

週刊

Journal of Clinical and Experimental Medicine (IGAKU NO AYUMI)

医学のあゆみ

[第5土曜特集]

Vol.242 No.13

2012

9/29

第242巻・第13号(通巻2920)
2012年9月29日発行(毎週土曜日発行)
昭和21年7月27日第3種郵便物認可
[ISSN 0039-2359 CODEN:IGAYAY]



多発性骨髓腫 —現状と進歩

企画 畠 清彦 (がん研 有明病院 化学療法科・血液腫瘍科)

- 最新基礎研究
- 検査法と病態
- 治療の最新動向
- 新薬の臨床試験
- Adverse event management
- Advocacy・Topics



* 1 0 0 3 2 3 2 1 *

済生会新潟第二病院 図書室

多発性骨髓腫治療におけるB型肝炎ウイルス再活性化のリスクとその対策

Reactivation of hepatitis B virus infection in myeloma patients following systemic chemotherapy

—The risk and management



楠本 茂(写真) 田中靖人
Shigeru Kusumoto¹ and Yasuhito TANAKA²

名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫内科学¹, 同病態医科学(ウイルス学)²

○癌化学療法後のB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化への対策において重要な点は、化学療法前のリスク評価(スクリーニング検査)および再活性化リスクに応じた対策を実施することである。また、多発性骨髓腫治療には、自家造血幹細胞移植療法やボルテゾミブなどの新規分子標的治療薬が導入されたが、HBV再活性化の症例報告やケースシリーズの報告から、一定のリスクがあることが明らかになった。HBV再活性化による肝障害が出現してから抗ウイルス薬を投与した場合には効果が十分でないことがある。そのため、厚生労働省ガイドラインに従い、治療前HBs抗原陽性例においては原則として抗ウイルス薬の予防投与(prophylaxis)を行う。HBV既往感染例(HBs抗原陰性例のうち、HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においては、HBV-DNAモニタリングによるpreemptive antiviral therapyを行う。



B型肝炎ウイルス(HBV), 再活性化, 多発性骨髓腫

肝炎ウイルスキャリアに対する全身化学療法によりウイルス再活性化が起こり、一部の症例では劇症肝炎から致死的な経過をたどることが報告されている。その大半がHBs抗原陽性例におけるB型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化であった¹⁻³。最近、HBs抗原陰性例においてもHBV再活性化肝炎が起こりうることが報告され、リスク分類を見直す必要性が出てきている⁴⁻⁷。とくにリツキシマブ併用悪性リンパ腫治療中のリスクについてはエビデンスが構築されてきているが、多発性骨髓腫治療においても注意すべき合併症のひとつである⁸。

一方、C型肝炎ウイルス(HCV)の再活性化による肝炎については劇症化することはきわめてまれである⁹。癌化学療法による免疫抑制状態下における長期間フォローアップデータは限られており、肝硬変・肝癌への進展による予後への影響は十分解析されていない¹⁰。多発性骨髓腫治療中のHCV再活性化のエビデンスは皆無であり、今後

の臨床研究の遂行に期待したい。

本稿では、癌化学療法中のHBV再活性化について概説し、その後に多発性骨髓腫治療中のHBV再活性化のエビデンスを中心にまとめ、その対策の重要性を論じたい。

癌化学療法中のHBV再活性化の病態生理

HBVに感染すると成人例の大半が急性肝炎の経過をたどり、HBs抗原は数週間で消失し、一定期間を経て血中HBV-DNAも検出感度未満となる。何らかの介入がないかぎり、通常この状態は維持され、HBV-DNAの増幅は認めないため、“既往感染(resolved infection)”または“治癒”と判断される。

しかし、HBVはHBs抗体(中和抗体)の出現後においても、肝や末梢血単核球内に微量ながら存在し¹¹、癌化学療法による免疫抑制状態においてHBVが再増殖・再活性化する可能性があることがわかつってきた。そして、癌化学療法後の免疫抑

制状態からの回復に伴い、免疫担当細胞がHBV感染細胞を攻撃することによりB型肝炎が再燃する。

これまでの報告をまとめると、癌化学療法・免疫抑制療法後のHBV再活性化の臨床経過の特徴として、以下の3点があげられる⁷⁾。

- ① 多くは癌化学療法・免疫抑制療法が終了した後に肝炎が発症する。ただし、HBs抗原陽性例のうちウイルス量が多い症例においては、癌化学療法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、血中にHBV-DNAの増加が認められる。
- ③ HBs抗原陽性例に加えて、HBs抗原陰性例の一部(HBc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性)においてもHBV再活性化は起こりうる。



癌化学療法中のHBV再活性化のリスク

HBV再活性化のリスクは、HBVの増殖と宿主の免疫反応のバランスに依存している。すなはち、治療前のHBV感染状態と治療に伴う宿主の免疫抑制状態によって大きく異なる。前者のHBV感染状態を示すマーカーとしてはHBs抗原、HBc抗体、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体に加えて、HBV-DNA量が関連すると報告されている^{3,6,12,13)}。後者の治療に伴う免疫抑制の強さとしては、ステロイド併用化学療法、造血幹細胞移植(自家<同種)、悪性リンパ腫であること、などが報告してきた^{5-7,14)}。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ治療におけるHBV再活性化に関与する因子として、男性であること、治療前HBs抗体陰性であることが関与することが報告されているが、多発性骨髄腫治療に特有なリスク因子の報告は知られていない。



多発性骨髄腫治療におけるHBV再活性化のエビデンス

多発性骨髄腫は免疫グロブリン産生細胞である形質細胞の腫瘍であり、液性免疫の低下とHBV再活性化が関連する可能性が示唆されてきた¹⁵⁻¹⁷⁾。詳細は他稿に譲るが、65歳未満の未治療多発性骨髄腫に対しては、大量化学療法併用自家

末梢血幹細胞移植療法が標準治療として確立しており、移植後あるいは移植後再発に対するサルベージ治療中のHBs抗原陰性例からのHBV再活性化が報告されている¹⁷⁾。

また、多発性骨髄腫に対する新規分子標的治療薬のプロテオソーム阻害剤(ボルテゾミブ)治療後に、既往感染例からのHBV再活性化が報告されている⁸⁾。以下に、HBs抗原陽性例および既往感染からのHBV再活性化に分けて、おもなエビデンスをまとめてみた。

1. HBs抗原陽性例におけるおもなエビデンス

Myaらは、2001年1月から2008年12月までにシンガポールの単施設で診断した、HBs抗原陽性の未治療多発性骨髄腫15例を対象とし、造血幹細胞移植療法を含めた治療後のHBV再活性化に関するレトロスペクティブ研究を報告した¹⁸⁾。観察期間中央値は2.8年で、15例中3例がHBV再活性化肝炎を発症したが、いずれも抗ウイルス薬(ラミブジン)予防投与例であり、自家造血幹細胞移植後であった。肝炎発症時期は移植後3ヶ月、5ヶ月、および3年であり、前者2例は移植後サリドマイド維持療法中であった。移植後3年時に発症した症例は、再発性骨髄腫に対しサルベージ治療としてボルテゾミブ+デキサメタゾン併用療法後4ヶ月であった。3例中1例は劇症肝炎で死亡した。

2. HBV既往感染例におけるおもなエビデンス

Endoらは、1996年3月から1999年9月までに日本の単施設で施行した自家末梢血幹細胞移植47例を対象とし、HBV関連マーカーの推移を検討したレトロスペクティブ研究を報告した¹⁵⁾。47例のうち25例は、非Hodgkinリンパ腫、13例は多発性骨髄腫で、そのほかに乳癌3例、Hodgkinリンパ腫2例、急性骨髄性白血病2例、卵巣癌1例、鼻咽頭癌1例であった。また、47例中24例が治療前HBs抗原陰性かつHBs抗体陽性であり、そのうち13例においてHBc抗体を測定し、12例が陽性であった。

HBV既往感染24例中3例において、自家末梢血幹細胞移植後にHBs抗原が陽性となり、B型肝炎を発症し、かつ3例全例が多発性骨髄腫であった。肝炎発症時期は移植後1.8年、1.5年、1.1年

であり、うち2例は移植後MP(メルファラン+プレドニゾロン)療法および長期間のステロイド投与中の発症であった。保存検体による検討では、3例中2例の移植前HBV-DNAはPCR法で検出感度未満であった。

Uhmらは、1996年3月から2005年12月までに韓国の単施設で施行した自家造血細胞移植141例を対象とし、HBV関連マーカーの推移を検討したレトロスペクティブ研究を報告した¹⁶⁾。141例中12例は治療前HBs抗原陽性例、残り129例中120例がHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性であった(うちHBc抗体陽性は72例)。移植後の観察期間中央値は38.6カ月(範囲:1.7~113.9カ月)で、129例中7例(5%)においてHBs抗原陽転化が認められた。7例中6例が多発性骨髄腫であり、うち5例が肝障害を認めた。移植後から肝炎発症までの期間中央値は10カ月(範囲:4~17カ月)であった。HBs抗原陽転化に対しラミブジン100mg/dayが奏効した。また、HBs抗原陽転化に寄与するリスク因子として、多発性骨髄腫であることが多変量解析によって示された(Relative risk 12.154, 95%CI:1.414-104.493, p=0.005)。

Borentainらは、2003年11月から2005年12月までにフランスの単施設で発症したHBV既往感染例における再活性化についてレトロスペクティブ研究を報告した¹⁹⁾。84例のHBV既往感染例のうち7例が再活性化肝炎(ALT \geq 100IU/mLかつHBV-DNA上昇)を認め、うち4例はリツキシマブ投与例、残り3例は造血細胞移植例であった。造血細胞移植施行3例のうち、1例は多発性骨髄腫であった。54歳男性の多発性骨髄腫例で、治療前HBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性例であった。また、当症例の保存検体を用いて治療前のHBV-DNAを測定したところ、検出感度以上であり、治療前occult HBV infectionの状態であった。再活性化肝炎に対しラミブジン治療を開始したが、劇症肝炎で死亡した。

Yoshidaらは、2006年1月から2009年7月までに日本の単施設で新規に診断した61例の症候性骨髄腫を対象とし、月1回のHBV-DNAモニタリングの有用性をプロスペクティブに検討した¹⁷⁾。全例においてスクリーニング検査でHBs抗

原、HBc抗体、HBs抗体を測定し、いずれか陽性の場合はHBV-DNAを追加測定した。治療前HBs抗原陽性例は1例で、抗ウイルス薬の予防投与を行った。15例はHBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性であり、治療中および治療完了後、すくなくとも1年間はHBV-DNAモニタリング(月1回)を施行した。残りの45例はすべてのマーカーが陰性であった。HBV-DNAモニタリングを施行した15例中1例が再活性化を認め、肝炎を発症していない時点で抗ウイルス薬の開始が可能であった。当症例は61歳女性の症候性骨髄腫で、治療前HBV血清マーカーはHBs抗原陰性、HBc抗体陽性、HBs抗体陽性で、治療前HBV-DNA定量検査は測定感度未満であり、“既往感染”的状態であった。大量メルファラン併用自家末梢血幹細胞移植後10カ月の時点でHBV-DNAは1.8未満であるが、増幅シグナル陽性となり、翌月には2.3Log copies/mLと上昇し、“再活性化”と診断した。その時点でHBV血清マーカー(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体)はいずれも陰性であり、ただちに抗ウイルス薬(エンテカビル)を開始したところ、HBV-DNAは翌月より検出感度未満となり、肝機能障害は認めていない(図1)。なお、当症例においては再活性化前にRCCおよびPCの輸血歴を有していたが、遡及調査により輸血後肝炎は否定された。

HBV再活性化への対策

HBV再活性化による肝炎発症後に抗ウイルス薬を投与した場合には、対策として十分ではない(劇症肝炎に至り死亡する)可能性がある。Yeoらは32例のHBV再活性化肝炎に対し、抗ウイルス薬(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あるいは中断せざるをえなかったと報告した²⁾。したがって、肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が発症する前に抗ウイルス薬を開始する必要がある。現時点での対策として、①抗ウイルス薬の予防投与“prophylaxis”，②肝炎に先行するHBV-DNAをモニタリングし、陽性化した時点で抗ウイルス薬を投与する“preemptive antiviral ther-

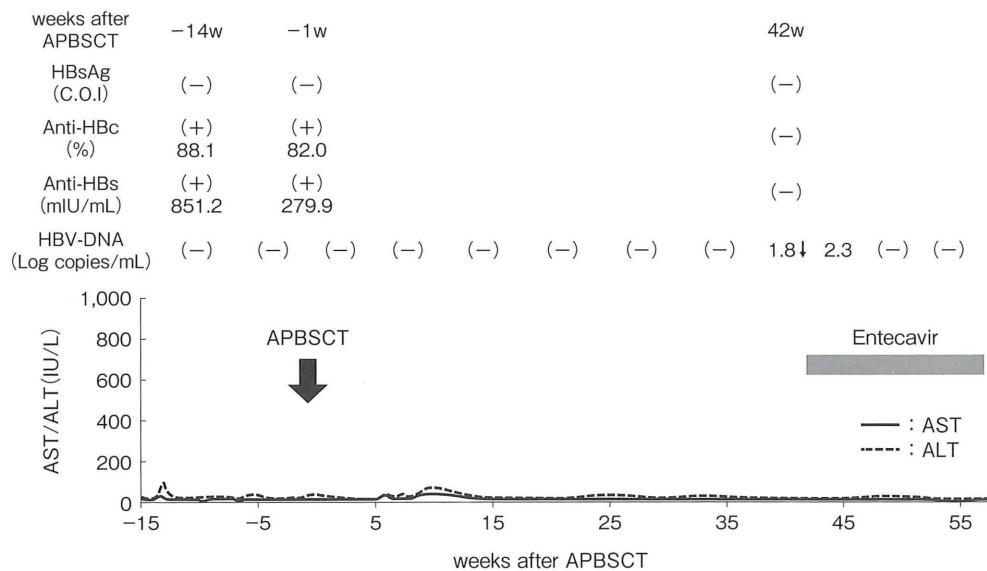


図 1 HBV再活性化例の臨床経過

61歳女性、症候性骨髄腫に対しVAD療法3コース後、大量エンドキサン(一般名シクロホスファミド)療法による自家末梢血幹細胞採取を施行、大量メルファラン療法による前処置を用いて自家末梢血幹細胞移植(APBSCT)を施行した。移植後10カ月の時点でHBV-DNAは1.8未満Log copies/mLであるが、増幅シグナル陽性となり、翌月には2.3Log copies/mLと上昇し、“再活性化”と診断した。

COI: cut off index, VAD: vincristine+doxorubicin+dexamethasone, APBSCT: autologous peripheral blood stem cell transplantation.

apy”が考えられる。

2009年1月、厚生労働省研究班による免疫抑制・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²⁰⁾。その後、2011年9月に若干の改訂がなされたが、欧米のガイドラインに比較し、HBV既往感染例への対策がより具体的に記載されている(図2)^{20,21)}。詳細はガイドラインに譲るが、HBs抗原陽性例に対する化学療法時には、原則として抗ウイルス薬の予防投与を行う(図2)。一方、HBV既往感染例に対してはHBV-DNAモニタリングを行い、陽性化した時点で抗ウイルス薬を開始する。なお、図2は鹿児島大学の坪内博仁教授のご厚意により掲載させていただいた。



HBV再活性化対策における診療上の注意点

癌化学療法および免疫抑制療法開始前のスクリーニング検査として、HBs抗原だけでなくHBc抗体およびHBs抗体の測定が重要であり、いずれか陽性の場合にはHBV-DNAを追加測定し、HBV再活性化リスクを判断する。ただし、すでに初回治療が施行されている場合においては、癌化

学療法・免疫抑制療法によって抗体価が低下し、既往感染と判別できない例が存在することに留意する必要がある^{7,20)}。

また、HBs抗原陰性例のHBV再活性化の大半が治療前HBc抗体陽性であるが、HBc抗体陰性/HBs抗体陽性(すなわち、HBs抗体単独陽性)例からのHBV再活性化が報告されていることから、HBc抗体のみによる既往感染の判断には注意が必要である。この点については、HBVワクチン接種歴の有無と合わせて判断することが重要である。

また、多発性骨髄腫におけるHBV再活性化の特徴として自家造血幹細胞移植施行例が大半であるが、免疫の再構築が起こるため、移植後数年経過してからのHBV再活性化に注意する必要がある^{22,23)}。とくに移植後合併症に対しステロイド投与を必要とした場合や、移植後再発例に対するサルベージ治療を施行した場合にはHBV再活性化リスクが高くなる可能性が示唆されるため、HBV-DNAモニタリングなどの対策を講じる必要のあることを改めて喚起したい。

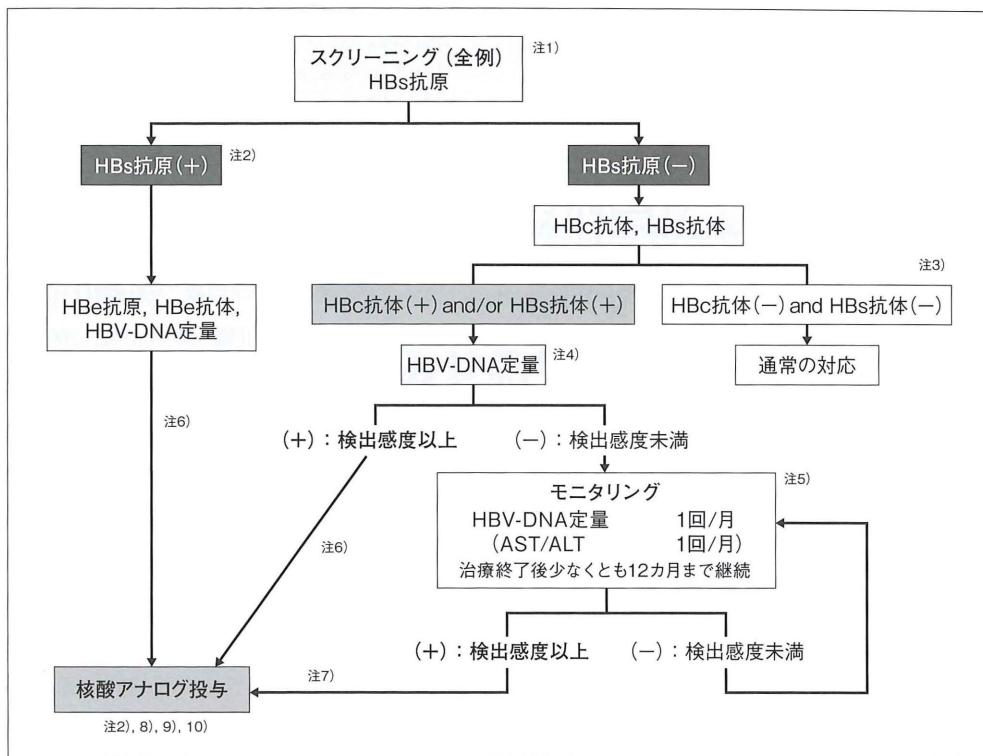


図2 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)²⁰⁾

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、そのなか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キャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既感染者かどうかを確認する。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抗原陽性例は肝専門医にコンサルトする。すべての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝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ただ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カ月に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よい。

- ・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(+)では、①免疫抑制・化学療法終了後、すくなくとも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(ただし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カ月間は現住に経過観察する。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ただちに投与を再開する。

文献

- 1) Lok, A. S. et al.: *Gastroenterology*, **100** : 182-188, 1991.
- 2) Yeo, W. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **22** : 927-934, 2004.
- 3) Lau, G. K. et al.: *Gastroenterology*, **125** : 1742-1749, 2003.
- 4) Dervite, I. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **344** : 68-69, 2001.
- 5) Hui, C. K. et al.: *Gastroenterology*, **131** : 59-68, 2006.
- 6) Yeo, W. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **27** : 605-611, 2009.
- 7) Kusumoto, S. et al.: *Int. J. Haematol.*, **90** : 13-23, 2009.
- 8) Tanaka, H. et al.: *J. Clin. Exp. Hematop.*, **52** : 67-69, 2012.
- 9) Firpi, R. J. and Nelson, D. R.: *Blood Rev.*, **22** : 117-126, 2008.
- 10) Ennishi, D. et al.: *Blood*, **116** : 5119-5125, 2010.
- 11) Rehermann, B. et al.: *Nat. Med.*, **2** : 1104-1108, 1996.
- 12) Yeo, W. et al.: *J. Med. Virol.*, **62** : 299-307, 2000.
- 13) Lau, G. K. et al.: *Blood*, **99** : 2324-2330, 2002.
- 14) Cheng, A. L. et al.: *Hepatology*, **37** : 1320-1328, 2003.
- 15) Endo, T. et al.: *Rinsho Ketsueki*, **41** : 322-328, 2000.
- 16) Uhm, J. E. et al.: *Biol. Blood Marrow Transplant.*, **13** : 463-468, 2007.
- 17) Yoshida, T. et al.: *Int. J. Haematol.*, **91** : 844-849, 2010.
- 18) Mya, D. H. et al.: *Ann. Oncol.*, **23** : 421-426, 2012.
- 19) Borentain, P. et al.: *J. Viral Hepat.*, **17** : 807-815, 2010.
- 20) 坪内博仁・他:肝臓, **50** : 38-42, 2009.
- 21) Oketani, M. et al.: *Hepatol. Res.*, **42** : 627-636, 2012.
- 22) Matsue, K. et al.: *Eur. J. Haematol.*, **83** : 357-364, 2009.
- 23) Oshima, K. et al.: *Hematology*, **14** : 73-75, 2009.

* * *