

平成24年度肝炎免疫研究センター肝炎情報センター主催
看護師向け研修会
平成24年12月7日

B型肝炎の最新情報

国立病院機構(NHO)
長崎医療センター
八橋 弘

B型肝炎14の質問に答える



撮影/花井健朗

Q1.肝炎ウイルスとは、感染経路は？

肝炎ウイルス

A型肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルス

C型肝炎ウイルス

D型肝炎ウイルス

E型肝炎ウイルス

感染経路

経口感染 — A & E

慢性化しない。

経血液感染 —— B, C, & D

慢性化する。

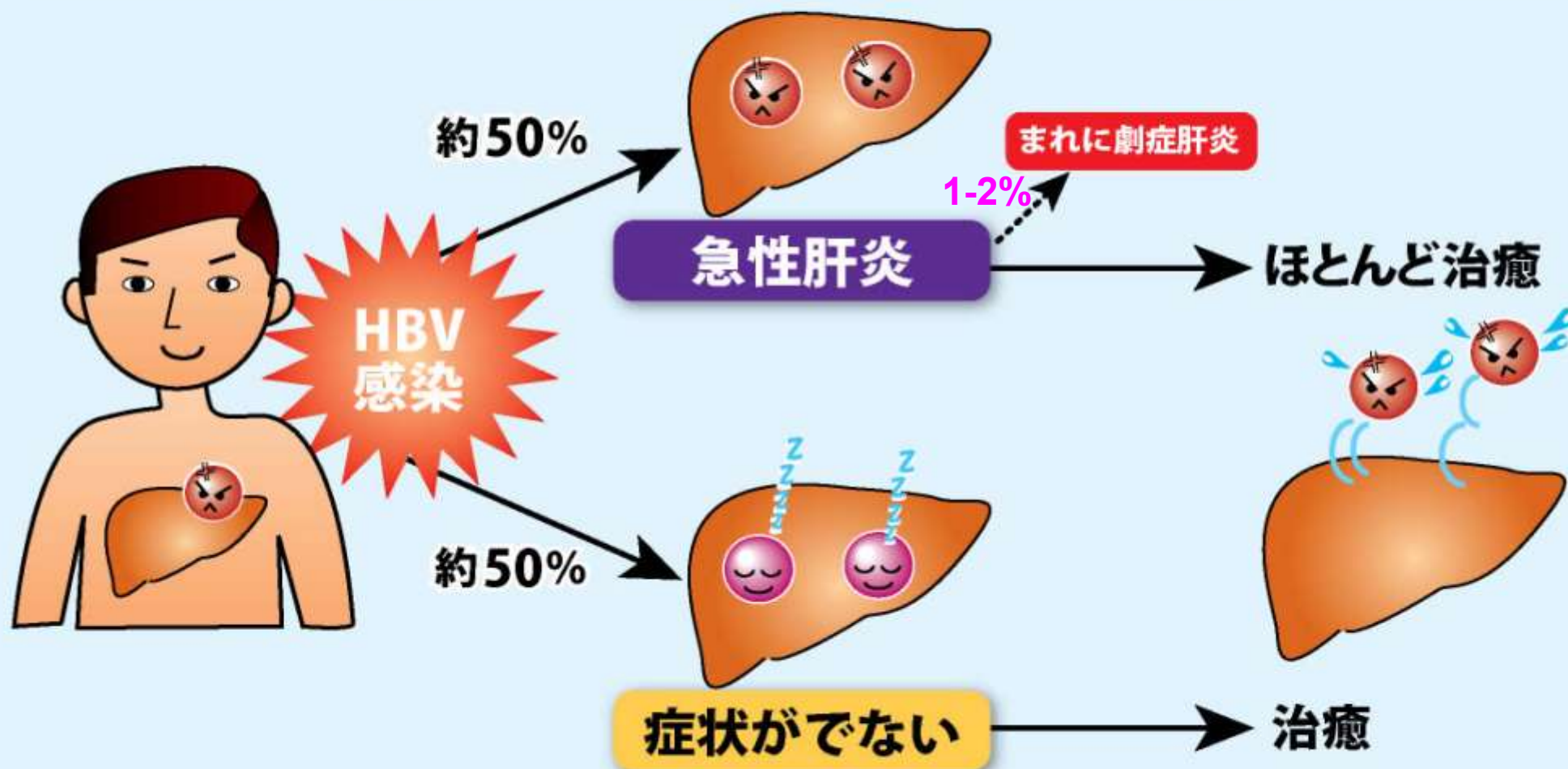
→ 慢性肝炎

→ 肝硬変

→ 肝癌

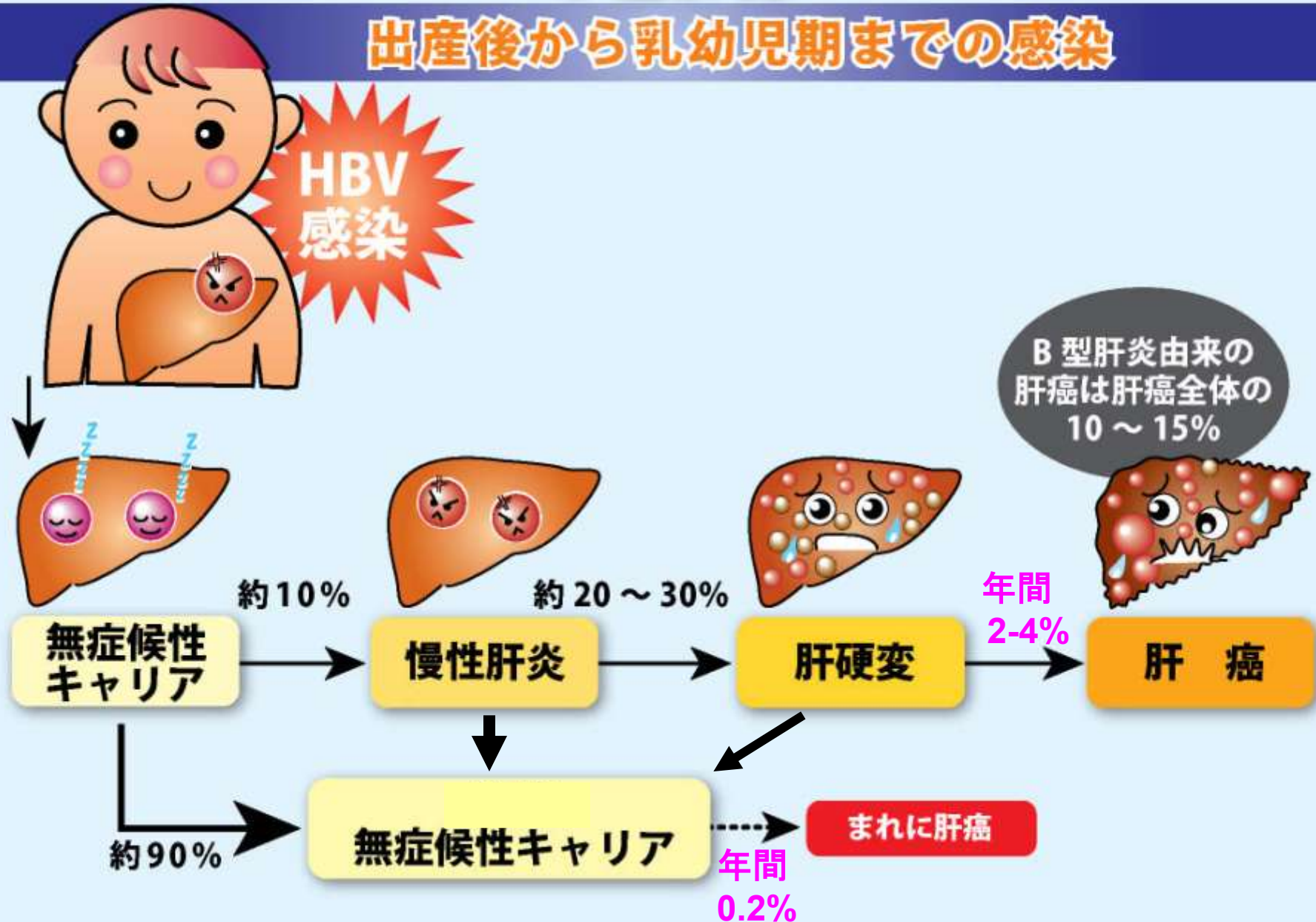
Q2.大人でB型肝炎に感染すると

成人期での感染



Q3. 出生後、乳児期にB型肝炎に感染すると

出産後から乳幼児期までの感染

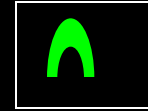


Q4.B型肝炎の診断は？

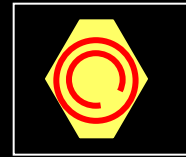
HBs抗原陽性：B型肝炎の診断マーカーである。
血液中にウイルスが存在することを意味する。



HBe抗原陽性：ウイルスの量が多いことを意味する。

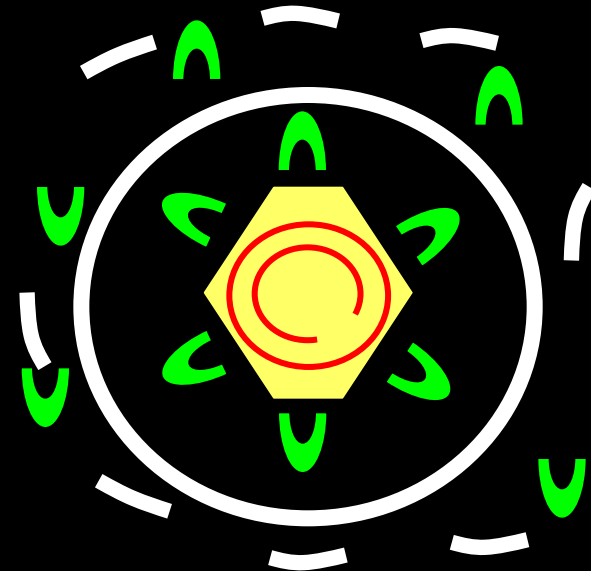


HBV-DNA量：ウイルスの量を正確に示すマーカー。
：病状と関連する。
：肝癌リスクと関連する。



HBs抗原陽性者では、HBV-DNA量の測定が必要。

HBc抗体陽性：HBs抗原陰性かつHBc抗体陽性は
B型肝炎感染の既往を意味する。



Q5.B型肝炎に罹患している人の数は、頻度は？

現在、

B型肝炎に持続感染している人
HBs抗原陽性者数(陽性率)

過去に

B型肝炎に感染するも治った人
HBc抗体陽性者数(陽性率)

日本

130万人/1億2800万人
(1%)

764人/3874人
(20%)

香港

78人/626人
(12%)

152人/244人
(62%)

世界

(WHO報告より)

3億5千万人/67億万人
(5%)

20億人/67億万人
(30%)

B型肝炎感染は、世界的なウイルス感染症である。

Q6.B型肝炎の治療薬とは

1.週2－3回投与のインターフェロン(従来型インターフェロン)

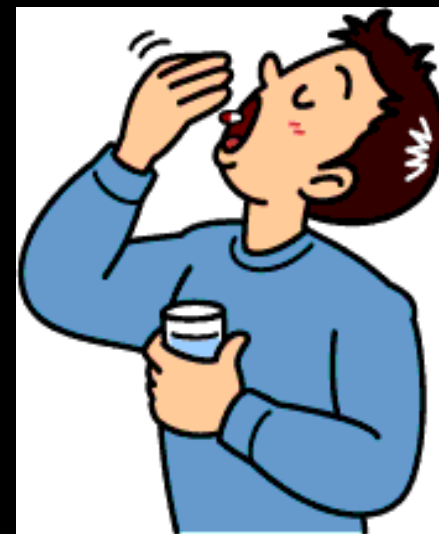
(フェロン1986年から、スミフェロンなど 1988年から)

2.内服の抗ウイルス剤

2-1.ラミブジン (LMV) (ゼフィクス) 2000年11月から

2-2.アデホビル (ADV)(ヘプセラ) 2004年11月から

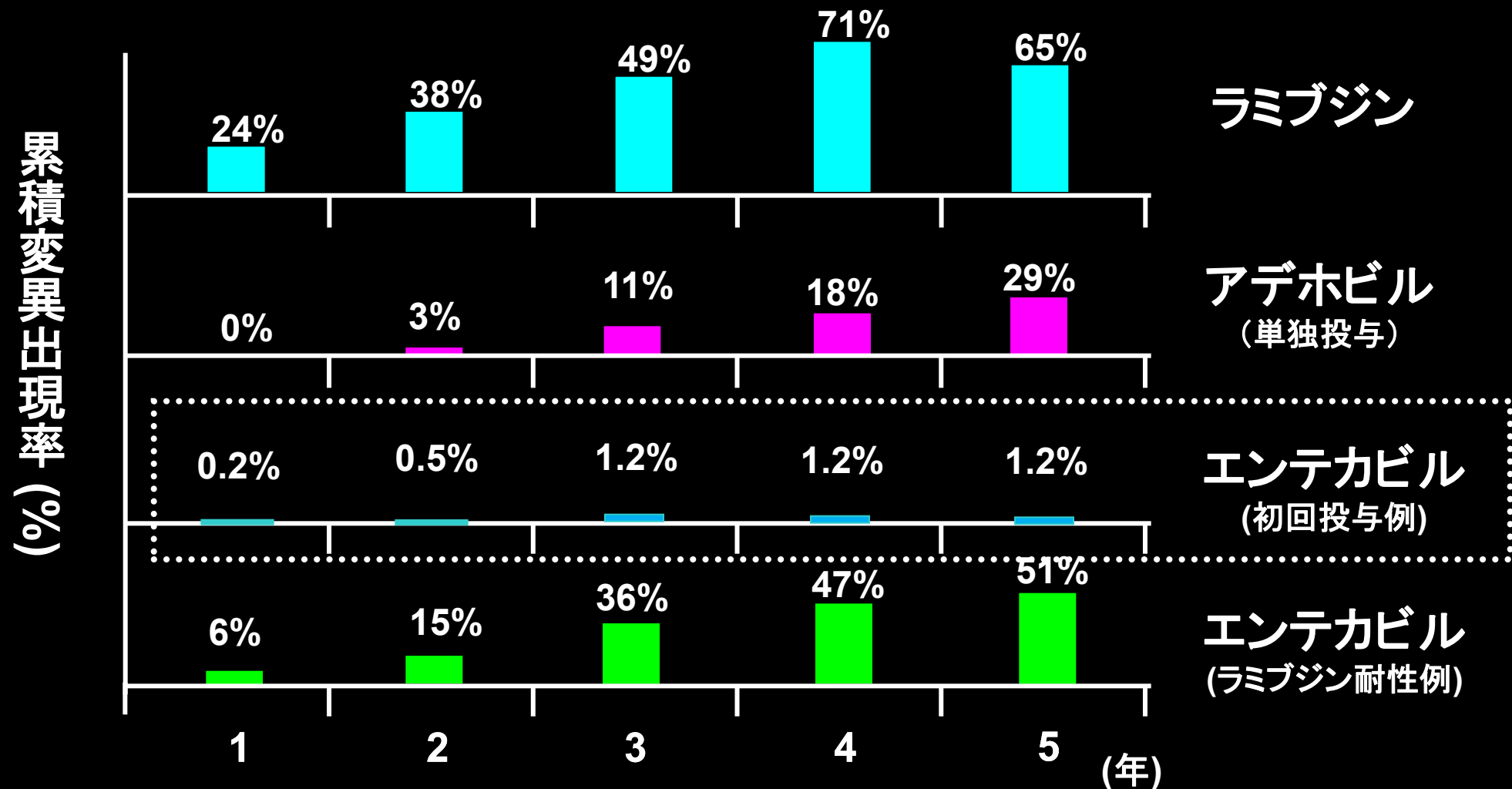
2-3.エンテカビル(ETV)(バラクルード) 2006年9月から



3.週1回投与のインターフェロン(ペグインターフェロン)

ペガシス 2011年9月から

薬剤耐性HBV遺伝子変異の出現頻度



文献1: Chany MG, Doo EC. Antiviral resistance and Hepatitis B therapy Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S174-184.

文献2 Tenney DJ et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology 2009;49:1503-1514)

エンテカビル(バラクルード)投与をおこなった34歳男性例

HBeAg (U/mL)
ALT (IU/L)

エンテカビル 0.5 mg/day

(F3A3)

2007年

Alb値 (g/dl)

HBV-DNA量 (log copies/ml)

3月

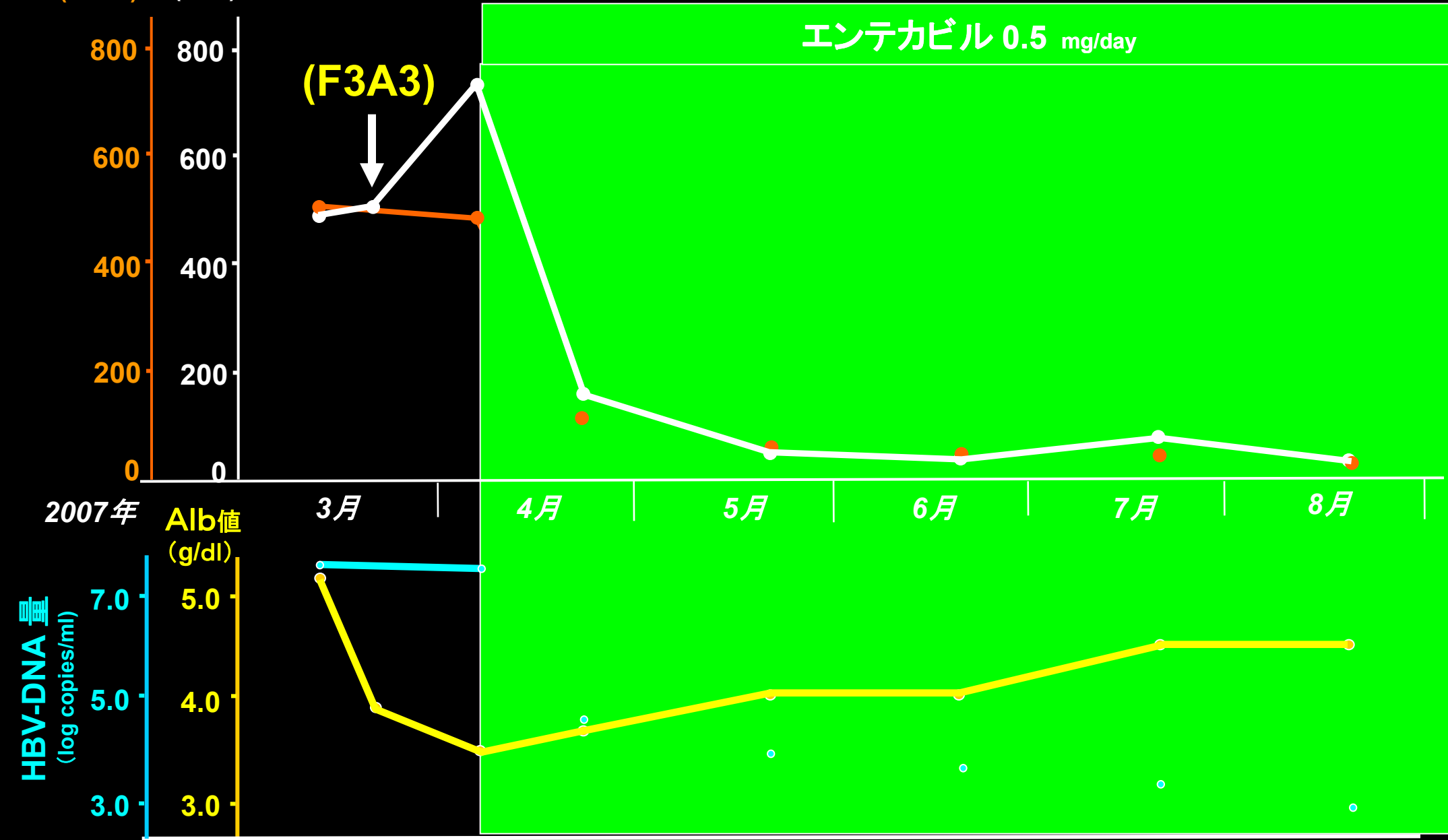
4月

5月

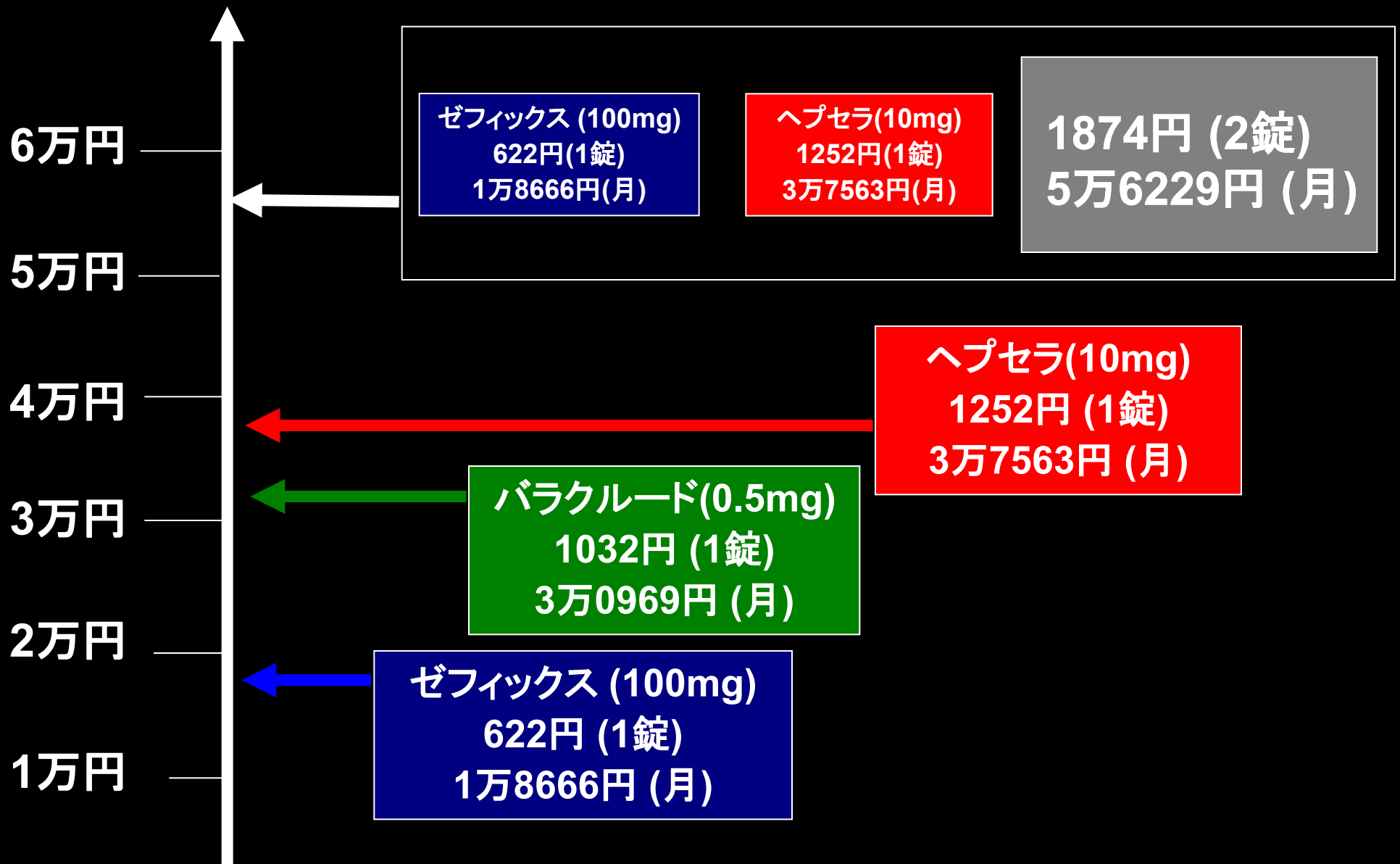
6月

7月

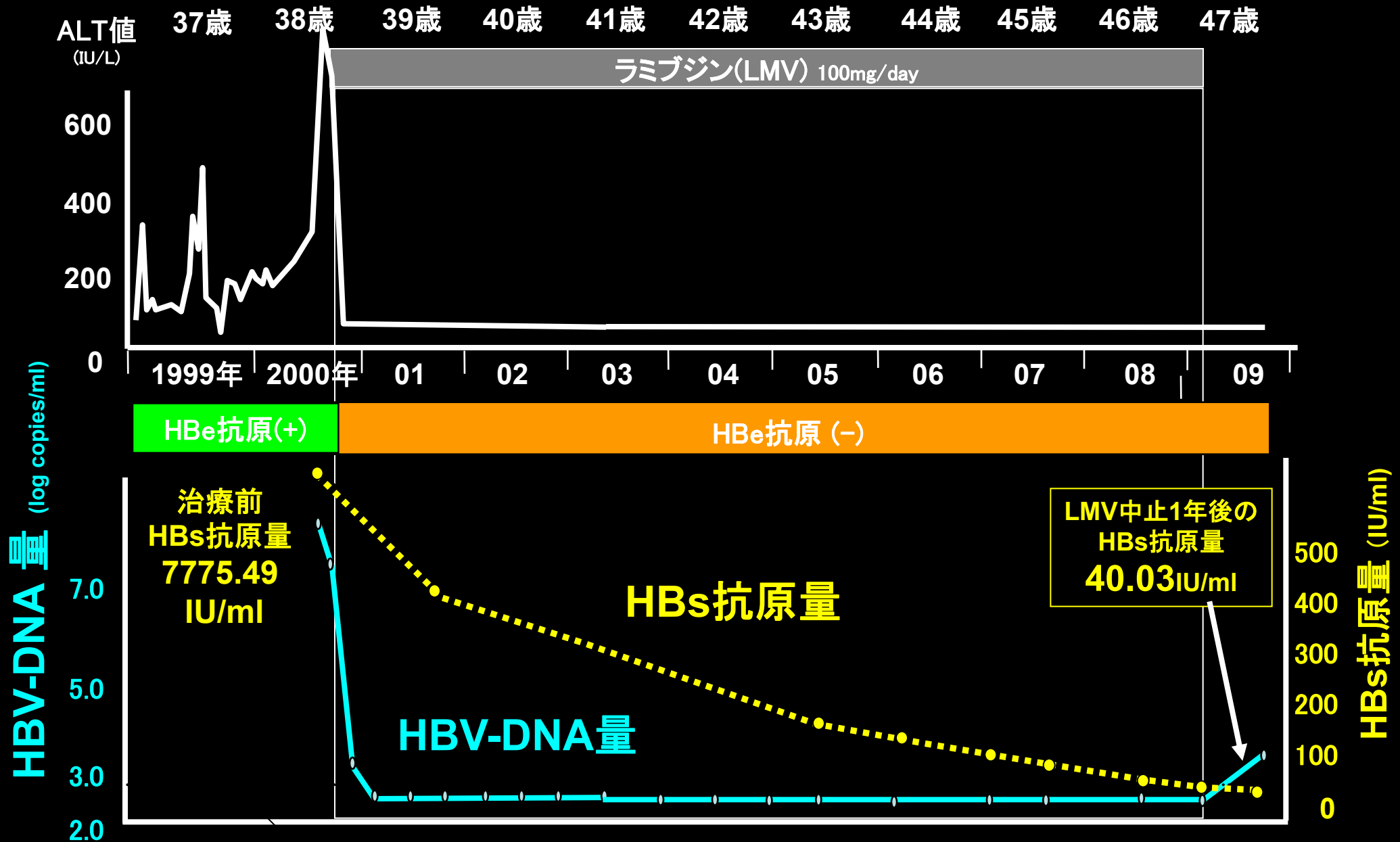
8月



Q7.月あたりの薬剤費はどの程度か？



Q8.薬を中止することは可能か？



Q9.治療方針はどのようにして決めるの？

肝炎の治療について

B型慢性肝炎は、年間約10%の頻度で肝炎が自然治癒する疾患である。
35歳以下の若年、女性では、より治癒しやすい。

インターフェロンは、年間10%の治癒率を20-30%に上昇させる効果がある。

内服の抗ウイルス剤(エンテカビル等)は、

- 1.確実に肝炎を沈静化させ、痛んだ肝臓を回復させる効果がある。
- 2.発癌リスクを低下させる効果がある。
- 3.長期間、服用する必要がある。

肝癌の早期診断について

HBs抗原陽性、HBe抗原陰性、ALT(GPT)値正常の無症候性B型肝炎ウイルスキャリアーでも、1年間で5百人にひとり(0.2%)肝癌が発生する。

肝炎の治癒は肝癌発生ゼロを意味しない。

早期発見の為には最低年1回腹部エコー検査が必要である。

HBs抗原陽性の方は、一度肝疾患専門医療施設を受診し、治療方針を決定することが必要である。

Q10.欧米型B型肝炎とは、

欧米人によくみられるタイプのB型肝炎ウイルスによる日本人のB型肝炎患者が急増している。
このタイプのウイルスは1990年ごろから増え始め、グローバル化に比例して増え続けている。

Hepatology

ORIGINAL ARTICLE

Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B

Yoko Tamada,^{1,2} Hiroshi Yatsuhashi,^{1,2} Naohiko Masaki,³ Makoto Nakamuta,⁴ Eiji Mita,⁵ Tatsuji Komatsu,⁶ Yukio Watanabe,⁷ Toyokichi Muro,⁸ Masaaki Shimada,⁹ Taizo Hijioka,¹⁰ Takeaki Satoh,¹¹ Yutaka Mano,¹² Toshiki Komeda,¹³ Masahiko Takahashi,¹⁴ Hiroshi Kohno,¹⁵ Hajime Ota,¹⁶ Shigeki Hayashi,¹⁷ Yuzo Miyakawa,¹⁸ Seigo Abiru,^{1,2} Hiromi Ishibashi^{1,2}

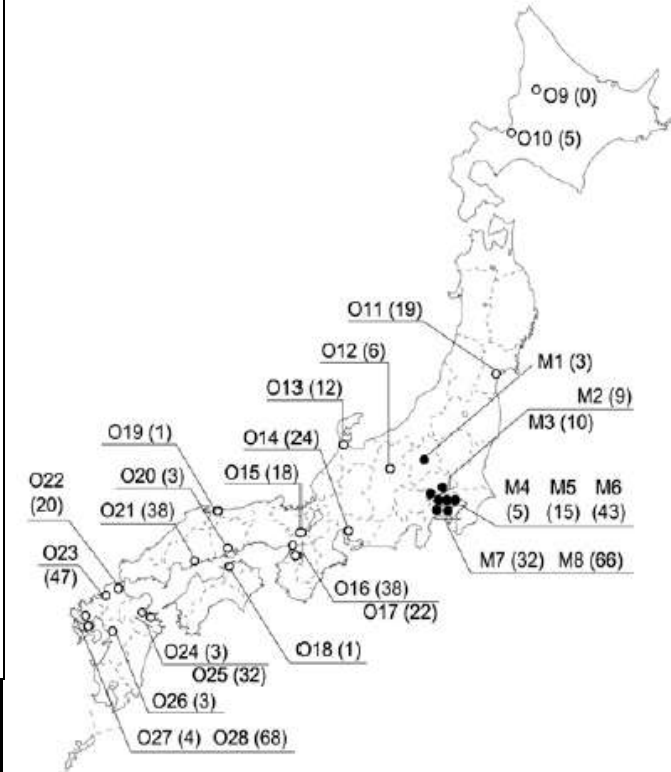
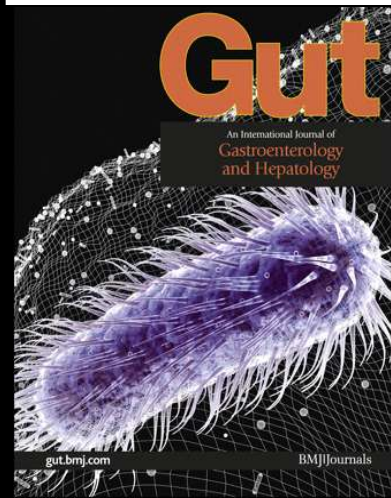
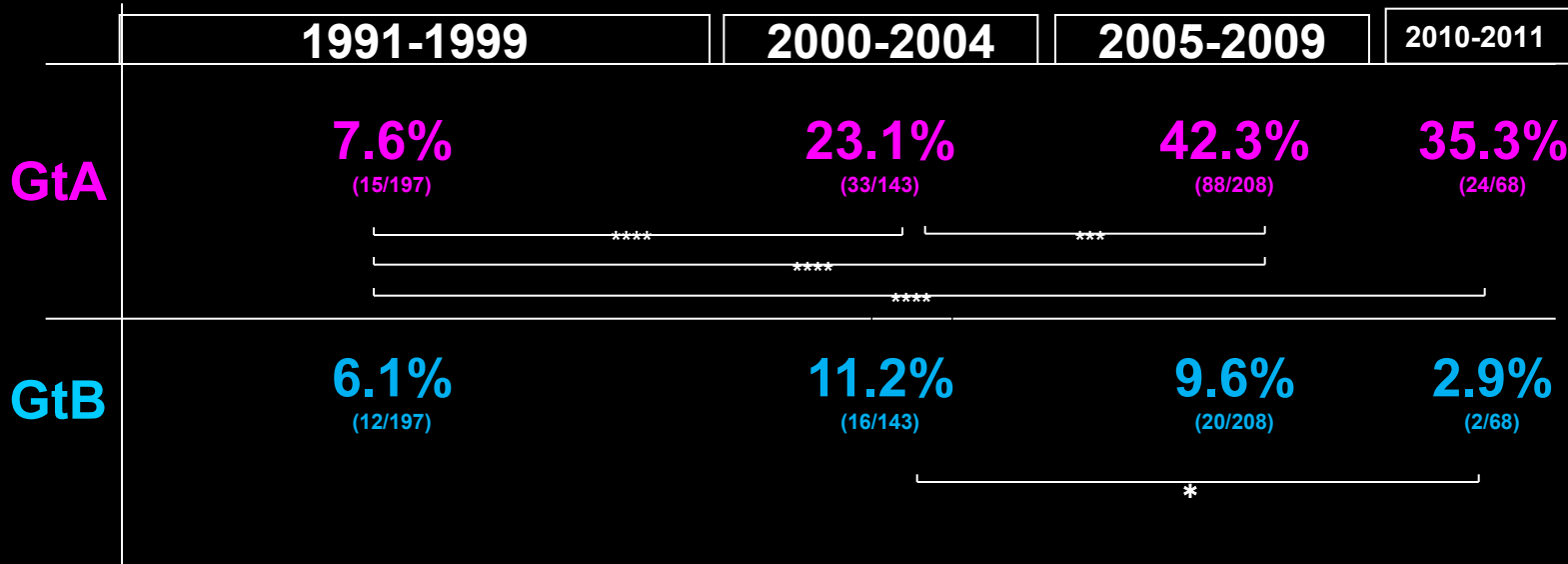
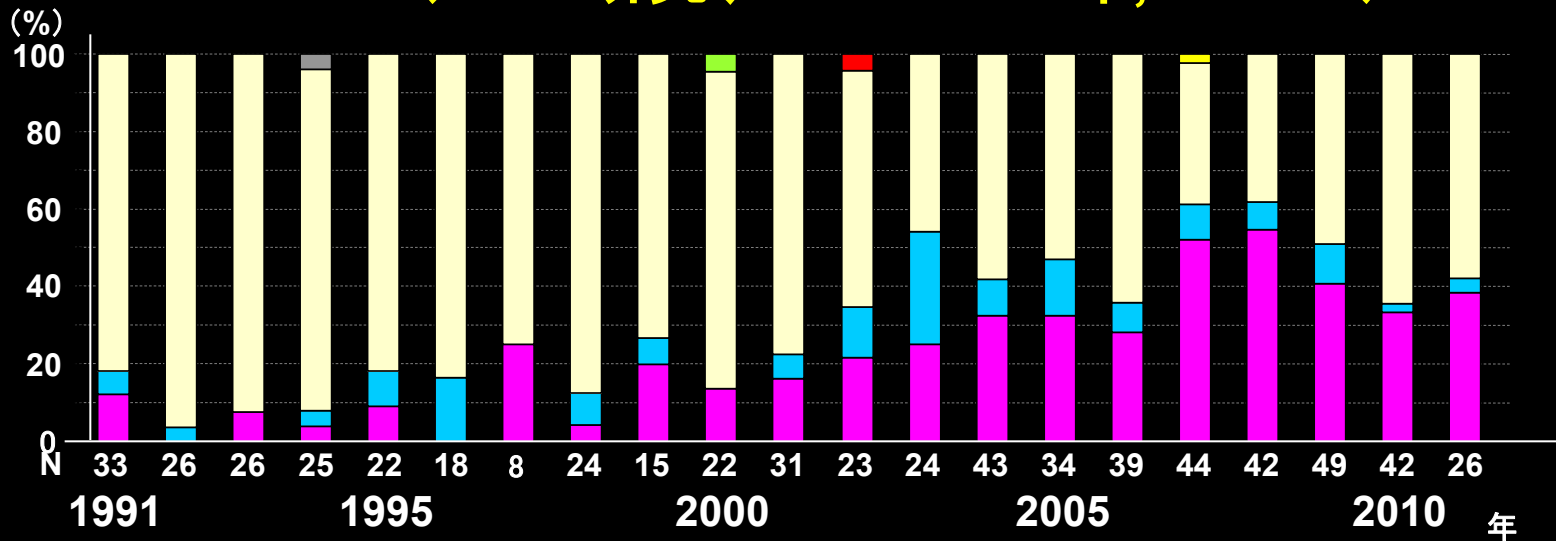


Figure 1 Locations of participating hospitals in Japan. Hospitals in the capital region (M1–M8) are indicated by eight closed circles, and those

2012年、欧米型B型肝炎 ウイルス,都市から地方に拡散



散発性B型急性肝炎 HBV genotypeの頻度と年次推移 (NHO研究、1991-2011年, N=616)

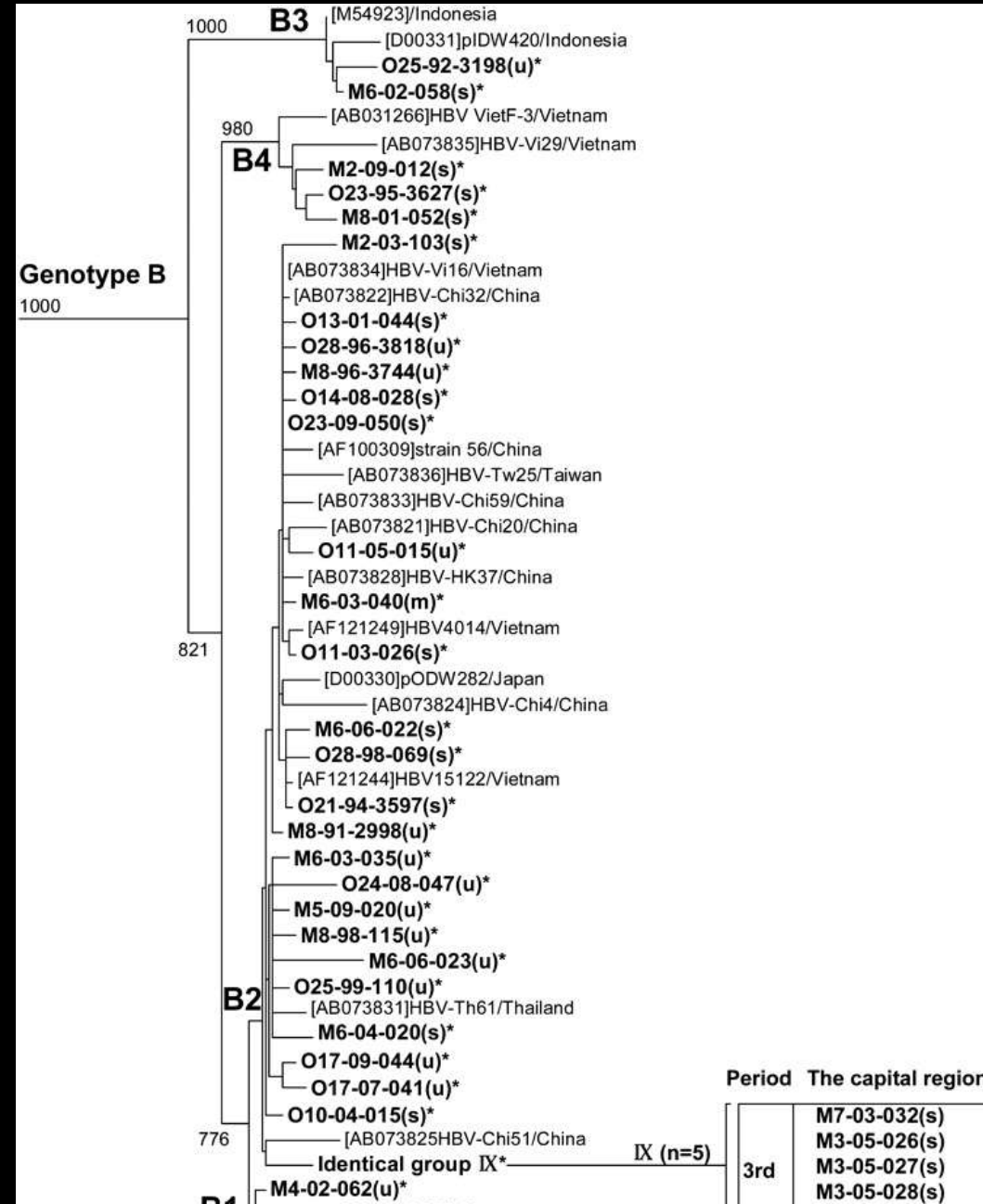


*** p<0.001 **** p<0.0001

Genotype A

O17-06-041(u)* O13-01-043(m)* [AB116077]HBV-USA2126/USA [AJ012207]/Germany M7-07-029(u)* M6-04-022(u)* O28-09-058(u)* [AB116078]HBV-USA712/USA [Z72478]A317/Germany [AY576426]20026B[ac]/South Africa O21-08-042(s)* O28-05-050(s)* O22-93-3459(u)* [AB116080]HBV-TR2/Japan Identical group I * I (n=3) O23-05-045(u)* M7-00-019(u)* M6-04-026(h)* [L13994]/Europe [AY603458]59T/Latvia M8-97-039(u)* II (n=35) Identical group II * [AB116079]HBV-TR1/Japan M7-04-044(h)* M2-00-011(u)* M5-09-019(s)* O28-01-081(s)* III (n=7) Identical group III * O21-91-3144(u)* M5-09-022(s)* O14-07-031(u)* [X02763]/USA M6-06-028(s)* M6-07-018(s)* O11-05-014(u)* O24-08-046(u)* [AY344098]1-All-BR/Brazil Identical group IV * IV (n=2) [FJ904390]C27/Tunisia [X70185]patient A938/Germany [Z35717]hb614/Poland O14-03-041(u)* M6-08-013(h)* M6-07-017(u)* M8-97-040(u)* [AB116081]HB-TR3/Japan Identical group V * V (n=3) M6-06-025(s)* M7-01-050(u)* M8-98-007(u)* M7-93-3383(s)* [AF090839]G2.27246/France O23-08-045(u)* O11-06-020(u)* VI (n=12) Identical group VI * Identical group VII * VII (n=3) O11-09-009(s)* M7-05-031(u)* O10-06-019(s)* [AF090839]G2.27246/France	3rd 2009	O12-08-010(h) O14-09-033(u) O14-09-036(u)
		1st M8-95-3682(s) O14-94-3554(s) 2nd M8-99-100(u) O23-99-032(s) M6-02-056(u) O22-00-055(u) M7-02-052(s) O11-01-042(u) 3rd M6-04-024(h) O23-04-064(u) M6-04-025(h) O28-04-072(s) M7-04-040(s) O28-04-074(u) M3-05-025(s) O10-05-013(s) M6-05-019(h) O17-05-039(s) M6-06-029(s) O23-06-054(u) M5-07-019(h) O17-07-043(s) M5-07-020(s) O11-08-007(s) M5-07-021(h) O14-08-027(s) M5-07-024(h) M2-08-011(s) M6-08-012(h) M7-08-025(s) 2009 M2-09-013(u) O19-09-045(s) M6-09-017(u) M3-09-025(s) M8-09-027(u)
3rd 2009	2nd 3rd	M6-02-055(h) M6-02-059(h) M6-03-037(s) M6-05-022(h) M5-07-023(s) M5-08-016(h) M6-08-015(u)
		3rd 2009 M5-09-021(u) O17-08-040(u)
3rd 2009	3rd 2009	M6-03-036(s) O17-04-049(u) M6-08-014(h)
		2nd 3rd M1-07-014(h) O16-99-093(u) M6-07-015(h) O14-05-035(h) M7-07-028(s) O20-05-040(s) O14-07-032(h) O15-07-033(s)

Genotype B



Q11、 de novo B型肝炎とは？

以前は、HBs抗原が消失しHBs抗体やHBc抗体が出現すると、B型肝炎は治癒したものと思われていた。しかし、肝移植例でのHBV感染事例の報告などから、ウイルスは血中から排除されても肝臓内に存在し続けていることが証明された。そのような症例に免疫抑制剤や抗癌剤などを投与すると潜んでいるウイルスが増殖し始め、肝炎を引き起こすことが問題となっている。

免疫抑制剤や抗がん剤などを使用する際はHBs抗原だけでなく、HBs抗体やHBc抗体を測定し、ウイルスマーカーやウイルス量を定期的に追っていくことが重要である。ウイルスの増殖が確認された場合は、抗ウイルス剤の併用が必要となる。

de novo は、ラテン語で「新たに」「再び」を意味する言葉。

リツキシマブによるB型肝炎ウイルスの再活性化について

B細胞リンパ腫の治療に用いられているリツキシマブ(CD20抗体)は2003年に認可され、よい治療成績を上げている。副作用のひとつにB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、注意が必要である(Sera T, et al. Intern Med 45:721-724, 2006)。

B型のキャリアーである場合、リツキシマブ投与時には抗ウイルス剤を併用することが推奨されている。また、HBs抗体が陽性であってもウイルスが再活性化することがあり、治療中のモニタリング、抗ウイルス剤の併用の適応について考慮する必要がある。

B型肝炎 免疫抑制薬に注意を

2011年NHK 9月8日

B型肝炎ウイルスに感染したことがある人が、血液のがんなどの治療で免疫を抑える作用のある薬を使ったところ、劇症肝炎を起こして死亡するケースが相次いでいたことが、厚生労働省の研究班の調査で分かりました。専門家は、こうした薬を使う場合は、ウイルスの検査を徹底するよう呼びかけています。

厚生労働省の研究班が行っている劇症肝炎の実態調査で、B型肝炎ウイルスに感染したことがある人が**悪性リンパ腫や白血病、それに乳がん**などの治療をきっかけに劇症肝炎を引き起こし、死亡したケースは、おととしまでの**6年間で少なくとも17人**に上がることが分かりました。このため研究班では、全国のおよそ100施設で、**B型肝炎に感染したことがあり、がんなどの治療をしている患者180人の協力を得て血液を分析しました。その結果、4.3%に当たる7人でウイルスが活性化**していたということです。死亡が分かった患者や、ウイルスが活性化していた患者は、いずれも免疫を抑える作用のある治療薬を使っていたということで、研究班では、体内に潜んでいたウイルスの遺伝子が治療をきっかけに活性化し、劇症肝炎を引き起こしたとみています。

研究班の代表を務める埼玉医科大学の持田智教授は「**がんやリウマチなどの治療で、こうした免疫を抑えるタイプの薬を使う場合は、B型肝炎のウイルスの検査を徹底してほしい**」と話しています。

がん患者、リウマチ患者、炎症性腸疾患患者に免疫抑制剤を用いる前の測定結果が、下記のA-Dの場合に、HBVの再活性化がおきる可能性があるのは？

B,C,Dである。

	A	B	C	D
HBs抗原	(-)	(+)	(-)	(-)
HBs抗体	(-)	(-)	(-)	(+)
HBc抗体	(-)	(+)	(+)	(+)

Q12、B型肝炎関連肝癌の特徴とは？

症例 40歳代 男性

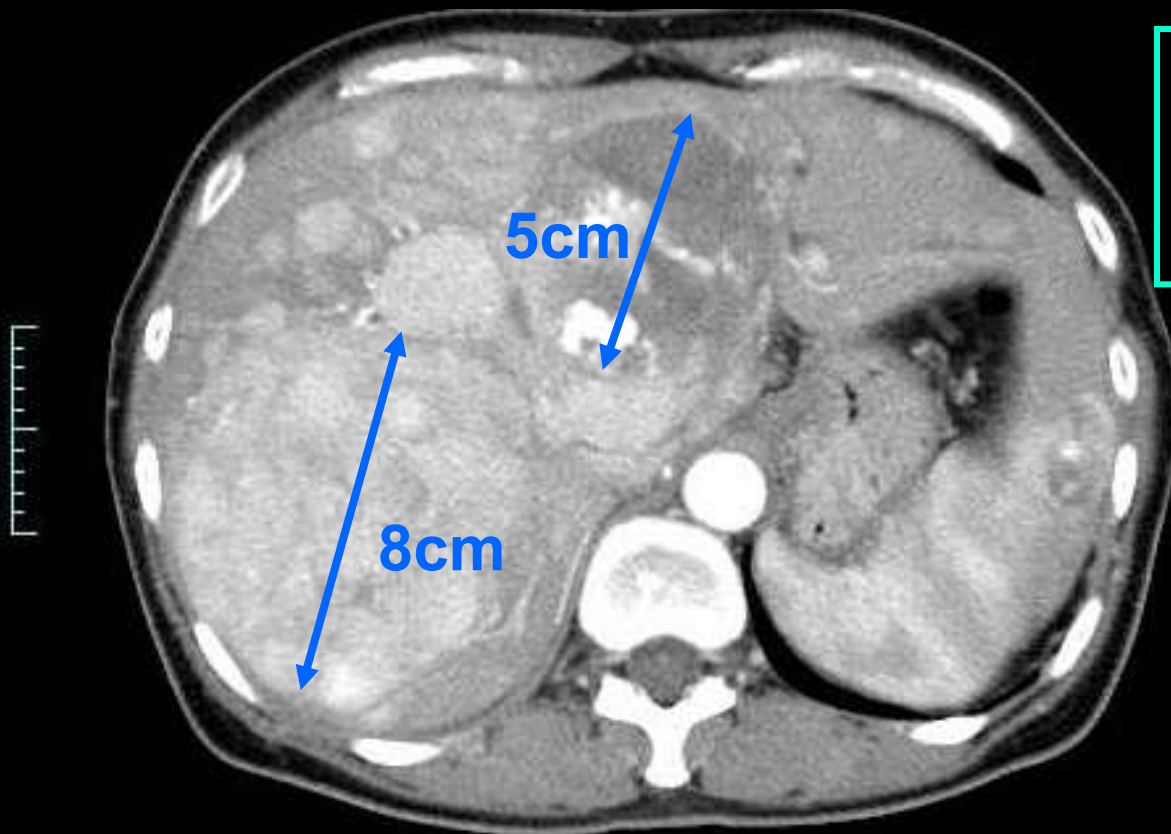
家族歴：兄がHBV肝癌で死亡。

現病歴：200X年4月 AST:39 IU/L ALT:25 IU/L HBeAg:29.2(+) HBeAb:11.1(+)

HBV-DNA:6.3 log copy/ml

近医でHealthy HBVキャリアと診断されるも、その後画像検査はおこなわれず。

200X+4年10月 体重減少、食指不振にて近医受診。エコーにて肝腫瘍指摘



HBV-DNA:6.3 log copies/ml

PIVKA-II: 20279 mAU/ml

AFP:26 ng/ml L3分画:66%



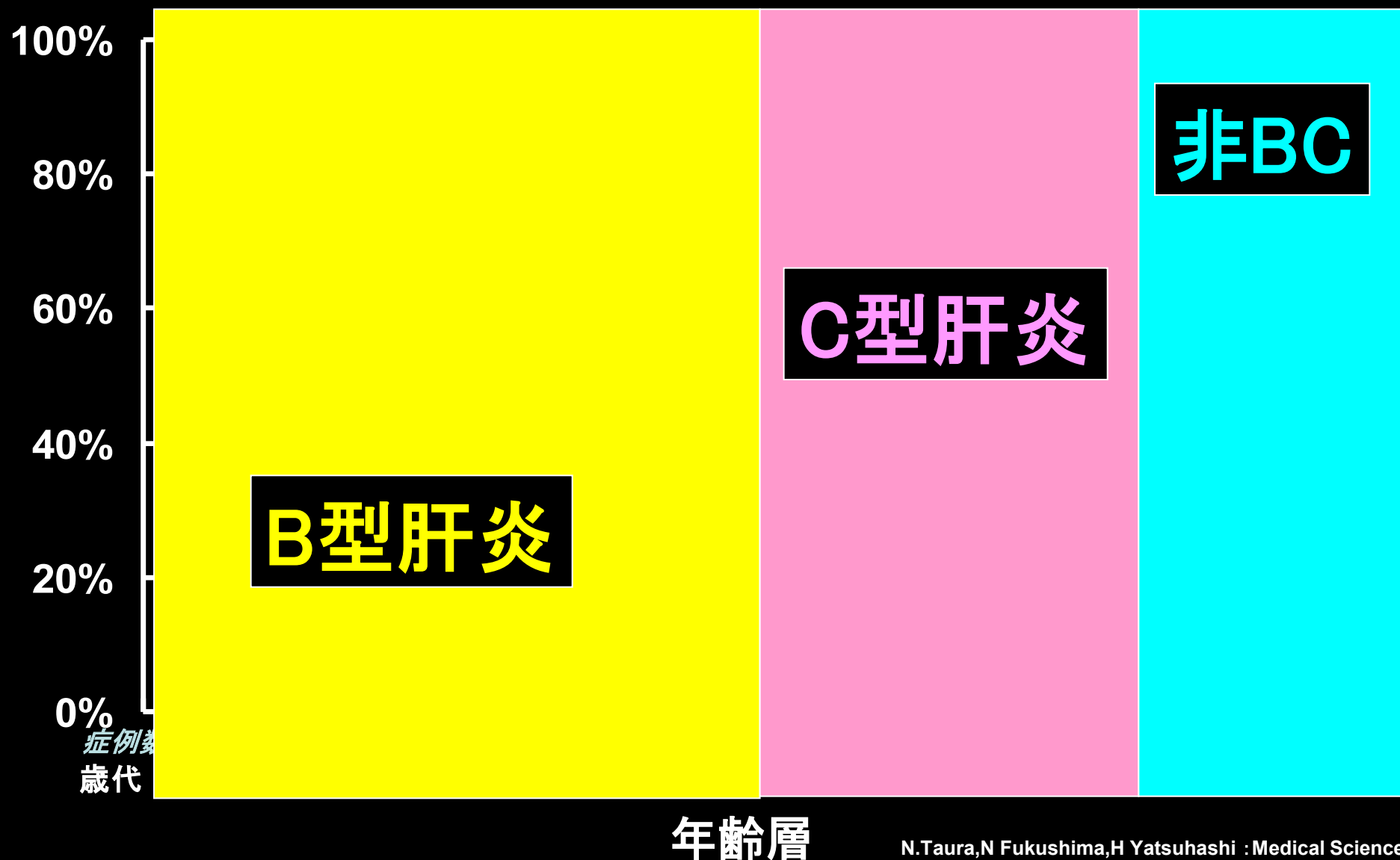
HCCの進行による消化管出血

肝不全により8か月で死亡

年齢層別ウイルス起因別肝癌の頻度

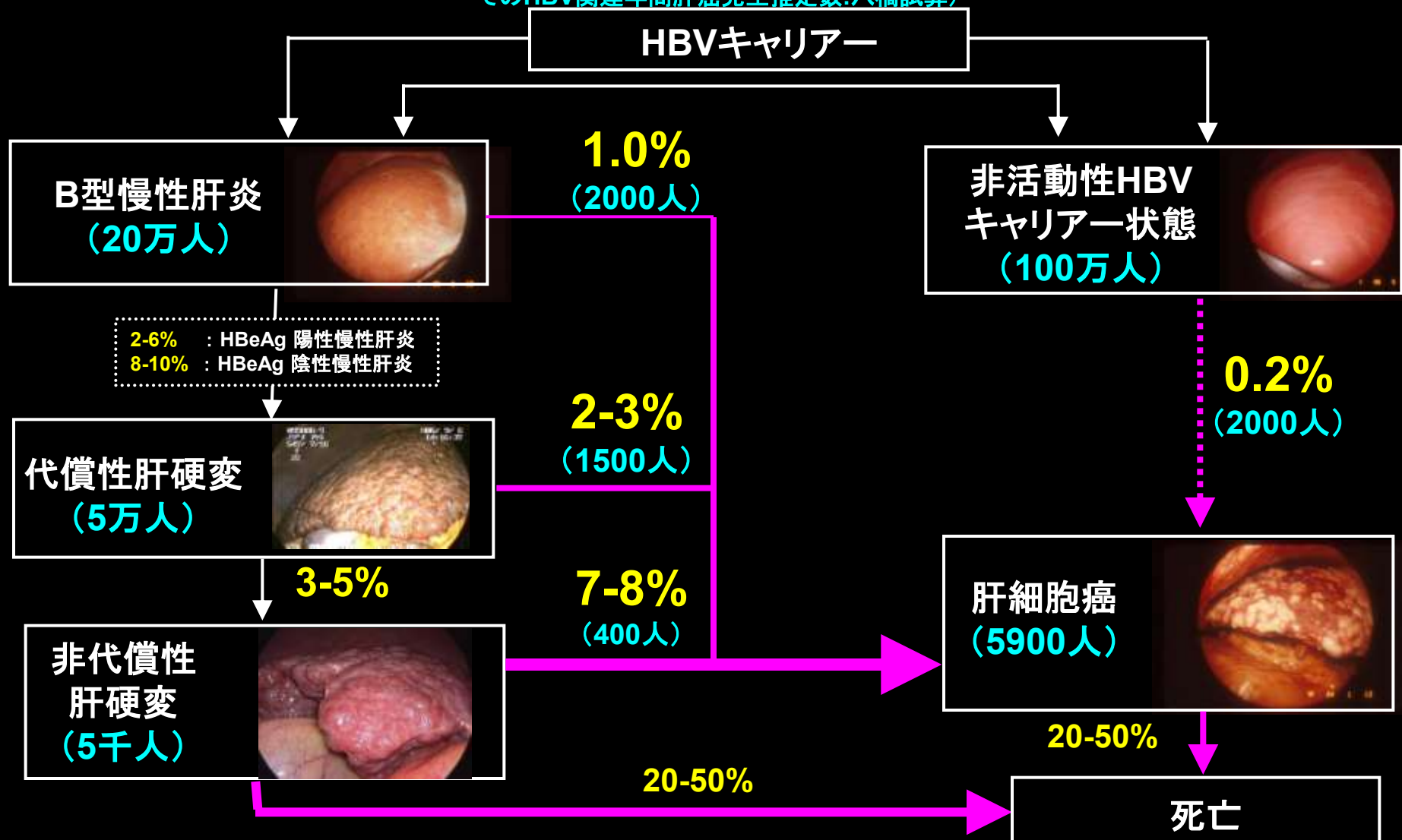
九州肝癌研究会18施設1996～2008年男性肝癌7257例

- B型とC型重複感染
- 非B非C
- C型肝炎
- B型肝炎



HBVキャリアーでの年間肝病変進展率の推定

(日本の非活動性HBVキャリア-100万人、慢性肝炎20万人、代償性肝硬変5万人、非代償性肝硬変5千人でのHBV関連年間肝癌発生推定数:八橋試算)



R.E.V.E.A.L.-HBV Cohort Study

Table 4. Cumulative Incidence of Hepatocellular Carcinoma by HBV DNA Level at Study Entry

HBVDNA量がHBV発ガンを規定する。

Level of HBV DNA, copies/mL	Cumulative Incidence of Hepatocellular Carcinoma (N = 3653)*	Seronegative for Hepatitis B e Antigen, %		
		Only (n = 3088)	Normal ALT Level (n = 2966)	Normal ALT Level and No Liver Cirrhosis (n = 2925)
<300 (Undetectable)	1.30	1.20	0.98	0.74
300-9999	1.37	1.21	1.25	0.89
10 000-99 999	3.57	3.68	3.42	3.15
100 000-999 999	12.17	9.54	8.55	7.96
≥1 million	14.89	17.88	19.51	13.50

4.0
log cp/mL
未満

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus.

*At the end of the 13th year of follow-up.

HBVキャリアーの肝癌進展リスクを計算する- genotype C

R.E.V.E.A.L.-HBV Cohort Study

リスク因子		リスク スコア	例	リスク因子		リスク スコア
性差	女性	0	男性	ALT 値 (U/L)	< 15	0
	男性	2			15-44	1
			≥ 45		1	
年齢	30-34	0	51歳	HBe抗原 陽性	6	
	35-39	1			HBe抗原 陰性	
	40-44	2		<300 (Undetectable)		0
	45-49	3		4.0 log未満		1
	50-54	4		4.0 log 以上-5.0 log未満		4
	55-59	5		5.0 log 以上-6.0 log未満		7
	60-64	6		6.0 log 以上-	7	
肝癌の家族歴	いいえ	0	肝癌 家族歴 なし	HBV DNA量 (copies/mL)		
	はい	2				
飲酒の習慣	いいえ	0	飲酒歴 あり			
	はい	2		合計	16	

R.E.V.E.A.L.-HBV Cohort Study

男性 51歳 肝癌家族歴なし

飲酒歴あり ALT46 U/L

HBe抗原陰性 HBVDNA量5.1Log

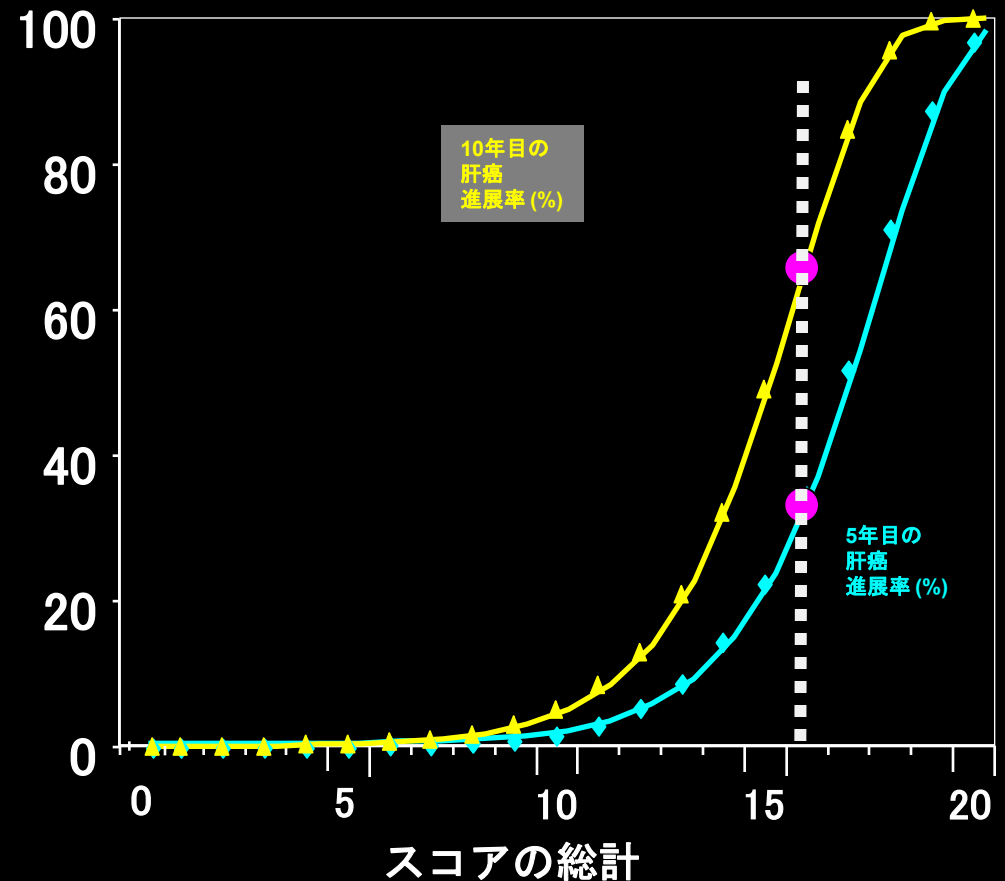
肝癌進展リスクスコアは

16点

(%)

スコアの総計 5年目のリスク, % 10年目のリスク %

8	0.64	1.79
9	1.09	3.02
10	1.85	5.09
11	3.13	8.51
12	5.27	14.05
13	8.81	22.72
14	14.52	35.51
15	23.44	52.62
16	36.54	71.96
17	53.89	88.52
18	73.23	97.49
19	89.39	99.81
20	97.81	100.00



HBV-DNA量と発癌

50歳以上のB型慢性肝炎患者では
HBV-DNA量は、肝癌発生リスクと関連する

- 1.男性
- 2.50歳以上
- 3.HBs抗原陽性でHBVDNA量 5.0 log以上
- 4.お酒を毎日飲む

この4つの条件が揃うと
10年以内の肝癌発生率は70%

HBV-DNA量と発癌

HBV-DNA量が低い例は癌ができにくい

1.男性

2.50歳以上

3.HBs抗原陽性だがHBVDNA量は検出されない

4.お酒を飲まない

この4つの条件の場合

10年以内の肝癌発生率1%



抗ウイルス剤を長期間服用する目的は、HBVDNA量を低下させて癌ができにくい体にするのである。

Q13、ウイルス遺伝子変異と急性肝炎の劇症化

HBV感染に関する主な出来事

- 1964.昭和39. オーストラリア抗原発見
- 1973.昭和48. 供血者HBs抗原スクリーニング開始
- 1974.昭和49. 東大第二外科講師HBV劇症肝炎で死亡
- 1985.昭和60. HBワクチン市販化
- 1986.昭和61. HBV母子感染予防対策開始
- 1987.昭和62. 三重大学医学部医師2名死亡
- 1988.昭和63. 国立病院職員公費HBワクチン接種開始
- 1989.平成 1. 供血者HBc抗体スクリーニング開始

針刺し事故後感染成立率

HBV (e抗原陽性)	33 %
HCV	3 % 以下
HIV	0.5 % 以下

急性肝炎の死亡率

国立病院急性肝炎共同研究班報告

HAV	2 / 659	(0.3%)
HBV	4 / 227	(1.8%)
HCV	1 / 84	(1.2%)
Non-ABC	4 / 250	(1.6%)

1374

X Gene

1835

Precore Region**C Gene**

1814

1901

2449

DR2 (1590- 1600)**DR1** (1824- 1834)**Basic Core Promoter**

1742

1849

1762 1764

1783/1784

Wild-type	* * *	TTAA AGG TCCTTT	* * *
Mutant	* * *	- - - T - A - - -	* * *

PreC mRNA*Transcription***Precore mRNA***Translation***HBeAg Precursor***Processing***HBeAg**

		1896	C-start
Wild-type	ATG* * * *	TGGGGC	ATG *
Mutant	- - - * * * *	- A - - -	- - - *
		Stop	

B型急性肝炎の劇症，重症化とHBV遺伝子PreC, CP変異出現率(%)

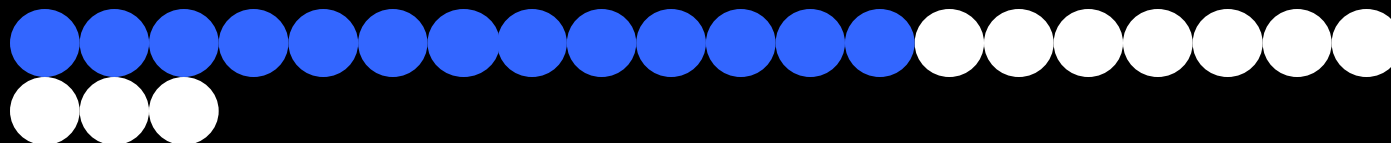
(信州大学第二内科、久留米大学第二内科、宮崎大学第二内科、国立大阪医療センター、国立長崎医療センター)

1980-1996年 (n=133)

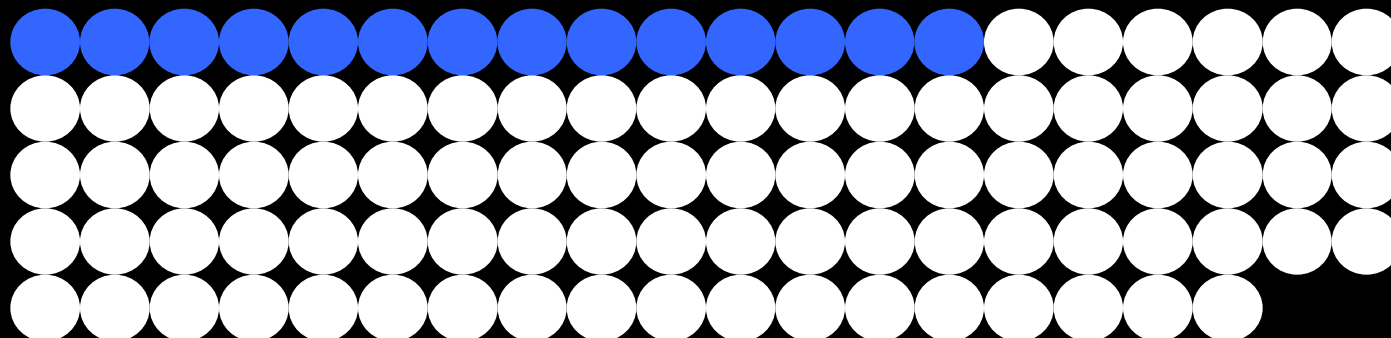
劇症肝炎 (12 / 12 : 100%)



重症肝炎 (13 / 23 : 57%)



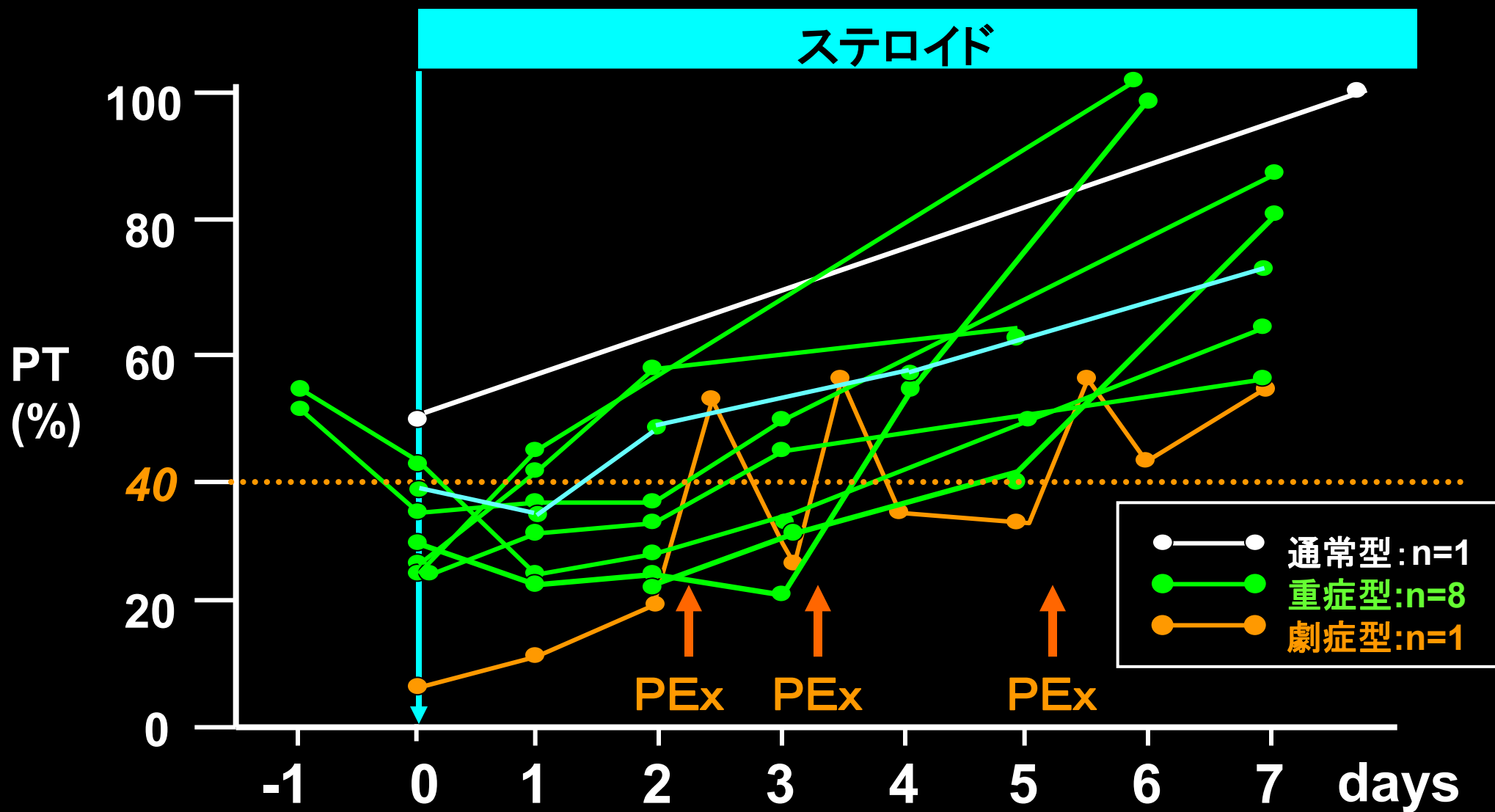
通常型肝炎 (14 / 98 : 14%)



1980-1996年
5施設の成績

劇症化、重症化の確率は、変異(+)例では**64%**(25/39)、
変異(-)例では**11%**(10/84)で、**5.8倍**高い

B型急性肝炎重症例に対するステロイド投与後のPT(%)値の推移



Q14、感染予防法とは？

針刺し事故後の対応

刺入部を直ちに、数分間（止血するまで）洗浄する。

上司に報告する。

患者の感染状態を確認する。

（ HBsAg、HBeAg、HCV抗体、肝機能 ）

自分のHBs抗体の有無を確認する。

カルテに針刺し事故の記録をする。

患者、自分の採血を行い、保存する。

事故後 6 ヶ月間は経過を観察する。

B型肝炎感染の予防方法

HBIG (human anti-**HBs** Immuno**G**lobulin

:抗HBs人免疫グロブリン)

ヒト血液中の**HBs 抗体**を製剤化したもの。

即効性があるも、効果持続は、約3月間。

HBワクチン

HBs抗原を遺伝子工学的に生産し製剤化したもの。

通常0.1.6月目の3回投与後、感染予防効果出現する。

平均5年間は、HBs 抗体陽性持続。

HBs 抗体陰性化した場合でも、

1回の追加ワクチンで良好な反応が得られる。

即効性はないも、

感染予防効果は15年間以上持続すると報告されている。

B型肝炎感染予防の実際

針刺し事故の場合

1:被感染者がHBワクチン未接種の場合

HBIG を早急に投与。

HBワクチンを、1週目, 1ヶ月目, 6ヶ月目
の3回投与する。

2:被感染者がHBワクチン接種の既往がある場合

処置不要