

免疫抑制剤療法の経過中に HBs 抗原検査が有効であった 1 例

春成 姿子, 赤尾 昭子, 佐々木 由香, 田島 正輝, 大島 泉

地方独立行政法人神奈川県立足柄上病院 検査技術科：神奈川県足柄上郡松田町松田惣領 866-1 (〒 258-0003)

はじめに

近年, HBV 既往感染者において免疫抑制剤, 化学療法による治療中に HBV が再活性化することが問題となり, 2009 年に B 型肝炎対策ガイドラインが提示された. 今回, リウマチ患者においてウイルス増殖による HBV 再活性化を認める症例を経験したので報告する.

症例

64 歳女性. 当院内科にて糖尿病を治療中. 他院にてリウマチ治療.

2012 年 6 月, 糖尿病性白内障のため, 内科より紹介され当院眼科を受診.

手術前の感染症検査を実施した.

対象と方法

1. HBV 関連検査

化学発光酵素免疫測定 (CLEIA) 法を原理とする全自動免疫測定装置 HISCL-2000i (シスメックス社) と専用試薬にて HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体, HBe 抗原および HBe 抗体をそれぞれ測定した.

2. HBV-DNA の測定

リアルタイム PCR 法による測定を外部委託した.

結果

1. 検査結果

2012 年 6 月 7 日に実施した術前検査の肝機能検査値は正常だったが, HBs 抗原のみ 4,935IU/mL と高値陽性であった. 2011 年 6 月以前の HBs 抗原は陰性であったことから, 検体の取り間違いの有無・採血方法・フィブリンによる影響などの無いことを確認し, 臨床側へ報告, 追加検査の依頼をした. 後日, 実施した追加検査の結果は, HBV-DNA, HBs 抗体, HBc 抗体陽性, HBe 抗原高値陽性, HBe 抗体, IgM-HBc 抗体は陰性という結果であった (表 1).

2. 治療歴

2006 年より 1 カ月ごと 5 回にわたりインフリキシマブ治療を行っていたが, 患者が副作用を訴えたため半年で中断. 2011 年 9 月より他院にて, メトトレキサートおよびトシリズマブを併用した治療を始めていた.

3. 症例の経過

本例は, 一般的な De novo 肝炎のパターンのように ALT 等の値が上がっていないため, 劇症化していない. 再活性化後, 早期にエンテカビルによる肝炎治療を始めたことで, HBV-DNA 量は 8.7 LEG/mL から 3.7 LEG/mL まで速やかに減少, 同時に HBs 抗原値も 5,920 IU/mL から 3,028 IU/mL まで緩やかに減少した. ALT 等の値は上昇することなく正常値を推移した (図 1).

表 1. 術前検査所見

検査項目	結果	単位	検査項目	結果	単位	判定
臨床化学検査			免疫血清検査			
ALT	16	U/L	HBs 抗原	4,935	IU/mL	陽性
AST	21	U/L	HBs 抗体	13.52	mIU/mL	陽性
ALP	218	U/L	HBe 抗原	>100,000	C.O.I.	陽性
γ-GTP	24	U/L	HBe 抗体	0.0	Inh%	陰性
			HBc 抗体	17.7	C.O.I.	陽性
			HBV-DNA	8.7	LG/mL	陽性
			IgM-HBc 抗体	0.13	C.O.I.	陰性
			HCV 抗体	0.0	C.O.I.	陰性
			HIV 抗原 / 抗体	0.0	C.O.I.	陰性

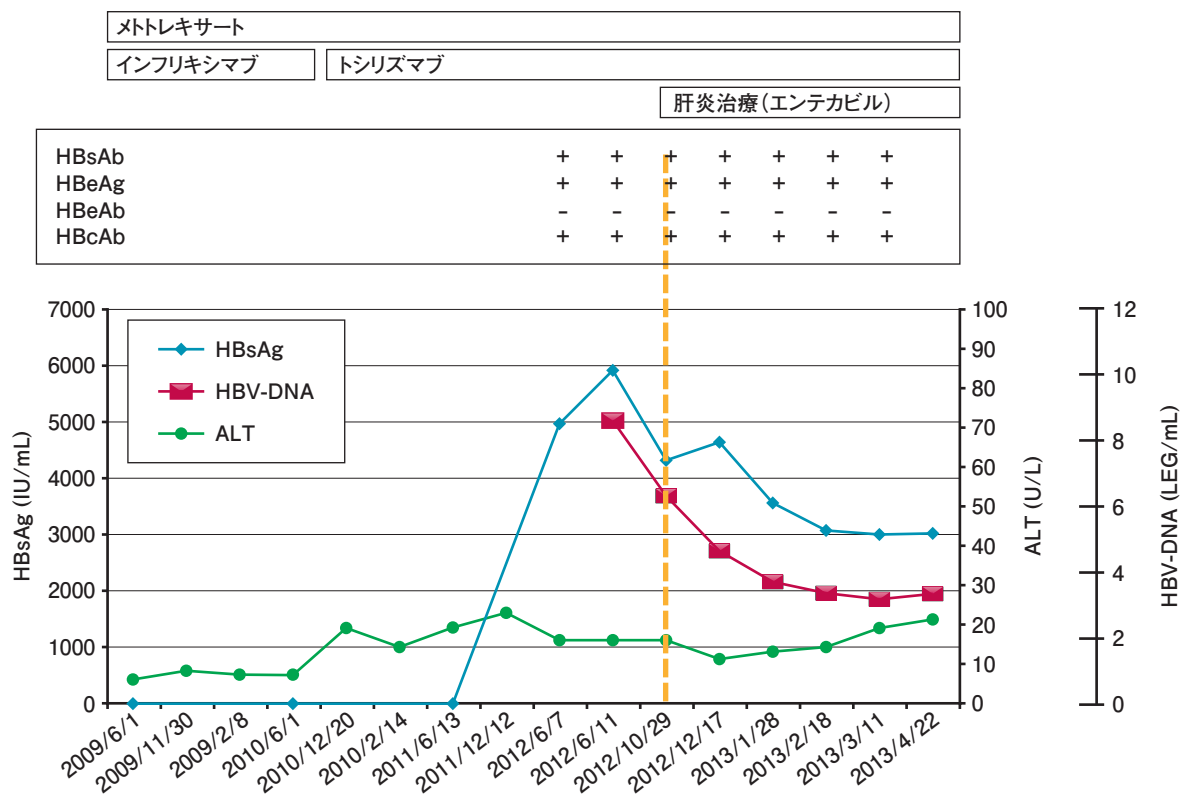


図 1. 症例の経過図

表 2. トランスアミナーゼと HBs 抗原の経年経過

検査項目	単位	年			
		2009.06	2010.06	2011.06	2012.06
ALT	U/L	6	7	19	16
AST	U/L	14	14	25	21
HBs抗原	IU/mL	*0.00	NT	*0.07	4935.53

*はPAMIA測定値です

考 察

2009年より当院内科にて、1年ごとにGF、CFを施行しておりそのつど感染症スクリーニング検査を実施している。結果、2009年、2010年、2011年まではHBs抗原陰性、ALT/AST等の値も正常範囲内であった(表2)。

患者の背景調査を行った結果、患者にHBV既往感染の認識はなかった。また、本例は2012年以前はHBs抗原しか測定されていないことから、HBV感染既往の有無は検査結果からは不明であった。治療歴として、他院にてメトトレキサートおよびトシリズマブを併用した治療を始めていたことから、HBV-DNA再活性化によるDe novo肝炎の可能性が高いとの診断となった。

HBs抗体陽性から臨床的には治癒状態と考えられていたHBV既往感染者でも、強力な免疫抑制や化学療法によって血清HBV-DNA量が増加すると、肝炎を発症することがある¹⁾。このような、既往感染者による血清HBV-DNA量増加を「HBV再活性化」と呼び、それに起因する肝炎を「De novo肝炎」と言う。

一般的には、はじめにHBV-DNAが上昇し、遅れてALTなどが上昇、劇症化する。

免疫抑制剤や化学療法を実施した症例で多く見られることが明らかになっており、治療開始後、6カ月以内に再活性化することが多い。再活性化によるB型肝炎は、劇症化しやすく死亡率も高いため、注意が必要とされている²⁾。

現在、患者はガイドラインに基づき、劇症化を防ぐためにHBV-DNA量や肝機能などの検査を1カ月毎に行いながら、肝炎とリウマチの治療を並行して行っている。

B型肝炎対策ガイドライン³⁾では、免疫抑制剤による治療前にHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を検査

し、既往感染者かを確認することが推奨されている。特に、HBs抗原検査は高感度の測定系を用いて検査することが望ましいとされている。しかしながら、現在当院の感染症スクリーニング検査ではHBs抗原の検査しか行われていない。本例の患者は偶然、年一回HBs抗原検査をしていたことでHBV再活性化を発見することにつながり、早期に治療を開始したため、劇症化を防ぐことができた。

結 語

リウマチ患者のみならず、化学療法や免疫抑制剤による治療前には、HBs抗原だけではなくHBs抗体やHBc抗体を測定し、HBV既往感染者かの確認と、治療経過中に高感度のHBs抗原定量測定により、早期にHBV再活性化の有無を調べることが重要であると考えた。

(本論文の要旨は、第62回日本医学検査学会(2013年5月、香川県)にて発表した。)

参 考 文 献

- 1) 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炎疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告－。肝臓。2009; 50(1): 38-42
- 2) 梅村武司。De novo B型肝炎症例の背景と予後。肝胆膵。2012; 65(4): 659-663
- 3) 社団法人日本肝臓学会 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): http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf