

第6章 B型肝炎

問題

B型肝炎(HBs抗原陽性)の患者さんが受診されました。患者さんへの説明として、以下の回答が適切かどうか判断しなさい。

- a) 肝機能が正常なキャリアであれば、治療は必要ないので定期受診は必要ありません。
- b) B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療は、ALTが31U/ml以上で、ウイルス量(HBV-DNA)が多い方が対象です。
- c) 抗ウイルス薬(核酸アナログ製剤)を内服すると、B型肝炎ウイルスを排除することができます。
- d) 抗ウイルス治療により肝がんリスクは減少します。
- e) ステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤を投与される際には、肝炎増悪のリスクがあるため、必ず主治医にB型肝炎であることを伝えましょう。

回答・解説

a) 間違い

HBs抗原陽性とは、B型肝炎ウイルス(HBV)に持続感染している状態を意味します。これらの患者の多くは、ALT 30U/ml以下でHBe抗原陰性、HBV-DNA低値の非活動性キャリアの状態です。抗ウイルス治療の対象ではありませんが、HBV-DNAが高値となり、ALT31U/ml以上に上昇し、慢性肝炎に移行することもあるため、定期的な受診(経過観察)が必要です。(文献1、図2)。また、リスクは低いものの、肝がん発症のリスクもあります。

b) 正解

現在の日本肝臓学会のガイドラインではHBV持続感染者における抗ウイルス治療の対象は、慢性肝炎ではALT 31U/ml以上かつHBV-DNA 3.3LogIU/ml以上とされています。なお、肝硬変では発がんリスクが高いため、ALT値に関わらず、HBV-DNAが陽性であれば抗ウイルス治療の対象となります(文献1、図3)。

c) 間違い

HBVはDNAウイルスであり、一度感染すると人間の肝細胞の核の中にDNAの組み込みが行われるため、ウイルスを完全に排除することはできません。治療では治療薬(核酸アナログ製剤)を内服することで、ウイルスの増殖が抑制されるため、血液検査ではHBV-DNAが検出されなくなりますが、ウイルスが完全に排除されるわけではありません。

d) 正解

B型肝炎ではウイルス量(HBV-DNA量)が多いと発がんのリスクが高くなるため、高ウイルス量が治療の適応となります。そして、抗ウイルス治療(核酸アナログ製剤内服)により、HBV-DNA量が低下すると、発がん率は低下することが知られています。しかし、発がんのリスクはあるため、治療中も定期的な画像検査を行うことが必要です。(文献2)。

e) 正解

B型肝炎ではステロイドや免疫抑制剤、抗がん剤(分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬を含む)などの投与により患者の免疫力が低下するとウイルスが再増殖することがあり、これを再活性化といいます。再活性化から肝炎を発症することがあり、放置すると重篤な状態になるため、適切な対応が必要です。よって医療機関を受診する際には、HBV陽性であることを伝えるよう指導することは正解となります。

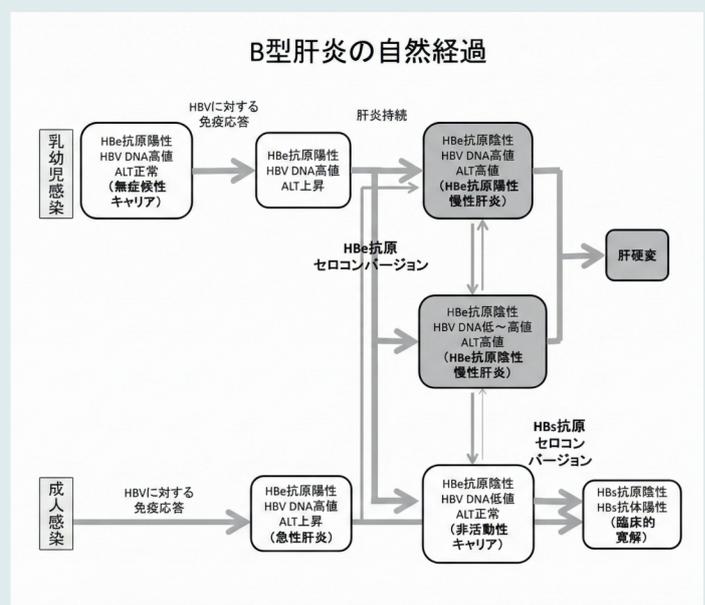
肝Coに必要な知識

◆ B型肝炎の自然経過

乳幼児期にHBV感染すると、ほとんどの症例で、持続感染(キャリア)となります。80~90%の症例は免疫応答によりウイルスの増殖が少なくなり、HBe抗原陰性でALTが正常な非活動性キャリアに移行しますが、残りの10~20%の症例はHBe抗原が陽性のままで、ウイルス量が多く、ALT高値の慢性肝炎の状態となります。慢性肝炎からは肝硬変と進行することがあり、肝癌発がんのリスクが高まります。また、HBe抗原陰性の状態になっても、経過観察中に、肝がんを発症することや、ウイルス増殖が活発となり、肝炎を発症(HBe抗原陰性慢性肝炎)することがあります(文献1,2)。したがって、非活動性キャリアであっても定期的な経過観察が必要です。

なお、非活動性キャリアは、1年以上の観察期間のうち3回以上の血液検査において、HBe抗原陰性、ALT値30U/L以下、HBVDNA量3.3LogIU/mL未満の3条件すべてを満たす症例と定義されています。

一方、成人でHBVに感染すると、急性肝炎を発症し、ほとんどの症例で治癒(臨床的寛解)します。しかし、一部の症例では持続感染(キャリア)することもあり、注意が必要です。



(文献1より引用)



B型肝炎の検査

HBVに現在感染しているかどうかはHBs抗原を測定します。HBs抗原が陽性であれば、現感染(キャリア)です。HBs抗原陽性の患者さんが来院されたら、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNAを測定し、現在の状態がセロコンバージョン後の非活動性キャリア化か活動期の慢性肝炎の状態か判断します。また、肝障害の指標となるAST,ALTの測定や腹部エコー検査、CT検査などで病態を確認し、現在の病状を診断、治療の適否を判断します。

特にHBV-DNA量(ウイルス量)が多いと肝硬変や肝がんのリスクが高くなることから(文献3)、治療の指標として重要です。必ず測定が必要です。また、治療中はHBV-DNAを定期的にモニタリングすることで、抗ウイルス薬によりウイルスの増殖が抑制できているか判断します。

後述する再活性について対策する際には過去の感染も確認が必要となり、HBs抗原だけでなく、HBs抗体、HBc抗体も測定します。

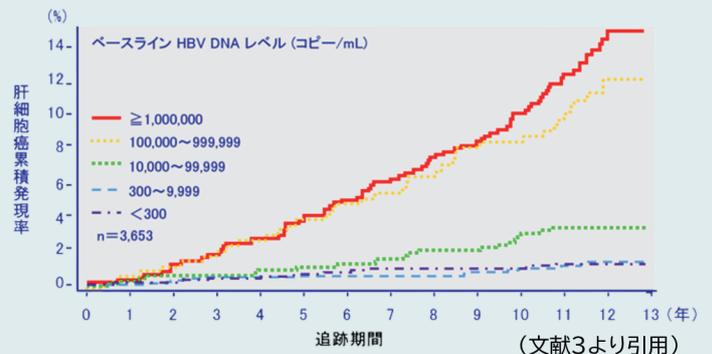
B型肝炎に関するウイルスマーカーの意義

HBs抗原	HBVに感染状態であることを意味する。
HBs抗体	HBVの感染の既往(多くはHbc抗体も陽性)もしくはHBVワクチン接種後を意味する。
HBc抗体	HBVに感染している、もしくはHBVの既往感染を意味する。急性肝炎時にはIgM型HBc抗体が高抗体価を示し、急性肝炎の判別に有用である。
HBe抗原	HBVの増殖力が強いことを意味する。
HBe抗体	HBVの増殖力が低下したことを意味する。
HBV-DNA	血中ウイルス量を反映し、活動性の指標となる。

(執筆者作成)

HBV-DNA量と肝硬変進行率・肝細胞がん発現率

REVEAL-HBV Study	HBV-DNA		
	4-5 log copies/ml	5-6 log copies/ml	> 6 log copies/ml
LC進行リスク比	2.5倍	5.6倍	6.5倍
HCC発生リスク比	2.3倍	6.6倍	6.1倍



(文献3より引用)



B型肝炎の治療について

B型肝炎に対する治療にはインターフェロン治療と核酸アナログ製剤内服治療があります。

抗ウイルス治療の対象は、慢性肝炎ではALT ≥ 31 U/LかつHBV-DNA ≥ 3.3 logIU/L、肝硬変ではALT値に関係なくHBV-DNAが陽性であれば治療適応と日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドラインに記載されています。

現在の主な治療は核酸アナログ製剤内服治療です。核酸アナログ製剤にはエンテカビルとテノフォビルがありますが、いずれも、ウイルスの増殖を抑える薬剤です。副作用はほとんどありません。ウイルスが完全に排除されるわけではないので、基本的には内服を一生継続する必要があります。内服治療によりウイルスの増殖が抑えられると、肝がん発がんのリスクが低下することが報告されています(文献4)。発がんのリスクが完全になくなるわけではありません。

一方、インターフェロン治療は治療終了後のHBe抗原セロコンバージョンやHBs抗原量の低下・消失を期待し選択されます。

B型肝炎における治療対象

	ALT	HBV DNA 量
慢性肝炎 *1 *2 *3	≥ 31 U/L	$\geq 2,000$ IU/mL (≥ 3.3 LogIU/mL)
肝硬変	-	陽性

(文献1より引用)



B型肝炎再活性化について

HBV感染患者において免疫抑制・化学療法などによりHBVが再増殖することをHBV再活性化といます。HBV再活性化には、キャリア(HBs抗原陽性)からの再活性化と既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性)からの再活性化があり、既往感染者からの再活性化による肝炎は、「de novo B型肝炎」と称されます。HBV再活性化による肝炎は重症化しやすいだけでなく、肝炎の発症により原疾患の治療を困難にさせるため、発症そのものを阻止することが重要で、適切な対応をとることが求められています。HBV-DNAの増殖を認めても、早期に核酸アナログ製剤を予防投与することで肝炎の発症は防ぐことができます。

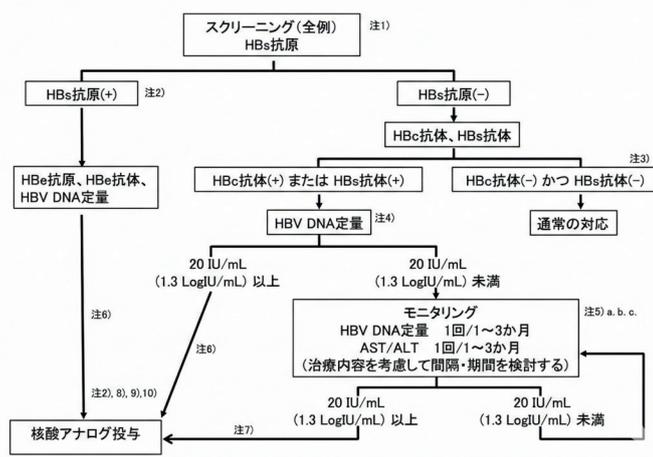
図のように、HBV再活性化対策としては免疫抑制剤や化学療法薬投与前の適切な感染のスクリーニング(HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体測定)の実施と適切なHBV-DNAのモニタリング検査を実施することが重要です。一般的に現感染(キャリア)では既往感染より再活性化のリスクが高く、薬剤によりリスクの頻度が異なることも報告されています。該当する薬剤として、免疫抑制薬、副腎皮質ステロイド薬、抗腫瘍薬、抗リウマチ薬、抗ウイルス薬などが挙げられます。再活性化の注意が必要な薬剤については、下記の日本肝臓学会(編)B型肝炎治療ガイドライン(文献1)や各薬剤の添付文書を参照してください。

【添付文書】B型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤

https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_document-4_v3.pdf



資料3 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



(文献1より引用)



肝Coの対応ポイント

- ◆ 長期にわたりお薬を飲み続ける必要があるため、生活スタイルを伺いながら、無理のない内服方法を一緒に考えていけると良いですね。
- ◆ 訴訟について相談があった場合は、専門の相談窓口をご紹介しますことで、患者さんがより安心して相談できる環境をつくれます。
- ◆ HBVキャリアの方には一般的な感染のリスクを説明するとともに、「年に1~2回の定期検査が必要です。」とお話ししておくことで安心につながります。またHBV再活性化予防についてもお伝えしておきましょう。

参考文献

1. 日本肝臓学会(編)B型肝炎治療ガイドライン(第4版)2022年6月
2. 肝炎情報センターホームページそれぞれの肝臓病について-B型肝炎
https://www.kanen.jihs.go.jp/cont/010/b_gata.html
3. Chen, CJ et al. JAMA 2006; 295: 65-73
4. Hosaka T, et al. Hepatology 2013; 58: 98-1107