

総説

B型肝炎の最近の話題
―新規リスク群の出現とその詳細―杉山 真也^{1,3}、田中 靖人¹、溝上 雅史^{1,2}

はじめに

B型肝炎は、B型肝炎ウイルス(Hepatitis B Virus: HBV)に感染することで発症し、世界的健康問題の一つとなっている。HBV感染者数は全世界で4億2千万人、わが国での感染率は約1%程度と考えられており、約150万人の感染者がいると推定されている。その多くが無症候性のキャリアであるが、10万人程度の慢性肝疾患(3万人程度は肝硬変・肝細胞癌)患者がいると推定されている。

1965年に原因ウイルスであるHBVの存在が確認されて以来¹⁾、多くの研究者らにより多岐に亘る研究がなされてきた。これまでの多数の臨床研究により、上記のような疫学データの集積やB型肝炎の臨床像が明らかとなった。さらには、診断基準、新規治療法、最適な薬剤の使用基準を新薬登場に合わせて整備してきた。基礎研究の面では、ウイルス学的検討により、HBVの複製機構や各ウイルスタンパク質の機能、病態に寄与する塩基配列やその変異といった基礎的なデータが蓄積されてきた。しかしながら、依然としてHBV感染・B型肝炎を克服するに至っていない。

図1はB型肝炎の自然経過を感染経路とともに示している。最近の調査では急性肝炎発症に占めるB型肝炎の割合が増加していることが明らかとなっている。その原因の一つとして、若年層での性行為を要因とするHBV感染がある。社会

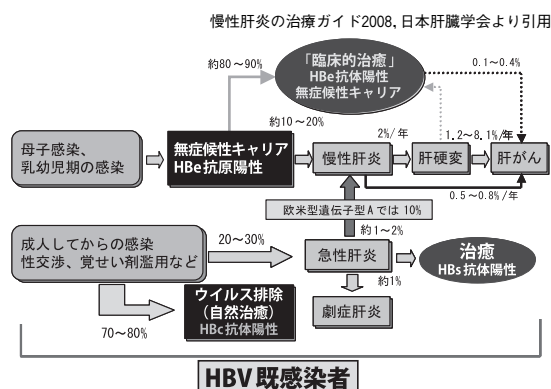


図1 B型肝炎の自然経過

環境や意識の変化により、これらの感染ルートが主なものとなって来ている。その他に、近年問題となっているB型肝炎の原因として新規の分子標的治療薬の登場がある。これまではHBs抗体陽性あるいはHBc抗体陽性患者を治療として扱ってきたが、新薬登場によりこの「治療群」が、新たなリスク群として認識されつつある。

本稿では、B型肝炎の最新のトピックスである上記2点について解説することとする。

1. 若年層におけるB型肝炎の蔓延

1-1. 急性肝炎とその現状

急性肝炎は、一般的に肝炎ウイルスの初感染で肝障害、倦怠感、黄疸などの症状を引き起こす疾患群で、原因ウイルスとしては、A・B・CおよびE型肝炎ウイルス(HAV、HBV、HCV、HEV)があげられる。また、EBウイルス、サイトメガロウイルス感染による急性肝障害も急性肝炎に加えるのが一般的であるが、自己免疫性肝炎、薬剤

1 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学

2 国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫研究センター

3 名古屋市立大学大学院医学研究科細胞化学

性肝障害などは除外して考える。今回は特に問題として大きくなりつつある HBV による急性肝炎の最近の動向について述べる。

1-2. 本邦における急性肝炎の最新動向

ウイルス肝炎は感染症予防法(「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」2006年改正)の4類および5類に指定され、発生動向の把握、提供をすべき疾患となったが、わが国における急性ウイルス肝炎の推移については不明な部分が多い。国立病院急性肝炎研究班の調査によると、1980年から2007年までの28年間におけるわが国での散発性急性肝炎の発生状況は、総計4,191例でその中でA型急性肝炎が38%と最も多くを占め、続いてB型28%、C型8%、非A非B非C型が26%であったと報告されている²⁾。最近の5年間(2003~2007年)とそれ以前の5年間(1998~2002年)では、A型肝炎の有意な減少とB型肝炎の増加が観察されている(図2)。感染経路としては、A、E型は経口感染であり汚染された水、食物を介して感染する。B、C、D、型は経血液感染であり、輸血や汚染血液が付着した針の刺入などにより感染が成立する。わが国では1990年頃までは輸血によるB型、C型急性肝炎がみられたが、それ以後は、日赤の血液スクリーニング体制が強化された。1999年からは核酸増幅検査(NAT)が導入され、プールサイズを2000年から50プールに、2004年から20プールに縮小し検出感度を上げた結果、現在では輸血後急性肝炎は稀となった。医療行為での感染リスクが減少した現

在では、覚醒剤、刺青、ピアスなどの行為がB、C、D型肝炎感染のハイリスクである。また、20歳代から50歳代成人のB型急性肝炎の感染経路として性交渉もまた重要な感染経路と考えられる。

急性肝炎が重症化、劇症化して死亡する確率は、B型とNon-ABC型では1-2%、C型とA型では0-5%以下と考えられている。A型では死亡率そのものは低いが、家族内で2次感染を起こすなどして爆発的流行を呈する場合があります。現在韓国では大問題となっている。

1-3. B型肝炎の新規感染とその現状

現在、垂直感染や輸血後肝炎はほぼ制御可能となっており、医療行為によるHBV新規感染者も顕著に減少した。しかしながら、近年、わが国においてB型急性肝炎は性行為感染症として増加しており、国際交流の増加や、性の多様化が深く関与していると考えられる。これに関連し、HBV遺伝子型の分布に関して興味深いことがわかってきた。従来、日本のB型慢性肝炎患者においては、少数(2%未満)しか存在しないとされていた遺伝子型A(HBV/A)の頻度がB型急性肝炎で高まっていることが報告されている³⁻⁶⁾。我々は、全国多施設共同研究を行い、1982年から2005年までに解析可能であった485例で検討を行った⁴⁾。HBV/A、B、Cの割合はそれぞれ19%、12%、68%で、B型慢性肝炎患者に比べHBV/Aの割合が高く、年代別に検討すると、近年この傾向はより強くなっている(図3)。特に、都市部ではHBV/Aの割合が多く、要因として異人種間交流の機会の増加、性風俗もしくは違法薬物の乱用が盛んになっていることが考えられた。山田らによると、近年この傾向は顕著となり、特に首都圏のB型急性肝炎における2006~2008年でのHBV/Aの割合は72%と驚くべき状況となっている(図4)⁷⁾。このHBV/Aによる急性肝炎の特徴として、わが国に主に存在するHBV/B、Cに比べて、肝炎の程度は軽い、遷延化あるいは慢性化する可能性が高いという報告があり^{3, 5, 6)}、わが国において、HBV/Aが蔓延することが危惧

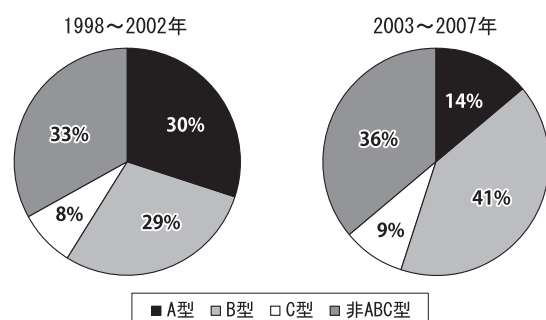


図2 急性肝炎の型別発生率の変化(文献2より引用)

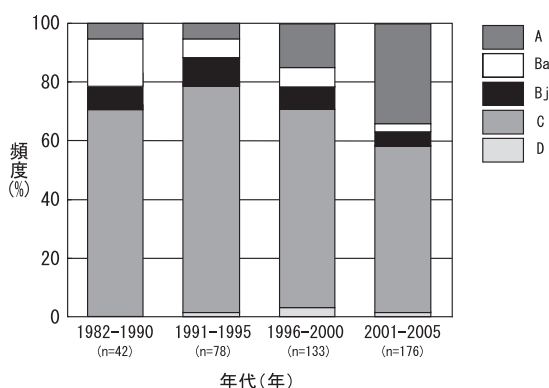


図3 B型急性肝炎におけるHBV genotypeの年代別推移（文献3,4より改変）

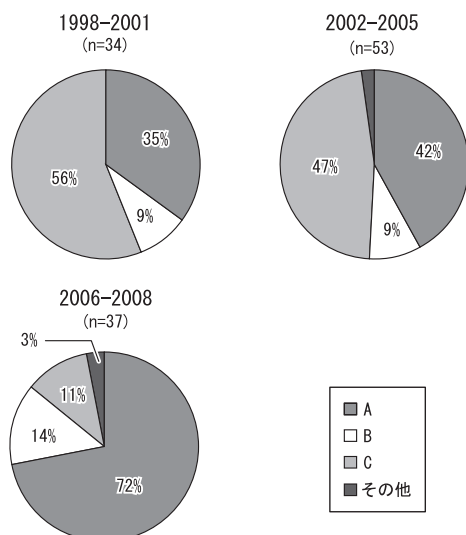


図4 首都圏のB型急性肝炎における年代別のHBV genotypeの割合（文献7より引用、改変）

されている。実際、われわれは、2005～2006に全国16施設共同研究で、B型慢性疾患患者1271例におけるHBV遺伝子型の再調査を行ったところ、HBV/Aが2000～2001年の調査時と比べ有意に増加し、遺伝子系統解析からは、わが国のなかでHBV/A株はすでに複数存在し、水平感染により蔓延していることが示唆された⁸⁾。

1-4. HBV/A蔓延のまとめ

年齢別の検討では若年層にHBV/Aが増加していることが明らかとなっている（図5）。現在では都市部の若年層において増加傾向を認めている

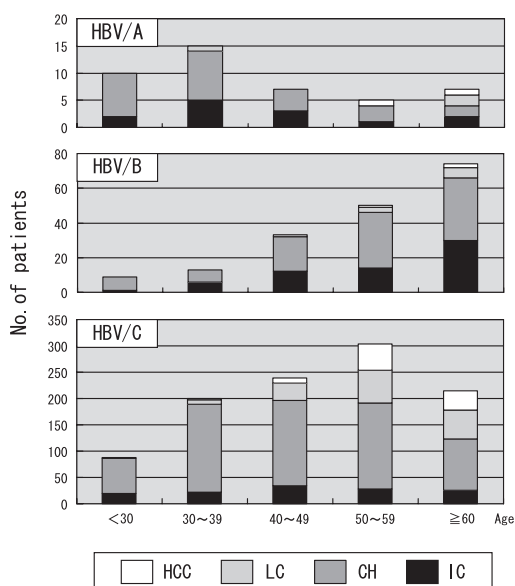


図5 各HBV遺伝子型における年齢別の頻度とその病態

が、これは次第に拡散していき、早急な対策を講じなければ日本全体に広がることが予想される。HBV感染が性感染症でもあることを啓蒙し、ワクチンを含めた適切な防衛策を考えて行かなくてはならない。

2. リツキシマブとHBV再活性化

現在まで、HBs抗原陽性あるいはHBV-DNA陽性である症例を「HBVキャリア・B型慢性肝炎」と定義し、治療介入を行っている。肝機能正常のHBVキャリアへ抗癌剤や免疫抑制剤を投与した場合に、致死的な劇症肝炎が起こることが以前よりよく知られている⁹⁾。

一方で、CD20陽性B細胞非ホジキンリンパ腫に対する治療薬として抗CD20抗体であるリツキシマブが承認され、同疾患に関する治療成績は向上した。しかしながら、従来想定されていなかった問題点が浮き上がりてきた。現段階において、最も注目されている問題として、リツキシマブ投与患者におけるB型肝炎の発症とその劇症化が挙げられる。特に、これまで問題とされて来なかったHBs抗原陰性例でのHBV再活性化が報告されるようになったためである。従来、低リスク

群と考えられていた症例がリツキシマブ投与により、HBV再活性化と致死的な劇症化に寄与することが明らかとなりつつあり、今後の悪性リンパ腫治療における新たな課題である¹⁰⁾。

2-1. HBVキャリアは免疫抑制下で再活性化のリスク群である

図6はHBVの急性感染時の自然経過の典型例である(チンパンジー感染実験に基づく)。HBV感染後潜伏期間においてHBV-DNAの上昇が先行する。その後、HB抗原の上昇が認められる。大抵の場合HBs抗原は数週間で消失するが、母子感染含む乳幼児期の感染では、最大で一生HBs抗原の陽性状態が持続することがある。

多くの成人初感染のB型肝炎では、その発症からある程度の期間が経過するとHBs抗原が陰性化し、HBV-DNAも検出限界以下となる(HBV carrier late phase: 図6)。この状態になると、一般的な生活を送っている限り肝炎は認められず、HBV-DNAも検出感度以下で保たれており、通常は既往感染もしくは治癒と認識されている。

しかしながら、HBV carrier late phaseで免疫抑制剤やリツキシマブ(R)を使用することでHBV-DNAの増加が起こる。この状態を本稿では「HBV再活性化」と定義している。また、occult hepatitis Bと呼ばれているHBs抗原陰性でありながら、HBV-DNAが検出可能な状態が知られているが、これはHBVキャリアとは区別されている。HBVキャリアと同様にoccult hepatitis Bも免疫抑制剤やリツキシマブ使用後のHBV再活性化のリスクを内包していると考えられる。

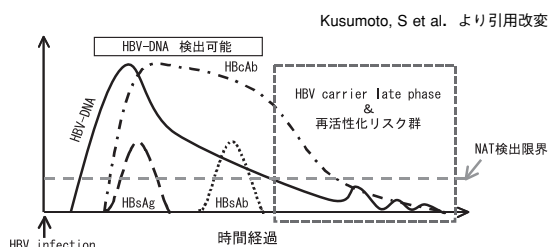


図6 HBV急性感染後の自然経過

HBVゲノム内にはステロイドホルモンに対する反応性領域が存在しているため¹¹⁾、悪性リンパ腫に対してステロイドを使用するR-CHOP療法では直接的にHBVを活性化させると考えられる。

2-2. HBV再活性化の頻度とリスク

HBV再活性化の頻度とリスクは、宿主の免疫反応(免疫抑制の程度)と、HBVのウイルス量に依存すると考えられる。宿主の免疫抑制に関しては、ステロイドの併用化学療法、造血幹細胞移植(同種及び自家)、臓器移植及び悪性リンパ腫であることなどが関連している。一方、HBVの状態に関しては、化学療法前のHBV関連マーカーの状態やHBV-DNA量により異なるとされている。これらのリスクをまとめたものが図7である。

2-3. HBs抗原の有無によるHBV再活性化の違いとリツキシマブ併用

これまででは、HBs抗原陰性例は問題とならなかったがリツキシマブの登場によりこの群はリスク群として認識する必要性が出てきた。以下にHBs抗原陽性例と陰性例に分けてその詳細について説明する。

A. HBs抗原陽性悪性リンパ腫におけるHBV再活性化

リツキシマブ登場前は、HBV再活性化と悪性リンパ腫の化学療法に関する報告の多くは、HBs抗原陽性例が大半であった。このような症例は、

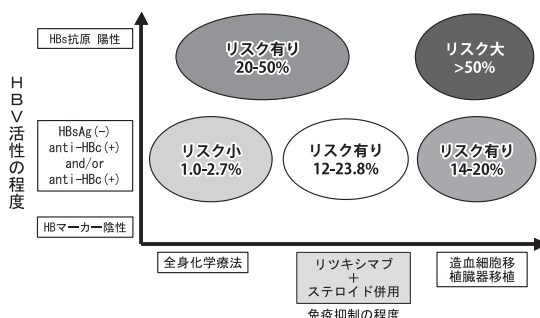


図7 免疫抑制時のHBV再活性化の頻度とリスク

HBV 再活性化のハイリスク群であり、化学療法を施行する場合は、ステロイド併用を避けることや抗ウイルス薬を併用することとされてきた。

HBs 抗原陽性例に化学療法を施行した場合、HBV 再活性化の頻度は24～53%と報告されている。Yeo らの報告では、193例の HBs 抗原陽性悪性リンパ腫に対して全身化学療法を施行し、24%の症例が HBV 再活性化し、肝炎に至ったと報告している¹²⁾。また、Lok らは27例の悪性リンパ腫症例に対して全身化学療法を施行し、48%で HBV 再活性化が認められ肝炎に至ったと報告している⁹⁾。Lau らは30例の HBs 抗原陽性悪性リンパ腫症例を抗ウイルス薬の予防投与する群としない群に分けて化学療法を施行したところ、予防投与群では HBV 再活性化率が 0%であったのに対して、非予防投与群では53%で HBV 再活性化が認められたとしている。

B. HBs 抗原陰性悪性リンパ腫における HBV 再活性化

従来、HBs 抗原陰性例は HBV 再活性化のハイリスク群とは認識されていなかった。前述した Lok らの報告でも HBs 抗原陰性例における HBV 再活性化率は2.7%であり、HBs 抗原陽性例(48%)と比較しても低い値であった⁹⁾。

しかしながら、リツキシマブ登場により2001年の Dervite らによる報告を初めとして、HBs 抗原陰性例悪性リンパ腫例における HBV 再活性化と肝炎の発症が報告されるようになった¹³⁾。Hui らの報告によると、HBs 抗原陰性悪性リンパ腫患者244例に化学療法を施行したところ、HBV 再活性化による肝炎を3.3% (8例) 認めている。その8例全てで HBs 抗体または HBc 抗体が陽性であった¹⁴⁾。また、そのコホートにおける B 型肝炎の発症頻度は、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法では12.2% (6/49例) であるのに対して、併用していない化学療法では1.0% (2/195例) であり、多変量解析の結果、リツキシマブ＋ステロイド併用化学療法が肝炎発症のリスクファクターであることが示された。別のグループから

の最近の報告では、HBV 再活性化は23.8%と高率に認めている¹⁵⁾ (図7)。

2-4. HBV 再活性化対策とそのガイドライン

HBV 再活性化への対策として厚生労働省の特定疾患対策研究事業、肝炎等対策研究事業の両研究班で合同のガイドラインを作成している (坪内ら、肝臓2009)。図8はこれまでに我々が実際に使用してきたプロトコルであり、主にハイリスク群であるリツキシマブとステロイドを併用した化学療法を対象としている¹⁰⁾。すなわち、化学療法前に HBs 抗体と HBc 抗体のスクリーニングを行い、いずれか陽性の場合は HBV-DNA をリアルタイム PCR 法で測定することを推奨している。前述のように、これまでは低リスク群と考えられていた HBs 抗原陰性例がリツキシマブに登場によりハイリスク群となったためである。

一方で、HBs 抗原陰性であり HBs 抗体と HBc 抗体が陰性である場合には通常の対応でよいが、化学療法を施行中の場合には抗体が一時的に感度以下に低下していることがあるため、HBV-DNA の検査を併せて行うことが望ましい。

2-5. 核酸アナログ製剤の使用による HBV 再活性化の予防

A. HBs 抗原陽性例での核酸アナログ製剤予防投与

HBs 抗原陽性例に対しては、これまで通りの対応をし、治療前に核酸アナログ製剤の予防投与

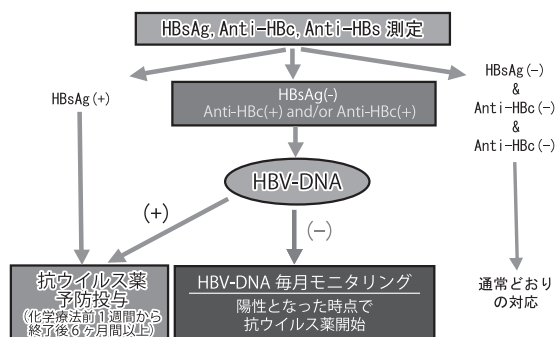


図8 血液悪性腫瘍治療における HBV 再活性化対策

を行う。核酸アナログ製剤の効果が現れるまでに数日を要するため早期に投与を開始し、血中のHBV-DNA量が十分に低下するのを確認する。

B. HBs抗原陰性例での核酸アナログ製剤予防投与

このような症例では、ガイドラインに従ってHBs抗体とHBc抗体の測定を行う。陽性の場合にはこれに加えてHBV-DNAの定量を行い、検出レベルにあるならば核酸アナログ製剤の予防投与を開始する。HBV-DNAが陰性の場合には、化学療法を施行し、毎月HBV-DNAをモニタリングすることが望ましい。化学療法を施行中に陽性化した段階で核酸アナログ製剤の投与を開始する。HBV-DNAの増加と肝炎発症との間に時間差があるため、核酸アナログ製剤の効果的な使用を考えてHBV-DNA陰性であるならば予防投与の必要性はないとしている。一方で、肝炎再燃後では核酸アナログ製剤の効果が間に合わない場合があり、HBV-DNAの検査を毎月行い、HBV-DNA増殖時期を狙って核酸アナログ製剤の投与を行うことが重要である。

C. 核酸アナログ製剤の終了基準

核酸アナログ製剤の投与を終了させるための基準は設定されていないが、HBs抗原陽性例では使用する核酸アナログ製剤の基準に従うものとされている。海外からの報告では、核酸アナログ製剤の投与終了から6-8ヶ月後にHBV-DNAの増加と肝炎の発症を確認している¹⁶⁾。このようなことからHBs抗原陰性例においても化学療法終了後も核酸アナログ製剤の投与は最低12カ月程度の継続とその後のフォローアップが重要であると考えられる。

2-6. HBV再活性化のまとめ

前述のHuiらの報告により¹⁴⁾、悪性リンパ腫の治療ではリツキシマブとステロイドの併用化学療法がHBV再活性化のリスクファクターであることが示唆された。これまで低リスク群として考慮

されていなかったHBs抗原陰性かつHBc抗体あるいはHBs抗体陽性例は高リスク群となり、こうしたHBV既往感染例においても治療前にHBV-DNA検査を行う必要がある。このような症例を加味すると新たな高リスク群は、従来想定されていたHBs抗原陽性例に比して10倍以上とすることが見込まれている。

リツキシマブの登場により、新たなリスク群の認識とそれに対する悪性リンパ腫治療時の対策について、我々は認識を新たに必要がある。

おわりに

50年近く前に発見されたB型肝炎であるが、未だに克服するに至らないばかりか新たな問題が生まれてきている。新薬の登場でこれまで治癒とされていたものがリスク群となり、また、新たな遺伝子型が感染を拡大したりしている。しかしながら、これまで行ってきたような地道な臨床データの積み重ねや基礎研究が解決への糸口であることに変わりはなく、各施設が協力して問題に向き合うことが大切である。

文 献

- 1) Blumberg B S, et al.: JAMA 191: 541-546, 1965.
- 2) 矢野公士: 平成19年度報告書, 政策医療ネットワーク共同研究(Ⅱ)2008.
- 3) Ozasa A, et al.: Hepatology 44: 326-334, 2006.
- 4) Sugauchi F, et al.: Hepatol Res 36: 107-114, 2006.
- 5) Suzuki Y, et al.: J Med Virol 76: 33-39, 2005.
- 6) Yotsuyanagi H, et al.: J Med Virol 77: 39-46, 2005.
- 7) 山田典栄, 四柳宏, 小板橋優 他: 肝臓 49: 553-559, 2008.
- 8) Matsuura K, et al.: J Clin Microbiol 47: 1476-1483, 2009.
- 9) Lok A S, et al.: Gastroenterology 100: 182-188, 1991.
- 10) Kusumoto S, et al.: Int J Hematol 90: 13-23, 2009.
- 11) Chou C K, et al.: Hepatology 16: 13-18, 1992.
- 12) Yeo W, et al.: J Clin Oncol 22: 927-934, 2004.
- 13) Dervite I, et al.: NEJM 344: 68-69, 2001.
- 14) Hui C K, et al.: Gastroenterology 131: 59-68, 2006.
- 15) Yeo W, et al.: J Clin Oncol 27: 605-611, 2009.
- 16) Dai M S, et al.: Ann Hematol 83: 769-774, 2004.