

B型肝炎の最新情報

東京大学生体防御感染症学(感染症内科)

四 柳 宏

世界におけるB型肝炎

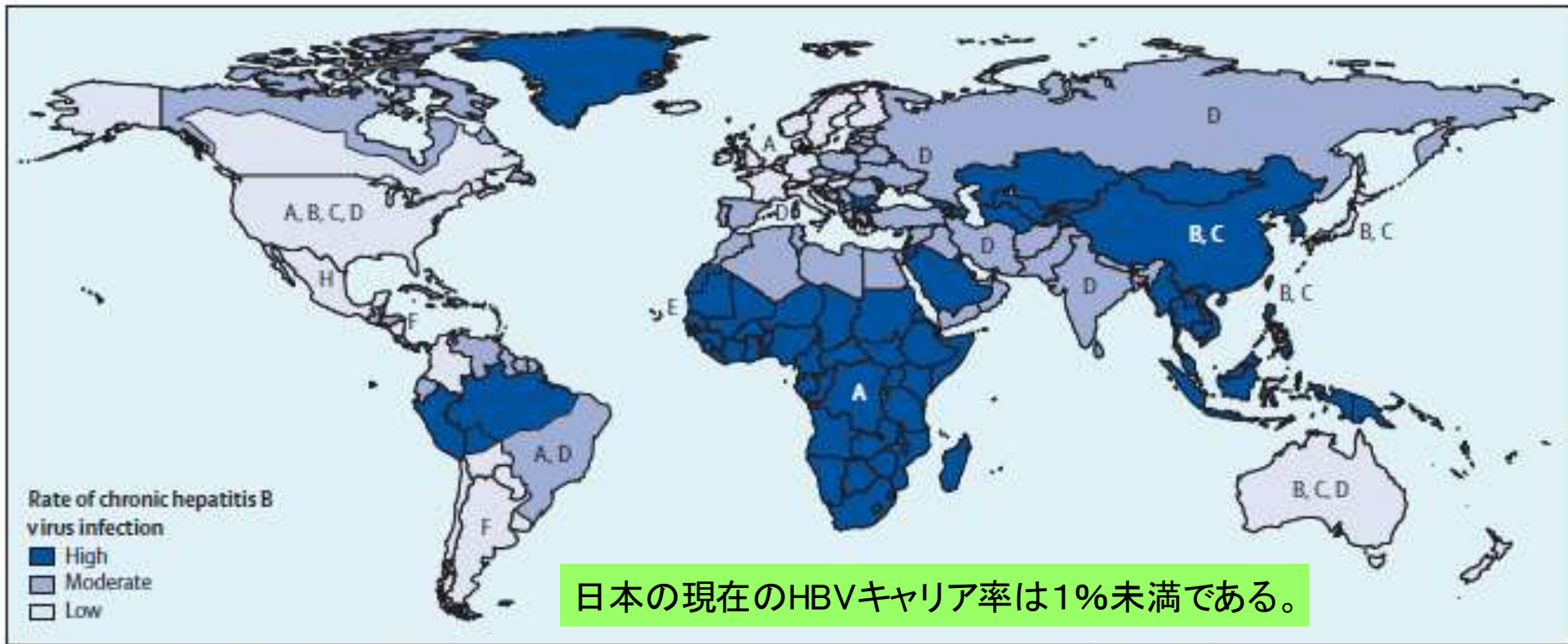
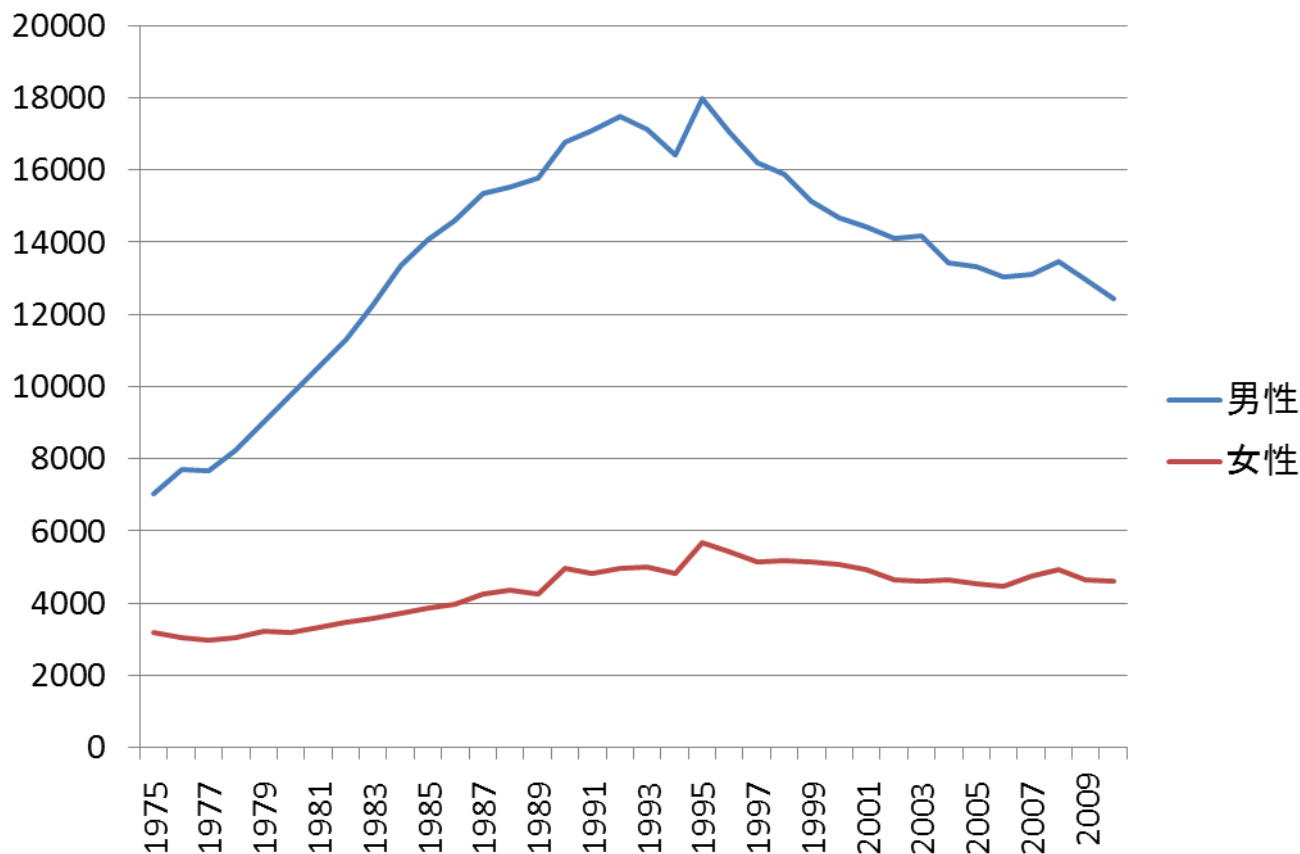


Figure 1: Geographical distribution of major hepatitis B virus genotypes and worldwide frequency of chronic hepatitis B virus infection
Adapted from the US Centers for Disease Control and Infection.

Lancet [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8)

- 世界には3億人のHBVキャリア、20億人の既感染者がいる
- 年間60万人がHBV関連疾患で亡くなっている。

日本における肝細胞癌の新規発生数



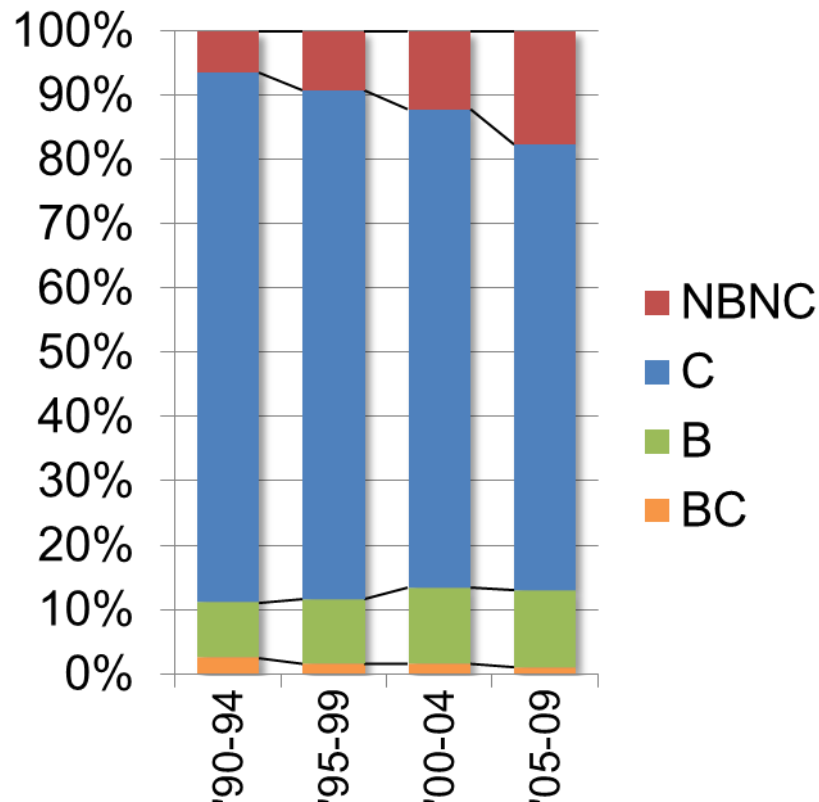
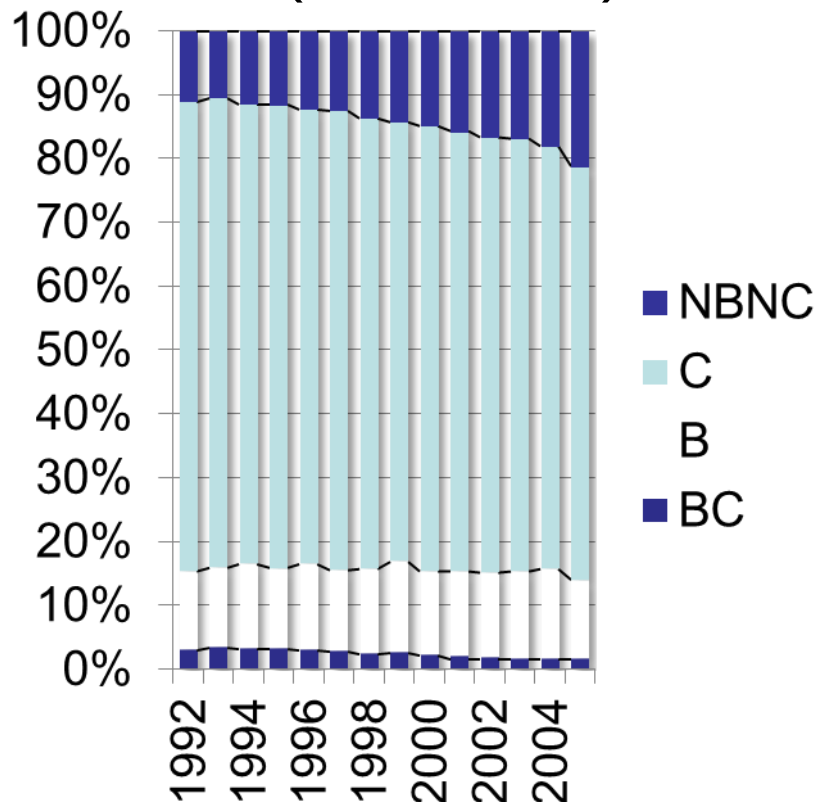
国立がん情報センターデータベースより作成

- 現在でも年間2万人近くの新規肝細胞癌患者の報告がある。
- 減少が始まったのは1995年頃からである。

日本における肝細胞癌の基礎疾患

- 日本肝癌研究会
(N=104224)

- 東京大学. (N=1207)

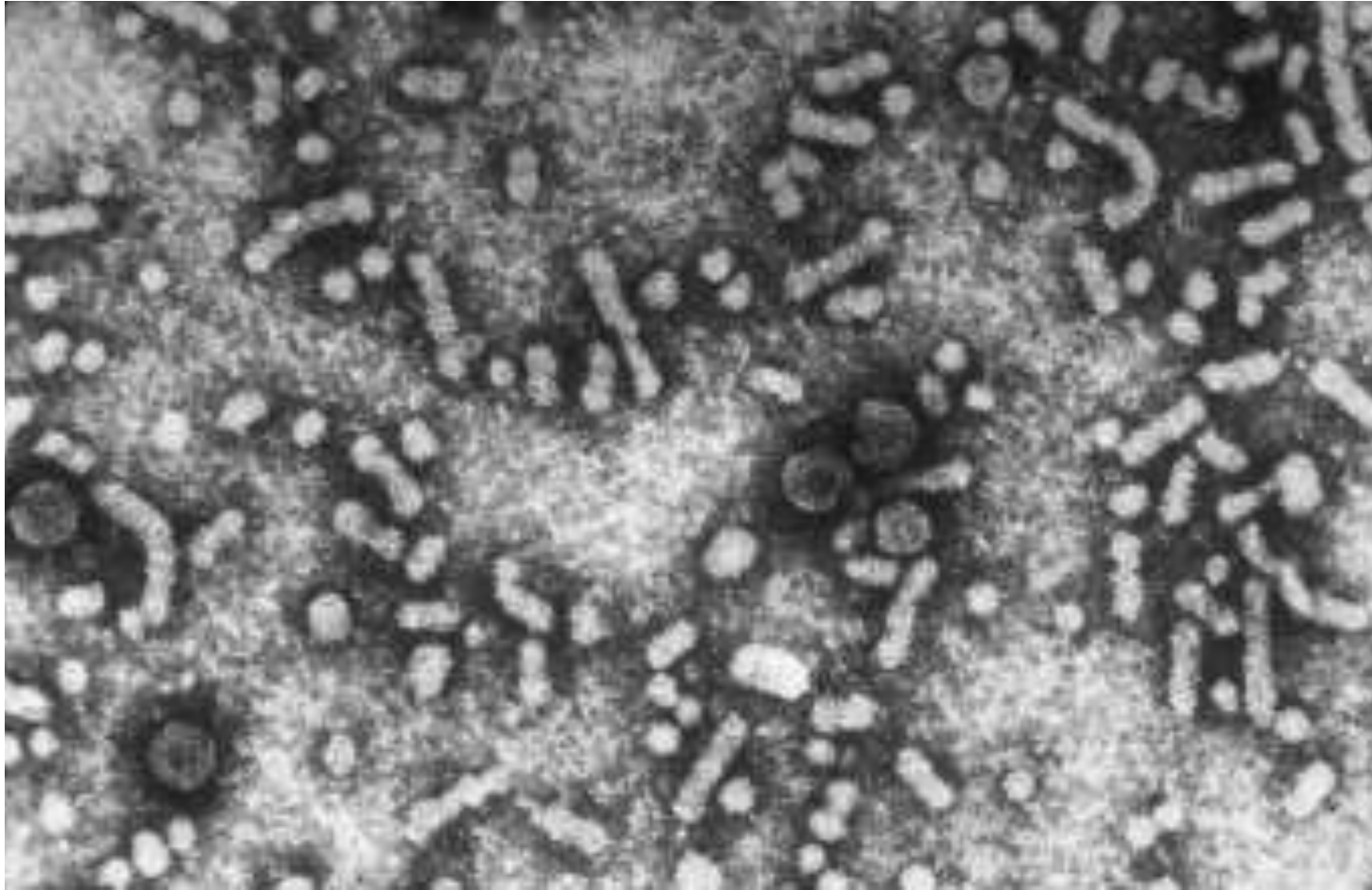


東大消化器内科 建石良介先生より

● HBVに関連する肝癌は約10%を占める

B型肝炎を理解する上で
大切なウイルスマーカー

B型肝炎ウイルス

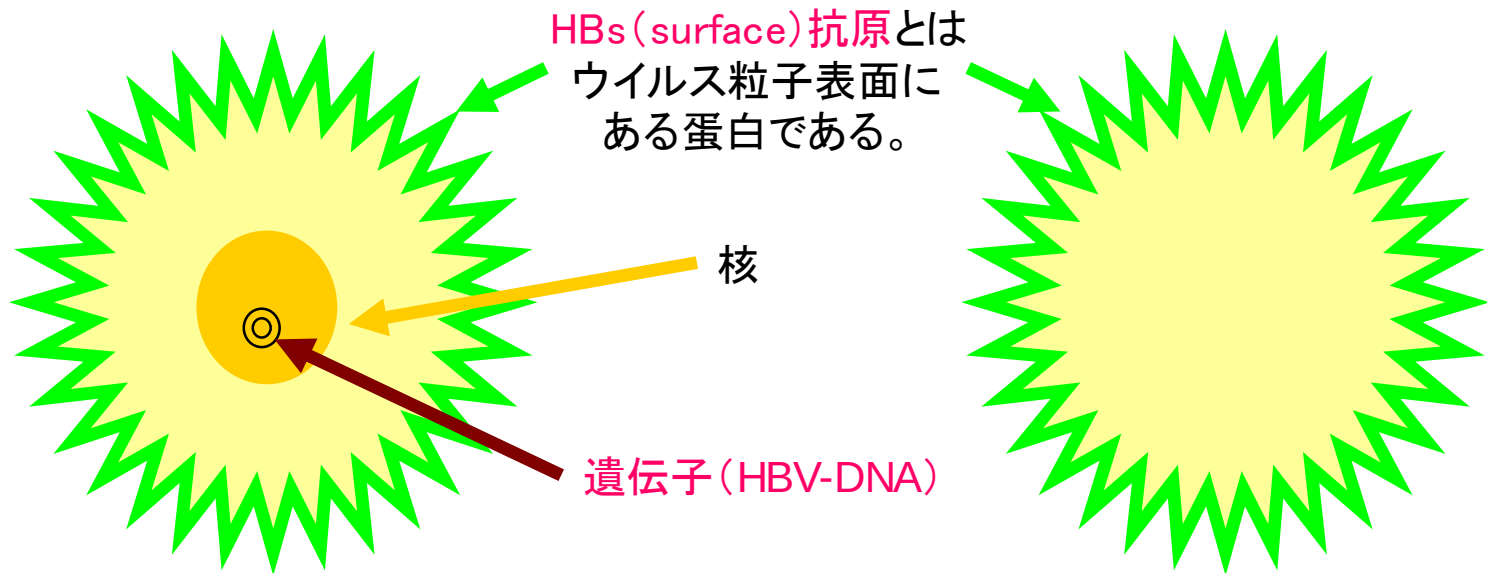


B型肝炎ウイルス

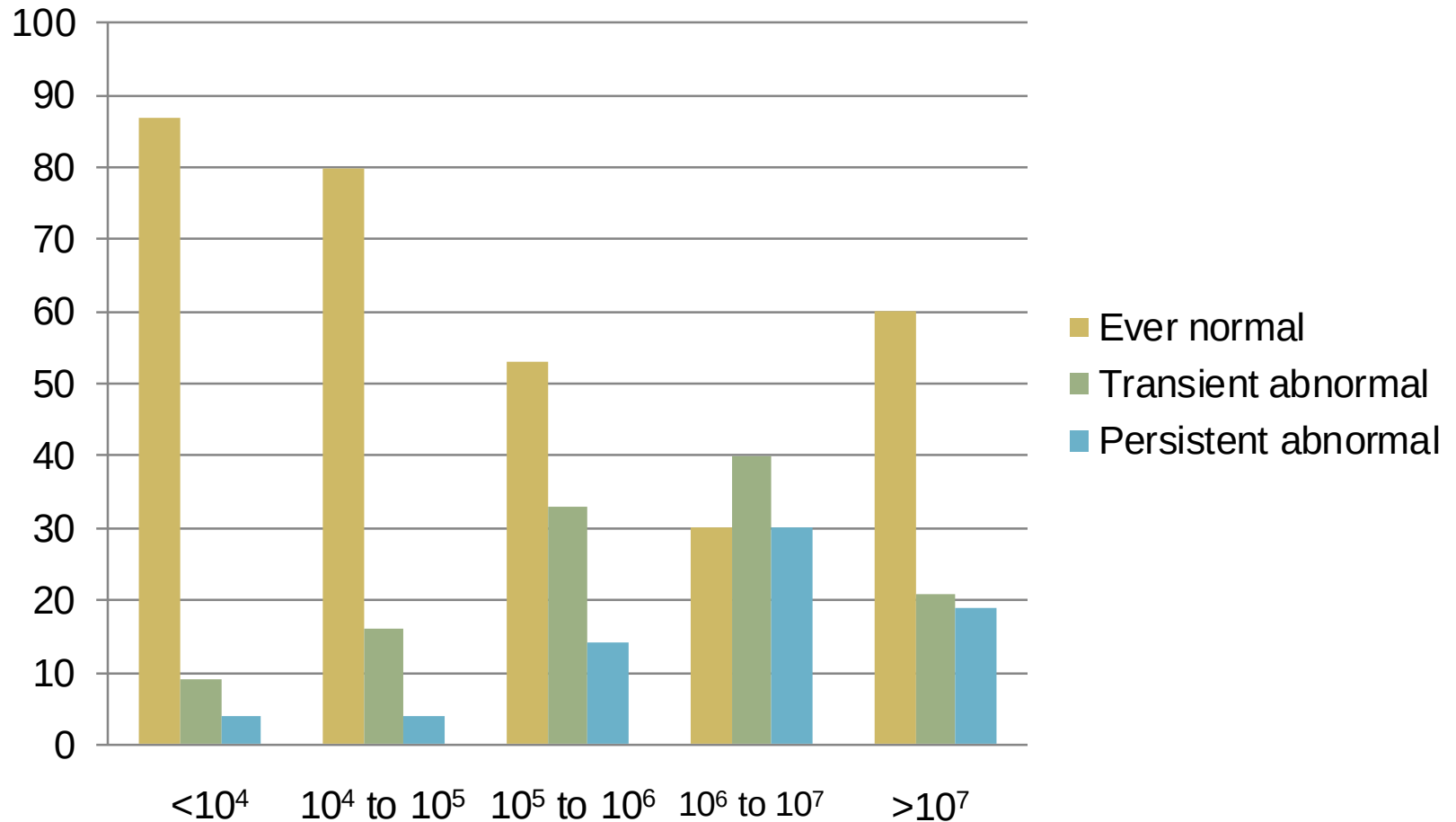
Dane粒子(ウイルス粒子)
HBs抗原・HBV DNAを含む



中空粒子
HBs抗原を含む



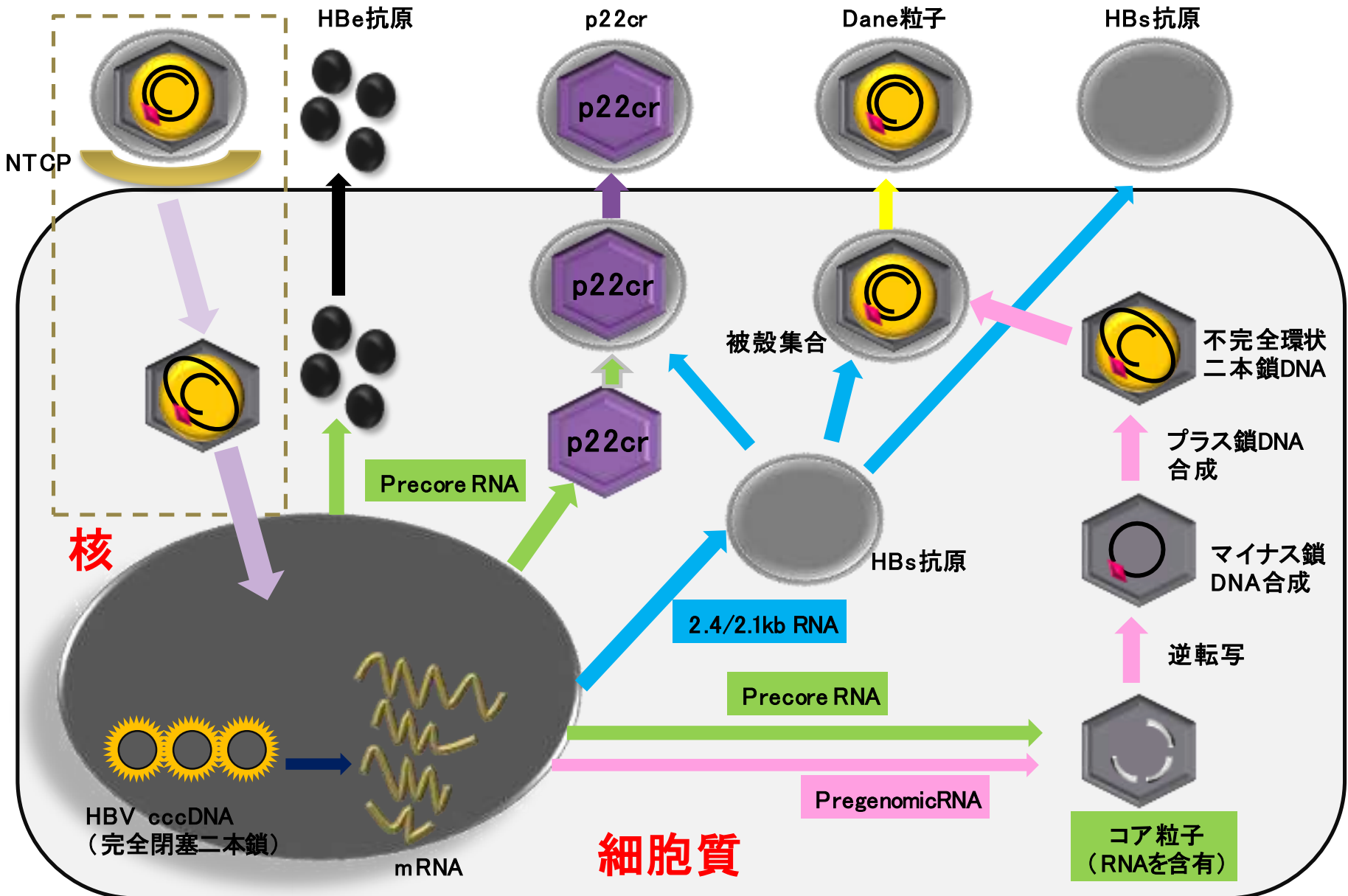
HBV DNA とALTとの関連



Chen CF et al. Gastroenterology 2011;141:1240–1248.

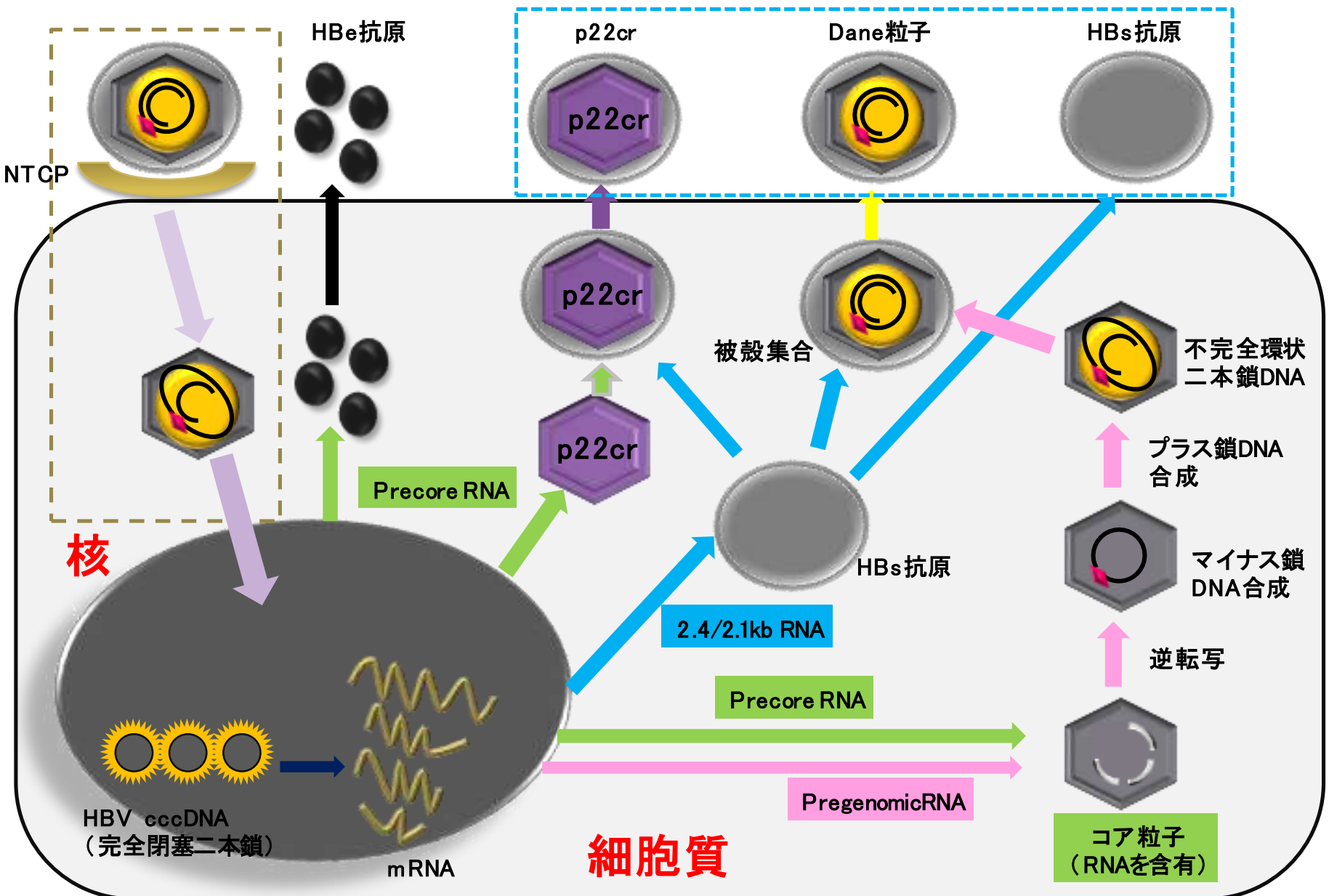
● HBV DNA < 4 LC/mLであれば、ALTは90%近くの例で持続正常となる

B型肝炎ウイルスの肝細胞内での増殖

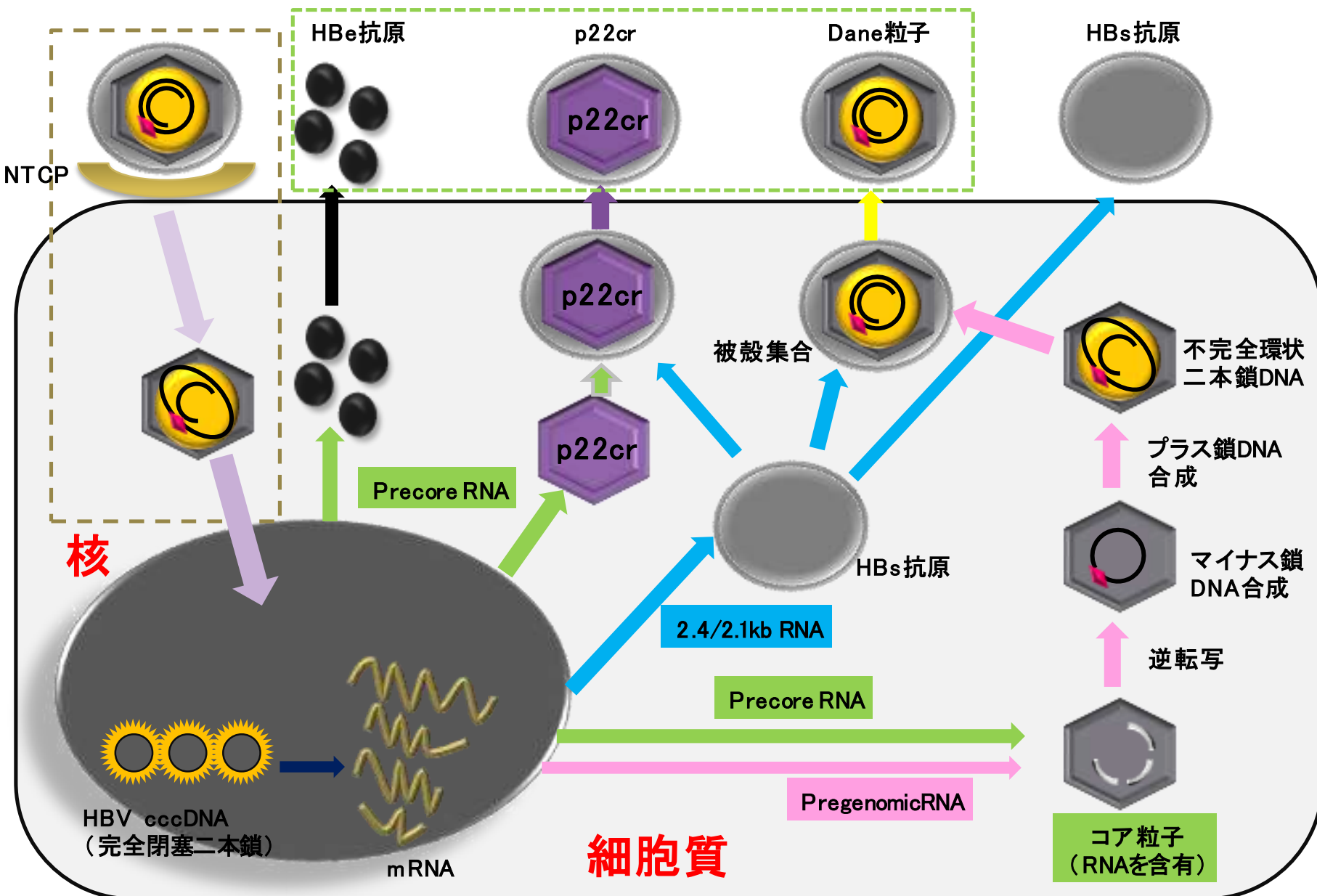


日本肝臓学会“B型肝炎治療ガイドライン”（第二版）の図より作成（図2-1、2-2とも）

HBs抗原を持つ粒子

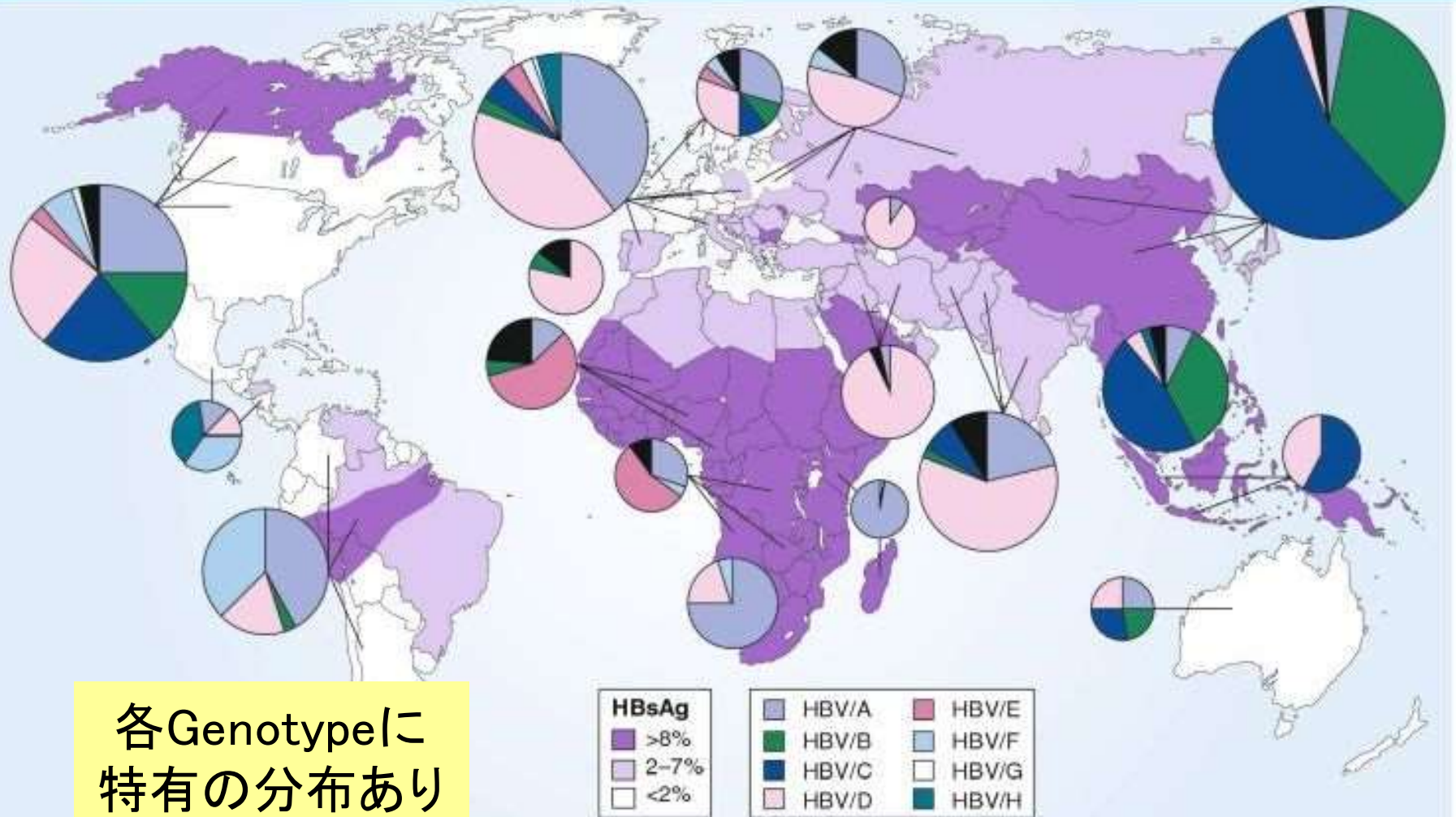


コア関連抗原(HBcrAg)を持つ粒子



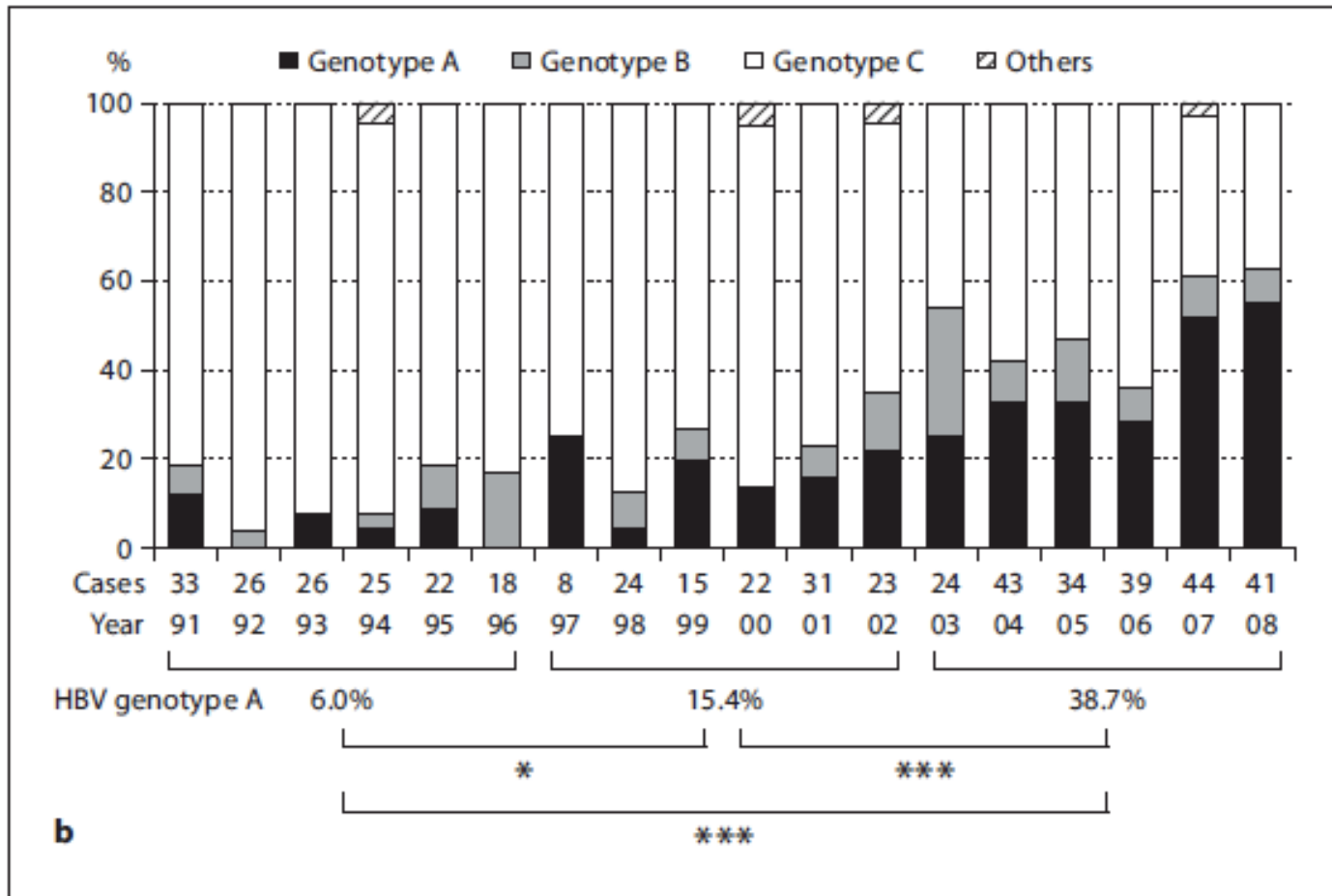
HBV Genotype (遺伝子型)

Medscape



B 型急性肝炎に関する話題

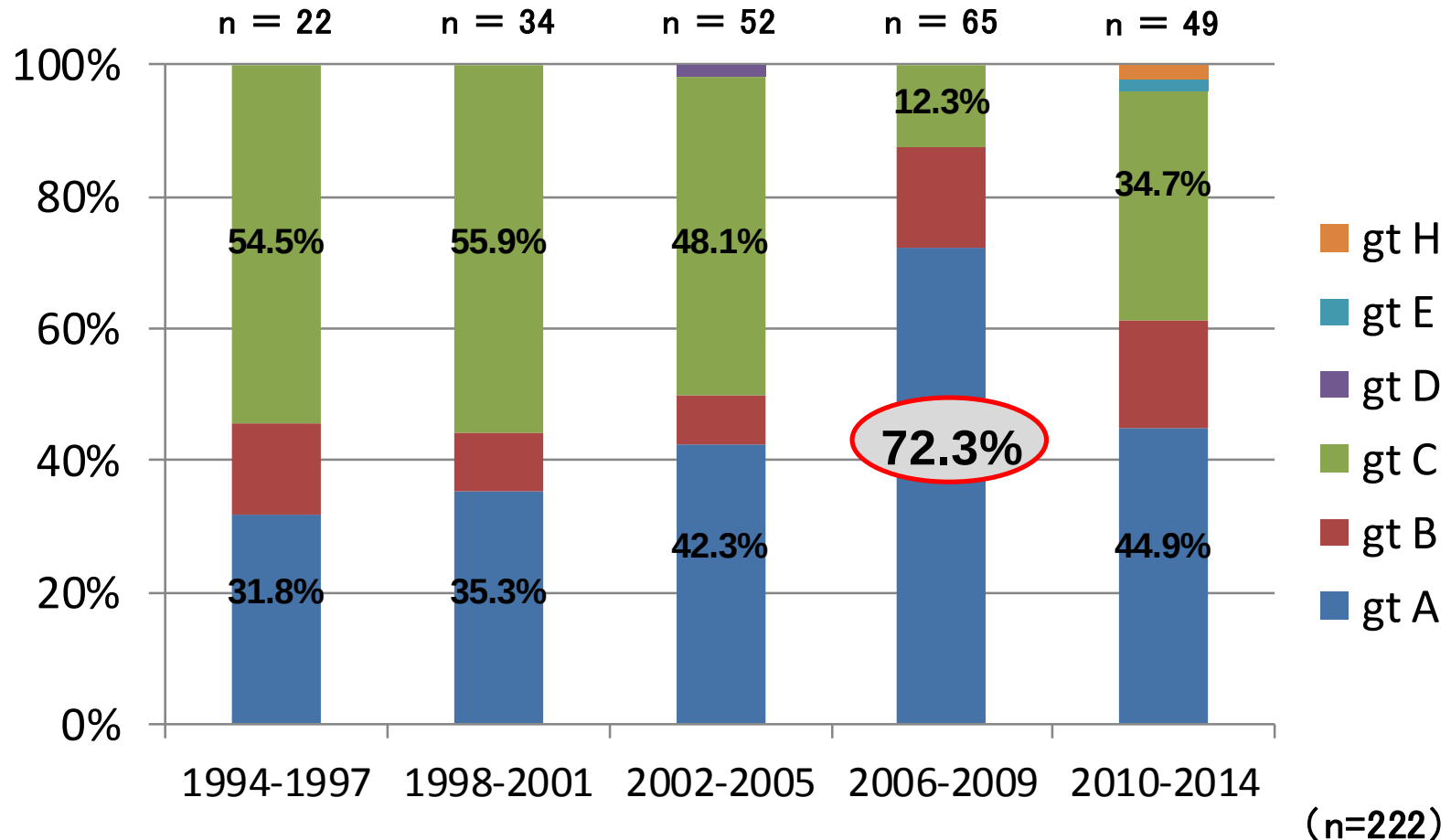
B型急性肝炎の半数はGenotype Aである (国立病院急性肝炎研究班)



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

日本のB型急性肝炎の50%はGenotype Aによるものである。

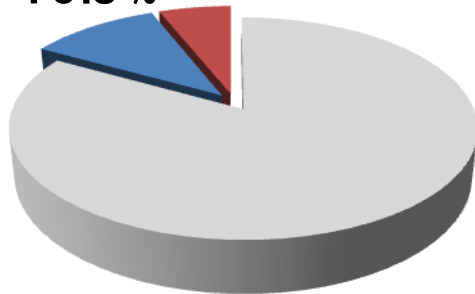
AH-BにおけるHBV genotypeの変遷 (1994年～2014年6月)



発症からのHBsAg陽性持続期間（genotype別）

HBsAg 陽性期間		gt A (n=83)	gt B (n=25)	gt C (n=54)	gt E (n=1)	gt H (n=1)
6-12 M	遷延化	10.8 %	0 %	11.1%	0%	0%
12M 以上	慢性化	6.0 %	4.0 %	1.9 %	0%	100%

遷延化 慢性化
10.8 % 6.0 %



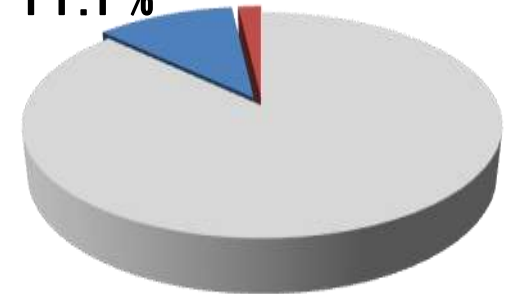
gt A (n=83)

慢性化
4.0 %



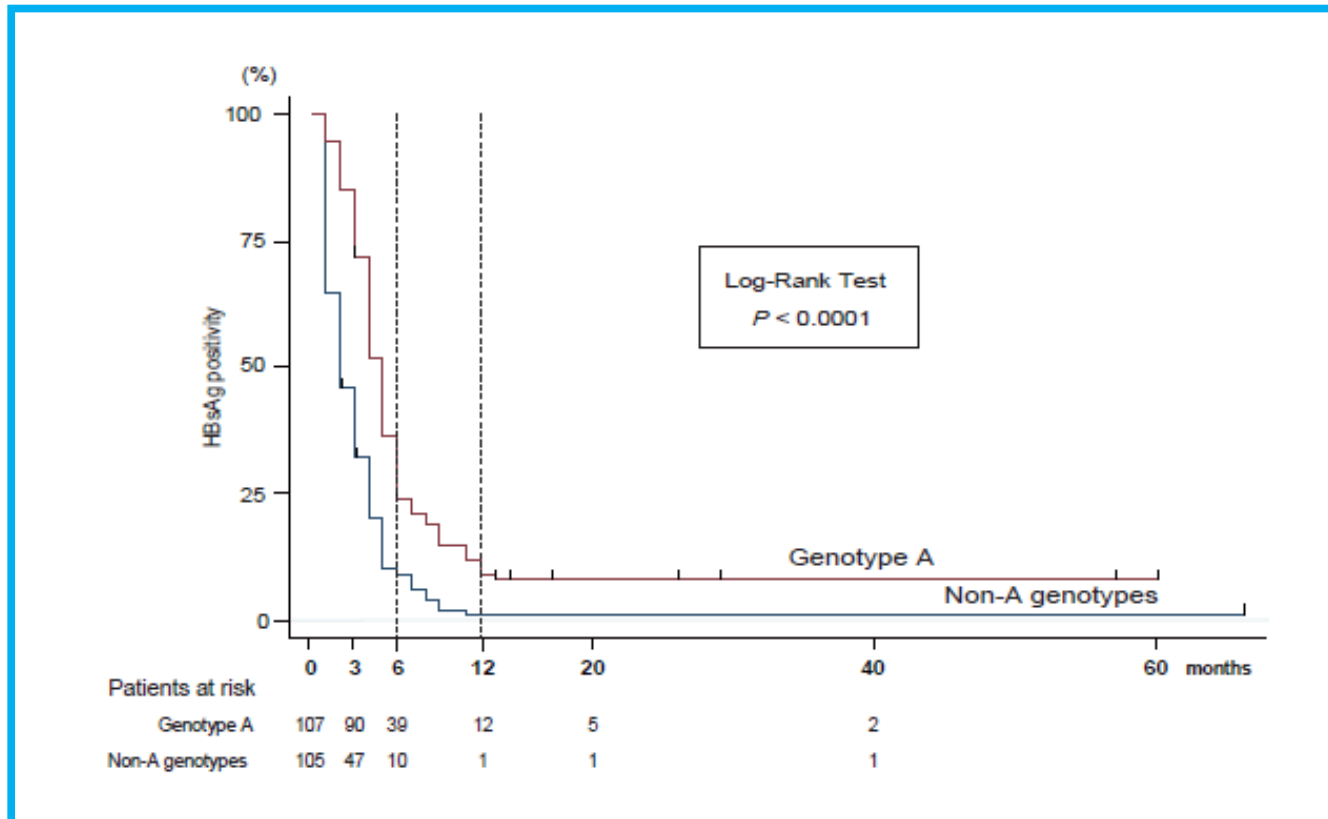
gt B (n=25)

遷延化 慢性化
11.1 % 1.9 %



gt C (n=54)

B型急性肝炎の慢性化率



Ito K et al. Hepatology 2014;59:89-97.

Genotype Aの慢性化率は7.5%、それ以外は0.9%であった。
慢性化の最大かつ唯一の要因がGenotype Aである。

DPCを用いたB型急性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, $Y = \Sigma Y_i = \Sigma 2X_i/n_i \times N_i$.

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

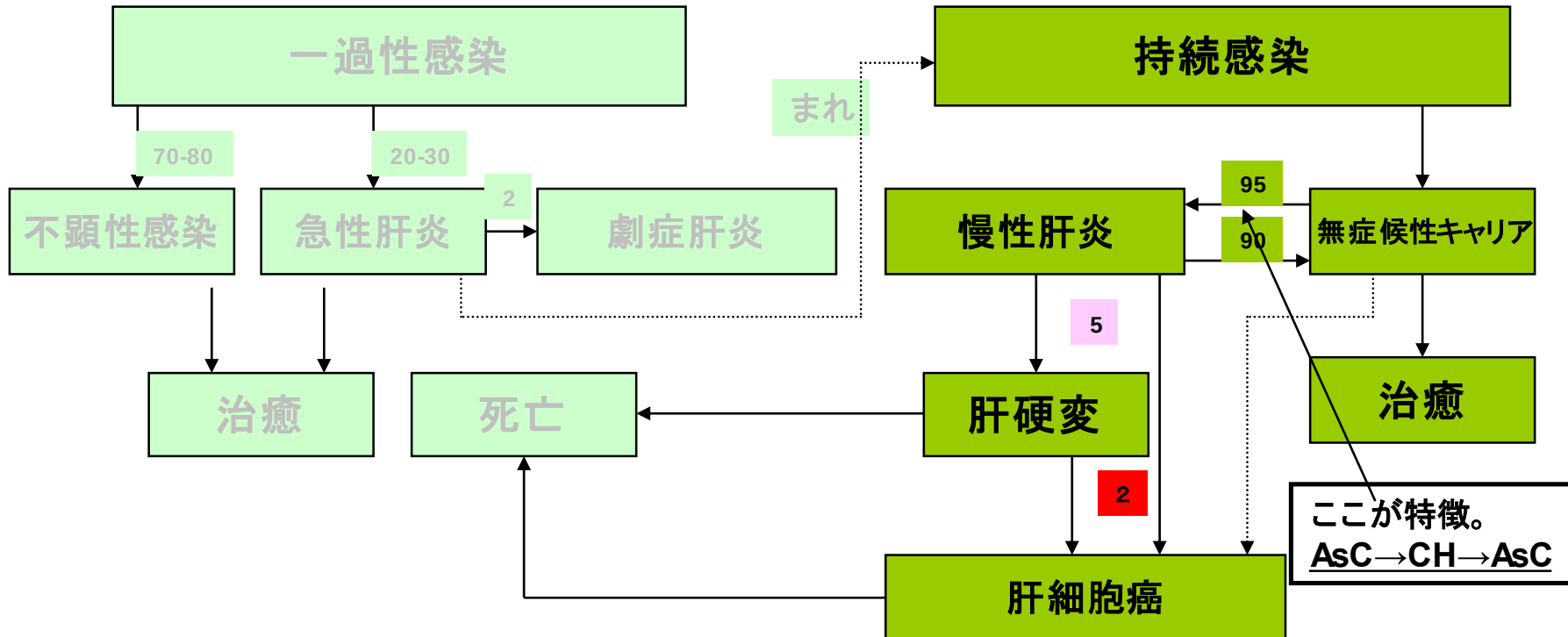
入院を要するB型急性肝炎は年間2000人から2500人と考えられる。

B型急性肝炎の疫学(日本)

- 入院を要するB型急性肝炎は年間2000人程度の新規発生がある (Sako et al. Hepatol Res 2011; 41: 39-45)
- B型肝炎の有症率(小児10%、成人30%程度)から見た年間新規発生例は約10000人である。
- 年間500名程度が慢性化していると推定される。

B型慢性肝炎の治療

B型肝炎の自然経過

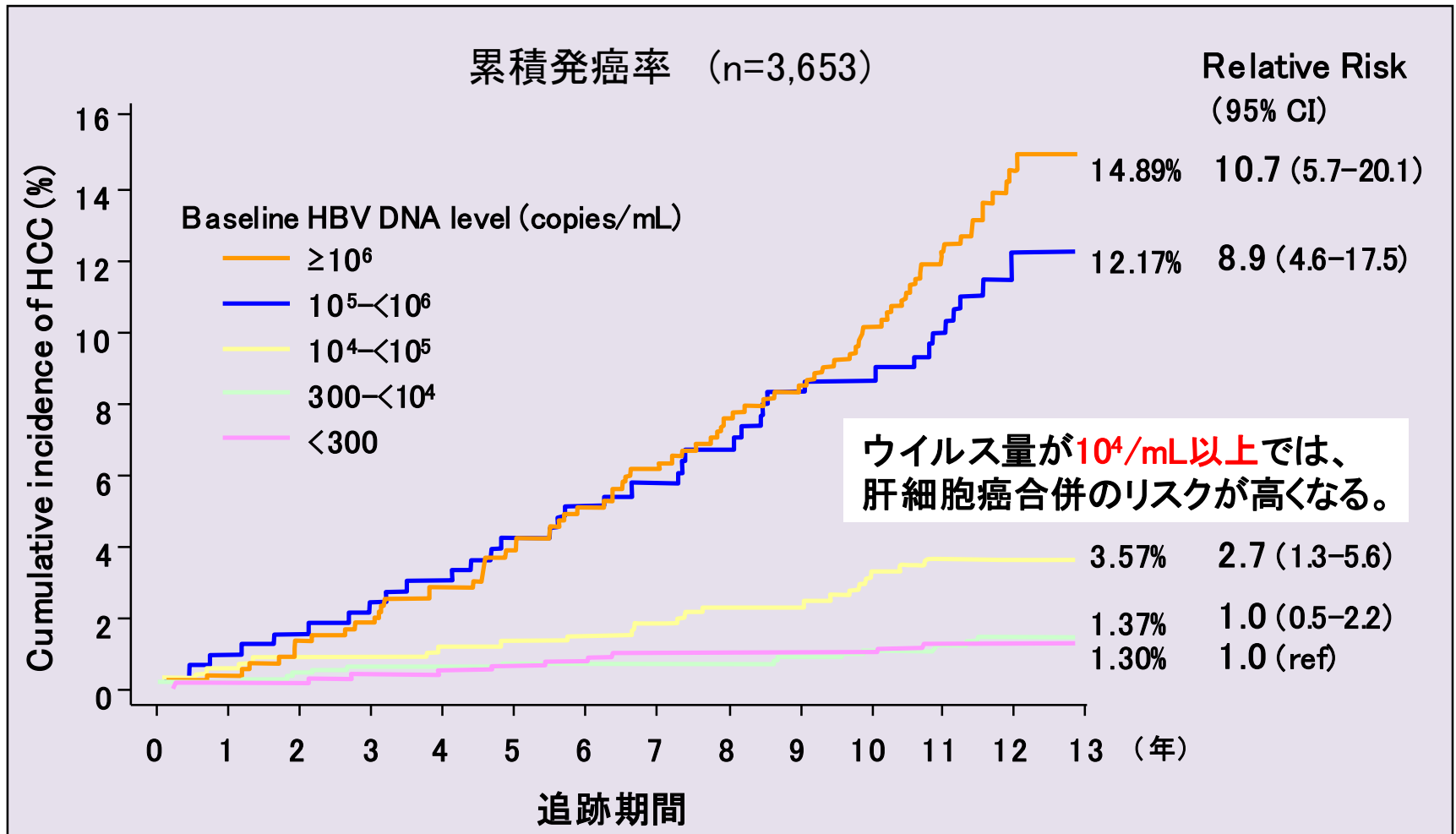


- B型肝炎ウイルスキャリアは、20歳－30歳頃にHBe抗原陽性無症候性キャリア期から肝炎期に入る。
- 肝炎期は数ヶ月から10年以上まで様々であり、肝炎期が長いと肝病変は進展する。
- HBe抗体陽性無症候性キャリア期に入ると肝炎は沈静化することが多いが、例外もある。
- 血清HBe抗原陽性からHBe抗体陽性に代わることを『血清マーカーが変化する』意味でHBeセロコンバージョン(SC)と呼ぶ

成人における発癌高リスク群

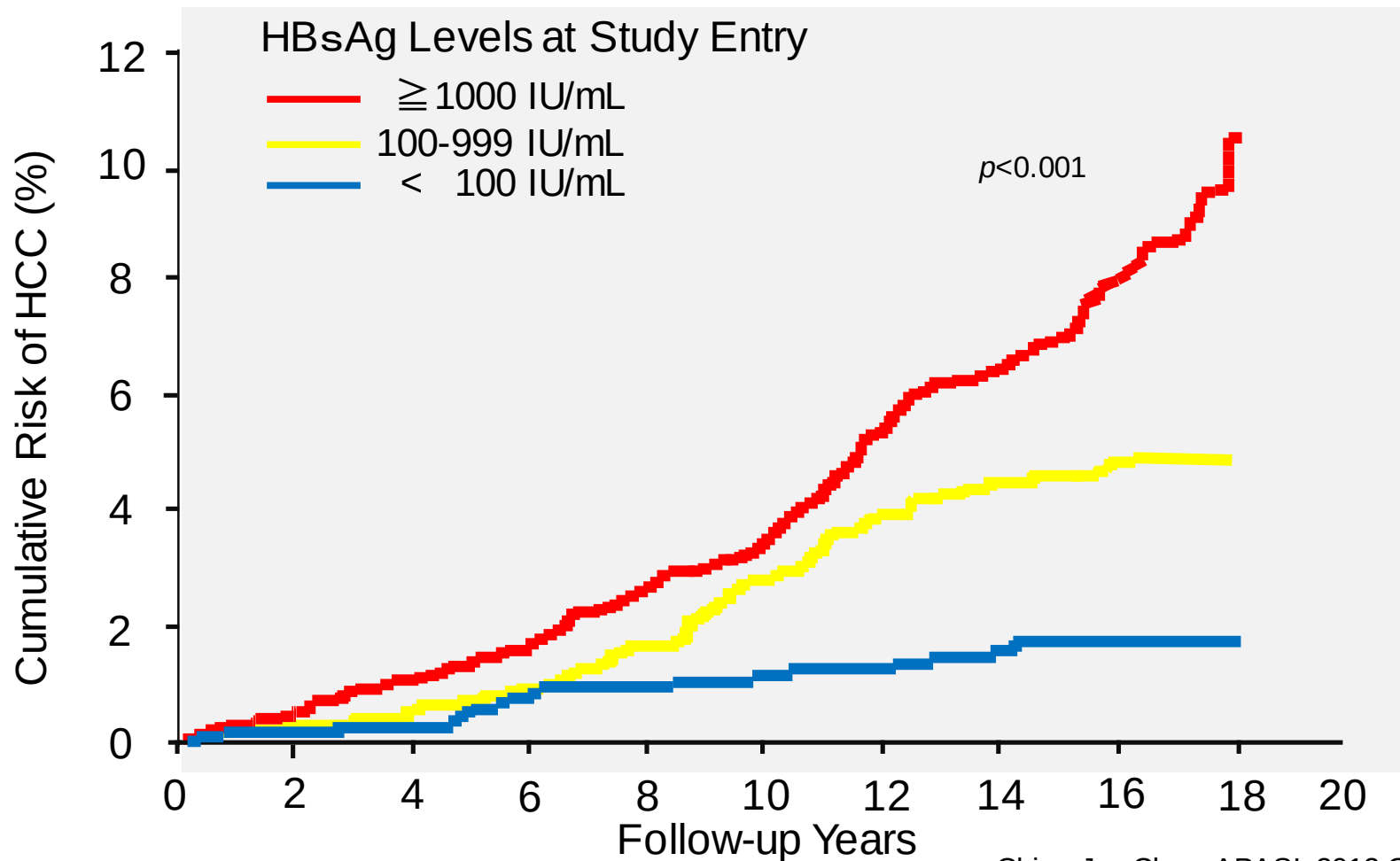
- 40歳以上
- 男性
- 飲酒者
- 肝癌の家族歴
- 高ウイルス量
- HCV・HDV・HIV共感染
- HBV Genotype C
- Basic Core Promoter変異
- 線維化進展例

HBV DNA量と肝臓発症率 (REVEAL STUDY)



同様の成績が日本からも報告されている。

HBs抗原量と肝癌発症率

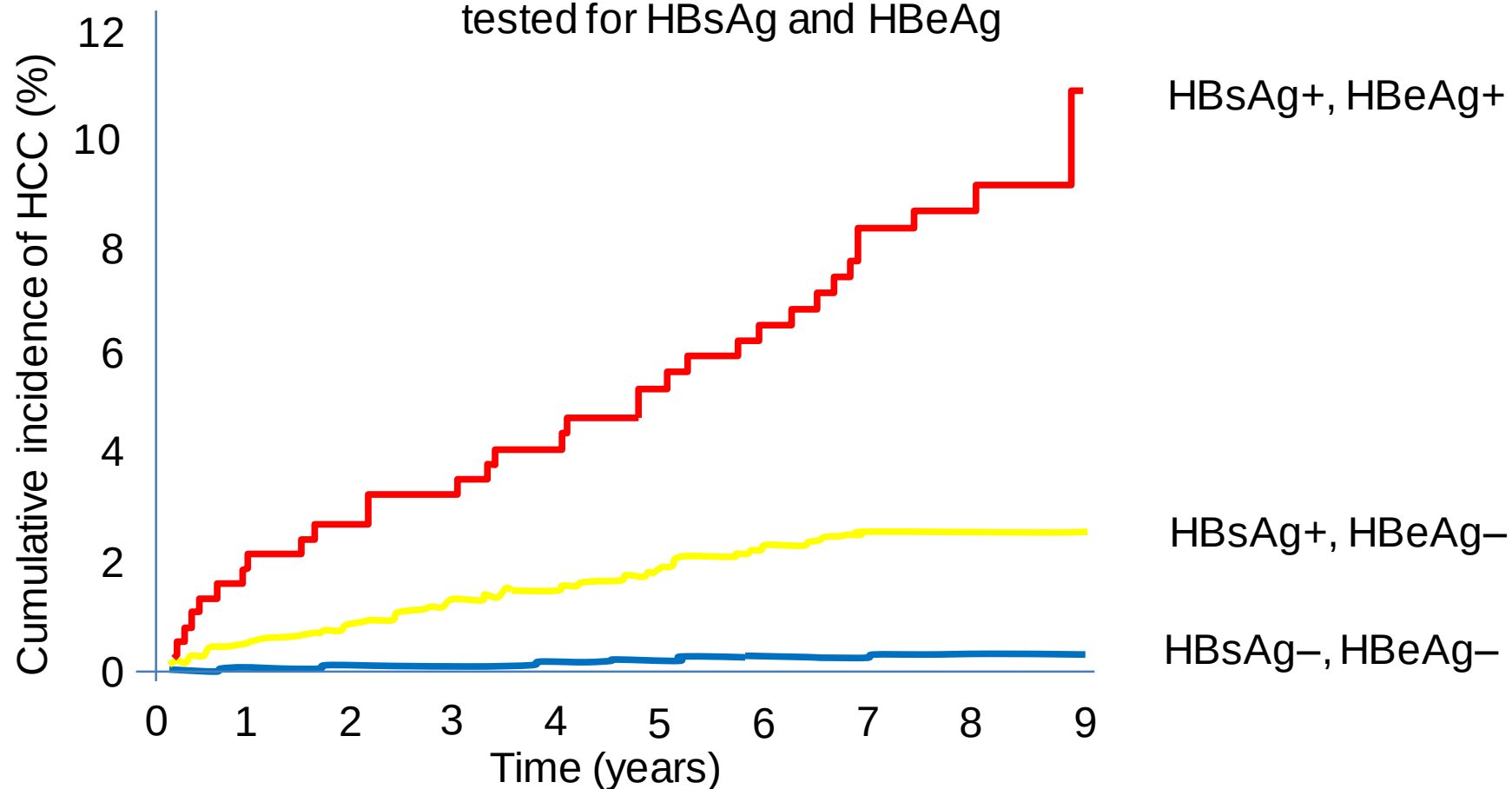


Chien-Jen Chen. APASL 2012 Oral TSA02

HBs抗原量が100 IU/mL以上では、肝細胞癌合併のリスクが高くなる。

HBs抗原が消失すると肝発癌の危険はほとんどなくなる

Serum from 11,893 Taiwanese men without evidence of HCC at enrollment
tested for HBsAg and HBeAg



HCC: hepatocellular carcinoma

Yang HI et al. N Engl J Med. 2002; 347: 168-74.

HBs抗原が消失すると肝発癌の危険はほとんどなくなる

B型慢性肝炎の治療目標(1)

- HBV持続感染者に対する抗ウイルス療法の治療目標は「HBV感染者の生命予後およびQOLを改善すること」である。
- これは、「肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による慢性肝不全の回避ならびに肝細胞癌発生の抑止、およびそれによる生命予後ならびにQOLの改善」と言い換えることができる。
- この最終目標を達成するために最も有用なsurrogate markerはHBs抗原であり、**抗ウイルス療法の長期目標はHBs抗原消失である。**

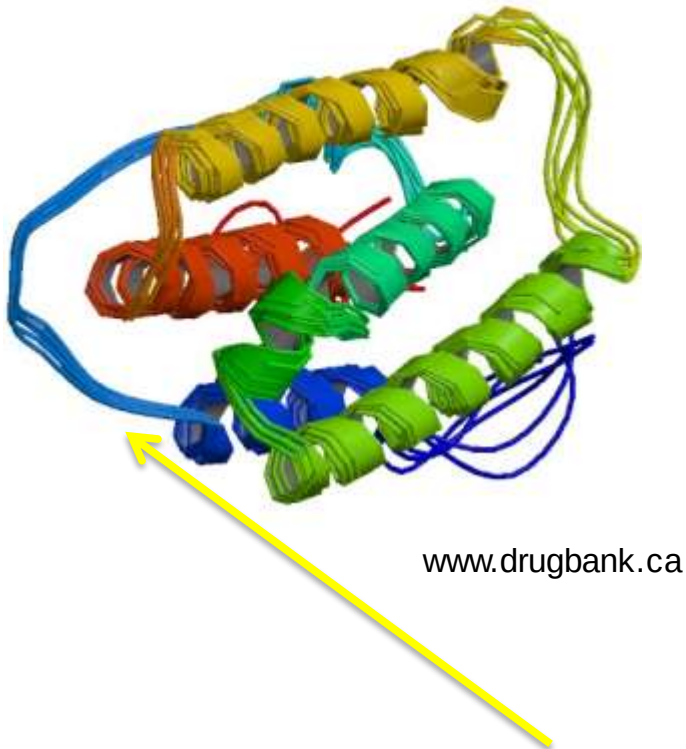
B型慢性肝炎の治療目標(2)

- HBs抗原消失に至るまでの抗ウイルス療法の短期目標は、ALT持続正常化(30 IU/l以下)、HBe抗原陰性かつHBe抗体陽性(HBe抗原陽性例ではHBe抗原セロコンバージョン、HBe抗原陰性例ではHBe抗体陽性状態の持続)、HBV DNA増殖抑制の3項目である。
- 核酸アナログ治療中(on-treatment)の目標は、慢性肝炎・肝硬変にかかわらず、高感度のリアルタイムPCR法でのHBV DNA陰性である。
- 慢性肝炎例において何らかの理由により核酸アナログ投与を中止した場合(off-treatment)には、治療中止後HBV DNA 4.0 log copies/ml未滿を維持することが、治療を再開せず経過観察を継続する上での指標となる。
- 線維化進行例や肝硬変例では核酸アナログの中止は推奨されない。

インターフェロン療法

インターフェロン

◆ 立体構造イメージ (PEG-IFN α 2a)



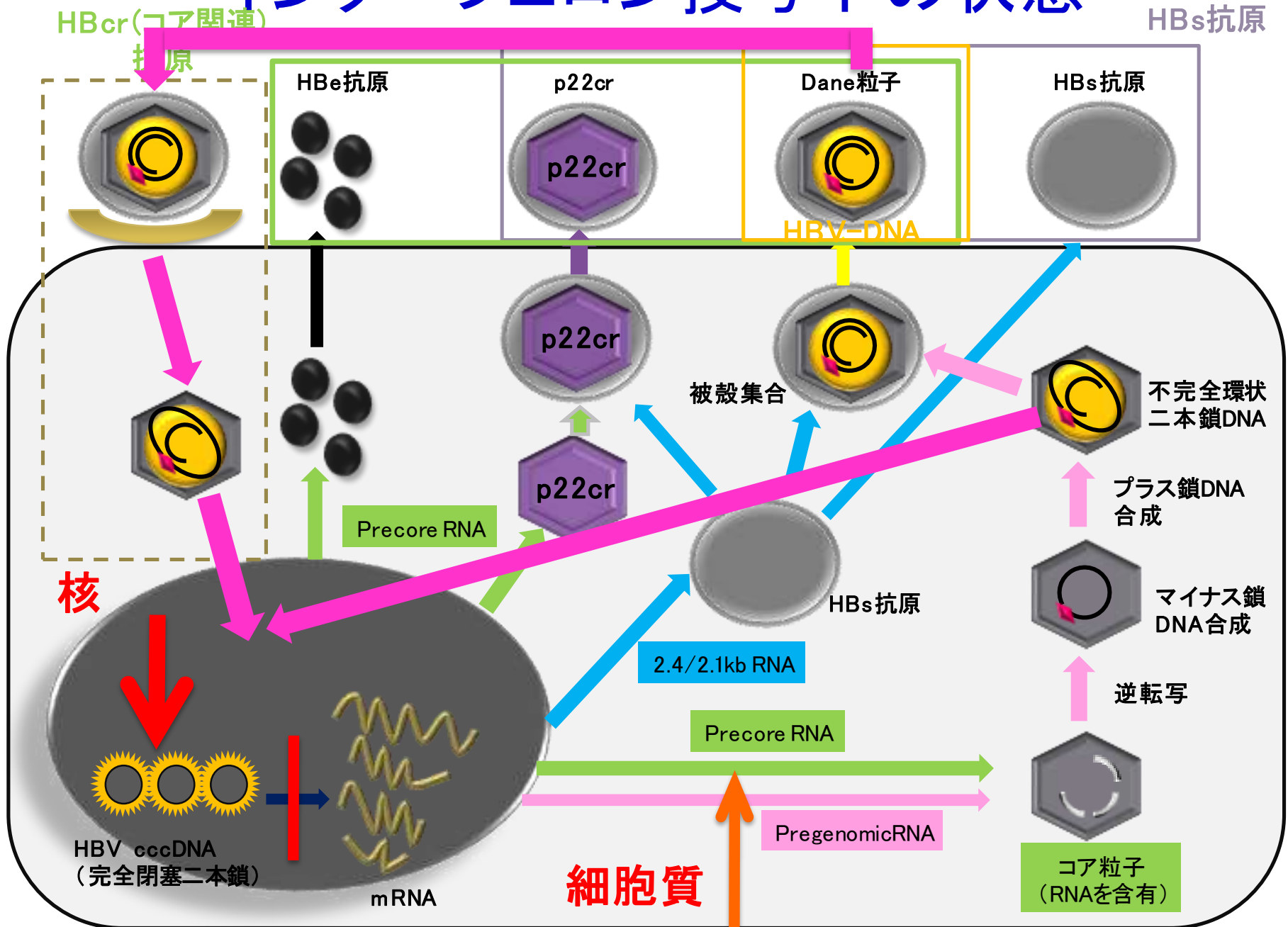
ポリエチレングリコール(PEG)

◆ 作用機序

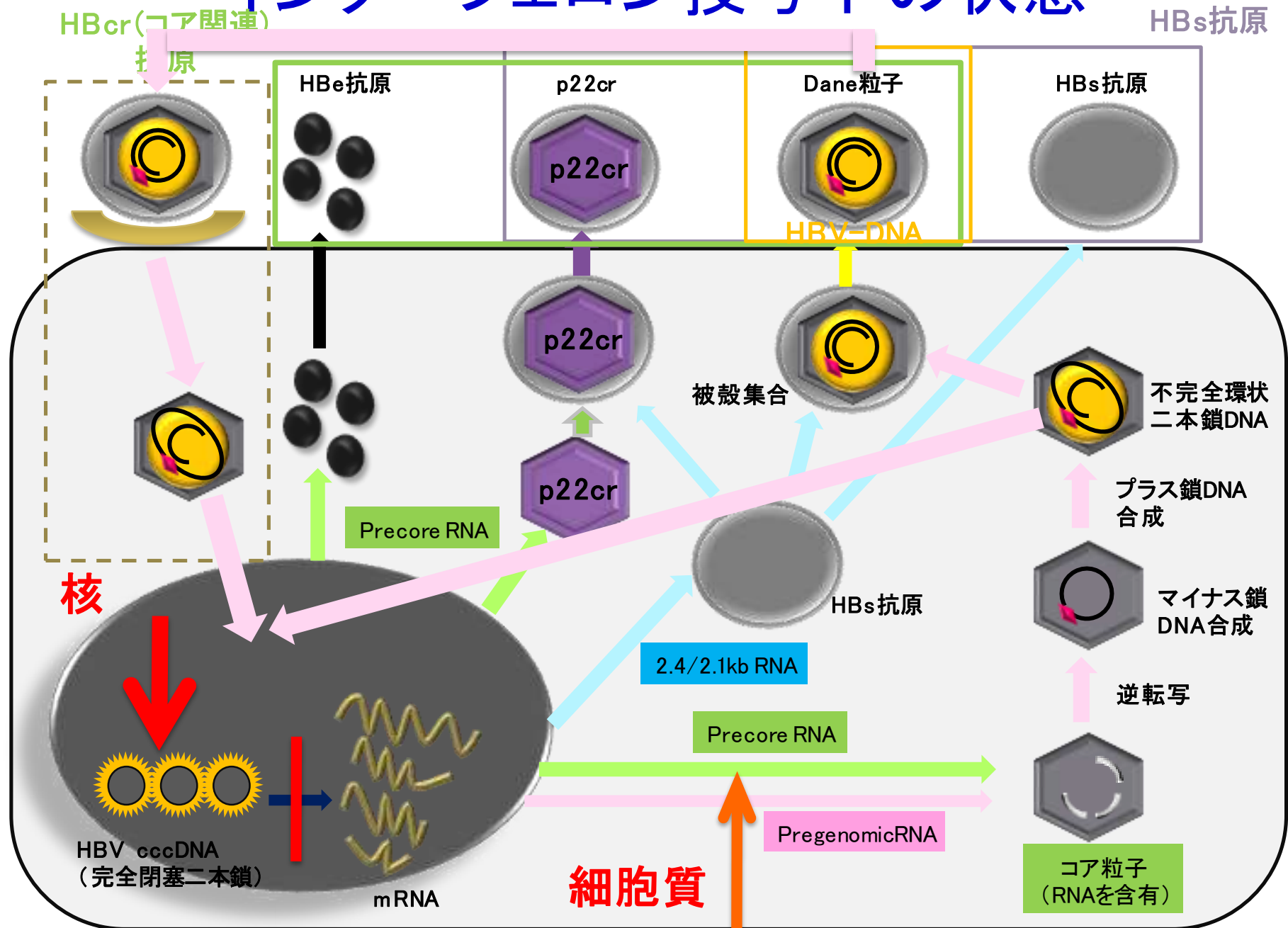
- 細胞上のインターフェロン受容体に結合し、2' -5' オリゴアデニル酸合成系またはプロテインキナーゼの合成を通じて、ウイルス蛋白質の合成阻害作用を示す。
- ウイルス抗原の提示を増加させ、細胞傷害性T細胞による細胞傷害を亢進させる。
- NK細胞、LAK細胞のHCV感染細胞に対する細胞傷害性を増強する。

免疫応答を強める働きをしている。

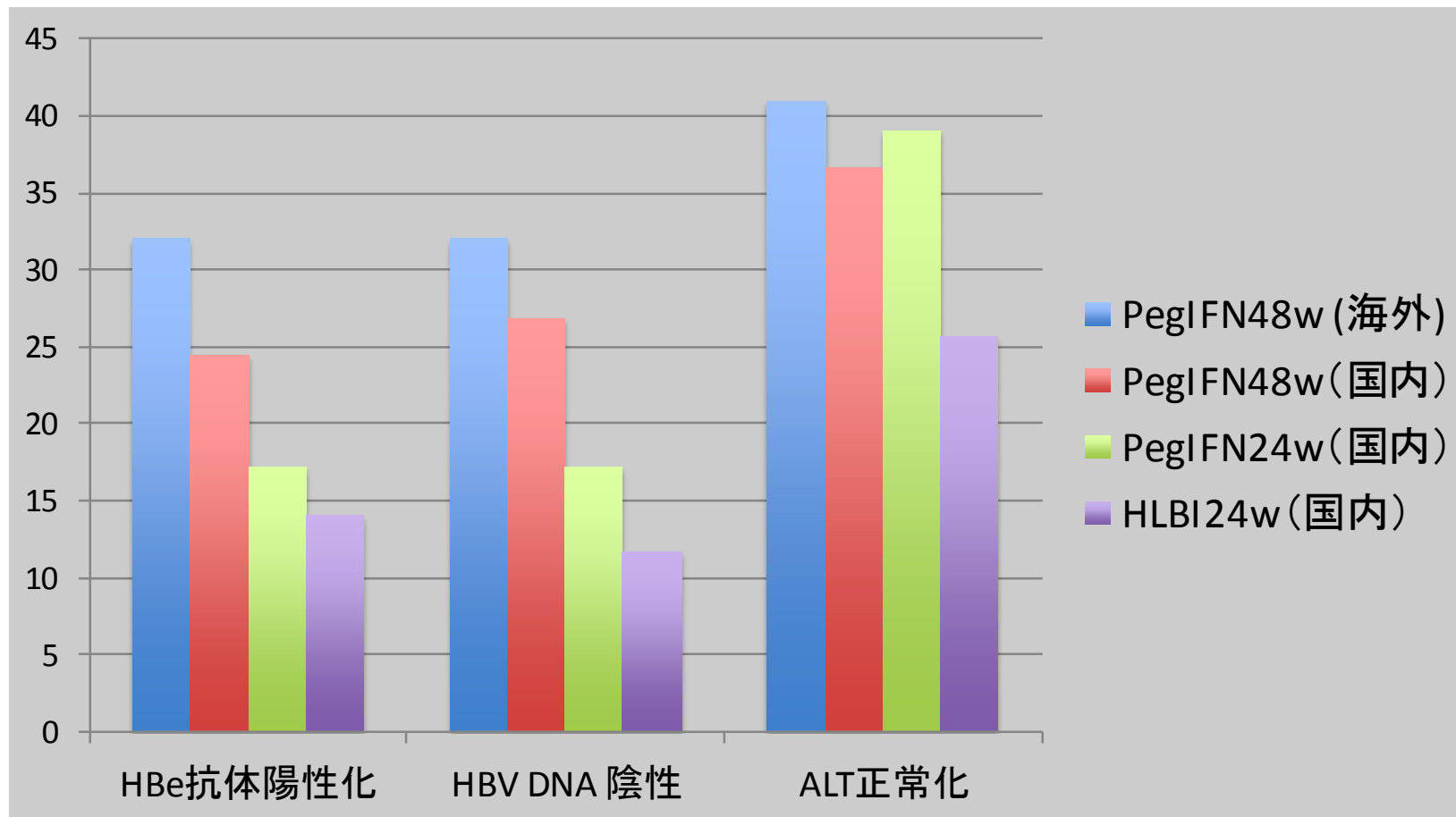
インターフェロン投与下の状態



インターフェロン投与下の状態



国内外のPeg IFN α -2aの効果(HBe抗原陽性)



PEGIFNは180 μ g 24wまたは48w, HLB1は6MU 3/w 24wで投与
治療効果の評価は投与終了後24週時点
HBV DNA 陰性の定義: 10^5 copies/mL未満

インターフェロン療法の治療効果関連因子

表12 HBe 抗原陽性例に対する Peg-IFN 治療効果関連因子の報告

	Liaw ⁸⁾	Lau ⁶⁾	Buster ¹¹⁵⁾	Jansen ¹¹⁶⁾	Sonneveld ¹²⁰⁾	林 ⁷⁾
投与方法	α -2a 90/180 μ g	α -2a 180 μ g ±LAM* ¹ 100mg	α -2a 180 μ g α -2b 100 μ g	α -2b 100 μ g ±LAM* ¹ 100mg	α -2a/ α -2b ±LAM* ¹ 100mg	α -2a 90/180 μ g
投与期間	24/48 週	48 週	α -2a : 48 週 α -2b : 52 週	52 週	32~104 週	24/48 週
症例数	548	542	788	307	205	164
人種	NS			NS	NS	
年齢	NS		高齢	NS	高齢	若齢* ²
性	NS		女性	NS	NS	女性* ²
ALT	高値* ²	NS	高値	高値	NS	NS
HBV DNA 量	低値	低値	低値	低値	低値	NS
HBs 抗原量	低値					
ゲノタイプ	NS	NS	A (vs D)	A (vs D)	A (vs D)	
IL28B					Major	

NS: 有意差なし、*¹ LAM: ラミブジン、*² 統計学的有意差のない傾向

インターフェロン療法の長所

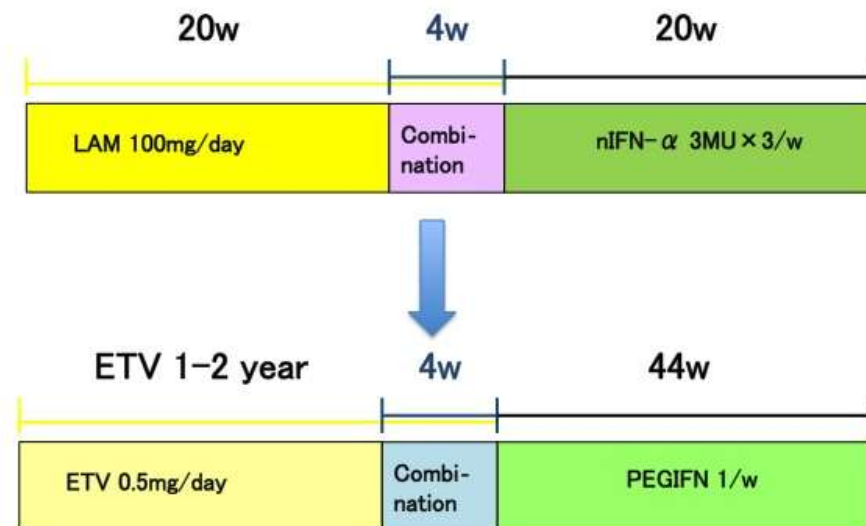
- インターフェロン療法での効果は投与終了後も持続する。
- 従って薬剤を中止することが可能である。
- 核酸アナログ製剤に比べ、HBs抗原の減少が速い。また、HBs抗原の将来的な消失が期待できる。
- 日本肝臓学会のガイドラインでは“慢性肝炎に対する初回治療では、HBe抗原陽性・陰性やHBVゲノタイプにかかわらず、原則としてPeg-IFN単独治療を第一に検討する。”と書かれている。

インターフェロン療法の問題点と今後

- 効果の期待できる症例を選んで投与しないと十分な効果が得られない。
- 日本の症例は活動性の高い症例、ウイルス量の多い症例が多く、適切なタイミングでの導入が難しい。
- 治療効果にはHCV同様宿主要因が存在すると思われる。今後解明が必要である。
- インターフェロン療法導入後の発癌例の検討が必要である。
- 難治例に対しては核酸療法でウイルス量を減らし、免疫賦活を行った後にインターフェロンの長期投与を行うこと(シークエンシャル療法)も有力である。

シーケンシャル療法

- 狭義には核酸アナログ→インターフェロンの順に投与を行う治療である。
- 核酸アナログ投与によりウイルス量を減らし、枯渇していた免疫担当細胞の数、機能を回復させた後にインターフェロン療法を行うため、インターフェロン単独療法よりも強い免疫賦活効果が期待できる。



シーケンシャル療法の効果

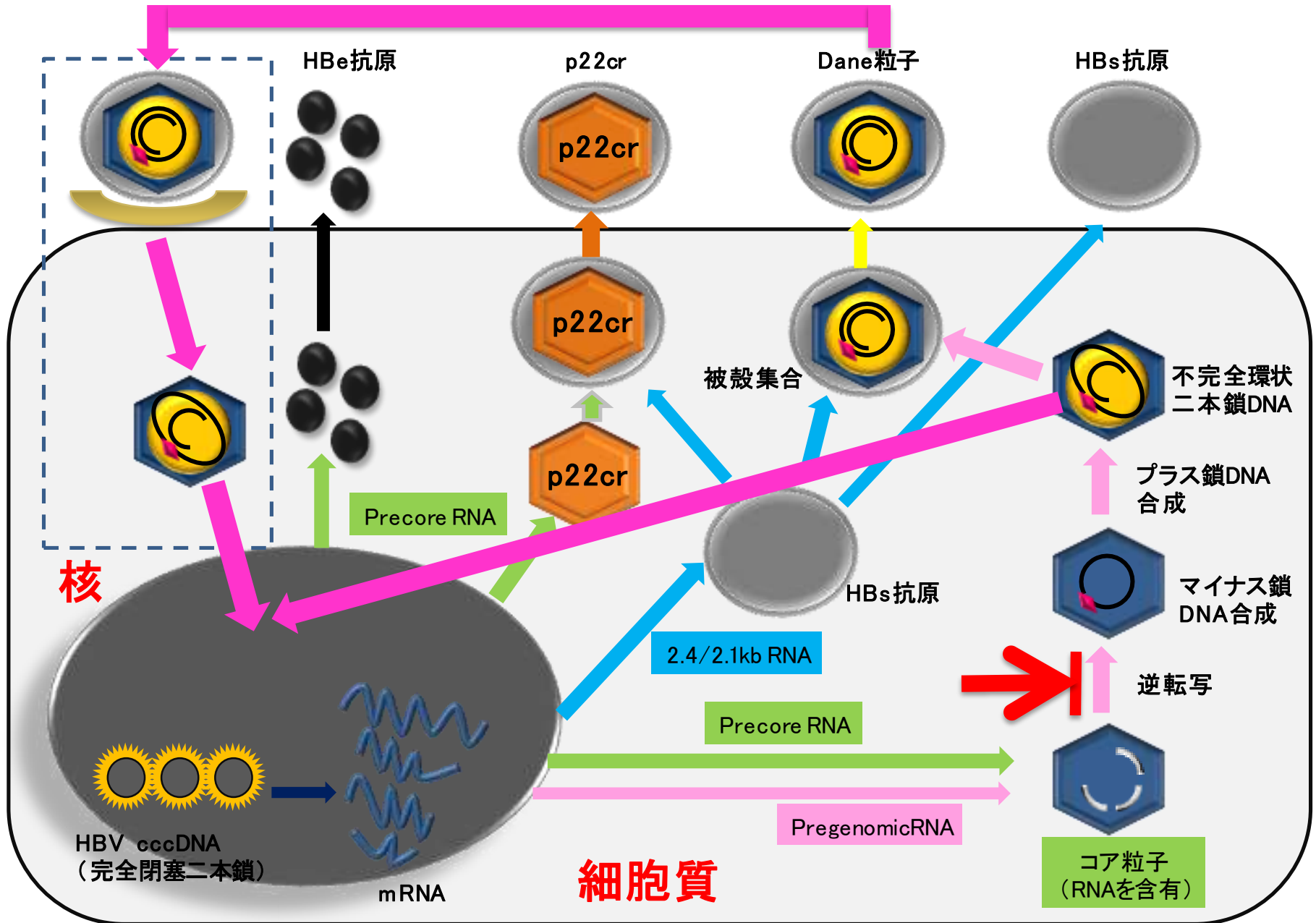
	HBV DNA				HBe抗原				コア関連抗原				治療効果
	治療前	LAM 終了時	IFN 終了時	治療終了 24週後	治療前	LAM 終了時	IFN 終了時	治療終了 24週後	治療前	LAM 終了時	IFN 終了時	治療終了 24週後	
1	4.8	<3.7	<3.7	<2.6	(+)	(-)	(-)	(-)	5.8	5.1	4.5	4.2	SVR
2	7.3	<2.6	<2.6	2.7	(+)	(-)	(-)	(-)	>7.0	4.3	4.0	ND	SVR
3	8.5	<3.7	4.1	3.8	(+)	(+)	(+)	(-)	>7.0	6.2	5.9	4.7	SVR
4	8.6	<2.6	<2.6	4.2	(+)	ND	(-)	(-)	ND	5.9	4.9	4.2	SVR
5	7.6	<3.7	<3.7	2.6	(-)	(-)	(-)	(-)	6.9	5.4	4.1	3.6	SVR
6	8.5	<2.6	<2.6	2.9	(-)	(-)	(-)	(-)	ND	4.1	3.9	3.6	SVR
7	6.3	<2.6	3.4	3.4	(-)	(-)	(-)	(-)	6.6	4.6	4.6	4.5	SVR
8	8.7	<3.7	<3.7	>7.6	(+)	(-)	(-)	(+)	>7.0	4.4	4.2	>7.0	非SVR
9	5.7	<3.7	<3.7	5.3	(+)	(-)	(+)	(+)	6.2	5.1	5.0	6.7	非SVR
10	7.9	<3.7	7.6	7.7	(+)	(+)	(+)	(+)	>7.0	6.3	>7.0	>7.0	非SVR
11	7.5	<3.7	<3.7	6.1	(+)	(±)	(+)	(+)	6.6	5.2	5.2	5.1	非SVR
12	6.8	<2.6	3.5	>7.6	(+)	(+)	(+)	(+)	>7.0	4.7	ND	ND	非SVR

シークエンシャル療法

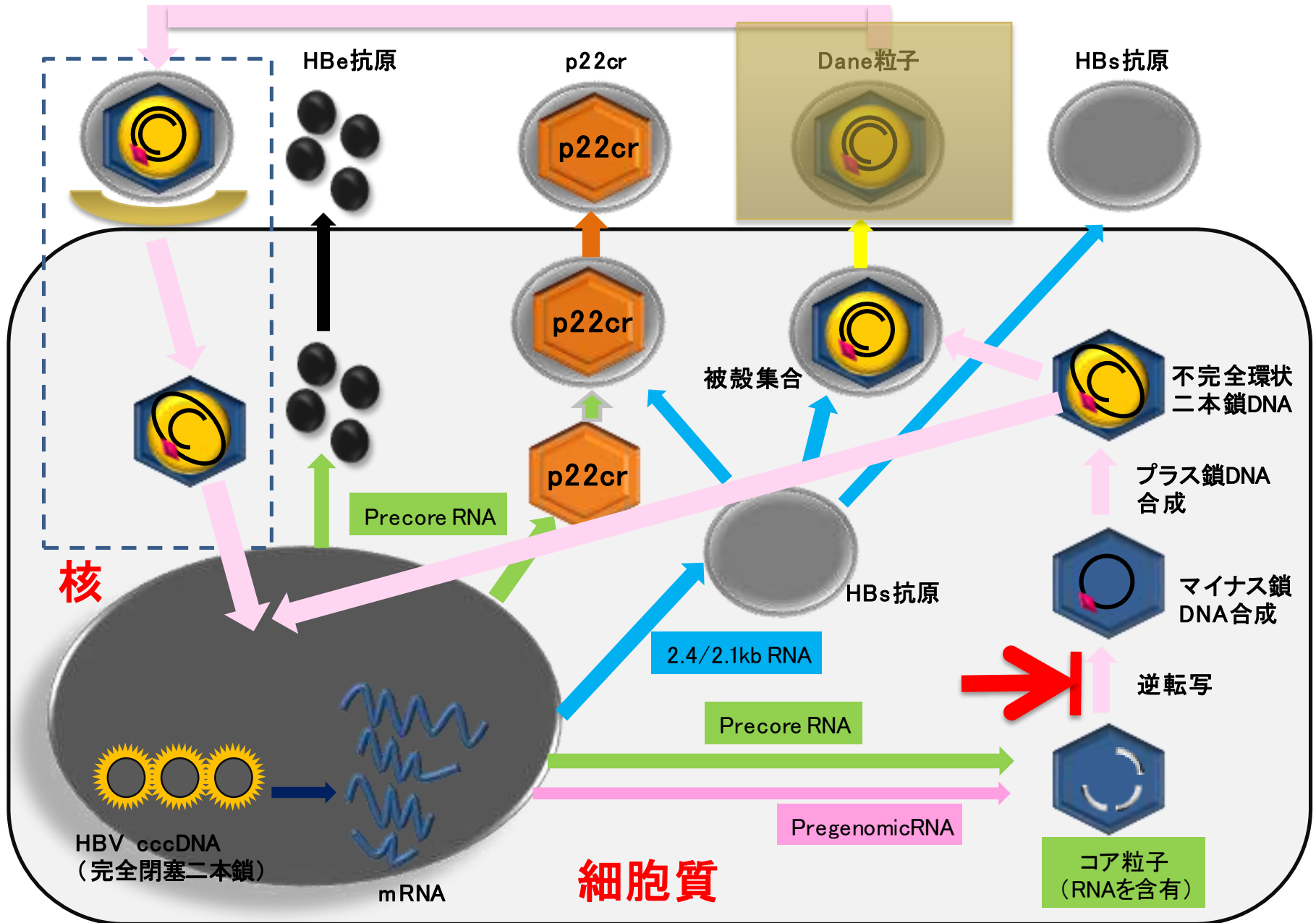
- 核酸アナログ投与によりウイルス量を減らし、枯渇していた免疫担当細胞の数、機能を回復させた後にインターフェロン療法を行うため、インターフェロン単独療法よりも強い免疫賦活が期待できる。
- 治療後にHBe抗原陰性となった例（あるいは最初からHBe抗原陰性の例）では、治療効果がよい。

核酸アナログ療法

核酸アナログ投与下の状態

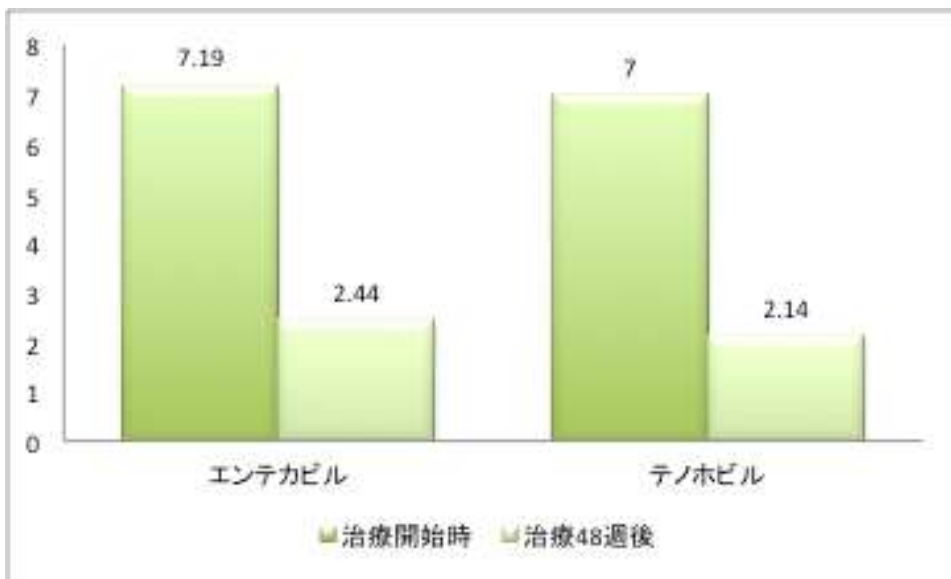


核酸アナログ投与下の状態

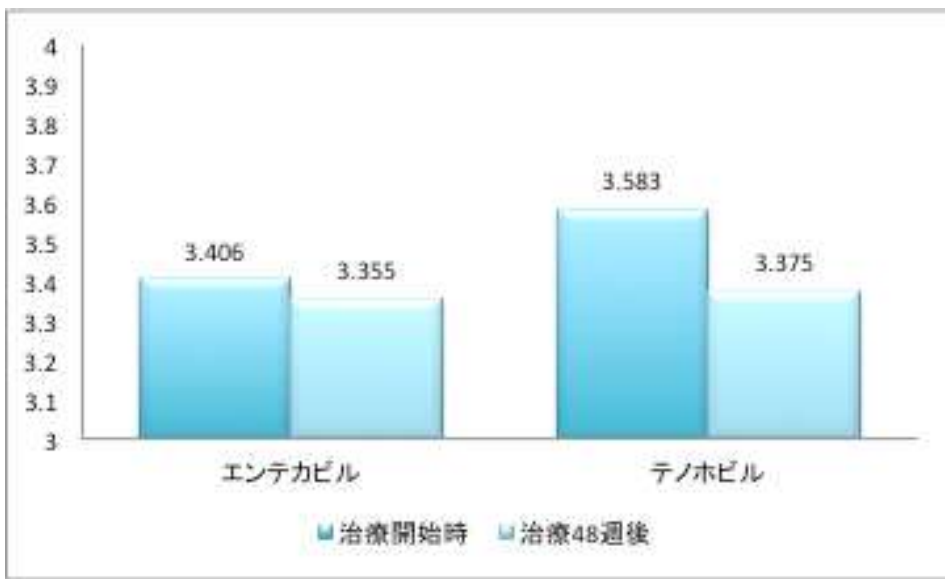


エンテカビル・テノホビルが第一選択である

HBV DNA (logcopies/mL)



HBsAg (logIU/mL)

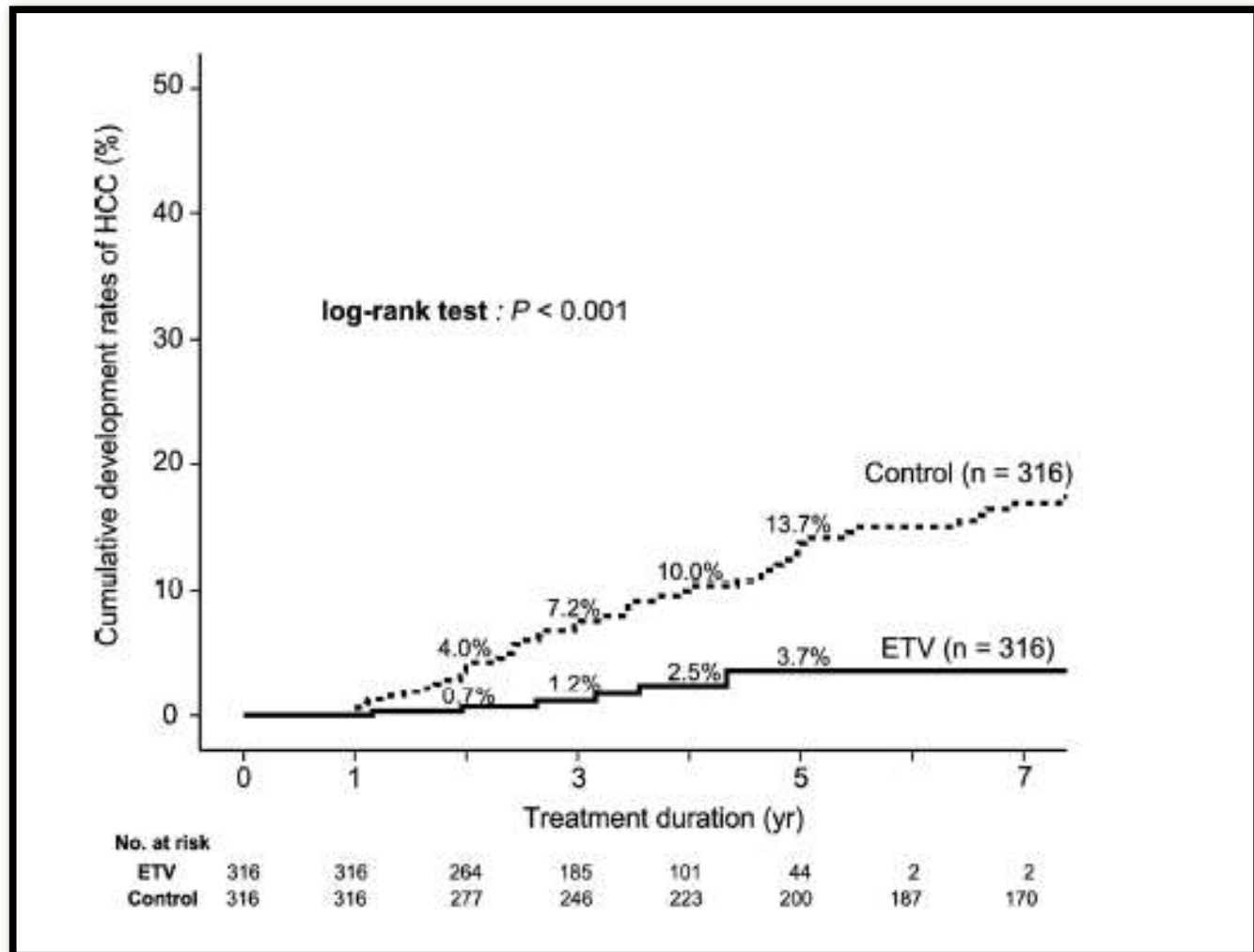


日本肝臓学会ガイドラインおよびテノゼット添付文書より作成

核酸アナログ療法の長所

- ほとんどの患者さんに有効である。
- 副反応が少ない。核酸アナログ単独療法を中止しなければならない症例はまれである。
- 肝硬変や重症肝炎の例にも投与が可能である(ただし非代償性肝硬変では注意が必要)。
- 経口薬であり、患者さんへの負担が少ない。
- 発癌防止効果がある。

エンテカビルによる肝細胞癌発現率の低下



核酸アナログ療法の問題点

- 薬剤**耐性株**の誘導が投与開始前のウイルス量が多い症例を中心として見られる。
- **中止が難しい**。中止基準を満たす例が少なく、中止できない症例が多数を占める。
- アデフォビルの長期投与例では尿細管障害（Fanconi 症候群）・**腎障害**の症例が報告されている。

核酸アナログの交叉耐性

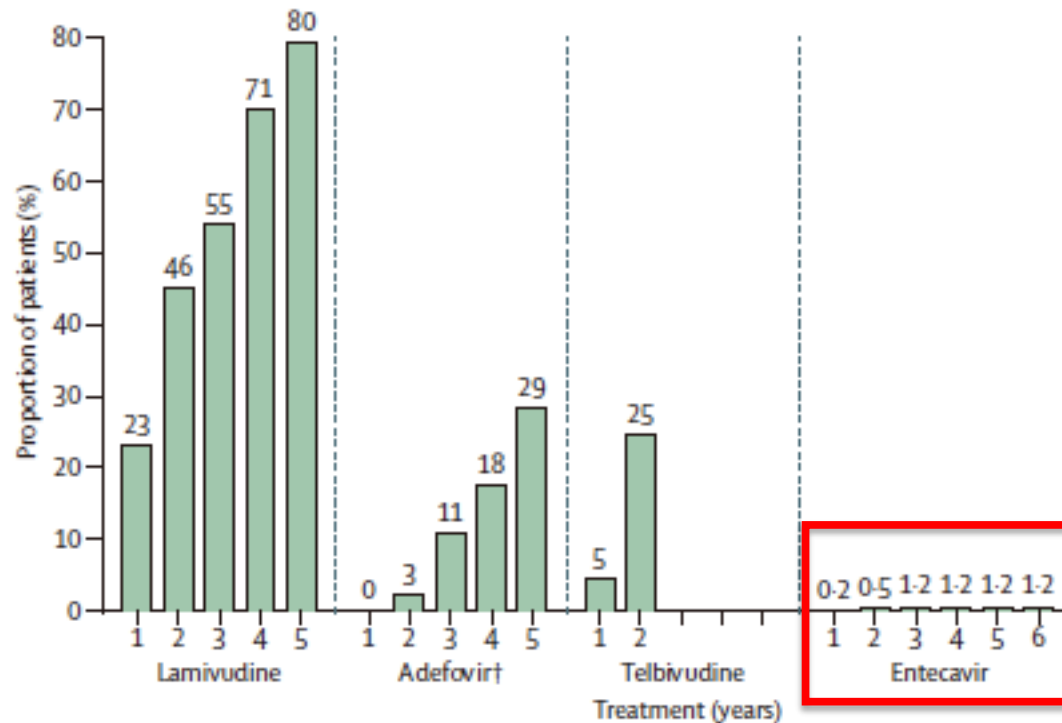
	L180M	A181V/T	T184G/S/A/C	S202G	M204V/I	N236T	M250V
ラミブジン	Intermediate	Intermediate			Registant		
ファムシクロビル	Intermediate	Intermediate			Registant		
テルビブジン		Registant			Registant		
アデホビル		Registant				Registant	
エンテカビル	Intermediate		Intermediate	Intermediate	Intermediate		Intermediate
テノホビル		Intermediate				Intermediate	

Registant

Intermediate

エンテカビル耐性になった場合、他の多くの核酸アナログ製剤に対しても耐性を獲得する危険性がある。アデホビル、テノホビルとは交叉しにくい。

エンテカビル投与後の耐性



Gish R et al. Lancet Infect Dis. 2012;12:341-54

Naïve CaseにETVを投与した場合の耐性獲得率は極めて低い

テノホビルの耐性獲得率はさらに低い

HEPATOLOGY

Official Journal of the American Association for the Study of Liver Diseases



No Detectable Resistance to Tenofovir Disoproxil Fumarate After 6 Years of Therapy in Patients With Chronic Hepatitis B

Kitrinos KM et al. Hepatology. 2014;59:434-442

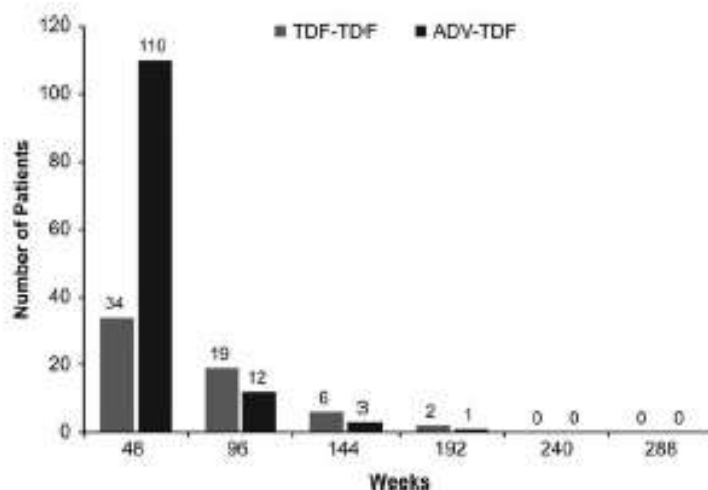
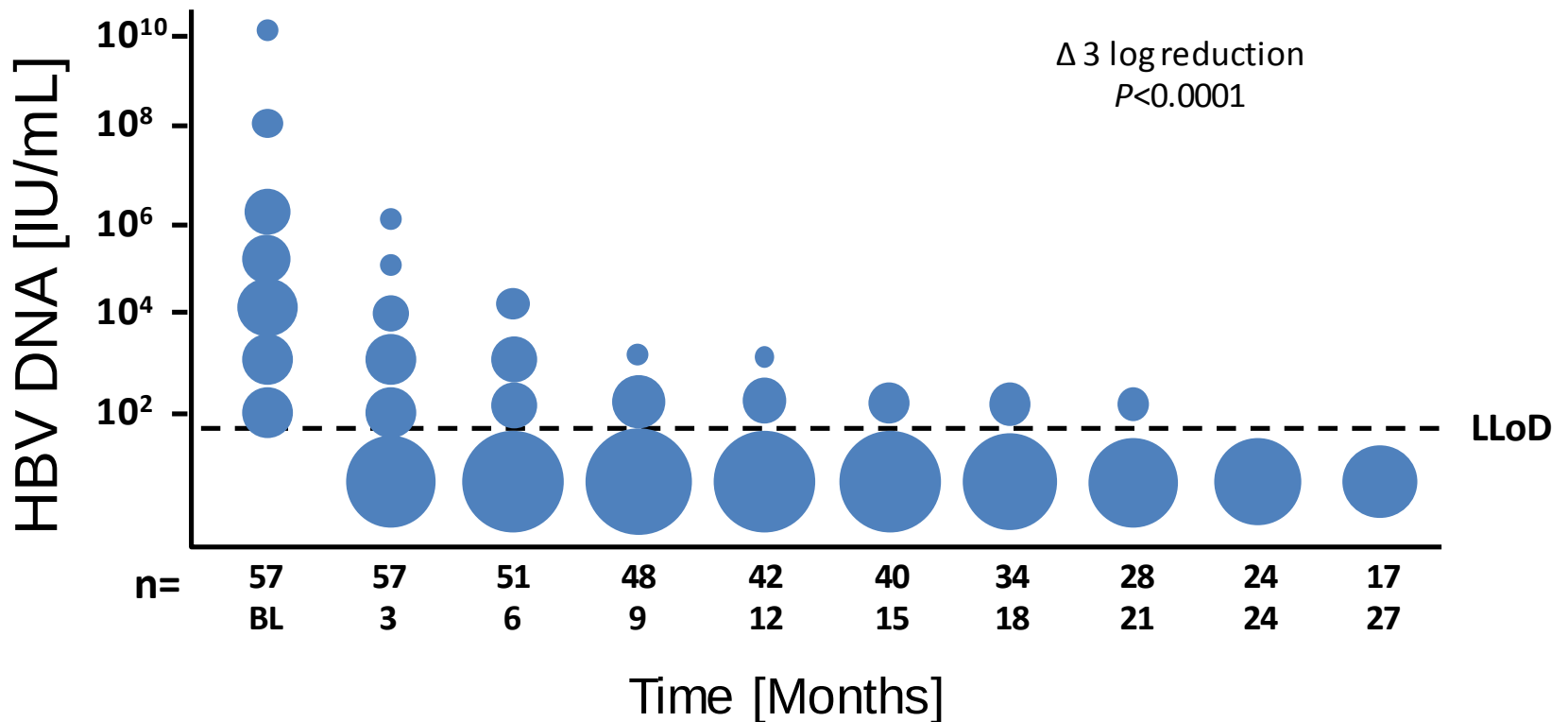


Fig. 5. Number of patients with persistent viremia (HBV DNA ≥ 400 copies/mL) at the end of each 48-week year of the study.

テノホビルをNaïve Caseに投与した場合の耐性獲得率は6年目まで0%である。

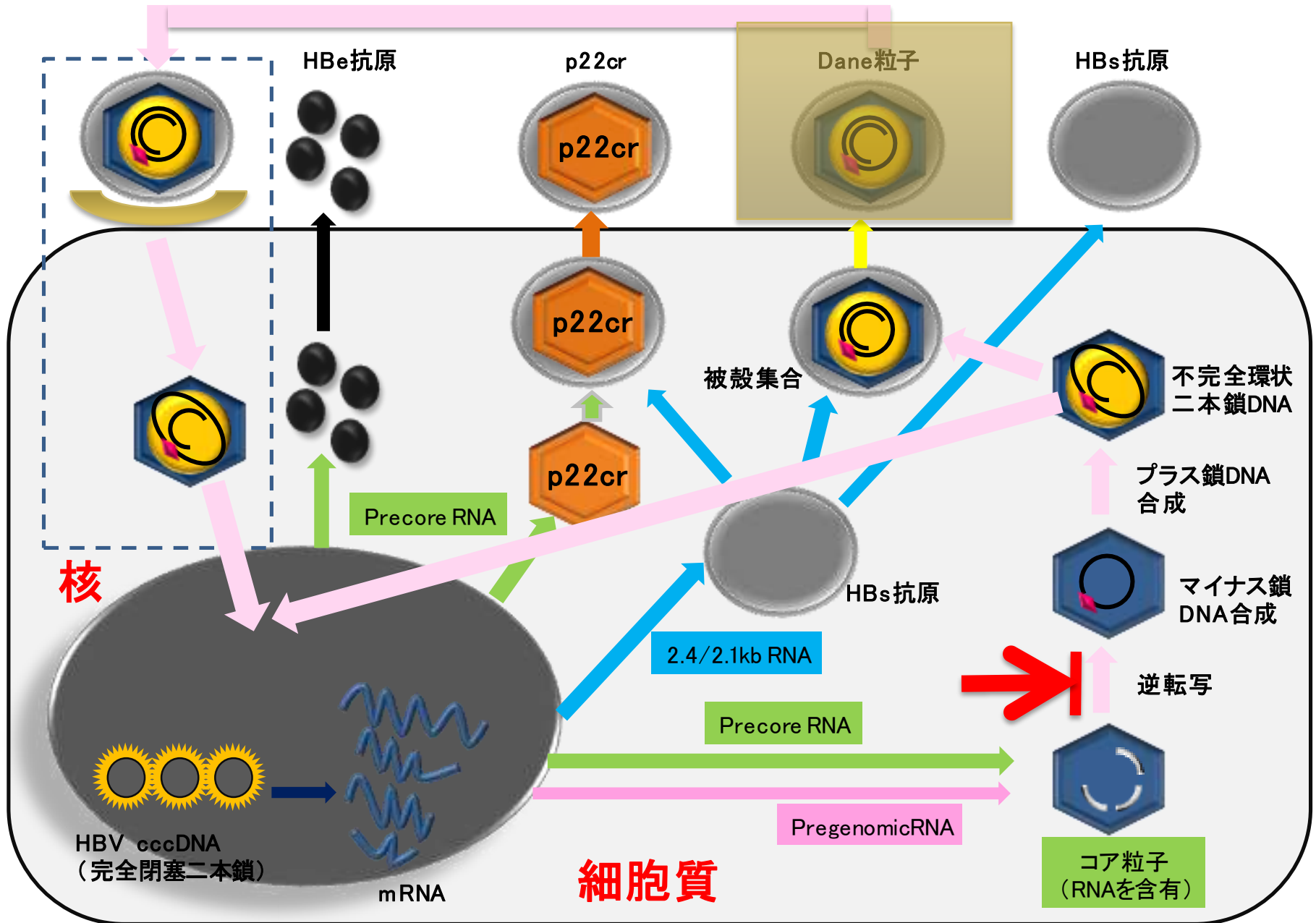
テノホビルとエンテカビルの併用は 多剤耐性HBVに対し優れた効果がある

- Open-label cohort study of treatment-experienced patients; most with resistance (N=55)
- TDF + ETV combination for ~18 months → 89% undetectable HBV DNA



Petersen J, et al. 46th EASL; Berlin, Germany; March 30-April 3, 2011; Abst. 744.

核酸アナログが中止できるには？



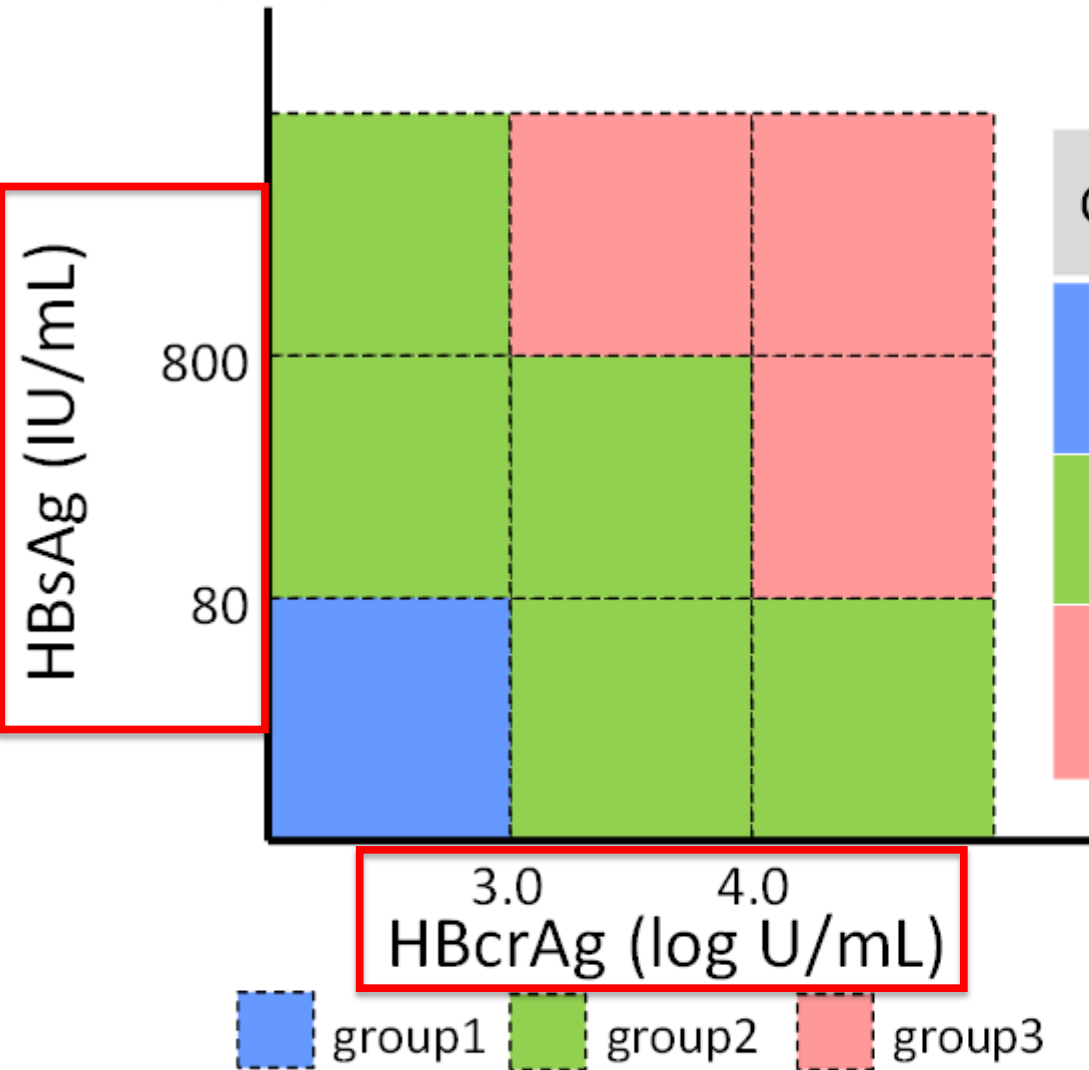
HBs抗原



HBs抗原

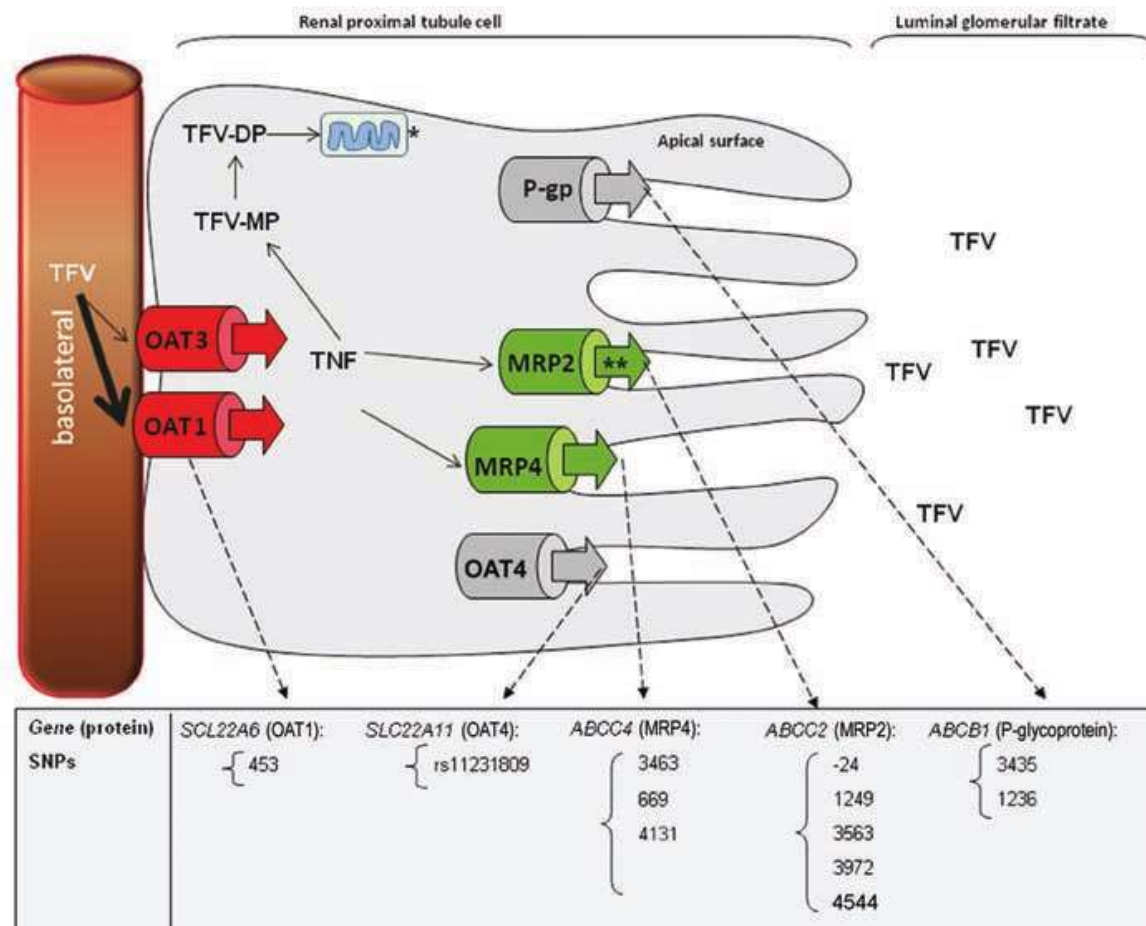


核酸アナログ中止時の再燃リスク予測



Group	再燃リスク	無再燃率
1	低リスク	80-90%
2	中リスク	約50%
3	高リスク	10-20%

アデホビル・テノホビルによる腎障害機序



Rodríguez-Nóvoa S et al. Clin Infect Dis. 2009; 48: e108-16.

ADF, TDFが近位尿細管のミトコンドリア障害に引き続いて排泄障害を起こす。

アデホビル・テノホビル投与に伴う 腎障害・低リン血症

- アデホビル・テノホビルは近位尿細管細胞のミトコンドリアに対する障害を起こす。尿細管障害が進展すると糸球体機能そのものも障害される。
- リンの再吸収障害により低リン血症→骨軟化症（石灰化障害）、ひどい場合には骨折に至る。
- どの核酸アナログの投与でもミトコンドリア障害が起きる可能性があるが、アデホビル・テノホビルは近位尿細管障害の報告が多い。

腎・尿細管障害出現例と非出現例

	腎・尿細管障害出現 n=11	非出現例 n=29	P
男 / 女	9 / 2	15 / 14	0.1696
開始時年齢, yrs *	59 (38-73)	50 (27-84)	0.0562
HCC加療歴 あり/なし	3 / 8	1 / 28	0.0984
高血圧 あり/なし	3 / 8	3 / 26	0.3992
糖尿病 あり/なし	2 / 9	3 / 26	0.8935
肝硬変/慢性肝炎	5 / 6	6 / 23	0.2421
T-Bil, mg/dL *	0.9 (0.5-1.3)	0.8 (0.4-2.5)	0.9030
ALT, IU/L *	48 (16-371)	61 (9-1485)	0.2381
sCr, mg/dL *	0.84 (0.57-1.09)	0.72 (0.44-0.94)	0.0550
eGFR, ml/min/1.73m ² *	74.8 (51.9-102.5)	80.9 (51.5-123.0)	0.0488
投与期間(月)*	46 (12-106)	83 (12-117)	0.1017

アデホビル・テノビル投与に伴う 腎障害・低リン血症の予防のために

- eGFR < 50 mL/分/1.73m²未満の場合
→隔日投与で開始する。
- eGFR < 30 mL/分/1.73m²未満の場合
→投与を行わない。
- 治療開始後3-6ヶ月間隔でeGFR、血清リンを測定する。
eGFR < 50 mL/分/1.73m²未満あるいは血清リン < 2.0 mg/dL
になった時
→上記に準じて減量し、必要に応じて専門医に相談する。
- アデホビルからテノビルへの切り替え
→同じ用法で切り替えることを原則とする(アデホビルよりテノビルの方がやや尿細管障害の頻度は低いものの存在する)。

妊婦に対する抗HBV薬の投与

Antiviral Agent	FDA Pregnancy Category	Defects/Live Birth When Exposed		Advantages/Disadvantages of Using During Pregnancy
		First Trimester, % (n/N)	Second/Third Trimester, % (n/N)	
Adefovir	C	0 (0/43)	0 (0/0)	▪ Not recommended
Entecavir	C	3 (1/30)	0 (0/2)	▪ Not recommended
Lamivudine	C	3.1 (122/3966)	2.8 (178/6427)	▪ Extensive human safety data ▪ Not a preferred first-line agent in treatment guidelines ▪ Associated with high rates of antiviral resistance
Telbivudine	B	0 (0/8)	0 (0/9)	▪ Positive human safety data; pregnancy class ▪ Fewer data than lamivudine or tenofovir ▪ Not a preferred first-line agent in treatment guidelines
Tenofovir	B	2.2 (27/1219)	2.1 (15/714)	▪ Extensive human safety data, pregnancy class

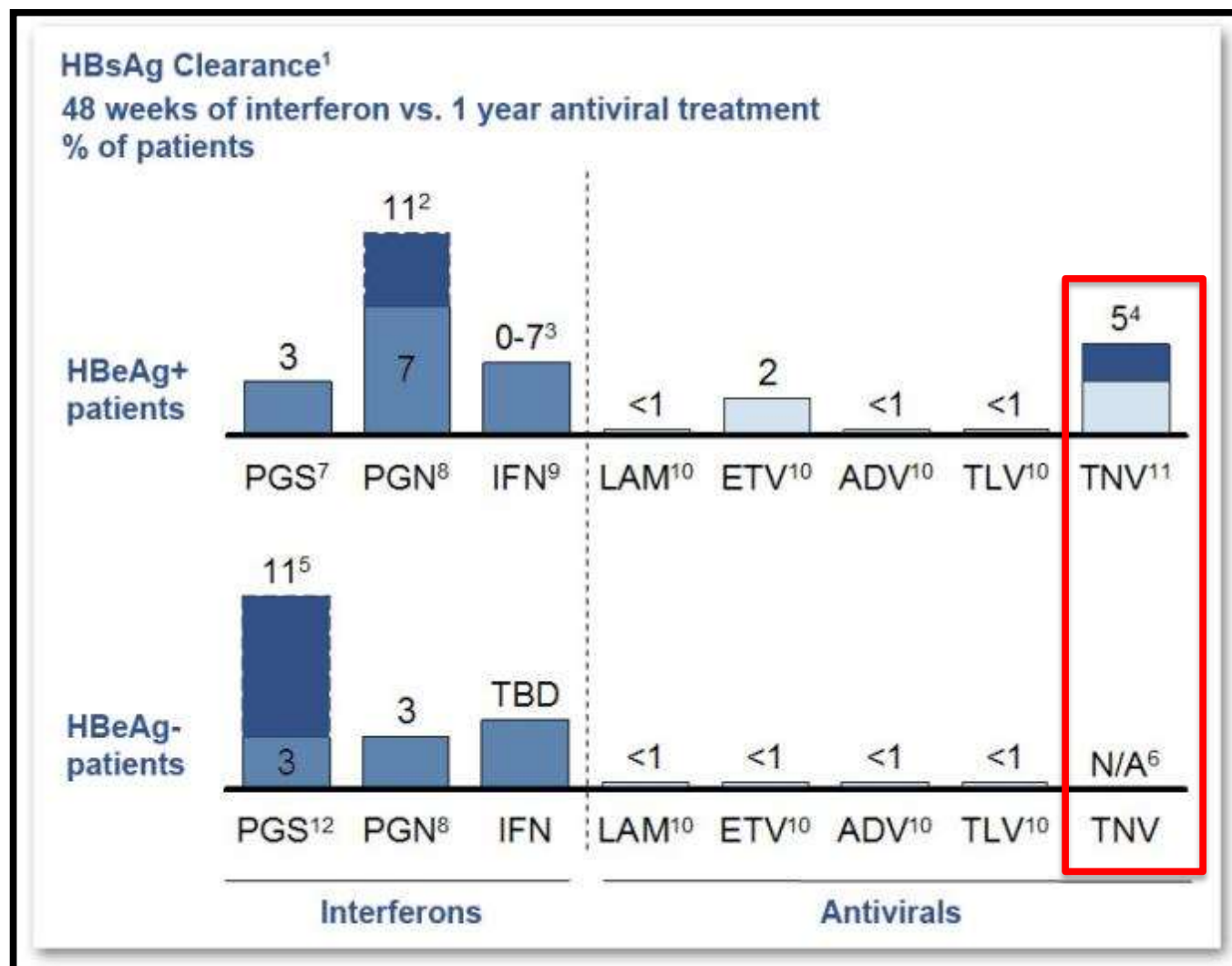
Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for January 1, 1989 - July 31, 2011. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2011. From Clinical Care Options

拳児を希望する女性で核酸アナログが必要な場合、テノホビルが第一選択である

妊婦に対する核酸アナログの使用

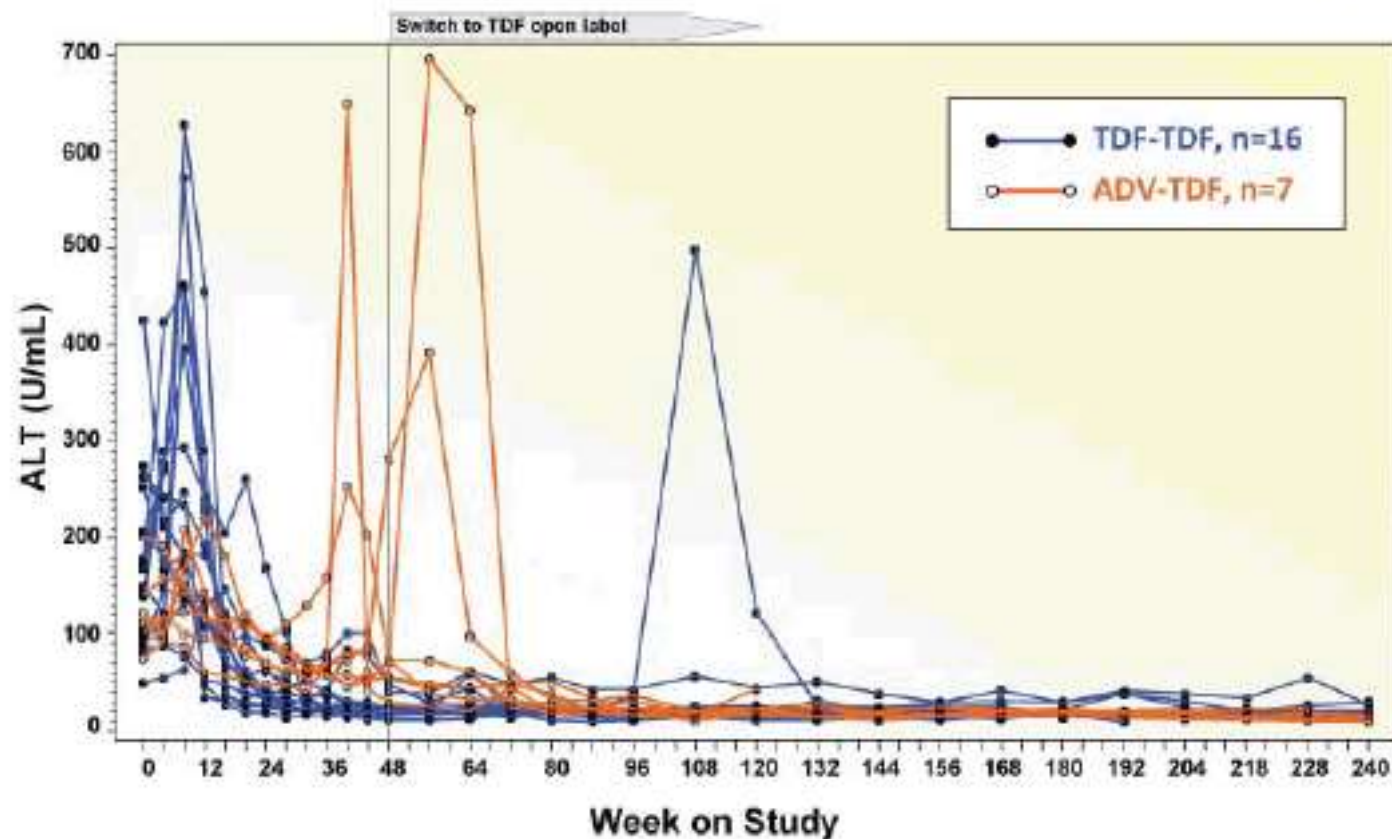
- テノホビルはFDAのカテゴリー分類上は“B”に分類される。“ヒトでの危険性の証拠はない”だけであり、妊婦及び胎児に対する安全性が保証されているわけではない。
- 出産後に核酸アナログを安全に中止するための指針はない。テノホビルに限らず核酸アナログの中止には細心の注意が必要である。
- テノホビルは“核酸アナログ投与による治療が必要な女性で妊娠中あるいは妊娠を希望する場合”の第一選択薬と考えるべきである。安易に投与すべきではない。

テノビルによるHBs抗原消失



テノホビルによるHBs抗原消失

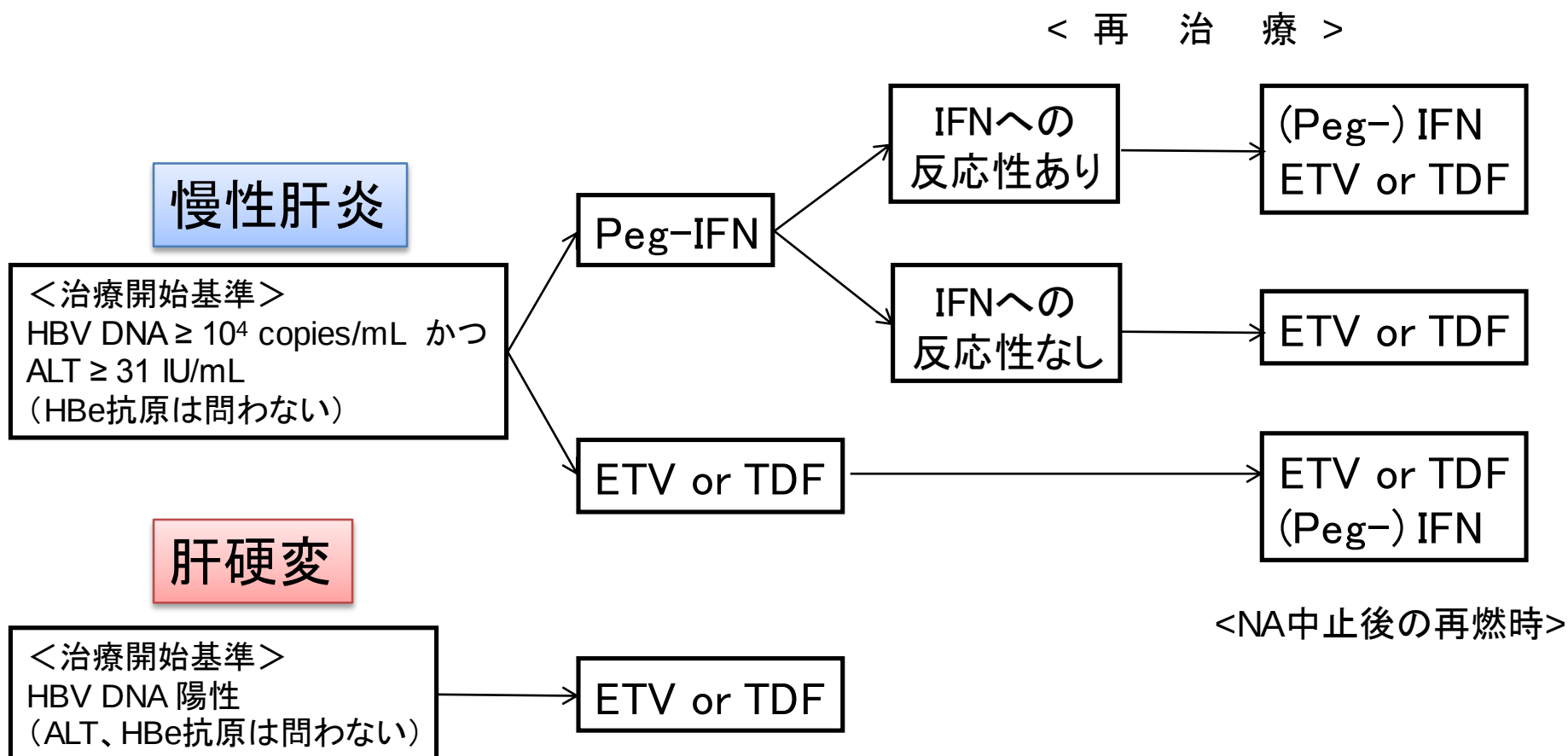
Figure 5. ALT Fluctuations in Individual Patients who had HBsAg Loss



Marcellin P et al. APASL2012

HBsAg消失に伴いALT flareが起きる→非代償性肝硬変の患者へは注意！

慢性肝炎・肝硬変に対する抗ウイルス療法(まとめ)



HBワクチンについて

B型肝炎ワクチンの定期接種化

NHK「かぶん」ブログ

2015年01月15日(木)

B型肝炎ワクチン 公費接種へ



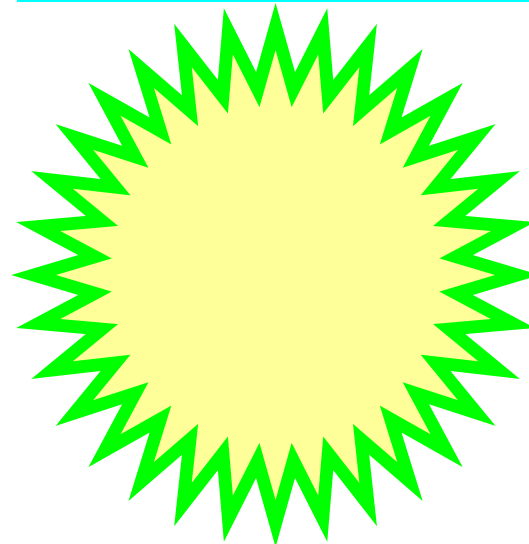
血漿由来のワクチンから組み換えワクチンへ

- 1970年代には血漿中の中空粒子を利用した血漿ワクチンが使われた(感染性のない中空粒子は感染性のあるDane粒子の1000～100000倍あったためである)。
- 血液製剤であるプラズマワクチンは遺伝子組み換え技術の進歩により、組み換えワクチンに代わっていった。

1000-100000



中空粒子(empty particle)



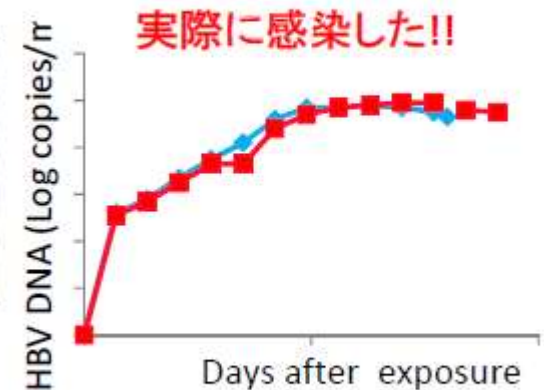
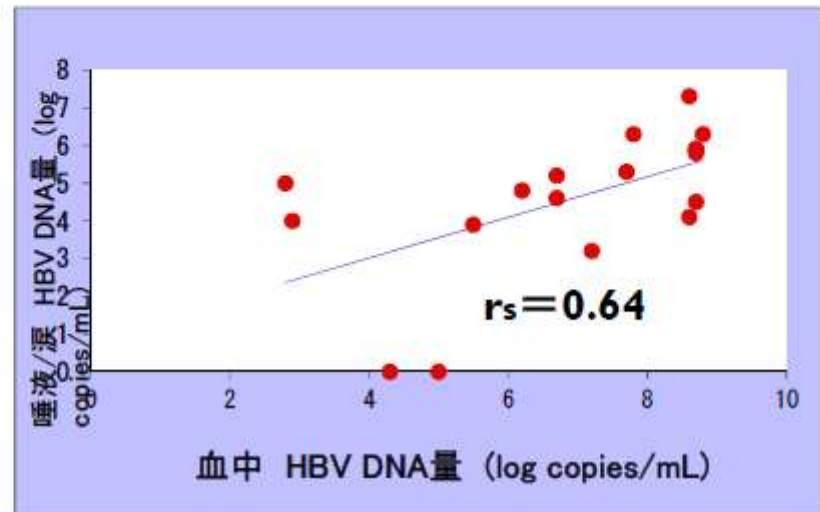
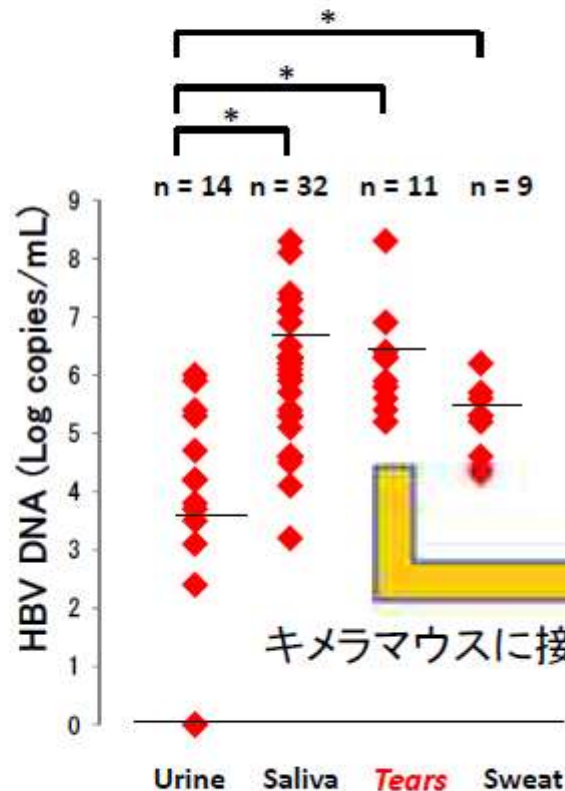
B型肝炎ワクチンを取りまく歴史

- 1981年 米国で血漿由来ワクチンが承認、世界初のB型肝炎ワクチン実用化
- 1984年 台湾にて母子感染防止のためのワクチン接種開始
(1986年からUniversal Vaccinationが始まる)
- 1986年 わが国で全国規模のHBV母子感染防止事業が開始
- 1986年 米国で遺伝子組み換えワクチンが承認、発売
- 1988年 日本で遺伝子組み換えワクチンが承認、発売
- 1992年 WHOによるUniversal Vaccination推進
- 1995年 HBV母子感染防止事業助成対象がHBs抗原陽性の妊婦すべてに拡大。HBV母子感染防止事業が健康保険の給付対象となる

唾液・涙・汗の中のHBウイルスが感染力を有する事の実証

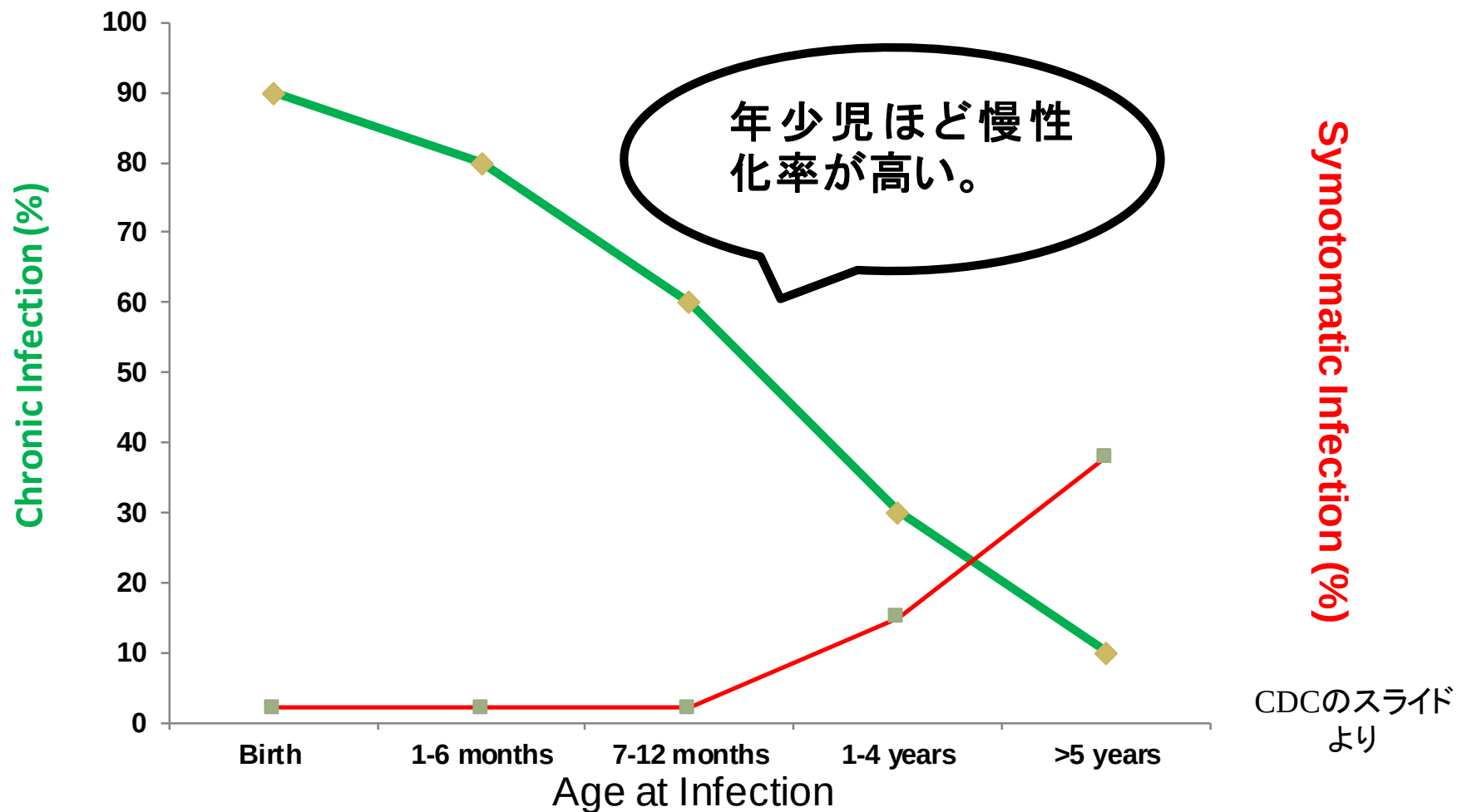
(Komatsu et al. JID 206;478,2012)

血中HBV DNA > 6 log copies/mLの
HBVキャリア における各体液 HBV DNA量



厚労省研究班「B型肝炎の母子感染および水平感染の把握とワクチン戦略の再構築に関する研究」
研究代表者 森島恒雄 H23年度

小児期の感染は持続感染につながる



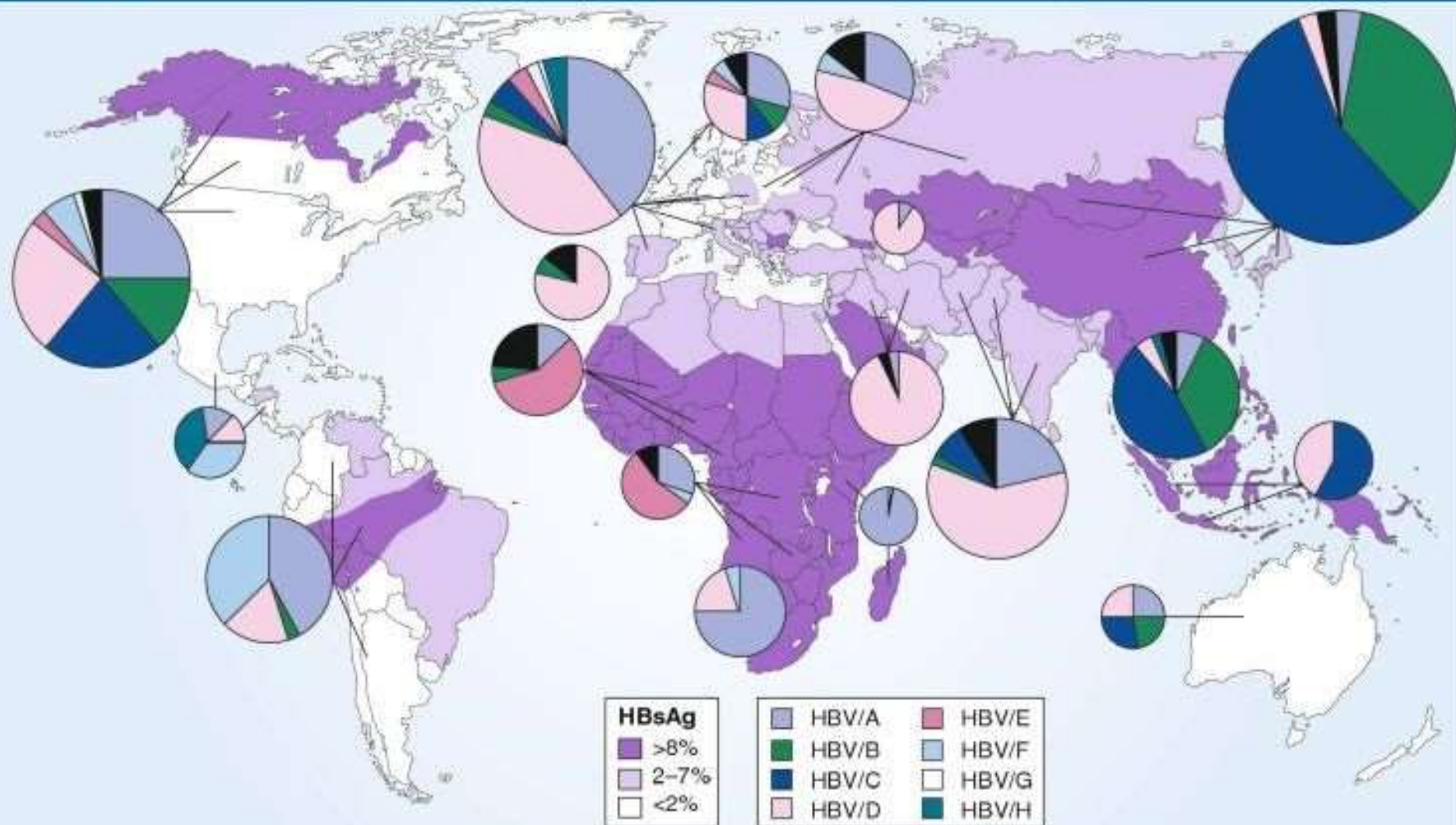
The age at which a person becomes infected with HBV is the main factor determining the outcome.

小児HBV感染疫学のまとめ

- 一般小児におけるHBs抗原陽性率は、母子感染予防処置により激減し、現在は0.025% (95%CI, 0.022-0.027%)と推計される。
- HBc抗体陽性者はHBs抗原陽性者の数倍以上存在する。
- 1986年以前は、若年層キャリアのほとんどが母子感染によるものであったが、母子感染予防処置開始後の若年層キャリアの多くは、HBV水平感染によると推計される。
- 母子感染予防のみでは防げない、HBV集団感染や家族内感染などの水平感染が、小児の日常生活の中で起きている可能性がある。
- 今後、小児においてもHBV水平感染に対する対策を進める必要がある。

1種類のHBワクチンで大丈夫？

Medscape



Source: Expert Rev Vaccines © 2011 Expert Reviews Ltd

遺伝子型C由来ワクチンの効果まとめ

- マウスおよびヒト肝細胞を用いた感染実験により、遺伝子型C由来のワクチン(ビームゲン[®])によって得られた一定濃度の抗体は、遺伝子型AのHBVに対しても、感染防御効果を有すると考えられた。
- ビームゲン[®]接種者には、HBVの遺伝子型に依存せず、HBs抗原と反応する抗体が存在することが示唆された。
- 遺伝子型AのHBVキャリア母体から出生した児4例に、ビームゲン[®]を接種したところ、母子感染を防止できた。

B型肝炎ワクチンに関する技術的検討結果（案）

これまでの技術的な検討結果を踏まえ、仮に国民に対して広く接種機会を提供する場合、下記の対応としては如何か。

- 予防接種対象年齢は出生後から生後12月までとする。
- 標準的には、生後2ヶ月からのB型肝炎ワクチン接種を実施する（生後2ヶ月、3ヶ月、7-8ヶ月での接種。感染のリスクが高い場合には出生直後の予防も考慮する。）。
- 使用するワクチン製剤は遺伝子型A型、C型どちらのウイルス由来の製剤も選択可能とする。

乳児期のワクチン接種の効果は持続する。

HBワクチン被接種者の長期観察

対象集団	対象者数	観察期間 (年)	HBs 抗体 $\geq$ 10mIU/mL を 維持 (%)	HBc 抗体が 陽転化 (人)	HBs 抗原が 陽転化 (人)	B 型肝炎に 罹患 (人)
アラスカ原住民	1037-1497	7	74	8	0	0
香港子供	199-306	5	75	0	0	0
セネガル乳児	92	9-12	88	18	0	NA
台湾新生児	140	5	83	3	0	NA
アメリカ新生児	70	4-9	87	6	0	0
ベルギー成人	40	8	93	0	0	0
ニュージーランド子供	125	9	95	11	0	NA
イタリア乳児	587	10	33-97	3	NA	0
アメリカ医療従事者	985	6	85	3	NA	NA
アラスカ乳児	119	15	61	1	0	0

“*de novo* 肝炎”

- “De novo”とはラテン語で“anew” “again”の意味である。
- “B型急性肝炎が再出現する”という意味で日本で名づけられた用語であったが、最近は国際的に認知されつつある。

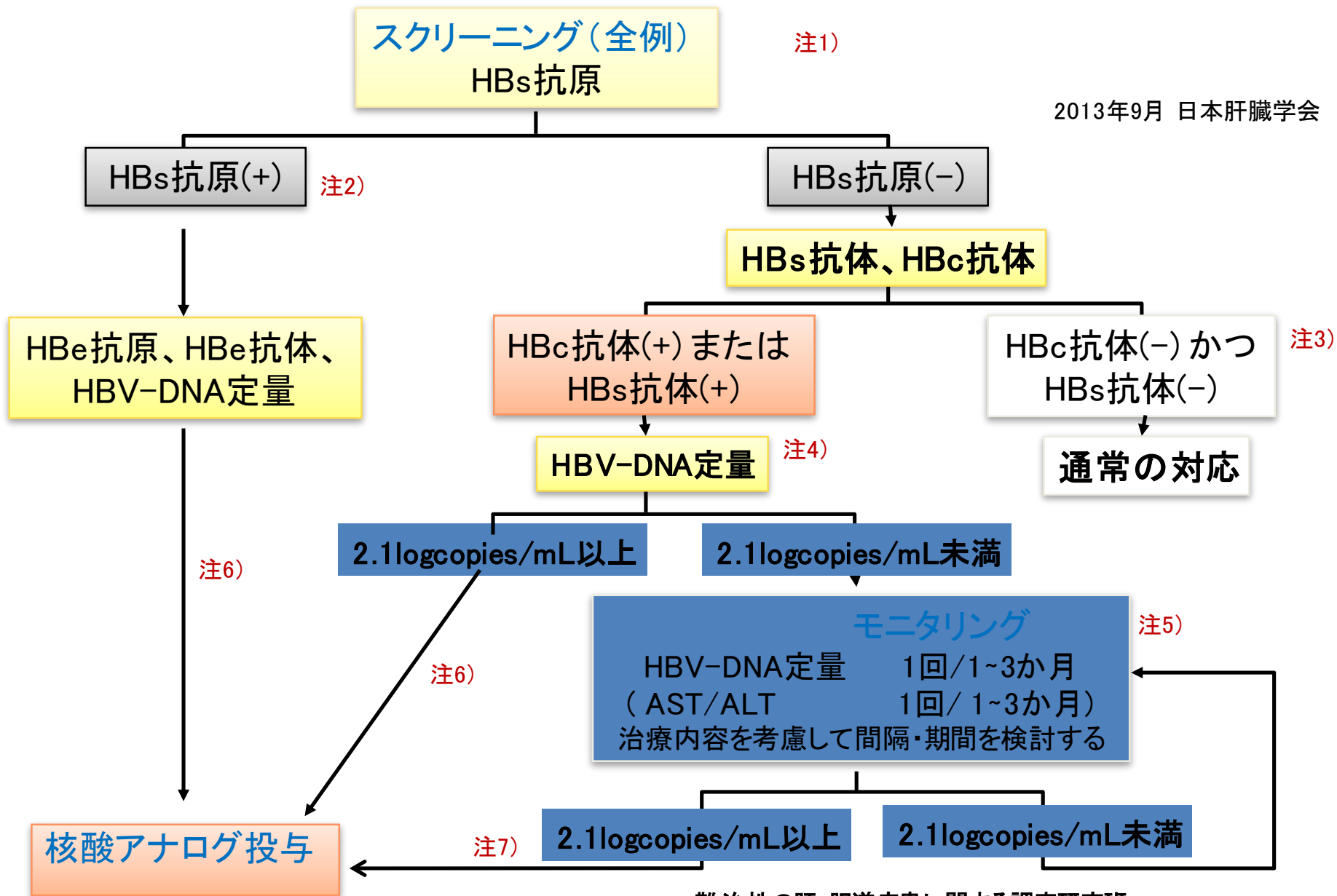
HBVの再活性化のインパクト

- 施行される免疫抑制療法が強ければ強いほど、(1)肝炎そのものがより強く抑制され、(2)ウイルス増殖の抑止作用はより脆弱になると理解される。
- 免疫抑制療法そのものの強さに加え、施行期間も重要である。
- 免疫抑制療法の中断される時に大きなリバウンドが起き、重症肝炎を惹起する可能性があると考えられる。



免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版)

2013年9月 日本肝臓学会



注2), 8), 9), 10)

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班

肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班

日本肝臓学会の取り組み



B型肝炎ワクチンについて知ろう！

どんなワクチン？

B型肝炎ワクチン（HBワクチン）はHBVの予防接種です。

4～6ヶ月間に3回の接種を行うことで、B型肝炎と将来の肝がんを予防できるとされています。接種は他のワクチン同様通常皮下注射で行われます。接種量0.25mLから0.5mLです。

HBワクチンの接種は世界180か国以上で行われており、ワクチンの中でも最も安全なものの一つです。



いつワクチンを打つの？

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。例えば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。

お子さんへのHBワクチン投与に関しては、[日本小児科医学会のウェブサイト](http://www.jsh.or.jp)が参考になります。

日本肝臓学会の取り組み



B型肝炎ワクチンの接種を受けた方がいい人は？

“ユニバーサルワクチネーション”って何？

H B Vへの感染は日常生活でも起こり得ることから、これら以外の方でもH B ワクチンの接種を行うべきだという考えがあります。**国民全員がワクチンを受ける方法を“ユニバーサルワクチネーション”**と呼びます。

H B ワクチンは世界180か国以上でユニバーサルワクチンとなっています。現在、90%以上の国と地域で導入しているにも関わらず、日本では行われていません。アメリカではH B ワクチンを行っていないと、集団生活を行うことができないと、小学校への入学が認められないほどです。

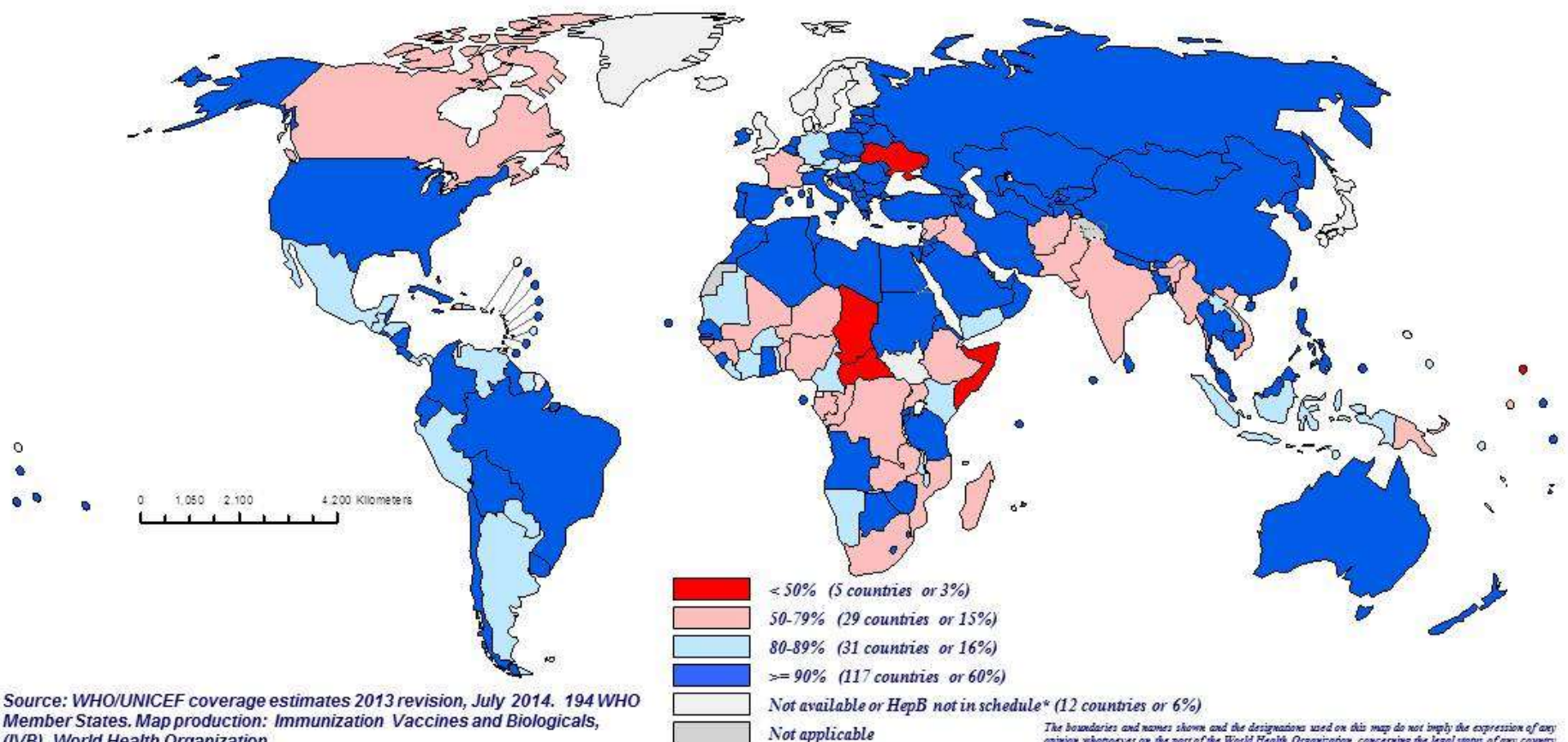


日本では現在ユニバーサル化に関する議論、研究が行われているところです。日本肝臓学会でもユニバーサル化に関する検討が行われており、**総説**としてまとめられています。

総説

[B型肝炎universal vaccinationへ向けて
ユニバーサルHB ワクチネーション：早か遅か？](#)

Immunization coverage with 3rd dose of HepB containing vaccines in infants, 2013



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2013 revision, July 2014. 194 WHO Member States. Map production: Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB). World Health Organization

Date of slide: 30 July 2013

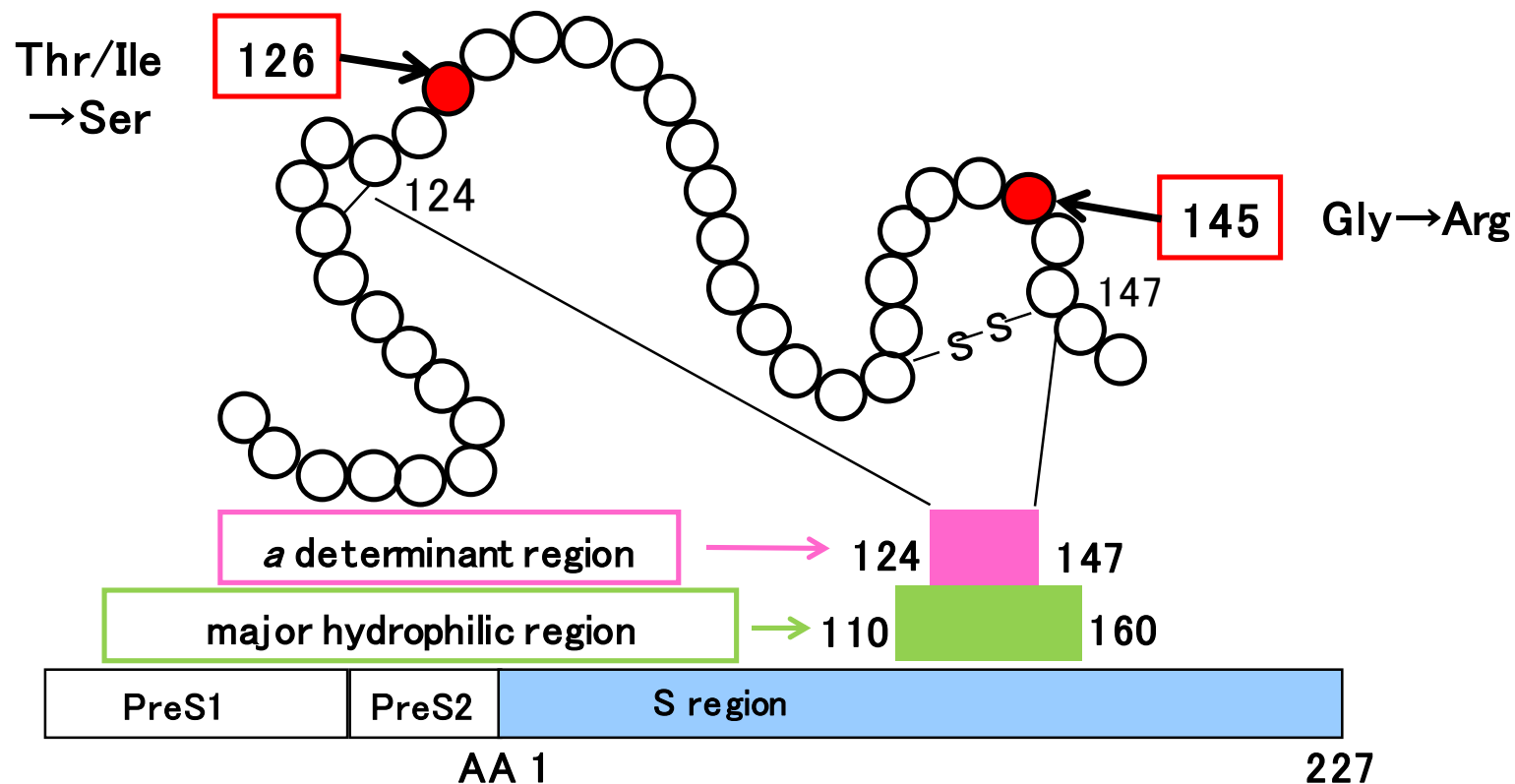
* Equatorial Guinea has HepB in its schedule but no coverage data available

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2014. All rights reserved.



日本もこの仲間入りをすることになる

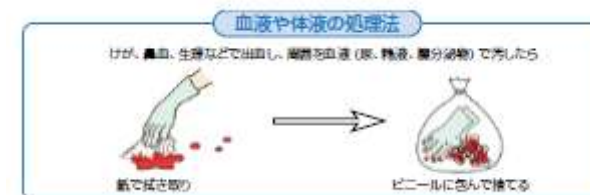
ワクチンエスケープ変異



- HBワクチン、HBIGを接種しHBs抗体を獲得したが、その後HBウイルスが感染しHBキャリアとなった症例から見出された変異。
- これらの変異はHBs抗体との結合性が低下することが報告されている。
- ワクチン接種歴のないHBキャリアにも認められる。

一般の方の啓発のためのガイドライン

日常生活の場で ウイルス肝炎の伝播を防止するための ガイドライン (一般の方向け)



日常生活の場でウイルス肝炎の伝播を防止するためのガイドライン (一般の方向け)

2014(平成26)年3月 発行

厚生労働省

集団生活における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究班
研究代表者 西郷 宏(東京大学医学部附属病院)

執筆者 正木尚彦、森兼 悠太、森田 恭博、八尋 弘、西郷 宏(50音順)
イラスト 鈴木 ひとみ

肝炎情報センターのウェブサイトからどなたでもダウンロードできます

肝炎ウイルスに感染するリスクのある行為とない行為

肝炎ウイルスに感染する可能性のある行為

血液・体液が体内に入る可能性の高い行為



- 傷や穴は絆創膏やガーゼで覆い、接触感染の危険性を減らしましょう。
- 医療器具やかみそり、歯ブラシ、ピアッサーなどを他人と共有することは避けましょう。

家族内・パートナー間などでの濃厚な接触
血液が付着している可能性のある物の共用

肝炎ウイルスに感染する可能性のない行為

血液・体液が体内に入る可能性の低い行為



清潔な（血液や体液がついてない）場所への接触・共有も大丈夫！

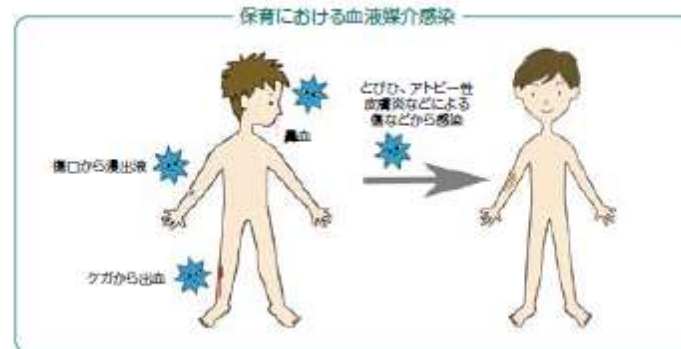


「濃厚な接触」、「血液が付着している可能性のあるものの共用」が危険！

保育の場のガイドライン

保育の場において
血液を介して感染する病気を防止するための
ガイドライン

ーウイルス性肝炎の感染予防を中心にー



予防のために



保育の場において血液を介して感染する病気を防止するためのガイドライン
ーウイルス性肝炎の感染予防を中心にー

2014(平成26)年3月 発行

厚生労働省

集団生活の場における肝炎ウイルス感染予防ガイドラインの作成のための研究班
研究代表者 四柳 宏(東京大学医学部附属病院)

作 成 恵谷 ゆり、小松 陽樹、四柳 宏(50音順)

協 力 勝又すみれ、菊池 貴華、中島 夏樹(50音順)

イラスト 鈴木 ひとみ

肝炎情報センターのウェブサイトからどなたでもダウンロードできます

世界のHBV感染を減らすために大切なこと

Seminar

Hepatitis B virus infection

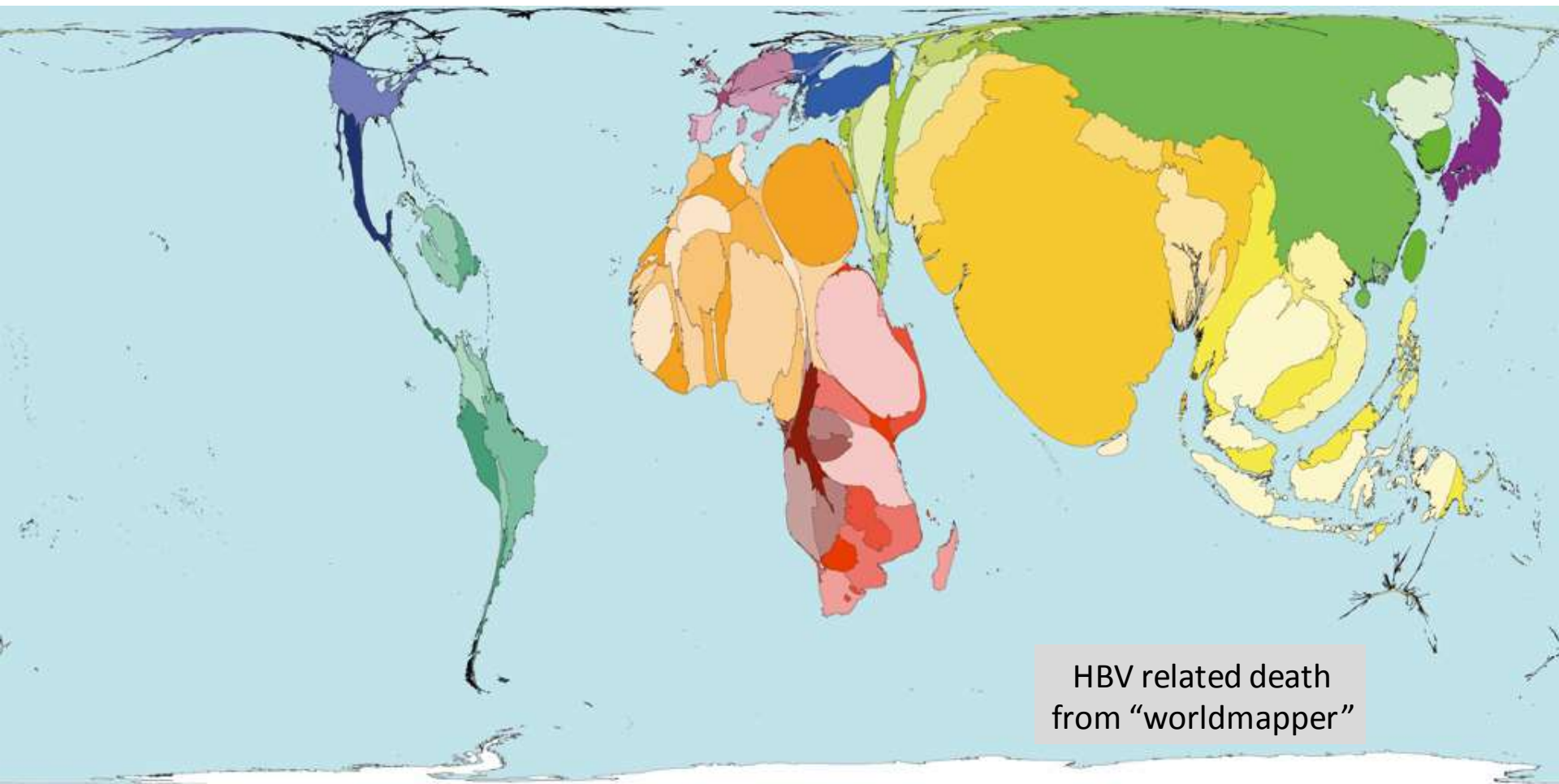
Christian Trépo, Henry L.Y. Chan, Anna Lok



Published Online
June 19, 2014
<http://dx.doi.org/10.1016/j.soi.2014.06.002>
S0140-6736(14)60220-8

- 標準予防策 (**universal precautions**) の導入
- キャリアの人に感染伝播の防止法を教育すること
- ハイリスクの成人にHBワクチンを接種すること
- すべての新生児にHBワクチンを接種すること

私たちは何のためにB型肝炎を治療するのか



日本のB型肝炎による死亡者数は先進国中最も多い

HBワクチン導入は肝細胞癌を減少させる



1984年にUV導入
0.0006%→0.0002%



1984年にUV導入
0.003%→0%

B型肝炎キャリアの5%弱が肝硬変・肝細胞癌を合併する。

ま と め

- B型肝炎の治療におけるインターフェロン療法の役割が見直されてきている。インターフェロン投与が難しい場合に核酸アナログによる治療を考える。
- 核酸アナログは高齢者、線維化進展例に関しても効果が期待できるが、安全性には十分注意を払う必要がある。
- B型肝炎による肝細胞がんから国民を守る最も大切な手段はHBワクチンである。
- 医療従事者、患者さん、一般生活者一人一人が肝炎に対して十分な知識を持つことが肝炎撲滅のためには大切である。