

umbilical cord blood as donor source were adverse prognostic factors for overall survival after allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma: Retrospective study of the Japan Society of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (JSHCT) Lymphoma Working Group. The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology (Poster, Abstract #3093) December 10, 2011, San Diego, USA

- 24) Yoshida N., Kikuchi A., Kobayashi R., Yabe H., Kosaka Y., Muramatsu H., Takahashi Y., Kato K., **Suzuki R.**, Ohara A. and Kojima S.: Outcomes in children with severe aplastic anemia receiving bone marrow transplantation from an HLA-matched family donor or intensive immune-suppressive therapy as first-line treatment. The 53rd Annual Meeting of American Society of Hematology (Poster, Abstract #3421) December 10, 2011, San Diego, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）
分担研究報告書（平成 23 年度）

「リツキシマブ併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への標準的対策法の確立及びリスク因子の解明に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(症例登録)

研究分担者 鈴木 孝世 滋賀県立成人病センター副院長 (兼) 血液・腫瘍科部長

研究要旨

我が国の比較的高齢者における B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染率は、韓国をはじめとする東南アジア諸国同様、高率であり、医療現場においては常に HBV の再活性化を念頭に置かなければならない。実際に、ステロイド系薬剤と免疫を抑制する抗腫瘍薬等の併用により HBV が再活性化し、臨床的に劇症肝炎となり死亡に至った事例が報告されている。特筆すべきは、係る機序での肝炎発症の場合、死亡率が極めて高い点である。

強い免疫抑制作用を有する抗腫瘍薬リツキシマブ (R) ならびにステロイド (P) の組み合わせを併用した多剤化学療法を施行するび慢性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者のうち、HBV 再活性化の危険性が高い既感染患者群 (HBs 抗原陰性 で HBc 抗体陽性 または HBs 抗体陽性) を対象として、HBV 再活性化の頻度を明らかにすることは意義のあるところである。

HBV の DNA を毎月 1 回測定することにより、HBV 再活性化を早期に検知し、ひいては抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy”) を確立することは緊急の課題と位置づけられ、この課題に答えうるプロトコル研究を進めるために、症例の登録を行い、治療と経過観察を実施した。

A. 研究目的

【研究の背景】

地球環境の悪化並びに構成人口の高齢化に伴い、生体の免疫能は低下するとともに、我が国における、悪性リンパ腫を含むがんの罹患率は年々増加の一途をとっている。一方、B 型肝炎は国民病ともいえる感染・既感染状況にあり、今日、50 歳以上の国民における HBV 既感染率はかなりの高率にのぼる。従って、HBV 既感染である DLBCL 患者数は我が国において、増加している現状である。

わが国の悪性リンパ腫の中心的な病型である CD20 陽性 DLBCL に対する標準的治療は 1970 年代に開発された 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) 療法であったが、2000 年代に入り、B 細胞に特異的に発現する CD20 抗原に対するキメラ型モノクローナ

ル抗体であるリツキシマブの導入により、CHOP 療法との併用より無増悪生存期間および全生存期間ともに有意に延長し、30 年ぶりに標準的治療を更新した。従って、リツキシマブを組み込んだ多剤併用療法は現時点における標準的治療法と認識されている。

ここに、プレドニゾロンに代表されるステロイドとリツキシマブは、ともに免疫抑制力が強い薬剤であることから、リツキシマブ併用 CHOP 療法はがん患者の免疫を抑制する有害事象により、HBV 既感染悪性リンパ腫患者において HBV を再活性化させ、ひいては重症肝炎や劇症肝炎に至る症例が報告されている。

【研究の目的】

安全にリツキシマブならびにプレドニゾロンを

使用するためには、HBV の再活性化の有無を早期に確認する必要がある。

この研究の目的は、リツキシマブ (R) +ステロイド (P) 併用化学療法 (R-CHOP、R-CVP、R-THP-COP) を施行する BLBCL 患者のうち、HBs 抗原陰性の HBV 再活性化ハイリスク群 (HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) を対象として、①HBV 再活性化の頻度を明らかにすることと②HBV の DNA を定期的に測定し、抗ウイルス薬を投与する対策法 (“preemptive therapy”) を確立することである。

B. 研究方法と倫理面への配慮

【対象】

未治療 CD20 陽性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫患者のうち、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法 (R-CHOP、R-COP、R-THP-COP、R-C-MOPP 6-8 コース) を施行する HBs 抗原陰性 HBV 再活性化ハイリスク (HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性) 患者群。

【方法】

1) 適格条件 (後述) をすべて満たし、文書による同意を得た症例をデータセンター (C-SHOT) へ登録する。

2) 治療前 HBV-DNA が陰性であることを確認したのち、治療を開始する。

3) 月 1 回の頻度で HBV-DNA 定量検査を行い、登録後 1.5 年まで前方向的にモニタリングする (研究費負担)。検体は連結可能匿名化され、外注検査会社 (SRL) に送付し、HBV-DNA 量を測定する。

4) HBV 再活性化 (HBV-DNA 陽性化) が認められた場合には、慢性 B 型肝炎として治療介入を行う。平成 18 年度厚生労働省 B 型慢性肝炎の治療ガイドラインに基づいて、エンテカビルの使用を推奨する。

【エンドポイント】

HBV 再活性化割合

【目標症例数】

H321 例

積算根拠：HBV 再活性化割合の仮の点推定値を 5% とした場合、区間推定幅が点推定値の $\pm 2.5\%$ とすると、292 例が必要となる。脱落例などを 10% 見込むとすると、321 例が必要となる。

【登録期間】

2 年間

【追跡期間】

HBV-DNA モニタリング期間として登録後 1.5 年間、追跡期間は 1 年間 (登録後 1.5 年目から 2.5 年目まで)

【倫理面への配慮】

適切な症例選択規準と各多剤併用化学療法における中止規準の設定により、被験者の安全性を最大限に確保している。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い、以下を遵守している。

1) 研究実施計画書の institutional review board (IRB) による審査・承認が得られた施設のみが症例を登録する。

2) 説明文書を用いて十分な説明を行い考慮の時間を設けた後、自由意志に基づく同意を患者本人より文書で得る。

3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データベースのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。

4) 必要に応じ、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による、臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

1. 滋賀県立成人病センターでは、平成 20 年 6 月に倫理委員会 (施設 IRB) において当臨床試験の承認を得た。

平成 24 年 3 月 1 日までの臨床試験への登録と、治療並びに経過観察

未治療進行期で下記の症例登録条件を満たす CD20 陽性 DLBCL 患者 1 症例に対し、プロトコール治療並びに HBV-DNA モニタリングを詳細に説明し、質問には分かり易く応答した。かかるインフォームド・コンセントを取得した後、文書で当臨床試験に参加する意志を明確にいただき、症例登録を行った。

治療計画に従って R-CHOP 療法 6 コースの治療を実施し、現在、治療終了後の観察期間を終了し、事務局である C-Shot に「モニタリング完了報告書」を提出した。これまで、治療による予期しない有害事象や Grade3 以上の非血液毒性は観察されていない。研究班では中間解析結果をとりまとめた上で論文化し、現在投稿中である。

2. 平成 21 年、本研究が契機となり、リツキシマブ・プレドニゾロン以外の免疫抑制作用を持つ薬剤にて治療を行う場合にも、「HBV 既感染並びに HBV キャリアー患者における HBV の再活性化」を HBV-DNA の定期的モニタリングにて検証する研究班が立ち上がった。

「免疫抑制薬,抗悪性腫瘍薬によるHBV再活性化の実態解明と対策法の確立」班 (代表研究者:埼玉医科大学肝臓病学 持田智)

我々の施設も、血液疾患と自己免疫疾患の治療における研究協力施設に推挽され、当該研究計画が平成 22 年 2 月 24 日に当院 IRB で承認され、現在、4 症例を登録し、平成 24 年 3 月 1 日現在、治療と経過観察を行っている。

D. 考察

新規分子標的薬であるリツキシマブ、ならびにステロイドを組み込んだ多剤併用化学療法 R-CHOP は DLBCL に対する標準的治療法である。HBV の DNA を定期的に測定し、早期に HBV 再活性化を把握することを目的とした本研究を通じて得られる成果は、我が国に多い HBV 既感染 DLBCL 患者に対する安全な治療に寄与するものと思われる。

「HBV 既感染 DLBCL 患者に対する、免疫抑制剤を組み込んだ治療」において、HBV-DNA のモニタリングが、早期に保険適応となることが望まれる。

E. 結論

治療計画に基づいて 1 例の症例を登録し、プロトコル治療ならびに経過観察期間を完了した。現時点までに特段の有害事象は認めず、HBV の再活性化も認めていない。

F. 研究発表

1. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 Trial. J Clin Oncol. 29: 3990-3998, 2011.

2. Irino T, Uemura M, Yamane H, Umemura S, Utsumi T, Kakazu N, Shirakawa T, Ito M, Suzuki T, Kinoshita K. JAK2 V617F-Dependent Upregulation of PU.1 Expression in the Peripheral Blood of Myeloproliferative Neoplasm Patients. Pros One, 2011, 18 Jul 1-10.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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）
分担研究報告書（平成 23 年度）

「リツキシマブ併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への標準的対策法の確立及びリスク因子の解明に関する研究」班

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(症例登録)

研究分担者 渡辺 隆 国立がん研究センター中央病院
血液腫瘍科・造血幹細胞移植科 血液腫瘍科病棟医長

研究要旨

症例登録を積極的に行い、個々の登録症例に関する臨床的背景や臨床経過を詳細に検討することにより、B型肝炎ウイルス再活性化との関連性を検証する。

A. 研究目的

本研究全体における多数例の解析では検証が困難な、個々の登録症例に関する臨床データの詳細な検討により、B型肝炎ウイルス再活性化との関連性を検証する。

の発症は認められず、プロトコールに規定されているフォローアップ期間が終了した。本研究と明らかな因果関係を有する有害事象の発生は認めていない。積極的な患者の結果、全施設中の登録患者数は当院が最多であった。今後もモニタリングの遵守および臨床データの詳細な検討を行う

B. 研究方法と倫理面への配慮

当院における登録症例に関する臨床データを詳細に検討する。

(倫理面への配慮) 院内倫理審査委員会で承認された本研究に関連して通常診療レベルにおいて把握し得る診療情報に基づくため、倫理面で問題となる影響はない。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

平成 23 年度において特記事項なし。

C.D.E. 研究結果・考察・結論

試験開始から平成 24 年 3 月の時点で、中央病院から 18 人（平成 23 年度では 5 人）が登録された。これまでに 1 人の患者で HBV の再活性化を認めた。この患者は初発時 HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性、HBc 抗体陽性であり、濾胞性リンパ腫、grade 1 に対して R-CHOP 療法を 6 コース施行し、治療終了の約 7 カ月後に HBV-DNA 陽性となり、プロトコールに定義された再活性化と判断された。速やかに entecavir の内服を開始し、4 週後の再検時には HBV-DNA の測定感度未満を確認し、明らかな肝炎

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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）
分担研究報告書（平成 23 年度）

リツキシマブ併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化への標準的対策法の確立
及びリスク因子の解明に関する研究

研究課題 HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的臨床研究
(検体及び付帯情報の収集・肝炎ウイルス遺伝子解析)

研究分担者 田中靖人 名古屋市立大学大学院医学研究科 病態医科学 教授

研究要旨：HBV-DNA モニタリングによる多施設共同前方視的研究では、HBs 抗原陰性ハイ
リスク群悪性リンパ腫に対してリツキシマブ＋ステロイド併用化学療法を施行された（登録
）275 例中 21 例(7.6%)に HBV 再活性化を認めた（42 か月目）。16 例に関して詳細に検討し
た結果、15 例は HBc 抗体陽性 からの HBV 再活性化であったが、1 例は HBs 抗体単独陽性
からの再活性化であった。さらに、ウイルス学的な解析を施行した結果、11 例が genotype C2
で最多、4 例はプレコア変異（うち 2 例はコアプロモーター変異も合併）により急激にウイル
ス量が増加したが、この 4 例を含む 16 例すべて HBV-DNA のモニタリングによる早期診断
、早期の抗ウイルス療法介入により、HBV は十分コントロール可能であった。

共同研究者氏名

楠本茂、上田龍三

名古屋市立大学大学院医学研究科

ウイルス遺伝子型やプレコア(PC)/コアプ
ロモーター(CP)変異を検討した。

(倫理面への配慮)

A. 研究背景・目的

非ホジキンリンパ腫症例に対して、化
学療法にリツキシマブ＋ステロイド併用
した治療法が実施された症例のうち、
HBV の再活性化（HBV DNA 陽転化）が
認められた症例は保存血漿（血清）を用
いてウイルスの各種遺伝子定量・解析・
変異の有無等を検討し、HBV 再活性化と
の関係を明らかにする。

B. 研究方法

HBV 再活性化研究の試験開始から 42
か月が経過し、登録 275 例中 21 例
(7.6%)に HBV 再活性化を認めた。これ
らの HBV 再活性化例の臨床経過及びウ
イルス複製亢進や重症化に寄与するウ

患者血清については書面上で同意書を
取得している。

C. 研究結果

HBV 現在のところ、16 例に関してウイ
ルス学的な解析が終了している。

1. 臨床的特徴：13 例は男性、1 例を除
き全例 60 歳以上、DLBCL14 例と最多。
治療法は R-CHOP, R-THP-COP が主体。15
例は治療前 HBc 抗体陽性、1 例は HBs 抗
体単独陽性からの再活性化であった。治
療前の HBV-DNA:12 例は検出せず、4 例
は増幅シグナル陽性であり、10 例は治療
中あるいは治療直後に再活性化を認めた
。

2. 再活性化時の HBV 変異；16 例

中 14 例でシーケンスが可能であった。11 例が genotype C, 2 例 Bj, 1 例 A1 であった。PC 変異は 4 例に認め、その中で 2 例は PC+BCP 変異を認めた。興味深いことに PC+BCP 変異を有する 2 例は急激にウイルスが増殖しており、9-19 日で約 1 log 上昇していた。また症例 1 : HBs 抗体 129.3mIU/ml と高値であったが、治療中に抗体価が低下し、HBV 再活性化。Genotype C, CP/PC 野生株でウイルス複製も緩徐であった (6 週間で +0.9 log)。全例 HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、早期の抗ウイルス療法介入により、HBV は十分コントロール可能であった。

D.E. 考察・結論

HBV-DNA のモニタリングによる早期診断、早期の抗ウイルス療法介入により、HBV は十分コントロール可能であった。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) 造血器悪性腫瘍治療後に発症した HBV 再活性化症例のウイルス学的検討. 飯尾悦子、田中靖人、松浦健太郎、日下部篤宣、新海 登、楠本 茂、宮木知克、菅内文中、野尻俊輔、城 卓志、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日.東京
- (2) がん化学療法後の B 型肝炎ウイルス

(HBV) 再活性化例における HBV 増殖と遺伝子変異の検討～多施設共同前方視的臨床研究による付随研究～. 楠本茂、田中靖人、田中榮司、溝上雅史. 第 47 回日本肝臓学会総会. 2011 年 6 月 2 日～3 日.東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

該当事項なし

Ⅲ. 研究成果の刊行一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
楠本茂 田中靖人	肝炎ウイルスの再活性化に対する対応	古瀬純司	消化器がん化学療法ハンドブック	中外医学社	東京	2011年	47-54
小椋美知則	リンパ腫に対する分子標的薬	島清彦	最新医学：特集【がん幹細胞と支持細胞を標的とする薬剤の開発】 特集【がん幹細胞と支持細胞を標的とする薬剤の開発】	最新医学社	日本	2011	441 -454
小椋美知則	新薬開発における次のブレイクスルーは何か	堀田知光ほか	血液フロンティア特集 B細胞性悪性リンパ腫治療のパラダイムシフト	医薬ジャーナル社	日本	2011	107-119
小椋美知則	B細胞非ホジキンリンパ腫の最新の治療戦略	谷本光音, 黒川峰夫	日本医師会雑誌	日本医師会	日本	2011	1453-1458
島田和之 木下朝博	血管内大細胞型 B細胞リンパ腫の治療	木崎昌弘	白血病 リンパ腫 骨髄腫 今日の診断と治療 第4版	中外医学社	東京	2011	413-418
満間綾子 木下朝博	中悪性非ホジキンリンパ腫	直江知樹	現場で役立つ血液腫瘍治療プロトコル集	医薬ジャーナル社	東京	2011	124-135
木下朝博	悪性リンパ腫	日本在宅医療学会	医師・看護師・薬剤師のための外来化学療法実践セミナーin名古屋 2011	癌と化学療法社	東京	2011	10-18
木下朝博	抗 CD30 抗体によるホジキンリンパ腫と未分化大細胞型リンパ腫の治療	高久史磨 小澤敬也 坂田洋一 金倉 讓 小島勢二	Annual Review 血液 2012	中外医学社1	東京	2011	159-163

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡邊綱正、菅内文中、楠本茂、新海登、飯尾悦子、松浦健太郎、日下部篤宣、宮木知克、野尻俊輔、田中靖人	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
Ishida T, Joh T, Uike N, Yamamoto K, Utsunomiya A, Yoshida S, Saburi Y, Miyamoto T, Takemoto S, Suzushima H, Tsukasaki K, Nosaka K, Fujiwara H, Ishitsuka K, Inagaki H, Ogura M, Akinaga S, Tomonaga M, Tobinai K, Ueda R.	Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study.	J Clin Oncol.		[Epub ahead of print]	2012
Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, Gnjjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, Sakaguchi S.	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Blood.		[Epub ahead of print]	2012
Ishida T, Ueda R.	Antibody therapy for Adult T-cell leukemia-lymphoma.	Int J Hematol.	94	443-52	2011
Ogura M, et al	Phase I Study of Anti-CD22 Immunoconjugate Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma.	Cancer Sci.		Epub ahead of print	2012 Feb.
Ishida T, Ogura M, et al	Defucosylated Anti-CCR4 Monoclonal Antibody (KW-0761) for Relapsed Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma: A Multicenter Phase II Study.	J Clin Oncol.		Epub ahead of print	2012 Feb.
Watanabe T, Ogura M, et al.	Phase II/III Study of R-CHOP-21 Versus R-CHOP-14 for Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: JCOG 0203 Trial.	J Clin Oncol.	29	3990-8.	2011
Ogura M, et al.	Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma.	Cancer Sci.	102	1687-1692.	2011

Tobinai K, <u>Ogura M</u> , et al	Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: A multicenter phase II study.	Cancer Sci.	102	1698-1705.	2011
Uchida T, <u>Ogura M</u> , et al.	Japanese phase I/II study of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes.	Cancer Sci.	102	1680-1686.	2011
Tateishi U, <u>Ogura M</u> , et al	Relevance of monitoring metabolic reduction in patients with relapsed or refractory follicular and mantle cell lymphoma receiving bendamustine: a multicenter study.	Cancer Sci.	102	102:414-8.	2011
Tobinai K, <u>Ogura M</u> , et al	Phase I study of LY2469298, an Fc-engineered humanized anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma.	Cancer Sci.	102	432-8.	2011
Ohmachi K, <u>Ogura M</u> .	Phase III trial of CHOP-21 versus CHOP-14 for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG 9809. Ann Oncol. 2011, 22(6):1382-91.	Ann Oncol.	22	1382-91.	2011
<u>木下朝博</u>	悪性リンパ腫—最近の診断と治療の進展	総合臨床	第 60 巻3号	459-460	2011
渡辺隆 岡本昌隆 小椋美知則 <u>木下朝博</u> 永井宏和	ホジキンリンパ腫診療の現在	Trends in Hematological Malignancies	Vol.3 No.1	8-13	2011
小野田浩 <u>木下朝博</u> 谷田部恭	二次性形質細胞性白血病の1例	血液フロンティア	Vol.21 No.10	5-10	2011
Tokunaga T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma	Blood			
Tomita N, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era	Cancer Sci	103	245-251	2012
Yamashita Y, <u>Kinoshita T</u> , et al.	XCR1 expression and biased VH gene usage are distinct features of diffuse large B-cell	Am J Clin Pathol	135	556-564	2011

	lymphoma initially manifesting in the bone marrow				
Watanabe T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial	J Clin Oncol	29	3990-3998	2011
Tobinai K, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Rituximab monotherapy with eight weekly infusions for relapsed or refractory patients with indolent B cell non-Hodgkin lymphoma mostly pretreated with rituximab: a multicenter phase II study.	Cancer Sci	102	1698-1705	2011
Tanaka T, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan	Ann Hematol	91	383-90	2012
Takata K, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan	Cancer Sci	102	1532-1536	2011
Nagai H, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Cladribine combined with rituximab (R-2-CdA) therapy is an effective salvage therapy in relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma	Eur J Haematol	86	117-123	2011
Miyazaki K, <u>Kinoshita T</u> , et al.	CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab	Ann Oncol.	22	1601-167	2011
Asano N, <u>Kinoshita T</u> , et al.	Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type	Haematologica	96	1636-1643	2011
Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, <u>Suzuki T</u> , Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M, Uike N, Takeuchi K,	Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-Cell non-Hodgkin's lymphoma:	J Clin Oncol.	29	3990-3998	2011

Nawano S, Terauchi T, Hotta T.	JCOG 0203 Trial.				
Irino T, Uemura M, Yamane H, Umemura S, Utsumi T, Kakazu N, Shirakawa T, Ito M, <u>Suzuki T</u> , Kinoshita K.	JAK2 V617F-Dependent Upregulation of PU.1 Expression in the Peripheral Blood of Myeloproliferative Neoplasm Patients.	Pros One	18 Jul, 2011	1-10	2011

IV. 研究成果の刊行物・別冊

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^{1,2)}。

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³⁾。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⁴⁾、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⁵⁾。

- 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。

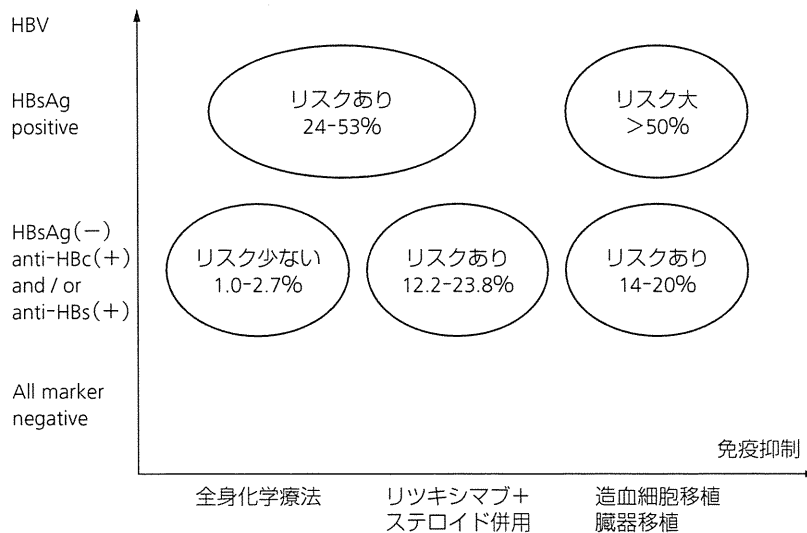


図1 HBV再活性化のリスク分類

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

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)⁵⁾。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、ベーチェット病、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⁶⁾。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)²⁾

の報告がある²⁾。

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⁵⁾。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）⁷⁾。

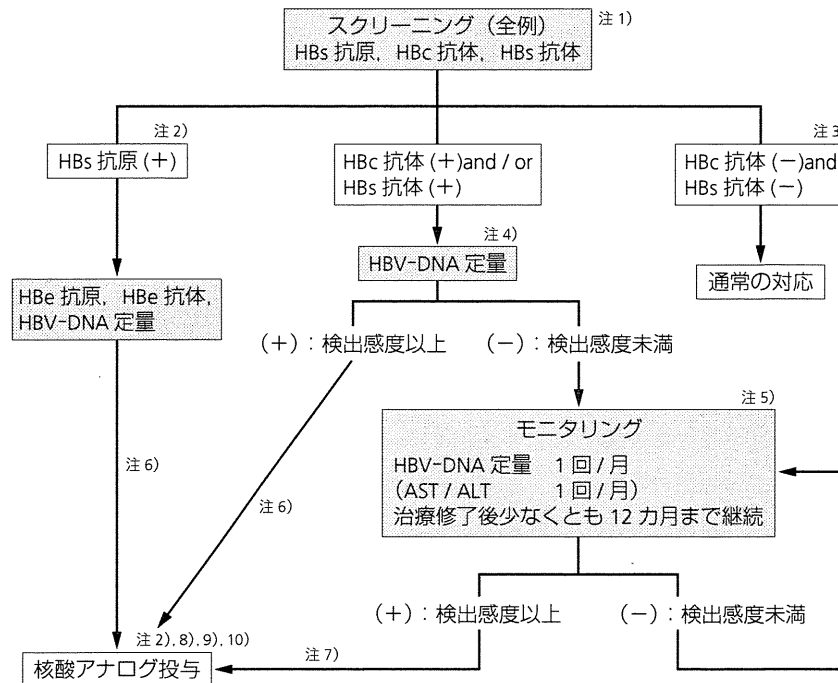
がん化学療法および免疫抑制療法開始前のスクリーニング検査として、HBs 抗原だけでなく、HBc 抗体および HBs 抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合には HBV-DNA 定量検査を追加し、B 型肝炎再活性化リスクを判断する^{3,5)}。ただし、すでに初回治療が施行されている場合には、がん化学療法・免疫抑制療法によって抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある。

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⁸⁾。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⁹⁾。

したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗ウイルス療法を開始する必要がある。

現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与（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抗体未測定の場合には抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい。

注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。

スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、①免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12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)