

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書

HBV再活性化による肝炎の予防をめざして

研究分担者 古田 清 国立病院機構まつもと医療センター松本病院 統括診療部長

研究要旨 免疫抑制剤や分子標的治療薬の進歩により、多くの疾患で予後の改善などの恩恵が受けられるようになったが、一方で予想もしなかったB型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が起こることが明らかとなった。HBV既感染者ではHBs抗原陰性でも、治療中や治療後に（HBV）の再活性化が起こることがあり、肝炎が重症化・劇症化した場合の治療は極めて困難で救命率は低く¹問題となっている。当院でも再活性化による死亡例を経験し、HBVの再活性化のガイドライン²)に沿った予防対策が重要性和と考えて対応を行ってきた。

2012年度の当院血液内科での入院治療例のHBVマーカーの検査実施率を調査報告し、その後に医師に対する啓発活動など積極的な介入を行った。その結果2014年には、血液内科の入院治療例のHBc抗体またはHBs抗体検査の実施率が92%まで向上し、2015年2月に報告した。

迅速性と利便性を考えて、HBs抗体に加え、HBc抗体の測定を、2014年7月より院内で開始、同時に、肝臓学会のHBV再活性化対策のガイドラインを病院全体に周知した。

今回、2014年7月以降に院内でHBc抗体の測定をおこなった638件について、依頼した診療科別の件数を検討したところ、血液内科、肝臓内科、糖尿病内科ばかりでなく、腎臓内科、耳鼻科、皮膚科よりの依頼が多くあったことが分かった。しかし、消化器悪性腫瘍の治療を中心的に行っている外科をはじめとする外科系の診療科からの依頼は極めて少数であり今後の取り組みが必要と考えられた。

HBV再活性化による肝炎を発症した一例を報告した。89歳の女性で、肺炎を繰り返し治療中に肝機能障害を認め、HBs抗原の陽転を認めた。詳細に検討を行ったが、HBV再活性化を来す明らかな要因を見出すことはできなかった。ガイドラインに沿ってリスクのあるグループすべての患者に、検査を実施しても、再活性化による肝炎を完全に予防する事は難しいと思われた。

当院では本年2月から電子カルテが導入され、建設中の新病棟の完成が2017年春に予定されている。ICTの活用により、電子カルテによる支援を得て、再活性化の可能性のある注射薬、内服薬の処方の際に、警告を出すことなどにより、ガイドラインに沿ったHBV再活性化の予防体制を構築することを目指して、今後も活動を進める予定である。

研究協力者

上條 敦 まつもと医療センター松本病院

A . 研究目的

B型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化が一般に認知され、その予防についてもガイドライン²⁾で示されるようになった。免疫抑制剤、分子標的治療薬の進歩により、高度な免疫抑制状態を作り出し、HBs抗原陰性でもHBVの既感染者ではHBVの再活性化を来し、肝炎が重症化・劇症化した場合の救命率は極めて低く¹⁾、社会的にも問題となっている。HBVキャリアやHBV既感染者の免疫抑制・化学療法中のHBV再活性化への対応が、2009年「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」(以下ガイドライン)として発表され、更にガイドラインの改定版²⁾が発表されている。当院では、HBV再活性化による劇症肝炎をきたし核酸アナログ製剤の投与でも救命できなかった症例を経験している。HBVマーカー検査実施率の向上のために、院内で啓発活動を行い、院内の組織的協力体制を進め、再活性化症例の多い血液内科疾患^{3,4)}の入院患者におけるガイドライン遵守率を検討し報告した。その後、医師へのデノボ肝炎症例の提示を通してHBV再活性化の啓発活動に努めた。当院では、2013年7月よりHBs抗原の院内測定が高感度のアボット社の測定法に移行。2014年7月よりHBs抗原、HBs抗体に加え、HBc抗体が院内測定可能となった事から、肝臓学会の「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(改訂版)」と並べて医局に掲示を行った。その結果、後期2014年1月から12月までの当院血液内科に入院した血液疾患症例において、疾患別にHBVマーカーの検査実施率は、HBs抗原はほぼ100%で、悪性リンパ腫ではHBc抗体またはHBs抗体の検査実施率が92%となっていた。2012年度に比べ2014年は、HBc抗体またはHBs抗体の検査実施率が、どの疾患でも向上していることが示された。

今回、2014年7月より院内で測定可能となったHBc抗体の測定を行った症例を中心に検討を行った。

B . 症例

1 . 2014年7月より2015年12月までにHBc抗体の測定が施行された638件につき検討を行った。HBc抗体が測定された症例のうち、HBs抗体の測定は524例、HBs抗原の測定は482例であった。

2 . HBV再活性化症例を経験し、明らかな再活性化の要因を見出せなかった高齢女性の1症例を報告する。

結果

1 . HBc抗体の検査は、2014年7月から2015年12月までの間に1年6ヶ月の間に院内で638件に実施された。HBc抗体の検査を依頼した診療科の内訳は、血液内科392件、肝臓・糖尿病内科90件、耳鼻科53件、腎臓内科56件、皮膚科19件、外科2例であった(図1)。血液内科よりの依頼が多いのはリツキサンの治療など、HBV再活性化のリスクの高い疾患や治療を行っているため^{3,4)}と考えた。肝臓内科、糖尿病内科でも、原因不明あるいはNASH疑いの肝機能異常者に測定されているものと考えた。耳鼻科では突発性難聴、顔面神経麻痺など、皮膚科では薬物性中毒疹などに、副腎皮質ホルモン(プレドニゾン)が使用されることから、依頼件数が多いものと考えた。測定された検体に占めるHBc抗体の陽性率は153/638(23.9%)であった。依頼した診療科ごとの陽性率は、血液内科86/392(21.9%)、肝臓糖尿病内科29/90(32.2%)、耳鼻科5/53(9.4%)、腎臓内科13/32(40.6%)、皮膚科6/19(31.6%)であった。陽性率は年齢による偏りがあり高齢者で陽性率が高いことが示されており、年齢ごとの陽性率の検討が必要である。HBc抗体陽性例の分布は、HBc抗体価の高低に係わらずほぼ均等に分布した(図2)。

今回、HBc抗体測定例のうち、HBs抗体と同時測定例は524件あり、97例が陽性であっ

た。HBs抗体陽性例では陰性例と比べて、HBc抗体陽性率が高かった。HBc抗体陽性例の中でHBs抗体陽性例と、HBs抗原陽性例を解析した(図3)。HBs抗体とHBs抗原の両者が同時に陽性となった例は今回の測定では認めなかった。HBs抗体が高値の例はHBc抗体がすべて11未満であったが、HBs抗体が弱陽性の例を含めるとHBc抗体が11以上でも存在した。HBs抗原陽性例は、カットオフの0.05に近い弱陽性例でも、1例を除き、HBc

抗体価が8.75以上であった。その1例は、HBc抗体0.1 (< 1.0)、HBs抗原0.05 (< 0.05)で、タイプのベンスジョーンズ型の多発性骨髄腫の症例であった。HBe抗原(CLIA) S/CO < 0.50 判定 イレイ、HBe抗体(CLIA) Inhibition < 35 判定 イレイ、HBV DNA定量リアルタイムPCR 検出せず、HBVゲノタイプは判定保留であった。偽陽性の可能性を考えた。

図1. HBc抗体測定を依頼した診療科
638件(2014.7-2015.12)

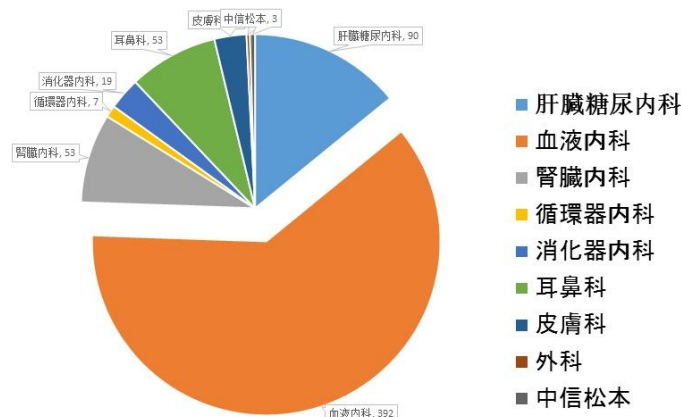


図2. 測定されたHBc抗体価の分布

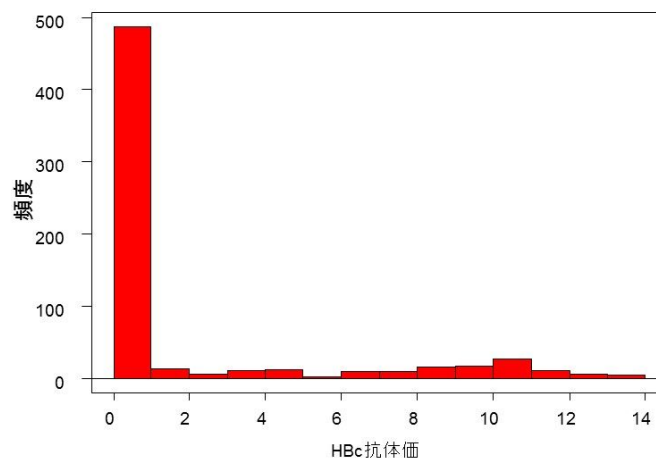
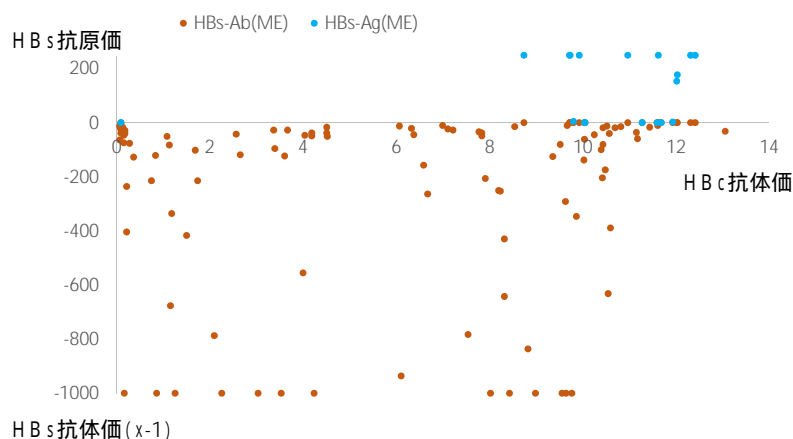


図3 . HBc抗体価とHBs抗体/HBs抗原



2 . 今回、HBV再活性化と考えられる高齢女性の1症例を経験したので報告する。

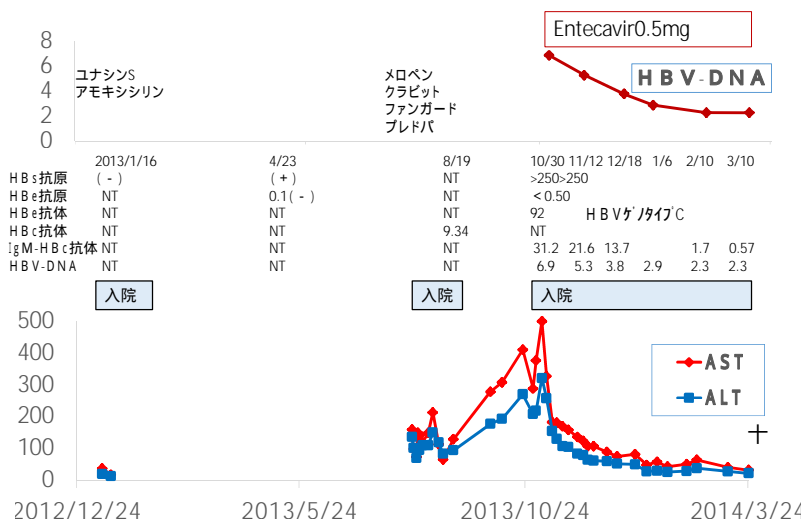
症例は89歳女性。近医からの紹介で肝機能障害の増悪で2013年10月末に入院となった。既往歴では、基底細胞癌にて当院皮膚科で2006年に手術。この時、HBs抗原陰性を確認している。急性肺炎で、2013年1月当院に入院。抗生剤の点滴で改善し、抗生剤を内服として退院。副腎皮質ホルモンなどの使用歴はない。入院時の測定でHBs抗原は陰性。2013年の7月から当院のHBs抗原の測定系が高感度になっている。気管支喘息、高血圧で、近医で加療中であったが、投薬内容をすべて確認したが、免疫抑制剤などは含まれていない。

2013年8月の始めより発熱、喘鳴を認め近医受診、胸部Xpで肺野に浸潤影を認め、当院紹介となり外来受診。重症肺炎として入院し抗生剤の点滴が行われた。呼吸不全に加え、血圧低下もありドパミンが使用された。治療により全身状態が改善した事から8月末に退院となった。入院経過中に肝機能障害の出現を認めたため、自己抗体を測定。抗核抗体陰

性、抗ミトコンドリア抗体陰性であった。2013年1月にHBs抗原が陰性であったことから、HBc抗体を測定し9.34と高値であった。肝機能検査値は持続高値であったが有意な変動を認めず、HBV再活性化を来たす薬物の使用がない事から、HBs抗原、HBV DNAは測定されずに退院となった。

退院後、再び紹介元の近医に通院となるが、肝機能障害の更なる増悪を認め、再度当院に紹介され2013年10月末に入院。紹介元の医院での検査では、2013年4月に施設入所のため実施したHBs抗原検査が陽性、HBe抗原は陰性であった。当院入院時の検査でHBs抗原陽性、HBe抗体陽性、HBV DNA陽性であったことから、HBV再活性化と診断し、エンテカビル投与を開始した。その後、HBV DNAは徐々に低下し、トランスアミナーゼの改善を認めたが、約半年の経過で、肝の委縮、胸腹水を認め死亡された。できる限り治療歴の遡及調査を行ったが、免疫抑制剤、抗がん剤など明らかなHBV再活性化に関する要因を見いだせなかった。

図4. 89歳女性 臨床経過



C. 研究結果

過去においてHBV再活性化の予防をめざした当院での取り組みを過去に報告し、血液内科入院患者でのHBVマーカーの測定率は向上してきていることが確認された。今回は、2014年7月から院内で開始したHBc抗体測定の検査結果を、依頼した診療科と検査値の面から解析を行った。血液内科、肝臓、糖尿病内科以外に、腎臓内科、耳鼻科、皮膚科の医師よりの依頼が多く見られた。しかし、当院の外科系の診療科では消化器癌を中心に抗がん剤、分子標的製剤を使用しての治療が多くなされているにも関わらず、測定依頼件数が極めて少ないことが明らかとなった。固形癌では、血液疾患と比べてHBV再活性化の頻度が低いと考えられるが、直腸癌での症例報告⁵⁾があり、現時点ではHBVマーカーがいずれか1つでも陽性の場合、HBV DNAのモニタリングは必須の検査であることが提唱されている。当院における今後の課題と考えた。

今年2月の電子カルテ化の機会をとらえ、添付文書にも警告が記載されているHBV再活性化例の報告がある薬剤では、電子カルテ上で当該薬剤の処方時に、ポップアップメニ

ューでHBV関連マーカーの測定を促す警告が出るように準備している。データの二次利用のためのデータウェアハウス (DWH) の利用により、HBVマーカーの測定状況の把握、必要な患者におけるHBV DNA測定と検査値の一括管理を目指すことも今後の課題と考えられた。

また、肝機能障害を認め、HBs抗原が陽性のため紹介となった高齢女性で、過去に当院でHBs抗原が陰性であったことが判明した。臨床経過の中で、HBV再活性化につながる免疫抑制剤、抗がん剤などの使用による診療上のリスクが見いだせない症例であった(図4)。当院の過去のHBs抗原測定系の感度が低かったことも関連していると考えられたが、肝機能障害は経過途中から出現しており、明らかな再活性化の要因なく、HBs抗原が陽転化し、HBV DNAも高値となっていた。この症例を経験して、HBs抗原測定系の高感度化と、HBs抗原を事ある毎に測定することの重要性を認識した。過去のHBs抗原陰性データを信じて、以後のHBs抗原の測定が遅れ、症例の予後に影響を与えた可能性も否定できず、常にHBV感染に対するチェックを怠らない意識をもつ必要があると痛感した。ガイ

ドラインにあるHBV再活性化の高リスク症例ばかりでなく、低リスクを含むすべての対象患者にHBVマーカーを検索しても、HBV再活性化を完全に防ぐことは難しいと感じた。

(文献)

- 1) Umemura T et al. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. Clin Infect Dis 47:e52-56, 2008.
- 2) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編：B型肝炎治療ガイドライン(第2.1版) 2015年5月
- 3) Kusumoto S et al. Reactivation of hepatitis B virus following systemic chemotherapy for malignant lymphoma. Int J Hematol 90:13-23,2009
- 4) Kusumoto S et al. Reactivation of hepatitis B virus following ritukisimab-plus-steroid combination chemotherapy. J Gastroenterol. 46:9-16, 2011
- 5) 野口裕介, 他：Bevacizumab+FOLFIRI療法施行中に発症したHBV既往感染患者における再活性化の1例 . Jpn J Cancer Chemother 40:1561-1563,2013

D . 研究発表

なし。

E . 知的財産権の出願・登録状況

なし。