

RA 治療と肝炎

中牟田 誠 国立病院機構九州医療センター 肝臓センター
(2012年、第13回博多リウマチセミナー)

はじめに

RA 治療の基本は免疫抑制をかけることになると思われるが、そのためには種々の薬剤、ステロイド、メトトレキサートを代表として、特に最近では生物学的製剤と呼ばれ強力な免疫抑制効果を持つ、インフリキシマブ、エタネルセプトなどが使用されている。これらの治療経過中に肝障害が出現してくることも稀なことではなく、本稿では、B 型肝炎による肝障害とそれ以外に伴う肝障害について述べて行きたい。

B 型肝炎による肝障害

免疫抑制治療下における B 型肝炎の肝障害には、B 型肝炎キャリアーの B 型肝炎の再燃化と既往感染からの de novo B 型肝炎があるが、いずれの場合にも高率に重症化・劇症化が懸念されるので十分な注意が必要である。

B 型肝炎ウイルス (HBV) は成人で感染する場合と、乳幼児で感染する場合で、その後が違ってくる。すなわち、前者では、急性肝炎を発症（多くの場合には不顕性感染）するものの、治癒し再感染はせず、後者の場合にはウイルスが排除されずにキャリアー化と言われている。しかしながら、前者に関しては、HBs 抗体ができ治癒していたと考えられていたが、実は、ごく少量の HBV が肝組織に残存することが明らかになってきた。例えば、既往感染と考えられていた HBs 抗原陰性、HBc 抗体陽性の肝臓を肝移植すると、高率に移植後に B 型肝炎が発症してくる。同様に、既往感染症例に強い免疫抑制治療、大量の抗ガン剤投与などでも B 型肝炎が起きることがあり、これを de novo B 型肝炎と呼んでいる。特に、リツキシマブを併用する悪性リンパ腫の治療で、相次いで de novo B 型肝炎による劇症肝炎での死亡例が相次いで報告され、大きな問題となった。

一方、3 (～5) 歳以下で感染するとキャリアー化する。これは、HBV に対する細胞性免疫や液性免疫がまだ整っていないためであり、多くの場合は母子感染（水平感染）と考えられているが、現在、問題となっているワクチン接種に伴う感染もすくなく存在すると考えられている。これらのキャリアーは 20 歳くらいまでは感染肝細胞に対する免疫寛容の状況（自己に対しては免疫は反応しない状況）にあるが、多くの症例ではそれ以後は寛容が破綻し感染細胞に対する細胞性免疫が惹起され、肝炎（肝細胞の破壊によるトランスアミナーゼの上昇）が起こってくる。しかしながら、その反応は成人感染例に比べて弱く、ウイルスの排除には至らず持続的な慢性肝炎（肝炎期）の状態となる。ただ、キャリアーの 90% は 35 歳までに、セロコンバージョン（e 抗原の陰性化と e 抗体の陽性化）が起こり、HBV 量は低下し（セロコンバージョン前の $8 \text{ Log } (10^8) / \text{ml}$ から 5 Log 以下に低下し）、肝炎も沈静化（トランスアミナーゼの正常化）する。実は、このセロコンバージョンは e 抗体が急に産生されるものではなく、HBV が免疫のストレスにより、e 抗原が産生できない変異型へ変化（そのような HBV しか生き残れない環境）し、抗原と反応していないフリーの e 抗体が測定できるようになった状況である。このようなセロコンバージョン後の状況で強力な免疫抑制がかかると、当然、HBV は再度増殖をはじめ、それに対しての細胞性免疫も惹

起（特に免疫抑制がとれてきた際に）され、肝炎が再燃する。通常は、ウイルス量が6 Logを超えてくると肝炎が起こってくる。キャリアーも70歳を超えてくると、HBs抗原も陰性化してくる場合があり、その場合には、既往感染症例との鑑別は困難になってくる。

では、免疫抑制をかける場合には、このような既往感染者とHBVキャリアーをどのようにフォローすればよいのであろうか？すでに2009年より厚労省の「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班（鹿児島大学坪内博仁教授）よりガイドラインが発表されており^{1, 2)}、その改訂版が昨年の9月に発表となった（日本肝臓学会ホームページ、医療従事者の皆様へ、免疫抑制で発症するB型肝炎対策ガイドライン、として <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html> より文献1とともにダウンロード可能である）（図1）。RAの治療も免疫抑制をかける場合には、このガイドラインに則って治療をすることになる。ポイントとしては、RA治療者は治療に入る前に、必ずHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を測定することである。HBs抗原陽性の場合には原則的に抗ウイルス剤（エンテカビル）の投与対象となるので、肝臓専門医とともに治療を進めていくことになる。HBc抗体陽性の場合には、既往感染者（感染後長期になるとHBs抗体が陰性化することがある）または高齢のHBs抗原消失のキャリアーとなり、もちろんワクチン以外でのHBs抗体陽性は既往感染者（当然、HBc抗体も陽性）となり、ガイドラインのように、HBV-DNAが陽性の場合には抗ウイルス剤の投与が、陰性の場合には月一度のHBV-DNAでのフォローが必要となる。de novo B型肝炎の場合には、HBs抗原の出現の前にHBV-DNAが陽性化するとの報告があり、HBV-DNAでのフォローが推奨されている。いったんHBV-DNAが陽性化した場合には、肝炎（重症・劇症化）の出現は必発であり、早期の抗ウイルス剤の投与が必要となる。B型肝炎は、あくまで増加した感染細胞に対する細胞性免疫でおこるので、血中ウイルスが陽性化して実際の肝炎が起こるまでに1～2ヶ月のタイムラグが生じる。リツキシマブの場合には、肝炎が惹起されてからの抗ウイルス剤の投与では間に合わず死亡例が多発しており、早期の抗ウイルス剤の投与が重要である。また、免疫抑制をかけた場合には、基本的には細胞性免疫も低下するので、肝炎そのものは起きにくい状況であり、多くの場合、免疫抑制を解除してくる場合に肝炎が惹起されてくる。リツキシマブの場合にも多くは4～5クール目の投与後1ヶ月程度（免疫抑制でウイルス（感染細胞）が増加し、免疫抑制がとれてきた時期）に強い肝炎が惹起されている。RAの場合にも同様のことが言え、肝障害が出た時点で、あわててステロイドやメトトレキサートを中止すると逆効果（細胞性免疫を増強）になる危険性があり、また、インフリキシマブ、エタネルセプトなどの投与の場合には、むしろ投与後しばらくした時点（次回投与前の時点）でのチェックが重要である。理論的には、HBV-DNA陰性の既往感染症例にもRA治療最初から抗ウイルス剤を投与するのが安全ではあるかもしれないが、添付文書上、適応は血中HBV陽性となっているので、保険上は認められないと思われる。現在、B型肝炎症例で抗ウイルス剤を服用している症例には、公的補助（月の負担の上限が1万円または2万円）が施行されているが、この公的補助はあくまでも保険適応症例に対するものであるので、保険適応でない場合には当然公的補助も使用できない。

本邦ではB型肝炎とならんでC型肝炎も多く、C型肝炎でRAの治療を受けている症例も多い。C型肝炎もウイルスそのものが肝細胞を破壊するのではなく、B型肝炎同様に、細胞性免疫による感染細胞の除去により肝炎が起こるとされている。従って、C型肝炎症例においても免疫抑制をかける場合には注意が必要である。ただ、HBVがDNAウイルスであるのに対して、HCVはRNAウイルスであり、そのためか、免疫抑制剤使用時の劇症化はあまり聞かないし、私自身は経験がない。しかしながら、たとえばステロイドの導入に伴い、肝炎（トランスアミナーゼの上昇）は改善するにもかか

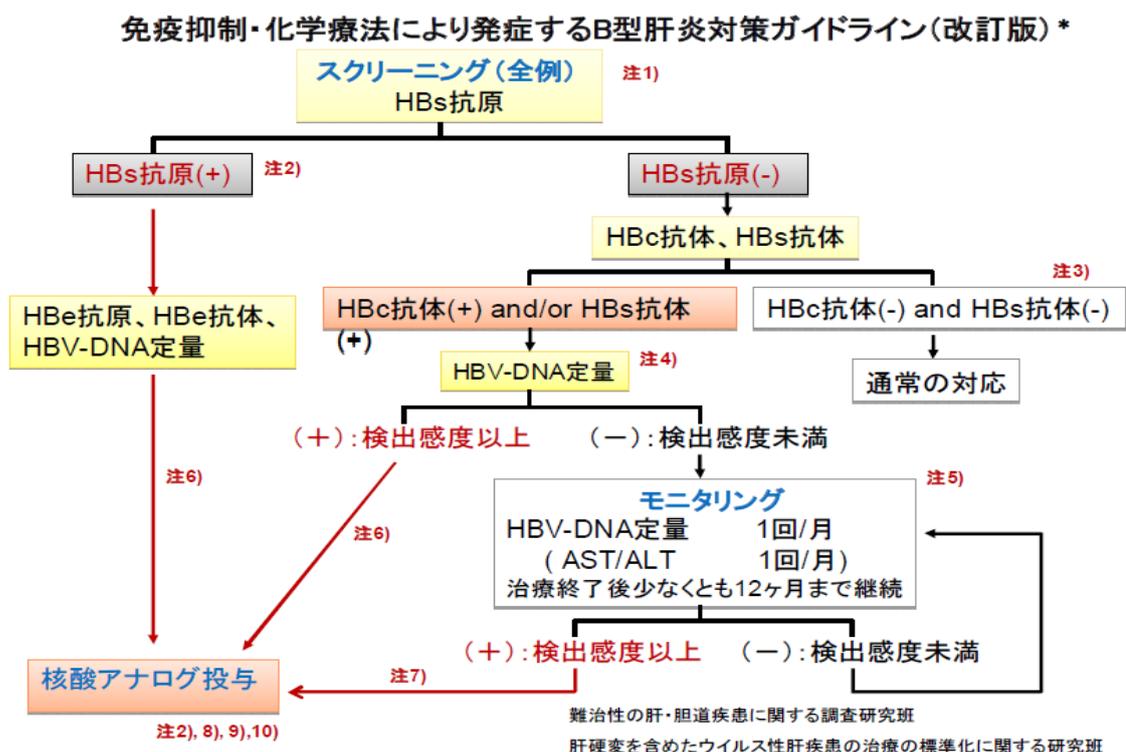
わらず、減量に伴ってトランスの上昇、時には高いトランスの上昇はあり、基本的にはHBV同様に注意が必要である。もし、C型肝炎の強い再燃が起こった場合には、インターフェロンの使用となる(RAはインターフェロン投与でまず悪化する)。なお、HCVは感染しても20%は治癒するが、そのような既往感染(抗HCV抗体(弱)陽性で血中HCV-RNA陰性)やインターフェロン治療で著効した症例では、HBVとは違い、HCVは排除されており、免疫抑制でウイルスが再度増殖して肝炎が再燃してくることはない。

B型肝炎以外の肝障害

RAでは多くの薬剤が併用して使用されることはめずらしくなく、薬剤に伴う肝障害が問題となってくる。特に、前述のようにHBV感染をともなっている場合に、出現した肝障害がHBVによるものか投与した薬剤で惹起された薬剤性肝障害なのかを鑑別することが重要となる。先述のように、キャリアの肝障害は肝炎期以降はセロコンバージョン後も含めて、肝障害は血中HBV量(感染細胞数)に依存するので、HBV量が6Log以上(正確には5.5Log以上)の場合には、肝障害がHBVによって起こっている可能性が非常に高いので、ここ数ヶ月の薬剤の変更や増量がなければ、まず抗ウイルス剤の投与を検討することになる。逆に、5Log未満であれば、HBVの関与の可能性は低く、薬剤性肝障害を考える必要である。

薬剤性肝障害の多くの場合には、アレルギーが原因と考えられており、投与1~3ヶ月で出現してくるものが多い。従って、投薬内容の確認と他院での投薬の有無の確認が必要である。さらに、最近では薬剤性肝障害の4人に1人は自分で購入した健康食品、サプリ、漢方などで起こっており、そのようなものがないかの問診も重要である。薬剤性肝障害と判断された場合には、減量・休薬が原則となり、また、それによって肝障害が改善することが、その診断の助けにもなる。ただ、RAに治療においてステロイドが使用されること

図1



(補足)

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再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1) HBVキャリアおよび既感染者では、免疫抑制・化学療法時にHBVの再活性化が起こることがある。したがって、まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトする。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。
- 注3) 初回治療時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合には抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) PCR法およびリアルタイム PCR法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR法が望ましい。
- 注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1～3ヶ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。
- 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。
スクリーニング時にHBs抗原(+)例ではB型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヶ月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること。(但しHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)(3)この継続期間中にHBV-DNAが持続陰性化していること。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後12ヶ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

(2011年9月26日 改定)

も多いが、その場合には薬剤そのものというより、脂肪肝による肝障害が多く、注意が必要である。多くの場合には、体重増加や高脂血症などが合併している。特にもともと糖尿病（インスリン抵抗性）がある症例の場合には、注意が必要である。RAがあるので、なかなか運動療法ができないので、食事療法が中心となり、栄養指導が重要である。ステロイド同様にメトトレキサートも多く使用されているが、メトトレキサートでも当然アレルギー性も言われているが、容量依存性の肝障害（肝細胞壊死）が生じたり、長期服用では脂肪肝が起きたりすると言われているので、同様に注意が必要である。

おわりに

RAの治療中の肝障害としては、HBVの再活性化が重症化・劇症化するので、最も問題となるが、適切にフォローされ、適切に抗ウイルス剤が使用されれば問題となることはまずない。それほど、現在の抗ウイルス剤であるエンテカビルは抗ウイルス効果に優れ、かつ耐性株の出現頻度は極めて少ない。したがって、RA症例での肝からみたポイントは、初診時や治療開始時でのHBVマーカー、特にHBc抗体のチェックが重要であり、陽性者は抗ウイルス剤の投与（HBVキャリアー）やHBV-DNA（月1度）による慎重な経過観察（既往感染者）が必要である。

文献

- 1) 坪内博仁、他：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「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」班合同報告— 肝臓 50(1):38-42, 2009 (<http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>)
- 2) 坪内博仁：B型肝炎の再活性化—de novo B型肝炎対策も含めて CLINICIAN 591:5-11, 2010

Figure Legends

図1 免疫抑制で発症するB型肝炎対策ガイドライン（改訂版）

<http://www.jsh.or.jp/medical/index.html> よりダウンロード可能