

## 2.化学療法・免疫療法前に関する B 型肝炎ウイルスの取り扱いについて

肝臓学会・血液腫瘍学会などが共同して B 型肝炎のガイドラインをだしたのは、腫瘍に携わるみなさんはよくご存知のことと思います。

ガイドラインにそったフローチャートは文末に提示しておきます。毎年少しずつ版が変わっていますが、とりあえず原版の2009年度版。肝臓内科に紹介する前に一応目を通しておいてください。

ガイドラインが制定されたきっかけは悪性リンパ腫に対する R-CHOP 療法でした。B 細胞を強力に抑制するリツキサンにより、R-CHOP 従前の化学療法を明らかに上回る成績をあげたのですが、つまり免疫担当細胞を強く抑制することにより B 型肝炎の再燃をきたし、死亡するという事例が全国の腫瘍治療施設で頻発しました。

R-CHOP に関連した B 型肝炎の特徴は、今までは B 型肝炎の潜在的感染(Occult Infection)とされ、治療の対象にはならなかった HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性患者の中から、劇症肝炎が出現したことです(De Novo Hepatitis。そして今のところ、劇症化の救命率は 0%です)。

ガイドラインが制定された今、この事実を知らずに治療を行い、B 型肝炎が再燃してしまった場合、裁判沙汰になった場合確実に不利な立場に追い込まれます。

R-CHOP に限らず、多くの化学療法は骨髄抑制を伴います。ゆえに B 型肝炎の再燃がすべての化学療法で起こりうるということを改めて認識しておいてください。

### 2-1. 具体的にはどうすればいいのでしょうか？

基本的にはガイドラインに準じて治療してください。

治療前には HBc 抗体、HBs 抗原抗体、Taqman-HBV を必ず測りましょう。

一年以内に測っていた場合には、とりなおす必要はないです。

この項目の中で Taqman-HBV は結果に一週間かかります。検体スピッツも別です。

### 2-2. 急いで治療したいんですけども…

やっぱり、検体はとってください。急いでたつて採血ができない理由はないですよ？ Taqman-HBV は一週間後に確認してください。HBc 抗体と HBs 抗原は、その日に結果がでます。

HBc 抗体が陰性であれば、HBs 抗原、Taqman-HBV が陽性なことはまずありません。前倒して陰性とみなして治療開始してかまいません※

HBc 抗体が陽性でも HBs 抗原が陰性であれば、ほとんどの場合 Taqman-HBV は陰性です。さしあたり治療を先行していただいて構いません。ただしこの場合は毎月 HBV のマーカーを採血でフォローしていただく必要があります(再燃の可能性はある症例なので)。もし Taqman-HBV 陽性であれば肝臓内科紹介してください。

HBs 抗原が陽性で、Taqman-HBV も陽性の場合は ケースバイケースですが、肝臓内科を通していただいた方が無難かと思えます。どうしても治療を先行したい時はあるでしょうが、急いで治療する場合、前倒しで バラクルードを開始してしまうという手もあります。

※HBc 抗体陰性で、その他のHBV ウイルスマーカーが陽性の際は肝臓内科に相談ください。肝臓内科的にはかなり珍しいので。

### 2-3. バラクルードは自科で処方してもいいんでしょうか？

構いません。処方のパターンは一通りしかなく、副作用もほとんどありません。使いやすい薬ではあります。病名は「B 型慢性肝炎」で通ります。

注意点としては、決して飲み忘れないように患者さんに説明していただくことです。飲み忘れが頻回にあると耐性ウイルスの出現を招くことがあるので。あと腎機能が悪い人は隔日投与になります。

ただし、バラクルードはそれなりに高額です(3割負担で月一万を超える)。基本的に飲みだすとずっと継続ですので安易に始めてやめられず患者さんの恨みをかわないように。もっとも化学療法を行っている人の多くは高額療養制度に引っかかることが多いので、自己負担の上限であればあまり関係ないかもしれません。

バラクルード内服の医療費に関しては肝炎対策基本法にて制定された「公費助成制度」というのがあります。これだと自己負担分を大幅に抑えることができます。登録された肝臓内科、もしくは消化器専門医しか申請出来ないなので、内科紹介ください。

ただし、化学療法による B 型肝炎再燃予防の目的で、バラクルードを処方する場合、活動性肝炎の人はむしろ少ないので、公費助成申請の要件をみたくないことがしばしばあります。(過去何度か問題になりました)。残念ながらこれは法律上のピットフォールと私は考えています。ガイドラインで推奨されるけど医療費の問題で飲んでいない人も現実的に外来で診ています。そういう微妙なケースはむしろ肝臓内科を通していただいた方が無難だと思います

。後期高齢者の方、もしくは化学療法ですでに医療費が高額療養の限界に達している方は、公費助成のメリットがないかもしれません。

### 2-4. バラクルードをやめるタイミングは？

バラクルードの問題点は、中止のポイントが明確でないことです。

ガイドラインには「化学療法が終わってから、最低一年は治療を継続する」と記載されています。

丸一年化学療法なしで経過をみられる人というのは、抗癌剤で CR になった人、と思われれます。残存している場合は多かれ少なかれ次の化学療法に入りますから、固形がんの患者さんの多くは、終生バラクルードを飲む事例が多いと思います。

ステロイドや免疫抑制療法の場合は、終了して一年後に、バラクルードをやめるかどうかの選択を迫られます。これも、開始時のウイルス量や、抗原などによってリスクが異

なりますので、ご相談いただければと思います。

癌が進行して消化管閉塞などが生じ内服ができなくなった場合は…非常にむずかしいですね。抗ウイルス剤には現時点では静注・皮下注のものはありません。

## 2-5.どれくらいの免疫抑制だったら、バラクルードを検討すべきですか？

これも結構むずかしいです。

ガイドラインでは明確な線引きはされておりません。一律ガイドラインに準じれば、すべて抗ウイルス剤の検討を行うこととなりますが、現実的ではありません(たとえば TS-1 少量内服、とか、ステロイドを長期少量内服などの症例で、本当にエンテカビルが必要なのか？という疑問はもってしかるべきです)

ウイルスマーカーの状態によっても分けて考えるべきだとは思いますが。

HBs 抗原陽性例は、ガイドラインを踏まえた方がいいと思います。内服しないという選択をするにしても、最低限毎月採血のフォローはすべきですし、万が一悪化する時のことを考えると肝臓内科が併診させていただくのが無難でしょう。

HBc 抗体陽性 HBs 抗原陰性例の場合、リスクはかなり低いです。この状態で、なおかつ、固形がんの比較的弱い治療や、免疫抑制療法でも例えば PSL 換算で 15mg/日以下であれば、エンテカビルの内服を必ずしも推奨しません。もちろん毎月のモニターは必須です。

## 2-6. 毎月の受診時に HBc・HBV-DNA, HBsAg 絶対に測らなければいけませんか？そろそろ落ち着いてきて、二ヶ月後に受診したいのですが…

癌の診療でも、落ち着いてくると二ヶ月毎以上に受診間隔が伸びることはあります。この場合に、HBV のフォローを毎月行うというのは確かに現実的ではありません。

といたいところですが…

免疫抑制の際の HBV の再燃では HBs 抗原や AST・ALT の上昇よりも Taqman-HBV の上昇が先行することが知られています。

問題は Taqman-HBV は当日結果がでないことです。二ヶ月後に Taqman-HBV の結果を見る…実は陽転していた…では、すでに再燃している可能性もあり手遅れになるおそれがある。HBV の De Novo 劇症肝炎の事例では HBV-DNA 陽性から劇症化まで一ヶ月程度のことが多く、これが毎月フォローの根拠になっています。

そういうわけで肝臓内科としては二ヶ月後確認は推奨できません。最低でも一週間後に結果がでる Taqman-HBV を(外来診察がなくても)確認し陽性なら患者さんにただちに連絡を行い、受診させてバラクルード開始、が、落ちなくできるのであれば、2ヶ月毎にチャレンジされるのもありかと思えます。

## 2-7. C 型肝炎陽性の方がおられますが…

C 型肝炎に関しては、B 型肝炎のような再燃は稀だとされています。これは、HBV と HCV でウイルスの慢性感染の機序が異なるためです。

B 型肝炎では、宿主免疫に対しウイルスは「抗体産生が追いつかないほどの大量の HBs 抗原を生成して飽和させる」という戦略で免疫回避をしています。一方 C 型肝炎

はそもそも抗原抗体反応を起こらないようにする(Hyper Variable Region)させるとい  
う戦略で免疫回避をしています(だからワクチンがない)。従って、宿主の免疫が低下  
しようが、あんまり関係ないわけです。

2013年3月15日 内科 辰川 匡史 肝臓内科一同

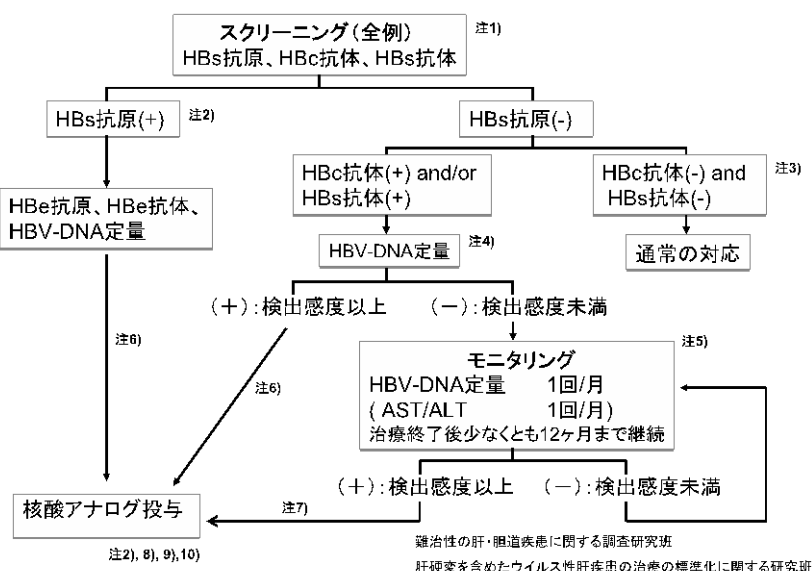


Fig. 1 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン\*

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 IIBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その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 IIBV 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) CLIA 法で測定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こと。全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のが望ましい。

注 3) 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定のリ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のが望ましい。

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ピルの使用を推奨する。

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 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 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。(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 カ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 IIBV-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。