

主 論 文

Predictive Factors for Successful Vaccination Against Hepatitis B Surface Antigen in Patients Who Have Undergone Orthotopic Liver Transplantation

(同所性肝移植を受けた患者におけるB型肝炎ウイルス表面抗原に対するワクチン成功の予測因子)

【緒言】

同所性肝臓移植(Orthotopic liver transplantation; OLT)後の B 型肝炎ウイルス(Hepatitis B virus; HBV)再活性化の制御には抗 HBs ヒト免疫グロブリン(Hepatitis B Immunoglobulin; HBIG)と核酸アナログ製剤を組み合わせた予防策が有用である。しかし、HBIG はヒト血液に由来するため、未知の病原体に感染する危険性があり、核酸アナログ製剤は、DNA との結合能を有するため、服用者の遺伝子に対する未知の有害反応のリスクがある。また、HBIG は高価であり、核酸アナログ製剤も生涯にわたる投与を考えると経済的負担も軽くない。したがって、HBV 表面抗原である HBs 抗原含有ワクチンを用いたレシピエントの能動免疫誘導は、HBIG および核酸アナログ製剤の投与量を減少させるための有効な手段である。

既報告では、B 型急性肝不全肝移植後(Acute liver failure type B; ALF-B)では有効性が高いが、B 型肝硬変肝移植後(Liver cirrhosis type B; LC-B)での効果は高くないとされている。また、ほとんどの研究は欧米よりの報告であり、脳死ドナー肝を用いた OLT の患者で検討されており、ドナー側因子の詳細については分析されていない。生体肝移植患者での HBV ワクチン有効性に関する報告は、ほぼ本邦よりの報告に限られており、十分なエビデンスはない。我々は、これまでに OLT 後の 22 人の患者のうち 9 人(41%)で HBV ワクチンでの能動免疫が成立したことを報告している(Takaki A et al. J Gastroenterology.2010)。本研究では、どのような OLT 患者に HBV ワクチンを投与するのが適切かを検討するために、LC-B、ALF-B に加え、B 型肝炎既往感染者である抗 HBV コア抗体(HBc 抗体)陽性ドナーからの OLT を受けた non-HBV 関連末期肝疾患(non-B end stage liver disease; ESLD)患者に関して、HBV ワクチンの有効性を予測できるドナーおよびレシピエント因子を検討した。

【対象と方法】

1998 年 8 月から 2017 年 5 月に、岡山大学病院において OLT 後に HBV ワクチン接種を受けた 49 人の医療記録(病歴および臨床検査結果)を遡及的に分析した。49 人の患者には、LC-B 患者 28 人、ALF-B 患者 8 人および non-B ESLD 患者 13 人(成人 9 人、小児 4 人)が含まれていた。

OLT は岡山大学病院肝胆膵外科で実施された。HBV ワクチン接種は、OLT 後少なくとも 1 年経過後に開始された。ワクチンは、組換え精製 HBsAg(10 μ g)を 4 週間の間隔で 2 回皮下注射し、以後は 10~12 週間毎に 1 回皮下注射した。最低 6 ヶ月間 HBIG なしで 100mIU/mL を超える HBsAb 力価を示した患者を良好な免疫応答者と定義した。この研究で使用されたデータは中央値を代表値とした。HBV ワクチン応答と臨床的特性との相関を調べるために、単変量解析および多変量ロジスティック回帰分析を行った。 $p < 0.05$ を統計的に有意であると定義した。

【結果】

良好なワクチン応答が達成された患者数は、LC-B 群 8(29%)、ALF-B 群 7(88%)、成人 non-B ESLD 群 4(44%)および小児 non-B ESLD 群 4(100%)であり、全体の達成率は、成人で 42%(45 人中 19 人)、小児で 100%(4 人中 4 人)であった。

LC-B 患者における HBV ワクチン応答と臨床的特徴との間の相関関係の検討では、良好なワクチン応答が認められたのは、非血縁関係ドナーからの OLT で 11 例中 7 例(64%)であった($p = 0.0007$)。血縁関係のあるドナーからの OLT では 17 例中わずかに 1 例(5.9%)のみでワクチン有効であった。非血縁関係ドナー 11 例のうち、配偶者ドナー例は 9 例であり、うち、7 例(78%)と特に高い達成率が得られた。しかし、兄弟ドナーからの OLT で 5 例中 1 例(20%)、子ドナーからの OLT で 10 例中 0 例(0%)、親ドナーからの OLT で 2 例中 0 例(0%)あり、脳死ドナーからの OLT でも 2 例中 0 例(0%)と低い達成率であった($p = 0.0008$)。以上のようにドナーの血縁関係がワクチン有効性

に大きく影響することが明らかになった。その他の要因として、高齢女性ドナー・レシピエントワクチン開始時若年例、が挙げられた。また、ドナーとレシピエント間の ABO 血液型関連では、同一血液型のドナーからでは 16 例中 2 例 (13%) と低かったのに対して、血液型同一ではない適合のドナーの場合、12 例中 6 例 (50%) でワクチンが有効であった。多変量解析では、ドナーの非血縁関係 (配偶者ドナー)、ドナーの高年齢およびレシピエントのワクチン開始時若年齢が、統計的に有意に良好なワクチン応答を示すパラメーターであることが示された。

ALF-B においては HBV ワクチン成功率は高率で、ワクチン応答者と非応答者の間で、患者の背景に顕著な統計的差異は認められなかった。

成人 non-B ESLD では良好なワクチン応答と Model for End-Stage Liver Disease criteria (MELD) スコア高値との間に関連性があった。

小児 non-B ESLD では、HBV ワクチン接種が全例で成功したため、良好なワクチン応答の関連因子は調べることができなかった。

【考察】

移植後 HBV ワクチン応答者の割合は、non-B ESLD の小児、ALF-B で高く、LC-B 群および non-B ESLD の成人で低かった。最多患者数であった LC-B 群での良好な応答者は若年で、高齢ドナーおよび配偶者ドナーの症例であった。

OLT は種々の重症な肝疾患患者での唯一の根治的な治療法である。LC-B および ALF-B の移植後において HBV 再燃を抑えるために、HBIG と核酸アナログ製剤の併用が推奨されている。しかしながら、これらの薬剤は大変高価であり、また、HBIG には未知の感染症などのリスクがあり、核酸アナログ製剤にはヒトの DNA に対する悪影響の可能性もあり、長期の継続使用は躊躇される。HBV ワクチンを用いた能動免疫誘導は、HBV 再燃を抑制できる低価格で安全な手段である。

LC-B におけるワクチン成功率は高くはなかったが、ドナーとレシピエントの間の非血縁関係は、良好なワクチン応答の予測因子であった。配偶者ドナーは、結婚に伴い成人期になってレシピエントの HBV に感染しており、幼児期に感染したキャリアと異なり、免疫寛容が成立せず、強い HBV 特異的免疫応答を有していると考えられる。単変量解析では、レシピエントの高い抗 HBs 抗体力価がワクチン成功と関連しており、ドナー・レシピエントの HBV 特異的免疫記憶は重要な要因と考えられた。

ほとんどすべての ALF-B 患者でワクチンが有効であったため ALF-B ではワクチン応答予測因子を決定することはできなかった。ALF-B 患者は、HBV 感染肝細胞を広範に破壊し得るほど強力な抗 HBV 免疫応答を生じて肝移植に至っており、レシピエントに HBV に対する免疫記憶が維持され、有効であったと考えられた。

成人 non-B ESLD 患者では、レシピエントが HBV に対する免疫寛容状態に無いため、ワクチン成功の可能性が高いと考えていたが、成功率は我々の期待に反してそれほど高くなかった。

小児 non-B ESLD のすべてで抗 HBV 免疫が成立した。既報でも、小児における移植後 HBV ワクチンの高い有効性は指摘されている。健常新生児～1 歳児において、成人と比較して HBV ワクチンに対する T 細胞応答性が Th2 優位で抗体産生誘導が高率であるとの報告もあり、特に小児移植後においては HBV ワクチンの導入を強く推奨できるものと思われた。

抗 HBV 免疫の誘導では、HBs 抗原特異的メモリー B 細胞が重要な役割を果たしている。一方、移植後では免疫抑制剤の投与により HBV 特異的制御性 T 細胞が誘導され、ワクチンに対する十分な免疫応答は得られにくいとの報告がある。メモリー B 細胞応答と制御性 T 細胞のバランスがワクチン有効性に影響しており、高容量ワクチンや長期ワクチン繰り返しなどの変法によりメモリー B 細胞機能を引き出すことができないか、さらなる知見の積み重ねが必要である。

【結論】

肝移植後患者に対する HBV ワクチン接種は、LC-B 患者の 29%、ALF-B 患者の 88%、成人 non-B ESLD 患者の 44% および小児 non-B ESLD 患者の 100% で成功した。LC-B における良好なワクチン応答の予測因子は、配偶者ドナーからの移植、高いドナー年齢および若いワクチン開始時年齢であった。小児の non-B ESLD が良好な反応を示したのに対して、成人 non-B ESLD はワクチンへの反応が低かった。ワクチン有効性には、ドナー・レシピエント双方の HBV 特異的免疫記憶や若年齢者での免疫応答の特徴などが関係していると考えられ、より高い有用性を得るためには、ワクチン接種方法に工夫を加えた更なる検討が必要である。