

# 肝臓内科レター



発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年7月10日

Tel.0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

## 「肝臓内科レター第30号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

梅雨あけが待ち遠しい時期になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今月は、B型肝炎ウイルスの再活性化についてですが、実は5年前の肝臓内科レター第9号(2012年2月発行)も「B型肝炎ウイルスの再活性化」でした。内容は一部重複しますが、最近のトピックや飯塚病院のガイドラインや運用も含めて述べたいと思います。

## B型肝炎ウイルスの再活性化、de novo 肝炎

### B型肝炎ウイルスによる急性肝障害

**B型急性肝炎** B型肝炎ウイルスの初感染で生じる

**B型慢性肝炎-急性増悪** B型慢性肝炎の自然経過中に生じる。増加したHBVに対して免疫が攻撃を行うことが原因。多くはHBVの増殖が抑えられて肝炎が鎮静化し無症候性キャリアから治癒に向かうが、一部は増悪を繰り返して肝硬変に至る。

**HBV再活性化** 鎮静化後もしくは臨床的治癒から生じるもの。主として何らかの医療の結果発生するものを言う。

- ①無症候性キャリア(HBs抗原陽性)からの再活性化
- ②HBs陰性例(HBc抗体もしくはHBs抗体陽性)からの再活性化(de novo 肝炎)

B型肝炎ウイルスによって生じる急性肝障害には、急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、に加えて、B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化、というものがあります。

「HBV再活性化」とは「本来、HBV増殖が免疫に抑え込まれていた状態から、何らかの原因で免疫の抑えが減弱しHBV増殖が生じたもの」で、①HBs抗原陽性でHBV-DNA量が少ない非活動性キャリアにおいて、HBV-DNA量が再増加することによる肝障害と、②HBs抗原が陰性化した臨床的には治癒状態と考えられていた「既往感染」において、HBs抗原再陽性

化・HBV-DNA量再増加がおきる、いわゆる de novo B型肝炎の二つがあります。特に、B細胞性悪性リンパ腫の治療薬リツキシマブの登場によって報告が増えた de novo B型肝炎に大きな注目が集まることになりました。

HBV再活性化は、水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)による帯状疱疹と機序が似ていますが、VZVに限らずヘルペスウイルス属(VZVの他に単純ヘルペスウイルスHSV、サイトメガロウイルスCMV、エプスタイン・バーウイルスEBVなど)は潜伏性感染(latent infection)の代表例であり、さまざまな免疫抑制状態による再燃が生じることや、時にそれが重篤な状態となる点などもHBVと良く似ています。

HBV再活性化の何が問題かということ、普通のB型急性肝炎と比較して予後不良であることです。2000~2004年に厚生労働省研究班の全国調査でのHBV再活性化とB型急性肝炎の比較では、再活性化例はB型急性肝炎症例に比べ、平均年齢が30歳高く、ALTが低い割には予後

### HBV再活性化とB型急性肝炎の比較(2000-2004年)

	再活性化	B型急性肝炎	P
年齢(中央値、95%CI)	63 (39-83)	33 (19-64)	<0.01
ALT(IU/L)(中央値、95%CI)	929 (137-2441)	2300 (299-6626)	<0.01
T.Bil(mg/dL)(中央値、95%CI)	10.3 (0.3-58.6)	6.4 (1.0-23.7)	NS
PT(%) (中央値、95%CI)	65.0 (10.2-121.4)	75.0 (11.0-103.1)	NS
劇症化	5/23例(22%)	45/529例(9%)	0.048
肝関連死	6/23例(26%)	21/529例(4%)	<0.01

Clin Infect Dis 47: e52-56, 2008より一部を抜粋

### 劇症化例の予後、背景疾患、前治療(2004-2008年)

	HBVキャリア(15例)	de novo B型肝炎(14例)
年齢(中央値、range)	59 (29-80)	66 (48-76)
転帰(生存/死亡/肝移植)	2/12/1	0/14/0
基礎疾患		
悪性リンパ腫	7	11
その他の血液悪性腫瘍	1	2
血液以外の悪性腫瘍	2	1
膠原病(リウマチなど)	4	
その他	1	
前治療		
リツキシマブ	5	11
ステロイド	11	11
末梢血幹細胞移植		1

日消誌107:1426-33, 2010より一部を抜粋

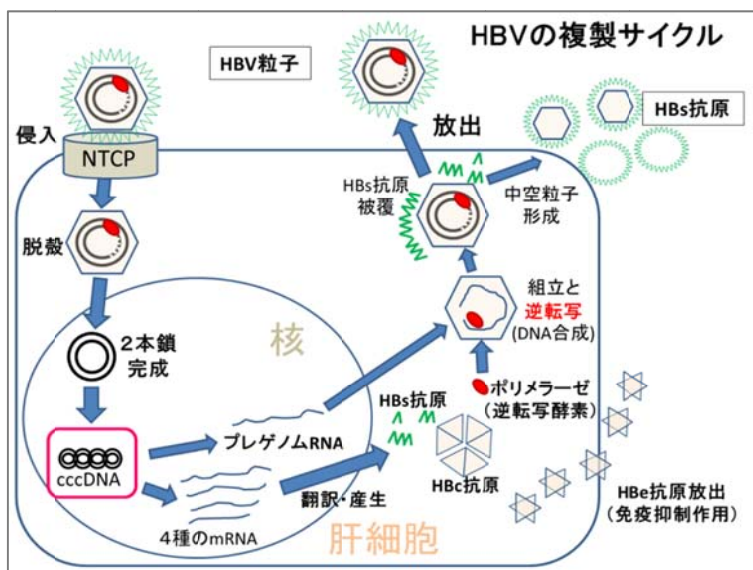
不良で、劇症化・肝関連死亡が高率でした。B型急性肝炎の劇症化45例のうち死亡は21例ですが、再活性化例では5例全員が死亡しています。さらに、2004～2008年に行われた再活性化の劇症化例のより詳細な調査では、HBVキャリアからの再活性化も de novo B型肝炎の予後も極めて不良であることがわかります。

## HBV/HCV 共感染例での HCV 除去治療による de novo 肝炎を含む HBV 再活性化

2013年には厚生労働省研究班・日本肝臓学会によるB型肝炎治療ガイドラインに対策が明記されました。2016年5月に更新された最新の第2.2版がインターネット上で閲覧できます。なお、ガイドライン中でHBV-DNAの単位は4.0log copies/ml (2000IU/ml)のようにlog copies/mlとIU/mlが併記されています。一見親切のようにですが、現在HBV-DNAを外注するとlog IU/mlで数値が帰ってくるため、結局換算しないと使えません。従来のlog copies/mlの数値に戻す換算法はlog IU/ml+0.76=log copies/mlです。

さて、このガイドライン新版中で新たに加えられた重要なトピックは、HBV/HCV共感染例で、C型肝炎に対する経口抗ウイルス剤(DAAs)治療によりHCVが除去されると、HBV再活性化が生じる症例があることです。通常HBVとHCVが共感染すると、多くはウイルス間の干渉作用によりHCVがHBV増殖を抑制しHCVが肝炎の主体のウイルスとなることが知られています(J Gastroenterol Hepatol 23;512-20:2008)。また、HCV除去治療を行うことでHCVによる干渉がはずれ、稀ですがHBVの増殖から重篤な肝障害が起きることは、過去のインターフェロンの時代にも報告されていました(肝臓 53;513-522:2012)。

DAAs治療では報告の例数が増しており、日本のガイドラインでも国内の死亡例について触れていますが、米国では2013年11月から2016年10月までの間に29例のHBV再活性化が報告されうち2例が死亡、1例が肝移植を受けていたと報告されています(Ann Intern Med 166;792-798:2017)。この報告で改めて驚かされるのは、HBs抗原陰性例からのde novo B型肝炎も3例確認されていることです。



一旦HBVに感染すると、臨床的に治癒した状態でも、肝細胞の核内にはcccDNAが長く残ります。その再活性化は臓器移植やリツキシマブのような強力な免疫抑制状態でなければ容易には生じないと思われていました。しかしながら、C型肝炎のDAAs治療のように、多くの肝臓専門医が危険性を想定できなかった治療で再活性化が起きたことは、HBV再活性化という現象についての認識を改める必要があるのではないかと考えさせられます。cccDNAからの複製サイクルを抑えている肝細胞内のしくみは、存外簡単にoffになってしまうことがあり、おそらくは顕性化した例が少ないためにわれわれが気づいていないだけで、帯状疱疹なみに

に多くのHBV再活性化が起きているのかもしれない。

## 飯塚病院の「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」

今回は、飯塚病院のB型肝炎対策ガイドラインを同封させていただきました。なお、同ガイドラインの文中の「医診伝心」とは、飯塚病院のオーダーリングシステムのことです。

これは、2013年12月に作成されたもので、厚労省・肝臓学会のガイドラインの旧版をもとにしていますが、対象疾患でC型肝炎治療が抜けている点を除けば不備はありません。簡単に言えば、リスクを認識しHBs抗原陰

性例でHBs抗体、HBc抗体を測定しましょう、ということです。このガイドラインは、飯塚病院の「がん集学治療委員会」が管理・運用しており、医師以外に看護師・薬剤部・検査部・診療情報管理室が関わっています。入院もしくは外来化学療法室で化学療法を受ける患者さんであれば、免疫抑制剤・化学療法薬を医師がオーダーすると、ガイドラインに沿ってHBs抗原検査に始まりHBs抗体・HBc抗体検査が行われているかどうか毎月ごとにチェックされ、検査や対処に落ちがあった場合（医師のガイドライン遵守率は約90%です）には医師に連絡がいくシステムになっており、カバーしてもらえるようになっています。

非常に有効なシステムで、運用開始後は重症の再活性化例の発生は見られていません。ただし、通常の外来で処方されるステロイドや内服の抗癌剤についてはチェックすることが難しく、C型肝炎のDAA治療も同様です。飯塚病院肝臓内科では、これまでC型肝炎に対するDAA治療を500例ほど行なってきましたが、HBs抗原はチェックしていても、HBs抗原陰性例に対してのHBc抗体、HBs抗体の確認までは行っていませんでした。灯台もと暗しで、de novo B型肝炎に関しては無防備であったわけで、今まで発症例がなかったのは確率の問題であったにすぎません。今後は、DAA治療は悪性腫瘍に対する化学療法と同様の治療であるという認識を持ち、スクリーニングを徹底していきたいと考えています。

今回で、8ヶ月続いたB型肝炎についての話は一旦終了です。次号では7月6日、7日に行われた肝癌研究会とそのサテライトの研究会での飯塚病院肝臓内科からの発表内容や、インパクトのあった演題についての報告を行いたいと思います。

受付時間（○初診・●再診） 8:00～11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●