

Fig. 3 a Kaplan–Meier life table showing cumulative HBsAg clearance rates in patients with varying rates of HBsAg decline within the first six months (HBeAg+ cohort). Clearance rates were highest in the rapid decline group, followed by the intermediate decline group and the slow or steady group (log-rank test; rapid vs. intermediate: $P < 0.001$, rapid vs. slow: $P < 0.001$, intermediate vs. slow: $P = 0.003$, after Bonferroni correction). b Kaplan–Meier life table showing cumulative HBsAg clearance rates in patients with varying rates of HBsAg decline within the first six months (HBeAg– cohort). Clearance rates were highest in the rapid decline group, followed by the intermediate decline group and the slow or steady group (log-rank test; rapid vs. intermediate: $P = 0.570$, rapid vs. slow: $P < 0.001$, intermediate vs. slow: $P < 0.001$, after Bonferroni correction)

Cumulative HBsAg clearance rates in the HBeAg– cohort were 33 % at year 5, and 44 % at year 7 in the rapid decline group; 0 % at year 3, 29 % at year 5, and 43 % at year 9 in the intermediate decline group; and 0.3 % at year 3, 0.7 % at year 5, and 4.6 % at year 9 in the slow decline or steady group (Fig. 3b). Clearance rates were highest in the rapid decline group, followed by the intermediate decline group and the slow or steady group in both the

HBeAg+ and HBeAg– cohorts. The decline of HBsAg within the first six months was a strong predictor of HBsAg clearance.

Viral breakthrough and subsequent HBsAg clearance

Although VBT was not associated with HBsAg clearance in the multivariate model, as described above, HBsAg clearance was observed in ten patients who experienced VBT (five patients in the HBeAg+ cohort and five in the HBeAg– cohort). All ten patients achieved clearance of HBsAg after VBT occurred. Six of these patients received ADV added on to LAM for VBT, and subsequently achieved clearance of HBsAg (five patients in the HBeAg+ cohort and one in the HBeAg– cohort). The other four patients spontaneously recovered from VBT while continuing to receive LAM monotherapy, and subsequently achieved clearance of HBsAg (one patient in the HBeAg+ cohort and three in the HBeAg– cohort). LAM-resistant mutant strains (M204I/V mutants) were detected in nine patients in whom VBT occurred. HBV DNA negativity continued for the follow-up period after HBsAg clearance in these ten patients. The typical clinical and virological courses of two representative patients who achieved HBsAg clearance after VBT are shown in Fig. 4a, b.

Virological courses after discontinuation of NAs

Sixteen (42.1 %) of 38 patients with HBsAg clearance discontinued NA treatment due to HBsAg clearance. Median interval between HBsAg clearance and discontinuation of NAs was nine months (range 2–29 months). Median follow-up period after discontinuation of NAs was 24 months (range 7–171) in these patients. No relapses of serum HBsAg or HBV DNA were observed during the follow-up period. Serum anti-HBs appeared in 12 (75 %) of the 16 patients who discontinued NAs. Median time to the appearance of anti-HBs after HBsAg clearance was 16 months (range 2–92) in patients who discontinued NAs. Two of 22 patients who continued NAs with HBsAg clearance had the appearance of anti-HBs, and median time to the appearance of anti-HBs after HBsAg clearance was two and seven months in these two patients, respectively.

Discussion

We found that three baseline factors and two on-treatment response factors are associated with HBsAg clearance in patients who begin treatment with LAM and continue with long-term NA therapy. HBV genotype and the decline in HBsAg over the first six months were associated with

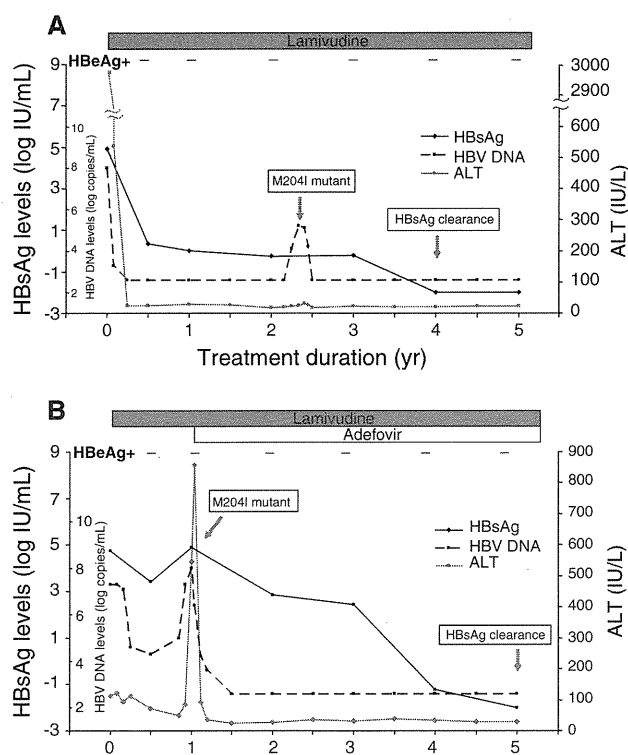


Fig. 4 Case presentation of the typical clinical and virological courses of two representative patients who achieved HBsAg clearance after VBT occurred. **a** Patient 1, a 45-year-old man who was HBeAg+ at baseline and had genotype A. **b** Patient 2, a 38-year-old man who was HBeAg+ at baseline and had genotype A. VBT virological breakthrough

HBsAg clearance in both the HBeAg+ and – cohorts, whereas the clearance of HBsAg was associated with previous IFN therapy and the clearance of HBeAg over the first six months only in the HBeAg+ cohort, and baseline HBsAg levels only in the HBeAg– cohort.

HBV genotype was recently reported to influence declines in and the clearance of HBsAg among patients who underwent PEG-IFN therapy [31]. In one study where negativity for serum HBV DNA and seroconversion of HBeAg represented the study end point, genotype was not found to influence response to NA therapy [31]. However, other reports have indicated that genotype does impact on declines in and the clearance of HBsAg [20, 29]. Heathcote et al. [20] reported that 20 HBeAg+ patients (8 %) who were treated with tenofovir achieved HBsAg clearance in three years. Twelve (60 %) of 20 patients were infected with genotype A and the others with genotype D. In this study, cumulative HBsAg clearance rates were 15 % at year 3 in HBeAg+ patients with genotype A. This result seems to be similar regardless of the antiviral potential. Previous studies with more ethnically diverse study populations than ours found that HBsAg clearance rates were highest in patients with genotype A. The similarity between

those results and ours implies that the HBV genotype is more influential than ethnicity on HBsAg clearance during NA therapy. Of 28 genotype A patients in our population, the majority (79 %) did not have a family history of infection. Recent work has shown that sexual transmission of acute HBV genotype A infections is increasing in Japan, resulting in chronic HBV infection, especially in young adult patients [32, 33]. Cumulatively, these findings imply that HBsAg clearance is more likely in genotype A patients because they have been infected with HBV for a shorter period of time. Furthermore, Hou et al. [34] demonstrated that genotype A responded better than other HBV genotypes to IFN therapy. They revealed that a lower number of amino acid substitutions at baseline were associated with a better response to IFN therapy, and that this variable was linked with HBV genotype A, which had the lowest number of amino acid substitutions in the core gene among genotypes B, C, or D. Although amino acid substitutions in the core gene were not analyzed in this study, the relation between the core gene and treatment responses of NAs is necessary to be investigated in the future.

Although Gish et al. [19] reported that previous IFN therapy is not associated with HBsAg clearance in patients who are HBeAg+, the opposite was true in our HBeAg+ cohort. These contradictory findings may result from the fact that their patients received NA therapy over a much shorter time period (median duration 23 vs. 75 months, a 3.2-fold difference). We believe that there are two main reasons why HBsAg clearance rates were higher in patients who had previously received IFN therapy: the influence of AST/ALT flares after IFN therapy and changes in host immune response to HBV as a result of the immunomodulating activity of IFN. It has previously been shown that in patients with high baseline ALT levels, HBV DNA and HBeAg are likely to rapidly decrease during NA therapy [35, 36]. In this study, HBsAg clearance was likely to occur in patients who had high ALT levels at baseline, and in patients with previous IFN therapy (Table 2) in the HBeAg+ cohort. High virological responses have been reported in response to robust ALT flares induced by IFN therapy [37, 38]. Moreover, Wursthorn et al. [29] recently indicated that the antiviral potential of NAs and antiviral T cell reactivity are associated with HBsAg clearance in response to telbivudine treatment. These findings may be also associated with the achievement of HBsAg clearance after VBT occurs. Taken together, these results imply that both direct antiviral potential and host immune response are needed to achieve HBsAg clearance, especially in HBeAg+ patients.

We found that the initial HBsAg reduction was a strong predictor of subsequent HBsAg clearance during NA therapy, which supports a similar previous finding [29]. HBsAg reduction over the initial six months is important

for predicting the subsequent HBsAg kinetics in both HBeAg+ and HBeAg- patients. The novel finding in this study was that HBeAg- individuals achieved HBsAg clearance. We found that the median duration to HBsAg clearance was longer in patients with HBeAg- than in those who were HBeAg+ in this study (6.0 vs. 4.4 years). Manesis et al. [28] used modeling to determine that HBeAg- patients receiving LAM treatment would likely require >10 years to achieve HBsAg loss. Furthermore, baseline HBsAg titers were <730 IU/mL in 60 % (12/20) of HBeAg- patients who achieved HBsAg clearance. The only baseline predictive factor of HBsAg clearance was baseline HBsAg levels in HBeAg- patients, except for genotype. There was no difference in HBsAg clearance rates in HBeAg- patients with high- and low-baseline HBV DNA or ALT levels. We hypothesize that HBsAg clearance in these patients may result from long treatment duration and low HBsAg titers.

Our study was limited by the fact that it was a hospital-based retrospective analysis, which means there may be some bias associated with patient type and treatment selection. We were unable to compare HBsAg clearance rates obtained in our study with those of controls untreated with NA. Because all subjects in the study received LAM as an initial NA, and then received rescue therapy when drug-resistant mutations emerged, NA therapy regimens were not uniform across all patients, and there were variations in both treatment dose and duration of previous IFN therapy. We were not able to collect immunological data on our subjects. Finally, our results need to be validated by further studies investigating a large study population receiving long-term ETV or tenofovir with high antiviral potential and a high genetic barrier.

Despite these drawbacks, we were able to determine several factors associated with HBsAg clearance, including HBV genotype and a decline in HBsAg over the initial six months of treatment (HBeAg+ and - cohorts); previous IFN therapy and clearance of HBeAg over the initial six months of treatment (HBeAg+ cohort only); and HBsAg levels (HBeAg- cohort only). It seems that both direct antiviral potential and host immune response are needed to achieve HBsAg clearance by NA therapy. Future studies are needed to validate these findings and to develop treatment regimens for HBsAg clearance in patients with chronic hepatitis B.

Acknowledgments This research was partly supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Conflict of interest Dr. Kumada reports having received investigator, lecture, and consulting fees from Bristol-Myers Squibb, Dai- nippon Sumitomo Pharma Co., MSD K.K., and Toray Co. Dr. Ikeda reports having received investigator, lecture, and consulting fees from

Dainippon Sumitomo Pharma Co. No other potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

References

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118–29.
2. Lee WM, Hepatitis B. *Virus infection*. *N Engl J Med*. 1997;337:1733–45.
3. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1001–10.
4. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med*. 1999;341:1256–63.
5. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:800–7.
6. Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339:61–8.
7. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357:2576–88.
8. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354:1011–20.
9. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348:808–16.
10. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359:2442–55.
11. Di Marco V, Marzano A, Lampertico P, Andreone P, Santantonio T, Almasio PL, et al. Clinical outcome of HBeAg-negative chronic hepatitis B in relation to virological response to lamivudine. *Hepatology*. 2004;40:883–91.
12. Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, Suzuki F, et al. Histological improvements after a three-year lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B in whom YMDD mutants did not or did develop. *Intervirology*. 2003;46:164–70.
13. Newbold JE, Xin H, Tencza M, Sherman G, Dean J, Bowden S, et al. The covalently closed duplex form of the hepadnavirus genome exists in situ as a heterogeneous population of viral minichromosomes. *J Virol*. 1995;69:3350–7.
14. Wu TT, Coates L, Aldrich CE, Summers J, Mason WS. In hepatocytes infected with duck hepatitis B virus, the template for viral RNA synthesis is amplified by an intracellular pathway. *Virology*. 1990;175:255–61.
15. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol*. 2005;42:302–8.
16. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. 2004;126:1750–8.
17. Wursthorn K, Lutgehetmann M, Dandri M, Volz T, Buggisch P, Zollner B, et al. Peginterferon alpha-2b plus adefovir induce strong cccDNA decline and HBsAg reduction in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006;44:675–84.

18. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, Lee SS, Coelho HS, Carrilho FJ, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;51:422–30.
19. Gish RG, Chang TT, Lai CL, de Man R, Gadano A, Poordad F, et al. Loss of HBsAg antigen during treatment with entecavir or lamivudine in nucleoside-naïve HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2010;17:16–22.
20. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, Gane E, De Man RA, Krastev Z, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2011;140:132–43.
21. Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Hosaka T, Sezaki H, Yatsuji H, et al. Loss of hepatitis B surface antigen from the serum of patients with chronic hepatitis treated with lamivudine. *J Med Virol*. 2007;79:1472–7.
22. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136:486–95.
23. Reijnders JG, Rijckborst V, Sonneveld MJ, Scherbeijn SM, Boucher CA, Hansen BE, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen differ between treatment with peginterferon and entecavir. *J Hepatol*. 2011;54:449–54.
24. Buster EH, Flink HJ, Cakaloglu Y, Simon K, Trojan J, Tabak F, et al. Sustained HBeAg and HBsAg loss after long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with peginterferon alpha-2b. *Gastroenterology*. 2008;135:459–67.
25. Buster EH, Flink HJ, Simsek H, Heathcote EJ, Sharmila S, Kitis GE, et al. Early HBeAg loss during peginterferon alpha-2b therapy predicts HBsAg loss: results of a long-term follow-up study in chronic hepatitis B patients. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2449–57.
26. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, Farci P, Yurdaydin C, Piratvisuth T, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. *Gastroenterology*. 2009;136:2169–79, e2161–64.
27. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology*. 2009;49:1151–7.
28. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, Hadziyannis SJ. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. *Antivir Ther*. 2007;12:73–82.
29. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatology*. 2010;52:1611–20.
30. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 2002;359:1686–9.
31. Raimondi S, Maisonneuve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol*. 2010;52:441–9.
32. Suzuki Y, Kobayashi M, Ikeda K, Suzuki F, Arfase Y, Akuta N, et al. Persistence of acute infection with hepatitis B virus genotype A and treatment in Japan. *J Med Virol*. 2005;76:33–9.
33. Sugauchi F, Orito E, Ohno T, Tanaka Y, Ozasa A, Kang JH, et al. Spatial and chronological differences in hepatitis B virus genotypes from patients with acute hepatitis B in Japan. *Hepatol Res*. 2006;36:107–14.
34. Hou J, Schilling R, Janssen HLA, Hansen BE, Heijtkink R, Sablon E, et al. Genetic characteristics of hepatitis B virus genotypes as a factor for interferon-induced HBeAg clearance. *J Med Virol*. 2007;79:1055–63.
35. Akuta N, Tsubota A, Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, et al. Long-term prognosis by lamivudine monotherapy for severe acute exacerbation in chronic hepatitis B infection: emergence of YMDD motif mutant and risk of breakthrough hepatitis—an open-cohort study. *J Hepatol*. 2003;38:91–7.
36. Liaw YF, Tsai SL, Chien RN, Yeh CT, Chu CM. Prednisolone priming enhances Th1 response and efficacy of subsequent lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2000;32:604–9.
37. Flink HJ, Sprengers D, Hansen BE, van Zonneveld M, de Man RA, Schalm SW, et al. Flares in chronic hepatitis B patients induced by the host or the virus? Relation to treatment response during Peg-interferon {alpha}-2b therapy. *Gut*. 2005;54:1604–9.
38. Nair S, Perrillo RP. Serum alanine aminotransferase flares during interferon treatment of chronic hepatitis B: is sustained clearance of HBV DNA dependent on levels of pretreatment viremia? *Hepatology*. 2001;34:1021–6.

ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用

de novo B型肝炎の臨床的重要性

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 B型肝炎とは、B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化を意味し、臨床的に治癒していると判断された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指す。従来、HBs抗原陽性例(いわゆるキャリア例)からのHBV再活性化は広く知られており、自然経過で再活性化する場合から癌化学療法や免疫抑制療法、移植療法を施行した場合まで幅広い臨床的背景において起こることが報告されてきた。一方、*de novo* B型肝炎においては、HBs抗原陰性かつHBe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型肝炎を発症したことから注目されはじめ、その後造血細胞移植において報告され、特殊な設定においてのみ発症するB型肝炎として認識されてきた。最近になり、造血器腫瘍に対する癌化学療法や自己免疫性疾患に対する免疫抑制療法において、分子標的治療薬が導入され、*de novo* B型肝炎が通常の癌化学療法・免疫抑制療法の設定においても起こることが報告され、注目されている。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、*de novo* B型肝炎対策として、月1回のHBV-DNAモニタリングによるpreemptive therapyが推奨されている。本稿においては、*de novo* B型肝炎とは、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の高い、癌化学療法あるいは免疫抑制療法を行う

場合を中心として、HBV再活性化の病態生理、発症リスクおよびその対策法について概説する。

HBV再活性化について知っておくことの重要性

癌化学療法・免疫抑制療法を施行する際に、HBV再活性化について知っておくことの重要性を示しておきたい。

1) 急性B型肝炎の臨床経過と大きく異なり、HBV再活性化による肝炎は劇症化しやすく、死亡率が高い。

わが国における厚生労働省研究班による調査において、Umemuraらは通常の急性B型肝炎と比較して、HBV再活性化による肝炎では劇症化率(27% vs 7%)および劇症肝炎死亡率(100% vs 44%)が高いことを報告している。

2) HBV再活性化による肝障害・肝炎が起こってから、抗ウイルス薬を開始しても間に合わない(劇症肝炎によって死亡する)可能性がある。

Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎を対象とした前方視的臨床試験において、ラミブジン投与の有効性および安全性を検証したところ、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。

3) HBV再活性化リスクを評価し、リスクに応じた対策を講じることで、癌化学療法・免疫抑制療法の継続、そして肝炎発症を防ぐことが期待できる。

- 急性 B 型肝炎の臨床経過と大きく異なり，B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化による肝炎は劇症化しやすく，死亡率が高い。
- HBV 再活性化による肝障害・肝炎が起こってから，抗ウイルス薬を開始しても間に合わない可能性がある。
- HBV 再活性化リスクを評価し，リスクに応じた対策を講じることで，癌化学療法・免疫抑制療法の継続，そして肝炎発症を防ぐことが期待できる。

厚生労働省ガイドラインに基づき，初回の癌化学療法・免疫抑制療法前にスクリーニング検査を行い，HBV 再活性化リスクを評価することが重要である¹⁾。現在，厚生労働省研究班によってガイドラインの有用性が検証されつつあるが，現時点でガイドラインに基づく対策を行った症例で肝炎の発症報告はなされていない。

de novo B 型肝炎の病態生理

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 抗原は数週間で血液中から消失し，HBV-DNA も検出感度未満となる。何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。既往感染例とは，HBs 抗原陰性例のうち，HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性であることで臨床的に認識することが可能である。

しかしながら，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おいては，HBV は微量に存在し，癌化学療法あるいは免疫抑制療法中に再増殖・再活性化する可能性があることがわかってきた。そして，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，de novo B 型肝炎の臨床経過の特徴として，以下の 3 点があげられる。

1) 肝炎の発症の多くは，癌化学療法あるいは免疫抑制療法が終了した後である^{2,3)}。ただ

し，自己免疫疾患に対する免疫抑制療法は，その病態の特徴から治療継続されている症例が大半であり，免疫抑制が持続していることと劇症肝炎の発症報告が少ないこととの関連が示唆される。

2) 肝炎の発症に先行して，血液中に HBV-DNA の増加が認められる²⁾。

3) HBs 抗原陽性例からの HBV 再活性化と比較すると，de novo B 型肝炎における劇症化割合，死亡割合は高いことが報告されている。わが国におけるリツキシマブ投与例の重篤な B 型肝炎発症報告 (全薬工業/中外製薬社内資料) によると，従来ハイリスクと考えられてきたベースライン HBs 抗原陽性 62 例に比べて，HBs 抗原陰性 87 例は，劇症化割合 (32.2% vs 22.6%) および死亡割合 (49.4% vs 30.6%) と予後不良であった。バイアスを考慮する必要があるが，de novo B 型肝炎への対策が重要であることを示唆している。

de novo B 型肝炎を含む，HBV 再活性化の発症リスク

慢性 B 型肝炎と同様，HBV 再活性化の発症リスクは 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，癌化学療法・免疫抑制療法前の HBV 感染状態およびそれら治療に伴う宿主の免疫抑制状態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

- *de novo* B型肝炎とは、HBs抗原陰性例からのHBV再活性化を意味する。
- HBV既往感染とは、HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性である。
- 肝炎の発症に先行して、血液中にHBV-DNAの増加が認められる。

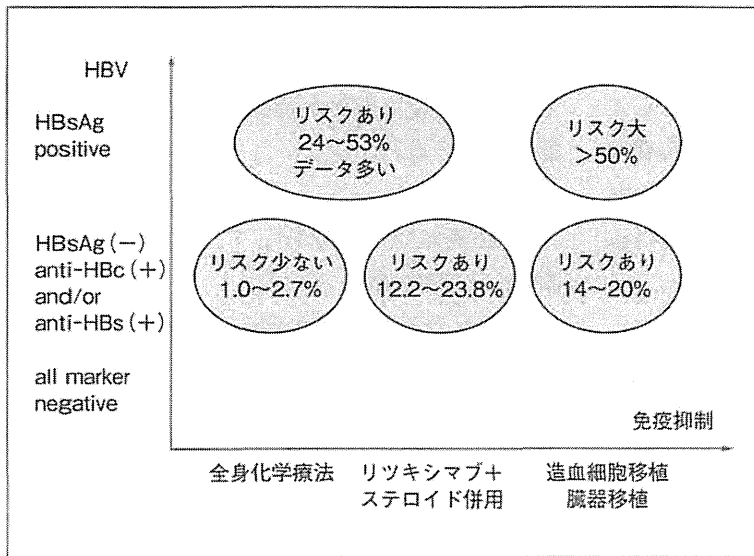


図1 HBV再活性化のリスク分類

ロイド併用化学療法、造血幹細胞移植療法(同種>自家)、臓器移植などが報告されてきたが、最近になりリツキシマブ(抗CD20モノクローナル抗体)+ステロイド併用化学療法が*de novo* B型肝炎の重要なリスク因子であることが報告された。

これらの報告をもとに、HBV再活性化のリスクを分類した(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、前方視的臨床試験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、*de novo* B型肝炎は、通常の癌化学療法においては、その発症頻度の低さから臨床データに乏しく、HBV再活性化の発症リスク

群とは認識されてこなかった経緯がある。2006年にHuiらは、HBs抗原陰性の悪性リンパ腫244例を対象に化学療法を施行し、*de novo* B型肝炎を8例(3.3%)に認め、8例全例でHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性であったことを報告した²⁾。肝炎発症頻度はリツキシマブ+ステロイド併用レジメン群では12.2%であったのに対し、その以外のレジメンでは1.0%であり、多変量解析の結果、リツキシマブ+ステロイド併用レジメンがリスク因子であることが示された。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*de novo* B型肝炎を認めたことを報告した³⁾。5例全例でHBc抗体陽性で、かつR-CHOP療法を受けていたことから、

- HBV 再活性化の発症リスクは HBV の増殖と宿主の免疫応答のバランスに依存している。
- リツキシマブ+ステロイド併用化学療法が *de novo* B 型肝炎の重要なリスク因子である。
- 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* B 型肝炎は起こりうる。

既往感染例かつ R-CHOP 施行例に限ると 23.8% の再活性化リスクであった。

また、造血幹細胞移植療法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・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薬を併用する同種造血幹細胞移植療法では、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。

また、自己免疫疾患、特に関節リウマチに対する、抗 TNF- α 阻害薬による治療においても、HBV 再活性化の報告がある。関節リウマチの治療の特徴として、長期間にわたり、多種多様な薬剤が併用され、特にメソトレキセートおよびステロイドとの併用が HBV 再活性化リスクに関与している可能性がある。また、その母集団の大きさに比べて、肝炎および劇症肝炎発症の報告は限られており、免疫抑制状態が持続しているために免疫応答が抑制され、肝障害が起こりにくい可能性がある。正確な発症リスクに関するエビデンスは限られているが、現在進行中の多施設共同前方視的研究 (UMIN000002859) の結果が待たれる。

また、症例報告レベルであるが、リツキシマブや抗 TNF- α 阻害薬および移植療法以外の治療においても *de novo* B 型肝炎の報告があり、骨髄腫治療におけるボルテゾミブ、悪性リンパ腫治療におけるベンダムスチンやロミデプシン、成人 T 細胞白血病リンパ腫治療における

モガムリズマブなどが HBV 再活性化に関連する薬剤として報告されている。

HBV 再活性化対策のためのスクリーニング検査と注意点

前述したように、HBV 再活性化による肝炎・肝障害が出現してから、抗ウイルス薬を投与開始した場合には間に合わない(劇症肝炎によって死亡する)可能性がある。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^{1,4)}。

厚生労働省ガイドライン¹⁾において、癌化学療法前のスクリーニング検査として HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体の重要性が明記されている(図 2)。具体的には、まず HBs 抗原検査を行い、陰性であった場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定する。いずれかが陽性であった場合には、HBV 既往感染あるいは occult HBV を鑑別するために HBV-DNA 定量検査を行う。HBs 抗原陰性例のうち、HBV-DNA 陽性の場合には“occult HBV 感染”と判定し、HBs 抗原陽性と同様に HBV 再活性化対策を行う必要がある。

なお、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 定量検査: リアルタイム PCR 法)で行うことが望ましい¹⁾。また、すでに化学療法が施行されている例においては、HBc 抗体および HBs 抗体の力価が低下している場合があり、HBV 既往感染の判定がむずかしくなることに留意すべきで

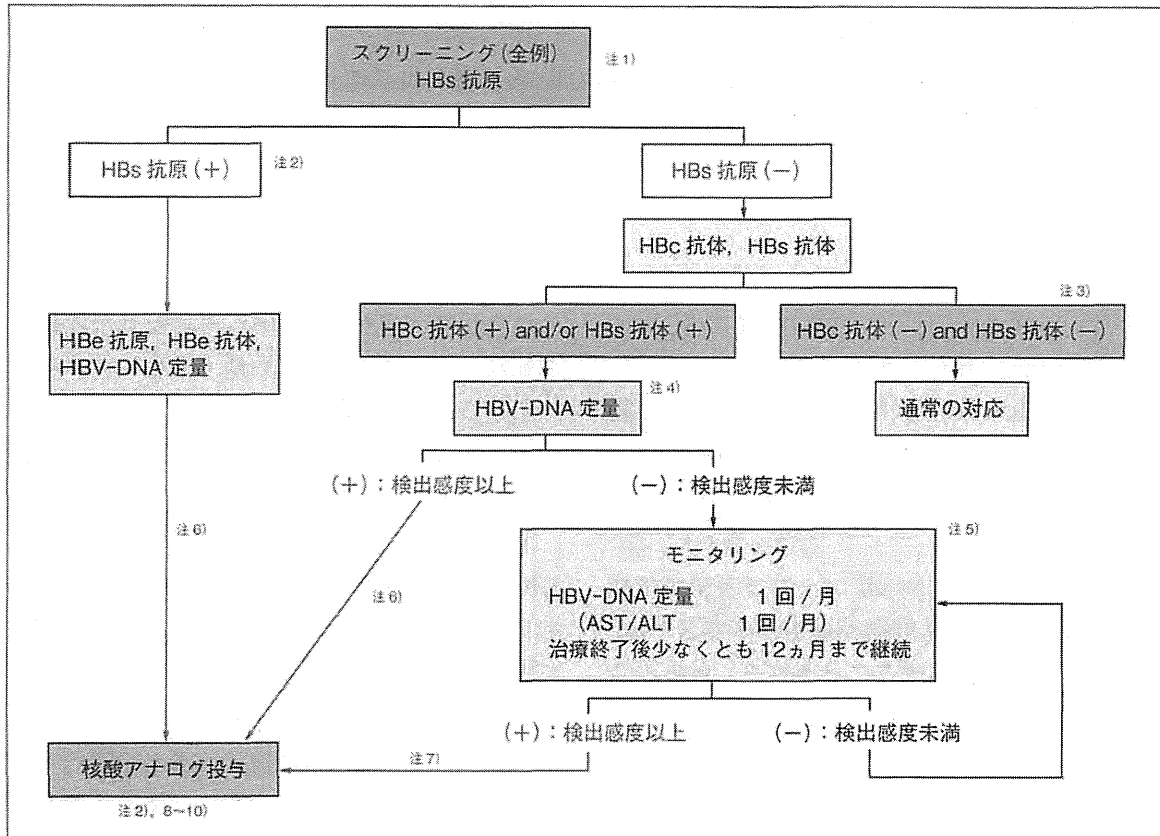


図2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)

(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、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) HBVキャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。すべての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。
- 注3) 初回治療時にHBc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。フルダピ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ことが望ましい。
- 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。核酸アナログ投与中は原則として1~3ヵ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。
- 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。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(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。(2011年9月26日改定)
(文献1)より引用)

- 初回スクリーニング検査として HBs 抗原, HBe 抗体, HBs 抗体の重要性を認識する。
- HBV 既往感染もしくは occult HBV 感染を鑑別するために, スクリーニング検査として, HBV-DNA 定量検査を行う。
- *de novo* B 型肝炎対策として, 月 1 回の HBV-DNA モニタリングを行う。

ある。

また, HBs 抗体単独陽性例で, かつ HBV ワクチン接種歴が明らかな場合には HBV 再活性化リスクはないと判断し, 通常に対応とする。

HBV 再活性化対策のガイドラインとエビデンス

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¹⁾。2011 年 9 月に若干の改訂がなされ, 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とされた。一方, 既往感染例(HBs 抗原陰性例のうち, HBe 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, HBV-DNA が検出感度以上となった時点で抗ウイルス薬の投与を開始することが明記された(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。

先述した Hui らの報告によると, 再活性化による肝炎が発症する前に平均 18.5 週(最短で 12 週)先行して血中に HBV-DNA の上昇を認めた²⁾。

また, われわれの調べた範囲内では, 造血幹細胞移植例を除き, これまで報告された *de novo* B 型肝炎の発症遅発例は癌化学療法終了後 1 年が最長の報告であった。以上より, HBV-DNA モニタリング期間は治療終了後少なくとも 1 年間とするのが妥当と考えられた。


de novo B 型肝炎においては, 後方視的研究からのデータが大半であり, HBV-DNA モニタリングによる preemptive therapy の対策として, HBV-DNA 定量検査の感度, HBV 再活性化の定義, モニタリング頻度および期間に関し, 質の高いエビデンスは十分ではない。

最近, 台湾のグループは, リツキシマブ併用化学療法を行った悪性リンパ腫を対象とした, HBV-DNA モニタリング(月 1 回)による多施設共同前方視的臨床研究の結果を学会報告した³⁾。HBV-DNA のカットオフは 3.0 log コピー/ml で, HBV 再活性化の定義はベースラインから 10 倍以上の HBV-DNA の上昇とした。その結果, 9.3% (14 例)で HBV 再活性化を認め, うち 5 例で肝障害を認めた。さらに 2 例では, HBV 再活性化に関連する重篤な肝障害(基準値上限の 10 倍以上の ALT 上昇)を発症した。これらの結果は, より高感度な HBV-DNA モニタリングかつ HBV-DNA が定量された時点で速やかに核酸アナログの投与が必要であることを示唆している。

現在, わが国において厚生労働省研究班(肝炎等克服緊急対策研究事業: H20-肝炎-若手-014, H23-肝炎-若手-008, H24-肝炎-一般-004)によりリツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の HBV-DNA モニタリングの有用性を検証するための多施設共同臨床研究(UMIN000001299)が進行中であり, その結果が待たれる。

文 献

- 1) 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
- 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) Hsu, C. et al. : Incidence of hepatitis B (HBV) reactivation in non-Hodgkins lymphoma patients with resolved HBV infection and received rituximab-containing chemotherapy [abstract]. In : Proceedings of the 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 16-19 February 2012, Taipei, Taiwan. Hepatol Int 6 : 65, Abstract LB-05_9269, 2012




技師とナースのための
消化管内視鏡ハンドブック 第3版

監修●長廻 紘 編集●屋代庫人・大園 研

◆初めて内視鏡室の仕事につくコメディカルスタッフが、上部消化管内視鏡検査の基本を身につけるために最適な1冊。内視鏡室での仕事、患者さんの対応、内視鏡機器の取り扱い、処置・治療のポイントとコツ、内視鏡検査の介助のしかた、事故と緊急対応、感染防止対策などを解説。

◎B6変型判・368頁・2色刷/定価**3,990**円(本体3,800円+税5%) ISBN978-4-8306-4225-8

http://www.bunkodo.co.jp 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

癌化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化の対策と問題点

Reactivation of hepatitis B virus infection in cancer patients following systemic chemotherapy :
Clinical evidence and management



楠本 茂

Shigeru KUSUMOTO

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学

○癌化学療法後のB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化への対策において重要な点は、化学療法前のリスク評価(スクリーニング検査)および再活性化リスクに応じた対策を実施することである。HBV再活性化による肝障害が出現してから抗ウイルス薬を投与したのでは効果が十分でない場合がある。厚生労働省ガイドラインに従い、治療前HBs抗原陽性例においては、原則として抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)を行う。HBV既往感染例(HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性and/or HBs抗体陽性)においては、HBV-DNAモニタリングによるpreemptive antiviral therapyを行う。



Key word : B型肝炎ウイルス, 再活性化, 癌化学療法, HBV-DNAモニタリング

B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化は癌化学療法後の合併症として重要であり、一部の症例においては劇症肝炎を発症し、致死的な経過をたどることが報告されている。これまでの報告の大半は治療前HBs抗原陽性例であったが¹⁻³⁾、抗CD20モノクローナル抗体(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り、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⁴⁻⁷⁾。

2009年1月、厚生労働省研究班より免疫抑制・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⁸⁾。その後、2011年9月に若干の改訂がなされたが、治療前スクリーニング検査によってHBs抗原を測定し、HBs抗原陰性例においてはさらにHBc抗体およびHBs抗体を測定することが明記された。治療前HBs抗原陽性例に対しては癌化学療法時に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、HBV既往感染例(HBs抗原陰性例のうち、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、および化学療法後すくなくとも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。

本稿においてはHBs抗原陽性例およびHBV既往感染例に分けて、B型肝炎再活性化の臨床経過、リスク因子および対策について現時点でのエビデンスをまとめ、その問題点について考察したい。

B型肝炎の自然経過、および癌化学療法後の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抗原は数週間で血液中から消失し、HBV-DNAも検出感度未満となる。何らかの介入がないかぎ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、中和抗体であるHBs抗体が出現した後も肝や末梢血単核球中においてHBVは微量に存在し⁹⁾、癌化学療法による免疫抑制状態において再増殖・再活性化する可能性があることがわかってきた。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

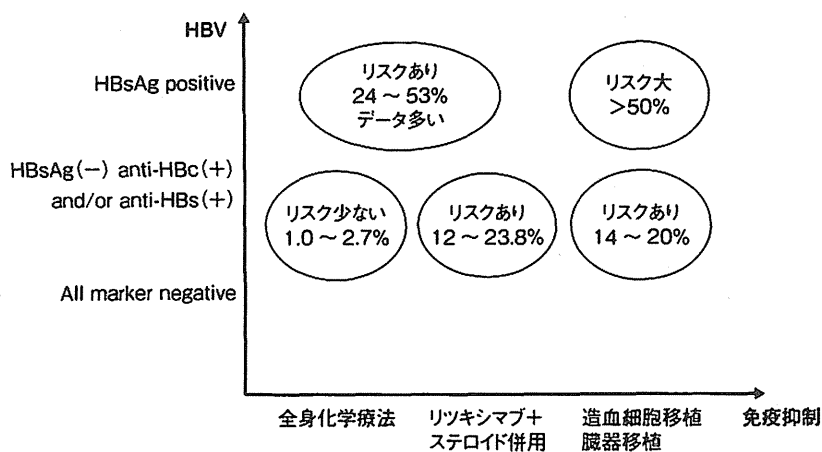


図 1 HBV再活性化のリスク分類

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⁷⁾。

① 肝炎の発症の多くは癌化学療法が終了した後である。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を発症する場合がある。

② 肝炎の発症に先行して、血液中に 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：既往感染例) においても HBV 再活性化が起こりうる。

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、癌化学療法前の HBV 感染状態および癌化学療法後の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^{2,3,6,10,11)}。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^{5,6,12-14)}。

これらの報告をもとに、HBV 再活性化のリスクを分類した⁷⁾ (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した。

また、造血幹細胞移植療法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¹³⁻¹⁵⁾。とくに、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療法では、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^{16,17)}。

HBs抗原陽性例におけるHBV再活性化

治療前 HBs 抗原陽性例は従来、再活性化ハイリスク群と認識されており、ステロイド併用を避けることや抗ウイルス薬の予防投与が一般的な考えであった。

HBs 抗原陽性例に癌化学療法を施行した場合、再活性化の頻度は 24~53% と報告されている (図 1)。Yeo らは 193 例の HBs 抗原陽性悪性腫瘍症例に対して癌化学療法を施行し、24% (47 例) の症例が再活性化し、肝炎に至ったと報告した³⁾。また、Lok らは 27 例の悪性リンパ腫症例に対して癌化学療法を施行し、48% (13 例) の症例が HBV 再活性化し、肝炎に至ったと報告した¹⁾。さらに、Lau らは HBs 抗原陽性悪性リンパ腫 30 例を抗ウイルス薬の予防投与の有無によって 2 群に割り付け、

癌化学療法を施行したところ、予防投与群では再活性化は0%であったのに対し、非予防投与群では8例(53%)において再活性化が起こることが報告された²⁾。

一方、固形腫瘍領域におけるHBs抗原陽性例のHBV再活性化の頻度に関する質の高いエビデンスは乏しいのが現状である。上述した造血器腫瘍、とくに悪性リンパ腫例に比べると、HBV再活性化リスクは低いことが実際の臨床から推察されるが、再活性化による死亡例の報告³⁾もあるため、その対策には十分注意する必要がある。

HBV既往感染例におけるHBV再活性化

HBV既往感染例(HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)における再活性化の報告は臓器移植や造血幹細胞移植例など一部の症例に限定されており、通常のがん化学療法においてHBs抗原陰性例はB型肝炎再活性化ハイリスク群とは認識されてこなかった。前述したLokらの報告ではがん化学療法を施行したHBs抗原陰性例における再活性化は2.7%(2/72)であり、HBs抗原陽性例の48%(13/27)に比較して低い頻度であった¹⁾(図1)。

しかし、リツキシマブの登場後、2001年のDerivateらによる症例報告⁴⁾をはじめとして、HBs抗原陰性悪性リンパ腫例におけるHBV再活性化の報告が散発的にな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例にがん化学療法を施行し、再活性化による肝炎を8例(3.3%)に認め、8例全例がHBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性であったことを報告した⁵⁾。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%(6/49)だったのに対しそれ以外の併用化学療法例では1.0%(2/195)であり、前者が重要なリスク因子であることを多変量解析ではじめて証明した(図1)。さらに、保存血清による解析ではHBV-DNAの上昇が肝炎に先行しており、平均18.5週(範囲:12~28週)であった。2009年に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CHOP-likeあるいはリツキシマブ併用

CHOP-likeを施行し、5例(6.25%)が再活性化したことを報告した⁶⁾。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例は肝炎で死亡した。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%)において再活性化したことになる(図1)。

一方、固形腫瘍領域におけるHBV既往感染例からの再活性化の報告は限られている。今後は強力な免疫抑制作用をもつ抗腫瘍薬など新規分子標的治療薬の登場により、HBV再活性化リスクが変わる可能性がある。これまでの報告をもとに、HBV再活性化におけるHBs抗原およびHBV既往感染例における臨床経過の特徴を表1にまとめた¹⁸⁾。

HBV再活性化対策のためのスクリーニング検査と注意点

HBV再活性化による肝炎・肝障害が出現してから抗ウイルス薬を投与開始した場合には、間に合わない(劇症肝炎によって死亡する)可能性がある。Yeoらは32例のHBV再活性化例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%)はがん化学療法を中止あるいは中断せざるをえなかったことを報告した³⁾。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再活性化では劇症化率が高く、その死亡率も高いことが報告されている¹⁹⁾。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。

厚生労働省ガイドラインにおいてがん化学療法前のスクリーニング検査としてHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体の重要性が明記されている⁸⁾(図2)。具体的にはまずHBs抗原検査を行い、陰性であった場合にはHBc抗体およびHBs抗体を測定する。いずれかが陽性であった場合にはHBV既往感染あるいはoccult HBVを鑑別するためにHBV-DNA定量検査を行う。HBs抗原陰性例のうち、

表 1 HBV再活性化におけるHBs抗原陽性および既往感染例の臨床経過の特徴

HBV 再活性化	HBs 抗原陽性	HBV 既往感染 (HBs 抗原陰性例のうち, HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性)
各リスク群の頻度	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%
再活性化の診断の定義	HBV-DNA の 10 倍以上の上昇	HBs 抗原の陽転化 HBV-DNA の検出
再活性化の発症頻度	通常の化学療法 : 20~50% リツキシマブ併用 : 80% 造血幹細胞移植 : >50%	リツキシマブ+ステロイド併用 : 12.2~23.8%
治療前リスク因子	HBV-DNA 量 HBe 抗原 肝硬変・肝癌の合併	HBs 抗体陰性
発症時期	・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認められる ・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	・大半は癌化学療法後半から終了後の 肝炎発症である ・最終化学療法と肝炎発症までの期間 中央値は2カ月である(全業工業社内 資料より) ・リツキシマブ併用化学療法において、 もっとも遅く発症した例は1年である ・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
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(範囲 : 12~28 週)

HBV-DNA 陽性の場合には“occult HBV 感染”と判定し、HBs 抗原陽性と同様に HBV 再活性化対策を行う必要がある。

なお、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 定量検査:リアルタイム PCR 法)で行うことが望ましい。また、すでに化学療法が施行されている例においては HBc 抗体および HBs 抗体の力価が低下している場合があり、HBV 既往感染の判定が難しくなることに留意すべきである。

また、HBs 抗体単独陽性例で、かつ HBV ワクチン接種歴が明らかな場合には HBV 再活性化リスクはないと判断し、通常の対応とする。

HBs 抗原陽性例への対策と問題点

厚生労働省ガイドラインに従い、HBs 抗原陽性例への対策として“抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)”を行う⁸⁾(図2)。抗ウイルス薬としてエンテカビルを用いる。

抗ウイルス薬の投与期間については質の高いエビデンスは限られている。HBs 抗原陽性例においてはできるだけ早期に抗ウイルス薬の投与を開始し、化学療法開始時のウイルス量が検出感度未満であることが望ましい。また、抗ウイルス薬の中止規準についても明確なエビデンスはないが、①化学療法後すくなくとも12カ月間は予防投与を行う、および②HBV-DNA 定量検査が検出感度未満であること、が必要と考えられる。さらに、中止時に HBs 抗原陰性であることが望ましい。

重要な点は、抗ウイルス薬中止後においても、HBV-DNA 定量検査を継続して行うことである。中止後、すくなくとも1年間は HBV-DNA モニタリングを行うことが望ましい。

HBV 既往感染例への対策と問題点

厚生労働省ガイドラインに従い、月1回の HBV-DNA モニタリングを行い、HBV-DNA を検出した時点で抗ウイルス薬を開始する preemp-

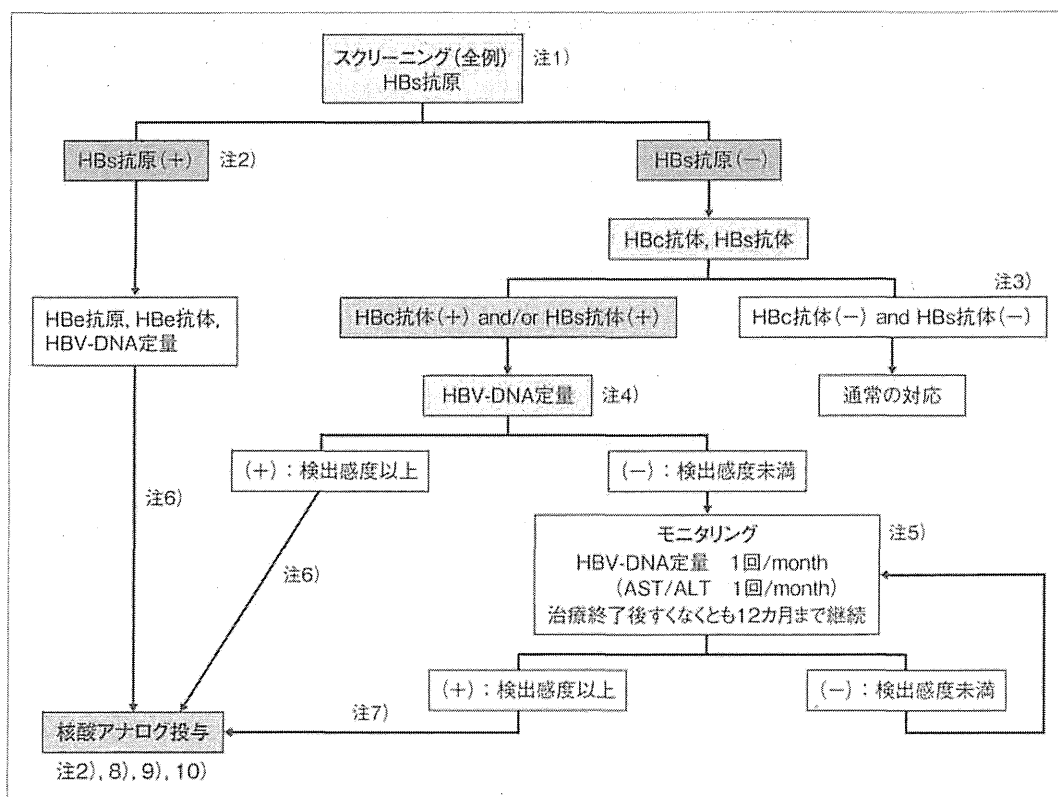


図 2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版; 2011年9月26日改定)⁸⁾

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)：HBVキャリアおよび既感染者では免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBe抗体およびHBs抗体を測定して既感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBe抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。

注2)：HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。すべての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

注3)：初回治療時に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)：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ことが望ましい。

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ピルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1~3カ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。

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(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)、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。

tive therapy を行う⁸⁾(図2)。

先述した Hui らの報告によると、再活性化による肝炎が発症する前に平均 18.5 週(最短で 12 週)先行して血中に HBV-DNA の上昇を認めた⁵⁾。

また、わが国におけるリツキシマブ投与例かつ HBs 抗原陰性 50 例のデータ(全業工業社内資料)では、リツキシマブあるいは化学療法最終から肝炎発症までの期間中央値は約 2 カ月であり、遅発例は 8.5 カ月が最長であった⁷⁾。その他、著者らの調べた範囲では、これまでの HBs 抗原陰性例からの再活性化例における遅発例は化学療法終了後 1 年が最長の報告であった²⁰⁾。以上より、HBV-DNA モニタリング期間は治療終了後すくなくとも 1 年間とするのが妥当と考えられた。

HBV 既往感染例においては後方視的研究からのデータが大半であり、HBV-DNA 定量検査の感度、HBV 再活性化の定義、モニタリング頻度および期間に関し、質の高いエビデンスは十分ではない。

最近、台湾のグループは、リツキシマブ併用化学療法を行った悪性リンパ腫を対象とした HBV-DNA モニタリング(月 1 回)による多施設共同前方視的臨床研究の結果を学会報告した²¹⁾。HBV-DNA の cut-off は 3 log copies/mL で、HBV 再活性化の定義はベースラインから 10 倍以上の HBV-DNA の上昇とした。その結果、9.3%(14 例)で HBV 再活性化を認め、うち 5 例で肝障害を認めた。さらに、2 例では HBV 再活性化に関連する重篤な肝障害(基準値上限の 10 倍以上の ALT 上昇)を発症した。これらの結果は、より高感度な HBV-DNA モニタリング(cut-off はすくなくとも 2 log copies/mL)が必要であることを示唆している。

現在、わが国において厚生労働省研究班(肝炎等克服緊急対策研究事業:H20-肝炎-若手-014, H23-肝炎-若手-008)により、リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の HBV-DNA モニタリングの有用性を検証するための多施設共同臨床研究(UMIN000001299)が進行中である。

おわりに

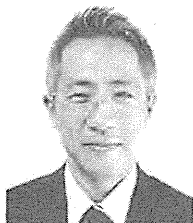
癌化学療法後の HBV 再活性化の臨床経過は、HBs 抗原陽性例と既往感染例で大きく異なることを理解する必要がある。再活性化リスクを分けたい対応は、より効率的な対策につながることを期待できる。欧米に比べ、HBV 感染率が比較的高いアジアにおいて再活性化ハイリスク群の同定および肝炎発症予防の標準的対策法を確立することは、急務かつ重要性の高い課題である。

文献

- 1) Lok, A. S. et al.: *Gastroenterology*, **100**: 182-188, 1991.
- 2) Lau, G. K. et al.: *Gastroenterology*, **125**: 1742-1749, 2003.
- 3) Yeo, W. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **22**: 927-934, 2004.
- 4) Dervite, I. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **344**: 68-69, 2001.
- 5) Hui, C. K. et al.: *Gastroenterology*, **131**: 59-68, 2006.
- 6) Yeo, W. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **27**: 605-611, 2009.
- 7) Kusumoto, S. et al.: *Int. J. Haematol.*, **90**: 13-23, 2009.
- 8) 坪内博仁・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) Rehermann, B. et al.: *Nat. Med.*, **2**: 1104-1108, 1996.
- 10) Lau, G. K. et al.: *Blood*, **99**: 2324-2330, 2002.
- 11) Yeo, W. et al.: *J. Med. Virol.*, **62**: 299-307, 2000.
- 12) Cheng, A. L. et al.: *Hepatology*, **37**: 1320-1328, 2003.
- 13) Dhedin, N. et al.: *Transplantation*, **66**: 616-619, 1998.
- 14) Locasciulli, A. et al.: *Bone Marrow Transplant.*, **31**: 295-300, 2003.
- 15) Sakamaki, H. et al.: *Int. J. Haematol.*, **74**: 342-346, 2001.
- 16) Matsue, K. et al.: *Eur. J. Haematol.*, **83**: 357-364, 2009.
- 17) Oshima, K. et al.: *Hematology*, **14**: 73-75, 2009.
- 18) Kusumoto, S. et al.: *J. Gastroenterol.*, **46**: 9-16, 2011.
- 19) Umemura, T. and Kiyosawa, K.: *Intern. Med.*, **45**: 747-748, 2006.
- 20) Garcia-Rodriguez, M. J. et al.: *Am. J. Haematol.*, **83**: 673-675, 2008.
- 21) Hsu, C. et al.: *Hepatol. Int.*, **6**: 65, 2012.(abstract LB-05_9269) (*In Proceedings of the 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 16-19 February 2012, Taipei*)

多発性骨髄腫治療におけるB型肝炎ウイルス再活性化のリスクとその対策

Reactivation of hepatitis B virus infection in myeloma patients following systemic chemotherapy
—The risk and management



楠本 茂(写真) 田中靖人

Shigeru KUSUMOTO¹ and Yasuhito TANAKA²

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学¹, 同病態医学(ウイルス学)²

◎癌化学療法後のB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化への対策において重要な点は、化学療法前のリスク評価(スクリーニング検査)および再活性化リスクに応じた対策を実施することである。また、多発性骨髄腫治療には、自家造血幹細胞移植療法やボルテゾミブなどの新規分子標的治療薬が導入されたが、HBV再活性化の症例報告やケースシリーズの報告から、一定のリスクがあることが明らかになった。HBV再活性化による肝障害が出現してから抗ウイルス薬を投与した場合には効果が十分でないことがある。そのため、厚生労働省ガイドラインに従い、治療前HBs抗原陽性例においては原則として抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)を行う。HBV既往感染例(HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においては、HBV-DNAモニタリングによる preemptive antiviral therapy を行う。



B型肝炎ウイルス(HBV)、再活性化、多発性骨髄腫

肝炎ウイルスキャリアに対する全身化学療法によりウイルス再活性化が起り、一部の症例では劇症肝炎から致死的な経過をたどることが報告されている。その大半がHBs抗原陽性例におけるB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化であった¹⁻³⁾。最近、HBs抗原陰性例においてもHBV再活性化肝炎が起りうるということが報告され、リスク分類を見直す必要性が出てきている⁴⁻⁷⁾。とくにリツキシマブ併用悪性リンパ腫治療中のリスクについてはエビデンスが構築されてきているが、多発性骨髄腫治療においても注意すべき合併症のひとつである⁸⁾。

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はきわめてまれである⁹⁾。癌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おり、肝硬変・肝癌への進展による予後への影響は十分解析されていない¹⁰⁾。多発性骨髄腫治療中のHCV再活性化のエビデンスは皆無であり、今後

の臨床研究の遂行に期待したい。

本稿では、癌化学療法中のHBV再活性化について概説し、その後、多発性骨髄腫治療中のHBV再活性化のエビデンスを中心にまとめ、その対策の重要性を論じたい。

癌化学療法中の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、一定期間を経て血中HBV-DNAも検出感度未満となる。何らかの介入がないかぎり、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(resolved infection)”または“治癒”と判断される。

しかし、HBVはHBs抗体(中和抗体)の出現後においても、肝や末梢血単核球内に微量ながら存在し¹¹⁾、癌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、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⁷⁾。

- ① 多くは癌化学療法・免疫抑制療法が終了した後肝臓が発症する。ただし、HBs抗原陽性例のうちウイルス量が多い症例においては、癌化学療法後早期に肝臓が発症する場合がある。
- ② 肝臓の発症に先行して、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再活性化は起こりうる。

癌化学療法中のHBV再活性化のリスク

HBV再活性化のリスクは、HBVの増殖と宿主の免疫反応のバランスに依存している。すなわち、治療前の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異なる。前者のHBV感染状態を示すマーカーとしてはHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体に加えて、HBV-DNA量が関連すると報告されている^{3,6,12,13)}。後者の治療に伴う免疫抑制の強さとしては、ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植(自家<同種)、悪性リンパ腫であること、などが報告されてきた^{5-7,14)}。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ治療におけるHBV再活性化に関与する因子として、男性であること、治療前HBs抗体陰性であることが関与することが報告されているが、多発性骨髄腫治療に特有なリスク因子の報告は知られていない。

多発性骨髄腫治療におけるHBV再活性化のエビデンス

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きた¹⁵⁻¹⁷⁾。詳細は他稿に譲るが、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治療として確立しており、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¹⁷⁾。

また、多発性骨髄腫に対する新規分子標的治療薬のプロテオソーム阻害剤(ボルテゾミブ)治療後に、既往感染例からのHBV再活性化が報告されている⁸⁾。以下に、HBs抗原陽性例および既往感染からのHBV再活性化に分けて、おもなエビデンスをまとめてみた。

1. HBs抗原陽性例におけるおもなエビデンス

Myaらは、2001年1月から2008年12月までにシンガポールの単施設で診断した、HBs抗原陽性の未治療多発性骨髄腫15例を対象とし、造血幹細胞移植療法を含めた治療後のHBV再活性化に関するレトロスペクティブ研究を報告した¹⁸⁾。観察期間中央値は2.8年で、15例中3例がHBV再活性化肝臓を発症したが、いずれも抗ウイルス薬(ラミブジン)予防投与例であり、自家造血幹細胞移植後であった。肝臓発症時期は移植後3カ月、5カ月、および3年であり、前者2例は移植後サリドマイド維持療法中であった。移植後3年時に発症した症例は、再発性骨髄腫に対しサルベージ治療としてボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法後4カ月であった。3例中1例は劇症肝臓で死亡した。

2. HBV既往感染例におけるおもなエビデンス

Endoらは、1996年3月から1999年9月までに日本の単施設で施行した自家末梢血幹細胞移植47例を対象とし、HBV関連マーカーの推移を検討したレトロスペクティブ研究を報告した¹⁵⁾。47例のうち25例は、非Hodgkinリンパ腫、13例は多発性骨髄腫で、そのほかに乳癌3例、Hodgkinリンパ腫2例、急性骨髄性白血病2例、卵巣癌1例、鼻咽頭癌1例であった。また、47例中24例が治療前HBs抗原陰性かつHBs抗体陽性であり、そのうち13例においてHBc抗体を測定し、12例が陽性であった。

HBV既往感染24例中3例において、自家末梢血幹細胞移植後にHBs抗原が陽性となり、B型肝炎を発症し、かつ3例全例が多発性骨髄腫であった。肝臓発症時期は移植後1.8年、1.5年、1.1年

であり、うち2例は移植後MP(メルファラン+ブレドニゾン)療法および長期間のステロイド投与中の発症であった。保存検体による検討では、3例中2例の移植前HBV-DNAはPCR法で検出感度未満であった。

Uhmらは、1996年3月から2005年12月までに韓国の単施設で施行した自家造血細胞移植141例を対象とし、HBV関連マーカーの推移を検討したレトロスペクティブ研究を報告した¹⁶⁾。141例中12例は治療前HBs抗原陽性例、残り129例中120例がHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性であった(うちHBc抗体陽性は72例)。移植後の観察期間中央値は38.6カ月(範囲:1.7~113.9カ月)で、129例中7例(5%)においてHBs抗原陽転化が認められた。7例中6例が多発性骨髄腫であり、うち5例が肝障害を認めた。移植後から肝炎発症までの期間中央値は10カ月(範囲:4~17カ月)であった。HBs抗原陽転化に対しラミブジン100 mg/dayが奏効した。また、HBs抗原陽転化に寄与するリスク因子として、多発性骨髄腫であることが多変量解析によって示された(Relative risk 12.154, 95%CI: 1.414-104.493, $p=0.005$)。

Borentainらは、2003年11月から2005年12月までにフランスの単施設で発症したHBV既往感染例における再活性化についてレトロスペクティブ研究を報告した¹⁹⁾。84例のHBV既往感染例のうち7例が再活性化肝炎(ALT \geq 100 IU/mLかつHBV-DNA上昇)を認め、うち4例はリツキシマブ投与例、残り3例は造血細胞移植例であった。造血細胞移植施行3例のうち、1例は多発性骨髄腫であった。54歳男性の多発性骨髄腫例で、治療前HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性例であった。また、当症例の保存検体を用いて治療前のHBV-DNAを測定したところ、検出感度以上であり、治療前occult HBV infectionの状態であった。再活性化肝炎に対しラミブジン治療を開始したが、劇症肝炎で死亡した。

Yoshidaらは、2006年1月から2009年7月までに日本の単施設で新規に診断した61例の症候性骨髄腫を対象とし、月1回のHBV-DNAモニタリングの有用性をプロスペクティブに検討した¹⁷⁾。全例においてスクリーニング検査でHBs抗

原、HBc抗体、HBs抗体を測定し、いずれか陽性の場合にはHBV-DNAを追加測定した。治療前HBs抗原陽性例は1例で、抗ウイルス薬の予防投与を行った。15例はHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性であり、治療中および治療完了後、すくなくとも1年間はHBV-DNAモニタリング(月1回)を施行した。残りの45例はすべてのマーカーが陰性であった。HBV-DNAモニタリングを施行した15例中1例が再活性化を認め、肝炎を発症していない時点で抗ウイルス薬の開始が可能であった。当症例は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定量検査は測定感度未満であり、“既往感染”の状態であった。大量メルファラン併用自家末梢血幹細胞移植後10カ月の時点でHBV-DNAは1.8未満であるが、増幅シグナル陽性となり、翌月には2.3Log copies/mLと上昇し、“再活性化”と診断した。その時点でHBV血清マーカー(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体)はいずれも陰性であり、ただちに抗ウイルス薬(エンテカビル)を開始したところ、HBV-DNAは翌月より検出感度未満となり、肝機能障害は認めていない(図1)。なお、当症例においては再活性化前にRCCおよびPCの輸血歴を有していたが、遡及調査により輸血後肝炎は否定された。

HBV再活性化への対策

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、対策として十分ではない(劇症肝炎に至り死亡する)可能性がある。Yeoらは32例のHBV再活性化肝炎に対し、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%)は全身化学療法を中止あるいは中断せざるをえなかったと報告した²⁾。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、肝炎が発症する前に抗ウイルス薬を開始する必要がある。現時点での対策として、①抗ウイルス薬の予防投与“prophylaxis”、②肝炎に先行するHBV-DNA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 antiviral ther-