

B型肝炎

—知っておきたい最近の話題—

東京大学生体防御感染症学(感染症内科)

四 柳 宏

肝臓の位置

- 肝臓は主に右の肋骨の中に位置している。
- 右葉と左葉に分かれる。
- 息を吸うと横隔膜が下降するため、肝臓が触知できる。
- 肝臓の重量は体重の約50分の1であり、あらゆる臓器の中で最も重い。
- これは肝臓が多くの機能を持っているからである。
- 肝臓は予備能力の大きい臓器であり、黄疸・腹水・肝性脳症といった症状が出るのは進行した病気の存在する場合である。

肝臓のはたらき

- 肝臓は**広大な化学工場**である。
- アルブミンや血液凝固因子などの**蛋白質を合成**する。
- 糖質をグリコーゲンに変えて肝臓に、中性脂肪に変えて皮下脂肪として溜め込む。
- **コレステロールを合成**する。
- **薬の約半数は肝臓で解毒**される。
- 不要になった蛋白質をアンモニアから尿素に変換し、尿にして排出する。
- 細菌やウイルスの貪食にあたる細胞も存在する。

肝臓に感染するウイルス



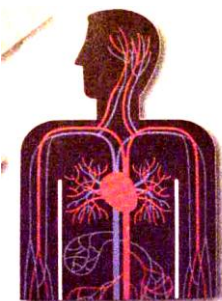
肝炎ウイルス—**肝臓が主たる病変部位であるもの**

①経口感染するもの

A型肝炎ウイルス

E型肝炎ウイルス

—過性感染。慢性化しない。



②血行感染するもの

B型肝炎ウイルス

C型肝炎ウイルス

D型肝炎ウイルス

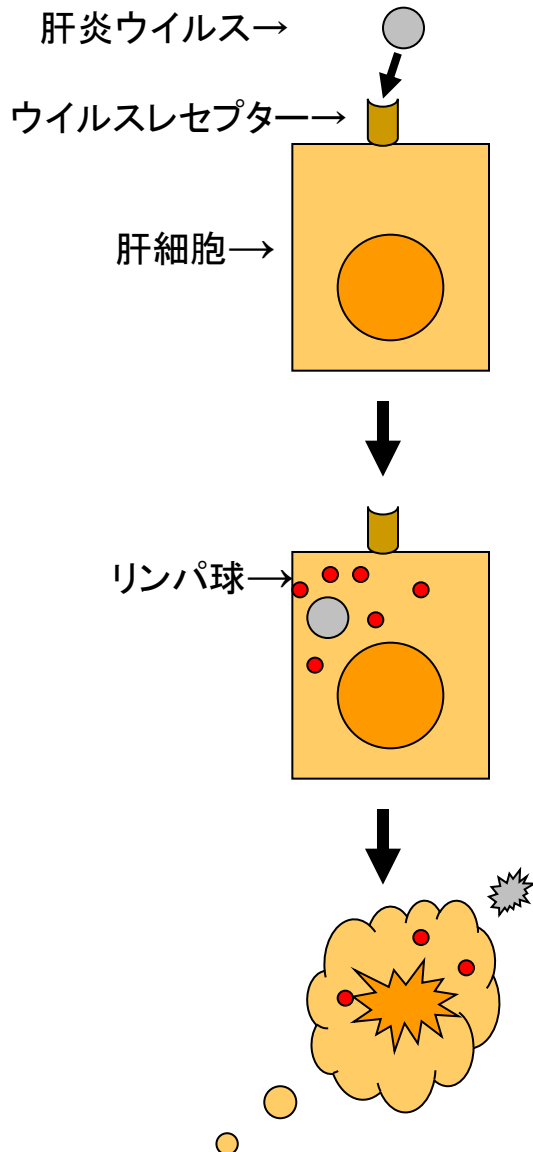
慢性化することがある。

(**輸血・静脈注射・針刺し・性交渉・母児感**

染

などが感染の原因となり得る。)

肝炎とは



・肝炎とは、

ウイルスが感染した肝細胞が破壊される病気である。
肝細胞の破壊はB型やC型の場合、**免疫応答**により行われる。

・急性肝炎と慢性肝炎

ウイルスが始めて感染した際に起こるのが急性肝炎
ウイルスの感染が持続している際に起こるのが慢性肝炎

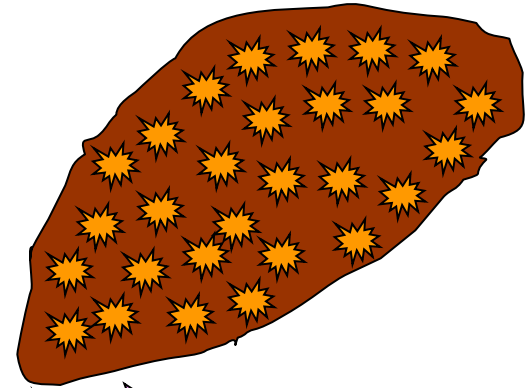
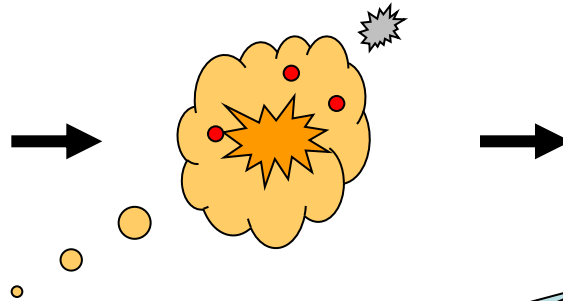
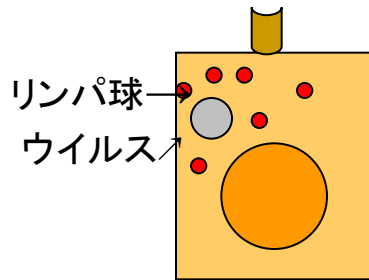
・急性肝炎と慢性肝炎の違い

急性肝炎は初めての感染のため、免疫応答が起こるのに時間がかかり、この間に感染の範囲が広がる。
→急性肝炎は一度に多くの肝細胞が破壊される。症状も強い。
→慢性肝炎は少しずつ肝細胞が破壊されていく。
症状は弱いが肝臓の機能は次第に低下していく。

ウイルス肝炎を理解するために

- 臨床病型に①急性肝炎、②慢性肝炎、③肝硬変、④肝細胞癌がある。(②-④は主としてB型とC型の特徴である。)
- 急性肝炎はウイルスの新たな感染による疾患で、自然治癒傾向の強い疾患であるが、慢性化する場合もある(C型で最も多い)。劇症化する場合もある(B型で最も多い)。
- 慢性肝炎はウイルスが持続感染しており、肝臓の中で炎症が続いている疾患である(多くは肝酵素の上昇を伴う)。一部の症例は肝硬変・肝細胞癌へ進展する可能性があり、治療が必要である。
- 肝硬変は慢性肝炎が進展し、肝小葉の改築を合併した状態。非代償期に至るまでは自覚症状に乏しい。
- 肝細胞癌の多くは肝硬変を母地として発生する
- ワクチンや免疫グロブリンで予防が可能な場合もある。

肝炎の症状



炎症に伴う症状

全身倦怠感
食欲低下
発熱

胆汁排泄低下に伴う症状

黄疸

急性肝炎の症状

慢性肝炎ではこれらの
症状の出現は緩徐であり、
その程度も軽い。

解毒能低下に伴う症状

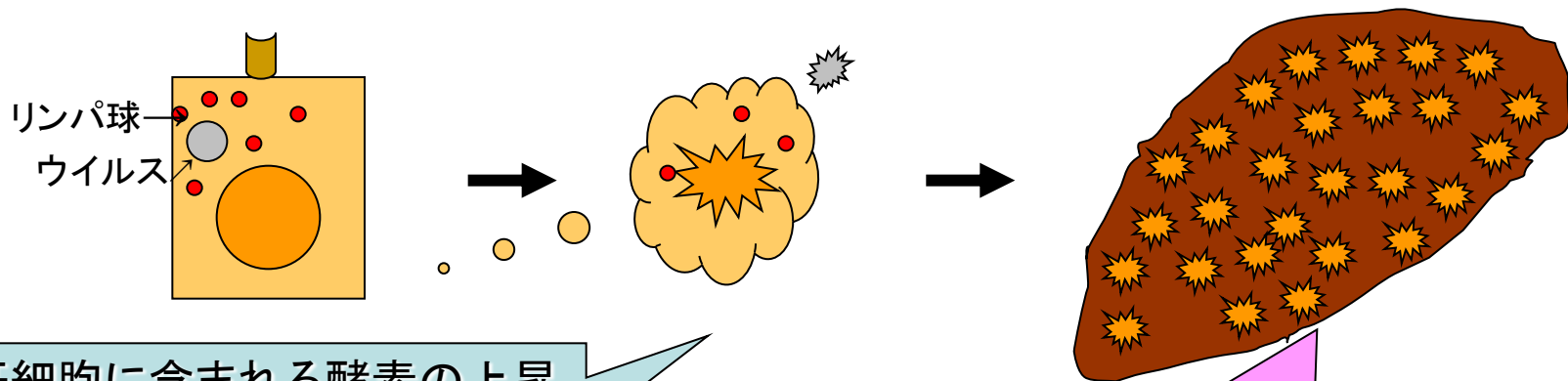
肝性脳症

蛋白合成低下に伴う症状

アルブミン↓ー浮腫・腹水
凝固因子↓ー出血傾向

重症肝炎の症状

肝炎の血液検査所見



肝細胞に含まれる酵素の上昇

ALT・AST・LDH

黄疸が見られる場合

ビリルビン(TB)の上昇

急性肝炎の所見

慢性肝炎では
所見も軽い

解毒能低下に伴う所見

アンモニア(NH₃)の上昇

蛋白合成低下に伴う所見

アルブミン(Alb)の低下
プロトロンビン時間(PT)の延長

重症肝炎の所見

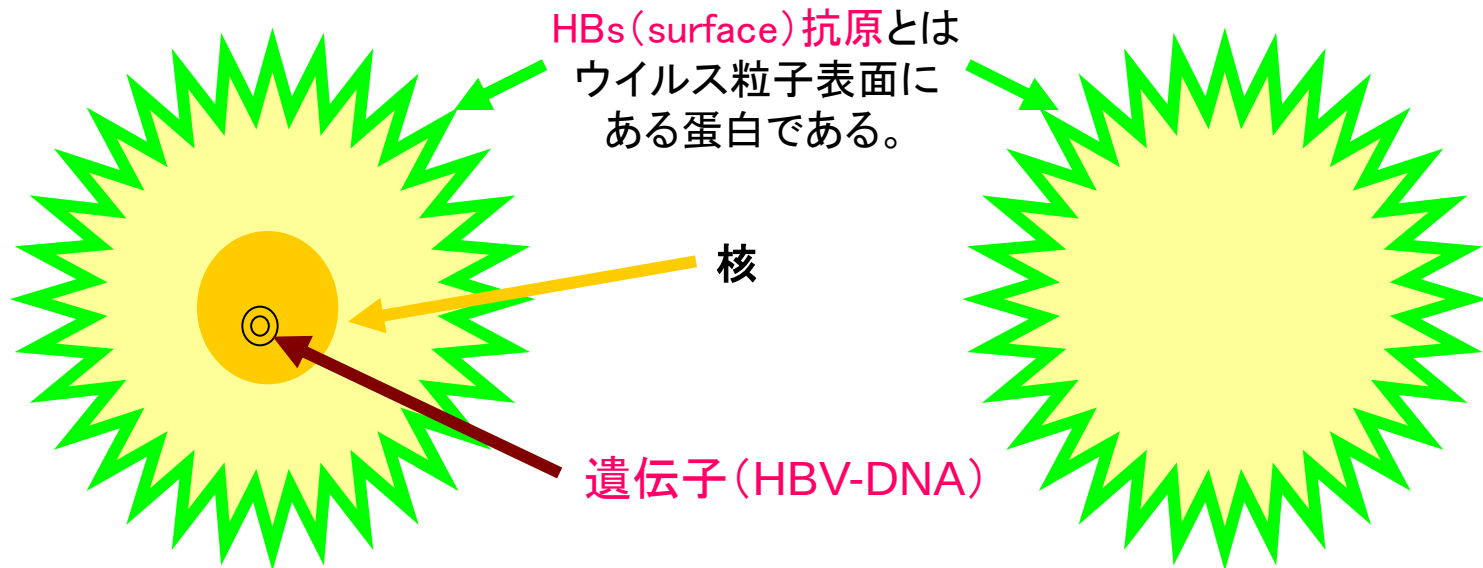
B型肝炎ウイルス

Dane粒子(ウイルス粒子)
HBs抗原・HBV DNAを含む

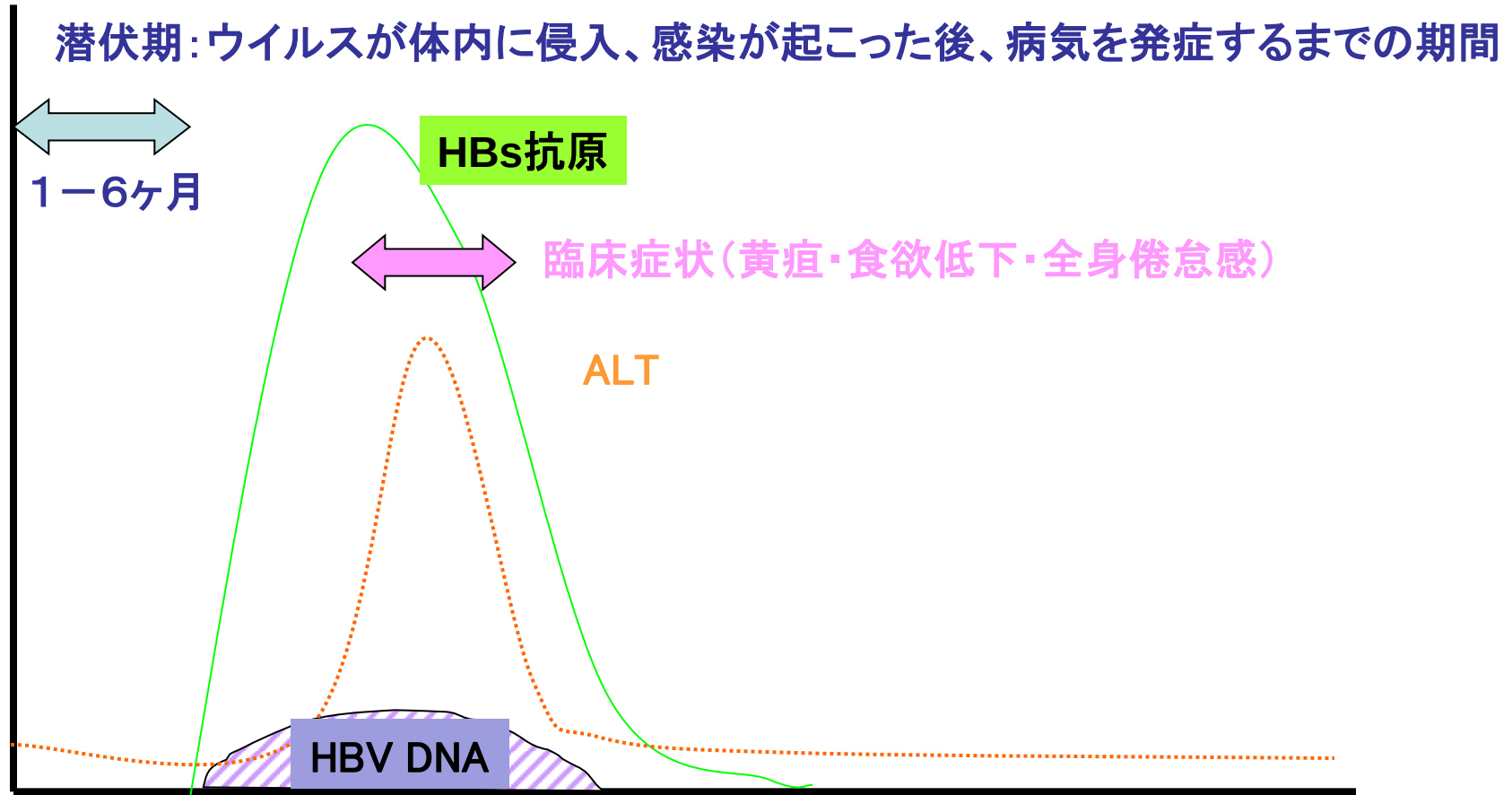
中空粒子
HBs抗原を含む

1

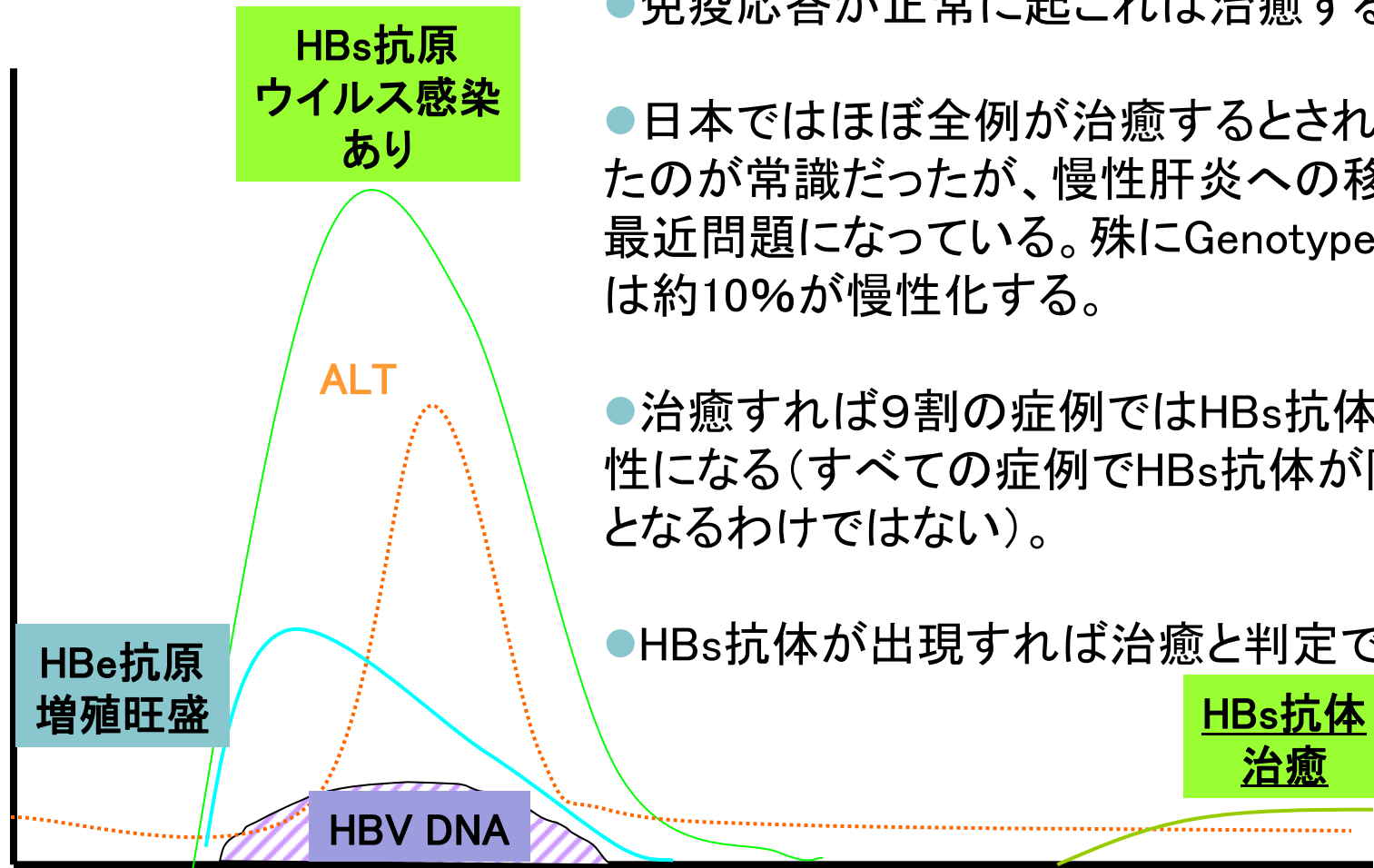
100~100000



B型急性肝炎の経過(1)

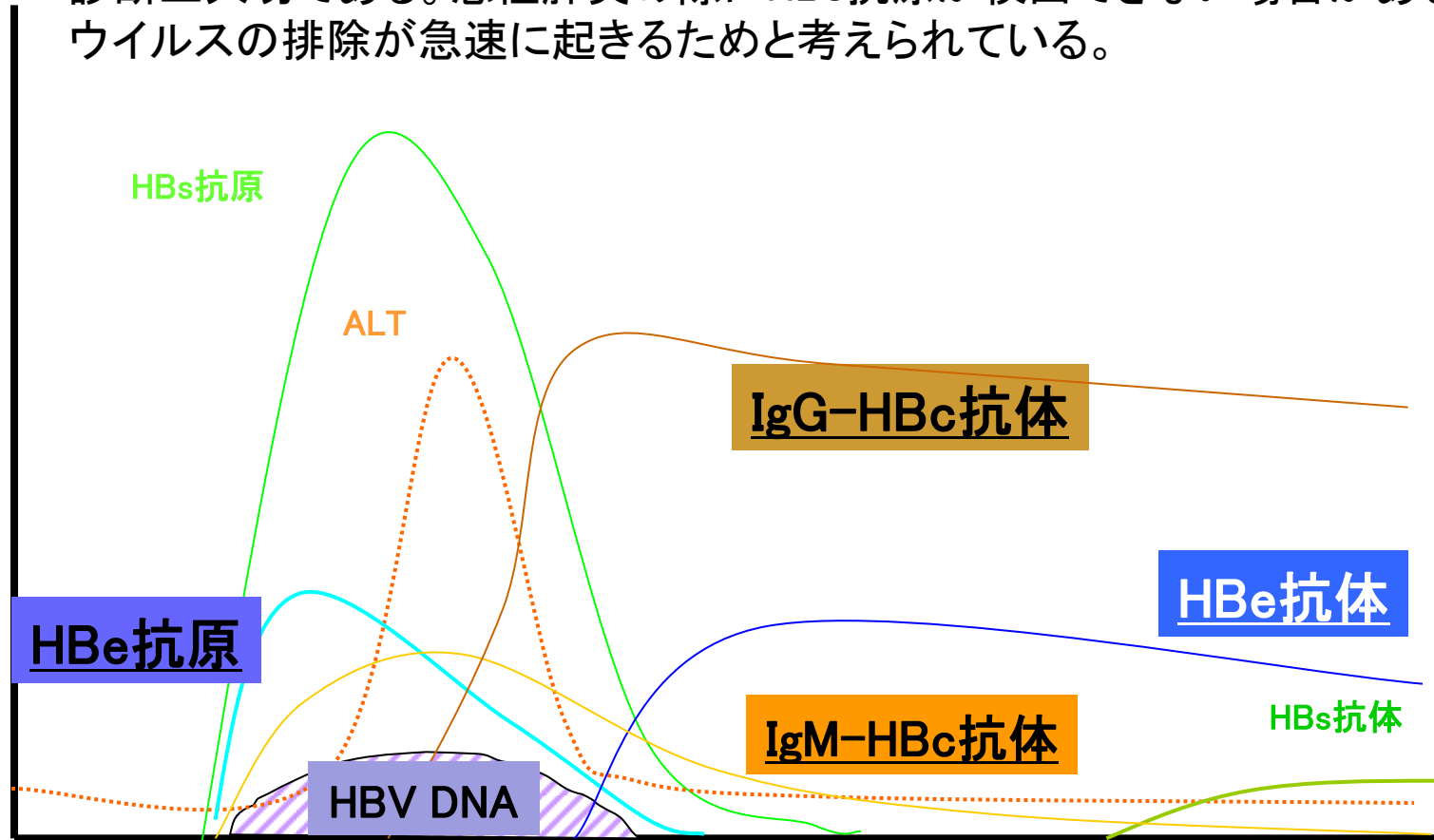


B型急性肝炎の経過(2)



B型急性肝炎の経過(3)

ウイルスのヌクレオキャプシド(コア)に対する抗体反応であるHBc抗体が診断上大切である。急性肝炎の際にHBs抗原が検出できない場合がある。ウイルスの排除が急速に起きるためと考えられている。



B型急性肝炎の感染経路

- 青年期以降のB型急性肝炎の感染経路は、ほぼ全例が性交渉と考えられる。
- 若年層では風俗営業店などでの感染が問題である。
- 特定のパートナーからの感染も見られる。
- 輸血後肝炎は年間20例未満であるが存在する。これをゼロにすることは難しい。

慢性肝炎とは(1)

- 慢性肝炎とは臨床的には肝炎が6ヶ月以上持続している状態である。
- ウイルスが持続感染している人を『ウイルスキャリア』と呼ぶ。ウイルスキャリアの中で肝組織に炎症がある人が『慢性肝炎患者』である。

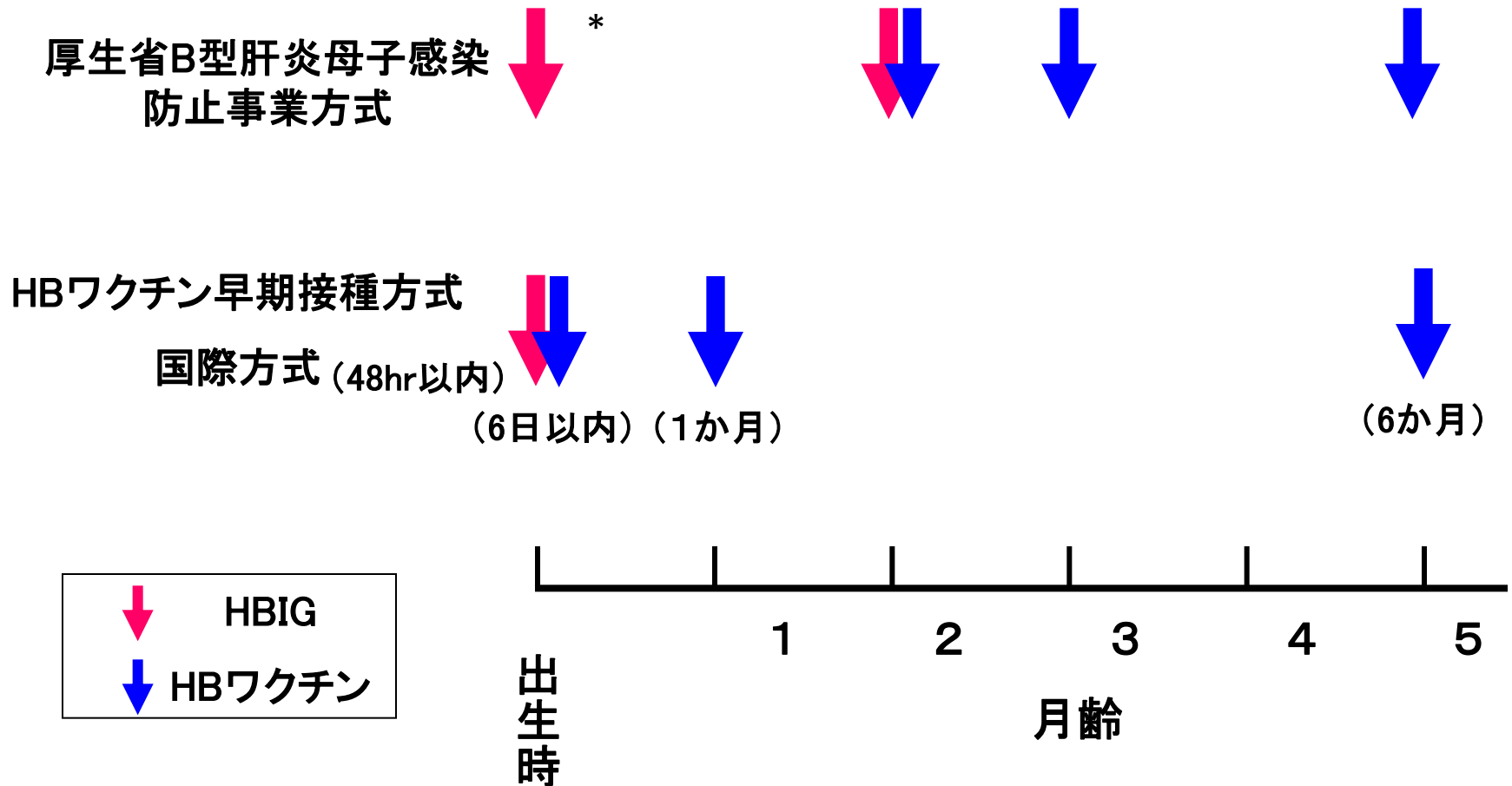
慢性肝炎とは(2)

- 慢性肝炎は、活動性肝炎と非活動性肝炎に分けられる。
- 非活動性肝炎の肝表面は白色だが、活動性肝炎は肝表面に赤色紋理を伴う。
- 病理組織学的には、活動性肝炎の場合炎症が門脈域を超える削り取り壊死 (Piecemeal Necrosis) が見られ、さらに進展すると架橋形成 (bridging fibrosis) が形成される。
- 偽小葉が形成されると肝硬変である。

胎児／乳児への感染に関して

- HBVが母胎内で胎児へ初感染を起こすことは少ない。主に妊娠第三期（妊娠29週以降）に妊婦が初感染する場合である。パートナーからの性交渉による感染が多い。
- HBVキャリアの母親から児への感染は大部分が出産時に起こる。陣痛、胎盤に生じる亀裂のためと考えられる。
- B型肝炎ウイルスの肝細胞への吸着はウイルス侵入後24時間以内に起きると考えられる。従って新生児への感染防御は出産後できるだけ早期に行う必要がある。

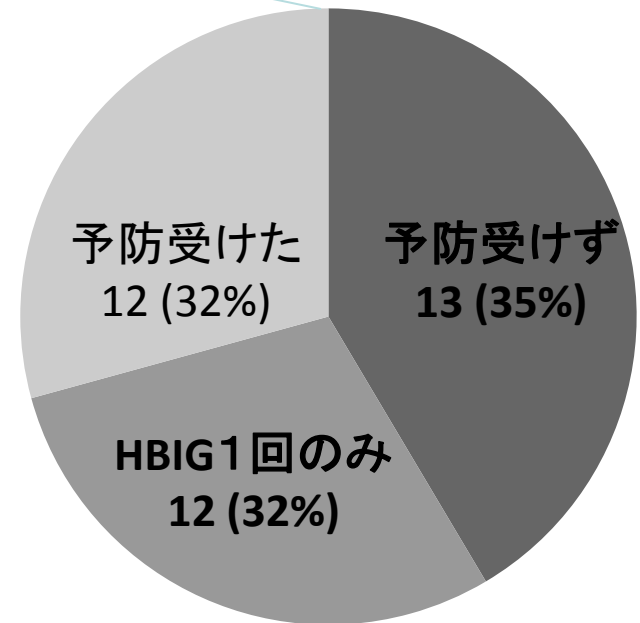
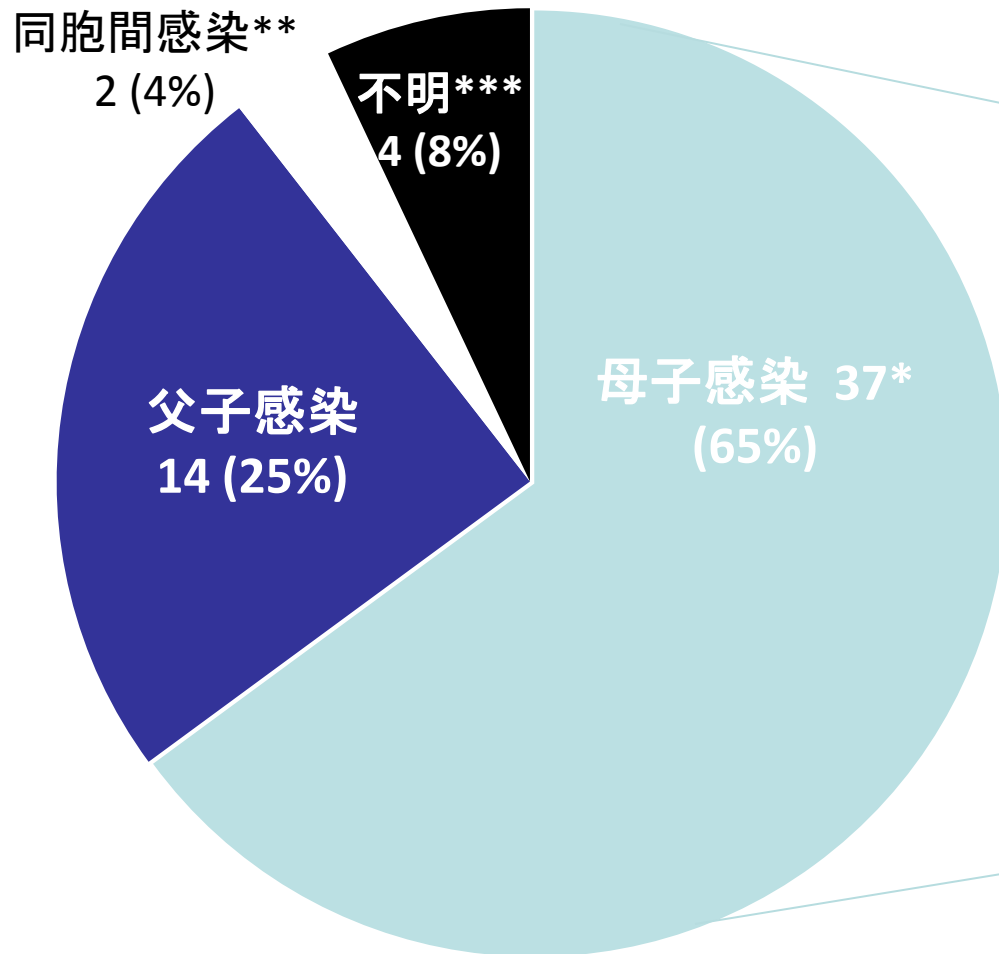
わが国の母子感染予防法と 諸外国の予防法の比較



* おそらくとも48時間以内に行う。ただしこの期間内に行えなくともHBIGの用法及び用量では新生児のB型肝炎予防のための初回注射時期は生後5日以内となっているので、この間に行う(B型肝炎母子感染防止対策の手引き)

1986年以後に生まれたHBVキャリア児の内訳(n=57)

家族内での水平感染が
問題となっている。



藤澤知雄先生の
御厚意による

*1986年以降に生まれた児, **父以外の家族はHBsAg (-), *** 家族はHBsAg(-),

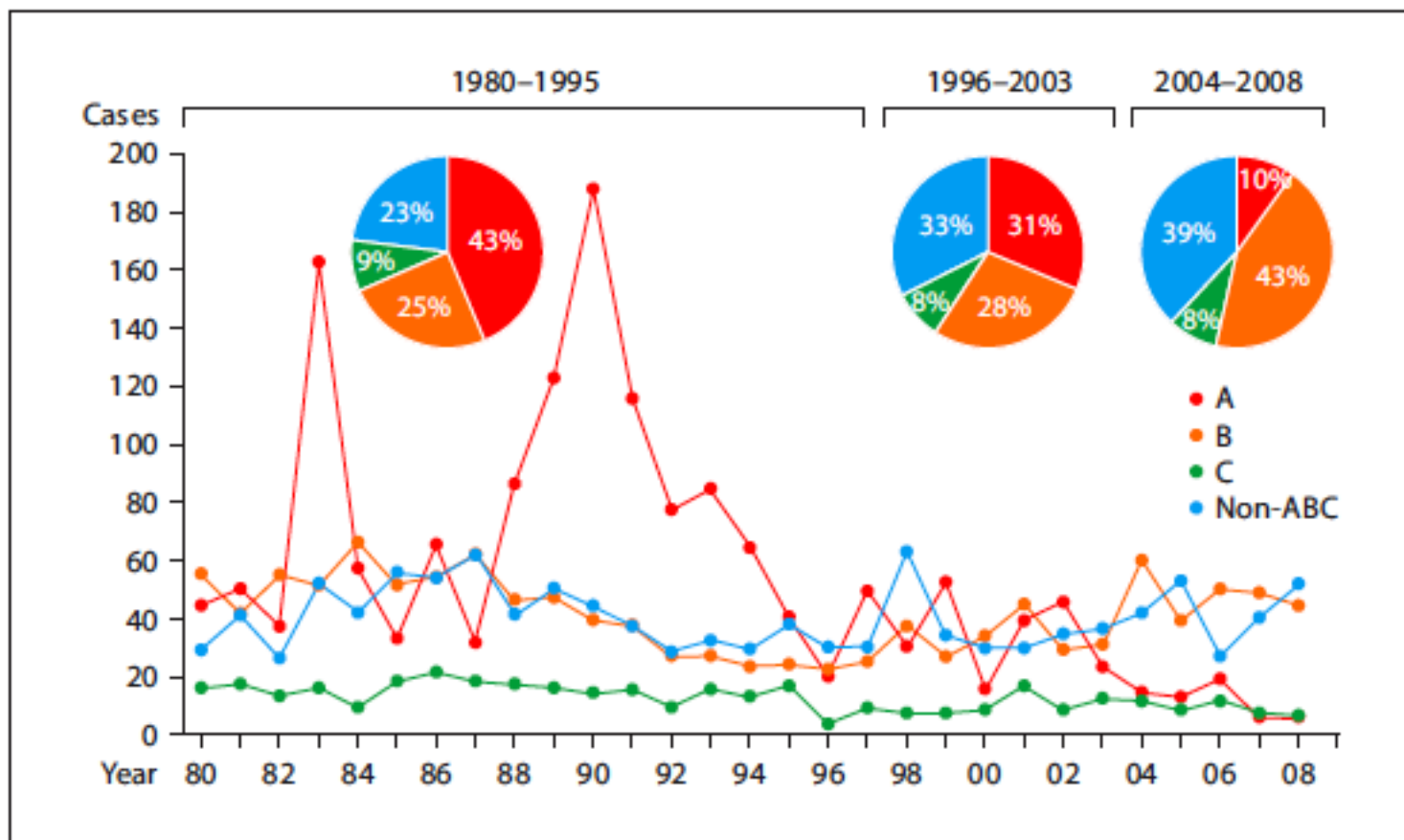
(Komatsu H, Fujisawa T, et al. Hepatology Res. 2009; 39: 569 – 576)

乳幼児期の水平感染の慢性化

- 同居しているHBキャリアからの水平感染が起こり得る。口移しでものを与えること、体液のついたものに児が触れることなどで起こり得る。
- 保育園、幼稚園でHBVキャリアの児と接触することでも感染は起こり得る。
- 家族内にHBVキャリアがいる児は本来HBワクチン接種の対象である。日本では現在公費負担の対象外である。

日本における急性肝炎の疫学

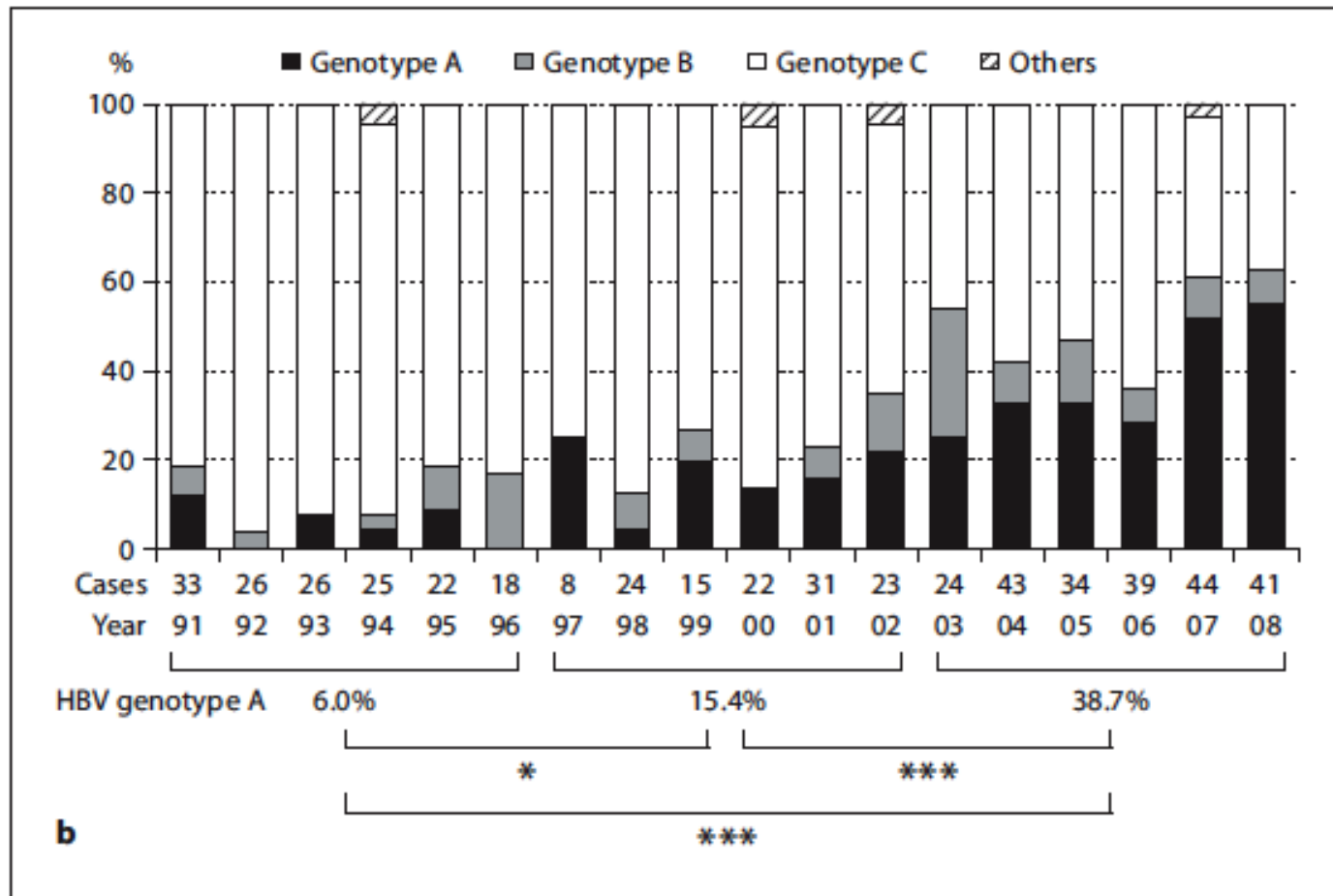
(国立病院急性肝炎研究班)



半数がB型肝炎である。

Yano K, et al. Intervirology 2010;53:70-75.

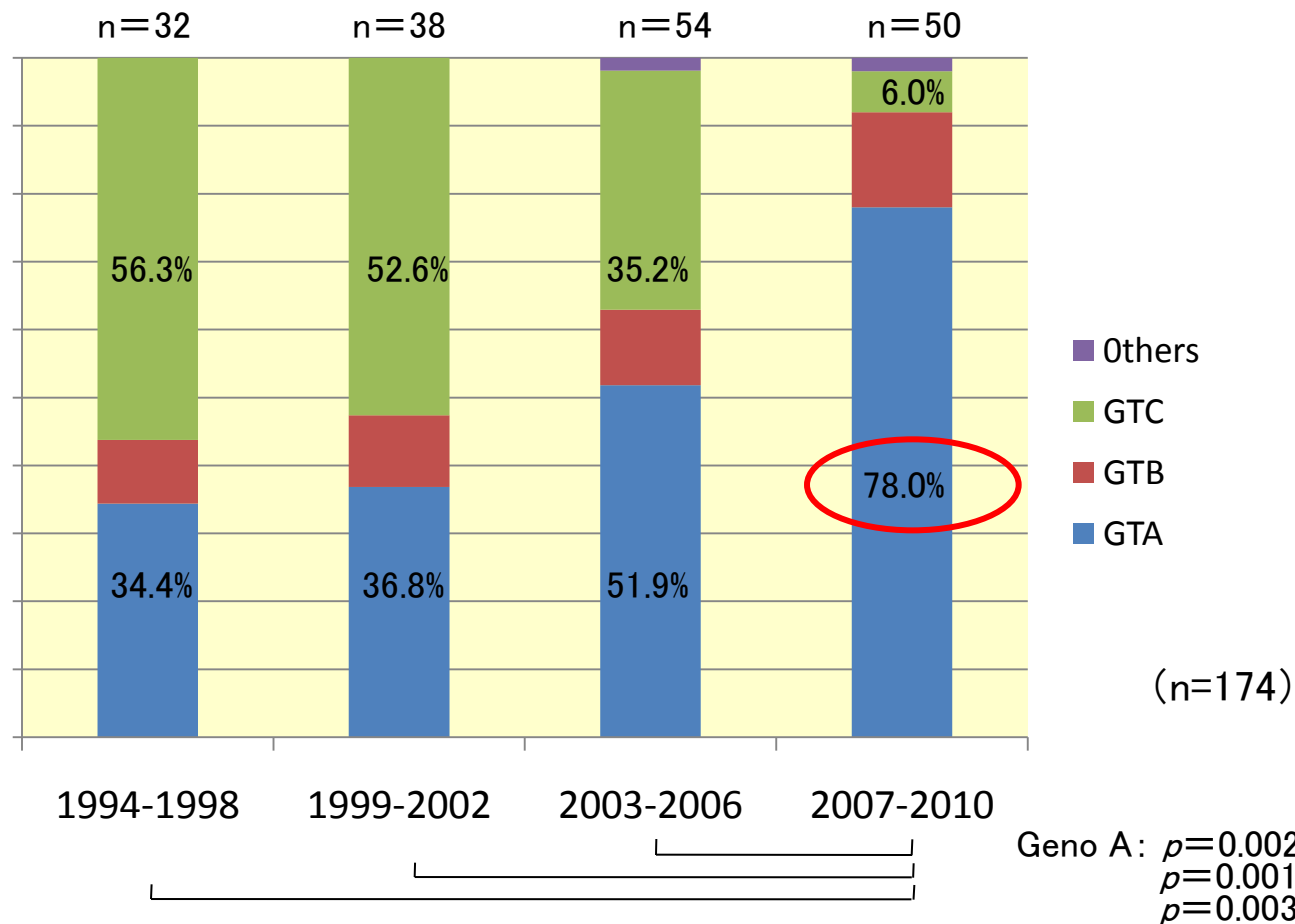
日本におけるB型急性肝炎の疫学 (国立病院急性肝炎研究班)



Genotype A が半数以上である。

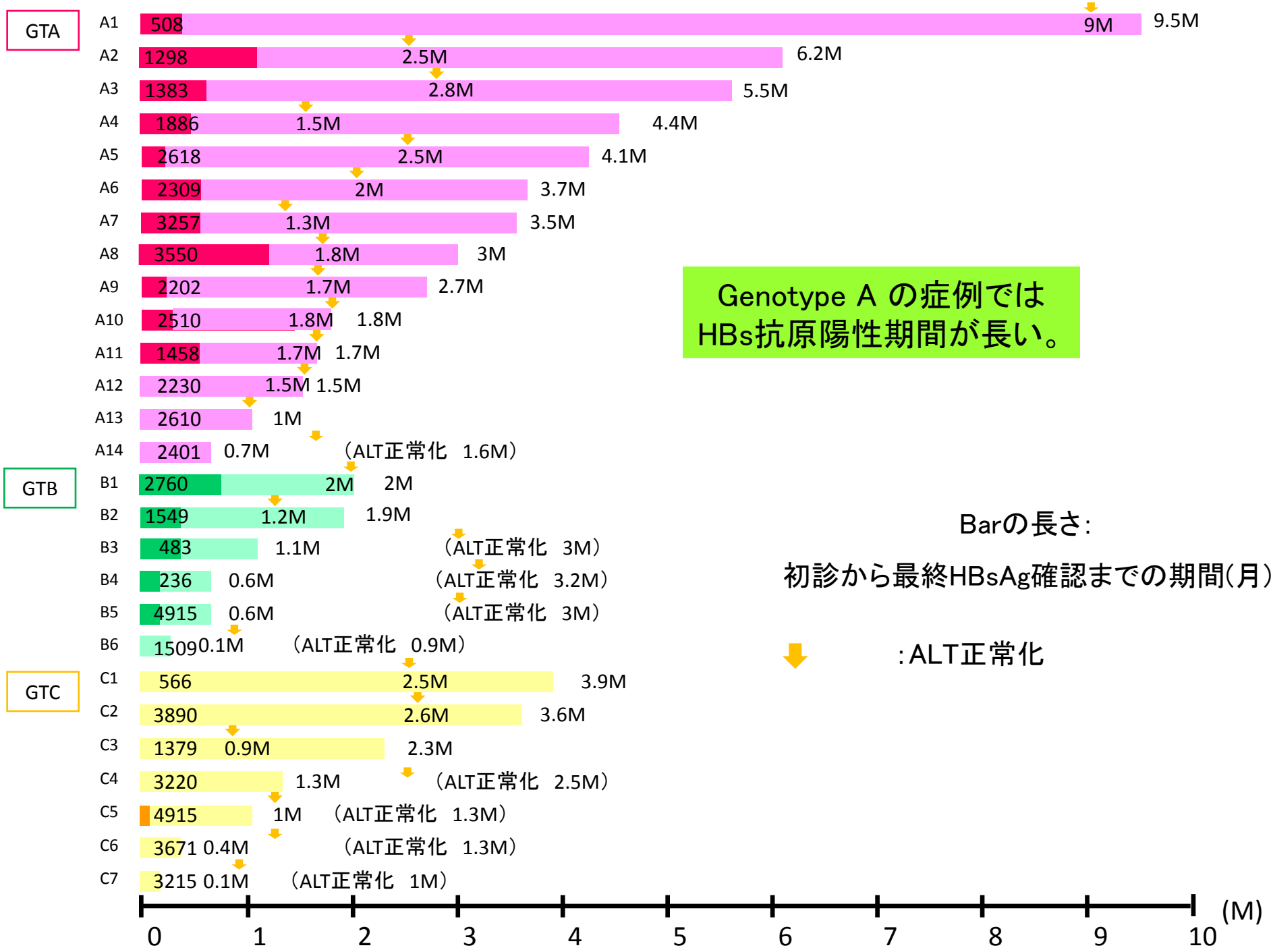
Yano K, et al. Intervirology 2010;53:70–75.

首都圏のB型急性肝炎の症例における HBV genotypeの分布

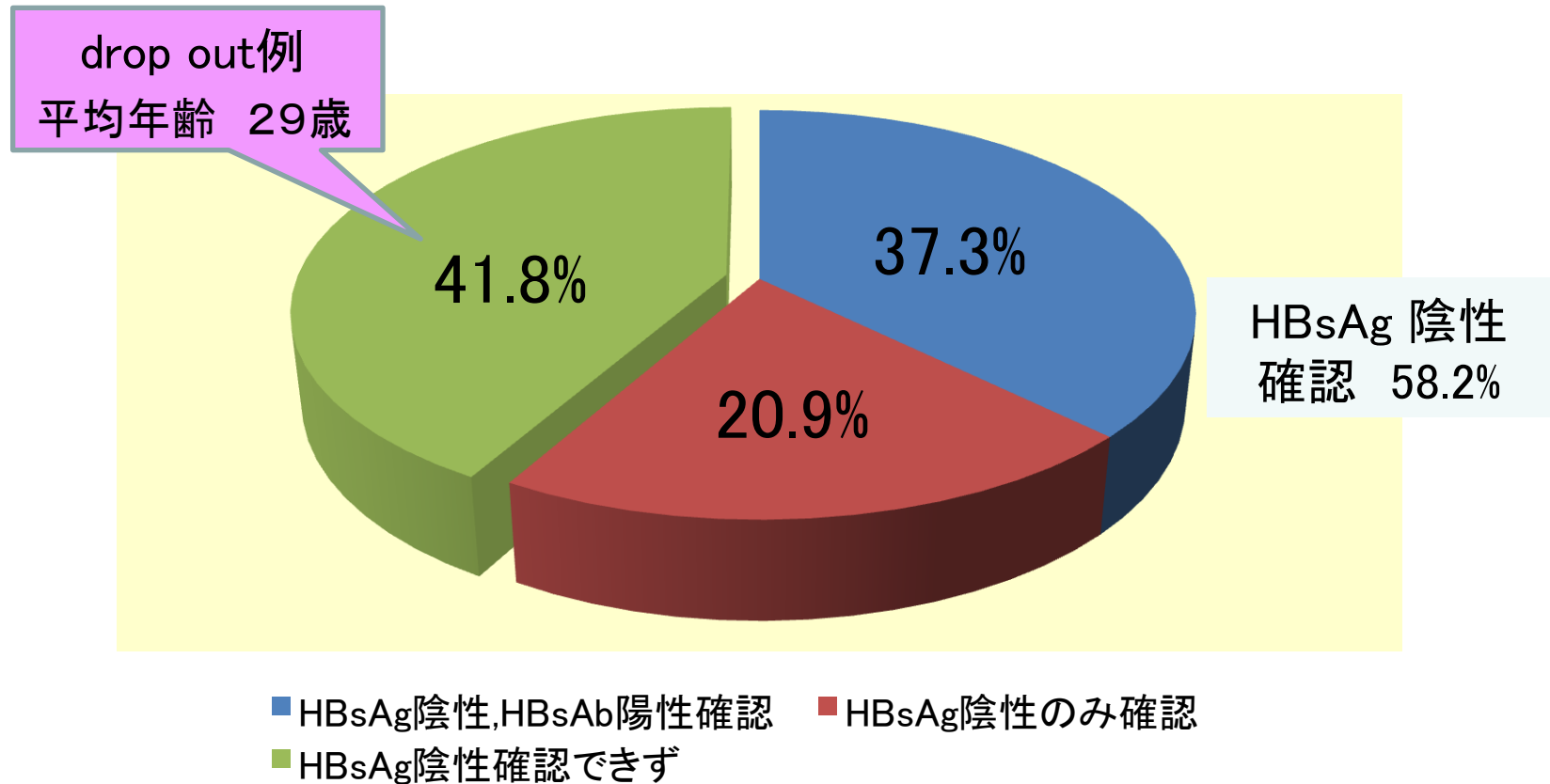


山田典栄ほか. 肝臓49: 553-559 . 2008を改変

全症例の平均年齢は32歳、86%が男性、80%が性行為感染であった。

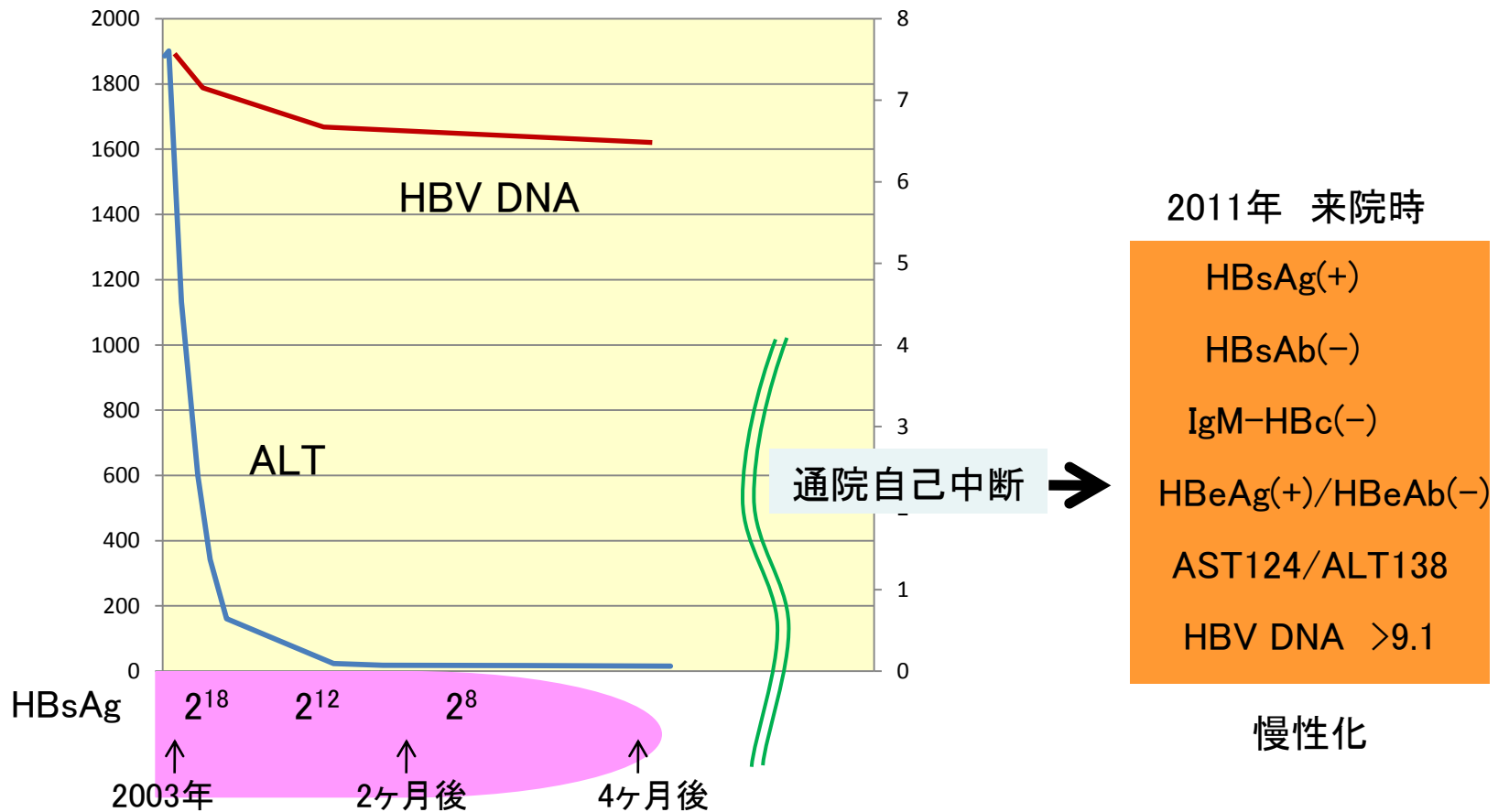


—B型急性肝炎の転帰を確定するのは難しい—



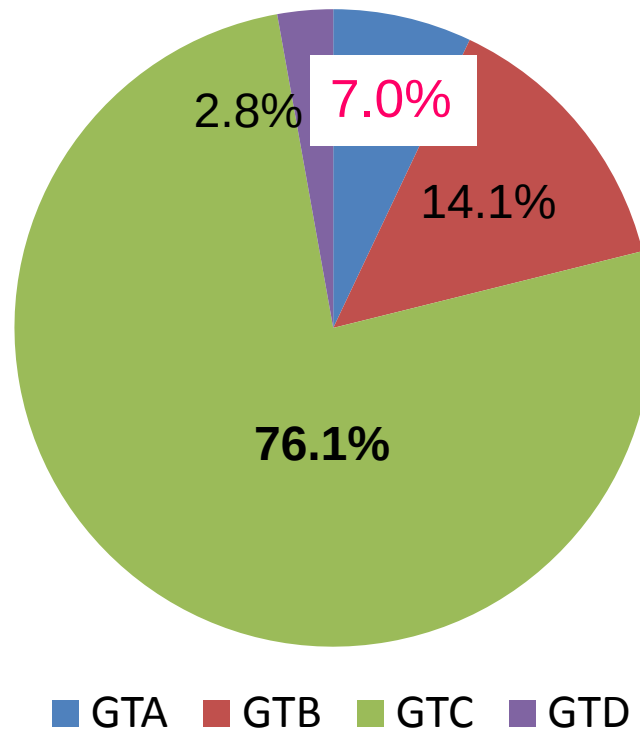
呼び出しで慢性化がわかったAH-B genotype A 慢性化例

初診時20歳代 男性 heterosexual HIV抗体(-)、TPHA(+) STS(+)



自己中断例の中にAH-Bからの慢性化例が存在すると思われる。

新規HBVキャリアにおけるHBV genotypeの分布 (2007年～2011年5月)



(n=71)

新規CH-Bのgenotype別臨床背景

		GTA (n=5)	GTB (n=10)	GTC (n=54)
男性/女性 (% 男性)		2/3 (40.0)	4/6 (40.0)	29/25 (53.7)
年齢		35.6 (27-52)	43.1 (25-61)	41.2 (17-68)
感染経路	母子感染	0 (0%)	3 (30.0%)	31 (57.4%)
	父子感染疑い	0 (0%)	0 (0%)	4 (7.4%)
	Sexual contact	2 (40.0%)	0 (0%)	0 (0%)
	輸血疑い	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.9%)
	不明	3 (60.0%)	5 (50.0%)	18 (33.3%)

DPCを用いた急性B型肝炎による入院者数

Table 1 Estimated incidence of acute hepatitis B (AHB) in Japan

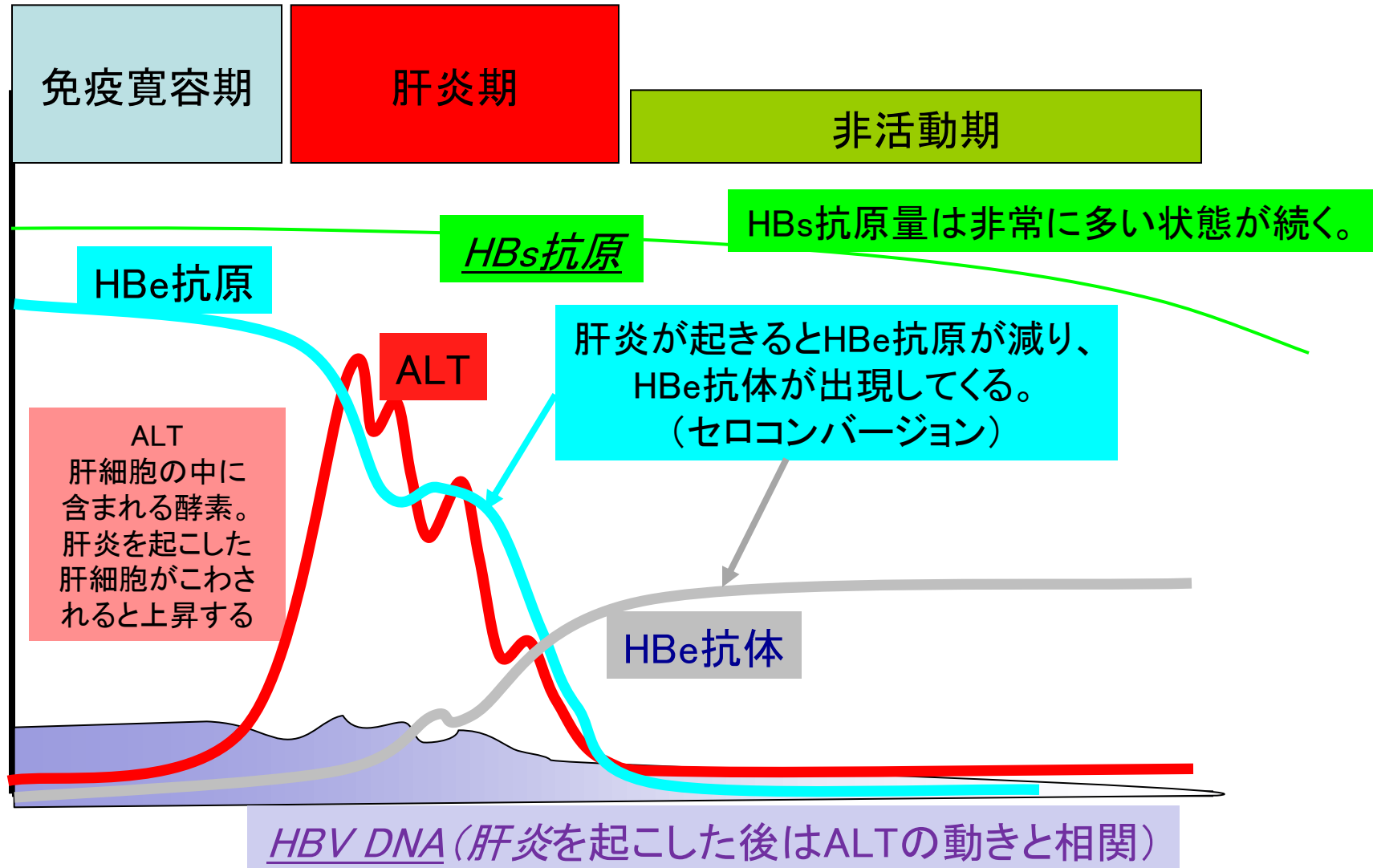
Bed volume	No. of acute care hospitals in Japan	No. of DPC hospitals (%)		No. of acute care beds in Japan (N_i)	No. of acute care beds in DPC hospitals (n_i)		No. of AHB patients in DPC hospitals in July to December (X_i)		Estimated no. of all AHB patients in Japan (95% confidence interval) (Y_i)	
		2007	2008		2007	2008	2007	2008	2007	2008
≥900	64	36 (56%)	36 (56%)	55 286	38 420 (69%)	38 420 (69%)	57	71	164 (134–194)	204 (171–238)
800–899	31	14 (45%)	14 (45%)	23 709	11 825 (50%)	11 825 (50%)	16	10	64 (42–86)	40 (23–58)
700–799	53	27 (51%)	26 (49%)	31 760	20 125 (63%)	19 403 (61%)	28	35	88 (65–111)	115 (88–141)
600–699	108	53 (49%)	47 (44%)	57 110	34 226 (60%)	30 337 (53%)	39	39	130 (101–159)	147 (114–179)
500–599	170	93 (55%)	87 (51%)	74 701	50 682 (68%)	47 258 (63%)	70	63	206 (172–240)	199 (164–234)
400–499	296	108 (36%)	97 (33%)	101 014	47 368 (47%)	42 369 (42%)	60	69	256 (210–302)	329 (274–384)
300–399	589	186 (32%)	158 (27%)	143 045	62 319 (44%)	53 116 (37%)	94	70	432 (370–493)	377 (315–439)
200–299	803	180 (22%)	159 (20%)	114 526	43 659 (38%)	38 495 (34%)	52	58	273 (220–325)	345 (282–408)
≤199	5609	256 (4.6%)	220 (3.9%)	309 087	33 001 (11%)	28 242 (9.1%)	30	29	562 (420–704)	635 (472–798)
Total	7723	953 (12%)	844 (11%)	910 238	341 625 (38%)	309 465 (34%)	446	444	2175 (2026–2324)	2391 (2227–2555)

DPC, Diagnosis Procedure Combination, $Y = \sum Y_i = \sum 2X_i/n_i \times N_i$.

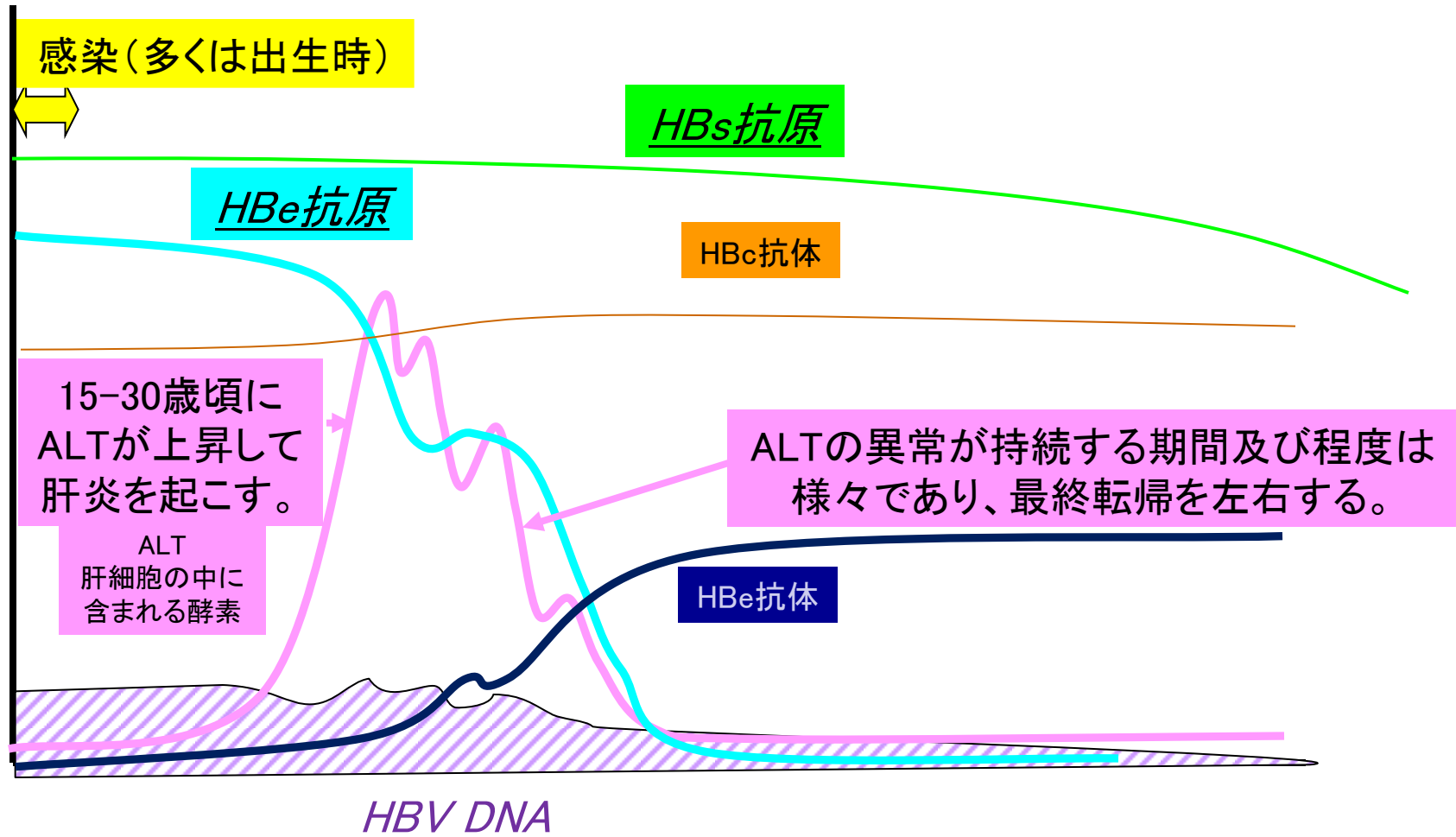
Sako A, Masaki N et al. Hepatol Res 2011; 41: 39–45

入院を要する急性B型肝炎は年間2000人から2500人と考えられる。
 症状を有するのは10-30%であり、急性B型肝炎は年間10000人程度発生している。
 その半数がGenotype A であり、さらにその10%は、慢性化している。

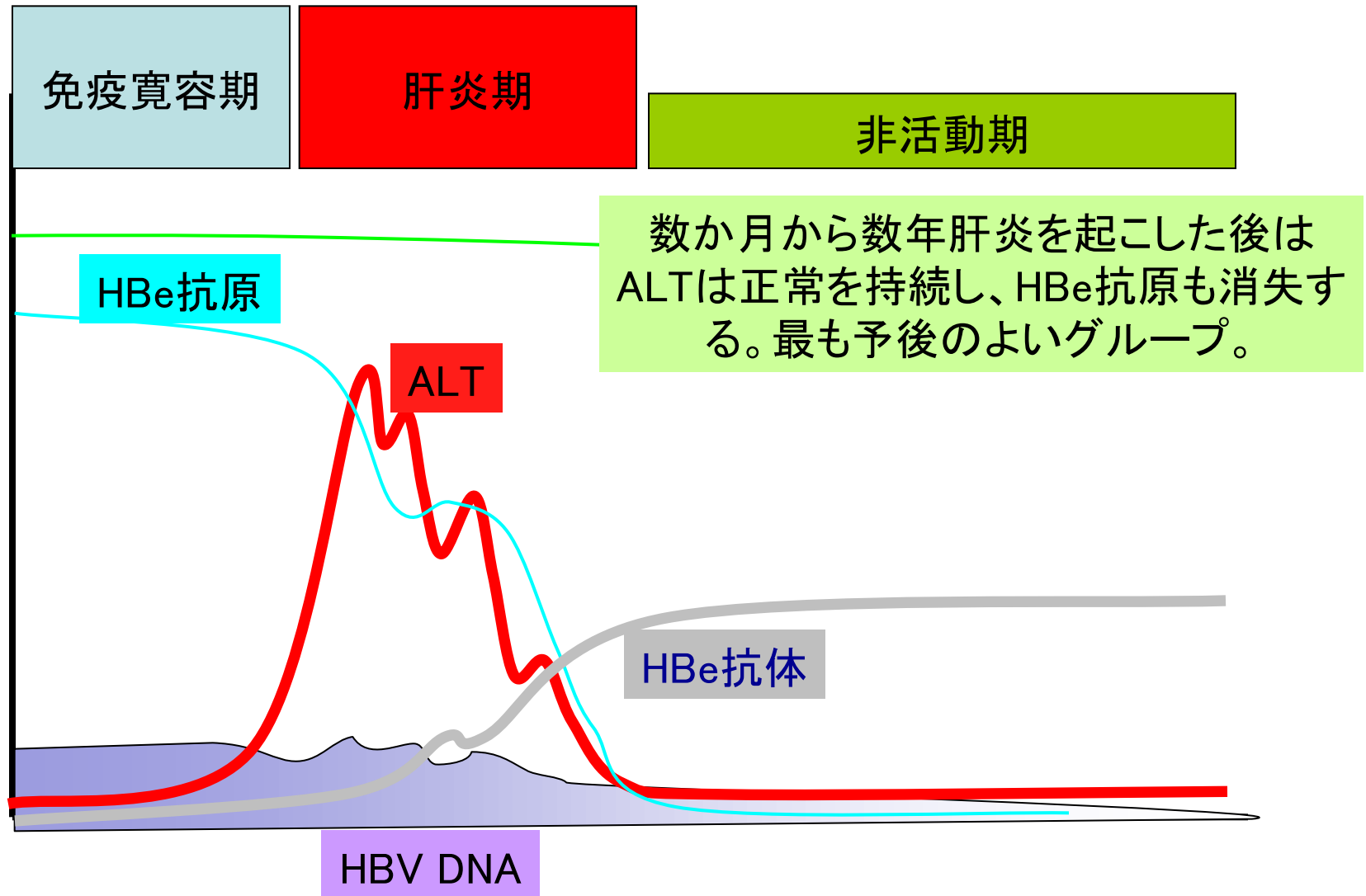
B型肝炎ウイルスキャリア(母子感染例)の 自然経過



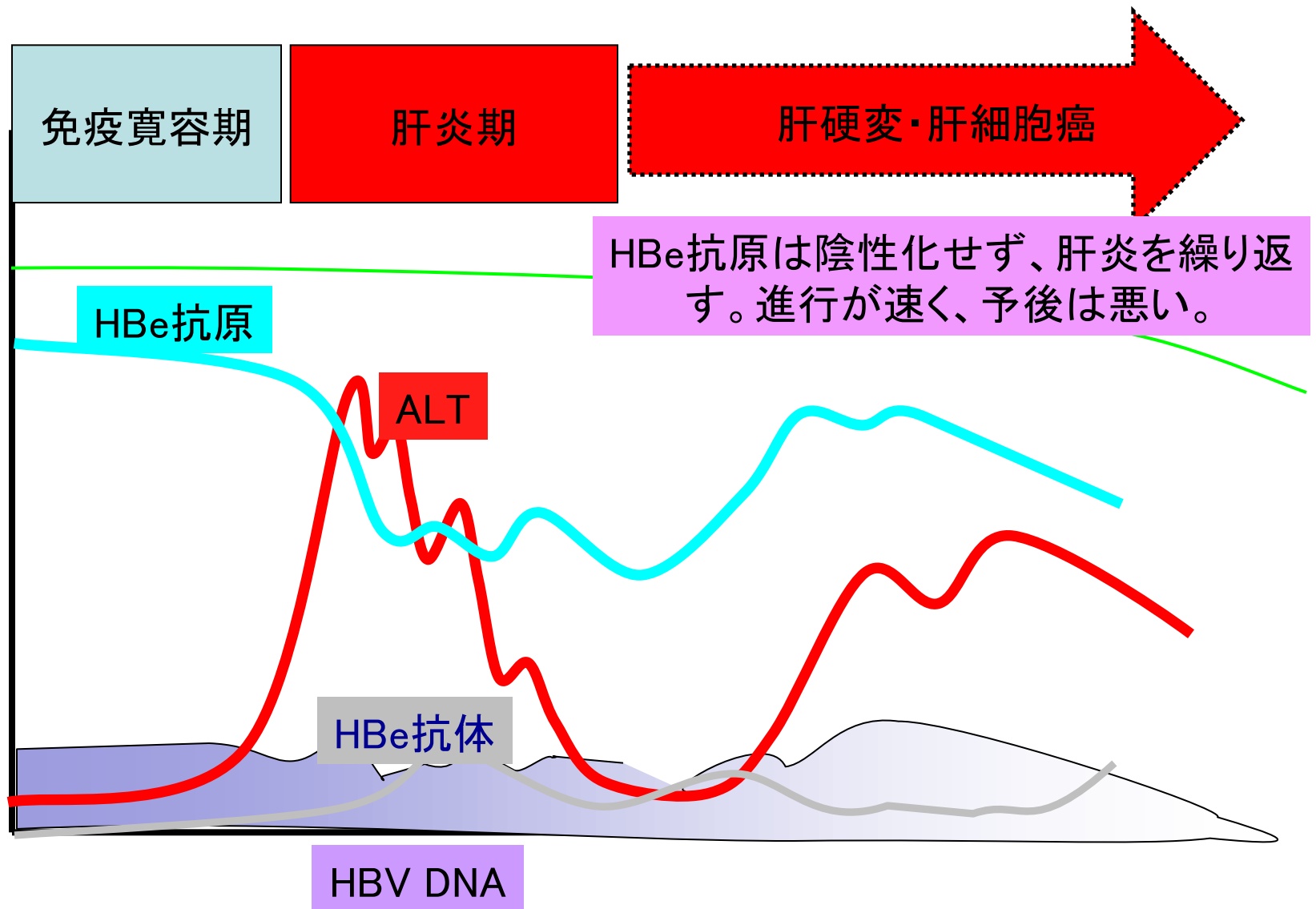
B型慢性肝炎の経過 (ALTの経過)



B型肝炎ウイルスキャリアの経過(1)

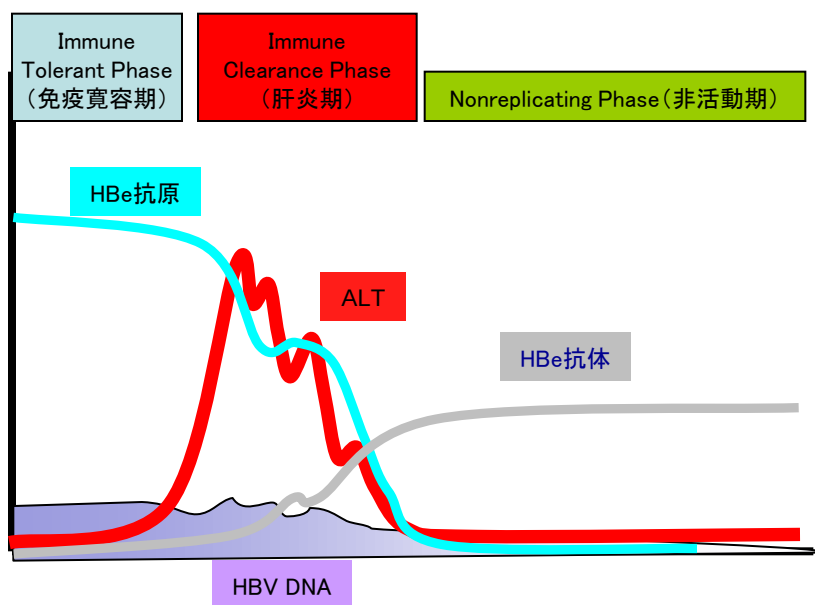


B型肝炎ウイルスキャリアの経過(2)

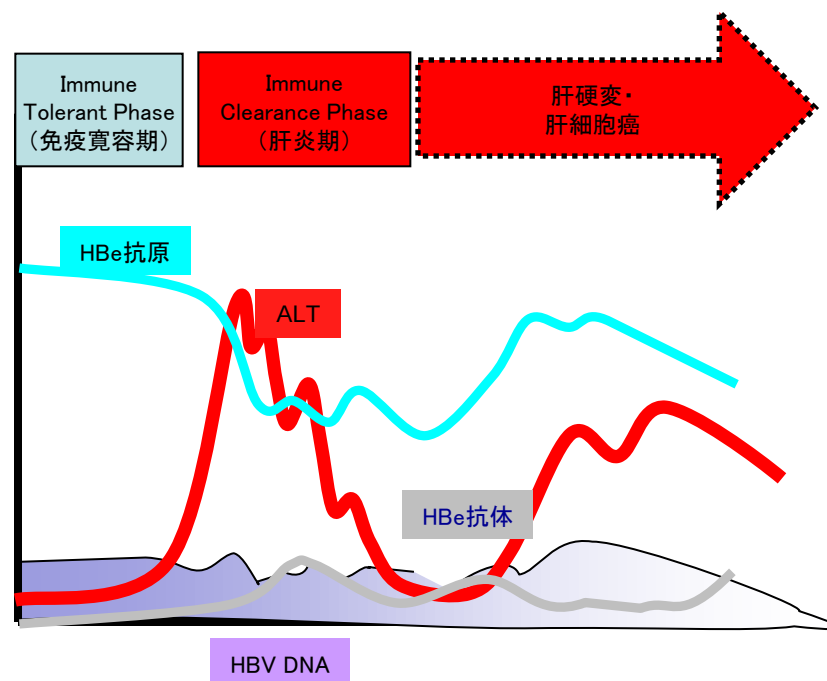


B型肝炎の進展の様式は一人一人違う

進展の遅い例



進展の速い例



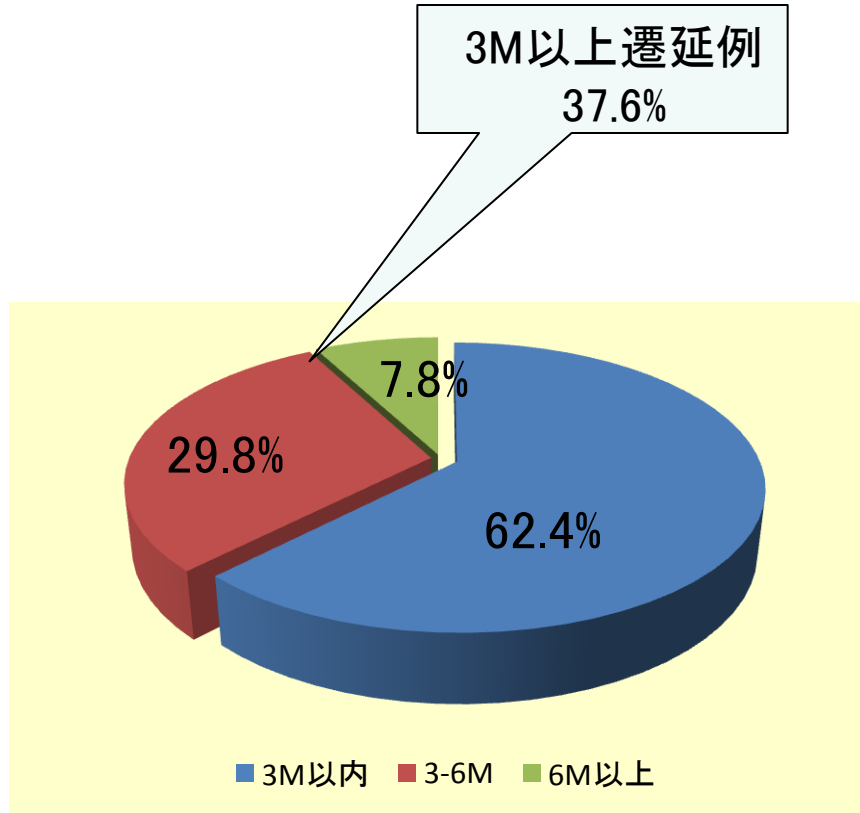
進展しやすいかどうかの判断は遺伝子型、ウイルス量である程度可能である。

HBV Genotypeの分布

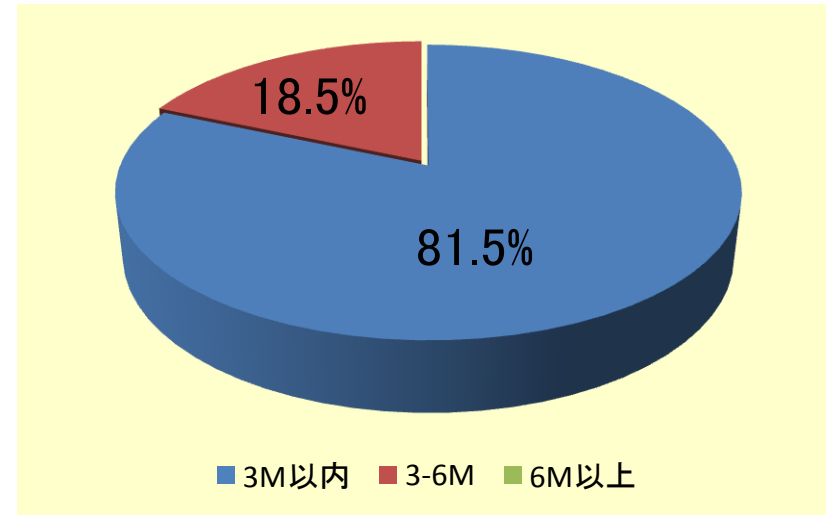


- 日本にもともと存在していたのはGenotype C、次いでGenotype Bが入ってきた。
- 最近、欧米型のGenotype Aの症例が急性肝炎、さらには慢性肝炎で増えつつある。
- Genotype Aの症例は慢性化しやすい。
- Genotype CはGenotype Bに比べ、進展肝疾患例が多い。

Genotype Aの急性肝炎は HBs抗原の陰性化まで時間がかかる



Genotype A (n=47)



Genotype C (n=27)

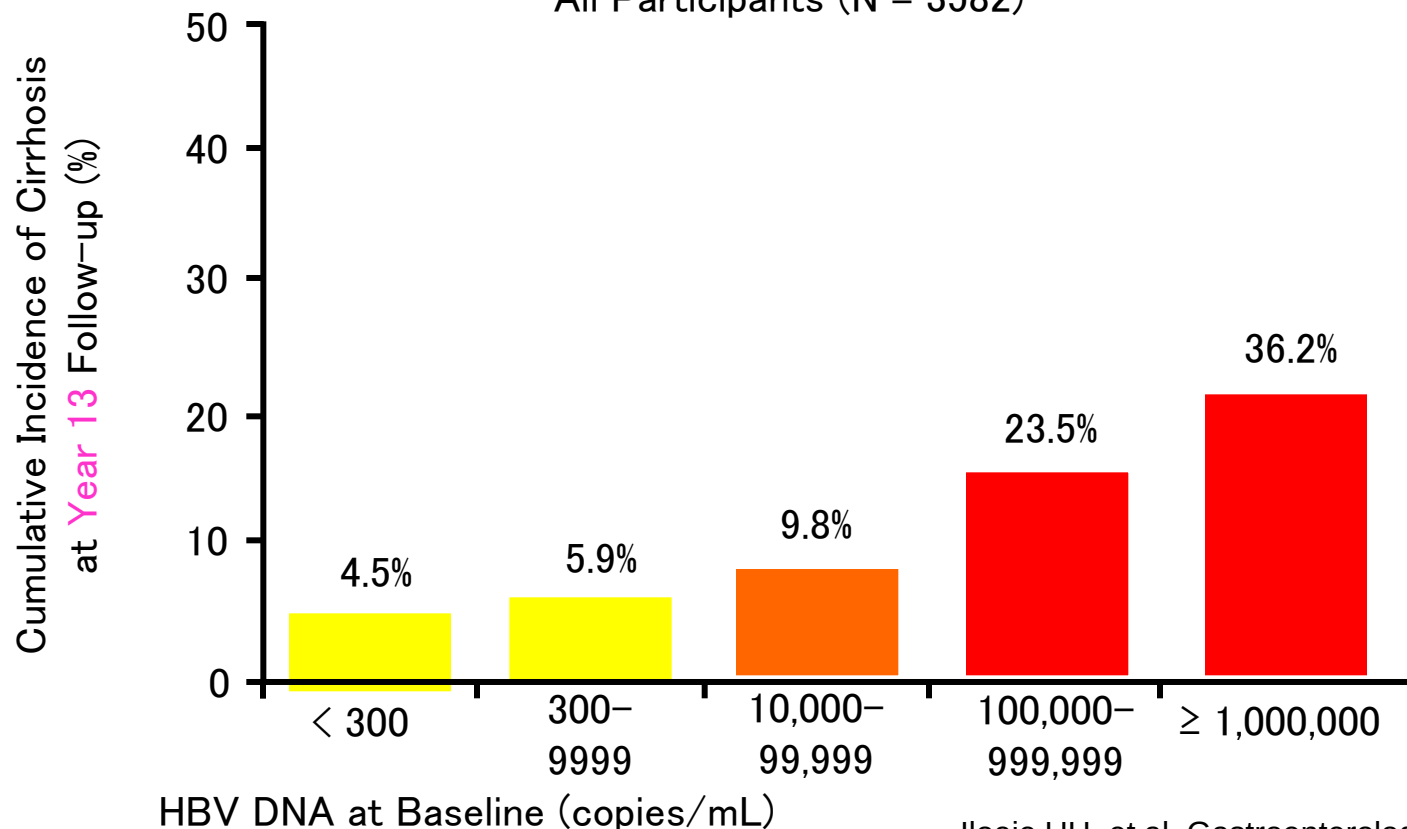
Genotype Cの慢性肝炎は Genotype Bに比べて遷延し、進行する。

Genotype CはGenotype Bに比べて
HBe seroconversionを起こしにくく、肝病変の進展も速い。

Genotype Cの場合、より積極的に治療を行う必要がある。

HBV DNA量 - 肝硬変への移行率 -

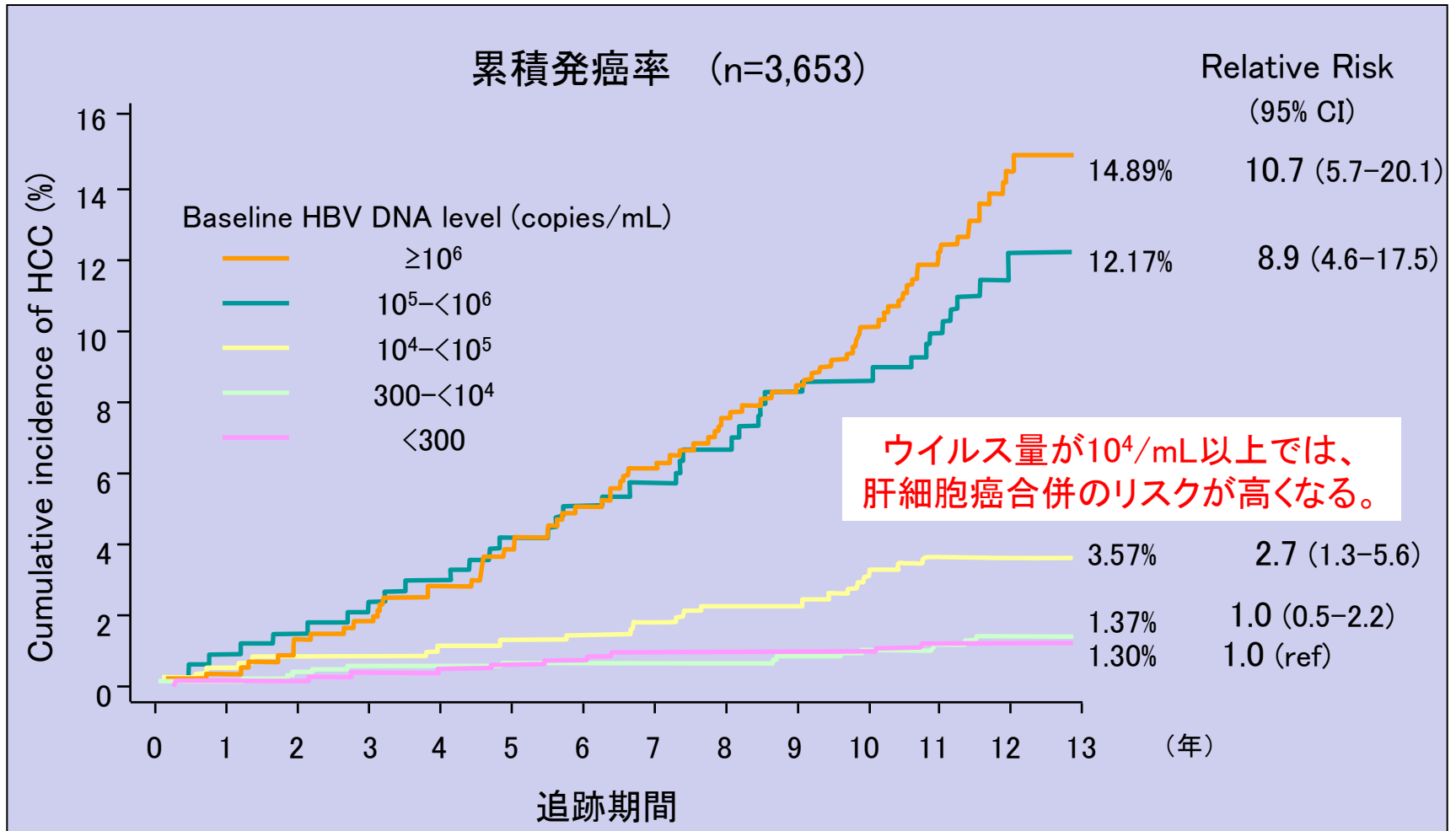
Relationship Between Baseline HBV DNA and Cirrhosis Incidence:
All Participants (N = 3582)



Iloeje UH, et al. Gastroenterology. 2006;130:678-686.

- “REVEAL HBV study”の対象の85%はHBe抗原陰性である。このコホートでは、HBV DNAが 10^4 コピー/mL以上で、肝硬変への進展リスクが大きくなる。

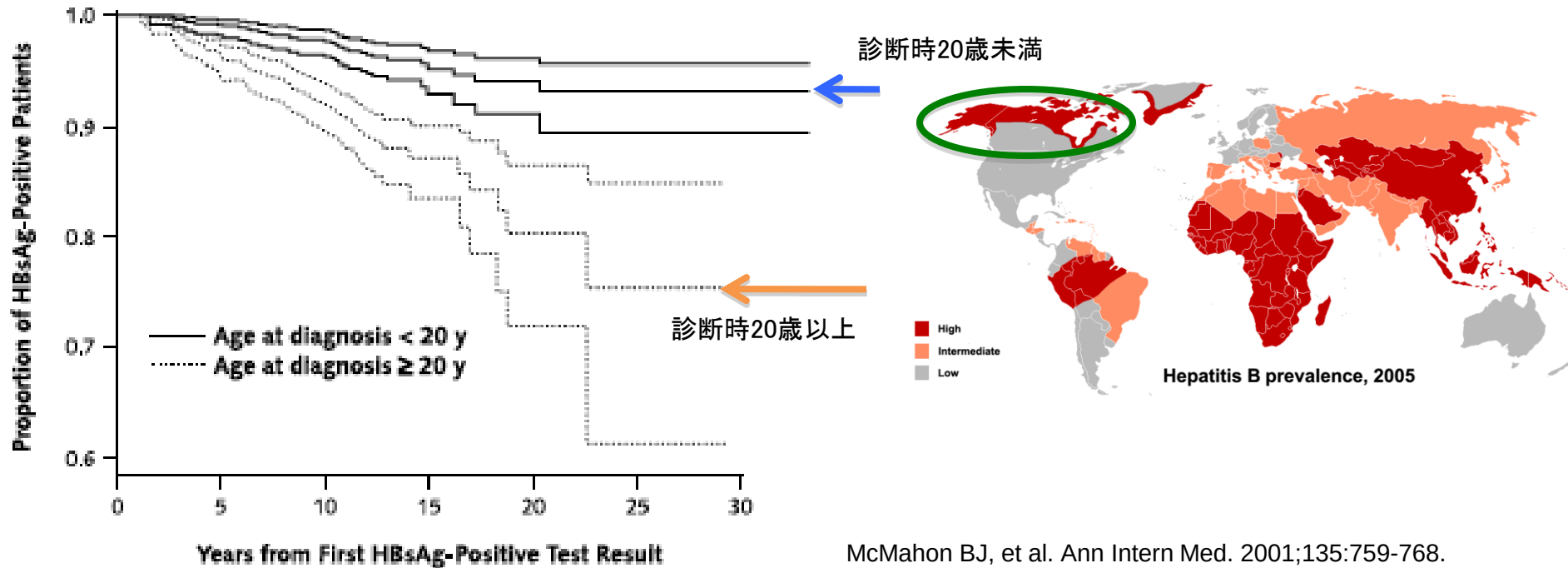
HBV DNA量と肝臓発症率



同じコホートでの成績である。HBV DNAを低く保つことが肝臓の予防に大切である。

Chen CJ, et al. JAMA 2006; 295:65-73.

HBVを完全に体内から排除することは難しい



- アメリカでHBs抗原陽性率の高いアラスカでの解析
- 20歳以上の群でもHBs抗原消失率は年率1%未満と低い

B型慢性肝炎治療の現実的な目標

- 肝硬変、肝細胞癌による致死적合併症を防ぐことである。
- そのためには致死적合併症を防ぐレベルにウイルスを抑える必要がある。

B型慢性肝炎の治療目標

- HBe抗原陰性/HBe抗体陽性の無症候性キャリア（ALTが正常値を持続する症例）とすること。
- 肝硬変・肝癌への移行を防止すること。

自然経過でこの双方を満たす例はB型慢性肝疾患全体の7－8割と考えられ、最終的にはB型肝炎ウイルスキャリアの5%程度が肝硬変・肝癌へと至ると考えられる。

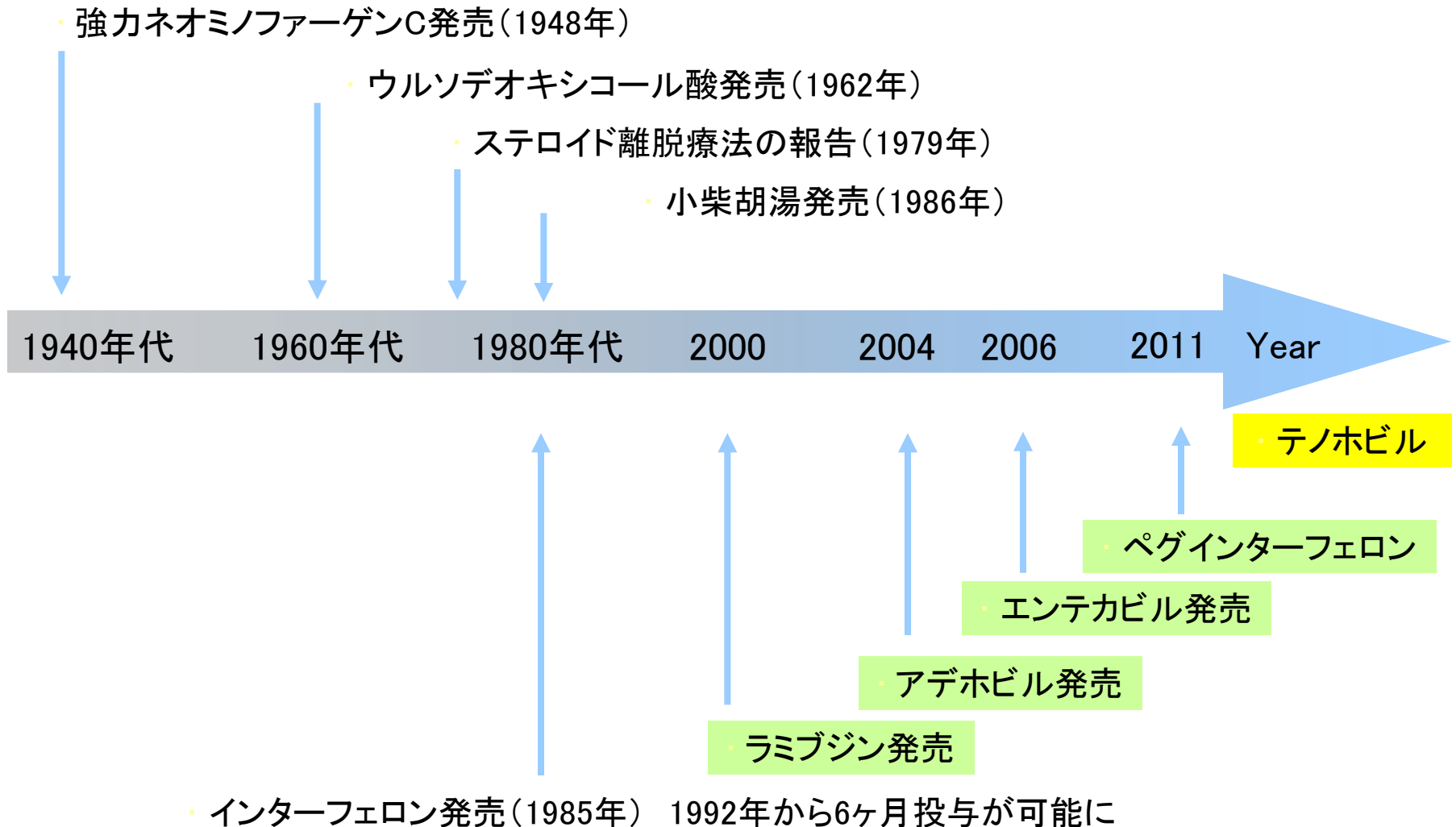
最終的に肝硬変・肝癌へと至る例を鑑別する方法はない。

従って自然経過でHBe抗原陰性・HBe抗体陽性の無症候性キャリアとならない例は治療の対象となる。

B型慢性肝炎の治療目標

- HBe抗原陰性・HBe抗体陽性の無症候性キャリア（ALTが正常値を持続する症例）とすることである。
- このためには、HBV DNAを十分に（肝硬変、肝細胞癌への移行を防ぐことのできるレベルまで）低下させることが大切である。
- 長期目標は肝硬変・肝癌への移行を防止することである。

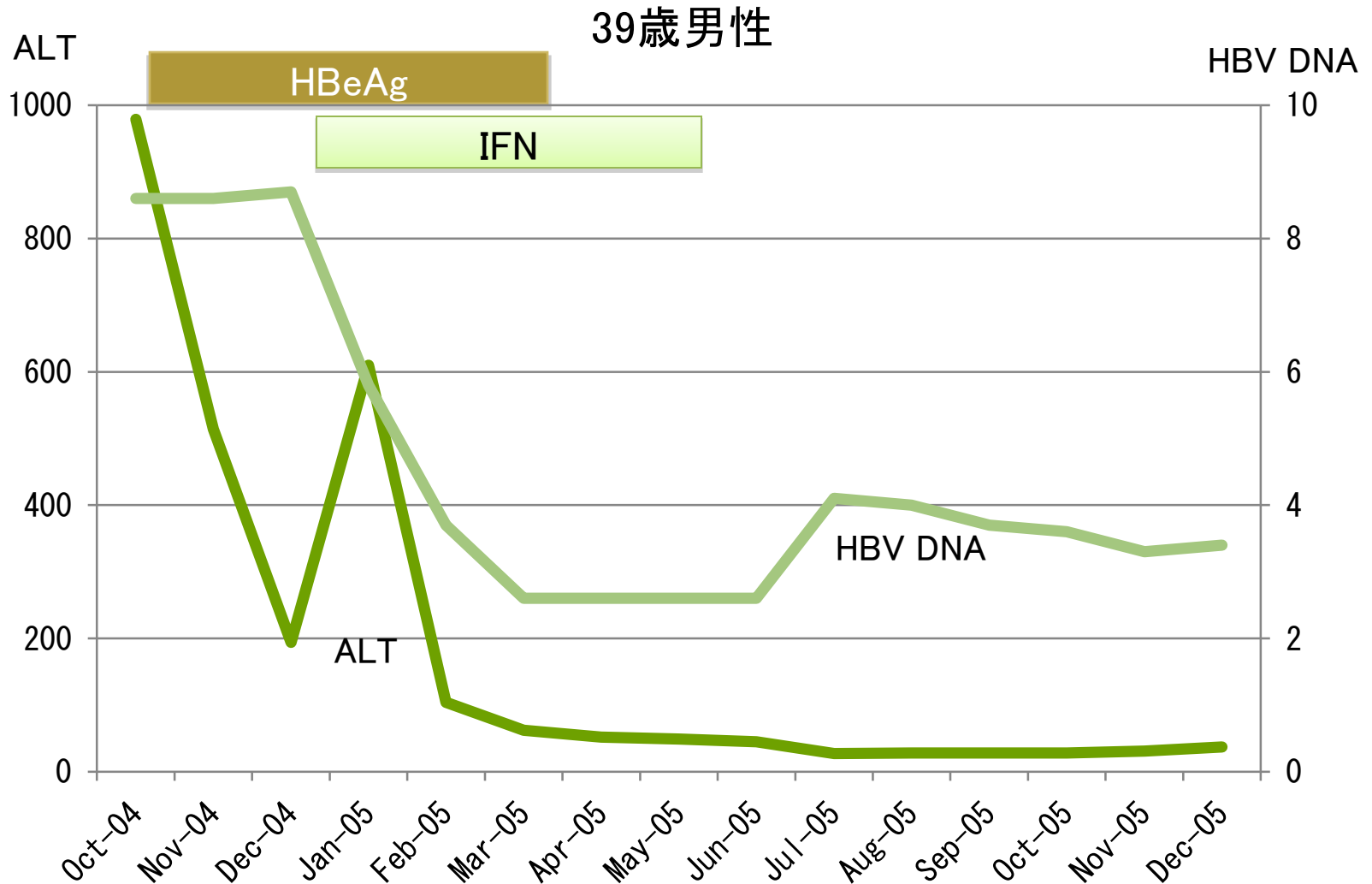
日本におけるB型慢性肝炎治療の歴史



B型慢性肝疾患の治療

- 治療の対象は「自然経過では無症候性キャリアに移行しないことが予想される症例」である。
- 治療の目標は「HBe抗原の陰性化と肝炎の鎮静化」である。HBs抗原が消失することは慢性肝炎例では稀である。
- インターフェロン(IFN)
 - ◆ B型慢性肝炎に対するIFNの作用機序は①ウイルスの中間増殖体であるRNAを破壊する。②ウイルス増殖を抑えるのに必要な細胞性免疫を賦活する。である。
- ラミブジン・阿德フォビル・エンテカビル(核酸アナログ)
 - ◆ ウイルス遺伝子の逆転写過程(mRNAからDNAが転写される過程)を阻害する。

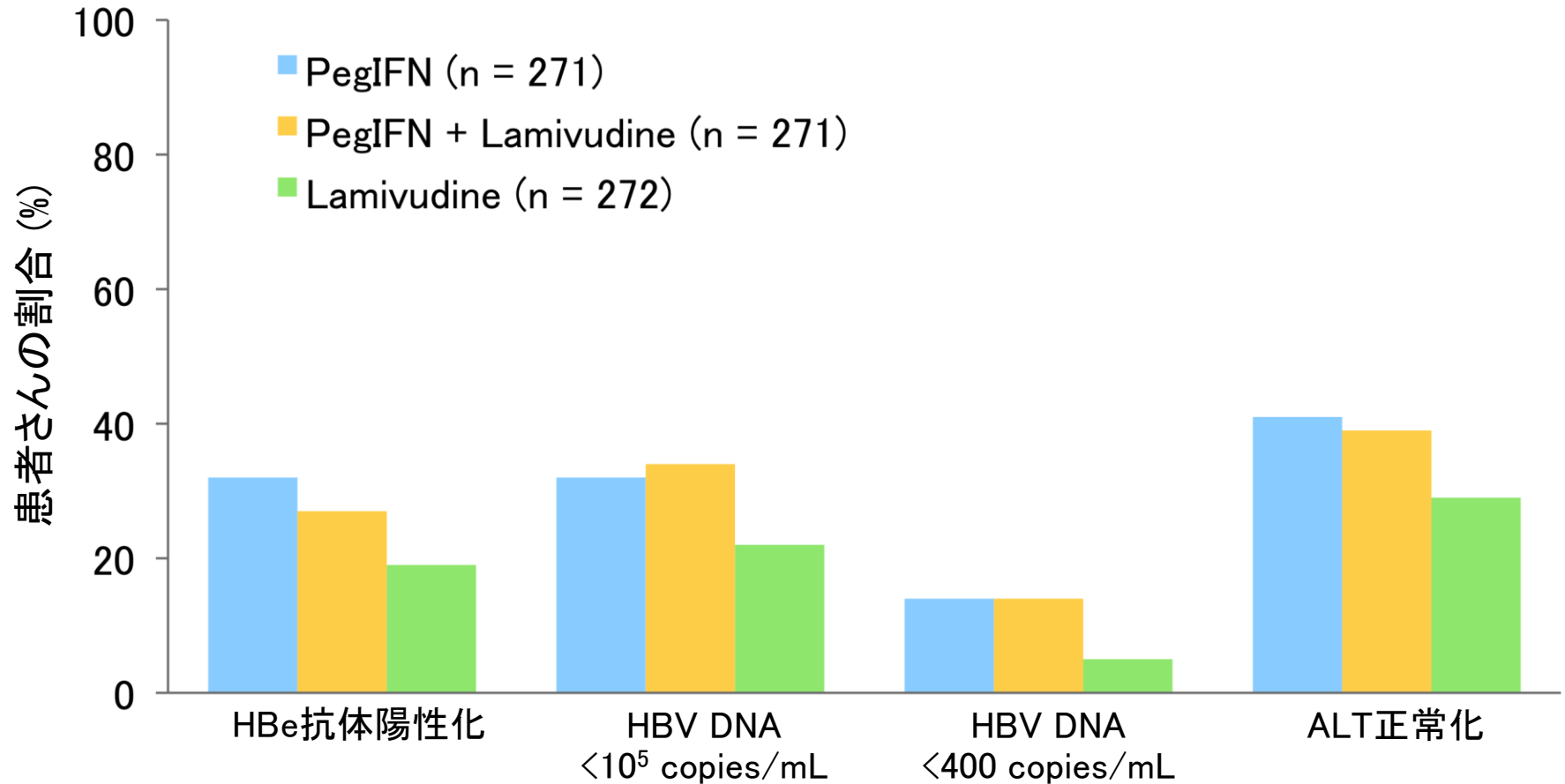
インターフェロンの抗ウイルス効果



インターフェロンは抗ウイルス作用もあるが免疫調節作用が重要である。

ペグ・インターフェロンの治療効果(ラミブジンとの比較)

48週間の治療終了後24週時点での解析



Lau GK et al. *N Engl J Med.* 2005;352(26):2682-2695.

インターフェロン療法の長所

- インターフェロン療法で惹起した免疫応答は、投与中止後も持続する。
- 従って薬剤を中止することが可能である。
- 核酸アナログ製剤に比べ、HBs抗原の減少が速い。短期間にHBs抗原まで消失する例が存在する。

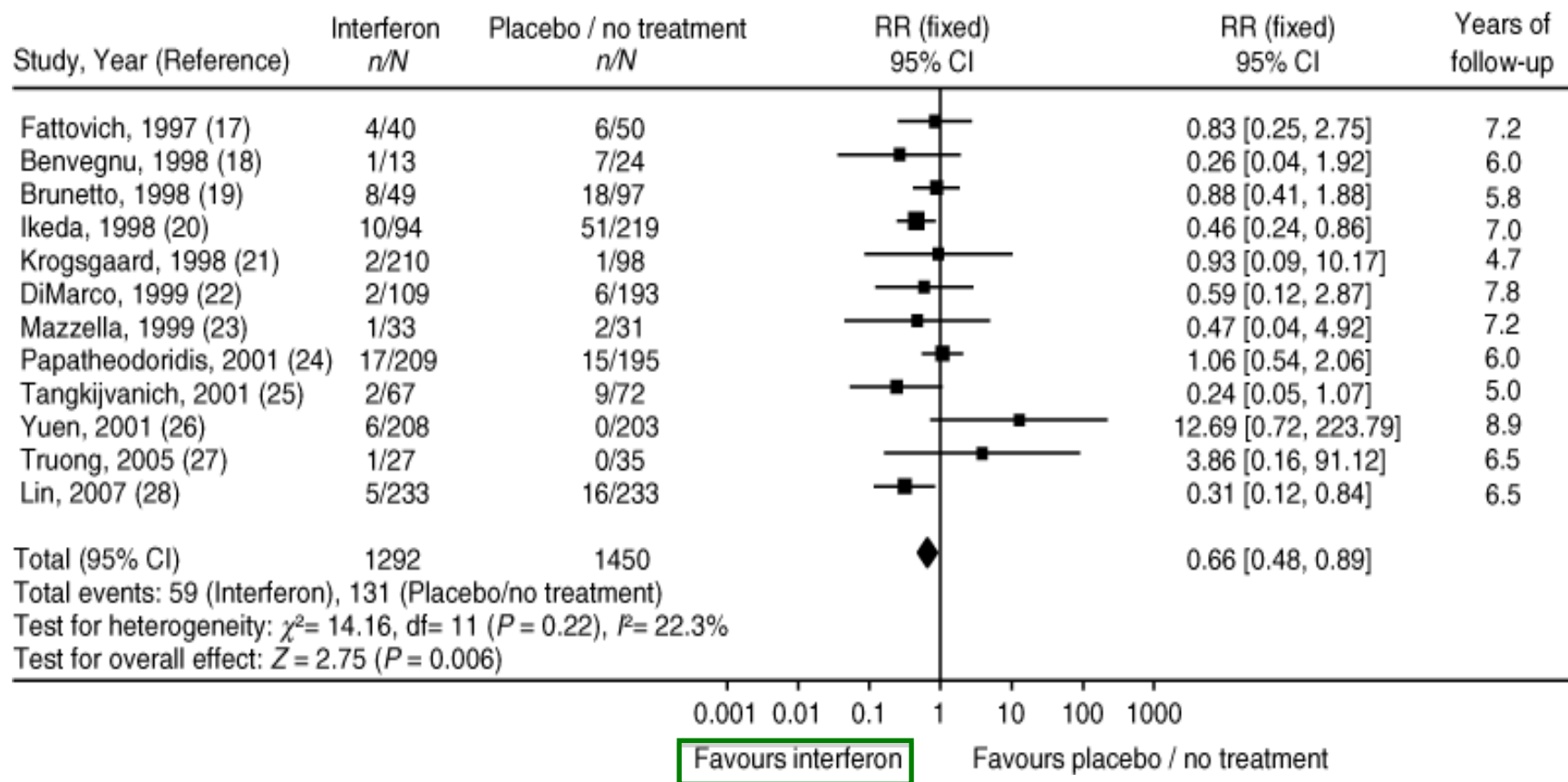
インターフェロン療法の問題点

- インターフェロン療法は“効きやすい条件”を選んで使わないと効果が低い。
- 短期間の使用では、効果が不十分な例が多く、奏効率は高くない。
- ALTが非常に高い時（例えば正常上限の10倍以上の場合）には使いにくい（ALTを更に上昇させる危険がある）。

インターフェロン療法が効きやすい症例

- ウイルス量因子
 - HBV DNAが低いこと。Genotype A, Bであること。
- 宿主側因子
 - 年齢が若いこと。
 - 女性の方が効きやすい。
- ALTが高い時期、即ち宿主の免疫応答が活性化していることも大切である。今まではステロイド離脱療法、核酸アナログの短期投与によるリバウンドが行われ、成果をあげてきた。

IFN製剤による肝細胞癌発現率の低下



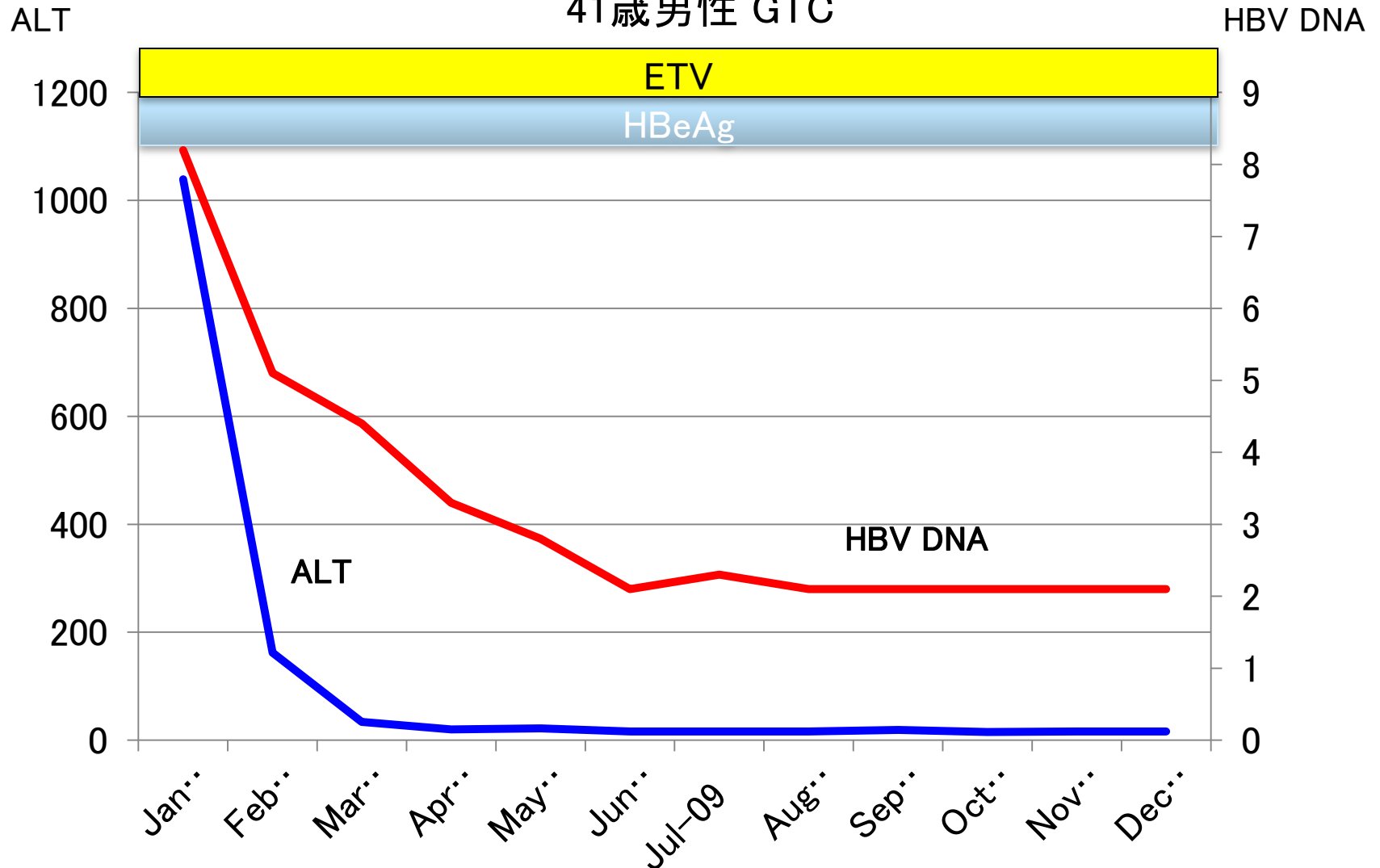
Sung JJ, et al Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:1067–1077.

IFN療法は肝細胞癌のリスクを下げる傾向がある。

核酸アナログ療法に比べて投与期間が短いためか、大きなインパクトではない。

エンテカビルの抗ウイルス効果

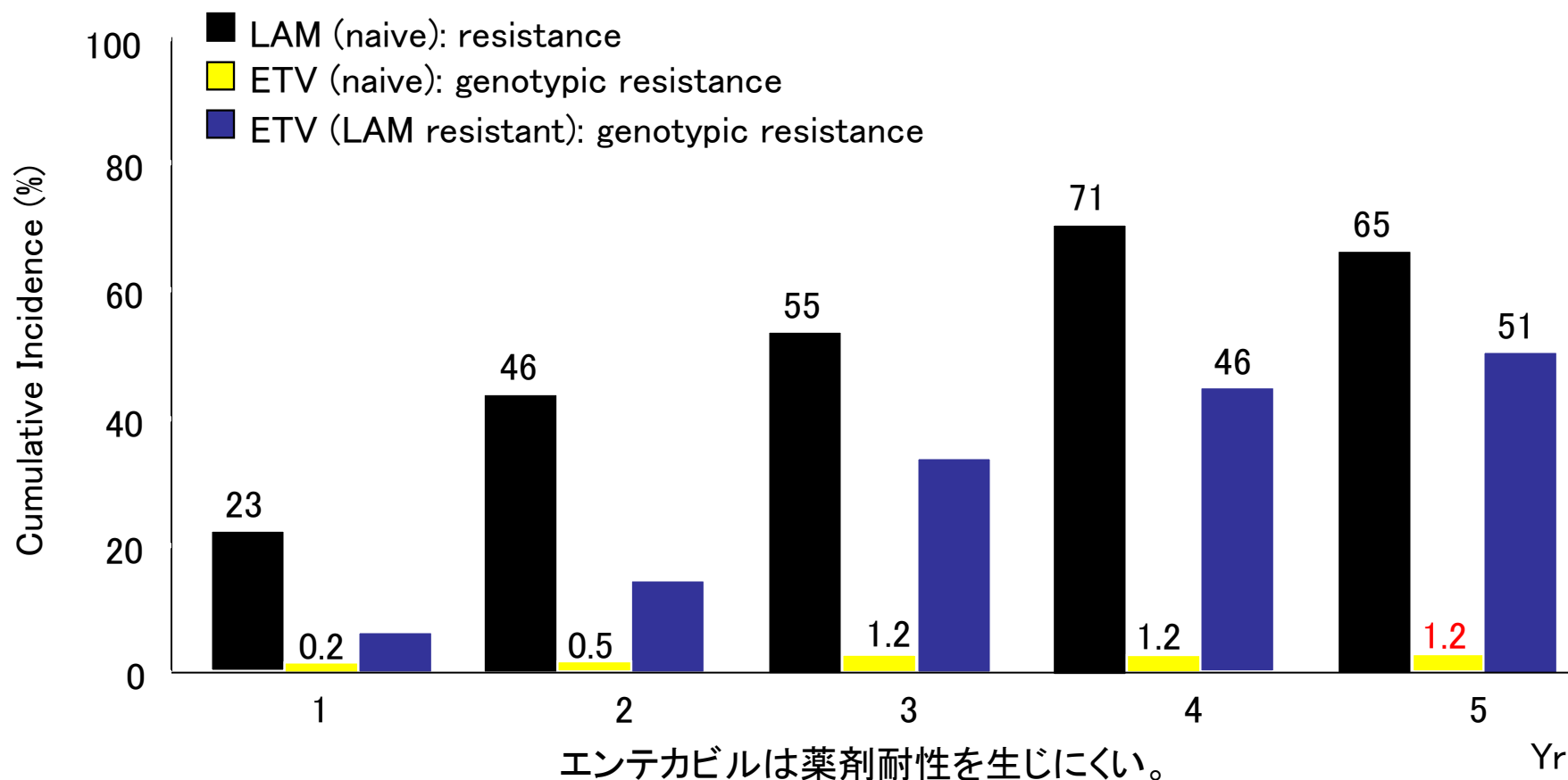
41歳男性 GTC



核酸アナログの長所

- 効果が速やかに現れ、副作用も少ない。
- 免疫賦活作用も少ないため、進展した肝疾患が背景にあっても安全に使用することができる。
- エンテカビル、テノホビルをNaïve Caseに対して使用する場合の薬剤耐性獲得率は低い。

抗ウイルス薬使用中の耐性獲得率

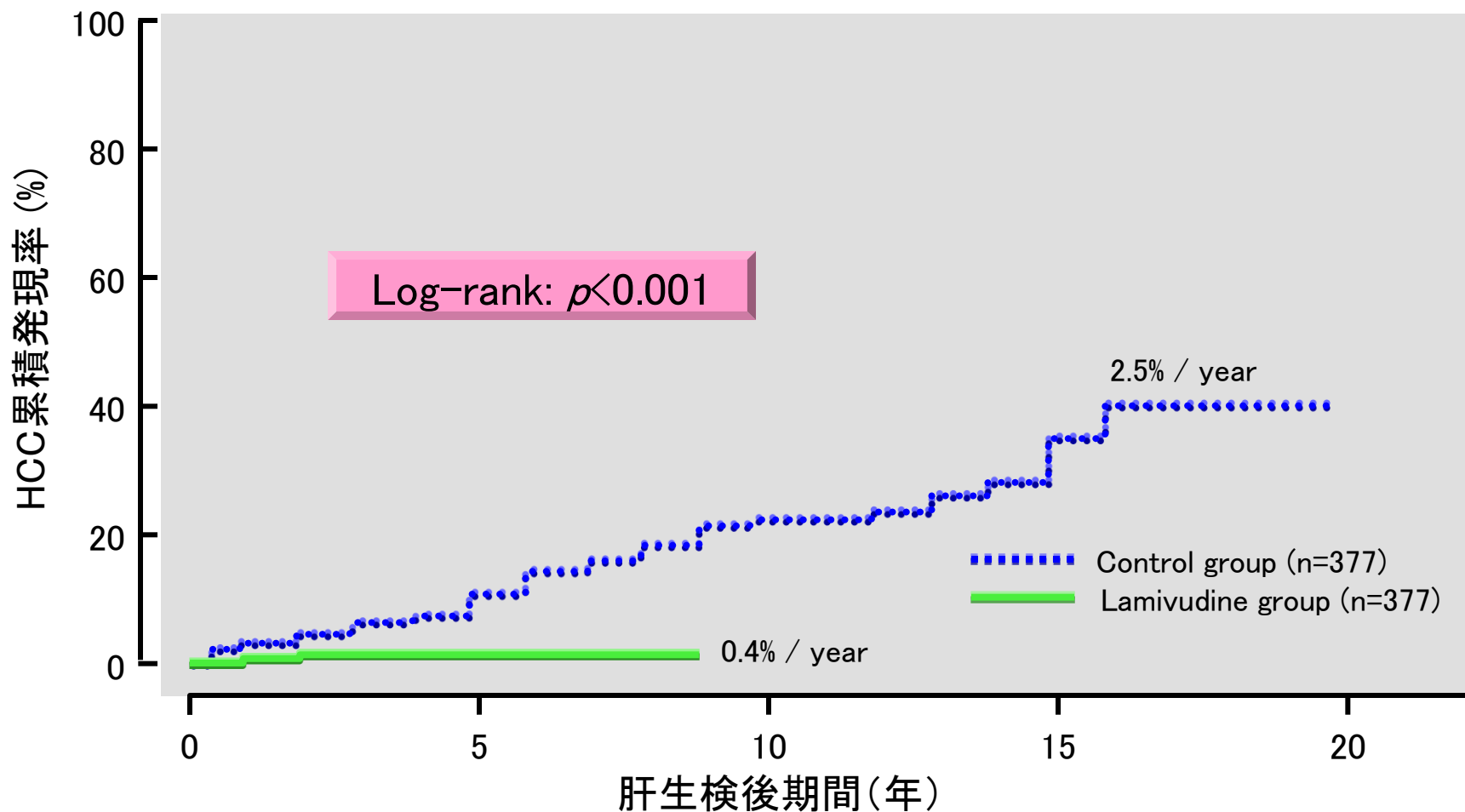


Colunno RJ, et al. EASL 2007. Abstract 781. Lai CL, et al. Clin Infect Dis. 2003;36:687-696.
Lok AS, et al. Gastroenterology. 2003;125:1714-1722. Tenney DJ, et al. APASL 2008. Abstract PL02.

核酸アナログ療法の問題点と今後

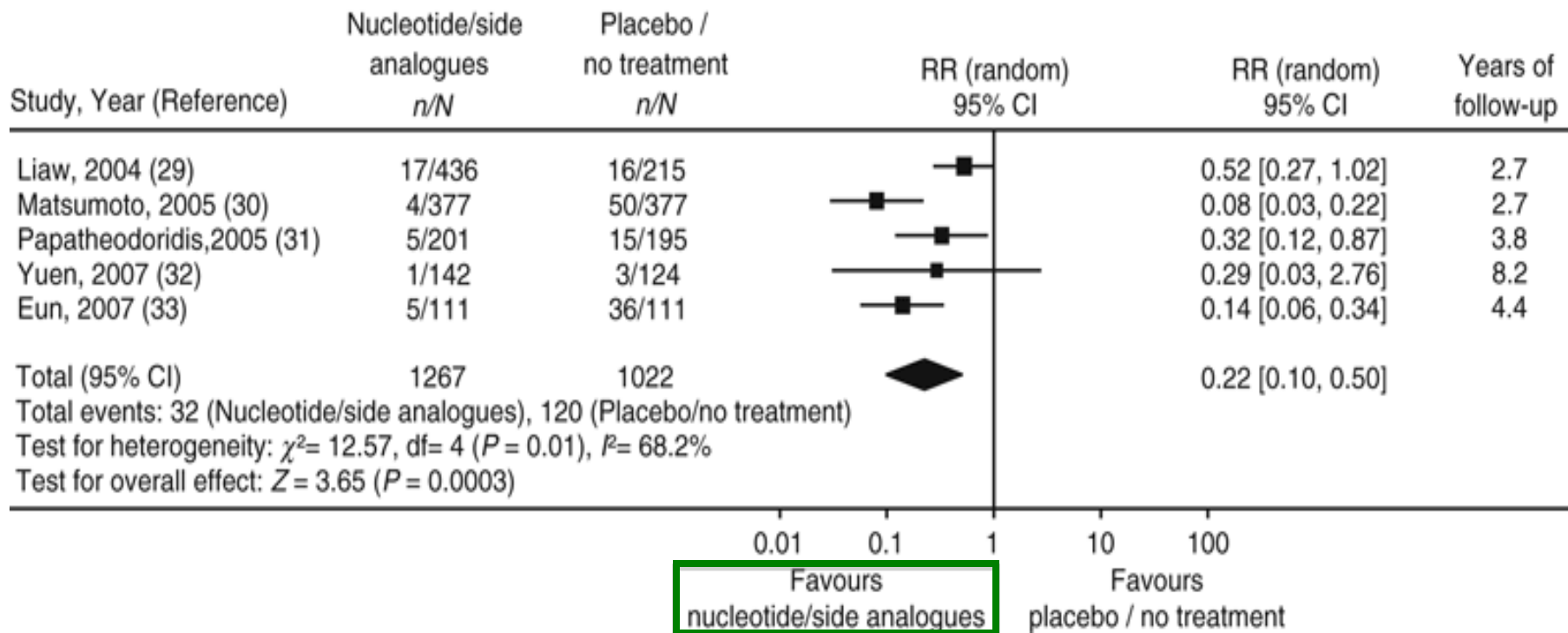
- 核酸アナログ療法の問題点は(1)核酸アナログは中止できない、(2)単剤の使用では薬剤耐性株ができる、の2点に集約される。
- シークエンシャル療法を併用することにより、(1)、(2)は共に克服できる可能性がある。
- 薬剤耐性はETV/LAM/LdTとTDF/ADFの大きく2群に分けられる。このいずれかに感受性が残っているように治療することが望ましい。

核酸アナログ製剤による肝細胞癌発現率の低下



Matsumoto A et al Hepatol Res 32,173-184 (2005)

核酸アナログ製剤による肝細胞癌発現率の低下



Sung JJ, et al Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:1067–1077.

核酸アナログ療法(ラミブジン)は肝細胞癌のリスクを下げる傾向がある。
 エンテカビルに関しても今後の報告が待たれる。

35歳未満B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで:

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 **5 log copies/mL以上**、

HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上

肝硬変では、**3 log copies/mL以上**

HBV DNA量 HBe抗原	HBV DNA量	
	$\geq 7 \text{ log copies/mL}$	$< 7 \text{ log copies/mL}$
e抗原陽性	① IFN長期投与(24－48週) ② Entecavir *	① IFN長期投与(24－48週) ② Entecavir
e抗原陰性	① Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法) ② Entecavir	① 経過観察またはEntecavir ② IFN長期投与(24週)
	血小板15万未満またはF2以上の進行例には最初からEntecavir	

35歳以上B型慢性肝炎の治療ガイドライン

治療対象は、ALT $\geq$ 31IU/Lで:

HBe抗原陽性例は、HBV DNA量 5 log copies/mL以上、

HBe抗原陰性例は、4 log copies/mL以上

肝硬変では、3 log copies/mL以上

HBV DNA量 HBe抗原	HBV DNA量	
	≥ 7 log copies/mL	< 7 log copies/mL
e抗原陽性	① Entecavir ② Sequential療法 (Entecavir + IFN 連続療法)	① Entecavir ② IFN長期投与(24－48週)
e抗原陰性	Entecavir	① Entecavir ② IFN長期投与(24－48週)

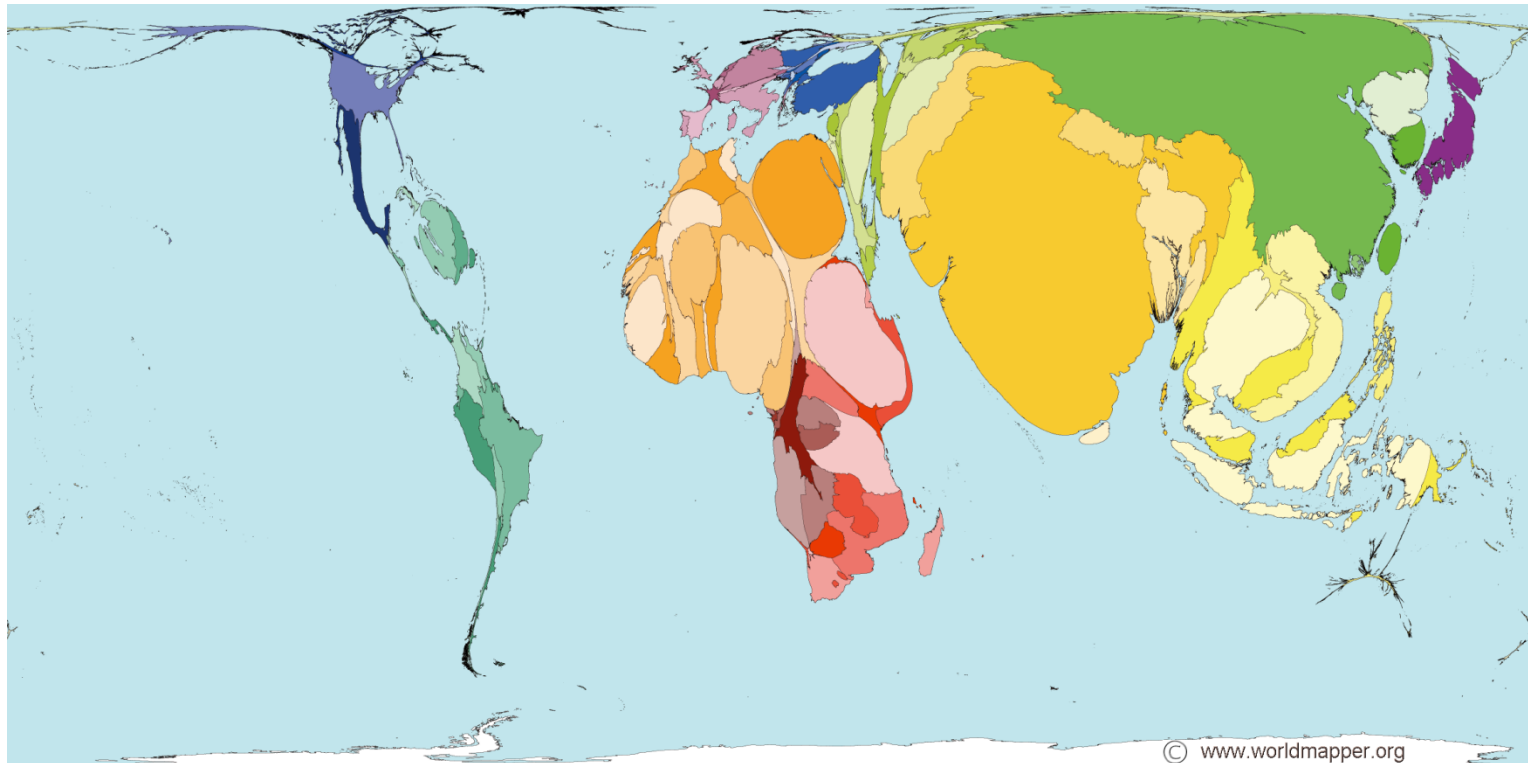
肝硬変とは(1)

- 慢性肝炎を繰り返すことにより、破壊－再生を繰り返した肝臓の構造が変化し、肝細胞の集団(肝小葉)の間に線維が形成されてくる。
- 線維が厚くなり、肝小葉がもともとと異なる細胞集団で置き換えられた状態が肝硬変である。

肝硬変とは(2)

- 肝硬変の初期の場合、臨床症状や検査所見に大きな変化はないが(代償期)、進行すると**黄疸・腹水・肝性脳症**といった肝不全症状が出現する(非代償期)。
- 肝硬変の時期には、**食道静脈瘤**の形成や、**肝癌**の発生が見られるようになる。

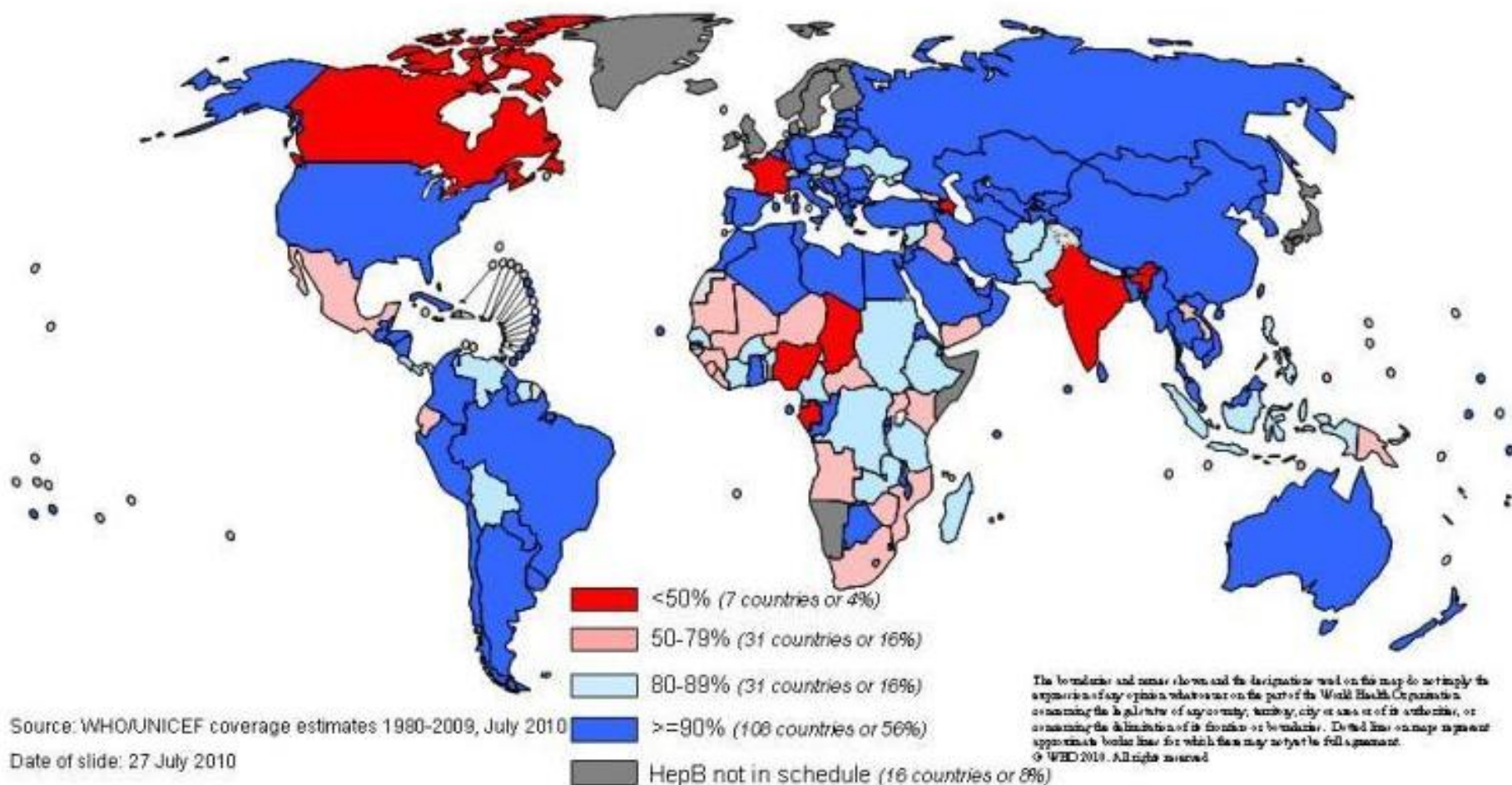
世界のB型肝炎ウイルス関連死



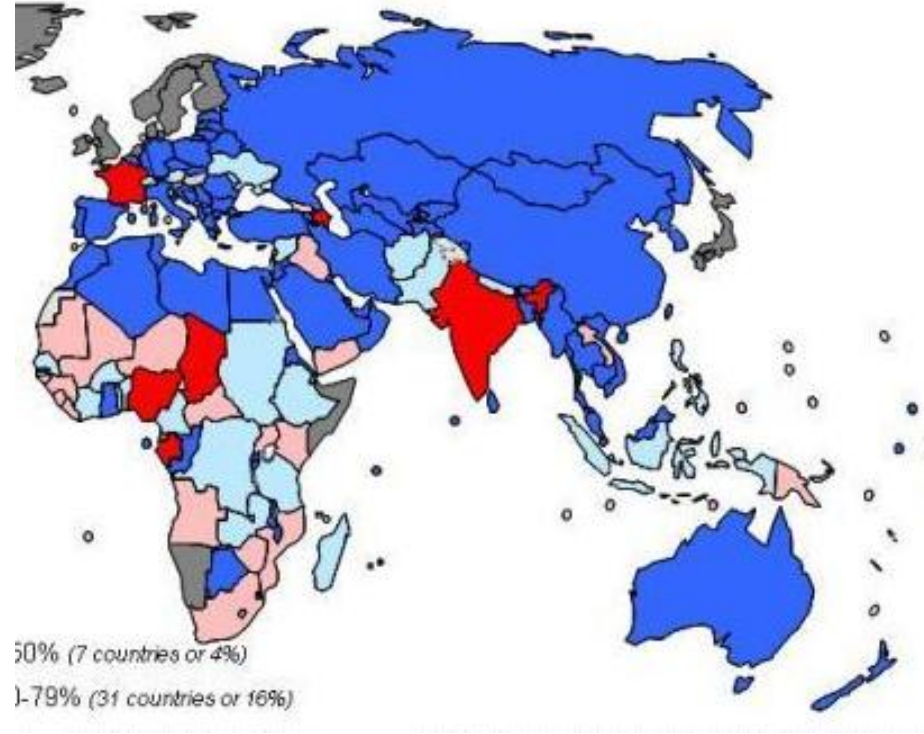
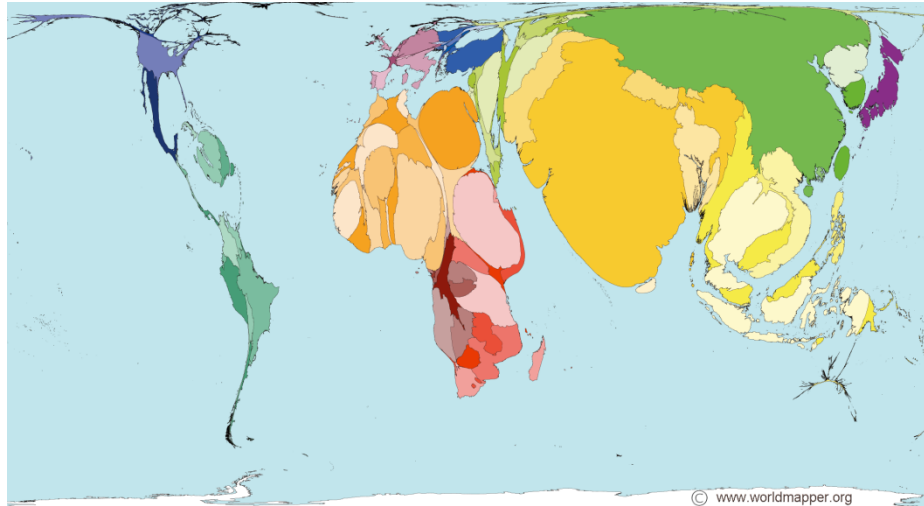
B型肝炎ウイルス関連死はアジアとアフリカに多い。

日本を欧米と比較すると日本でB型肝炎ウイルス関連死が多いことがわかる。

Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009



B型肝炎ウイルス関連死とユニバーサルHBワクチン



B型肝炎ウイルス関連死が多いにもかかわらずワクチン接種率が低いのはインドやサハラ砂漠南方のアフリカである。

日本は先進国中最もB型肝炎ウイルス関連死の多い国の一つであるが、ユニバーサルワクチンが導入されていない。

日本小児科学会が推奨する予防接種スケジュール 2011年6月19日版 日本小児科学会



	種類	乳児期						幼児期					学童期						
		2か月	3か月	4か月	5か月	6〜8か月	9〜11か月	12か月	15か月	18か月	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	7歳	8歳	9歳	10歳以上
インフルエンザ菌b型（ヒブ）	不活化	①	②	③				④											
肺炎球菌（PCV7）	不活化	①	②	③				④											
B型肝炎（HBV） （注1）	不活化	①	②			③												①②③（注2）	
三種混合（DPT）	不活化		①	②		③		④（注3）					（7.5歳まで）						
BCG	生			①															
ポリオ	生				①			②					（7.5歳まで）						
麻疹、風疹（MR）	生							①					②					③④中1、高3での接種（注4）	
水痘	生							①					②（注5）						
流行性耳下腺炎	生							①					②（注5）						
日本脳炎	不活化										①②	③	（7.5歳まで）	（注6）		④9〜12歳①②③（注6）		（注6）	
インフルエンザ	不活化																	毎年（10月、11月など）に①、②	13歳より①
二種混合（DT）	不活化																		11〜12歳①
ヒトパピローマウイルス（HPV）	不活化																		①②③

B型肝炎ワクチンを
定期接種に組み入れることが重要である。

B型肝炎ワクチンを
定期接種に組み入れることが重要である。

定期接種の
推奨期間

任意接種の
推奨期間

定期接種の
接種可能な期間

任意接種の
接種可能な期間

添付文書には記載されていないが、
小児科学会として推奨