

is), ②肝炎に先行する HBV-DNA 上昇をモニタリングし, 陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する “preemptive therapy” が考えられる.

2009年1月, 厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインが発表された³⁾. 詳細はガイドラインに譲るが, HBs 抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である. 一方, HBs 抗原陰性ハイリスク群 (HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性) に対しては, HBV-DNA モニタリング (月1回, 化学療法中および化学療法終了後少なくとも1年間) を行い, 肝炎に先行する HBV-DNA の上昇をとらえて, 陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する (鹿児島大学・坪内博仁教授の御厚意により図を掲載する. 図2).

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

4 | がん化学療法中の C 型肝炎ウイルス再活性化への対策

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

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

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

文献

- 1) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med.* 2001; 344: 68-9.
- 2) Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA, et al. Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. *Liver Int.* 2008; 28: 718-20.
- 3) Tsubouchi H, Kumada H, Kiyosawa K, et al. Prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection: Joint report of the Intractable Liver Diseases Study Group of Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis. *Kanzo.* 2009; 50: 38-42.
- 4) Reherrmann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med.* 1996; 2: 1104-8.
- 5) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol.* 2009; 90: 13-23.
- 6) Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 983-9.
- 7) Kusumoto S, Tanaka Y, Ueda R, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-plus-steroid combination chemotherapy. *J Gastroenterol.* 2010; 46: 9-16.
- 8) Yeo W, Chan PK, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 927-34.
- 9) Umemura T, Kiyosawa K. Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med.* 2006; 45: 747-8.
- 10) Firpi RJ, Nelson DR. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Rev.* 2008; 22: 117-26.
- 11) Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood.* 2010; 116: 5119-25.
- 12) Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996; 347: 92-3.

<楠本 茂 田中靖人>

<症例報告>

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¹⁾ 菅内 文中²⁾ 楠本 茂³⁾ 新海 登⁴⁾ 飯尾 悦子¹⁾⁴⁾
 松浦健太郎⁴⁾ 日下部篤宣⁴⁾ 宮木 知克⁴⁾ 野尻 俊輔⁴⁾ 田中 靖人^{1)*}

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)¹⁾²⁾、2004 年のアデフォビル (adefovir dipivoxil ; ADV)³⁾⁴⁾、

2006 年にエンテカビル (entecavir ; ETV)⁵⁾⁶⁾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⁷⁾、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 / μ 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 ⁴ / μ 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 %	γ -GTP	49 IU/L	HBV Genotype	C
Plt	20.3 \times 10 ⁴ / μ 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break-through 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パ節を触知。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

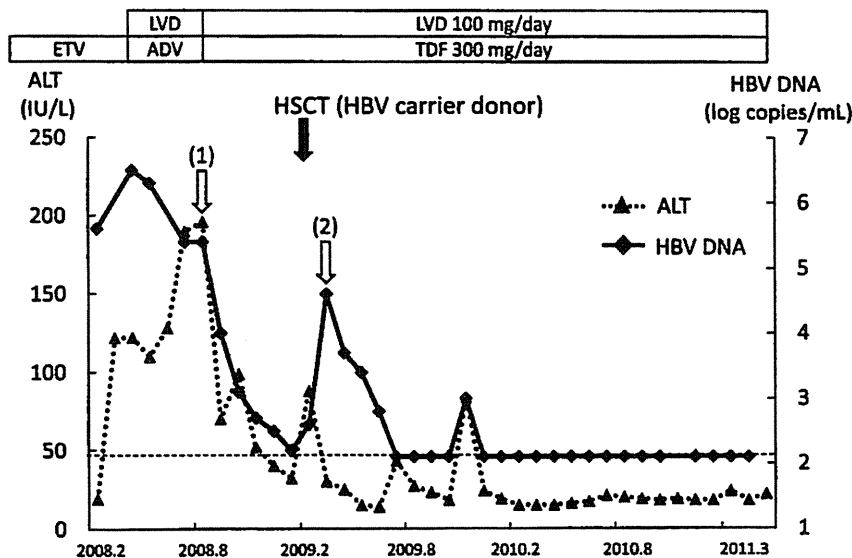


Fig. 1 HBV viral load dynamics (black diamond shapes) and course of ALT (black triangles) during different treatment (ETV: entecavir; LVD: lamivudine; ADV: adefovir; TDF: tenofovir). HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation. Hollow arrows indicate sampling times for HBV polymerase gene sequence 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	NLLSSNLSWLSLDVSAAFYHIPLHPAAMPHLLVGSSGLPRYVARLSSTSR						
(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	MGVGLSPFLLAQFTSAICSVVRRAFPCHLAFSYMDDVVLGAKSVQHLESL						
(1) 2008/08	-----MT--I-----I-----Ψ-----						
(2) 2009/02	-----						
Amino acid No.	221		237		256	260	
AB246345	FTSITNFLSLGLIHLNPNKTKRWGYSLNFMGYVIGCWGTL						
(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⁶⁾、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ビ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⁹⁾。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¹⁰⁾、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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

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¹²⁾。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¹³⁾。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 単独 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¹⁴⁾。

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⁵⁾。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 Watanabe¹⁾, Fuminaka Sugauchi²⁾, Shigeru Kusumoto³⁾, Noboru Shinkai⁴⁾,
Etsuko Iio¹⁾⁴⁾, Kentarou Matsuura⁴⁾, Atsunori Kusakabe⁴⁾, Tomokatsu Miyaki⁴⁾,
Syunsuke Nojiri⁴⁾, Yasuhito Tanaka^{1)*}

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 Medcial 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 病態医科学, 肝炎センター/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¹⁻⁴⁾。

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¹⁻⁴⁾。

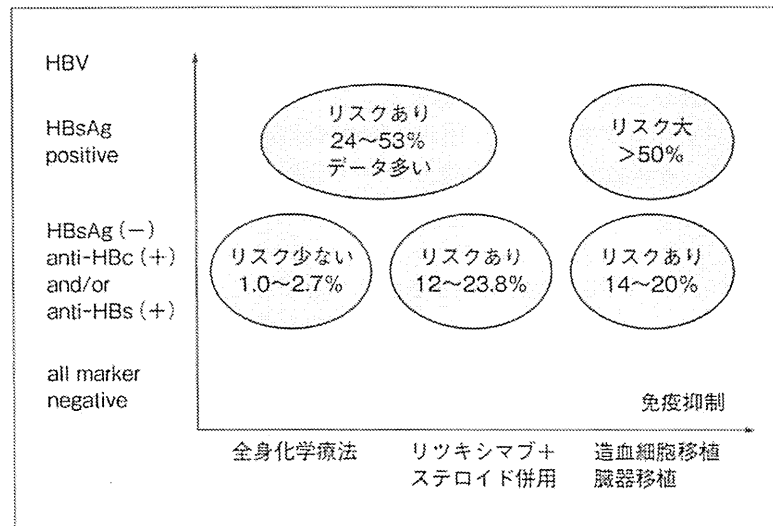
- 1) 多くは癌化学療法後に肝炎が発症する。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例や、HBs抗原陰性例のうち血液中にHBV-DNAが検出される例においては、化学療法開始後早期に肝炎を発症する場合がある。
- 2) 肝炎の発症に先行して、血液中のHBV-DNA増加が認められる。
- 3) これまでの報告の大半がHBs抗原陽性例からのHBV再活性化であったが、HBs抗原陰性例の一部(既往感染例; HBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性)においてもHBV再活性化が認められる。

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²⁾。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⁴⁾(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¹⁾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²⁾。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³⁾。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²⁾。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³⁾。

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⁴⁾。

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⁴⁾。

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^{4,5)}。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²⁾ことから HBc 抗体のみによる既往感染の判断には注意

- スクリーニング検査として、HBs 抗原に加えて、HBc 抗体および HBs 抗体の測定は必須である。
- HBs 抗原陽性例あるいは HBV-DNA 陽性例は抗ウイルス薬の予防投与を行う。
- HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例においては、月 1 回の HBV-DNA モニタリングを行う。

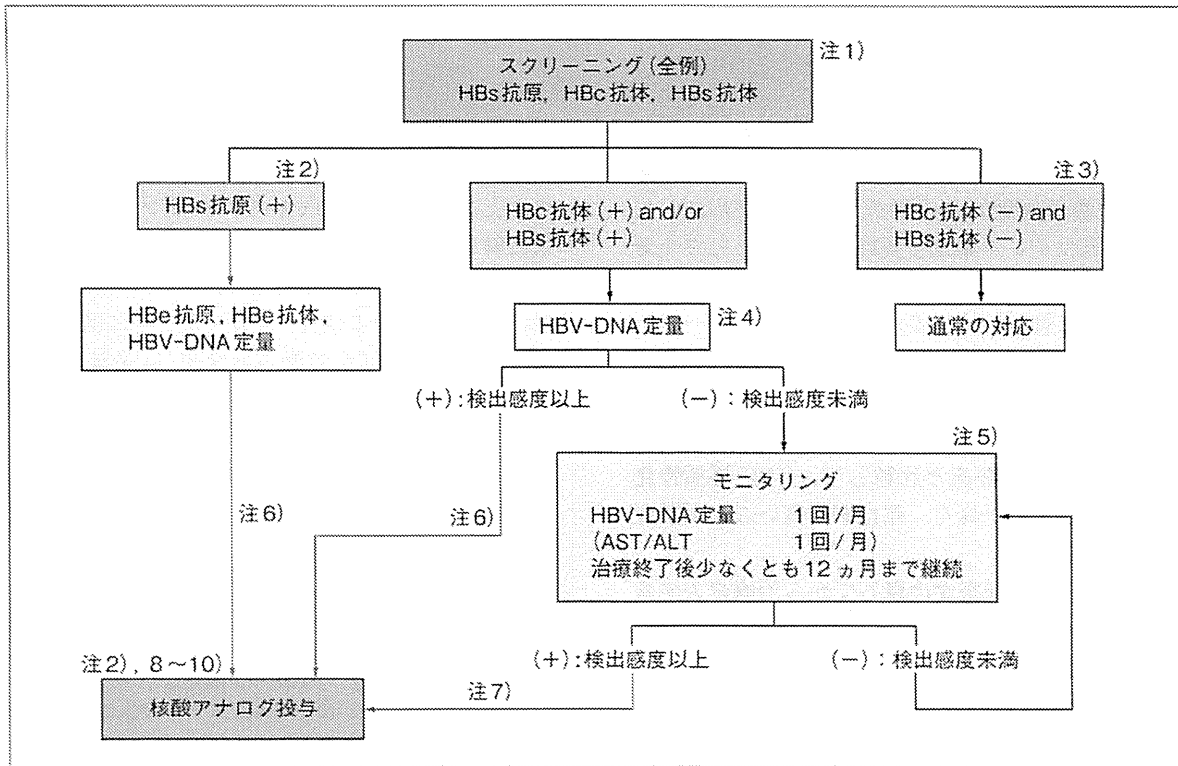


図2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

*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) リッキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。
 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
 注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。
 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。
 スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。
 スクリーニング時にHBc抗体(+)and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヵ月間は投与を継続すること、(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること、(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。
 注10) 核酸アナログ投与終了後12ヵ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。
 (文献5)より引用)

- HBV再活性化による肝炎・肝障害が出現してからの抗ウイルス薬投与では間に合わない場合がある。
- 通常のB型肝炎と比較して、HBV再活性化例では劇症化率、死亡率ともに高い。
- 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。

が必要である。この点については、HBVワクチン接種歴の有無と併せて判断することが重要である。

癌化学療法・免疫抑制療法中の HBV再活性化対策●

HBV再活性化による肝炎・肝障害が出現してからの抗ウイルス薬投与開始では対策として十分でない可能性がある。Yeoらは、32例のHBV再活性化例に対し、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%)は癌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。また、わが国においても通常の急性B型肝炎と比較して、HBV再活性化例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。

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⁴⁾。現時点での対策の選択肢として、①抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)、あるいは、②肝炎に先行するHBV-DNA上昇をモニタリングし、陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する(preemptive therapy)が考えられる。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインが発表された⁵⁾(図2)。詳細はガイドラインに譲るが、HBs抗原陽性例に対する化学療法時には抗ウイルス薬の予防投与を行うことが原則である。一方、HBs抗原陰性ハイリスク群(HBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性)に対しては、HBV-DNAモニタリング(月1回、化学療法中および化学療法終了後少なくとも1年間)を行い、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇をとらえて、陽性化した時点で抗ウイルス薬の投与を開始する(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。

おわりに●

癌化学療法・免疫抑制療法後の*de novo* B型肝炎の病態生理、臨床経過の特徴および対策についてまとめた。HBV-DNAモニタリングによる対策に関し、質の高いエビデンスは限られており、現時点においては、既往感染例におけるHBV-DNA定量検査および抗ウイルス薬ともに保険適応はない。現在、厚生労働省研究班(肝炎等克服緊急対策研究事業:UMIN000001299)により、未治療CD20陽性B細胞性リンパ腫を対象とし、リツキシマブ+ステロイド併用化学療法中のHBs抗原陰性ハイリスク群に対するHBV-DNAモニタリングの有効性を検証するための多施設共同臨床研究が進行中である。

文 献

- 1) Dervite, I. et al.: Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 344: 68-69, 2001
- 2) Hui, C.K. et al.: Kinetics and risk of *de novo* hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131: 59-68, 2006
- 3) Yeo, W. et al.: Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 27: 605-611, 2009
- 4) Kusumoto, S. et al.: Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90: 13-23, 2009
- 5) 坪内博仁ほか: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 50: 38-42, 2009

