

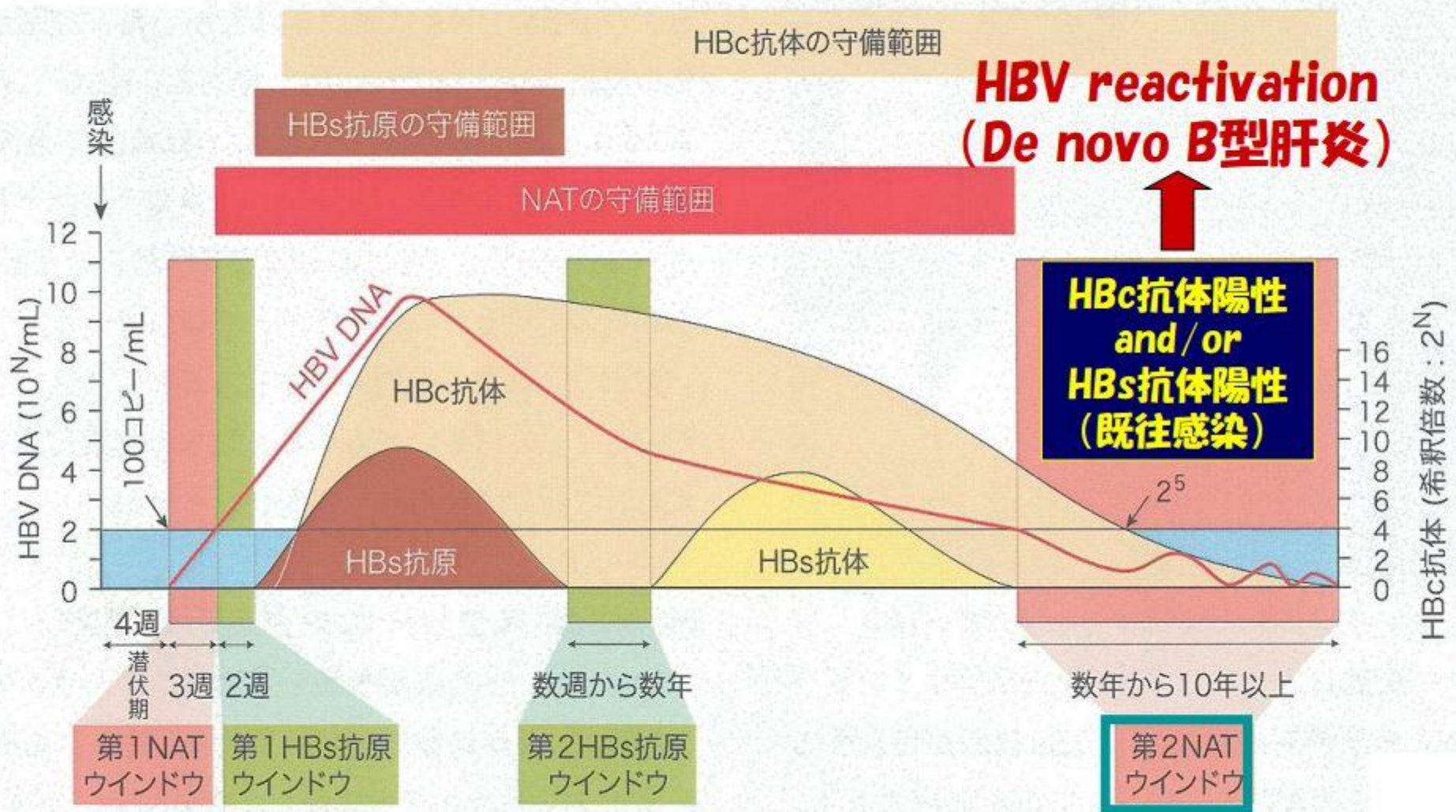
# B型肝炎ウイルス 再活性化

2017年2月2日

高松赤十字病院

モーニングセミナー

# HBV急性感染後の自然経過



# HBV再活性化とは

## HBs抗原陽性例

- ①HBV DNAが10倍以上の上昇
- ②HBe抗原陰性例で, HBe抗原が陽性化

## HBs抗原陰性で, HBc抗体またはHBs抗体陽性例

- ①HBs抗原が陽性化
- ②HBV DNA検出感度以下の例でHBV DNAの陽性化

# 本邦での化学療法施行例のHBV感染率

①HBs抗原陽性割合は1～3%

②HBs抗体またはHBc抗体の陽性割合（既感染者）は20～30%前後

これらの患者ではHBV再活性化のリスクがある。

# 再活性化の現状 1

## HBs抗原陽性例

あらゆる癌腫や抗癌剤でおよそ20～50%前後の頻度で報告がある。

そのリスク因子として、男性、若年者、HBe抗原陽性、HBV DNA高値、乳癌の患者、ステロイドの併用、アンストラサイクリン系の抗癌剤の使用、リツキシマブの使用、リンパ腫の患者などが言われている。

# 再活性化の現状 2

HBs抗原陰性で, HBc抗体またはHBs抗体陽性例

2001年のDerviteらによる悪性リンパ腫に対するリツキシマブ併用化学療法例における症例報告に始まり, リツキシマブによる再活性化は、およそ10%前後 (2.7~23.8%) と報告されている。

固形癌の化学療法においては, 頻度は少ないものの, およそ数% (0.3~9.3%) の頻度で報告されている。

HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例は**既往感染**と考えられ, **軽視されがち**であるが, **やはり注意が必要**である。



## B型肝炎ウイルスの再活性化にご注意ください

血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制・化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によるB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があります。免疫抑制・化学療法を行う前にHBV関連マーカーの検査を実施し、HBV関連マーカーの検査結果に応じて、裏面の「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」に沿った対応や治療を行うことが望まれます。

また、輸血を伴う例においては、輸血後肝炎が疑われる場合の調査のため、「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)や「血液製剤等に係る選及調査ガイドライン」(改定版)に従って、輸血前後のHBV関連マーカーの検査を行う必要があります<sup>(\*)</sup>。輸血前後の検査を実施することにより輸血前からHBVの既感染であることが判明する場合があります、再活性化を考慮した治療の選択や、輸血後肝炎と再活性化肝炎の鑑別に役立つと考えられます。

**日本赤十字社に報告された輸血後HBV感染の疑い事例のうち、輸血後検体の検査でHBV-DNA陽性である患者の43%が、輸血前からHBVのキャリアまたは感染既往であったと考えられます。**

2006年から2008年の3年間に医療機関から日本赤十字社に輸血によるHBV感染の疑いとして報告され、使用製剤の保管検体が個別NAT陰性であった症例を対象に、医療機関から輸血前後の患者検体の提供を受け、108例についてHBV関連マーカーの検査を実施しました。

患者検体のHBV-DNA検査の結果、輸血後にHBV-DNAが検出された症例は80例であり、このうち23例(29%)は輸血前からHBV-DNAが陽性であることが判明しました。また、HBs抗体やHBc抗体などのHBV関連抗体のみ陽性であったのは11例(14%)であり、輸血前からHBV関連マーカーが陽性であった34例(43%)がHBVのキャリアまたは感染既往と考えられました。

<輸血後HBV-DNA陽性例(80例)のうち、輸血前に既に陽性であった34症例>

輸血前検体結果	輸血前の状態	例数	原疾患分類		
			血液疾患	固形腫瘍	その他
HBV-DNA「陽性」	感染既往 または HBVキャリア	23(10)	19(9)	3(0)	1(1)
HBV関連抗体のみ「陽性」		11(4)	7(3)	2(1)	2(0)

( ) ALT 100IU/L以上の例数

# HBV再活性のガイドライン

HBV再活性化が問題となり、世界各国からガイドラインが発表されている。

2007年AASLD Practice Guideline

2008年NIH Consensus Development Conference  
Management of Hepatitis B

2009年EASL Clinical Practice Guideline

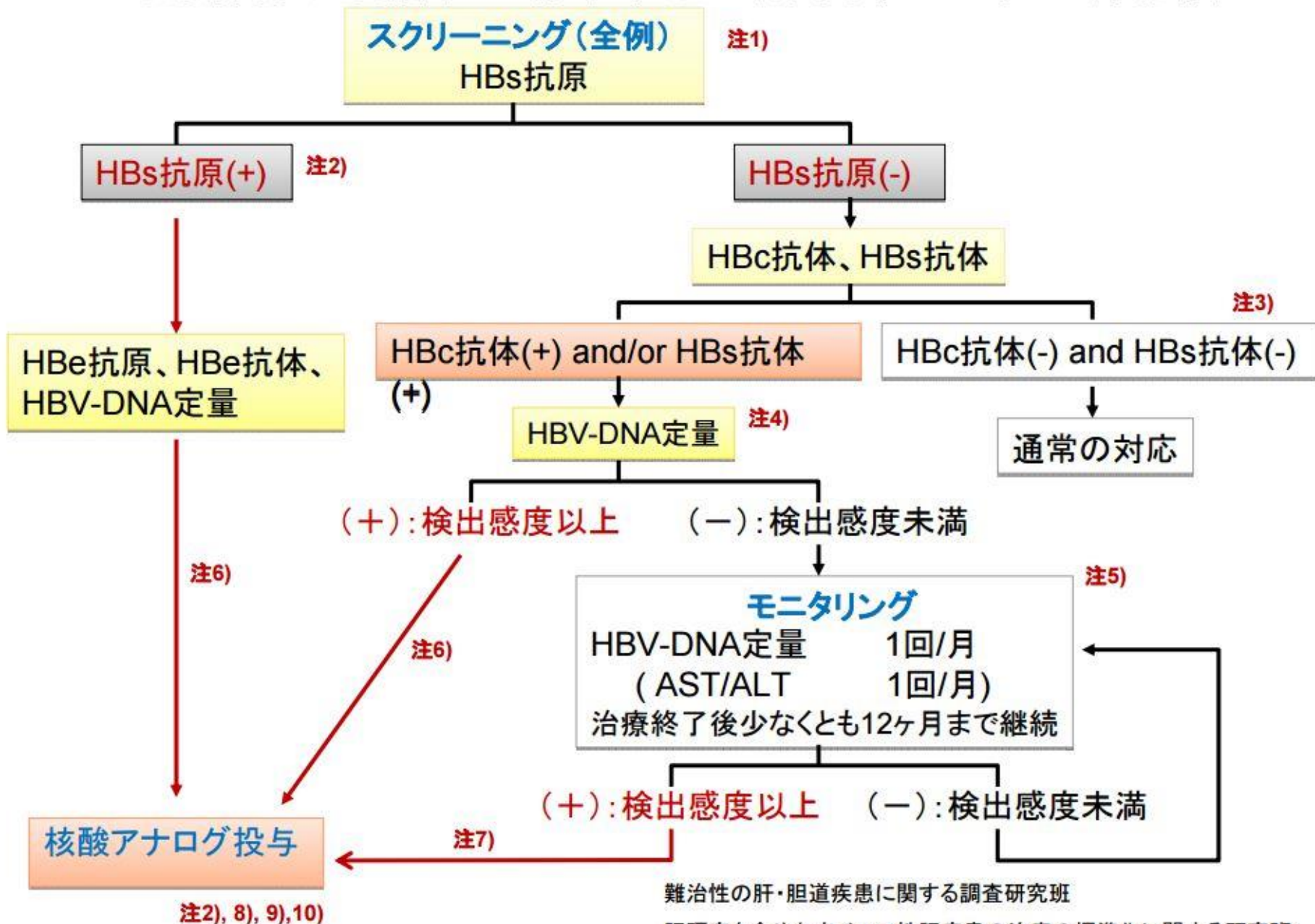
2015年US Food and Drug Administration (FDA)

そして、本邦からは2009年免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策のガイドラインが発表された。

どのガイドラインも趣旨は同様に、化学療法を施行する場合、HBs抗原陽性例は抗ウイルス薬の予防投与を推奨しており、HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性の症例は、HBV DNAをモニタリングすることが推奨されている。



# 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)\*



難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

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

# HBc抗体・HBs抗体陰性時注意

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定 of 再治療例、および、既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があります、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

# 抗ウイルス薬の予防投与

HBs抗原陽性例における抗ウイルス薬の予防投与に関するエビデンスは、

ラミブジン予防投与の有無を比較したメタアナリシスで有用性が示された。

用いる抗ウイルス薬として、ラミブジンとエンテカビル予防投与を比較したランダム化比較試験において、エンテカビルの有用性が報告されており、

HBs抗原陽性例には、エンテカビルが推奨されている。

# HBV DNAモニタリング

HBs抗原陰性でHBc抗体またはHBs抗体陽性例におけるHBV DNAモニタリングの根拠として、

HBV DNAが陽性化してから肝障害・肝炎が出現するまでに平均4～5カ月ほど先行すると言われており、HBV DNAを1～3カ月に1回モニタリングして、

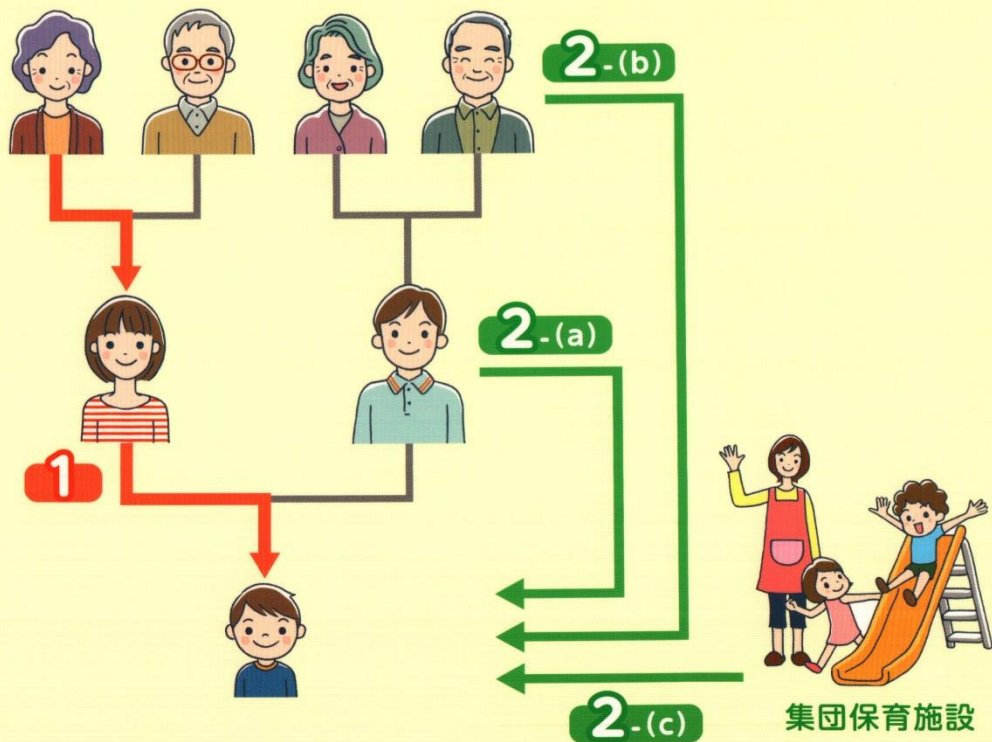
HBV DNAが陽性化してから抗ウイルス薬の投与を行っても、肝炎の重症化は予防可能とされている。

# HBV感染経路

- 乳幼児期の感染
    - 成人での感染
- の二種類がある。

# 乳幼児期の B型肝炎ウイルス感染と キャリア発生

(例)



## 1 お母さんから 子どもへの感染(出産時)

妊婦がB型肝炎ウイルスを持っていると、生まれてくる赤ちゃんが高率に感染しB型肝炎ウイルスを持ち続けるようになります。しかし生まれて直ぐにワクチンなどによる感染防止処置をすると、ほとんどの赤ちゃんが感染を免れます。

## 2 お母さん以外から 子どもへの感染

唾液・汗・涙・尿にも、子どもに感染してしまう量のB型肝炎ウイルスが存在しています。<sup>1)</sup>そのため、以下の経路での感染が報告されています。

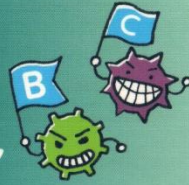
- (a) お父さんから子どもへの感染
- (b) おじいちゃん・おばあちゃんから子どもへの感染
- (c) 保育所などの集団保育施設での子どもへの感染

<sup>1)</sup>Komatsu H et al. *J Infect Dis* 2012; 206: 478-485.

# 成人のB型肝炎ウイルス感染と慢性化

これまでの日本ではB型肝炎ウイルス感染の慢性化はほとんど乳幼児に限られ、思春期以降の感染で慢性化することは稀でした。これは日本でのB型肝炎ウイルスの主なジェノタイプがB、Cであったためです。

日本で多い  
B型肝炎ウイルスの種類である  
ジェノタイプB/Cに成人が感染し  
急性肝炎を発症すると



急性肝炎  
発症後



慢性肝炎に  
なることは  
まれ<sup>2)</sup>

欧米諸国で多い  
B型肝炎ウイルスの種類である  
ジェノタイプAに成人が感染し  
急性肝炎を発症すると



急性肝炎  
発症後



約10%が  
慢性肝炎に  
なる<sup>2)</sup>

日本でも近年国際化が進み、  
ジェノタイプAのB型肝炎ウイルス  
感染が増えている。<sup>3)</sup>  
(特に性感染など)

今後の懸念

- 成人の慢性B型肝炎の増加
- 成人の慢性B型肝炎の増加による、  
子どもへの感染リスクの増加

2)坂本 知行 他. 臨床と研究 2008 ; 85 : 969-972.

3)Tamada Y et al. Gut 2012 ; 61(5) : 765-773.

# HBV感染の予防

①HBワクチン接種

②HBIGの使用



# B型肝炎ワクチンの予防接種は必要か

2016年10月から定期接種に変わりました。

日本では約**100人に1人**の割合で感染者がいます。しかも、**B型肝炎ウイルス**は唾液や涙などの体液でも感染してしまうほど感染力が強い**ため**、現在も年間で**1万人**近い人が新しく感染しているといわれます。

**B型肝炎は予防接種を受ければ防げる病気**です。**B型肝炎ワクチン**はこれまで任意の予防接種だったため、「受けなくてもいいんでしょ？」と考える人がいるかもしれませんが、**海外のほとんどでは**これまでも定期予防接種として実施しています。

**WHO**（世界保健機関）は、全世界の乳幼児は生まれた後できるだけ早く**B型肝炎の予防接種**を受けることを推奨しています。子供は幼稚園や保育園に行き始めると唾液などを通じて簡単に感染してしまう危険があるので、先延ばしにしないで早めに受けることが大切です。

# HBIGとは

HBIG（抗HBsヒト免疫グロブリン）は、すでに体内に侵入したHBウイルスを、高力価のHBs抗体で中和排除することにより、HBウイルス感染を予防します。

①B型肝炎母子感染予防

②B型肝炎ウイルス汚染針による針刺し事故後の感染予防

③B型肝炎患者の移植後のB型肝炎ウイルス再活性化予防

などの目的で広く使用されている

# HBIG製造状況

日本では、HBs 抗体価がCLEIA 法で 20,000mIU/mL 以上の高力価HBs 抗体保持 献血者、年間延べ約1,300 人の協力を得て 約430L の原料となる血漿を確保していま すが、HBIG の国内自給率は約3.0%に過ぎ ず、使用されている**HBIG**のほとんどを輸 入に頼っている現状です

# 国内自給体制の構築

B型肝炎ワクチン（HBワクチン）を既に接種し、HBs抗体を保持している医療従事者等を対象とし、HBワクチン追加接種を行う『**B型肝炎ワクチン追加接種プログラム**』が厚生労働省で考案されました。

これにより、CLEIA法で20,000mIU/mL以上の高力価HBs抗体保持献血者を増加させること、更には効率的な献血体制を講じることで対象とする原料血漿を効果的に増加させることを目的として、**平成25年度から厚生労働省が「特殊製剤国内自給向上対策事業」**を行っています。

平成28年度においては前年度に引き続き日本赤十字社が本事業を受託し実施することとなりました。

なお、HBワクチンの既接種者に対して再度ワクチンを追加接種することで高いHBs抗体価を得られることが厚生労働科学研究（八橋班）から報告され、安全性も確認されています。

ご協力お願いします

高松赤十字病院の職員の皆様方のご協力をお願いいたします。