

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

本提言では、B型肝炎ウイルス（HBV）感染リウマチ性疾患患者において免疫抑制療法を安全に施行するための方策を示す。日本リウマチ学会は平成23年9月6日に本提言を発表したが、平成23年9月16日および22日付の事務連絡にて厚生労働省保健局より各都道府県へ発出された疑義解釈資料および、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（厚生労働省/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）の改訂、日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインの第1.2版への改訂

（http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b）、各種の研究成果を受けて、平成23年10月17日、平成24年9月5日、平成26年4月23日に改訂を行った。

リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法下におけるB型肝炎ウイルス再活性化の現状

HBVが肝細胞に感染すると、その複製過程で形成される二本鎖閉鎖環状DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA）が細胞内に残存する。このため、HBs抗原陰性、かつHBc抗体ないしHBs抗体陽性のHBV既往感染例も、遺伝子レベルではHBs抗原が持続陽性のキャリアと同等と見なされる。

HBVキャリアに免疫抑制・化学療法を施行すると、血清HBV DNA量が増加し、治療中または終了後に免疫学的均衡が破綻し、致死的な重症肝炎を発症する可能性がある。一方、臨床的には治癒状態と考えられていたHBV既往感染例においても、強力な免疫抑制・化学療法に伴ってHBV DNAが血清に検出されるようになり、キャリア発症例と同様に血清HBV DNA量が増加すると肝炎を発症する可能性があることが注目を集めている。このような、HBVキャリアまたはHBV既往感染例での免疫抑制・化学療法に伴う血清HBV DNA量の増加を「HBV再活性化」と呼ぶ。HBV既往感染例のHBV再活性化に起因する肝炎を「*de novo*のB型肝炎」と称し、世界的にもリツキシマブと副腎皮質ステロイドによる化学療法を実施した症例で多く見られることが明らかになっている。また、*de novo*のB型肝炎は劇症化する頻度が高率で¹⁾、以下に示す国内での成績からも明らかのように一旦劇症化すると極めて生命予後が不良である。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による全国調査には、1998~2009年に発症した劇症肝炎1,094例（急性型543例、亜急性型551例）、遅発性肝不全（LOHF）92例の計1,186例が登録されている^{2,3)}。その成因は462例（39%）がHBVであり、感染様式は急性感染が255例（55%）、キャリア発症が162例（35%）、判定不能が45例（10%）であった。キャリア発症例を年別に見ると1998年以降徐々に減少したが、2005年以降に再び増加する傾向があり、その中にはHBV既往感染例の再活性化によると推定される症例が含まれていることが明らかになった。2004年以降に発症した劇症肝炎、LOHFに限定すると³⁾、成因がHBVの症例は194例（40%）であり、その内訳は急性感染91例（47%）、キャリア発症68例（36%）、成因不明34例（18%）で、キャリア発症例には既往感染状態から再活性化した症例が17例（25%）含まれていた。これら*de novo*のB型肝炎の症例は全例が死亡したことから、急性肝不全の中でも特に予後不良の病態であると考えられている。なお、*de novo* B型肝炎症例は大部分がリツキシマブ

投与例であるが、その他の免疫抑制・化学療法を実施している症例も含まれていたことが注目された。

リツキシマブ以外の免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化の実態は、平成 21~23 年度は、厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班で前向き研究が実施され⁴⁾、平成 24 年以降は「がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」班の免疫抑制薬分科会がその研究を引き継いでいる⁵⁾。同分科会は、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班と同肝炎等克服緊急対策研究事業「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」班が合同で作成した「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」とその改訂版^{6,7)}の有用性を評価している。平成 23 年度の「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班の最終報告では、関節リウマチを含むリウマチ性疾患 127 例が登録されているが、これらには HBs 抗原が陰性であったにも拘わらず、治療前から血清 HBV DNA が検出された症例が 2 例認められた。これら 2 例を含む既感染 116 例に対して副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤を用いた各種の免疫抑制療法を施行したところ、HBV 再活性化を生じた症例が 9 例(7.8%)認められたと報告されている。しかし、何れもガイドラインに準拠した対応で重症肝炎の発症は見られていない^{4,5)}。一方、生物学的製剤使用リウマチ性疾患患者における HBV 再活性化に関しては国内外から複数の症例報告・観察研究が報告され、HBV 感染患者のスクリーニングおよびモニタリングの重要性が示されている⁸⁻¹²⁾。また、平成 23~25 年度に実施した 2010~2012 年発症の急性肝不全の全国調査により、同年がガイドライン発表後であるにも拘らず、HBV キャリアおよび既往感染例において、生物学的製剤などの免疫抑制薬投与による HBV 再活性化が原因の劇症肝炎症例が増加している現状が明らかになった¹³⁾。さらに、免疫抑制薬分科会は平成 23 年度までに「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」班で登録された症例の経過を継続して観察することで、免疫抑制療法による B 型既往感染例での再活性化は、治療開始ないし治療法変更 6 ヶ月後までが高リスクであり、その後は再活性化頻度が低下することを明らかにした¹⁴⁾。同研究の Kaplan-Meier 法による検討では、B 型既往感染例では免疫抑制療法開始後 6 ヶ月までに血清 HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上になる頻度は 3.2%で、その後の再活性化頻度の上昇は軽度であり、12 ヶ月は 3.2%で 6 ヶ月と不変、24, 36, 48 ヶ月でも 3.7%, 4.9%, 4.9%であった¹⁴⁾。また、これらの検討によって、HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログ製剤の投与を開始することで、重篤な *de novo* B 型肝炎の発症を予防できることが明らかになった⁵⁾。そこで、日本肝臓学会は「B 型肝炎の診療ガイドライン第 1.1 版」においても、これらの成績に基づいて、再活性化予防対策を修正した¹⁵⁾。

本提言では、HBV 感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法時の対応を、現時点におけるエビデンスと専門家の意見を基に示した。免疫抑制療法としては、副腎皮質ステロイド（中等量以上）^(註1)、免疫抑制作用を有する合成抗リウマチ薬（メトトレキサート、タクロリムス、レフルノミド、ミゾリビン、トファシチニブなど）、全ての生物学的抗リウマチ薬、リツキシマブ、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルなど）等が現時点では該当する。本提言におけるリウマチ性疾患患者に対する免疫抑制療法施行時の HBV 感染の診断と再活性化の予防法に関しては、「免疫抑制・化学療法による B 型肝炎対策ガイドライン（改訂版）」に基づいた「B 型肝炎治療ガイドライン第 1.2 版（日本肝臓学会）」に準拠したが、今後の国内・外の研究の進歩を踏まえ、今後も適切な時期に改訂する可能性がある。

1. HBV キャリア、既往感染例の診断と免疫抑制療法開始前の対応

2-1. 免疫抑制療法開始前に実施すべき検査項目と適切な検査方法

治療開始前には、全例で HBs 抗原を測定し、HBs 抗原陰性の場合には HBs 抗体、HBc 抗体を測定する^(註2)。これらの検査方法には、凝集法、イムノクロマト法、酵素免疫法（EIA）、化学発光酵素免疫法（CLEIA/CLIA）などがあるが、感度の点から HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体検査ともに CLEIA/CLIA 法を用いることが望ましい。また、HBs 抗原に関しては、従来約 10 倍高感度の測定系（ルミパルス HBsAg-HQ）が利用可能となり、その導入を検討する必要がある。

これらの検査により、HBV キャリア（HBs 抗原陽性）または既往感染（HBs 抗原陰性かつ、HBc 抗体または HBs 抗体陽性）と診断される患者については、免疫抑制療法開始前に、下記の対応について可能な限り日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい（図）。ただし、HBV ワクチン接種が確実で HBs 抗体のみ陽性の場合にはこの限りではない。

2-2. HBs 抗原陽性（HBV キャリア）例への対応

1) HBe 抗原、HBe 抗体を測定し、リアルタイム法（TaqMan PCR）によって HBV DNA を定量する。

また、HBV genotype、プレコア変異、コアプロモーター変異も測定するのが望ましい^(註2)。

2) 核酸アナログ製剤の投与方法

免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に、核酸アナログ製剤の投与を開始し、日本肝臓学会肝臓専門医と共に経過を追う^(註2)。核酸アナログ製剤は薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物（0.5 mg/日、分 1、空腹時）の使用を推奨する。

- ① 免疫抑制療法継続中は核酸アナログ製剤投与を継続する
- ② 免疫抑制療法終了後、少なくとも 12 ヶ月間は投与を継続する

註1 厚労省研究班ではプレドニソロン 0.5 mg/kg/日を 2 週間以上投与した症例を対象に検討が行われたが、より少量の副腎皮質ステロイド投与で既往感染例において HBV 再活性化が発現したという報告がある。

註2 費用に関しては、「5. 保険診療について」を参照のこと。

- ③ この期間中は血清 HBV DNA 量, HBe 抗原, HBe 抗体および alanine aminotransferase (ALT) 値を継続的にモニターする^(註3)
- ④ 血清 HBV DNA 量の低下が不良な場合, ないしは HBV DNA 量の再上昇が見られる場合は核酸アナログ製剤に対する耐性ウイルスの出現が推定され, 必ず日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトすること

3) 核酸アナログ製剤投与終了の基準とその後の措置

① 投与終了基準

免疫抑制療法終了 12 ヶ月以降における核酸アナログ製剤の投与終了については, 下記の 4 項目を指標に決定する。しかし, エビデンスが確立されたものはないので, 核酸アナログ製剤の投与終了の可否およびその後の経過観察については, 必ず日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトすること。

- HBe 抗原陰性化および HBe 抗体陽性
 - HBV DNA 量検出感度以下
 - HBV core 関連抗原低値
 - HBs 抗原量の低下
- ② 核酸アナログ製剤投与終了後少なくとも 12 ヶ月間は HBV DNA モニタリングを含めた厳重な経過観察を行う
 - ③ 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核酸アナログ製剤の投与を再開する

2-3. HBs 抗原陰性で HBs 抗体または HBc 抗体陽性例 (既往感染例) への対応

1) リアルタイム法 (TaqMan PCR) により HBV DNA を定量する

① HBV DNA 量が 2.1 Log copies /mL 以上の場合^(註4)

免疫抑制療法を開始する前, できるだけ早期に核酸アナログ製剤の投与を開始し, 日本肝臓学会肝臓専門医と共に経過を追う。核酸アナログ製剤は薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物の使用を推奨する。投与法は 2-2-2) を参照。

② HBV DNA 量が 2.1 Log copies /mL 未満の場合

HBV DNA 定量と AST, ALT などの肝機能検査を定期的にモニタリングする。

モニタリングは免疫抑制療法施行中のみならず, 治療終了後も少なくとも 12 ヶ月は継続する。モニタリングの間隔は, 治療開始ないし治療法変更後 6 ヶ月は原則として毎月, その後は主治医の判断で 3 ヶ月毎まで延長可とするが, 免疫抑制・化学療法の内容を考慮し

註3 適切な検査間隔については, 平成 21-23 年度は「免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」研究班および平成 24 年度以降は「がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」班の免疫抑制薬分科会で検討中であるが, 個々の症例においては日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトすること。

註4 リアルタイム法 (TaqMan 法) では HBV DNA 量が 2.1 Log copies /mL まで定量測定できる。2.1 Log copies /mL 未満の場合は電気泳動のシグナルによって定性的に判定する。

て間隔および期間を検討する。なお、HBV DNA 量が 2.1 Log copies/mL 未満でも検出された場合には、モニタリングの間隔を 1 ヶ月ごとに短縮するのが望ましい。

a) モニタリング中に血清 HBV DNA 量が 2.1 Log copies /mL 以上となった場合

直ちに核酸アナログ製剤を投与する。核酸アナログ製剤は薬剤耐性の観点からエンテカビル水和物の使用を推奨する。投与方法は 2-2-2) を参照。なお、その際、免疫抑制療法を中止すると免疫応答が活性化して肝炎を発症する可能性があり、治療は継続するのが望ましいと考えられている [4-2) を参照]。

b) モニタリング中、2.1 Log copies /mL 未満の場合

特に処置は不要である。厚生労働省研究班の調査では、既往感染者において、治療開始前の HBV DNA (リアルタイム PCR 法) が 2.1 Log copies /mL 未満で増幅反応シグナルが検出された症例、および治療中の HBV DNA モニタリングで 2.1 Log copies /mL 未満で増幅反応シグナルが検出された症例では、その後必ずしも HBV DNA の上昇が見られたわけではないことから、HBV DNA が HBV DNA 量が 2.1 Log copies /mL 以上となった時点で再活性化と判断し、核酸アナログの投与を開始するのが妥当と考えられる。

2) 核酸アナログ製剤投与終了の基準とその後の措置

- ① 既往感染者に対する投与では免疫抑制療法終了後も少なくとも 12 か月間は投与を継続し、この継続期間中に ALT の正常化と HBV DNA の持続陰性化が見られる場合は投与終了を検討する
- ② 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た厳重な経過観察を行う
- ③ 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

2. リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法施行中または終了後に肝機能異常が出現した場合の対応

3-1. 鑑別診断

一般にリウマチ性疾患患者が免疫抑制療法中または終了後に肝機能異常が発現した場合には、HBV 再活性化による肝炎に加えて、以下の疾患の鑑別診断が必要となり得る。3-2. の検査等を実施し、日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

- 1) 薬物性肝障害
- 2) 原病に伴う肝障害
- 3) アルコール性ないし非アルコール性の脂肪性肝疾患
- 4) 自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変などの自己免疫性肝疾患
- 5) 胆道系疾患、膵疾患
- 6) 肝炎ウイルス (A, B, C, E) による急性肝炎
- 7) 他のウイルス (EB ウイルス, サイトメガロウイルス, ヘルペスウイルス, アデノウイルス, コクサッキーウイルス, 麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, ヒト免疫不全ウイルス, パルボウイルスなど) による急性肝炎
- 8) 甲状腺機能異常

- 9) その他の肝疾患（悪性腫瘍肝転移を含む）

3-2. 肝機能異常が出現した場合に行う検査

- 1) IgM-HA 抗体, HBs 抗原, IgM-HBc 抗体, HBc 抗体, HBs 抗体, HCV 抗体
- 2) 抗核抗体 (FA 法), 抗ミトコンドリア抗体 (M2 : EIA 法), IgG, IgA, IgM
- 3) TSH, F-T3, F-T4
- 4) 腹部超音波検査
- 5) その他, 必要に応じて, HEV-RNA, 各種ウイルスの抗体検査, 各種自己抗体

3. リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法施行中または終了後に HBV 再活性化ないし *de novo* の B 型肝炎が発症した場合の留意点

1) 抗ウイルス治療

第 2 項に記載した免疫抑制療法開始前検査およびモニタリングを施行していない患者あるいはモニタリング間隔が不適切なリウマチ性疾患患者に, HBV 再活性化ないし *de novo* の B 型肝炎が発症した場合には, 直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始するとともに, 日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトし, 共に経過を追う。

2) 免疫抑制療法中止と再開のタイミング

急激な免疫抑制療法の中止は, 肝炎の重症化, 劇症化をもたらす可能性がある。このため, 免疫抑制療法の継続または中止については, 日本肝臓学会肝臓専門医とともに, 慎重に検討する。現時点では核酸アナログ製剤投与下に免疫抑制療法を継続することは可能と考えられているが, その妥当性は厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」研究班および「がん化学療法及び免疫抑制療法中の B 型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」班の免疫抑制薬分科会で検討中である。

リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法を一旦中止した場合, その再開にあたっては, リスク・ベネフィットバランスを慎重に検討すること。

4. 日本肝臓学会専門医との連携

速やかな対応が出来るように, 医療機関内ないしは地域ごとに医療機関間で, リウマチ専門医と日本肝臓学会肝臓専門医の連携体制を構築することが重要である。

日本肝臓学会肝臓専門医一覧の URL : <http://www.jsh.or.jp/specialist/list.html>

日本リウマチ学会リウマチ専門医検索画面の URL :

http://pro.ryumachi-net.com/index.php?option=com_content&view=article&id=49&Itemid=57

5. 保険診療について

- 1) HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体の測定は本提言に記載した順番で実施し, 「B 型肝炎ウイルス感染疑い」の病名をつける。免疫抑制剤の投与を行う際, もしくはそれらを行った後

に、B型肝炎再活性化を考慮して行うHBV DNA定量検査は、医学的に妥当かつ適切であれば診療報酬として算定可能である¹⁶⁾。

- 2) HBV genotype, プレコア・コアプロモータ変異の測定は、現時点ではB型慢性肝炎、B型肝炎硬変のみが保険適応である。
- 3) 核酸アナログ製剤は、B型慢性肝炎、B型肝炎硬変が保険適応である。さらに、HBV DNA定量検査によりHBV感染が確認された患者に対して肝機能異常が認められない場合でも、免疫抑制薬の投与や化学療法を行う際に核酸アナログ製剤を予防投与することは、医学的に妥当かつ適切であれば診療報酬として算定可能である¹⁶⁾。

参考文献

1. Umemura T, *et al.* Fatal HBV reactivation in a subject with anti-HBs and anti-HBc. *Intern Med* 2006;45:747-748
2. Fujiwara K, *et al.* Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. Summary of 698 patients between 1998 and 2003 analyzed by the annual nationwide survey. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
3. Oketani M, *et al.* Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105.
4. 持田 智, 他. 「免疫抑制薬, 抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎再活性化の実態解明と対策法の確立」全体研究(平成23年度)厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立 平成23年度研究成果報告書, 2012; pp1-32
5. 持田 智, 他. 免疫抑制療法分科会 全体研究(平成24年度)「がん化学療法および免疫抑制療法中のB型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」班 平成24年度研究報告書, 2013; pp1-32.
6. 坪内博仁, 他. 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標準化に関する研究」班合同報告. *肝臓* 2009; 50: 38-42.
7. Oketani M, *et al.* Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012; 42: 627-636.
8. Caporali R *et al.* Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(6):749-54.
9. Pérez-Alvarez R, *et al.* BIOGEAS Study Group. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011;90(6):359-71.
10. Urata Y, *et al.* Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16-23.

11. Winthrop KL, et al.. Let the fog be lifted: screening for hepatitis B virus before biological therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1701-3.
12. Lan JL, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011;70(10):1719-25.
13. Sugawara K, et al. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012;49:849-861.
14. 持田 智, 他. 免疫抑制薬分科会 全体研究 (平成25年度) 「がん化学療法および免疫抑制療法中のB型肝炎ウイルス再活性化予防対策法の確立を目指したウイルス要因と宿主要因の包括的研究」班 平成25年度研究報告書, 2014; (印刷中) .
15. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. B型肝炎治療ガイドライン (第1.1版) . 肝臓 2013; 54: 402-472.
16. 日本リウマチ学会からのお知らせ. 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)について. **【発出版】疑義解釈資料の送付について(その10)** :
<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110926.pdf>

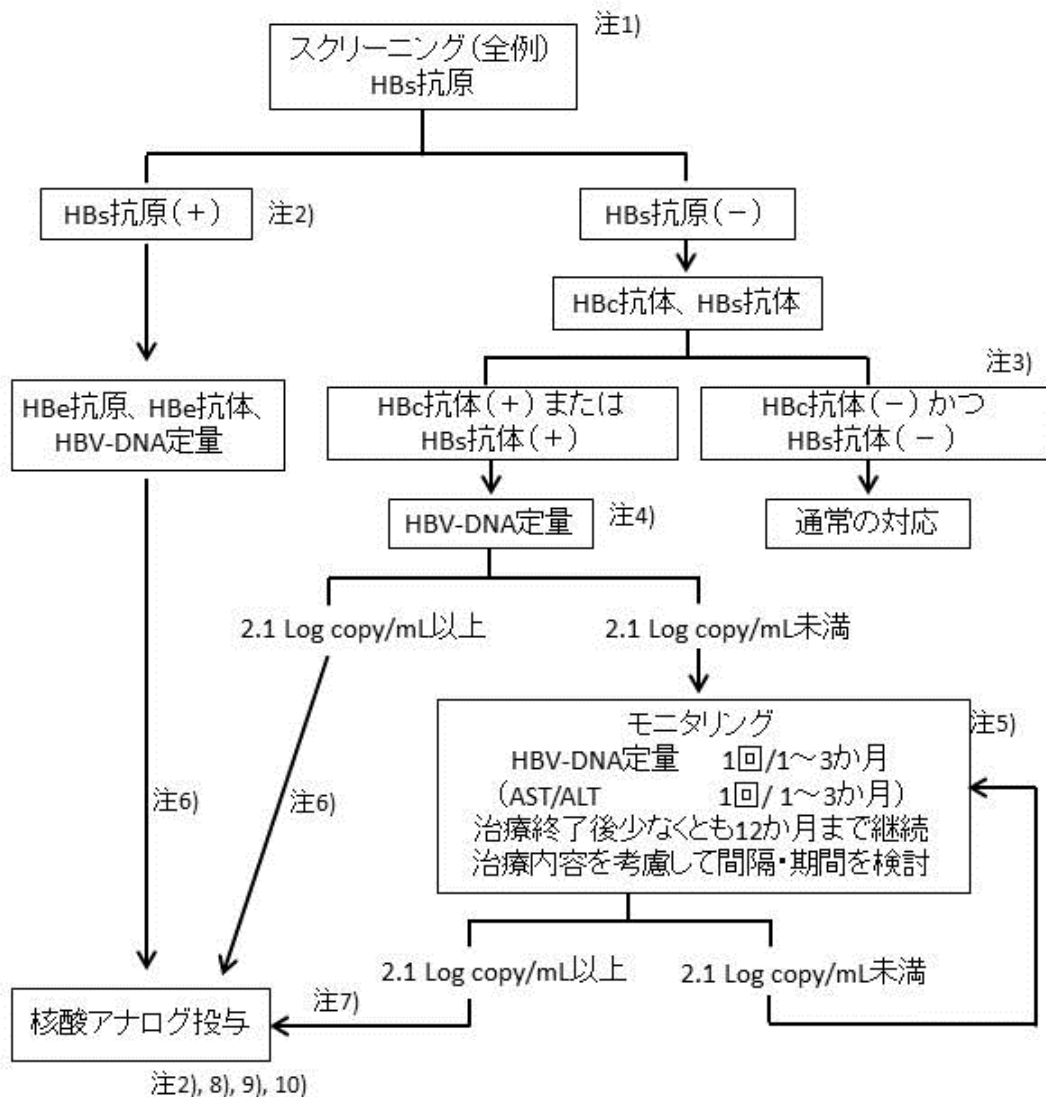


図 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応（日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインの第1.2版より引用、一部改変）

注1) 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、既往感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体の測定は、高感度の測定法（化学発光酵素免疫法）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) 初回免疫抑制療法時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合の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) リアルタイムPCR法（TaqMan PCR）により実施する。

注5) a. リツキシマブ・副腎皮質ステロイド併用例、造血細胞移植例は既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、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. 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。

注7) 免疫抑制療法中は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。免疫抑制作用を有する薬剤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) 核酸アナログ投与の終了条件については、本文を参照のこと。

注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は、本文を参照のこと。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。

【参考】ガイドライン作成に関する肝臓病専門医の経験と意見

1. 我が国における HBV 既往感染例の頻度は、50 歳以上の年齢層では 20~25%と高率であり、全例で核酸アナログ製剤の予防投与を実施するのは医療経済的に困難である。
2. 既往感染例における HBV 再活性化は、リツキシマブと副腎皮質ステロイドの併用療法を行った場合が最もリスクが高いと考えられる。これらの高リスク群でも HBV 再活性化の頻度は約 8%であり、これらの対象に限定しても全例で予防投与の必要はない。
3. 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班による「劇症肝炎、遅発性肝不全の全国調査」には、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍薬による治療で HBV 再活性化を生じた症例が登録されており、免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による治療は、全てをガイドラインの対象とすべきである。
4. *De novo* の B 型肝炎を発症した症例では、まず、血清 HBV DNA が上昇し、1 ヶ月以上の経過を経てから ALT 値の上昇が認められる (Gastroenterology 2006; 31: 59-68)。従って、HBV DNA を高感度なリアルタイム法 (TaqMan PCR 法) で月 1 回測定し、2.1 Log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログ製剤を投与しても、重篤な肝炎の発症は予防可能と考えられる。
5. リツキシマブ投与例では、化学療法終了 6 ヶ月以降に HBV 再活性化、*de novo* B 型肝炎を生じた症例の報告があり、治療終了後も最低 12 ヶ月は血清 HBV DNA 量をモニタリングすべきである。
6. 核酸アナログは「肝硬変を含めたウイルス性肝炎治療の標準化に関する研究」班の発表した B 型慢性肝炎治療ガイドラインに準じ、エンテカビルを投与することが望ましい。
7. HBV の増殖能は、その genotype, プレコア, コアプロモーターの遺伝子変異などの組み合わせによって多彩である (Hepatology Res 2009; 39: 648-656)。このため、核酸アナログ製剤の開始ないしは中止に際しては、日本肝臓学会肝臓専門医にコンサルトし、ウイルスの特性を考慮した治療を実施するのが望ましい。
8. 免疫抑制療法による B 型既往感染例からの再活性化は、治療開始ないし治療法変更 6 ヶ月後までが高リスクで、その後の頻度は低下する。

本提言は、小池隆夫、針谷正祥、三村俊英（日本リウマチ学会）、持田 智（厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」研究代表者）が作成、改訂した。

一般社団法人日本リウマチ学会
理事長 高崎 芳成