

Entecavir と dasatinib を併用し、 安全に治療継続し得た HBV キャリアの 新規発症慢性骨髄性白血病慢性期

武井 寿史,¹ 三井 健揮,¹ 佐藤 成²
斉藤 明生,³ 星野 匠臣,² 小磯 博美⁴
滝沢 牧子,¹ 横濱 章彦,⁵ 斉藤 貴之⁶
塚本 憲史,⁴ 村上 博和,⁶ 半田 寛¹
野島 美久¹

要 旨

症例は63歳男性。血液検査、骨髄検査から慢性骨髄性白血病慢性期 (CML-CP) と診断した。初診時より HBV-DNA が検出され、HBV キャリアと診断した。チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) 投与による HBV 再活性化の可能性を考慮し entecavir 0.5mg/日の投与を先行した。HBV-DNA 量の低下を確認し dasatinib 100mg/日の併用を開始した。投与3ヵ月後に細胞遺伝学的部分寛解、12ヵ月後に分子生物学的大寛解を得た。治療経過中 HBV 再活性化、肝障害は認めず、現在も併用療法継続中である。近年、免疫抑制作用を持つ薬剤による HBV 再活性化が報告されている。Dasatinib も免疫抑制作用を持つと考えられており、HBV 再活性化の可能性が示唆される。HBV キャリア CML-CP に対し、entecavir と dasatinib を併用し安全に治療を継続し得た症例を経験したので報告する。(Kitakanto Med J 2014 ; 64 : 51~55)

キーワード：HBV キャリア、慢性骨髄性白血病、ダサチニブ、エンテカビル、HBV 再活性化

緒 言

細胞障害性作用や免疫抑制作用を持つ薬剤による B 型肝炎ウイルス (HBV) の再活性化が、近年、HBV キャリアや HBV 既感染者において報告されている。^{1,3-4} 慢性骨髄性白血病 (CML) の治療薬として用いられている dasatinib は各種キナーゼを抑制する作用を持ち、免疫抑制作用も持つと考えられているが、² 現在のところ、HBV 再活性化に関する報告はない。我々は、HBV キャリアの新規発症慢性骨髄性白血病慢性期 (CML-CP) の患者に対し、核酸アナログ製剤である entecavir を併用し、安全に dasatinib による治療を継続し得た症例を経験したの

で報告する。

症 例

患 者：63歳、男性。
主 訴：特になし。
既往歴：27歳；胃潰瘍で手術、38歳；HBV キャリアを指摘。
輸血歴：不明。
家族歴：特記事項なし。
現病歴：2007年7月、人間ドックで WBC 15720/ μ l、Hb 13.3g/dl、Plt 35.0万/ μ l と白血球増加を指摘された。8月上旬、近医受診時、WBC 35000/ μ l、Hb 13.3g/dl、Plt 45.0

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学 2 群馬県前橋市上新田町564-1 群馬県済生会前橋病院血液内科 3 群馬県藤岡市藤岡942-1 公立藤岡総合病院血液内科 4 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター 5 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院輸血部 6 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科
平成25年10月8日 受付
論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学 半田 寛

表 1 検査所見 (1)

〈血液検査〉		〈生化学検査〉		〈感染症検査〉	
WBC	36,100/ μ l	TP	6.7g/dl	HBs 抗原	陽性
Neu	57.0%	Alb	4.2g/dl	HBs 抗体	陰性
Eosino	2.0%	T-bil	0.6mg/dl	HBc 抗体	陽性
Baso	11.0%	AST	36IU/l	HBe 抗原	陰性
Mono	6.0%	ALT	22IU/l	HBe 抗体	陽性
Lymph	7.0%	LDH	523IU/l	HBV 核酸定量	2.4log copy/ml
Meta	2.0%	ALP	265IU/l	HCV 抗体	陰性
Myelo	14.0%	GTP	27IU/l		
Ht	43.2%	UA	7.3mg/dl		
Hb	13.7g/dl	BUN	14mg/dl		
RBC	504 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.65mg/dl		
Ret	8.6 \times 10 ⁴ / μ l	Na	139mEq/l		
Plt	54.5 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.8mEq/l		
		Cl	104mEq/l		
		CRP	0.02mg/dl		

万/ μ l と白血球数・血小板数の増加, 及び末梢血液中に前骨髄球, 骨髄球の出現を指摘された. 8 月下旬, 血液疾患が疑われ, 精査・加療目的に当科を紹介受診した.

初診時現症: 意識清明. 体温 36.0 °C, 血圧 142/88mmHg, 脈拍 70 回/分, 整. 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし. 心音・呼吸音正常. 腹部は平坦・軟, 圧痛なし, 腹部正中に手術痕あり. 肝脾を触知せず. 下腿浮腫なし. 神経学的所見に異常を認めず.

検査所見 (表 1, 2): Hb 13.7g/dl と貧血は認めなかったが, 血小板数 54.5 万/ μ l, 白血球数 36100/ μ l と血小板数及び, 白血球数の増加を認めた. 白血球分画では好塩基球 11.0% と好塩基球増加を認め, 骨髄球・後骨髄球の出現も認めた. 生化学検査では軽度の AST, LDH 上昇を認める以外に特記する所見は認められなかった.

感染症検査では, HBs 抗原・HBc 抗体・HBe 抗体が陽性, HBs 抗体・HBe 抗原が陰性であり HBV キャリアと診断した. HBV 核酸定量検査では 2.4log copy/ml と HBV-DNA を検出した. 腹部単純 CT 上, 肝脾腫や肝硬変の所見は見られなかった.

初診時骨髄検査では, 骨髄は過形成性骨髄であり, 骨髄芽球と好塩基球の増加は認めなかった. 染色体検査 (G-band 分染法) にて 20 細胞中 20 細胞に t(9; 22)(q34; q11) を認めたが, 付加染色体異常は認めなかった. また, 末梢血好中球における t(9; 22) の FISH 法による転座解析では 96% の細胞に転座を認めた. 以上より, CML-CP と診断した.

臨床経過 (図 1): HBV キャリアであり, チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) による HBV 再活性化の可能性があると考え, entecavir 0.5mg/日の投与を TKI に先行し開始した. entecavir 投与開始 1 週間後には HBV-DNA 量 2.1 log copy/ml と低下を確認できたので, dasatinib 100mg/日の投与を開始した.

Dasatinib 投与にて速やかに白血球数・血小板数は低下

表 2 検査所見 (2)

〈骨髄検査〉			
NCC	915,000 / μ l	Stab	9.0 %
MgK	986 / μ l	Seg	38.5 %
		Eosino	5.5 %
Blast	0.5 %	Baso	0.0 %
Pro	0.5 %	Lymph	1.5 %
Myelo	19.5 %	Mono	0.0 %
Meta	21.0 %	Ebl	3.5 %
〈染色体検査〉			
G-band 分染法	46, XY, t(9; 22)(q34; q11.2) [20/20]		
末梢血好中球 bcr-abl FISH 法	96%		

し, 21 日後に血液学的完全寛解 (CHR) を得た. 3ヶ月後, 骨髄 G-band 分染法にて 20 細胞中 20 細胞で正常核型となり, t(9; 22) の FISH 法による転座解析にて bcr/abl 融合遺伝子 1% (健康人偽陽性率 1.0%以下) と細胞遺伝学的部分寛解 (PCyR) に達し, 12ヶ月後に末梢血 Major bcr-abl mRNA 定量 Amp-CML 法にて 43copy/0.50g RNA と分子生物学的大寛解 (MMR) に達したと考えられた. また, entecavir 併用により, 治療経過中の肝機能障害や HBV の再活性化は認めず, その他明らかな有害事象も認められなかった.

考 察

近年, HBV 感染の既往のある悪性腫瘍症例や膠原病症例に対し細胞障害性作用や免疫抑制作用のある薬剤の使用による HBV 再活性化が報告されている.^{1,3-4} Dasatinib は Src, CSK, LCK 等, 免疫細胞の成熟や活性化に関わる各種キナーゼに結合し, 免疫抑制作用を持つと考えられている.² しかし, 現在のところ, dasatinib 投与による HBV 再活性化に関する報告は検索し得た範囲では認められない. 一方, 同じく TKI である imatinib においては, HBV 再活性化を起こした CML の症例が検索し得た範囲で 7 例報告されている (表 3).⁵⁻¹¹ 全症例が

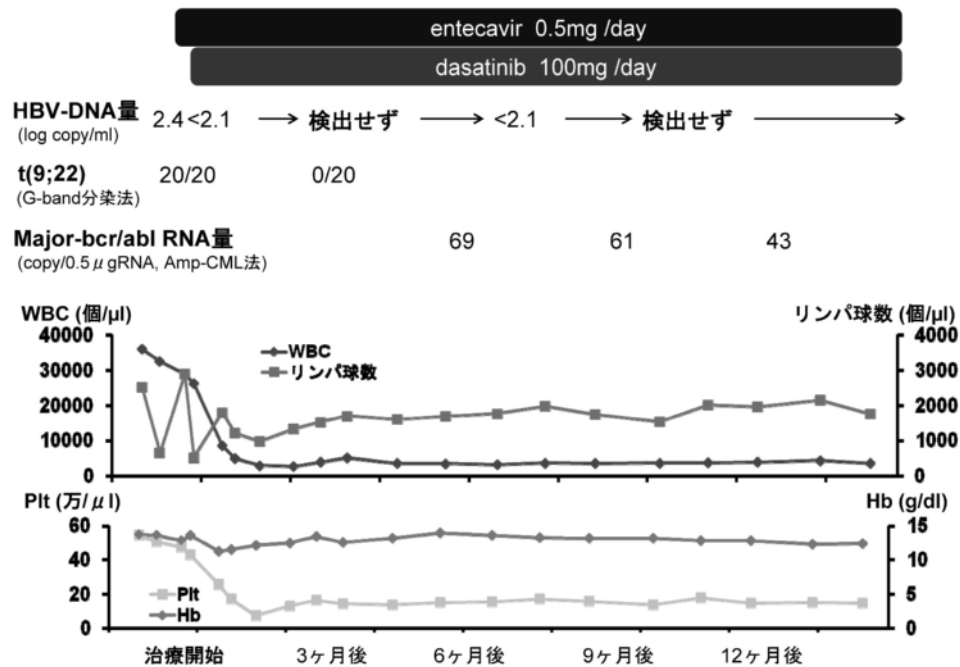


図1 臨床経過

上段にHBV-DNA量 (log copy/ml), 染色体検査 (G-band分染法), Major-bcr/abl RNA量 (copy/μgRNA: Amp-CML法) を, 下段に血算の推移を示す. Entecavirを先行しHBVの再活性化なく, dasatinibを継続できている.

表3 Imatinib投与中にHBVの再活性化を呈したCMLの7例

年齢性別	HBs抗原	HBs抗体	HBc抗体	HBe抗原	HBe抗体	核酸定量	治療	転帰
40, M ⁵	陽性	N/A	陽性	N/A	陽性	検出せず	entecavir	生存
45, M ⁶	N/A	N/A	N/A	陰性	N/A	検出	lamivudine MARS *1	死亡
48, M ⁷	陽性	N/A	N/A	陰性	陽性	検出	LDLT *2	生存
49, M ⁸	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	LDLT *2	生存
50, M ⁹	陽性	N/A	N/A	陰性	陽性	N/A	conservativeness	生存
54, M ¹⁰	陽性	陰性	陽性	N/A	陽性	N/A	lamivudine PE *3	死亡
55, M ¹¹	陽性	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	lamivudine PE *3	死亡

*1 MARS: Molecular adsorbents recirculating system

*2 LDLT: Living donor liver transplantation

*3 PE: Plasma exchange

HBVキャリアの男性であり, 核酸アナログは併用せず, imatinibの投与が開始されていた. HBV再活性化と診断されてから, 2例は生体肝移植 (LDLT), 1例は entecavirの投与, 1例は保存的加療により軽快した. しかし, 3例は血漿交換療法 (PE) や lamivudineの投与を行ったが死亡した. ImatinibによるHBV再活性化の機序は不明であるが, Ikedaらによると imatinibがTリンパ球の成熟や活性化に関わる Srcを阻害し, それによる免疫抑制がHBV再活性化に関与している可能性があると報告されている.¹⁰

Dasatinibによる免疫抑制作用の機序は不明であるが, TCR依存性Tリンパ球活性化を抑制しCD4陽性Tリンパ球数や細胞障害性Tリンパ球数が減少したと Sil-laberらは報告している.² これまで, dasatinibの投与により細胞性免疫が抑制され, サイトメガロウイルスの再活性化やニューモシスチス肺炎, Epstein-Barrウイルス

陽性の白斑症を発症したという報告がある.^{2,12-13} そのため, imatinibと同様に dasatinibにおいてもHBV再活性化が起こりうることを示唆される. しかし, 対照的に dasatinibはNK細胞を活性化し, 免疫賦活作用を有するとの報告もあり,¹⁴ 一概に免疫を抑制するとは言えない.

これまで, HBVキャリアである非ホジキンリンパ腫患者に対して行った化学療法に関する報告では, 化学療法に先行して核酸アナログを開始し, HBV再活性化を起こす事無く治療を行うことができたという報告が複数あり, HBV再活性化予防として核酸アナログが有効である可能性が示唆されている.¹⁵⁻¹⁶ これらの報告から, 我々は, HBVキャリア新規CML-CP症例に対し dasatinibによる加療を行うことによりHBV再活性化が起こる可能性を考え, entecavirを先行し, その後 dasatinibを併用することで, HBV再活性化を起こす事無く, 安全に治療

を継続することができた。

悪性リンパ腫や関節リウマチに対する治療薬により、HBV 再活性化の恐れがあることは広く知られているが、¹⁴ CML に対する TKI による治療により HBV 再活性化の恐れがあることはあまり知られていない。Imatinib 投与後の HBV 再活性化の報告もあるため、dasatinib を含む TKI 治療を行う場合も、治療前に HBV スクリーニングを検討する必要があると考えられた。HBV キャリア症例、HBs 抗体または HBe 抗体が陽性の症例は、TKI による治療開始後も定期的な HBV-DNA の測定を行い、注意深く経過観察する必要があると考えられた。さらに、HBs 抗原陽性例や、HBV-DNA が検出された症例においては、治療開始時より核酸アナログの併用を考慮する必要があると考えられた。今後このような症例を蓄積し HBV キャリア症例に対する安全な TKI による治療方法を検討する必要があると考えられた。

文 献

- Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68-69.
- Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 1098-1109.
- Hagiwara S, Sakurai T, Nishina S, et al. Characteristic Pattern of Reactivation of Hepatitis B Virus during Chemotherapy for Solid Cancers. *Dig Dis* 2012; 30: 541-546.
- Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res* 2012; 42: 333-339.
- Wang YD, Cui GH, Li M, et al. Hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 2636-2637.
- Thia TJ, Tan HH, Chuah TH, et al. Imatinib mesylate-related fatal acute hepatic failure in a patient with chronic myeloid leukaemia and chronic hepatitis B infection. *Singapore Med J* 2008; 49: e86-89.
- Kang BW, Lee SJ, Moon JH, et al. Chronic myeloid leukemia patient manifesting fatal hepatitis B virus reactivation during treatment with imatinib rescued by liver transplantation: case report and literature review. *Int J Hematol* 2009; 90: 383-387.
- Kim SG, Chun JM, Jin R, et al. Living donor liver transplantation for acute hepatic failure caused by reactivation of hepatitis B virus infection after chemotherapy for hematologic malignancy: case reports. *Transplant Proc* 2010; 42: 843-845.
- Lakhani S, Davidson L, Priebat DA, et al. Reactivation of chronic hepatitis B infection related to imatinib mesylate therapy. *Hepatol Int* 2008; 2: 498-499.
- Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 155-157.
- 高橋敦史, 池田恒彦, 今村秀道, ほか. 慢性骨髄性白血病の経過中に劇症肝炎をきたした B 型肝炎の一例 [抄録]. *肝臓* 2004; 45: A61. 抄録番号 124.
- Tanaka H, Nakashima S, Usuda M. Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Int J Hematol* 2012; 96: 308-319.
- García-Muñoz R, Galar A, Moreno C, et al. Parvovirus B19 acute infection and a reactivation of cytomegalovirus and herpesvirus 6 in a chronic myeloid leukemia patient during treatment with dasatinib (BMS-354825). *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 2461-2464.
- Hassold N, Seystahl K, Kempf K, et al. Enhancement of natural killer cell effector functions against selected lymphoma and leukemia cell lines by dasatinib. *Int J Cancer* 2012; 131(6): E916-927.
- Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2004; 83: 58-60.
- Wang YH, Fan L, Wang L, et al. Efficacy of prophylactic lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation in B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1265-1271.

A Newly Diagnosed CML-CP HBV Carrier was Safely Treated with Dasatinib and Entecavir

Hisashi Takei,¹ Takeki Mitsui,¹ Naru Sato,²
Akio Saito,³ Takumi Hoshino,² Hiromi Koiso,⁴
Makiko Takizawa,¹ Akihiko Yokohama,⁵ Takayuki Saito,⁶
Norifumi Tsukamoto,⁴ Kazuhiro Murakami,⁶ Hiroshi Handa,¹
and Yoshihisa Nojima¹

- 1 Department of Medicine and Clinical Science, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
- 2 Gunmaken Saiseikai Maebashi Hospital, 564-1 Kamishinden-machi, Maebashi, Gunma 371-0821, Japan
- 3 Fujioka General Hospital, 942-1 Fujioka, Fujioka, Gunma 375-8503, Japan
- 4 Oncology Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
- 5 Blood Transfusion Services, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan
- 6 Gunma University Graduate School of Health Sciences, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8514, Japan

Oral administration of multikinase inhibitor dasatinib showed significantly higher and faster rates of CCyR and MMR than imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML) –chronic phase (CP). The reactivation of hepatitis B virus (HBV) is a well-known complication for HBV carrier treated with cytotoxic or immunosuppressive agent. Although dasatinib may act as an immunosuppressive agent, it is unclear whether dasatinib induces the reactivation of HBV. Here, we report the combination therapy with dasatinib and entecavir in newly diagnosed CML–CP patient with HBV carrier. A 63-year-old man with HBV carrier newly diagnosed as CML–CP. HBV DNA levels in serum showed 2.4 log copies/ml. Before administration of dasatinib, the patient received 0.5mg of entecavir daily. Six days later, HBV DNA levels decreased less than 2.1 log copies/ml. Then, 100mg of dasatinib was administered in combination with entecavir daily. Partial cytogenetic response was achieved at day 90. At one year, major molecular response was achieved. Neither adverse events (AEs) of liver function nor evidence of reactivation of HBV was observed. Combination with entecavir and dasatinib is safe and effective therapy for newly diagnosed CML–CP with HBV carrier. Accumulation of such cases is necessary to optimize the treatment approach. (*Kitakanto Med J* 2014 ; 64 : 51~55)

Key words : hepatitis B virus (HBV) carrier, chronic myeloid leukemia (CML), dasatinib, entecavir, HBV reactivation