

序文

消化器内科の診療領域は、消化管、肝胆膵と広範な臓器におよび、またそこに現れる疾患は炎症、癌、機能障害/臓器不全などをはじめ極めて多彩です。各疾患においてエビデンスに基づいた標準治療がガイドラインとして整備され、日々の診療に利用されています。しかし、ガイドラインは、あくまでもマジョリティの患者さんに対する標準的な治療を記載したものであり、個々の患者さんにそれを適応する場合は、いろいろな疑問が出てきます。

日々の診療は、結論の明らかではない問題が山積しています。そのようななかで、本書は、消化器疾患診療に取り組む先生方に向けて、各領域の専門家がこのような問題に対してどのように考えているのか明快に解説する書籍として企画しました。

「ガイドラインの隙間を埋める」をコンセプトに、「ガイドラインの項目にはないけれども実際に困る・経験することが多い」シチュエーションを77項目取り上げ、背景となるエビデンス、論点・問題点、対処法を示しています。各項目には、文末に《note》として項目内容と関連する補足事項や、追加すべき話題・ピットフォールやTipsを取り上げています。興味のあるトピックスからはじめて、ぜひ全体をご通読ください。

本書が、先生方の毎日の診療に役立つことができれば、編者として望外の喜びです。

2022年11月

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学
竹原 徹郎

Controversy
Point
2

妊娠希望のあるB型慢性肝炎患者に対する治療方針はどうあるべきか？

八橋 弘

My Answer

妊娠希望のあるB型慢性肝炎患者に対しては、安易に抗ウイルス治療を行うのではなく初診時から半年から1年程度の期間は無治療で自然経過を観察する。抗ウイルス治療を導入する場合には、48週間という期間を限定した治療法である Peg-IFN での治療を先に考慮する。

日本では妊婦に対する核酸アナログ製剤の使用経験が少なく、その使用を回避する傾向が一般的にみられるが、HIV 妊婦が多い海外においては、HIV 治療薬ないし HIV/HBV 重複感染例に対する治療薬として継続的に核酸アナログ製剤で治療されている。また海外では高ウイルス量の母親から出生する児への HBV 母子感染予防法として、出産前から妊婦に対する核酸アナログ製剤の投与が推奨されている。

抗ウイルス治療が必要な妊娠可能なB型慢性肝炎患者に対しては、胎児への影響が少なく妊婦での使用経験が豊富なテノホビルジソプロキシル fumarate (TDF) を選択して投与する。テノホビルアラフェナミド fumarate (TAF) は、TDF に類似したプロドラッグで TDF と同様のウイルス学的有効性と安全性を維持しながらも TDF と比較して腎臓と骨への影響のリスクが低く、安全性プロファイルが改善された薬剤であり、現在 B 型慢性肝炎患者に対して第一選択薬として広く使用されている。将来的には TAF も妊婦に対して投与可能な薬剤として認められるようになると思われる。

Controversy をひも解く ▶

2015年のWHOからの報告によると、世界でB型慢性肝炎（chronic hepatitis B: CHB）患者は約2億5,700万人存在し、そのうち肝硬変や肝細胞癌などの末期肝疾患へと進展することで年間約90万人が死亡しているといわれている¹⁾。CHBは公衆衛生的には深刻な疾患である。世界で出産可能年齢の女性のCHBの患者数は6,500万人であり、年間450万人のB型慢性肝炎患者が出産していると推定されている²⁾。また、B型急性肝炎患者は2%から3%未満の頻度でB型慢性肝炎に進行する³⁾。HBs抗原の陽性率は世界的には3.6%であり、アフリカでは8.8%、西太平洋では5.2%と高い有病率を示している。世界中のCHB患者の75%以上がアジア太平洋地域に存在していて、CHBの感染経路としての垂直感染の経路はアフリカよりもアジアで多いといわれている⁴⁾。

幼少期にHBVに暴露することで、CHBとなるリスクは、乳児では約90%、幼児から5

歳までは30%から50%といわれている。HBV 母子感染のリスクは、母親のHBe抗原の状態によって異なり、HBe抗原陽性の母親からの子への感染率は70%から90%であるのに対し、HBe抗原陰性の母親からの感染率は10%から40%と低く、母親のウイルス量と相関することが知られている⁵⁾。世界保健機関(WHO)は、全ての乳児が出生直後にHBVワクチンを接種し、その後2回追加接種を行うことを推奨している¹⁾。HBV 母子感染予防が普及し始めた1990年代以降に200カ国以上で行われたユニバーサルな小児へのHBVワクチン接種により、B型肝炎の母子感染数とB型慢性肝炎患者数の新規発生数は大幅に減少している¹⁾。

米国肝臓学会(AASLD 2018)⁶⁾、欧州肝臓学会(EASL 2017)⁷⁾、アジア太平洋肝臓学会(APASL 2016)⁸⁾の3つの国際学会が提唱する妊婦に対するB型肝炎の臨床診療ガイドラインによると、①妊娠中には出生前HBs抗原のスクリーニング検査を行うこと、②HBs抗原陽性の母親から生まれた乳児に対してはHBVワクチンを3回投与すること、③またHBIGによる出生後受動的能動免疫予防の投与を併用することが推奨されている。一方、HBV DNA量として9 Log₁₀ コピー/mLの高いウイルス量のHBe陽性の母親から生まれた乳児の約10%では、HBV 母子感染予防法が不成功になるといわれている。海外においては、HBV DNAレベルが6 Log₁₀ コピー/mLを超える高いウイルス量の母親に対して、母子感染のリスクを減らす目的で妊娠後期に経口抗ウイルス薬である核酸アナログ製剤治療を開始することを推奨している⁶⁻⁸⁾。しかし、日本では母子感染予防を目的とした母体への抗ウイルス治療の報告は少数例に限られ、ほとんど実施されていない。米国食品医薬品局(FDA)によると、妊娠中に安全であると考えられる3つの核酸アナログ製剤は、ラミブジン(LMV; カテゴリークラスC)とクラスBの薬剤であるテルビブジンとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩(TDF)である⁶⁾。ただし、動物の生殖毒性試験は必ずしもヒトの反応を予測するものではないことから、妊婦への核酸アナログ製剤投与は投与しないことに比較して、潜在的な利益がリスクを上回る場合にのみ妊娠中に使用すべきと考えられている⁹⁾。

一方、HBe抗原陽性のCHBの自然経過に関して、若年発症例では特に抗ウイルス治療を行わなくとも自然に肝炎が沈静化することは珍しくないことから、妊娠希望のあるB型慢性肝炎患者に対する最初の方針として、肝障害が持続しても肝不全への進行と肝線維化の進展の徴候がないと判断できれば、初診時から半年から1年程度の期間は無治療で自然経過を観察する。B型肝炎の治療法は、大きくは注射薬のインターフェロン(IFN)、ペグインターフェロン(Peg-IFN)と内服の抗ウイルス剤である核酸アナログ製剤の2種類に大別されるが、核酸アナログ製剤による治療を開始した場合には、その抗ウイルス効果は確実であるものの、通常は10年以上の長期投与となり治療を中断することが困難となる。一方、Peg-IFNは48週間という期間を限定した治療により薬剤中止が可能であり、自然経過よりも治癒を促進する効果があることが確認されている¹⁰⁾。

妊娠希望のあるB型慢性肝炎患者に対して抗ウイルス治療を導入するのであれば、初めにPeg-IFNでの治療を考慮する。ただし妊婦へのPeg-IFN治療は安全性が確認されていないことから、Peg-IFNでの治療期間中は避妊を行う。

日本では妊婦に対する核酸アナログ製剤の使用経験が少なく、その使用を回避する傾向が一般的にみられるが、HIV妊婦が多い海外においては、HIV治療薬として、またHIV/

表 1 妊娠中の HBV 管理に関するガイドラインの推奨事項の要約 (文献⁶⁻⁹⁾ を参照して作成)

	AASLD 2018 ⁶⁾	EASL 2017 ⁷⁾	APASL 2016 ⁸⁾
HBV-DNA 量の閾値	>2×10 ⁵ IU/mL (10 ⁶ コピー/mL) もしくは HBs 抗原 > 4 log IU/mL	>2×10 ⁵ IU/mL (10 ⁶ コピー/mL)	10 ⁶ ~10 ⁷ IU/mL (5×10 ⁶ コピー/mL)
妊娠期間中の治療開始時期	28~32 週	28~32 週	28~32 週
優先薬剤	TDF (LMV または TBV 代替)	TDF (LMV または TBV 代替)	TDF (LMV または TBV 代替)
治療の中止時期	出産時または出産後 12 週間	出産後 12 週間	出産後 4~12 週間
母乳育児	禁忌ではない。乳児への低レベルの抗ウイルス薬の曝露については母親と相談すべき	TDF の服用例でも無治療例でも共に禁忌ではない	母親が抗ウイルス薬服用中の授乳は推奨しない
出産方法	帝王切開の適応でない	コメントなし	コメントなし

AASLD: 米国肝臓学会, EASL: 欧州肝臓学会, APASL: アジア太平洋肝臓学会, TDF: テノホビル, LMV: ラミブジン, TBV: テルブルジン

HBV 重複感染例に対する治療薬として継続的に核酸アナログ製剤を使用した例は多く、また海外の HBV 母子感染予防法として妊婦に対して核酸アナログ製剤は通常用いられている⁶⁻⁸⁾。

妊婦 CHB 患者や妊娠する可能性のある CHB 患者に核酸アナログ製剤を投与する場合には、TDF を選択する⁶⁻⁸⁾ (表 1)。

The reason why ▶

TDF は、妊娠中の HBV 治療の耐性プロファイルと安全性データが優れていることから B 型慢性肝炎の妊婦にとって大切な薬剤である⁷⁾。妊娠していない通常の CHB 患者では、長期の TDF 療法は代謝性骨疾患と腎機能障害の副作用が懸念されるが、これまでのところ、妊娠中の核酸アナログ製剤投与は母親の安全性に関して重大な懸念は報告されていない¹¹⁾。また、TDF は母乳で検出されるものの、経口バイオアベイラビリティ (生物学的利用能) は低く、乳児では最小経口濃度は推奨値の 0.03% 未満であると報告されている⁶⁾。

以上のことから、妊婦に対して用いる核酸アナログ製剤の第一選択薬として、TDF の使用を上記 3 つの学会が推奨している⁶⁻⁸⁾。

一方、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (TAF) は、TDF に類似したプロドラッグであり、TDF と同様のウイルス学的有効性と安全性を維持しながら、TDF と比較して腎臓と骨への影響のリスクが低く、これらの安全性プロファイルが改善された薬剤である^{12,13)}。TAF は、日本、ヨーロッパ、アメリカ、中国においても、CHB 患者の治療のための HBV の第一選択療法として承認され、その投与が推奨されている^{6,14)} が、妊娠中の薬物使用に関するこの特定のランクづけシステムは 2015 年に終了したため、TAF は FDA 分類の対象外となっている¹⁵⁾。

妊娠中の母子感染予防における TAF に関するデータは非常に限られているが^{16,17)}、最近、中国から妊娠初期と中期の CHB 妊婦における TAF の有効性と安全性を調査するための前向き研究結果が報告された¹⁸⁾。98 例の CHB 妊婦に対して、TAF を妊娠初期 (N=31)

からと妊娠中期 (N=57) から投与を開始し、出産後、児に対してはHB ワクチンと HBIG を併用することで母子感染を防ぐ方法が行われた¹⁸⁾。分娩までの TAF 療法により、母親の HBV DNA 量の平均値 (±SD) は $4.09 \pm 1.12 \text{ Log } 10 \text{ IU / mL}$ に抑制され、全例 (100%: 98/98) で分娩時に $< 200,000 \text{ IU / mL}$ の目標レベルに達していたこと、ALT の上昇を認めなかったこと、全例で HBV 母子感染防御が成功したこと、TAF 投与後 6~12 カ月の追跡期間中に、乳児に先天性欠損症や異常な身体的成長はみられなかったことから、TAF は、妊娠中の忍容性が高く、妊娠中期初期の母親または乳児において安全上の大きな懸念はなかったと報告している¹⁸⁾。

なお、この論文の考察には、TAF を投与した 98 例中 12 例では妊娠に気づく前から TAF 治療が開始されていて、妊娠を契機に他の抗ウイルス薬への変更を希望されなかったことが紹介されている¹⁸⁾。中国では活動性の CHB 女性患者数が増加し、妊婦への TAF の投与が必要となっていること、妊娠中および授乳中の抗ウイルス薬選択のジレンマに直面している出産可能年齢の女性の数が増えている中で、活動性 CHB の妊婦への TAF の治療効果と安全性について早期に確立する必要があるとコメントしている¹⁸⁾。

My proposal ▶

妊婦への TAF の投与は、下記の Note に示すように現時点では国内では推奨されていないものの、今後、使用経験が増えることでその効果と安全性が明らかになれば、将来的には TDF に加えて TAF も妊婦に対して投与可能な薬剤として認められるようになると思われる。

大切なことは、① HBV 感染を理由として結婚や妊娠の抑制につながらないように、該当する患者やその家族に対して B 型肝炎の感染と予防と治療に関する正しい知識を伝えること、② 抗ウイルス治療が必要な妊娠希望の CHB 患者とその主治医に対して、妊婦への TDF 投与の安全性と有効性については、世界で多数例において確認されていて国内でも使用可能であることを伝えるべきと考える。



NOTE

わが国の HIV 感染妊娠に関する診療ガイドライン第 2 版 (2021 年 3 月、日本産婦人科感染症学会監修) によると、①すべての HIV 感染妊婦に HBV のスクリーニング検査を実施する (A)、② HIV/HBV 感染合併妊婦の cART には、抗 HBV 効果のあるテノホビルジソプロキシル フマル酸塩/エムトリシタピン配合薬 (TDF/FTC) または TDF + ラミブジン (3TC) を含むレジメンを選択する (A)、③テノホビルアラフェナミドフマル酸塩 (TAF) は妊婦でのデータが不十分であるため推奨されない。と記載されている¹⁹⁾。

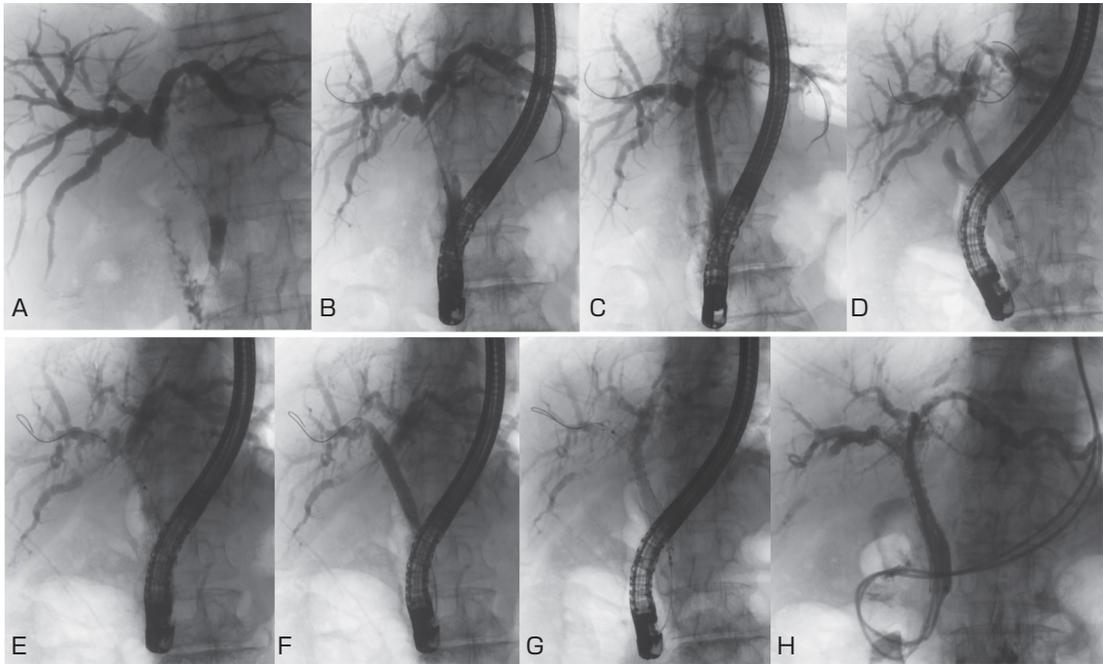


図4 USEMSを用いた partial stent-in-stent (PSIS) (筆者作成)

- A: 切除不能肝門部領域胆管癌症例。ENBD造影を行ったのちに、ENBD tube を抜去する。
 B: 目的の左右肝内胆管へ GW を挿入したのち、
 C: 胆管狭窄が強い場合には balloon catheter による前拡張を行う。
 D: 続いて、GW または処置具の挿入しづらい方（本症例では左肝管）に USEMS を留置する。
 E: 1 本目の USEMS を留置すると、対側葉の胆管に留置しておいた GW は USEMS の外に存在することになるため、1 本目の USEMS のメッシュ間隙から胆管狭窄部を越えて GW を挿入しなおし、
 F: 胆管狭窄が強い場合やデリバリーシステムの通過が困難な場合には、balloon catheter による前拡張を行う。
 G: 対側葉に PSIS の留置形態で 2 本目の USEMS を留置する。なお、USEMS の拡張が不十分な場合には、balloon catheter による後拡張を考慮する。
 H: また、胆管炎の予防、後日に再造影を要する場合には ENBD を留置する。

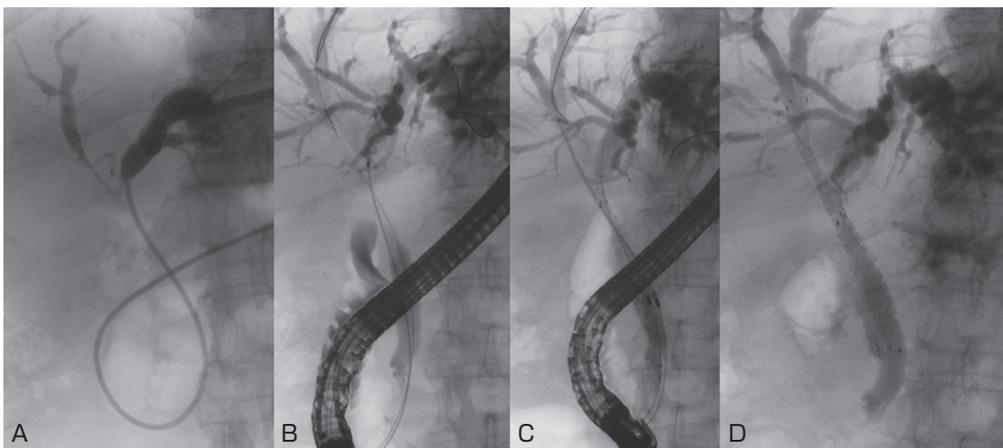


図5 USEMSを用いた side-by-side (SBS) (筆者作成)

- A: 切除不能肝門部領域胆管癌症例。左葉への片葉 ENBD 造影を行ったのちに、ENBD tube を抜去する。
 B: 目的の左右肝内胆管へ GW を挿入する。
 C: USEMS のデリバリーシステムを USEMS 下端を揃えるように 2 本同時に挿入し、左肝管～下部胆管にかけて USEMS を展開する。
 D: その後、右肝管～下部胆管にかけて USEMS を展開する。

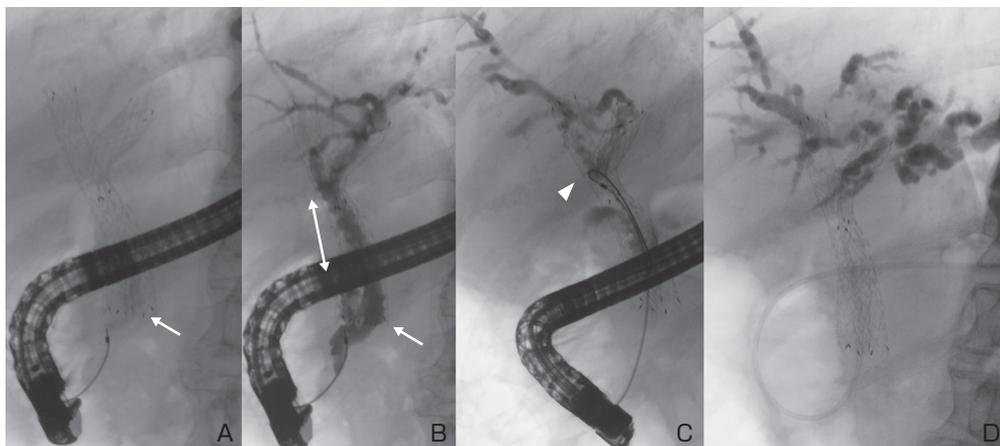


図6 SBSの形態で留置された USEMS 閉塞に対する reintervention 不成功例 (筆者作成)
 A: USEMS 留置 296 日後に USEMS 閉塞による胆管炎と診断した図 5. 症例. まず, 胆管挿管を行い, USEMS の下端より遠位側から胆管造影を試みる.
 B: 左肝管~下部胆管にかけて留置された USEMS 内腔は造影されず (両矢印), 右肝管~下部胆管にかけて留置された USEMS 内から左肝内胆管が造影される. なお, 右肝管~下部胆管にかけて留置された USEMS の下端と胆管壁の kink も RBO の一因と推察された (A. B. 矢印).
 C: 右肝管~下部胆管にかけて留置された USEMS 内から右肝内胆管内への GW 挿入ができず (矢頭),
 D: 右肝管~下部胆管にかけて留置された USEMS 内から左肝内胆管に対する片葉 ENBD のみとなった.

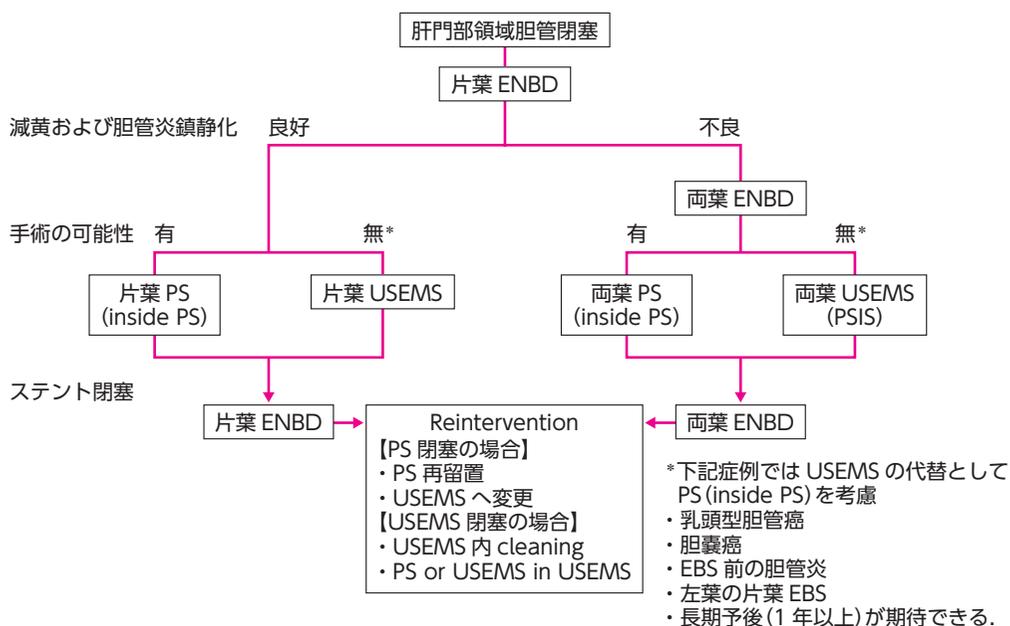


図7 MHBO に対する内視鏡的胆道ドレナージのストラテジー (私案)