

第170回山口県医師会生涯研修セミナー

と き 令和6年2月18日(日) 10:00～15:30

ところ 山口県医師会6階 会議室(ハイブリッド開催)

特別講演1

「免疫抑制剤・抗がん剤使用における B型肝炎再活性化と対策」

国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

肝疾患研究部肝疾患先端治療研究室長 由雄 祥代

〔印象記：宇部市 福田 信二〕



肝炎はA型、B型、C型、D型、E型がある。ワクチンがあるのはA型とB型。C型は抗ウイルス薬が2014年に出て、ほぼ100%治る。B型は抗ウイルス剤を服用していればウイルスが抑えられるが、服用しないとまた出てくる。D型は海外ではB型と重複感染する。E型は生の猪や豚などから経口感染するが、免疫の落ちている方や妊婦などで慢性化が認められている。B型肝炎ウイルスはDNAウイルスで感染力が強く、針刺し事故後はHIVが0.5%の感染成立率、HCVが3%以下であるのに対し、HBe抗原の陽性の患者からは33%感染する。ウイルスの構造はDNAの周りにHBe抗原、HBc抗原、HBs抗原が被っている。ウイルス自体には肝細胞の傷害活性はないので、ウイルスがいるだけでは肝障害はないが、これを免疫細胞が認識すると肝炎が起きて、ALTの上昇が起こる。

感染経路は、母子感染(垂直感染)と水平感染である。水平感染は、針刺し事故、性交渉、予防接種の注射器での使い回し、薬物常用者の注射器の共用などで起こりうる。歯ブラシの共用は避けなければいけない。また、体液と血液が混ざり合う、例えばすもう部、デイクアセンター、噛み付きによる感染症例の報告が存在する。母子感染については、母子感染予防法が成立した1986年以降は母親がHBs抗原陽性の子どもが生まれた時には、ワクチンとグロブリン投与を施行している。1986年よりも前の誕生日の人たちはキャリア率が高い。2016年の10月から、生まれてくる赤ちゃん全員に定期接種が行われるユニバーサルワ

クチンが始まったので、将来的には日本ではこのB型肝炎で困る人はなくなる。自施設の検討では、HBワクチンを打って抗体ができるのは、ビームゲンは9割強、ヘプタバックスは85%程度であった。また、接種しても10%前後の人は抗体がつかない。抗体価が10～100が30%、100～1,000が45%、1,000以上が10%であった。毎年の検診で抗体価を測って、10～100程度、もしくは10前後の人は要注意。日本のB型肝炎はジェノタイプC,B,Aが多い。一般的なのはジェノタイプC、若者を中心にジェノタイプAが増えてきている。ジェノタイプAは急性肝炎が慢性化しやすい。ジェノタイプCは5%、ジェノタイプAは8%から10%の慢性化率である。当施設のHIVの感染者では75%がジェノタイプAであり、ジェノタイプAが主流である。垂直感染で乳幼児に感染すると、9割が慢性化する。そのうち10～15%が途中で肝炎を発症して慢性肝炎や肝硬変になる。肝炎症がないままウイルス感染が持続している人をHBVキャリアと呼ぶ。ワクチンがユニバーサルになったのは2016年以降なので、現在の中学生、高校生、大学生はみんな打ってない。ワクチンを打っていない人は打つことを勧める。B型肝炎のマーカーの推移は、感染1か月から2か月は血中にウイルスも抗原も出てこないウィンドウ期がある。その後DNAが増えてきて、少し遅れてHBs抗原やHBe抗原が増えてくる。さらに遅れて免疫が働いて、肝障害が起きて、ALTが上昇する。その後、抗体がついて治る。このウイルスが増えた時に抗ウイルス薬を投与して

ALTの上昇を防ぐのが再活性化予防の根本的な考え方である。HBe抗原が陽性のキャリアとHBe抗原がマイナスのキャリアがいる。HBe抗原が陽性の人は、ウイルス量が多くウイルスの活動性が高い。再活性化も起こりやすい。再活性化予防の核酸アナログもオフにできないことが多い。B型肝炎のワクチンはウイルスのsを抗原として作られているので、ワクチン接種者はHBs抗体だけが(+)でHBc抗体は(-)になる。非感染者はHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体すべて(-)。既往感染者のほとんどはHBs抗体とHBc抗体どちらも(+)であるが、HBs抗体が陰性化してHBc抗体だけが(+)の既往感染者もいる。HBs抗体だけが陽性の人はほぼワクチン接種者であるが、稀に既往感染者もこの形で出てくることがある。

がん研有明病院で2005年から2020年初回HBs抗原を測定した163,004名で、1.3%がHBs抗原陽性。既往感染者(HBc抗体陽性、HBs抗原陰性)は11%。母子感染予防事業が行われた後の20代、30代は少ないが、予防注射の針の回し打ちがあったり、母子感染の予防がなかった60代、70代は15%、21%。B型肝炎の持続感染は慢性肝炎、肝硬変、肝がんへと病態が進展することが問題である。B型肝炎の発がんのリスクは、キャリアでは0.2%、慢性肝炎や肝硬変になると高い。B型慢性肝炎の治療のガイドラインではALT31U/L以上かつDNA3.3LogIU/mL以上の人が核酸アナログの治療適応とされている。肝硬変の人はALTにかかわらずDNA陽性症例では、発がんリスクが高いため治療適応である。

B型肝炎ウイルスが肝臓に入ると、樹状細胞、NK細胞、B細胞、T細胞が集まってきてインターフェロンやサイトカインを出して入ってこないようにするが、入ってきたらB型肝炎特異的CD8+T細胞で感染した肝細胞を壊したり、またB型肝炎特異的なB細胞でHBe抗体やHBs抗体を出して封じ込める。既往感染者の中でもキャリアの中でも免疫応答は起こっている。ここに免疫抑制を伴う治療をすると、ステロイドは、ステロイド自体にB型肝炎のウイルスの複製を増やす作用があるに加えて、T細胞を抑制する。リツキシマブは抗CD20抗体なので、B細胞が全く

働けなくなり抗体が作れなくなる。そのため免疫応答が落ちて、再活性化が起こってくる。キャリアの人で免疫低下が起きるとウイルスが増殖し、結果として免疫が活性化し肝炎になる。これが再活性化肝炎の成り立ちである。再活性化の頻度はHBs抗原が陽性だと、もともとのウイルスの量が多いので、HBs抗原が陰性の既往感染者よりも高くなる。そして治療も全身的化学療法以外にB細胞やT細胞を直接攻撃する治療や、造血幹細胞移植のように免疫自体を落とす治療をしている人は極めてリスクが高い。デノボB型肝炎(既往感染者から肝炎が起きた場合)も同じで、化学療法で、T細胞、B細胞が落ちるとHBV DNAが上がり、遅れてALT上昇が起きる。この遅れがあるのでHBV DNA測定で気づいて抗ウイルス療法をしてやれば大丈夫である。特別なC型肝炎の治療をしたときにB型肝炎が再活性化することがある。2020年にJCIに載ったが、C型肝炎のウイルスとB型肝炎のウイルスが、一緒に感染しているとC型肝炎に対してインターフェロンやT細胞、NK細胞が働いている。ところがウイルスをなくす薬を入ると、C型肝炎ウイルスがなくなるので、インターフェロンやT細胞、NK細胞の応答をしなくなる。そのためB型肝炎ウイルスが増えてくる。これがC型肝炎の抗ウイルス療法による再活性化の理由である。再活性化のリスク因子は、特にHBs抗体が落ちている人、DNAが時々陽性になる人、悪性リンパ腫でHBV既往感染者にリツキシマブ、ステロイドを投与すると8.6%に再活性化が起きた。その中でもHBs抗体陰性は再活性化のリスクであるとされている。実際、がん研有明病院でも2021年3月から2022年3月の1年間にがん治療を施行した約千人程度で、HBV DNAシグナル陽性を再活性化と定義すると、HBs抗体がある人における再活性化発症率は1.3%であるのに対し、HBs抗体がない方は4.4%の再活性化率であった。免疫チェック阻害剤を投与する時、HBs抗原が陽性的場合には必ず核酸アナログを予防投与する。HBV既往感染者においては、再活性化の報告はほぼないが、HBV DNAの定期測定は行うことが望ましい。高齢者、肺がん既往感染者へのチロシンキナーゼ阻害剤EGFR-TKIによる再活性化も

多く経験している。リウマチの人の再活性化率が2.0%。抗リウマチ薬でアバタセプト、JAK阻害剤でHBs抗体が陰性ではHBs抗体が陽性より再活性化率OR 4.6、5倍である。やはりHBs抗体陰性のHBV既往感染者は要注意である。セクキヌマブ、抗IL-17抗体（IL-17は炎症を起こす分子）での再活性化率が16.2%。BTK阻害剤、JAK阻害剤、PI3K阻害剤でも報告がある。ステロイドはAPASLのガイドラインでは、1か月20mg/日以上で高リスク、10から20mg/日でも中リスク、既往感染者だと20mg/日の継続投与でリスク。報告で見ると既往感染者のリウマチ患者で5mg/日の継続もリスク、MTXはリスクにならない。がん治療ではキャリアは核酸アナログ予防投与を推奨、既往感染者は免疫低下機序が書いてある新規薬剤投与時はウイルス量のフォローを推奨する。キャリアでも既往感染者でも一回肝炎になると9割が亡くなる。抗がん剤治療のために入院、HBc抗体を測定せず抗がん剤を開始、肝炎を発症して死亡すると訴訟になり、確実に負ける。再活性化予防のガイドラインを遵守していれば問題は起きない。ガイドラインでは、HBs抗原陽性症例では核酸アナログを投与することとなっている。また、HBs抗原が陰性でHBc抗体かHBs抗体どちらかがもしくは両方が陽性のものはHBV既往感染者と定義され、HBV DNAを1～3か月ごとにフォローし、1.3ログ以上になったら核酸アナログを投与する。再活性化予防の期間については、少なくとも治療中と治療終了後1年間とされている。T細胞とかB細胞の抑制効果がある治療薬を投与した患者では1年経った後でも再活性化する症例を経験しているので要注意である。特に70歳以上の高齢者では若年者と比較して再活性化発症率が高いため注意が必要である。予防投与した時の中止基準について、ガイドラインではHBs抗原が100以上は再活性化のリスクがあると記載されている。

核酸アナログはウイルスの逆転写を止める薬でウイルスを消す薬ではないので、服用している間はウイルス複製を抑えられるが、服用しなくなったら出てくる。核酸アナログ投与している間はHBV DNAは検出しないか1.0未満であることがほとんどであるが、HBs抗原は検出される。核酸

アナログは2000年にラミブジン、2004年に阿德ホビル、2006年にエンテカビル、2014年にテノホビル、テノゼット、2016年にベムリディが出た。ベムリディは肝臓にだけ到達し、血液の中に残らないので副作用が少ない。今はエンテカビルとベムリディが汎用されている。ベムリディは時間に関係なく1日1回1錠を服用すればよく、240週の時点でベムリディに対する耐性株の出現は0%。エンテカビルは公式上1.2%。エンテカビルはジェネリックがあるので安く（131円）、ベムリディは高い（968円）。エンテカビルは空腹時、ベムリディは食事に関係なく服用ができる。エンテカビルもベムリディも経管投与可能である。腎機能が微妙な場合はエンテカビルの方が調整しやすい。妊婦にはテノゼットだけがエビデンスがあるため、使いやすい。ベムリディも海外で妊婦に投与しているが、国内では推奨されていない。

がん研有明病院では化学療法の開始時にHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体をセット化して測定する。薬剤師をキーパーソンとし、化学療法の指導時に検査をしているかどうかのチェックする。していない場合は医師に検査依頼をしてもらうシステムをつくって、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の3つの内どれかが陽性の時はHBV DNAを測定、HBs抗原が陽性の人は肝炎外来に紹介、急ぐ場合は核酸アナログ投与開始することになっている。電子カルテにHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の3つの内どれかが陽性の症例にはHBV DNA測定対象患者というアラートを出す試みを行っている。抗がん剤を一年以内に開始してB型肝炎のマーカーのいずれかが陽性だった人のHBV DNAの直近のデータと抗ウイルス薬の処方歴を確認して、例えば、HBc抗体陽性でHBV DNAを測ったのが一年前なのに抗がん剤をやっている人には連絡をいれる。HBs抗原が陽性なのに核酸アナログが入っていない人にはすぐ電話して、処方してもらう。4月になるとスタッフがかわるので、その時点でもう一回医療安全講習をしないとイケない。再活性化予防対策には再活性化を正しく理解して患者さんもスタッフもみんなが意識するということが大事である。

これをあのがんセンターで一人で頑張っているのには頭が下がる思いです。

特別講演2

「水素の薬理作用と疾患治療に対する可能性 —心肺停止患者に対する治療効果を 検証した臨床試験の結果を踏まえて—」

山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学教授 佐野 元昭

[印象記：宇部市 藤井 崇史]



これまでに水素を吸入するという治療法を循環器救急治療に応用する研究を行ってきた。本講演では循環器救急治療への新たな取り組みとして、水素吸入の有用性を述べる。

1. 水素ガスの薬理作用

これまでは水素は基本的にはクリーンなエネルギーとして燃料電池車などに应用され、二酸化炭素が発生しないことから、脱炭素化社会への展開が重要視されていた。一方で、もう1つの活用法として健康長寿の実現のために疲労回復、若返り、美肌の維持などに活用されている。それらの効果は有害な活性酸素（ラジカル）を除去することで実現され、心筋梗塞、脳梗塞、腎臓病、がん、認知症の進行を抑制する。酸素は生物の生命維持に不可欠な役割を果たす一方で、一部の活性酸素はわれわれの体を錆びさせる原因となる。そこで抗酸化作用を発揮するものが人体にとって非常に有用な物質になる。水素水（水素を溶かした水）をはじめとする水素サプリメントは、健康食品として注目を集めてきたが、2007年に日本医科大学の太田成男教授の研究チームによって、水素が体の中の悪玉活性酸素（酸化や老化を促す物質）を排除する働きがあるという科学的裏づけが報告された。さらに空気中の爆発限界を下回る1%～4%の超低濃度の水素を吸入することでさまざまな臓器の虚血再灌流障害を抑制することが示された。その後も生体内で水素がヒドロキソラジカルを消去している実験的な証拠が多数蓄積された。このことにより、水素吸入は急性心筋梗塞の梗塞サイズを縮小させ、心不全の進展を抑制することで、予後の改善に繋がった。また、水素吸入により脳梗塞後の麻痺を改善する効果も報告されている。

全白血球の40～75%を占める好中球の顆粒にあるNADPHオキシダーゼより活性酸素が産生

され、殺菌作用があるが、一方で組織破壊も引き起こす問題がある。好中球細胞外トラップ(NETs)は核内に存在し、DNAやヒストン、細胞質の顆粒中に存在する好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼなどの蛋白が結合した構造物である。細胞外に放出されたNETsは病原体を封じ込めることができるが、過剰に発動すると炎症や血栓症の増悪因子となる。新型コロナウイルス肺炎で重症化した例には血栓症（心筋梗塞、脳梗塞、肺動脈血栓塞栓症等）が生じていたのはこのNETsの関与が大きいと言われている。この好中球からの過剰なNETsを水素は抑制する効果があることが報告されている。実際に酸素吸入と同時に水素を吸入すると新型コロナウイルス感染症の重症化が阻止された。

2. 水素ガスと救命救急

病院外の心肺停止は全国で年間約13万例発生している。心肺蘇生法が市民に普及して救命率は向上し、低体温療法も試みられているが、たとえ蘇生に成功しても脳や心臓の重い後遺症を残すことが多く、社会復帰の可能性は低い。心停止から自己心拍が再開したあとに生じる極めて重篤な病態を総称して、心停止後症候群（post cardiac arrest syndrome：PCAS）と呼んでいる。今後、心肺停止例の社会復帰率を上げるために、低体温療法以外に、PCASから脳を守る治療法が待望されている。

これまでに数々の臨床試験が実施されてきたが、心停止後の転帰を改善するような臨床的有効性を実証した薬剤は現れていない。そこで水素吸入の有用性を示すための数々の臨床研究が行われた。まず、2%水素を酸素と併用して人工呼吸器下に吸引する医療機械を開発し、集中治療の現場で水素が安全に投与できることを確認した。その後、院外心停止後症候群の神経学的予後が水素

吸入療法によって改善するか否かを明らかにするために、全国15施設で多施設共同二重盲検無作為化試験を行った。対象は心疾患が原因の院外心停止で蘇生されたものの意識の回復しない患者で、体温管理療法に加えて水素吸入療法を追加することの有効性と安全を検証した。その結果、90日後の生存率は61%から85%に改善した($p<0.02$)。また、90日後に全く後遺症を残さず社会復帰した患者が21%から46%に増加し、その有用性が証明された($p=0.046$)。

活性酸素による過酸化脂質の生成では生体の疎水性の細胞膜内脂質不飽和部に、連鎖的脂質過酸化反応が引き起こされている。その機序は、スーパーオキシドが、3価鉄の鉄錯体($\text{Fe}^{3+}\text{-Che}$ ：特に、 Fe-NTA)を2価鉄の鉄錯体($\text{Fe}^{2+}\text{-Che}$)に還元し、2価鉄(Fe^{2+})は、細胞膜表面にごく僅かに存在する過酸化脂質(LOOH)を、アルコキシルラジカル($\text{LO}\cdot$)とヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)に分解する。これらが、細胞膜内に潜り込んで、細胞膜内の脂質不飽和部と反応して、水素を引き抜き、連鎖的脂質過酸化反応を誘導すると考えられている。虚血再灌流時の脂質過酸化反応には2つの波があり、その2つ目がフェロトキシスによる過酸化反応の進展である。これは虚血再灌流後6～12時間後の現象である。さらに虚血再灌流障害のような強い酸化ストレスが加わった場合、60分から72時間の間、細胞はグルタチオンを放出して、細胞内グルタチオンの著しい低下を招き、自己破壊的な応答となる。このような状態に水素吸入を行うことで過酸化酸素を還元し、改善させる可能性がある。

これまで臨床の現場でも水素吸入療法の有用性が示され、この研究がマスコミにも取り上げられ、医療の現場でより効率的に水素ガスを吸入できる装置の開発が進んでいる。現在、水と電気があれば24時間連続して水素を供給できる水素発生装置が開発されている。

3. 慢性腎不全における水素の有用性

透析患者は30万人を超え、年間3万人以上が亡くなっている。透析患者の予後を悪くしているのが慢性的に酸化ストレスが高い状態になっていることが一因と言われている。血液透析では、血

液が透析回路や透析膜、透析液と接触するため、血中の活性酸素が増加する。さらに血液から酸化物質が除去されるため、透析患者は慢性的に酸化ストレスが高い状態になっている。現在、酸化剤としてビタミンEが投与されるが心血管イベントの減少効果はあるが、心血管イベントの転帰まで改善する効果はないと考えられている。そこで最近注目されている電解水透析は、電気分解によって生成される酸化作用の強い水素を含む電解水を使用した透析治療である。透析治療に伴う酸化ストレスを軽減し、心臓や脳血管への合併症に対する予防効果が期待される。電解水透析の1番の特徴は、水素の酸化作用により、透析中に生じる血液中の活性酸素を著しく軽減することである。臨床試験では、心臓血管疾患への合併症リスクが従来の透析に比べ41%抑制される。また、この治療法は従来の透析方法と比較して、透析患者の酸化ストレスから生じる身体的・精神的ストレスをも緩和し、患者のQOLの向上にも役立つとも言われている。今後は、透析治療の新たな標準治療となっていくことが予想される。

以上、水素の臨床での有用性を述べたが、悪玉活性酸素を除去する作用だけでは説明できない、実に多面的な治療効果を発揮することも報告されている。今後は、臨床研究に加えて、水素ガスが治療効果を発揮する分子機序をさらに解明するような基礎研究を充実させていくことも重要である。

その他

午後からは、山口県医師会勤務医部会の企画で下記の講演会が開催された。

講演1

サイバー空間をめぐる脅威の情勢と対策 ～医療分野を中心に～

山口県警察本部長 阿久津正好

講演2

医療従事者が知っておくべきサイバー脅威情勢 と対策の考え方

株式会社 Blue Planet-works

セキュリティアドバイザー 嶋原 祐輔