

免疫血清部門

尿一般部門

病理部門

細胞診部門

血液一般部門

生化学部門

先天性代謝異常部門

細菌部門



B型肝炎に関する最近の話題

～“免疫抑制によるB型肝炎ウイルスの再活性化”を中心に～

検査 1 科血清係

1. はじめに

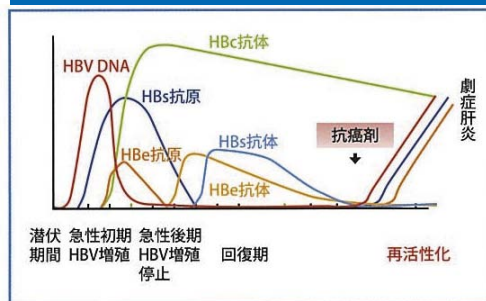
B型肝炎ウイルス（以下 HBV）の感染経路は、母子感染を主とする垂直感染と、性交渉や針刺し事故を主とする水平感染とに大別されます。垂直感染の場合は、免疫寛容時に HBV に感染するため持続感染となり、その 10%程度は慢性肝炎に移行するとされています。そして多くの場合、HBV は無症状のまま体内に残存し続け（無症候性キャリア）、通常 HBs 抗原は陽性を呈します。一方、水平感染（主に成人してからの感染）では、急性肝炎を起こした後、大部分の症例で一過性感染として終息します。この時、HBs 抗原は陰性化し、HBs 抗体や HBe 抗体が陽性となります。

従来は、このように感染が慢性化せず一過性に経過すれば HBV は完全に排除され、臨床的には治癒した状態（HBV 感染既往者）と考えられていました。ところが、最近注目すべき新しい知見が報告されています。以下に解説させていただきます。

2. HBVの再活性化とde novo B型肝炎

最近の報告で、HBV の一過性感染が終息し HBs 抗原陰性化および HBs 抗体や HBe 抗体が陽性となった、いわゆる感染既往者例でも、肝臓や末梢血単核球中には微量ながら HBV の遺伝子が長期間存在し続けることが明らかになってきました。そのため、感染既往者が強力な化学療法や免疫抑制療法を受けた場合、免疫力の低下にともない肝細胞中に残存していた微量の HBV が急激な増殖を認めることがあります。これを「HBV の再活性化」といい、治療後や治療中に肝炎を発症（「de novo B 型肝炎」と呼ばれている）し、重症化する事例も多いことが確認されています。（図 1 参照）

図 1 B型肝炎の既往感染例からの再活性化



（参考資料 6 から）

3. HBV再活性化によるde novo B型肝炎の特徴

- ☑多くは化学療法終了後に肝炎が発症する。
- ☑肝炎の発症に先行してHBV-DNAの増加が起こり、肝炎発症と共にHBs抗原が陽転化する。
- ☑劇症化率が高く、その場合、劇症肝炎亜急性型と類似した経過をとる。
- ☑肝炎発症後に核酸アナログ製剤を投与しても効果が不良である。

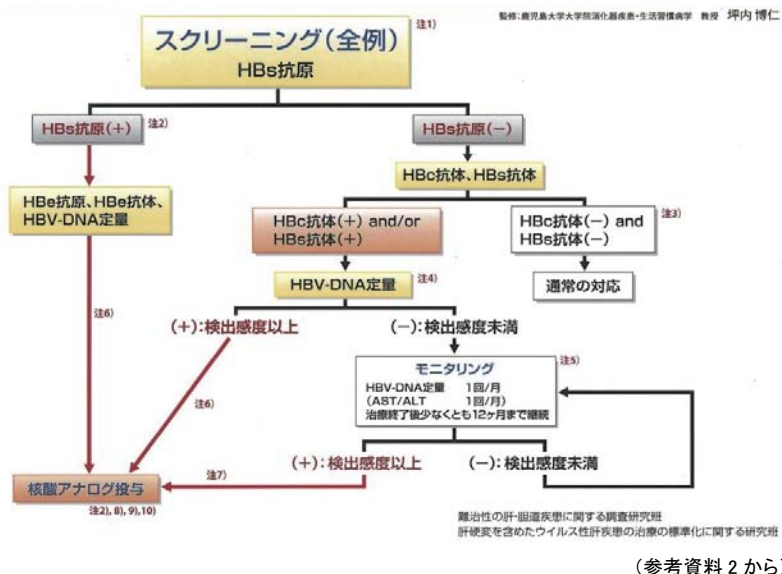
厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班で実施している劇症肝炎・遅発性肝不全の全国調査で、ここ数年、特に悪性リンパ腫に対しリツキシマブとステロイドを併用したR-CHOP治療例からの劇症化やde novo B型肝炎が増加傾向にあり、予後不良であったとの報告がなされています。

4. 『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(改訂版)』

(図2参照)

前述のような経緯から、早急なHBV再活性化対策が必要となり、厚生労働省は2011年9月に標記ガイドライン(改訂版)を最新版として作成し、日本肝臓学会から発表されています。そのガイドラインを以下に、補足および注釈を次ページにお示しします。

図2 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)*



平成24年7月

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の補足および注釈**【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応する必要がある。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。

【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。より検出感度の高いリアルタイム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。フルダラピ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ビ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(+)例では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。経過観察方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)

坪内博仁, 熊田博光, 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の標準化に関する研究」班合同報告一, 肝臓 50巻1号 38-42(2009)

5. 今回提示された標記ガイドラインの要旨（図2参照）

■スクリーニング検査

化学療法を施行する場合、全例にスクリーニング検査として、治療前に HBs 抗原を測定し HBV 再活性化の高リスク群を特定します。

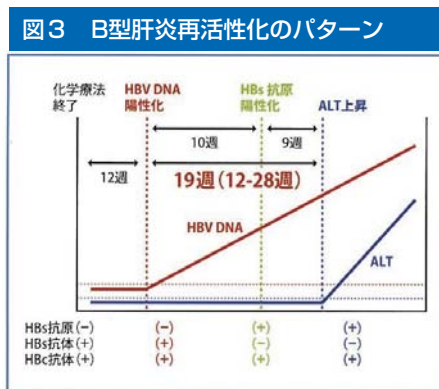
■HBs抗原陽性の場合 ⇒肝臓専門医にコンサルトする

HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量を測定し、治療前の状態を確認します。

再活性化のリスクは高いので、原則、免疫抑制・化学療法を施行する前に抗ウイルス薬として核酸アナログの予防投与を行います。

■HBs抗原陰性の場合 ⇒核酸アナログ投与の際は、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい

HBc 抗体と HBs 抗体を測定し、どちらかが陽性であれば、再活性化のリスクありと判断して、HBV-DNA の定量を行います。HBV-DNA が陽性であれば、免疫抑制・化学療法を施行する前に抗ウイルス薬として核酸アナログの予防投与を行います。一方、HBV-DNA 陰性（感度以下）であれば、HBV-DNA を毎月 1 回モニタリングしながら陽性化した時点で核酸アナログの投与を開始します。



（参考資料 6 から）

[補足]HBV-DNA が陽性化してから肝炎を発症するまでに、平均 19 週を要するといわれていますので、HBV-DNA が「検出感度以上」になった時点ですぐに核酸アナログを投与すれば、肝炎の重症化は予防可能と推察されています。（図3参照）

■HBs抗原陰性・HBc抗体・HBs抗体がすべて陰性の場合

再活性化のリスクはないものと判断できるため、定期的な HBV-DNA の経過観察は必要ありません。

[補足]患者が既に免疫抑制状態にある場合には、抗体が検出されないこともあります。その場合は、HBV-DNA 定量検査まで測定することが推奨されています。

■核酸アナログ薬の投与中止時期

図2『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（改訂版）』の注9)をご参照ください。

核酸アナログ薬投与中止に関する明確な基準（エビデンス）はないのが現状です。

また、厚生労働省の「肝炎等克服緊急対策研究事業」において「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012」がまとめられ、今後に向けて様々な角度から検討が進められています。

今回は「B型肝炎に関する最近の話題」として、従来は臨床的治癒と考えられていた症例（HBs抗原陰性、HBs抗体またはHBc抗体陽性のもの）からも、免疫抑制時などにしばしばHBVの再活性化を認め、時に劇症肝炎も発症することを解説させていただきました。

しかし、いまだ明確になっていない部分も多く、現在国内外で様々な臨床研究がすすめられています。今後HBV再活性化のエビデンスが確立されることが期待されます。また、肝臓専門医と主治医の先生との連携がとても大切であると感じました。

血清係一同は先生方のお役にたてるよう資質の向上に向けて努力しております。どうか今後ともよろしく願いいたします。

参考資料:

1. 坪内博仁 熊田博光 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の標準化に関する研究」班合同報告(日本肝臓学会誌 肝臓 50巻1号), 2009
2. 坪内博仁 監修: 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【2011改訂版】—(参考資料1の研究班による), 2011
3. 坪内博仁: B型肝炎の再活性化—de novo B型肝炎対策も含めて (CLINICIAN No591), 2010
4. 医薬品・医療機器等 安全性情報 289号(PMDA)—抗悪性腫瘍薬エベロリムスによるB型肝炎ウイルスの再活性化について(厚生労働省医薬食品局ホームページ), 2012
5. 田中榮司 監修: 核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012—厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業(日本肝臓学会誌 肝臓 53巻4号), 2012
6. 『国立がん研究センター東病院 池田史 Abbott NEWS「化学療法により再発するB型肝炎対策」』, 2012
7. 横須賀收 亀崎秀宏: HBV検査と治療の最前線—B型肝炎の将来(シスメックス株式会社 学術本部), 2011
8. B型肝炎ウイルスに関するQアンドA (日本リウマチ学会ホームページ), 2011

担当:熊川良則、藤井ひとみ(血清係)

文責:山崎雅昭(検査科技師長)

石田啓(臨床部長 兼 健診科科长)

《予告》

次号は病理部門から、「第2回西日本地区病理学技術者講習会参加報告」をお届けいたします。