

# 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

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 先生

## 免疫抑制剤、化学療法の開始前にB型肝炎検査を実施していますか？

**ポイント 1** HBVの感染歴があると、B型肝炎の再活性化を来し、重症化・劇症化することもあるので注意が必要です。

- ☑ 50歳以上の日本人において、約25%がHBVの感染歴があると推定されています。
- ☑ HBV感染歴がある人は、肝細胞にHBV遺伝子が組み込まれています。
- ☑ そのような人が免疫抑制を伴う治療を受けると、HBVが再増殖することがあります。
- ☑ その結果、B型肝炎の再活性化(de novo B型肝炎)が起こることがあり、重症化や劇症化による死亡例も報告されています。

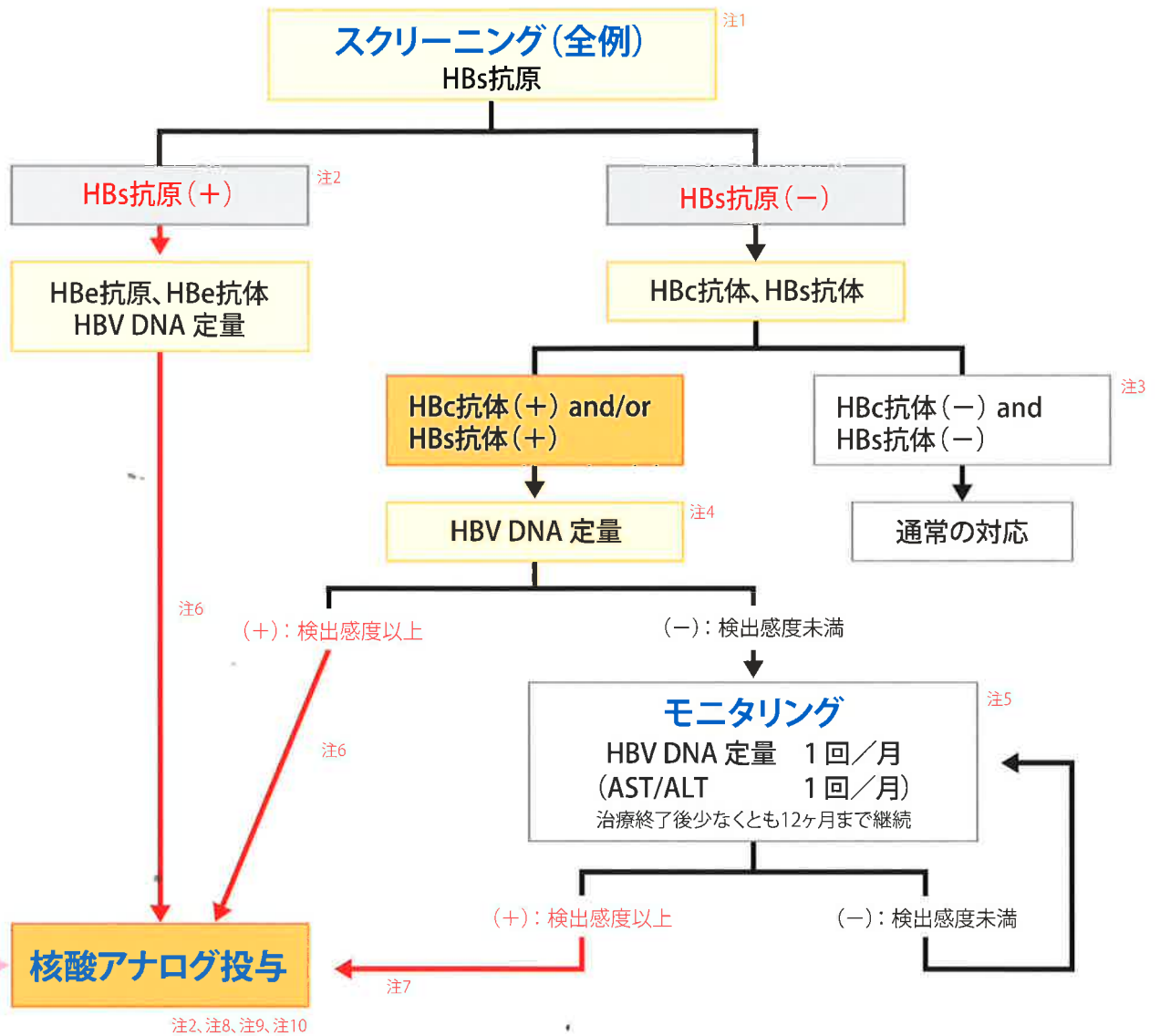
de novo

**ポイント 2** 治療前に検査を実施、HBV感染歴が確認されたら、HBV DNAでB型肝炎の再活性化をモニタリングします。

- ☑ まず「HBs抗原」を測定、陰性の場合は「HBc抗体」と「HBs抗体」を測定します。
- ☑ フローチャート(2ページ目)に従ってHBV感染歴の有無を確認を行います。HBs抗原が陰性でHBV感染歴があると判断された場合には、治療中はHBV DNA検査を定期的実施してB型肝炎の再活性化をモニタリングします。

de novo

# 免疫抑制・化学療法により発症する



**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処する必要がある。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。

**核酸アナログ投与に際しては、必ず肝臓専門医にご相談ください。**

## 本ガイドライン施行に伴う医科診療報酬点数表関係の通達一覧(抜粋版)

問	答
<p>疑義解釈資料の送付について(その9) [2011年9月16日付]</p>	<p>免疫抑制剤の投与や化学療法を行う患者又は行っている患者(肝炎症状がないものを含む)に対して、B型肝炎の再活性化を考慮して、HBs抗原を測定し、これを算定することは可能か。</p>
	<p>当該報告のガイドライン等を踏まえ、医学的に適切であれば、HBs抗原を測定しても差し支えない。</p>

# B型肝炎対策ガイドライン(改訂版)<sup>\*</sup>

※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

## フォローチャートの注釈

- 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抗体未測定の再治療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 PCR法およびリアルタイムPCR法により実施する。より検出感度が高いリアルタイム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ピ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(+)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。

(2011年9月26日改訂)

	問	答
疑義解釈資料の送付について(その10) [2011年9月22日付]	B型肝炎ウイルスの感染が確認された患者及びB型肝炎ウイルス既往感染者(それぞれ、肝炎症状がないものを含む)について、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う際、もしくはそれらを行った後に、B型肝炎の再活性化を考慮して、HBV核酸定量検査を行った場合に、これを算定することは可能か。	医学的に妥当かつ適切であれば、差し支えない。
	HBV核酸定量検査により、現在、B型肝炎ウイルスに感染していることが確認された患者に対して、免疫抑制剤の投与や化学療法を行う際に、肝機能異常が認められない場合でも、核酸アナログ製剤を投与し、これを算定することは認められるか。	免疫抑制剤の投与や化学療法を行っている患者については、HBV再活性化に起因した肝炎は劇症化する頻度が高率であると報告されていることから、肝機能の異常が確認されていない場合であっても投与対象と解されるため、医学的に妥当かつ適切であれば算定して差し支えない。

# 「重要な基本的注意」としてB型肝炎の再活性化に関する注意が添付文書に記載されている薬剤一覧

対象疾患・適用	薬効分類名	一般的名称
がん	抗悪性腫瘍剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤</li> <li>・フルダラビンリン酸エステル点滴静注用/錠</li> <li>・エベロリムス錠</li> </ul>
関節リウマチ、 関節症状を伴う若年性 特発性関節炎、 など	抗リウマチ剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサートカプセル/錠</li> </ul>
	完全ヒト型可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$ レセプター製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・エタネルセプト(遺伝子組換え)製剤</li> </ul>
	抗ヒトTNF $\alpha$ モノクローナル抗体製剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インフリキシマブ(遺伝子組換え)製剤</li> <li>・アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤</li> <li>・ゴリムマブ(遺伝子組換え)製剤</li> </ul>
	T細胞選択的共刺激調節剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アバタセプト(遺伝子組換え)製剤</li> </ul>
臓器移植における 拒絶反応の抑制・治療 など	副腎皮質ホルモン剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・デキサメタゾンバルミチン酸エステル注射液</li> <li>・ベタメタゾン酢酸エステル/ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合注射液</li> <li>・トリアムシノロンアセトド水懸濁注射液</li> </ul>
	免疫抑制剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・シクロスポリンカプセル/注射液</li> <li>・タクロリムス水和物カプセル/注射液/顆粒</li> <li>・アザチオプリン錠</li> <li>・ミゾリピン錠</li> <li>・エベロリムス錠</li> <li>・ミコフェノール酸モフェチルカプセル</li> <li>・グスペリムス塩酸塩</li> </ul>
急性拒絶反応治療/抑制剤 (モノクローナル抗体製剤)		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ムロモナブ-CD3注射液</li> <li>・バシリキシマブ(遺伝子組換え)静注用</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・内分泌疾患</li> <li>・リウマチ性疾患</li> <li>・膠原病</li> <li>・アレルギー性疾患</li> <li>・血液疾患</li> <li>・腎疾患</li> <li>など</li> </ul>	副腎皮質ホルモン剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・プレドニゾン錠</li> <li>・プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・メチルプレドニゾン錠</li> <li>・メチルプレドニゾン酢酸エステル懸濁注射液</li> <li>・デキサメタゾン錠/注射液/エリキシル剤</li> <li>・デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・ベタメタゾン錠/散/シロップ</li> <li>・ヒドロコルチゾン錠</li> <li>・ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・コルチゾン酢酸エステル錠</li> <li>・トリアムシノロン錠</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・出血性ショック、 感染性ショック等の 急性循環不全</li> <li>・腎移植による免疫反応の抑制</li> </ul>	副腎皮質ホルモン剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム注射液</li> <li>・ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム注射液</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・潰瘍性大腸炎</li> <li>・限局性腸炎</li> </ul>	副腎皮質ホルモン剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ベタメタゾン座薬</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・潰瘍性大腸炎・限局性腸炎治療剤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム錠</li> <li>・プレドニゾンリン酸エステルナトリウム注腸剤</li> </ul>
その他	副腎皮質ホルモン剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・デキサメタゾン錠(多発性骨髄腫)</li> </ul>
	合成鉱質コルチコイド剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・フルドコルチゾン酢酸エステル錠(塩喪失型先天性副腎皮質過形成症など)</li> </ul>
	副腎皮質ホルモン抗ヒスタミン剤 配合剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合錠 (蕁麻疹、湿疹・皮膚炎群の急性期及び急性増悪期、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎)</li> </ul>
	葉酸代謝拮抗剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・メトトレキサート錠/注射液(急性白血病、肉腫など)</li> </ul>
	免疫抑制剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン(中等症以上の再生不良性貧血など)</li> </ul>

