

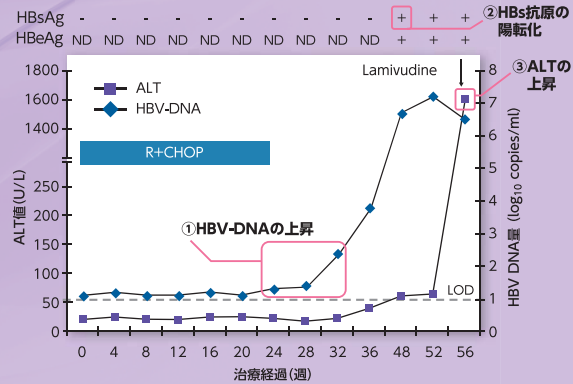
## ガイドラインの作成・改訂にあたって

近年登場した強力な免疫抑制・化学療法により、B型肝炎ウイルス(HBV)キャリア合併症例やHBV既感染症例における重症肝炎惹起が報告されている。特に、既往感染のある血液悪性腫瘍患者におけるde novo B型肝炎は通常のB型肝炎より劇症化の頻度が高く、死亡率も高い。このような背景から、厚生労働省の「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班と「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」班は、2009年に「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」を作成した。本ガイドラインは、2009年に作成したガイドラインを改訂したものである。

本ガイドラインでは、まずHBs抗原検査によりHBVキャリアの有無を確認し、HBs抗原が陰性であった場合はHBc抗体およびHBs抗体の検査により既感染の有無を確認することとした。HBs抗原陽性例は肝臓専門医に相談して、基本的に核酸アナログの予防投与を実施する。既往感染者のHBV再活性化では、HBV DNA増幅から肝炎の発症までに12~28週間要することから、HBV DNA量が検出感度以上になった時点で核酸アナログを投与することとした。なお、核酸アナログ投与中は、原則としてHBV DNA量を1~3ヵ月ごとに定量検査することとした。

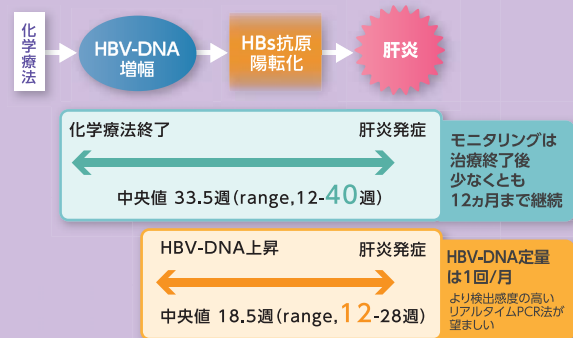
核酸アナログの予防投与は完全に劇症化予防効果を保証するものではない。今後も本ガイドラインの有効性を検証し、ガイドラインがB型肝炎キャリアや既往感染者における免疫抑制・化学療法時の一助となれば幸いである。

## HBV再活性化の臨床パターン



Hui CK, et al. Gastroenterology 2006;131:59-68

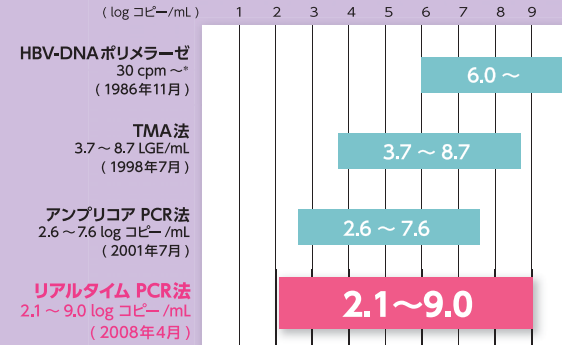
## HBV再活性化とイベント発生時期(既往感染例)



Hui CK, et al. Gastroenterology, 2006;131:59-68.  
血液・腫瘍科,54(6):737-748,2007

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  
日本肝臓学会 <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>

## HBV-DNA定量はより検出感度の高いリアルタイムPCR法が望ましい



## 推奨される高感度の測定法 保険点数

項目	実施料
HBV-DNA定量 (リアルタイムPCR)	290点
HBs抗原 (CLIA)	90点
HBs抗体 (CLIA)	90点
HBc抗体 (CLIA)	150点

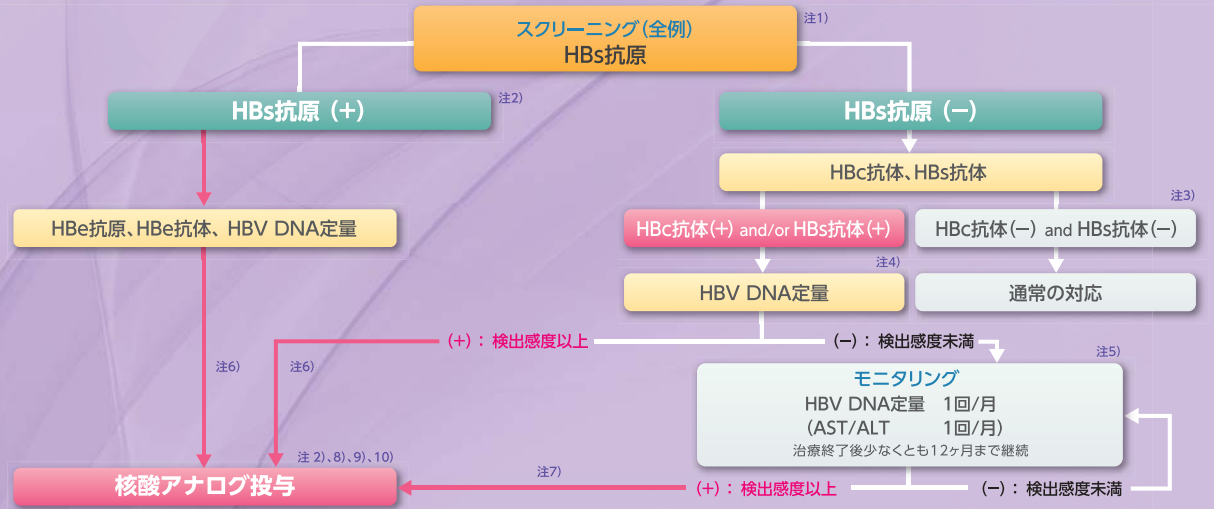
# 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

(2011年9月26日改訂版)

監修: 鹿児島大学大学院  
消化器疾患・生活習慣病学分野 教授 坪内 博仁

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

# 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 (2011.9.26 改訂版)

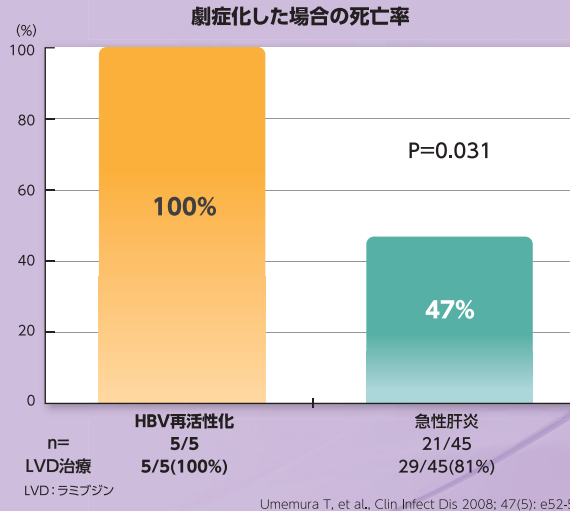
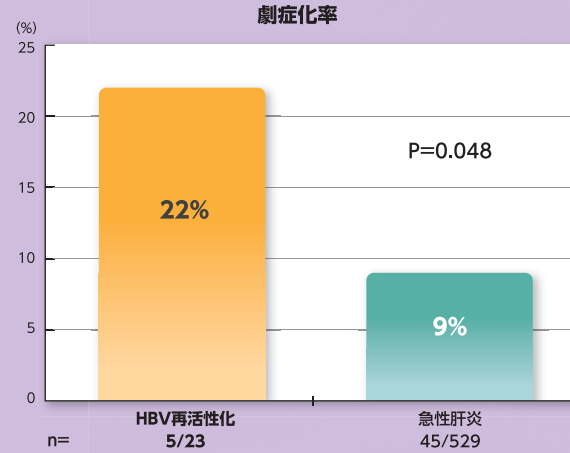


難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班 肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班 日本肝臓学会 <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>

**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抗体未測定の場合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。

## HBV再活性化によるB型肝炎の危険性 (既往感染例)



Umemura T, et al. Clin Infect Dis 2008; 47(5): e52-56

## 検査でHBVキャリアか既往感染例か判別

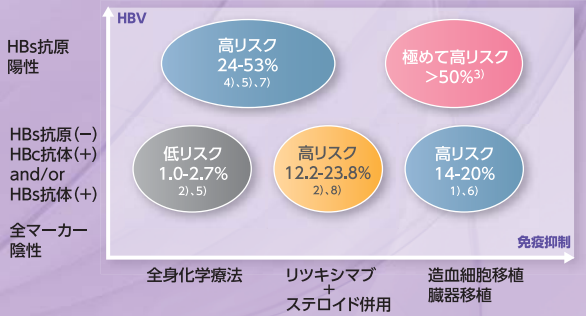
HBVキャリア = HBs抗原陽性  
既往感染例 = HBs抗原陰性でHbc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性

検査項目	非感染	急性肝炎	免疫獲得 (既往感染)	免疫獲得 (ワクチン接種)	慢性肝炎
HBs抗原	-	+	-	-	+
HBs抗体	-	-	+	+	-
HBc抗体	-	+	+	-	+

And IgM-HBc抗体陽性

C M.Weinbaum et al. CDC Recommendations and Reports September 19, 2008 / 57(RR08):1-20 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm#top> 引用

## HBV再活性化の頻度とリスク



- 1) Dhedin N et al. Transplantation. 1998;66:616-9. 2) Hui CK et al. Gastroenterology. 2006;131:59-68. 3) Lau GK et al. Bone Marrow Transplant.1997;19:795-9. 4) Lau GK et al. Gastroenterology. 2003;125:1742-9. 5) Lok AS et al. Gastroenterology. 1991;100:182-8. 6) Seth P et al. Bone Marrow Transplant. 2002;30:189-94. 7) Yeo W et al. J Clin Oncol. 2004;22:927-34. 8) Yeo W et al. J Clin Oncol. 2009;27:605-11.

S. Kusumoto et al. Int J Hematol 2009 (90): 13-23