

消化器疾患診療の最前線

2. B型肝炎治療の現況と再活性化対策

札幌厚生病院
第3消化器内科(肝臓科)

主任部長 髭 修平

はじめに

わが国の慢性肝疾患の最大の原因は肝炎ウイルスであり、大部分がB型肝炎ウイルス (HBV) あるいはC型肝炎ウイルス (HCV) による。C型肝炎は、インターフェロンフリーの直接作用型抗ウイルス薬 (direct acting antiviral: DAA) 製剤の開発によりHCV撲滅を視野に入れることも現実的となった。しかし、B型肝炎では、抗ウイルス治療成績の向上が見られる一方で、新たな課題も明らかとなってきた。本稿では、B型肝炎治療に関する最近の話題を概説する。

1. B型肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩

B型肝炎における抗HBV治療薬は、核酸アナログ製剤とインターフェロン製剤に大別される。

1) 核酸アナログ製剤

わが国では、2000年にラミブジン (Lam)、2004年にアデホビル (ADV)、2006年にエンテカビル

(ETV)、2014年にテノホビル (TDF) が上梓されてきた。

これらの薬剤における最大の臨床的問題点は、薬剤耐性ウイルスの出現によるHBVの再上昇 (viral breakthrough)、および、肝炎再燃 (breakthrough hepatitis) であるが、ETVやTDFの薬剤耐性出現率は低く、HBVの長期抑制自体は容易になってきた¹⁾。

当科における核酸アナログ製剤投与開始後の成績を、投与開始後のHBV DNA量 $<2.6 \log_{10}$ copies/mlへの低下率として示す (図1)。ラミブジンでは、治療開始後の薬剤耐性例が増加するため、開始2年後の43%をピークに、長期投与では低下傾向となる。これらの症例に対してはアデホビルの追加併用が基本であるが、併用後のHBV低下率は漸増し、併用後3年で85%前後の症例で $2.6 \log$ 未満への抑制を認めている。現在の第一選択薬であるエンテカビル投与例においては、治療開始1年で90%以上が $2.6 \log$ 未満へのHBV低下を示し、その後も高率に維持されている²⁾。2014年に導入されたテノホビルの国内長期投与例の成績は報告されていないが、エンテカビルと同様の抗HBV効果、低い耐性出現率が見込まれている。

2) インターフェロン製剤

2011年から、B型肝炎に対してもペグ-インターフェロン (PEG-IFN) の使用が可能となった。従来のIFN製剤における対象や投与可能期間が拡大し、HBe抗原、HBe抗体いずれの陽性例に対しても48週間の投与が可能となった。主に若年のHBe抗原陽性例に対するseroconversionを目的とした投与や、核酸アナログ製剤投与中の症例の治療終了を目指したシーケエンシャル療法として使用されることが多い。HBs抗原陰性化例はIFN既治療

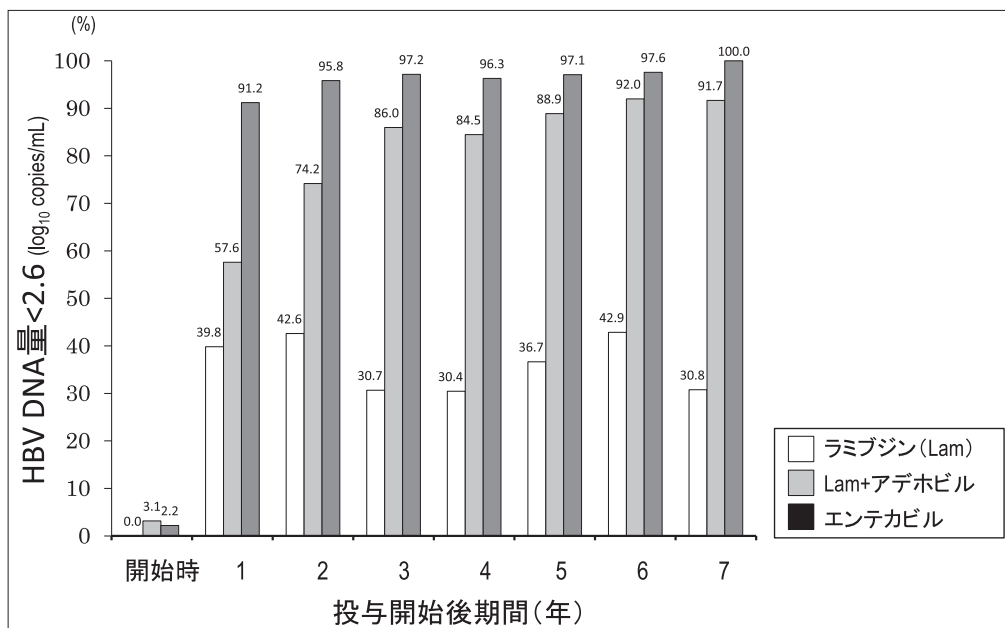


図1 当科における核酸アナログ製剤投与開始後HBV DNA低下率
HBV DNA量が $2.6 \log_{10}$ copies/ml未満に減少した症例の割合を示す。

例に多いとも報告され、感染肝細胞の排除においては核酸アナログ製剤と異なる意義を有する。

3) 核酸アナログ製剤の長期投与と安全性

核酸アナログ製剤は比較的安全性の高い薬剤で、多くの症例において明らかな有害事象は認めない。しかし、長期にわたり投与を継続される例も少なくはないため、長期投与の安全性に留意が必要である。なかでも、腎機能の低下は、特に、アデホビル、テノホビルの投与例で要注意である。当科におけるETV投与例とLam+ADV併用例の治療開始後のeGFRの年次推移では、ADV使用例におけるeGFRの低下が著しい(図2)。投与開始3年以降は、ADVの隔日投与などの減量処置で腎障害の悪化が抑制されているものの、低値で持続している。

この他にも、低リン血症、Fanconi症候群の出現にも注意する必要がある。妊婦に対する安全性については、TDFは比較的安全性が高いとされている。

4) B型肝炎治療のガイドライン

わが国におけるB型肝炎治療に関連したガイドラインは以下の2つが中心となっている。治療内容の向上に伴い、それぞれ改訂が進められている。

i) 日本肝臓学会によるB型肝炎治療ガイドライン(平成26年6月に第2版が公開)

http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HBV_GL_ver2.201406.pdf

ii) 厚労省研究班(ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究:熊田博光班長)によるB型・C型慢性肝炎・肝硬変治療ガイドライン2014

2. 核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果

核酸アナログ製剤投与によりHBVを持続的に抑制することが可能となり、肝発癌の抑制効果も明らかにされてきている。肝発癌抑制効果は肝硬変症例では明らかで、Matsumotoら³⁾は、Lam投与肝硬変例からの肝発癌が、非投与例の2.5%/年に対して0.4%/年と有意に低下したと報告し、Hosakaら⁴⁾は、ETV投与肝硬変例の累積5年発癌率は、無治療肝硬変例の38.9%に対し7.0%に抑制されると報告している。

3. B型肝炎の再活性化をめぐって

1) B型肝炎の再活性化

HBV感染者において免疫抑制・化学療法などによりHBVが増殖することをHBV再活性化と称するが、近年の新規治療が関与してリスクが高まり、注意喚起されている。このHBV再活性化は、HBs抗原陽性のキャリア状態からの再活性化と、HBs抗体またはHbc抗体陽性者からの再活性化に分類される。後者は「de novo肝炎」と称され、感染既往と思われていた状態からの変化であるため、全く検査がされない状況で致命的な重症肝障害をきたして初めて気付く例もあり、ガイドラインの策定など対策が打ち出されている。

2) 「de novo肝炎」の機序

これまで、HBs抗体、Hbc抗体の陽性者は、HBVに対する中和抗体を有し免疫を獲得したものと考えられてきた。ところが、「HBV感染既往」例の肝内にはHBVが残存していることが明らかとなった。通常免疫状態が保持された状態では、HBVは体内に保有しているHBs抗体により肝内に閉じ込められているが、免疫が抑制されるとHBVが増殖する可能性が生ずる。

3) 再活性化を惹起する薬物

これまでにHBV再活性化を起こしうる薬剤として副腎皮質ステロイド(特にパルス療法)や抗がん剤などが知られていたが、近年開発された新規薬剤において高リスクのものもある。その中で、非ホジキンリンパ腫の治療に用いられる抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)投与例においては高い再活性化の可能性が指摘されている。

また、リウマチ性疾患の免疫抑制療法として使用される合成抗リウマチ薬(メトトレキサートなど)、免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロホスファミドなど)、全ての生物学的抗リウマチ製剤なども対象となる。

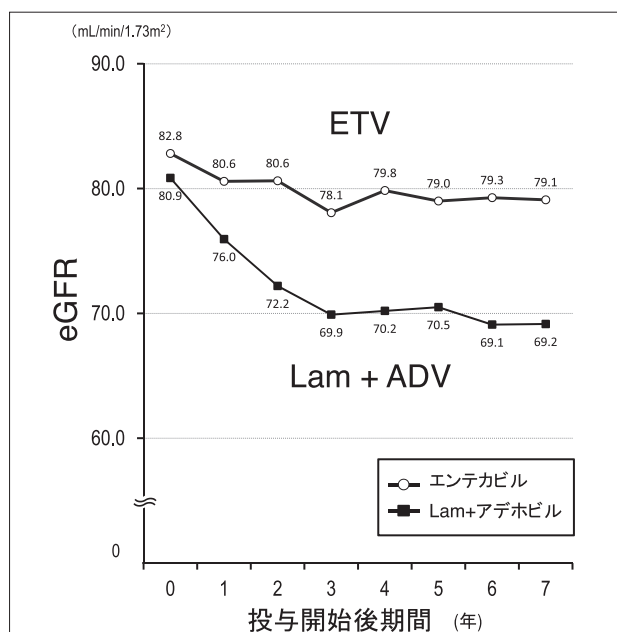


図2 核酸アナログ投与後のeGFRの推移

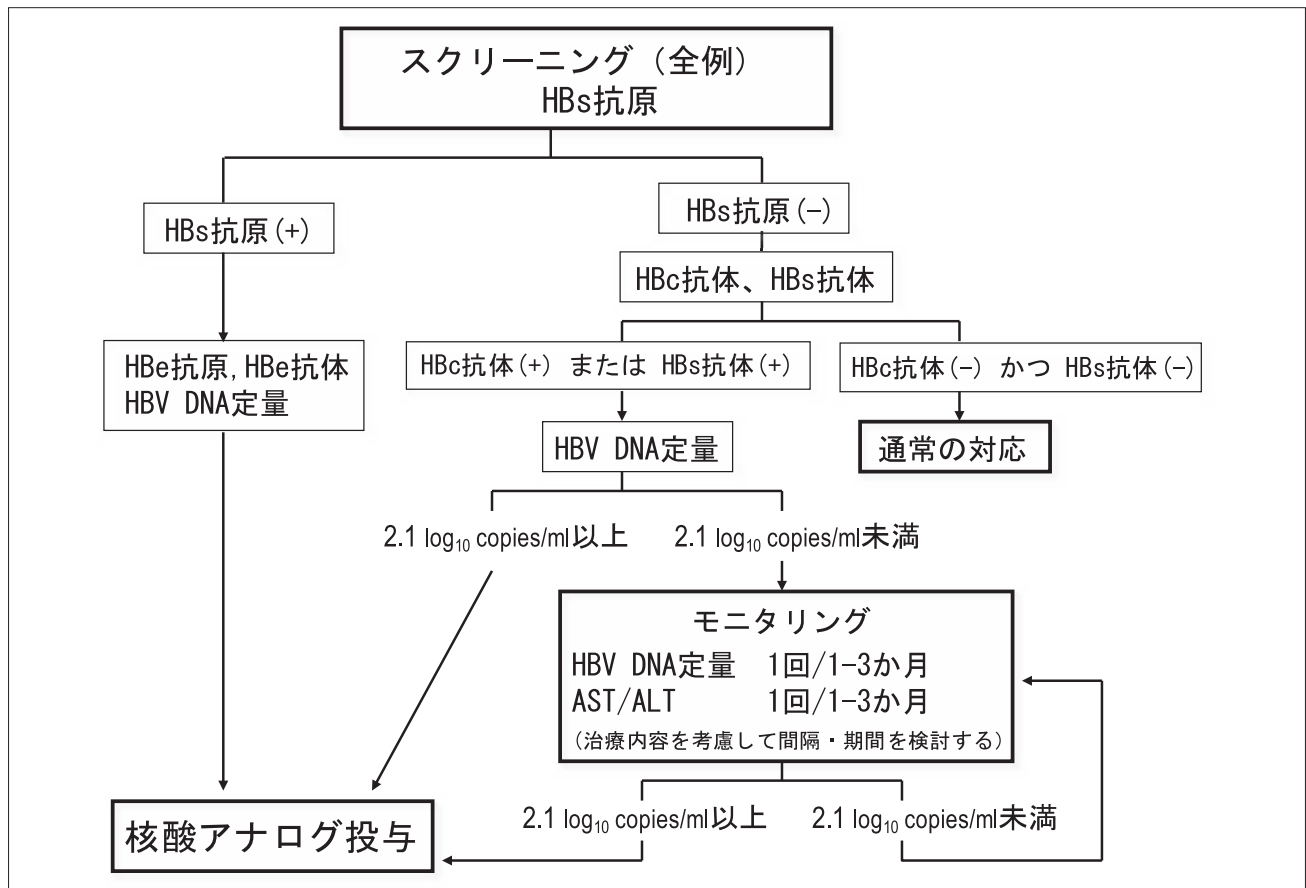


図3 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

4) 再活性化を防ぐためのスクリーニングとモニタリング

免疫抑制・化学療法によるB型肝炎再活性化を予防するための検査・治療について、厚労省研究班によるB型肝炎対策ガイドラインが策定されている。(図3) また、日本リウマチ学会からも「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」が示され、平成26年4月23日に改訂版が公開されている。

5) 再活性化の予防治療

図3に示されたアルゴリズムに則り、HBs抗原陽性者、あるいは、HBV DNA量が $2.1 \log_{10}$ copies/ml以上の症例には核酸アナログ製剤の投与が原則とされる。

6) 保険診療の留意点

HBVマーカー検査は図3のガイドラインに従った順番で実施し「B型肝炎ウイルス感染疑い」の病名をつける。免疫抑制剤投与や化学療法時には、肝機能異常を認めない場合でも、HBV DNA定量検査で定量測定可能な場合には核酸アナログ製剤の予防投与は診療報酬として算定可能である。

おわりに

北海道のHBV感染率は日本のなかで最も高率であることが知られており、HBV関連肝癌発生数はい

まだに減少傾向を認めていない。さらに、上述した再活性化の可能性を有するHBs抗体・HBc抗体陽性の「既感染パターン」例は、道内の高齢者の40-50%程度と推定されており、十分な注意が必要である。

定期検査の方法、検査結果の評価、治療必要性の判断や薬剤選択などについて肝臓専門医と連携を密に取り、患者の不利益を避ける環境設定が必要である。

文献

- 1) 髭 修平、小関 至、狩野吉康、豊田成司：ラミブジン、アデホビル治療の成績と多剤耐性ウイルス。医学と薬学 71(7)：1171-1178, 2014
- 2) 髭 修平、中島知明、小関 至、狩野吉康、豊田成司：核酸アナログ治療の最前線と今後の展望。内科 113(4)：689-692, 2014
- 3) Matsumoto A, Tanaka E, et al.: Efficacy of lamivudine for preventing hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: A multicenter retrospective study of 2795 patients. Hepatol Res 32(3)：173-184, 2005
- 4) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al.: Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 58(1)：98-107, 2013