

平成25年度相談員向け研修会
2014.3.7

B型肝炎の最新情報

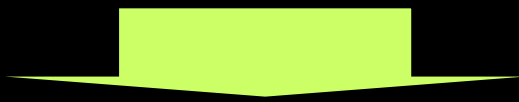
虎の門病院 肝疾患相談センター
鈴木義之

B型肝炎に関するよくある疑問?不安?

- 検診でB型肝炎と言われたけれど何の症状もないがどうしたらいいの?
- B型肝炎は放っておいたらどうなるの?
- B型肝炎のマーカーは複雑でよくわからないけど何を調べたらよいの?
- B型肝炎になったらみんな肝臓癌になるの?
- 肝生検を勧められたけれどどうしてもしなくてはならないの?
- 家族に感染させるかもしれないと言われたけれどどうしたらよいの?
- 治療を勧められたけれどインターフェロンと核酸アナログのどちらがよいの?
- 治療にはかなりの費用がかかると聞いたけれど...
- 日常生活ではいけないこと、しなければいけないことはあるの?

B型慢性肝炎の治療の目標

1. HBe抗原の陰性化の持続
2. ALT値の正常化の持続
3. HBV DNA量 4 Log 以下、できれば陰性化の持続

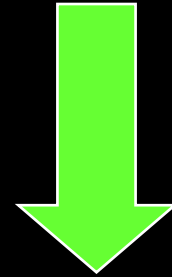
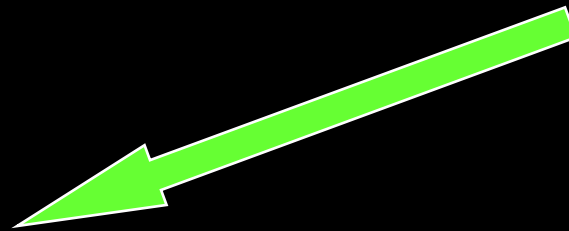


肝病変の進行を抑制し、肝癌の発生を抑える

最終目標: HBs抗原の陰性化

B型肝炎治療の考え方

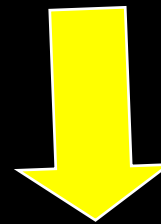
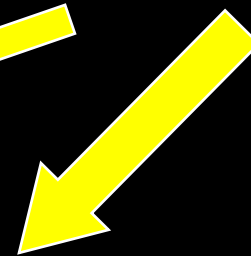
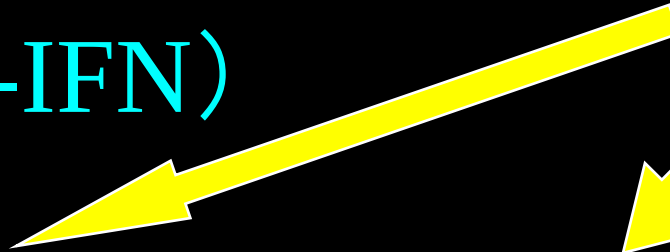
免疫賦活療法か？ 抗ウイルス療法か？



インターフェロンか？

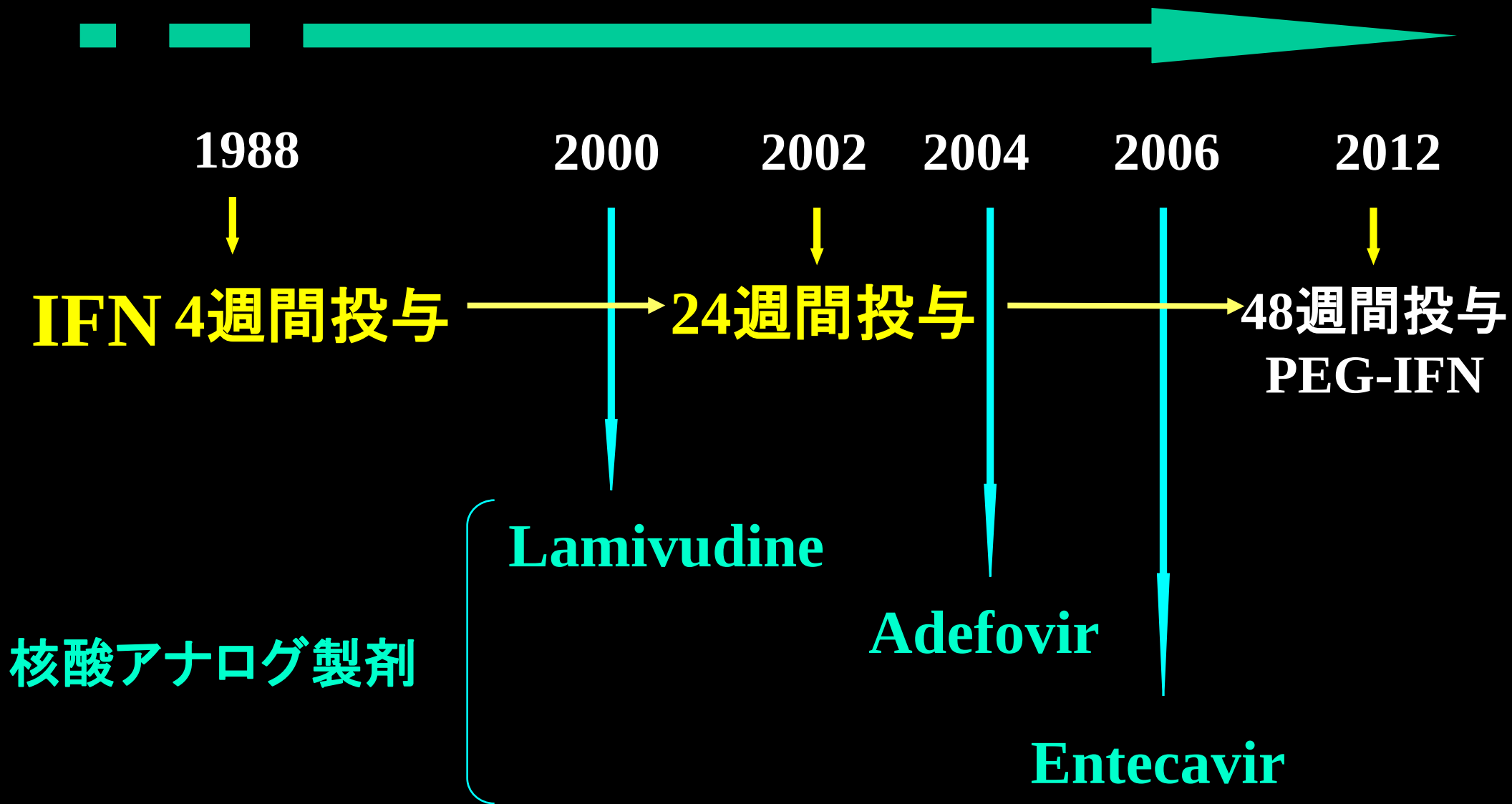
核酸アナログか？

(IFN α 、PEG-IFN)



(lamivudine、adefovir、entecavir)

B型慢性肝炎の治療法



本日の内容

- ・B型肝炎の基礎知識
- ・インターフェロンの治療成績
- ・B型慢性肝炎の治療戦略
- ・発癌抑制効果

B型肝炎の基礎知識

検診でB型肝炎と言われたけれど何の症状もないが
どうしたらいいの？

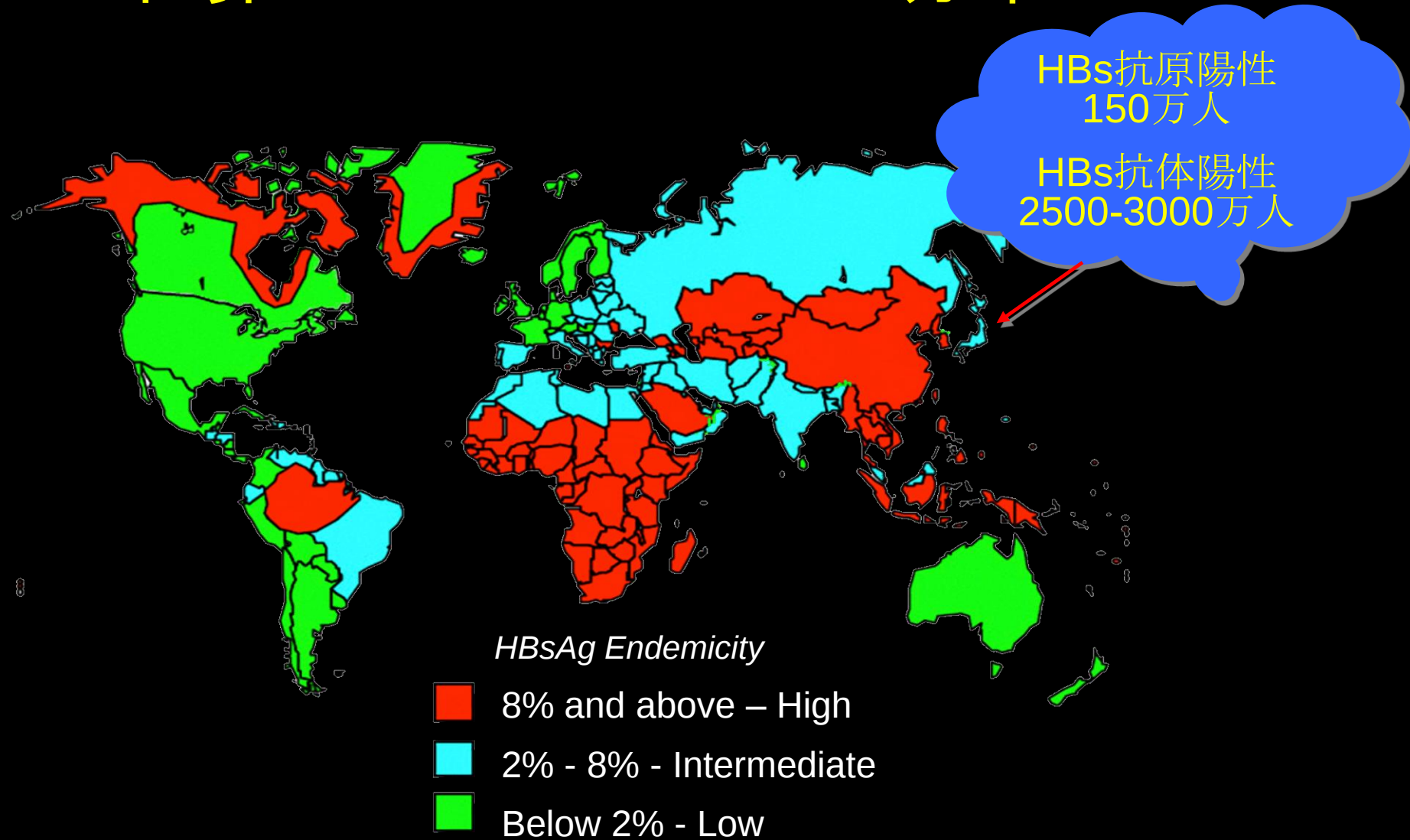
B型肝炎は放っておいたらどうなるの？

B型肝炎のマーカーは複雑でよくわからないけど
何を調べたらよいの？

B型肝炎になったらみんな肝臓癌になるの？

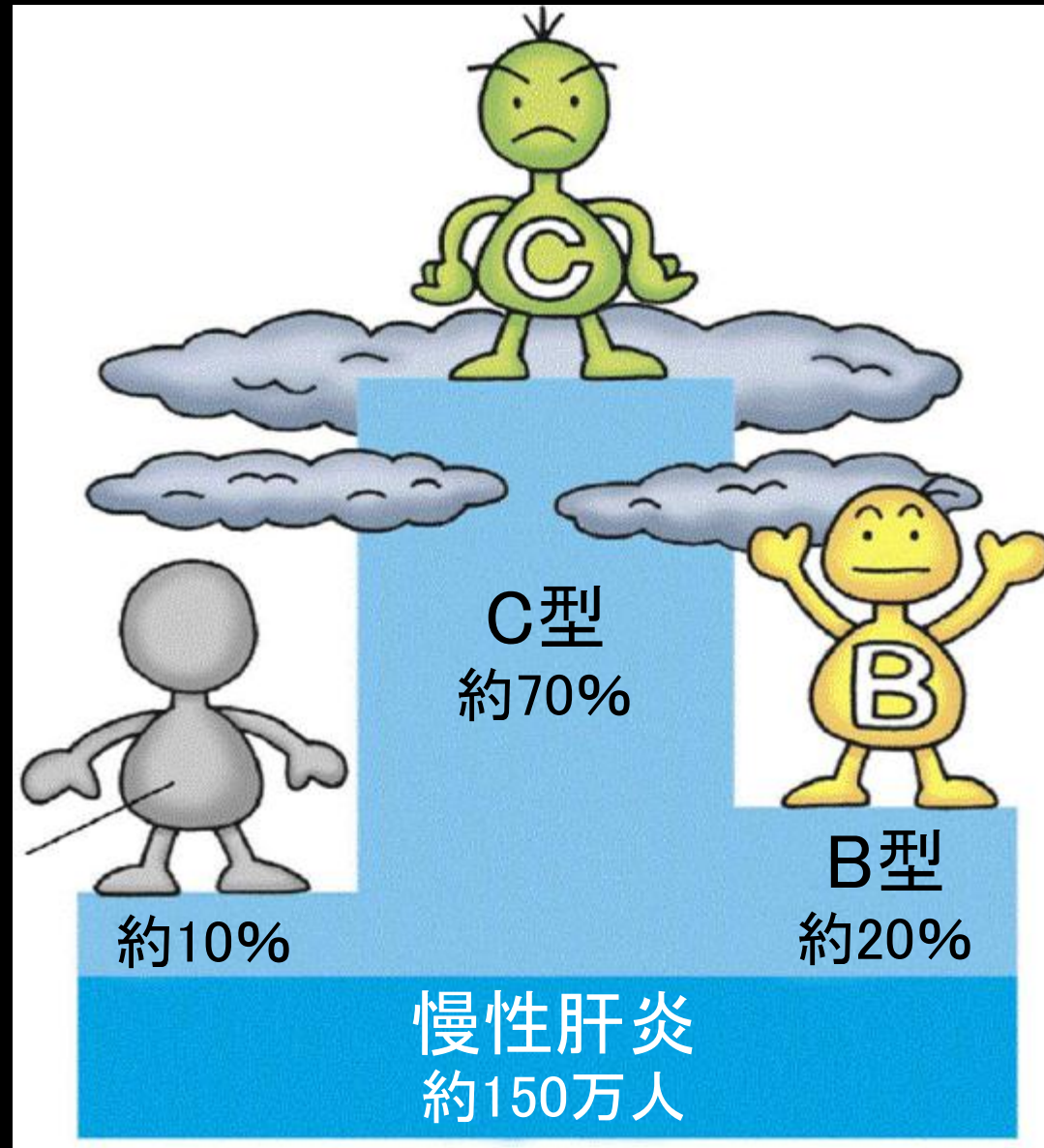
肝生検を勧められたけれどどうしてもしなければ
ならないの？

世界でのHBV carriers の分布



From: World Health Organization. Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services, 2001, Geneva, WHO, WHO/v&B/01.31

わが国における慢性肝炎患者数

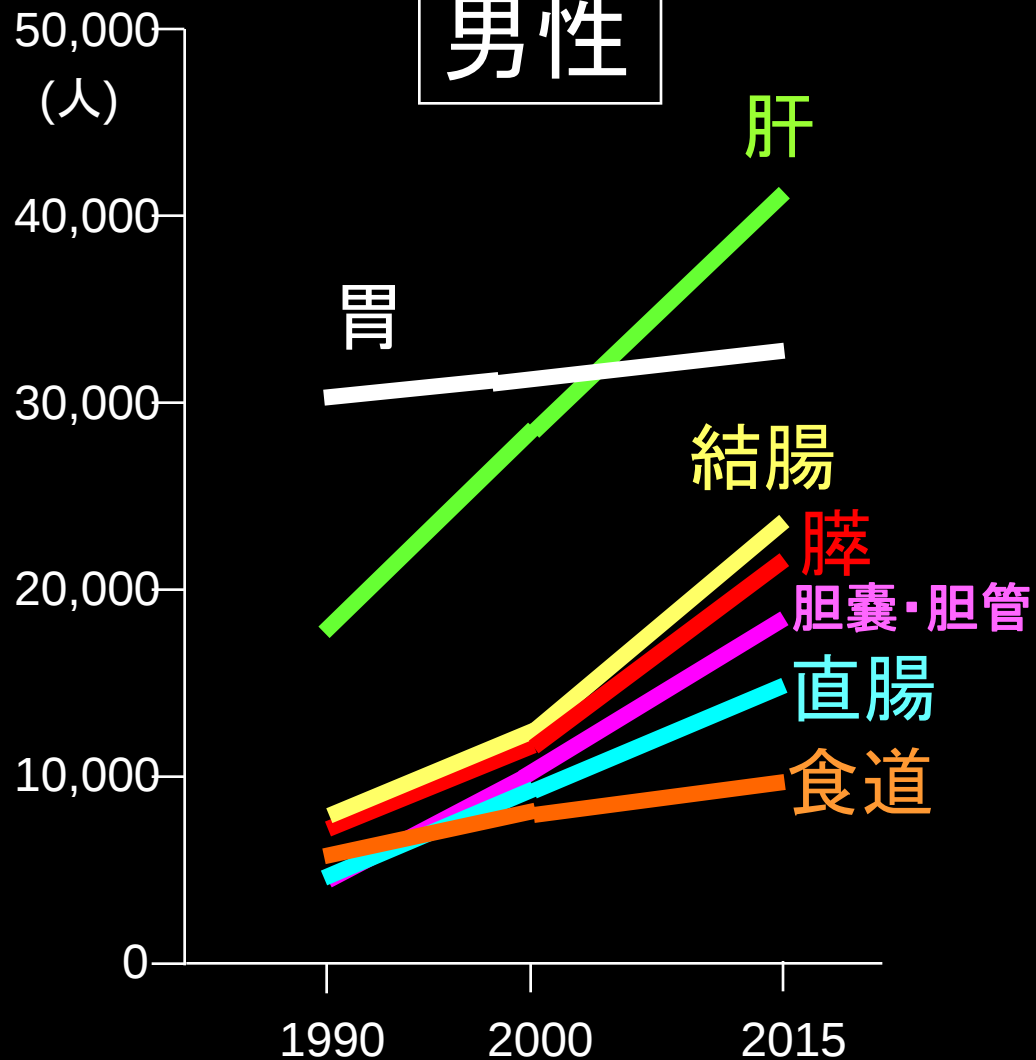


非B非C型、
自己免疫性肝炎
ほか

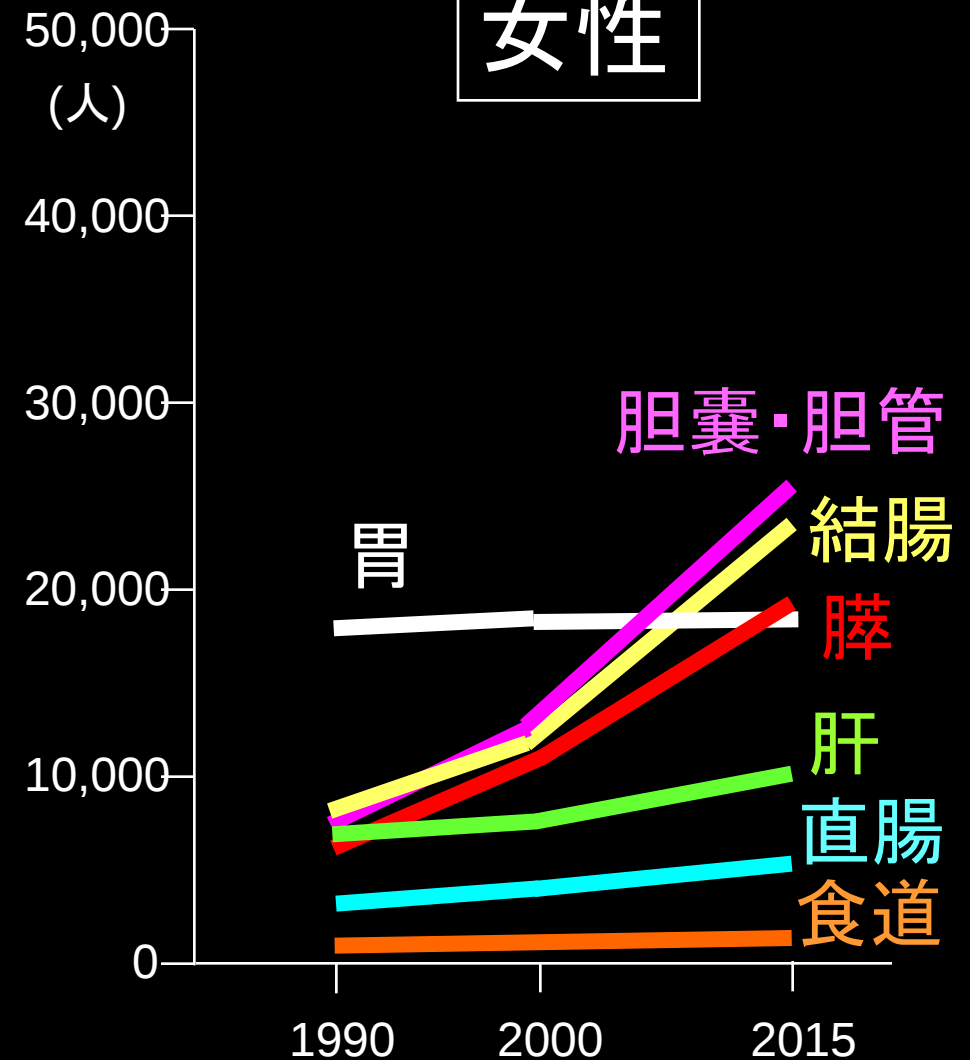
日本における消化器癌死亡数の「将来予測」

日本のがん死亡の将来予測。がん・統計白書---罹患/死亡/予後---1993、富永祐民ら編、1993年

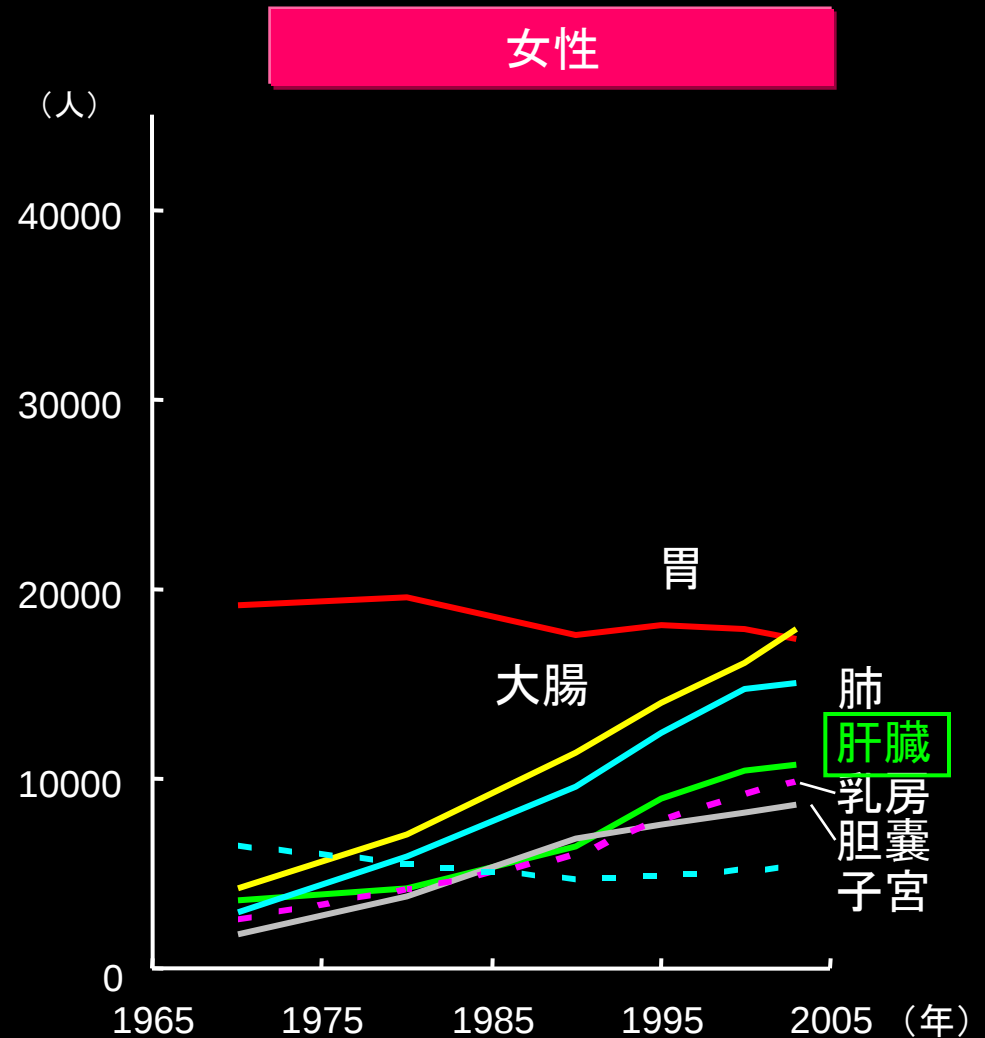
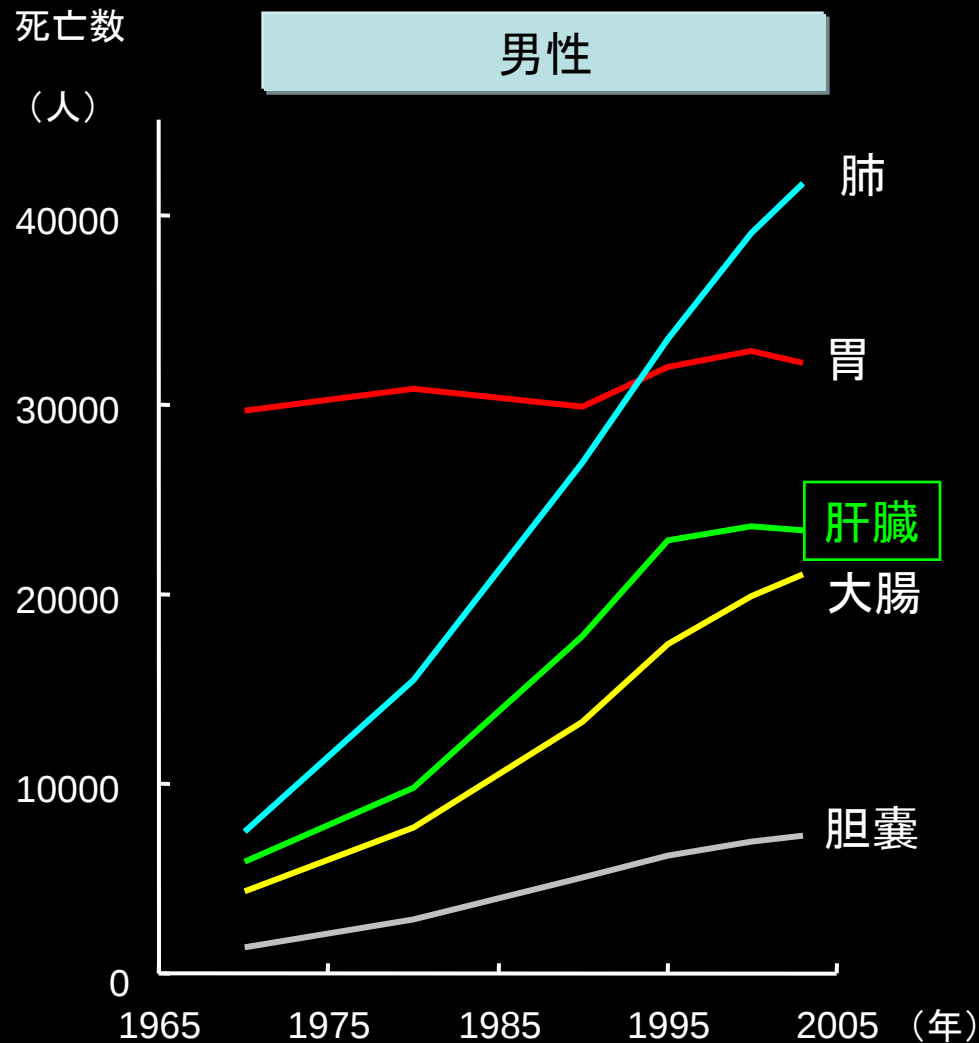
男性



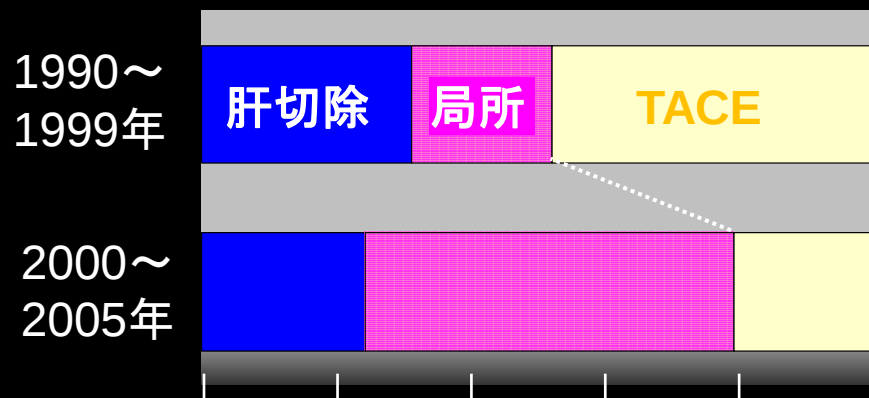
女性



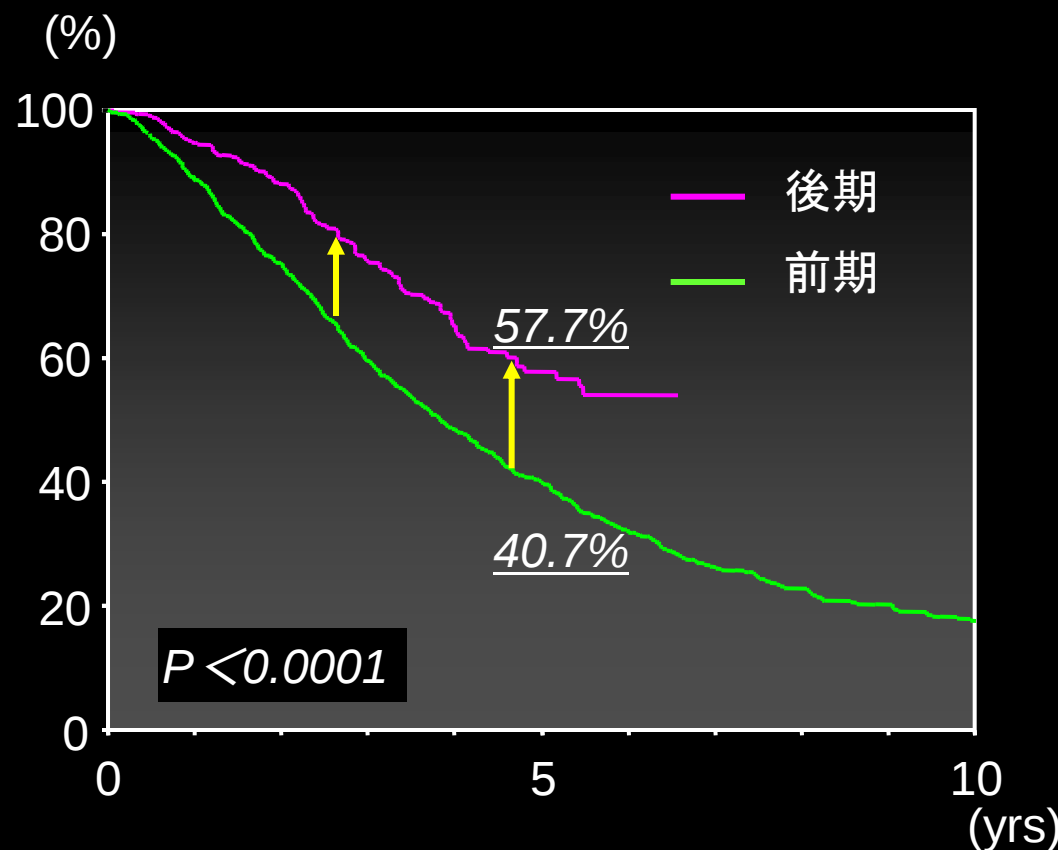
性・部位別がん死亡数の年次推移



年代別の初回治療の内訳・累積生存率



初回根治的治療の割合
52% → 79%

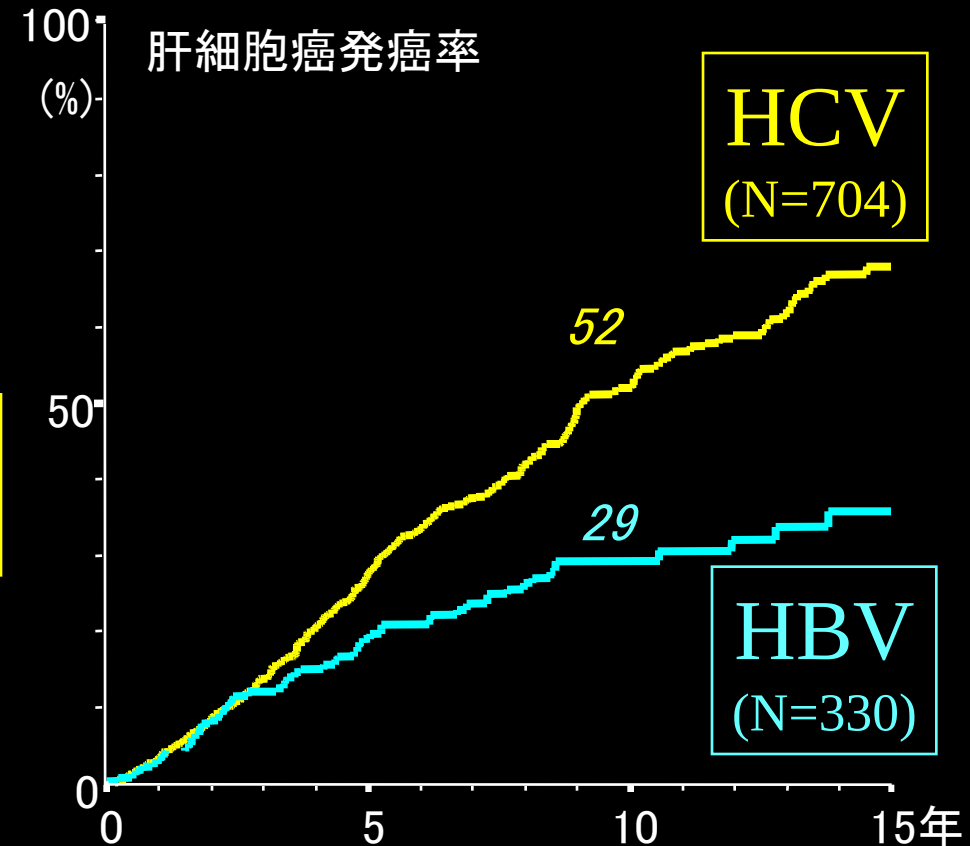
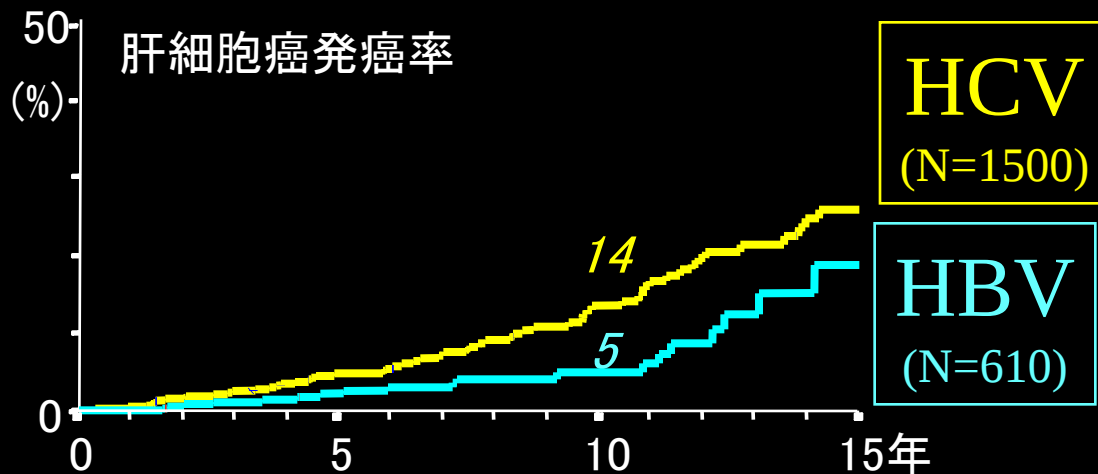


HBV と HCV での肝臓発癌率の比較

慢性肝炎でも肝硬変でも、C型の方が2倍発癌率が高い

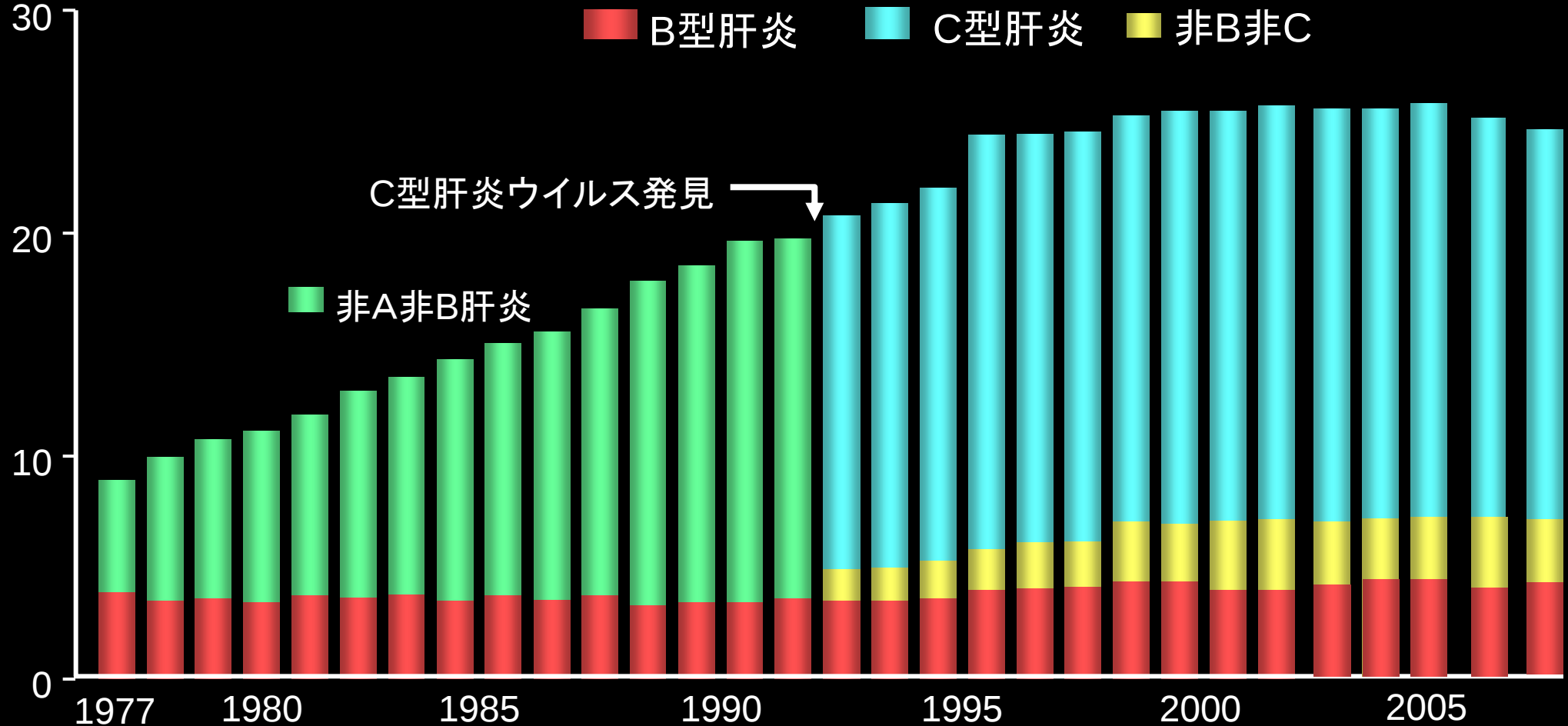
腹腔鏡または肝生検で
診断した肝硬変

腹腔鏡または肝生検で
診断した慢性肝炎



肝細胞癌による死亡と原因の年次推移

(人口10万人対)



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

B型の肝臓癌の死亡数はこの30年間全く減少していない

肝臓がんになる確率(年間・10万人あたり)

正常人	2.4人
-----	------

B型肝炎キャリア	300人
----------	------

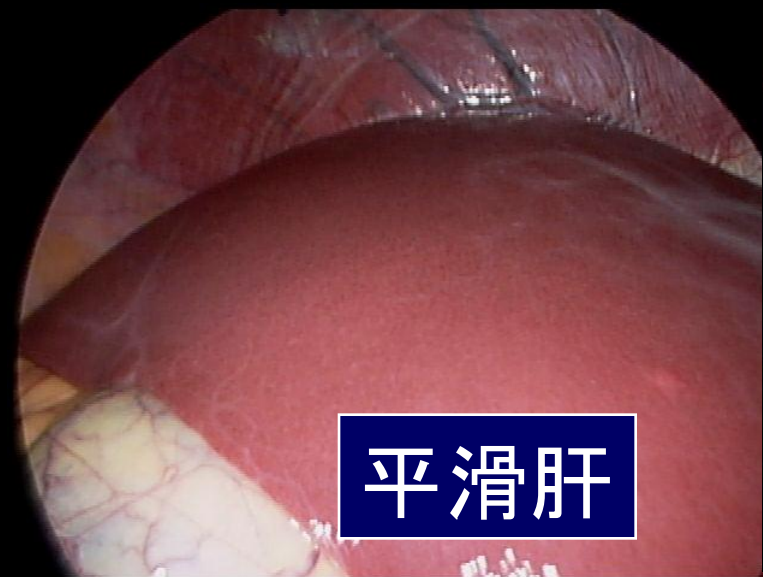
C型肝炎キャリア	100～500人
----------	----------

B型慢性肝炎	600人
--------	------

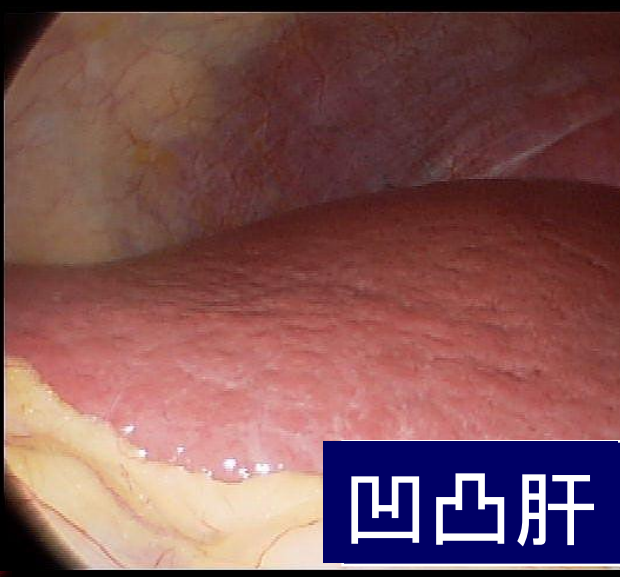
B型肝炎硬変	4400～8100人
--------	------------

C型肝炎硬変	6500～7900人
--------	------------

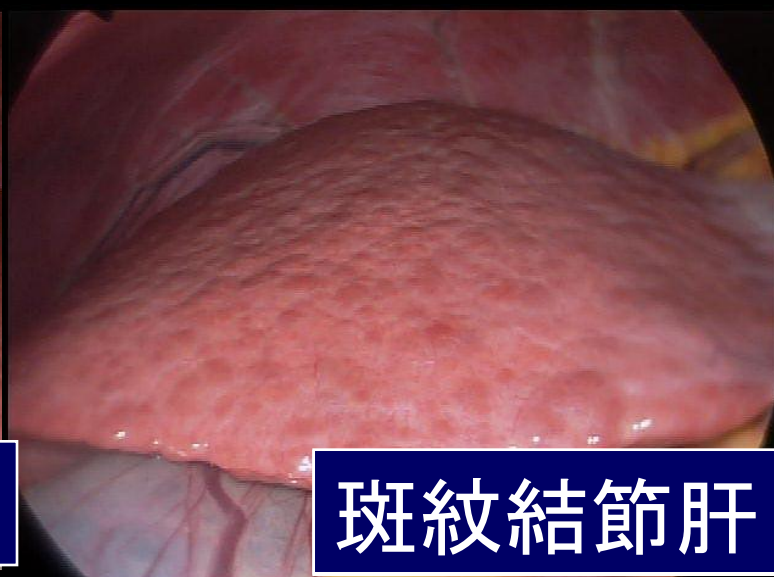
慢性肝疾患の腹腔鏡分類



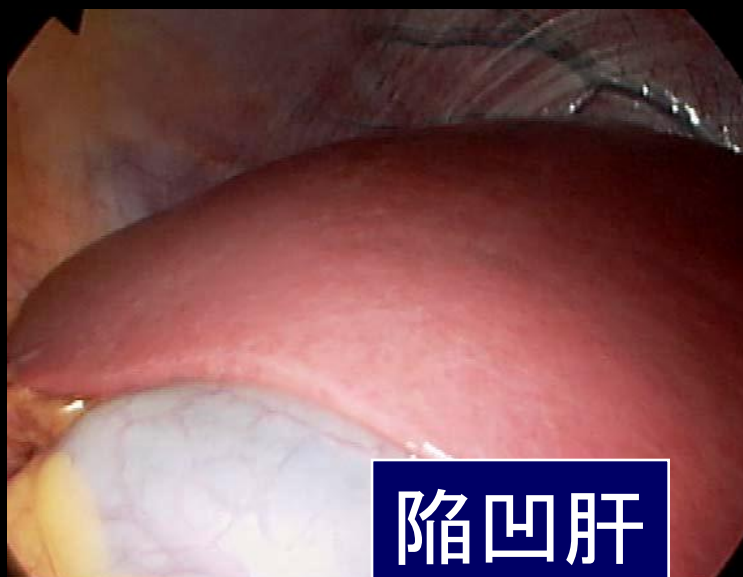
平滑肝



凹凸肝



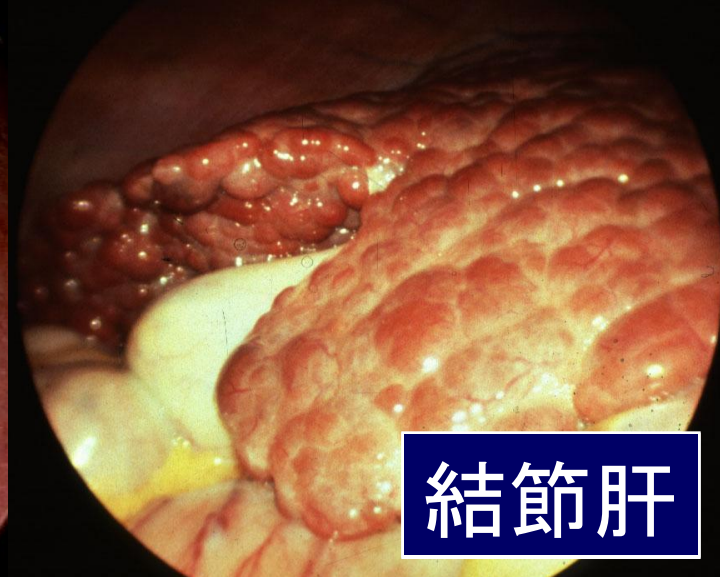
斑紋結節肝



陥凹肝



斑紋肝

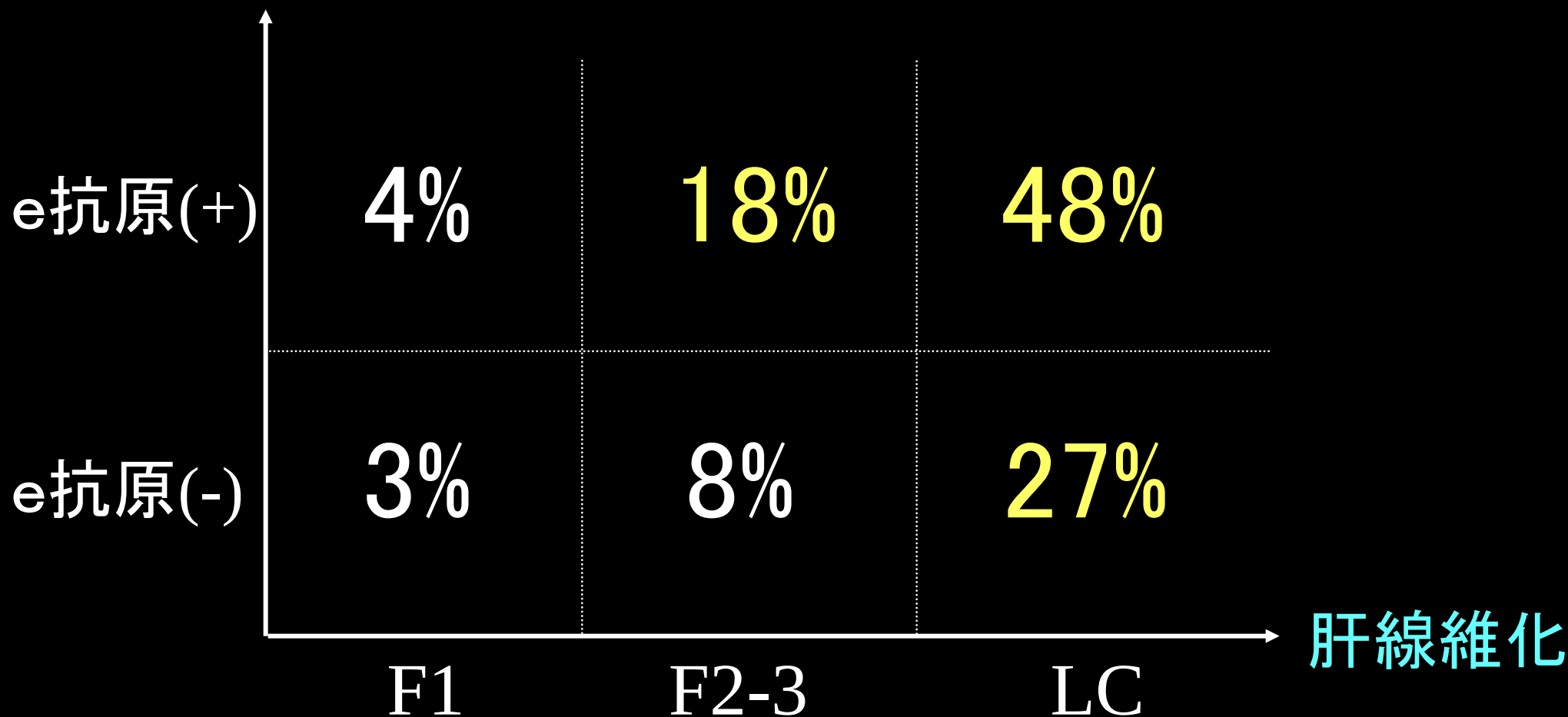


結節肝

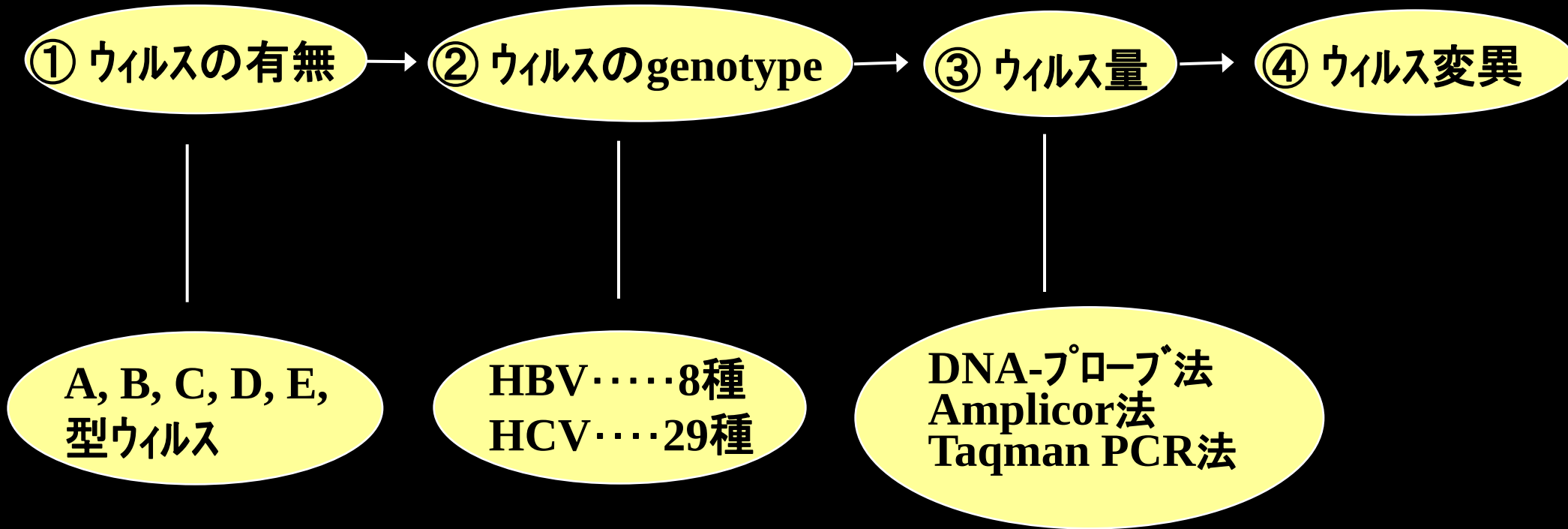
B型慢性肝疾患からの累積10年発癌率

観察開始時の
e抗原/HBV-DNA

無治療のB型慢性肝炎 297例
無治療のB型肝炎硬変 245例



肝炎の原因を調べる検査



B型肝炎ウイルス

HBs抗原	B型肝炎ウイルスの感染状態
HBs抗体	過去のB型肝炎ウイルス感染、感染防御抗体
HBc抗原	血中(体内)B型肝炎ウイルスが多い
HBc抗体	血中(体内)B型肝炎ウイルスが少ない
HBc抗体	低抗体価:過去の感染 高抗体価:B型肝炎ウイルス感染状態
HBc IgM 抗体	低抗体価:急性肝炎数ヶ月後、 慢性肝炎の増悪期 高抗体価:急性肝炎
HBV DNA	(分岐プローブ法、TMA法、Amplicor法、TaqmanPCR法) 血中B型肝炎ウイルス量を示す、増殖のマーカー

肝臓病の進行



慢性肝炎

肝硬変

代償期

非代償期
腹水・脳症



肝癌



肝癌

わが国のウイルス性慢性肝疾患 からの年率発癌率

B型慢性肝炎

0.5~1 %

B型肝炎硬変

3 %

C型慢性肝炎

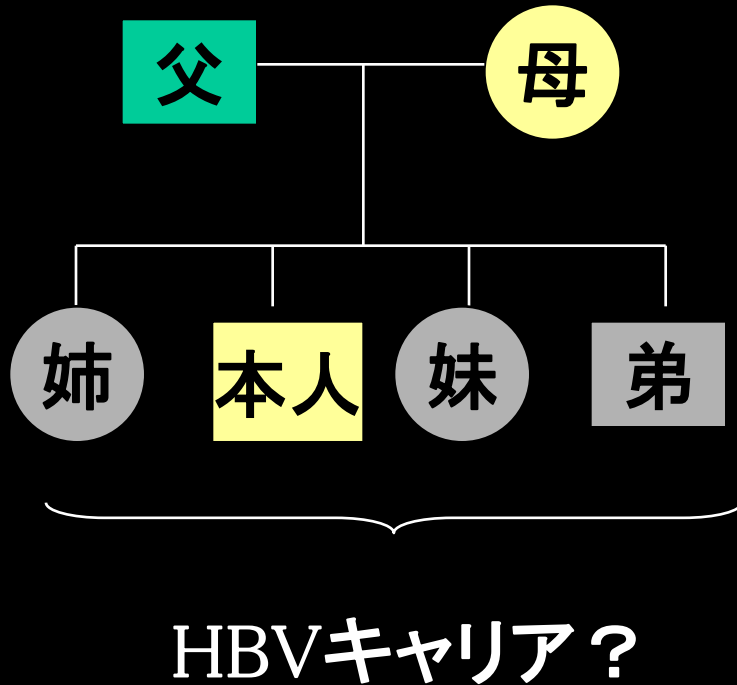
1~2 %

C型肝炎硬変

7 (5~8) %

肝炎ウイルスの
感染経路は？

B型肝炎の感染経路



◎ 母子感染

- 家族内感染(父、兄弟など)
- 「過去の」医療行為
- 性交渉
- △ 輸血
- △ 針(はり)・覚醒剤

肝炎ウイルスの感染経路 = 血液を介して感染

1. 母子感染、家族内感染
2. 清潔意識の低かった頃の医療行為
(予防接種の針をかえない)
3. 血液製剤
(フィブリノゲン、etc)
4. 性行為 (夫婦内感染 …慢性化の頻度 少ない)
5. 輸血 (頻度 少ない)
6. 刺青、ファッション・タトゥー、麻薬 ……
7. 医療従事者の針刺事故 …… など

B型慢性肝疾患における問題点

B型肝炎は減少しているのか？

B型肝炎の治療適応とは？

B型肝炎治療の最終目標は？

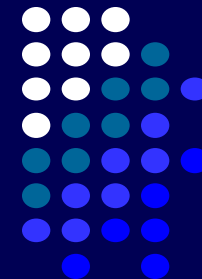
B型肝炎は減少しているのか？

母子感染予防法が施行されて25年を経過し、
新たな感染拡大は抑えられたのか

近年指摘されている外来種(genotypeA)の
B型肝炎は増加しているのか

東京都における肝炎ウイルス検診

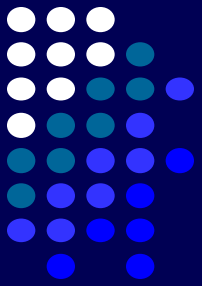
平成14年度～平成18年度



	C型肝炎	B型肝炎
対象者数(人)	2,567,325	2,567,325
受診者数(人)	1,373,503	1,375,925
受診率	53.5 %	53.6 %
陽性者数(人)	15,108	14,313
陽性率	1.10%	1.04 %

肝炎ウイルス検診

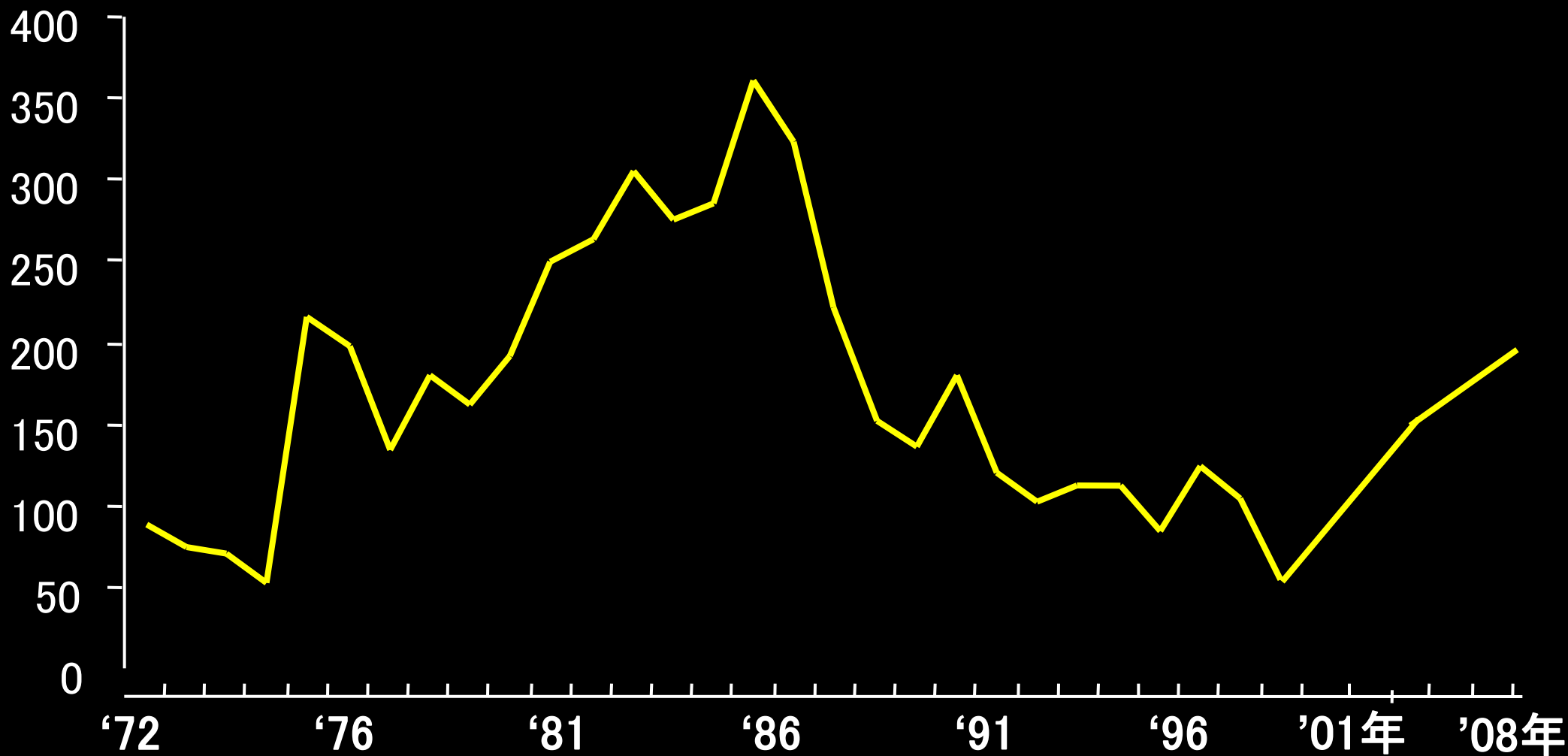
平成14年度～平成18年度



		全国	東京都
C 型 肝 炎	受診者数(人)	8,634,509	1,373,503
	陽性者数(人)	99,950	15,108
	陽性率	1. 16%	1. 10%
B 型 肝 炎	受診者数(人)	8,704,587	1,375,925
	陽性者数(人)	100,973	14,313
	陽性率	1. 16%	1. 04%

虎の門病院におけるHBs抗原陽性5055人の 初診時の年度別推移

患者数
(人)

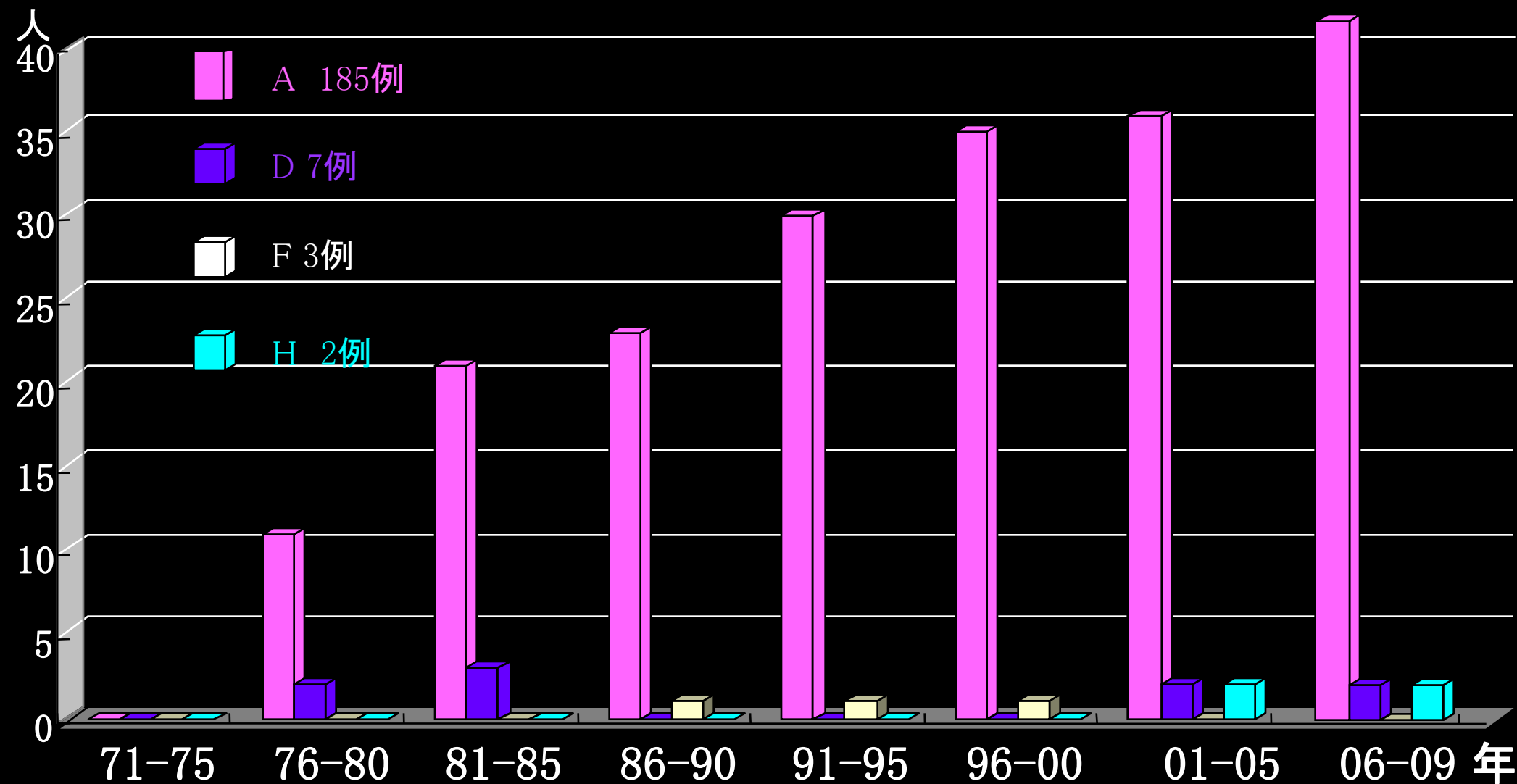


新規のB型肝炎患者は2000年以降再び増加し始めた。

HBV genotype別にみた性差別の頻度

HBV genotype		A	B	C	
男性					
初診時(年)	1971～1980	n=397	7(2%)	50(13%)	340(86%)
	1981～1990	n=1448	35(2%)	170(12%)	1243(86%)
	1991～2000	n=807	55(7%)	110(14%)	642(80%)
	2000～2006	n=417	36(9%)	53(13%)	328(79%)
女性					
初診時(年)	1972～1979	n=113	4(4%)	9(8%)	100(88%)
	1980～1989	n=560	9(2%)	65(12%)	486(87%)
	1990～2001	n=340	10(3%)	49(14%)	281(83%)
	2000～2006	n=163	2(1%)	15(9%)	146(90%)

HBV ゲノタイプ別にみた年度別の初診患者数の推移



わが国では外国種のGenotype AのB型肝炎が著しく増加している

B型肝炎の治療適応とは？

- 誰に どのような症例に
- いつ 治療のタイミングとは
- 何を IFNか核酸アナログかそれとも

症例: 30歳男性

Blood cell count

WBC	5,700/ μ l
RBC	487万/ μ l
Hb	15.1g/dl
Hct	43.9%
Plt	19.2×10^4 / μ l

Coagulation tests

PT	82.9%
----	-------

Tumor markar

AFP	2 μ g/l
-----	-------------

Biochemistry

TP	7.0g/dl
Alb	3.8g/dl
%ALB	67.4%
% α 1	2.3%
% α 2	6.5%
% β	8.7%
% γ	15.1%
T-Bil	0.6mg/dl
AST	251IU/l
ALT	54IU/l
γ -GTP	12IU/l
LDH	134IU/l
ALP	167IU/l
T-chol	167mg/dl
Glu	81mg/dl

Serology

CRP	0.0mg/dl
HBsAg	2000<
HBeAg	1108.4
HBeAb	0.0
HBVDNA	9.0
Genotype	C
ICGR15	7%

腹腔鏡所見



診断
平滑肝

症例： 48歳男性

Blood cell count

WBC	4,500/ μ l
RBC	447万/ μ l
Hb	14.7g/dl
Hct	42.9%
Plt	15.1 $\times$ 10 ⁴ / μ l

Coagulation tests

PT	75.0%
----	-------

Tumor markar

AFP	19 μ g/l
-----	--------------

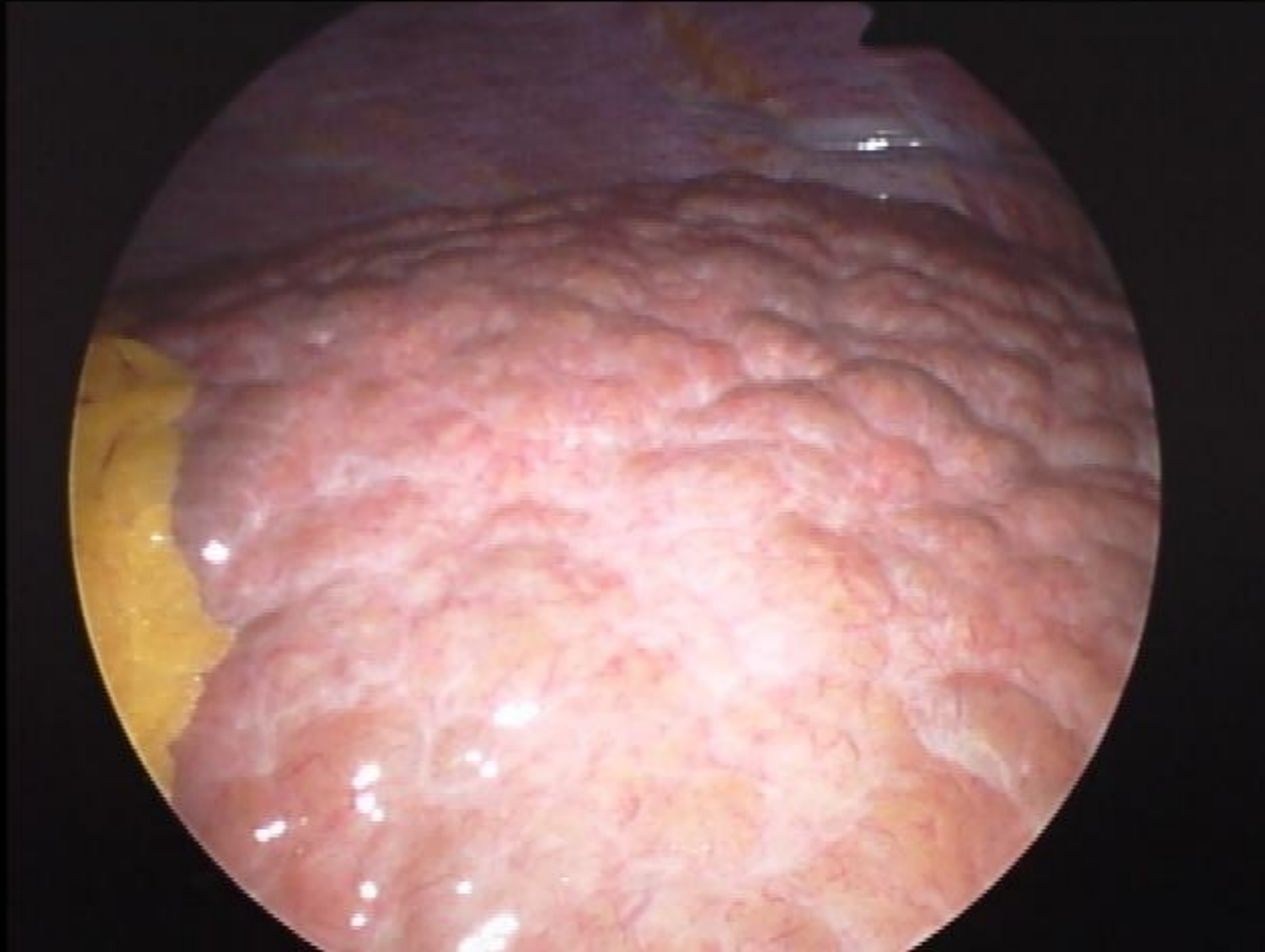
Biochemistry

TP	7.7g/dl
Alb	4.1g/dl
%ALB	61.1%
% α 1	2.6%
% α 2	7.0%
% β	6.6%
% γ	22.7%
T-Bil	0.6mg/dl
D-Bil	0.5mg/dl
AST	66IU/l
ALT	84IU/l
γ -GTP	84IU/l
LDH	204IU/l
ALP	322IU/l
T-chol	170mg/dl
Glu	95mg/dl

Serology

CRP	0.0mg/dl
HBsAg	2000<
HBeAg	0.1
HBeAb	99.6
HBVDNA	5.1
Genotype	C
ICGR15	16%

腹腔鏡所見



診断
班紋結節肝

B型慢性肝疾患の病期

- B型慢性肝疾患においては、血液データから病期を推定することは経験豊富な医師においても難しいことが多い。
- 画像診断も手助けとなるが、やはり腹腔鏡、肝生検を行って確実な情報を手に入れるべきと考える。
- 診断された病期に従って治療戦略を立てていくことが重要である。

インターフェロンの治療成績

B型肝炎になったらみんな肝臓癌になるの？

治療を勧められたけれどインターフェロンと核酸
アナログのどちらがいいの？

インターフェロン治療

虎の門病院での インターフェロン治療の長期成績

対象

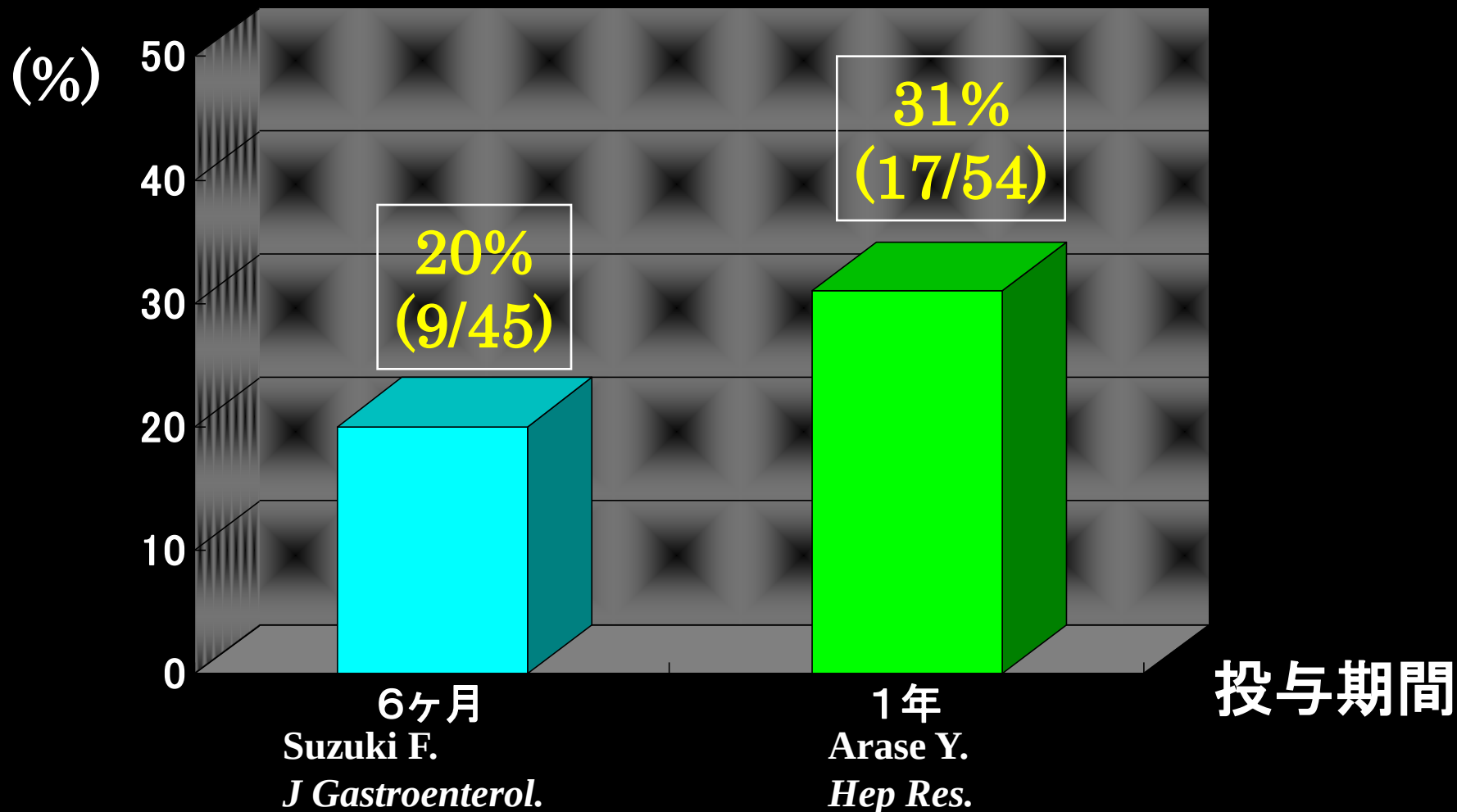
(ステロイド離脱療法後のIFN投与例を除く)

<u>Total number</u>	<u>560</u>
Sex (male/female)	424/136
Age (years)*	38 (15-68)
Duration of treatment (weeks)*	26 (1-592)
Follow-up time (years)	7.5 (0.5-21.6)
AST (IU/L)*	71 (18-990)
ALT (IU/L)*	136 (12-1578)
HBeAg (+/-)	371/189
Staging of liver histology (CH/LC)	300/61
HBV genotype (A/B/C/D/H/unknown)	20/35/453/1/1/50
	<i>*median (range)</i>

インターフェロン療法の治療効果

HBe抗原陽性症例の著効率-6ヶ月、1年投与-
効果判定(著効)6ヵ月後判定

インターフェロン投与終了後6ヶ月の時点でHBeAgの陰性化、
HBV DNA陰性化(TMA < 5.7 LGE/mL)と肝機能の正常化を認めたもの



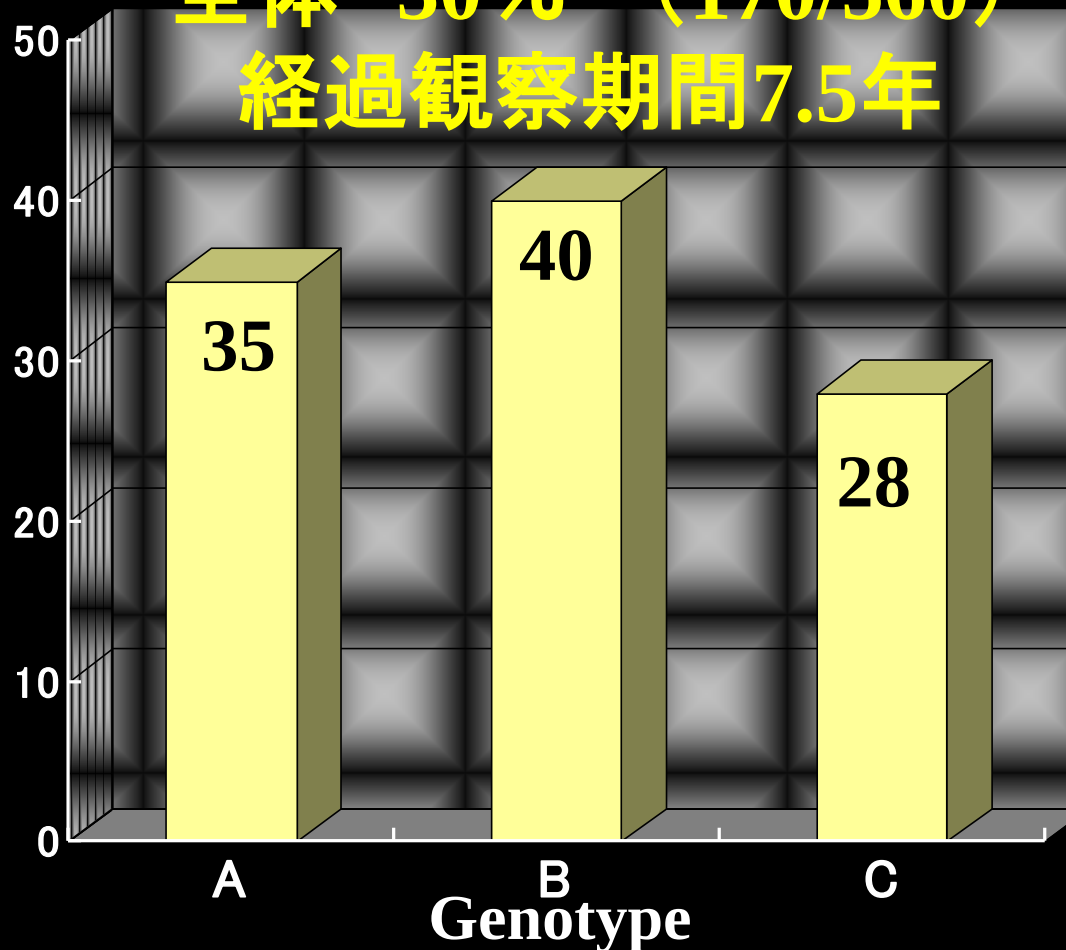
Genotype別にみたインターフェロン治療の長期成績

効果判定(著効)

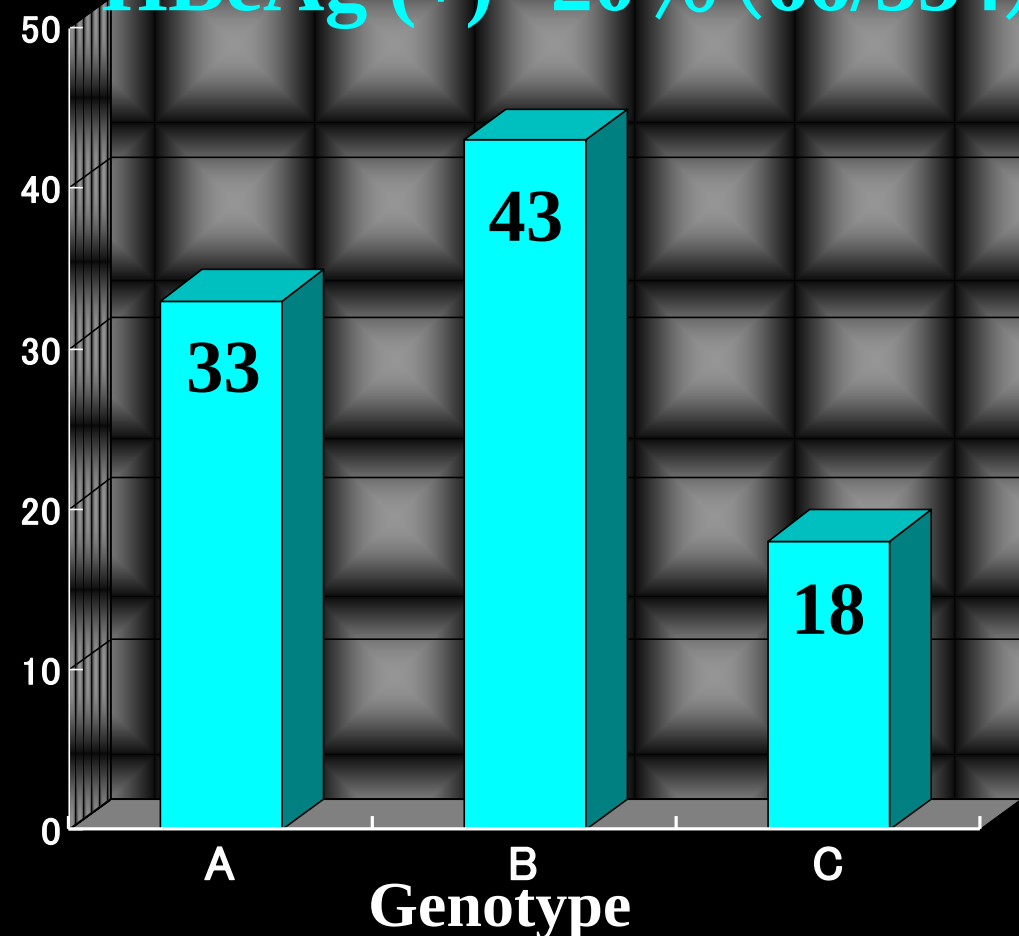
最終観察時点で6ヶ月以上ALT値の正常化、HBeAgの陰性、
HBV DNA量 5.0 Log copies/mL未満が持続している症例

(%)

全体 30% (170/560)
経過観察期間7.5年



HBeAg (+) 20% (66/334)

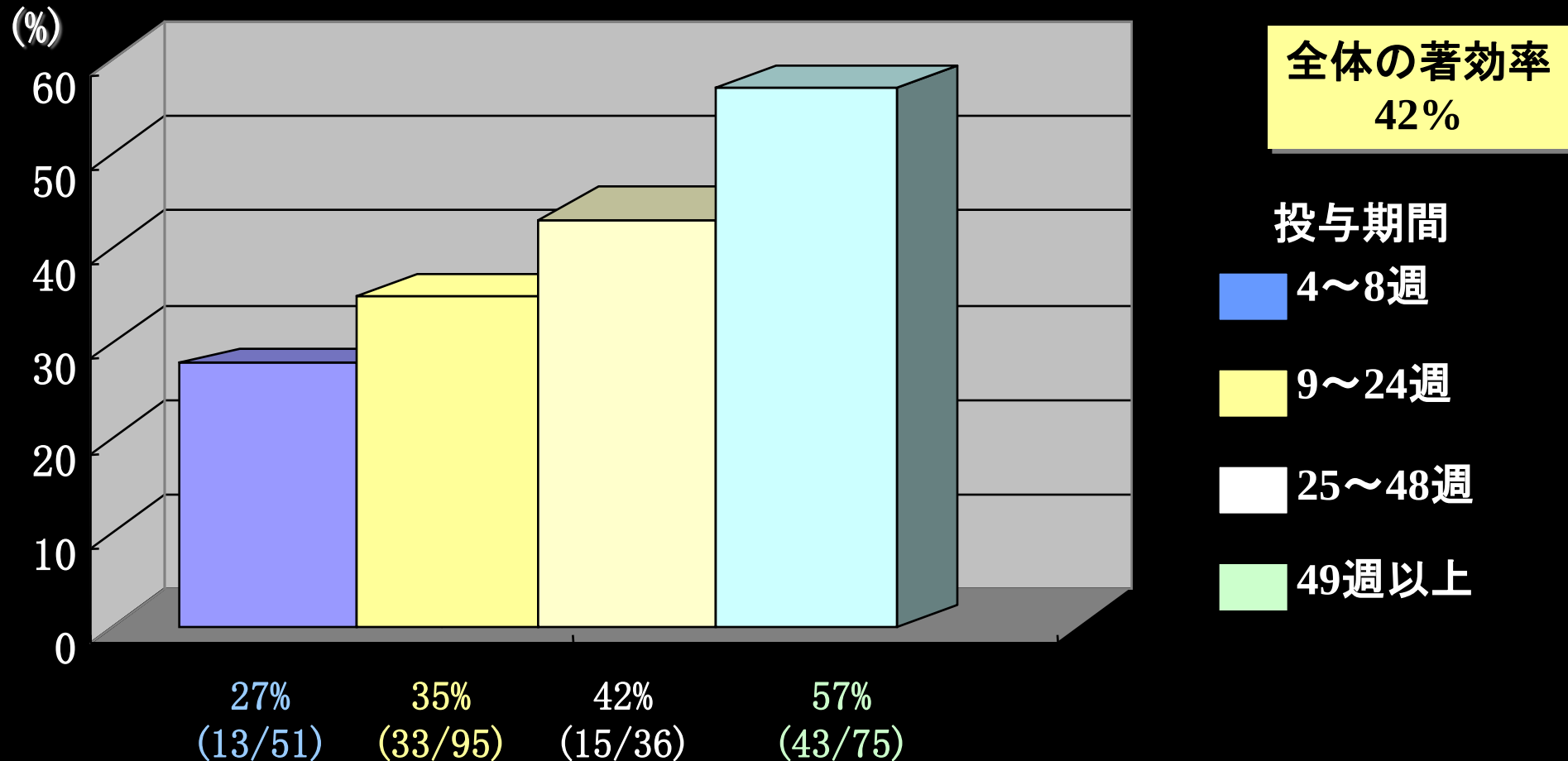


e抗原陽性のB型慢性肝炎の年齢別にみた インターフェロンの成績

年齢(歳)	HBe抗原陰性化率	
<25	14/57(24.6%)	* P<0.01
25≦,<30	24/104(23.1%)	
30≦,<35	20/95(21.1%)	
35≦	8/81(9.9%)	
total	66/337(19.6%)	

e抗原陽性で35歳以下でIFN単独投与した257例の治療効果

IFNの投与期間からみた最終観察時のHBeAg陰性化率



e抗原陽性例へのIFNは投与期間が長いほど著効率が高い。

インターフェロン治療の著効に寄与する因子

(多変量解析)

-HBeAg陽性例(371例)-

Factor	Category	Risk ratio (95% CI)	P
投与期間	1: 1年以下	1	0.002
	2: 1年以上	2.653 (1.427-4.932)	
Genotype	1: A or B	1	0.004
	2: C	0.308 (0.139-0.684)	
年齢	1: < 35	1	0.012
	2: 35 ≤	0.483 (0.273-0.855)	
AST	1: ≤ 100	1	0.016
	2: 100 <	2.027 (1.140-3.606)	

B型慢性肝炎に対する インターフェロン療法のまとめ

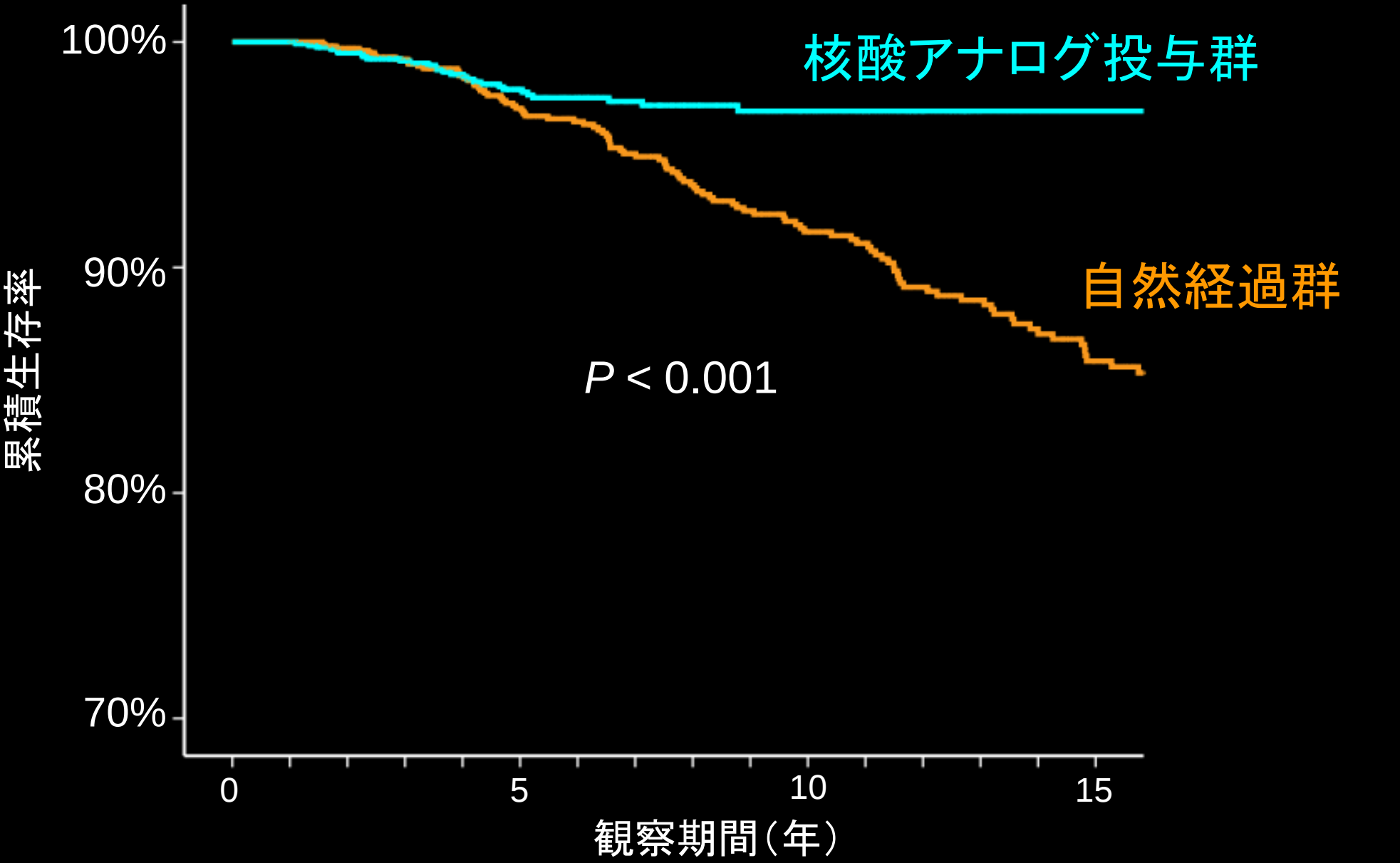
1. 若い症例に効果が高い。(35歳未満)
2. Genotype A,Bの症例。
3. 6ヶ月～1年以上の投与が望ましい。

B型慢性肝炎の治療戦略

**1.核酸アナログを使用しHBV DNA陰性化、ALT値正常化
を持続させ発癌予防を目指す**

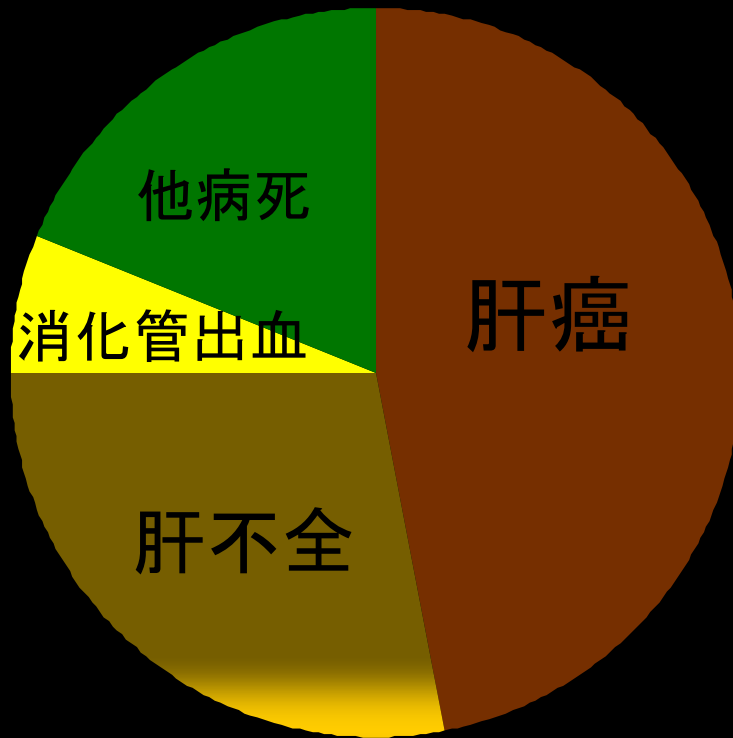
**2.IFNと核酸アナログを効果的に使用しHBs抗原の
陰性化を目指す**

核酸アナログ投与群と自然経過群との累積生存率の比較

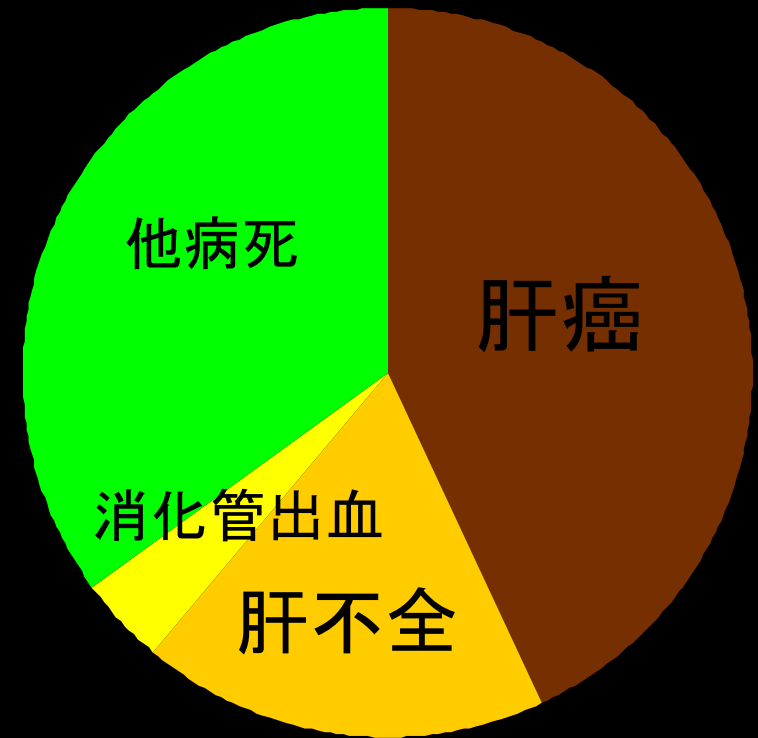


B型慢性肝疾患の死因の比較(治療の有無別)

自然経過例

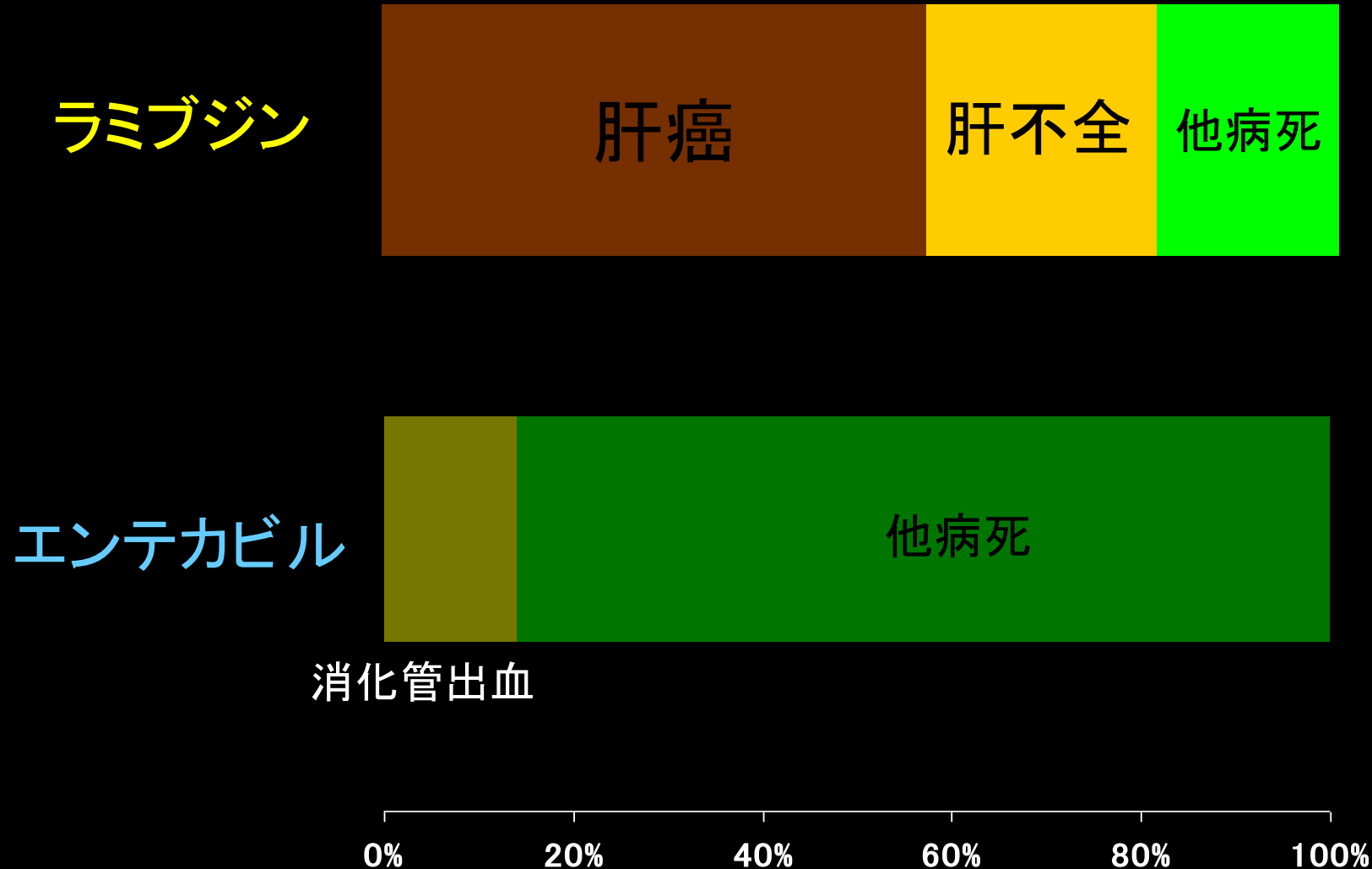


核酸アナログ投与例



核酸アナログ投与例では肝不全死の割合が減少している

LAM及びETV投与例での死因の比較

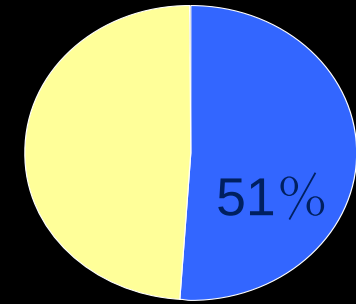


核酸アナログの登場でB型慢性肝疾患患者の
予後は明らかに向上した。

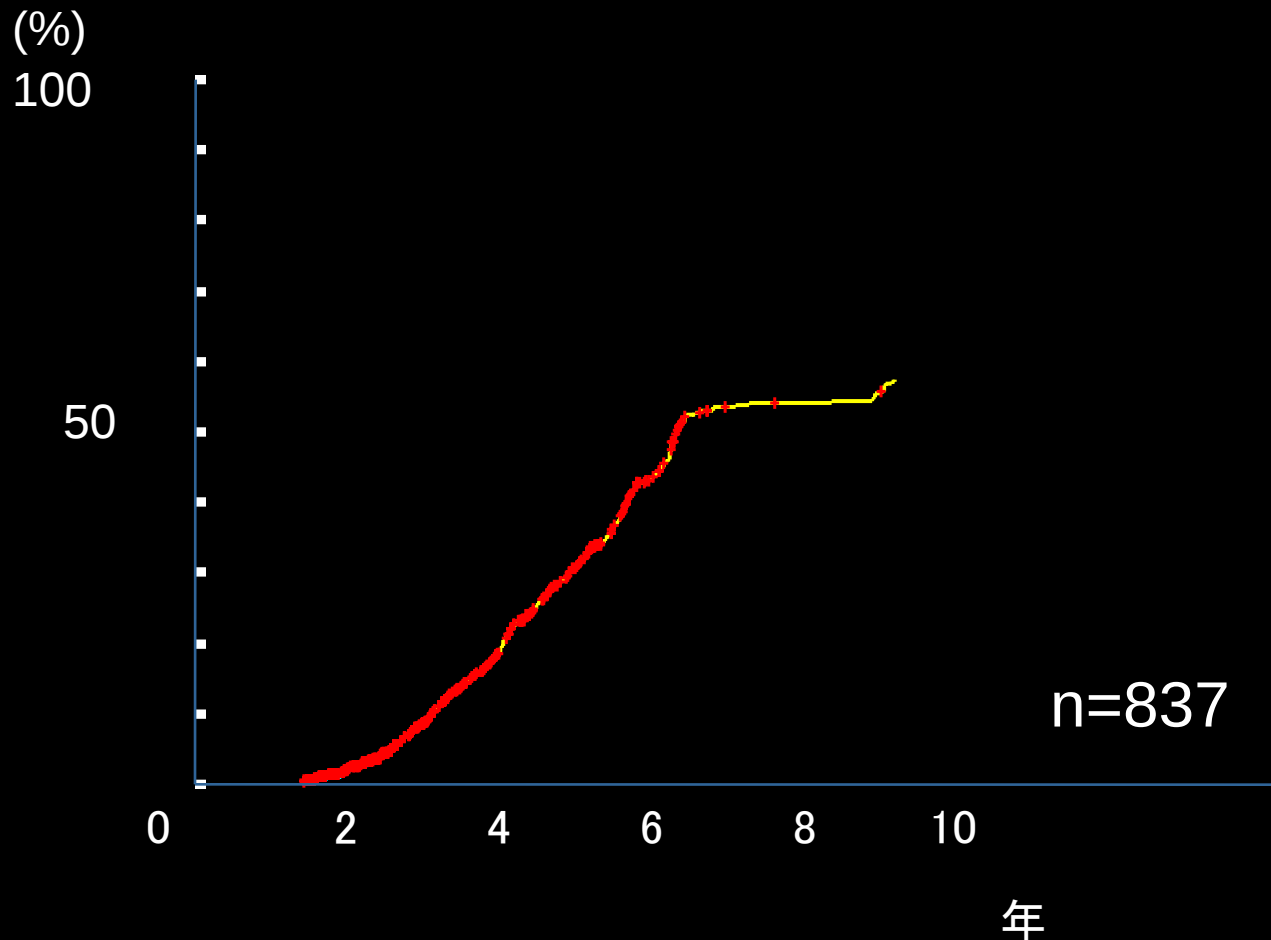
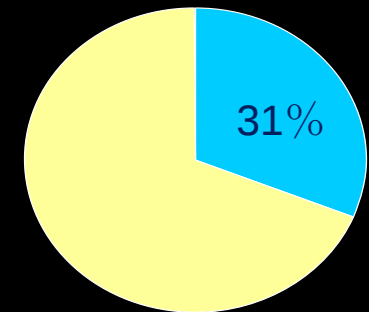
核酸アナログ治療における 耐性ウイルスの問題点

Lamivudine治療の成績

Lamivudine耐性ウイルス出現率



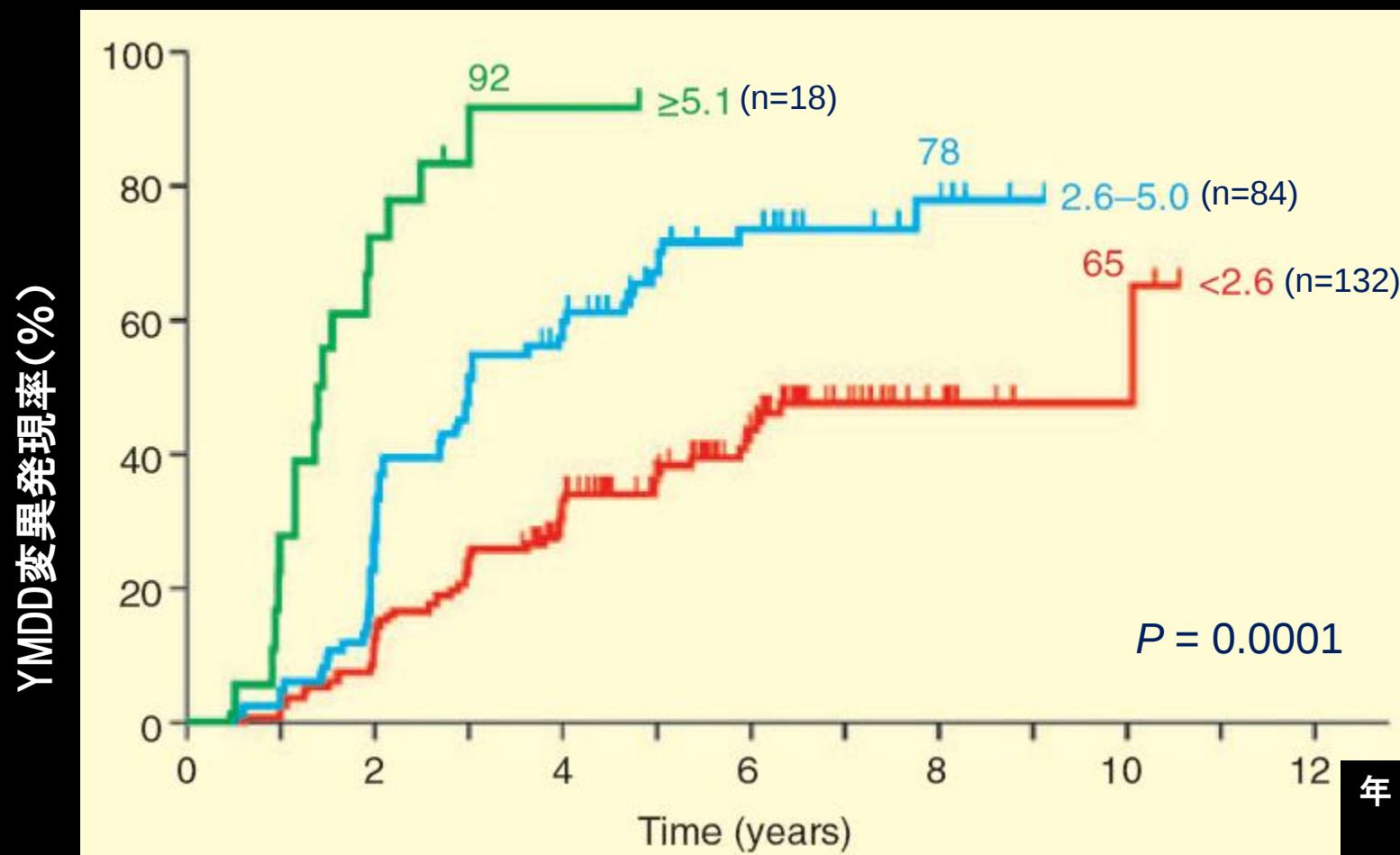
breakthrough hepatitis出現率



Adefovir dipivoxil併用	362例
Entecavir switch	162例
Interferon	7例

虎の門病院におけるラミブジン長期投与症例の YMDD変異出現率

ラミブジン投与3年以上の症例での HBV DNA量別のYMDD変異出現率 (n=234)

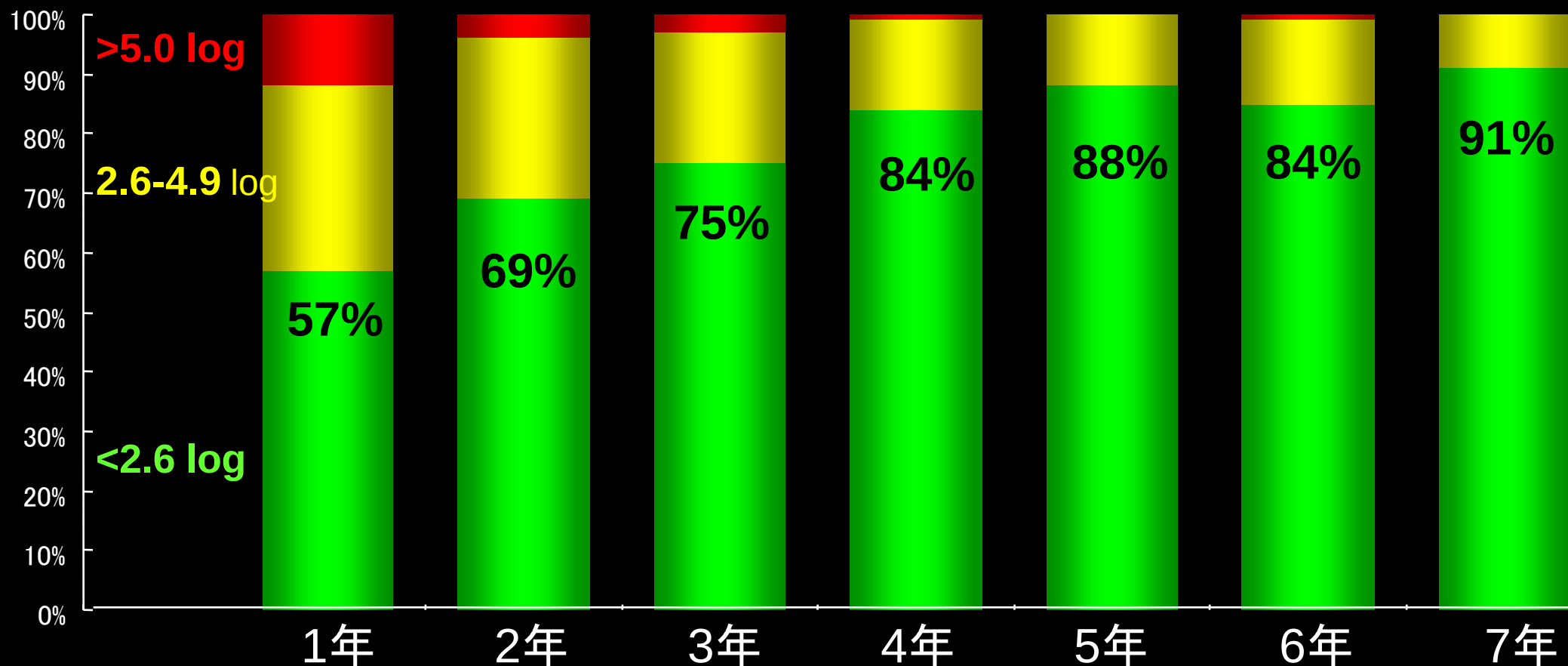


LAM耐性例に対するADV併用療法

—患者背景—

症例数	367例
年齢*	49歳(26-78)
性別	男性 292, 女性 75
投与期間*	4.2年(0.5-7.9)
肝組織像	CH 260, LC 107
HBV genotype	A 15, B 21, C 313, D 1, F 1
HBeAg	(+) 193, (−) 174
HBV DNA (baseline)*	7.0 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)
ALT (baseline)*	90 (12-1563) (IU/L)
Platelet (baseline)*	15.8 (2.8-38.8) ($\times 10^4/\mu\text{L}$)
sCrn (baseline)*	0.8 (0.4-11.4) (mg/dL)
eGFR (baseline)*	84.2 (4.1-179) (mL/min/1.73m ²)

LAM耐性例に対するLAM+ADV併用療法における投与期間別でのHBV DNA量の分布



ADV投与期間

投与期間(中央値):4.2年

Entecavir naïve 症例

— 患者背景 —

症例数

608例

年齢*

49歳 (17-82)

性別

男性 418, 女性 190

投与期間*

3.5年 (1.0-8.8)

肝組織像

CH 484, LC 124

HBV genotype

A 17, B 83, C 435, D 1, G 1, H 2

HBeAg

(+) 336, (−) 272

HBV DNA (baseline)*

6.5 (<2.1- 9.0<) (Log copies/mL)

ALT (baseline)*

63 (7-3389) (IU/L)

T.Bil (baseline)*

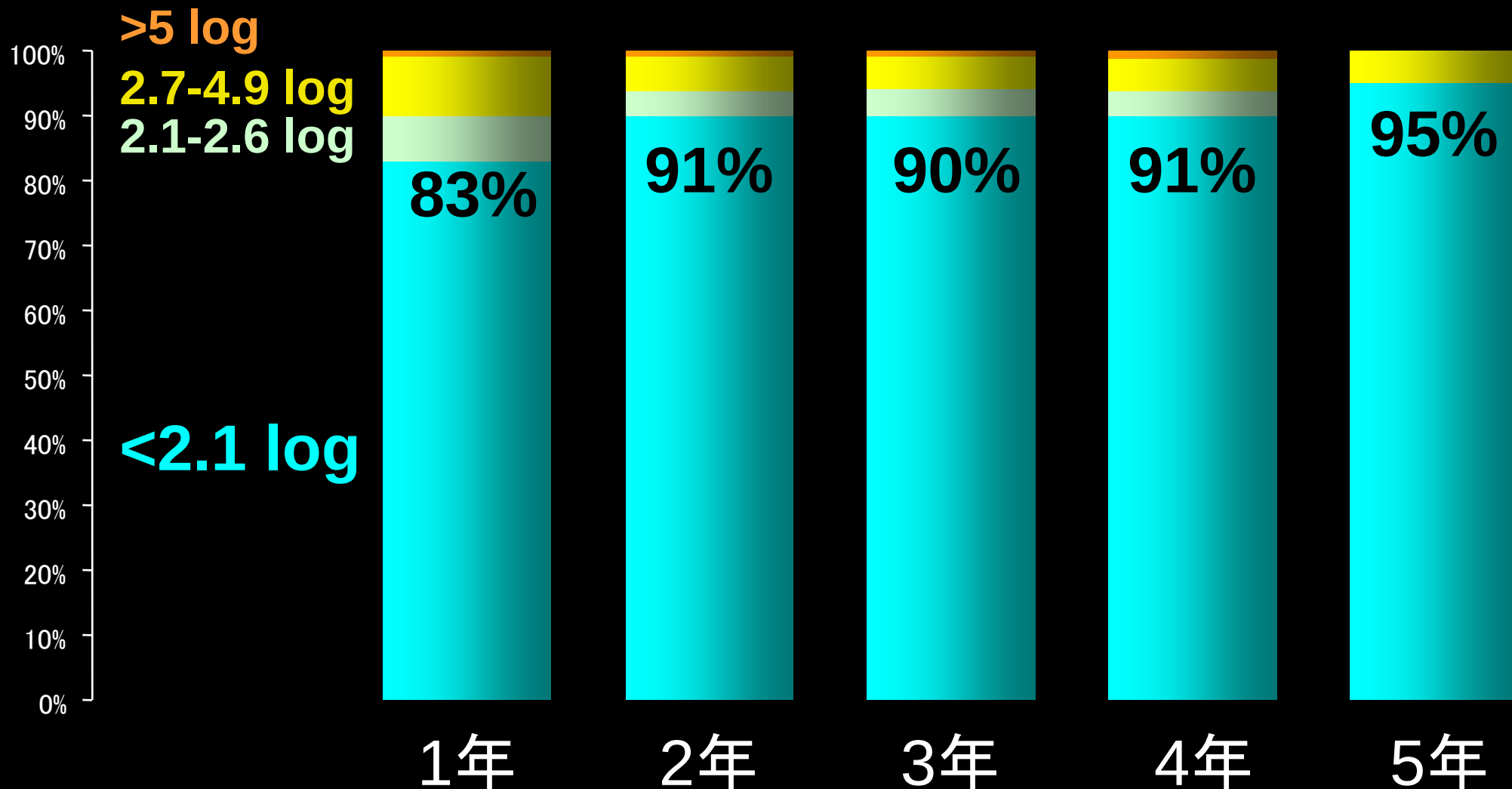
0.7 (0.2-14.5) (mg/dL)

Platelet (baseline)*

16.3 (2.6-32.2) ($\times 10^4/\mu\text{L}$)

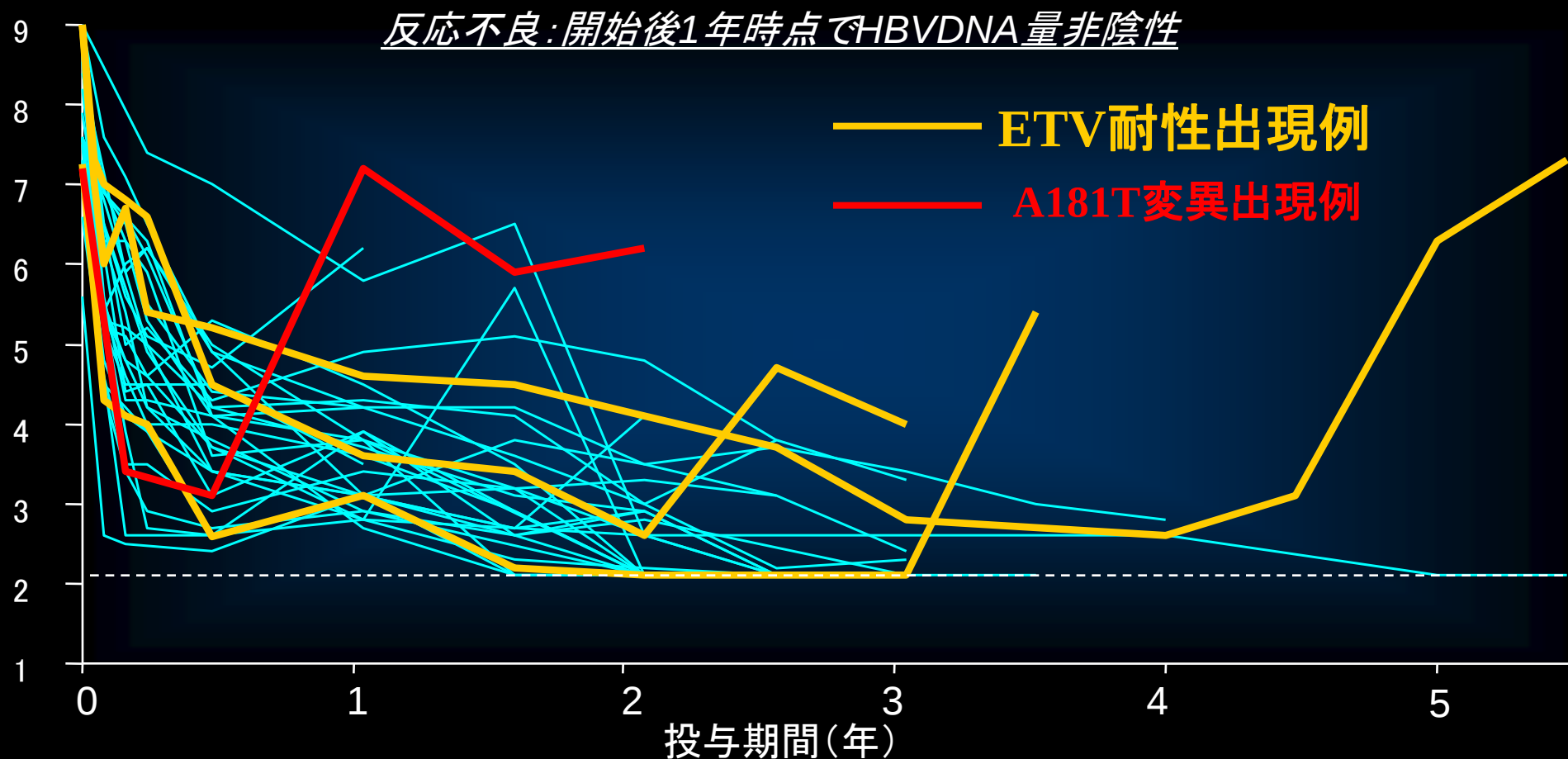
* Median (range)

ETV治療(NA naïve)の治療成績 (HBVDNA陰性化率)



ETV治療(NA naïve)における反応不良例のHBVDNA量の推移

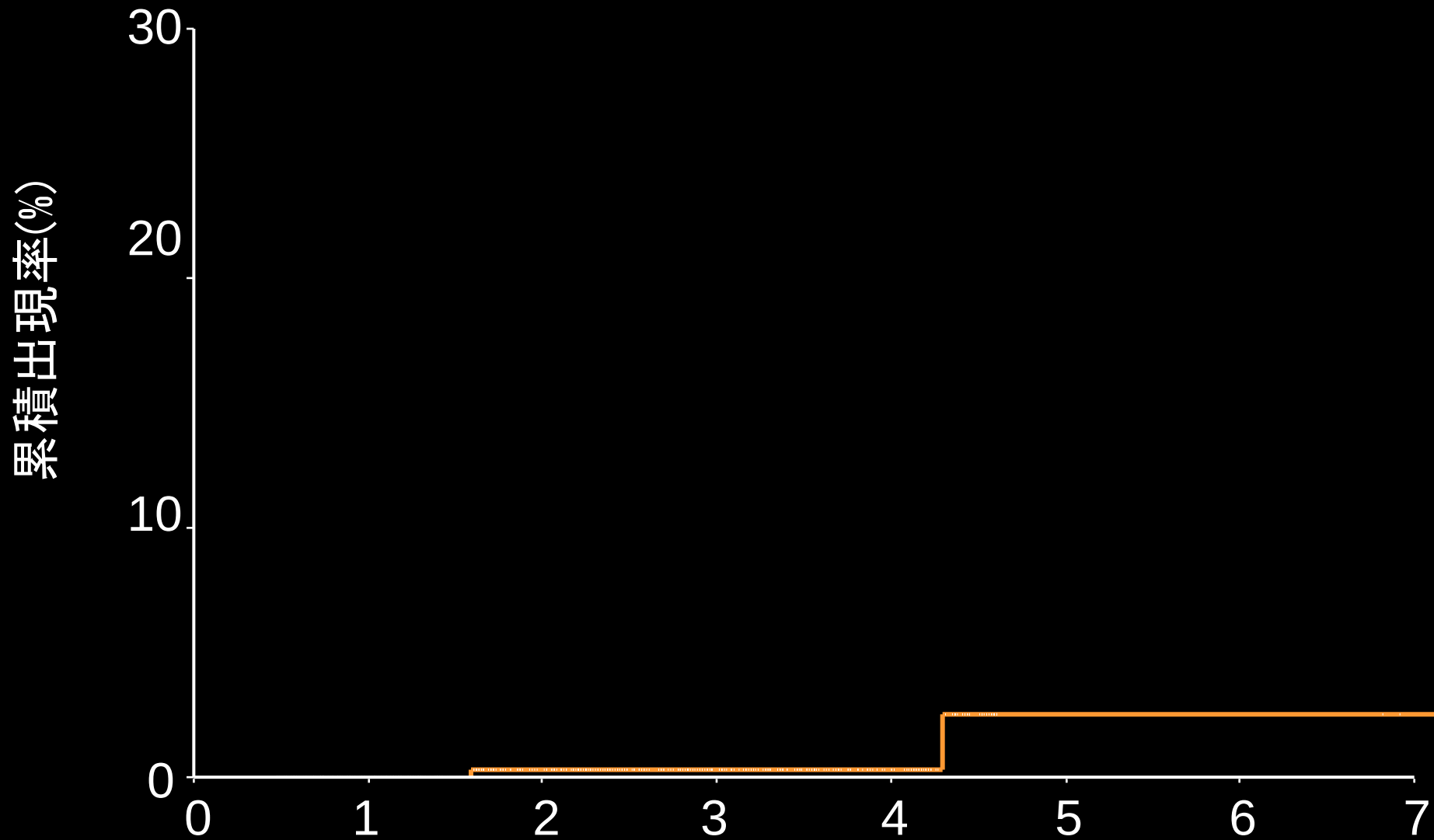
Log copy/ml



ETV耐性出現→608例中4例(0.6%)

4例中3例が反応不良例から出現している

ETV耐性変異累積出現率



ETV治療の抗ウイルス効果は非常に良好である。

ETV耐性変異出現率は非常に低率である。

B型慢性肝炎の治療戦略

1.核酸アナログを使用しHBV DNA陰性化、ALT値正常化
を持続させ発癌予防を目指す

2.IFNと核酸アナログを効果的に使用しHBs抗原の
陰性化を目指す

ラミブジン開始後のHBs抗原陰性化に寄与する因子

(背景因子のみの多変量解析)

開始時e抗原陽性

Factors	Category	HBsAg clearance rate Ratio (95%C.I.)	P
IFN治療歴	1: なし	1	0.007
	2: あり	5.47 (1.58-18.9)	
HBV genotype	1: B,C,others	1	<0.001
	2: A	4.08 (2.41-6.94)	
開始時ALT値	1: < 5.5 ULN	1	0.038
	2: ≥ 5.5 ULN	2.72 (1.06-7.02)	

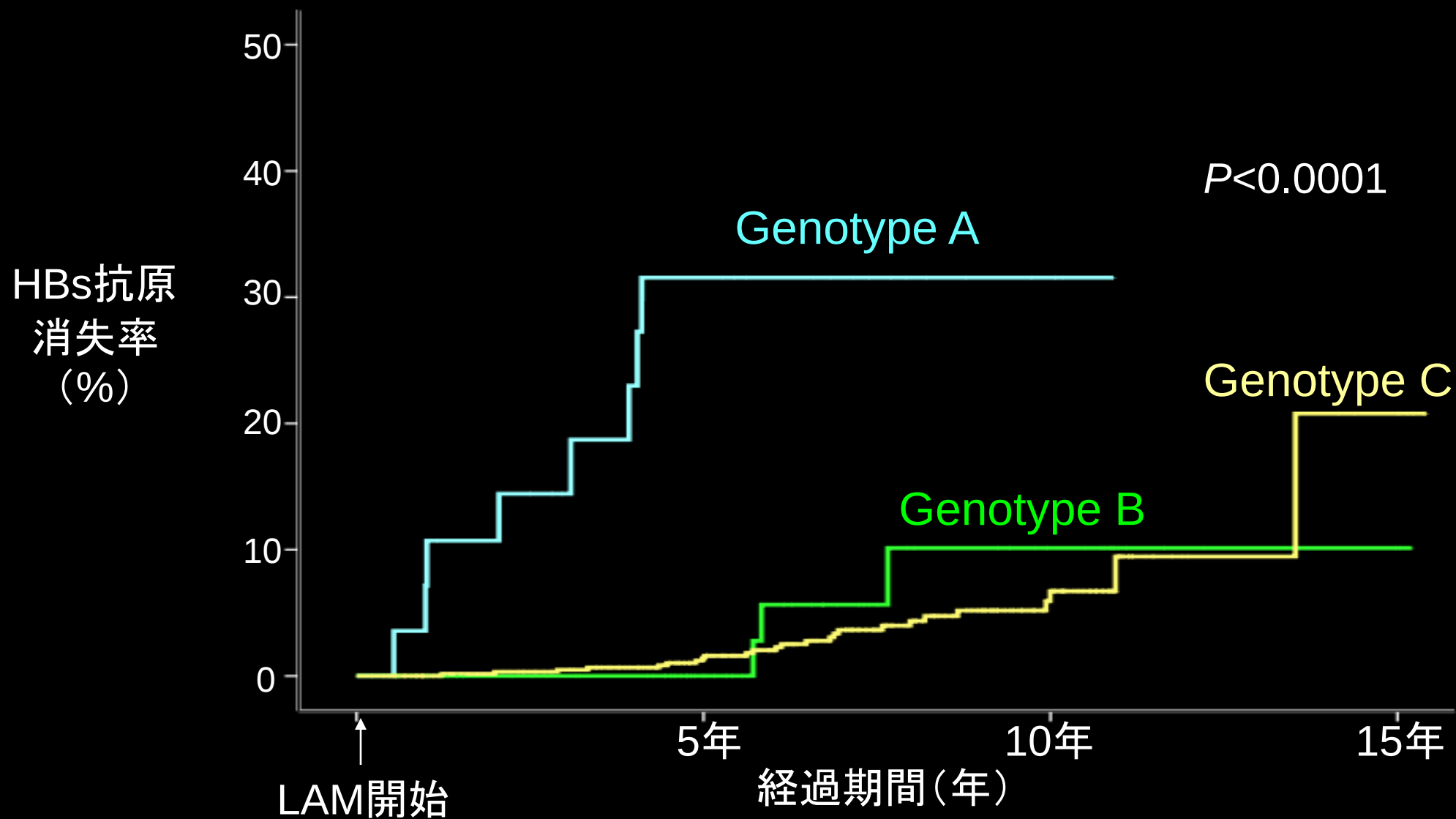
ラミブジン開始後のHBs抗原陰性化に寄与する因子

(背景因子のみの多変量解析)

開始時e抗原陰性

Factors	Category	HBsAg clearance rate Ratio (95%C.I)	P
HBV genotype	1: B,C,others	1	<0.001
	2: A	4.27 (2.46-7.41)	
開始時HBs抗原量	1: ≥1000 IU/mL	1	0.035
	2: <1000 IU/mL	3.44 (1.09-10.9)	

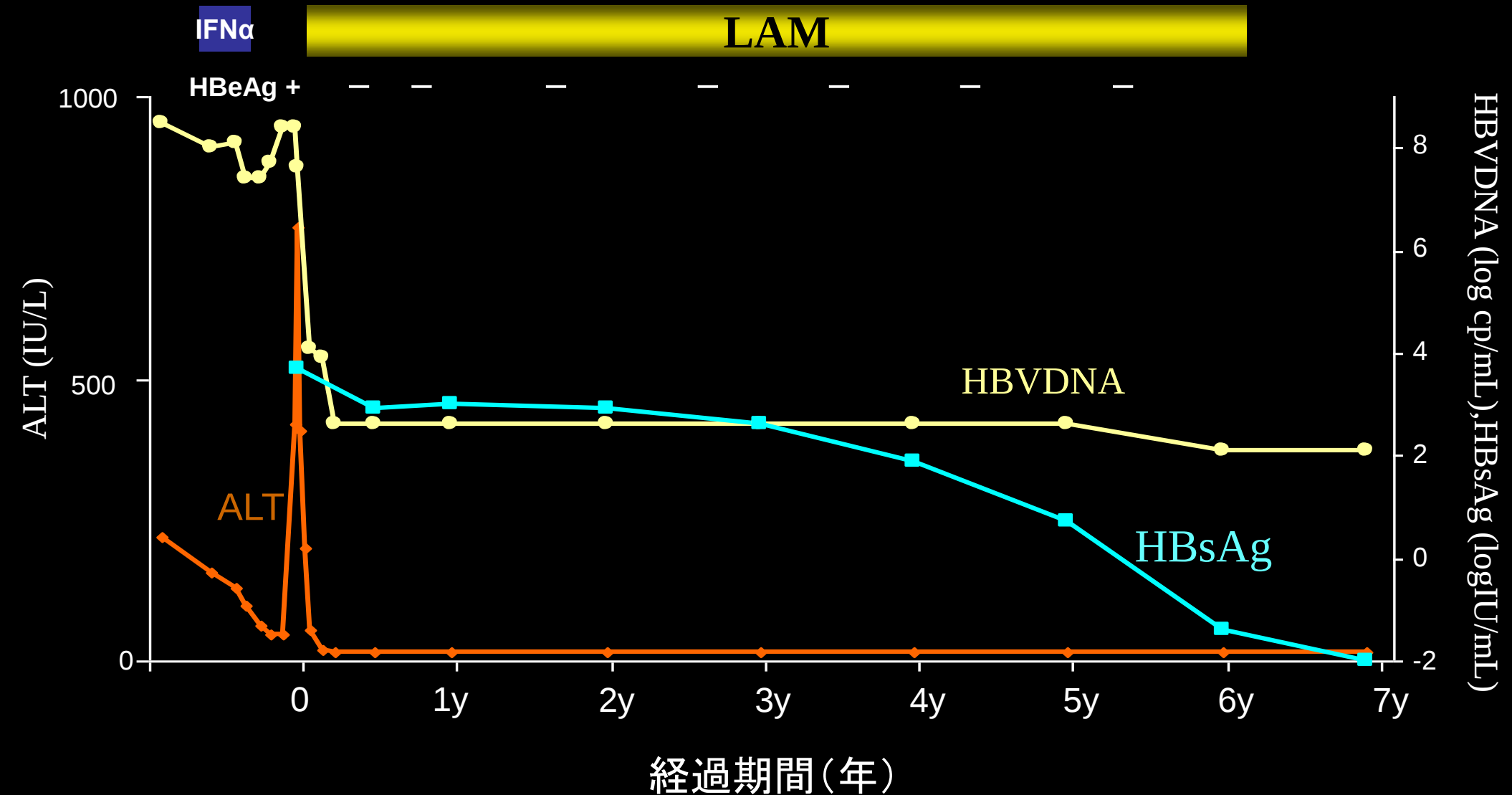
Genotypeから見たラミブジン投与開始後のHBs抗原消失率



HBsAg量の推移をモニターしタイミング良く
IFN Sequential 療法を行えば、HBsAg消失
が得られる可能性がある。

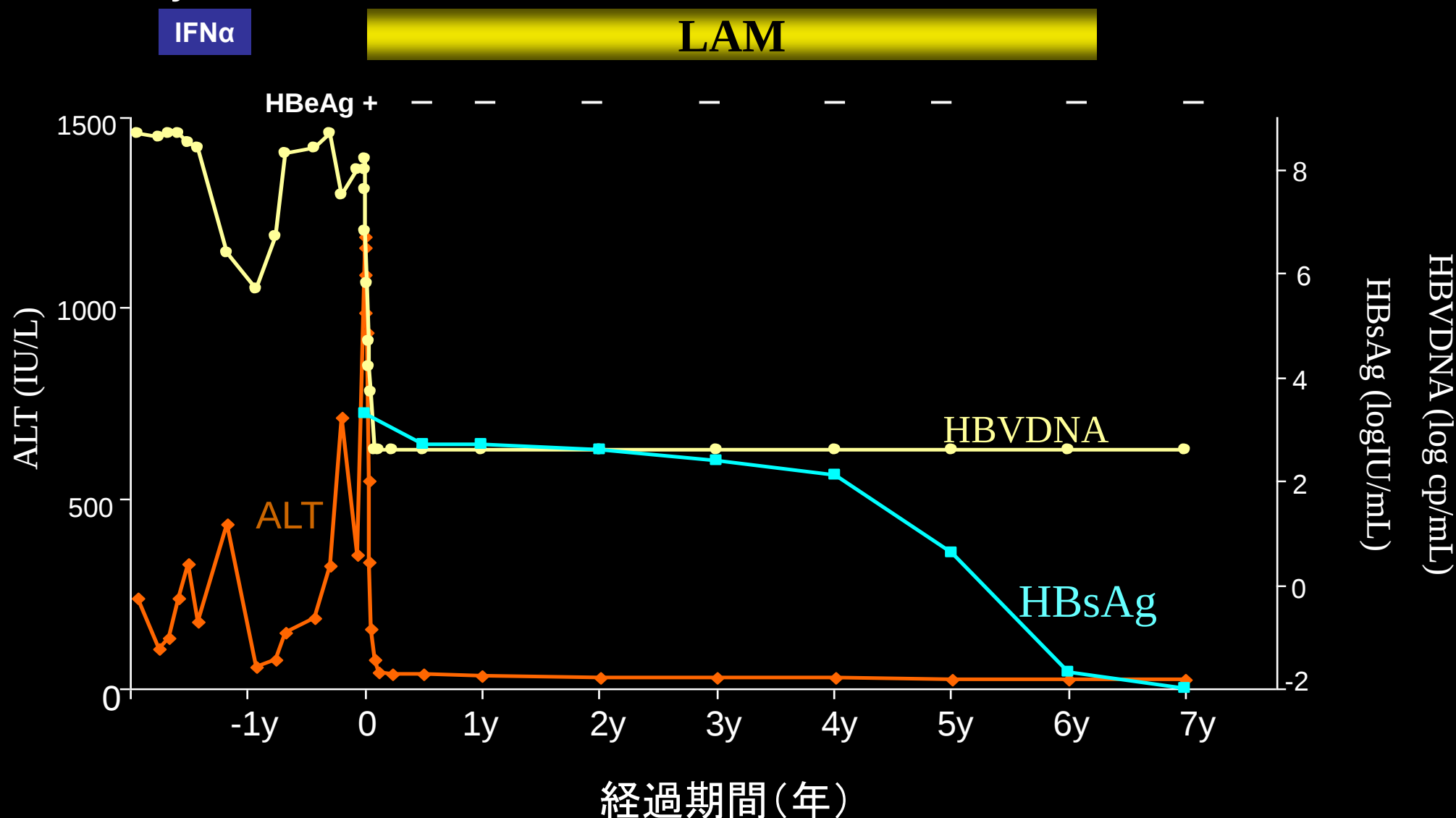
IFN治療後のリバウンドに対してラミブジンを投与し、約6年後にHBs抗原が消失した2症例(母子、ともにGenotype C)

母: 65yr



IFN治療後のリバウンドに対してラミブジン投与し、約6年後にHBs抗原が消失した2症例(母子、ともにGenotype C)

息子: 39yr



IFN治療後にトランスアミナーゼ上昇した所でラミブジンを開始した症例は、HBs抗原が消失しやすい傾向にある。

核酸アナログとIFNを効果的に使用し、HBs抗原消失率の向上を目指す必要がある。

核酸アナログ治療の問題点

- 明確な治療終了のゴールがない
- 耐性ウイルスの出現を把握しにくい
- 多剤耐性の可能性がある
- 治療の最終目標であるHBsAgの消失を獲得する可能性が低い

長所

短所

IFN治療

投与期間が
限定的である

副作用が多め
通院回数が多くなる

核酸アナログ 治療

副作用が非常に少ない
忍容性に優れる

投与終了目標が
明確でない

B型慢性肝炎の治療の適応

肝炎が認められない場合；(ウイルスマーカーと肝組織像の評価が必要)経過観察

肝炎が認められる場合

25歳未満；原則的には経過観察

ただし組織像が進展している症例や
重症化の危険がある場合は抗ウイルス療法

25歳－35歳；インターフェロン療法を念頭に入れ治療の
タイミングを計る

35歳以上；肝機能が落ち着いていても組織像が進行して
いる症例もある。総合的な評価が必要。

核酸アナログ製剤