA 量が関連すると報告されている。また, 後者の宿主免疫抑制

- *de novo* 肝炎とは、HBs 抗原陰性例からの B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化を指す。
- 癌化学療法後の HBV 再活性化の多くは癌化学療法後に肝炎が発症する。
- 肝炎に先行して、血液中の HBV-DNA 増加が認められる。

図 1 HBV 再活性化の頻度とリスク



状態と関連するものとして、ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植(同種>自家)、臓器移植および悪性リンパ腫であることが報告されてきた。最近、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治療後の HBV 再活性化リスク因子であることが報告された<sup>2)</sup>。これらの報告をもとに、HBV 再活性化のリスク分類をまとめた<sup>1)</sup>(図 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。

HBs 抗原陽性例からの HBV 再活性化のデータは多数あり、前方視的臨床研究による質の高いエビデンスも存在し、その頻度は 24~53% と報告されている。

一方、HBs 抗原陰性例は、その発症頻度の低さから臨床データに乏しく、HBV 再活性化ハイリスク例とは認識されてこなかった。Lok らの報告では、HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化割合は 2.7% (2/72 例) であり、HBs 抗原陽性例の 48% (13/27 例) に比して低いことが報告されている。しかしながら、抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが臨床導入されて以降、2001 年の Dervite らによる報告<sup>1)</sup>をはじめとし

て、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例において、HBV 再活性化による肝炎の発症が症例報告として散発的に報告されるようになった。2006 年に Hui らは、HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫 244 例に化学療法を施行し、HBV 再活性化による肝炎を 8 例(3.3%)に認め、8 例全例で HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性であったと報告した<sup>2)</sup>。また、肝炎発症頻度はリツキシマブ+ステロイド併用化学療法レジメン群では 12.2% (6/49 例) に対し、それ以外のレジメン群では 1.0% (2/195 例) であり、多変量解析の結果、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法がリスクファクターであることを示した。また、2009 年に Yeo らは、HBs 抗原陰性の悪性リンパ腫(全例がびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫) 80 例に対し、CHOP あるいは R-CHOP (R: リツキシマブ) 療法を施行し、5 例 (6.25%) の HBV 再活性化を認めたことを報告した<sup>3)</sup>。5 例とも HBc 抗体陽性例で、かつ R-CHOP 療法を受けていたことから、既往感染例かつ R-CHOP 施行例に限ると 23.8% (5/21 例) の再活性化リスクであった。

症例報告レベルが大半であるが、リツキシマブ

- HBV 再活性化のリスクは HBV 増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存する。
- リツキシマブ+ステロイド併用化学療法は *de novo* 肝炎のリスクファクターである。
- 悪性リンパ腫だけでなく、自己免疫疾患および固形腫瘍の治療においても、*de novo* 肝炎は注意を要する。

以外の治療例において、HBs 抗原陰性例からの HBV 再活性化の報告がなされている。関節リウマチに対する抗 TNF 製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブ治療中の HBV 再活性化の報告がある。そのほか、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬であるロミデプシン治療中の報告がある。

#### *de novo* 肝炎に関連するリスク因子と臨床的特徴

前述したように、Hui らは、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫例における HBV 再活性化リスク因子として、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法であることを報告した<sup>2)</sup>。また、Yeo らは男性、診断時の HBs 抗体陰性、およびリツキシマブ併用化学療法をリスク因子として報告した<sup>3)</sup>。

リツキシマブ併用化学療法や造血幹細胞移植療法後の HBV 再活性化例において、中和抗体である HBs 抗体の力価の低下が再活性化と関連していることが報告されている。さらに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いる。特に急性および慢性の移植片対宿主病 (GVHD) の発症やその治療薬であるステロイドや免疫抑制薬を併用する同種移植例において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 再活性化が起こりうることに留意する必要がある。

また、癌化学療法前において、HBs 抗原陰性にもかかわらず、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 抗原陽性例と同様に、再活性化リスクは高いと考えられている<sup>4)</sup>。

わが国における、リツキシマブ投与後の重篤な B 型肝炎発症例が 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<sup>4)</sup>。

- 1) 50 例のうち、HBc 抗体および HBs 抗体が

測定されていたのは 11 例のみであった。HBc 抗体は全例で陽性であったのに対し、HBs 抗体は 4 例で陽性であった。

2) R-CHOP 療法での発症は 40 例と大半を占め、CHO (P) やクラドリビンなどステロイドを含まないレジメンで 4 例、自家造血幹細胞移植で 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%)、死亡は 50 例中 25 例 (50%) であった。HBs 抗原陽性 47 例における劇症肝炎割合、死亡割合がそれぞれ 21.3%、27.7% であったのと比較すると、HBs 抗原陰性例の予後は不良であった。

4) 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 ヶ月であり、遅発例としては 8.5 ヶ月が最長であった。肝炎発症の大半は化学療法完了後であった。

また、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%、既往感染 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性) 例は 23.2% であった。すなわち、わが国においては、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 HBV 再活性化対策を講じる必要がある。

癌化学療法および免疫抑制療法開始前のスクリーニング検査として HBs 抗原だけでなく、HBc 抗体および HBs 抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合には HBV-DNA 定量検査を追加し、HBV 再活性化リスクを判断する<sup>4,5)</sup>。ただし、すでに初回治療が施行されている場合には、癌化学療法・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。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 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性 (HBs 抗体単独陽性) からの再活性化が報告されている<sup>2)</sup>ことから HBc 抗体のみによる既往感染の判断には注意