

## ●症 例

## オシメルチニブ投与中にB型肝炎ウイルス再活性化を生じた1例

森田芽生子 大山 吉幸 中村 匠吾  
森 利枝 池田 政輝 草ヶ谷英樹

要旨：症例は79歳，女性．切除不能epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19欠失変異陽性肺癌と診断され，同時にB型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 非活動性キャリアと判明した．消化器内科紹介後，核酸アナログ製剤の予防投与は行わずにオシメルチニブ (osimertinib) を開始した．治療開始8ヶ月後に全身倦怠感が出現し，肝機能障害で緊急入院した．HBV再活性化と診断され，エンテカビル (entecavir) を開始し，改善した．EGFRチロシンキナーゼ阻害薬投与中のHBV再活性化は稀であり，報告する．

キーワード：肺癌，EGFRチロシンキナーゼ阻害薬，オシメルチニブ，B型肝炎ウイルス再活性化  
Lung cancer, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI),  
Osimertinib, Hepatitis B virus (HBV) reactivation

## 緒 言

B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 感染患者において，免疫抑制・化学療法などによりHBVが再増殖することをHBV再活性化と称する<sup>1)</sup>．HBV再活性化による肝炎は重症化しやすく，生命に関わる可能性があるだけでなく，肝炎の発症により原疾患そのものの治療が困難になるため，発症を防止することが肝要とされる．今回オシメルチニブ (osimertinib) 投与中に再活性化を認め，エンテカビル (entecavir : ETV) で改善した症例を経験した．Osimertinibは，添付文書上で再活性化について注意喚起がなされておらず，稀なケースと考えられたため，報告する．

## 症 例

患者：79歳，女性．

主訴：全身倦怠感．

既往歴：胃癌，心房細動，糖尿病，高血圧症．

内服薬：ダビガトラン (dabigatran) 220mg，フレカイニド (flecainide) 100mg，ピソプロロール (bisoprolol) 3.75mg，オルメサルタン (olmesartan) 20mg，シタグリプチン (sitagliptin) 25mg，アゾセミド (azosemide)

30mg．

喫煙歴：Never smoker．

現病歴：20XX-1年10月，近医で心房細動に対するアブレーション治療の術前評価として胸部CTを撮影した際に，胸部異常陰影を指摘され，当科紹介受診した．精査の結果，左下葉原発肺腺癌 [cT2aN3M0 Stage IIIb, epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 del] と診断された．外科的切除は困難で，根治的放射線療法への適応と考えられたが，高齢であり，治療に伴う有害事象や，長期入院を要することに対する強い不安があり，EGFRチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR tyrosine kinase inhibitor : EGFR-TKI) による治療を希望された．治療前の血液検査でHBs抗原0.70IU/mLと弱陽性，かつHBV-DNA 1.4LogIU/mLと陽性であったため，消化器内科へ紹介した．HBV非活動性キャリアと診断されたが，osimertinibは添付文書上再活性化について注意喚起はなく，核酸アナログ製剤の予防投与は行わない方針となり，同年11月より一次治療としてosimertinib 80mgを開始した．軽度の爪囲炎以外に有害事象は認めていなかったが，20XX年8月に全身倦怠感を主訴に救急外来を受診した際，AST 974U/L，ALT 887U/Lと肝酵素の上昇を認め，緊急入院となった．

入院時現症：身長155cm，体重44kg，意識清明，体温36.1℃，血圧150/105mmHg，脈拍125/min・不整，SpO<sub>2</sub> 96% (室内気)，呼吸数12/min．眼球結膜に黄染は認めず．表在リンパ節は触知せず．心音は整で雑音を聴取せず．呼吸音は清で肺雑音を聴取せず．下腿浮腫なし．

検査所見 (Table 1)：Hb 11.9g/dLと軽度貧血を認め，

連絡先：大山 吉幸

〒422-8527 静岡県静岡市駿河区小鹿1-1-1

静岡済生会総合病院呼吸器内科

(E-mail: y169871@siz.saiseikai.or.jp)

(Received 25 Mar 2021/Accepted 14 Jun 2021)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	4,530/ $\mu$ L	TP	7.4 g/dL	CRP	0.29 mg/dL
Neu	64.2%	Alb	4.0 g/dL	Infectious markers	
Lym	19.9%	BUN	14 mg/dL	HBs ag	>250 IU/mL
Mono	14.8%	Cr	0.8 mg/dL	HBs ab	(-)
Eos	0.9%	T-bil	1.24 mg/dL	HBc ab	(-)
Baso	0.2%	AST	974 U/L	HBe ag	(-)
RBC	$405 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	887 U/L	HBe ab	100%
Hb	11.9 g/dL	LDH	651 U/L	HBV-DNA	5.2 Log IU/mL
Plt	$11.6 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	278 U/L	HCV ab	(-)
Coagulation		$\gamma$ -GTP	177 U/L	Antibodies	
PT	14.5 sec	CK	74 U/L	ANA	80×
PT%	61.4%	Na	125 mmol/L	AMA	(-)
APTT	43.2 sec	K	4.4 mmol/L		
		Cl	90 mmol/L		

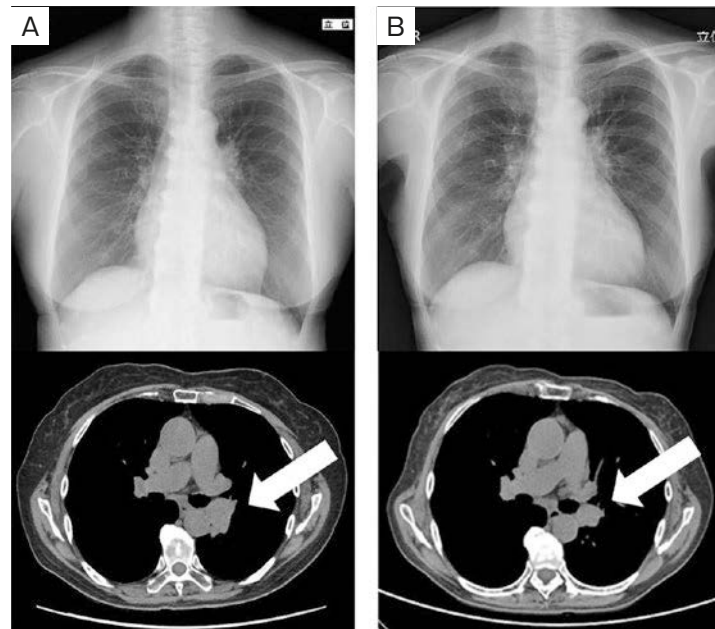


Fig. 1 Chest X-ray and CT at the first visit (A) showed enlarged lymph nodes in the left hilar region of the lung (arrow). On admission (B), CT showed shrinking lymph nodes in the left hilar region (arrow).

またPlt  $11.6 \times 10^4$ / $\mu$ Lと血小板減少を認めた。生化学検査ではT-bil上昇は認めなかったものの、AST 974 U/L、ALT 887 U/L、ALP 278 U/L、 $\gamma$ -GTP 177 U/Lと肝細胞障害型の肝機能障害を認めた。凝固検査ではPT 61.4%と低下を認めた。肝炎ウイルスマーカーではHBs抗原>250 IU/mLと著増しており、またHBV-DNA 5.2 Log IU/mLと上昇を認めた。

画像所見：当科初診時 (Fig. 1A) に比して、胸部単純X線写真では、左肺門部の原発巣に変化は認めず、胸部CTでも縮小傾向を保っていた (Fig. 1B)。腹部CTでは、肝臓に明らかな転移巣は認めなかった (Fig. 2)。



Fig. 2 Abdominal CT on admission showed no abnormalities in the liver.

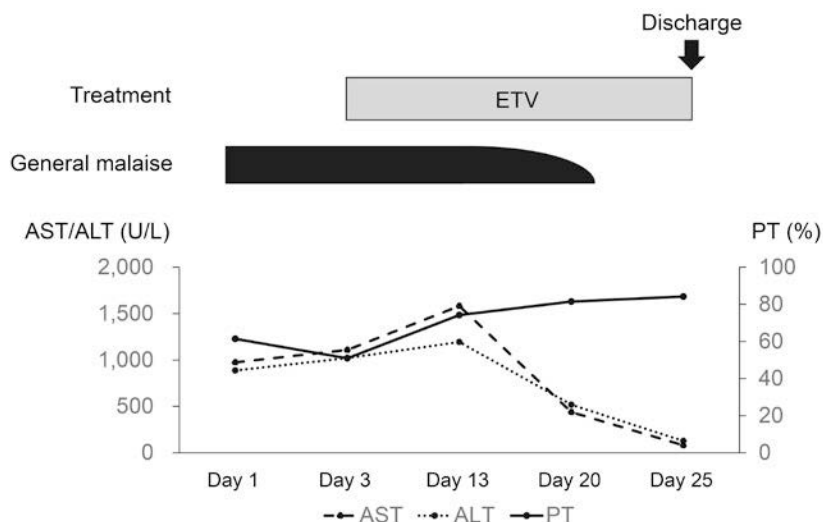


Fig. 3 Clinical course. ETV was started on the third day of hospitalization, and prothrombin time (PT) improved quickly. Subsequently, AST/ALT also improved. ETV: entecavir.

臨床経過：画像上、転移性肝腫瘍等の肝機能障害の原因となるような異常所見を認めなかった。Osimertinibによる薬剤性肝障害の可能性は排除できなかったものの、osimertinib開始からすでに8ヶ月経過しており、入院時にHBs抗原量の増加(0.70→>250IU/mL)、ならびにHBV-DNA量の増加(1.4→5.2LogIU/mL)を認めていたことより、HBV再活性化と考えられた。第3病日より消化器内科でETV 0.5mg隔日内服が開始され、速やかにPTは改善傾向となり、第13病日よりAST、ALTも低下傾向を認めた。同時期より倦怠感が改善し、第26病日に自宅退院となった(Fig. 3)。Osimertinibに関しては、入院中は休薬としていたが、今後はETV併用のもと再開する方針である。

## 考 察

日本人は欧米人に比べて肺癌におけるEGFR遺伝子変異の割合が多く、約50%の腺癌で陽性であると言われる<sup>2)</sup>。第3世代のEGFR-TKIであるosimertinibは、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対し、高い奏効率が示され、第1,2世代EGFR-TKIの耐性機序として多いT790M変異に対しても有効性が示されている他、皮疹などの副作用が少ないことが特徴で、肺癌診療ガイドラインにおいて、EGFR遺伝子変異陽性例に対して、一次治療として使用が推奨されており(推奨の強さ:1, エビデンスの強さ:B)、肺癌治療で大きな役割を担っている<sup>3)</sup>。

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(HBs抗原陰性、かつHBs抗体陽性/HBc抗体陽性)からの再活性化に分類され、後者による肝炎は“de novo B型肝炎”と呼ばれる<sup>1)</sup>。HBV再活性化

は患者の状態や基礎疾患、免疫抑制剤の種類によって出現する時期はさまざま、治療開始2週間以内から、治療終了1年後まで起こり得る。2010~2017年に、わが国で発症した免疫抑制・化学療法による再活性化例は、非活動性キャリアで43例、de novo B型肝炎として36例の計79例で、死亡率は非活動性キャリアで79%、de novo B型肝炎で88%といずれも高値であった<sup>4)</sup>。

わが国のB型肝炎治療ガイドラインでは、本症例のようなHBs抗原陽性の非活動性キャリアにおいて再活性化の可能性のある免疫抑制・化学療法を行う際は、速やかに核酸アナログ製剤の投与を開始することが推奨されている<sup>1)</sup>。一方、新規の分子標的治療薬に関しては、再活性化のリスクに関するエビデンスは十分でないが、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は十分注意を要する、とされている。またアメリカ消化器病学会のガイドラインでは、HBs抗原陽性の非活動性キャリアにおいてTKIの使用はmoderate-risk group(再活性化発症率1~10%)とされ、免疫抑制治療を行う場合は抗ウイルス薬の予防投与を行うことが推奨されている<sup>5)</sup>。ただいずれのガイドラインも、主にイマチニブ(imatinib)やニロチニブ(nilotinib)といった造血器腫瘍領域で用いられるTKIによる報告に基づくものであり、EGFR-TKIがこれに該当するかどうか一定の見解は得られていない。

OsimertinibによるHBV再活性化の報告は、わが国においては検索し得た限り、de novo B型肝炎の学会報告が1例ある<sup>6)</sup>のみで、本症例のようにHBV非活動性キャリアで発症した報告はない。近年、台湾のYaoらの報告で、EGFR-TKIで加療中の非活動性キャリア(n=171)にお

いて、予防投与の有無にかかわらず、9.36%の割合 (n = 16) で再活性化を生じ、osimertinibは比較的高頻度 (17.6%,  $p=0.258$ ) で再活性化を生じる可能性が示唆された<sup>7)</sup>。

EGFR-TKIがHBV再活性化を生じるメカニズムは解明されていないが、CD4陽性Tリンパ球の表面にEGFRが発現しており、EGFR-TKIによってT細胞の増殖が抑制され、interferon- $\gamma$ 、interleukin-4、interleukin-2といったサイトカインの分泌が抑制されたという報告があり<sup>8)</sup>、これが再活性化につながった可能性は考えられる。一方で、HBVにおいてEGFRはウイルスの細胞内への侵入に必要なco-transporterとして働き、最近報告された*in vitro*の実験で、EGFR-TKIによりsignal transducers and activators of transcription 3 (STAT3)のdownregulationが起こり、HBV感染を抑制したという報告もある<sup>9)</sup>。前述のYaoらの報告でosimertinibが比較的高頻度に再活性化を生じる理由は不明であるが、osimertinibは他のEGFR-TKIと比較して野生型EGFRへの影響が少なく、変異型EGFRへの選択性が高いことが知られており<sup>10)</sup>、上記機序でEGFR-TKIが野生型EGFRを阻害してウイルスの抑制に働くとすれば、osimertinibは野生型EGFRに対して働かないために、再活性化を起こしやすくさせている可能性はある。今後さらなる知見の集積が望まれる。

本症例の経過からのみで、HBV非活動性キャリアアにおけるEGFR-TKI使用時に、全例で核酸アナログ製剤を使用すべきかどうか判断することは困難であるが、再活性化するリスクはあることは確かであり、核酸アナログ製剤の投与の有無にかかわらず、定期的にHBVマーカーの測定を行い、慎重な経過観察を行うことは必須と考えられる。

本論文の要旨は、第118回日本呼吸器学会東海地方学会(2020年11月、静岡)で発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン 第3.3版. 2021; 77-92.
- 2) 光富徹哉. 肺がんのドライバー遺伝子変異と分子標的治療. 癌と化療 2013; 40: 285-90.
- 3) 日本肺癌学会編. 肺癌診療ガイドライン 2020年版. 2021; 174-80.
- 4) 中尾将光, 他. 厚生労働省研究班の全国調査からみたHBV再活性化による急性肝不全の動向. 肝臓 2020; 61: 222-5.
- 5) Reddy KR, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015; 148: 215-9.
- 6) 白井優子, 他. オシメルチニブ治療中にB型肝炎再活性化を生じた1例. 肺癌 2018; 58: 165.
- 7) Yao ZH, et al. Incidence of hepatitis B reactivation during epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment in non-small-cell lung cancer patients. Eur J Cancer 2019; 117: 107-15.
- 8) Zeboudj L, et al. Selective EGF-receptor inhibition in CD4<sup>+</sup> T cells induces anergy and limits atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 160-72.
- 9) Gan CJ, et al. EGF receptor inhibitors comprehensively suppress hepatitis B virus by downregulation of STAT3 phosphorylation. Biochem Biophys Rep 2020; 22: 100763.
- 10) Remon J, et al. Osimertinib and other third-generation EGFR TKI in *EGFR*-mutant NSCLC patients. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 1): i20-7.

**Abstract****A case of hepatitis B virus reactivation during treatment with osimertinib**

Meiko Morita, Yoshiyuki Oyama, Shogo Nakamura,  
Rie Mori, Masaki Ikeda and Hideki Kusagaya

Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Saiseikai General Hospital

A 79-year-old woman was diagnosed with advanced lung adenocarcinoma harboring an epidermal growth factor receptor (*EGFR*) exon 19 deletion. At the same time, she was diagnosed as an inactive hepatitis B virus (HBV) carrier. After consultation with a gastroenterologist, we initiated osimertinib treatment without antiviral prophylaxis. After 8 months, she developed general malaise and was admitted to our hospital because of liver dysfunction. Her hepatitis B surface antigen and HBV-DNA levels were higher than those before treatment; therefore, she was diagnosed with HBV reactivation. Her condition improved with entecavir. HBV reactivation caused by EGFR-tyrosine kinase inhibitor is rare; however, a cautious clinical follow-up is necessary.