

De novo B 型肝炎とその対策



社会医療法人かりゆし会 ハートライフ病院 佐久川 廣

はじめに

近年多くの免疫抑制剤や抗がん剤が開発され、良好な治療効果が報告されている。しかしながら、その強力な免疫抑制効果故に、B型肝炎の再活性化が問題となっている。これまでB型肝炎の再活性化は無症候性HBs抗原キャリアの急性増悪という形で発生することがよく知られていた。しかしながら、稀にHBs抗原陰性でHBe抗体陽性の既往感染者にもB型肝炎の再活性化が起こり、*de novo* B型肝炎と呼ばれている。*De novo* B型肝炎はしばしば劇症肝炎を引き起こすことが問題になっており、その対策は重要な課題である。

HBc抗体とその臨床的意義

B型肝炎ウイルス(HBV)に感染すると一部の症例ではHBs抗原陽性の状態が持続し、持続感染者(キャリア)となる。成人で感染した場合は、急性肝炎を発症したのちウイルスが排除され、感染防御抗体であるHBs抗体が陽性となり治癒と言われていた。しかしながら、HBVのコア抗原に対する抗体であるHBe抗体が陽性の場合、HBs抗原が陰性でも肝臓内でHBVの増殖が持続しており、血液中でもHBV-DNAが微量ながら検出されることがある¹⁾。

HBe抗体の臨床的意義はHBVへの暴露である(表1)。すなわち、HBVが一度体の中に入ってきたことを意味する。HBe抗体価が高い場合は、一般に持続感染を意味し、低い場合は既往感染と解釈されている。抗体価が高いか低いかは現在広く用いられているCLIA法で10(s/co)以上を高力価、それより低い場合は低力価と判定している。

表1 HBVマーカーとその臨床的意義

HBVマーカー	臨床的意義
HBs抗原	HBVの存在
HBs抗体	HBVの感染防御抗体
HBe抗体	HBVへの暴露
HBe抗原	HBVの増殖
HBe抗体	HBVの増殖の停止
HBV-DNA	ウイルス量

B型肝炎のスクリーニングは通常HBs抗原で行っている。臨床の現場では、一般にHBVを持っているが重要であり、それで十分である。感染の既往があるかどうかは問題になることはない。しかしながら、HBVは感染後、レトロウイルスやヘルペスウイルスと同様に宿主内に存在し続けることが最近の研究で明らかになった(図1)。したがって、サイトメガロウイルス等と同様に強力な免疫抑制剤を使用する場合、HBVの増殖が起こることがあり、このような症例においては、HBVへの暴露を示すマーカーであるHBe抗体をスクリーニング検査に用いる必要がある。

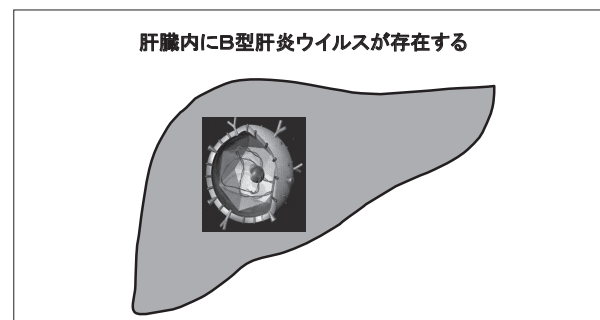


図1 HBe抗体の臨床的意義

B 型肝炎の発生機序

B 型肝炎の発症は、細胞傷害性の T リンパ球 (CTL) が関与しており、肝細胞内に侵入したウイルスに対して免疫応答が起こり、壊死炎症反応とともに感染肝細胞が排除される。HBV に持続感染していても、ウイルス量が少ない場合は臨床的に問題なる肝炎は起こらない。通常、血中の HBV-DNA が 5 log copies/ml 以下であれば肝炎は起きないと言われている²⁾。多くの無症候性 HBs 抗原キャリアは、HBV-DNA が 5 log copies/ml 以下であり、既往感染者は更にウイルス量が低い。

HBV の増殖抑制には細胞性免疫が重要であるが、液性免疫も HBV の肝細胞への侵入を阻止する上で重要である。HBs 抗体は感染防御抗体で、HBV の表面抗原に反応することにより、HBV が周りの感染していない肝細胞に拡散するのを防止していると思われる。したがって、液性免疫能の低下をもたらず薬剤は HBV を増殖させる可能性がある。

リツキシマブによる B 型肝炎に再活性化

リツキシマブは悪性リンパ腫に対して有効な生物学的製剤で、最近その使用頻度が増加している。リツキシマブは B リンパ球の表面抗原である CD20 に対するモノクローナル抗体で、B 細胞の活性を抑制する。B 細胞は抗原提示細胞で、その活性の低下は間接的に CTL にも影響し、HBV に対する免疫応答を著しく低下させる。また、リツキシマブの場合、投与終了後も免疫抑制状態が長く続くため、HBV の増殖が持続すると言われている。さらに、リツキシマブは副腎皮質ステロイドとの併用で用いられることが多いが、HBV 遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在するため、副腎皮質ステロイドとの併用で HBV の増殖がより起こりやすくなると言われている³⁾。

厚生労働省研究班が 2010 年に発生した急性肝不全の全国調査成績を報告しているが、その中に 9 例の *de novo* B 型肝炎が報告されている。これら 9 例は全例死亡しており、9 例中 6 例に

リツキシマブが使用されている。リツキシマブの使用頻度を考慮すると、いかにこの製剤が重篤な *de novo* B 型肝炎の発症において重要であるか理解できる。

リツキシマブ以外の製剤による *de novo* B 型肝炎

リツキシマブ以外の薬剤で *de novo* B 型肝炎による死亡例は稀であるが、他の免疫抑制剤、抗悪性腫瘍剤を投与した症例においても、薬剤投与中にウイルスの再増殖が稀ならず報告されている。例えば、慢性関節リウマチの治療例の前向き調査によると⁴⁾、135 例の HBV 感染の既往のある慢性関節リウマチ患者を 12 カ月以上フォローしたところ 7 例 (5.2%) において HBV-DNA が経過観察中に検出されている (7 例全てが治療前に HBV-DNA を測定されており、全て陰性であった)。これらの症例は全て肝炎を発症することなく、エンテカビルの投与あるいは抗ウイルス剤を投与することなく HBV-DNA が消失している。7 例中 6 例に生物学的製剤 (5 例にエタネルセプト、1 例にトシリズマブ) が他の免疫抑制剤 (プレドニゾン、メトトレキサート、タクロリムス、他) と併用で使用されている。生物学的製剤以外で発症した残りの 1 例はメトトレキサートとプレドニゾンが併用された症例であった。

De novo B 型肝炎に対する対策

De novo B 型肝炎は予後不良な疾患であり、その対策は重要である。発生を予防するためには「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」に沿った対応が求められる (図 2)。しかしながら、このガイドラインでは HBs 抗原を最初のスクリーニングに用いているために肝臓専門医以外の者にとって分かりにくいことが難点である。免疫抑制剤や化学療法剤を使用する患者においては HBc 抗体でスクリーニングすべきと思われる。日本において、肝疾患以外の症例における HBs 抗原陽性率は 2% 以下である。したがって、ほとんどの症例で結局は HBc 抗体を測定することにな

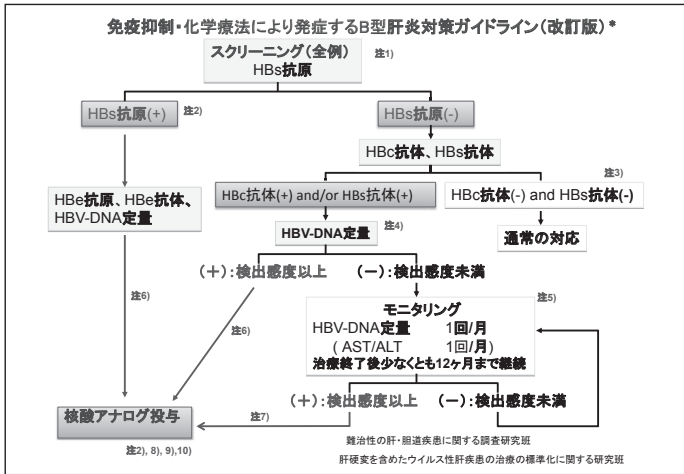


図2

る。また、HBc抗体はHBs抗原ほど一般的でないため最初のスクリーニングにもってこない
と測定漏れになることが懸念される。そこで、
ガイドラインの私案を併記し、ご批判を仰ぎたい
と思う (図3)。

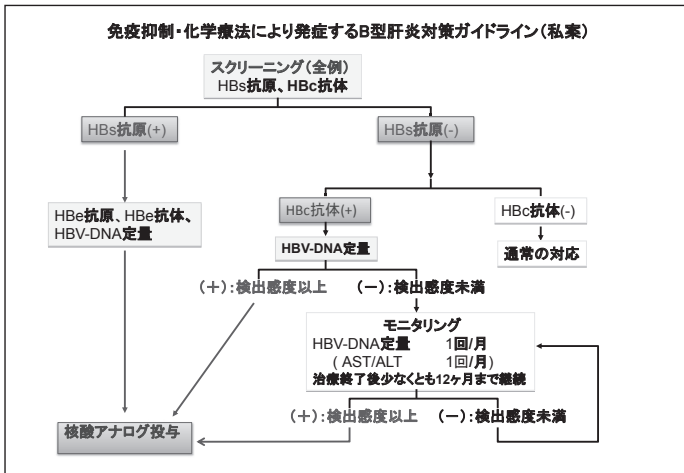


図3

おわりに

HBVはアジア、アフリカを中心に広く蔓延
したウイルスで、世界中で約20億人(世界増
人口の約3分の1に相当)が感染していると
言われている。de novo B型肝炎が一般に知ら
れるようになり、これまでウイルスが存在しな

いと思われていた既往感染者にHBVが潜んで
いる事が分かってきた。沖縄県は日本で最も
HBVが蔓延したところで、特に宮古や八重山
地方では成人の約80%がHBVに感染してい
ると報告されている。

De novo B型肝炎を未然に防ぐためにはHBV
感染状態を評価することが重要であり、そのた
めにはHBc抗体の臨床的意義を正しく理解す
る必要がある。現在のところ「免疫抑制・化学
療法により発症するB型肝炎対策のガイドラ
イン」に従ってHBV-DNAの定期的測定や核
酸アナログの予防投与が推奨されているが、費
用対効果の問題があり、解決すべき課題も多い。
HBVの増殖に影響を与えない免疫抑制剤の研
究、あるいはより安価なHBV増殖抑制剤の開
発。また、稀にしか起こらないde novo B型肝
炎については宿主側の因子(遺伝的要因等)の
解明も重要と思われる。

参考文献

1. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. Nat Med. 1996 ; 2 : 1104-8.
2. Sakugawa H, Nakasone H, Nakayoshi T, Kawakami Y, Yamashiro T, Maeshiro T, Kinjo F, Saito A, 2001, Correlation between serum transaminase activity and virus load among patients with chronic liver disease type B, Hepatol Res, 21 : 159-168
3. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. Proc Natl Acad Sci USA. 1986 ; 83 : 1627-31.
4. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, et al. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol 2011 ; 21 : 16-23.