

当院での消化器悪性腫瘍に対する化学療法における B 型肝炎ウイルス再活性化対策への 教育的介入の効果について

京都第二赤十字病院 消化器内科

盛田 篤広 宇野 耕治 東 祐圭
小川 智也 雨宮 可奈 猪上 尚徳
白川 敦史 岡田 雄介 真田 香澄
鈴木 安曇 中瀬浩二郎 萬代晃一郎
河村 卓二 河端 秀明 宮田 正年
田中 聖人 安田健治朗

舞鶴赤十字病院 消化器内科

川勝 雪乃 藤井 康智

要旨：B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化は癌化学療法において注意すべき合併症の一つである。HBV 既往感染の状態では HBV は排除されていると考えられていたが、肝細胞内や末梢血単核球内において、HBV が微量に存在することが明らかとなっている。HBV 再活性化の報告の多くは、悪性リンパ腫におけるステロイド併用、Rituximab 併用のレジメン及び関節リウマチに対する tumor necrosis factor- α (TNF- α) 阻害薬使用においてであるが、固形腫瘍に対する化学療法においても、HBV 再活性化の報告が散見される。

当院での消化器悪性腫瘍に対する化学療法施行例における HBV 再活性化対策の取り組みにより、HBV 既往感染マーカーの測定率は短期間の内に上昇した。これまでは消化器悪性腫瘍において HBV 既往感染者からの HBV 再活性化と思われる肝機能障害は一例も認められなかった。

HBV 既往感染からの再活性化による肝炎発症の場合は予後が極めて悪く、医療経済的観点を踏まえ、より適切な HBV 再活性化対策の確立が今後必要と思われる。

Key words： HBV 再活性化対策, 消化器悪性腫瘍, 教育的介入

はじめに

世界の HBV キャリア (HBs 抗原陽性者) は 3 億 5000 万人から 4 億人と言われており、世界人口の約 1/3 (およそ 22 億人) は HBV 既往感染者と推測されている。本邦では人口の約 1% (130–150 万人) が HBV キャリアである。

HBV は成人で感染した場合はウイルス血症となるのは一過性で、その後、HBs 抗原は陰性化し、肝炎も治癒する。HBV ワクチン接種者を除けば、HBs 抗原陰性、HBs 抗体陽性または HBc 抗体陽性の場合、HBV 既往感染者とみなされる。この HBV 既往感染者の比率は年齢が上がる

ごとに高くなり、本邦では 50 歳以上の HBV 既往感染者の割合は 20–25% と言われており、凡そ 1000 万人を上回ると推定されている。

HBV の再活性化は癌化学療法において注意すべき合併症の一つであるが、従来は HBs 抗原陽性者からの再活性化の報告が主であった¹⁾。その後、抗 CD20 モノクローナル抗体 (Rituximab) や TNF- α 阻害薬の導入により、HBs 抗原陰性者からの再活性化が報告されるようになってきた。

2009 年 1 月に厚生労働省研究班により、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。その後、2011 年、2013 年と改訂がなされているが、治療開始前のスクリーニン

グ検査にて HBs 抗原を測定し、陽性であれば、HBe 抗原、HBe 抗体及び HBV DNA 定量を行った上で、核酸アナログの投与が推奨されている。HBs 抗原が陰性であれば、HBs 抗体及び HBc 抗体を測定し、このいずれかが陽性、いわゆる HBV 既往感染例においては、1-3 か月毎に HBV DNA 定量のモニタリングを行い、2.1 log copies/ml 以上となれば、核酸アナログの予防投与を行うことが明記された。

HBV 再活性化の報告の多くは、悪性リンパ腫におけるステロイド併用、Rituximab 併用のレジメン²⁾及び関節リウマチに対する TNF- α 阻害薬使用³⁾においてであるが、固形腫瘍に対する化学療法においても、HBV 再活性化の報告が散見される。

今回我々は、当院における消化器悪性腫瘍に対する化学療法施行例における HBV 関連ウイルスマーカー測定の実況及び HBV 再活性化の実況を明らかにし、院内での HBV 再活性化対策の取り組みとその効果について検討を行った。また、消化器悪性腫瘍において手術療法のみでの HBV 再活性化も報告されており、一部手術施行例についても検討した。

対象と方法

対象は 2006 年 1 月から 2014 年 10 月までに当院にて治療を受けた消化器癌 2723 例 [胃癌 (1424 例)、大腸癌 (933 例)、膵臓癌 (366 例)] である。

これらの症例について 1) 院内での HBV 再活性化対策開始前の 2013 年 5 月までの化学療法或いは手術施行症例も含む 2308 例、2) 院内での再活性化対策を開始した直後の 2013 年 6 月から 2014 年 3 月までの入院症例 458 例中、化学療法を施行した 133 例及び 3) 電子カルテ上の注意喚起など再活性化対策の強化を開始した 2014 年 4 月から 2014 年 10 月までの入院症例 282 例中、化学療法を施行した 92 例の 3 群に分けて HBV 関連マーカーの測定状況及び治療経過中の HBV 再活性化の有無について検討を行った。

結 果

まず始めに、2006 年 1 月から当院における

HBV 再活性化対策開始前の 2013 年 5 月までの消化器癌 (胃癌、大腸癌、膵癌) 全症例での HBV スクリーニング及び再活性化の状況を検討した。胃癌 1283 例中、HBs 抗原陽性者は 16 例 (1.25%) で、HBs 抗体または HBc 抗体 (以下、既往感染マーカー) 測定は 38 例 (2.96%) で行われており、陽性者、即ち HBV 既往感染者は 18 例 (測定者の中での陽性率 47.4%) であった。

以下同様に、大腸癌 721 例、膵癌 304 例ではそれぞれ HBs 抗原陽性は 2 例 (1.25%)、0 例 (0%)、既往感染マーカー測定は 12 例 (1.67%)、3 例 (0.99%)、陽性者は 2 例 (16.7%)、0 例 (0%) であった (表 1)。いずれの癌種においても、HBs 抗原陽性者を含めて、測定率は低かったものの、HBV 再活性化と思われる肝機能障害は認められなかった。以下の検討では手術療法のみなどは対象から外し、化学療法施行例のみで検討を行うこととした。

次に、当院における初期の HBV 再活性化対策として院内勉強会の開催と電子カルテで常時閲覧可能な院内感染対策サイトでの講義内容掲示による教育的介入を開始した 2013 年 6 月から次に介入した 2014 年 3 月までについての検討を行った。この期間では胃癌 151 例中、42 例で化学療法が行われており、HBs 抗原陽性は 3 例 (7.14%)、既往感染マーカー測定は 18 例 (42.9%)、陽性者

表 1 2006 年 1 月～2013 年 5 月までの消化器悪性腫瘍 2308 例での検討
HBV 関連マーカーの測定状況

		HBsAb/HBcAb 測定	HBsAb and/or HBcAb 陽性	HBsAg 陽性
胃癌	1283	38 (2.96%)	18 (47.4%)	16 (1.25%)
大腸癌	721	12 (1.67%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)
膵癌	304	3 (0.99%)	0 (0%)	0 (0%)

表 2 2013 年 6 月～2014 年 3 月までの消化器悪性腫瘍 458 例での検討
HBV 関連マーカーの測定状況

		HBsAb/HBcAb 測定	HBsAb and/or HBcAb 陽性	HBsAg 陽性
胃癌	42	18 (42.9%)	4 (22.2%)	3 (7.14%)
大腸癌	69	30 (43.5%)	8 (26.7%)	0 (0%)
膵癌	22	10 (45.5%)	2 (20.0%)	0 (0%)

は 4 例 (22.2%) であった。大腸癌 226 例中、69 例で化学療法が行われており、HBs 抗原陽性は 0 例 (0%)、既往感染マーカー測定は 30 例 (43.5%)、陽性者は 8 例 (26.7%) であり、膵癌 81 例

中、化学療法施行は 22 例で、HBs 抗原陽性は 0 例 (0%)、既往感染マーカー測定は 10 例 (45.5%)、陽性者は 2 例 (20.0%) であった (表 2)。これらのいずれの症例からも HBV 再活性化と思

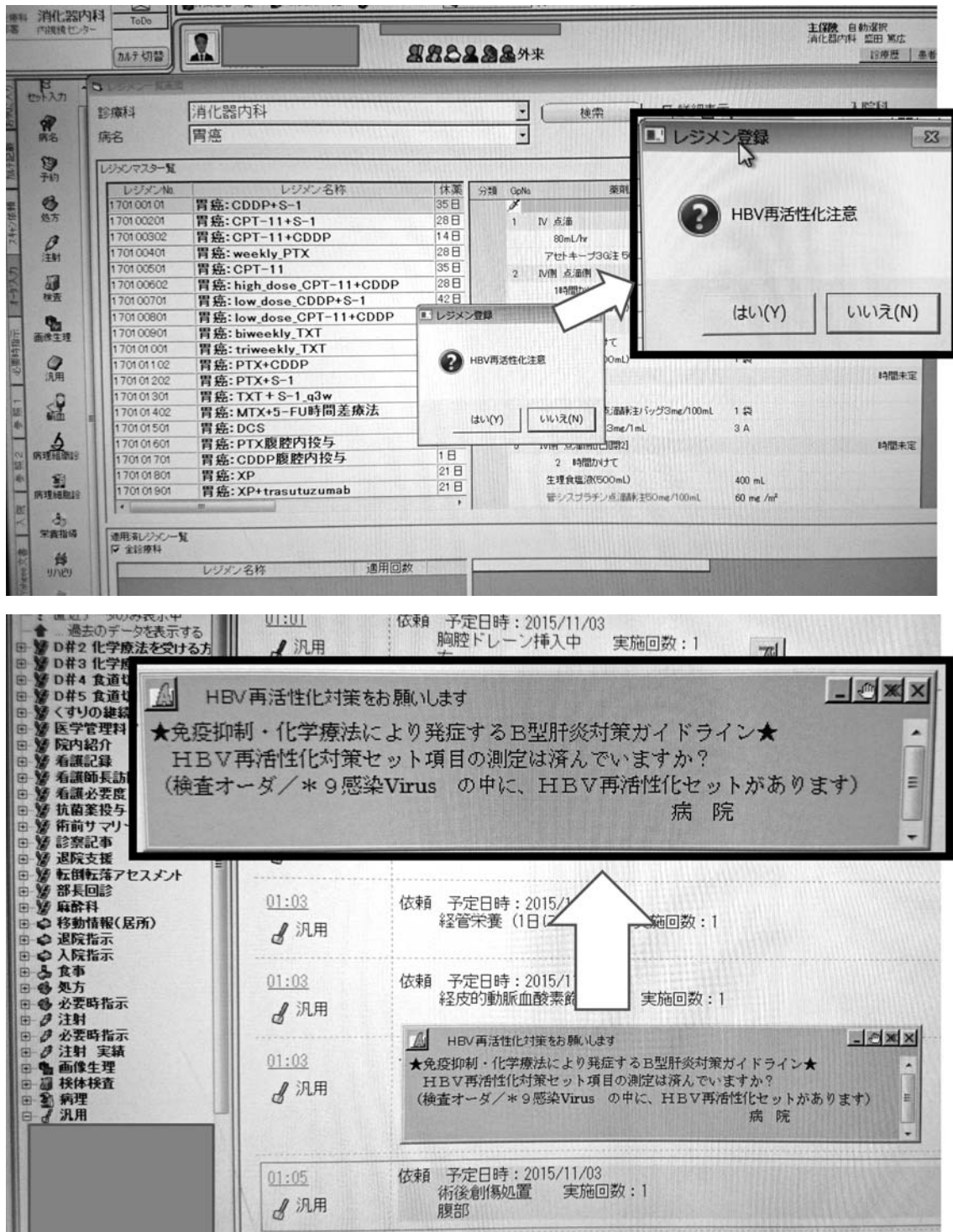


図 1 当院での電子カルテ上の HBV 再活性化対策

- * 化学療法レジメンオーダー時或いは HBV 再活性化注意喚起のある薬剤オーダー時には HBV 再活性化対策を促す文言 (図右上に拡大) を電子カルテにポップアップ。(図 1-a)
- * 注射薬剤調剤でレジメン登録を確認した際に「HBV 再活性化対策をお願いします。」というコメント (図上に拡大) を電子カルテに付箋で添付。(図 1-b)

われる肝機能障害は認めなかった。

HBV 再活性化対策開始後も HBV 既往感染マーカー測定の種類は 42.9-45.5% と改善はあるものの、免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインへの対応は不十分であった。そのため、院内再活性化対策を強化し、化学療法レジメン登録の際及び薬剤部での化学療法レジメン確認時に HBV 再活性化対策の複数回の注意喚起を 2014 年 4 月より電子カルテ上で行った。また、血液検査項目の中に HBV 再活性化対策セットを作成し、検査項目オーダーの簡素化を図った。更に、HBV 再活性化対策セットからの検査オーダーの際には医事課にて、病名登録時のコメント作成なども行ない（図 1）、複数の職種による対応とした。次にこれらの対策強化後の 2014 年 4 月から 10 月までについての検討を行った。この期間では胃癌 99 例中、25 例で化学療法が行われており、HBs 抗原陽性は 0 例（0%）、既往感染マーカー測定は 18 例（72.0%）、陽性者は 3 例（16.7%）であった。大腸癌 143 例中、52 例で化学療法が行われており、HBs 抗原陽性は 0 例（0%）、既往感染マーカー測定は 33 例（63.5%）、陽性者は 8 例（24.2%）であった。膵癌 40 例中、

表 3 2014 年 4 月～10 月までの消化器悪性腫瘍 282 例での検討

HBV 関連マーカーの測定状況				
		HBsAb/HBcAb 測定	HBsAb and/or HBcAb 陽性	HBsAg 陽性
胃癌	25	18(72.0%)	3(16.7%)	0(0%)
大腸癌	52	33(63.5%)	8(43.5%)	0(0%)
膵癌	15	14(93.3%)	4(28.6%)	0(0%)

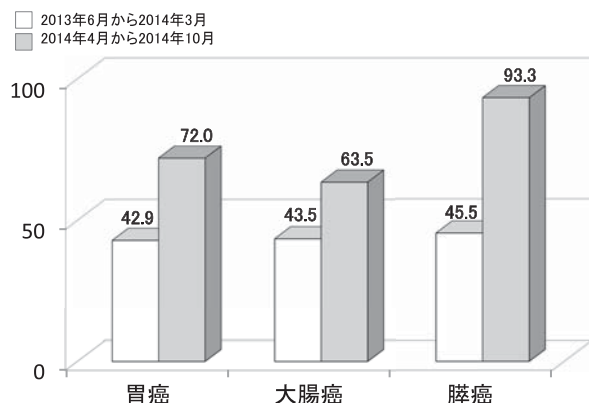


図 2 各疾患毎の既往感染マーカー測定率の推移

化学療法施行は 15 例であり、HBs 抗原陽性は 0 例（0%）、既往感染マーカー測定は 14 例（93.3%）、陽性者は 4 例（28.6%）であった（表 3）。これらのいずれの症例からも HBV 再活性化と思われる肝機能障害は認めなかった。

院内での HBV 再活性化対策の取り組みにより、HBV 既往感染マーカーの測定率は短期間にて上昇傾向となった。

考 察

HBV は血液や体液を介して感染するが、成人での感染による急性感染では 1% 程度と言われる重症化例を除けば、そのほとんどが治癒する。即ち、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り、肝炎も治癒する。この状態は HBs 抗原陰性、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性である、既往感染の状態とみなされる。本邦では 50 歳以上の年齢層の 20-25% が既往感染状態と言われており、総計で 1000 万人以上と推定されている。

このような HBV 既往感染の状態では HBV は排除されていると考えられていたが、肝細胞内や末梢血単核球内において、HBV が微量に存在することが明らかとなっている⁴⁾。HBV は肝細胞に感染すると、その複製、転写の過程で 2 本鎖閉鎖環状 DNA (covalently closed circular DNA : cccDNA) が形成され、核内に残存している。HBV 既往感染者においては免疫反応によってウイルス血症が抑制されており、通常は肝炎を発症しない。しかしながら、抗癌薬や免疫抑制薬が投与されると、血中の HBV DNA が陽性化し、肝炎を発症することがある。免疫抑制・化学療法を契機に生じるウイルス血症が「既往感染における HBV 再活性化」であり、これに起因する肝障害を「de novo B 型肝炎」と呼んでいる⁵⁾。この既往感染における HBV の再活性化は Uemoto らの報告により、HBc 抗体陽性のドナーから HBs 抗体陰性のレシピエントに対して肝移植を行うと、術後の免疫抑制療法下ではほぼ全例で HBV DNA が陽性となって、肝炎を発症することから明らかとなった⁶⁾。このような肝移植といった特殊な状況以外にも、悪性リンパ腫の治療において抗 CD20 モノクローナル抗体 (Rituximab) の投与が行われる

ようになると、HBV 既往感染における肝炎発症の報告がなされるようになった。HBV 既往感染からの再活性化はその後、末梢血幹細胞移植が行われた場合や⁷⁾、関節リウマチなどに生物学的製剤を中心とした免疫抑制療法を行った場合にも報告がなされた³⁾。

HBV 既往感染者における再活性化の頻度は疾患及び治療法によって差異があり、生体肝移植でほぼ 100%、末梢血幹細胞移植で 20-30%、悪性リンパ腫で Rituximab を用いた場合で約 8%、関節リウマチで免疫抑制療法を行った場合には 5-6% であり、固形癌の化学療法ではより低率と推定されている⁵⁾。

HBV の再活性化に伴う B 型重症肝炎が注目されるようになり、2009 年 1 月に厚生労働省研究班は、免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインを発表した。その後、2011 年、2013 年と改訂がなされ、若干の変更があったが、治療開始前のスクリーニング検査にて HBs 抗原を測定し、陽性であれば、HBe 抗原、HBe 抗体及び HBV DNA 定量を測定した上での核酸アナログの投与が推奨されている。HBs 抗原が陰性であれば、HBs 抗体及び HBc 抗体を測定し、このいずれかが陽性、いわゆる HBV 既往感染例においては、1-3 か月毎に HBV DNA 定量のモニタリングを行い、2.1 log copies/ml 以上となれば（改訂

前は「検出感度以上となれば」であった）、核酸アナログの予防投与を行うことが明記されている。

当院でも厚生労働省の免疫抑制・化学療法に伴う B 型肝炎対策ガイドラインに準拠した、「再活性化対策フローチャート」を院内感染対策サイトに公表している（図 3）。これらに加えて、薬剤部による化学療法レジメン登録の際などに HBV 再活性化対策を促す電子カルテ上の複数回の注意喚起が行われ、化学療法委員会での再活性化対策の推進などにより HBV 既往感染マーカーの測定率が短期間にて上昇している。桐島らは HBV 再活性化に対する教育的介入により HBV 関連マーカーの測定率が 24.5% から 76.8% に有意に上昇

表 4 固形がんにおける HBV 再活性化に関する報告
 ▶ 固形がんにおける既往感染例からの HBV 再活性化の報告のある癌種、抗がん薬

癌種	抗がん薬
乳癌	テモゾロミド
肝細胞癌	TSU-68
脳腫瘍	CPA + DOX + 5-FU
肺癌	CBDCA + PTX
膀胱癌など	MMC + Hydrocamptothecin など

(池田公史 de novo B 型肝炎 - HBV 再活性化予防のための基礎知識)

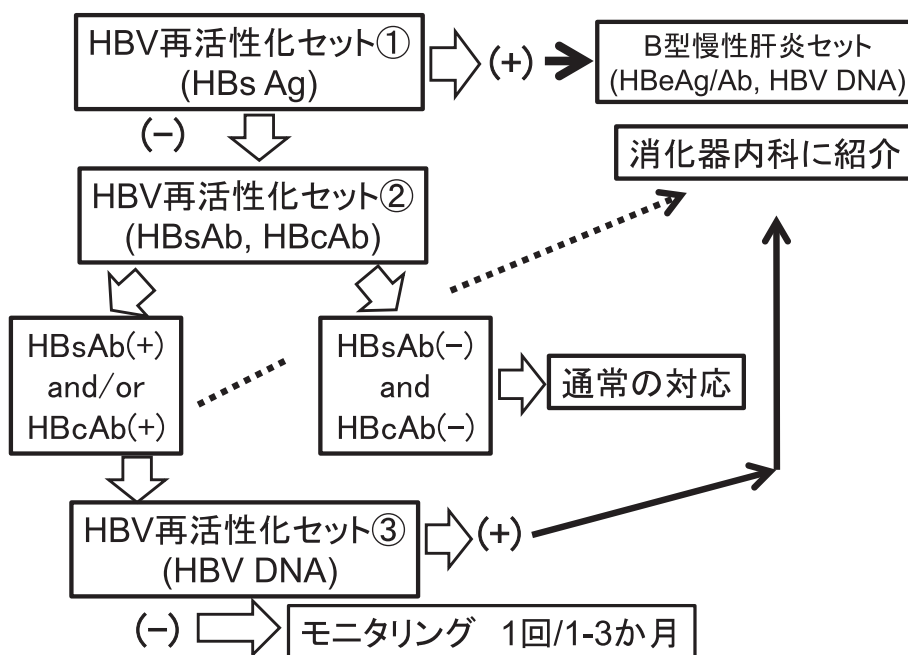
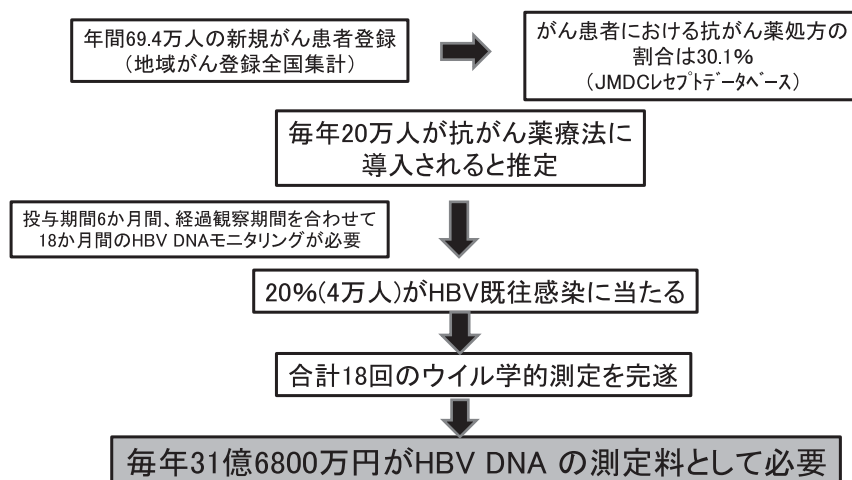


図 3 当院での HBV 再活性化対策フローチャート

➤ 悪性腫瘍における医療経済



(池田健次 de novo B型肝炎 -HBV再活性化予防のための基礎知識)

図4 HBV再活性化対策に要する費用

したことを報告しており⁸⁾、野ツ保らは診療情報コード化により、自動的にHBV再活性化を防止するシステムを構築し、7か月間で既往感染マーカー未測定率が26.4%から10.2%に極めて低下したことを報告している⁹⁾。癌種によって異なるが、当院でのHBV既往感染マーカーの測定率は教育的介入により改善しているものの、大腸癌での63.5%など、これらの報告よりも低く、引き続き介入を行う必要があると考えられた。

固形癌に対する化学療法施行例におけるHBV再活性化の報告は散見される程度(表4)であり¹⁰⁾、その化学療法の多くではステロイドが使用されているため、抗癌薬による再活性化なのかステロイド投与に伴うものか不明な点も多いと思われる。しかしながら、大腸癌化学療法におけるHBV再活性化による死亡例の報告¹¹⁾もあり、固形癌に対する化学療法におけるHBV再活性化対策は必要と思われる。

HBV再活性化対策に係る費用については池田の報告⁹⁾によると、地域がん登録全国集計及びJMDCLレセプトデータベースなどによる推定から、HBV DNAの測定料として毎年31億6800万円の費用が必要であると試算されている(図4)。高騰し続ける医療費の抑制のためには、今後、医療経済的観点も考慮したより効率的な再活性化対策の確立が必要である。

しかしながら、2010年に発症した急性肝不全

の全国調査によると、211例の急性肝不全のうち、B型は64例で29.1%を占めていた。その中で、急性感染は36例でキャリアは25例含まれており、キャリアのうち9例はHBs抗原陰性の既往感染例であった。この既往感染例からの急性肝不全は内科的治療にも関わらず全例が死亡しており¹²⁾、HBV再活性化からの急性肝不全での高い致死率は特筆すべきものと思われる。

現状では厚生労働省の免疫抑制・化学療法に伴うB型肝炎対策ガイドラインに準拠する必要がある。消化器悪性腫瘍に対する化学療法におけるHBV再活性化については持田らの厚生労働省研究班での全国調査¹³⁾の結果を踏まえたガイドラインの改訂あるいは新たなガイドラインの作成が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

引用文献

- 1) Lok AS, Liang RH, Chiu EK et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. Gastroenterology. 1991; **100**; 182-188.
- 2) Yeo W, Chan TC, Leung NW et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009; **27**: 605-611.
- 3) Urata Y, Uesato R, Tanaka D et al. Prevalence of re-

- activation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2011; **21**: 16–23.
- 4) Rehermann 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; **10**: 1104–1108.
 - 5) 持田 智. B 型肝炎再活性化の現状と対策：全国調査からの提言 *肝胆膵* 2012; **65**: 651–658.
 - 6) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; **65**: 494–499.
 - 7) Knöll A, Boehm S, Hahn J et al. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; **33**: 925–929.
 - 8) 桐島寿彦, 川本雄規, 岡本直樹, 他. 抗がん薬物療法前の HBV マーカー測定は教育的介入で改善するか？－左室機能検査実施率との比較を含めた後方視的検討－ *肝臓* 2013; **54**: 559–562.
 - 9) 野ツ俣和夫, 熊井達男, 上田晃之, 他. 診療情報コード化による自動的 HBV 再活性化リスクマネージメント *肝臓* 2014; **55**: 91–99.
 - 10) 持田 智. de novo B 型肝炎－HBV 再活性化予防のための基礎知識－大阪：医薬ジャーナル社, 2013.
 - 11) Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol*. 2012; **47**: 849–861.
 - 12) 野口裕介, 鶴島真子, 田村美子, 他. Bevacizumab + FOLFIRI 療法施行中に発症した HBV 既往感染患者における再活性化の 1 例 癌と化療. 2013; **40**: 1561–1563.
 - 13) 持田 智. 血液感染するウイルス肝炎 B 型肝炎 De novo B 型肝炎 化療の領域 2012; **28**(増): 1088–1094.

The effect of instructional intervention against HBV reactivation during chemotherapy for cancers of the digestive organs in our hospital

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Atsuhiko Morita, Koji Uno, Yuka Azuma, Tomoya Ogawa,
Kana Amamiya, Naonori Inoue, Atsushi Shirakawa, Yusuke Okada,
Kasumi Sanada, Azumi Suzuki, Kojiro Nakase, Koichiro Mandai,
Takuji Kawamura, Hideaki Kawabata, Masatoshi Miyata, Kiyohito Tanaka,
Kenjiro Yasuda

Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Maizuru Hospital
Yukino Kawakatsu, Yasutomo Fujii

Abstract

Reactivation of Hepatitis B virus is one of the most important complications of chemotherapy for malignant diseases.

It is widely believed that HBV is completely cleared by antiviral antibodies and specific cytotoxic T lymphocytes during acute viral hepatitis. In HBsAg-negative patients who exhibit evidence of resolved HBV infection (anti-hepatitis B core antibody (anti-HBc)-positive serology with or without anti-HBs antibody (anti-HBs)), such patients are regarded as potential occult carriers. In these occult HBV carriers, HBV can be present in the hepatocytes or peripheral monocytes.

Most information regarding HBV reactivation has come from the fields of hematological malignancies and rheumatoid arthritis, however, there are some reports about HBV reactivation in the field of chemotherapy for solid tumors.

Our preventive measures against HBV reactivation during chemotherapy for malignant tumors of the digestive organs have made significant improvements in the rate of measurement of anti-HBs and anti-HBc in a short period of time. Until now, there have been no cases of HBV reactivation during chemotherapy for malignant digestive tumors.

Hepatic disorders with HBV reactivation result in a poor prognosis, thus the establishment of appropriate measurements to prevent HBV reactivation is needed according to an economic point of view.

Key words : HBV reactivation, cancers of the digestive organs instructional intervention