

Immunosuppressive Therapy or Chemotherapy-Induced Hepatitis B Virus Reactivation

Tetsuro SOHDA¹⁾, Sinya NISHIZAWA¹⁾, Daisuke MORIHARA¹⁾,
Keiji YOKOYAMA¹⁾, Kunitoshi SAKURAI¹⁾, Shuichi UEDA¹⁾,
Masaharu SAKAMOTO¹⁾, Akira ANAN¹⁾, Yasuaki TAKEYAMA¹⁾,
Makoto IRIE¹⁾, Kaoru IWATA¹⁾, Satoshi SHAKADO¹⁾,
Hidenori SASAKI²⁾, Yasushi TAKAMATSU²⁾ and Shotaro SAKISAKA¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology and Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Oncology, Hematology and Infectious disease, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : Immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced hepatitis B virus (HBV) reactivation sometimes causes severe hepatitis. Physicians who perform these therapies must therefore be aware of the characteristics of HBV reactivation. HBV reactivation also occurs in patients with negative serum markers for hepatitis B surface antigen (HBsAg). Therefore, hepatitis B core antibody in addition to HBsAg must be tested in all patients who are indicated to receive the above therapies. When any markers for HBV are positive, then the physician should consult with a liver disease specialist and consider alternative treatment with nucleoside analogues.

Key words : Immunosuppressive therapy, Chemotherapy, Hepatitis B virus reactivation, Nucleoside analogues

免疫抑制・化学療法によるB型肝炎ウイルス再活性化とその対策

早田 哲郎¹⁾ 西澤 新也¹⁾ 森原 大輔¹⁾
横山 圭二¹⁾ 櫻井 邦俊¹⁾ 上田 秀一¹⁾
坂本 雅晴¹⁾ 阿南 章¹⁾ 竹山 康章¹⁾
入江 真¹⁾ 岩田 郁¹⁾ 釈迦堂 敏¹⁾
佐々木秀法²⁾ 高松 泰²⁾ 向坂彰太郎¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部消化器内科

²⁾ 福岡大学医学部腫瘍・血液・感染症内科

要旨 : 免疫抑制・化学療法後のB型肝炎ウイルス再活性化は、致死的重症肝炎を引き起こすことがあり、免疫抑制・化学療法の施行医は、この肝炎発症が治療終了から数ヶ月経って発症する事など、本疾患の特徴をよく認識しておく必要がある。また、この肝炎の発症はHBs抗原陰性症例においてもみられるため、免疫抑制・化学療法を予定している患者に対しては、HBs抗原に加えHBc抗体の測定をルーチン化し、これが陽性であれば、原疾患の治療を行う前に、核酸アナログ投与の実施を含めて肝臓専門医にコンサルトをしていただきたい。

キーワード : 免疫抑制・化学療法, B型肝炎ウイルス再活性化, 核酸アナログ

はじめに

肝機能正常のB型肝炎ウイルス(HBV)キャリアに対し、抗癌剤や免疫抑制剤を用いた場合、HBVの増殖に引き続き肝障害の急性増悪がみられることがあり、これをHBV再活性化と呼んでいる¹⁾。以前から、化学療法によってB型肝炎が増悪することは知られていたが、特に、悪性リンパ腫に対する化学療法では、致死的な重症肝炎が起こることが多く、注意が必要であると認識されていた²⁾。最近では、化学療法や免疫療法が進歩し、新規に様々な薬物が開発され臨床応用されている。さらに、移植治療も進歩し、強力な免疫抑制作用を持つ薬物の使用頻度が増えている。これに伴い、HBs抗原陰性例からのHBV再活性化による重症肝炎の発症が増加しており、問題となっている³⁾。

一方、B型肝炎の治療薬である核酸アナログが発売されて久しく、HBVの増殖抑制効果についてはすでに一定のコンセンサスが得られている。また、HBVキャリアに対する抗癌剤治療中に増悪する肝障害に対しても、本剤の有効性が報告されている⁴⁾。この様に、HBV再活性化を核酸アナログによって予防することも不可能ではなくなってきた。

最近、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班と「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」班の合同報告として、免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドラインが出された⁵⁾。これを受けて、福岡大学病院においても、以下に示すように、HBV再活性化における安全対策を強化している。

HBV再活性化のメカニズム

HBVキャリアの肝細胞内に存在するHBVは、リンパ球によって常に監視され、通常は極端に増殖することはない。しかし、免疫抑制・化学療法中は、HBVが免疫監視機構から逃れ増殖をはじめ、HBVが非常に増殖した後に免疫抑制・化学療法が中止された場合、免疫監視機構は回復するが、その際、増殖したHBVに対して細胞障害性Tリンパ球を中心とした強い免疫応答が起こり、肝細胞が一気に破壊される。これがHBV再活性化のメカニズムであり、劇症肝炎を含む重篤な肝障害に進展しやすい。典型的な症例の経過を示す(図1)。

免疫抑制・化学療法によるHBV再活性化は、様々な薬物において報告されている⁶⁾(表1)。薬物によって免疫抑制効果やその継続する期間が異なる。特に、B細胞性リンパ腫の治療薬でCD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは、薬物中止後も強力な免疫抑制効果が約一年間継続すると言われている。また、HBVはウイルス遺伝子上の複製開始部に、glucocorticoid receptorと同じ塩基配列であるglucocorticoid responsive elementを持つため、副腎皮質ホルモンは直接的にHBVを増殖させるといった特徴がある⁷⁾。

後述する潜在性HBV感染症例からもHBV再活性化は発症することがあるが、その経過をみたHuiらの報告⁸⁾によると、免疫抑制・化学療法後、平均12週でHBVの増殖がみられ、その10週後にHBs抗原の陽性化が、さらに、その9.5週後に肝障害が出現している。発症のメカニズム上、肝障害出現に先行して必ずHBVの増殖が起こるが、HBV DNA陽性化から肝障害出現までみると平均18.5週と長期間を要しており、この間に発症予防の対策を講じる時間的な余裕は十分あると考えられる(図2)。

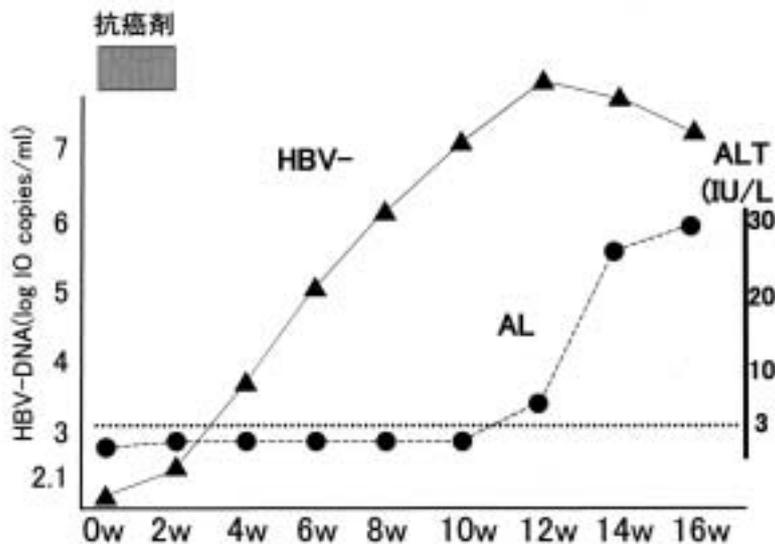


図1 HBV再活性化の典型的な経過

潜在性 HBV 感染症例からの HBV 再活性化

母子感染を含めた新生児から小児期の HBV 感染による無症候性キャリアでは HBV 量が多いため、免疫抑制・化学療法を行う際に注意が必要となることは当然であるが、肝炎発症後に軽快し、肝機能が正常となった後もなお高リスクである。成人の初感染の場合、B型肝炎肝炎回復後は HBs 抗体陽性となり、いわゆる“治癒”という状態になるが、その場合でも肝細胞内には少量

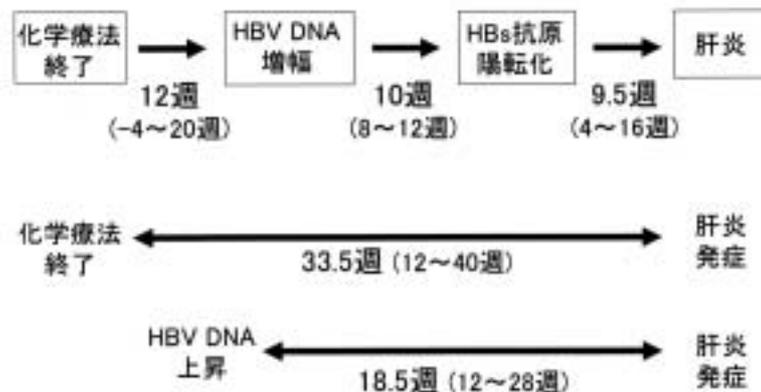
の HBV が残存していることがわかっている（図3）。従って HBV は結核やヘルペス感染症などと同じく、一度感染すると体内から完全に消失することはないと考えられており、最近では“潜在性 HBV 感染”という表現で統一されている⁹⁾。

潜在性 HBV 感染は、血清 HBs 抗原陰性で HBe 抗体 and/or HBs 抗体陽性と定義される。この場合、特殊なウイルス遺伝子変異がない限り血中 HBV DNA は

表1 HBV 再活性化に関係する免疫抑制・化学療法剤

Class	Agents associated with HBV reactivation
Alkylators	Cyclophosphamide Ifosfamide Chlorambucil
Antimetabolites	Carboplatin, Cisplatin Cytarabine Fluorouracil Gemcitabine Mercaptopurine Methotrexate Thioguanine
Antitumor antibodies	Anthracyclines Bleomycin Mitomycin C Actinomycin D
Corticosteroides Immunotherapy	Prednisone/Dexamethasone etc. Rituximab (anti-CD20) Alemtuzumab (anti-CD52) Infliximab (anti-TNF)
Plant Alkaloids	Vincristine Vinblastine
Others	Asparaginase Procarbazine Docetaxel Etoposide Fludarabine Imatinib Mesylate Interferon alpha

Lalazar G, et al : Br J Haematol 136 : 699-712, 2007 より引用



Hui CK, et al: Gastroenterology 131: 59-68, 2006より引用改変

図2 HBV 再活性化のウイルスマーカーの動きと肝炎発症までの経過

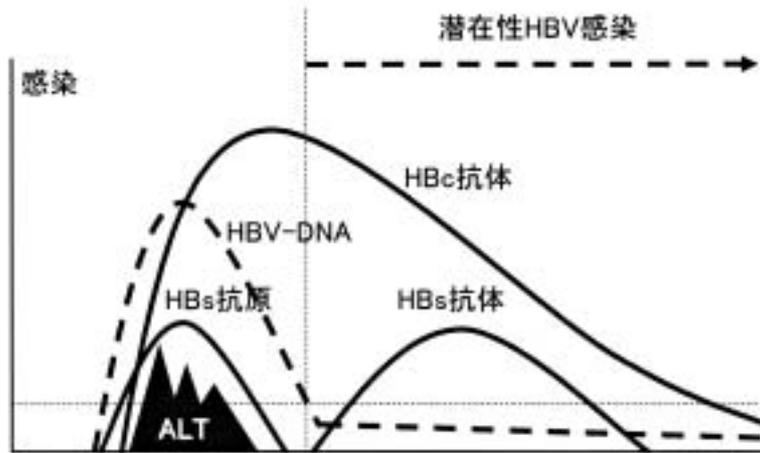


図3 HBV 初感染後のウイルスマーカーの動き

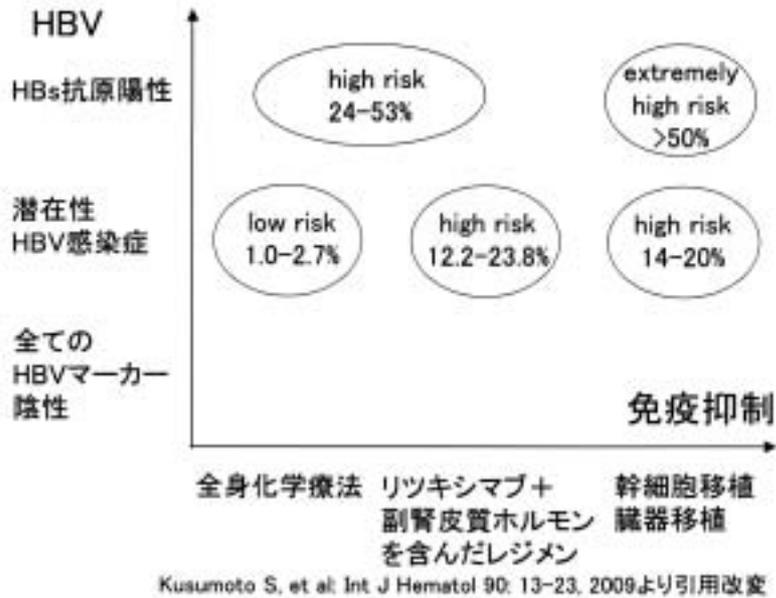


図4 HBV 再活性化のリスク．潜在性 HBV 感染症よりも HBs 抗原陽性キャリアが、また薬物による免疫抑制効果が強いほど、HBV 再活性化のリスクが高い。

検出されず、HBV による肝障害も起こらない。また、不顕性感染から潜在性 HBV 感染状態になったケースが多いため、患者本人も認識しておらず、病歴から絞り込むことはできない。従って、潜在性 HBV 感染のスクリーニングに最も有用なマーカーである HBc 抗体を測定する必要がある。福岡、北九州の赤十字血液センターからの報告によると、全献血者における HBc 抗体陽性の頻度は1.1%であるが、HBc 抗体陽性率は年齢とともに上昇するため、免疫抑制・化学療法を受ける患者の年齢層を考えると、潜在性 HBV 感染症例にはしばしば遭遇すると予想される¹⁰⁾¹¹⁾。

最近、この潜在性 HBV 感染症例からの HBV 再活性

化の報告が相次いでいる。固形癌に対して通常行われる化学療法は、潜在性 HBV 感染症例における HBV 再活性化のリスクはそれほど高くないが、悪性リンパ腫に対するレジメンでリツキシマブと副腎皮質ホルモンを含んだ R-CHOP 療法は高リスクであることが知られている¹²⁾¹³⁾(図4)。その他、クローン病や慢性関節リウマチに使用される抗 TNF 製剤のインフリキシマブやメソトレキセートでも HBV 再活性化の報告がある¹⁴⁾¹⁵⁾。

・ B 型急性肝炎と HBV 再活性化の違い

HBV による急性肝障害の代表である B 型急性肝炎は、成人ではほとんどが性行為感染によるものである

表2 HBV再活性化とB型急性肝炎の臨床像の比較

	再活性化	B型急性肝炎	P
年齢	63	33	< 0.001
男性	59%	71%	
ALT (IU/L)	929	2,300	< 0.001
T.Bil (mg/dL)	10.3	6.4	
Alb (g/dL)	3.2	3.6	< 0.001
PT (%)	65.0	75.0	
HBV DNA (log copies/mL)	7.5	5.5	< 0.001
劇症化	22%	9%	0.048
肝関連死	26%	4%	< 0.001

Umemura T, et al : Clin Infect Dis 47 : e52-56, 2008 より引用改変

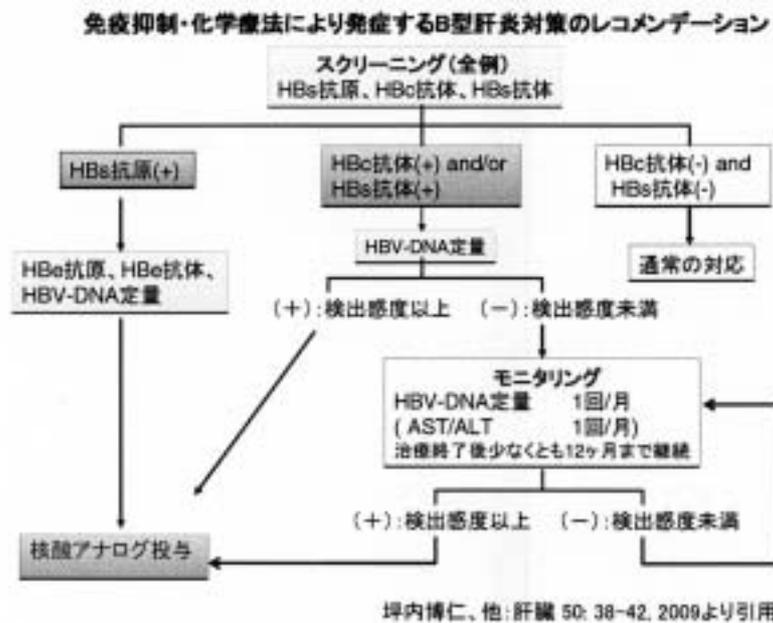


図5 厚生労働省の研究班からのレコメンデーション

表3 消化器内科・肝臓専門医へのコンサルトのタイミング

化学療法・免疫抑制療法予定患者の検査で、HBs 抗原または HBc 抗体が陽性であった場合
潜在性 HBV 感染において、治療中および治療後の経過中に HBV-DNA が検出されるようになった場合

が、肝細胞内に侵入し増殖したウイルスに対する正常な免疫応答によって肝障害は起こる。多くの場合、不顕性感染や軽度の急性肝炎で終わることが多い。ウイルス肝炎の中ではB型急性肝炎は劇症化率が高いことで知られているが、B型急性肝炎の中でみると、この劇症化率は1-2%である。これに比べてHBV再活性化は、HBV増殖や免疫状態などB型急性肝炎とはかなり異なる様相を呈する。

UmemuraらがB型急性肝炎とHBV再活性化を比

較した成績を報告している¹⁶⁾。HBVの感染経路、HBc抗体陽性率および基礎疾患を考えると当然であるが、HBV再活性化症例は有意に平均年齢が高い。ALTのピーク値はHBV再活性化症例のほうがむしろ有意に低い。肝予備能を表す検査値は悪化傾向にある。HBV量はHBV再活性化症例が100倍高値であり、特筆すべきは、劇症化と肝関連死がHBV再活性化症例において有意に高いことである。つまり、HBV再活性化は一旦起こると劇症化しやすく、劇症化すると内科的な救命率

は極めて低いと考えられている(表2)。従って、肝障害を発症させないような予防策が重要になる。

HBV 再活性化の予防について

HBV 再活性化の予防のポイントは、潜在性 HBV 感染を慎重に検討することと、HBV DNA の陽性化を見逃さないことに尽きる。HBV DNA の増加は肝障害出現の数ヶ月も前に先行してみられるため、これを見逃さない限り、その後の対策を講じる時間的な余裕は十分ある。潜在性 HBV 感染であれば免疫抑制・化学療法を行いながら、月1回の HBV DNA の測定で経過観察するが、HBs 抗原陽性または HBV DNA が検出される場合は核酸アナログを投与する。厚生労働省の研究班からガイドラインが出されており(図5)、これに従えば HBV 再活性化は予防できる。

しかし、このガイドラインは多少煩雑であり、肝臓専門医がコンサルタントとして介入することで、最低限の項目のみに絞った福岡大学病院独自のマニュアルを提案し、これを免疫抑制・化学療法施行医に周知徹底して行う方が、安全管理という観点から見るとリーズナブルであると思われる。そこで、免疫抑制・化学療法前に HBs 抗原と HBc 抗体を測定し、いずれかが陽性であれば肝臓専門医にコンサルトを、さらに経過観察の指示があった場合は HBV DNA が検出された時点で再度肝臓専門医にコンサルトすることを提案する(表3)。核酸アナログの投与は必要に応じて行うが、その終了時期などコンセンサスが得られていない部分もあるため、核酸アナログ投与は肝臓専門医が行うことが望ましいと考える。

最近では、HBc 抗体陰性症例からの HBV 再活性化の報告もある¹⁷⁾。長い経過によって HBc 抗体が陰性化した HBV キャリアであると考えられるが、このような例外的な症例もあるという認識をもっておく必要はある。また、最も強力な免疫抑制が必要となる造血肝細胞移植や臓器移植の場合は、HBs 抗体と HBV DNA の検査を必須にするなど、独自のプロトコールが必要である。

結 び

HBV 再活性化は化学療法などの治療後、思いもよらない時に突然起こる重篤な急性肝障害であり、免疫抑制・化学療法に関わる医師、看護師および薬剤師は、HBV 再活性化を常に認識していなければならない。さらに、マニュアルに従ってウイルスマーカーの検査を忘れずに行うことが重要であるが、それをチェックするシステム作りが、HBV 再活性化の確実な予防のために必要である。

文 献

- 1) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D : Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 100 : 182-188, 1991.
- 2) Yeo W, Johnson PJ : Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anti-cancer therapy. *Hepatology* 43 : 209-220, 2006.
- 3) Hui CK, Sun J, Au WY, Lie AK, Yueng YH, Zhang HY, Lee NP, Hou JL, Liang R, Lau GK : Occult hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell donors in a hepatitis B virus endemic area. *J Hepatol* 42 : 813-819, 2005.
- 4) Li YH, He YF, Jiang WQ, Wang FH, Lin XB, Zhang L, Xia ZJ, Sun XF, Huang HQ, Lin TY, He YJ, Guan ZZ : Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer* 106 : 1320-1325, 2006.
- 5) 坪内博仁, 熊田博光, 清沢研道, 持田 智, 坂井田 功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 與芝真彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林 紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋 弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷 真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎 : 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炎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 .
- 6) Lalazar G, Rund D, Shouval D : Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 136 : 699-712, 2007.
- 7) Chou CK, Wang LH, Lin HM, Chi CW : Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 16 : 13-18, 1992.
- 8) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY, Leung N, Luk JM, Lie AK, Kwong YL, Liang R, Lau GK : Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 131 : 59-68, 2006.
- 9) Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I, Squadrito G : Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46 : 160-170, 2007 .
- 10) 山崎久義, 真鍋寛司, 松本浩二, 後藤信代, 宮崎 卓, 友成洋子, 徳永和夫, 佐藤博行, 石井恵美, 朝倉 健, 清川博之, 柏木征三郎 : HBc 抗体陽性献血者への通知の効果 . *血液事業* 28 : 413-419, 2005 .
- 11) Marusawa H, Osaki Y, Kimura T, Ito K, Yamashita

- Y, Eguchi T, Kudo M, Yamamoto Y, Kojima H, Seno H, Moriyasu F, Chiba T : High prevalence of anti-hepatitis B virus serological markers in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease in Japan. *Gut* 45 : 284-288, 1999.
- 12) Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, Ohmura H, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H : Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 67 : 45-50, 2001.
- 13) Kusumoto S, Tanaka Y, Mizokami M, Ueda R : Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. *Int J Hematol* 90 : 13-23, 2009.
- 14) Ojira K, Naganuma M, Ebinuma H, Kunimoto H, Tada S, Ogata H, Iwao Y, Saito H, Hibi T : Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* 43 : 397-401, 2008.
- 15) Gwak GY, Koh KC, Kim HY : Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 25 : 888-889, 2007.
- 16) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H ; Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 47 : e52-e56, 2008.
- 17) Gossmann J, Scheuermann EH, Kachel HG, Geiger H, Hauser IA : Reactivation of hepatitis B two years after rituximab therapy in a renal transplant patient with recurrent focal segmental glomerulosclerosis : a note of caution. *Clin Transplant* 23 : 431-434, 2009.
(平成21. 7. 3受付, 21. 9. 9受理)