

ウイルス性肝炎 (B型肝炎とC型肝炎を中心に)

静岡県肝疾患診療連携拠点病院事業
市民公開講座(2017.10.28)

浜松医大肝臓内科

山崎 哲

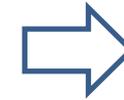
肝硬変の成因疾患

B型慢性肝炎
C型慢性肝炎

脂肪肝(NASH)
アルコール性肝炎
薬剤性肝炎
ヘモクロマトーシス
ウィルソン病
ポルフィリン症
原発性胆汁性胆管炎
自己免疫性肝炎
胆汁うっ滞
胆道閉鎖症
など

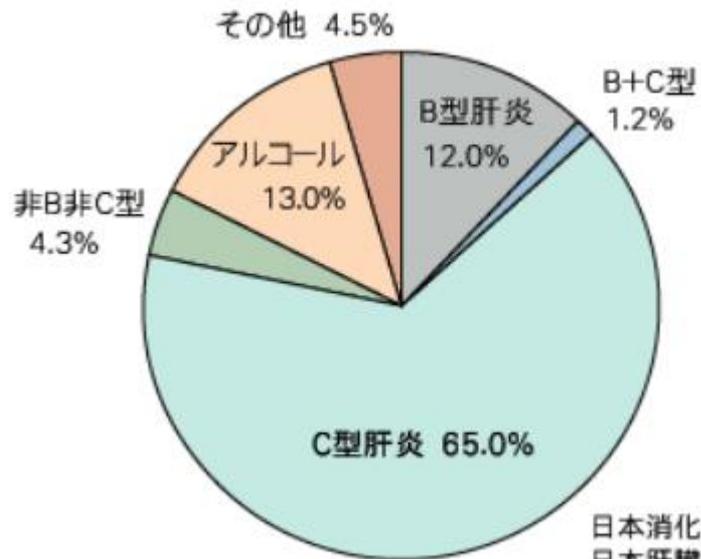


肝硬変



肝がん

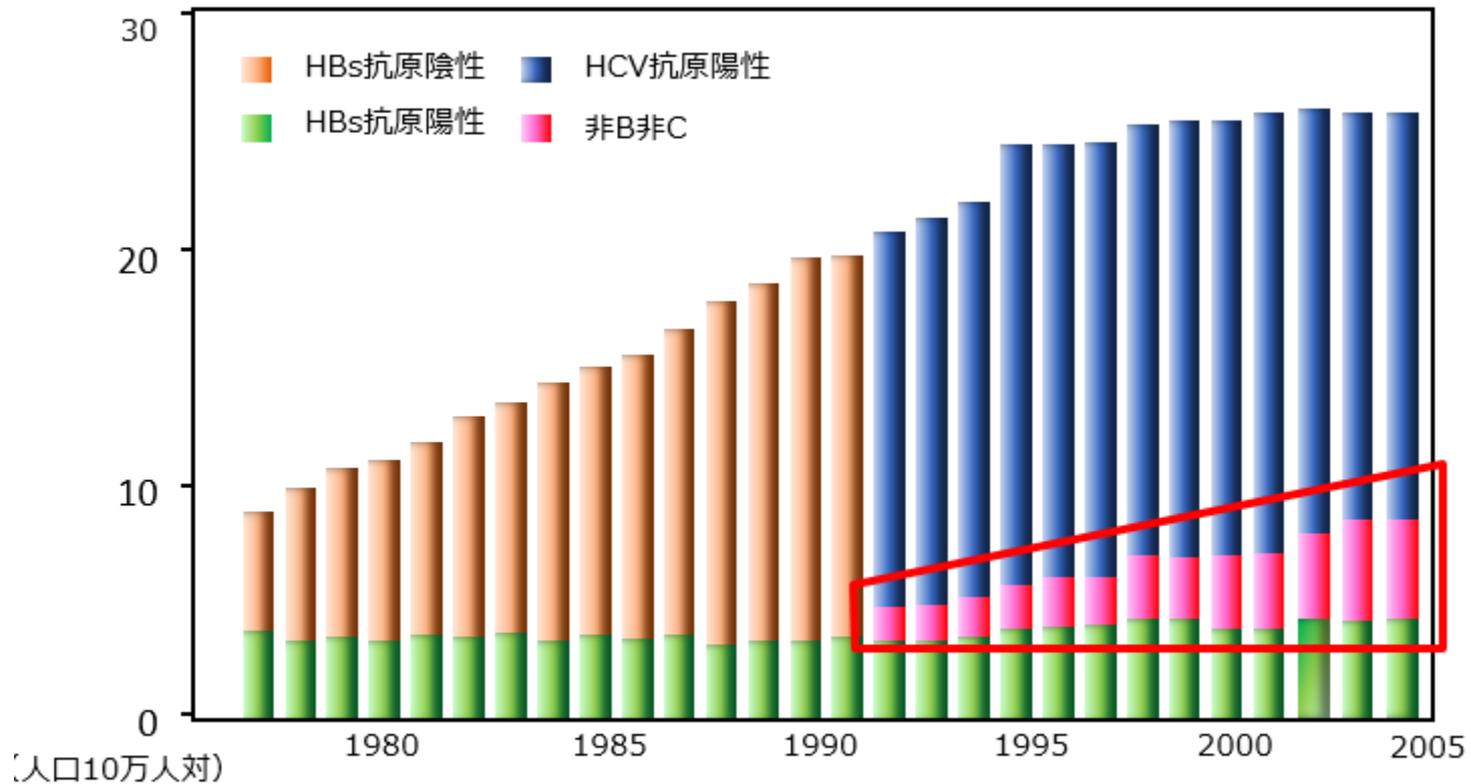
■ 肝硬変の成因別頻度



(n=11,187)

日本消化器病学会、
日本肝臓学会の統計による。
「肝がん白書」から転載

肝がんの原因



厚生労働省：人口動態統計、日本肝癌研究会：全国原発性肝癌追跡調査報告

出展：非アルコール性脂肪肝炎とは(NASH) 監修：吉川敏一、角田圭雄

近年NASH肝硬変を主体とするものが増加傾向ではあるものの、依然としてB型肝炎、C型肝炎が8割を占める。

B型慢性肝炎について

- ① 概要
- ② 再活性化
- ③ 予防



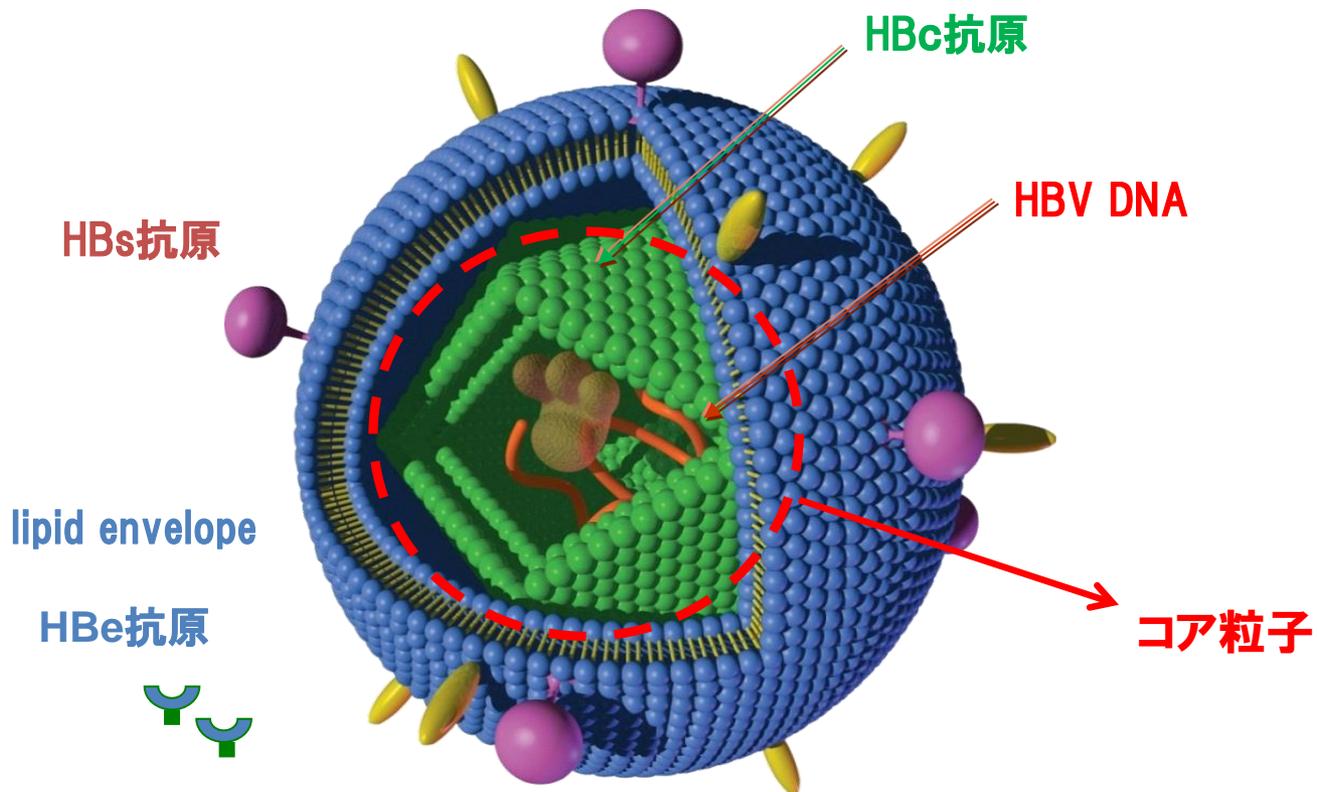
B型肝炎ウイルス(Dane粒子)

主として肝細胞に感染するヘパドナウイルス科に属する

約3200塩基対の環状二本鎖DNAウイルス

HIVの100倍の感染性をもつ

HCVの10倍の感染性をもつ

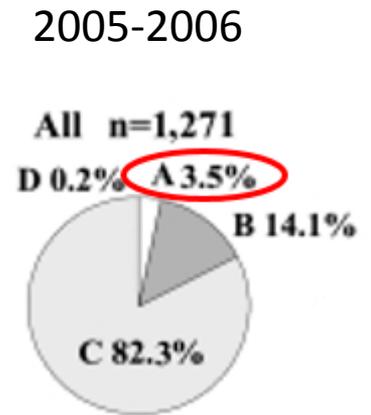
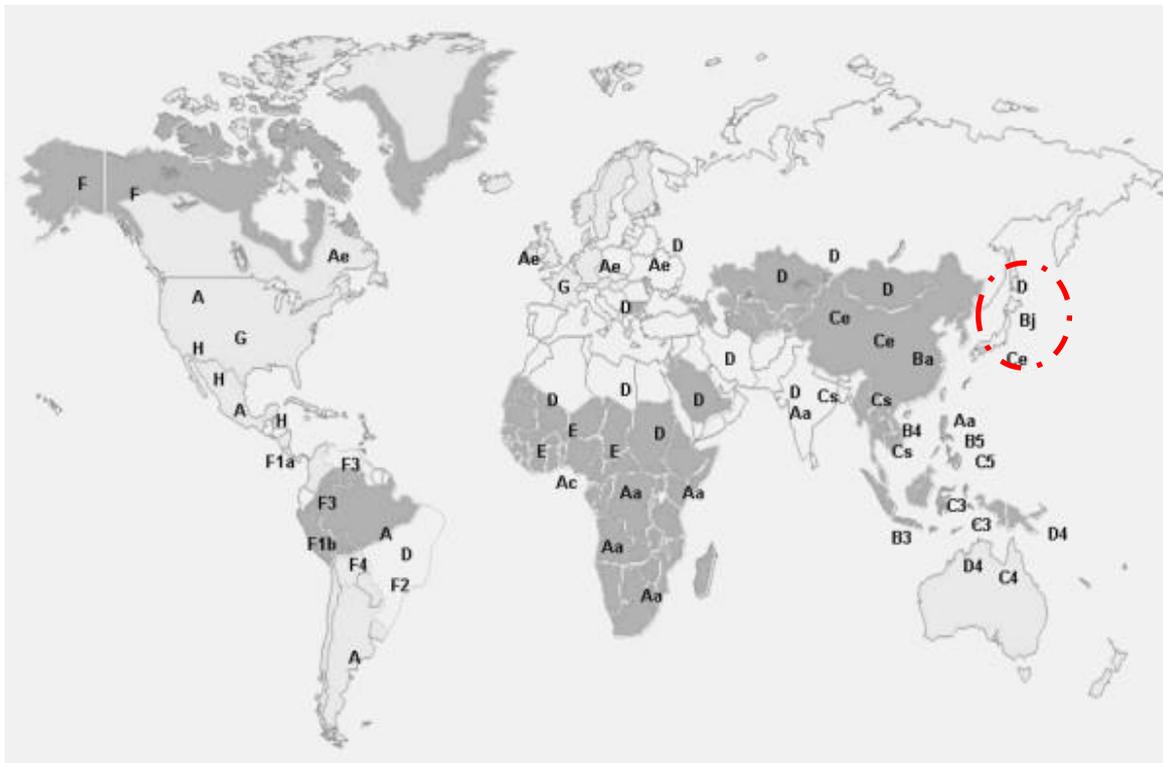


疫学

- 世界人口の1/3(22億人)はHBVに感染したことがある。このうち**3億5千万人がキャリア**(持続感染)であり、その75%が東南アジアおよび西太平洋地域に存在する。
- 日本のHBVキャリアは**130万-150万人**と推定されている。

HBV genotype (A~J)

Ae	欧米型	D	南ヨーロッパ、エジプト、インド
Aa	アジア、アフリカ型	E	西アフリカ
Ba	アジア型	F,H	中南米
Bj	日本型	※2011年～遺伝子型検査が保険適応となり現在市販の	
C(I)	主にアジアに分布	EIAキットではA~Dの4型が判定可能。	



J Clin Microbiol. 47(5),: 1476-1483,2009

Worldwide distribution patterns of HBV genotypes and subgenotypes

HBVに感染すると…

感染経路・時期	キャリア化率 (持続感染化)	genotype
垂直感染(母子感染)		
出産時	⇒ 90%	B/C
水平感染		
3歳以下(父子感染)	⇒ 80%	B/C
4~10歳	⇒ 30%	
成人(性行為感染)	⇒ 10%	A

- 外来種のGenotype A型は約10%慢性化し、成人を中心に近年増加傾向である
- 成人の感染ではHIV合併感染もチェックする必要があります。

➤ **キャリア化（持続感染）してしまったら…**

B型肝炎ウイルスはキャリア化（持続感染）すると一生経過を診なければなりません。（体の中から完全にウイルスを排除するのは現時点では難しいとされています。）

➤ **診断は？**

血液検査でHBs抗原持続陽性（6か月以上）であればキャリアーの可能性が高いです。

➤ **キャリアーと診断されたら…**

HBe抗原／抗体、HBVDNA量などを測定し、病期を把握し、適切な治療を受けることが重要です。

HBe抗原陽性無
症候性キャリアー

肝炎

HBe抗体陽性無
症候性キャリアー

免疫監視期

免疫寛容期

免疫排除期

非活動性キャリア

回復期

HBe抗原

HBe抗体

HBV-DNA(血中)

<4log copies/ml

ALT

HBs抗原(血中) +++

++

+++

+
(既往感染)

cccDNA(肝臓) +++

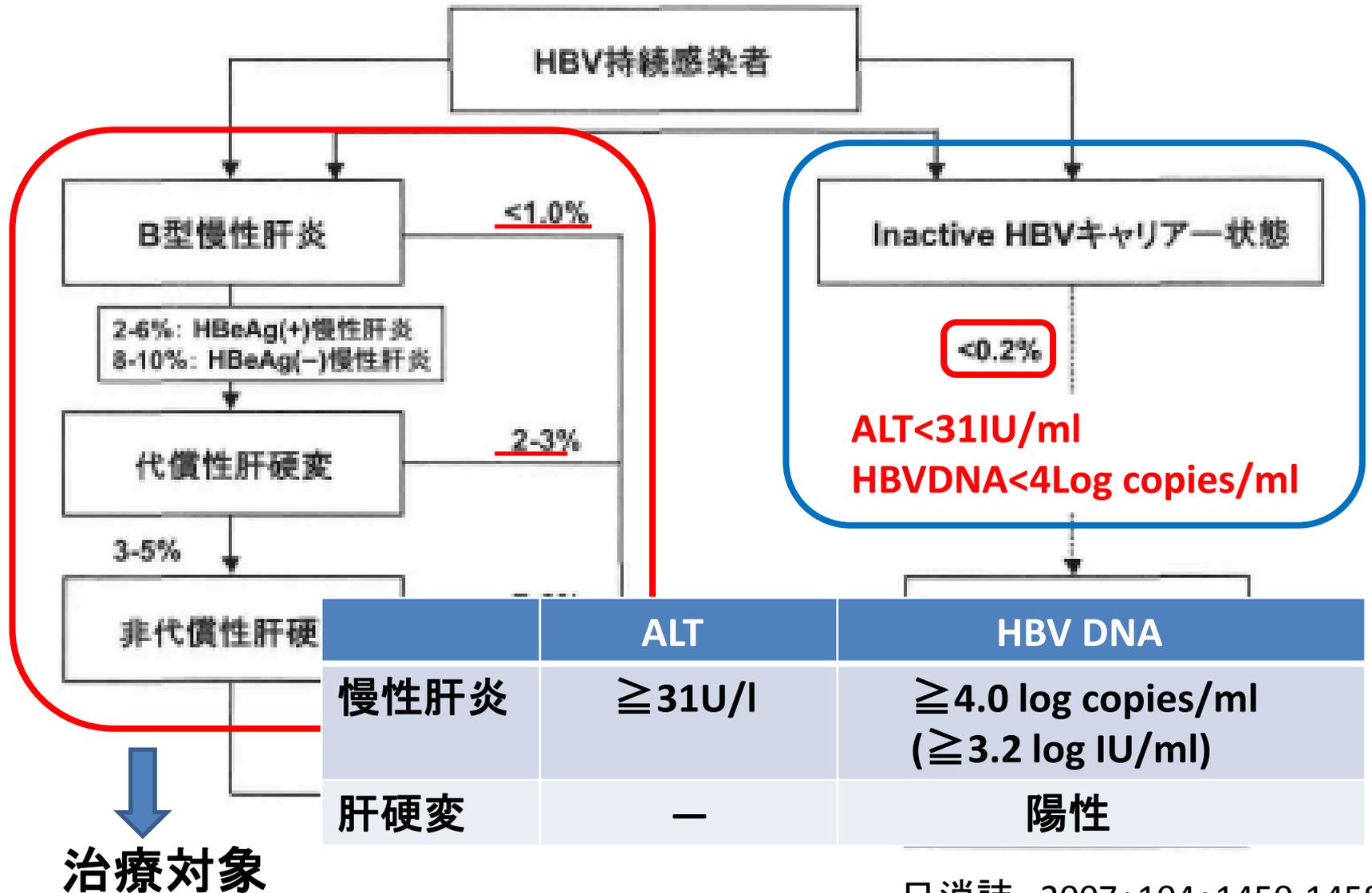
++

+

+

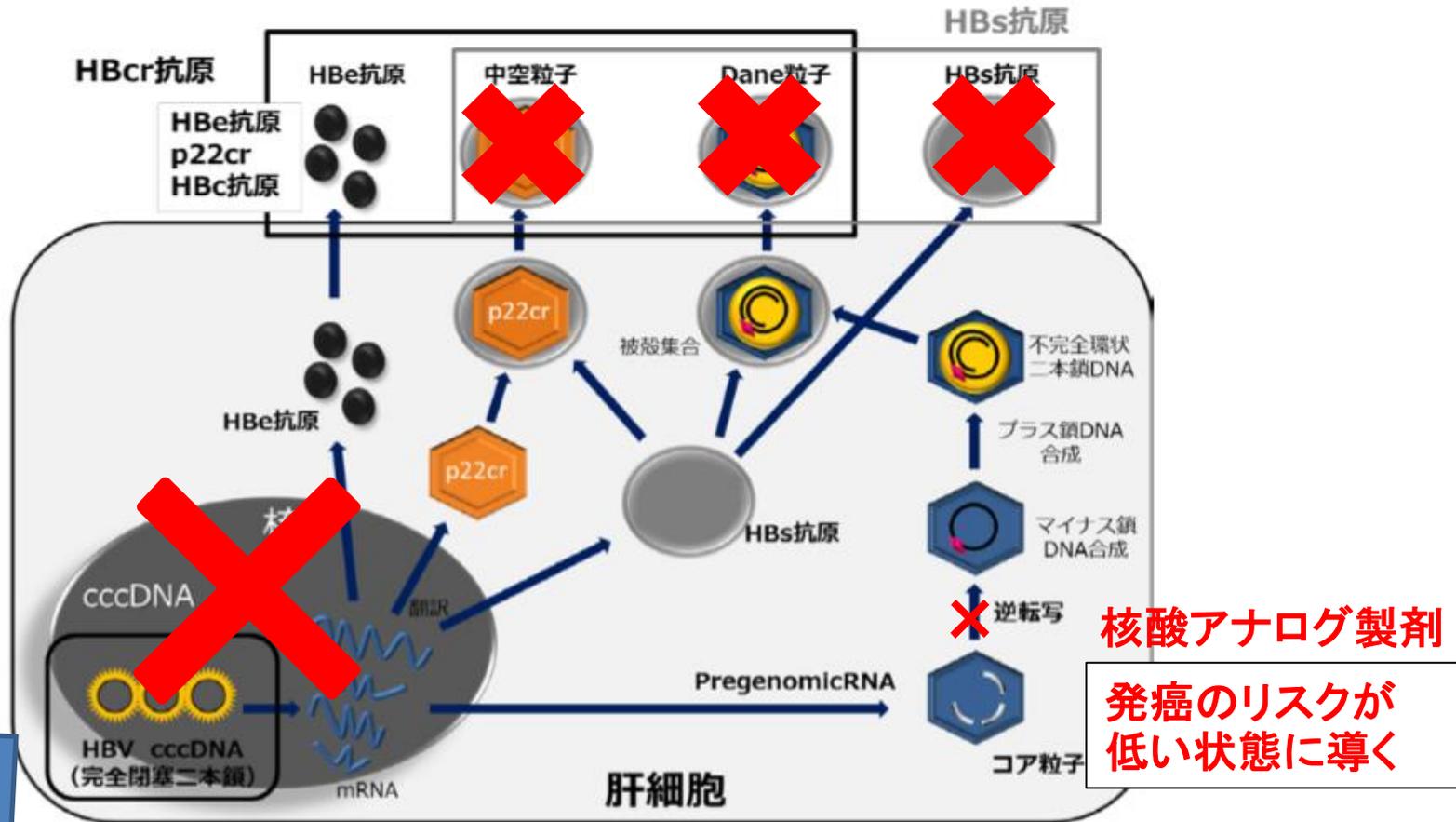
HBV再活性

体の中から完全にウイルスを排除するのは難しい ～発がん抑制を目標とした治療～



慢性B型肝炎の治療

～核酸アナログ製剤とインターフェロン～



インターフェロン(自分の免疫を活性化する)

年齢やgenotype、病期をみてどちらにするか決定します。

B型慢性肝炎について

- ① 概要
- ② 再活性化
- ③ 予防



HBV既往感染状態



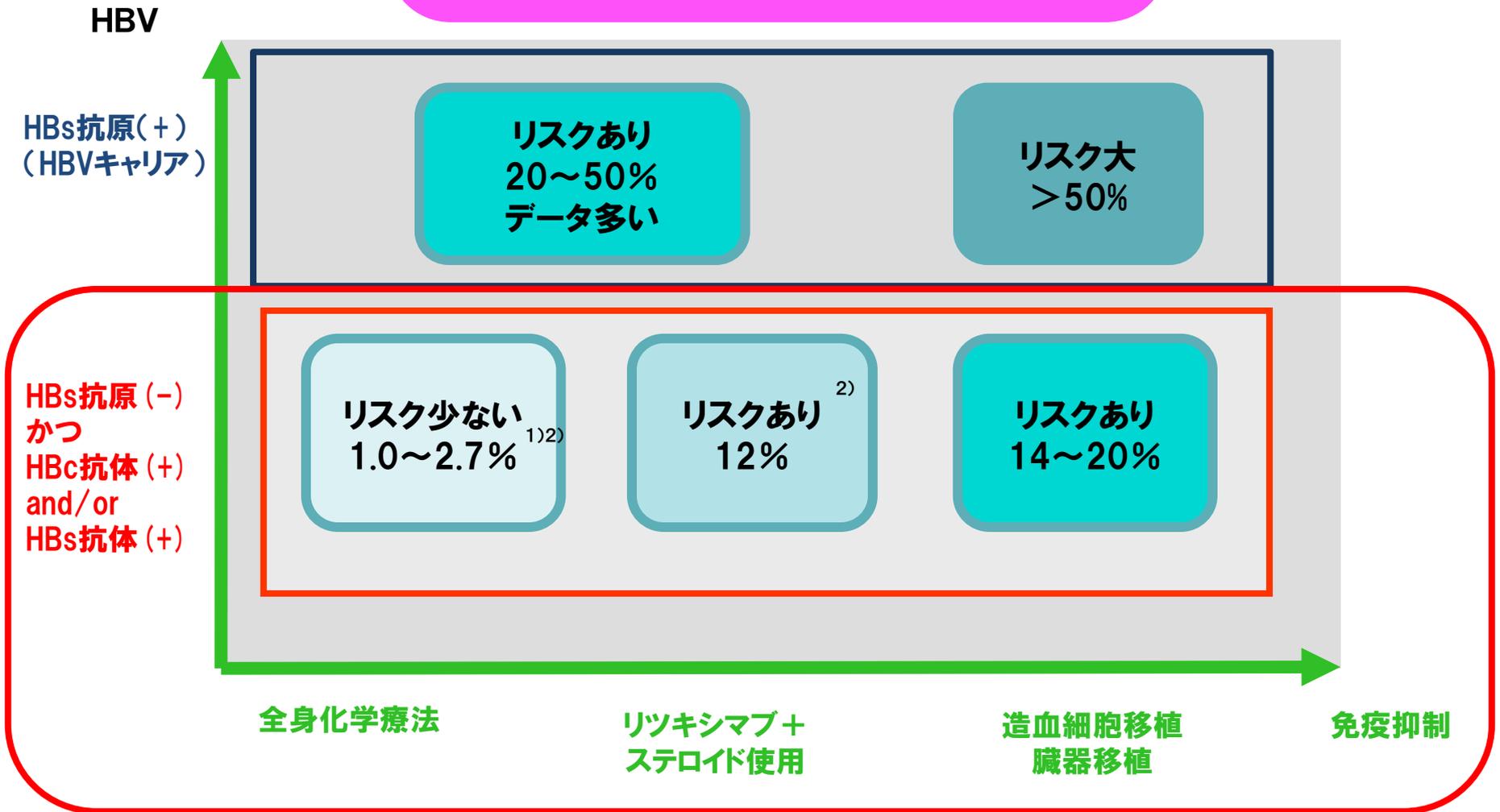
潜在的なHBV感染が免疫抑制状態などが誘引となり再活性化し発症するB型肝炎

HBV既感染者に、造血器疾患などで免疫抑制治療（ステロイドを含む）・化学療法治療を行った場合に再活性化し、時として劇症化し、死に至ることもある。

ステロイド etc

B型肝炎再活性化

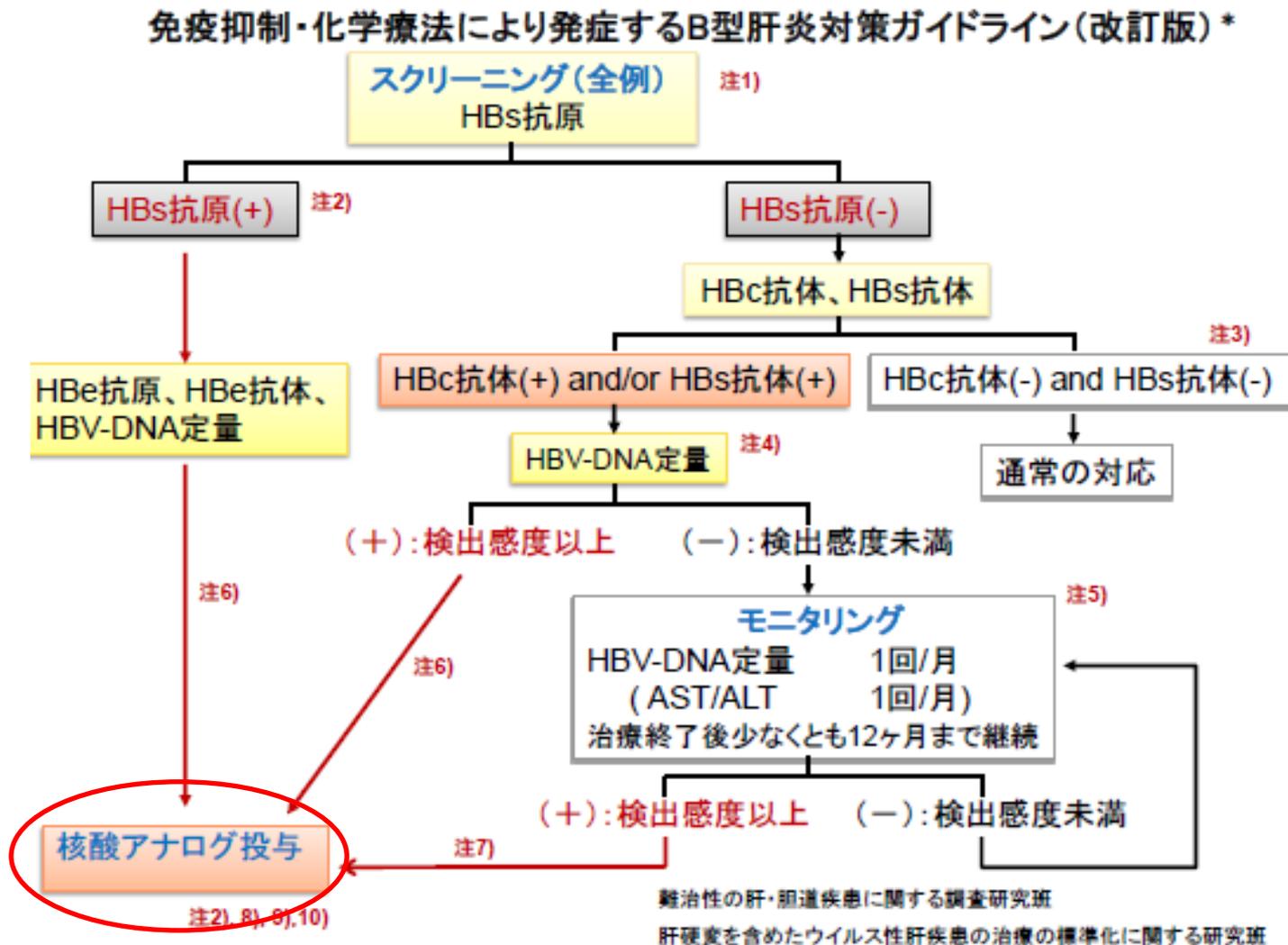
HBV再活性化の頻度とリスク



1) Lok AS, et al. *Gastroenterology* 1991;100 (1):182-188.

2) Hui CK, et al. *Gastroenterology* 2006;131 (1):59-68.

肝炎発症後に核酸アナログ薬を投与しても劇症化が回避できないことが分かり、早期の核酸アナログ薬投与の重要性が示されている。



B型慢性肝炎について

- ① 概要
- ② 再活性化
- ③ 予防



HBV感染はワクチンで予防可能です。

感染経路・時期 **感染した場合のキャリア化** **genotype**

垂直感染(母子感染)
出産時

⇒

HBsAg陽性妊婦からの出生児に対するワクチン接種1986年～
(B型肝炎母子感染予防事業)

水平感染

3歳以下(家族感染?) ⇒

4~10歳(学校感染?) ⇒

成人(性行為感染) ⇒

長らく任意接種であったが、平成28年10月1日から定期接種化された。

WHO1992年に新生児に対するワクチン接種を推奨。
世界158か国で実施。

B型肝炎ワクチン

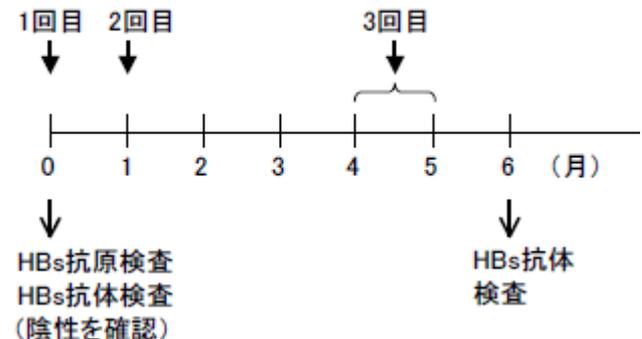
乳幼児期に3回の接種を行った場合、ほぼすべての人がB型肝炎に対する免疫(HBs抗体)を獲得することができます。

獲得した免疫は少なくとも15年間持続することが確認されています。20歳代までに接種を行った場合も高い効果が期待できます。

ただし、HBワクチンの効果は年齢と共に低下します。40歳を過ぎてからのワクチン接種により免疫を獲得できるのは約80%です。



(図)



B型肝炎まとめ

B型肝炎ウイルスは、キャリア化してしまうと、治療しても**体内から完全に消失させることは困難であり**、肝硬変や肝がん抑制のために定期的な経過観察が必要になります。

抗がん剤や免疫抑制剤使用時に**再活性化**することがあり注意が必要です。

感染予防がとても大切です。**小児期のワクチン接種**を推奨します。（平成28年10月1日から定期接種化になりました。）

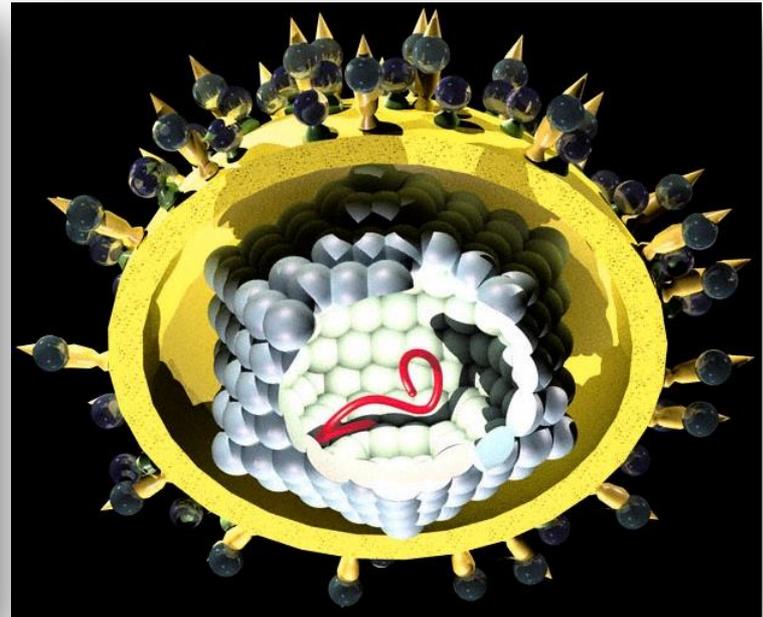
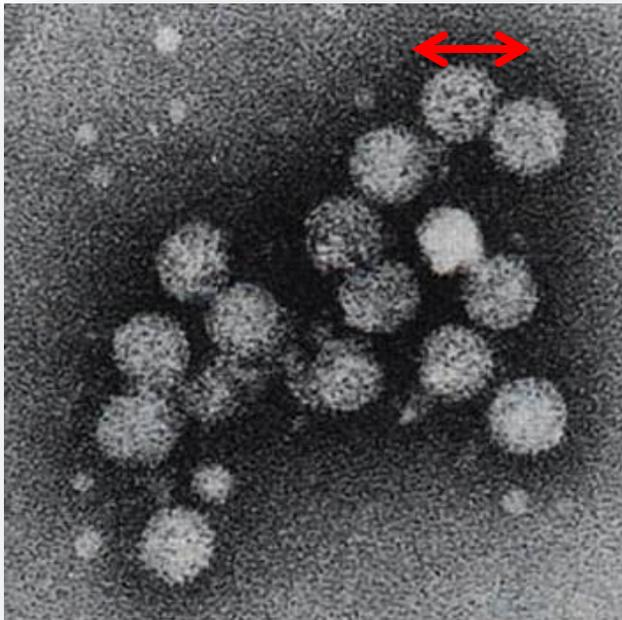
C型肝炎について



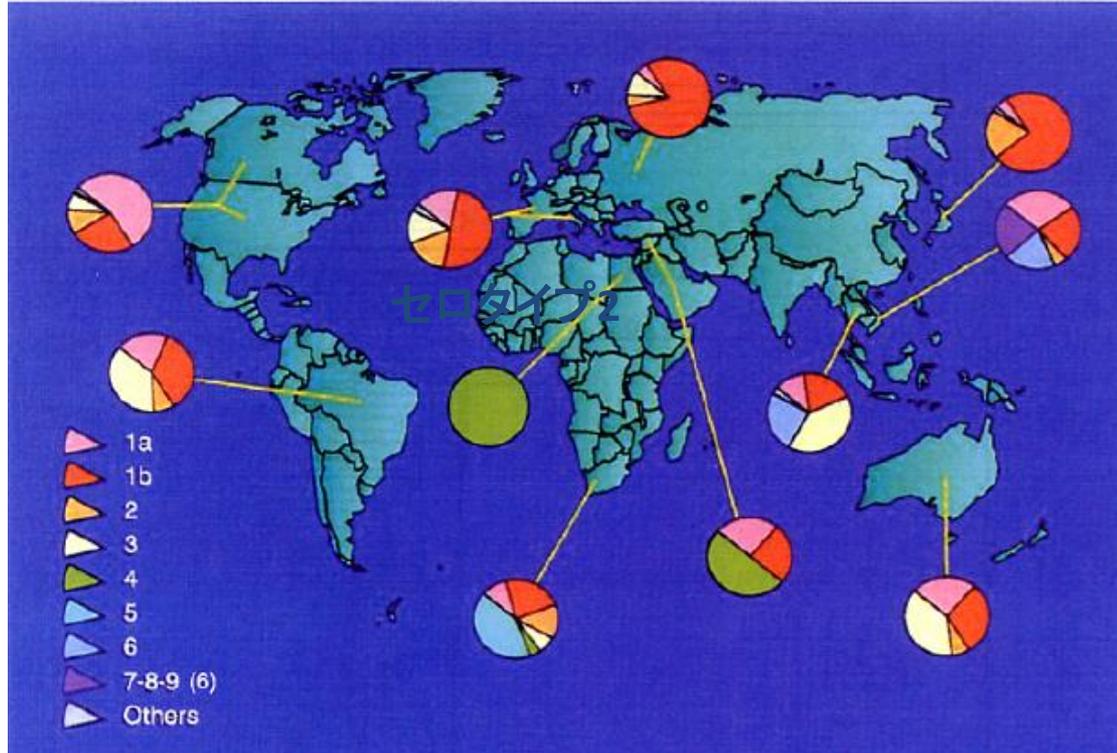
C型肝炎ウイルス

1989年に米国カイロン社は、**非A非B型肝炎**患者血清を接種されたチンパンジーの血漿から起因ウイルス遺伝子クローニングに成功し、**c型肝炎ウイルス(HCV)**と名付けられた。

50nm (0.000005mm)



HCV genotype (1~6)



Following is a list of the different genotypes of chronic Hepatitis C:

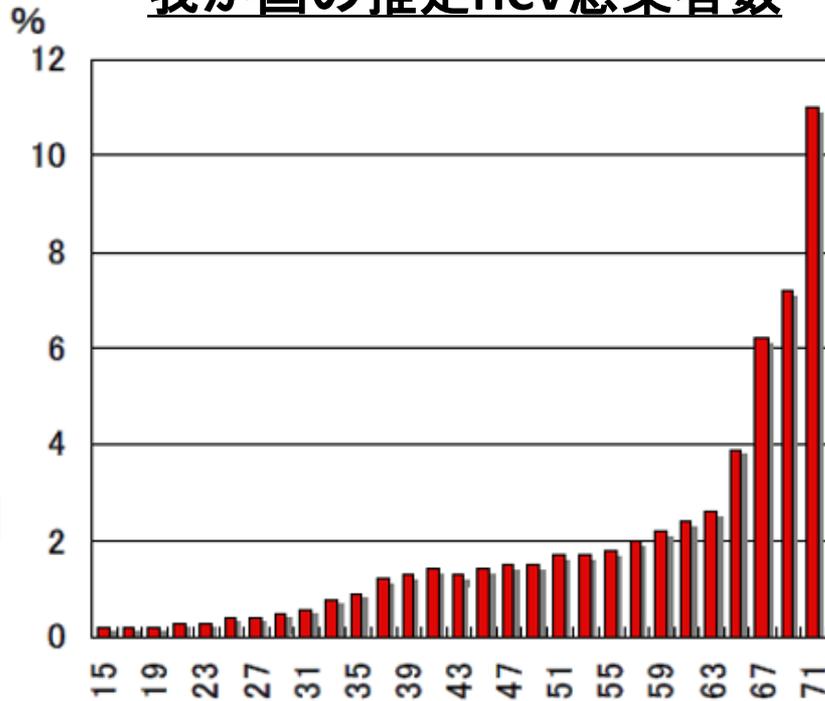
- Genotype 1a **セロタイプ1**
- Genotype 1b
- Genotype 2a, 2b, 2c & 2d **セロタイプ2**
- Genotype 3a, 3b, 3c, 3d, 3e & 3f
- Genotype 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i & 4j
- Genotype 5a
- Genotype 6a

日本は
70%が1b(セロタイプ1)
20%が2a(セロタイプ2)

疫学

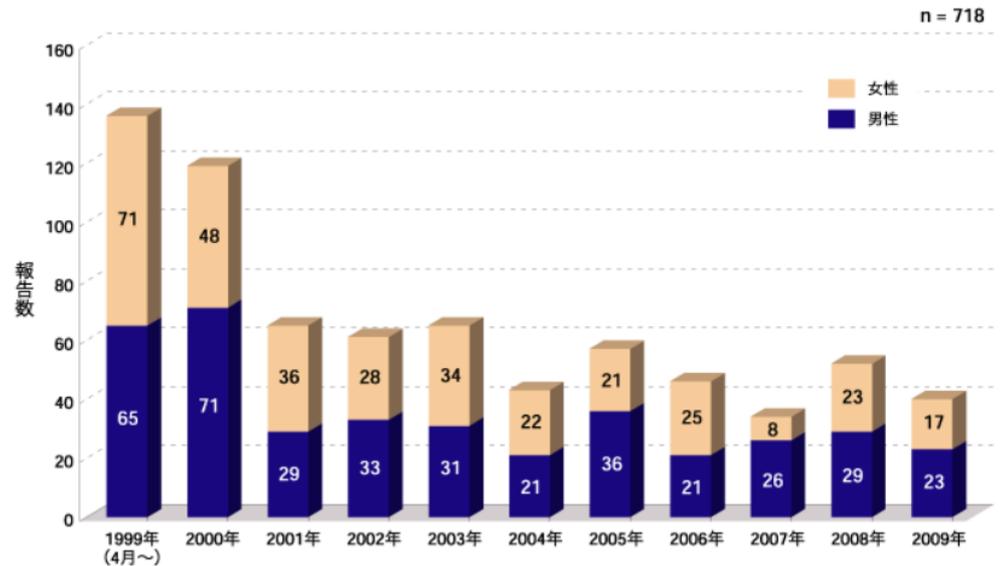
HCV感染者数は160～200万人(1.4～1.7%)でキャリアの高齢化が目立つ。
新規感染者数は減少している。

我が国の推定HCV感染者数



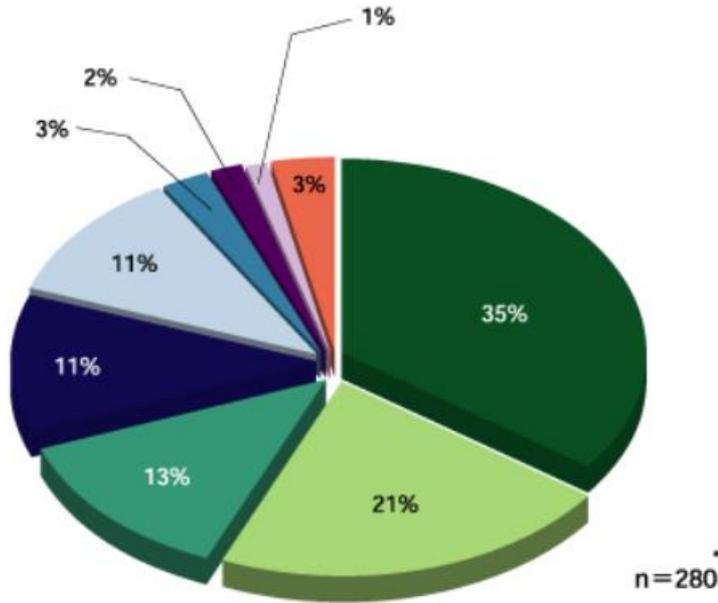
日本赤十字血液センターにおける初回献血者のデータに基づいて推定

新規C型肝炎年別報告(1999-2009年)



国立感染症研究所感染情報センター

感染経路の変容



- 医療行為等に関連するもの (針刺し事故、透析、医療上の検査・処置、歯科治療、感染者検体、院内感染等)
- 性的接触
- 静脈薬物使用
- 医療行為以外での針等の刺入 (刺青、ピアス、カミソリ等)
- 輸血/血液製剤
- 鍼治療
- 感染者との接触
- 母子感染
- その他・記載なし

*不明448例を除く270例について、複数回答のものを含む

感染率

1.2-10%

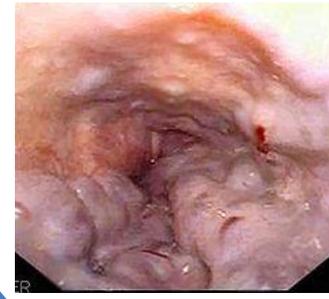
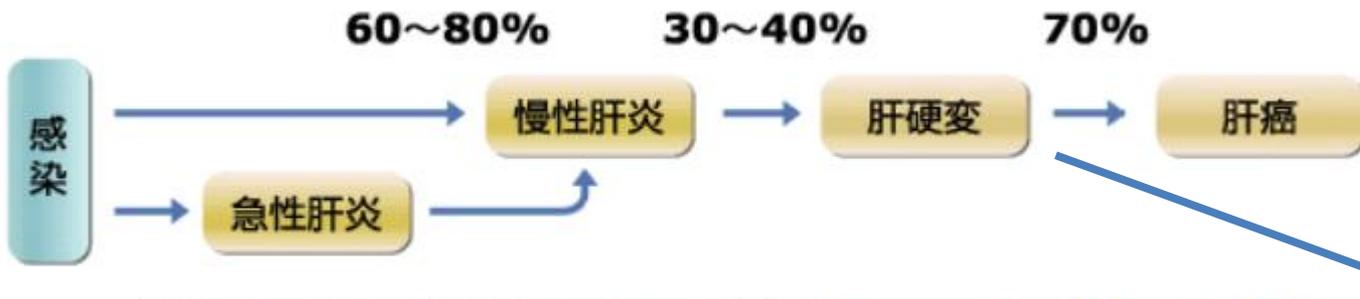
HBV	eAg(-):2% eAg(+):20-40%
HIV	0.1-0.4%

C型肝炎は予防ワクチンがありません！
針刺し注意しましょう。

血小板

15万 13万 10万

- ～線維化促進因子～
- ・男性
 - ・高齢化
 - ・アルコール、鉄過剰



非代償性肝硬変
Child分類 B,C



不顕性パターンを示すものもあるが、**高率(80%)に慢性化する。**

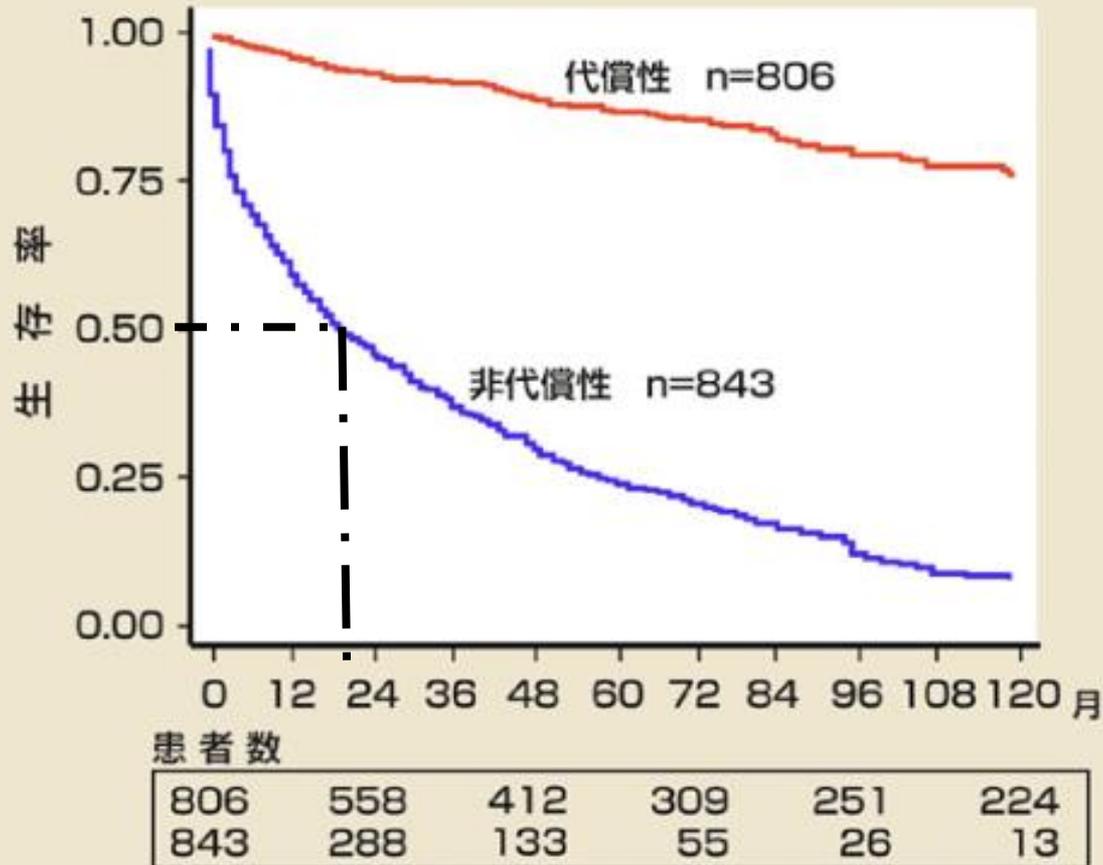
慢性肝炎の30%は**肝硬変**に移行する。

肝硬変の状態では7-8%/年で**肝細胞癌**が生じる。

代償性肝硬変は約10年で30%**非代償性化**する。

非代償性肝硬変:MST 2年未満

肝疾患関連死(肝不全など)の増加





一般社団法人

日本肝臓学会

The Japan Society of Hepatology



厚生労働省

Ministry of Health, Labour and Welfare

“長期予後の改善”

- 慢性肝炎
⇒肝硬変への進行抑制
- 肝硬変
⇒発癌、非代償化の抑制

C型肝炎の治療

- HCV排除を目的とする治療

抗ウイルス療法

IFN, RBV, **DAAs(Direct-acting Antiviral Agent)**

- HCV排除を目的としない治療 (肝炎を鎮静化し肝線維化を抑制する治療)

肝庇護療法

強ミノ, ウルソ, 瀉血, IFN少量長期間歇投与

C型慢性肝炎抗ウイルス療法の進歩①

IFNの時代

1989年	米国カイロン社がHCV遺伝子を発見
1989年	日赤がHCV抗体による輸血スクリーニング開始
1992年	IFN単独療法 開始
1996年	IFN治療効果に関連するウイルス因子(ISDR)発見
2001年	リバビリン発売. リバビリン+IFN併用療法(24週) 開始
2003年	PEG-IFN(ペグイントロン)発売
2004年	ペグイントロン+レベトール併用療法(48週) 開始
2005年	IFN治療効果に関連するウイルス因子(Core領域アミノ酸変異)発見
2009年	IFNβ+リバビリン併用療法開始(48週) 開始
	IFN治療効果に関連する宿主因子(SNP, rs8099917)発見
2011年	テラプレビル(第一世代プロテアーゼ阻害薬)発売. ペグイントロン+レベトール+テラプレビル併用療法(24週) 開始
2013年	シメプレビル(第二世代プロテアーゼ阻害薬)発売. ペグイントロン+レベトール+シメプレビル併用療法(24週) 開始

C型慢性肝炎抗ウイルス療法の進歩②

内服薬のみのIFN free治療登場

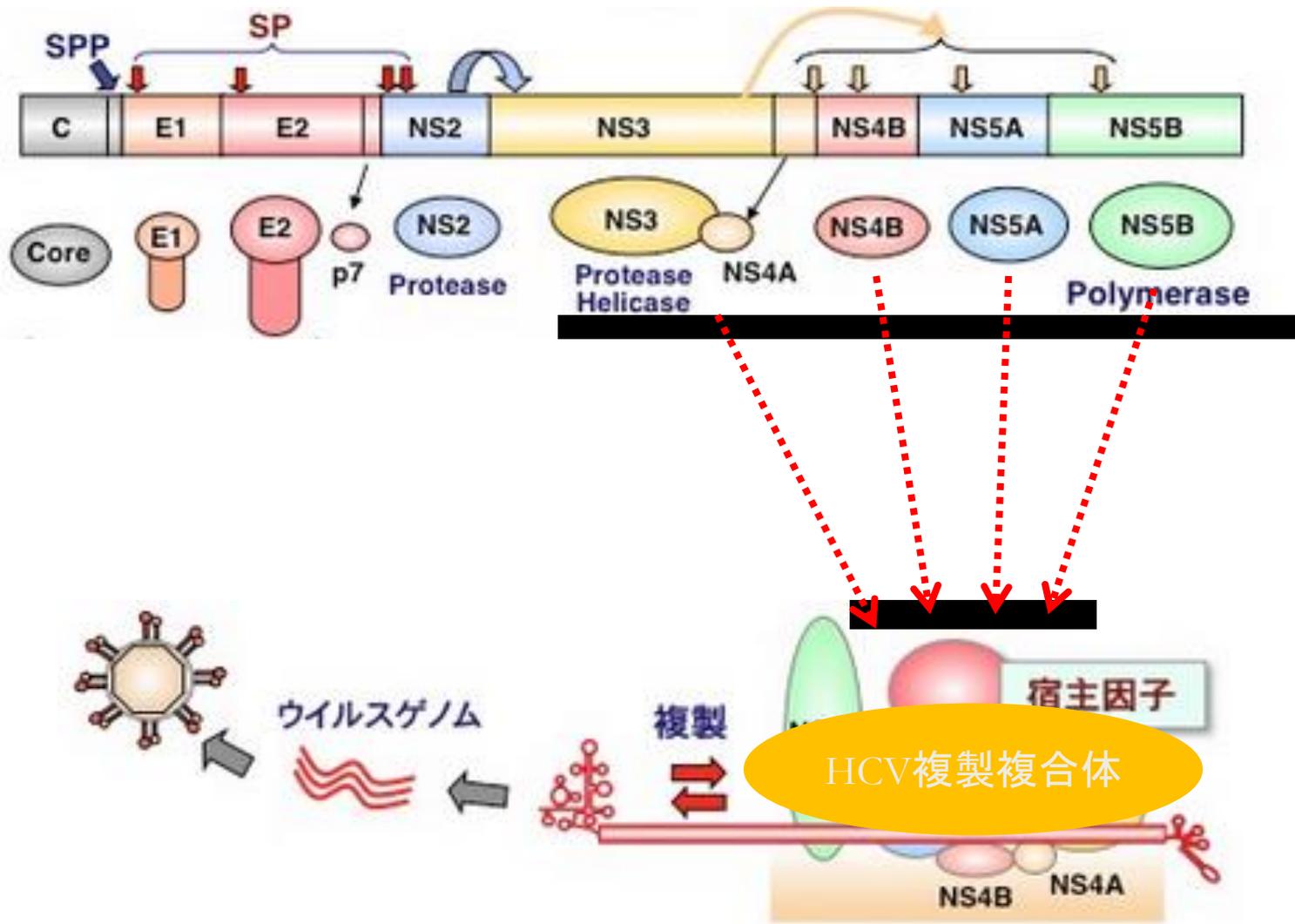
2014年	ダクラタスビル(NS5A阻害薬)、アスナプレビル(第二世代プロテアーゼ阻害薬)発売.:24週
2015年	ソフォスビル(NS5B阻害剤)+レジバスビル(NS5A阻害剤)合剤:ハーボニー配合錠発売:12週 2型に対してソフォスビル(NS5B阻害剤)+リバビリン療法が適応に。

IFNからDAAsの時代へ。

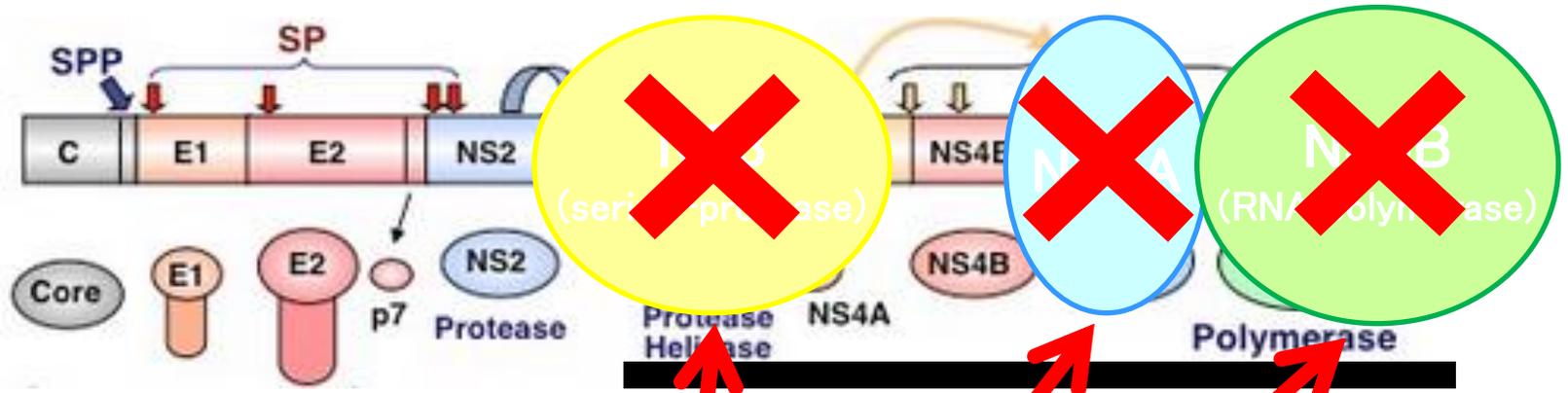
ウイルス変異(薬剤耐性)などの問題は残っているが、飛躍的に治療奏効率がUP！

副作用はIFNに比べて段違いに少ない。

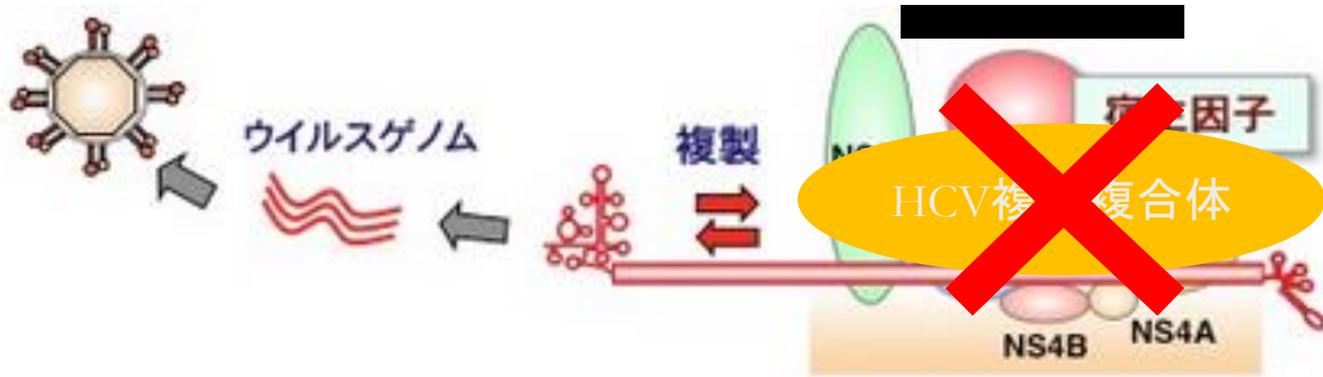
直接作用型抗ウイルス薬 (Direct-acting Anti-viral Agents:DAAs)



直接作用型抗ウイルス薬 (Direct-acting Anti-viral Agents:DAAs)

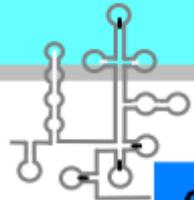


ウイルスの複製に不可欠なウイルス蛋白の阻害薬を開発

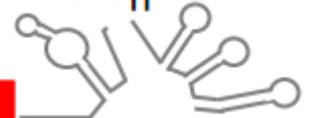


C型肝炎新規治療薬

IRES



(U)_n



シグナル
ペプチダーゼ

NS3-4 プロテアーゼ

シグナルペプチド
ペプチダーゼ

NS2-3 プロテアーゼ

NS5 RNA依存性
RNAポリメラーゼ

新規インターフェロン
PEG-rIL29
Omega interferon

プロテアーゼ阻害剤
Telaprevir
Boceprevir
 Vaniprevir (MK7009)
 Simeprevir (TMC435)
 Faldaprevir (BI201335)
 Asunaprevir (BMS-650032)
 Danaprevir (RO5190591)
 GS9451
 BMS-791325
 MK5172
 GS9256
 ACH0141625
 VBY376
 ABT-450
 RG7227 (Danaprevir)

ポリメラーゼ阻害剤
 核酸型
 Sofosbuvir (GS7977)
 IDX184
 RO5024048
 INX-08189
 PSI-352938
 非核酸型
 GS9190 (Togobuvir)
 PF-868554
 ABT-072
 ABT-333
 ANA598
 VCH222/VX222
 BI207127
 VCH-759
 VCH-916
 RG7128 (Mericitabine)

NS5阻害剤
 Daclatasvir (BMS-790052)
 Ledipasvir (GS-5885)
 ABT-267
 GSK2236805
 BMS-824393

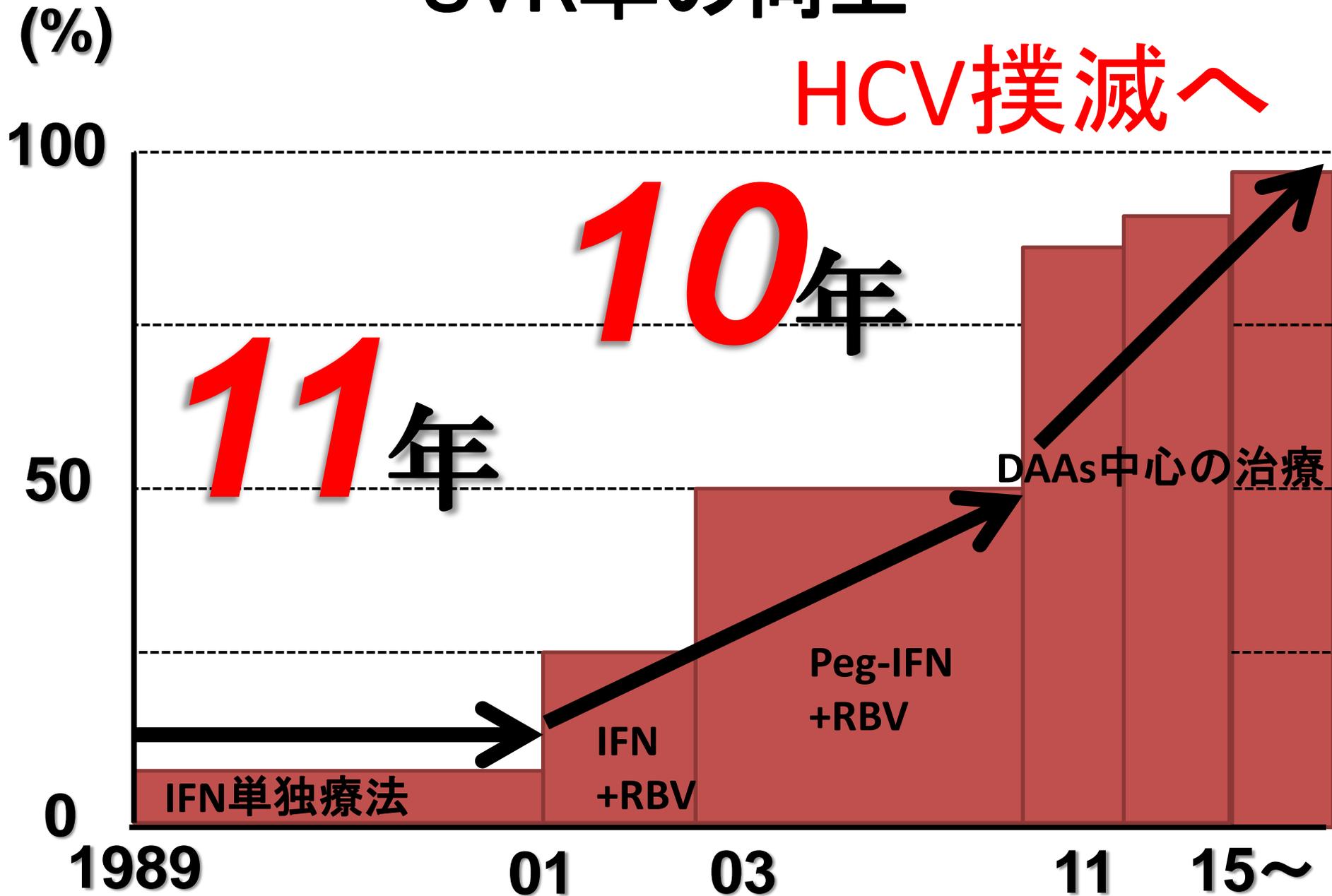
宿主蛋白標的薬
 Alisporvir/Devio-025
 SCY-635
 NM811

その他
 Silymarin
 Celgosvir

新薬
続々登場

SVR率の向上

HCV撲滅へ



C型慢性肝炎. 肝硬変の治療ガイドラインの基本指針

(厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業:2014)

C型慢性肝炎. 肝硬変は肝機能値持続異常や高齢化に伴い肝がんの発生頻度が上昇することから、ウイルス排除が可能な場合はできる限り早期に治療を開始するべきである。

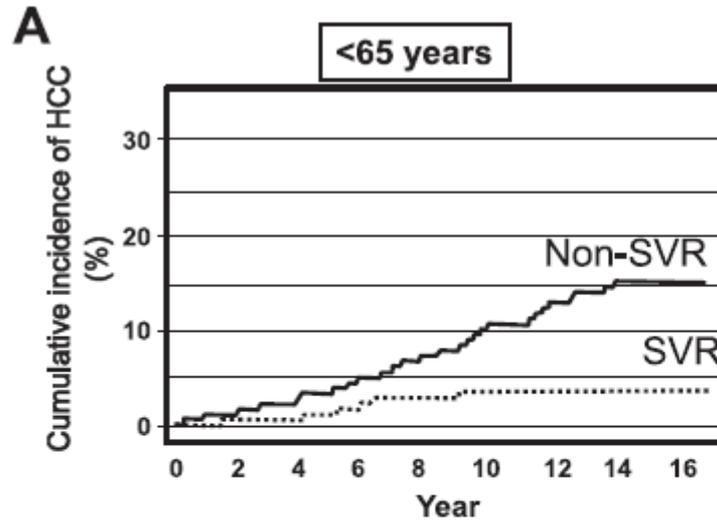
治療法は今後も毎年新たな治療薬が開発されていることから、治療法の進歩に注視する必要がある。

C型慢性肝炎と代償性肝硬変では、積極的に抗ウイルス治療を行う。

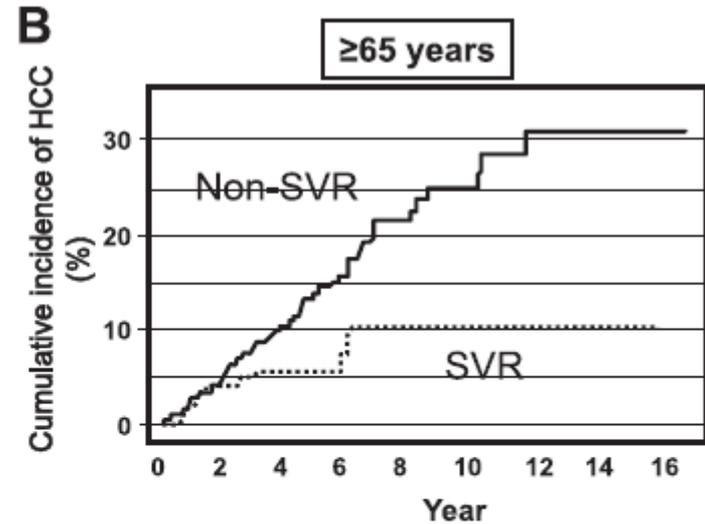
※非代償性肝硬変に対しては治療は推奨されていない。

残された課題

SVR後発癌：ウイルスが消えたら安心？



		0	5 yrs.	10 yrs.	15 yrs.
SVR	Patients with HCC	0	6	12	12
	Patients at risk	565	376	164	56
	Cumulative incidence of HCC	0%	1.2%	3.3%	3.3%
Non SVR	Patients with HCC	0	33	72	85
	Patients at risk	980	723	345	141
	Cumulative incidence of HCC	0%	3.6%	10.9%	15.5%



		0	5 yrs.	10 yrs.	15 yrs.
SVR	Patients with HCC	0	7	10	10
	Patients at risk	121	67	21	5
	Cumulative incidence of HCC	0%	6.0%	11.0%	11.0%
Non SVR	Patients with HCC	0	46	61	64
	Patients at risk	376	179	43	25
	Cumulative incidence of HCC	0%	14.1%	25.5%	31.1%

高齢のC型慢性肝炎患者は若年者と比較してSVR後の発癌抑止効果が弱い。

C型肝炎まとめ

- C型肝炎は新規感染は減少しているが、キャリアの高齢化により肝硬変、肝癌患者はまだ多い。
- 治療の主役はIFNからDAAsに変わりつつあり、高い抗ウイルス効果が期待される。
- 慢性肝炎、代償性肝硬変では積極的な抗ウイルス療法が推奨される。
- 高齢者、肝線維化進展例ではウイルスが駆除されても発癌リスクが高いため、ウイルス消失後も慎重な経過観察が必要である。