

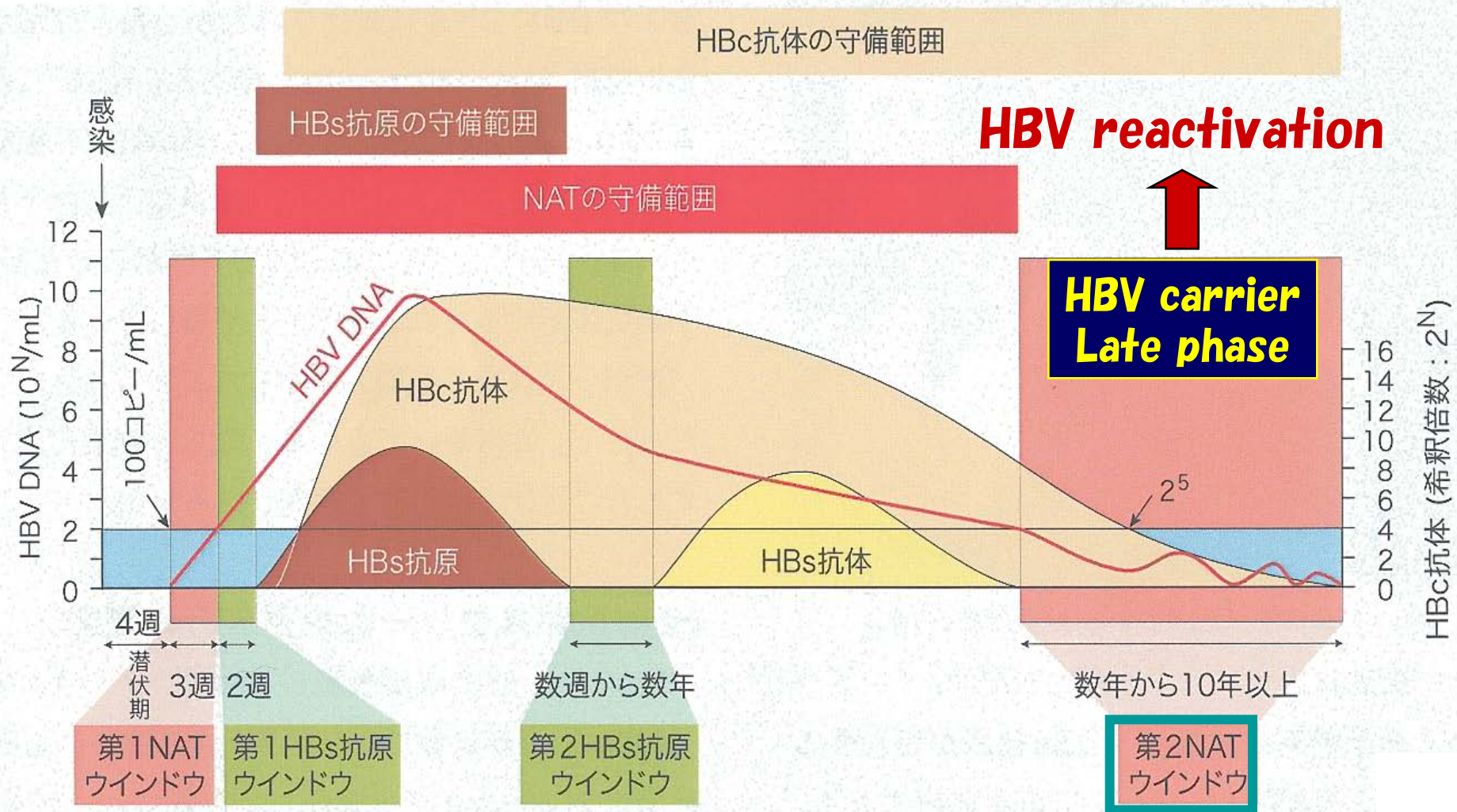
第6回浜松オンコロジーフォーラム

肝炎ウイルスキャリアの患者への 抗がん剤治療

楠本 茂

名古屋市立大学 腫瘍・免疫内科学

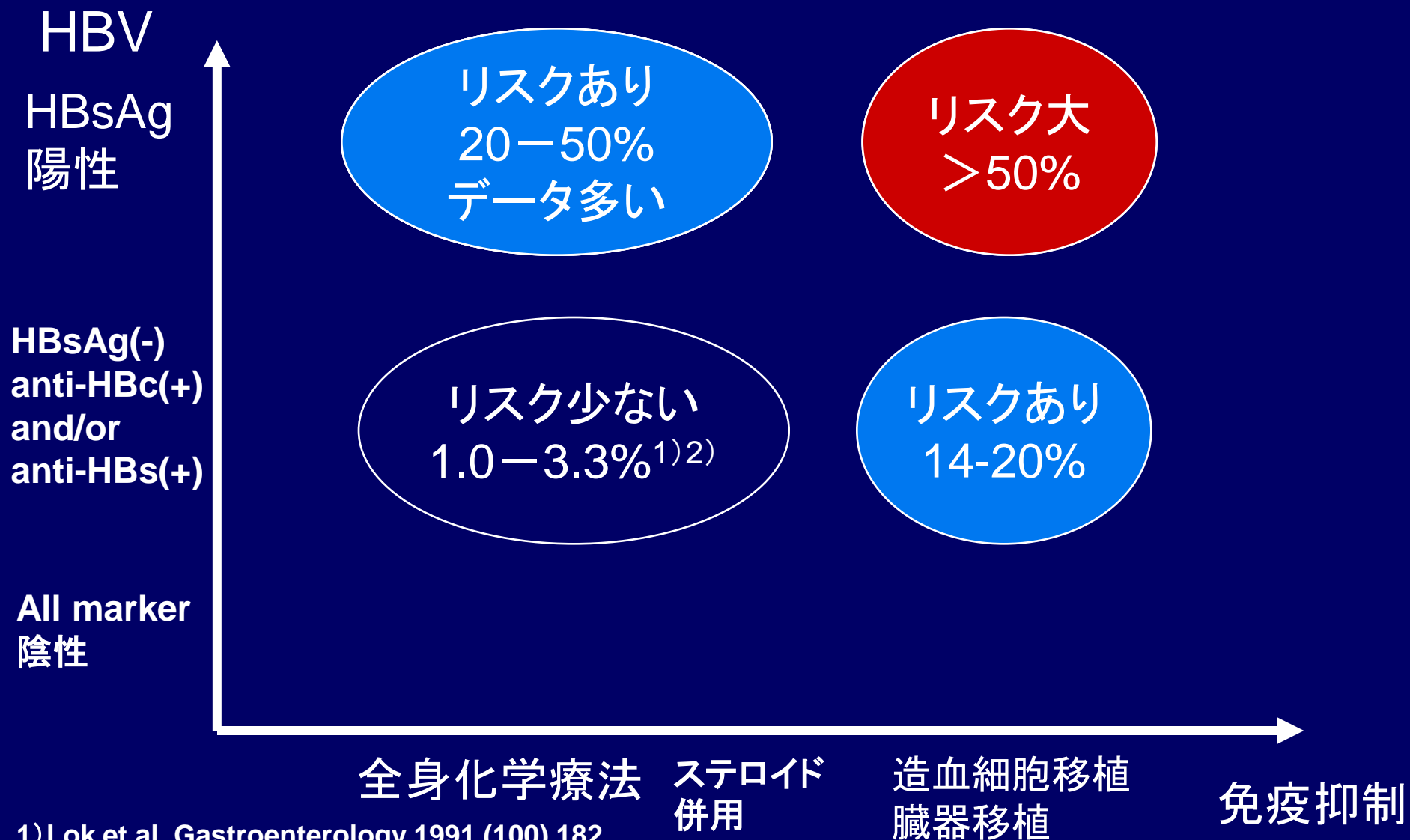
HBV急性感染後の自然経過



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再活性化の頻度とリスク (pre-rituximab era)



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

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

リツキシマブとHBV再活性化

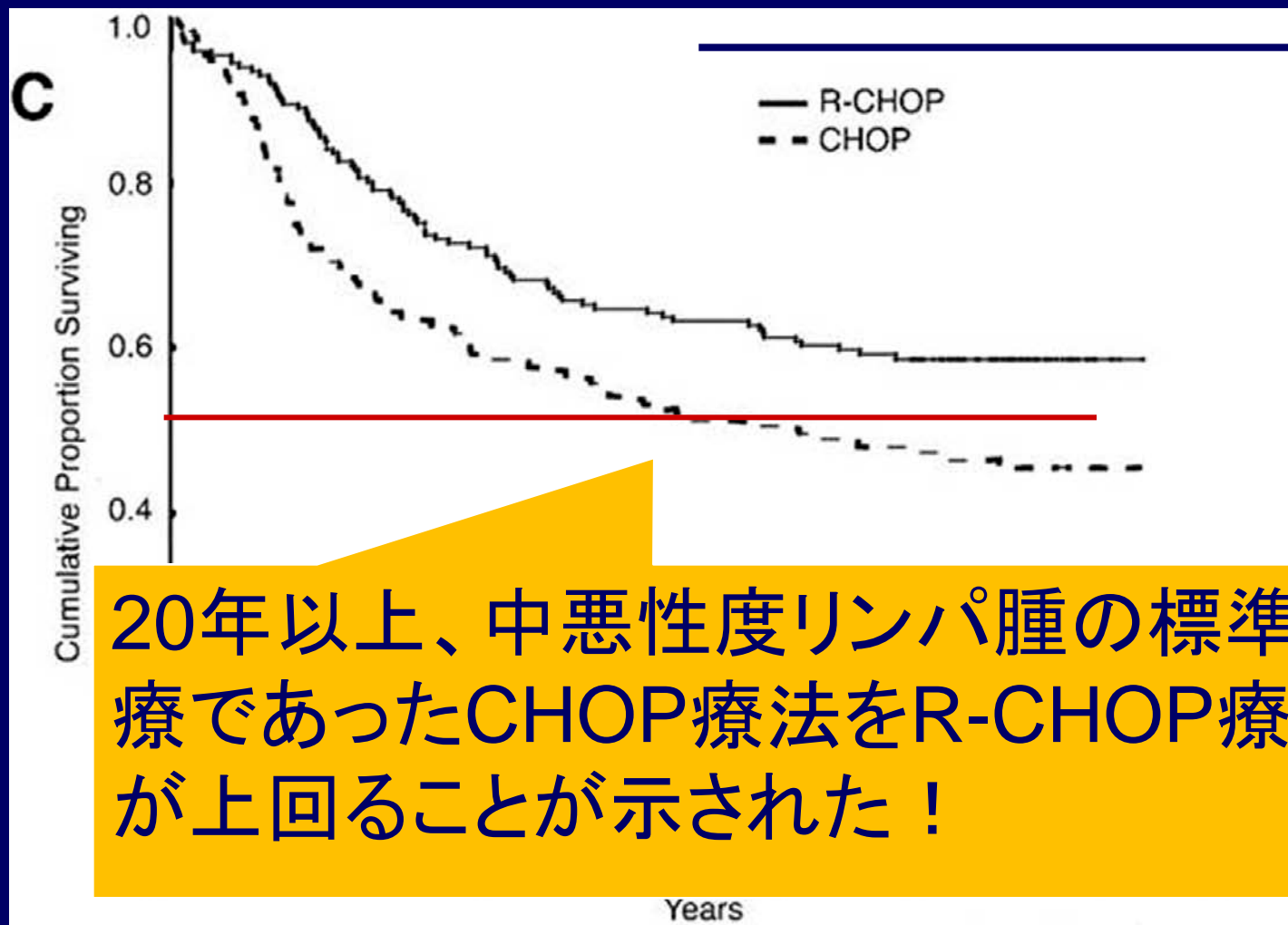
Dervite et al. N Engl J Med 2001 (344) 68-9

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.

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

median follow-up 5 years



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

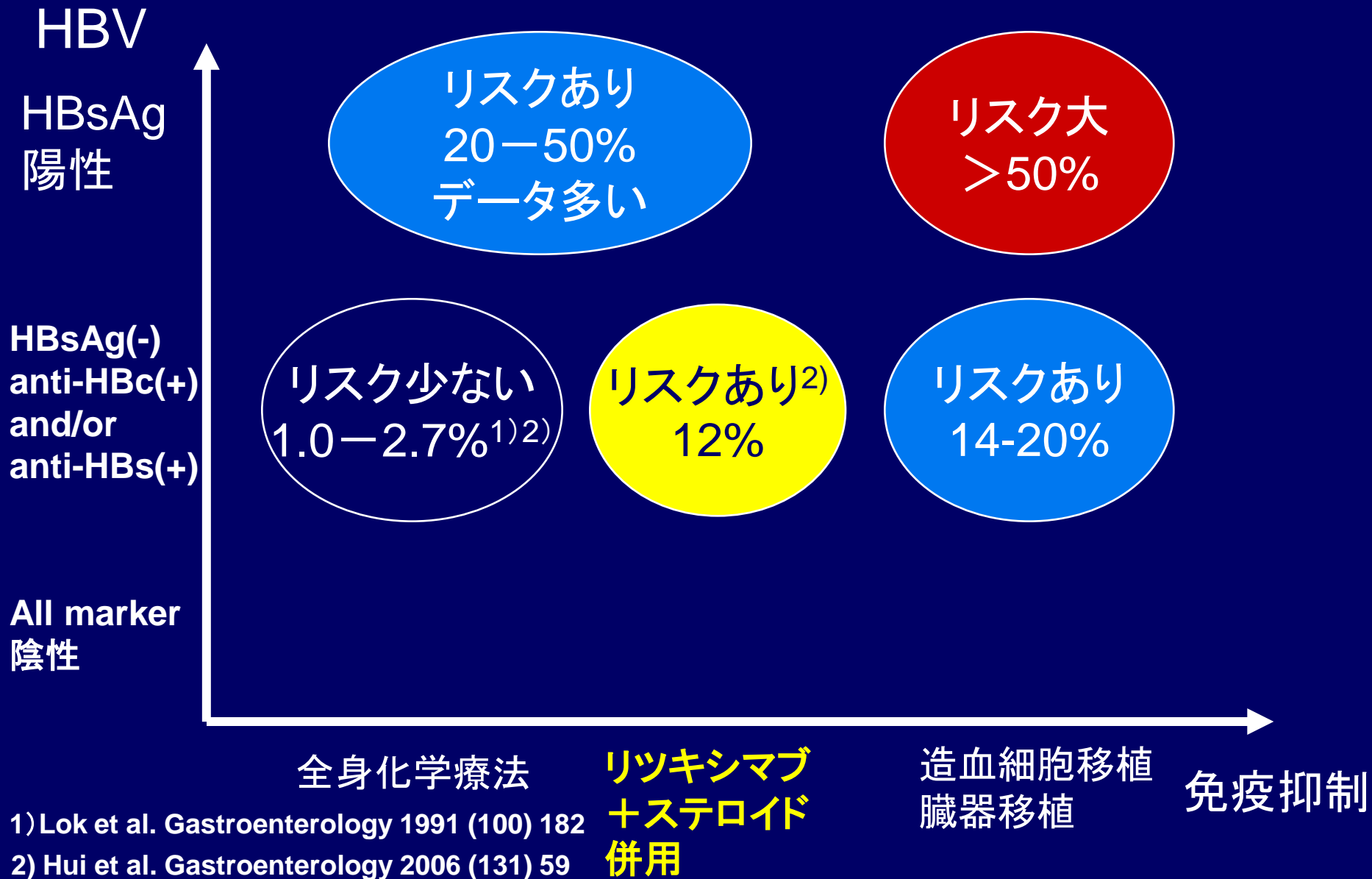
HBs抗原陰性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化

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%)

HBV再活性化の頻度とリスク (rituximab era)



HBs抗原陰性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化②

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

対象・方法:

- HBs抗原陰性悪性リンパ腫*80例、連続症例、R-CHOPもしくはCHOP-likeレジメンを施行。
*均一なタイプ:びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫のみを対象
- 香港単施設 4年間(2003年から2006年)
- 全症例において治療中は2-3週間ごと、治療後9ヶ月間は6-8週間ごとのフォロー
- 保存血清を用いて解析:
serum HBV-DNA, HCV, anti-HBc, anti-HBs etc.

HBs抗原陰性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化②

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

HBsAg陰性悪性リンパ腫80例 (DLBCL)

Anti-HBc陽性46例

Anti-HBc陰性34例

R-CHOP21例

CHOP25例

R-CHOP16例

CHOP18例

HBV再活性化肝炎5例

HBV再活性化肝炎発症なし

5例中4例ラミブジン治療したが、1例は肝炎にて死亡

HBs抗原陰性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化②

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

結果:

✿80例中5例のHBV再活性化肝炎(6.25%)

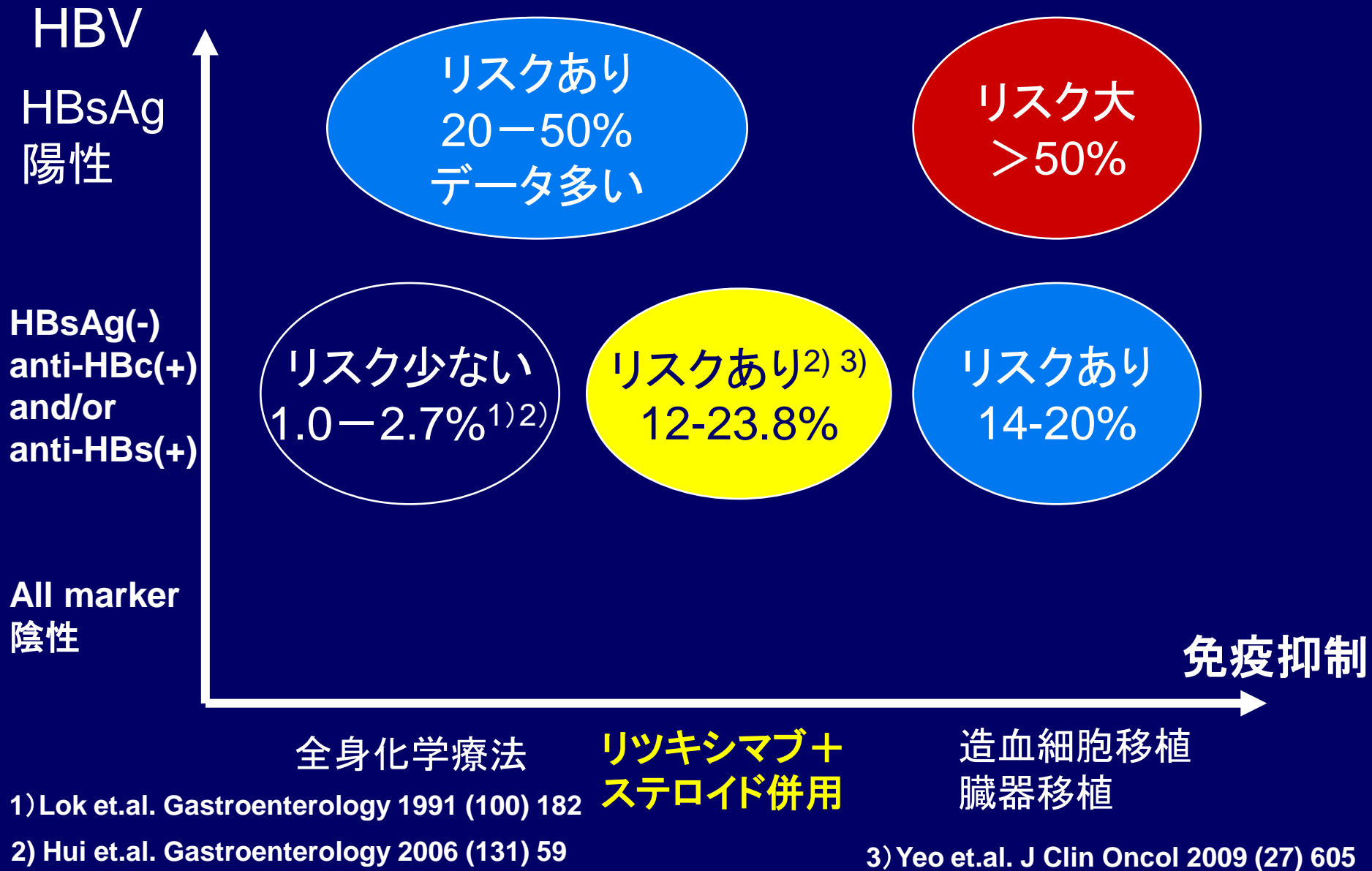
✿5例全例でHBc抗体陽性かつHBs抗体陰性であり、全例がR-CHOP施行例であった。

⇒21例中5例:23.8%

✿再活性化肝炎発症時期は5例中1例は化学療法後半(5コース目,day19)、残りの4例は化学療法終了後(day78,85,110,170)であった。

HBV再活性化の頻度とリスク (rituximab era)

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



HBs抗原、anti-HBc、anti-HBs抗体陽性率の比較 (香港 vs 日本)

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

Hong Kong **従来の高リスク群** Japan (Nagoya)

HBs抗原 (+)	12% ¹⁾ (78/626)		1.5% ⁴⁾ (56/3874)
-----------	-------------------------------	--	---------------------------------

Anti-HBc (+)	76% ²⁾ (94/124)	62% ³⁾ (152/244)	20% (764/3874)
--------------	-------------------------------	--------------------------------	-------------------

Anti-HBs (+)	65% ²⁾ (81/124)	58% ³⁾ (142/244)	22% (822/3874)
--------------	-------------------------------	--------------------------------	-------------------

今回注目すべき高リスク群

Anti-HBc (+) and/or Anti-HBs (+)	79% ²⁾ (98/124)	71% ³⁾ (173/244)	23.2% (899/3874)
----------------------------------	-------------------------------	--------------------------------	---------------------

¹⁾ Teo 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⁾ Nagoya City University Hospital (輸血前検査3874検体/2005-2006)

分子標的治療薬とHBV再活性化

医薬品	対象	リツキシマブとHBV再活性化との関連報告	承認取得日
リツキシマブ	関節リウマチ	Dervite et al. 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	2001年6月
インフリキシマブ	関節リウマチ クローン病	抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	2002年7月
エタネルセプト	関節リウマチ	ボルテゾミブとHBV再活性化との関連報告 和泉ら 日本血液学会総会 2009 CD138抗体 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TNF α モノクローナル抗体	2008年6月

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
 Esteve et al. Gut 2004
 Ostuni et al. Ann Rheum Dis 2003
 Matsumoto et al. Liver International 2010 など

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. Bates²

¹Department of Haematology and Medical Oncology, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia; ²Medical Oncology Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD; ³Laboratory of Pathology, Hematopathology Section, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD; and ⁴Metabolism Branch, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA

ABSTRACT

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 systemic chemotherapy. The incidence of viral reactivation in patients treated with histone deacetylase inhibitors is not yet known. We report the observation of EBV-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

PTCL

HyperCVAD⇒3カ月後再発

Auto-PBSCT⇒6ヶ月後再発

Phase II 登録前HBsAg陰性(－)

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

Key words: DNA virus, histone deacetylase inhibitor, reactivation

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.



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。

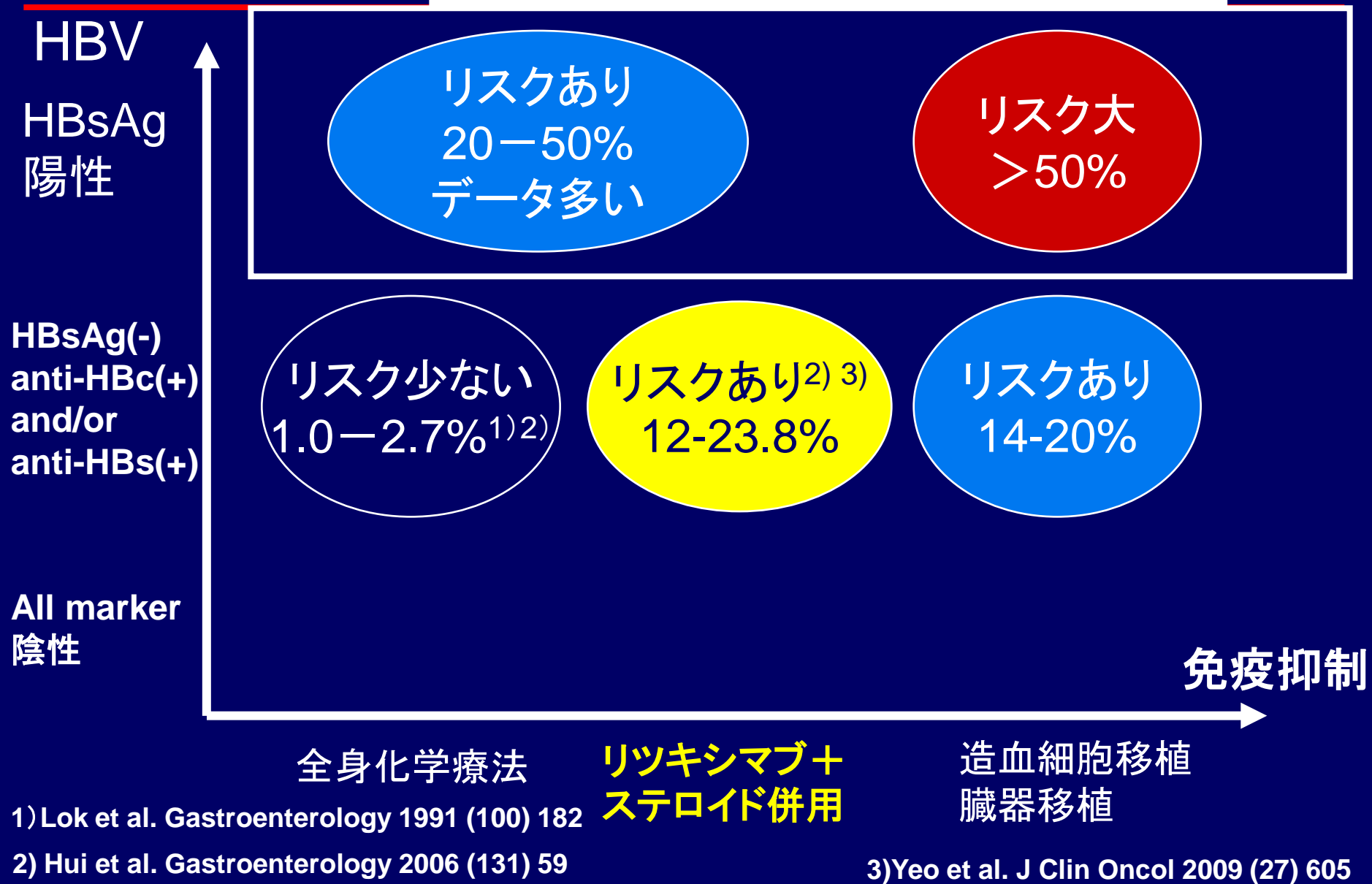
(J Clin Oncol 2004 (22) 927)

•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再活性化時の臨床リスク

抗ウイルス薬予防投与 (prophylaxis)



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%)に認められた。

(J Clin Oncol 2004 (22) 927)

2008年度版

B型慢性肝炎の治療ガイドライン

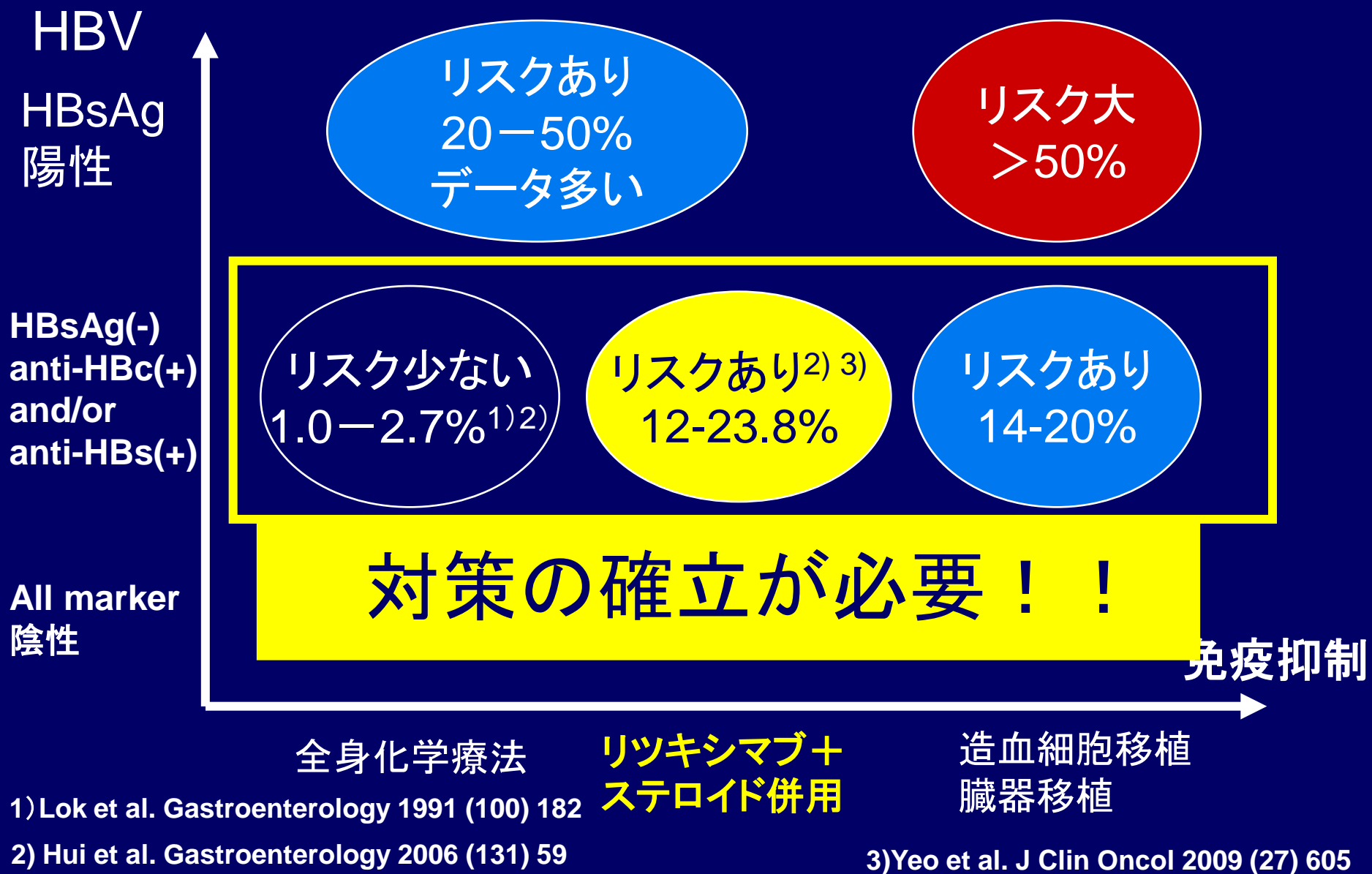
治療対象は、ALT \geq 31IU/Lで：HBe抗原陽性は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、
HBe抗原陰性は、HBV DNA量 4 log copies/mL以上

	HBV DNA量		
	HBe抗原		
		≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
35歳未満	HBe抗原陽性	① IFN長期投与(3か月以上) ② Entecavir	IFN長期投与(3か月以上)
	HBe抗原陰性	① 経過観察 ② IFN長期投与(3か月以上)あるいはEntecavir	経過観察 (F2以上の進行例にはIFN, Entecavir)
35歳以上	HBe抗原陽性	① Entecavir ② Entecavir + IFN連続療法(3か月以上)	① Entecavir ② IFN長期投与(3か月以上)
	HBe抗原陰性	Entecavir	Entecavir

HBs抗原陽性例への対策（案）

- 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。
- 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)



HBsAg陰性ハイリスク例のHBV再活性化対策の選択肢

①抗ウイルス薬の予防投与

②ステロイド併用しない。慎重に治療経過観察し、肝障害が出現した時点でHBV-DNAを測定する。

③HBV-DNAモニタリング

⇒陽性化した時点で治療介入（HBV-DNA陽性例には、慢性B型肝炎として抗ウイルス薬投与の保険適応あり）

HBs抗原陰性ハイリスク群に対する再活性化対策と問題点

①抗ウイルス薬の予防投与

- ・保険適応外であること
- ・どのくらいの期間予防投与すべきか不明であること
- ・ウイルス耐性化の可能性
- ・医療経済の問題など

HBs抗原陰性ハイリスク群に対する再活性化対策と問題点

- ②ステロイド併用しない。慎重に治療経過観察し、肝障害が出現した時点でHBV-DNAを測定する。
- ・台湾からの報告では、HBs抗原陽性リンパ腫を対象にしたステロイド併用あり・なしのRCTにてステロイドなし群でHBV再活性化割合は低下したが、CRおよびOSが低い傾向あり。(Hepatology 2003 (37) 1320)
- ・肝炎出現してからの治療介入では、タイミングが遅い可能性がある。
- ・HBV再活性化による劇症肝炎死亡割合は、急性B型肝炎に比べて高い可能性がある。(Intern Med 2006;45:747)

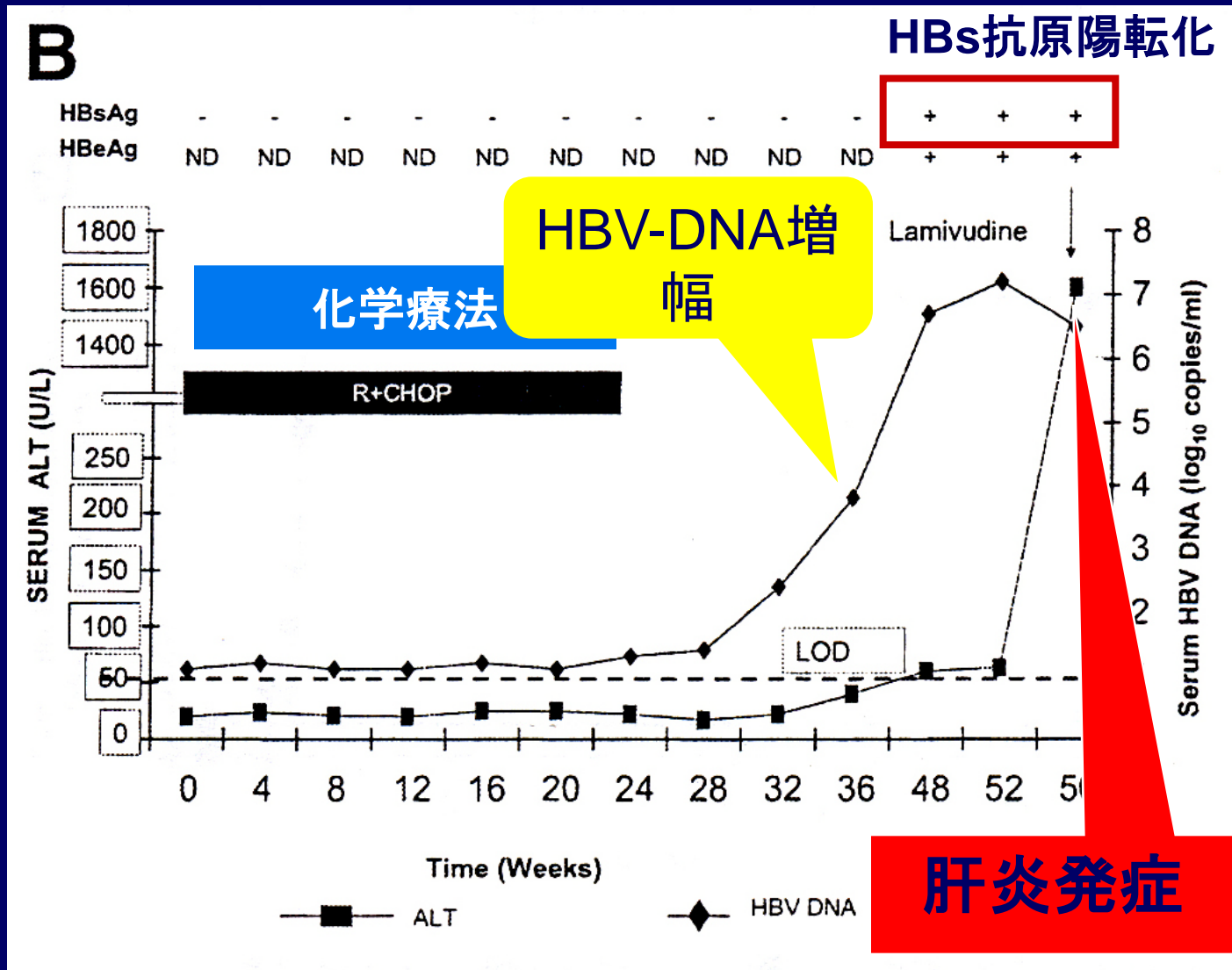
HBs抗原陰性ハイリスク群に対する再活性化対策と問題点

③HBV-DNAモニタリング

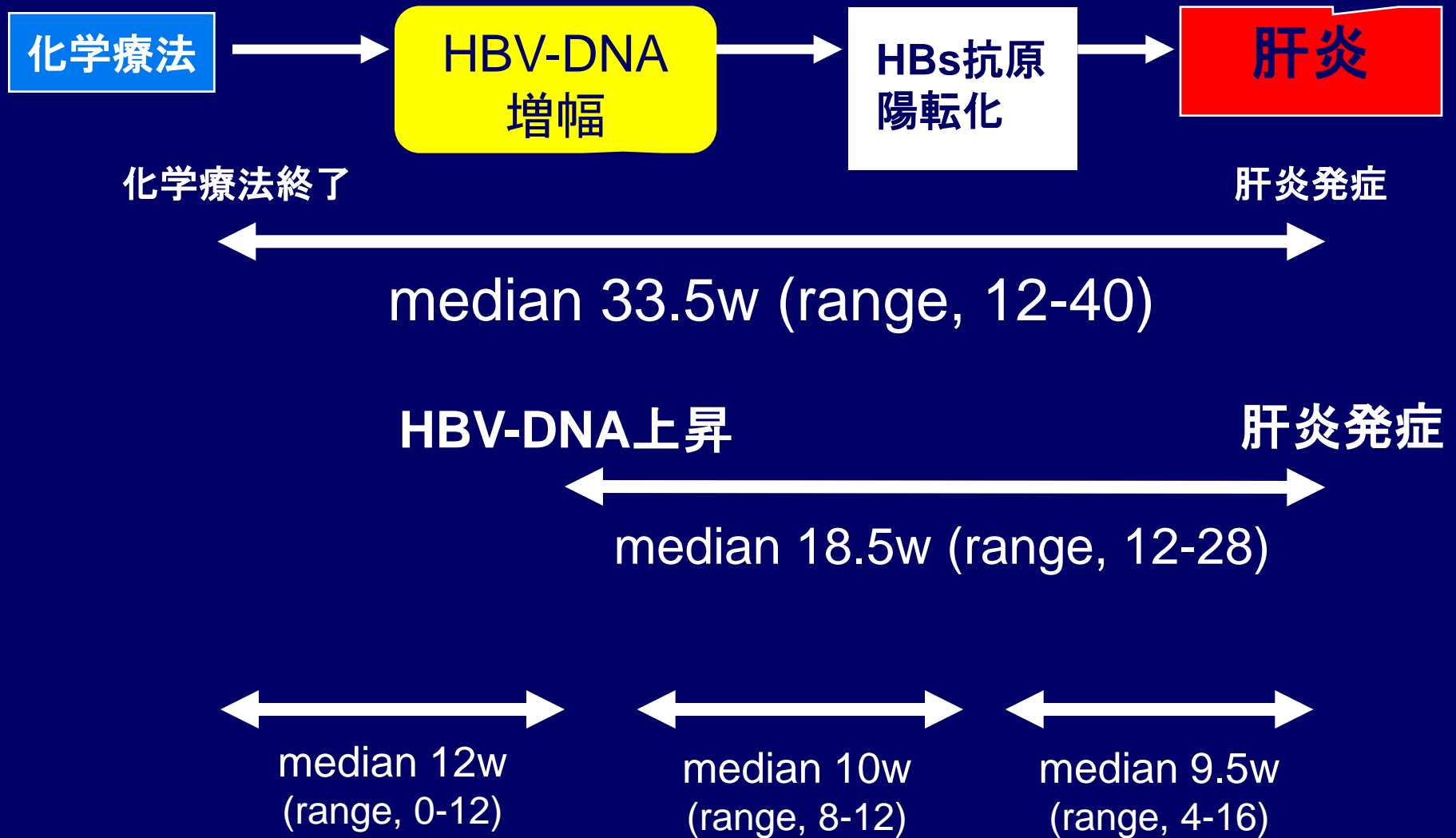
⇒陽性化した時点で治療介入（慢性B型肝炎として保険適応あり、本邦ガイドラインでもHBV-DNA陽性例は適応あり）

- HBs抗原陰性例に対して、HBV-DNAモニタリングは保険適応外。
- どのくらいの頻度で、どのくらいの期間のモニタリングが必要かは不明。

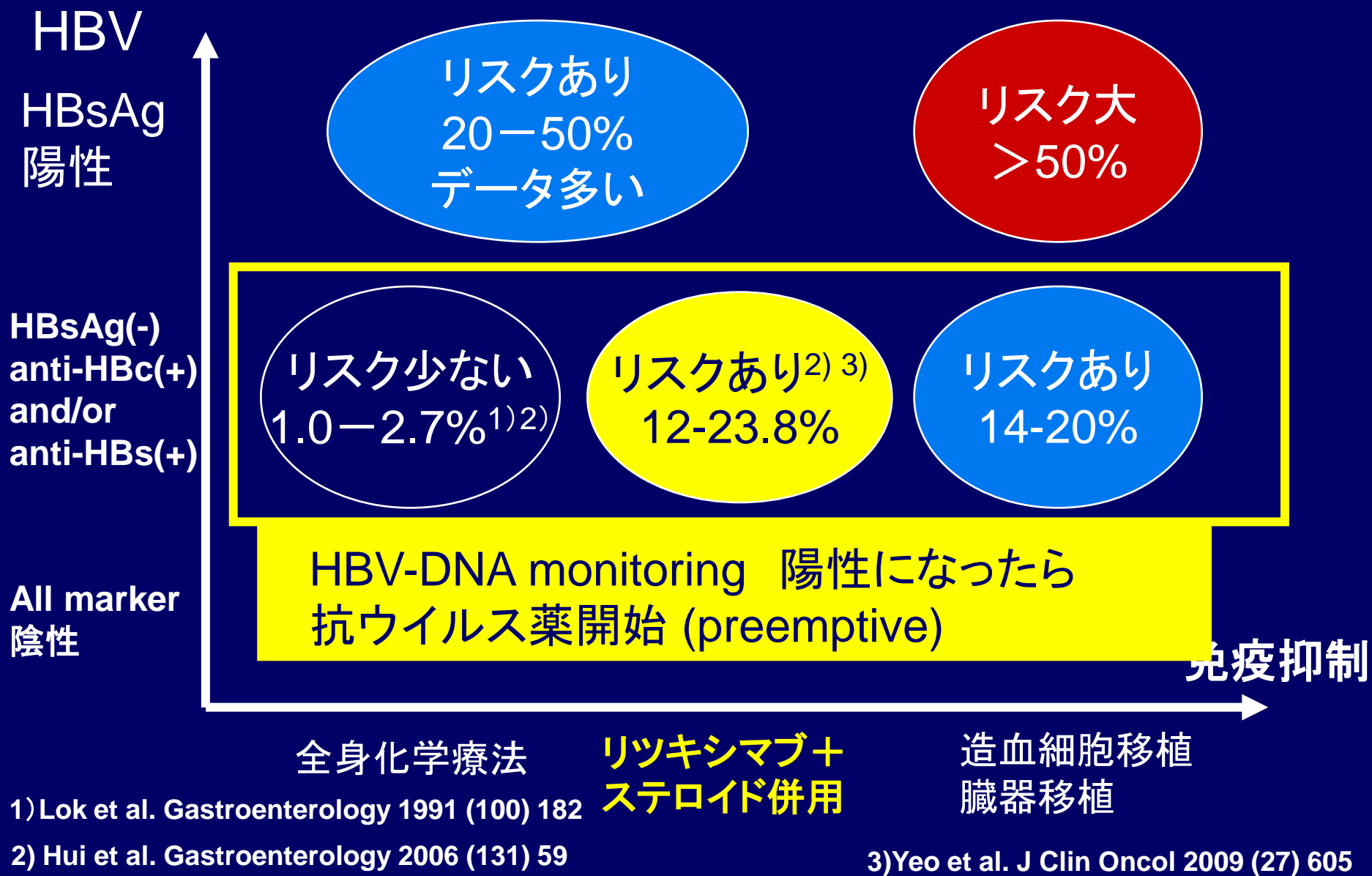
HBs抗原陰性例



HBs抗原陰性例でのHBV再活性化イベントと時間差



HBV再活性化化の頻度とリスク (rituximab era)



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。

当院でのがん化学療法におけるHBV再活性化対策 (フローチャート)

Screening: HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, HBV-DNA

HBsAg (+) (1.5%)

Anti-HBc (+) and/or Anti-HBs (+)
(23.2%)

Anti-HBc (-) and
Anti-HBs (-)
(75.3%)

HBV-DNA, HBeAg, Anti-HBe

HBV-DNA

結果によらず

HBV-DNA(+)


HBV-DNA(-)

抗ウイルス薬
予防投与
(化学療法前1週間
から終了後少なくとも
6ヶ月間)

HBV-DNA モニタリング
陽性となった時点で抗ウ
イルス薬開始

通常どお
りの対応

?



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。

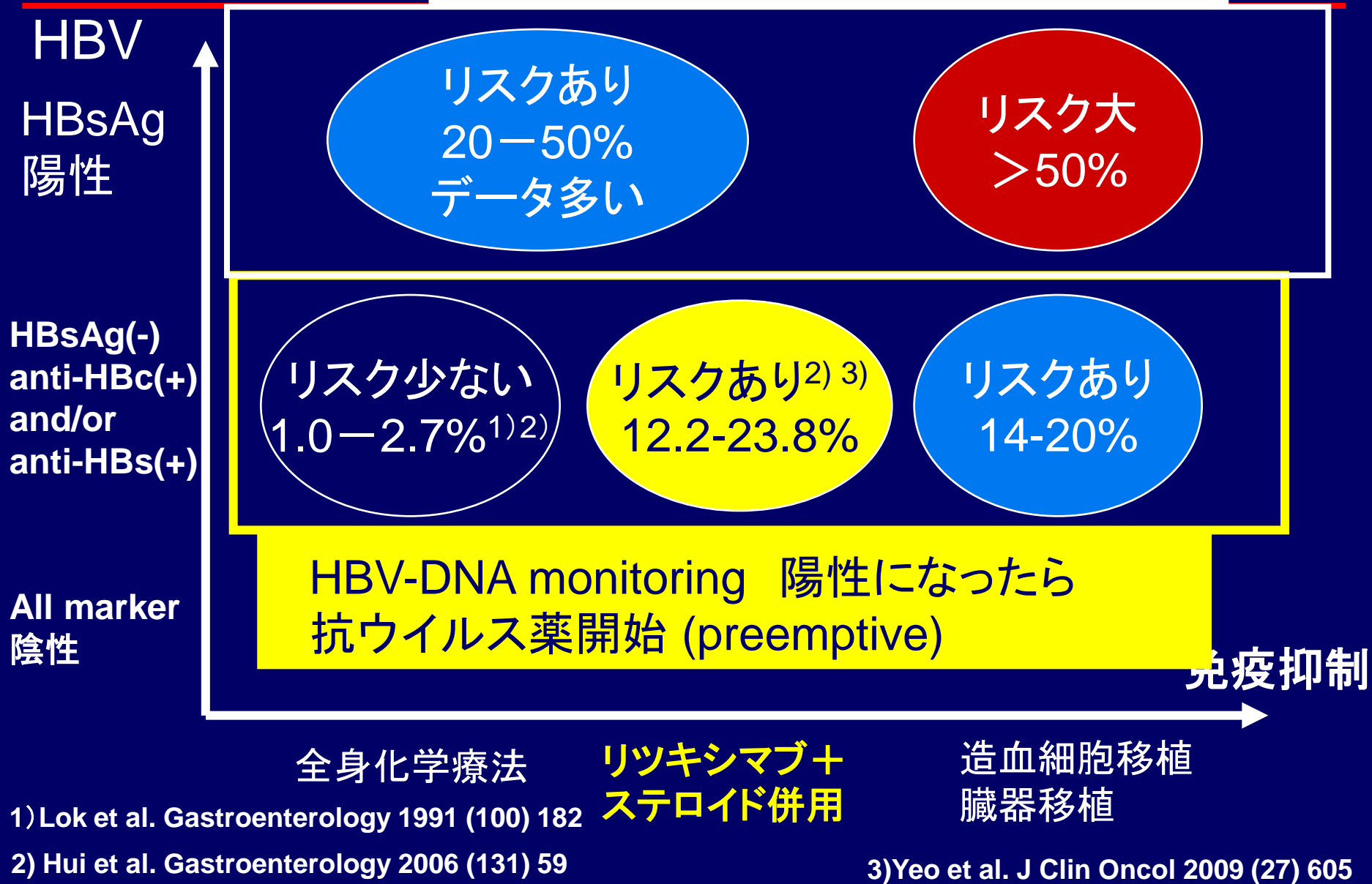
また、ここで推奨する核酸アナログの予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

HBs抗原陰性悪性リンパ腫に対するHBV再活性化前方視的研究

Investigator	対象	試験デザイン	試験開始日
Hsu (Taiwan) NCT00921229	Anti-HBc(+) DLBCL or FL, 150例 (R-CHOP)	HBV-DNAモニタリング (治療中、治療後1年間) Single arm, 14施設	2009年7月
Huang (Taiwan) NCT00926757	Anti-HBc(+) B細胞性リンパ腫, 90例 (レジメン規定なし)	予防投与 vs. 肝炎後投与 ランダム化比較試験 単施設	2009年4月
Our study (Japan) UMIN 000001299	Anti-HBc(+) and/or Anti-HBs(+) B細胞性リンパ腫, 321例 (R-CHOP, R-CVP, R- THP-COP, R-C-MOPPの いずれか)	HBV-DNAモニタリング (月1回、登録後1.5年間) Single arm, 53施設	2008年9月

HBV再活性化時の臨床リスク

抗ウイルス薬予防投与 (prophylaxis)



さいごに

- がん化学療法、免疫抑制療法中のHBV再活性化のリスク分類を見直す必要がある。
- HBs抗原陽性およびHBs抗原陰性ハイリスク群における対策と問題点について述べた。
- 欧米に比べ、同ウイルスの既感染患者が比較的多いアジアにおいて、再活性化ハイリスク群の同定および肝炎発症予防の標準的対策法を確立することは急務の課題である。

ご清聴ありがとうございました。