

# 悪性疾患に対する化学療法・免疫抑制療法による B 型肝炎再活性化について

(文責: 消化器内科 高橋健)

肝炎・肝硬変・肝細胞癌などの原因となる HBV 感染は世界で最も感染者数の多いウイルス感染症のひとつです。通常の B 型肝炎の場合、その診断・予防・治療法は現在ほぼ確立しているといえます。しかし、近年、各種の悪性疾患に対して強力な化学療法・免疫抑制療法を行う機会が増え、これらの治療により非活動性の HBV 感染者からウイルス再活性化が生じる「B 型肝炎再活性化」という新たな問題が生じてきました。重要な点は、HBV 再活性化は非活動性のキャリアーからのみでなく、従来ウイルスが体内から排除された治癒状態にあると考えられていた既感染感染者からも生じる (*de novo* 肝炎と呼ぶ) ことで、この分野はウイルス肝炎の一つのトピックとなっています。

ところで、読者のみなさんは、「キャリアー」と「既往感染」の違いをしっかりと理解しておられるでしょうか。両者の区別には「HBs 抗原」、「HBs 抗体」、「HBc 抗体」などのウイルスマーカーが用いられます。HBs 抗原陽性者がキャリアーです。次に、HBs 抗原陰性で(すなわち、キャリアーでない)、HBc 抗体と HBs 抗体のうち少なくとも一方が陽性の場合を既感染といいます。我が国においては人口の約 1%(100 人に一人)がキャリアーですが、既感染者はキャリアーよりも圧倒的に数が多く、驚くべきことに約 10–20%(5~10 人に一人)にも及ぶと考えられています。このことは、B 型肝炎再活性化が既往感染者からも発症しうることと併せ、見逃すことのできない事実です。

再活性化のリスクは、HBV の感染状態と治療による免疫抑制効果の強さに規定され、感染状態の点では、当然キャリアのほうの方が既往感染者よりリスクが高くなります。一方の免疫抑制効果は、血液領域の悪性疾患治療で特に強いことが知られ、造血幹細胞移植の場合、キャリアからの再活性化は 50%以上にも及び、既往感染者の再活性化も 14~20%の頻度と報告されています。また、リツキシマブまたはフルダラビンを使用する化学療法においても再活性化のリスクが高く、キャリアで 20~50%、既往感染者では 12~23%程度とされています。次に、血液疾患以外の通常の化学療法でも再活性化は生じ、非活動性キャリアからの再活性化の頻度は比較的高いものの、既往感染者からの再活性化は 1~3%程度と報告され、血液疾患の場合と比べ再活性化のリスクは低くなります。化学療法の内容としては、ステロイドやアンソロサイクリン系抗腫瘍薬を含む化学療法で再活性化が比較的多くみられるとされています。

具体的な対応策について述べます。化学療法・免疫抑制療法を施行する際は、肝機能異常の有無に関わらず、全例 HBs 抗原を測定します。HBs 抗原陽性のキャリアと判明すれば、核酸アナログ製剤(バラクルード)の予防内服の適応です。HBs 抗原陰性の場合、HBc 抗体と HBs 抗体を測定し、既往感染者か否かを調べます。既往感染であれば、HBV DNA 量を測定し(リアルタイム PCR 法)、HBV DNA が PCR 定量限界以上の場合、キャリアと同様に、核酸アナログ製剤の予防内服を開始します。既往感染だが HBV DNA が PCR 定量限界以下の場合には経過観察とし、定期的に HBV DNA 量測定を反復し(1~3 か月に一度が目安)、PCR 定量限界を上回った時点で核酸アナログ製剤の予防内服を開始します。核酸アナログ製剤の終了時期の見極めも重要ですが、各症例によって個別に判断すべき点も多く、現実的には、上記のスクリーニング検査により核酸アナログ製剤投与が必要と判断された時点で肝臓専門医との併診とするのが妥当と考えます。

以上、悪性疾患に対する化学療法・免疫抑制療法による B 型肝炎再活性化について概説しました。B 型肝炎は C 型肝炎と比べ、ウイルス学的な理解が難しく、臨床像も多彩なため、肝臓専門医以外の医師にとってはどうしても苦手意識があることと思います。この記事を通じて肝臓専門医のみならず悪性疾患診療に関わる全ての医師が B 型肝炎再活性化の概念・頻度・対応策について理解し、また、少しでも興味を持ってもらえれば幸いです。