

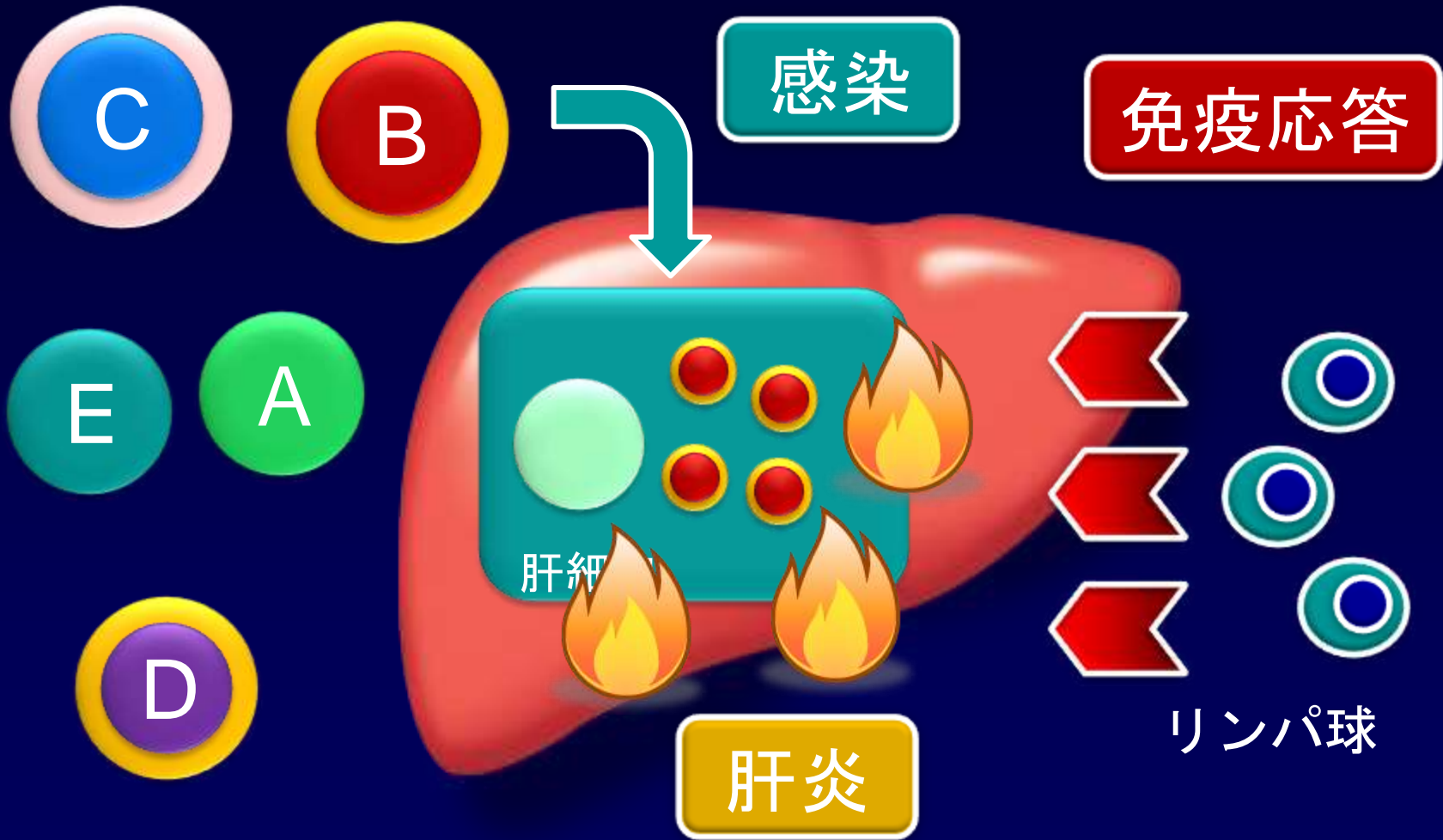
平成25年度看護師向け研修会
2013/12/6 市川市

B型肝炎診療のポイント

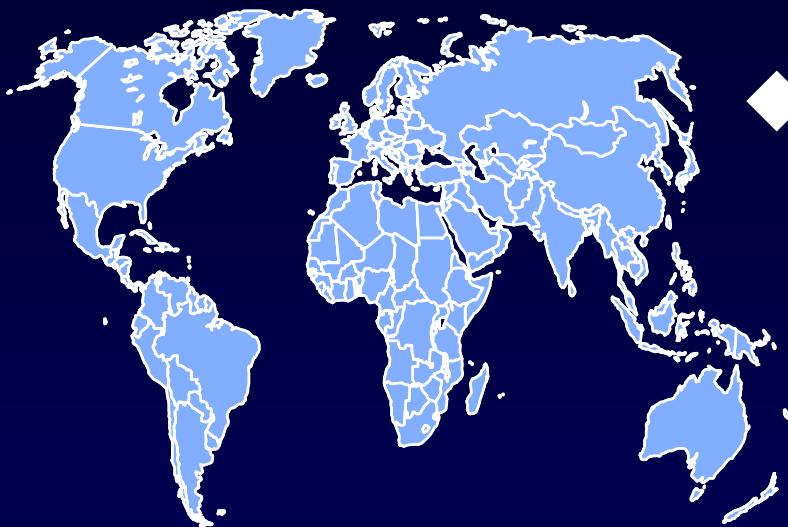
信州大学消化器内科

田中榮司

肝炎ウイルス感染と肝炎



B型肝炎ウイルス（HBV）感染のインパクト

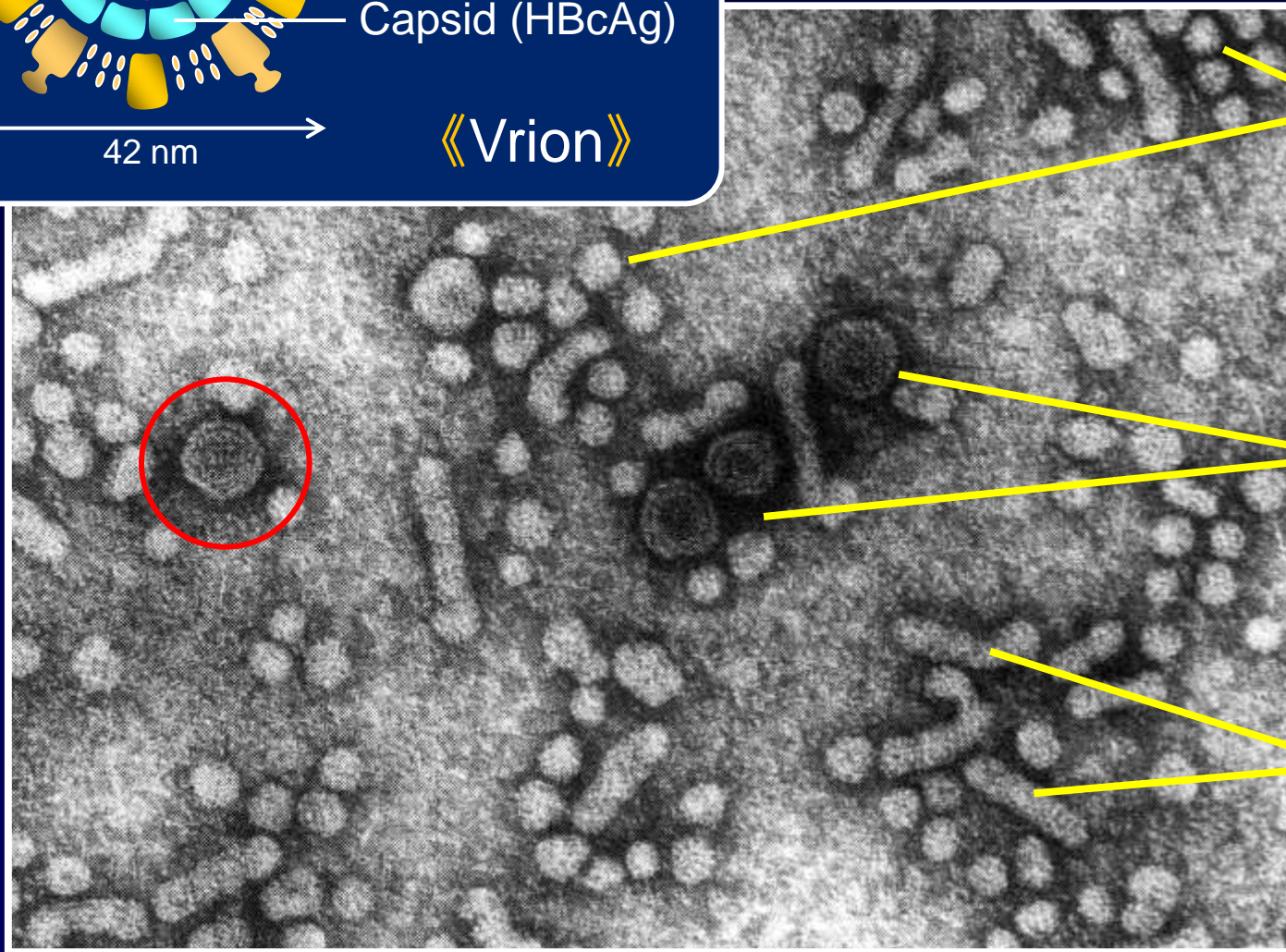
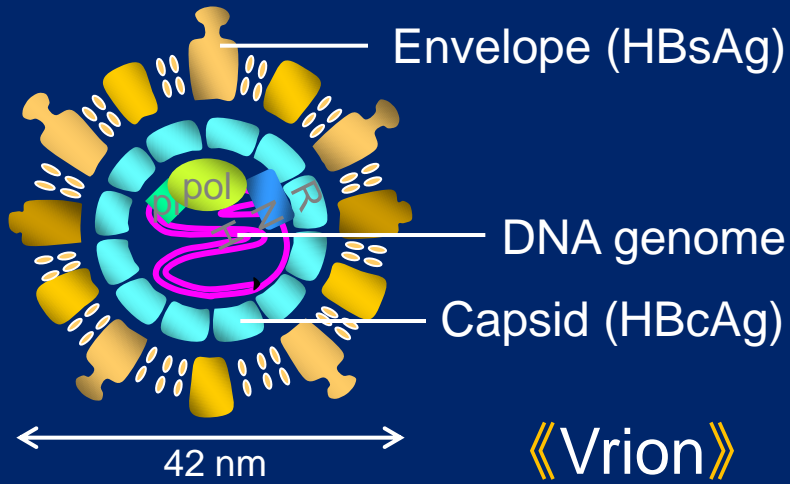


- ◆ 世界では22億人（人口の1/3）がHBVに感染したことがあり、この内3億5千万人がキャリアである。

- ◆ 日本では2600万人（人口の1/5）がHBVに感染したことがあり、この内140万人はキャリアである。



B型肝炎ウイルス



球形粒子
(HBsAg)

欠損粒子

管状粒子
(HBsAg)

B型とC型肝炎の比較

比較項目

B型

C型

感染経路

母児間感染

輸血など

自然寛解

80~90%

少ない

肝病変の進行

しばしば急速

通常緩徐

肝細胞癌

発症年齢

55歳

65歳

肝硬変合併

70%

95%

ウイルス排除

不能

可能

HBVキャリアの病期と病態



1. 抗原の過剰産生による免疫回避
HBs抗原、HBe抗原



キャリア

2. 安定した核内HBV遺伝子
HBV cccDNA



排除不能

3. 感染肝細胞のトランス活性化
HBx蛋白



肝発癌

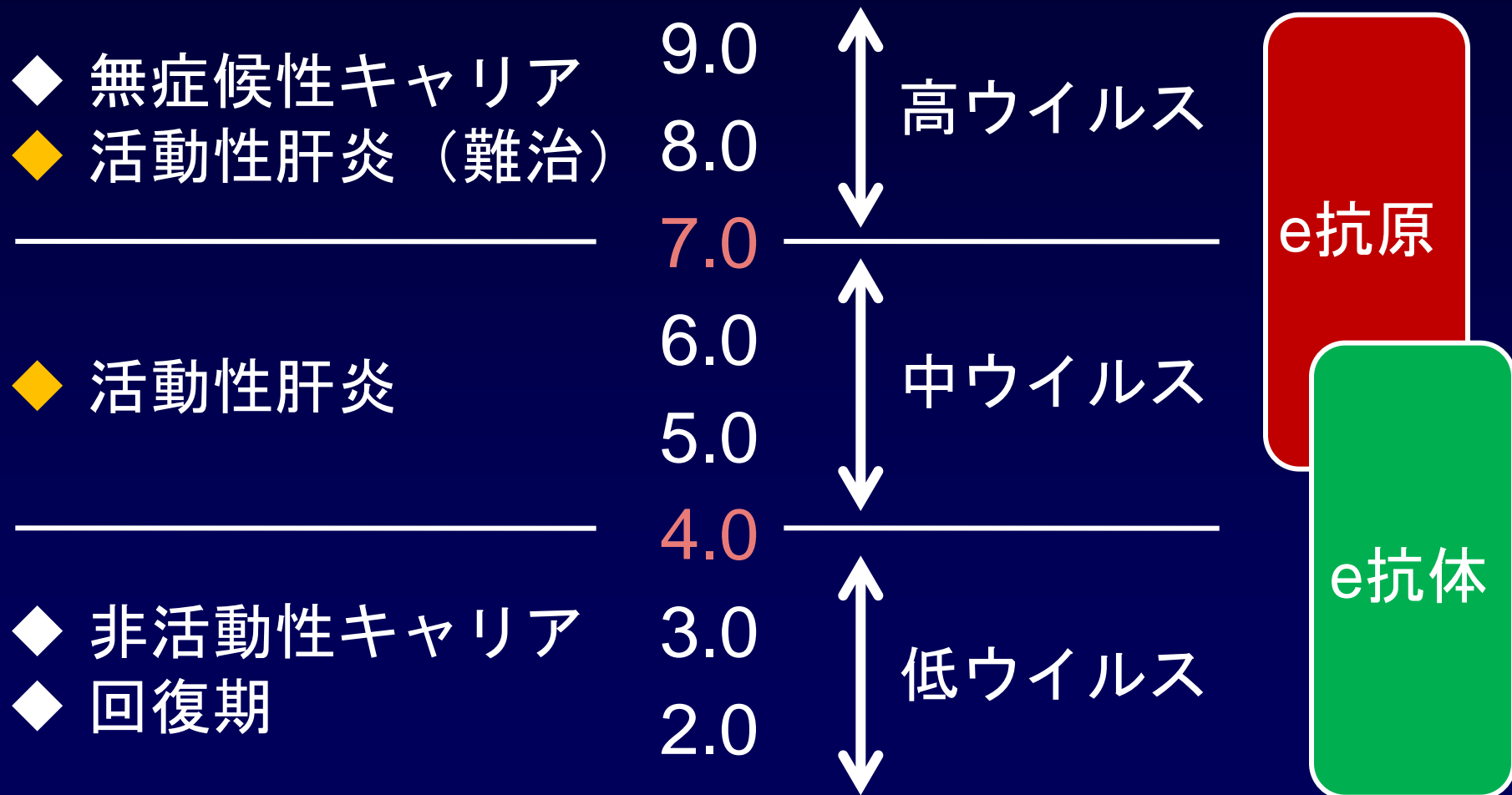
HBVキャリアの病期とウイルスマーカー

病期		肝炎	血中			肝臓
			DNA	HBeAg	HBsAg	ccc DNA
免疫寛容期	無症候性キャリア	-	8-11	++	+++	+++
免疫排除期	慢性肝炎 HBeAg+	持続	6-10	+	++	++
	慢性肝炎 HBeAg-	変動	3-8	-	++	++
免疫監視期	非活動性キャリア	-	< 4	-	+	+
	回復期	-	-	-	-	+

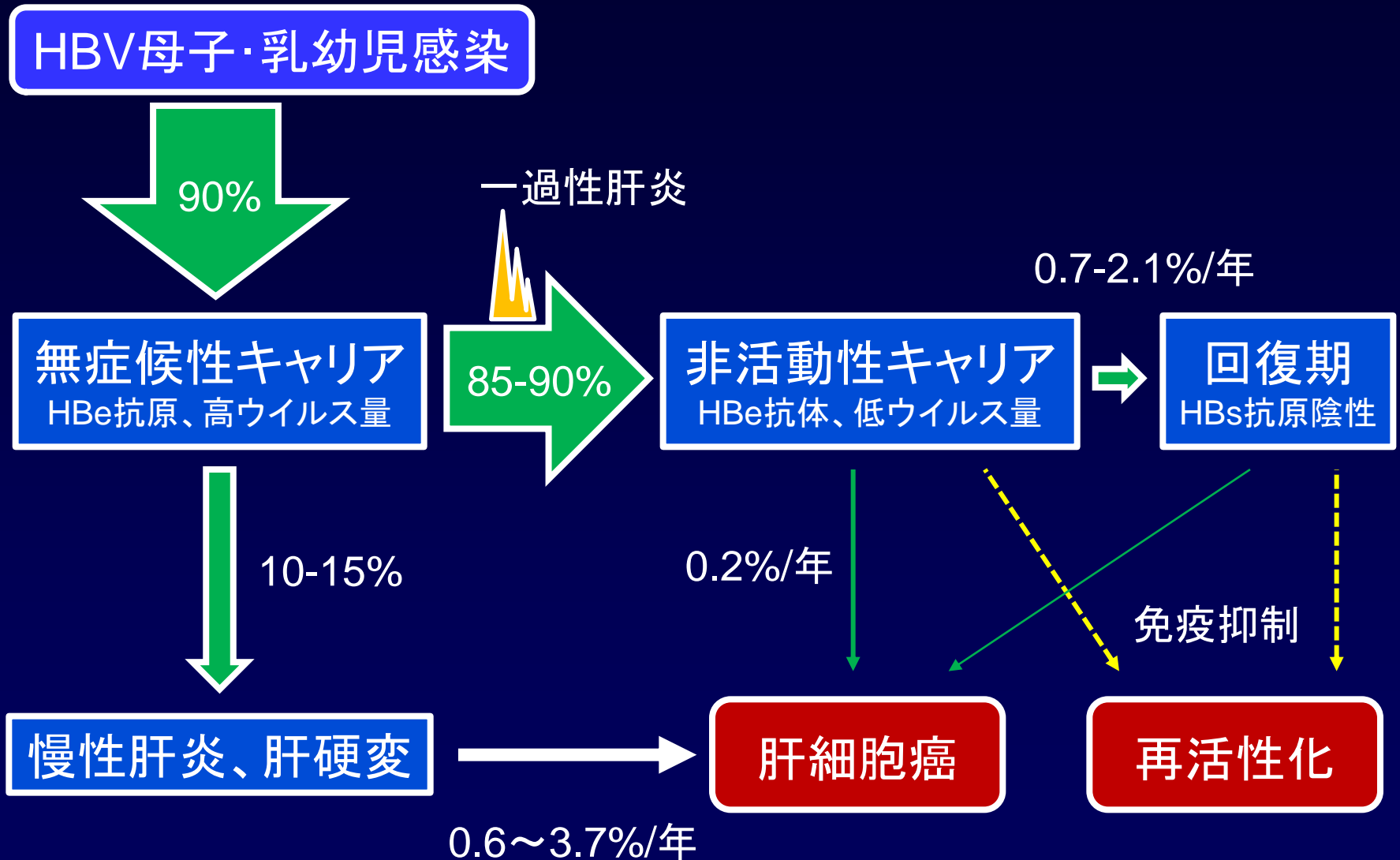
HBV DNA量: log copies/ml

血中HBV DNA量と病期

HBV DNA (log copies/ml)



HBVキャリアの自然経過



自然経過の良い症例と悪い症例の鑑別点

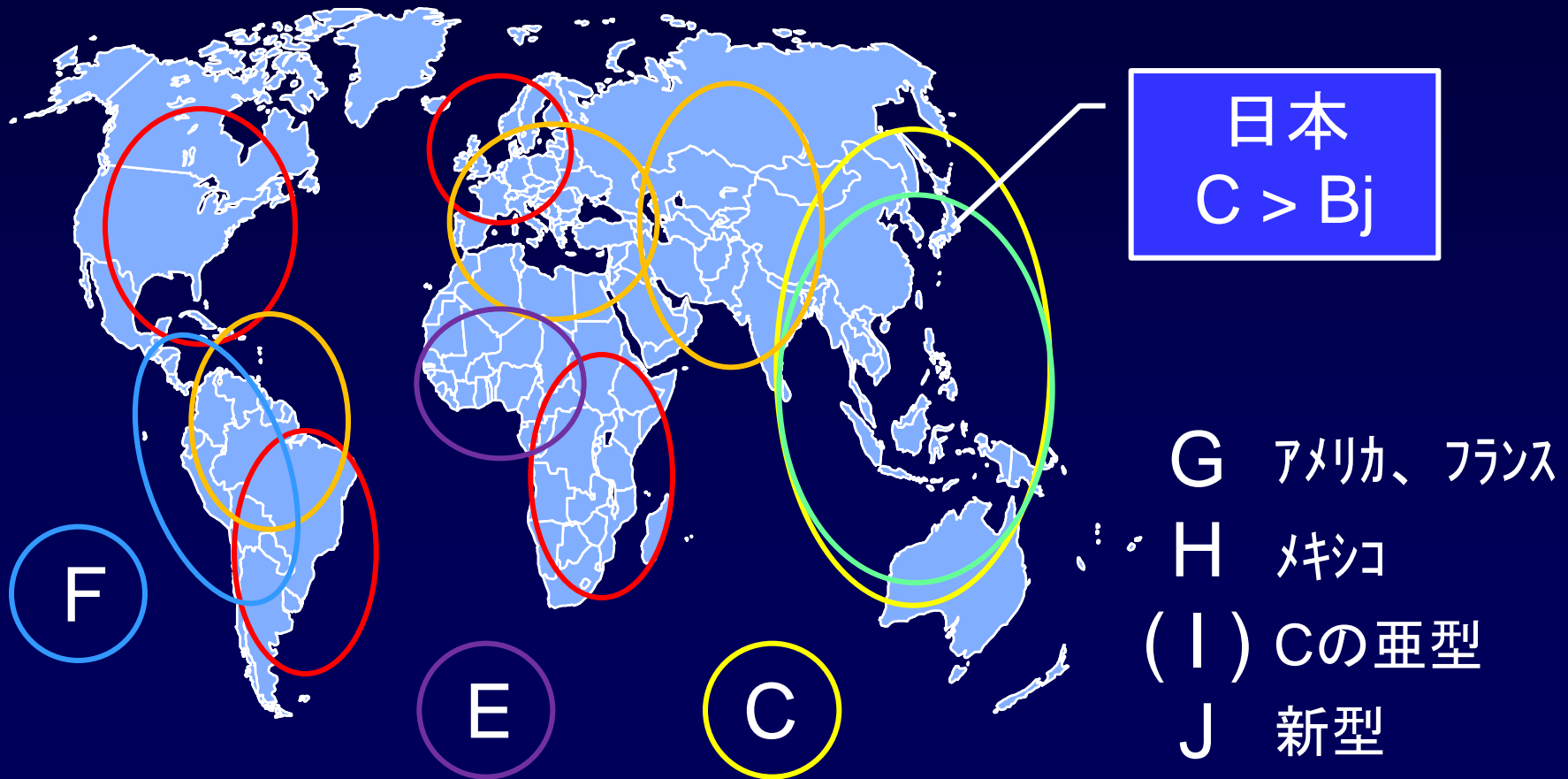
鑑別点	良い症例	(境界値)	悪い症例
年齢	若年	(35歳)	中年
性別	女性		男性
家族歴	なし		あり
ALT値	高値	(150 IU/L)	低値
HBV DNA量	低値	(7.0 Iu/ml)	高値
遺伝子型	B型		C型

HBV Genotypeの分布

A Aa アフリカ型
Ae 欧米型

D

B Ba アジア型
Bj 日本型



Genotypeの臨床応用

1. Genotype CはBより経過が悪く、肝病変が進行しやすい（ $C > Ba > Bj$ ）。
2. Genotype AとBはIFN感受性が高いので、同治療は35歳以上でも第一選択となる。
3. Genotype Aは成人初感染でもキャリア化しやすく、近年、日本で増加傾向にある。

抗ウイルス療法

B型肝炎ウイルス（HBV）の発見と抗ウイルス療法



B型肝炎の治療目標

HBV活動性の低下！

- HBe抗原 ⇒ HBe抗体
- HBV DNA量 < 4.0 log copies /ml



- ALT ≤ 30 IU/L



肝線維化の改善、肝発癌率の低下

⇒ HBs抗原の陰性化

ウイルスが増殖しないようにするには？

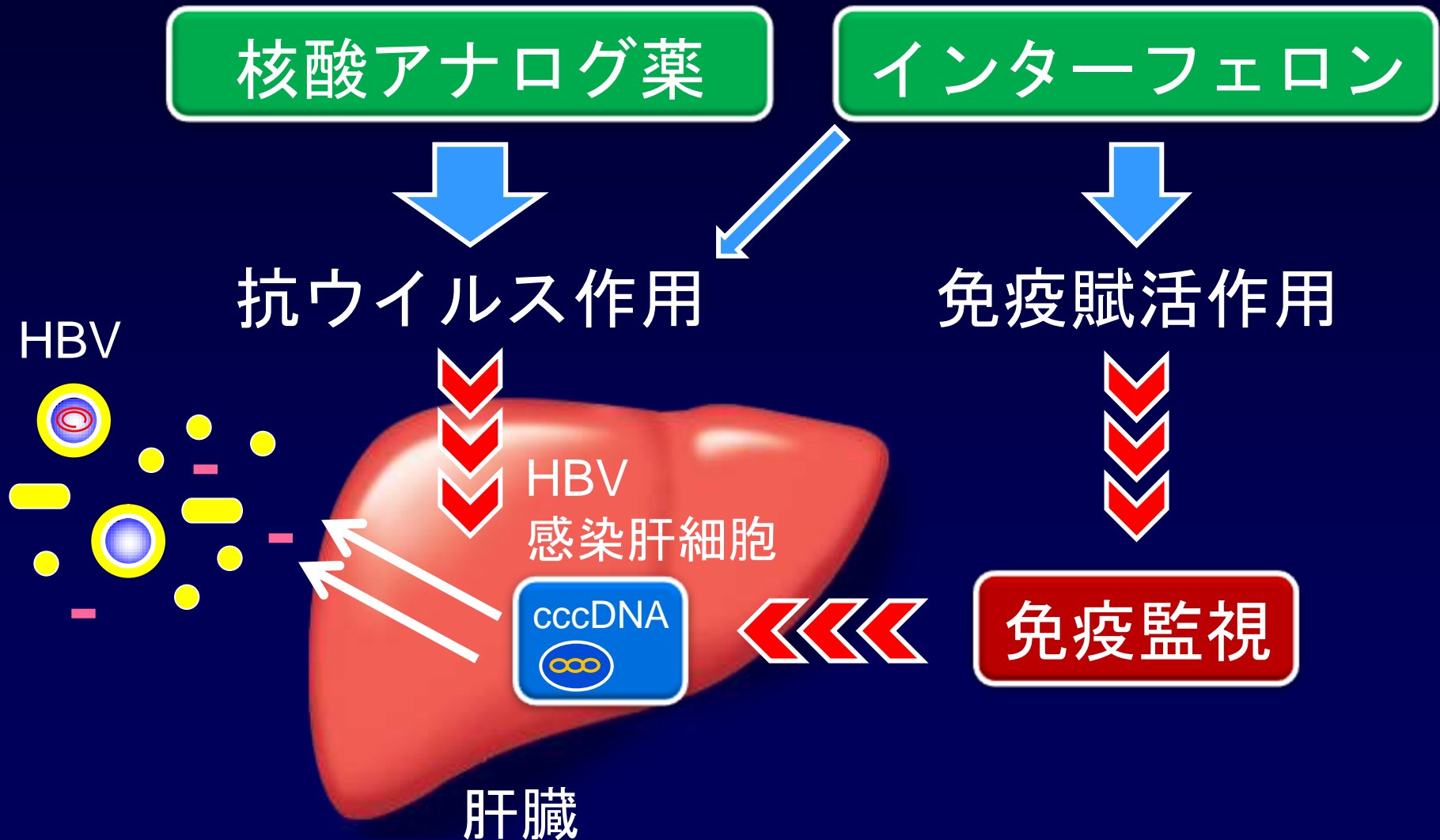
1. 宿主の免疫応答

- ◆ 自然経過でHBV活動性が低下する場合
- ◆ インターフェロン治療が奏功する場合。

2. 核酸アナログ薬

同薬の効果でHBVの増殖を直接抑制する。

核酸アナログ薬とインターフェロンの作用



核酸アナログ薬の特徴

《長所》

- ◆ 抗ウイルス効果が強く切れ味が良い。
- ◆ 大多数の患者さんで有効である。
- ◆ 経口薬で副作用が少ない。

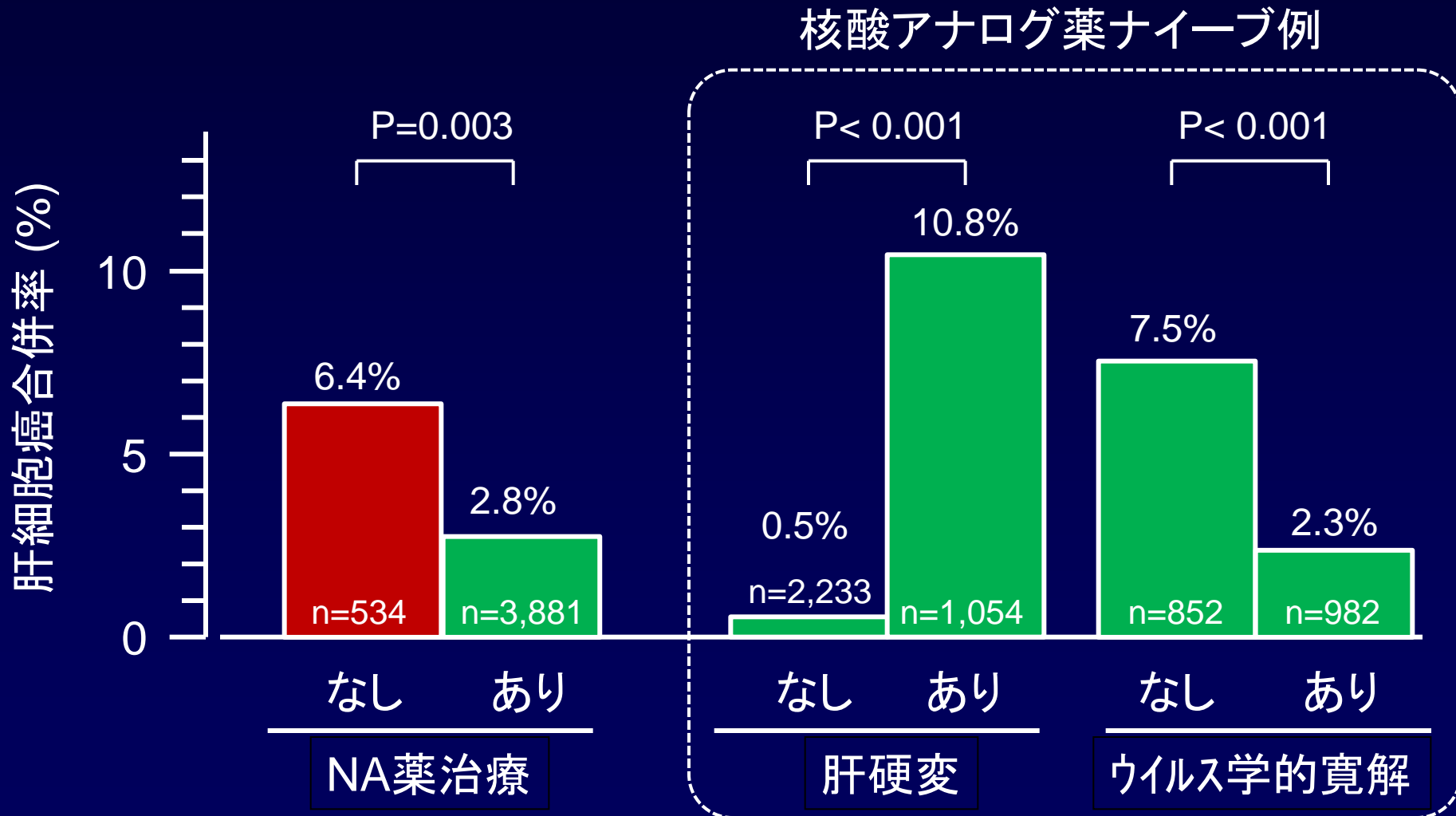
《短所》

- 耐性株が出現する。
- 中止すると再燃する。

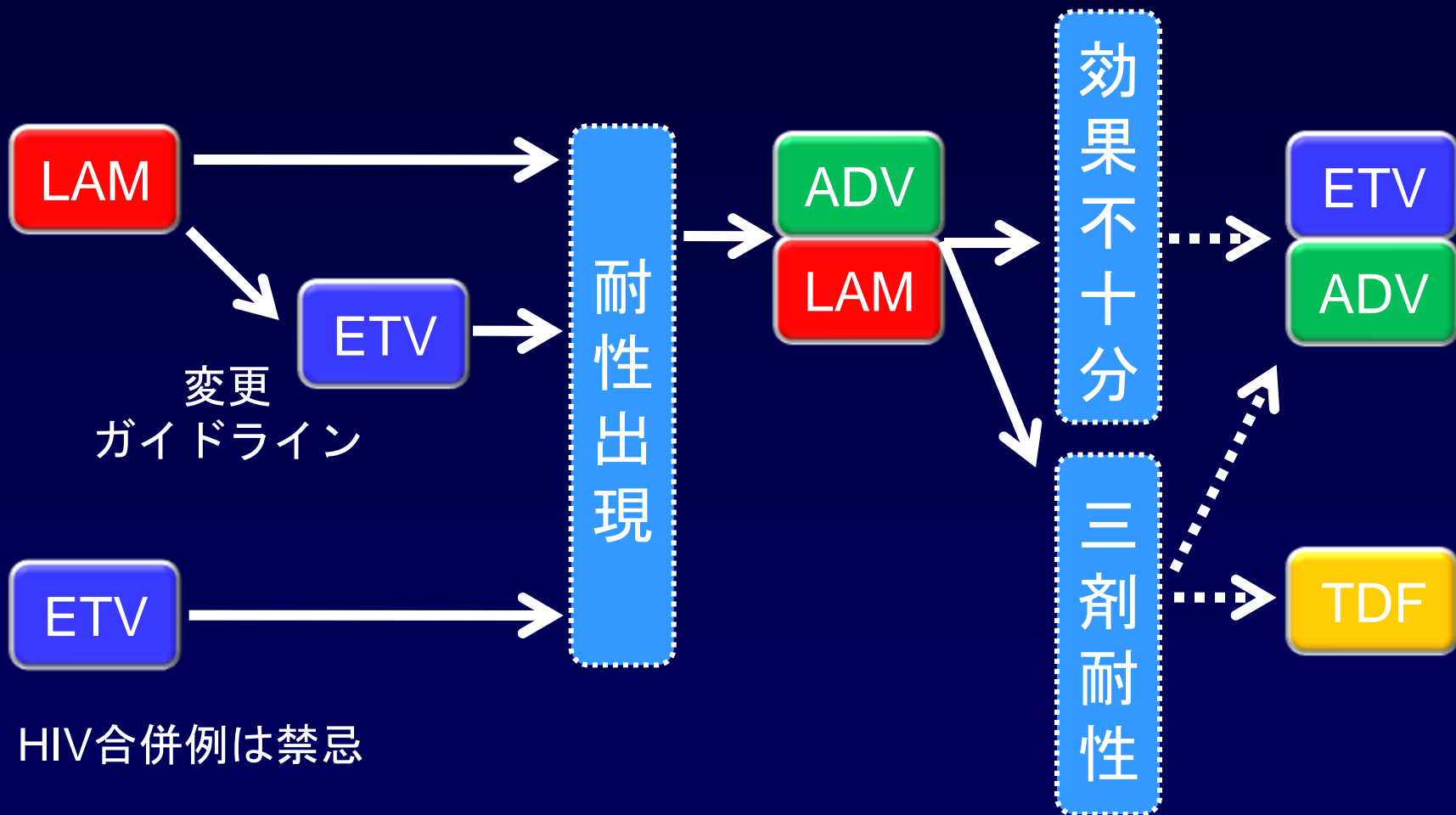
核酸アナログ薬治療と肝発癌の抑制効果

21報告のmeta解析 (NA薬24ヶ月以上投与)
平均観察期間 46ヶ月 (32-108ヶ月)

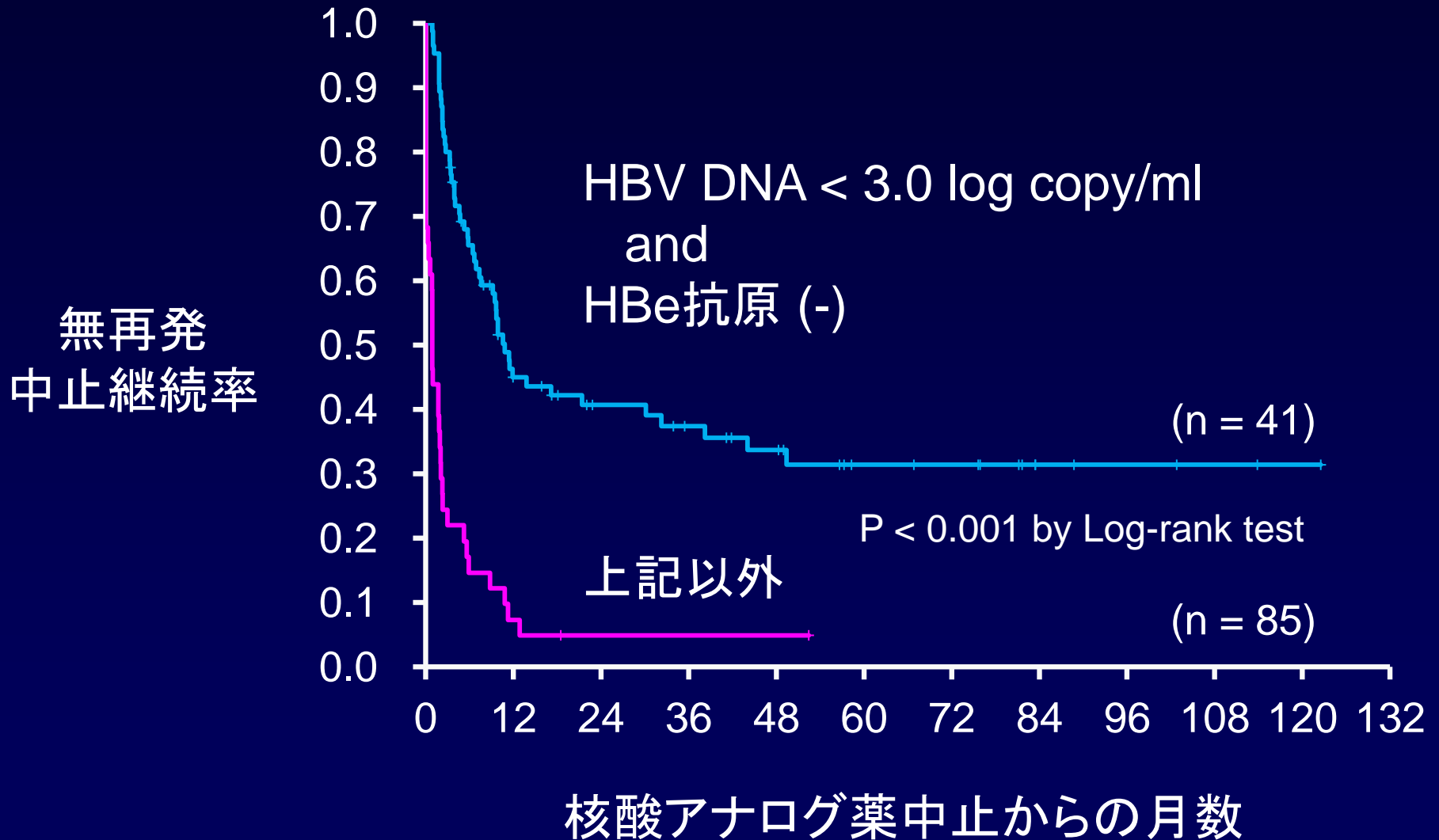
Papatheodoridis GV, et al.
J Hepatol 2010.



耐性株出現時の薬剤選択



核酸アナログ薬中止後の非再燃率の推移



核酸アナログ薬の効果

核酸アナログ薬

HBV

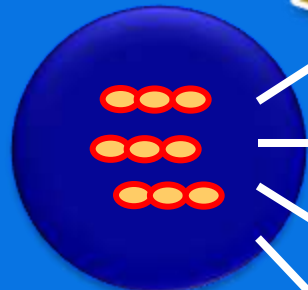


HBV DNA

HBc抗原

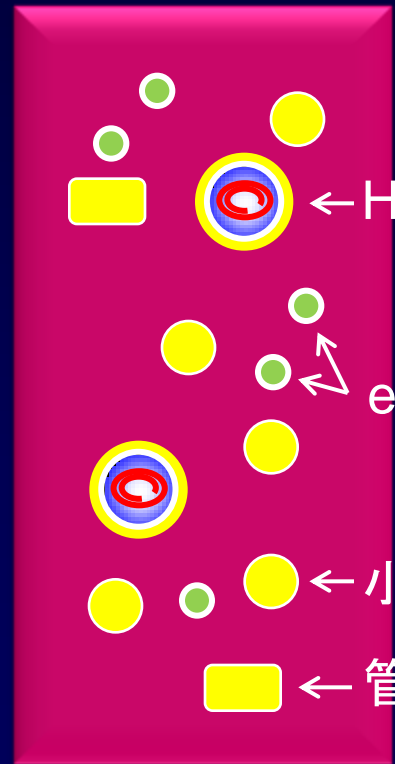
HBs抗原

HBe抗原



HBV cccDNA

肝細胞



←HBV

e抗原

←小型粒子

←管状粒子

血液

B型肝炎の核酸アナログ薬治療

《推奨》

- 35歳以上で自然治癒が見込めない。
- 肝線維化が進行しており、肝硬変への進行や肝発癌が懸念される。
- 急性および慢性の重症肝障害を伴う。

IFN治療の特徴

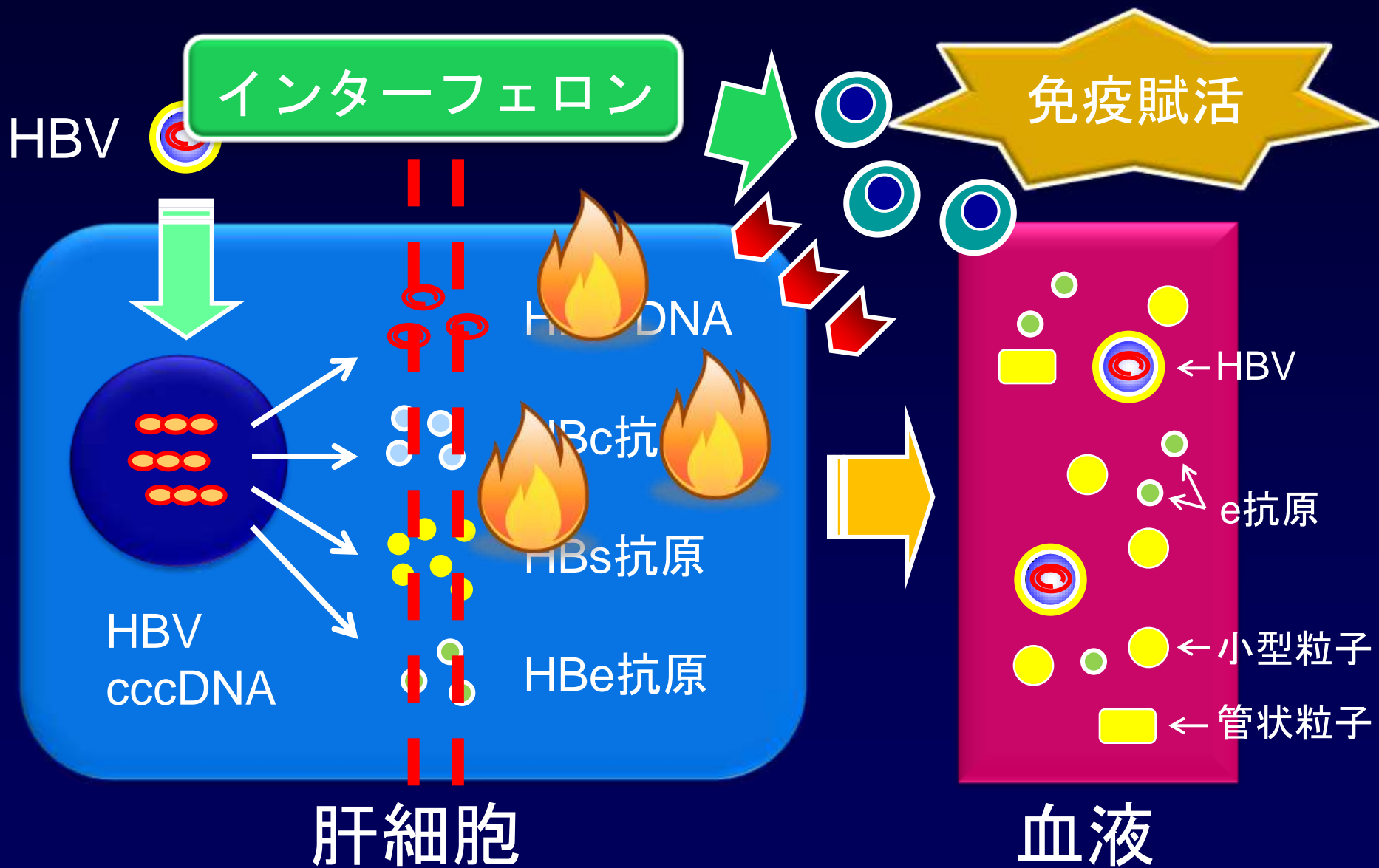
《長所》

- ◆ 治療期間が限定され、Drug Freeを目指すことができる。
- ◆ HBV感染肝細胞を排除し、cccDNA量を低下させることができる。

《短所》

- 有効例が限定される。
- 副作用が強く、肝炎の増悪を伴う。

インターフェロンの効果



B型肝炎のインターフェロン治療

《推奨》

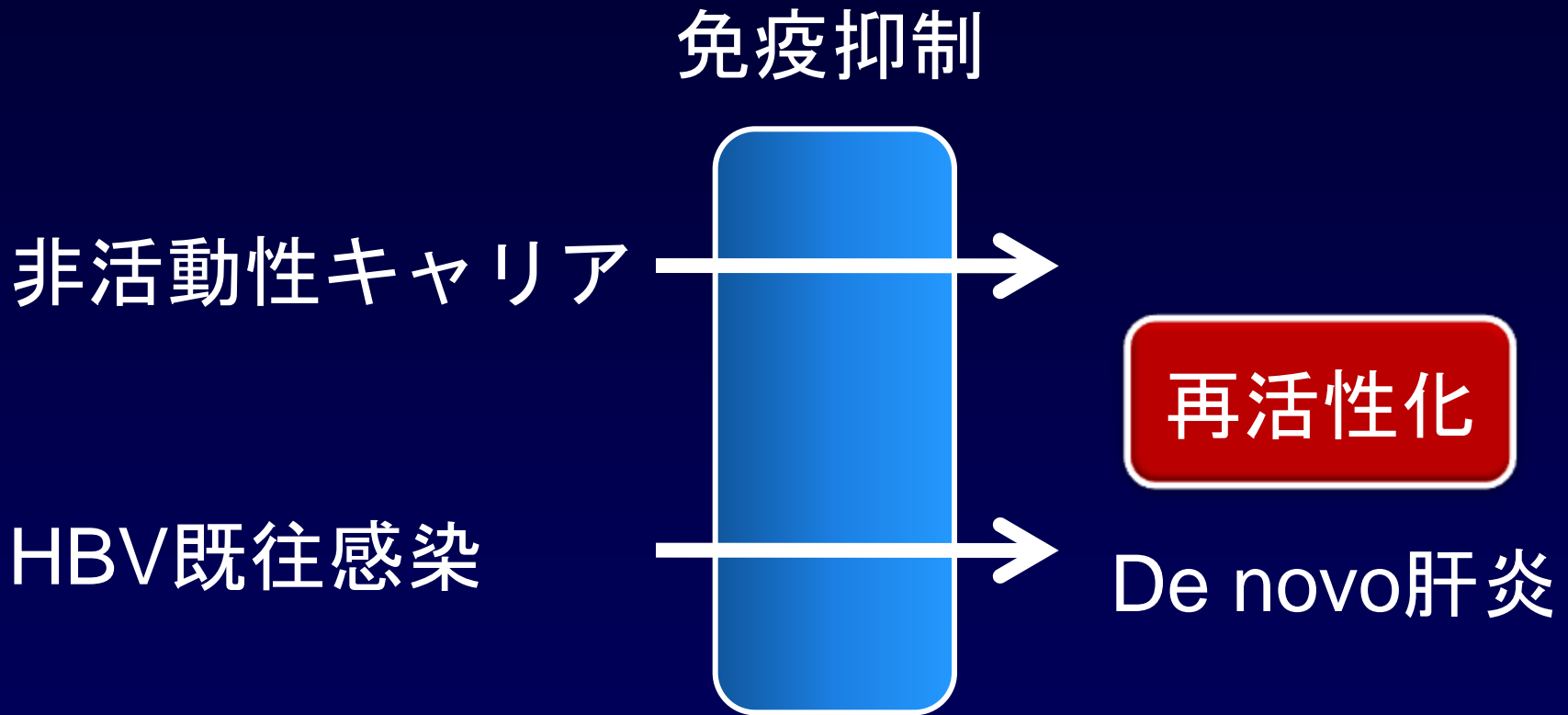
- 35歳未満で、Drug Freeを目指す場合。
- 肝線維化が進行していない。
- 肝炎が活動性で、免疫排除が活発である。
- インターフェロンが効きやすい遺伝子型（A、B）の場合は35歳以上でも推奨。

キャリアの心得

1. 自分の病期を確認する。
2. 治療のタイミングを逃さない。
3. 目標を見定めて治療を受ける。
4. 必ず定期受診を受ける。
 - ① AST、ALT ⇒ 肝炎の有無
 - ② HBV DNA ⇒ ウイルス増殖
 - ③ 画像検査 ⇒ 肝がん合併

HBVの再活性化

HBV感染の病期と再活性化



De novo : ラテン語で「新たに」「再び」を意味する言葉

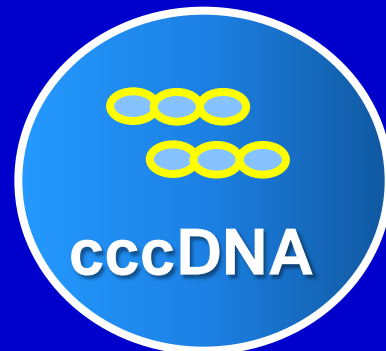
HBVの再活性化

既往感染

HBs抗体
HBc抗体



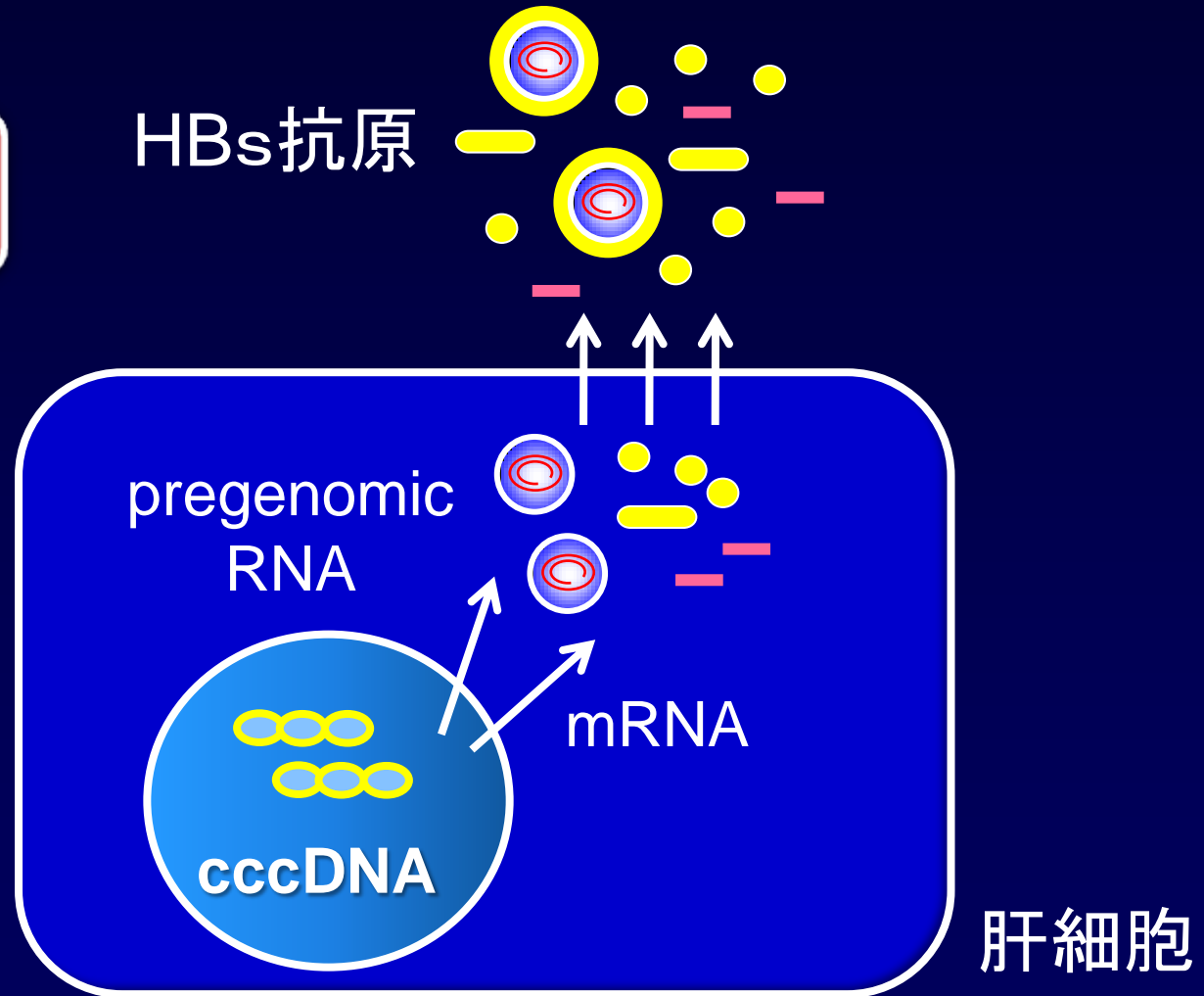
免疫監視



肝細胞

HBVの再活性化

再活性化



De novo B型肝炎対策の注意点

1. 発症する時期が異なり、その範囲も広い。

R-CHOP 治療後 3ヶ月(0～ 9ヶ月)

骨髄移植 移植後 16ヶ月(3～25ヶ月)

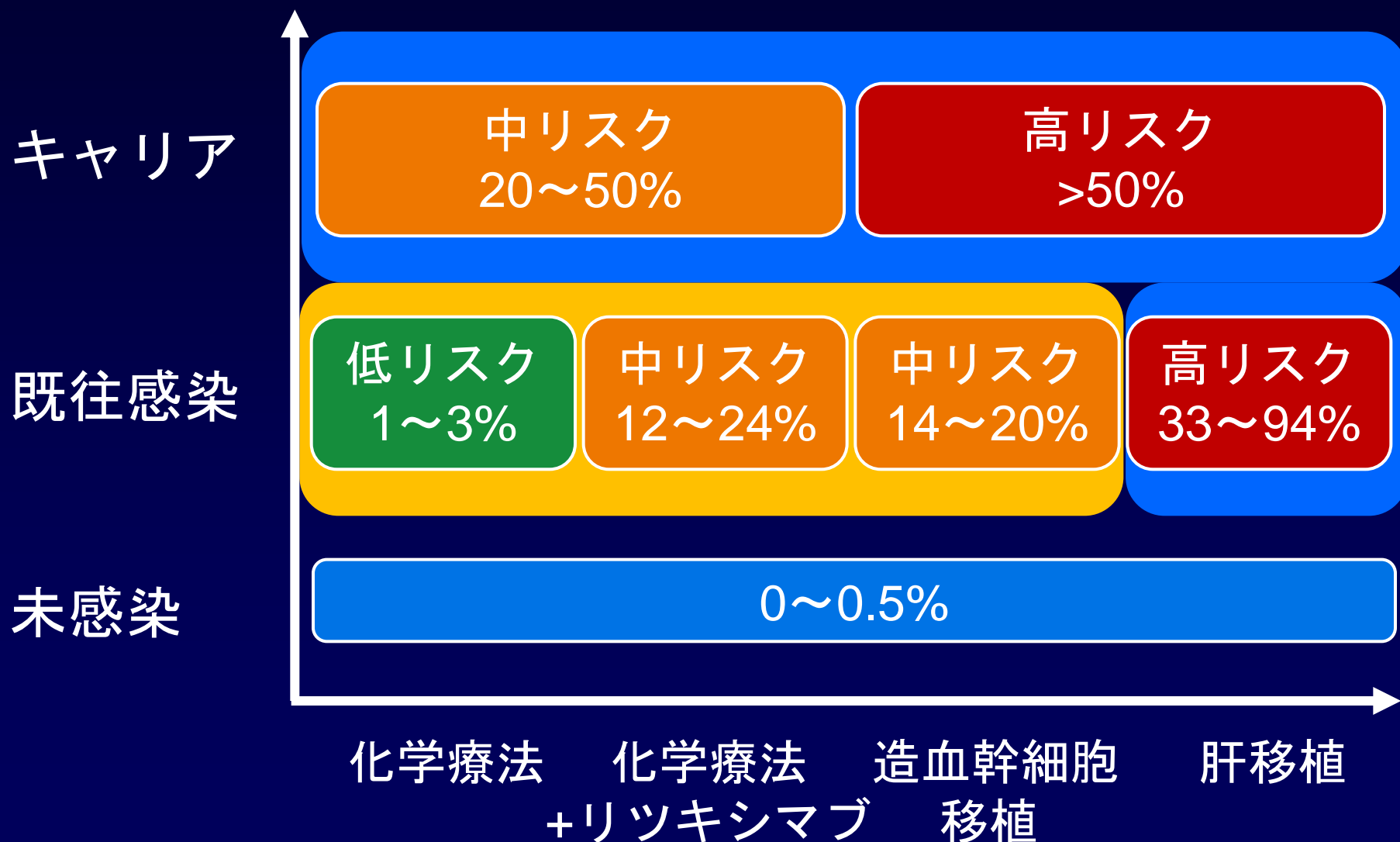
肝移植 移植後 12ヶ月(2～37ヶ月)

2. リツキシマブ使用例では発症率が高いなど、治療に用いる薬物毎に発症率が大きくことなる。

3. 劇症化率や死亡率は高く、重篤な病態を呈する。

4. 全ての科に関連し、対象者数が多い。このため、必ずしも肝臓専門医が関与できない。

免疫抑制とHBV再活性化のリスク



免疫抑制療法を行う患者さんでは！



《キャリア》

核酸アナログ薬の予防投与を、免疫抑制開始から終了後少なくとも1年行う。

《既往感染者》

HBV DNAを定期的に検査し、陽性になった時点で核酸アナログ薬を投与する。検査は少なくとも治療終了後1年続ける。

ご清聴ありがとうございます