

透析患者における B 型肝炎ウイルスマーカー測定の意味

田中榮司

信州大学医学部内科学第二

key words : B 型肝炎ウイルス, 再活性化, HBV DNA, B 型肝炎, 病期

要旨

透析患者は血液を介して感染するウイルスのハイリスクグループであり、B 型肝炎ウイルス (HBV) もその 1 つである。透析施設における HBV 感染の制御や、すでに透析を受けている HBV キャリアの診療にはウイルスマーカーの測定が欠かせない。近年、治療法の変化やマーカー測定法の進歩に伴い、ウイルスマーカーに対する考え方も変化している。このため、HBV マーカーの新しい理解は透析医にとっても重要な課題である。

はじめに

透析治療では、常に観血的処置を伴う医療行為を集団で行っており、透析患者は血液を介して感染する肝炎ウイルスのハイリスクグループである。さらに、透析患者では免疫能が低下しているため、感染の病態も健常者とは異なる可能性があり、診療にさいしては注意が必要である。

血液を介して感染する B 型 (HBV) および C 型肝炎ウイルスに対する感染対策は進歩し、最近では透析患者における感染の危険性は大きく低下した。しかし、透析患者がハイリスクグループであることには変わりなく、新規感染に対する対策は常に行う必要がある。また、透析患者では過去に感染したキャリアも多く、肝炎に対する対策も重要な課題である。

以前より透析施設では、患者および医療従事者に肝

炎の集団発生がみられていたが、その大部分が HBV 感染に伴うものである。また、透析患者での HBV 感染率は一般健常者に比較し高いことが知られている。さらに、透析患者の生命予後が大きく改善されると、ウイルス肝炎に伴う肝発癌の危険性も大きな問題となってきた。

肝炎ウイルス感染の監視やウイルス肝炎の診療には、関連したウイルスマーカーの測定が必須である。近年、治療法の変化やマーカー測定法の進歩に伴い、ウイルスマーカーに対する考え方も新しくなってきた。さらに、B 型肝炎は複雑な病態を示すため多くのウイルスマーカーが使用されている¹⁾。これらのことから、HBV マーカーの理解は、非専門医には容易ではない領域と言える。

本稿では、透析医のために、透析患者の診療に必要な HBV マーカーの臨床的意義をできるだけわかりやすく解説する。

1 B 型肝炎の病期と自然経過

HBV キャリアはその自然経過の中で、無症候性キャリア、慢性肝炎、肝発癌、急性増悪、再活性化などの多彩な病態を示す。これらの病態の変化はウイルス増殖と免疫応答の関係の変化に起因するものであり、B 型肝炎の臨床ではこれらを十分理解する必要がある^{2~4)}。HBV キャリアの自然経過は、ALT 値、HBe 抗原、HBV DNA 量、予測される免疫状態などから病期が分類されており、代表的なものを表 1 に示した³⁾。

表1 HBV キャリアの病期とウイルスマーカー

病 期	肝 炎	血 中			肝 臓 cccDNA	免疫状態
		DNA 量	HBe 抗原	HBs 抗原		
免疫寛容期	-	8~11	+	+	+	免疫寛容
慢性肝炎	eAg (+)	6~10	+	+	+	免疫排除
	eAg (-)	3~8	-	+	+	
非活動性キャリア	-	<4	-	+	+	免疫監視
回復期	-	-	-	-	+	免疫監視

HBV DNA 量 : log copies/ml

1-1 免疫寛容期

免疫寛容期では HBV 増殖は活発であるが ALT 値は正常で、組織学的にも正常か軽度の炎症にとどまる。周産期に HBV に感染した場合、免疫寛容期は思春期～若年成人まで続くことが多い。宿主の免疫は HBV を非自己とは認識せず、これを排除しようとしていないと考えられるので、この時期は免疫寛容期と呼ばれる。

1-2 免疫排除期

HBe 抗原陽性の慢性肝炎では、HBV 排除に働く宿主の免疫反応が起こり肝炎が惹起される。HBe 抗原陽性の慢性肝炎が長期に続くと肝硬変へ進行するが、多くの患者では HBe 抗体へセロコンバージョンし非活動性キャリアとなる。

HBe 抗原陰性になると総じて予後が良いと考えられていた。しかし、最近、逆に予後が悪い病態が報告され、重要な病期の一つとして分類されている。この HBe 抗原陰性慢性肝炎は、HBe 抗原が抗体へセロコンバージョンしても HBV DNA 量が十分低下せず慢性肝炎が持続する場合や、一旦非活動性キャリアとなった後に肝炎の再活性化が起こる場合がある⁵⁾。特徴としては、HBV DNA 量は中等度の範囲で変動し、間欠的に激しい肝炎を起こす傾向がある。また、この肝炎は HBe 抗原非産生変異株により惹起され、肝硬変や肝癌へ進行しやすいことが報告されている。

1-3 免疫監視期

非活動性キャリア期では HBV に対する宿主の免疫が優位になり、HBV の増殖は持続的に低下する。この結果、肝炎は沈静化し肝発癌率も低いので予後は良いと考えられている。しかし、自然経過または宿主の免疫抑制により、B 型肝炎の再活性化がみられること

があるので経過観察は必要である。

非活動性キャリアを経過した後、一部では HBs 抗原が陰性化し、回復期となる。この時期は肝炎はなく肝発癌率も低いとされている。しかし、高齢者や肝硬変の HBs 抗原消失例では肝発癌に対する注意が必要である。また、HBs 抗原は陰性化しても肝細胞の核内に cccDNA の形で HBV が残存するので、HBV が完全に排除されたことにはならない^{6,7)}。

2 HBV 感染の診断、HBs 抗原と IgM-HBc 抗体

HBV キャリアの診断には HBs 抗原の測定が最も優れている (表 2)。HBs 抗原は HBV の表面抗原であり、ビリオンの表面に存在する。しかし、これ以外にも HBs 抗原粒子として血中に大量に分泌されるため、診断に用いられている。HBs 抗原が陽性であるということは現在 HBV に感染していることを示す。通常、HBV キャリアでは HBc 抗体も陽性である。

近年、HBs 抗原の測定は非常に高感度となり、感度不足による偽陰性の危険性は大きく低下した。このため、キャリアと非キャリアの鑑別は HBs 抗原の測定のみで十分とされている。ただし、HBs 抗原検査試薬には一般測定用と精密測定用があり、前者は経済的であるが感度の点でやや劣るので、厳密に HBV 感染を確認する場合には後者を用いる必要がある。

急性肝炎の診断には HBs 抗原に加え IgM-HBc 抗体を同時に測定する必要がある。この理由の一つは、急性肝炎では HBs 抗原が早期に陰性化することがあり、HBs 抗原だけの測定では診断ができない場合があるためである。このような場合でも IgM-HBc 抗体は陽性 (高力価) となるので、急性肝炎の診断が可能となる。第二の理由は、キャリアからの急性増悪との鑑別である。過去の感染状況が不明の場合、この急性増悪と急性肝炎を臨床的に鑑別することは困難であり、

表 2 B 型肝炎ウイルスマーカーの臨床的意義

マーカー	臨床的意義
HBs 抗原	HBV に感染している (通常 HBc 抗体も陽性)
HBs 抗体	HBV の感染既往 (多くは HBc 抗体も陽性) HBV ワクチン接種後
HBc 抗体	HBV の感染既往 (多くは HBs 抗体も陽性) HBV に感染している (HBs 抗原も陽性)
IgM-HBc 抗体	B 型急性肝炎 (高力価) B 型慢性肝炎の急性増悪 (低力価)
HBe 抗原	HBV の増殖力が強い
HBe 抗体	HBV の増殖力が弱い
HBV DNA	HBV 量を反映
HB コア関連抗原	
核酸アナログ非使用時	HBV 量を反映
核酸アナログ使用時	肝細胞中 HBV cccDNA 量を反映
HBV 遺伝子型	感染経路や予後を推定
HBV 遺伝子変異	病態や予後を推定

IgM-HBc 抗体の測定が役立つ。すなわち、急性肝炎では抗体が高力価陽性 (10.0 COI 以上) となるのに対し、キャリアの急性増悪では陽性となっても低力価である。

3 HBV の活動性を示すマーカー

B 型肝炎の診療では、HBV の活動性を測定するマーカーは欠くことができない。これは、キャリアの病期は HBV の活動性と肝炎の有無から判断されることや、抗ウイルス療法の効果判定にはこの測定が欠かせないからである。HBV 活動性の指標としては、HBe 抗原・抗体系が古くから用いられてきたが、最近では HBV DNA 量がより重要視されるようになった。

3-1 HBe 抗原・抗体

HBe 抗原は HBV 感染肝細胞から血中へ分泌されるたんぱく質で、ウイルス粒子とは別に存在する。HBV にとっての HBe 抗原の役割は必ずしも明らかではないが、HBV の持続感染化と関連していると考えられている。

HBe 抗原は臨床的に HBV 増殖を反映するマーカーとして用いられており、陽性者では HBV の増殖は盛んである (表 2)。免疫寛容期では、基本的に HBe 抗原陽性でウイルス量は多い。免疫排除期において、HBe 抗原から HBe 抗体にセロコンバージョンするとウイルス量は低下し肝炎が沈静化する。このため、

HBe 抗原のセロコンバージョンは B 型肝炎の経過の中で大きな意味を持つ現象であり、重要な治療目標の一つである。しかし、HBe 抗体陽性となってもウイルス量が十分低下しない症例や重症肝炎が惹起される症例もあり、セロコンバージョンだけでは不十分な場合もある。これが HBe 抗原陰性の慢性肝炎であるが、HBe 抗原陽性の慢性肝炎に比較し病変の進行が早いことがあり注意が必要な病態である。

3-2 血中 HBV DNA 量

血中 HBV DNA 量の測定は病態の把握や予後の予測に有用である。さらに、抗ウイルス療法の適応を決定したり治療効果を判定するのにも用いられる、最も重要なマーカーである。以前の HBV DNA 量測定法は感度が低く、その有用性は限られていた。しかし、高感度で定量域の広い測定法の開発により、核酸アナログ治療にも対応する測定法となった。現在は Taq-Man PCR 法 (2.1~9.0 log copy/ml) が、測定レンジがさらに広く感度も良いことから、臨床で広く使用されている。

HBV DNA 量とその後の臨床経過には強い関連がある。すなわち、ウイルス量が多いほどその予後は悪く、肝硬変進展率や肝発癌率が高くなる^{8,9)}。逆に、HBV DNA 量が 4.0 log copy/ml 未満になると肝炎は沈静化し肝発癌率も低下する。非専門医には定量値の意義を記憶することは苦痛と思われるので、[図 1](#)に HBV

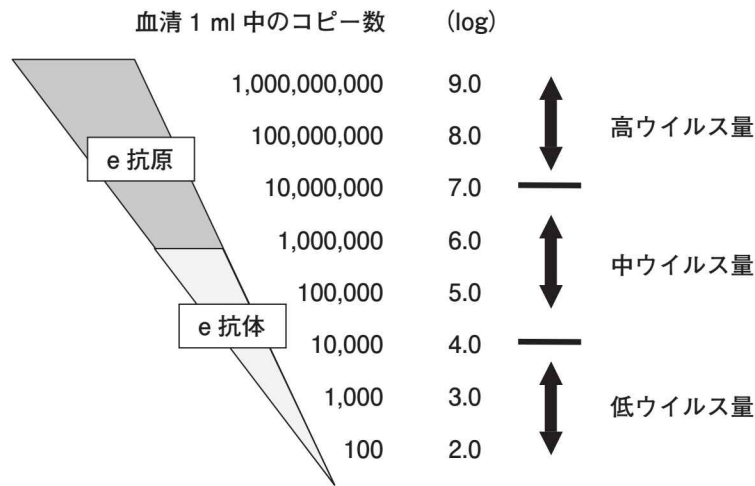


図1 HBV DNA量とHBe抗原・抗体

DNA量のイメージ図を示した。7.0 log copy/ml 以上は高ウイルス量で、抗ウイルス療法にも抵抗することが多い。4.0~7.0 log copy/ml は中ウイルス量であり、4.0 log copy/ml 未満が低ウイルス量となる。治療目標は低ウイルス量で安定させることである。市民講座などでは「イー、スー、チャー」で覚えるように話している。

4 核酸アナログ薬治療とHBV マーカー

2000年に核酸アナログ薬が導入され、B型肝炎の治療は大きく進歩した。核酸アナログ薬はHBVに対して強い抗ウイルス効果を有し、免疫能が低下した透析患者でもHBVの増殖を強力に抑制する。核酸アナログ薬の治療効果は血中HBV DNA量を測定して判定する。すなわち、核酸アナログ薬投与開始後速やか

にHBV DNA量は低下し、多くの症例では陰性化する。また、耐性株出現時には最初にHBV DNA量の増加がみられる。

核酸アナログ薬治療の問題点は、抗ウイルス効果が強力であっても最終的にHBVを完全に駆除することは困難であり、この結果として耐性株の出現や治療中止後の肝炎の再燃が起こることである。この問題を理解するために、HBVの複製過程とHBV cccDNAについて、さらにこのcccDNA量を反映するコア関連抗原量について説明する。

4-1 HBVの複製と肝細胞中cccDNA

HBVの複製過程を図2に示した。HBVは肝細胞に感染後、不完全2重鎖のDNA遺伝子が閉環しcccDNA (covalently closed circular DNA) となる。このcccDNA

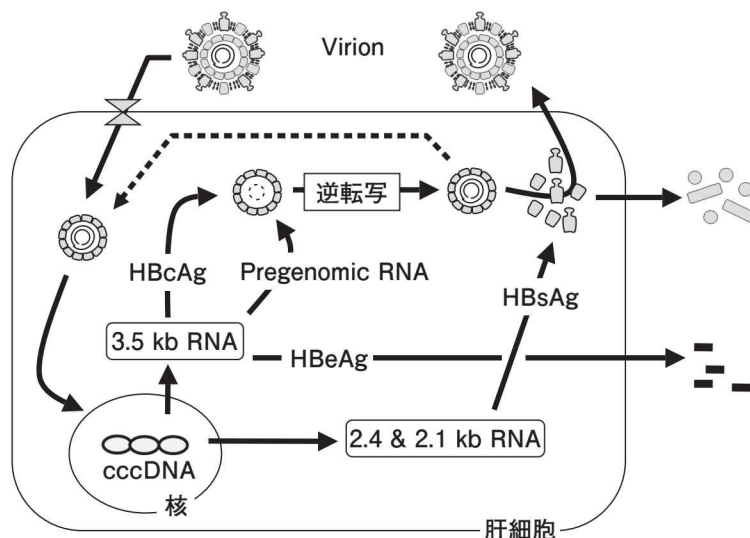


図2 HBV複製過程と逆転写

が核内に蓄積され、ここから pregenome RNA や mRNA が作られウイルスが複製される^{10~12)}。

HBV cccDNA は HBV の複製の起点であり、この存在が耐性株出現や治療中止後の肝炎の再燃と深くかかわっている。また、ミニ染色体とも言える安定した構造であり、長期に肝細胞中に残存することから、この存在が HBV の駆除を困難にしている。肝細胞中の cccDNA 量を直接測定することは技術的に可能であるが、肝生検を要するため実際的ではない。このため、cccDNA 量を反映する血清マーカーとして HB コア関連抗原測定系が開発された。

4-2 血中 HB コア関連抗原量

HB コア関連抗原測定系は、HBV のプレコア・コア遺伝子から転写・翻訳されるすべての抗原 (c 抗原, e 抗原, 等) をリニアエピトープとして同時に測定する方法である^{13,14)}。自然経過では、血中のコア関連抗原量と HBV DNA 量は直線的に相関するので、ウイルス量の判定に使用可能である。これに対し、核酸アナログ投与下では HBV DNA 量と異なった動きを示す。すなわち、核酸アナログ投与開始後 HBV DNA 量は速やかに低下するのに対し、HB コア関連抗原量は緩徐に低下する。この HB コア関連抗原量の低下は肝細胞中の HBV cccDNA 量の低下と相関し、核酸アナログ薬投与下において、HB コア関連抗原量は HBV cccDNA 量と有意に相関する^{15,16)}。

HBV コア関連抗原量の特性を、HBV 複製過程との関連で説明すると以下のようなになる。HBV の複製で逆転写の過程が阻害されると血中へウイルス粒子が分泌されず、血中 HBV DNA 量は低下する。これに対し、HB コア関連抗原は、cccDNA から転写される mRNA から直接翻訳されるので核酸アナログ薬の影響は受けにくい。この差が核酸アナログ薬投与下での HBV DNA 量とコア関連抗原量の推移の差に出ると考えられる。HB コア関連抗原量測定の有用性に関してはこれまで以下のものが報告されている^{16~20)}。HB コア関連抗原が低い症例では高い症例に比較して、①耐性株出現率が低い、②中止後の肝炎の再燃が弱い、③組織学的に進行しにくい、④肝発癌率が低いなどである。

5 その他のマーカー

5-1 HBs 抗体

HBs 抗原に対する抗体であり、中和抗体として HBV に対する感染防御機能をもつ。HBs 抗体が陽性であることは過去に HBV 感染を受けたこと、または HB ワクチン接種を受けたことを示す (表 2)。時には HBIG 投与後、輸血・血液製剤使用後などにもこの抗体が陽性となる。HBs 抗体は定量的に測定することが可能であり、WHO の勧告では HBs 抗体価が 10 mIU/ml 未満になった時、追加のワクチン接種が推奨されている。

5-2 HBc 抗体

これは HBc 抗原に対する抗体であり、感染の比較的早期から血中に出現し、長年月持続する。HBV 感染者を既往者も含めて最も広く拾い出す検査である (表 2)。

既往感染者は低抗体価で、通常 HBs 抗体も同時に陽性である。HBV キャリアでは通常高抗体価であるが、肝炎を経験していない症例では低抗体価陽性または陰性である。従来より、HBc 抗体を低抗体価と高抗体価に分けることにより HBV 感染状態の把握を行ってきた。しかし、その後の研究や測定系の進歩により、この分類の意義は失われている。具体的には、HBV 感染の判定には HBs 抗原の精密測定が、また急性肝炎かキャリアの急性増悪かの鑑別には後述の IgM-HBc 抗体の測定が優れている。臨床的には、HBc 抗体は定性レベルで陽性か陰性かの判定が重要である。すなわち、HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性の場合は、HBs 抗体の有無にかかわらず HBV の既往感染であることを示す。

5-3 HBV 遺伝子型

HBV の遺伝子型は A~H の 8 型に分類されている。日本では遺伝子型 B と C がほとんどで、前者は後者に比較し自然経過での予後は良く、抗ウイルス治療に対する反応性も良い。また、近年海外から持ち込まれた遺伝子型 A では、成人の初感染でもキャリア化しやすいことが知られている。

5-4 プレコア変異, コアプロモーター変異

HBe 抗原の合成が停止または減少するプレコアと, コアプロモーターの変異が測定可能である。これらの変異は, HBe 抗原のセロコンバージョン予測や, 急性増悪時の重症化予測などに有用である。

6 B 型肝炎の再活性化

B 型肝炎の再活性化は, HBV の増殖が十分抑制された状態から, なんらかの原因で HBV の増殖が再び活発になり肝炎が再燃することである^{21~23)}。原因の多くは強力な化学療法や免疫抑制療法によるものであるが, 自然経過でも起こる。当然, 腎移植でも再活性化は大きな問題であり, 移植予定の患者は HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体の測定を行い HBV の感染状況を確認する必要がある。さらに, HBs 抗原陽性のキャリアが腎移植を受ける場合は HBV の再活性化は必須であり, 核酸アナログ薬による予防を行う。

以前, HBV 既往感染者 (HBs 抗原陰性で HBs 抗体 and/or HBc 抗体陽性) では HBV は完全に排除されたと考えられていたが, その後の研究で, ウイルス遺伝子が cccDNA の形で肝細胞核内に残存していることが明らかになった。通常, 免疫監視により HBV の増殖は起こらないが, 免疫抑制下ではこの cccDNA を起点として HBV の増殖が起こり, 肝炎が再活性化する。この肝炎を *de novo* B 型肝炎と呼んでいる。

腎移植では, ドナーが HBV 既往感染の場合は *de novo* B 型肝炎の危険性は低い。これに対し, レシピエントが既往感染の場合は再活性化に対する注意が必要である。この場合, 核酸アナログ薬の予防投与は保険適用ではないので, 現状では定期的な検査 (HBV DNA, HBs 抗原) で HBV 再活性化の早期発見につとめることが推奨される。

医療の進歩に伴い化学療法や免疫抑制療法を行う機会が増え, さらに使用される薬物もより強力なものとなった。この結果, 再活性化による B 型肝炎は増える傾向にある。再活性化による肝炎は劇症化率, 死亡率は共に高く, 重篤な病態を呈する。さらに, 透析を含む多くの診療科が関係するため, 近年注目されている病態である²⁴⁾。

おわりに

以上, B 型肝炎ウイルスマーカーの意義を透析患者

の診療を中心に述べた。ある意味で専門的な領域であり, 透析医がすべてを理解する必要はない。しかし, 透析患者での HBV 感染の危険性を考えると, 基礎的な知識として知っておく意義は大きいと考える。

文 献

- 1) 田中榮司, 池田健次, 泉 並木, 他: 肝疾患における肝炎ウイルスマーカーの選択基準 (4 版). 日本消化器病学会雑誌, 103: 79-88, 2006.
- 2) Fattovich G, Bortolotti F, Donato F: Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors, *J Hepatol*, 48; 335-352, 2008.
- 3) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al.: Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*, 45; 1056-1075, 2007.
- 4) Lok AS, McMahon BJ: Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 45; 507-539, 2007.
- 5) Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al.: Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 35; 1522-1527, 2002.
- 6) Mason AL, Xu L, Guo L, et al.: Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen. *Hepatology*, 27; 1736-1742, 1998.
- 7) Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, et al.: The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med*, 2; 1104-1108, 1996.
- 8) Chen CJ, Yang HI, Su J, et al.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295; 65-73, 2006.
- 9) Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al.: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 130; 678-686, 2006.
- 10) Kock J, Schlicht HJ: Analysis of the earliest steps of hepatitis B virus replication: genome repair after infectious entry into hepatocytes does not depend on viral polymerase activity. *J Virol*, 67; 4867-4874, 1993.
- 11) Tuttleman JS, Pourcel C, Summers J: Formation of the pool of covalently closed circular viral DNA in hepatitis B virus-infected cells. *Cell*, 47; 451-460, 1986.
- 12) Tuttleman JS, Pugh JC, Summers JW: In vitro experimental infection of primary duck hepatocyte cultures with duck hepatitis B virus. *J Virol*, 58; 17-25, 1986.
- 13) Kimura T, Rokuhara A, Matsumoto A, et al.: New enzyme immunoassay for detection of hepatitis B virus core antigen (HBcAg) and relation between levels of HBcAg and HBV DNA. *J Clin Microbiol*, 41; 1901-1906, 2003.
- 14) Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, et al.: Serum aminotransferase level and the risk of hepatocellular carcinoma: a popula-

- tion-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev*, 18; 26-32, 2009.
- 15) Suzuki F, Miyakoshi H, Kobayashi M, et al. : Correlation between serum hepatitis B virus core-related antigen and intrahepatic covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients. *J Med Virol*, 81; 27-33, 2009.
- 16) Wong DK, Tanaka Y, Lai CL, et al. : Hepatitis B virus core-related antigens as markers for monitoring chronic hepatitis B infection. *J Clin Microbiol*, 45; 3942-3947, 2007.
- 17) Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al. : HBcrAg is a predictor of post-treatment recurrence of hepatocellular carcinoma during antiviral therapy. *Liver Int*, 30; 1461-1470, 2010.
- 18) Matsumoto A, Tanaka E, Minami M, et al. : Low serum level of hepatitis B core-related antigen indicates unlikely reactivation of hepatitis after cessation of lamivudine therapy. *Hepatol Res*, 37; 661-666, 2007.
- 19) Rokuhara A, Tanaka E, Matsumoto A, et al. : Clinical evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis B virus core-related antigen; a marker distinct from viral DNA for monitoring lamivudine treatment. *J Viral Hepat*, 10; 324-330, 2003.
- 20) Shinkai N, Tanaka Y, Orito E, et al. : Measurement of hepatitis B virus core-related antigen as predicting factor for relapse after cessation of lamivudine therapy for chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res*, 36; 272-276, 2006.
- 21) 田中榮司 : B型肝炎再活性化の病態と対策. *日消誌*, 107; 1417-1425 : 2010.
- 22) Tanaka E, Umemura T : History and prevention of de novo hepatitis B virus-related hepatitis in Japan and the World. *Clin J Gastroenterol*, 1; 83-86, 2008.
- 23) Hoofnagle JH : Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*, 49; S156-165, 2009.
- 24) Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. : Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis*, 47; e52-56, 2008.