

原 著

当院における過去3年間の免疫抑制・ 化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態

岡山赤十字病院 肝臓内科¹⁾, 膠原病・リウマチ内科²⁾, 血液内科³⁾

小橋 春彦¹⁾, 歳森 淳一¹⁾, 小山 芳伸²⁾, 藤井総一郎³⁾,
竹内 誠³⁾

(平成30年9月1日受稿)

要 旨

当院における過去3年間の免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化を検討した。2015年1月～2017年12月に抗癌剤プロトコルに登録された2,105例(固形癌1,848例, 血液腫瘍257例), 自己免疫疾患に対して免疫抑制剤を投与された845例, 計2,950例中7例(0.24%)でHBV再活性化を認めた。1例はHBs抗原陽性, 6例は既往感染例だった。抗癌剤2,105例中HBV再活性化は2例で, いずれも悪性リンパ腫(R-CHOP リツキシマブ, シクロフォスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン)だった。自己免疫疾患845例中5例でHBV再活性化を認め, 関節リウマチ3例(アバタセプト, サラゾスルファピリジン, メトトレキサート), 強皮症1例(シクロフォスファミド), 膿疱性乾癬1例(セクキヌマブ)だった。7例とも核酸アナログ投与により再活性化に伴う肝炎の発生は予防された。

Key words : HBV reactivation, de novo hepatitis B, chemotherapy, immunosuppressive therapy

緒 言

B型肝炎ウイルス(HBV)感染者のうちHBs抗原陽性・HBV DNA 低値の非活動期キャリアやHBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性の既往感染者において鎮静化していたHBVが急激に再増殖することをHBV再活性化と称する¹⁾。近年強力な免疫抑制・化学療法によってHBV再活性化が誘発され重症肝炎や劇症肝炎が発生する事例が多数報告されるようになり問題となっている。特に既往感染者におけるHBV再活性化による肝炎はde novo B型肝炎と呼ばれ, 重症化する危険性が高い。

HBV再活性化により肝炎が発生した場合, 原疾患に対する治療を中断せざるを得なくなるばかりか, 肝炎が重症化あるいは劇症化し死に至る場合もある。しかしどのような薬剤によってどの程度の頻度でHBV再活性化が起こっているかの実態は十分明らかにされていない。また最近ではこれ

までになかった新規の分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤が続々と登場しており, これら新規薬剤によるHBV再活性化も注目すべきと考えられる。そこで今回, 当院における直近の過去3年間に免疫抑制・化学療法を受けた症例におけるHBV再活性化の発生頻度, 予防対策, HBV再活性化が起こった事例の臨床経過について検討を行った。

対 象 と 方 法

本研究は後ろ向きコホート研究である。

(1)対象 対象1: 当院では内服抗癌剤単独以外の化学療法は電子カルテ上に定められた抗癌剤プロトコルに登録しなければ実施できないシステムとなっている。2015年1月から2017年12月までの3年間に抗癌剤プロトコルに登録され化学療法を実施した全症例を対象1とした。対象2: 2015年1月から2017年12月までの3年間に抗リウマチ薬・免疫抑制薬を投与されたりウマチ・膠原病・

自己免疫疾患の全症例を対象2とした。なお、ステロイド単独投与例は含めていない。

(2)方法：HBV再活性化の定義は①HBs抗原陽性例：HBV DNAが1.0LogIU/ml以上の上昇あるいはHBe抗原陰性から陽性化②既往感染例：HBs抗原の陽性化またはHBV DNAの陽性化とした²⁾。

当院では日本肝臓学会のB型肝炎再活性化予防ガイドライン¹⁾に準じた院内HBV再活性化予防マニュアルを作成しており、これに従って予防対策(定期的HBV DNAの測定、核酸アナログ製剤の投与)を行った。2018年8月末までに認められたHBV再活性化の発生頻度を、抗癌剤プロトコル別、抗癌剤の薬剤別、抗リウマチ薬・免疫抑制剤の薬剤別に算出した。この際、同一症例に1つの抗癌剤プロトコルを複数回実施した場合は1例として取り扱い、同一症例が複数の種類の抗癌剤プロトコルを実施した場合はそれぞれ別の症例として取り扱った。薬剤別の検討では同一症例に複数の薬剤を投与した場合は薬剤別にそれぞれ別の症例として取り扱った。HBV再活性化を認めた各症例の背景、臨床経過を検討した。

なお本研究は当院の医療倫理委員会に認可を得たうえで実施した。また開示すべきCOI関係にある企業などはない。

結 果

(1) 対象の背景

対象1：抗癌剤プロトコルに登録された症例はのべ2,105例(固形癌1,848, 血液腫瘍257), 疾患別の症例数は肺癌513, 乳癌276, 悪性リンパ腫257, 大腸癌239, 前立腺・膀胱・腎盂癌220, 胃癌148, 卵巣・卵管癌110, 肝癌104, 膵・十二指腸乳頭部癌96, 子宮癌37, 胆嚢胆管癌37, 食道・咽頭・声門癌29, 原発不明癌・腹膜癌等26, 胃・膵神経内分泌癌7, 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫6であった(図1)。使用されたプロトコルは203種類で、膀胱がんTHP膀胱内注入, 非ホジキンリンパ腫R-CHOP/CHOP, 肝がんTACE-1, 大腸がんXELOX, 肺癌DOC, 膵臓がんGEMなどが多く用いられていた(図1)。使用された抗癌剤は47種類で薬剤別の使用者数はのべ3,877例だった。使用者数が多かった上位20薬剤の症例数はカルボプラチン320, パクリタキセル241, シスプラチン231, シクロフォスファミド227, ゲムシタビン226, ピラルビシン184, ドセタキセル179, ベバシツマブ

173, ビンクリスチン170, オキサリプラチン167, リツキシマブ162, イリノテカン161, ドキソルビシン153, トラスツズマブ140, S-1 134, カペシタビン130, エピルビシン102, ナブパクリタキセル100, ペメトレキセド85, フルオロウラシル(5-FU)81であった(図2)。

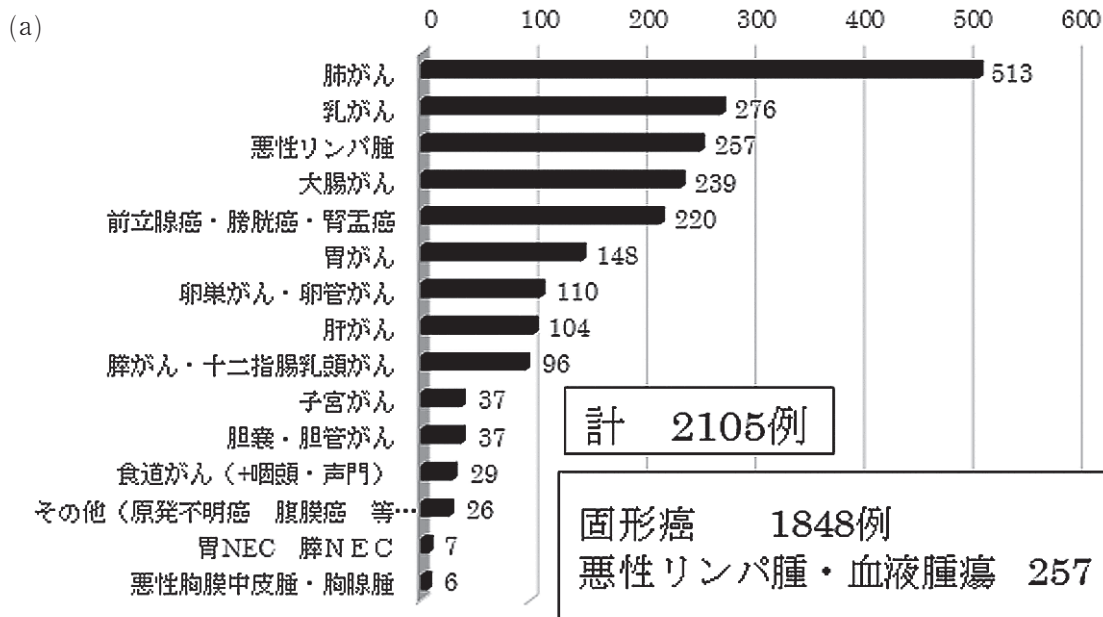
対象2：リウマチ・膠原病・自己免疫疾患の症例数はのべ845例であった。疾患別では関節リウマチが477例と半数以上(56%)を占めていた。その他には多種多様な疾患が少数ずつ含まれていた(図3)。使用された薬剤別の症例数は、抗リウマチ薬：メトトレキセート304, サラゾスルファピリジン106, 免疫抑制薬：シクロスポリン92, アザチオプリン90, タクロリムス72, シクロフォスファミド52, 分子標的薬：トシリツマブ36, インフリキシマブ33, アバタセプト23, アダリムマブ19, エタネルセプト10, ゴリムマブ4, セルトリズマブ3, セクキヌマブ1であった(図3)。

(2) HBV再活性化の発生

2015年1月から2017年12月までに抗癌剤プロトコル登録2,105例, 免疫抑制療法を受けた845例, 合計2,950例のうち7例(0.24%)でHBV再活性化を認めた。1例はHBs抗原陽性非活動性キャリア, 6例はHBs抗原陰性既往感染例だった(表1)。疾患別では悪性リンパ腫2例, 関節リウマチ3例, 強皮症1例, 膿疱性乾癬1例だった。

(3) 抗癌剤プロトコル登録例2,105例中, HBV再活性化は2例に認められ, 1例はHBs抗原陽性非活動性キャリア, もう1例はHBV既往感染者だった。2例とも悪性リンパ腫で, いずれもR-CHOP(リツキシマブ, シクロフォスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン)施行例だった。疾患別の頻度は悪性リンパ腫257例中2例(0.8%)(表2)であった。悪性リンパ腫以外からのHBV再活性化は見られなかった。プロトコル別頻度としてはR-CHOP43例中2例で4.7%, 薬剤別頻度ではドキソルビシン153例中2例(1.3%), リツキシマブ162例中2例(1.2%), ビンクリスチン170例中2例(1.2%), シクロフォスファミド227例中2例(0.9%)であった。

(4) リウマチ・膠原病・自己免疫疾患からの発生率は845例中5例で発生率は0.6%だった。背景疾患別の症例数および出現頻度は, 膿疱性乾癬1例中1例(100%), 強皮症6例中1例(16.7%), 関



(b)

プロトコル名	症例数	プロトコル名	症例数	プロトコル名	症例数
肺がん—IP(ODDP+OPT-11)【SOLC】	12	乳がん—AC(ADM+CPA)	41	大腸がん—mFOLFIRI(1-LV+L-CHP+5-FU)	51
肺がん—CBDOCA+OPT-11	8	乳がん—DOO	12	大腸がん—mFOLFIRI(1-LV+L-CHP+5-FU)+BV	2
肺がん—OPT-11	7	乳がん—DOO+HER(1st)	7	大腸がん—mFOLFIRI(1-LV+L-CHP+5-FU)+C-mab	3
肺がん—EP(ODDP+ETP)	7	乳がん—DOO+HER(2nd)	7	大腸がん—mFOLFIRI(1-LV+L-CHP+5-FU)+C-mab	4
肺がん—CBDOCA+ETP	26	乳がん—weeklyPAC	14	大腸がん—FOLFIRI(1-LV+OPT-11+5-FU)+BV	4
肺がん—AMR	25	乳がん—weeklyPAC+HER(2nd)	14	大腸がん—FOLFIRI(1-LV+OPT-11+5-FU)+C-mab(1st)	2
肺がん—NGT	15	乳がん—weeklyPAC+HER(1st)	15	大腸がん—FOLFIRI(1-LV+OPT-11+5-FU)+C-mab(2nd)	4
肺がん—ODDP+ETP+RT	2	乳がん—weeklyPAC+HER(2nd)	15	大腸がん—OPT-11+C-mab(1st)	6
肺がん—sdtP-CDDP+ETP+RT	4	乳がん—TC(DOO+CPA)	38	大腸がん—OPT-11+C-mab(2nd)	1
肺がん—ODDP+VNR	19	乳がん—TC(DOO+CPA)+HER(1st)	1	大腸がん—C-mab(2nd)	39
肺がん—ODDP+GEM	5	乳がん—TC(DOO+CPA)+HER(2nd)	1	大腸がん—XELOX(XEL+L-CHP)+BV	55
肺がん—CBDOCA+GEM	17	乳がん—VNR+HER(2nd)	2	大腸がん—XELOX(XEL+L-CHP)+BV	39
肺がん—MTA	27	乳がん—GEM	3	大腸がん—IRIS(OPT-11+5-FU)	7
肺がん—MTA+BV	7	乳がん—GEM+HER(2nd)	1	大腸がん—FOLFIRI+P-mab	5
肺がん—ODDP+DOO	2	乳がん—nab-PAC	2	大腸がん—IRIS(OPT-11+5-FU)+BV	35
肺がん—DOO	48	乳がん—weeklyPAC+BV	23	大腸がん—S-1+L-CHP+BV	18
肺がん—DOO+BV	3	乳がん—Er-bulin	35	大腸がん—(症例限定)末梢mFOLFIRI	2
肺がん—CBDOCA+PAC+BV	9	乳がん—Eribulin+HER(経皮試験)1サイクル	1	大腸がん—P-mab	18
肺がん—CBDOCA+PAC	20	乳がん—Eribulin+HER(経皮試験)2サイクル	1	大腸がん—XELOX+BV	9
肺がん—weeklyPAC+CBDOCA(高齢者)	10	乳がん—Perjeta+HER(1サイクル目以降)	1	大腸がん—FOLFIRI(1-LV+OPT-11+5-FU)+RAM	1
肺がん—VNR	6	乳がん—Perjeta+HER(2サイクル目以降)	5	大腸がん—OPT-11+P-mab	2
肺がん—CARNAVAL(nab-PAC+CBDOCA+BV)	6	乳がん—Perjeta+HER+GEM(2サイクル目以降)	1	肝臓がん—TAOE-1	66
肺がん—gefitinib+BV	5	乳がん—Eribulin+HER(1サイクル目以降)	1	肝臓がん—TAOE-2	1
肺がん—CBDOCA+MTA+BV	3	乳がん—Eribulin+HER(2サイクル目以降)	6	肝臓がん—TAOE-3	18
肺がん—ODDP+DOO+RT	7	乳がん—Perjeta+HER(1サイクル目以降)	1	肝臓がん—TAOE-4	1
肺がん—CBDOCA+PAC+RT	12	乳がん—Perjeta+HER+weeklyPAC(1サイクル)	4	肝臓がん—low dose FF(5-FU+CDDP)	1
がん性髄膜炎—BLM	2	乳がん—Perjeta+HER+weeklyPAC(2サイクル)	4	肝臓がん—ODDP+GEM	20
がん性髄膜炎—MTX	20	乳がん—Perjeta+HER+Eribulin(2サイクル目以降)	1	肝臓がん—GEM	20
肺がん—nab-PAC+CBDOCA	2	乳がん—Perjeta+HER+VNR(1サイクル目以降)	1	肝臓がん—GEM	54
肺がん—高齢者 daily low-dose CBDOCA+RT	20	乳がん—Perjeta+HER+VNR(2サイクル目以降)	1	肝臓がん—S-1+GEM	6
肺がん—CBDOCA+S1	21	乳がん—Perjeta+HER+VNR(2サイクル目以降)	1	肝臓がん—FOLFIRI+DOO	9
肺がん—weekly nab-PTX(臨床試験限定)	6	乳がん—OPT-11	1	肝臓がん—nab-PAC+GEM	41
肺がん—weekly nab-PTX	10	乳がん—(JBR03-M05)—PTX+HER(1st)	1	肝臓がん—weeklyTC(PAC+CBDOCA)	40
肺がん—CBDOCA+VNR	1	乳がん—(JBR03-M05)—PTX+HER(2nd)	10	肝臓がん—dose denseTC(PAC+CBDOCA)	17
肺がん—ODDP+DOO	4	乳がん—weeklyPTX+HER(1st)	10	肝臓がん—weeklyTC(PAC+ODDP)	7
肺がん—CBDOCA+nab-PTX+RT(臨床試験限定)	1	乳がん—weeklyPTX+HER(2nd)	8	肝臓がん—weeklyTC(PAC+ODDP)	9
肺がん—(PF-05436365)—CBDOCA+PTX+治療	32	乳がん—ODDP+OPT-11	7	肝臓がん—OPT-11+CBDOCA	3
肺がん—Nivolumab	2	乳がん—S-1+DOO	18	肝臓がん—OPT-11	10
肺がん(治験)—MEDH738	2	乳がん—S-1+DOO	18	肝臓がん—GC(GEM+CBDOCA)	7
肺がん(治験)—MEDH738+Tremelimumab	1	乳がん—DOO	9	肝臓がん—GEM	9
肺がん(治験)—ODDP+MTA	1	乳がん—weeklyPAC	14	肝臓がん—DXL+GEM	4
肺がん—IP(ODDP+OPT-11)【NSCLC】	8	乳がん—XP(XEL+CDDP)+HER(1st)	8	肝臓がん—monthlyDOO(PAC+CBDOCA)	5
肺がん—ODDP+MTA	8	乳がん—XP(XEL+CDDP)+HER(2nd)	7	肝臓がん—monthlyDOO(PAC+CBDOCA)	5
肺がん—RAM+DTX	1	乳がん—XP(XEL+CDDP)	7	肝臓がん—IP(CBDOCA)腹腔内投与	1
肺がん—CBDOCA(AUC6)+MTA	2	乳がん—XP(XEL+CDDP)	7	肝臓がん—CPB(CBDOCA+PAC+BV)(1st)	1
肺がん—Ramucicolumab	19	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	肝臓がん—CPB(CBDOCA+PAC+BV)(2nd以降)	1
肺がん—Ramucicolumab(9サイクル)	10	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	肝臓がん—PTX(不可解凍)DOO(CBDOCA+DOO)	1
肺がん—CBDOCA(AUC6)+MTA	23	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	肝臓がん—PTX(不可解凍)DOO(CBDOCA+DOO)	1
肺がん—ODDP+MTA+BV	5	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	子宮体がん—DOO	8
肺がん—(症例限定)CBDOCA+GEM+BV(salva)	1	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	子宮体がん—IP(OFM+THP+CDDP)	2
悪性胸膜中皮腫—(炎・症例限定)VNR	1	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	絨毛上皮癌—MTX	2
P-COA	4	乳がん—XELOX(XEL+L-CHP)	21	子宮外妊娠—MTX	19

図1 抗癌剤プロトコル登録例
(a)疾患別の症例数 (b)プロトコル別の症例数

節リウマチ477例中3例(0.6%)だった。薬剤別発生頻度はセクキスマブ(抗IL-17阻害薬)1例中1例100%(膿疱性乾癬),アバタセプト(CTLA4製剤)23例中1例4.4%(関節リウマチ),シクロフォスファミド52例中1例1.9%(強皮症),サラゾスルファピリジン106例中1例0.9%(関節リウマチ),メトトレキサート304例中1例0.3%(関節リウマチ)だった(表2)。

(5) HBV再活性化後の対策と経過:7例ともHBV再活性化と診断後,速やかに核酸アナログを開始し,肝炎・肝機能異常発生例は予防されていた。7例のうち3例を提示する。症例1は60歳男でHBs抗原陽性HBV DNA 2.4LogIU/mlの非活動性キャリア。エンテカビル開始後に悪性リンパ腫に対してR-CHOPを2コース行い,終了後12か月までエンテカビルを継続した。R-CHOP終了18

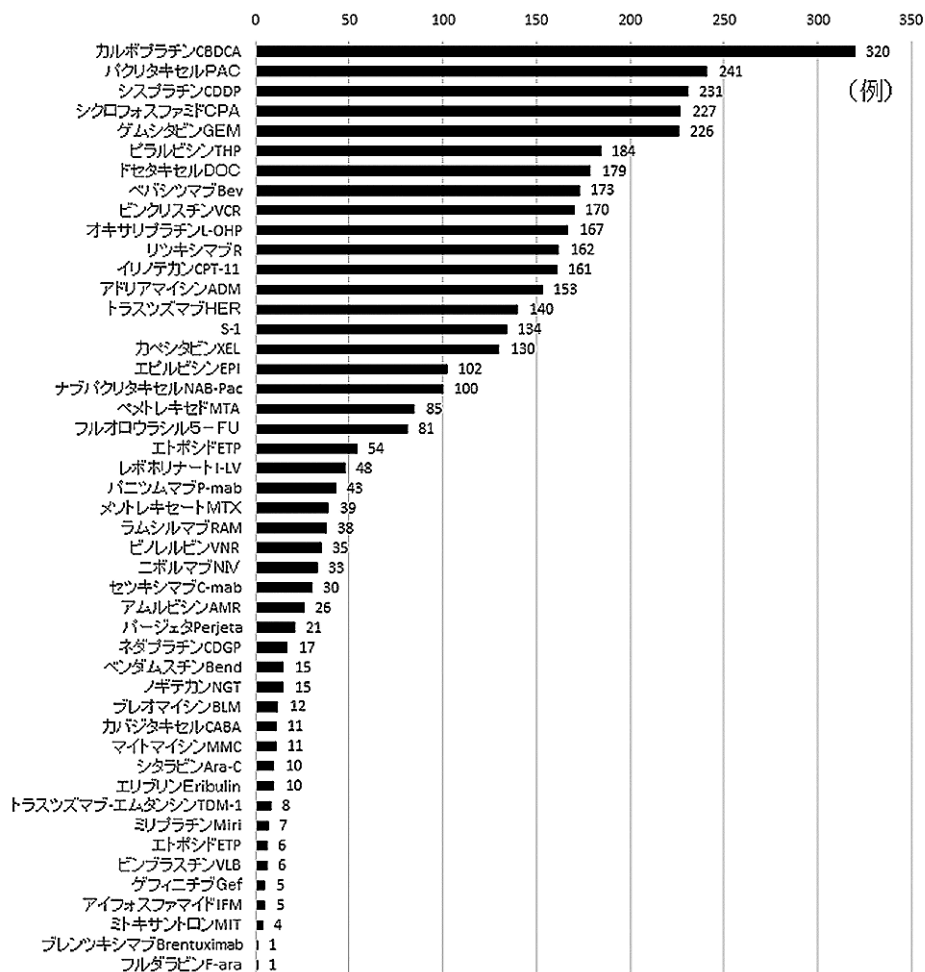


図2 抗癌剤・薬剤別の症例数

か月後、エンテカビル終了6か月後にHBV DNAが再出現し4.6LogIU/mlまで上昇したためエンテカビルを再開した。症例2は58歳男性でHBV既往感染例。主治医の判断でエンテカビル投与を開始した後に小腸悪性リンパ腫に対するR-CHOPを開始。R-CHOP終了13か月後にエンテカビルを中止したが、その10か月後にHBV DNAが出現しエンテカビルを再開した。症例3は78歳女性でHBV既往感染例。関節リウマチに対しベタメタゾンとエタネルセプト併用を開始。5か月後にアバタセプトに変更。その2か月後にHBV DNA出現を認めエンテカビルを開始。その後テノホビルに変更した。3例とも核酸アナログにより肝炎発生は予防された(図4)。

考 察

近年強力な免疫抑制・化学療法の登場によりHBV再活性化とそれによる重症肝炎の発症例が増加しており重大な問題となっている。厚生労働

省の全国調査では2004年以降HBV再活性化による劇症肝炎が増加しており、そのうちの多数が悪性リンパ腫、ほとんどがリツキシマブ投与例と分かった³⁾。これを契機に免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化を予防するためのガイドラインが作成され⁴⁾、その後も更新が重ねられている¹⁾。

今回の調査の結果、2015年1月～2017年12月の間に当院で免疫抑制・化学療法を行った2,950例のうち7例でHBV再活性化を認めた(表2)。疾患別では膿疱性乾癬1例中1例、強皮症6例中1例、悪性リンパ腫257例中2例、関節リウマチ477例中3例であった。

悪性腫瘍におけるHBV再活性化の報告として、既報では悪性リンパ腫に対するリツキシマブ投与によるHBV再活性化の発生率は1.5年間で8.3%と報告されている⁵⁾。また固形癌におけるHBV再活性化の頻度は0.3%と低率だがドキソルビシン投与例では1.4%であり、殺細胞性の抗癌剤とステロイドの併用は注意が必要とされている⁶⁾。

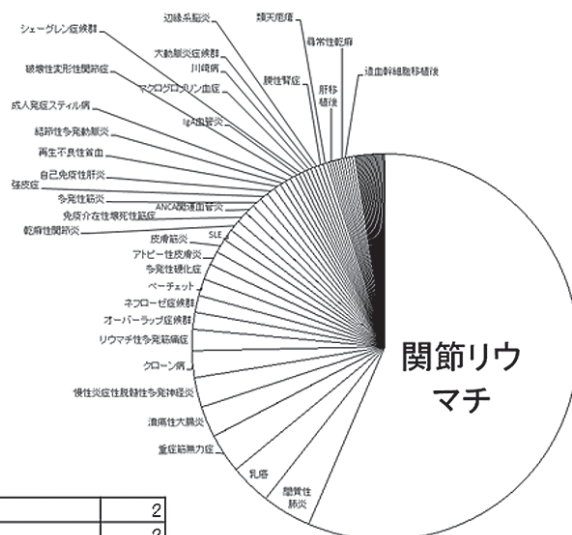
(a)

のべ
845例

関節リウマチ	477
間質性肺炎	35
乳癌	29
重症筋無力症	28
潰瘍性大腸炎	22
慢性炎症性脱髄性多発神経炎	21
クローン病	19
リウマチ性多発筋痛症	15
オーバーラップ症候群	12
ネフローゼ症候群	12
ベーチェット	12
多発性硬化症	11
アトピー性皮膚炎	10
皮膚筋炎	10
SLE	8
乾癬性関節炎	8
免疫介在性壊死性筋症	8
ANCA関連血管炎	7
多発性筋炎	7
強皮症	6
自己免疫性肝炎	6
再生不良性貧血	5
結節性多発動脈炎	4
成人発症スティル病	4
破壊性変形性関節症	4
IgA血管炎	3
シェーグレン症候群	3
マクログロブリン血症	3
川崎病	3
大動脈炎症候群	3
辺縁系脳炎	3
膜性腎症	3
類天疱瘡	3

RS3PE症候群	2
肝移植後	2
筋萎縮性側索硬化症(ALS)	2
顕微鏡的多発血管炎	2
骨髄異形成症候群	2
尋常性乾癬	2
造血幹細胞移植後	2
体軸性脊椎炎	2
天疱瘡	2
破壊性骨粗鬆症	2
HTLV-1 関連脊髄症	1
NMDA受容体抗体脳炎	1
POEMS症候群	1
TAFRO症候群	1
ウェジェナー肉芽腫症	1
悪性リンパ腫	1
悪性関節リウマチ	1

急速進行性糸球体腎炎	1
橋本脳症	1
原発性硬化性胆管炎	1
後天性血友病	1
掌蹠膿疱症	1
掌蹠膿疱症性骨関節炎	1
神経線維腫症	1
赤芽球ろう	1
多関節炎(PD-L1抗体誘発性)	1
多発血管炎性肉芽腫症	1
多発神経炎	1
多発脳神経麻痺	1
膿胞性乾癬	1
瘻性斜頸	1



(b)

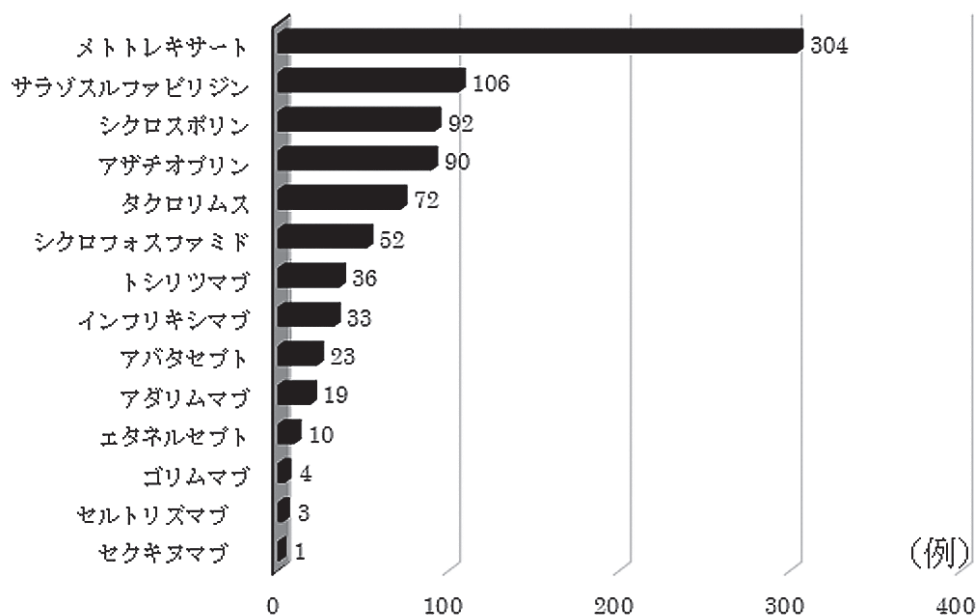


図3 リウマチ・膠原病・自己免疫疾患

(a)疾患別の症例数 (b)抗リウマチ薬・免疫抑制剤の薬剤別の症例数

表1 免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化を認めた症例

元の状態	症例	背景疾患	起因薬剤	転帰
HBs 抗原 (+) HBV キャリア	1	悪性リンパ腫	R-CHOP (リツキシマブ, シクロフォスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, PSL)	抗ウイルス剤で肝炎を予防できた
	2	悪性リンパ腫	R-CHOP (同上)	
HBs 抗原 (-)	3	関節リウマチ	アバタセプト	
HBc 抗体 (+)	4	関節リウマチ	サラゾスルファピリジン	
or HBs 抗体 (+)	5	関節リウマチ	メトトレキサート, PSL	
HBV 既往感染	6	強皮症	シクロフォスファミド, PSL	
	7	膿疱性乾癬	セクキヌマブ	

表2 免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化の発生頻度

		総数 (人)	HBV 再活性化 (人)	出現頻度 (%)
疾患別	膿疱性乾癬	1	1	100
	強皮症	6	1	16.7
	悪性リンパ腫	257	2	0.8
	関節リウマチ	477	3	0.6
薬剤別 (化学療法剤)	ドキソルビシン	153	2	1.3
	リツキシマブ (抗 CD20抗体)	162	2	1.2
	ビンクリスチン	170	2	1.2
	シクロフォスファミド	227	2	0.9
プロトコール別	R-CHOP	43	2	4.7
薬剤別 (免疫抑制剤)	セクキヌマブ (IL-17A 阻害薬)	1	1	100
	アバタセプト (CTLA4製剤)	23	1	4.4
	シクロフォスファミド	52	1	1.9
	サラゾスルファピリジン	106	1	0.9
	メトトレキサート	304	1	0.3

今回の調査では2,105例中 2 例に HBV 再活性化を認め、いずれも悪性リンパ腫 R-CHOP 症例だった。リツキシマブ162例中の 2 例 (1.2%), R-CHOP 43例中の 2 例 (4.7%) にあたり、抗 CD20抗体であるリツキシマブは特に高リスク薬剤であることが確認された。今回の調査では固形癌からの HBV 再活性化症例は見られなかった。

関節リウマチや膠原病に対する免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化の発現頻度は文献によれば6 か月で3.2% と報告されている⁷⁾。他の報告では関節リウマチ患者における HBV 既往感染か

らの HBV 再活性化率は8.2% で、特に生物学的製剤を投与した場合は16% (リツキシマブ100%, アバタセプト40%, エタネルセプト20%, アダリムマブ11%, インフリキシマブ6%) と高率であることが示されている⁸⁾。今回の検討では関節リウマチ (アバタセプト, メトトレキサート, サラゾスルファピリジン), 強皮症 (シクロフォスファミド), 膿疱性乾癬 (セクキヌマブ) で HBV 再活性化を認めた。最も注目すべきは膿疱性乾癬の症例 (症例 7) で、偶然と考えられるがセクキヌマブ投与 1 例中 1 例, 100% の発生率であった。セク

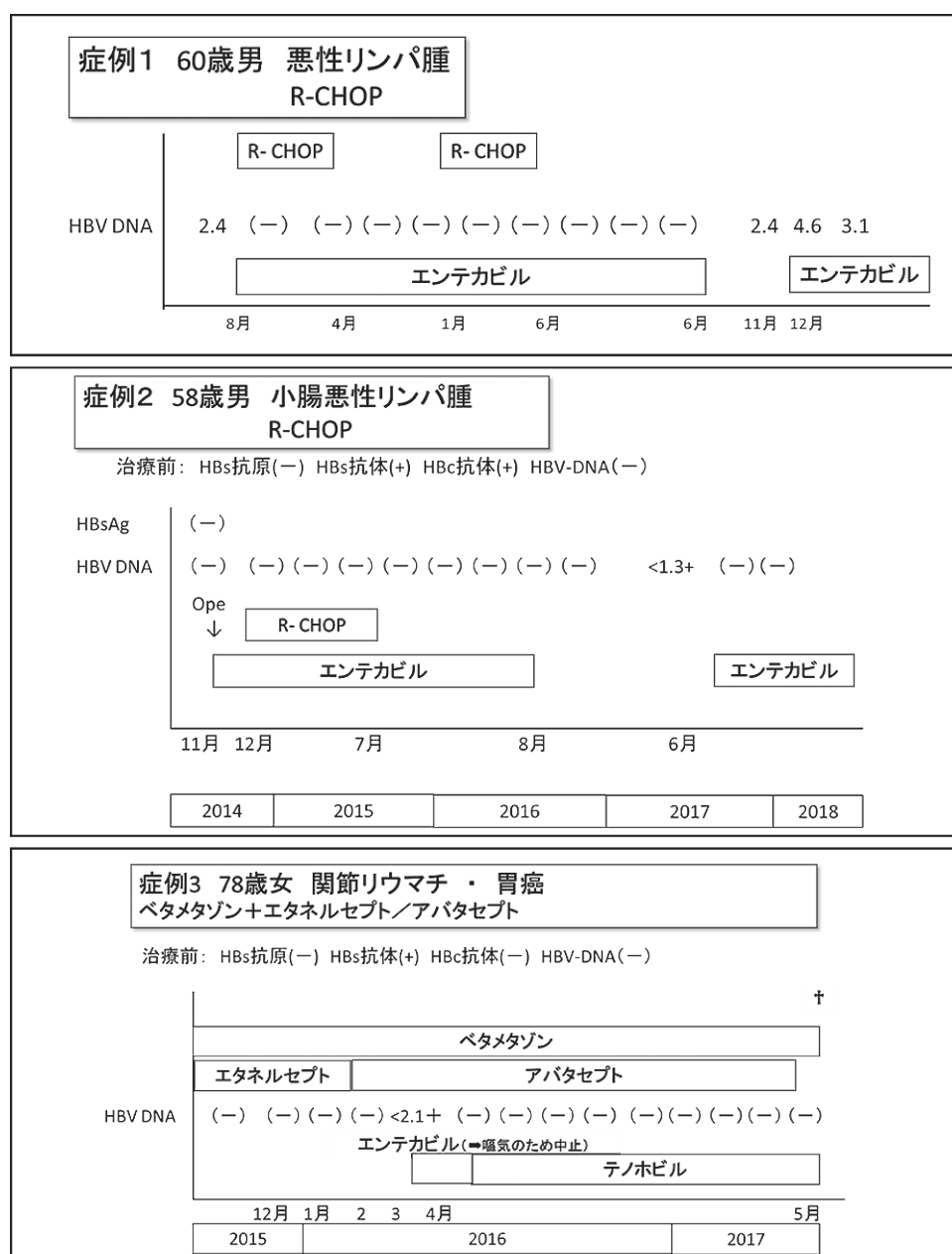


図4 HBV再活性化を認めた症例のうち症例1, 2, 3の経過

キヌマブは最近登場した新しい機序の薬剤（抗IL-17阻害薬）で、今後嚴重に注意する必要があると考えられる。

当院では電子カルテに抗癌剤プロトコールが組み込まれ、適正治療が担保されるとともに、HBs抗原・抗体・HBc抗体の測定を促すアラートが掲示される。またガイドラインに準拠したHBV再活性化予防マニュアルを定めておりHBV DNAが陽性となった場合には肝臓内科へ紹介される流れとなっている。今回認められたHBV再活性化例はいずれもHBV DNAの陽性化を早期に発見し、核酸アナログ予防投与により肝炎発生を予防

することができた。またHBs抗原陽性例からのHBV再活性化が少なかったのはHBs抗原陽性非活動性キャリアに免疫抑制化学療法を実施する場合に予防的に核酸アナログ製剤の投与が励行されていた結果と推測される。

結 論

HBV再活性化は悪性腫瘍2,105例中2例（悪性リンパ腫257例中2例、リツキシマブ投与129例中2例）、DMARDs・免疫抑制剤を投与されたリウマチ・膠原病・自己免疫疾患症例延べ845例中5例で認められた。HBV再活性化予防ガイドライン

に従って対策することにより HBV 再活性化による肝炎発生を全例で予防することができた。

文 献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン（第3版）77—86, http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3_Sep13.pdf, 2017.
- 2) 池田公史：B型肝炎ウイルス再活性化への予防的対策. 臨床消化器内科 **31**(7)：804—808, 2016.
- 3) Oketani M, Ido A, et al：Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan：Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol. Res.* **43**(2)：97—105, 2013.
- 4) 坪内博仁, 熊田博光, 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**(1)：38—42, 2009.
- 5) Kusumoto S, Tanaka Y, 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.* **61**(5)：719—729, 2015.
- 6) Ling WH, Soe PP, et al：Hepatitis B virus reactivation risk varies with different chemotherapy regimens commonly used in solid tumours. *Br. J. Cancer* **108**(10)：1931—1935, 2013.
- 7) Mochida S, Nakao M, et al：Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J. Gastroenterol.* **51**(10)：99—1010, 2016.
- 8) Urata Y, Uesato R, et al：Prevalence of Reactivation of Hepatitis B Virus DNA Replication in Rheumatoid Arthritis Patients. DNA Replication-Current Advances (Seligman H, ed.), 587—594, INTECH, Croatia, 2011.

<Abstract>

A study of hepatitis B virus (HBV) reactivation associated with immunosuppression/chemotherapy at our hospital, 2015-2017

Haruhiko Kobashi¹⁾, Junichi Toshimori¹⁾, Yoshinobu Koyama²⁾, Soichiro Fujii³⁾ and Makoto Takeuchi³⁾

¹⁾Department of Hepatology, ²⁾Department of Rheumatology, ³⁾Department of Hematology,
Japanese Red Cross Okayama Hospital

Here, we investigated hepatitis B virus (HBV) reactivation associated with immunosuppression/chemotherapy at our hospital over the past 3 years. Between January 2015 and December 2017, HBV reactivation was observed in 7 of 2,950 patients (0.24%), including 2,105 patients (1,848 with solid cancer and 257 with hematological malignancy) enrolled in an anticancer drug protocol and 845 patients administered immunosuppressants for autoimmune diseases. One patient was hepatitis B surface antigen-positive and 6 patients had been infected in the past. HBV

reactivation was observed in 2 of the 2,105 patients treated with (R-CHOP: a combination of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone); both had malignant lymphoma. HBV reactivation was observed in 5 of the 845 patients with autoimmune diseases: 3 with rheumatoid arthritis (abatacept, salazosulfapyridine, and methotrexate), 1 with scleroderma (cyclophosphamide), and 1 with pustular psoriasis (secukinumab). Hepatitis reactivation was prevented in all 7 patients by the administration of nucleoside/nucleotide analogues.