平成23年度都道府県肝疾患診療連携拠点病院研修会

がん化学療法中の B型肝炎ウイルス再活性化のリスクと その対策

楠本茂[1)]、溝上雅史[2)]

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科　腫瘍・免疫内科学
2) 国立国際医療研究センター　肝炎・免疫研究センター

平成24年1月20日（金）
国立国際医療研究センター病院

本日のメニュー

1.B型肝炎の自然経過とHBV再活性化のリスク

2.本邦におけるリツキシマブ投与例におけるB型肝炎発症176例について

3.HBV再活性化への対策と問題点

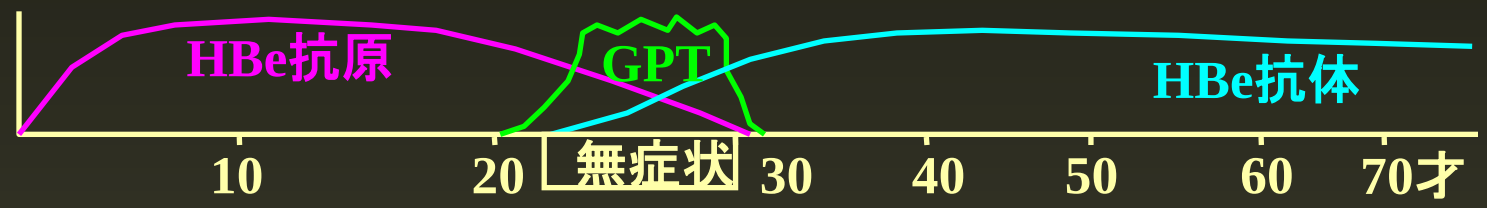
本邦におけるHBV感染の一般的経過

→ 血液 → 感染

初感染

成　人 → 1%　劇症肝炎 (50-80%死亡) (ワクチン)

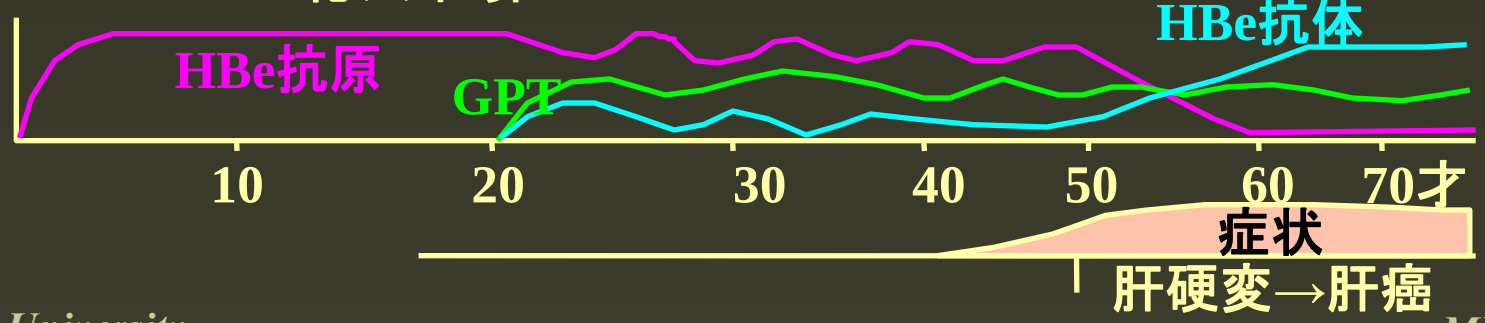
→ 99%　完全治癒 (自然治癒)



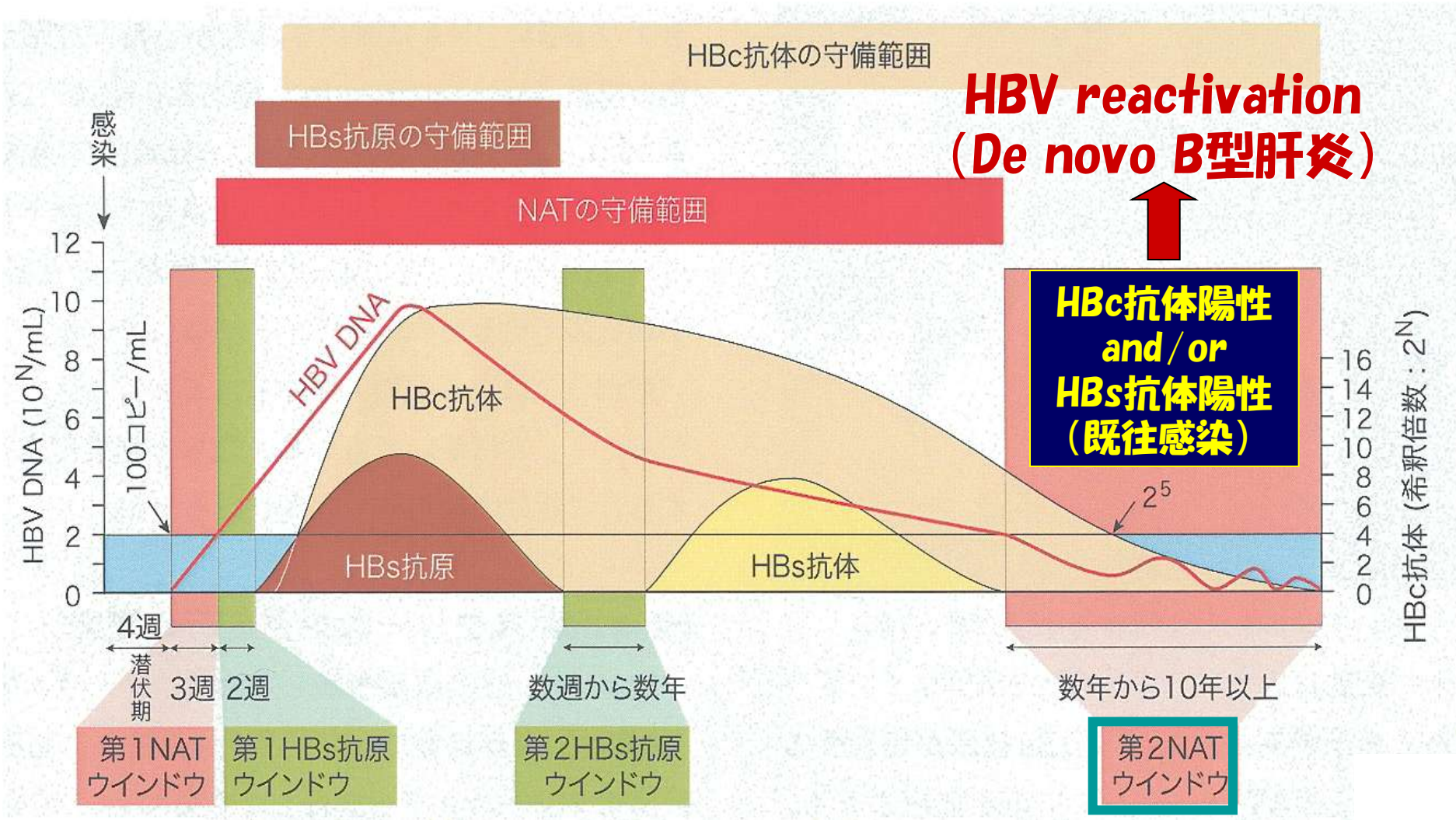
乳幼児 → 持続感染者 → 80% 無症候性持続感染者

200万人/日本
4 億人/世界

→ 20% 肝硬変、肝細胞癌



HBV急性感染後の自然経過



宮川庚子記念研究財団・かたつむり.平成19年1月第117号より引用改変

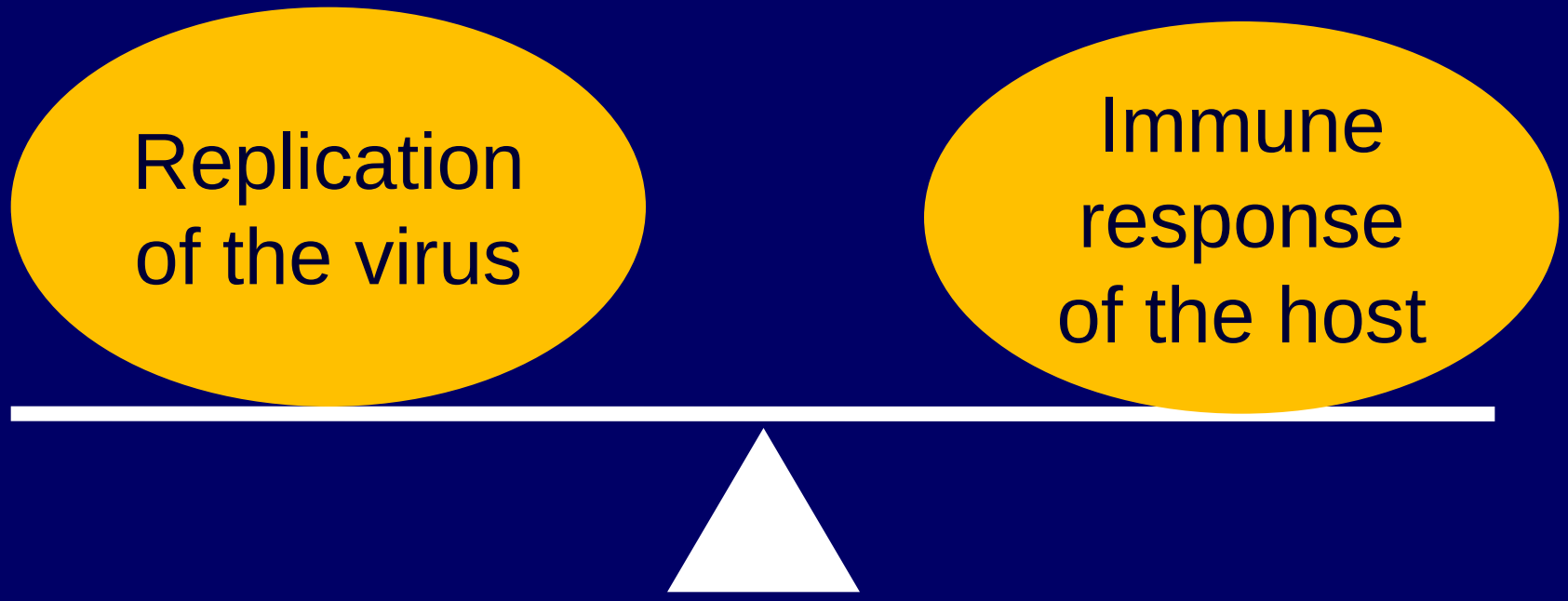
がん化学療法後のHBV再活性化の特徴

1. 多くは化学療法終了後に肝炎が発症する。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、化学療法開始後早期に肝炎が発症する場合がある。

2. 肝炎の発症に先行して、HBV-DNAの増加が見られる。

3. HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部においてもHBV再活性化が起こりうる。

HBV再活性化はウイルス側、ホスト側因子に影響される



HBV再活性化に関連するリスク因子

Viral factors

- HBV-DNA level
- HBsAg
- HBeAg
- Anti-HBc
- Anti-HBs
- cccDNA
- Occult HBV infection
- Genotype non-A (especially, genotype B)
- Gene mutation of precore and/or core promoter

Host factors

- Combination therapy with steroid
- Rituximab-plus-steroid combination therapy
- Malignant lymphoma
- Male gender
- Absence of anti-HBs before chemotherapy
- Decrease of anti-HBs titers during chemotherapy (in patients seropositive for anti-HBs before chemothrapy)

HBV再活性化の頻度とリスク

Kusumoto et al. Int J Hematol 2009（90）13

HBV

HBsAg
陽性

リスクあり
20－50%
データ多い

リスク大
＞50%

HBsAg(-)
anti-HBc(+)
and/or
anti-HBs(+)

リスク少ない
1.0－2.7%[1)2)]

リスクあり[2) 3)]
12-23.8%

リスクあり
14-20%

All marker
陰性

免疫抑制

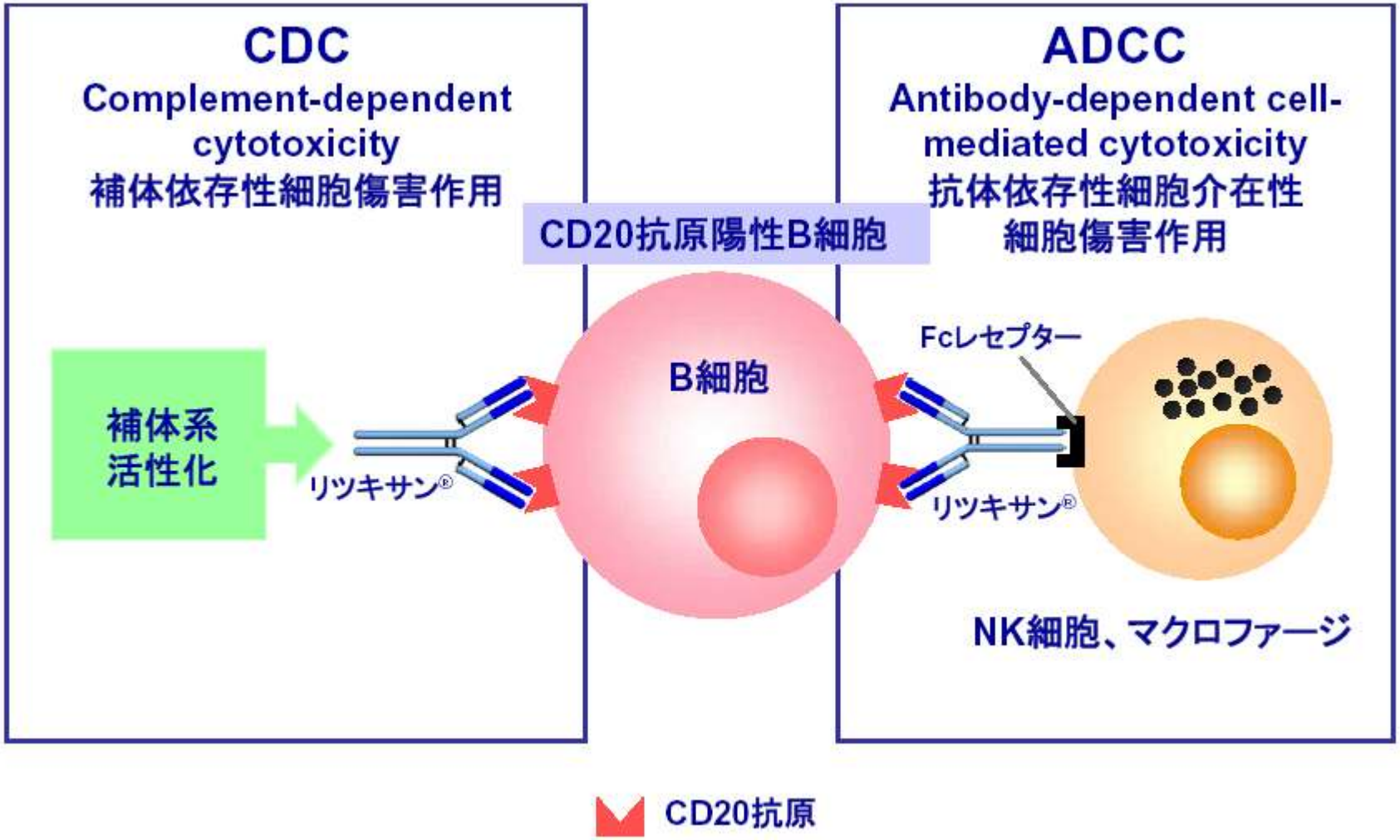
全身化学療法

リツキシマブ＋
ステロイド併用

造血細胞移植
臓器移植

1）Lok et.al. Gastroenterology 1991 (100) 182
2) Hui et.al. Gastroenterology 2006 (131) 59
3）Yeo et.al. J Clin Oncol 2009 (27) 605

リツキシマブ


CDC
Complement-dependent cytotoxicity
補体依存性細胞傷害作用
ADCC
Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用
CD20抗原陽性B細胞
B細胞
補体系活性化
リツキサン®
Fcレセプター
リツキサン®
NK細胞、マクロファージ
CD20抗原

R-CHOP vs. CHOP

GELA /N Engl J Med 2002 (346) 235, J Clin Oncol 2005 (23) 4117

N=399
未治療
DLBCL
60-80
CS II, III, IV
PS0-2
all IPI

randomized

R-CHOP＊-21
8course

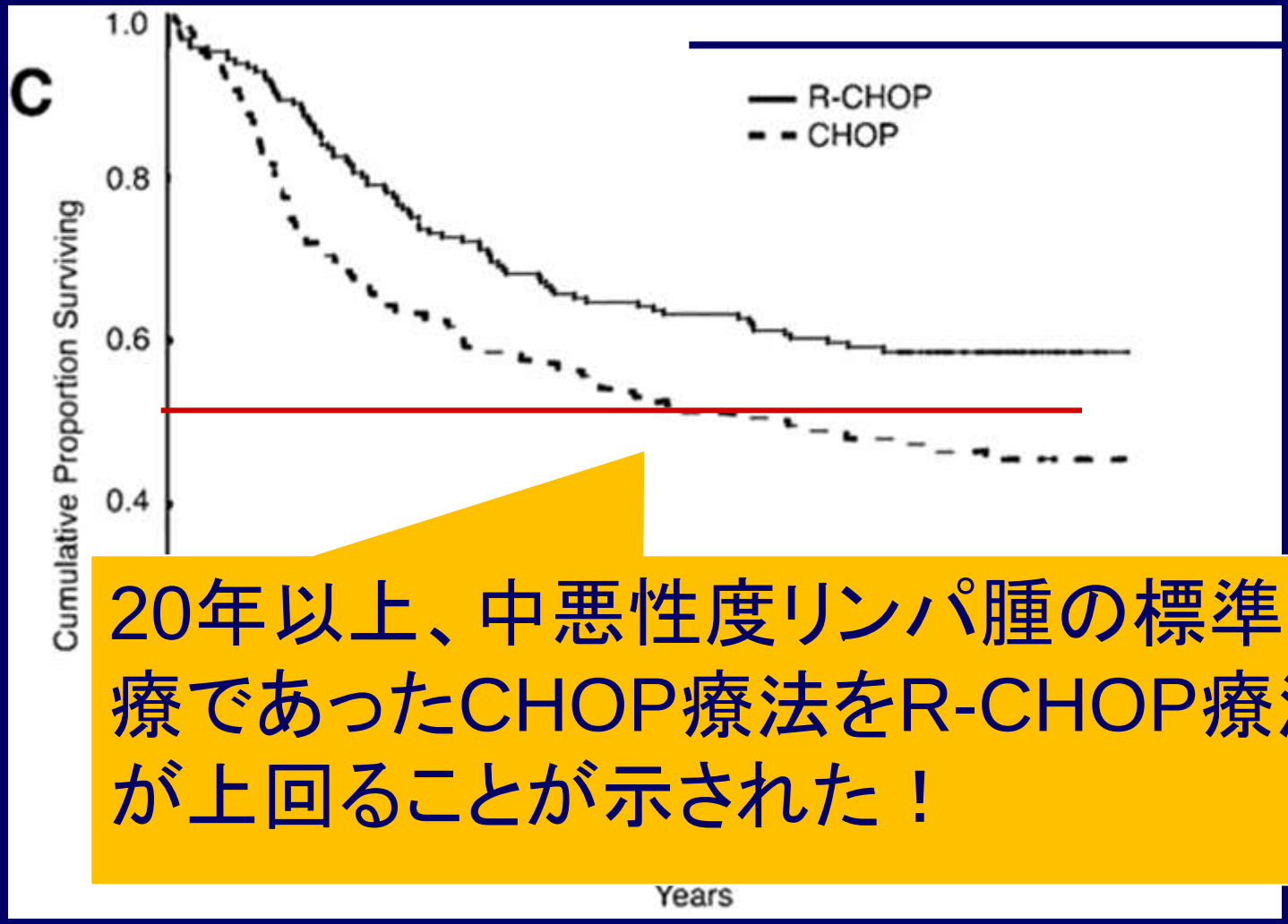
CHOP＊-21
8course

＊predonisone 40mg/m2 day1-5

★除外基準
・T-cell lymphoma
・unresolved HBV infection (HBs-Ag+, anti-HBc without anti-HBs)

Results / GELA /N Engl J Med 2002,J Clin Oncol 2005

median follow-up 5 years



20年以上、中悪性度リンパ腫の標準治療であったCHOP療法をR-CHOP療法が上回ることが示された！

リツキシマブとHBV再活性化

Dervite et al. N Engl J Med 2001 (344) 68-9

Acute Hepatitis B in a Patient with Antibodies to Hepatitis B Surface Antigen Who Was Receiving Rituximab

To the Editor: CD20 antigen is expressed on most B lymphocytes. Therefore, humanized monoclonal antibodies to CD20, especially rituximab, specifically kill lymphomatous and normal B lymphocytes by means of cytotoxicity and apoptosis.[1] Few infections have been reported in recipients of rituximab. A lethal reactivation of hepatitis B virus (HBV) infection occurred in a patient who was treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone and rituximab.[1] We describe a patient who had antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) but not hepatitis B surface antigen (HBsAg) before rituximab therapy and in whom anti-HBs disappeared and hepatitis B developed.

HBs抗原陰性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化

Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

対象・方法:

•HBs抗原陰性の悪性リンパ腫244例
　連続症例, 全身化学療法施行例

•香港単施設　5年間

•平均フォローアップ期間 12.4ヶ月
(range, 0.1-65.0)
　保存血清を用いて解析：

serum HBV-DNA, HBsAg, HBc-Ab, HBs-Ab, HBV-DNA sequence

HBs抗原陰性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化

Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

結果：

- 8例のHBV再活性化肝炎（3.3%）
  8例全例でHBc抗体またはHBs抗体陽性

- HBV-DNA上昇が肝炎発症に先行
  ：平均18.5週（range, 12-28）

- リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法が肝炎発症のリスクファクター
  （併用あり･なしで比較すると12.2% vs. 1.0%）

本日のメニュー

1.B型肝炎の自然経過とHBV再活性化のリスク

2.本邦におけるリツキシマブ投与例におけるB型肝炎発症176例について

3.HBV再活性化への対策と問題点

リツキシマブ投与例におけるB型肝炎発症例
全薬工業社内資料

- リツキサンの国内承認から10年間のデータ（2011年6月19日まで）
- リツキシマブ投与例におけるB型肝炎発症例
- 企業への自発報告、学会報告、その他の調査・試験で集計された176例

2011年06月19日時点

患者背景

◆ 年齢

年齢(歳)	症例数
～20	0
21～40	5
41～60	59
61～80	**97**
81～	8
不 明	7
計	176

◆ 併用療法

	症例数＊	主なレジメン
リツキサン単剤	10	2例前治療あり (CHOP・CHO(P))
ステロイド含有レジメン	**121**	CHOP:**79** THP-COP:**18**
ステロイド非含有レジメン	27	CHO(P):10 THP-CO(P):2
移植	10	PBSCT:9

＊:併用有無不明の8例は除く

2011年06月19日時点

再燃要因に基づく事象分類

要因	症例数
キャリアから発症	62
キャリアから発症(疑)	5
抗原陰性から発症	**59**
抗原陰性から発症(疑)	0
慢性B型肝炎の増悪	10
慢性B型肝炎の増悪(疑)	2
既往から再燃	35
既往から再燃(疑)	1
不明	2
計	176

うち8例は
HBs抗原陰性

HBs抗原陰性からの発症は87例あり

うち20例は
HBs抗原陰性

2011年06月19日時点

HBs抗原陰性87例におけるHBc,HBs抗体

HBsAg	症例数
(＋)	62
(－)	87
未測定	1
N.I.	26

N.I. 情報なし

HBcAb	HBsAb	症例数
(＋)	(＋)	5
(＋)	(－)	8
(＋)	未測定	2
(＋)	N.I.	8
未測定	(＋)	1
N.I.	(＋)	3
N.I.	(－)	2
未測定	(－)	1
未測定	未測定	21
未測定	N.I.	2
N.I.	N.I.	34

2011年06月19日時点

投与前HBsAgと併用レジメンの関連

併用レジメン	陽性59例*	陰性86例**
リツキサン単剤	7	2
ステロイド含有レジメン（CHOP等）	33	73
ステロイド非含有レジメン（CHO(P)、ロイスタチン等）	18	6
移植（PBSCT等）	1	5

＊　不明3例除く
＊＊不明1例除く

2011年06月19日時点

再燃例における表面抗原と予防投与実施状況

HBsAg		核酸アナログ投与	投与なし	N.I.
(＋)	62	**19**	41	2
(－)	87	**1**	79	7
未測定	1	0	1	0
N.I.	26	3	15	8

2011年06月19日時点

投与前HBsAgと転帰

HBsAg	再燃例	回復・軽快	未回復	死亡	不明
(＋)	62(14)	35(1)	7	19(13)	1
(－)	87(28)	37(1)	4	43(26)	3(1)
未測定	1	1	0	0	0
N.I.	26(7)	13	2(1)	10(5)	1(1)

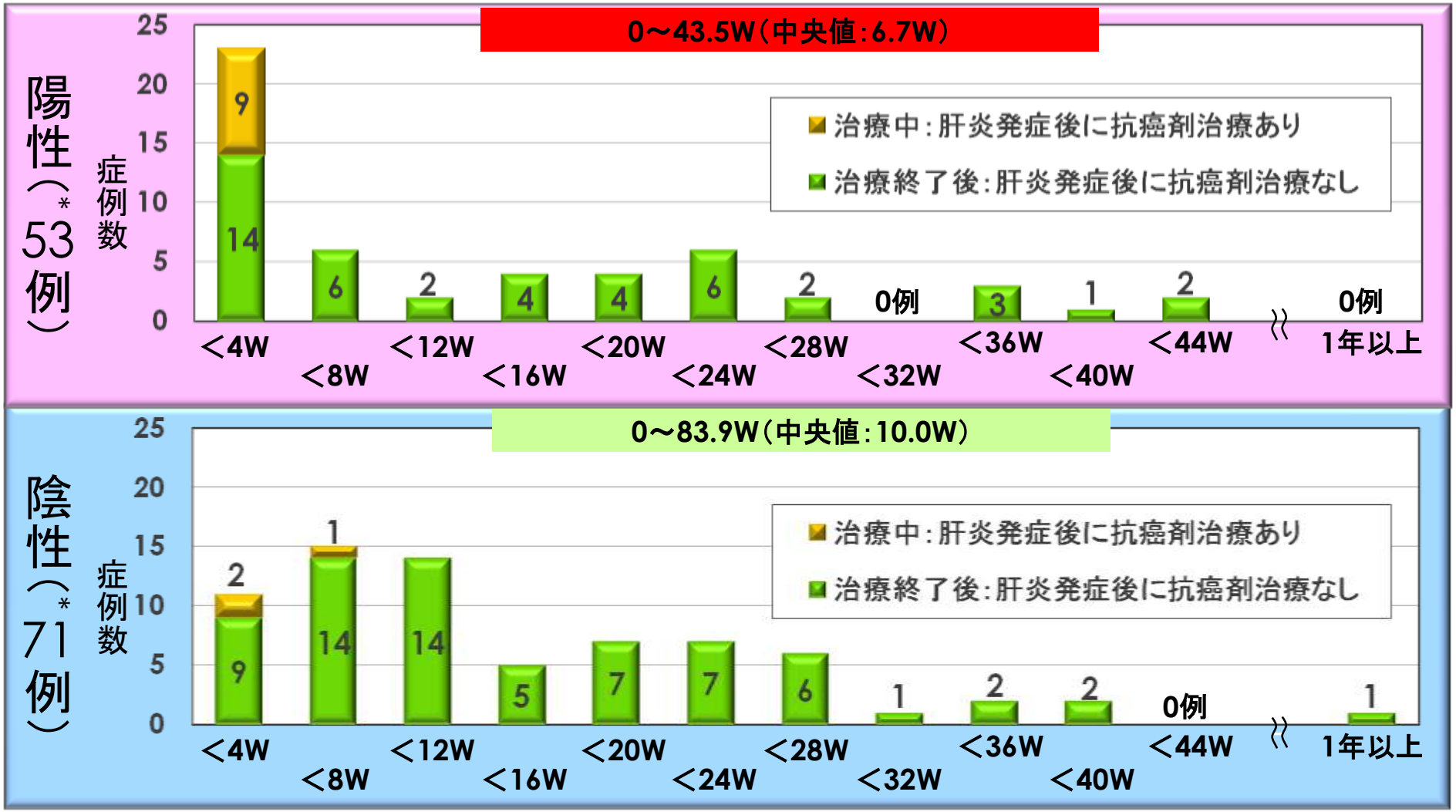
(　)は再燃例の内、劇症肝炎となった症例

HBsAg	劇症化割合		死亡割合	
陽性62例	14/62	22.6%	19/62	30.6%
陰性87例	28/87	32.2%	43/87	49.4%

2011年06月19日時点

投与前HBsAgと再燃時期

<リツキサン又は化学療法† 最終～再燃>



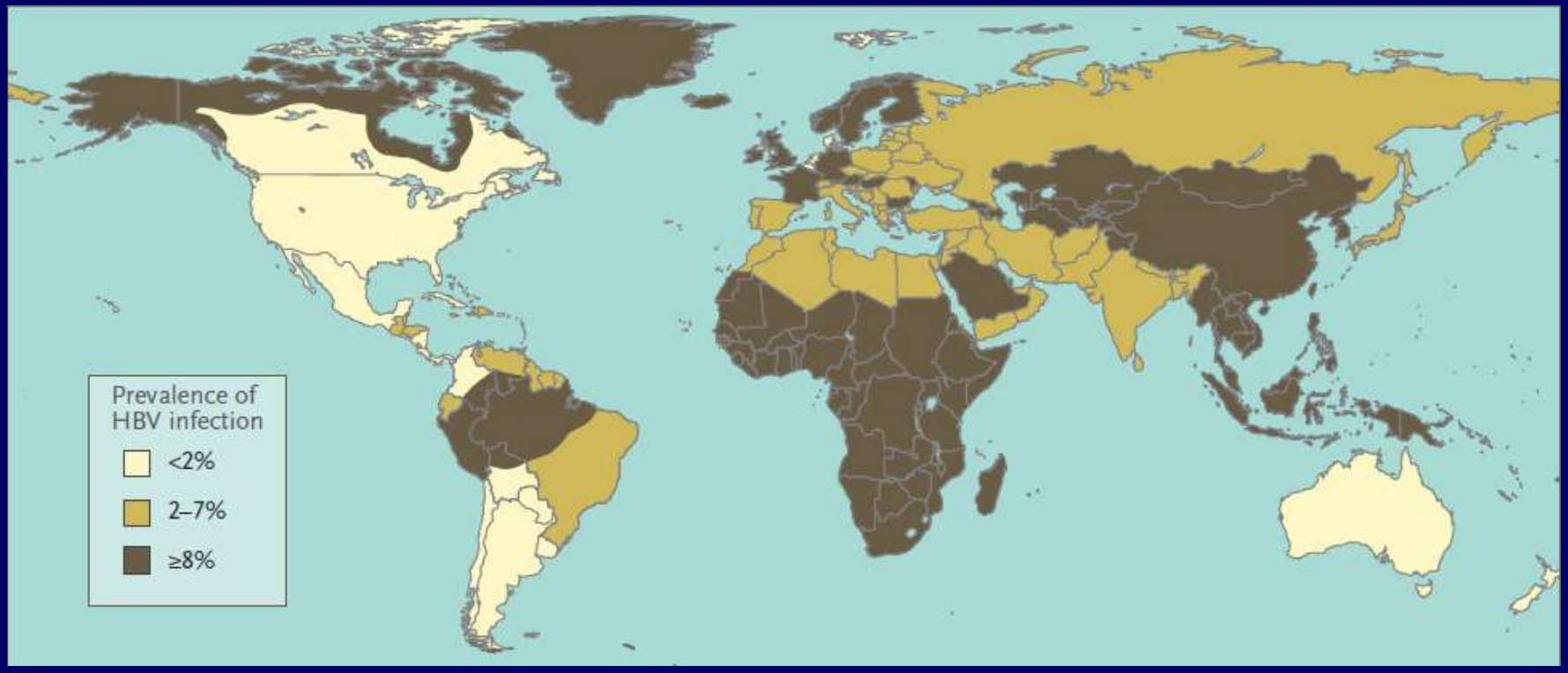
†:リツキサンと化学療法の最終日で、最も再燃日に近い日付で計算

＊:最終投与日又は発現日が不明の場合は、集計より除外

2011年06月19日時点

Prevalence of HBV infection

Dienstag JL. N Engl J Med. 2008;359:1486



・4億人/世界 持続感染(HBs抗原陽性)
・うち3億人（75%）が東南アジアと極東に集中
・HBs抗原陽性率の違いで3段階（8%以上、2-8%、2%未満）

Prevalence of HBV infection

	Hong Kong		Japan (Nagoya)
HBsAg (+)	12% [1] (78/626)		1.5% [4] (56/3,874)
Conventional high-risk group			
(+)	(94/124)	2% [3] (152/244)	20% [4] (764/3,874)
Anti-HBs (+)	65% [2] (81/124)	58% [3] (14	22% [4]
Newly notable high-risk group			
Anti-HBc (+) and/or Anti-HBs (+)	79% [2] (98/124)	71% [3] (173/244)	23.2% [4] (899/3,874)

1) Yeo et al. J Med Virol 2000 (62) 299 2) Hui et al. J Hepatol 2005 (42) 813
3) Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59 4) Kusumoto et al. Int J Hematol 2009（90）13

分子標的治療薬とde novo B型肝炎

医薬品	対象		承認取得日
リツキシマブ	[illegible]	[illegible]	2001年6月
インフリキシマブ	関節リウマチ クローン[illegible]	抗ヒトTNFαモノクローナル抗体	2002年7月
エタネルセプト	関節リウ[illegible]	[illegible] ナント融合タンパク	2005年3月
ボルテゾミブ	骨髄腫	プロテオソーム阻害剤	2006年10月
アダリムマブ	関節リウマチ	抗ヒトTNFαモノクローナル抗体	2008年6月

リツキシマブとHBV再活性化との関連報告
Dervite el. N Engl J Med 2001
Hui et al. Gastroenterology 2006
Yeo et al. J Clin Oncol 2009
Kusumoto et al. Int J Hematol 2009　など多数

ボルテゾミブとHBV再活性化との関連報告
ベルケイド適正使用ガイド

抗TFN製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）とHBV再活性化との関連報告
Matsumoto et al. Liver Int. 2010
Urata　et al. Mod Rheumatol. 2011
Tamori et al. J Gastroenterol. 2011

Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection

Matsumoto et al. Liver International 2010

71歳　女性　関節リウマチ
HBsAg-negative, seropositive for anti-HBs
(not available for anti-HBc)

2007年4月　Infliximab+MTX(10mg/w)+prednisolone(2.5mg/day)

2008年8月　Infliximab⇒⇒⇒Adalimumab (40mg s.c. every other week)

2009年7月　Acute liver damage (ALT 674 IU/L)
Seropositive for HBsAg, anti-HBc, but seronegative for anti-HBs
HBV-DNA level; 9.0 Log copies/mL

入院後8日目　肝不全＋敗血症にて死亡

Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy: a case series report

David Ritchie,[1] Richard L. Piekarz,[2] Piers Blombery,[1] Laszlo J. Karai,[3] Stefania Pittaluga,[3] Elaine S. Jaffe,[3] Mark Raffeld,[3] John E. Janik,[4] H. Miles Prince,[1] and Susan E. Bates[2]

[1]Department of Haematology and Medical Oncology, Peter MacCal
Victoria, Australia; [2]Medical Oncology Branch, Center for Cancer Re
[3]Laboratory of Pathology, Hematopathology Section, Center for Ca
Health, Bethesda, MD; and [4]Metabolism Branch, Center for Cancer
Health, Bethesda, MD, USA

PTCL
HyperCVAD⇒3カ月後再発
Auto-PBSCT⇒6ヶ月後再発
PhaseII 登録前HBsAg陰性（ー）
リツキシマブ以外の新規分子標的治療開発において注意すべき合併症

ABST

Histone deacetylase inhibitors are a class of anti-neoplastic agents that induce growth arrest, differentiation, and/or apoptotic cell death of transformed cells *in vitro* and *in vivo*. A phase II study exploring the efficacy of romidepsin, an histone deacetylase inhibitor, in patients with cutaneous or peripheral T-cell lymphomas was initiated at the National Cancer Institute. To date, over 120 patients with T-cell lymphoma have been treated on a multi-institutional phase II trial of romidepsin. Reactivation of latent DNA viruses including EBV, HBV, and VZV is well described as a consequence of the immune suppression associated with sys temic chemotherapy. The incidence of viral reactivati patients treated with histone deacetylase inhibito s not yet known. We report the observation of EB associated illnesses in 2 patients and the reactivation of HBV in an additional patient treated with romidepsin. These cases may represent reactivation of DNA viruses due to histone

Key NA virus, histone deacetylase inhibitor,

Citation: Ritchie D, Piekarz RL, Blombery P, Karai LJ, Pittaluga S, Jaffe ES, Raffeld M, Janik JE, Prince HM, and Bates SE. Reactivation of DNA viruses in association with histone deacetylase inhibitor therapy: a case series report. Haematologica 2009; 94:1618-1622. doi: 10.3324/haematol.2009.008607

©2009 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper.

Hepatitis B virus reactivation in adjuvant chemotherapy for breast cancer. Ide Y et al, Breast Cancer. 2010 Jul 24.

68歳　女性　Breast cancer
HBsAg-negative, HBeAg-negative, HBV DNA-negative

CAF (CPA 500mg/m2, DOX 50mg/m2, fluorouracil 500 mg/m2)、ステロイド併用なし
上記CAF療法をトータルで6コース施行

上記化学療法終了後27日目、急性B型肝炎にて入院（再活性化）

エンテカビル0.5mg/day内服を直ちに開始。
IFN, ステロイド, 血漿交換施行するも、肝不全にて死亡

HBV再活性化におけるHBs抗原陽性および陰性例における臨床経過の特徴

Kusumoto S et al. J Gastroenterol. 2011;46:9-16.

リスク群	HBs抗原陽性	HBs抗原陰性ハイリスク群 （HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性）
頻度	Japan (Nagoya):1.5% Hong Kong:23.2% USA (MDACC):0.1%	Japan (Nagoya): 23.2% Hong Kong: 44.2～62.0% USA (MDACC) : 4.6%
再活性化の診断	HBV-DNAの10倍以上の上昇を伴う肝炎	HBs抗原の陽性化　and/or HBV-DNAの陽性化
再活性化の発症頻度	全身化学療法：20-50% リツキシマブ併用：80% 造血細胞移植：＞50%	全身化学療法：1.0-2.7% リツキシマブ＋ステロイド併用：12.2-23.8% 造血細胞移植：14-20%
治療前リスク因子	HBV-DNA量 HBe抗原 肝硬変・肝癌の合併	HBs抗体陰性
時期	多くは化学療法終了後であるが、治療開始早期の場合もある。 リツキシマブ併用下では、早期（50%が1コース目）の再活性化	最終化学療法終了と肝炎発症までの期間中央値は2カ月である。また、遅発例は化学療法後1年の報告がある。なお、造血細胞移植例では移植後数年後の発症例がある。
先行するHBV-DNA上昇	異なるパターンがある	肝炎に先行するHBV-DNAの上昇は18.5週（range 12-28）

本日のメニュー

1.B型肝炎の自然経過とHBV再活性化のリスク

2.本邦におけるリツキシマブ投与例におけるB型肝炎発症176例について

3.HBV再活性化への対策と問題点

HBV再活性化への対策

HBV再活性化による肝炎に対して、
抗ウイルス薬を投与した場合には
治療が間に合わない可能性がある。

・Yeoらは、32例のHBV再活性化肝炎に対してラミブジン投与を行ったところ、5例（16%）は死亡、22例（69%）は全身化学療法を中止もしくは中断せざるを得なかったことを報告。

(J Clin Oncol 2004 (22) 927)

•本邦においても、Umemuraらは通常の急性B型肝炎と比較して、HBV再活性化による肝炎では劇症化率（27%vs 7%）および劇症肝炎死亡率(100%vs 44%)が高いことを報告。

(Intern Med 2006 (45) 747)

HBV再活性化への対策

HBV再活性化への対策方法としては、
以下の2つの選択肢が考えられる。

1) 抗ウイルス薬の予防投与（prophylaxis）

2) HBV-DNAモニタリングにより、肝炎に先行するHBV-DNAの上昇を検出した時点で、抗ウイルス薬を開始する（preemptive therapy）

HBV再活性化の頻度とリスク

抗ウイルス薬予防投与（prophylaxis）

HBV

HBsAg
陽性

リスクあり
20－50%
データ多い

リスク大
＞50%

HBsAg(-)
anti-HBc(+)
and/or
anti-HBs(+)

リスク少ない
1.0－2.7%[1)2)]

リスクあり[2) 3)]
12-23.8%

リスクあり
14-20%

All marker
陰性

免疫抑制

全身化学療法

リツキシマブ＋
ステロイド併用

造血細胞移植
臓器移植

1）Lok et al. Gastroenterology 1991 (100) 182

2) Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

3)Yeo et al. J Clin Oncol 2009 (27) 605

HBs抗原陽性例：抗ウイルス薬の予防投与が原則

•Lauらは、全身化学療法予定のHBs抗原陽性リンパ腫30例を対象とし、ラミブジン予防投与（化学療法前から化学療法後6週間まで）の有無により2群に割付けるランダム化比較試験の結果を報告。

⇒HBV再活性化の頻度は0% vs 53% と有意に予防投与群において低かった。

（Gastroenterology 2003 (125) 1742)

HBs抗原陽性例：抗ウイルス薬の予防投与が原則

Yeoらは、全身化学療法予定のHBs抗原陽性の悪性腫瘍65例を対象とし、ラミブジン予防投与（化学療法前1週間から化学療法終了後8週間まで）を行う第II相試験の結果を193例のヒストリカル・コントロールと比較して報告。

⇒HBV再活性化の頻度は4.6% vs 24.4% とラミブジンの予防効果が示された。

一方で、ラミブジン投与中にもかかわらず、化学療法中にHBV再活性化が3例（4.6%）に認めた。

(J Clin Oncol 2004 (22) 927)

HBs抗原陽性例への対策

•HBs抗原陽性例における全身化学療法施行の場合には、抗ウイルス薬の予防投与をおこなうことが原則。HBV-DNAモニタリングによる抗ウイルス効果判定も継続しておこなう。

•厚生労働省のガイドラインに従い、エンテカビル（バラクルード®）をファーストラインに用いる。

•投与期間におけるエビデンスはない。当院では、治療開始前1-2週間から予防開始し、治療後はすくなくとも6ヶ月間を目安として予防投与を行っている。

•ラミブジン（ゼフィックス®、エピビル®）においては、1年間で耐性が出現する症例が24%あることが報告されている。
エンテカビルにおいても長期投与による耐性化の可能性はあるため、薬剤投与の適応および期間については、臨床試験による検討が必要である。

HBV再活性化の頻度とリスク (rituximab era)

HBV

HBsAg
陽性

リスクあり
20－50%
データ多い

リスク大
＞50%

HBsAg(-)
anti-HBc(+)
and/or
anti-HBs(+)

リスク少ない
1.0－2.7%[1)2)]

リスクあり[2) 3)]
12-23.8%

リスクあり
14-20%

All marker
陰性

対策の確立が必要！！

免疫抑制

全身化学療法

リツキシマブ＋
ステロイド併用

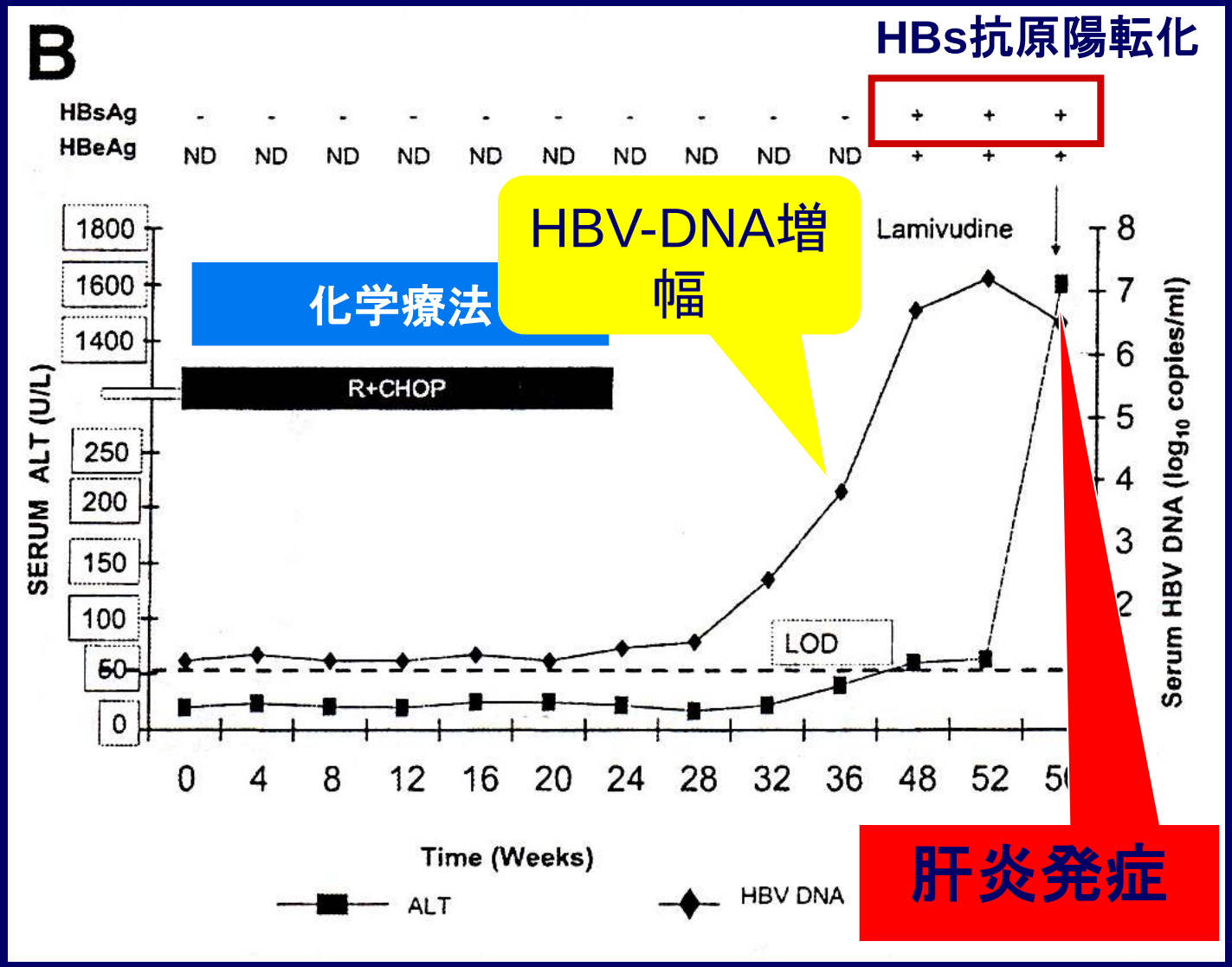
造血細胞移植
臓器移植

1）Lok et al. Gastroenterology 1991 (100) 182

2) Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

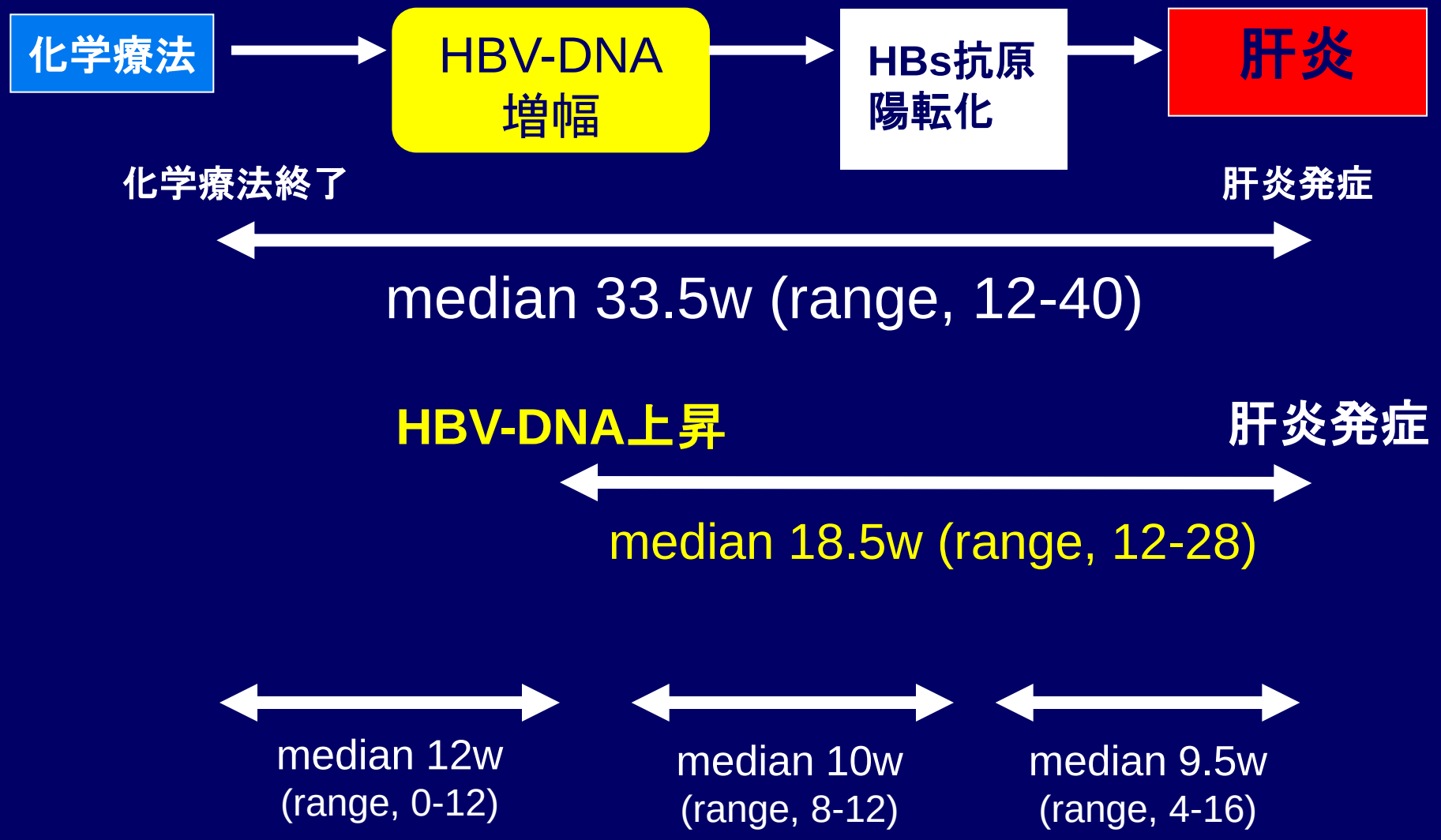
3)Yeo et al. J Clin Oncol 2009 (27) 605

HBs抗原陰性例の臨床経過



Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

HBs抗原陰性例でのHBV再活性化イベントと時間差



Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

HBV再活性化の頻度とリスク (rituximab era)

HBV

HBsAg
陽性

リスクあり
20－50%
データ多い

リスク大
＞50%

HBsAg(-)
anti-HBc(+)
and/or
anti-HBs(+)

リスク少ない
1.0－2.7%[1)2)]

リスクあり[2) 3)]
12-23.8%

リスクあり
14-20%

All marker
陰性

HBV-DNA monitoring　陽性になったら
抗ウイルス薬開始 (preemptive)

免疫抑制

全身化学療法

リツキシマブ＋
ステロイド併用

造血細胞移植
臓器移植

1）Lok et al. Gastroenterology 1991 (100) 182

2) Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

3)Yeo et al. J Clin Oncol 2009 (27) 605

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

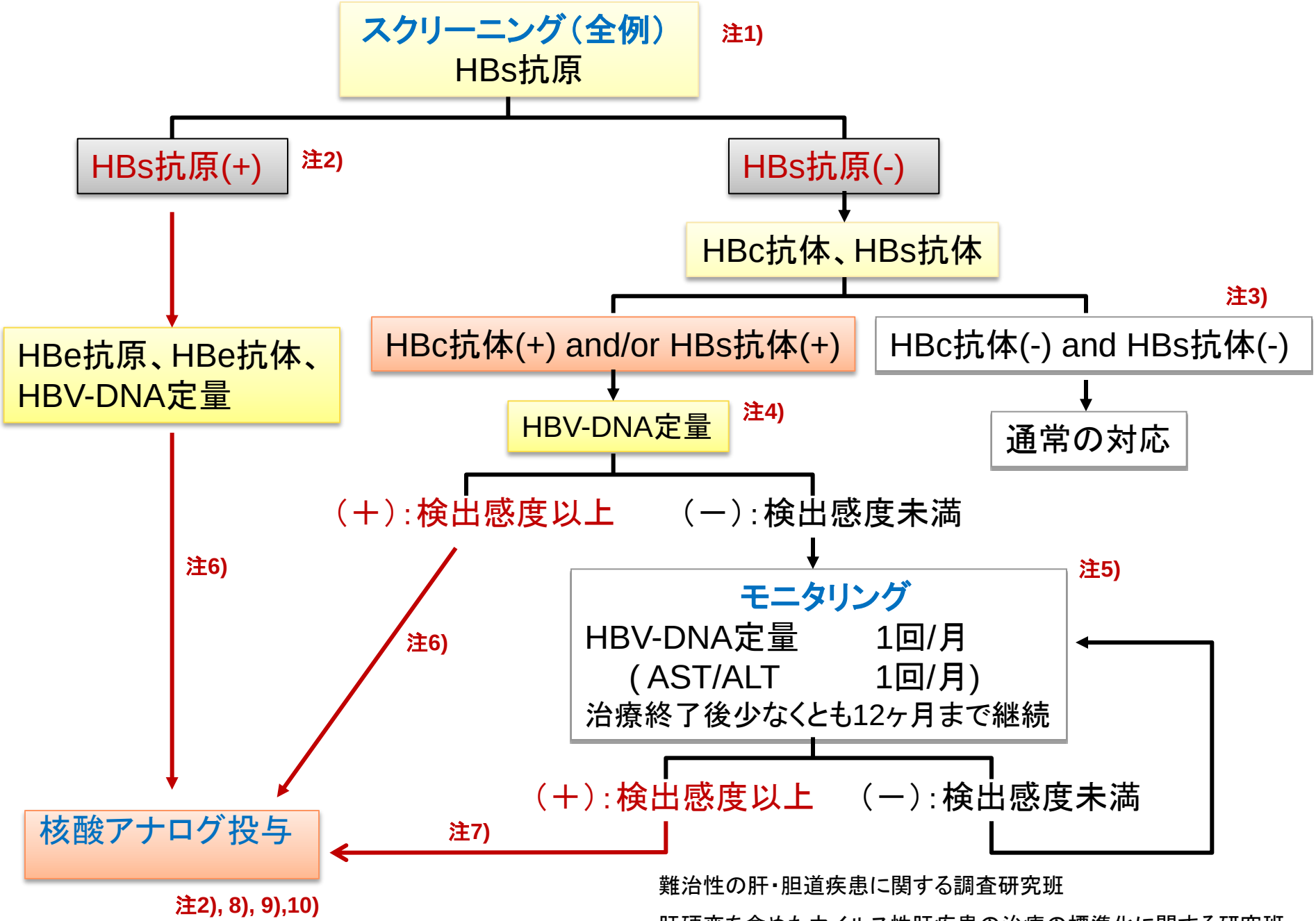
＊血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後にHBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。

その他の疾患においても治療によるHBV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の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。

坪内博仁、熊田博光、清澤研道ら　肝臓(0451-4203)50巻1号 Page38-42(2009.01)

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（改訂版）*



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

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

（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HBV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HBV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） HBVキャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して，既感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査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。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ことが望ましい。

注3） 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の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ことが望ましい。

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ビルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1～3ヶ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。

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ヶ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ヶ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再開する。

（2011年9月26日　改定）

HBc抗体、HBs抗体の偽陰性について

すでに化学療法歴のある症例、免疫抑制状態にある症例でのHBc抗体あるいはHBs抗体測定によるハイリスク群の同定においては、抗体価が低下している場合がある。

⇒対策：初回化学療法の段階からHBc抗体、HBs抗体は必ずチェックする。

症例　59歳女性、症候性骨髄腫
（BJP-κ型　D&S分類 ⅢB期,ISS Ⅱ期）

Yoshida et al. IJH 2010

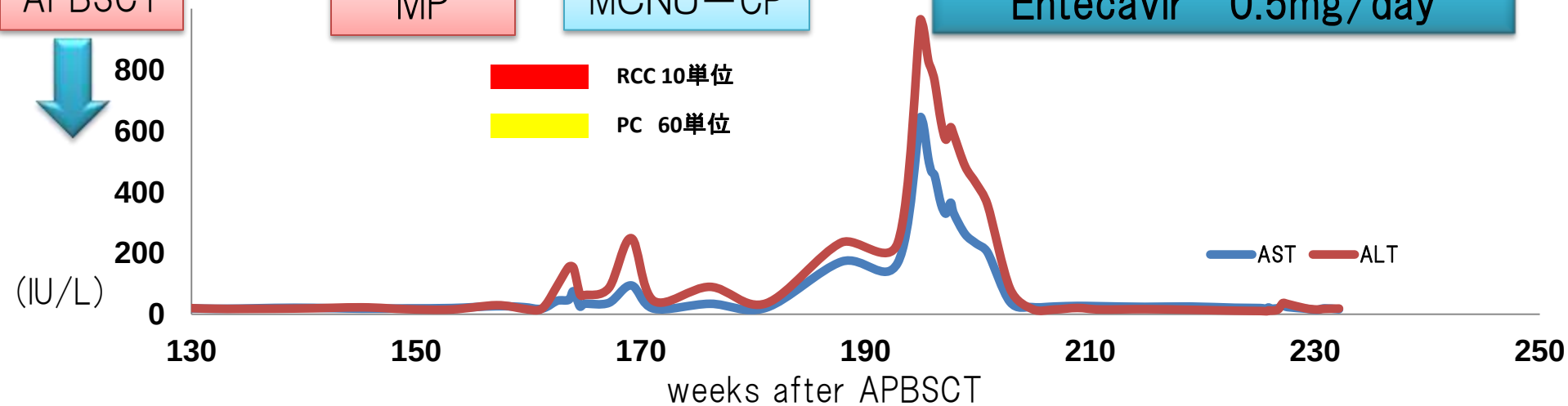
（自家移植後約3年）

		154w	180w	192w	214w	225w
HBs抗原	(−)0.2	(−)0.2	(−) 0.2	(+)2000	(−)	(−)
HBs抗体		(+)20.0	(+)20.0	(−)0.1		(+)7.2
HBc抗体		(−) 35.0	(−)35.0	(+)99.8		(+)99.8
HBV-DNA(Log copies/ml)		2.2		6.2 4.0	(-)	(-) (-)

遺伝子配列
100%一致

Genotype C

APBSCT　MP　MCNU−CP　Entecavir　0.5mg/day



HBV再活性化の頻度とリスク

抗ウイルス薬予防投与（prophylaxis）

2009（90）13

HBV

HBsAg
陽性

リスクあり
20－50%
データ多い

リスク大
＞50%

HBsAg(-)
anti-HBc(+)
and/or
anti-HBs(+)

リスク少ない
1.0－2.7%[1)2)]

リスクあり[2) 3)]
12.2-23.8%

リスクあり
14-20%

All marker
陰性

HBV-DNA monitoring　陽性になったら
抗ウイルス薬開始 (preemptive therapy)

免疫抑制

全身化学療法

リツキシマブ＋
ステロイド併用

造血細胞移植
臓器移植

1）Lok et al. Gastroenterology 1991 (100) 182

2) Hui et al. Gastroenterology 2006 (131) 59

3）Yeo et al. J Clin Oncol 2009 (27) 605

ご清聴ありがとうございました。