

## 総説

## 悪性疾患治療にともなうB型肝炎ウイルスならびにC型肝炎ウイルスの複製活性亢進への対策：国際的エビデンスに基づく診療フローチャート作成の提言（免疫チェックポイントインヒビターを含めて）

## Strategies for Preventing Enhanced Replication Activity of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Associated with Systemic Therapy for Malignant Diseases: A Proposal to Construct the Flow Charts Based on International Evidences (Including Immune Checkpoint Inhibitors)

小方 則夫

Norio OGATA

## 要 旨

悪性疾患に対する治療にともなうB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) ならびにC型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 複製活性亢進への対策について、国内外のガイドラインや文献を検索し、国際的エビデンスに基づく診療を提案する。

検査は、HBV・HCVともに、国際標準の測定キットを使用する。

治療は、薬剤別に複製活性亢進の危険度を考慮する。HBV感染者では、肝炎に対する治療適応者は、悪性疾患治療との優先性を検討する。悪性疾患に対して高危険群の薬剤を使用するときは、抗HBV薬を、持続感染者では予防薬（治療）を、既往感染者といえども予防薬を行うことが必須である。HCV感染者では、肝炎がなくともすべての成人が治療適応者とされ、悪性疾患治療との優先性を検討する。悪性疾患に対して高危険群の薬剤を使用するときは、抗HCV薬を予防薬（治療）することが安全である。免疫チェックポイントインヒビターによる治療者ではHBV・HCVともに複製活性亢進例が散見されるため、現時点では中危険群以上の薬剤と考える。

以上の国際的エビデンスをもとに、悪性疾患に対する治療薬のHBV・HCV各複製活性亢進危険度をまとめ、対策について病院内横断的に実施可能なフローチャート案を構築した。この指針は国内では初めての提言である。さらなる病院機能向上に貢献できれば幸甚である。

## はじめに

近年の分子標的薬・免疫作動薬を含む悪性疾患治療薬の開発・実用の頻度・速度は急速であり、医療への恩恵は大きい。一方で、新しい治療に伴う様々な副作用が出現し、がんゲノム医療の普及とあいまって、悪性疾患診療は大きな転換期を迎えている感がある。

悪性疾患治療に伴う重大な障害のひとつとして、致死性ともなりうる点で、肝炎ウイルス、なかでもB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) ならびにC

型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) 複製活性亢進（一般的には“再活性化”というが、過去の活性の有無は不明なことが多い）への対策は必須である。

ウイルス肝炎診療も、新薬の登場に伴い大きな転換期にきており、悪性疾患診療時における対策も年々進化している。しかるに、本邦においては、肝炎診療ガイドラインは日本肝臓学会等の労力により頻回に改版をしているが、最新の国際的動向はもろこまれていない。

筆者は、悪性疾患のみならず免疫疾患の治療などで、病院内外の多くの医師より質問される機会が多

新潟県立がんセンター新潟病院 臨床検査部, 内科

**Key words** : B型肝炎ウイルス (Hepatitis B Virus), C型肝炎ウイルス (Hepatitis C Virus), 悪性疾患 (Malignant Diseases), 再活性化 (Reactivation), 免疫チェックポイントインヒビター (Immune Checkpoint Inhibitors)

い。国内のガイドラインでは不明な点が多いため後述する米国消化器病学会 (American Gastroenterological Association: AGA) ガイドラインを紹介してきた。このような過程で憂慮することは、悪性疾患罹患という人生の大事に際して、現況では本邦の患者さんが豊富な国際的エビデンスを享受できていないおそれがあることである。この事態に鑑み、国際的エビデンスに基づいた診療指針を提示したい。

本稿が新潟県立がんセンター新潟病院 (以下、当院) におけるマニュアル作成やシステム構築のための一助となれば幸甚である。

## I 歴史と背景

### 1 悪性疾患治療にともなう肝炎ウイルス複製活性亢進 (再活性化) の歴史

筆者らは、1980年代後半に、HBV定量検査としてはごく低感度のHBV DNAポリメラーゼのみ、肝炎治療薬剤はインターフェロンのみしかなかった時代に、副腎皮質ステロイド薬によるHBV複製活性亢進と肝炎発症例を経験した<sup>1)</sup>。当時は、消化器内科医といえども、薬剤による肝炎ウイルス複製活性亢進事象はあまり知られていなかった。

悪性疾患治療に伴うHBVとHCVの複製亢進は、HBVでは1975年<sup>2)</sup>に、HCVでは1996年に<sup>3)</sup>、それぞれ劇症肝炎例の報告がなされている。その後、悪性疾患・免疫疾患治療に伴うHBVとHCVの複製亢進は、優れた総説により普及した<sup>4, 5)</sup>。

1998年、生体部分肝移植に際して、HBs抗原陰性・HBc抗体陽性donorからのrecipientに高頻度にB型肝炎が発症した報告<sup>6)</sup>は、血中HBs抗原が陰性といえども肝内にはHBVが生息していることを示した点で、移植医療のみならずウイルス肝炎診療においても驚くべき問題を提起した。さらに、HBV・HCVともに悪性リンパ腫に対するrituximab-baseによる治療により高頻度にウイルスの複製活性亢進と肝炎増悪・劇症化が起こることが報告され<sup>7, 8)</sup>、HBVとHCVの複製活性亢進は、臨床医にとってますます身近なものとなった。

一方で、ウイルス肝炎に対する治療の進歩も急速であり、従来は有効な手段に乏しかった複製活性亢進対策も、新薬の登場により大きく変化しつつある。

### 2 国際的ガイドラインの転換期

HBV感染者においては、2015年にAGAが公示したガイドラインでの、薬剤別の危険度を考慮して対応することの提示<sup>9)</sup>は画期的であり、以降、国際的に追認され、発展している。肝炎に対する治療適応者は個別対応とし、それ以外は持続感染者・既往感染者別に対応する。とくに、既往感染者といえども高危険群薬剤による治療者ではnucleot(s)ide analog (NUCs) を予防与薬すること、副腎皮質ス

テロイド薬による治療者では、服薬用量・期間により危険度が相違すること、等が明示された。したがって本邦においても導入すべき方策と考える。

HCV感染者においては、2019年にやはりAGAが掲載したコメントリーでの、すべての成人 (12歳以上) を治療対象とする動向に沿う提言<sup>10)</sup>が衝撃的であり、以降、国際的に追従されつつある。肝炎がなくとも、持続感染者は、全身状態や余命を考慮しつつ、原則としてdirect acting antivirals (DAAs) を予防与薬することが提示された。しかしながら本邦においては導入するまでに多くの議論が必要と考える。

米国肝臓学会 (American Association for the Study of Liver Diseases: AASLD) や欧州肝臓学会 (European Association for the Study of the Liver: EASL) の各診療ガイドラインでは、HBV複製活性亢進への対策はほぼ同見解であり<sup>11, 12)</sup>、HCV複製活性亢進への対策は未だ記載はないが、成人すべての持続感染者が治療対象である、とする見解は同様である<sup>13, 14)</sup>。

臨床試験と実用化が急速に進展する免疫チェックポイントインヒビター (immune checkpoint inhibitors; ICIs) については、危険度は未だ結論が出すことは困難であるが、HBV・HCVともに複製亢進例が散見される。実臨床応用が進展するにつれ、明確となるものと予想される。

## II 肝炎ウイルスマーカー (表1)

当院で採用している複製活性亢進への対策に必要なHBV・HCVマーカーとその性能を表1に示す。

### 1 HBV

HBV関連検査キットは、HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体は院内検査であり即日結果が判明する。HBV DNA定量は外注検査であり結果は3日後以降に判明する。

### 2 HCV

HCV関連検査キットは、HCV抗体は院内検査であり即日結果が判明する。HCV RNA定量は外注検査であり結果は3日後以降に判明する。

### 3 国際基準と国内検定

HBV・HCVともに、上記、抗原・抗体検査はすべてアボット社製であり、また、ウイルス核酸のPCR検査であるHBV DNA・HCV RNA定量はともにロシュ社製である。すべて、国際標準仕様であり、かつ国立感染症研究所検体パネルによる国家検定を受検している。

したがって、当院での診療において肝炎ウイルス検査は、国際的エビデンスを共有可能である。

HBV DNAとHCV RNAとは、肝機能悪化時には早急に結果を知りたいところではあるが、精度管理確保の目的で外注としている。今後の課題ではあることは承知している。

表1 新潟県立がんセンター新潟病院臨床検査部で使用するHBV・HCV検査試薬

	企業	製品	国際基準	国家検定	陽性基準 (以上)
<b>HBV</b>					
HBs 抗原	アボット	アーキテクト	○	○	0.05 IU/mL
HBc 抗体	アボット	アーキテクト	○	○	1.00 S/CO
HBs 抗体	アボット	アーキテクト	○	○	0.98 mIU/mL* 2.50 mIU/mL**
HBV DNA	ロシュ	コバス	○	○	10 IU/mL (1.0 Log IU/mL)
<b>HCV</b>					
HCV 抗体	アボット	アーキテクト	○	○	1.00 S/CO
HCV RNA	ロシュ	コバス	○	○	15 IU/mL (1.2 Log IU/mL)

HBs抗体：\*定性下限，\*\*定量下限。感染防御最小抗体値（10 mIU/mL）とは異なる。

### Ⅲ 悪性疾患・免疫疾患に対する治療薬剤のウイルス複製活性亢進の危険度 (表2)

悪性疾患や免疫疾患に対する薬剤は多岐にわたる。現在までに、米国FDAで承認されている薬剤の一部と各ウイルスの複製亢進の危険度を、表2に総括する<sup>15-19)</sup>。

文献上、ウイルス複製活性亢進が起こる頻度が、10%以上の薬剤を高危険群、1~10%の薬剤を中危険群、1%未満と判断される薬剤を低危険群、とする。

空欄は報告がない薬剤である。HBVやHCVの複製活性亢進の知識が普及するにつれ、同一系統の薬剤使用時には予防対策がとられる可能性が高い。また、すべての複製活性亢進例が症例報告されることは望むべくもないがゆえに、提示した表の空欄がすべて埋まるか否かはわからない。ともあれ、以下、各ウイルス複製活性亢進の高危険群・中危険群・低危険群として記載する。

なお、悪性疾患治療薬と抗ウイルス薬との薬物相互作用は、<http://hepdruginteractions.org>より検索可能である。

表2 悪性疾患・免疫疾患に対する治療薬のHBV・HCV複製活性亢進の危険度

作用別・一般名	商品名	HBV	HBV	HCV	HCV
		持続感染	既往感染	持続感染	既往感染
<b>B細胞（機能）を標的とする薬剤</b>					
抗CD20抗体		高	高	高	低?
Ritukimab	リツキサン				
Ofatumumab	アーゼラ				
Obinutuzumab	ガザイバ				
Ocrelizumab	国内未承認				
Ibritumomab	ゼヴァリン				
抗CD38抗体		高	中	高	
Daratumumab	ダラザレックス				
抗CD30抗体		高	中		
Brentuximab	アドセトリス				
抗BLyS抗体		高	中		
Belimumab	ベンリスタ				
プロテアソーム抑制薬		中	低?	高	
Bortezomib bmj	ベルケイド				
<b>T細胞（機能）を標的とする薬剤</b>					
抗CD25抗体		高	中		
Basiliximab	シムレクト				
抗CD52抗体		高	中?	高	
Alemtuzumab	マブキャンパス				
CD80/CD86 阻害薬		高	中~低		
Abatacept	オレンシア				
Belatacept	国内未承認				

作用別・一般名	商品名	HBV 持続感染	HBV 既往感染	HCV 持続感染	HCV 既往感染
<b>抗<math>\alpha</math> 4 インテグリン抗体</b>		中～低	中～低		
Natalizumab	タイサプリ				
<b>抗<math>\alpha</math> 4 <math>\beta</math> 7 インテグリン抗体</b>		中～低	中～低		
Vedolizumab	エンタイビオ				
<b>IL-17阻害薬</b>		高	中		
Secukinumab	コセンティクス				
Ixekizumab	トルツ				
Brodalumab	ルミセフ				
<b>IL-12/23阻害薬</b>		高	中		
Ustekinumab	ステラーラ				
Guselkumab	トレムフィア				
Tildrakizumab	イルミア				
<b>抗CCR 4 抗体</b>			高		
Mogamulizumab	ポテリジオ				
<b>カルシニューリン阻害薬</b>		中	低		
Cyclosporine	サンディミュン・ネオーラル				
Tacrolimus	プログラフ・グラセプター				
<b>T細胞・B細胞抑制薬</b>		高	中		
Gusperimus	スパニジン				
<b>TNF-<math>\alpha</math> 阻害薬</b>		高	中～低	中	
Etanercept	エンブレル				
Adalimumab	ヒュミラ				
Certolizumab	シムビア				
Infliximab	レミケード				
Golimumab	シンボニー				
<b>インターロイキン阻害薬</b>					
<b>IL-1 阻害</b>		中	中		
Anakinra	国内未承認				
Riloncept	国内未承認				
<b>IL-1 <math>\beta</math> 抗体</b>		中	中		
Canakinumab	イラリス				
<b>IL-6 受容体抗体</b>		中	中		
Tocilizumab	アクテムラ				
Sarilumab	ケブザラ				
<b>JAK阻害薬</b>		高～中	高～中	高	
Tofacitinib	ゼルヤンツ				
Baricitinib	オルミエント				
Pefitinib	スマイラフ				
Upadacitinib	リンヴォック				
Filgotinib	ジセレカ				
Ruxolitinib	ジャカビ				
<b>血液腫瘍に対する チロシンキナーゼ抑制薬</b>					
<b>ブルトン型阻害薬</b>		中	中	高?	
Ibrutinib	イムブルニカ				
Acalabrutinib	カルケンス				
Tirabrutinib	ベレキシブル				
<b>BCR/ABL阻害薬</b>		中	中～低	高	
Imatinib	グリバック				
Nilotinib	タシグナ				
Dasatinib	スプリセル				
Bostinib	ボシュリフ				
Ponatinib	アイクルシグ				
Bafetinib	国内未承認				

作用別・一般名	商品名	HBV 持続感染	HBV 既往感染	HCV 持続感染	HCV 既往感染
<b>固形腫瘍に対するチロシンキナーゼ抑制薬</b>					
<b>EGFR阻害薬</b>					
Gefitinib	イレッサ	中	中		
Erlotinib	タルセバ				
Afatinib	ジオトリフ				
Dacomitinib	ビジンプロ				
Osimertinib	タグリッソ				
<b>抗EGFR抗体</b>					
Cetuximab	アービタックス	低	低		
Panitumumab	ベクティビックス				
<b>抗EGFR 2 (HER 2) 抗体</b>					
Trastuzumab	ハーセプチン				
<b>抗VEGF抗体</b>					
Bevacizumab	アバスタチン	低	低		
<b>抗VEGFR 2 抗体</b>					
Ramucirumab	サイラムザ				
<b>マルチキナーゼ阻害薬</b>					
Sorafenib	ネクサバル	低	低		
Sunitinib	スーテント				
Lenvatinib	レンビマ				
Regorafenib	スチバーガ				
Cabozantinib	カボメティクス				
<b>mTOR 阻害薬</b>					
Everolimus	サーティカン・アフィニトール	低?			
Temsirolimus	トーリセル				
Sirolimus	ラパリムス				
<b>アルキル化薬</b>					
Cyclophosphamide	エンドキサン	高		高	
Ifosfamide	イホマイド				
Melphalan	アルケラン				
Busulfan	ブスルフェクス・マブリン				
Bendamustine	トリアキシン				
Temozolomide (TMZ)	テモダール				
<b>白金製薬</b>					
Cisplatin (CDDP)	ブリプラチン・ランダ	高	中	中	
Carboplatin	パラプラチン				
Oxaliplatin	エルプラット				
<b>プリン代謝拮抗薬</b>					
Mercaptopurine (6-MP)	ロイケリン	低	低	高	
Azathioprine (AZP)	イムラン・アザニン				
Fludarabine	フルダラ				
Nelarabine	アラノンジー				
Cladribine	ロイスタチン				
Clofarabine	エボルトア				
Forodesine	ムンデシン				
Mycophenolate (MMF)	セルセプト				
Mizoribine	ブレディニン				
<b>ピリミジン代謝拮抗薬</b>					
Fluorouracil (5-FU)	ファイブエフユー	高?		高	
Tegafur	フトラフル				
+ Gimeracil + Oteracil	ティーエスワン				
Capecitabine	ゼローダ				
Gemcitabine	ジェムザール				
Cytarabine (Ara-C)	キロサイド				
Leflunomide	アラバ				

作用別・一般名	商品名	HBV 持続感染	HBV 既往感染	HCV 持続感染	HCV 既往感染
<b>葉酸拮抗薬</b>		高		高	
Methotrexate (MTX)	メトトレキサート・リウマトレックス				
Pemetrexed	アリムタ				
<b>細胞分裂阻害薬</b>					
<b>トポイソメラーゼ I 阻害薬</b>				高	
Irrinotecan (CPT-11)	トポテシン・カンプト				
+ Liposome	オニバイド				
<b>トポイソメラーゼ II 阻害薬</b>		高		高	
Doxorubicin (DXR)	アドリアシン・ドキシル				
Daunorubicin (DNR)	ダウノマイシン				
Epirubicin (EPI) : TACE for HCC	ファルモルピシン				
Idarubicin	イダマイシン				
Etoposide	ラステッド・ベプシド				
<b>微小管阻害薬</b>				中	
Paclitaxel (PTX)	タキソール				
+ Albumin	アブラキサソ				
Docetaxel (DXT)	タキソテール				
Vinblastine (BLR)	エクザール				
Vincristine (VCR)	オンコビン				
<b>DNAメチル基転移酵素阻害薬</b>					
Azacitidine	ビダーザ				
Decitabine	国内未承認				
<b>ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬</b>		中			
Panobinostat	ファリーダック				
Romidepsin	イストダックス				
Vorinostat	ゾリンザ				
<b>サリドマイド関連薬</b>					
Lenalidomide	レブラミド				
<b>副腎皮質ステロイド薬</b>					
Prednisolone	プレドニン				
	4週間以上				
	高用量：20 mg以上/日	高	中		
	中用量：10-20 mg/日	高～中	中～低		
	低用量：10 mg未満/日	中	低		
	1週間未満	低	低		
	6ヶ月以内				
	高用量：600 mg以上				高

#### IV B型肝炎 (図1)

悪性疾患治療時におけるHBV複製活性亢進に対する診療フローチャート案を図1に提示する。

##### 1 付記事項

1) HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体を同時に検査する。HBs抗原陽性者は勿論、陰性者といえどもHBc抗体・HBs抗体が陽性なら、HBV DNAを定量し、HBV DNA陽性なら持続感染者と判断し、遺伝子型(外注検査)も検索する。複製活性亢進は遺伝子型A以外(本邦では遺伝子型B)が多いとされる。HBV DNA

陰性なら既往感染者と判断する。HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体すべて陰性なら対策は終了となる。

- 2) HBs抗原陽性かつHBV DNA陽性者ではB型肝炎そのものの治療の適応を検討する。治療適応の詳細は文献<sup>11, 12)</sup>を参照されたい(本邦に流布するガイドラインとは相違する項目がある)。悪性疾患治療とどちらを優先するかは個別に検討事項とする。
- 3) 治療・予防薬について、筆者らが参画した世界同時進行臨床試験を経て承認されたNUCs, lamivudine<sup>20)</sup>が2000年に承認されて

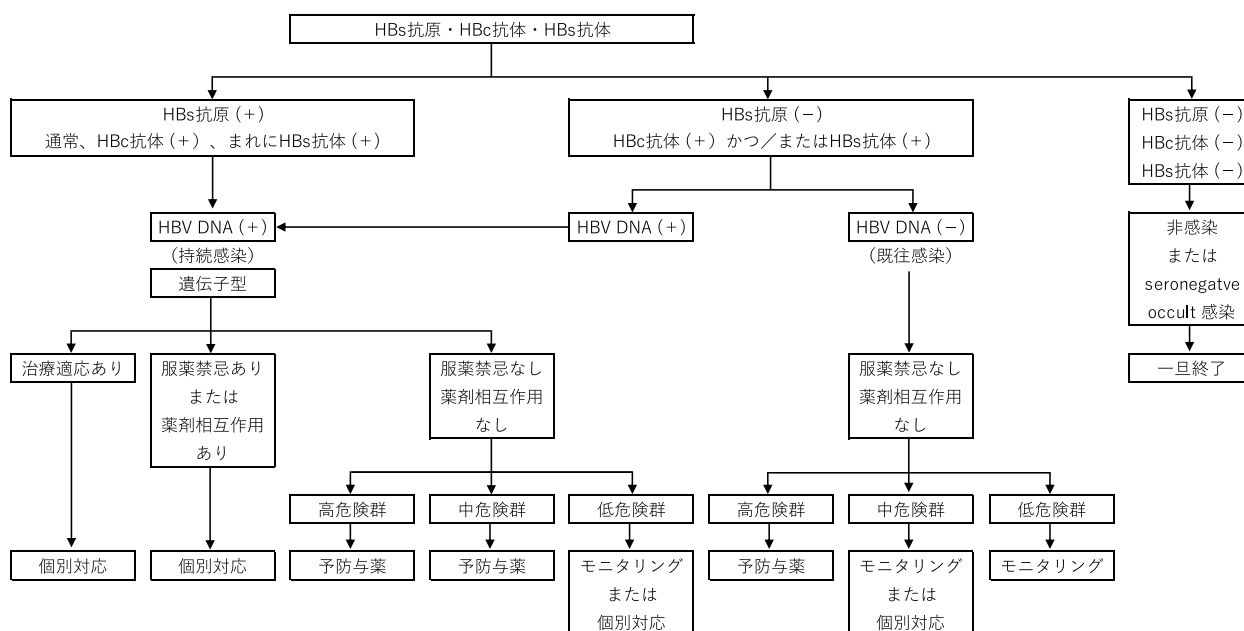


図1 HBV複製活性亢進への対策のフローチャート案

以来、いくつかのNUCsが登場した。悪性疾患治療薬との併用で効果や安全面で実績がある薬剤は、entecavir (ETV) であるが、現在では、禁忌や悪性疾患治療薬との薬剤相互作用がない限り、tenofovir alafenamide fumarate (TAF) を第一選択としてよい。理由は、i) 耐性バリアが高いこと、ii) 服薬に際して食事の影響を受けないこと、iii) Ccrが15 mL/minまでの低下例でも減量不要であること、等である。悪性疾患治療薬との薬剤相互作用は、同類薬のtenofovir disoproxil fumarate (TDF) の国際的実績が豊富なため、安全と考えてよさそうである。

- 4) モニタリングの間隔は1~3か月である。最少検査項目はHBV DNA定量とALT値である。複製活性亢進の基準は、治療前HBV DNA陽性者では前値より100倍以上 (2 Log以上) の増加、治療前HBV DNA陰性者では検出感度以上に増加、である。当院では検出感度は10 IU/mL (1.0 Log IU/mL) である。肝炎発症の基準は、ALT値の基準上限値より3倍以上か100 U/L以上の上昇である。
- 5) モニタリング中、HBV複製活性亢進がみられたら、直ちにNUCs与薬を開始する。与薬は化学療法終了後、最低12カ月は継続する。モニタリングは数年間は継続する。

## 2 特記事項

- 1) 既往感染者でも、高危険群薬剤に分類される、rituximabをはじめとするB細胞枯渇薬を含むレジメンや高用量の副腎皮質ステロイド薬による治療者は、AGA, AASLD, EASL, 米国

臨床癌学会などは共通して、強いエビデンスをもって予防与薬を勧奨している。

- 2) 既往感染者における、ケモカイン受容体4抑制薬、mogamulizumab治療によるB型肝炎重症化 (死亡) は予想外であったという。
- 3) モニタリングまたは個別対応とした群は、NUCs服用に際して現在B型肝炎者に実施されている厚生労働省の助成金提供が可能であっても、予防与薬は年単位の長期にわたる。経済的理由以外でも服薬を拒否される場合もある。
- 4) HBV DNA 2,000 IU/mL (3.3 Log IU/mL) 未満が悪性疾患治療における安全域とされる。自験例では、HBV DNAは、ETVまたはTAF与薬開始4週目ころに治療前値と比べ4 Log程度減少するが、その後の減少は緩やかとなる。すなわち、治療開始前およそ10,000,000 IU/mL (7.0 Log IU/mL) 以上のHBV DNA保有者は、NUCsを4週間与薬してもHBV DNAは2,000 IU/mL (3.3 Log IU/mL) 前後までの減少にとどまるため複製活性亢進の危険を負ったままの治療をせざるを得ない。

## 3 seronegative occult HBV感染

HBs抗原・HBe抗体・HBs抗体すべて陰性でHBV DNA (低値) 陽性または陰性でも肝臓内にはHBVが存在する状態をseronegative occult HBV感染と呼称し、悪性疾患治療中の重症B型肝炎発症の報告<sup>21, 22)</sup>がある。この状態は、下記のとおり解釈可能であろう。

- 1) HBV遺伝子変異、すなわち、筆者らが生物

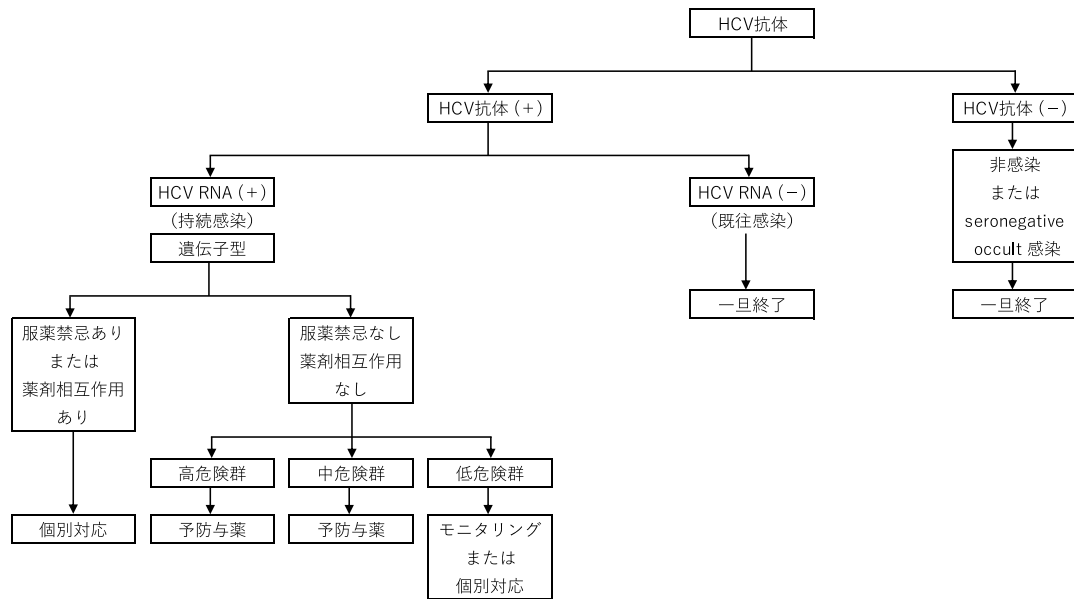


図2 HCV複製活性亢進への対策のフローチャート案

学的特性を検討した変異，具体的には，pre-surface～surface蛋白アミノ酸変異の程度や部位<sup>23)</sup>と検査キットの組み合わせによってはHBs抗原・HBs抗体判定が陰性となり得るし，pre-core～core蛋白アミノ酸変異の程度や部位<sup>24)</sup>と検査キットの組み合わせによってはHBc抗体が陰性となり得る。

- 2) HBV DNAの検出感度が低い。これは使用する検体量にも依存する。
- 3) もともと免疫機能抑制状態にある。
- 4) 既往感染者，すなわち，一過性感染後，HBs抗体が出現しない例も多く，HBc抗体は年余をかけて消失していく例もあるかもしれないため，既往感染者の可能性もある。

悪性疾患治療開始前に，HBVマーカーすべて陰性かつHBV DNA陰性といえども，治療中に肝障害が起こったならば，HBV DNAを測定すべきである。

## V C型肝炎 (図2)

悪性疾患治療時におけるHCV複製亢進完成に対する診療フローチャート案を図2に提示する。

### 1 付記事項

- 1) HCV抗体を測定し，陽性ならHCV RNAを定量する。HCV RNA陽性なら，持続感染者と判断し，遺伝子型(外注検査)を検索する。複製活性亢進は遺伝子型2が多いとされ，抗HCV薬によっては遺伝子型3(本邦では少ない)には無効である。HCV RNA陰性なら既往感染者と判断する。HCV抗体陰性者と同様，対策は終了となる。
- 2) HCV抗体陽性かつHCV RNA陽性者ではC型肝炎がなくとも成人(12歳以上)は治療の適

応を考慮する。治療適応の詳細は文献<sup>13, 14)</sup>を参照されたい(本邦に流布するガイドラインとは相違する項目がある)。悪性疾患治療とどちらを優先するかは個別に検討事項とする。

- 3) 治療・予防服薬について，2014年以降いくつかのDAAsが登場した。悪性疾患治療薬との併用で効果や安全面で実績がある薬剤は，ledipasvir (LED) + sofosbuvir (SOF) 合剤であるが，現在では，禁忌や薬剤相互作用のない限り，glecaprevir (GLE) + pibrentasvir (PIB) 合剤を第一選択としてよい。理由は，i) 耐性バリアが高いこと，ii) pangenotypeすなわちすべての遺伝子型HCVに有効であること，iii) Ccrが15 mL/mL未満，すなわち腎不全者・透析患者にも服薬可能であること等である。悪性疾患治療薬との薬剤相互作用は，安全性のエビデンスが蓄積されつつある<sup>25)</sup>。
- 4) モニタリングの間隔は1～3か月である。最少検査項目はHCV RNA定量とALT値である。複製活性亢進の基準は，治療前HCV RNA陽性者では前値より10倍以上(1 Log以上)の増加，である。肝炎発症の基準は，ALT値の基準上限値より3倍以上か100 U/L以上の上昇，である。
- 5) モニタリング中，HCV複製活性亢進がみられたら，直ちにDAAs与薬を開始する。与薬は8週間以内を原則とする。完全著効，すなわち服薬終了12週～24週後にHCV RNA陰性，となれば以降のモニタリングは原則不要である。



## 2 特記事項

- 1) 持続感染者では、高危険群薬剤に分類される、rituximabをはじめとするB細胞枯渇薬を含むレジメンや高用量の副腎皮質ステロイド薬による治療者は、AGAなどは、予防与薬を推奨している。
- 2) 持続感染者における、アルキル化薬のひとつ、bendamustineとrituximabとの併用治療によるC型肝炎重症化（生存）は全症例にあったという。
- 3) モニタリングまたは個別対応とした群は、DAAが非常に高価であるため、現在C型慢性肝炎者に実施されている厚生労働省の助成金提供が困難であろうとする筆者独自の判断による。経済的理由以外でも服薬を拒否される場合もある。
- 4) HCV RNA 15 IU/mL (1.2 Log IU/mL) 未満は、悪性疾患治療の安全域とされる。自験例では、HCV RNAはLED+SOF合剤またはGLE+PIB合剤与薬開始1~4週目までには治療前値に関わりなく15 IU/mL (1.2 Log IU/mL) 未満となるため、ここまで待つ悪性疾患治療を開始する事も一法である。

## 3 seronegative occult HCV感染

HCV抗体陰性かつHCV RNA陰性でも肝臓内にHCVが存在する状態をseronegative occult HCV感染と呼称し、悪性疾患治療中の重症C型肝炎発症の報告<sup>26)</sup>がある。この状態は、下記のとおり解釈可能であろう。

- 1) HCV遺伝子変異，すなわち，筆者らも確認したとおりHCVは変異しやすいRNAウイルスであるため，アミノ酸変異の程度や部位<sup>27)</sup>と検査キットの組み合わせによりHCV抗体

判定が陰性となり得る。

- 2) HCV RNAの検出感度が低い。これは使用する検体量にも依存する。
- 3) もともと免疫機能抑制状態にある。
- 4) 既往感染，すなわち，HCV抗体はHCV排除後年余をかけて消失していくため，既往感染者の可能性もある。

悪性疾患治療開始前に，HCV抗体陰性かつHCV RNA陰性といえども，治療中に肝障害が起こったならば，HCV RNAを測定すべきである。

## VI 免疫チェックポイントインヒビター (表3)

免疫チェックポイントインヒビター (immune checkpoint inhibitors: ICIs) の一部と，これまでに複製亢進報告がある薬剤を表3に示す<sup>28-32)</sup>。

### 1 ICIsとHBV・HCV各複製活性亢進の有無

ICIsは，第3相臨床試験の段階で，対象からHBV感染者は高ウイルス量症例を除外しHCV感染者はすべて除外して，施行されたものが多い。この理由は明らかである。したがってHBV・HCV複製活性亢進についての知見が十分ではない。実臨床に使用が広まるとともに明らかになるであろうが，逆に，抗ウイルス薬の予防与薬が徹底される可能性もある。

現在までの報告では，それぞれの薬剤についての危険度は判断しがたいが，複製亢進者や死亡例も散見されるため<sup>28-32)</sup>，HBV・HCVともに複製活性亢進の中危険群以上の薬剤として対処すべきものと考ええる。

### 2 切除不能肝細胞癌に対するICIs治療

承認に至ったatezolizumab+bevacizumab治療の臨床試験<sup>33, 34)</sup>の対象者は，HBV感染者はHBV DNA

表3 承認中・開発中の免疫チェックポイント阻害薬のHBV・HCV複製活性亢進の有無

種類	一般名	商品名	HBV	HCV
抗CTLA-4抗体	Ipilimumab	ヤーボイ	有	有
	Tremelimumab	国内未承認		
抗PD-1抗体	Nivolumab	オプジーボ	有	
	Pembrolizumab	キイトルーダ	有	有
	Spartalizumab	国内未承認		
	Cemiplimab	国内未承認	有	
	Toripalimab	国内未承認	有	
抗PD-L1抗体	Avelumab	ベバンチオ		
	Atezolizumab	テセントリク		
	Durvalumab	イミフィンジ	有	
	Camrelizumab	国内未承認	有	

が500 IU/mL未満者に登録が限定され、HCV感染者は条件なく登録されたようである。いずれも複製活性亢進の頻度は明らかにされていないが、肝炎発症はなかったという<sup>35)</sup>。

ICIs治療は、HBV感染者ではNUCs予防内服をする限り安全であろうとされ、HCV感染者でもDAAs予防内服が安全であろう、というdiscussionがなされている<sup>35)</sup>。

### 3 免疫関連有害事象

免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE) はICIs治療では避けてはとれない重篤な副作用であり、肝障害も重要である。

肝障害が発現した際には、HBV・HCV各ウイルス複製活性亢進の有無を検査する。なぜなら、HBVまたはHCV複製活性亢進なら抗ウイルス薬治療が必須であり、irAEなら副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制薬治療が主体となるためである。後者は肝炎反応を抑制する (ALT値は低下する) がウイルス複製を促進するため、上記判断を誤ると治療に難渋する。

### おわりに

悪性疾患治療における、免疫作動薬、特にICIsの登場は、かつての移植医療の初期に次いで、ウイルス肝炎診療に重たい課題をもたらす予感がある。

本稿に提示したフローチャートは複雑に見えるかもしれないが、背景が様々な患者さんの診療にあたって、有益であろうと考える。国内では、筆者の知る限り、初めての提言である。

今後、より広範かつ詳細な経験と検討が積み重ねられることになるだろう。

本稿が、各診療科・薬剤部・検査部などが連携する病院横断的なマニュアル作成やシステム構築の一助となれば幸甚である。

### 参考文献

- 1) 佐々木亮, 小方則夫, 田中泰樹, 他: ステロイド剤大量投与に起因するB型重症肝炎にインターフェロンが著効を奏した1例. 新潟医学会雑誌. 104 (9): 804. 1990.
- 2) Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, et al: Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*. 2 (7934): 528-530. 1975.
- 3) Vento S, Cainelli F, Mirandola F, et al: Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet*. 347 (8994): 92-93. 1996.
- 4) Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Schafer DF, et al: Reactivation of chronic hepatitis B virus infection by cancer chemotherapy. *Ann Intern Med*. 96 (4): 447-449. 1982.
- 5) Zuckerman E, Zuckerman T, Douer D, et al.: Liver dysfunction in patients infected with hepatitis C virus undergoing chemotherapy for hematologic malignancies. *Cancer*. 83 (6): 1224-1230. 1998.
- 6) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al: Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*. 65 (4): 494-499. 1998.
- 7) Yamagata M, Murohisa T, Tsuchida K, et al: Fulminant B hepatitis in a surface antigen and hepatitis B DNA-negative patient with diffuse large B-cell lymphoma after CHOP chemotherapy plus rituximab. *Leuk Lymphoma*. 48 (2): 431-433. 2007.
- 8) Enishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al: Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis. *Blood*. 116 (24): 5119-5125. 2010.
- 9) Perrillo RP, Gish R, and Falck-Ytter YT: American Gastroenterological Association institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 148 (1): 221-244. 2015.
- 10) Torres HA, Punthir P, and Mallet V: Hepatitis C virus infection in patients with cancer: Impact on clinical trial enrollment, selection of therapy, and prognosis. *Gastroenterology*. 157 (4): 909-916. 2019.
- 11) Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, et al: Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 67 (4): 1560-1599. 2018.
- 12) European Association for the Study of the Liver: EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 67 (2): 370-398. 2017.
- 13) Ghany MG, Morgan TR, and AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel: Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 71 (2): 686-721. 2020.
- 14) European Association for the Study of the Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 73 (5): 1170-1218. 2020.
- 15) Loomba R and Liang TJ: Hepatitis B virus reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology*. 152 (6): 1297-1309. 2017.
- 16) Shi Y and Zheng M: Hepatitis B virus persistence and reactivation. *BMJ*. 370: m2200. 2020.
- 17) Ogawa E, Wei MT, and Nguyen MH: Hepatitis B virus reactivation potentiated by biologics. *Infect Dis Clin North Am*. 34 (2): 341-358. 2020.
- 18) Lee HL, Bae SH, Jang B, et al: Reactivation of hepatitis C virus and its clinical outcomes in patients treated with systemic chemotherapy or immunosuppressive therapy. *Gut and Liver*. 11 (6): 870-877. 2017.
- 19) Torres HA, Hosry J, Mahale P, et al: Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: a prospective observational study. *Hepatology*. 67 (1): 36-47. 2018.
- 20) Ogata N, Fujii K, Takigawa S, et al: Novel patterns of amino acid mutations in the hepatitis B virus polymerase in association with resistance to lamivudine therapy in Japanese patients with chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 59 (3): 270-276. 1999.
- 21) Buonomo AR, Viceconte G, Scotto R, et al: Seronegative occult HBV reactivation complicated with fulminant acute liver failure after rituximab for chronic inflammatory demyelinating

- polyneuropathy. *Infect Dis.* 52 (3): 216-218. 2020.
- 22) Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al: Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. *J Med Virol.* 85 (4): 597-601. 2013.
- 23) Ogata N, Zanetti AR, Yu M, et al: Infectivity and pathogenicity in chimpanzees of a surface gene mutant of hepatitis B virus that emerged in a vaccinated infant. *J Infect Dis.* 175 (3): 511-523. 1997.
- 24) Ogata N, Miller RH, Ishak KG, et al: The complete nucleotide sequence of a pre-core mutant of hepatitis B virus implicated in fulminant hepatitis and its biological characterization in chimpanzees. *Virology.* 194 (1): 263-276. 1993.
- 25) Umemura M, Suda G, Tsukamoto S, et al: Successful treatment by on-demand glecaprevir and pibrentasvir for hepatitis C flare during R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *BMC Infect Dis.* 21 (1): 389. 2021.
- 26) Miyashita K, Hongo Y, Nakashima A, et al: Fatal hepatitis C after chemotherapy in a patient with malignant lymphoma: possible reactivation of seronegative occult hepatitis C virus infection due to chemotherapy. *Intern Med.* 60 (10): 1533-1539. 2021.
- 27) Ogata N, Alter HJ, Miller RH, et al: Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88 (8): 3392-3396. 1991.
- 28) Zhang X, Zhou Y, Chen C, et al: Hepatitis B virus reactivation in cancer patients with positive hepatitis B surface antigen undergoing PD-1 inhibition. *J Immunother Cancer.* 7 (1): 322. 2019.
- 29) Pu D, Yin L, Zhou Y, et al: Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with HBV/HCV infection and advanced-stage cancer. *Medicine.* 99 (5): e19013. 2020
- 30) Godbert B, Petitpain N, Lopez A, et al: Hepatitis B reactivation and immune checkpoint inhibitors. *Digestive and Liver Disease.* 53 (4): 452-455. 2021.
- 31) Ziogas DC, Kostantinou F, Cholongitas E, et al: Reconsidering the management of patients with cancer with viral hepatitis in the era of immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 8 (2): e000943. 2020.
- 32) Lee P-C, Chao Y, Chen M-H, et al: Risk of HBV reactivation in patients with immune checkpoint inhibitor-treated unresectable hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer.* 8 (2): e001072. 2020.
- 33) Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 382 (20): 1894-1905. 2020.
- 34) Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al: Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 38 (36): 4317-4345. 2020.
- 35) Hsu C, Rimassa L, Sun H-C, et al: Immunotherapy in hepatocellular carcinoma: evaluation and management of adverse events associated with atezolizumab plus bevacizumab. *Ther Adv Med Oncol.* 13: 17588359211031141. 2021.

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし