

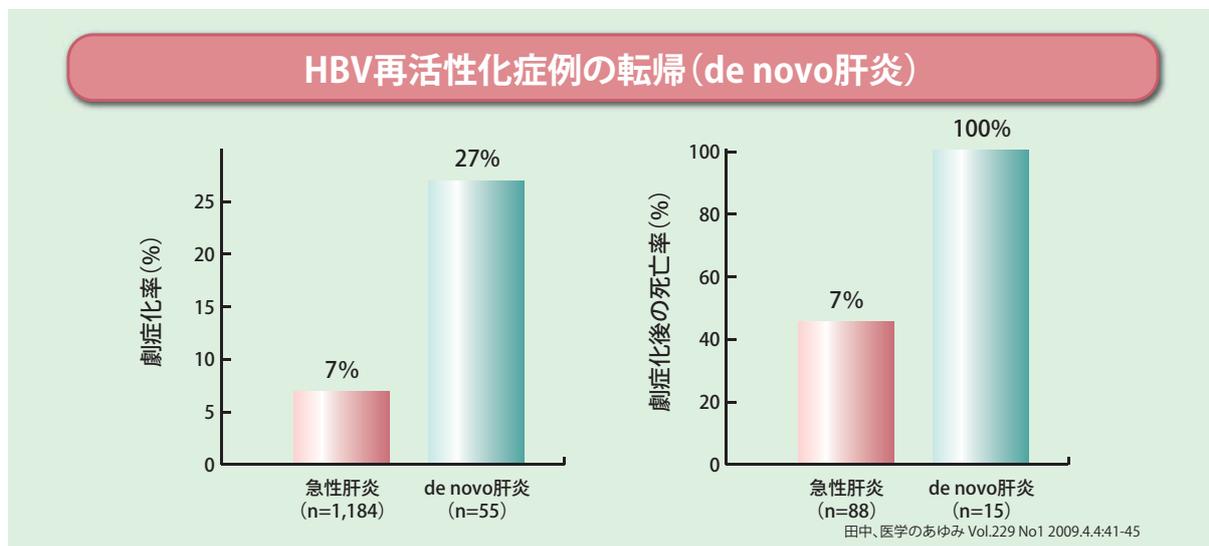
リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法前に HBV感染の診断と再活性化の予防のため HBs抗原の測定をしましょう!

日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」、日本リウマチ学会「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」にHBV再活性化の注意喚起がなされています。



HBV再活性化・de novoのB型肝炎とは?

HBV感染者において免疫抑制・化学療法によりHBVが再増殖することをHBV再活性化と称されます。HBV再活性化は、キャリア(HBs抗原陽性)からの再活性化と既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBe抗体またはHBs抗体陽性)からの再活性化に分類されます。既往感染者からの再活性化による肝炎は、「de novo B型肝炎」と称されます。HBV再活性化による肝炎は劇症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療も困難にさせるため、発症そのものを阻止することが最も重要です。



HBV再活性化のリスク

通常の免疫抑制・化学療法を行う際は、主に非活動性キャリアを含めたHBs抗原陽性例からの再活性化が問題となります。また既往感染者に対するステロイド単剤投与でもHBV再活性化が生じたと報告されており、既往感染者でも注意が必要です。なお、日本リウマチ学会からは、「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」がなされています。

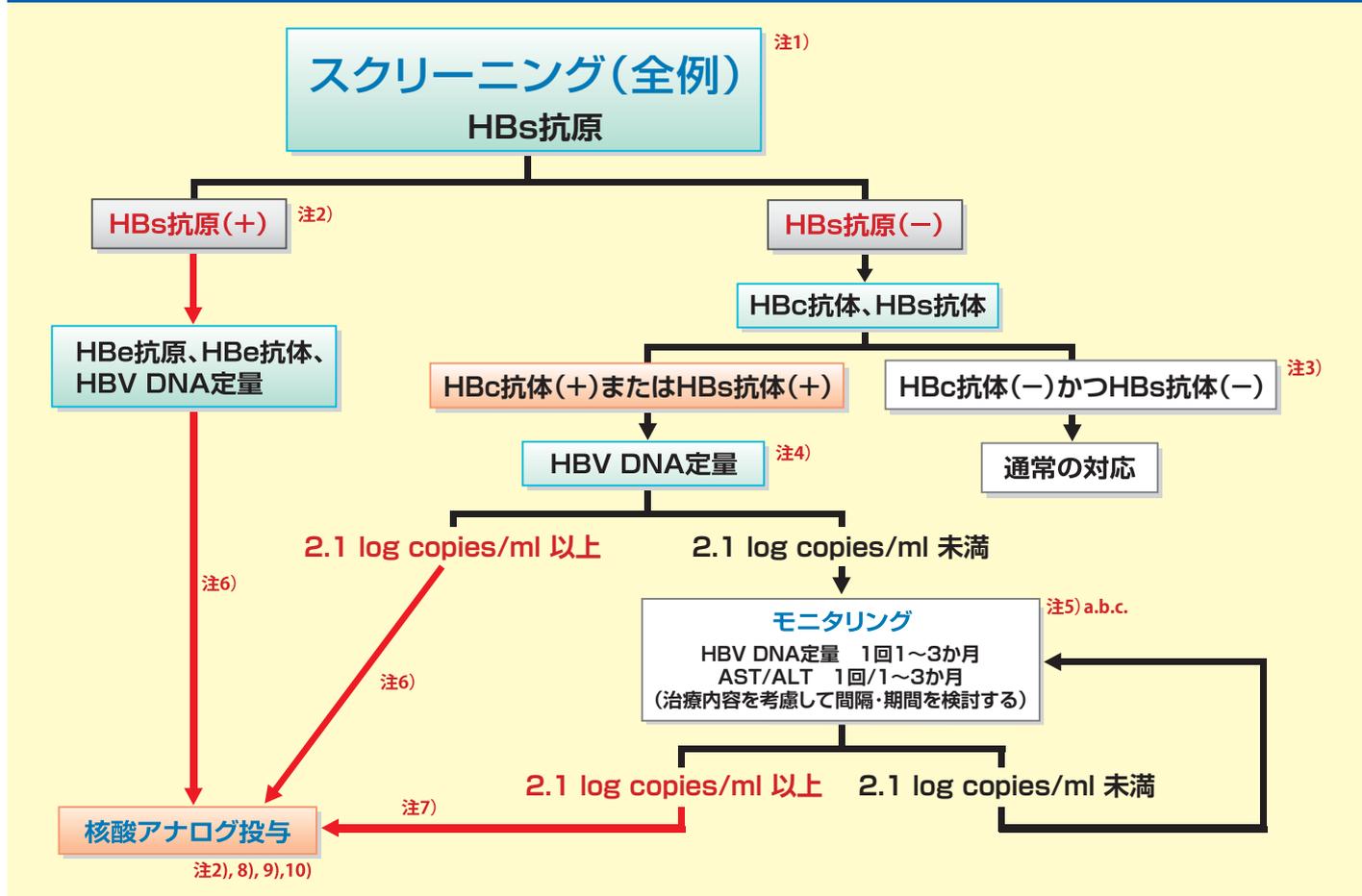
添付文書上B型肝炎ウイルス再活性化の注意喚起のある薬剤 (抗リウマチ剤)

抗リウマチ剤	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.8ml、20mgシリンジ0.4ml
	アパセプト (遺伝子組換え) 製剤	オレンシア点滴静注用250mg
	レフルノミド製剤	アラバ錠10mg、20mg、100mg
	インフリキシマブ (遺伝子組換え)	レミケード点滴静注用100
	エタネルセプト (遺伝子組換え) 製剤	エンブレル皮下注25mgシリンジ0.5ml、バイアル
	ゴリムマブ (遺伝子組換え) 製剤	シンボニー皮下注 50mgシリンジ
	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) 製剤	シムジア皮下注 200mgシリンジ
	トファシチニブクエン酸塩	ゼルヤンツ錠 5mg
	トシリズマブ (遺伝子組換え)	アクテムラ点滴静注用80mg、200mg、400mg、皮下注 162mg
	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg

B型肝炎ガイドライン (第2版) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編より抜粋

患者のB型肝炎ウイルス感染状態を把握しましょう

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



(補足)
 *血液悪性疾患に対する強力な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。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

(注釈)
 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。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、既往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。
 また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。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のが望ましい。
 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合、再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、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) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAスクリーニングする。
 注5) a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からのHBV再活性化のリスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
 b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
 c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。
 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のが望ましい。ただし、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNAが2.1 log copies/ml以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。
 注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。
 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抗原陽性例では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抗体陽性またはHBs抗体陽性例では、
 (1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月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少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて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が2.1 log copies/ml以上になった時点で直ちに投与を再開する。

2014年2月現在、添付文書上にB型肝炎ウイルスの増殖が注意喚起されている薬剤はB型肝炎ガイドライン(第2版)の表18のとおりである。ただし、新規薬剤に関するHBV再活性化に関する情報は、医薬品医療機器総合機構(PMDA)による副作用情報(http://www.info.pmda.go.jp/fukusayou/menu_fukusayou_attention.html)などを参考とする。

Recommendation

- HBV再活性化のリスクを有する免疫抑制・化学療法を行う全ての患者に、治療前にHBV感染をスクリーニングする。
- HBV感染のスクリーニングは、HBs抗原検査、HBc抗体およびHBs抗体検査、HBV DNA定量検査を高感度の高い測定法で系統的に実施する。

検査要項

検査コード	検査項目	材料	検体量	容器	保存条件	所要日数	検査方法	基準値	診療報酬区分番号	保険点数	保険収載名称
0901	HBs抗原 精密測定	血清	0.5mL	A1→A2	冷蔵	1~2	CLIA法	0.05未満IU/mL 陰性	D013-03	88	HBs抗原
0903	HBs抗体 精密測定	血清	0.5mL	A1→A2	冷蔵	1~2	CLIA法	10.00未満IU/mL 陰性	D013-03	88	HBs抗体
0906	HBc抗体	血清	0.5mL	A1→A2	冷蔵	1~2	CLIA法	S/CO 1.0未満 陰性	D013-06	146	HBc抗体半定量・定量

●印: 肝炎ウイルス関連検査において患者から1回に採取した血液を用いて3項目以上行った場合は、所定点数にかかわらず、検査の項目数に応じて次に掲げる点数により算定する。
 イ 3項目 [290点] ロ 4項目 [360点] ハ 5項目以上 [469点] * HBc抗体半定量・定量とHBc-IgM抗体を同時に測定した場合は、一方の所定点数を算定する。