

臨床報告

当院における B 型肝炎ウイルス再活性化についての検討

那佐 萌¹⁾ 白井 洋紀¹⁾ 大嶋 文子¹⁾
宮本 藍¹⁾ 光吉 里沙¹⁾ 下村 恵子¹⁾
大西 重樹¹⁾ 浦田 洋二^{1), 2)}

1) 京都第一赤十字病院 検査部
2) 同 病理診断部

The research of hepatitis B virus re-activation in our hospital

Moe Nasa¹⁾ Hiroki Shirai¹⁾ Fumiko Oshima¹⁾ Ai Miyamoto¹⁾ Risa Mitsuyoshi¹⁾
Keiko Shimomura¹⁾ Shigeki Onishi¹⁾ Yoji Urata^{1), 2)}

1) *Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*
2) *Department of Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

要 旨

【目的】 当院での B 型肝炎ウイルス（以下 HBV）再活性化の現状について把握するために調査した。

【方法】 2014 年 6 月～2018 年 2 月の間に HBV 再活性化をみとめた患者を対象とし、免疫抑制・化学療法の有無、再活性化後の経過などを調査した。

【結果】 HBV 核酸定量検査を行った 1,490 例（単回測定を除く）のうち、HBV 再活性化をきたした症例は 11 例であり、全て免疫抑制・化学療法中であった。主な薬剤については Rituximab・Cyclophosphamide・Doxorubicin・Vincristine・Prednisolone（PSL）（以下 R-CHOP 療法）が 6 例、PSL 単独が 2 例、Abatacept・PSL が 1 例、Capecitabine・Lapatinib が 1 例、Fluorouracil・Epirubicin・Cyclophosphamide・Docetaxel（以下 FEC・DOC 療法）が 1 例であった。すべての症例で肝炎の発症や増悪はみられなかった。

【結論】 R-CHOP 療法、PSL による再活性化は過去にも報告があった。しかし、Capecitabine・Lapatinib や FEC・DOC 療法による HBV 再活性化はガイドラインでも注意喚起されておらず、私たちが検索した範囲では報告もみとめない。従って、いかなる化学療法であっても再活性化がおこる可能性に対する注意が必要だと考える。

Key words : B 型肝炎ウイルス, HBV 再活性化, がん化学療法

【緒 言】

我が国の B 型肝炎ウイルス（以下 HBV）の感染率は約 1% である。出生時ないし乳幼児期において HBV に感染すると、9 割以上の症例は持続感染に移行し、そのうち 9 割は非活動性キャリアとなり病態は安定化し、一部の症例では HBs 抗原が消失し HBs 抗体が出現し既往感染となる。また、成人に達してからの感染では、感染後早期に免疫応答が起り、急性肝炎後にウイルスが排除され、肝炎が沈静化するのが一般的である¹⁾。

しかし、HBV キャリアや既往感染者では、寛解状態であっても肝細胞内に 2 本鎖閉鎖環状 DNA の形で存在し続けるため、免疫抑制・化学療法を受けるとウイルスの再増殖を引き起し、肝炎を発症する可能性がある。これを HBV 再活性化という¹⁾。特に既往感染者における HBV 再活性化は「de novo B 型肝炎」といわれ、急性肝炎に比べて劇症化しやすく（27% 対 7%）、死亡率が高い（100% 対 44%）ことが報告されている²⁾。さらに、肝炎の発症が悪性腫瘍などの原疾患の治療を困難にするため、その発症を防ぐことが重要である。

再活性化の対策については免疫抑制・化学療法による B 型肝炎の対策ガイドラインで定められており、HBV 核酸定量測定によるモニタリングが利用されている¹⁾。今回、当院で HBV 再活性化をみとめた症例の基礎疾患や治療法、その後の経過について検討した。

【対象と方法】

2014 年 6 月から 2018 年 2 月までの 3 年 8 か月間に HBV 核酸定量測定を 2 回以上実施した患者 1,490 例の HBV 核酸定量測定を後方視的に調査し、再活性化をきたした症例を対象とした。今回、再活性化の基準を検出感度未満から陽転化したもの (20IU/mL 以上) とした¹⁾ (図 1)。さらに再活性化例に対して、基礎疾患、免疫抑制・化学療法の種類や再活性化後の経過を調査した。HBV 核酸定量測定は TaqMan HBV 「オート」v2.0 を使って、TaqMan 「オート」B システムを用いて Real time PCR 法で測定した。

あった (表 1)。基礎疾患としてはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (以下 DLBCL) 3 例, 胃 DLBCL 2 例, 乳がん 2 例, ホジキンリンパ腫 1 例, 関節リウマチ 1 例, 形質細胞腫 1 例, ネフローゼ症候群 1 例であった。

11 例の使用薬剤や治療法については、Rituximab・Cyclophosphamide・Doxorubicin・Vincristine・Prednisolone (PSL) の併用療法 (以下 R-CHOP 療法) が 6 例, Abatacept+PSL が 1 例, PSL 単独が 2 例, Capecitabine・Lapatinib が 1 例, Fluorouracil・Epirubicin・Cyclophosphamide・Docetaxel の併用療法 (以下 FEC・DOC 療法) が 1 例であった。

再活性化後の経過は、10 例で核酸アナログによる治療として Entecavir が開始され、1 例は終末期のため対症療法のみによる経過観察となった。2018 年 11 月の時点では HBV 再活性化を認めた 11 例で肝炎の再燃や増悪はなく、再活性化による死亡例はみとめられなかった。

【結 果】

HBV 再活性化の基準を満たした症例は 11 例で

【考 察】

Rituximab による HBV 再活性化は多くの報告

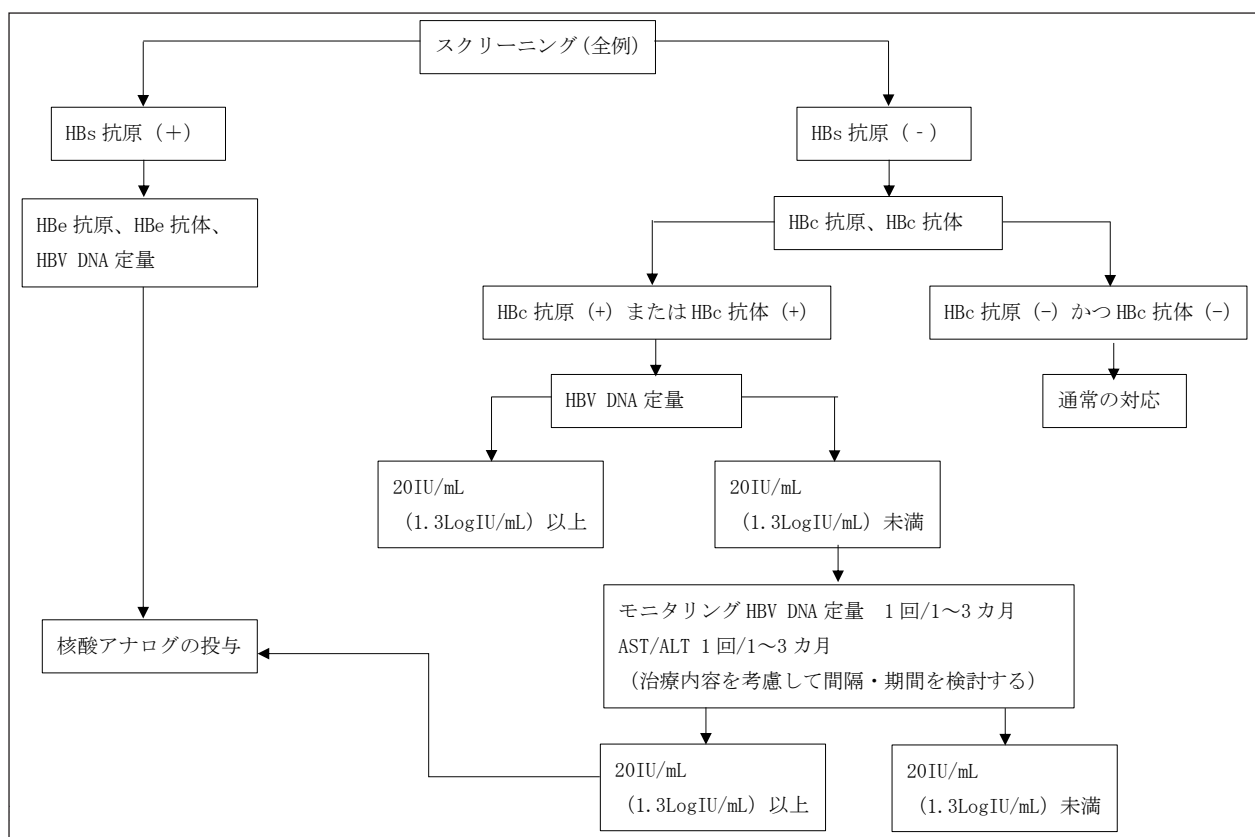


図 1 免疫抑制・化学療法中により発症する B 型肝炎の対策ガイドライン (抜粋)

免疫抑制・化学療法前に全例に対して、キャリアおよび既往感染のスクリーニングを行い、キャリアの場合は肝臓専門医にコンサルトし核酸アナログの治療を、既往感染者の場合は定期的に HBV 核酸定量検査を行い、HBV DNA 量のモニタリングを行っていく。

表 1 免疫抑制・化学療法中に HBV 再活性化をみとめた症例 (n=11)

性別	年齢	診療科	基礎疾患	化学療法	感染状態	その後の治療
男性	84	血液内科	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicin +Vincristine+Prednisolone	キャリア	経過観察
女性	87	血液内科	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicin +Vincristine+Prednisolone	既往感染	Entecavir 開始
女性	90	血液内科	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicin +Vincristine+Prednisolone	既往感染	Entecavir 開始
男性	75	血液内科	胃びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicin +Vincristine+Prednisolone	キャリア	Entecavir 開始
男性	73	血液内科	胃びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicin +Vincristine+Prednisolone	既往感染	Entecavir 再開
男性	47	血液内科	ホジキンリンパ腫	Rituximab+Cyclophosphamide+ Doxorubicin +Vincristine+Prednisolone	キャリア	Entecavir 開始
男性	74	リウマチ内科	形質細胞腫	Prednisolone	キャリア	Entecavir 開始
男性	85	リウマチ内科	関節リウマチ	Abatacept+Prednisolone	既往感染	Entecavir 開始
女性	78	乳腺外科	乳がん	Capecitabine+Lapatinib	既往感染	Entecavir 開始
女性	74	乳腺外科	乳がん	Fluorouracil+Epirubicin +Cyclophosphamide+Docetaxel	キャリア	Entecavir 再開
男性	76	腎臓内科	ネフローゼ症候群	Prednisolone	既往感染	Entecavir 開始

再活性化後の経過は、10 例で核酸アナログによる治療として Entecavir が開始され、1 例は終末期のため対症療法となった。

がある³⁾。当院でも Rituximab を含むプロトコールにおいて再活性化例が最も多く、免疫抑制・化学療法中に再活性化した症例 11 例中 6 例が該当した。また、Abatacept や PSL 単独でも再活性化のリスクがあることが知られており⁴⁾、これらの薬剤についてはガイドライン上で B 型肝炎ウイルスの再活性化について注意喚起されている¹⁾。一方で、Capecitabine・Lapatinib または FEC・DOC 療法による再活性化事例はガイドラインには記載はされておらず、Pub Med 及び医中誌を検索した範囲では報告されていない⁵⁾。これは、たとえ HBV 再活性化の報告がなくても、免疫抑制・化学療法を行う際には再活性化のリスクに注意する必要があることを意味している。

今回の調査では HBV 再活性化例に対して、ほぼ全例で核酸アナログが投与されており、肝炎の発症はみられなかった。HBV 再活性化の対策については免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎の対策ガイドラインが公表されている (図 1)。ガイドラインでは免疫抑制・化学療法前にキャリアおよび既往感染のスクリーニングを行い、キャリアの場合は肝臓専門医にコンサルトし、既往感染者の場合は定期的に HBV 核酸定量検査を行い、モニタリングを行っていくことが推奨されている。HBV 再活性化による肝炎を未然に防ぐためには、ガイドラインに沿った対応が重要だと考える。

【結 語】

当院における HBV 再活性化例では、核酸アナログの治療が開始されたためすべての症例で肝炎の発症には至らなかった。HBV 再活性化による肝炎を未然に防ぐために、ガイドラインに沿った運用が重要だと考える。

今回の調査で HBV 再活性化例を認めた免疫抑制・化学療法の中で、Rituximab や Abatacept, PSL 単独での再活性化はガイドライン上で注意喚起されている。一方で Capecitabine・Lapatinib または FEC・DOC 療法による再活性化事例は現在まで報告がない。このことから HBV 再活性化の報告の有無に関わらず、免疫抑制・化学療法を行う際には再活性化のリスクに注意する必要があると考えた。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

【文 献】

- 1) 日本肝臓学会. B 型肝炎診療ガイドライン (第 3 版). 2018 年 8 月
- 2) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 2008 ; 47 : e52-e56

- 3) Kusumoto S, Arcaini L, Hong X, et al :
Monitoring of hepatitis B virus (HBV) DNA
and risk of HBV reactivation in B-cell
lymphoma : a prospective observational study.
Clin Infect Dis. 2015 ; 61 : 719-29
- 4) 持田智. 免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬による B 型
肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立
全体研究. 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) 「免疫抑制薬, 抗悪
性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の
実態解明と対策法の確立」班 平成 23 年度報告
書.
- 5) W H Y Ling, P P Soe, A S L Pang, et al : Hepatitis
B virus reactivation risk varies with different
chemotherapy regimens commonly used in
solid tumours : Bretish Journal of Cancer.
2013 ; 108 : 1931-1935