

# Reactivation of hepatitis B

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/25147">http://hdl.handle.net/2297/25147</a>

## 【総説】

## B型肝炎の再活性化

## Reactivation of hepatitis B

信州大学医学部内科学第二講座

田 中 榮 司

## はじめに

近年、B型肝炎の再活性化の問題が広く注目を集めるようになった。この背景には、医療の進歩に伴いより強力に免疫を抑制する治療薬が悪性腫瘍、膠原病、移植などの領域で用いられるようになったことがある。一方、B型肝炎ウイルス (HBV) 感染インパクトは強く、世界では22億人 (人口の1/3) がHBVに感染したことがあり、この内3億5千万人がキャリアであること、また、日本では2600万人 (人口の1/5) がHBVに感染したことがあり、この内150万人はキャリアであることが推定されている。再活性化の問題はキャリアのみならず既往感染者にも及ぶため、その影響範囲は広い。

臨床的観点から、B型肝炎の再活性化は大きく2つに分けることができる。一つは非活動性キャリアからの再活性化であり、もう一つは既往感染者からの再活性化である。前者の病態は以前より知られており、キャリアからの再活性化に対しては予防策が実践されている。これに対し後者は、最近ようやく一般に認識されるようになった病態であり、これに対する対策は未だ十分とは言えない。HBV既往感染者における再活性化はde novo B型肝炎とも呼ばれており、劇症化しやすく死亡率も高いことから、その対策の確立が急がれている。本稿ではB型肝炎の再活性化について、その病態や対策などについて述べる。<sup>1)</sup>

## 1. B型肝炎ウイルスキャリアの病期

B型肝炎の再活性化を理解する上でHBVキャリアの病期を理解することは不可欠である。このため、表1に最新の病期分類を示した。<sup>2)</sup> この病期分類の新しい点はHBe抗原陰性の慢性肝炎が独立した病期となったこと、回復期でも肝細胞中にHBV cccDNAが残存することが明記されたことである。以下、各病期の要点を述べる。

免疫寛容期ではHBV増殖は活発であるがALT値は正常で、組織学的にも正常か軽度の炎症に留まる。周産期に感染した場合、免疫寛容期は思春期～若年成人まで続く。この時期は基本的に肝病変の進行はなく積極的な治療は行われぬ。

HBe抗原陽性の慢性肝炎では、HBV排除に働く宿主の免疫反応が起り肝炎が惹起される。HBe抗原陽性の慢性肝炎が長期に続くと肝硬変へ進行するが、多くの患者ではHBe抗体へセロコンバージョンし非活動性キャリ

アとなる。

HBe抗原が陰性化またはHBe抗体へセロコンバージョンすると一般的に予後が良いと考えられていた。しかし、最近、逆に予後が悪い病態が報告され重要な病期の一つとして分類されている。このHBe抗原陰性慢性肝炎は、HBe抗原が陰性化してもHBV DNA量が十分低下せず慢性肝炎が持続する場合や、一旦非活動性キャリアとなった後に肝炎が再燃する場合がある。特徴として、HBV DNA量は中等度の範囲で変動し (3.0~8.0 log copies/ml)、間欠的に激しい肝炎を起こす傾向がある。また、この肝炎はHBe抗原非産生変異株により惹起され、肝硬変や肝癌へ進行しやすいことが報告されている。このため、HBe抗体陽性でも積極的に治療を行うことが推奨されている。

非活動性キャリア期ではHBVに対する宿主の免疫が優位になり、HBVの増殖は持続的に低下する。この結果、肝炎は沈静化し肝発癌率も低いので予後は良いと考えられている。しかし、自然経過または宿主免疫能の低下によりB型肝炎の再活性化がみられることがあるので経過観察は必須である。

非活動性キャリアを経過した後、一部ではHBs抗原が陰性化し回復期となる。この時期には肝炎はなく肝発癌率も低いとされている。しかし、高齢者や肝硬変のHBs抗原消失例では肝発癌に対する注意が必要である。また、HBs抗原は陰性化しても肝細胞の核内にcccDNAの形でHBV遺伝子が残存するので、HBVが完全に排除されたことにはならない。

## 2. HBV cccDNA

HBV cccDNA (covalently closed circular DNA) はHBVの複製においてその起点となる分子であり、B型肝炎の再活性化を考える上で極めて重要な要素である。図1はHBVの複製課程を図示したものである。HBV粒子がレ

表1. HBVキャリアの病期とウイルスマーカー

肝炎	血中			肝臓
	DNA	HBe抗原	HBs抗原	cccDNA
免疫寛容期	—	8~11	+	+
慢性肝炎 eAg (+)	持続	6~10	+	+
慢性肝炎 eAg (-)	変動	3~8	—	+
非活動性キャリア	—	<4	—	+
回復期	—	—	—	+

HBV DNA: log copies/ml

セプターを介して肝細胞内に取り込まれると、その遺伝子である不完全二重鎖のHBV DNAが修復され完全二重鎖となり、形態もcccDNAとなる。このcccDNAは核内移動しここにプールされる。HBV cccDNAから転写される2.1と2.4 kbのmRNAからはHBs抗原が翻訳される。一方、3.5 kbのmRNAからはHBc抗原、HBe抗原が翻訳されるとともに、この3.5 kbのRNAはpregenomic RNAにもなる。HBe抗原は血中に分泌される。一方、pregenomic RNAとHBc抗原は一緒にヌクレオキャプシドを形成する。形成されたヌクレオキャプシド内のpregenomic RNAはDNAに逆転写され、さらに不完全2本鎖のDNA遺伝子となる。この逆転写が完了するとHBs抗原を含む脂質二重膜のエンベロープをかぶり完全ウイルス粒子として肝細胞から分泌される。

HBV cccDNAの特徴を整理すると以下の如くである。このcccDNAは非常に安定した分子でDNAaseなどにより破壊されにくい。HBVが感染すると1肝細胞当たり5~50コピーの核内プールが作られる。また、HBV複製の起点であり、これがあればHBVの複製を完了させることが可能である。さらに、cccDNA量はHBVの活動性と相関することが知られている。これらの性質から、複製がなくなってもHBVはcccDNAの形で肝細胞核内に長期間潜伏感染し、免疫抑制状態になるとここからHBVの複製が開始されB型肝炎の再活性化が起こる。

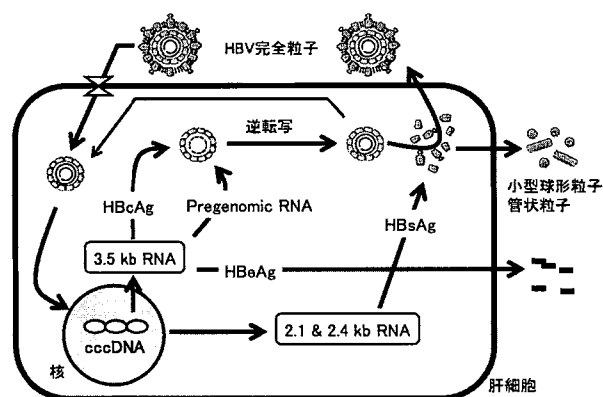


図1. HBVの複製過程

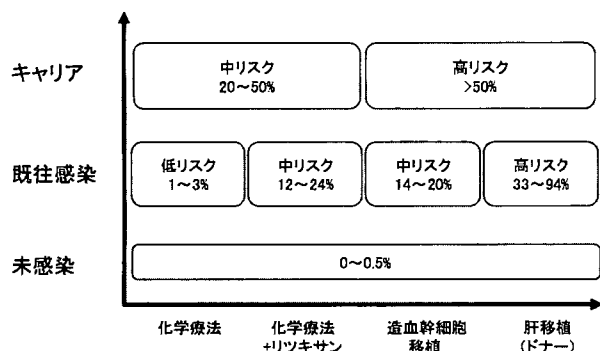


図2. 免疫抑制とHBV再活性化の危険性

### 3. 非活動性キャリアにおける再活性化

HBVキャリアの85~90%は自然経過でウイルスの増殖が低下し非活動性キャリアとなる。非活動性キャリアでは肝炎は沈静化し肝発癌の危険性も低下するので、臨床的には安定した状態となる。しかし、非活動性キャリアになっても、化学療法薬や免疫抑制薬を使用することによりHBVに対する免疫監視能が低下し再増殖が起こる。この再増殖を確認するためのマーカーとしては血中HBV DNA量の測定が有用で、4.0 log copy/ml未満に抑制されていたDNA量が再増殖時にはこれ以上に増加し、しばしば7.0~8.0 log copy/mlまたはこれ以上の高ウイルス量となる。ウイルスの増殖が盛んになった状態で免疫抑制薬や化学療法薬を中止すると、これまで抑制されていた免疫力が回復し強いウイルス排除反応、すなわち肝炎の再活性化が起こる。再活性化したB型肝炎は重症になることもまれではなく、劇症化し死亡することも少なくない。このため、キャリアで化学療法薬や免疫抑制薬を使用する場合は再活性化に対する注意が必要であり、最近では積極的に予防が行われるようになった。

図2に、HBVの感染状態と免疫抑制の程度からみたB型肝炎再活性化の危険性を示した。キャリアでは、免疫抑制の程度が比較的弱くても20~50%に再活性化が起こり、造血幹細胞移植や肝移植ではさらに危険性が高いことが分かる。表2は悪性腫瘍の化学療法に伴う再活性化を、また、表3は膠原病などの免疫抑制療法に伴う再活性化の報告をまとめたものである。B型肝炎再活性化の原因となる基礎疾患は多様であり、また使用される薬物も多岐にわたることがわかる。悪性疾患の中で報告が多いのが悪性リンパ腫と乳癌である。これには、これらの疾患が多いことと治療薬の特殊性が関連していると思われる。免疫抑制薬としてはグルココルチコイドの使用頻度が高く、これによる再活性化の報告は古くからなされ

表2. 悪性腫瘍の化学療法に伴うB型肝炎再活性化の報告

疾患名	治療薬
悪性リンパ腫	rituximab + CHOP
乳がん	anthracycline, 他
多発性骨髄腫	thalidomide
神経膠腫	temozolomide
膀胱癌	methotrexate, 他
膵癌	cisplatin + gemcitabine
非小細胞肺癌	etoposide + gemcitabine
その他	

表3. 膠原病の治療に伴うB型肝炎再活性化の報告

疾患名	治療薬
膠原病一般	グルココルチコイド
リウマチ	methotrexate
	etanercept
	infiximab
クローン病	infiximab

ている。また、最近ではTNF $\alpha$ 阻害薬などの分子標的薬による再活性化の報告が増加している。

4. 非活動性キャリアにおける再活性化対策

アメリカ肝臓学会が2007年に発表したB型慢性肝炎のガイドラインの中に、化学療法・免疫抑制療法に伴うB型肝炎再活性化対策がある(図3)<sup>2)</sup>。対策としては核酸アナログ薬の予防投与が基本であり、化学療法・免疫抑制療法開始前より投与を開始する。核酸アナログ薬は化学療法・免疫抑制療法中は継続して投与する必要がある。治療が終了しても直ぐには中止しない。中止時期は治療開始前のウイルス量により異なっており、血中HBV DNA量が4.0 log copy/mlより少なければ化学療法・免疫抑制療法終了後6ヶ月で核酸アナログ薬を中止する。一方、ウイルス量が4.0 log copy/mlより多ければ通常の慢性B型肝炎の治療に準じて治療を継続する必要がある。使用薬剤は治療期間が12ヶ月以内と予測される場合はラミブジンまたはテルビブジン(日本では未承認)が勧められている。治療期間が12ヶ月以上と予測される場合は変異が起こりにくいエンテカビルまたはアデフォビルの使用が望ましい。インターフェロンは骨髄抑制の副作用があるため使用しない。

最近Saabら<sup>3)</sup>はDecision Analysis Modelを用いて、HBVキャリアの悪性リンパ腫の患者に対してラミブジンを予防的に内服させることは費用対効果が良いことを報告した。さらに、ラミブジン投与群では原疾患による死亡数も減少することが予測されている。これは、ラミブジン投与によりB型肝炎の再活性化が起こらなければ、抗腫瘍薬の休薬による原疾患加療の中断がないためと考えられている。Hsuら<sup>4)</sup>は非ホジキンリンパ腫の患者を対象として、ラミブジンを予防的に使用した場合と肝炎発症後の治療に使用した場合を前向きに比較検討した。この結果、ラミブジンの予防投与はB型肝炎の再活性化の頻度や重症度を有意に低下させることを報告した。この様に、HBVキャリアにおける再活性化対策として核酸アナログ薬の予防投与が有用であり、これらの成績を基に対策が立てられた。

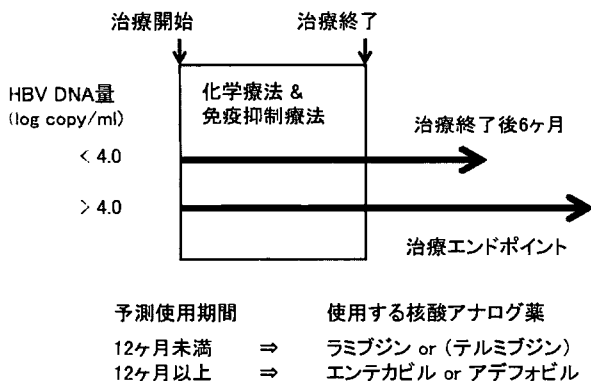


図3. 非活動性キャリアにおけるB型肝炎再活性化の対策(文献2から改変)

5. De novo B型肝炎

HBs抗原陰性でHBc抗体and/or HBs抗体陽性者、すなわちHBVの既往感染者は本邦の人口の約20%を占める。以前は、既往感染状態になるとHBVは宿主から完全に排除されていると考えられていた。しかし、その後の検討で、HBV遺伝子がcccDNAの形で核内に残存しごく低レベルで複製していることが明らかになった。HBVに感染すると、非特異的な自然免疫に引き続きウイルス特異的な免疫反応が起こる。この時、細胞障害性T細胞(CTL)による細胞性免疫がウイルス排除に重要な役割を果たしている。この細胞性免疫反応は急性肝炎治癒後、年単位で持続する。これは、肝細胞内で感染性のあるウイルスの産生が持続していることを示すが、CTLの働きにより血液中へのウイルスの放出は極めて少量に抑えられている。これがHBs抗原陰性で既感染とされる場合の感染状態である。

宿主の免疫能が低下し特異的CTLがウイルスの増殖をコントロールできない状態になると、HBVの増殖が盛んになりB型肝炎が再燃する。この状態がde novo B型肝炎である(図4)。化学療法後のde novo B型肝炎の報告は、1975年のWandsら<sup>5)</sup>によるものが最初と思われる。しかし、その当時はHBVの潜伏感染に関する知識に乏しく、その臨床的意義は不明であった。1991年、Lokら<sup>6)</sup>は化学療法を受けた悪性リンパ腫患者についてB型肝炎の再活性化を前向きに調査した。この結果、HBVキャリアでの再活性化は高頻度であったが、de novo B型肝炎の発症は2%程度とまれであった。これに対し、血液疾患に伴い同種骨髄移植を施行した症例ではde novo B型肝炎の発症は14-50%と比較的高率であることが報告されている。この両者の頻度の差は、おそらく免疫抑制の程度が骨髄移植では通常の化学療法よりも強いためと考えられる(図2)。

1998年、Uemotoら<sup>7)</sup>は生体肝移植症例におけるde novo B型肝炎を検討し、ドナーがHBVの既往感染の場合、移植後94%(15/16)のレシピエントにde novo B型肝炎を発症したことを報告した。さらに、この報告ではドナー肝のHBVとレシピエントから分離されたHBVの塩基配列が一致することを確認し、レシピエントのHBVがドナー由来であることを証明した。その後、肝

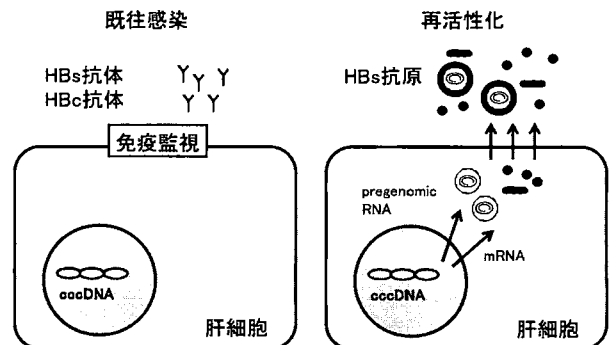


図4. HBVの既往感染と再活性化

移植症後のde novo B型肝炎に関する報告は多く、その特徴をまとめると以下ようになる。発症時期は移植後しばらく経過してからであり、中央値は12ヶ月と長い。ドナーが既往感染者の場合の感染率は高く、33~96%と報告されている。肝炎を発症するとHBVは高率に持続感染化する。肝炎の重症度は症例により大きく異なり予測は困難である。レシピエントがHBs抗体陽性でも感染は成立する。しかし、HBIGまたはHBワクチンでHBs抗体価を保つことにより予防可能である。

近年、de novo B型肝炎が肝臓の専門家だけでなく血液の専門家の間でも注目を浴びるようになった。その理由は、悪性リンパ腫の治療に抗CD20抗体であるリツキシマブが使用されるようになったためである。リツキシマブの使用で悪性リンパ腫の治療成績は大きく改善したがB型肝炎再活性化の頻度も高くなった。リツキシマブの使用によってde novo B型肝炎を発症した症例がDerviteら<sup>9)</sup>により2001年に初めて1例報告として発表された。すなわち、HBs抗原陰性、HBs抗体陽性の患者がリツキシマブを含む化学療法施行後にHBs抗原とHBV DNAが陽性となり劇症肝不全を起こして死亡したという症例である。その後もリツキシマブ使用と関連したde novo B型肝炎が報告例され注目を集めた。

香港のHuiら<sup>9)</sup>は、悪性リンパ腫の治療を受けた244名を対象に前向きコホートでde novo B型肝炎、劇症肝不全の発症率およびそれらの危険因子を検討した。彼らの報告では244例中8例(3.3%)でde novo B型肝炎を発症しており、その内3例で劇症肝不全を発症し1例が死亡した。De novo B型肝炎発症の危険因子はリツキシマブとステロイドの併用であった。さらに、de novo B型肝炎の発症は劇症肝不全を引き起こす唯一の危険因子であった。香港のYeoら<sup>10)</sup>も104例の悪性リンパ腫症例を対象にde novo B型肝炎の発症を検討した。HBs抗原陰性でHBc抗体陽性の既往感染者が104例中46例あり、この46例中R-CHOP療法を受けた21例では4例(24%)でde novo B型肝炎を発症したのに対し、CHOP療法を受けた25例ではde novo B型肝炎の発症はなかった(P=0.015)。これらの成績から、リツキシマブの使用が有意にde novo B型肝炎の発症に関連していることは明らかである。

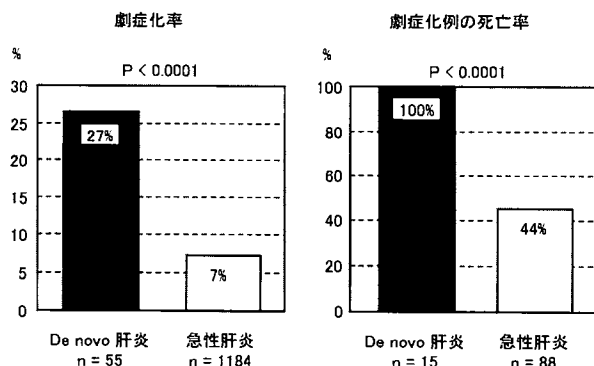


図5. De Novo B型肝炎の劇症化率と劇症化した場合の死亡率

## 6. 本邦でのde novo B型肝炎の実態調査

本邦ではde novo B型肝炎のまとまった疫学的なデータがなかったため、平成17年度の厚生労働省研究班(熊田博光班長)で全国調査を行った。<sup>11)</sup> この調査では、5年間に新たにHBs抗原陽性になった患者として、B型急性肝炎1184例とde novo B型肝炎55例(4.4%)が登録された。劇症化率はde novo肝炎で27%、急性肝炎で7%であり、de novo肝炎で有意に高い傾向がみられた(図5)。また、劇症化例の死亡率はde novo肝炎で100%、急性肝炎で44%であり、これもde novo肝炎で有意に高い傾向がみられた。すなわち、これらの成績は、一旦de novo B型肝炎を発症して劇症化すると救命は非常に困難であることを示す。さらに、肝炎発症後に核酸アナログ薬を投与しても劇症化が回避できないことが分かり、早期の核酸アナログ薬投与の重要性が示された。

De novo B型肝炎が重症化しやすい要因はいくつか考えられる。第一は、通常のB型急性肝炎と比較して年齢が高いことである(中央値:63歳 vs. 33歳, P<0.001)。約30歳の差があり、明らかにde novo肝炎患者で不利である。第二は基礎疾患の有無であり、de novo肝炎患者の多くは背景に重篤な疾患を持ち、肝炎発症前から全身状態が不良である。第三は、すでに数々の治療が行われており、薬物性肝障害などの他の肝障害を起こす要因があることから、肝炎を発症してもde novo B型肝炎と認識されずに対応が遅れることが多いことが挙げられる。

## 7. De novo B型肝炎の対策

表4に、非活動性キャリアからの再活性化とDe novo B型肝炎を合わせ、現在実施または検討されているB型肝炎再活性化対策を整理した。1から3の対策はいずれもde novo B型肝炎の予防に有効である。

表4. B型肝炎の再活性化対策

1. HBIGやHBワクチンによるHBs抗体価の維持。
2. 核酸アナログ薬の予防投与。
3. 血中HBV DNAの定期検査による早期発見。

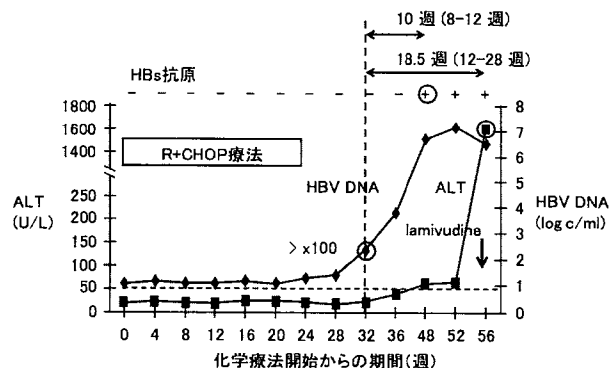


図6. 化学療法とde novo B型肝炎の発症(文献9から改変)

HBIGやHBワクチンによるHBs抗体価の維持は移植後のde novo B型肝炎の予防に用いられている。具体的には肝移植時からHBIG投与を行いHBs抗体価を維持する方法である。通常、その後の経過でワクチンを併用しHBs抗体価を維持する。信州大学での検討では90%以上の症例で、最終的にHBワクチンのみでHBs抗体価の維持が可能になっている。

核酸アナログ薬の予防投与はde novo B型肝炎の予防に有効であることが予測されている。また、同薬は副作用が少なく経口薬であることから使いやすい薬物である。しかし、最大の問題点は薬価が高いこととde novo B型肝炎の予防に保険適応がないことである。今後、核酸アナログ薬の予防投与が認可されるには解決すべき課題は多い。その中で、de novo B型肝炎を発症しやすい条件をさらに詳細に解明し、費用対効果を向上させることが特に重要と考えられる。

De novo B型肝炎発症予防のため全例に核酸アナログ薬の予防投与を行うことは効率が悪い。このため、定期的に血液検査をおこないHBVの再増殖がみられた時点で核酸アナログ薬を投与する方法が提案されている。この方法の基になった研究がHuiら<sup>9)</sup>の報告である。彼らはde novo肝炎患者を詳細に検討した結果、臨床経過を図6に示すようにまとめた。化学療法終了後、再活性化する症例ではまずHBV DNAが血中で陽性となり、それから中央値で10週後にHBs抗原が陽転化する。さらにそれから中央値で8週後にALT値が上昇して肝炎が再燃する。従って、血中HBV DNA量を注意深く経過観察し、前値の100倍に増加したら核酸アナログ薬の内服を開始する予防策を提案をした。ただし、Liuら<sup>12)</sup>は核酸アナログ薬を予防的に内服させた方が費用の面で効果的ではないかと反論している。

日本でのDe novo B型肝炎に対する対策は厚生労働省の班会議を中心に進められている。鹿児島大学の坪内教授を中心として作られた「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」は日本で最初の指針である。<sup>13)</sup> このガイドラインの要点は血中HBV DNAを免疫抑制・化学療法終了後少なくとも12ヶ月間、毎月測定し、HBVの再増殖がみられた時点で核酸アナログ薬を投与する方法である。また、この対策を前向きコホートで検証する研究が名古屋市大の楠本先生を中心としたグループなどで行われており、血中HBV DNAをモニターする方法の有効性が確認されつつある。

## おわりに

以上、B型肝炎の再活性化について述べた。医療の進歩に伴い、今後も新しい免疫抑制薬や化学療法薬が開発され、さらにこれらの薬剤を使用する機会も増えると予測される。De novo B型肝炎に対する対策はその検討が開始されたばかりで、現状では十分とは言えない。この

肝炎を無くすためには、今後さらなる基礎および臨床研究が必要である。

## 文 献

- 1) Tanaka E, Umemura T. History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the World. *Clin J Gastroenterol* 2008; 1: 83-6.
- 2) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45: 1056-75.
- 3) Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: a decision analysis model. *Hepatology* 2007; 46: 1049-56.
- 4) Hsu C, Hsiung CA, Su IJ, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology* 2008; 47: 844-53.
- 5) Wands JR, Chura CM, Roll FJ, Maddrey WC. Serial studies of hepatitis-associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105-12.
- 6) Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-8.
- 7) Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65: 494-9.
- 8) Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001; 344: 68-9.
- 9) Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006; 131: 59-68.
- 10) Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-11.
- 11) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis* 2008; 47: e52-6.
- 12) Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Kinetics of hepatitis B virus reactivation after chemotherapy: more questions than answers. *Gastroenterology* 2006; 131: 1656; author reply -7.
- 13) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, et al. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 — 厚生省「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 —. *肝臓* 2009; 50: 38-42.