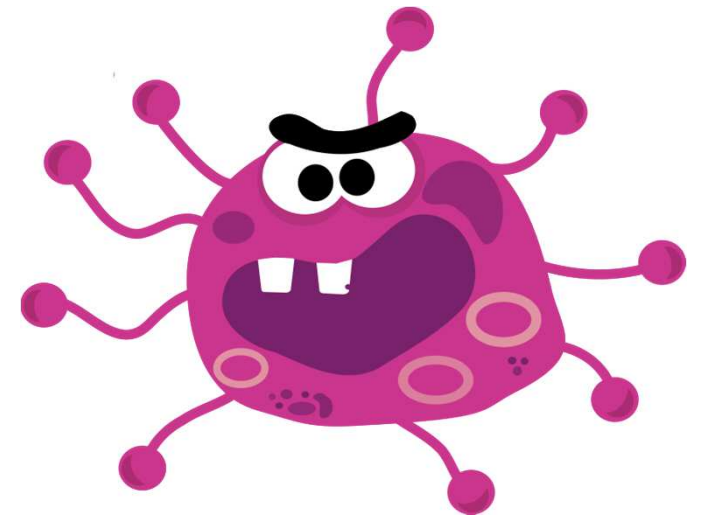


# 血液疾患とウイルス

第23回

血液学を学ぼう！

2016.10.17



# 血液疾患治療における **B型肝炎ウイルス再活性化**

||

**がん治療**

||

**Hepatitis B virus : HBV**

## **HBV再活性化とは**

**HBVを有する患者に化学療法薬や免疫抑制薬での治療を  
施行すると、これらが誘引となってHBVの増殖が生じる  
こと**

# ウイルス性肝炎の基礎知識

## 肝炎とは

肝臓の細胞に炎症が起こり、肝細胞が壊される病態

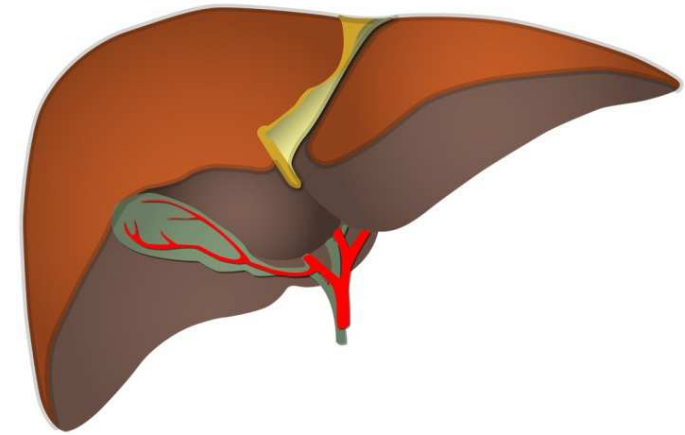
## 原因は

1. ウイルス性肝炎：肝炎ウイルスによる
2. 薬剤性肝炎：薬物や毒物、化学物質による
3. アルコール性肝炎：アルコールによる
4. 自己免疫性肝炎：異物を攻撃するための免疫系が、  
自分自身を攻撃してしまうことによる

**日本では、肝炎の多くがウイルス性肝炎だと言われている**

## ウイルス性肝炎とは：

肝炎ウイルスに感染して、肝臓の細胞が  
壊れていく病気



本来**肝臓**は**再生能力**が高く、手術でその半分以上を  
切り取っても元の大きさまで再生できるほど丈夫な  
臓器である。

しかし、ウイルス性肝炎になると徐々に肝臓の機能  
が失われていき、**肝硬変**や**肝がん**に進行してしまう。

感染



肝炎



肝硬変



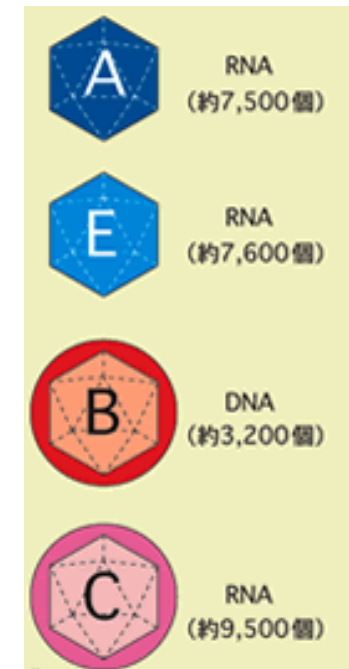
肝がん

## 肝炎ウイルス：

**A型、B型、C型、D型、E型の5種類**

**B型及びC型肝炎ウイルスの患者・感染者は合わせて300万人を超えており、国内最大の感染症とも言われている。**

## B型肝炎とC型肝炎の異なる点：



# B型肝炎とC型肝炎

**Q1：肝がんになりやすいのはどっち？**

- **C型肝炎**は、感染してから慢性肝炎、肝硬変、肝がんになりやすい
- **B型肝炎**はこうした病気にならないことが多い

**Q2：感染力が強いのはどっち？**

- **B型肝炎**の方が感染力が強い

# ウイルス性肝炎の発症様式による分類

## 1. 急性肝炎

**A型、B型、E型**肝炎ウイルスによるものが多い。

急速に肝細胞が破壊されるために、発熱、全身倦怠感、黄疸などの症状があるが、**自然経過で治癒**することが多い。

## 2. 慢性肝炎

**B型、C型**肝炎ウイルスによるものが多い。

長期間にわたり軽度の肝障害が続く。

徐々に肝臓が繊維化し、**肝硬変や肝がん**に至ることがある。

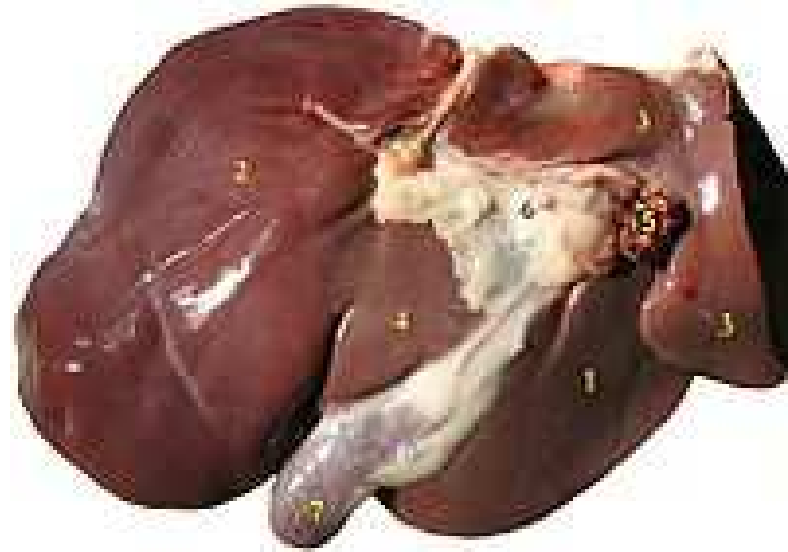
# ウイルス性肝炎の発症様式による分類

## 3. 劇症肝炎

急性肝炎のうち、発症から8週間以内に高度の肝機能障害を起こし、脳症などを来すもの。

集中的な医学管理を要する。

**生存率は30%ほど。**





## 肝炎ウイルスは、どのようにして感染するか？

- ◆ **A型・E型**肝炎ウイルスは主に**水や食べ物**を介して感染する
- ◆ **B型・C型・D型**肝炎ウイルスは主に**血液・体液**を介して感染する



# ウイルス肝炎の特徴



## ◆ A型肝炎ウイルス

- 主に**水や食べ物**を介して感染する。
- 以前は感染者が多かったが、衛生状態の改善により**劇的に減少**した。
- ところが、感染者の減少に伴いA型肝炎に対する抗体を持っている人の割合も減少してきた。
- 特に若い人の抗体保持者は少なく、そのような人が衛生状態の悪い国において感染、もしくは**輸入食品で感染**する事例が多く報告されている。
- **慢性化することはほぼない**。
- A型肝炎ウイルスには**ワクチン**があるため、**ワクチン接種**により予防することができる。

# ウイルス肝炎の特徴



## ◆ B型肝炎ウイルス

- 主に**血液・体液**を介して感染する。
- 以前は、B型肝炎の主な感染ルートは**母子間（垂直感染）**だった。
- 1986年にB型肝炎の母親から生まれてきた子供に対して**ワクチン接種**が開始されて以来、母子感染は**激減**した。
- 近年は**輸血を含め、医療行為による感染はほとんどなくなった**。
- B型肝炎ウイルスが免疫機能の正常な成人に感染した場合は、ほとんどが急性肝炎の形態を取り**治癒**する。
- しかし、健康成人が感染しても慢性化しやすい欧米型のB型肝炎（ジェノタイプ A）が、特に性的接触などにより増加している。
- B型肝炎ウイルスに対する**ワクチン**があり、ワクチン接種による予防が可能である。

# ウイルス肝炎の特徴

## ◆ C型肝炎ウイルス



- B型と同じく、主に**血液**を介して感染する。
- 以前は輸血による感染が非常に問題となっていたが、1992年に輸血血液についてより高感度なC型肝炎ウイルス抗体検査が導入されたことにより、輸血による感染はほとんどなくなった。
- 性的接触による感染は少ないが、覚せい剤等の注射の回し打ち、入れ墨などの針の使いまわし、不衛生なピアス処置などにより感染する。

# 輸血によるウイルス感染症

## ●昭和27年(1952年) 日本赤十字社東京血液銀行誕生

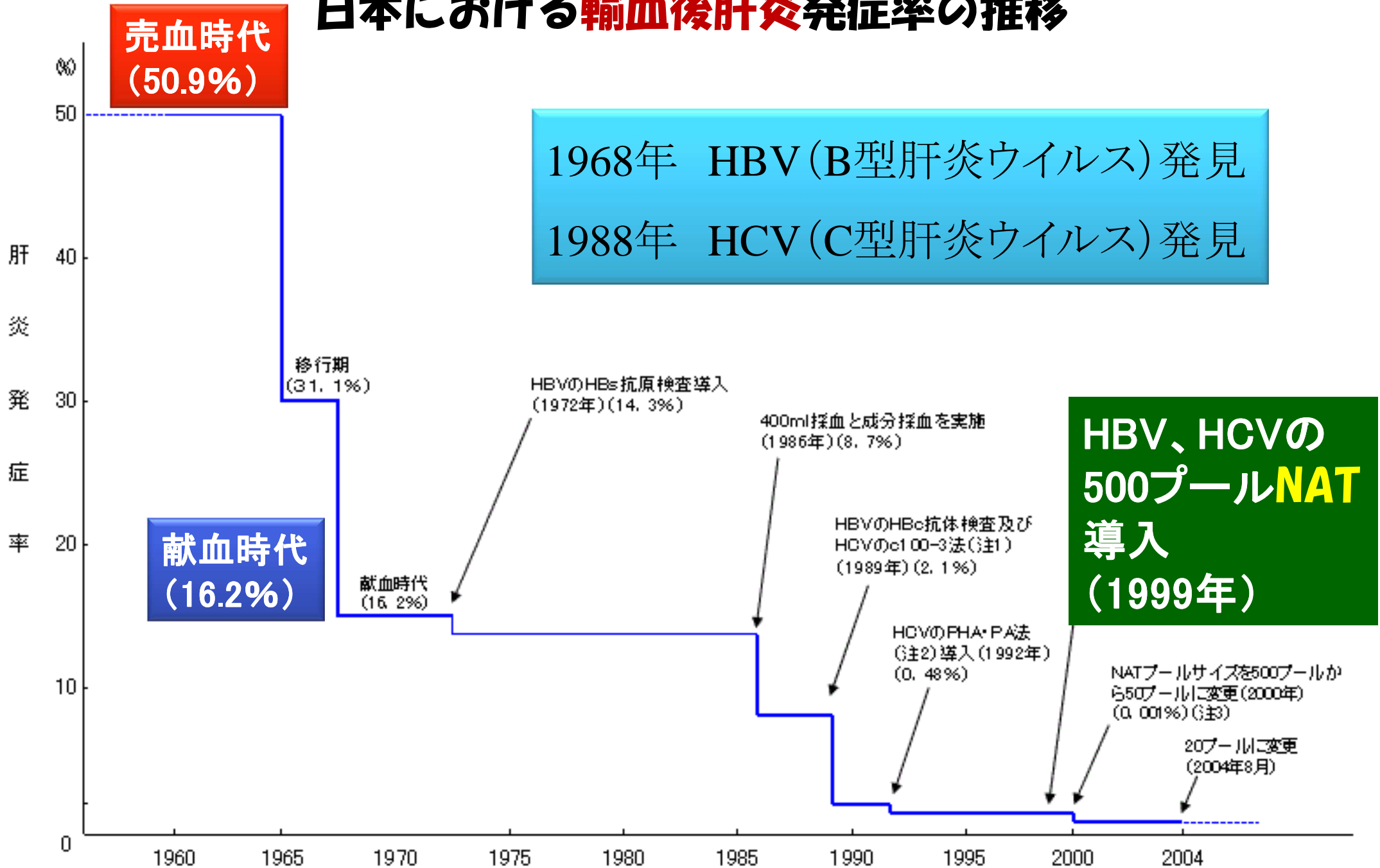
売血者から200mlのガラス瓶入りACD保存血を採血し、  
電話注文で病院に届けた。

## ●昭和30年(1955年)頃 「売血制度」の弊害が問題化

頻回輸血により高度の貧血、**輸血後肝炎**

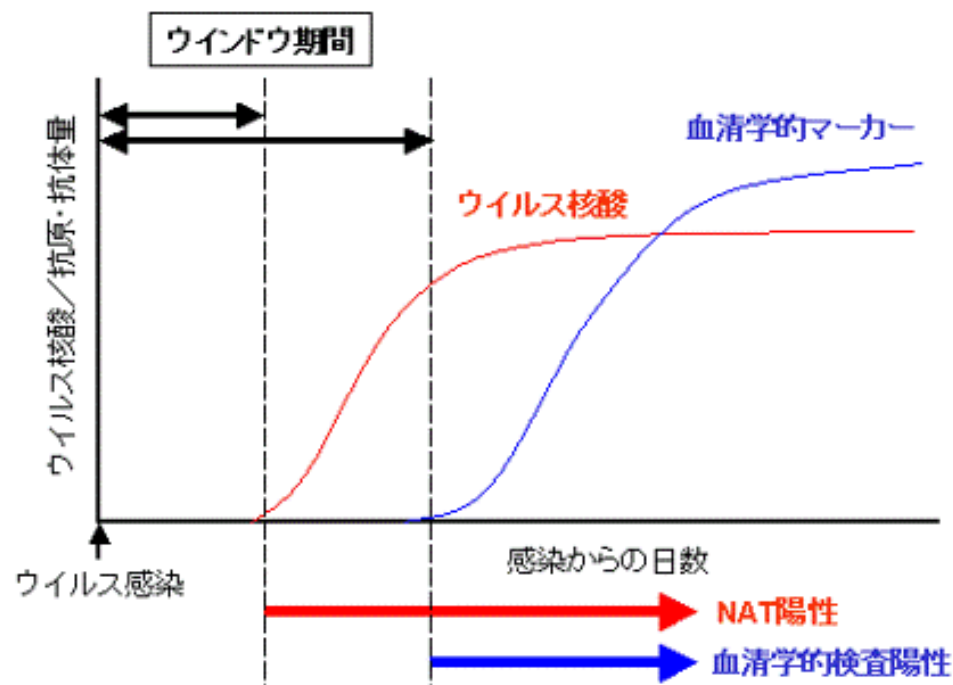
## ●昭和43年(1968年) 民間血液銀行の買血による保存血液は ほぼなくなった。

# 日本における輸血後肝炎発症率の推移



# 核酸増幅検査 NAT : Nucleic acid Amplification

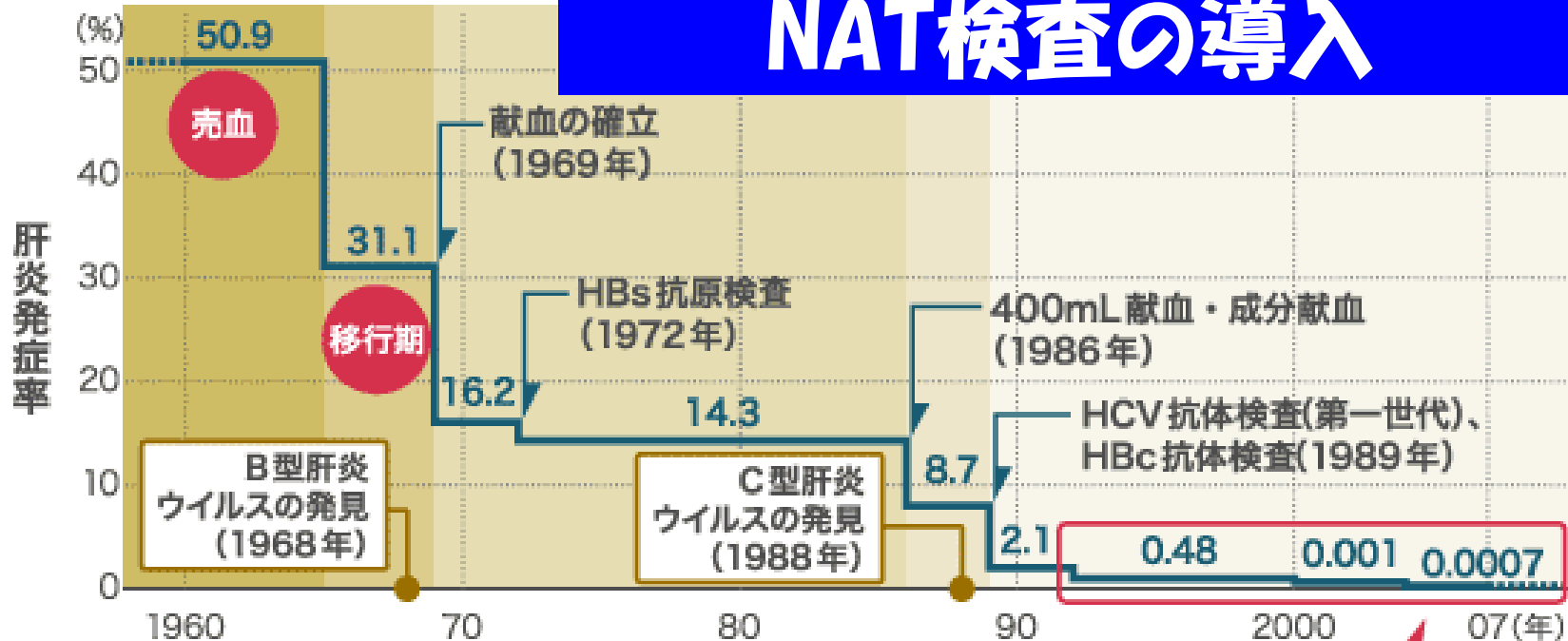
血中に存在するウイルスの核酸(DNAあるいはRNA)を増幅して検出する



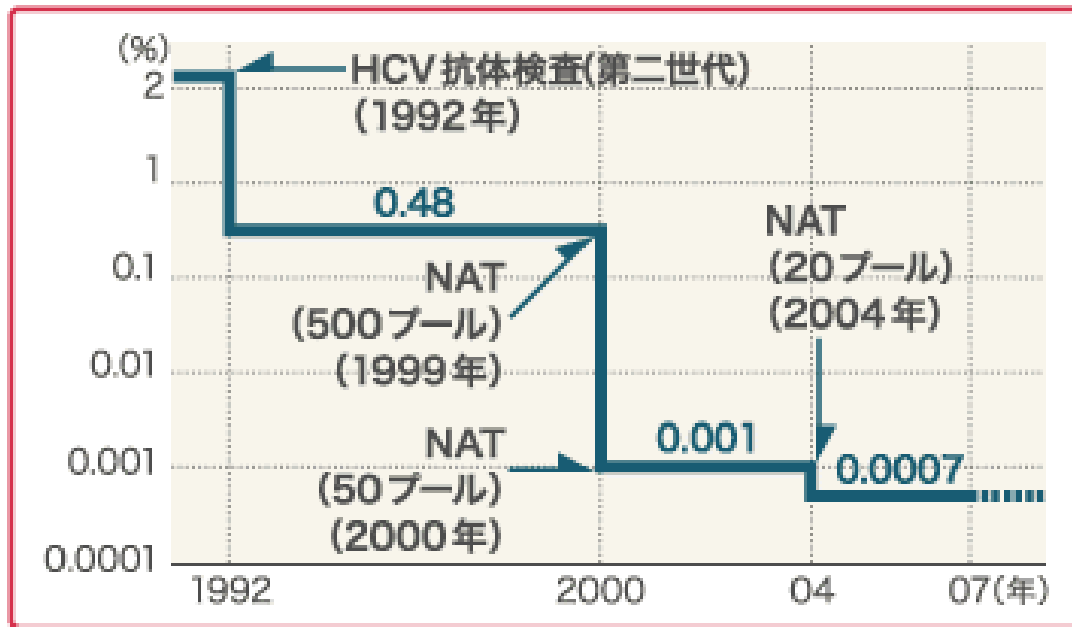
北海道ブロック血液センター HP

ウイルスの種類	ウインドウ・ピリオド	
	血清学的検査	NAT検査
B型肝炎ウイルス	約59日	<b>約34日</b>
C型肝炎ウイルス	約82日	<b>約23日</b>
ヒト免疫不全ウイルス	約22日	<b>約11日</b>

# NAT検査の導入



検体プールサイズ
500 (1997年～2000年)
50 (2000年～2004年)
20 (2004年～2011年)





# 輸血ウイルス感染症

輸血副反応	対策	現状
輸血ウイルス感染症	2012年8月からHBc抗体検査の判定基準変更（CLEIA判定基準）、2014年8月からHBV、HCV、HIVに対して個別NATを開始した	個別NAT導入後、輸血後感染症の報告はない

■ 採血年別の輸血後感染症(HBV、HCV、HIV)報告数の推移 (2014年12月31日現在)



# ウイルス肝炎の特徴

## ◆ D型肝炎ウイルス

- **血液**などを介して感染するが、**B型肝炎ウイルスに感染している人**にのみ感染する。
- **D型肝炎ウイルスの重感染により、肝炎が増悪することがある。**

## ◆ E型肝炎ウイルス

- 主に**水や食べ物**を介して感染する。
- 近年、わが国においては**豚、イノシシ、シカのレバーや加熱不十分な肉の摂食**によりE型肝炎を起こした例が報告されている。

# + 輸血情報

## 【輸血によるE型肝炎ウイルス(HEV)感染症例】

これまでE型肝炎は、衛生環境が整っていない発展途上地域において、洪水等により飲料水が糞便で汚染され、HEVが経口感染することによって起こる病気と考えられていました。また、流行地域においては食物や輸血による疑い例も報告されていましたが、非流行地域である日本では、渡航先の流行地域で感染し帰国後に発症する「輸入感染症」の一つと考えられていました。

しかし、最近、日本においても食物や輸血によるHEV国内感染症例の報告がありました。今回の輸血情報ではE型肝炎に関する臨床症状等とともに、2005年1月現在までに赤十字血液センターに報告された3例の輸血によるE型肝炎症例の中から代表的な症例の臨床症状及び経過等をご紹介します。

## E型肝炎の感染経路及び臨床経過

### I. 感染経路<sup>1, 2)</sup>

流行地である発展途上国においては、雨期の河川の氾濫等で飲み水が下水で汚染されることによって集団感染する「糞口感染」が知られていました。最近、E型肝炎は人畜共通感染症の一つとされ、HEVに感染した動物の生肉（十分に加熱されていないものを含む）を食べることにより感染する「食物感染」や輸血によって感染する「血液感染」のルートも存在することが確認されました。



HEV粒子の電子顕微鏡像<sup>3)</sup>

### II. 潜伏期間

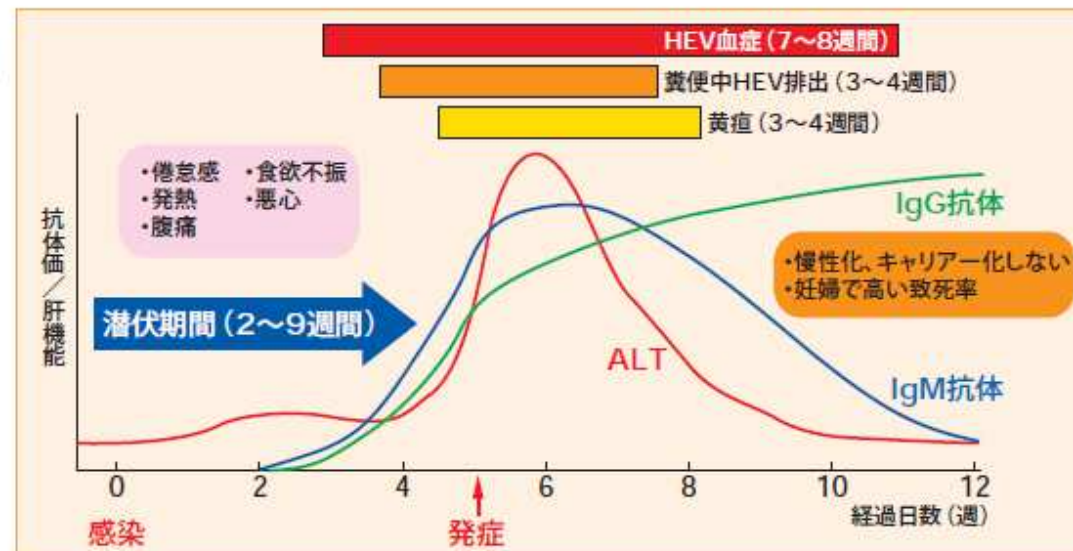
平均6週間（2～9週間）<sup>4)</sup>であり、平均4週間と言われるA型肝炎ウイルス（HAV）感染の潜伏期に比べ幾分長くなっています。

### III. 臨床症状<sup>5)</sup>

発熱、悪心、腹痛等の消化器症状、肝腫大、肝機能の悪化（ALT上昇、黄疸）が出現し（稀に数日の倦怠感、食欲不振等の症状が先行することもあります）、大半の症例では安静臥床により治癒しますが、稀に劇症化するケースもあります。

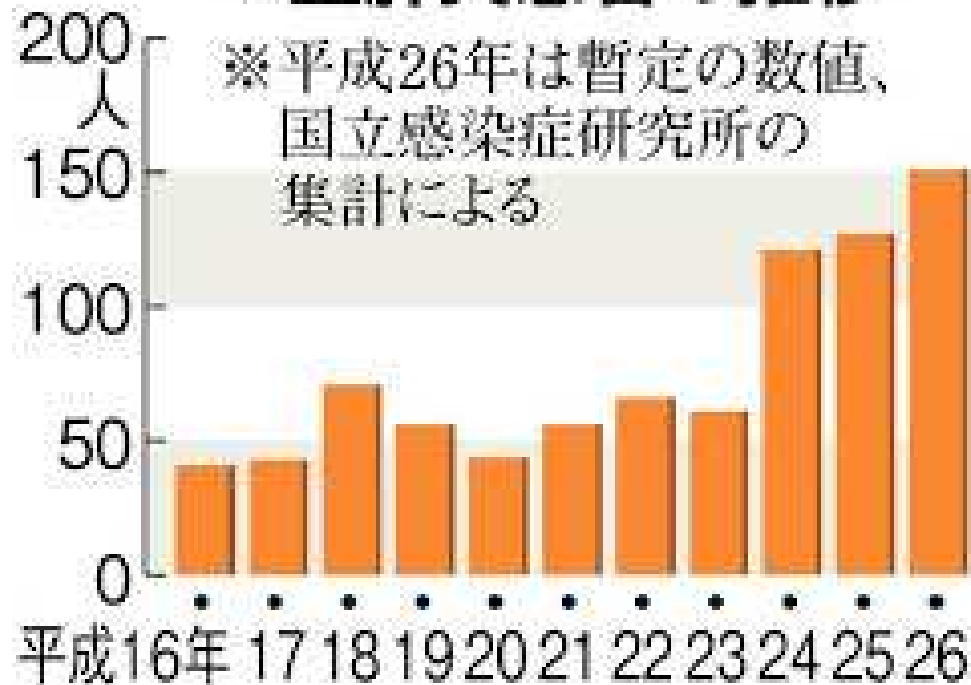
発症した場合はA型肝炎に類似し、特に妊婦がHEVに感染して発症した場合には劇症化する率が高いと言われています。

### E型肝炎の典型的な臨床経過



# E型肝炎

## 日本国内のE型肝炎患者の推移



## 慢性E型肝炎とみられる国内患者

	感染報告	輸血の理由	その後の状況
20代男性	2004年	血液がん	死亡 (肝機能は改善)
20代女性	12年	血液がん	回復
30代女性	14年	血液がん	治療中
60代女性	14年	肝臓移植	回復
40代男性	14年	肝臓移植	回復

(日本赤十字社などへの取材による)

## B型肝炎ウイルスの感染経路

- B型肝炎ウイルスに感染している人と**性交渉**をもった場合
- B型肝炎ウイルスに感染している母親から生まれた子に対して、適切な**母子感染**予防措置を講じなかった場合



肝炎ウイルスの感染予防では、他人の血液に安易に触れないようにすることが重要である。

肝炎ウイルスは空気感染はしないので、常識的な注意事項を守っていれば、日常生活でうつることはまずあり得ない。

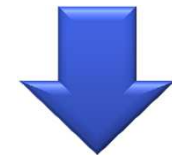
# 感染予防

## 主な注意事項

- 歯ブラシ、カミソリなど**血液**が付いている可能性のあるものを共用しない
- 他の人の血液に触るときは、**ゴム手袋**を着ける
- 注射器や注射針を共用して、覚せい剤、麻薬などの注射をしない
- 入れ墨やピアスをするときは、適切に消毒された器具であることを必ず確かめる
- よく知らない相手との性行為には**コンドーム**を使用する

## 感染している人と

- 握手しても
- 抱き合っても
- 隣に座っても
- 食器を共用しても
- 一緒に入浴しても

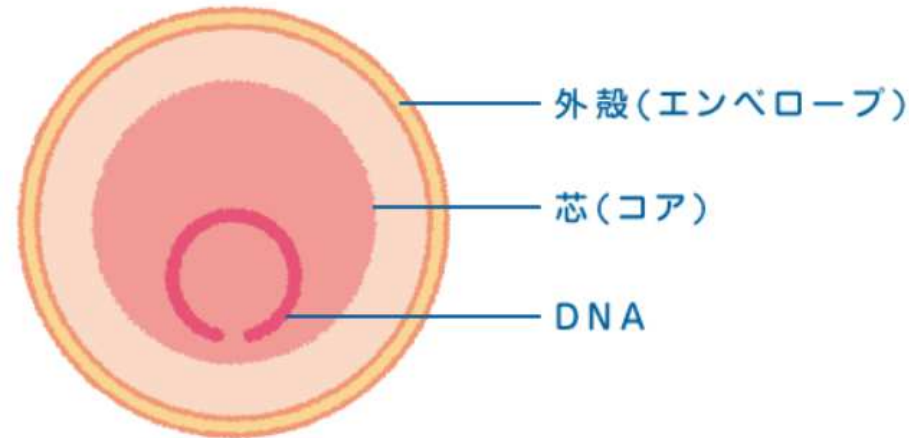


**感染しない**

# B型肝炎ウイルス

**B型肝炎の原因ウイルスであるB型肝炎ウイルス（HBV）は、1964年Blumbergらによるオーストラリア抗原として発見された。**

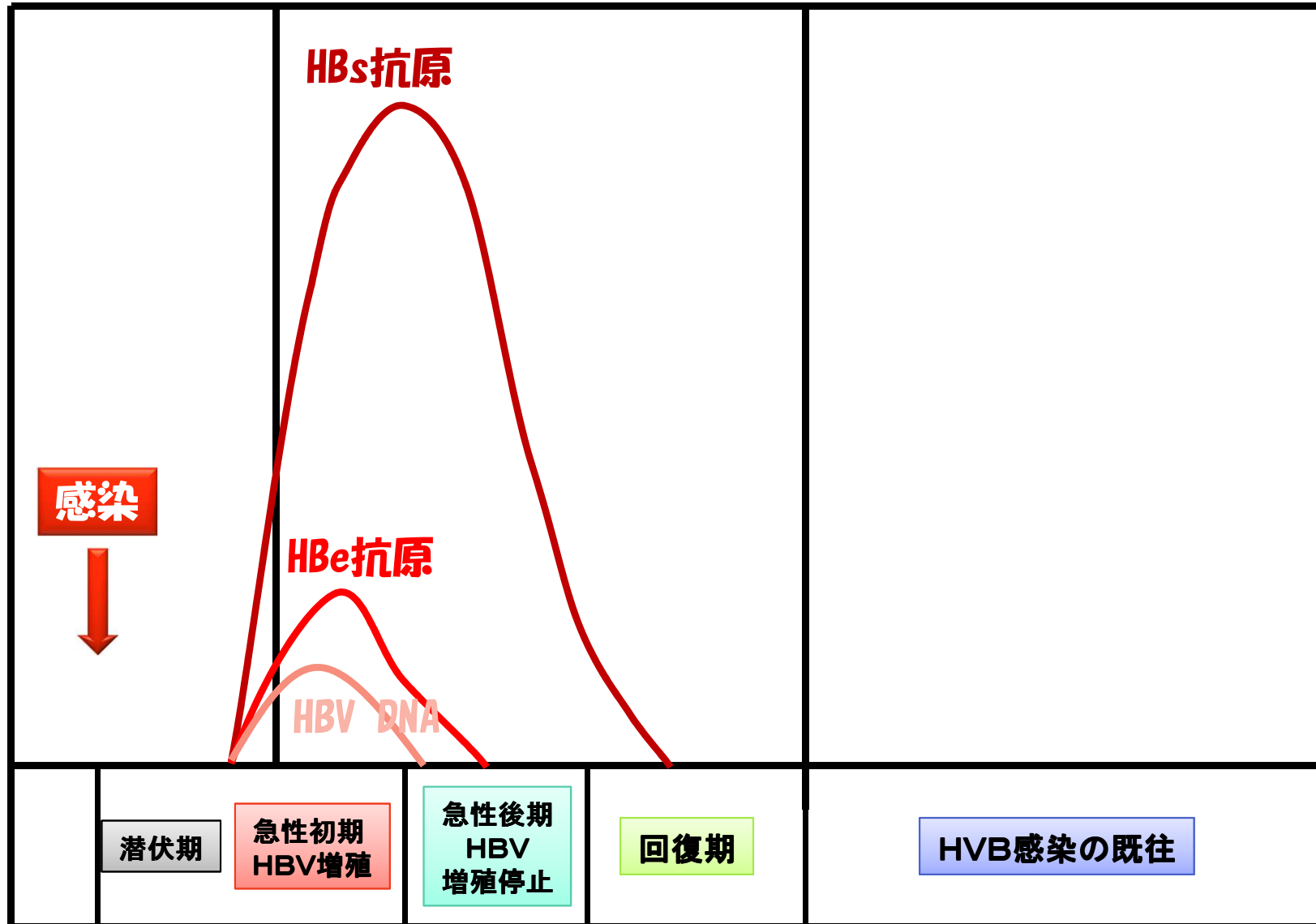
## HBVの概要図



**HBVは、中心に遺伝情報を保存しているDNAを持ち、その周りを芯（コア：core）とさらに外殻（エンベロープ：envelope）が取り囲む二重構造になっている**



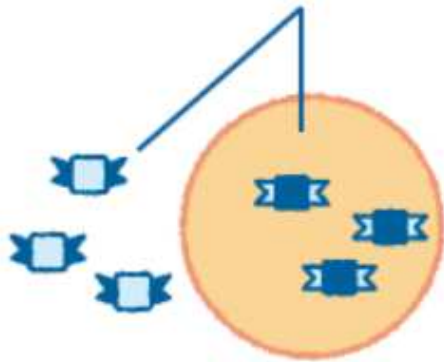
# HBVに感染すると



# HBV由来の抗原

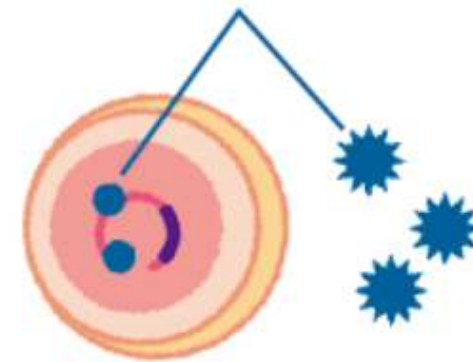
## 【HBs抗原】

ウイルスの外側にあり、増殖の際、少し違う形(粒子)として血液中に出てくる。



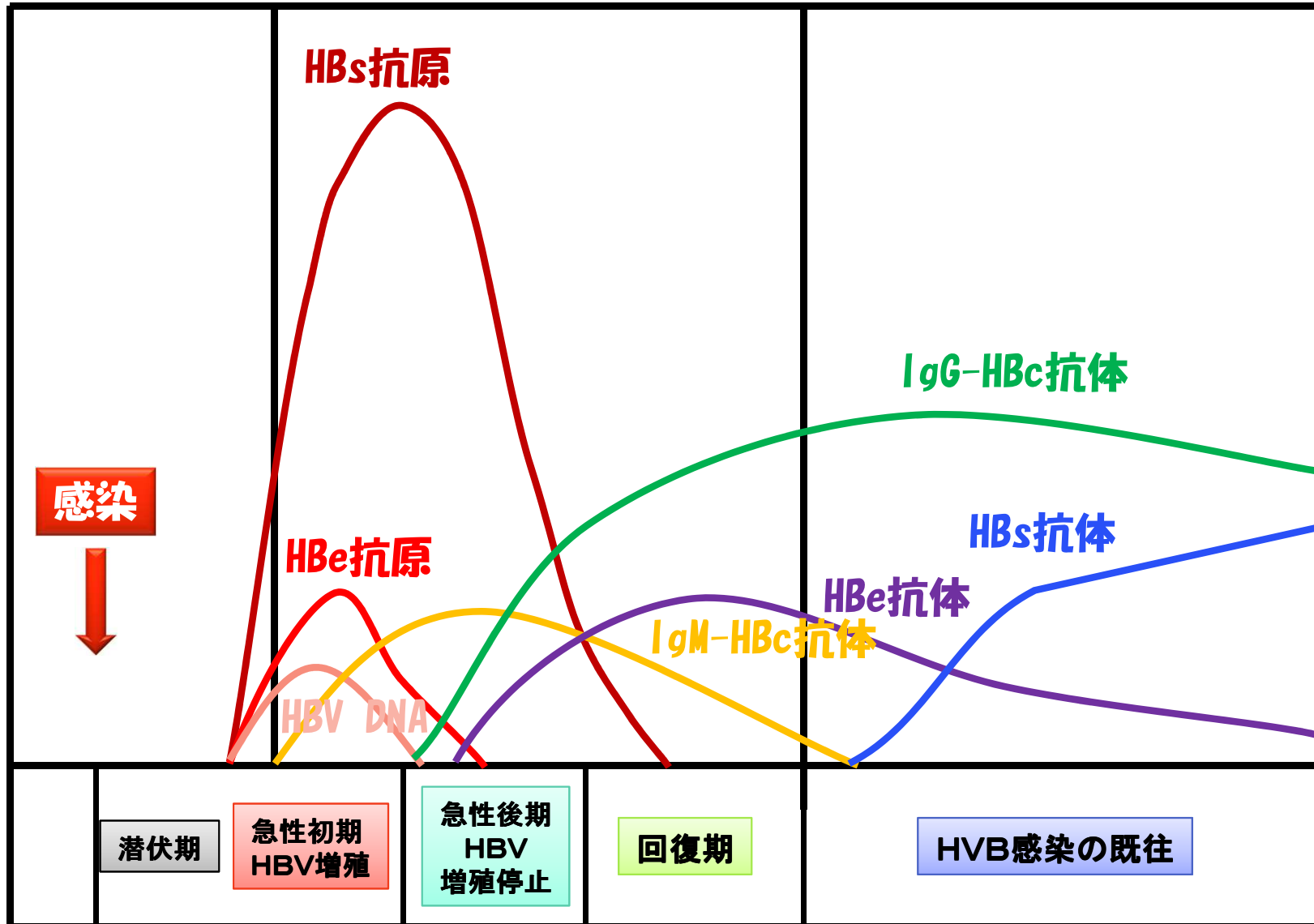
## 【HBe抗原】

ウイルスの内側にあり、過剰増殖の際、少し違う形(可溶性たんぱく質)として血液中に出てくる。



	抗原	検査からわかること
HBs抗原	HBVの外殻を構成するたんぱく質の1つ。 HBV感染の有無を判定する際に調べられる。	HBVに感染している。
HBe抗原	HBVが増殖する際に過剰につくられるたんぱく質。肝臓でHBVが活発に増殖している状態で、感染力が強いことを示す。	HBVが <b>活発に増殖</b> している状態、 <b>感染力が強い</b> 。

# HBVに感染すると



# HBV感染後、体内でつくられる抗体

抗 体		検査からわかること	
HBc抗体	IgM- HBc抗体	HBV感染初期にあらわれ、数ヵ月後には消える。比較的最近、HBVに感染したことを示し、急性肝炎の診断に使用される。	最近HBVに感染、あるいは慢性肝炎の悪化。
	IgG- HBc抗体	IgM-HBc抗体に少し遅れてあらわれ、ほぼ生涯にわたって血中に存在する。過去にHBVに感染したことを示す。	高値ならHBVキャリア、低値なら過去の感染を示す。
HB <sub>e</sub> 抗体		HB <sub>e</sub> 抗原に対する抗体。HBVの感染を防御する働きはない。ウイルス量と増殖が落ち着いている状態で、感染力が弱いことを示す。	HBVの増殖が落ち着いている状態、感染力が弱い。
HB <sub>s</sub> 抗体		HB <sub>s</sub> 抗原に対する抗体。過去にHBVに感染したがウイルスが排除されている場合や、HBワクチンを接種すると陽性になる。HBVの感染を防御する働きがあり、HBVに対する免疫ができていることを示す。	過去にHBVに感染したが治療しており、HBVに対する免疫ができている。

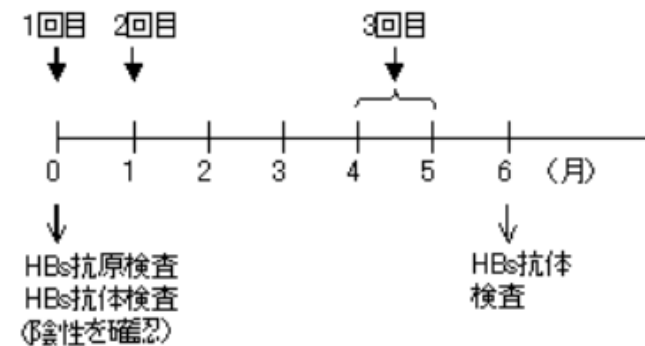
## Q : 針刺し事故によるB型肝炎ウイルス感染のリスクはどのくらいですか？

- HBV感染のリスクは、汚染源となった**HBs抗原陽性**の血液が**HBe抗原陽性**であるか、**HBe抗体陽性**であるかによって大きく異なる。
- 針刺し事故を起こした人が**HBs抗体陰性**であって、汚染源の血液が**HBe抗原陽性**であった場合には、**37~62%**の例で感染が起こると報告されている。
- これに対して、汚染源となった血液が **HBe抗体陽性**であった場合には、感染のリスクは、前者に比べれば低いが、**23~37%**の間と報告されている。

## Q : 針刺し事故で、B型肝炎ウイルス陽性の血液に汚染された場合、どのように**対処**すればよいですか？

- 1) 針刺し事故を起こした人は、できるだけすみやかに、**流水**中で血液を絞り出し（汚染血液の侵入量を最小限にとどめ）た後に、傷口を**消毒**する。
- 2) **HBs抗原、抗体**を検査する。
- 3) 本人が**HBs抗原・抗体とも陰性**である場合には、**高力価HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)**をできるだけ早く（遅くとも**48時間以内**に）筋注する。
- 4) 汚染源となったHBV陽性の血液の**HBe抗原、HBe抗体**を検査する。
- 5-a) 汚染源が**HBe抗原陽性**であった場合には、**HBワクチン**の接種を併用する。
- 5-b) 汚染源が**HBe抗体陽性**であった場合には、HBIGの投与のみでほとんどの場合は予防可能であることが分かっている。

## Q : HBワクチンの使い方は？



- ◆ HBワクチンは、1回量 $10\mu\text{g}$ を皮下に接種する。
- ◆ 接種は図に示すプログラムに従って行う。
- ◆ 3回目の接種は、初回の接種から4~5ヶ月目に行い、その1ヶ月後にHBVの感染予防に成功したこと（HBs抗原陰性）、およびHBワクチンの接種によりHBVに対する免疫を獲得したこと（HBs抗体陽性）を確認する。

**HBIGを1回筋注する治験では、**

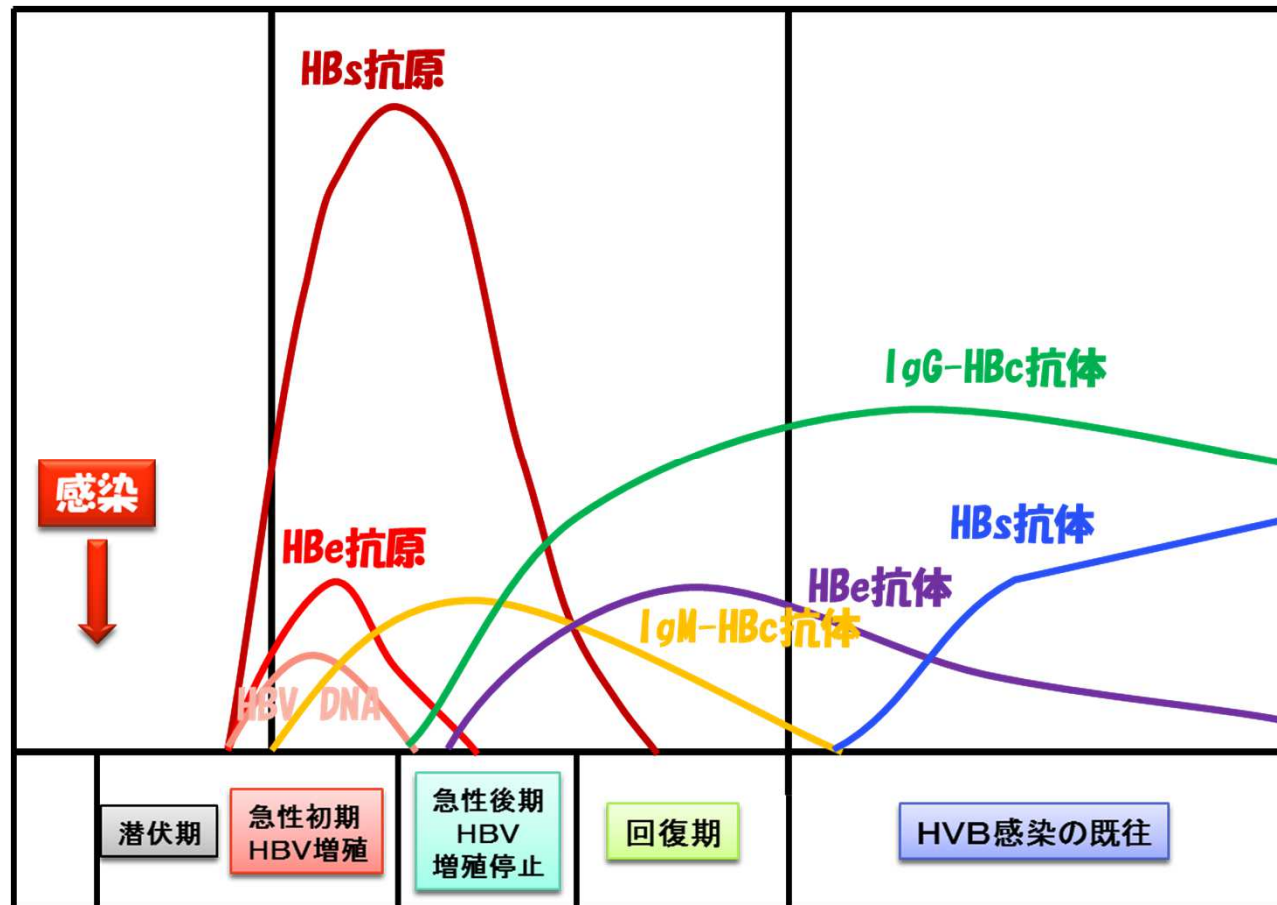
- 汚染源がHBe抗原**陽性**であった場合、80%で予防に成功し、20%にHBVの感染が起こった。
- これに対して、汚染源がHBe抗原**陰性**（HBe抗体陽性）であった場合には、全例で感染の予防に成功した。

**その後の研究により、**

- 汚染源がHBe抗原陽性であった場合でも、**HBIGの筋注投与に加えてHBワクチンの接種**を併用することにより、そのほとんどが予防可能であることが明らかにされた。

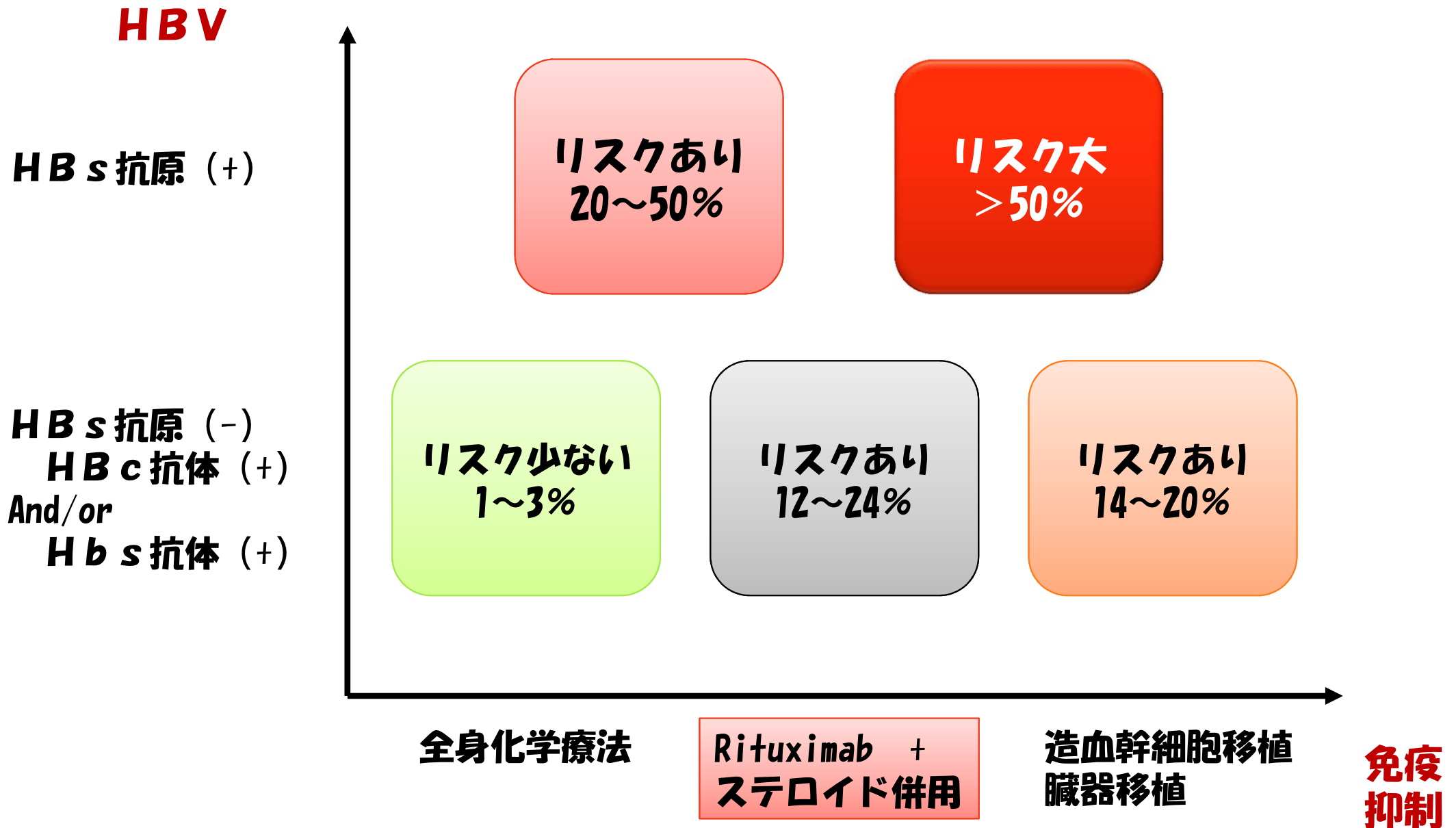
# B型肝炎ウイルス再活性化

HBs抗原陽性またはHBV-DNA陽性のHBVキャリアのみならず、臨床的にこれまでは**治癒**していると考えられていた**HBs抗原陰性例**や**HBV-DNA陰性例**で**HBc抗体**または**HBs抗体陽性**の例にも生じることがわかった。





# HBV再活性化化のリスク分類



# RituximabとHBV再活性化

- ◆ HBs抗原陰性の悪性リンパ腫に化学療法を施行し、HBV再活性化による肝炎を3.3%に認めた。全例がHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性であった。
- ◆ 肝炎は発症頻度は、rituximab+ステロイド併用化学療法 12.2% に対し、それ以外1% と、rituximab+ステロイド併用化学療法が有意に危険因子であった。
- ◆ 全薬工業社内資料（2001年～2008年）によると、rituximab投与例111例にB型肝炎を発症した。HBs抗原陰性例の予後が不良であった。

	HBs抗原陽性	HBs抗原陰性
劇症化率	21%	40%
死亡率	28%	50%

↑  
予後不良の原因は  
対応の遅れかも

# HBV再活性化のリスクとされている薬剤

## 免疫抑制剤

アザチオプリン  
ATG  
シクロスポリン  
タクロリムス

## 抗がん薬

フルダラビン  
*rituximab*  
ボルテソミブ  
モガムリズマブ

## 抗リウマチ薬

インフリキシマブ  
エタネルセプト

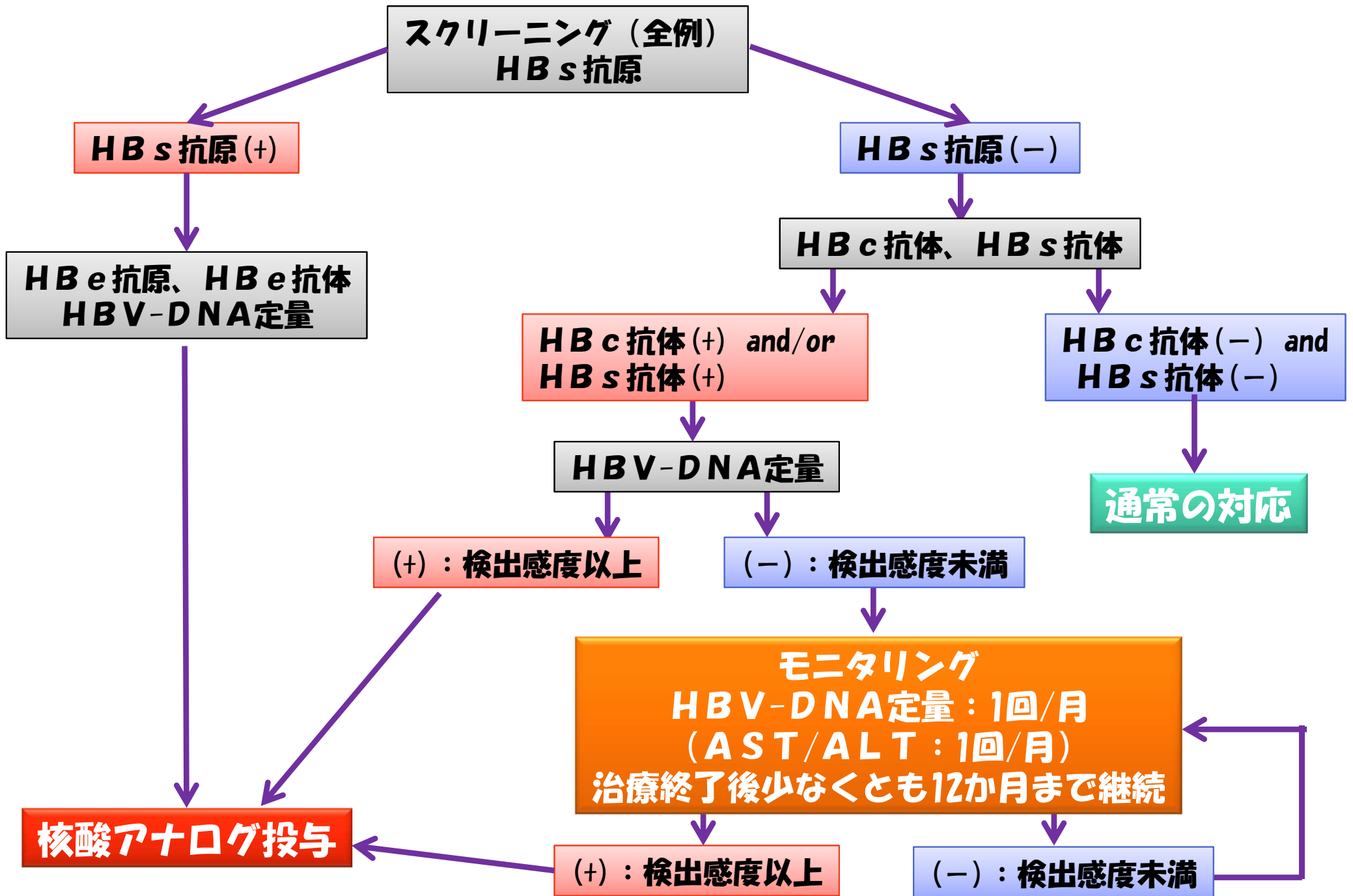
## ステロイド

# **HBV再活性化による肝炎・肝障害が出現してから 核酸アナログを投与しても重症化・劇症化は避けられない**

- **報告：HBV再活性化に対して抗ウイルス薬を投与しても16%が死亡し、69%が治療を中止ないしは中断した**
- **日本：通常のB型肝炎に比べてHBV再活性化例は劇症化率が高く、死亡率も高い**

- ◆ **肝炎が出現してから治療介入するのではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に核酸アナログ薬を開始する必要がある**
- ◆ **HBV-DNAが測定感度以上になってから肝炎を発症するまで平均19週を要することから、HBV-DNAが検出された段階で核酸アナログを投与すれば重症化・劇症化を予防できると考えられている**

# 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



# 核酸アナログ

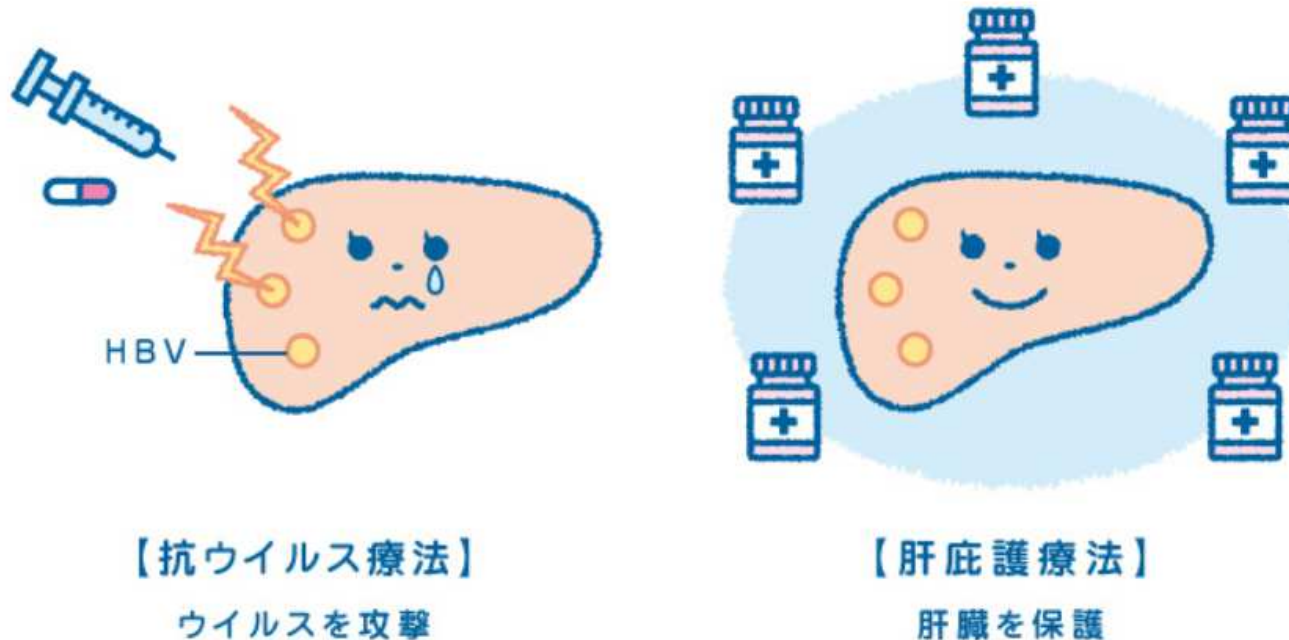
一般名	商品名	製薬会社
ラミフジン	ゼフィックス	GSK
アデホビル ピボキシル	ヘプセラ	GSK
エンテカビル	バラクルード	フリストル
テノビル	テノゼット	GSK

# B型慢性肝炎の治療

ウイルスを体から排除することはほぼ不可能で、治療の目的は「肝硬変への進展や発がんをおさえて長生きすること。そして毎日を快適に過ごすこと。」である。

治療法は、大きく分けて、①抗ウイルス療法（インターフェロン（IFN）や核酸アナログ製剤）、②肝庇護療法、③免疫療法（ステロイドリバウンド療法など）。

## ● 抗ウイルス療法と肝庇護療法



# 抗ウイルス療法

抗ウイルス療法とは、薬によりウイルスの増殖を抑えることを目的としています。

## IFN：注射薬

- IFNとは、ウイルスの感染を受けた時などに体内で作られるたんぱく質の一種です。
- 人工的に生産したIFNを体外から注射によって補うのが、IFN治療です。
- 主な作用として抗ウイルス作用や免疫増強作用、抗腫瘍作用などが知られています。
- B型肝炎の場合は、20～30%の方に効果があらわれるとされています。

### IFN（注射器）

ウイルスの増殖をおさえ、免疫の働きを高める

注射の回数が週1回のPeg-IFNも  
使用されます





## 核酸アナログ製剤：内服薬

- ラミブジン、アデホビル、エンテカビル、テノホビル DFは抗ウイルス作用を持つ経口薬で、DNA（デオキシリボ核酸）の材料となる物質に似た構造を持っているため「核酸アナログ」と呼ばれています。
- HBV DNA合成を阻害する作用があるため、ウイルスの増殖を抑制します。
- セロコンバージョンが起こる割合はIFNと比べ高いわけではありませんが、ウイルス量を減らす作用が強く、また、副作用もIFN治療と比較して少ないとされています。

**セロコンバージョン**とは、

HBs抗原がマイナス、HBe抗体がプラスになった状態。

これはB型肝炎ウイルスの活動が抑え込まれた状態を意味している。

核酸アナログ製剤（飲み薬）

ウイルスの遺伝子合成をおさえ、  
ウイルス量を少なくする

エンテカビル  
ラミブジン  
アデホビル  
テノホビル



# 核酸アナログの選択

## 一般名

ラミフジン

◆ラミフジンは、6カ月以上の投与で耐性が出現し、1年で24%、2年で38%と高率に耐性を認める。

アデホビル  
ピボキシル

エンテカビル

◆エンテカビルは、3年で3%ときわめて低い耐性出現率であることから、少なくとも1年の継続投与が想定されるHBV再活性化例ではエンテカビル投与が推奨される。

テノホビル

# 開始された核酸アナログ薬の治療中止基準

- ① 血中HBV-DNA 陰性
- ② 血中HBe抗原 陰性
- ③ 核酸アナログ製剤投与開始後2年以上経過

おおよそ



投与終了後12か月間は嚴重に経過観察する

# まとめ

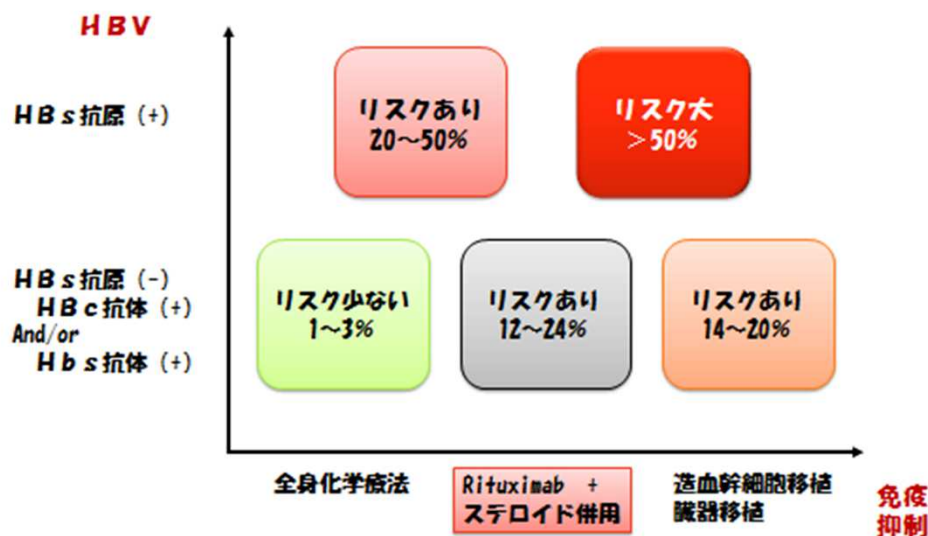
## 血液疾患治療におけるB型肝炎ウイルス再活性化

||  
**がん治療**                      ||  
**Hepatitis B virus : HBV**

### HBV再活性化とは

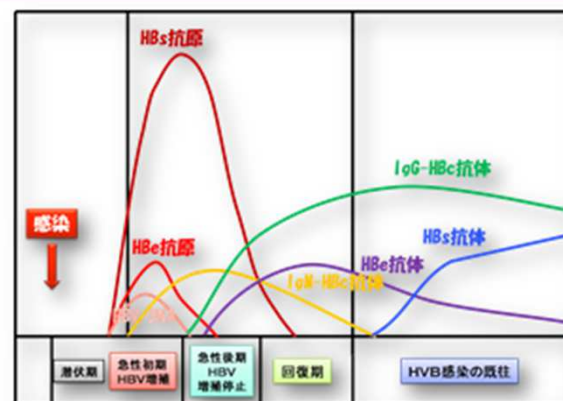
HBVを有する患者に化学療法薬や免疫抑制薬での治療を施行する際に、これらが誘引となってHBVの増殖が生じること

### HBV再活性化のリスク分類



## B型肝炎ウイルス再活性化

HBs抗原陽性またはHBV-DNA陽性のHBVキャリアのみならず、臨床的にこれまでは治療していると考えられていたHBs抗原陰性例やHBV-DNA陰性例でHBc抗体またはHBs抗体陽性の例にも生じることがわかった。



### 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

