

B型肝炎について

浜松医療センター 消化器内科
影山富士人

B型肝炎について

- * B型肝炎と肝がん
- * B型肝炎ウイルスと経過
- * 治療と感染予防
- * B型肝炎ウイルスの再活性化

B型肝炎について

- * B型肝炎と肝がん

- * B型肝炎ウイルスと経過

- * 治療と感染予防

- * B型肝炎ウイルスの再活性化

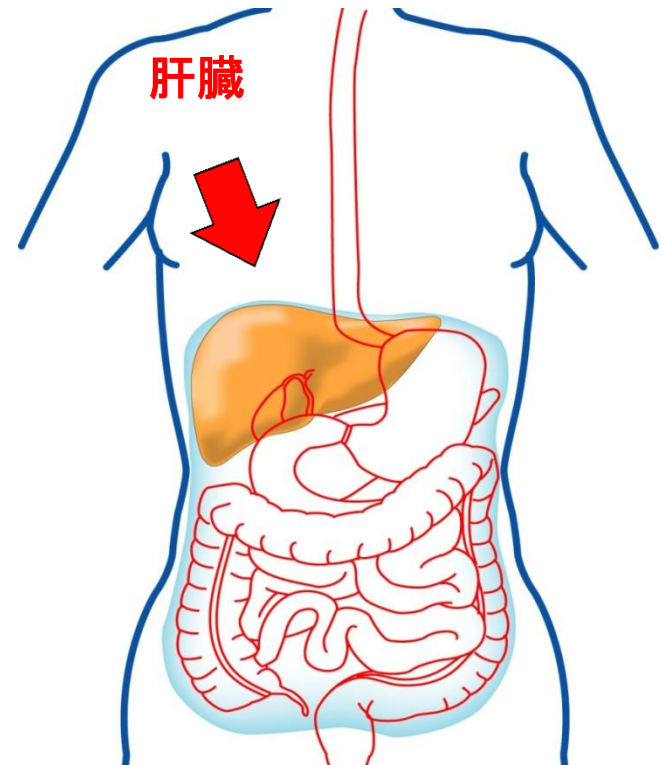
五臓六腑

*五臓

心 肺 肝 腎 脾

*六腑

胃 大腸 小腸 胆嚢
膀胱 三焦（リンパ）



健診で肝障害を指摘

肝機能

GOT(AST)

8～40

IU/L

GPT(ALT)

<31

IU/L

ALP

104-338

IU/L

γ GT P

16～73

IU/L



肝機能異常があると経過観察や精密検査が指示されます。

肝臓の特徴

①肝臓＝肝腎（肝心） かなめ

「化学工場」のはたらき！糖の貯蔵やタンパク合成等、くすりやアルコールの処理」

②肝臓＝沈黙の臓器

「障害があっても症状が現れにくい」

③肝臓＝がんの予測可能な臓器

「がんになりやすい人がわかる」

日本の最新がん統計まとめ

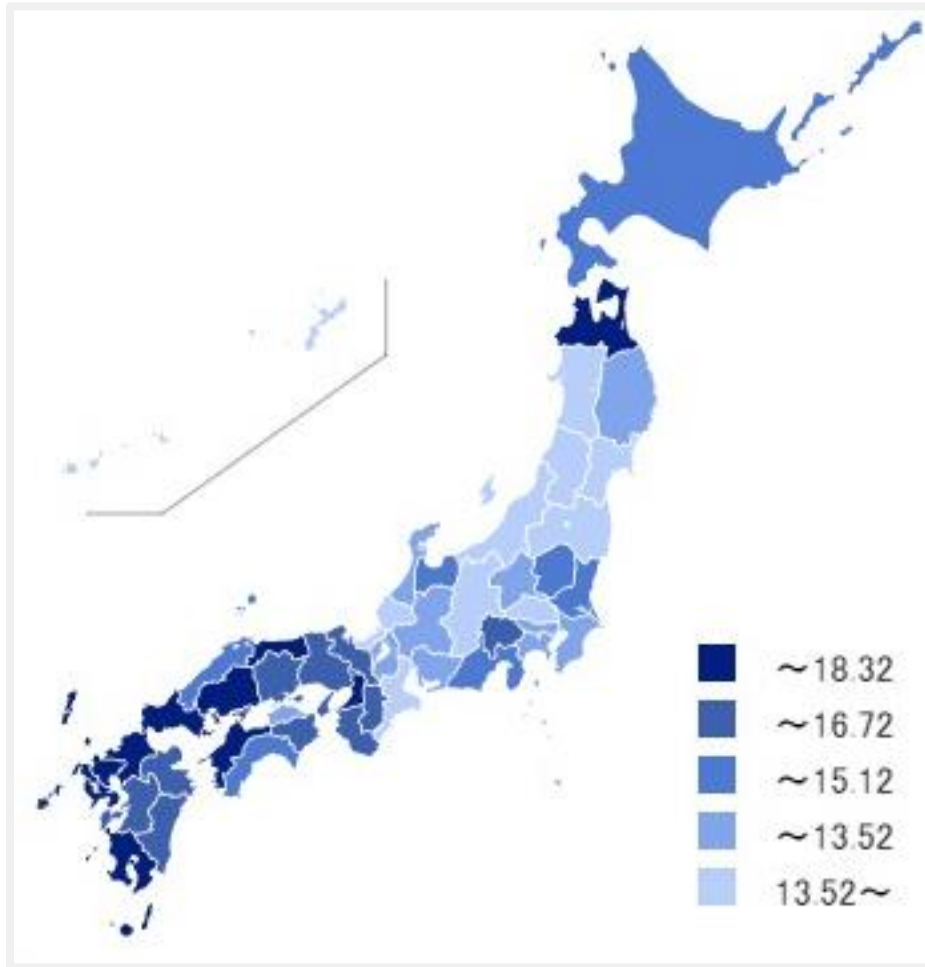
2013年の死亡数が多い部位は順に

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	胃	大腸	膵臓	肝臓

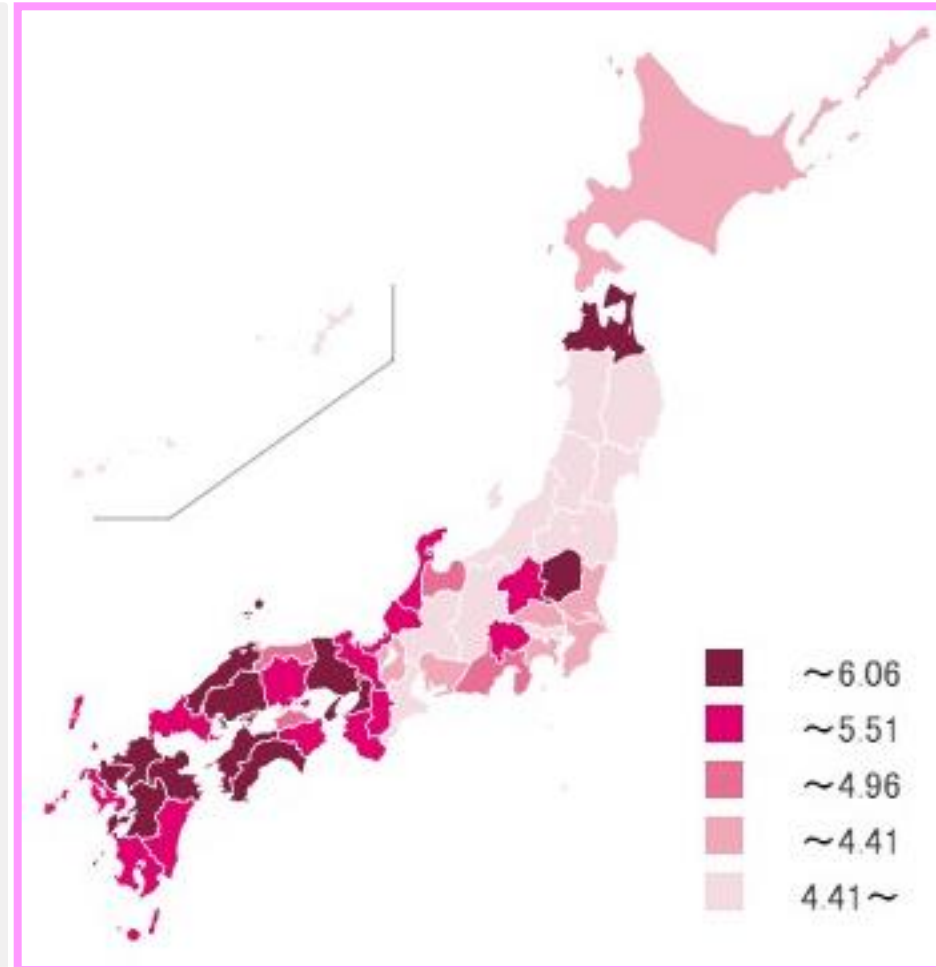
大腸を結腸と直腸に分けた場合、結腸3位、直腸7位

都道府県別 全年齢調整死亡率 [肝及び肝内胆管 2013年]

男性（人口10万対）



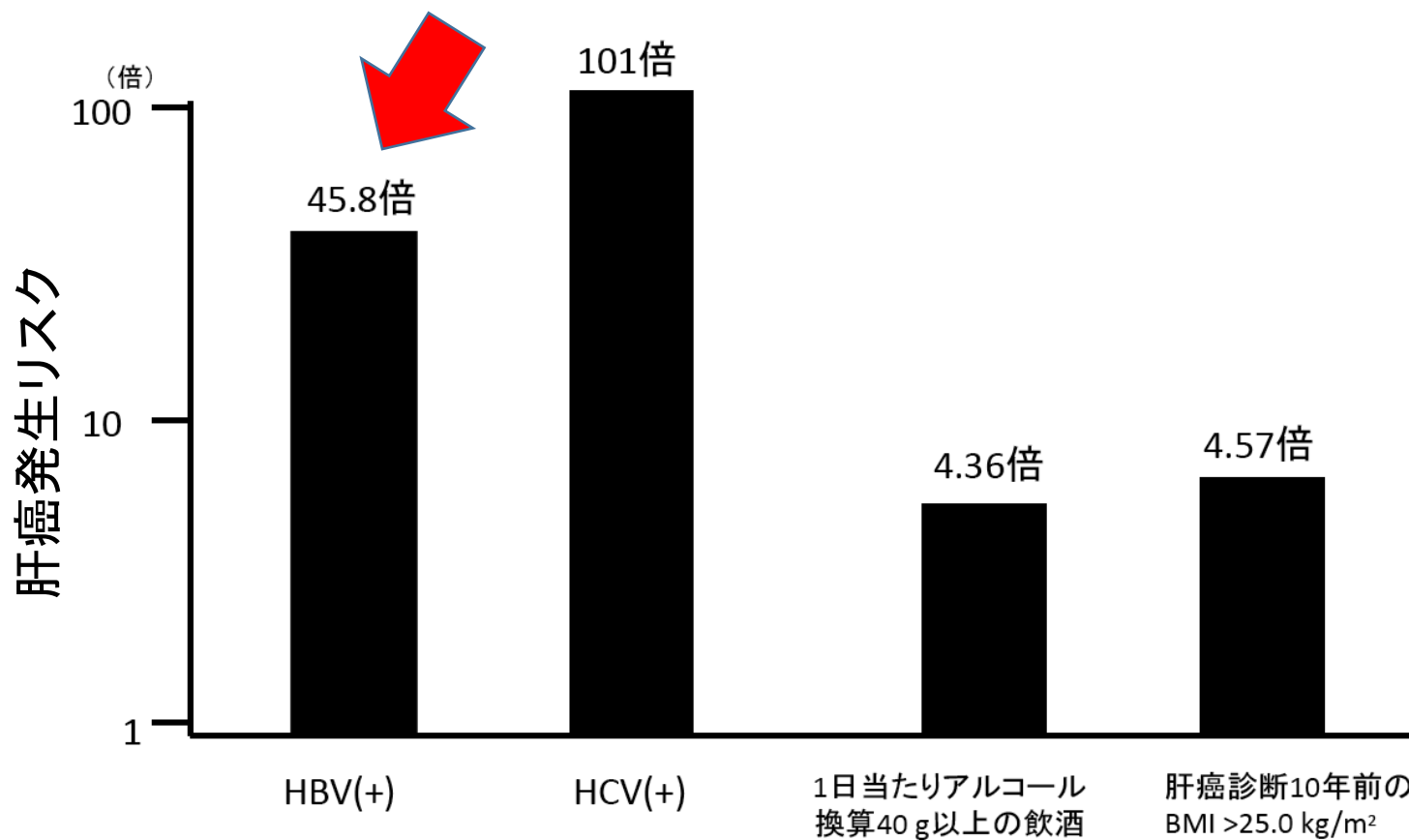
女性（人口10万対）



発がんリスク

胃がん	ヘリコバクター	ピロリ	5.1倍
肺がん	たばこ	男	4.4倍
		女	2.8倍
膵がん	家族歴		3.4倍

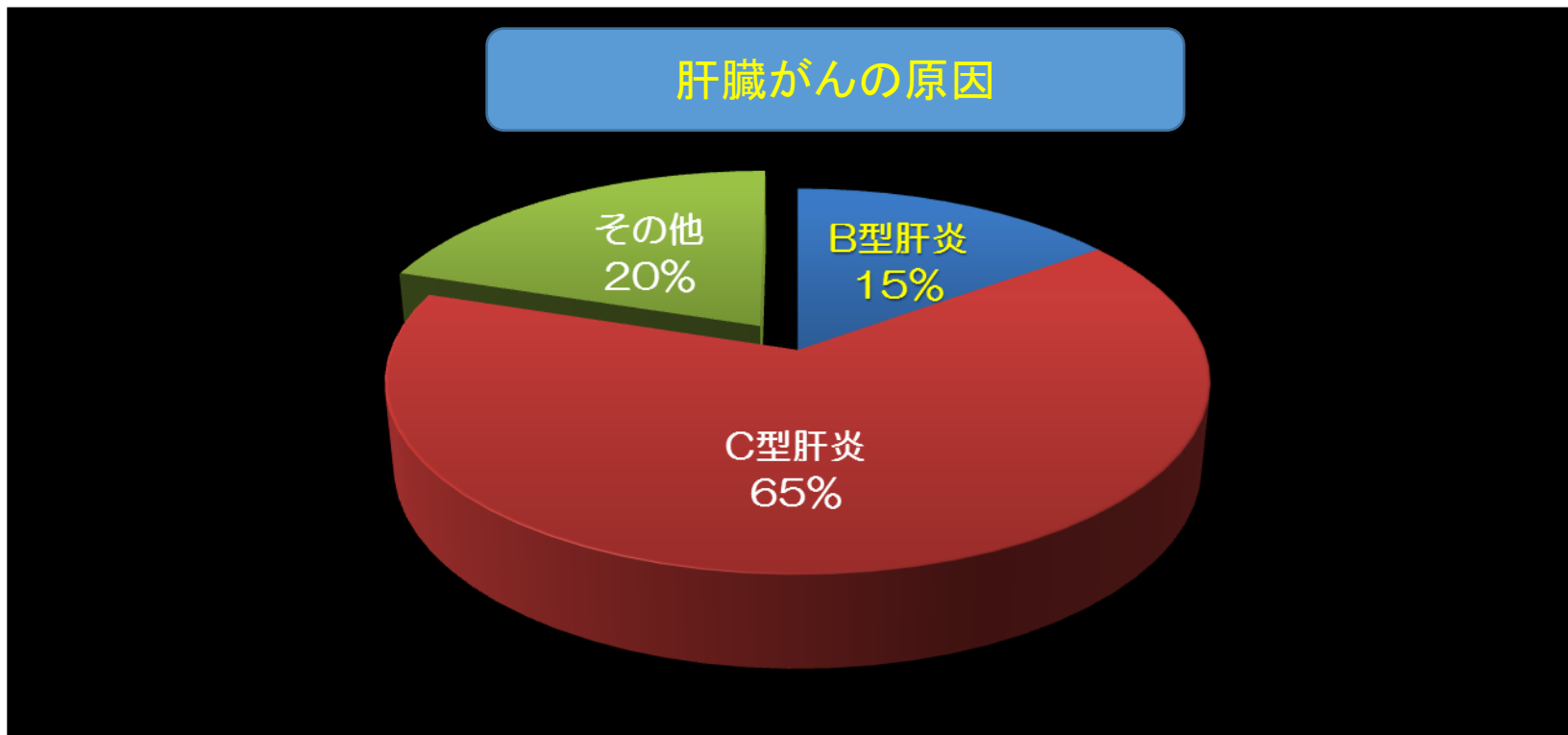
肝炎と肝がん発がんリスク



[Cancer Epidemiol Biomarkers Prev] Data from Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 Apr; 17 (4) : 846-54.

肝炎と肝がんとの関係

- 我が国における肝がんの多くはHBVあるいはHCVの感染による慢性肝炎、肝硬変を背景としています。
B型肝炎由来のがんは15%程度存在しています。

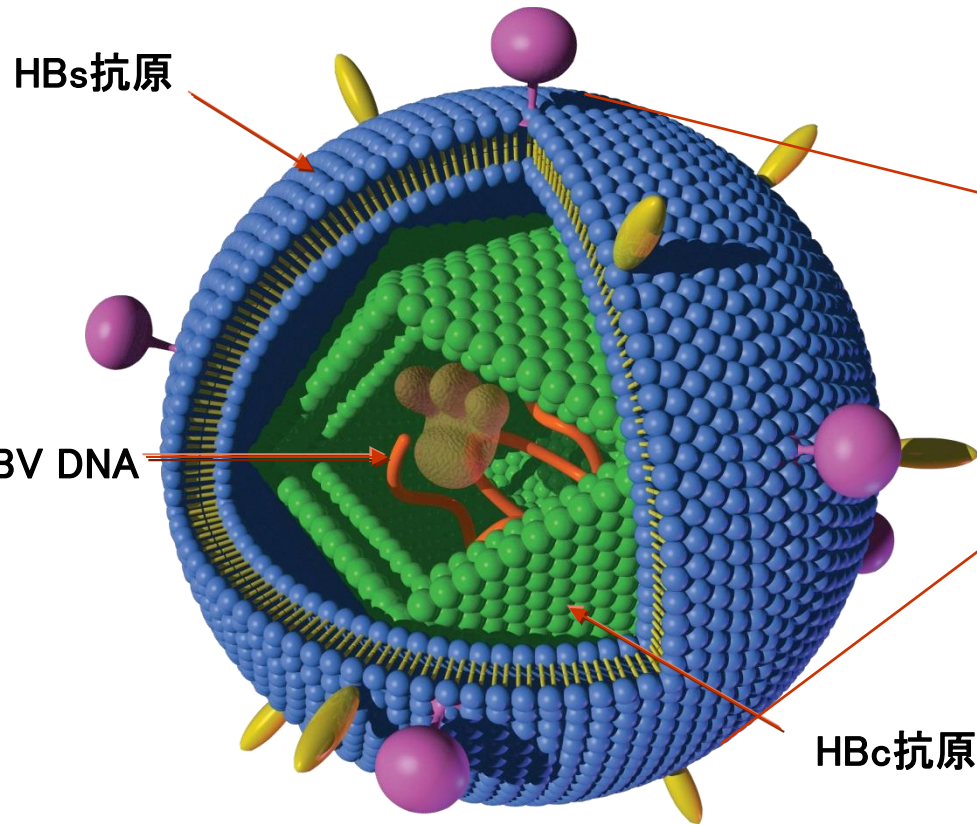


肝炎ウイルスの種類

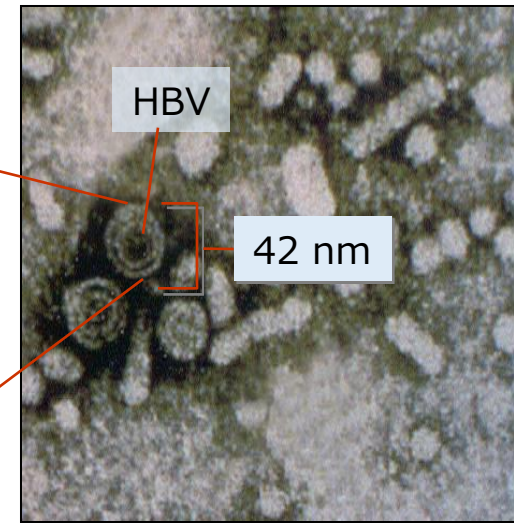
病原ウイルス	遺伝子	感染経路	キャリアの有無	特 徴
A型 肝炎ウイルス(HAV)	● RNA	● 感染者の糞便で汚染された食物や水	なし	● 冬から春にかけて散発的に発生 ● 感染しても1～2ヵ月で治癒慢性化することはほとんどない
B型 肝炎ウイルス(HBV)	● <u>DNA</u>	● 感染者の血液や体液 ● 母子感染や性交渉	あり	● 3歳までに感染するとキャリアになることが多い ● キャリアの90%は慢性肝炎を発症せずに一生を過ごす
C型 肝炎ウイルス(HCV)	● RNA	● 感染者の血液 ● 性交渉による感染や母子感染はまれ	あり	● 感染すると成人でも慢性化することが多い ● 肝硬変から肝がんに移行することが少なくない
D型 肝炎ウイルス(HDV)	● RNA	● 感染者の血液	あり	● HBV感染者に重複感染 ● わが国では少数
E型 肝炎ウイルス(HEV)	● RNA	● 感染者の糞便で汚染された食物や水	なし	● ほとんどが輸入感染例

B型肝炎ウイルス(HBV)の形態

HBVは直径42nm*の球形のDNA型ウイルスです。



実際のHBV電子顕微鏡写真



* nm (ナノメートル) ...10億分の1メートル

B型肝炎について

* B型肝炎と肝がん

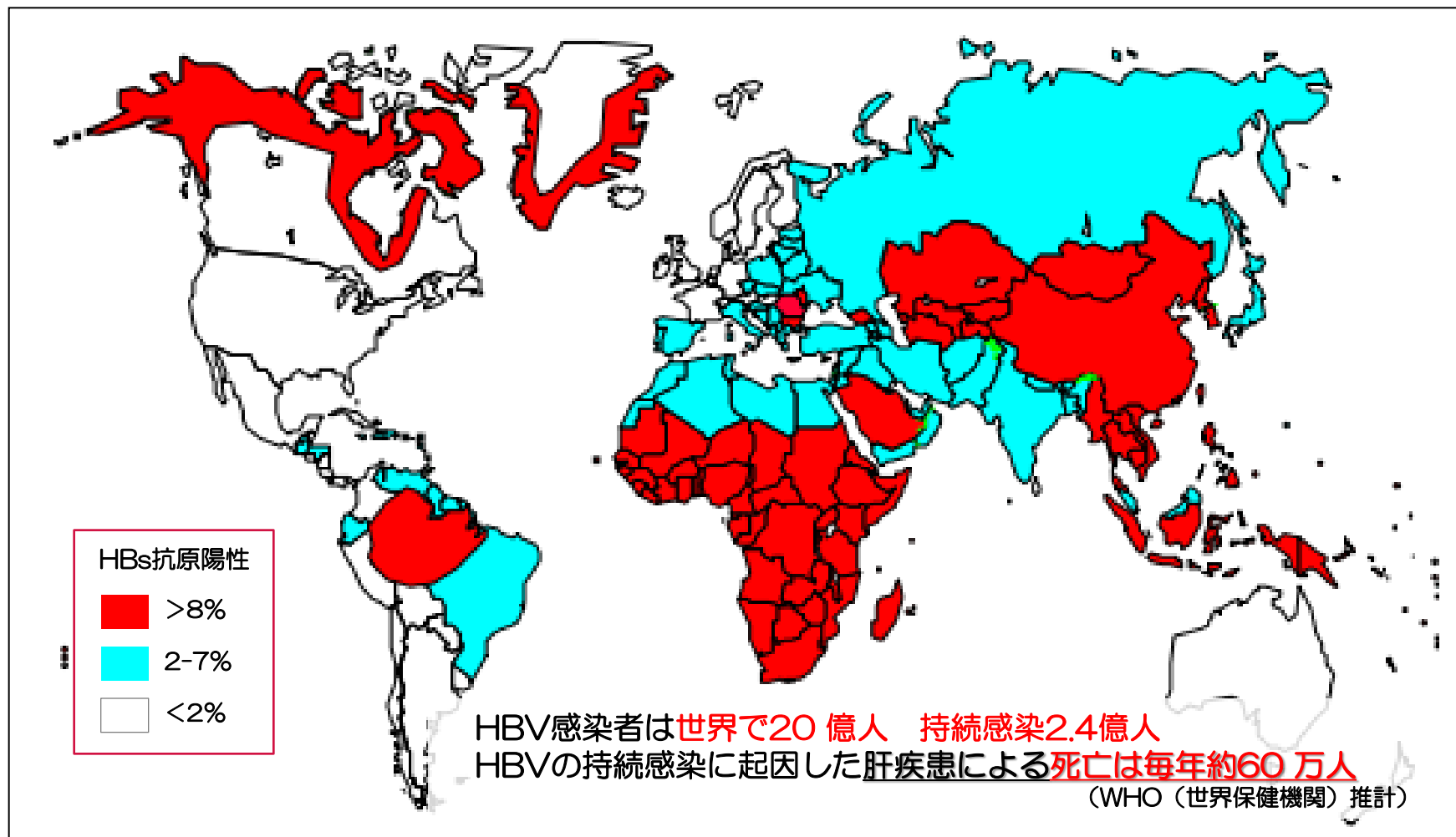
*** B型肝炎ウイルスと経過**

* 治療と感染予防

* B型肝炎ウイルスの再活性化

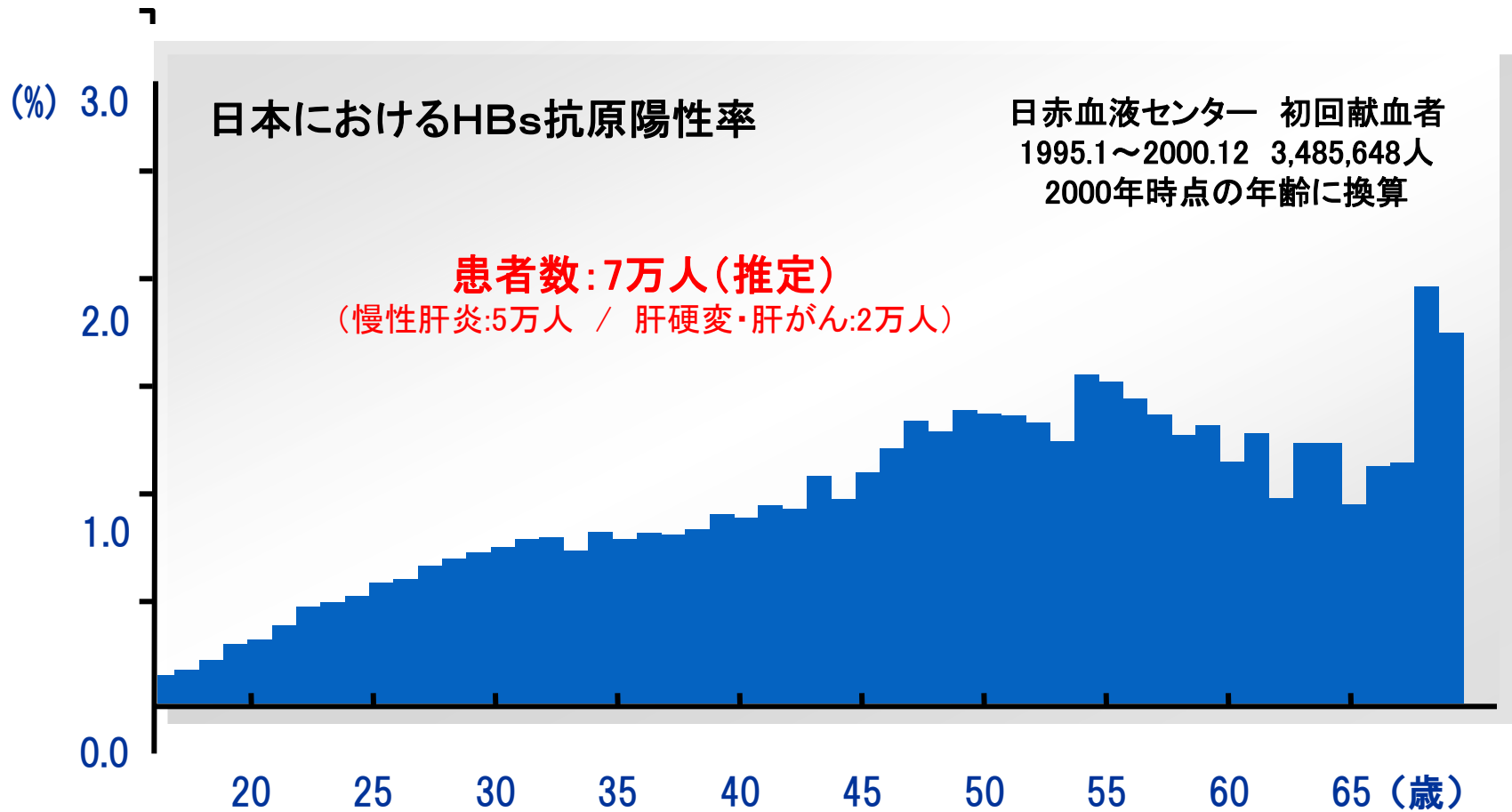
HBVキャリアの分布

- 世界の疫学 HBV感染者の分布



HBVキャリア数(日本)

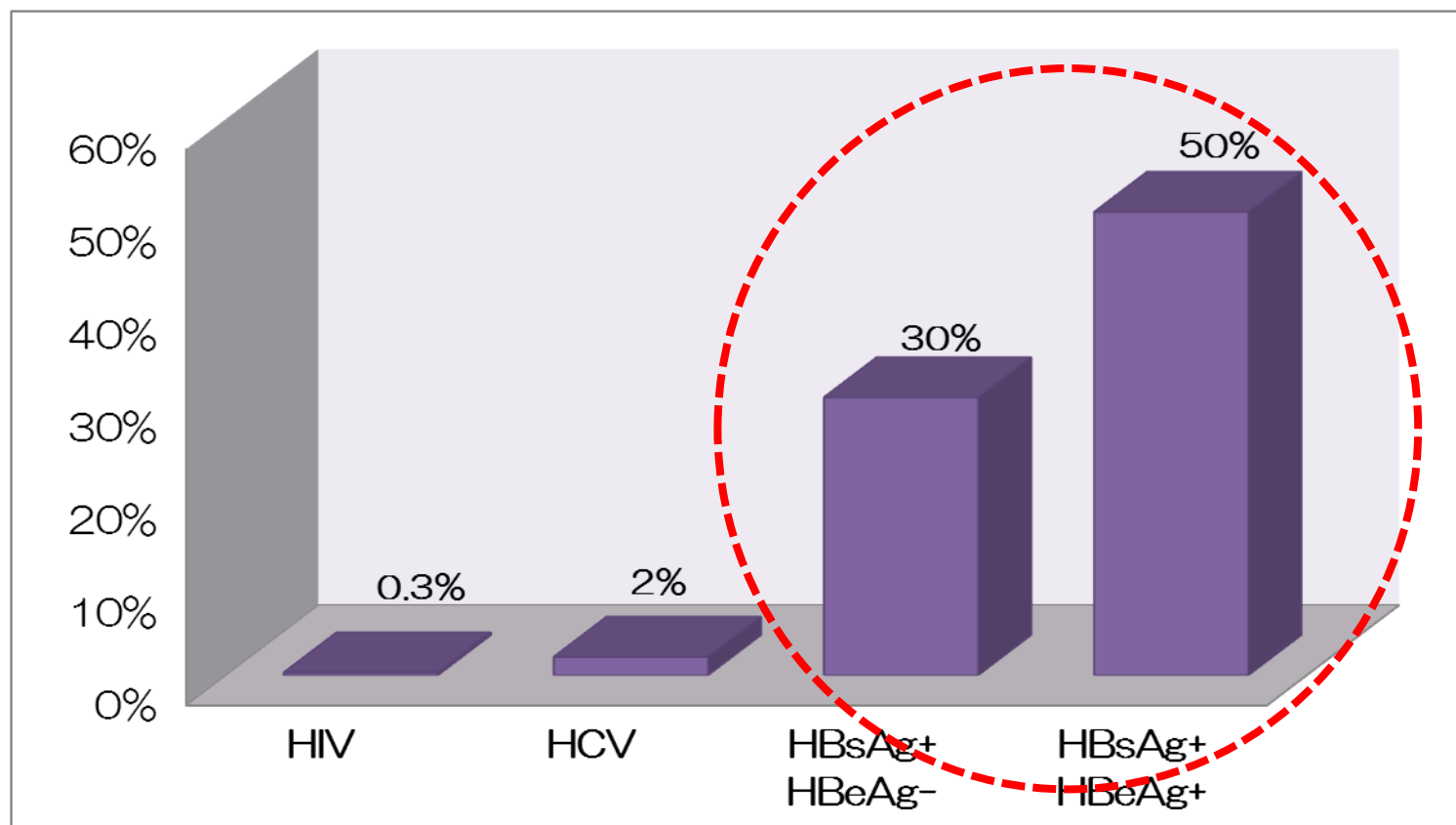
日本人のキャリアは**約110～140万人**(全人口の**約1%**)



B型肝炎ウイルスはの感染力の強いウイルスです。

暴露1回あたりのウイルス感染のリスク(%)

とくにHBeAg陽性では高い感染力があります。



B型肝炎の感染経路

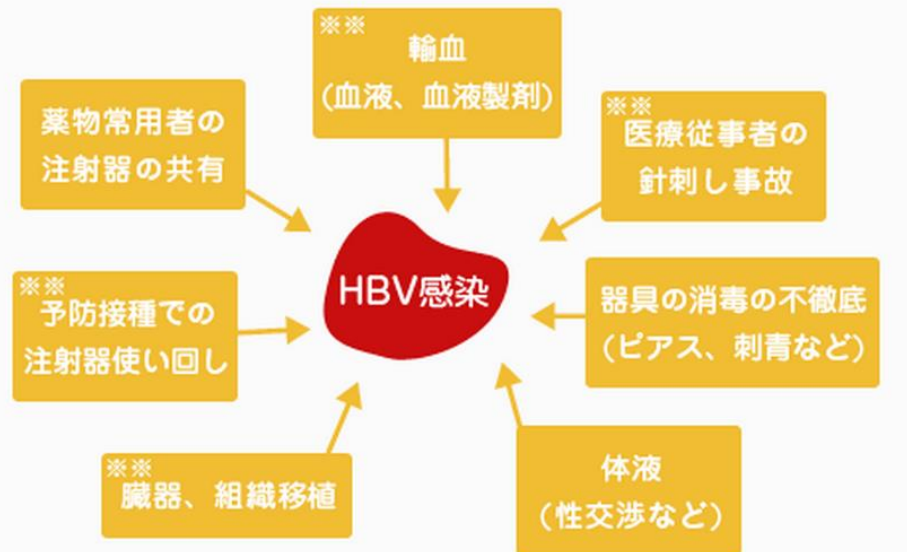
複数の感染経路 垂直感染と水平感染

垂直感染 (母子感染)※



※現在は、母子感染予防策が
取られています。

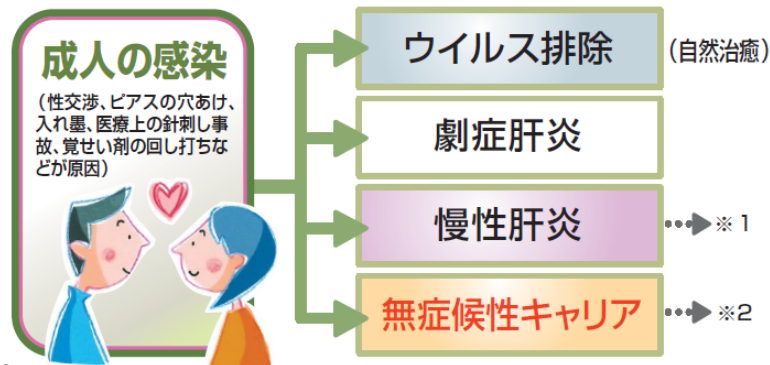
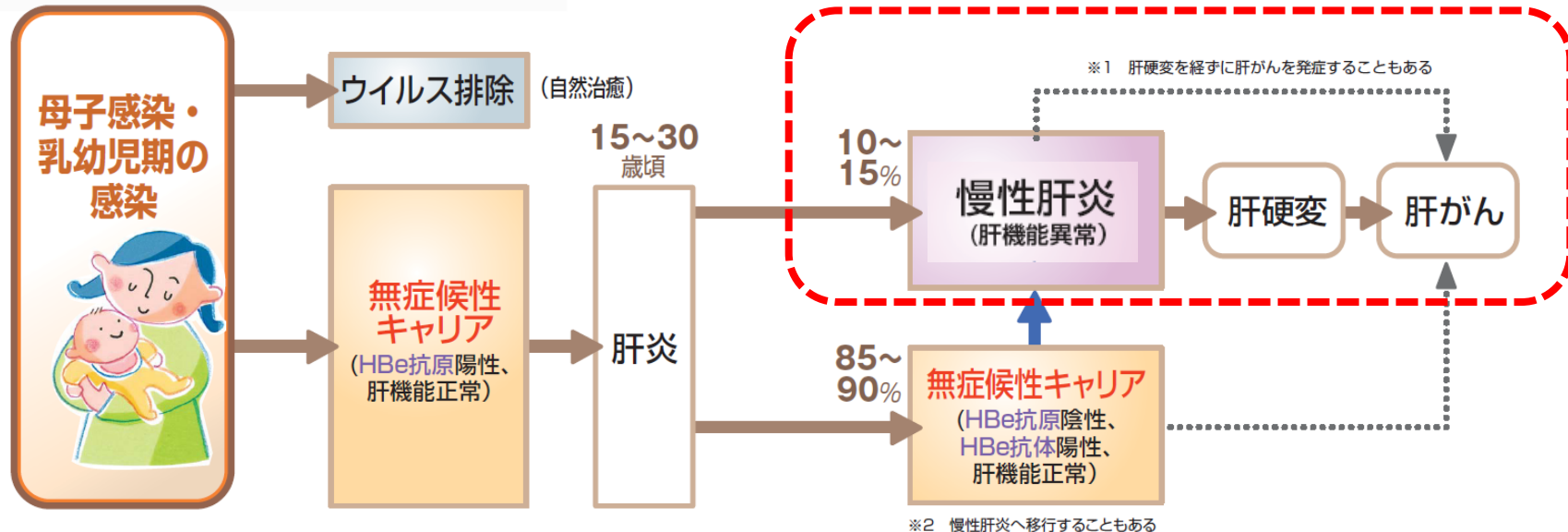
水平感染



※※現在では改善されています。

感染経路としてHowell-Bunger Valve慢性感染者との性的接触によるものが多いと考えられています。
性行為感染症の予防効果もあるコンドームを使用してください。

B型肝炎キャリアの経過



ある日突然肝がんが発症することがあります

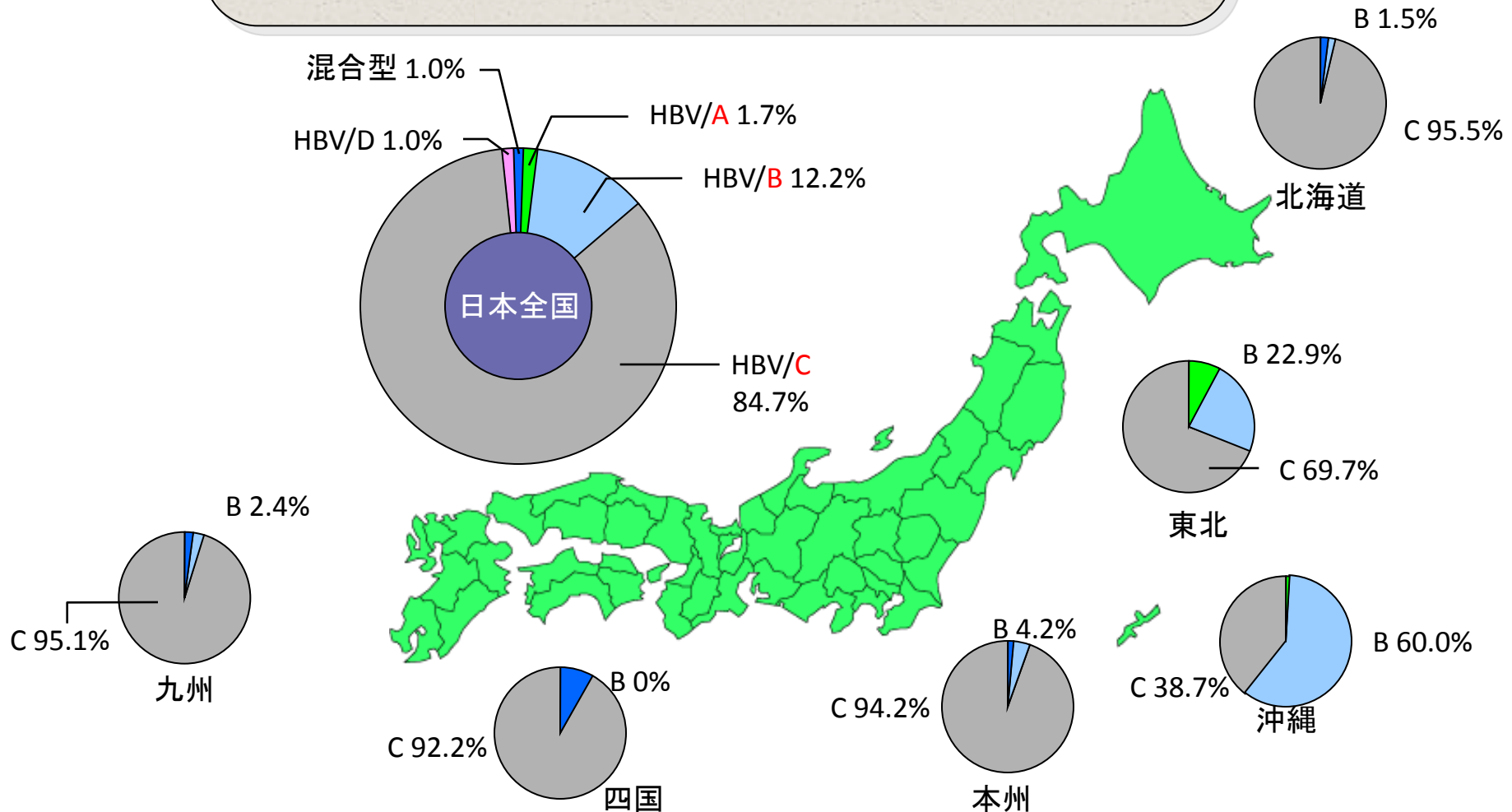
HBV ジェノタイプ分類と地理的分布

HBVは遺伝子配列の違いにより、A～H型の8つに分類されます

B型肝炎ウイルス	ジェノタイプ	地理的分布
	A	アフリカ、欧米
	B及びC	アジア、 日本
	D	南ヨーロッパ、中東
	E	アフリカ中央
	F及びH	中・南米
	G	米国、フランス
	A, B, C, 及びD	米国

日本におけるHBV ジェノタイプの分布

日本のHBVジェノタイプのほとんどはB及びC型です



HBV ジェノタイプ別の経過の違い

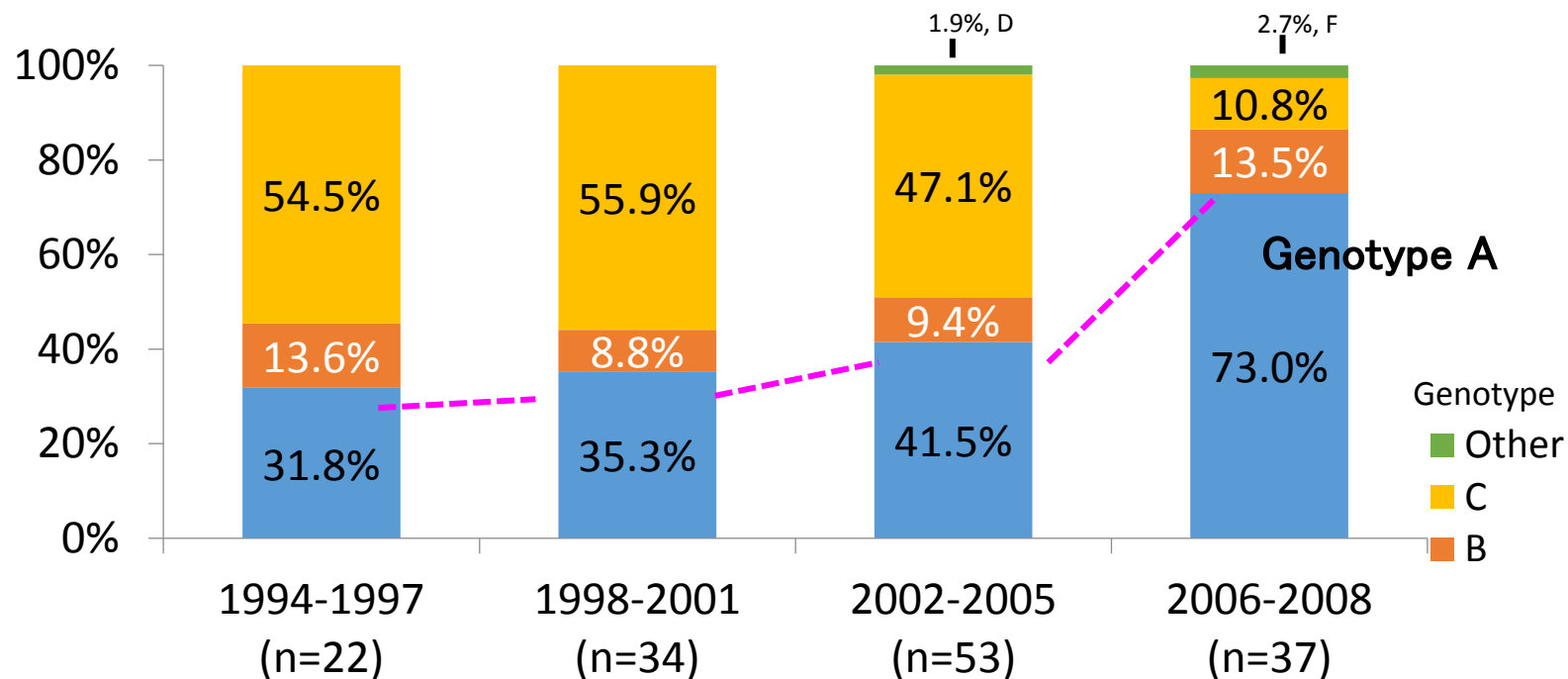
ジェノタイプBはインターフェロン反応が比較的良い

ジェノタイプCは肝硬変進行率、発癌率とも高いのが特徴です

ジェノタイプ		A	B	C
急性肝炎の割合(日本)		9.6%	5.2%	84.5%
急性肝炎からの慢性化率		(+)10%	(-)	(-)
IFNによる HBe抗原陰性化率	IFN α PEG-IFN α 2a	47%	39% 44%	17% 28%
肝硬変進行率			低い	高い
発癌率			Ba:若年層で高い Bj:低い	高い

Ba:サブジェノタイプアジア型, Bj:サブジェノタイプ日本型

首都圏におけるB型急性肝炎の実態 ～ Genotype Aの増加 ～



1994年から2008年4月までに聖マリアンナ医科大学病院、清川病院肝臓病センター
で診療の行われたB型急性肝炎146例

山田 典栄ほか. 肝臓 2008, 49(12); 553-559

HBV ジェノタイプ別の経過の違い (外国由来のジェノタイプA)

ジェノタイプ		A	B	C
急性肝炎の割合(日本)		9.6%	5.2%	84.5%
急性肝炎からの慢性化率		(+)10%	(-)	(-)
IFNによる HBe抗原陰性化率	IFN α PEG-IFN α 2a	47%	39% 44%	17% 28%
肝硬変進行率			低い	高い
発癌率			Ba:若年層で高い Bj:低い	高い

Ba:サブジェノタイプアジア型, Bj:サブジェノタイプ日本型

B型肝炎について

* B型肝炎と肝がん

* B型肝炎ウイルスと経過

*** 治療と感染予防**

* B型肝炎ウイルスの再活性化

B型慢性肝炎治療の目標

- ①肝硬変・肝不全を防ぐ。
- ②肝がんを予防する。



☑ 肝炎を抑える。

インターフェロンあるいは核酸アナログでウイルス量を下げることが目標である。

B型慢性肝炎の診断と治療

HBs抗原
陽性

- ① 病歴の確認(特に家族歴)
- ② 肝機能検査(AST, ALT)など
- ③ HBe抗原・HBe抗体検査(ウイルスの活動状況を調べる)
- ④ HBV-DNA検査(ウイルスの量を調べる)
- ⑤ 超音波検査・腫瘍マーカー(肝がんの有無を調べる)

HBe抗原陽性
多くはHBV-DNA $> 10^5$

ALT異常あり

定期検査
(1~3カ月に1回)

6ヵ月以上ALT異常あり

ALT異常なし

HBe抗体陰性
無症候性キャリア

定期検査
3~6ヶ月に1回

HBe抗原陰性
多くはHBV-DNA $\leq 10^5$

ALT異常あり
多くはHBV-DNA $> 10^5$

HBe抗原陰性慢性肝炎
あるいは他の肝疾患

HBV-DNA再検査
他の肝疾患鑑別

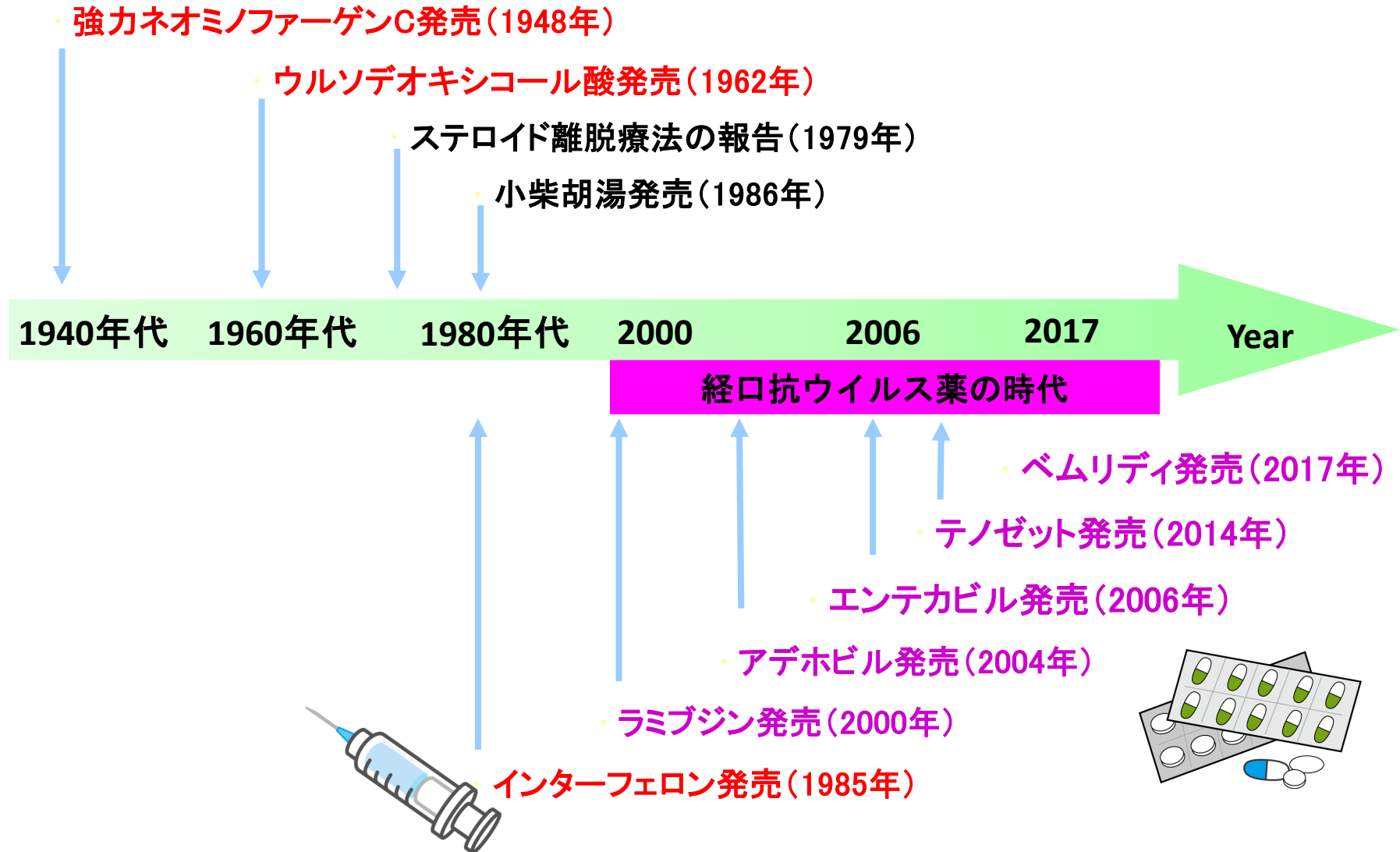
ALT異常なし
多くはHBV-DNA $< 10^4$

HBe抗体陽性
無症候性キャリア

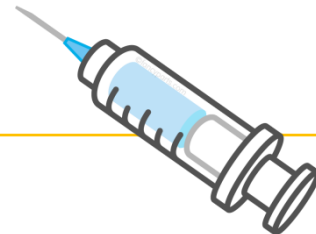
定期検査
(6~12カ月に1回)

慢性肝炎(治療介入) (肝硬変であれば早期に治療をおこなう)

日本におけるB型慢性肝炎治療の歴史

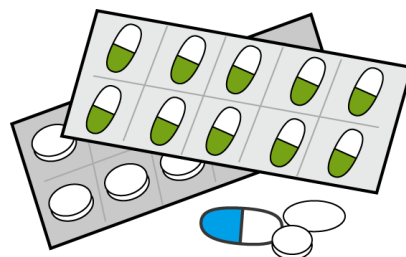


B型肝炎の抗ウイルス療法の基本



ペグインターフェロン (Peg-IFN α 2a)

48週投与を基本とし、HBe抗原陽性、陰性にかかわらずHBV DNA量が確認されALT値31 IU/L以上を呈する方をその適応とします。35歳未満の患者においては原則第一選択となる。



核酸アナログ製剤

効果と副作用の面から第一選択はエンテカビル(ETV)またはテノフォビル(TDF)が選択されます。

インターフェロン？核酸アナログ薬？

インターフェロン

- * 48週間の期間限定で再投与が可能
- * HBsAg消失の率が高い
- * 注射であり週1回の通院が必要

核酸アナログ製剤

- * 内服であり通院は1～3ヵ月でも可
- * 一般に長期投与(数年以上)が必要
- * 中止のタイミングが難しい

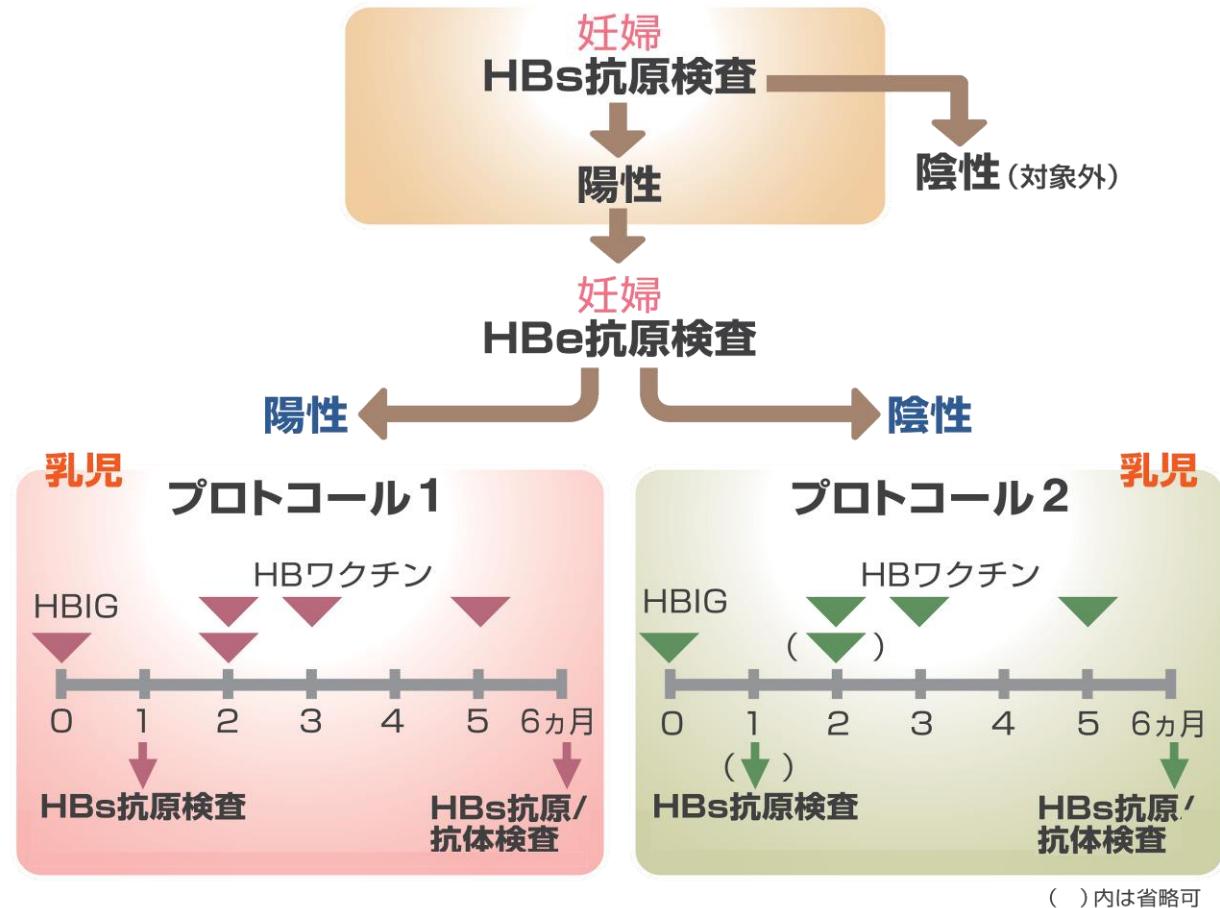
肝炎治療特別促進事業

B型・C型肝炎患者さんに対する医療費が助成されます。

- B型・C型肝炎： インターフェロン治療
- C型肝炎： インターフェロンフリー治療
- B型肝炎： 核酸アナログ製剤
(ラミブジン、阿德ホビル、エンテカビル、テノホビル)

自己負担額は月額10000円あるいは20000円を上限として治療費助成がなされます。

B型肝炎 母子感染防止



HBIG: 高力価 HBs ヒト免疫グロブリン

HBワクチン: B型肝炎ワクチン

厚生労働省 B型肝炎について (一般的なQ&A)

http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_btype.html#syon34

http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/about_btype.html#syon33

B型肝炎ワクチン

➤ 選択的ワクチン接種（医療従事者等）

B型肝炎ウイルスの感染リスクの高い集団を選定し
効率よくワクチンを接種する。



➤ ユニバーサルワクチン接種

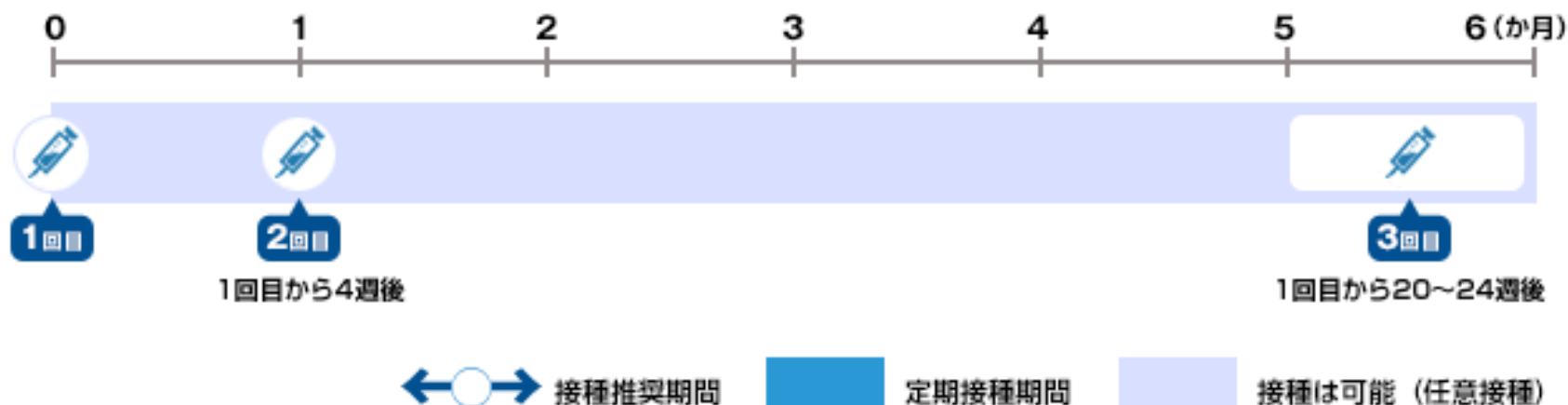
ワクチンを乳幼児や学童に対する定期接種へ組み入れて
全国民をB型肝炎ウイルス感染から守る戦略であり
国際的には標準的な予防法。

乳幼児にB型肝炎ワクチンが導入されました！

定期接種の場合（0歳児）



1歳以降の場合（任意接種）



日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール2016年10月1日版より作成

B型肝炎 感染予防

- ①母子感染(出産時ワクチン接種＋免疫グロブリン)
- ②水平感染(ユニバーサルワクチン接種)
- ③日常生活では、血液・体液感染を防ぐことが大切
 - ・ハブラシ・かみそりなど個人使用とする
 - ・不特定多数との性交渉をさける(キャリアの可能性)
 - ・不潔な状況下でのピアスやいれずみをさける
 - ・ただし風呂や食器ではうつりません など

B型肝炎について

* B型肝炎と肝がん

* B型肝炎ウイルスと経過

* 治療と感染予防

*** B型肝炎ウイルスの再活性化**

B型肝炎ウイルス再活性化の報道

B型肝炎再発防げる

免疫抑制薬に注意 血液がん、リウマチなど

B型肝炎ウイルスの感染歴のある人が、血液がんやリウマチなどの免疫を抑える治療をきっかけに、ウイルスが再活性化する危険があることが厚生労働省研究班の調査でわかった。再活性化は、ウイルスが肝臓に潜伏している状態から、再び増え、肝臓に炎症を起すことだ。ウイルスの増えは、肝臓の検査でわかる。免疫抑制薬は、体の調節が乱れる。肝臓の検査で、ウイルスが増え、肝臓に炎症を起す。免疫抑制薬は、体の調節が乱れる。肝臓の検査で、ウイルスが増え、肝臓に炎症を起す。

「あれ、何となく、抗ウイルス薬で治療した。3年前、青森県の五所川原市立西北中央病院の浦田明医師は、50歳のリウマチ患者を前に顔を覚え、51人の患者に感染歴があり、うち13人（8%）はリウマチの治療でウイルスが再活性化したことがわかった。知人が、血液がん、リウマチなど、免疫を抑える治療をきっかけに、ウイルスが再活性化する危険があることが厚生労働省研究班の調査でわかった。再活性化は、ウイルスが肝臓に潜伏している状態から、再び増え、肝臓に炎症を起すことだ。ウイルスの増えは、肝臓の検査でわかる。免疫抑制薬は、体の調節が乱れる。肝臓の検査で、ウイルスが増え、肝臓に炎症を起す。

ウイルス再活性化問題

抗ウイルス薬を服用

●B型肝炎ウイルス再活性化を防ぐ早期発見・治療の流れ



B型肝炎ウイルス再活性化について持田裕吉大教授に聞く

治癒肝炎新薬で劇症化

リウマチ・がん治療薬

B型肝炎18人死亡

「いったん完治したと思われていたB型肝炎が、リウマチやがんなどの免疫抑制薬を服用した後に、再び増え、肝臓に炎症を起すことだ。ウイルスの増えは、肝臓の検査でわかる。免疫抑制薬は、体の調節が乱れる。肝臓の検査で、ウイルスが増え、肝臓に炎症を起す。」

推計100万人に感染歴

B型肝炎ウイルスの感染歴のある人は50歳以上では約2割、全国で100万人以上とみられる。うち100万人に1人、リウマチやがんなどの免疫抑制薬を服用している人は、B型肝炎ウイルスの感染歴のある人の約1割とみられる。問題なのは、感染歴のある人が、リウマチやがんなどの免疫抑制薬を服用した後に、再び増え、肝臓に炎症を起すことだ。ウイルスの増えは、肝臓の検査でわかる。免疫抑制薬は、体の調節が乱れる。肝臓の検査で、ウイルスが増え、肝臓に炎症を起す。

「B型肝炎ウイルスの感染歴のある人の再活性化を防ぐため、免疫抑制薬を服用している人は、定期的に肝臓の検査を受ける必要がある。また、免疫抑制薬を服用している人は、B型肝炎ウイルスの感染歴があるかどうかを確認することが重要だ。」

ウイルス検査体制を

「B型肝炎ウイルスの感染歴のある人の再活性化を防ぐため、免疫抑制薬を服用している人は、定期的に肝臓の検査を受ける必要がある。また、免疫抑制薬を服用している人は、B型肝炎ウイルスの感染歴があるかどうかを確認することが重要だ。」

B型肝炎 再活性化(さいかつせい)

潜伏していたB型肝炎ウイルスが、免疫の
状態の変化から再び増えて発症する

* 無症候性キャリア

(HBs抗原陽性: GPTの異常なし)

* 肝炎既往 治癒後 (→de novo(デ・ノボ肝炎))

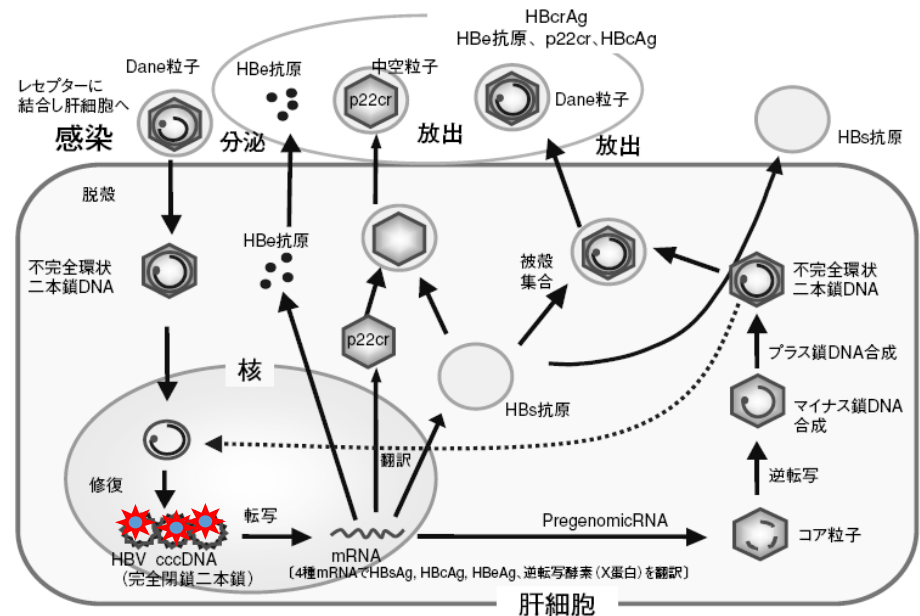
デ・ノボ=ラテン語で「新しい」とか「再発」

(HBs抗原陰性 HBc抗体陽性)



肝炎が再燃

1回でも感染したB型肝炎ウイルスはDNAウイルスで肝細胞の核の中に組み込まれ存在し続け、このcccDNAの存在が再活性化が起きる要因です。



日本におけるB型肝炎ウイルスの感染率

References	HBVキャリア	HBV既往感染
	HBs抗原(+)	HBs抗原(-) HBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)
S. Kusumoto ²⁾ (2009)	<u>1.5%</u> (56/3,874)	<u>23.2%</u> (899/3,874)
Y. Urata ³⁾ (2011)	<u>1.4%</u> (6/428)	<u>31.5%</u> (135/428)

2) 名古屋市立大学病院の輸血前検査データ(2005~2006年の2年間3,874検体)

3) 2008年1月~2009年3月のリウマチ治療患者428例。HBs抗原陰性422例の年齢中央値:62.3歳

1) 慢性肝炎の治療ガイド2008

2) S. Kusumoto et al. Int J Hematol 2009 (90): 13-23

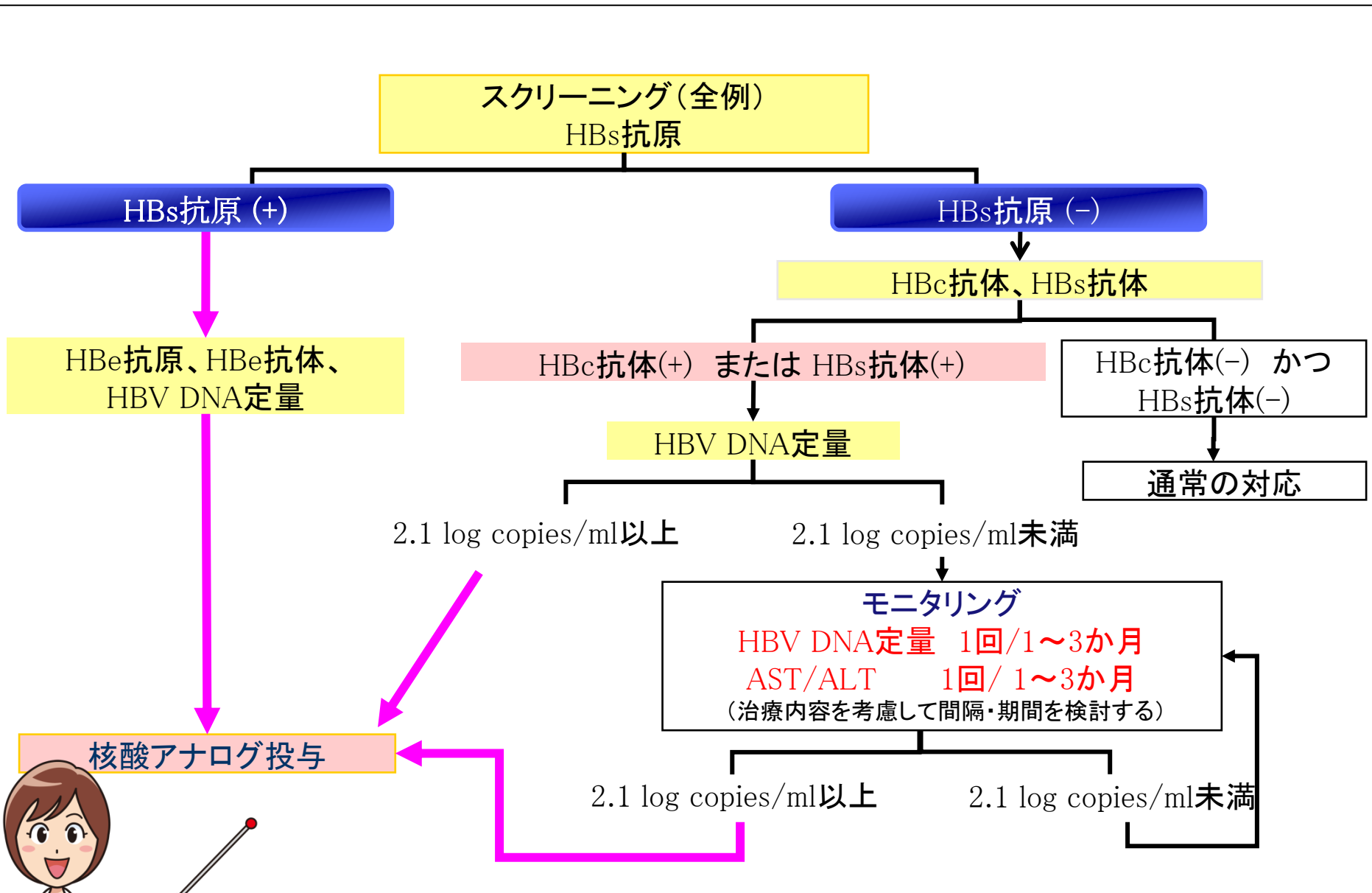
3) Y. Urata et al. Mod Rheumatol 2011 (21):16-23

再活性化に特に注意する方々

- ・**悪性リンパ腫**: リツキシマブ (リツキサン): 分子標的治療薬
- ・**骨髄腫**: ボルテゾミブ (ベルケイド): 分子標的治療薬
- ・**乳癌**: タキサン系 (パクリタキセル、ドセタキセル): 抗ガン剤
アントラサイクリン系 (アドリアマイシン): 抗ガン剤
- ・**慢性関節リウマチ**
インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、
メソトレキセート : 分子標的治療薬 抗ガン剤
- ・**炎症性腸疾患 (クローン病 等)**
インフリキシマブ (レミケード): 分子標的治療薬
- ・**ステロイドを使用する方**

Matsumoto et al. Liver international 2010
Kusumoto et al. Int J Hematol 2009
Yeo et al. J Clin Oncol 2009 etc

免疫抑制・化学療法により発症するHBV再活性化への対応(2014)



B型肝炎＝多様な疾患

□ 条件による経過の違い

- 感染時年齢
- genotype((ゲノタイプ))
- ウイルス変異
- HBV増殖レベル
- 宿主免疫状態
- アルコール摂取
- 他の肝炎ウイルスとの重感染

□ 多様な臨床像

- 急性肝炎
 - ・ 潜伏期
 - ・ 急性症状
 - ・ 劇症化
 - ・ 慢性化
 - ・ 再活性化
- 慢性肝炎
- 肝硬変
- 肝細胞癌

B型肝炎の治療目標

ウイルスの増殖を減らし、肝炎を抑える。

肝硬変や肝がんを予防する。

具体的には、治療によって下記に至ることが目標となる。

- 「ALTの値が基準値内になる(肝機能が正常化する)こと」
- 「HBs抗原が陰性になること」

最終的には発がん阻止や生存期間の延長が目標

全国B型肝炎訴訟

昭和23年～63年までに予防接種等でB型肝炎にかかったことがある人への給付金。

- ☑ **B型肝炎ウイルスに持続感染**していること
- ☑ **満7才までに集団予防接種を受けた**ことがあること
(母子手帳がなくても、接種痕、その他で立証可能)
- ☑ 生年月日が**昭和16年7月2日～昭和63年1月27日生まれ**であること
(昭和23年7月1日の予防接種法施行時以降に7歳未満であったこと)
- ☑ **母子感染ではないこと**(母親がキャリア等ではないこと)
母親の感染が集団予防接種を原因とする場合は、子も「2次感染被害者」として可
- ☑ **他に感染原因がないこと**
- ☑ 病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝癌)の特定

ご清聴ありがとうございました。

