

最近の話題・トピックス

「B型肝炎の再活性化について」

消化器内科 小島 孝雄

本邦のB型肝炎は、母子感染を主体として、出産時や乳幼児期に感染すると慢性化し、一部の症例で肝硬変や肝臓への進展を認めますが、国の母子感染防止対策により垂直感染は激減してきております。一方、海外種のgenotypeAによる急性肝炎が増加しており、今や急性肝炎の約半数を占め、しかも10%程度が慢性化すると言われ、今までの母子感染予防では不十分で、ユニバーサルワクチネーションが必要となってきております。

成人後の急性肝炎では、HBs抗原が陰性化し、HBs抗体あるいはHBc抗体が出現すると基本的にはB型肝炎は治癒したと考えられておりましたが、HBs抗体陽性のドナーから移植を受けたレシピエントがB型肝炎を発症し、実は、急性B型肝炎では臨床的に治癒してもHBV-DNAウイルスそのものは肝細胞内に持続的に存在することが明らかとなってきております。

HBs抗原陽性のHBVキャリアにステロイドなどの免疫抑制療法あるいは抗腫瘍剤などの化学療法を施行するとHBVが増殖することは以前から知られておりましたが、近年リツキシマブなど、悪性リンパ腫の化学療法など強い免疫抑制治療を行いますと、HBs抗原は陰性でも、HBs抗体陽性およびHBc抗体陽性の患者さんが高率に再びHBs抗原陽性となり、重症肝炎や劇症肝炎になることが知られ、しかも、高齢者が多いことや基礎疾患のために死亡率が非常に高いことから、B型肝炎の再活性化(*de novo* B型肝炎)に注目が集まっております。

日本のHBVキャリアは全人口の約1%で130~150万人おりますが、HBV既往感染者(HBs抗原陰性・HBc抗体陽性あるいはHBs抗体陽性者)は、50歳以上の年齢層では約20~25%と高率に存在しておりますので、非常に多くの人に対して注意を喚起する必要があります。

このB型肝炎の再活性化は、悪性の血液疾患だけではなく、リウマチに対する免疫抑制療法や悪性疾患に対する抗腫瘍剤治療、さらには潰瘍性大腸炎やクローン病の抗TNF- α 製剤によっても頻度は必ずしも多くはありませんが、再活性化することが明らかとなり、少なからず劇症肝炎を来し、劇症化するほとんど死亡することからその対策が必要となってきております。今までB型肝炎再活性化に関連する薬剤は表1のように報告されておりますが、現在、新しい様々な分子標的薬なども次々と開発が進められており、種々の領域においてHBV再活性化には十分注意する必要があるとされております。

現在、この*de novo* B型肝炎による劇症化死亡例を防止することを目的として2009年に日本肝臓学会から『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』(日本肝臓学会ホームページ参照)が作成されております。化学療法を行う際には、ウイルス肝炎マーカーなどの予防的なスクリーニング検査と、HBs抗体陽性あるいはHBc抗体陽性例では化学療法中および終了後もHBV-DNAを測定し、陽性になった時点で速やかに核酸アナログ製剤(主にエンテカビル)を使用することをガイドラインとして推奨しております。

現在のガイドラインは、もともと免疫抑制の強い化学療法を想定して作成したものであり、HBs抗原陽性例に対する固形癌の化学療法時のHBV再活性化の頻度、起こしやすい化学療法の種類、再活性化の特徴は不明で、HBs抗原陰性例でのHBV再活性化頻度、起こしやすい化学療法の種類やがん腫、再活性化の特徴、対処方法も不明で、さらにHBs抗原陰性例での月

1回のHBV-DNAモニタリングの有用性は不明であることなど問題点は存在します。

再活性化のリスクを避けるために、エビデンスも十分に明らかにされないままにガイドラインが先行している状態ですが、現在、肝臓学会等で前向きに検討中です。しかし、ガイドラインが出ている以上、ひとまずこのガイドラインに沿って診療せざるをえないのが現状であり、実際、ガイドラインが提示された後もB型肝炎再活性化による劇症肝炎の報告は少なくなく、本年10月にも神戸の病院で過去のB型肝炎の感染がわかっていたにもかかわらず経過観察せずに悪性リンパ腫の治療を実施し、劇症肝炎で死亡した事例が新聞に載りましたが、いずれも報告は、ガイドラインに沿っていなかった症例のみであり、ガイドラインに沿って登録し、前向きに検討されたものでは劇症肝炎の発症は認めておりません。

一方、HBs抗原陽性B型肝炎キャリアについては、HBV-DNA、HBe抗原・抗体などを測定し、感染状態を詳しく把握する必要がありますが、肝機能異常がなくてもすでに肝硬変に進行したり、肝臓を合併している症例も存在するため、免疫抑制・化学療法前にぜひ肝臓専門医に紹介していただくことが重要です。HBs抗原陽性であれば、治療開始前に核酸アナログ製剤の予防投与が必要ですし、HBs抗原陰性でもHBc抗体やHBs抗体陽性の既往感染者では、HBV-DNAが陽性であれば、やはり核酸アナログ製剤を予防投与し、陰性であれば、HBV-DNAをモニタリングして陽性化した時点で直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始する必要があります。核酸アナログ製剤の投与を中止する明確な基準は今のところなく、今後の課題ですが、ガイドラインでは、治療終了後12ヶ月の継続投与を勧めております。

病院に限らず、診療所の一般内科医や整形外科医が、血液疾患やリウマチ疾患などの患者さんを多数診療しておられることと思います。さすがにB型肝炎キャリアの患者さんに対してのステロイドや免疫抑制剤などの投与には十分注意をされておられると思いますが、ステロイドは比較的安易にアレルギー性疾患(花粉症やアトピー性皮膚炎)や突発性難聴、尋常性乾癬などにも使用されており、B型肝炎キャリアの肝機能悪化やB型肝炎再活性化の頻度は少ないとは思いますが、リスクはあり、今後は慎重にB型肝炎ウイルスマーカーを調べた上での治療開始が重要かと思われます。さらに、前述しましたように、治癒したと考えられていたB型肝炎の既往患者さん(HBs抗体陽性者)は、日本では人口の3割にも及びますので、過去の感染の既往(HBs抗体やHBc抗体の有無)についても油断することなくチェックをして、ガイドラインに則った検査や治療を進めていただく必要があります。そうすることで、B型肝炎の再活性化を防いで、患者さんの病態悪化の危険回避、ひいては訴訟のリスクを減らす努力が必要と考えられます。

表1 B型肝炎再活性化に関連する薬剤

コルチステロイド	プレドニゾロン	デキサメサゾン	メチルプレドニゾロン					
抗腫瘍抗生物質	ドキシソルピシン	エビルピシン	ダウノルビシン プレオマイシン	マイトマイシンC	アクチノマイシンD			
植物アルカロイド	ピンクリスチン	ビンブラスチン						
アルキル化薬	シクロフォスファミド	イホスファミド	クロラムブシル	カルボプラチン	シスプラチン	プロカルバジン		
代謝拮抗薬	シタラピン	アザウリジン	5-FU	ゲムシタピン	6-MP	メソトレキセート	チオグアニン	
その他	レ-アスバラギナーゼ	コラスパーゼ	フォリニックアシッド	プロカルバジン	ドセタキセル	エトポシド	フルダラビン	IFN
分子標的治療薬	リツキシマブ	アレムツズマブ	インフリキシマブ	メシル酸イマチニブ				



診療医ご案内



(平成25年 12月 1日現在)

診療科		月	火	水	木	金	土
消化器内科	初診	福田	下村 (非常勤)	大洞	非常勤医	加藤(隆)	森本 大島(靖)
	予約診	小島	大洞	小島	加藤(隆)	—	加藤(隆)
	予約診	森本	大島(靖)	—	—	福田	—
循環器内科		瀬川	加藤(周)	瀬川	加藤(周)	大野 (腎臓内科)	担当医
		八巻	大野 (腎臓内科)	八巻	谷畠 (非常勤)	早川 (非常勤)	—
腎臓内科		大橋	—	大橋	泉	—	大橋
糖尿病・内分泌内科		猿井 柳瀬	武田 柳瀬	武田 佐々木	猿井 佐々木	猿井 武田	武田 佐々木
呼吸器内科		中島	栗林	舟口 (非常勤)	栗林	栗林	中島
外科		久米	桐野	久米	中嶋	川部	担当医
		高橋	川部	桐野	—	中嶋	—
乳腺外科	1診	川口	細野	川口	細野	川口 (2・4週目)	細野 (1・3・5週)
	2診	細野	川口	細野	川口	細野	川口 (2・4週)
脳神経外科		山下	郭	山下	船津	担当医	郭
		坂井	宮居	船津	宮居	—	坂井
整形外科	初診	日下・河合	青芝/山賀	塚田	後藤(毅)	前田	担当医
	予約診	—	—	前田	河合	大友	—
	予約診	—	今泉	日下	山賀	日下	今泉 (第1・3週)
	予約診	後藤(毅)	塚田	青芝	塚原	今泉	塚原 (第2週)
眼科	1診	佐本 (非常勤)	田中 (非常勤)	奥村 (非常勤)	—	奥村 (非常勤)	—
	2診	—	矢田	矢田	矢田	矢田	—
泌尿器科		江原	土屋 (非常勤)	江原	江原	江原	—
婦人科		藤本	(予約制)	(予約制)	藤本	藤本	—
放射線治療科		—	田中(秀) (非常勤)	—	大宝 (非常勤)	—	—
歯科・口腔外科	初診	村松・稲垣 足立	本橋・足立 玄	中島・稲垣 由井	村松・田村 稲垣	本橋・稲垣 木方	本橋・村松 樽沼・由井

[ご案内] ●診療受付時間は、全科8:00～11:30、ただし、初診の方は、11:00で受付終了。(救急・急患の場合は、この限りではありません。)
●年度変わりの時期や学会出張により、診療医が変更することがありますので、予め確認が必要である方は、お電話でお尋ねください。