

2012年1月20日

平成23年度都道府県肝疾患診療連携拠点病院
医師向け・臨床検査技師向け研修会

B型肝炎 最近の話題

小池 和彦

東京大学大学院
医学系研究科
消化器内科学



THE UNIVERSITY OF TOKYO

1. イントロ:おさらい

- a. B型肝炎ウイルス
- b. B型肝炎の病態

2. B型肝炎の最新治療 (AASLD2011などから)

3. B型肝炎と肝細胞癌

4. B型肝炎と遺伝子型

5. B型肝炎ワクチンのこと

A(1973)

E(1984)

経口感染 一過性

B(1964)

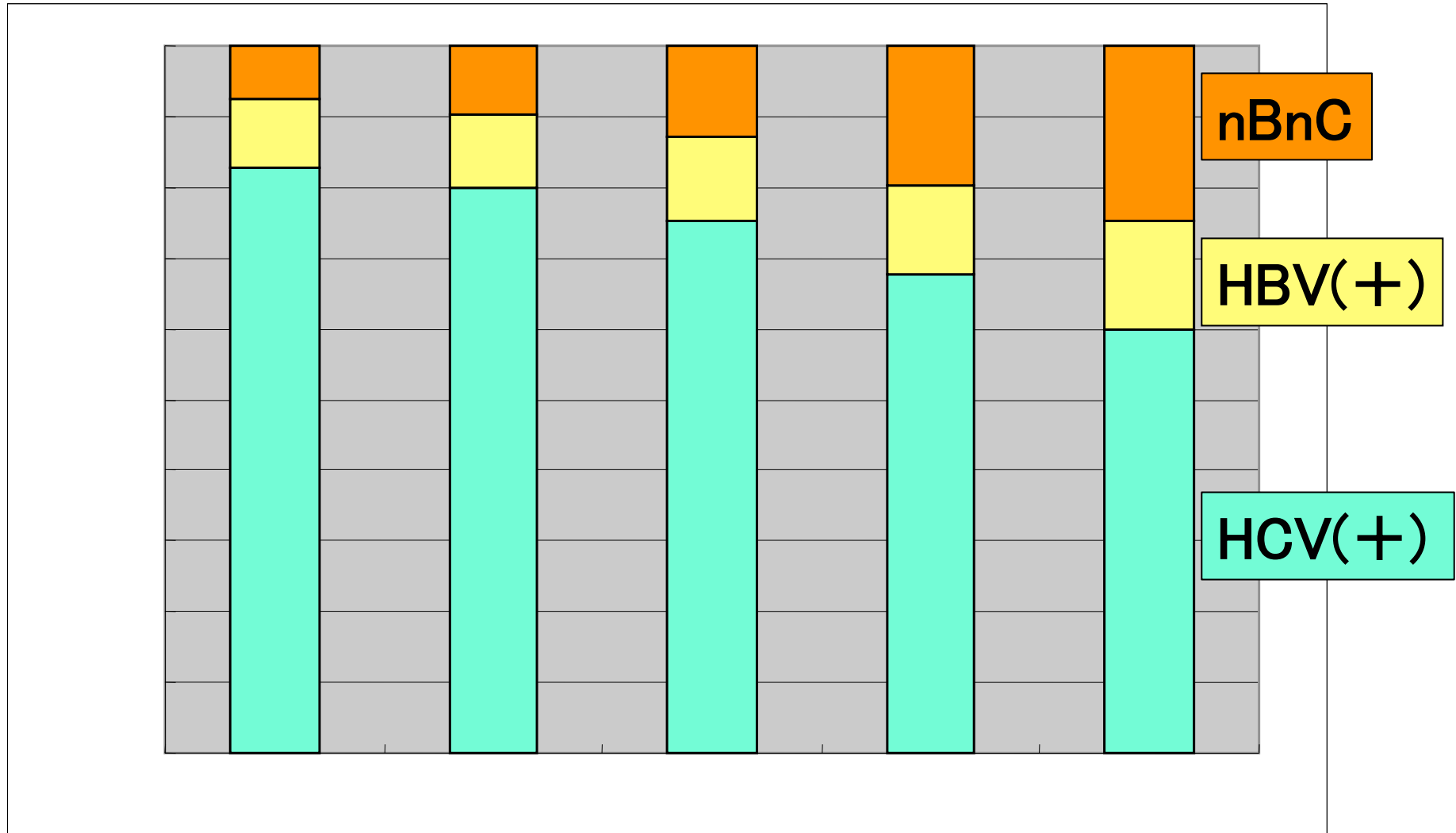
D(1977)

C(1988)

血液感染 慢性化

肝炎ウイルス

肝細胞癌：背景肝疾患の割合

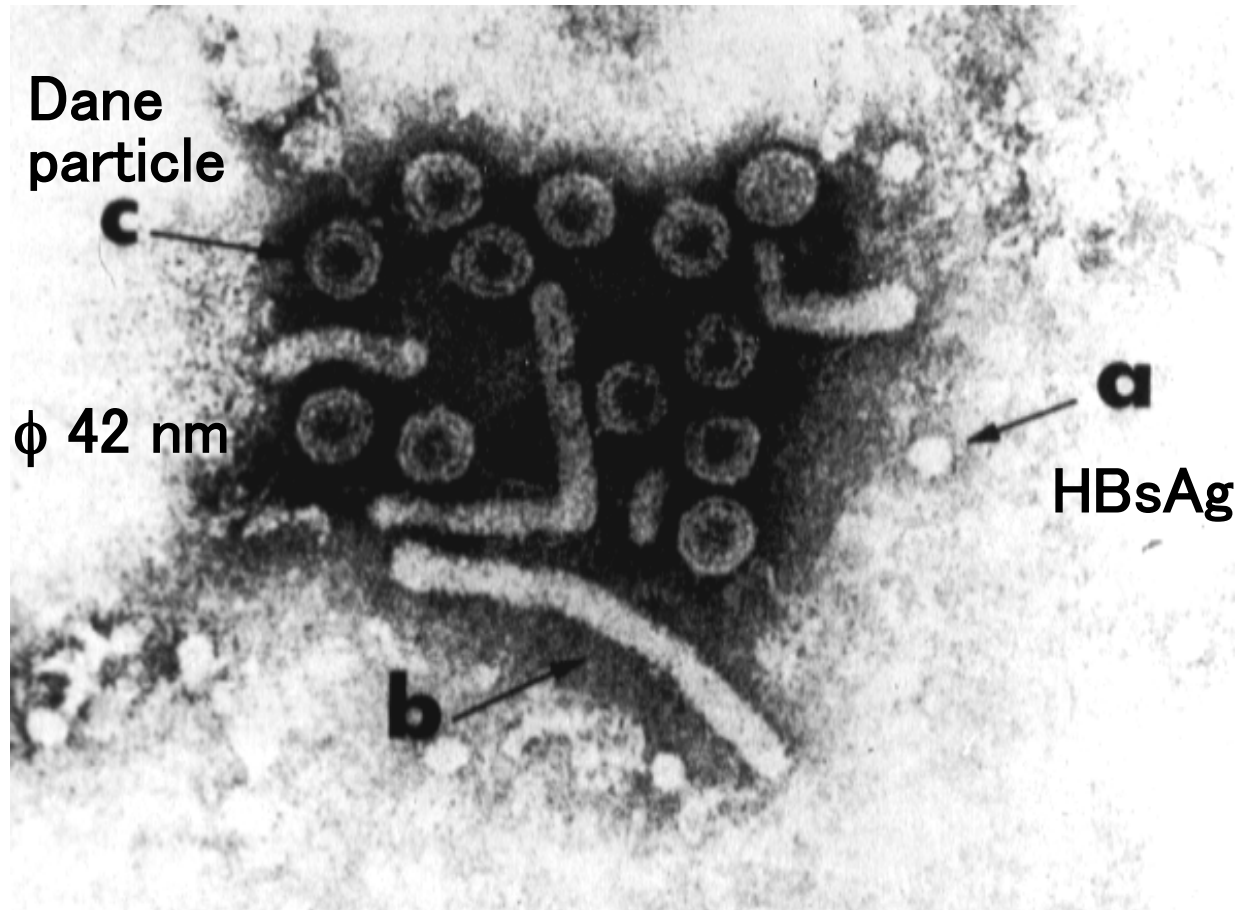


東京大学消化器内科 n=3,550

B型肝炎ウイルス(HBV)

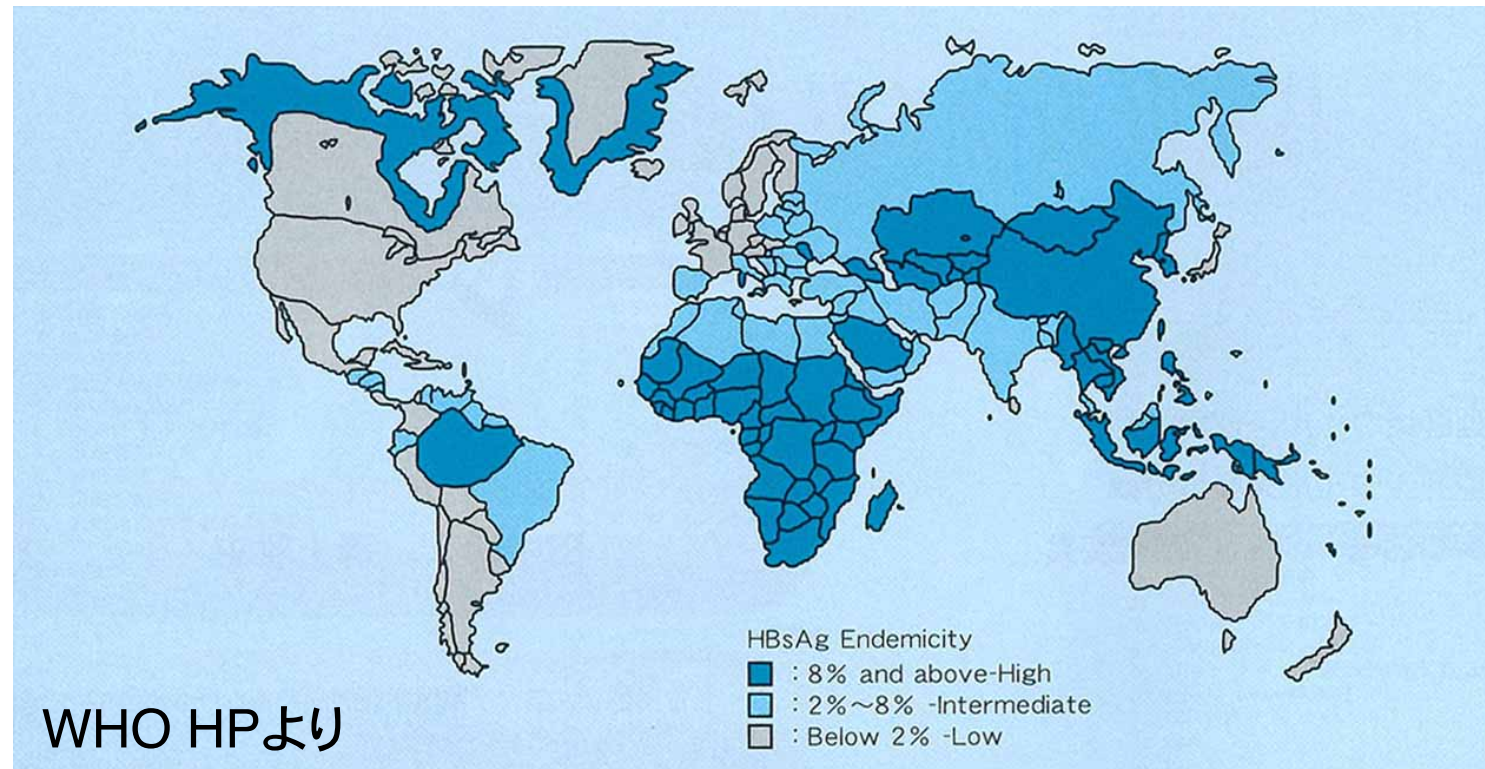
Hepadnavirus
Hepa dna
肝 DNA

- family *Hepadnaviridae*
- 二本鎖DNAウイルス
- エンベロップをもつ
- 逆転写酵素(RT)を利用する
- DNAウイルスにしては変異が多い



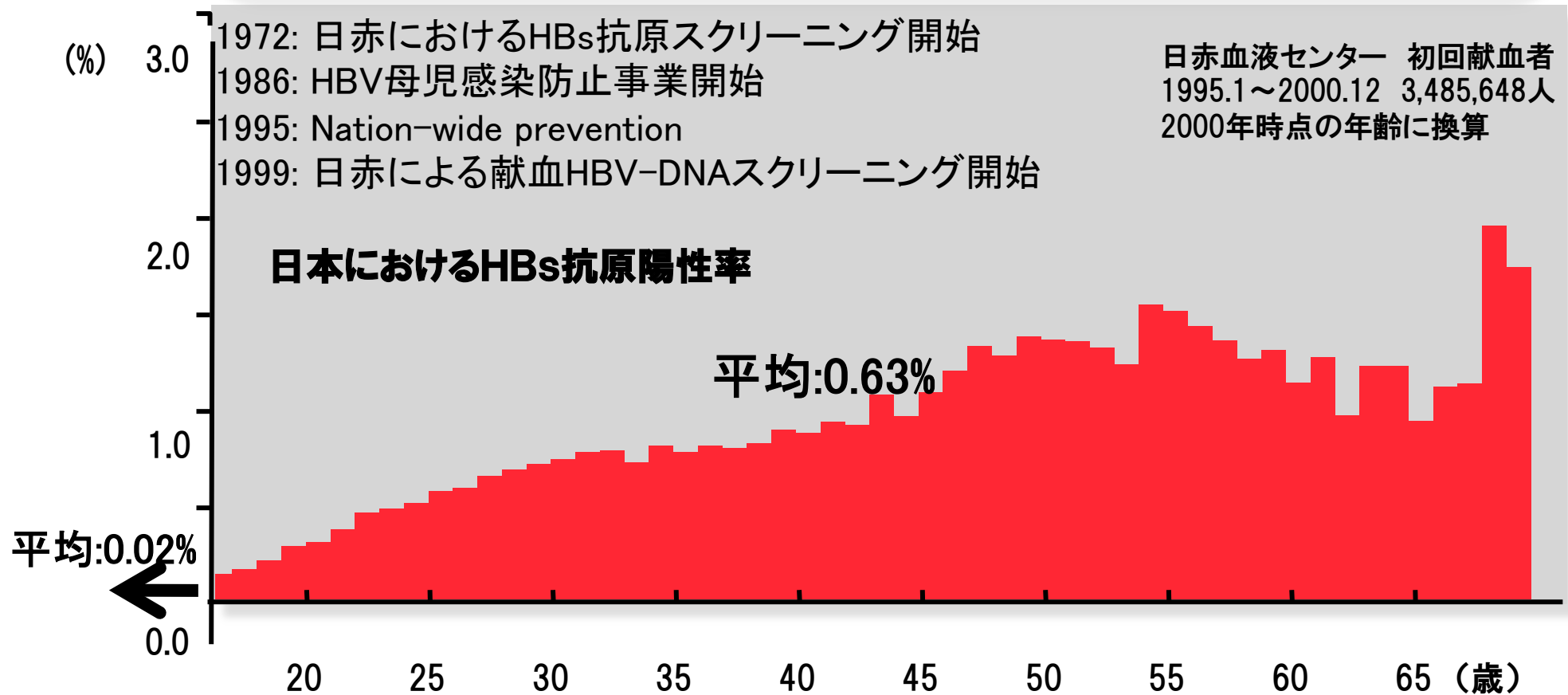
HBV感染症

- 世界で約4億人が慢性キャリア状態 (cf. HCV 約1.7億人)
- 日本では推定140万人が慢性キャリア状態
- **血液感染**(母児感染、STD)で感染
- 一過性感染と持続感染とがある
- 急速な肝不全への進行がある
- 肝細胞癌の合併



HBVキャリア数(日本)

日本のHBVキャリアは約130～150万人(全人口の約1%)

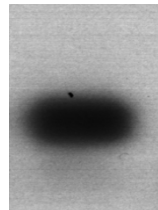
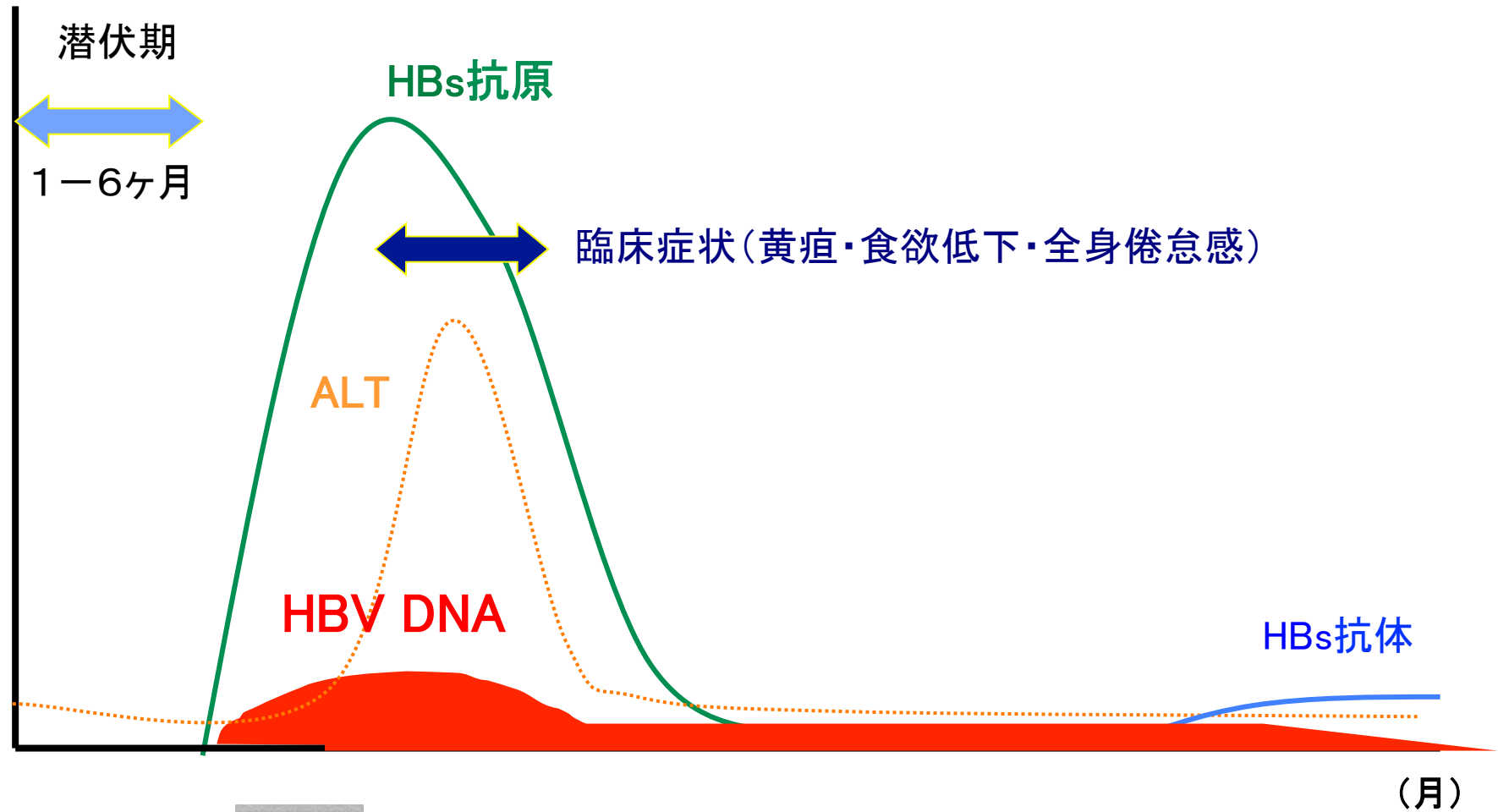


(厚生労働省肝炎疫学班報告書2006)

HBVを体内から排除することは困難である

1. B型急性肝炎後にHBVはいつまでも検出される
2. 「HBs抗原陰性」献血ドナー(HBs抗原陰性化HBVキャリア)からの輸血後B型肝炎
3. 抗がん剤治療後等の*de novo* B型肝炎の存在(→楠本先生ご講演)
4. HBs抗原陰性/HBc抗体陽性ドナーからの生体肝移植後のHBV感染成立(Marusawa H, et al. Hepatology 2000)

B型急性肝炎の経過



献血者
(anti-HBc positive)



10³ GE/ml



Supernatant

B-AH後
(recovery phase)



10³ GE/ml



Pellet

X

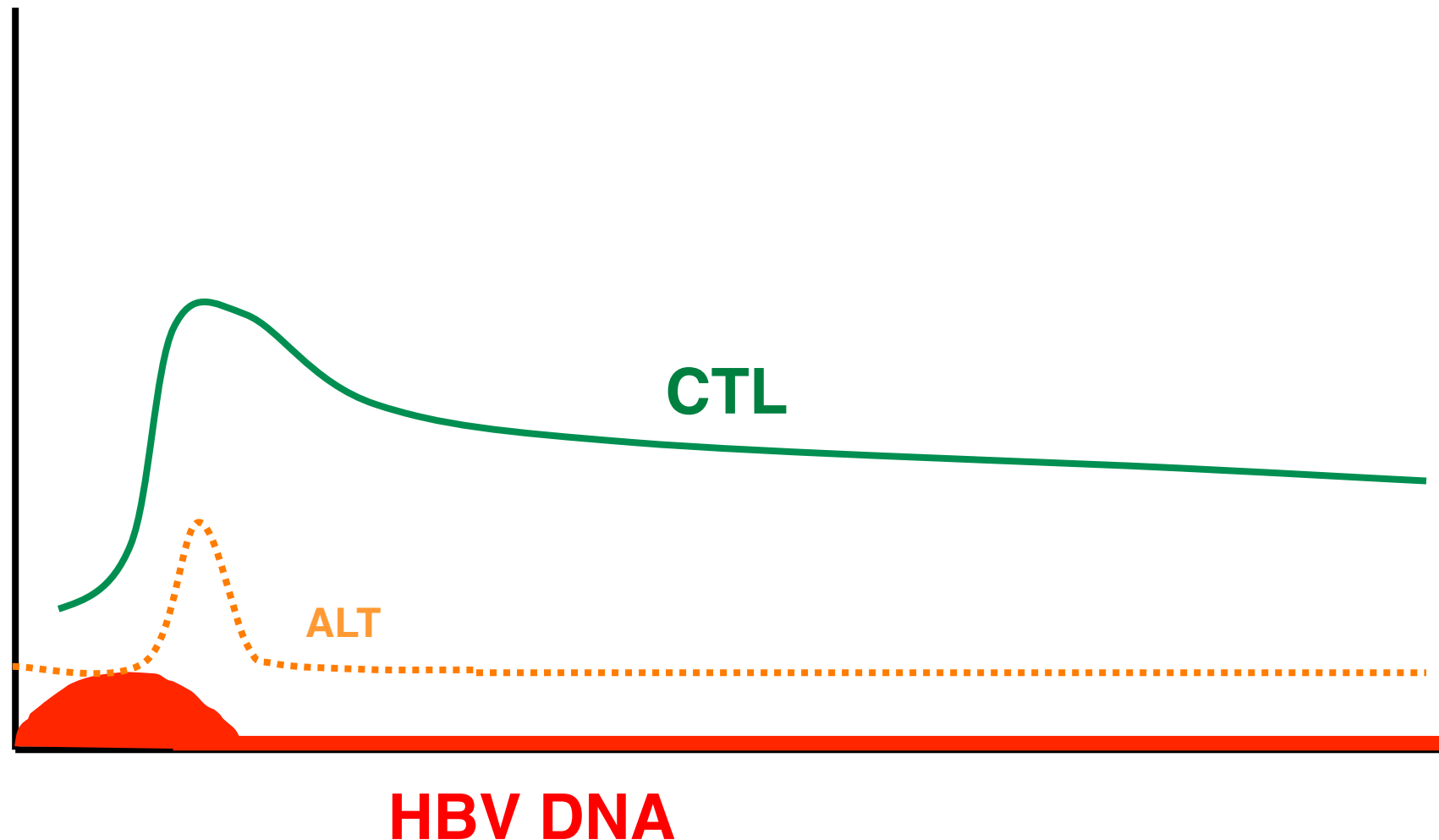
C

**HBc抗体陽性献血者のHBV-DNAのレベルは
急性肝炎治癒後の患者と同程度である。**

Yotsuyanagi H et al.
Transfusion 2001

急性肝炎では治癒後も、肝臓におけるHBV産生は持続しているが、ウイルス特異的CTLによりコントロール(封じ込め)されている(CTL>HBV)。

キャリアではCTL<HBVの状態が続くと考えられる。



HBVを体内から排除することは困難である

1. B型急性肝炎後にHBVはいつまでも検出される
2. 「HBs抗原陰性」献血ドナー(HBs抗原陰性化HBVキャリア)からの輸血後B型肝炎
3. 抗がん剤治療後等の*de novo* B型肝炎の存在(→楠本先生)
4. HBs抗原陰性/HBc抗体陽性ドナーからの生体肝移植後のHBV感染成立(Marusawa H, et al. Hepatology 2000)

輸血後肝炎

- 日赤ではNAT (nucleic acid test)法でHBV,HCV,HIVをスクリーニングしている。
- 20人分をまとめて(RT)PCR。
- 感染後、約2週間で検出可能となる。
- 輸血後C型肝炎は、ほぼゼロとなっている。
- 輸血後HIV感染症は、「身に覚えのある人」の献血が問題 (window期)。
- 輸血後B型肝炎が一番難しい。window期ではなく、ウイルス量の減少したキャリアが問題。HBs抗原陰性化例からの献血。

B型慢性肝炎治療の現実的な目標

HBVを体内から排除することは困難である

- 肝硬変（肝不全）、肝細胞癌による致死合併症を防ぐ。
- そのために、致死合併症を防ぐレベルにHBV増殖を抑える必要がある。

ウイルスDNAの存在様式

- **Form I**: covalently-closed circular (ccc) DNA (super-coiled DNA ともいう)

cccDNA



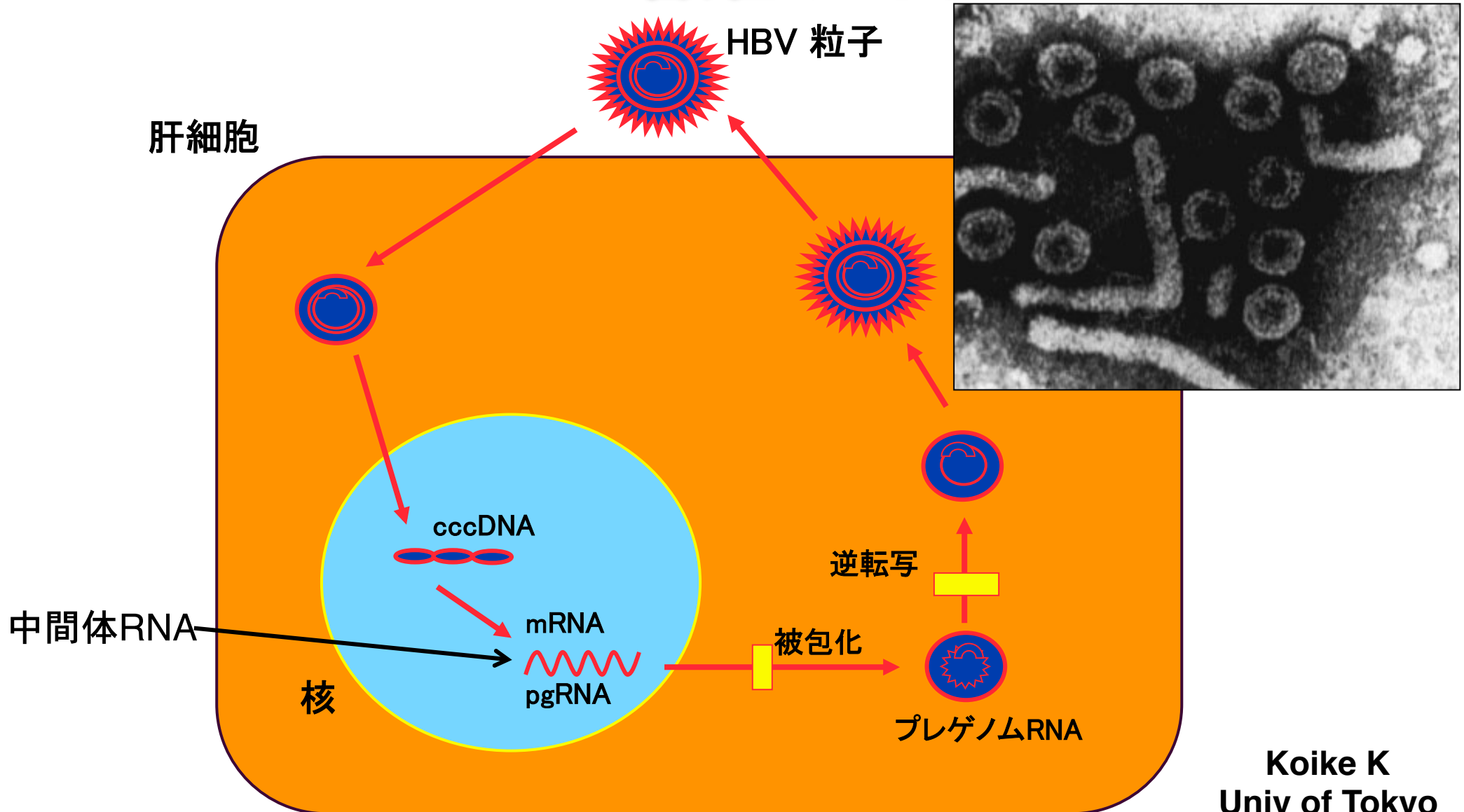
- **Form II**: relaxed circular DNA (nickが入ったDNA; fully intact with both strands uncut, but has been enzymatically "relaxed" (supercoils removed))



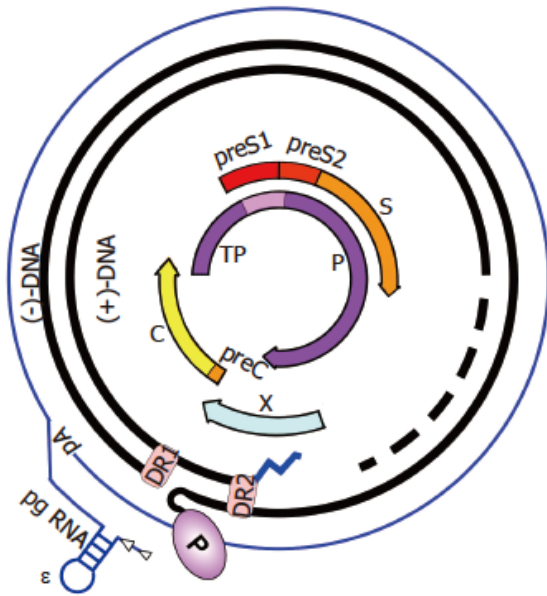
- **Form III**: linear DNA (B型肝炎の場合にはnaturalには存在しない)

F II → F I (cccDNA) → pregenomic RNA → 逆転写 → DNA

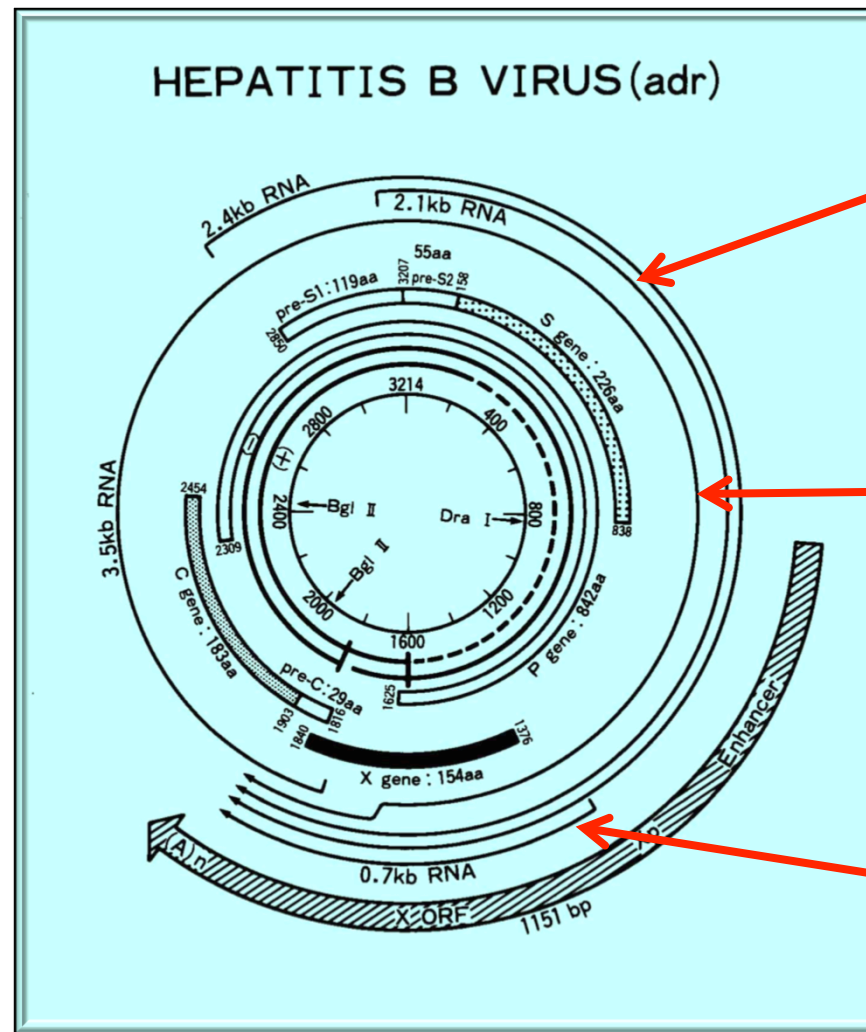
HBVの増殖サイクル



B型肝炎ウイルスゲノム (gtC)



Beck J & Nassal M 2007



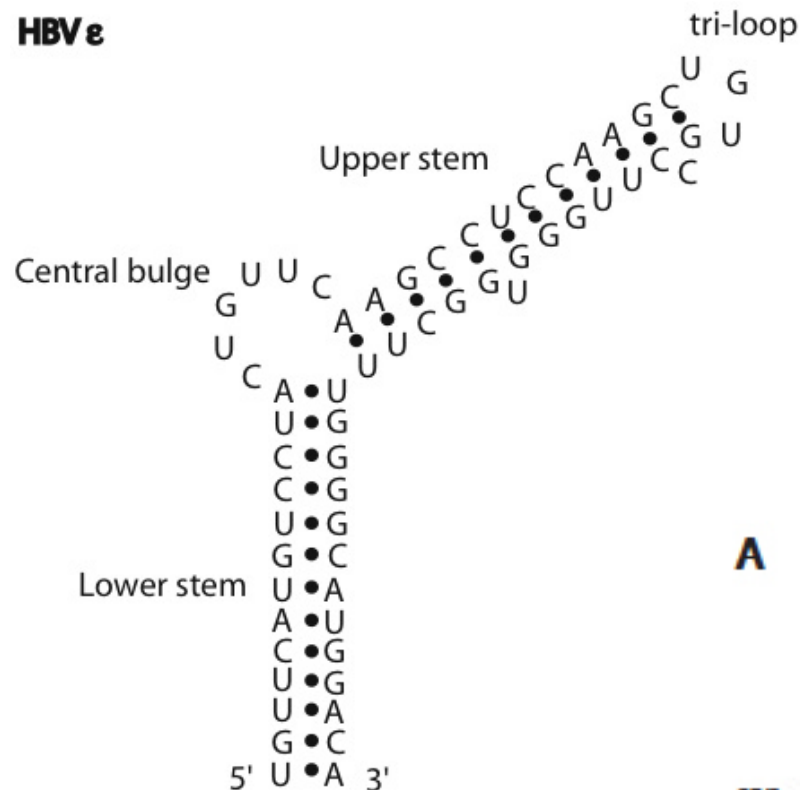
HBsAg mRNA (PreS±)

Pregenomic RNA

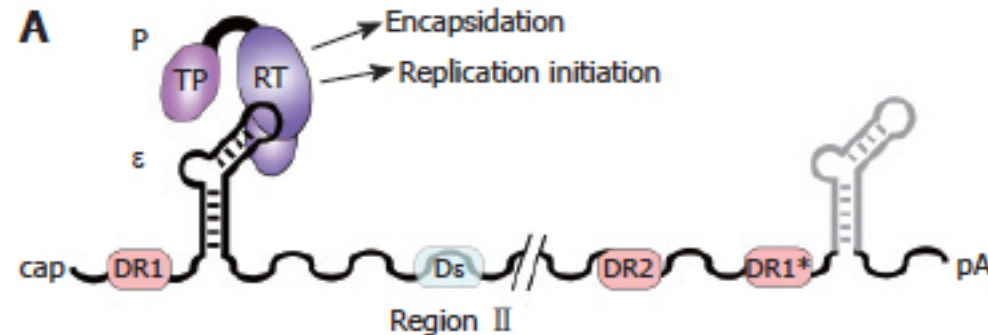
X-gene RNA

Koike K
Univ of Tokyo

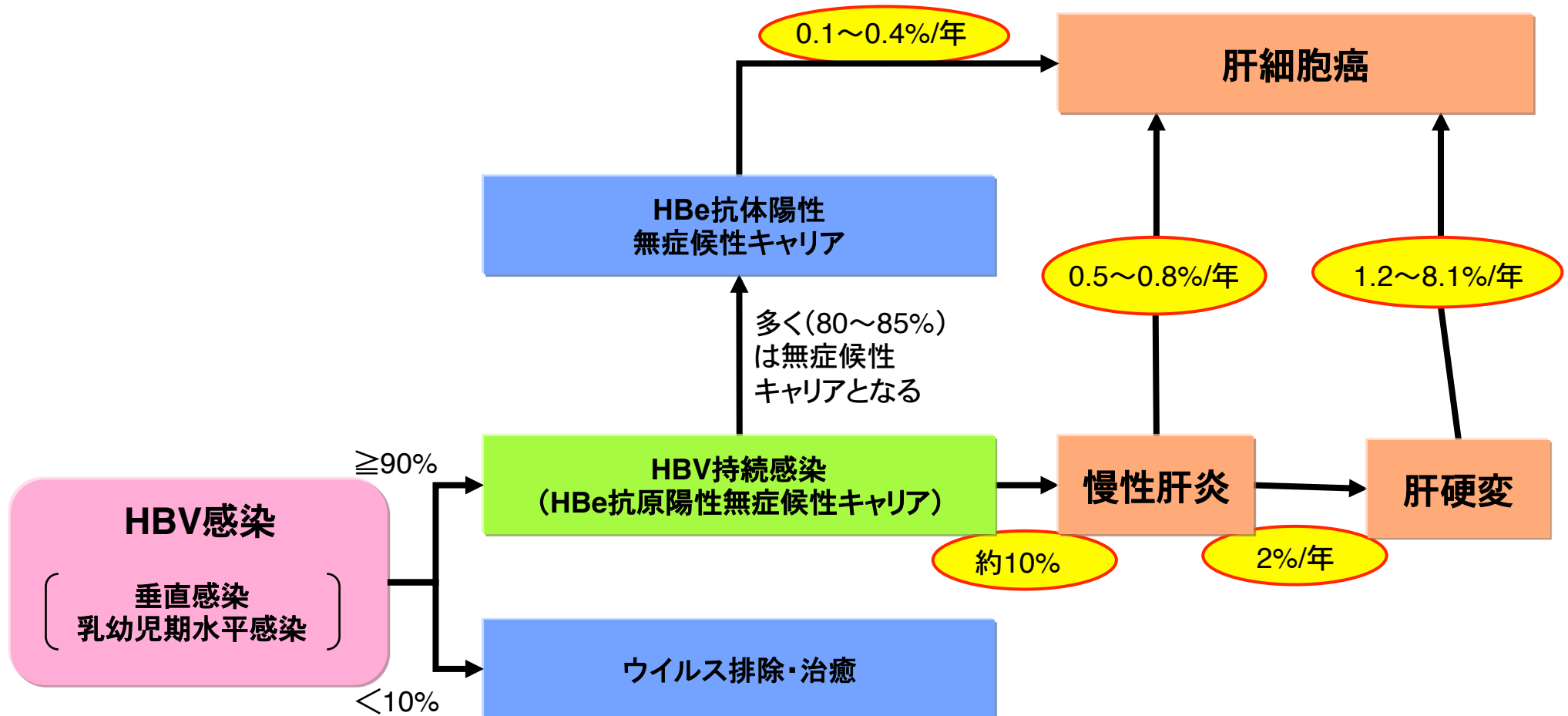
HBV RNA encapsidation signal epsilon (ϵ)



このHBV増殖中間体RNAの5'末端近くの ϵ 構造(the bulge, upper stem and tri-loop)とHBVのDNAポリメラーゼが相互作用してコア(ヌクレオカプシド)粒子の中に取り込まれる。



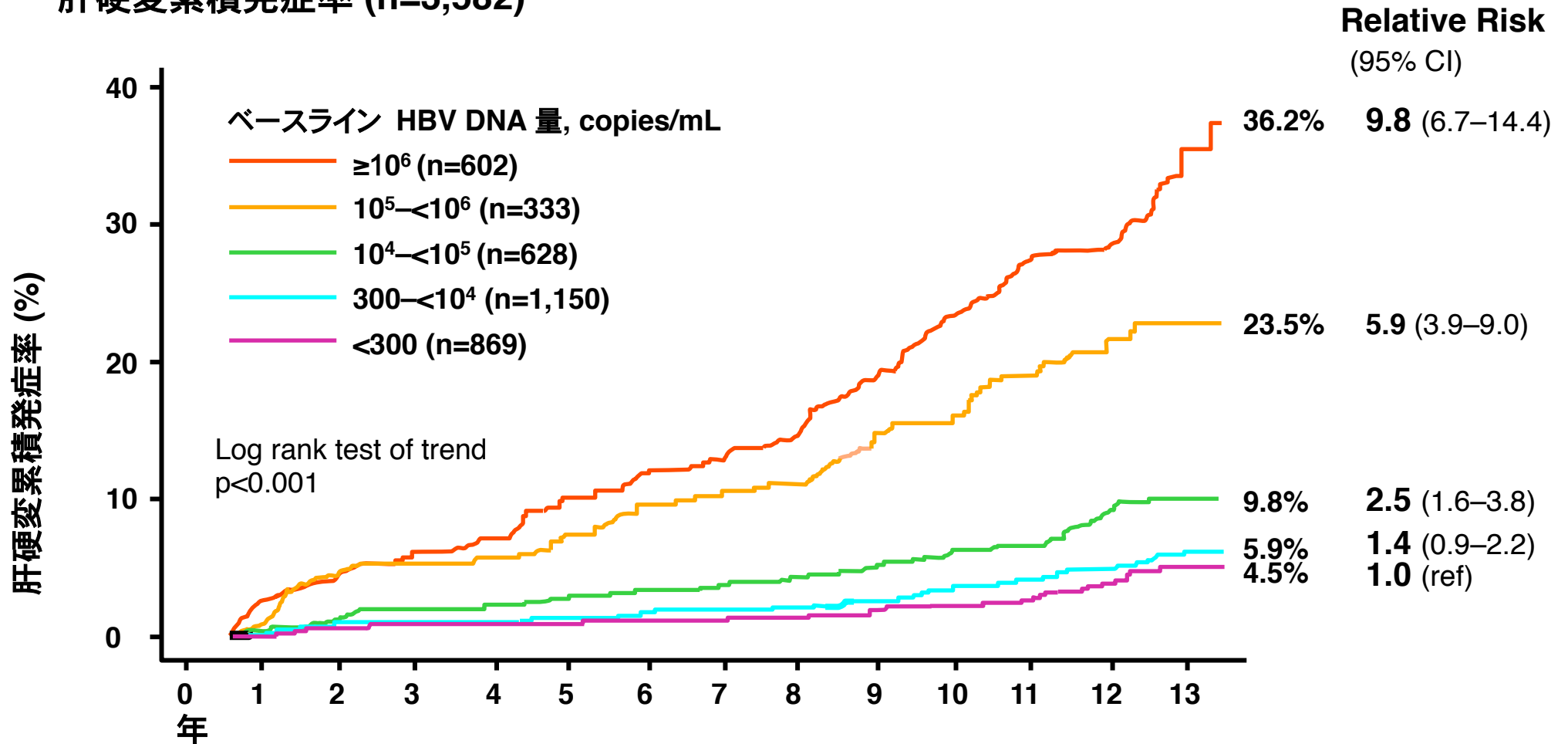
B型肝炎の自然経過(病態別)



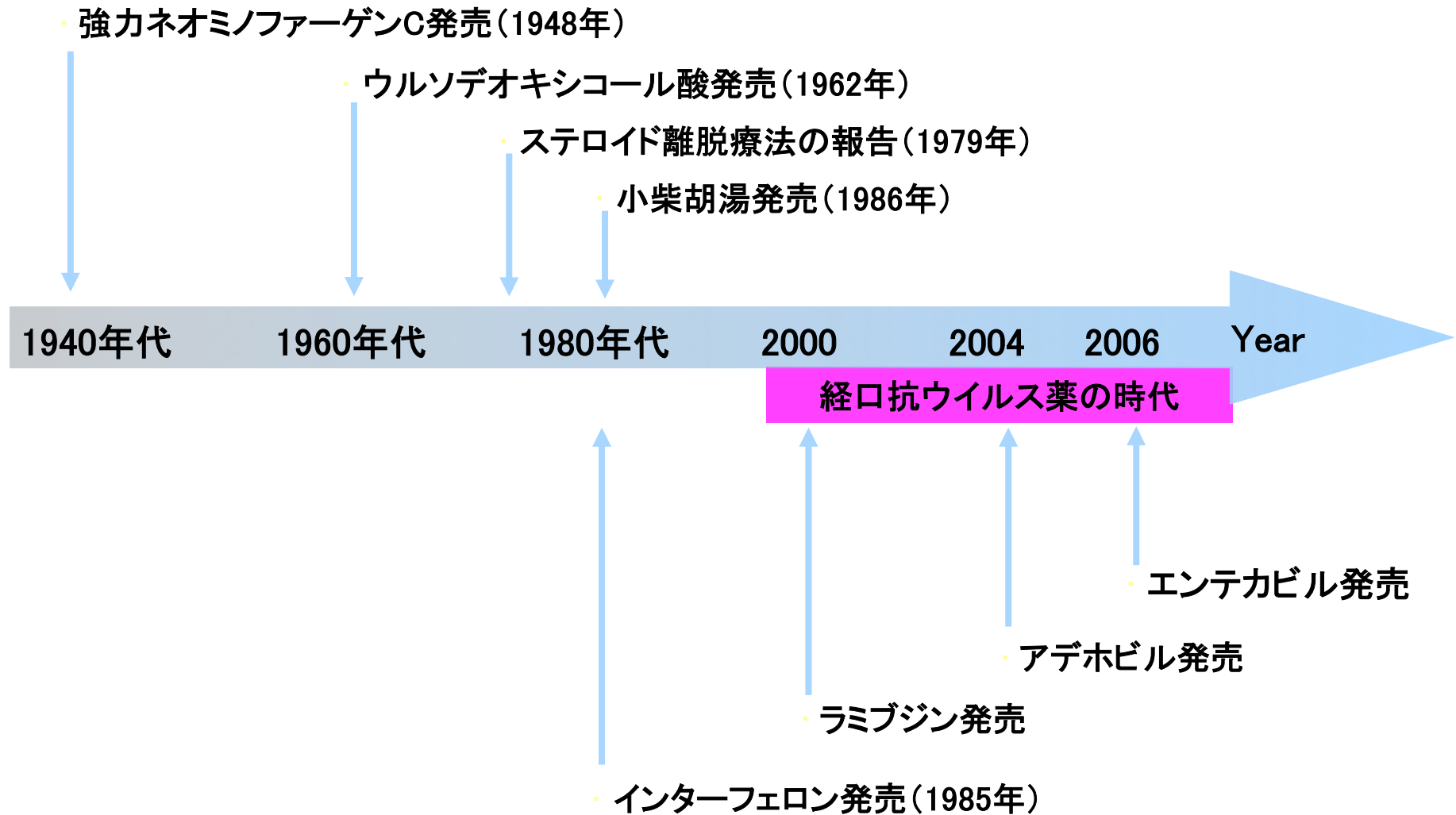
REVEAL-HBV study

登録時点のHBV DNA量で層別した肝硬変発症率

肝硬変累積発症率 (n=3,582)



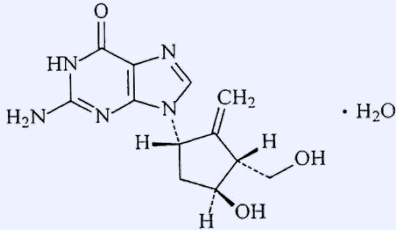
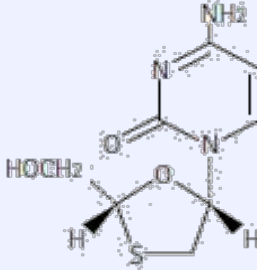
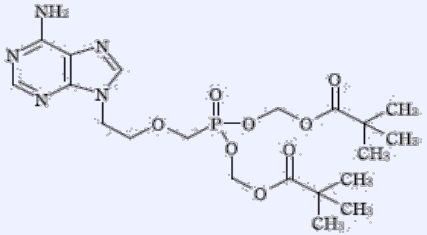
日本におけるB型慢性肝炎治療の歴史



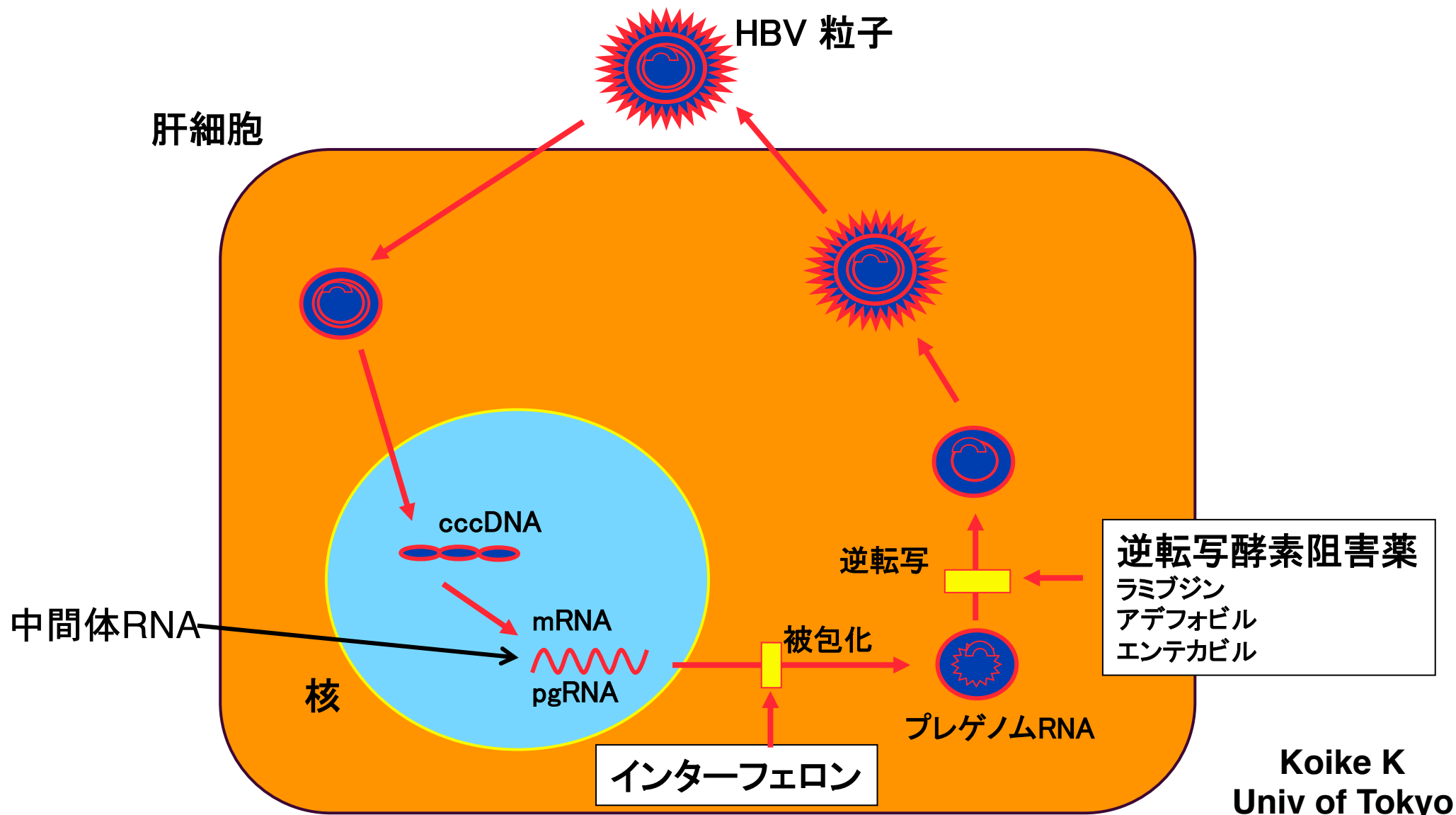
インターフェロンと核酸アナログ(NA)製剤

	メリット	デメリット
IFN	・免疫賦活作用をもつ ・投与中止が容易である ・有効例では治療中止後も効果が持続する ・耐性ウイルス出現はない	・非経口投与である ・発熱などの副作用が必発である ・ジェノタイプにより有効性が異なる
核酸 アナログ	・経口投与である ・副作用がほとんどない ・強力なウイルス増殖抑制	・投与中止が困難なことが多い ・治療中止後の再燃が高頻度である ・耐性ウイルスが出現する ・投与中断や耐性の出現により、時に致死的な増悪をきたす

経口抗ウイルス薬

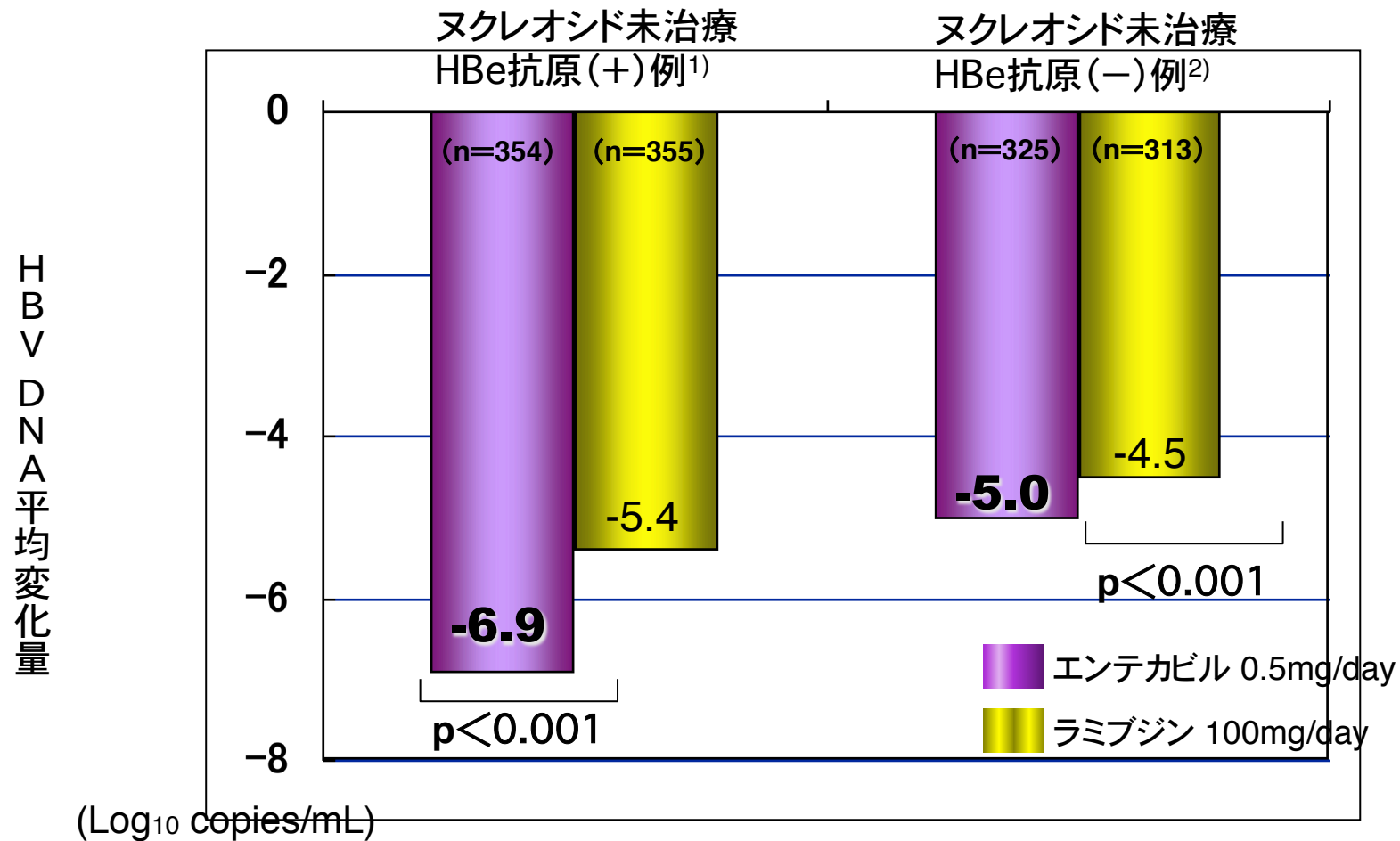
一般名	ラミブジン	アデホビル	エンテカビル
商品名	ゼフィックス®	ヘプセラ®	バラクルード®
販売開始日	2000年11月	2004年12月	2006年9月
構造式			
1日量	100mg	10mg	0.5mg(未治療例) 1.0mg(ラミブジン耐性例)
特徴	・高い耐性発現率	・ラミブジン耐性に効果あり ・腎毒性	・強い抗ウイルス効果 ・低い耐性発現率

HBVの増殖サイクル



海外PⅢ試験におけるHBV DNA平均変化量

HBV DNA平均変化量(48週)

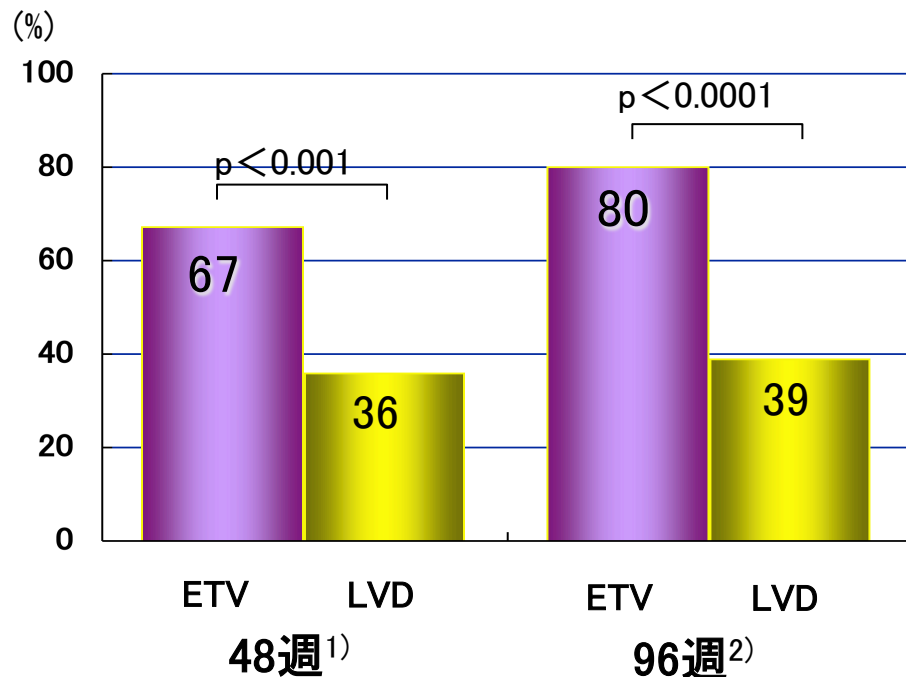


1) Chang, TT et al.: N Engl J Med 354(10): 1001-1010, 2006 2) Lai, CL et al.: N Engl J Med 354(10): 1011-1020, 2006;

海外PⅢ試験におけるHBV DNA陰性化※率

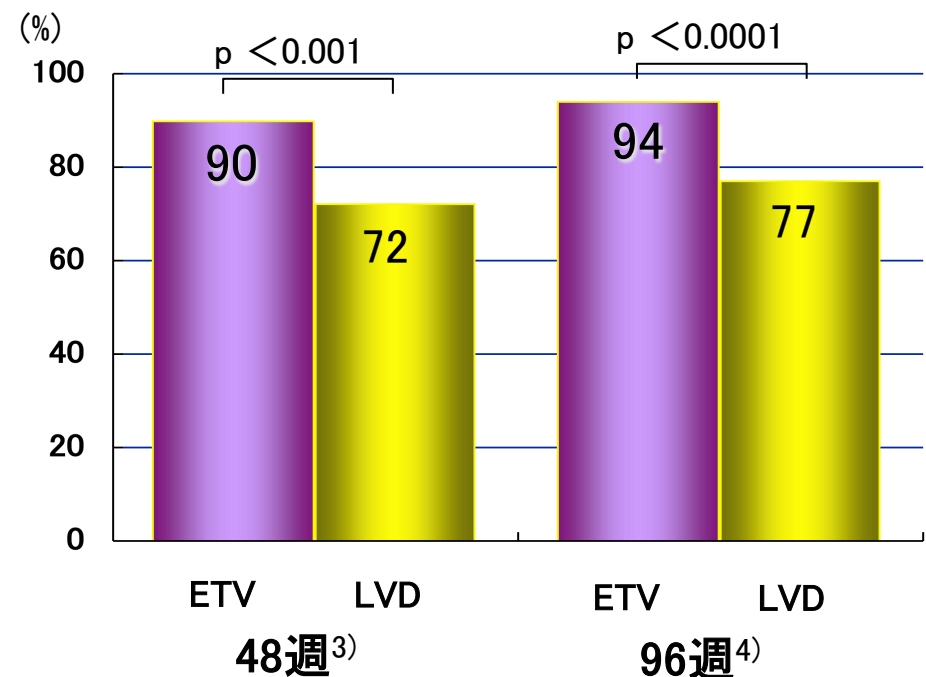
ヌクレオシド未治療 HBe抗原(+)例

■ エンテカビル 0.5mg/day (n=354)
■ ラミブジン 100mg/day (n=355)



ヌクレオシド未治療 HBe抗原(-)例

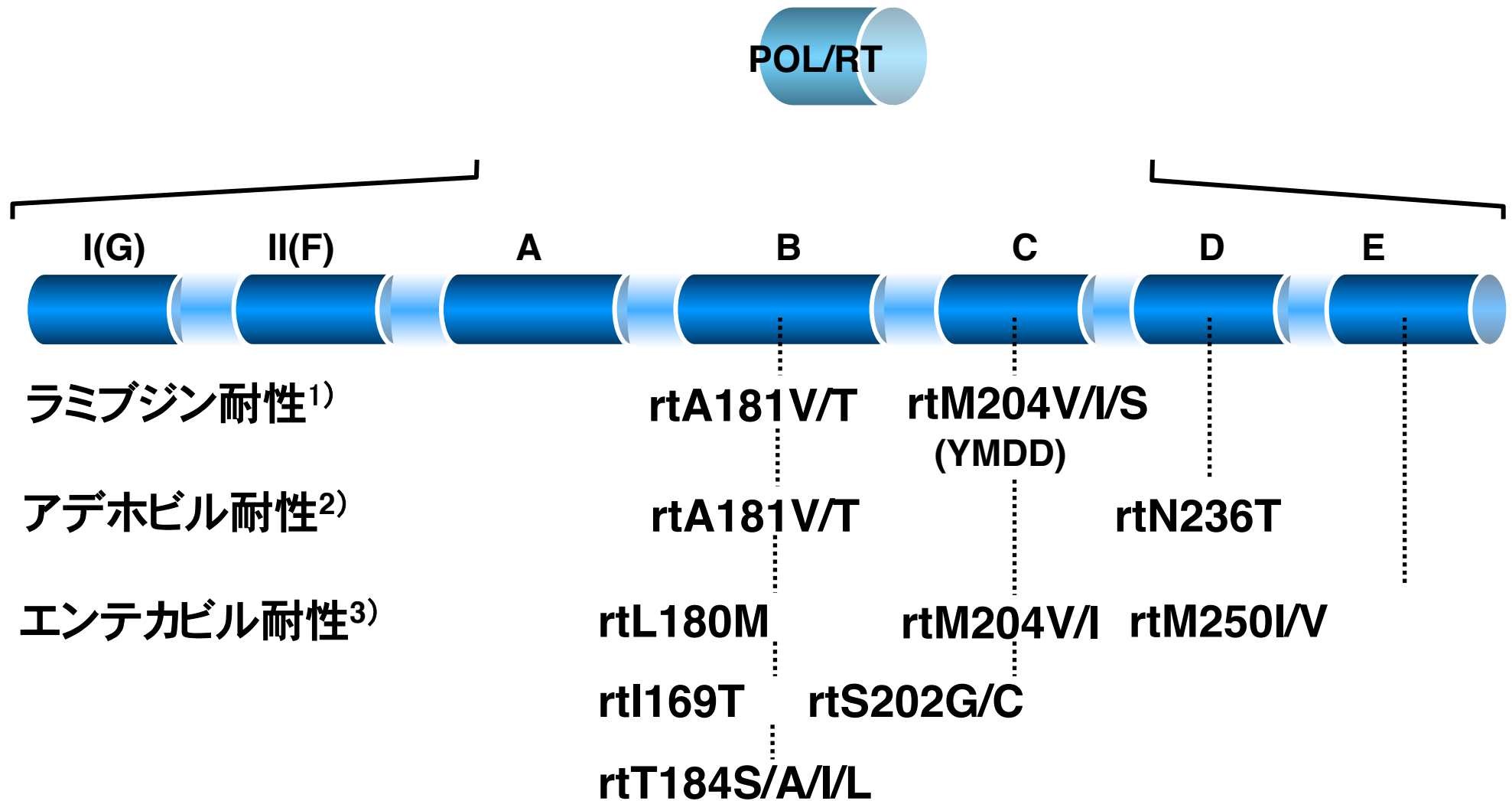
■ エンテカビル 0.5mg/day (n=325)
■ ラミブジン 100mg/day (n=313)



※PCR法によるHBV DNA量が検出限界(300copies/mL)未満

1) Chang, TT et al.: N Engl J Med 354(10): 1001-1010, 2006 2) Chang, TT et al.: J Gastroenterol Hepatol 21(S2), abst #52, 2006
3) Lai, CL et al.: N Engl J Med 354(10): 1011-1020, 2006; 4) Shouval, D et al.: J Hepatol 44(S2), abst #45, 2006;

核酸アナログ製剤耐性変異

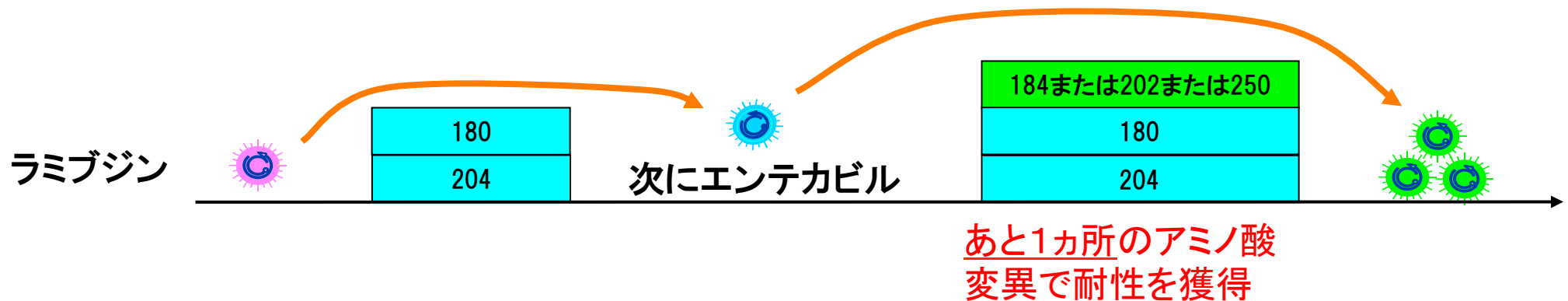


Adapted from Locarnini S, et al. *Hepatol Int.* 2008;2:147-51. Locarnini S, et al. *Antivir Ther.* 2007;12:H15-23. Fournier C & Zoulim F. *Clin Liv Dis.* 2007;11:869-92. EASL Clinical Practice Guidelines Panel. *J Hepatol.* 2009;50:227-42. Heathcote J, et al. 59th AASLD, Oct 31-Nov 4 2008, San Francisco, USA. Oral Presentation 158. Marcellin P, et al. 59th AASLD, Oct 31-Nov 4 2008, San Francisco, USA. Oral Presentation 146. Locarnini S, et al. *Hepatol Int.* 2008;2:147-51.

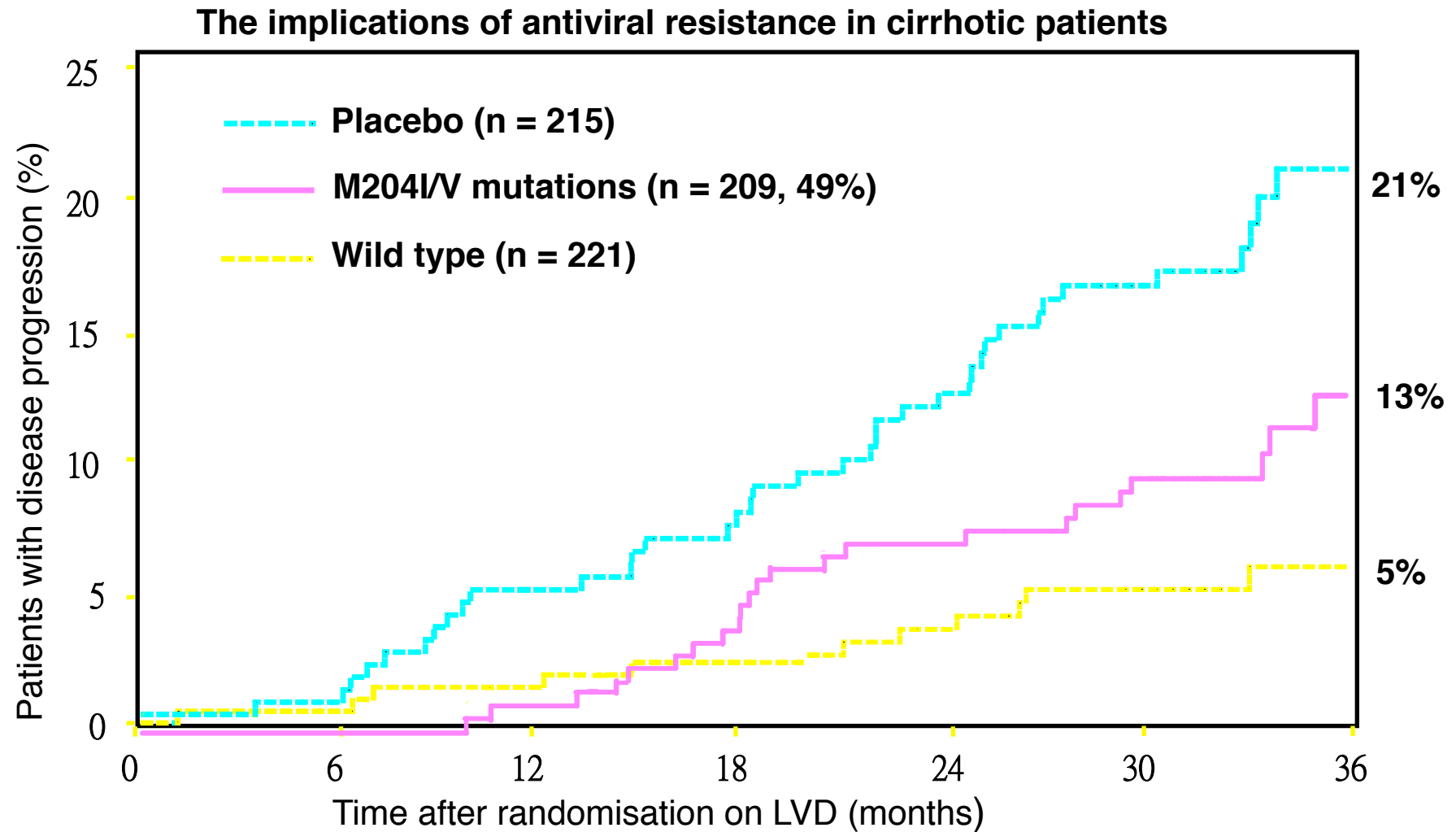
ラミブジン耐性例におけるエンテカビルの遺伝学的障壁



＜ラミブジン耐性例にエンテカビルを使用した場合＞



薬剤耐性によるclinical benefitの減少



日本のHIV感染症におけるHBV重複感染

2007年 エイズ拠点病院アンケート調査

推定感染経路	HIV感染者 受診数 (全体に占める割合)	血清HBs抗原 陽性者数 (経路別HIV感染者 受診者数中の割合)	肝障害合併 症例数 (経路別血清HBs抗原 陽性者数中の割合)
血液製剤	508 (8.5%)	30 (5.9%)	12 (40.0%)
麻薬・ 覚醒剤注射	23 (0.4%)	3 (13.0%)	2 (66.7%)
同性間 性交渉	3213 (53.6%)	267 (8.3%)	86 (32.2%)
その他・ 異性間性交渉	2254 (37.5%)	77 (3.4%)	22 (28.6%)
総計	5998 (100%)	377 (6.3%)	122 (32.4%)

HBV感染合併HIV感染例における肝障害の実態調査

- 対象症例
- 班員各施設から報告のあったHBV持続感染252例
 - 男性 243例 女性 9例
 - 初診時平均年齢 39.5±5.6(歳)
 - HIV推定感染経路
 - 血液製剤 14 (6.1%)
 - MSM 186 (80.9%)
 - Heterosexual 24 (10.4%)
 - IVDU 2 (0.9%)
 - その他 4 (1.7%)
 - HBV陽性判明時平均年齢 44.0±9.7(歳)
 - 判明後平均観察期間 3.9±4.1(年)
 - 急性肝炎での発見 21例 (8.3%)

HBV Genotype

	Total	血液製剤	MSM	Hetero sexual	IVDU	Others
A	58 (79%)		57 (98%)	1		
B	3		3			
C	7		7			
D	1	1				
F			1			1
A/G	1	1				
H	3		3			
Total	73	2	70 (96%)			1

B型急性肝炎診断時にはHIV検査を忘れずに。

ELISA → 確認検査(WB, HIV-RNA)

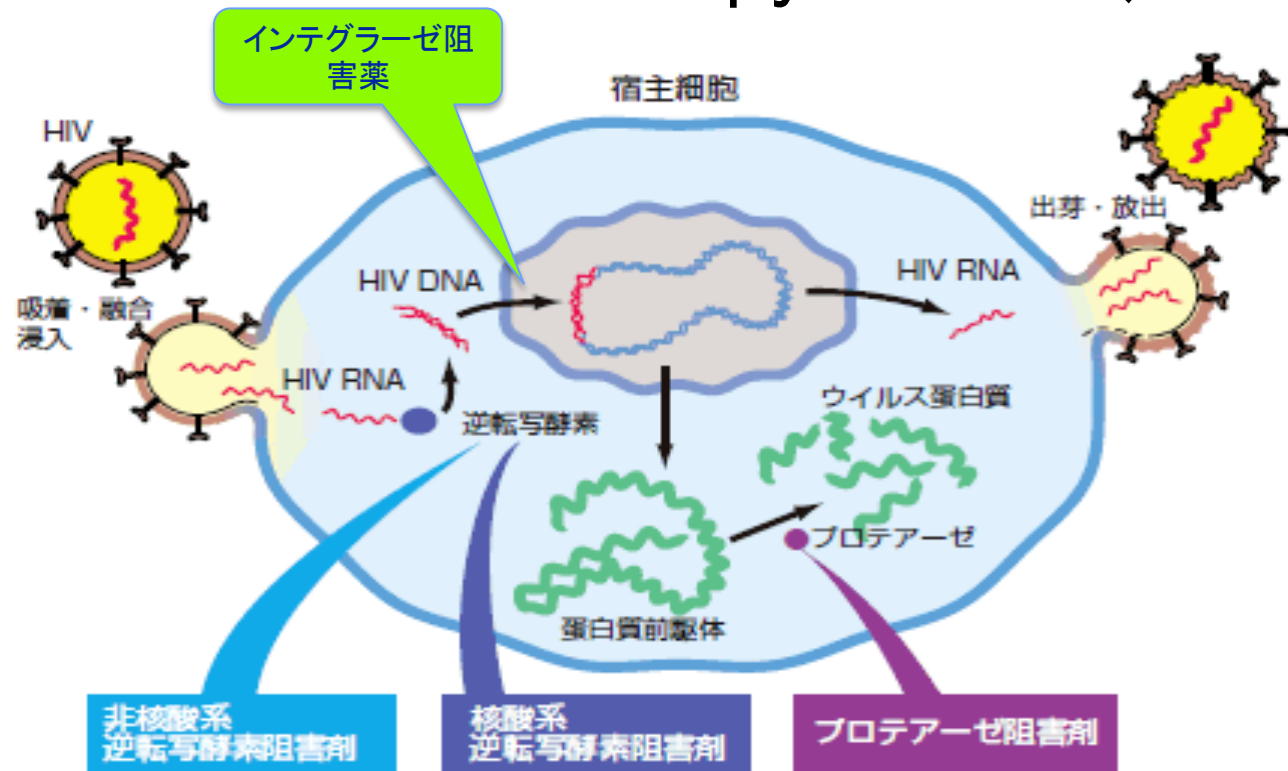
ラミブジン、アデフォビル、エンテカビルのいずれも抗HIV活性をもち、単剤で用いるとHAART薬への耐性を生じる可能性あり

B型肝炎治療2012

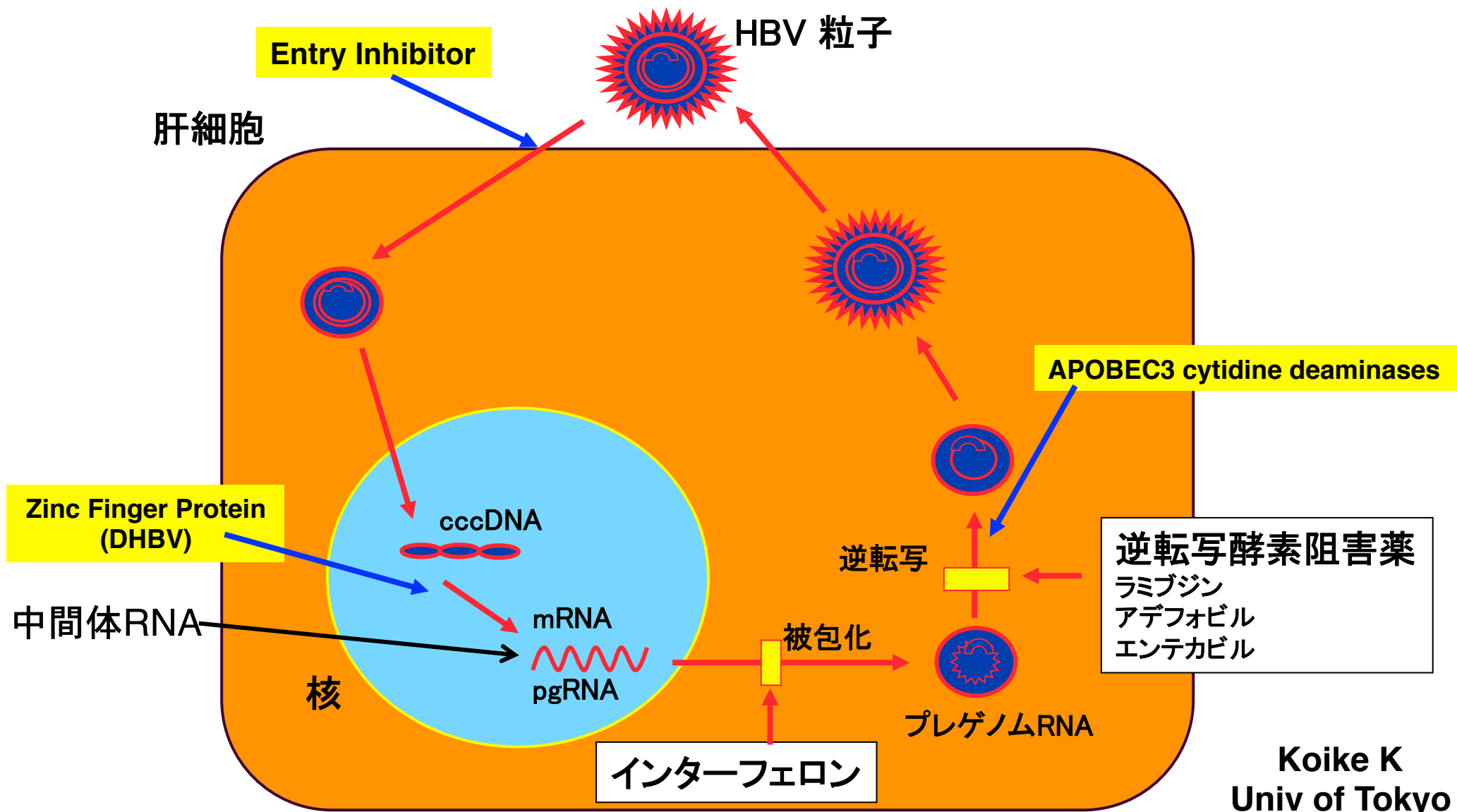
- インターフェロン(IFN): drug-freeの可能性
 - Natural-IFN- α (HBeAg+)
 - IFN- β (HBeAg+)
 - PEG-IFN- α 2a
- NA (RTI): QOL良好
 - ラミブジン (LAM)
 - アデホビル (ADV)
 - エンテカビル (ETV)
 - (テノホビル) (TDF)

HIV感染症の治療

多剤併用抗レトロウイルス療法 (highly-active antiretroviral therapy: HAART)



HBVの増殖サイクル

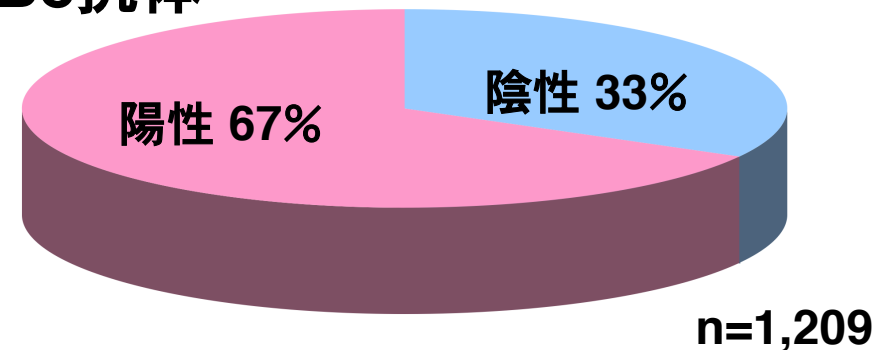


B型肝炎における肝発癌のリスクファクター

- 年齢(>50歳)
- 性別(♂>♀)
- 肝硬変が多い
- HBe抗原/抗体
- しかし、若年、線維化の軽い例での発癌がC型肝炎に比較すると多い

- 血中HBV-DNA量

HBe抗体

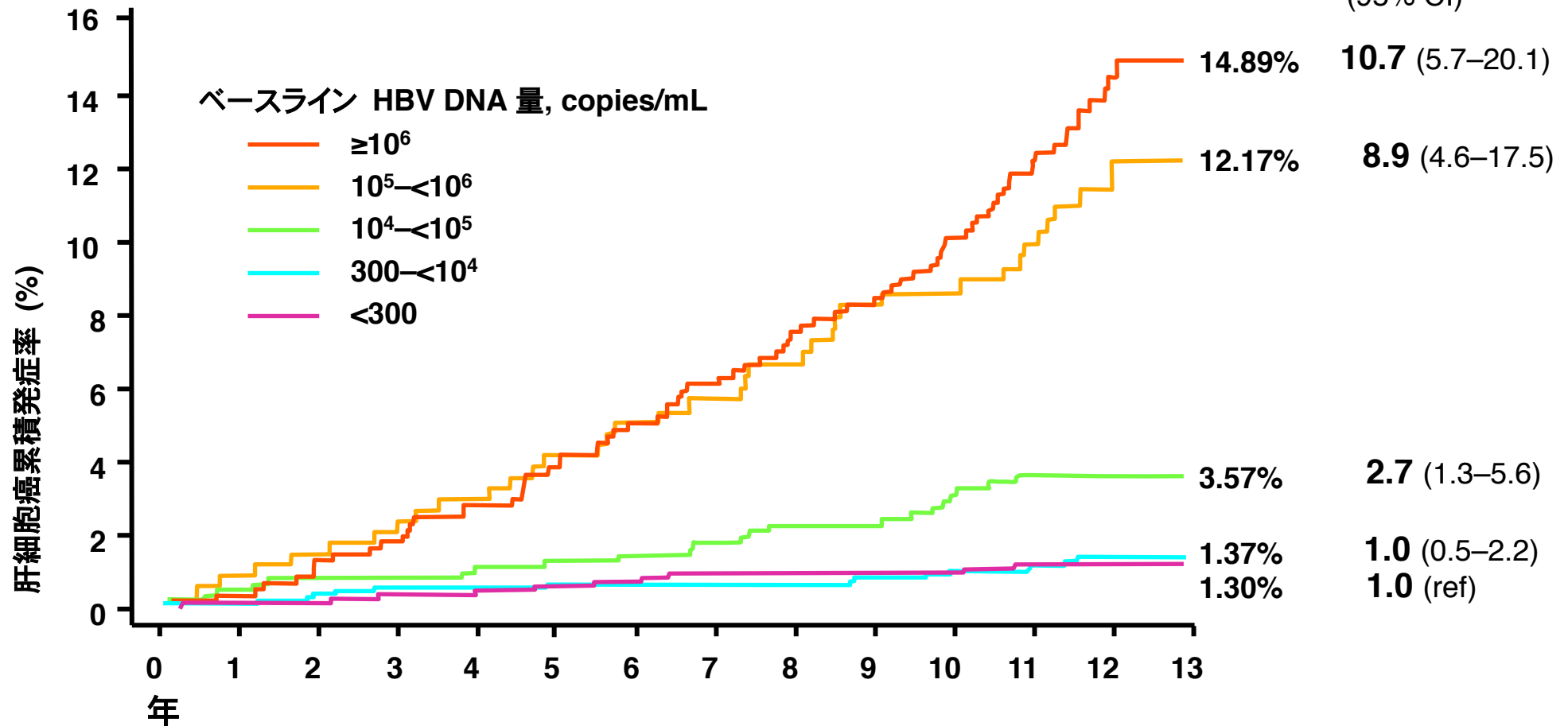


日本肝癌研究会「第11回全国原発性癌追跡調査報告」

REVEAL-HBV study

登録時点のHBV DNA量で層別した肝細胞癌発症率

肝細胞癌累積発症率 (n=3,653)



HBV肝硬変におけるALTの経過、HBV DNAの経過と肝発癌との関連

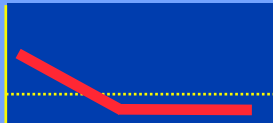
年齢・性を一致させた発癌例・非発癌例の症例対象研究

ALT

観察終了までのALTの経時的変動		経過中発癌の有無	
		発癌あり N=48	発癌なし N=48
50IU		2	4
50IU		4	15
50IU		21	13
50IU		21	16

Chi-square test: $P=0.022$

HBV-DNA

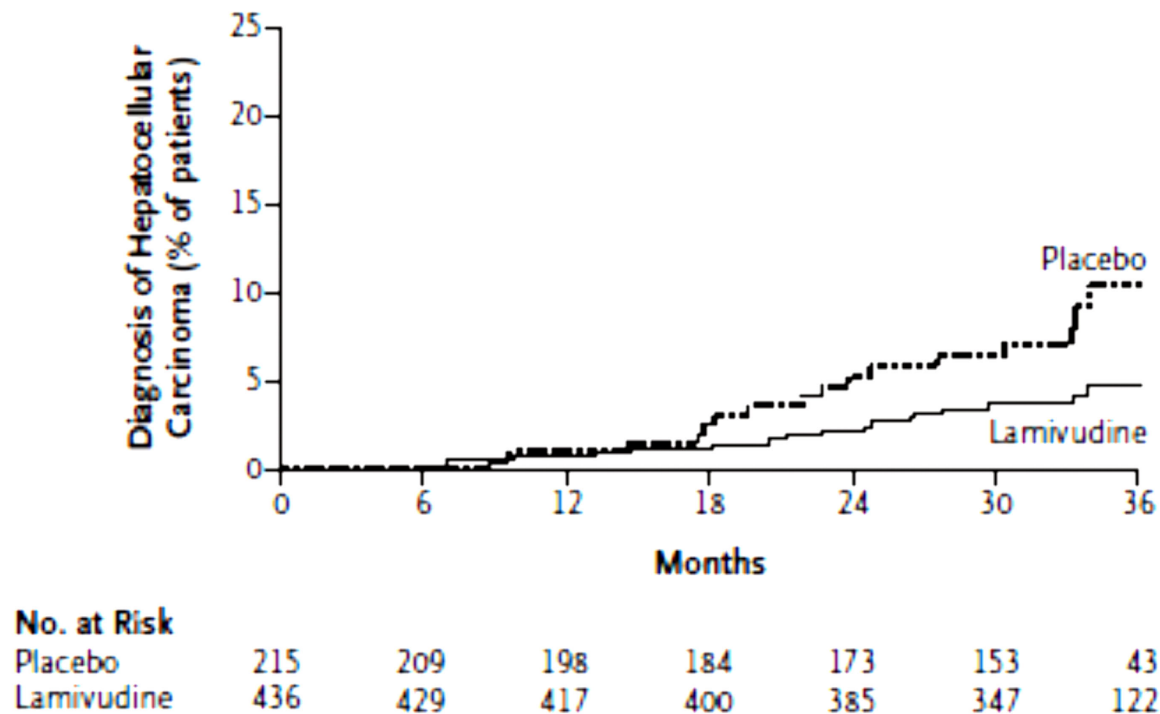
観察終了までのHBV-DNAの経時的変動		経過中発癌の有無	
		発癌あり N=48	発癌なし N=48
3.7 LGE/mL		0	9
3.7 LGE/mL		0	13
3.7 LGE/mL		9	9
3.7 LGE/mL		39	17

Chi-square test: $P < 0.001$

【対象・方法】抗ウイルス療法を受けていない連続するB型肝炎160例中、肝細胞癌発症の48例と、年齢、性を一致させた48例のケースコントロールスタディ。平均追跡期間11.7年。

B型肝炎への抗ウイルス療法では(たとえ耐性株が出現しても)肝がん発生抑制作用が認められる

C



Liaw Y.-F., et al NEJM
2004

Matsumoto A., et al., Hep Res
2005

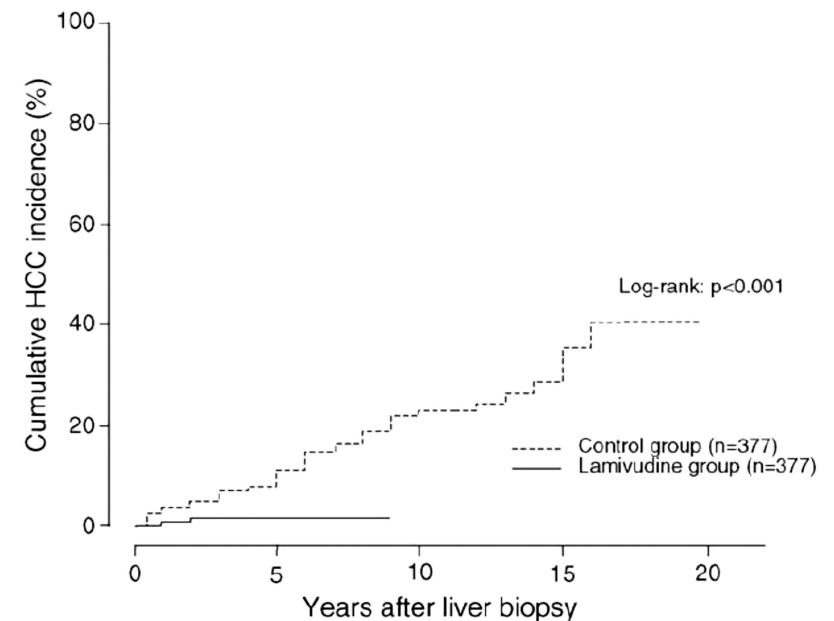


Fig. 1. Comparison of the cumulative HCC incidence between the lamivudine group (solid line) and the control group (broken line) by the Kaplan-Meier method in a case-matched control study. A significant difference was seen between the two groups ($p < 0.001$, log-rank test).

B型肝炎における肝発癌機序

B型肝炎における肝発癌機序は、まだ完全に解明されていないが、以下の3つが関連すると考えられている。

- 1.HBx蛋白による細胞増殖・腫瘍化(HBx transgenic mouseなど)
- 2.肝癌細胞における宿主遺伝子へのHBVゲノムの integration(組込み)
- 3.持続炎症による肝細胞死・再生と加齢による遺伝子変異

これら3つの因子に共通することであるが、B型肝炎ウイルスのウイルス量が多いと発癌の可能性が増大する。

HBV遺伝子型と肝癌

Hepatitis B Virus Genotypes and Hepatocellular Carcinoma in Japan

Dear Sir:

Recently, the genotype of hepatitis B virus (HBV) has been suggested to correlate with differences in clinical features of chronic HBV infection,¹⁻⁴ as is the case of hepatitis C virus infection.⁵ Among such implications, the most fascinating is the association of genotype B HBV with the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients younger than 50 years in Taiwan as studied by Kao et al.¹ However, it is not yet clear whether a certain genotype is associated with the development of HCC in other countries. We studied the prevalence of HBV genotypes in Japan and explored the association between distinct genotypes and development of HCC in a cross-sectional controlled study. In Japan, genotype C HBV was found to be closely associated with the development of HCC.

Serum samples were obtained from 109 chronic HBV carriers undergoing long-term follow-up at the University of Tokyo Hospital. These include 51 asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen (HBsAg) who had persistently normal serum alanine aminotransferase levels for at least 5 years in their periodic biochemical examinations (every 2–6 months) and 58 HBsAg-positive patients with HCC.

sion of ribeavirin to anti-ribe and hepatitis tends to cease earlier in these carriers than in those with genotype C HBV. A longer duration of hepatitis may cause faster progression to end-stage liver disease. Another possibility is the presence of HBV strains that may have higher oncogenic activities. Nonetheless, infection with genotype C HBV is associated with the development of HCC in Japan. To elucidate the discrepancy in genotype predominance between HCC patients in Japan and Taiwan, and possibly in other countries, further virological, environmental, and genetic studies are necessary.

HAJIME FUJIE*
 KYOJI MORIYA*
 YOSHIZUMI SHINTANI*
 HIROSHI YOTSUYANAGI†
 SHIRO IINO‡
 SATOSHI KIMURA*
 KAZUHIKO KOIKE*

*Department of Internal Medicine
 University of Tokyo, Tokyo, Japan

†Department of Gastroenterology and Hepatology, Institute of
 Medical Science

St. Marianna University School of Medicine
 Kawasaki, Japan

Table 1. HBV Genotypes and HCC in Japan

	Case no.	Sex (M:F)	Age (yr)	Genotype		
				A	B	C
HCC HBsAg ⁺	7	6:1	52.7 ± 11.5	0	0	7 (100.0%)
Anti-HBe ⁺	51	41:10	51.7 ± 10.4	0	3 (5.9%)	48 (94.1%) ^a
HCC total	58	47:11	51.2 ± 10.8	0	3 (5.2%)	55 (94.8%) ^a
ASC anti-HBe ⁺	51	40:11	51.0 ± 9.6	2 (3.9%)	22 (43.2%)	27 (52.9%)
Total	109	87:22	51.4 ± 10.0	3 (2.6%)	26 (22.2%)	86 (73.5%)

ASC, asymptomatic carrier.

^a*P* < 0.005 compared with ASCs by χ^2 test.

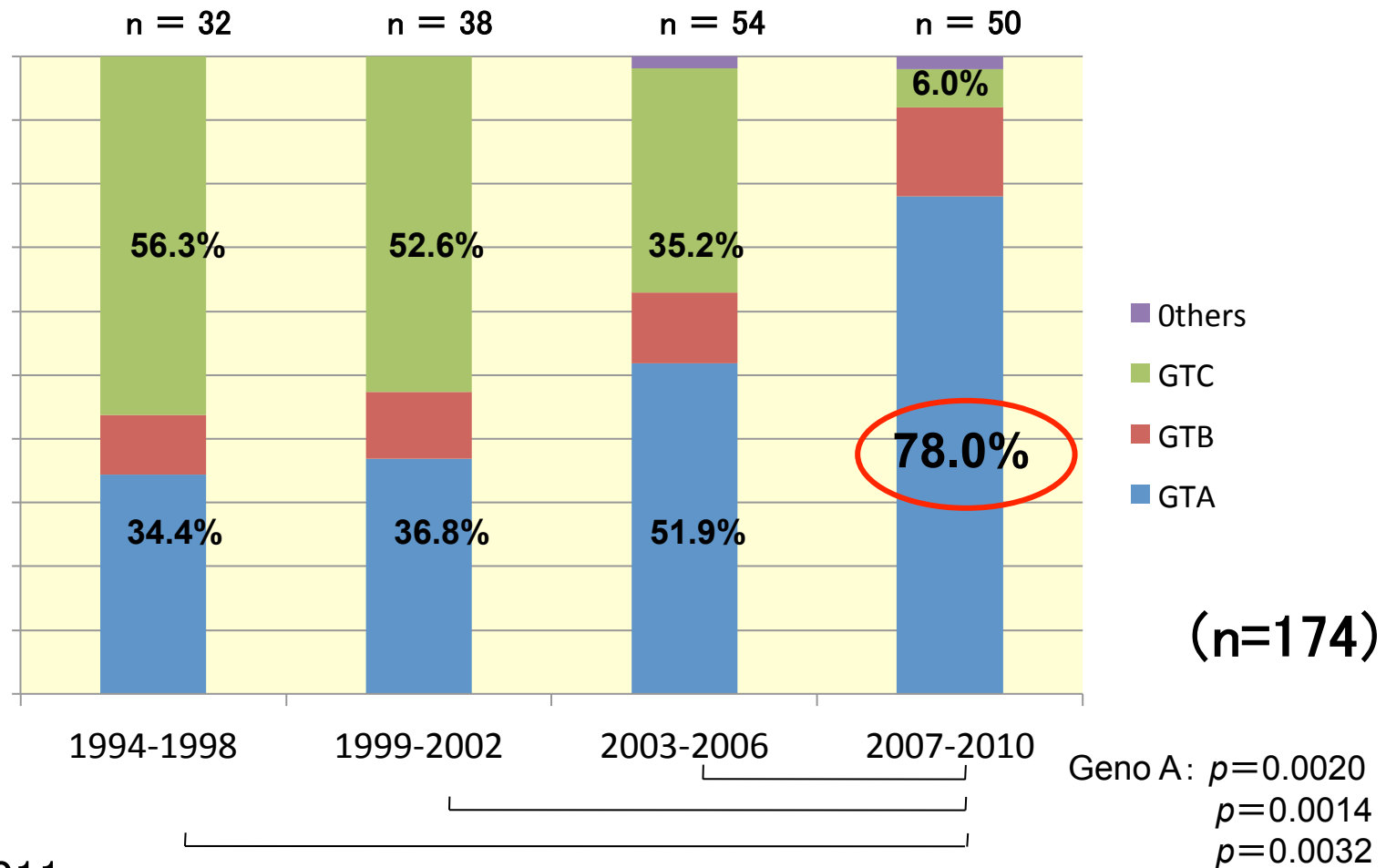
Gastroenterology 2001;120:1564.

B型慢性肝炎における最近のジェノタイプ分布 -関東地方における分布状況-

東京大・感染症内科¹⁾ 消化器内科²⁾、
聖マリアンナ医大・消化器・肝臓内科³⁾、
清川病院・肝臓病研究センター⁴⁾

山田典栄^{1, 3, 4)}、四柳 宏¹⁾、安田清美⁴⁾
奥瀬千晃³⁾、鈴木通博³⁾、小池和彦²⁾

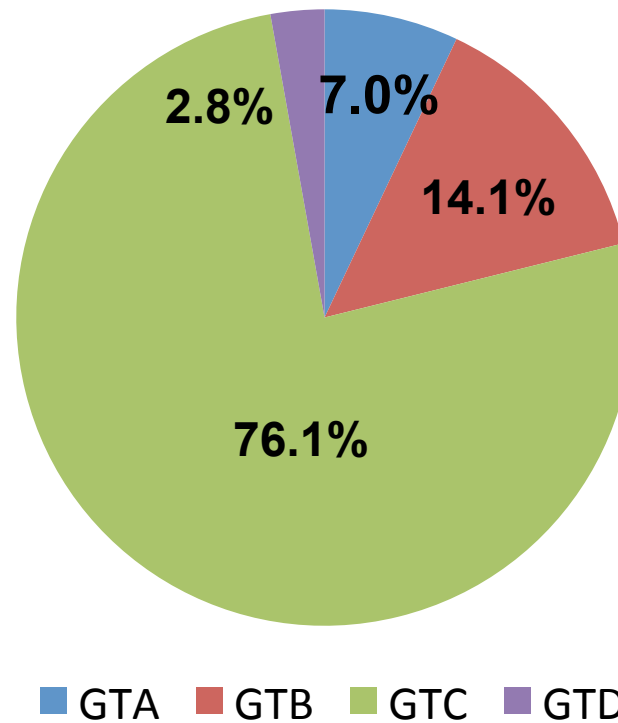
B-AHにおけるHBV genotypeの分布 (1994年～2010年6月)



対 象

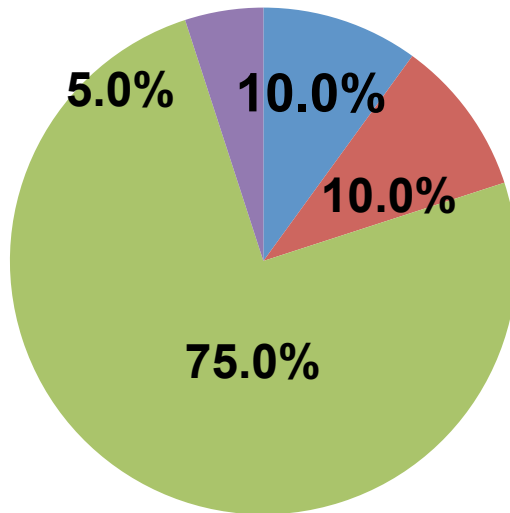
- 首都圏3施設
- 2007年～2011年5月
- 初診患者でHBVキャリアと診断した症例中、
genotypeを判定し得た71例。
- B-AHと診断された症例は除外

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

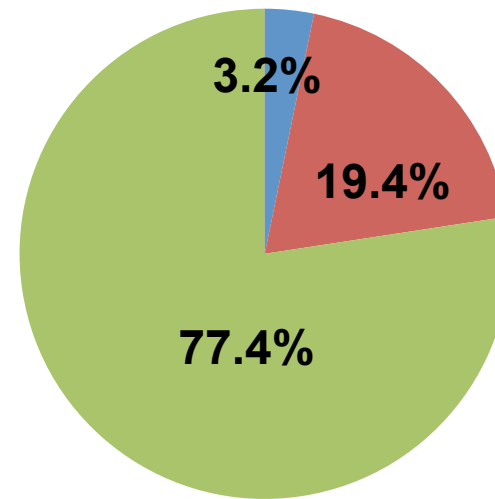


(n=71)

新規HBVキャリアにおけるHBV genotypeの分布 (年齢別)



39歳以下
(n=40)



40歳以上
(n=31)

■ GTA
■ GTB
■ GTC
■ GTD

新規B-CH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	3 (30.0%)	31 (57.4%)
	父子感染疑い	0 (0%)	4 (7.4%)
	Sexual contact	0 (0%)	0 (0%)
	輸血疑い	0 (0%)	1 (1.9%)
	不明	5 (50.0%)	18 (33.3%)

Genotype A HBVによるB-CHの詳細

症例	初診時年齢	施設	初診年	性	感染経路	受診契機	初診時病態	経過
1	32	A	07	M	不明	2006年の健診で指摘。過去の献血時は指摘なし。	HBeAg(+)CH	1年半通院後、通院自己中断。
2	35	A	09	F	不明	2008年の健診で指摘。	HBeAb(+)AsC	経過観察中
3	27	B	09	F	sexual contact (特定パートナー)	他院よりCH-Bとして紹介。 2009年2月にAH-Bの既往あり。	HBeAg(+)CH	ETV開始後HBs抗原陰性化
4	32	C	10	F	sexual contact (特定パートナー)	他院よりCH-Bとして紹介。 2009年1月にAH-Bの既往あり。	HBeAg(+)CH	他院にてIFN治療後ETV内服中。
5	52	A	11	M	不明	他院よりCH-Bとして紹介。 RAに対しPSL、MTX治療中。	HBeAg(+)CH	ETV内服中

- 首都圏における新規HBキャリア中のGTAの割合は約7%であり、増加傾向にある。
- GTAは30歳代以下の若い世代におけるHBVキャリアの10%を占める。
- GTAの感染経路はsexual contactまたは不明であり、成人初感染からの慢性化が疑われる。
- 今後さらにGTAによる成人初感染からのHBVキャリアが増加すると予測されるため、早急なUVの導入が望まれる。

B型肝炎の予防

- 血液感染なので、通常の職場での感染は起こらない。
- 医務室などでは、血液の取り扱いに注意。針刺しの回避。
- **STI**(sexually transmitted infection;性感染症)としての認識が必要である。
- **Universal vaccination(全国民へのHBワクチン接種)**が必要なのか？標準予防策(standard precaution)

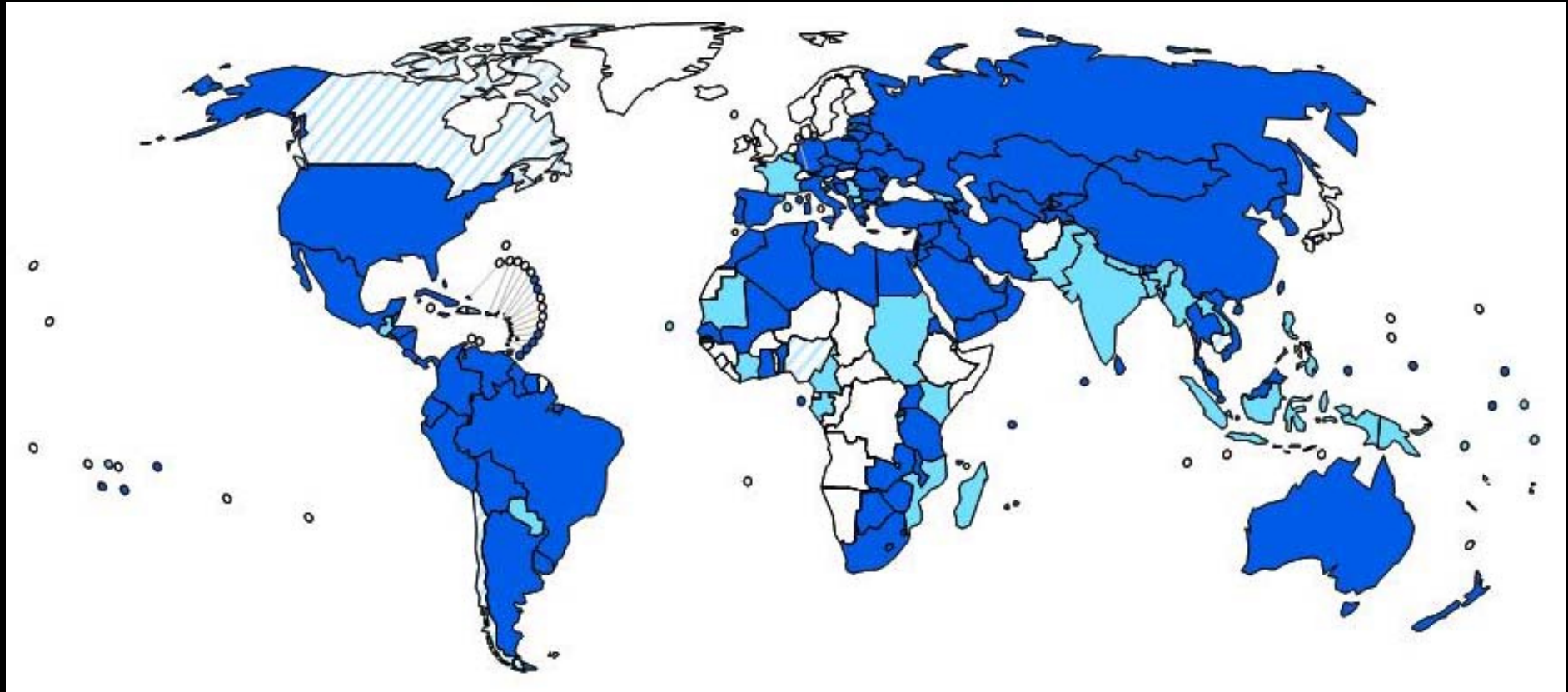
HBワクチン：効果と安全性の高いワクチン。

0、1、6か月の3回接種によって90～95%がHBs抗体(防御抗体)を獲得する。不反応者(抗体ができない人)は>50歳で多い。

HBV感染は「急性肝炎」、「慢性肝炎」を問わず生涯持続する

1. したがって、感染既往者からの臓器（特に肝）移植で、レシピエントにHBVが感染する危険性が高い。
2. 白血病などの悪性腫瘍で抗がん剤治療を受けた時に、眠っていたHBVが目覚まして劇症肝炎を起こすことがある(*de novo* B型肝炎)。

HB ワクチンを導入している国々とそのカバー率



177 countries (92%) introduced
in national infant immunization
schedule

- HepB3 $\geq 80\%$ (138 countries or 71%)
- HepB3 $< 80\%$ (36 countries or 19%)
- HepB vaccine introduced but no coverage data reported (3 countries or 2%)
- HepB* vaccine not introduced (16 countries or 8%)
4 countries introduced HepB in adolescent immunization schedule (Croatia, Hungary, Slovenia, Switzerland)



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980–2008, July 2009

肝臓学会役員・評議員へのアンケート調査

(2009年肝臓学会総会時)

図1

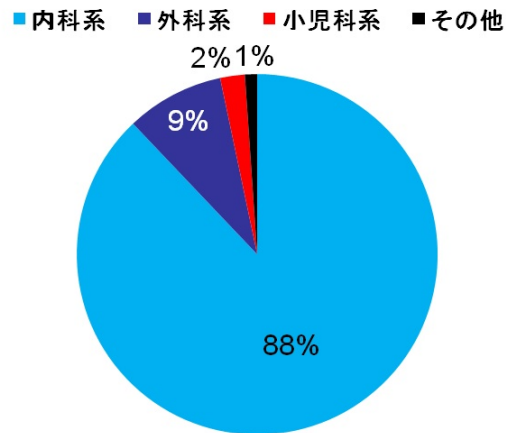


図2

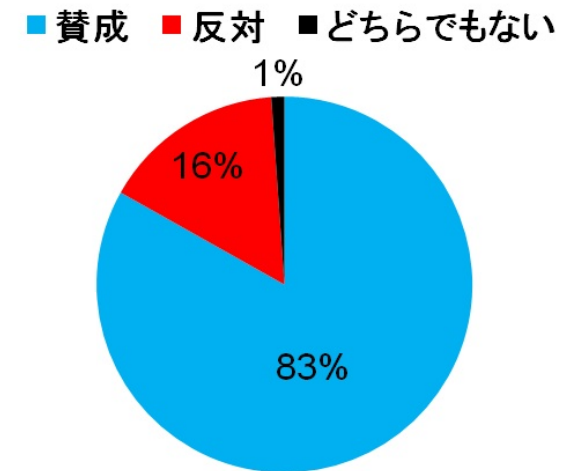
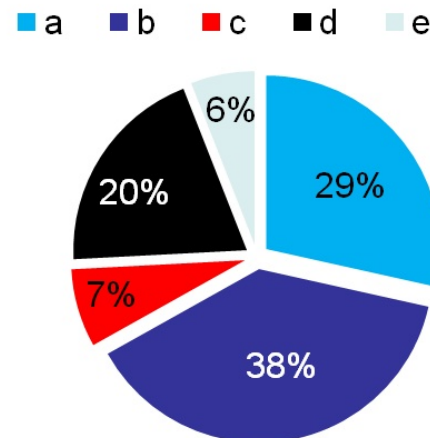


図3



a. B型急性肝炎が減少しないから

b. HBV genotype Aが増加し、
キャリア化が危惧されるから

c. **父子感染の割合が高いから**

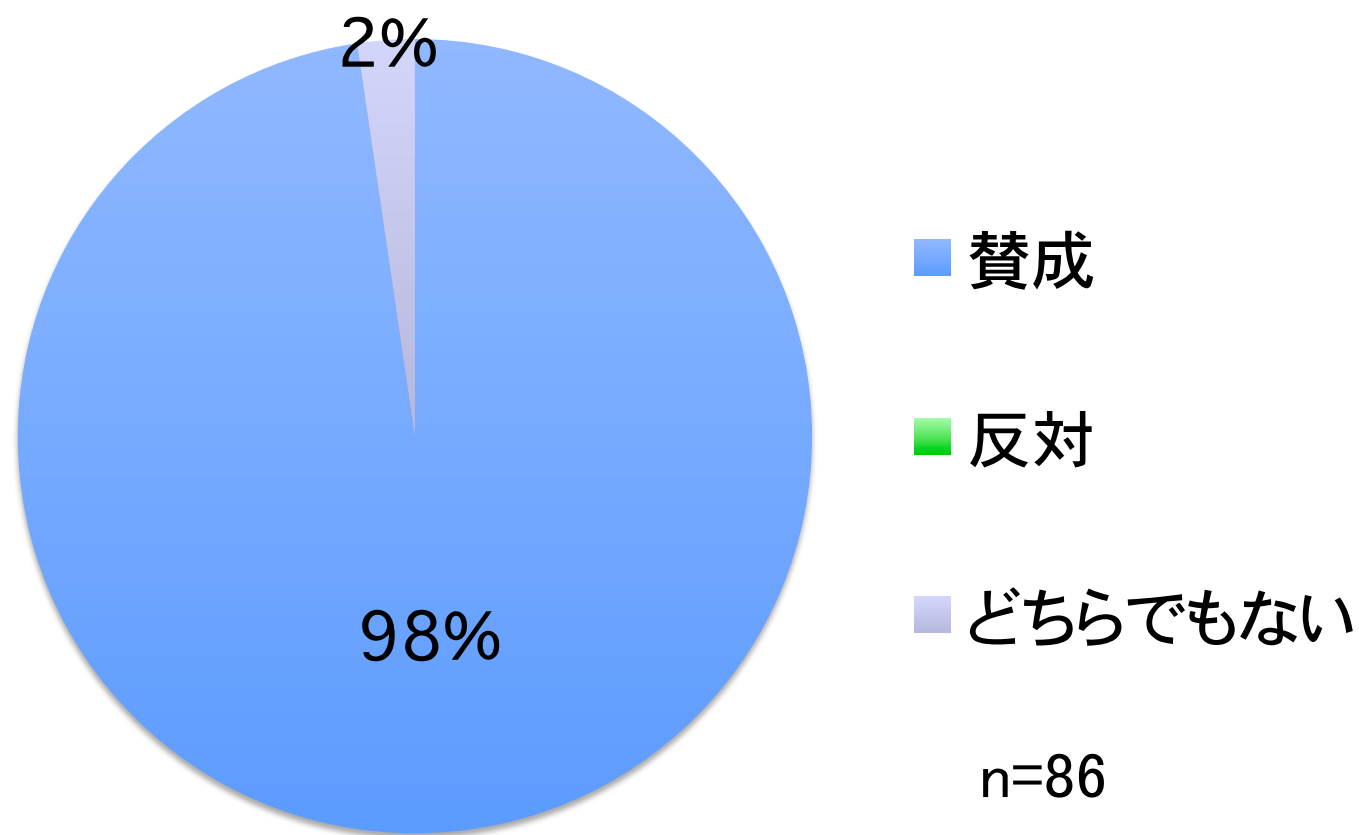
d. 将来のHBV再活性化の予防

e. その他

HBユニバーサルワクチンに関する アンケート結果

2011年6月肝臓学会総会時
四柳 宏、田中靖人、溝上雅史、他

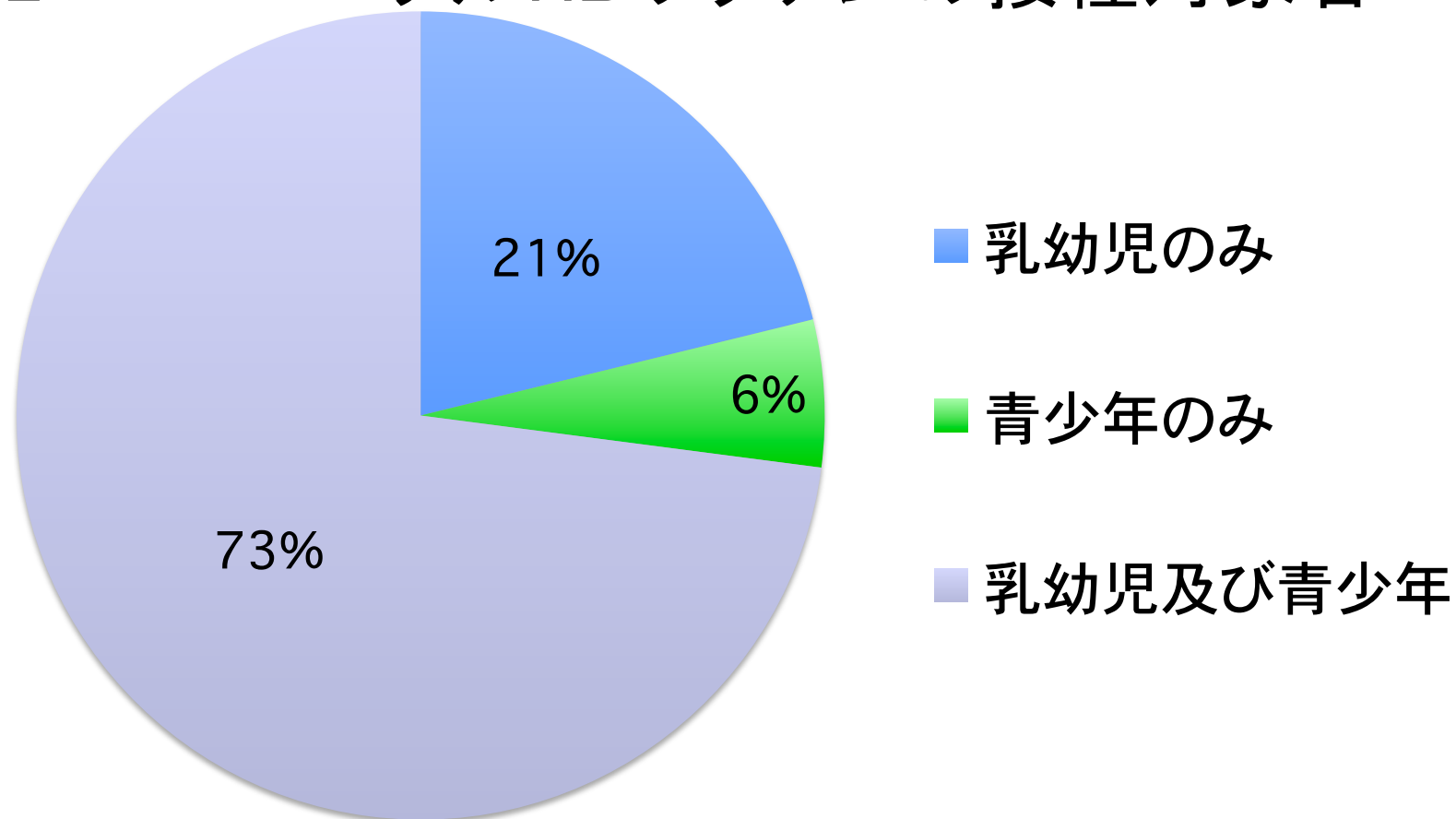
1 ユニバーサルHBワクチンの導入に関して



導入反対の回答はなかった。

(四柳 宏、他 肝臓2012)

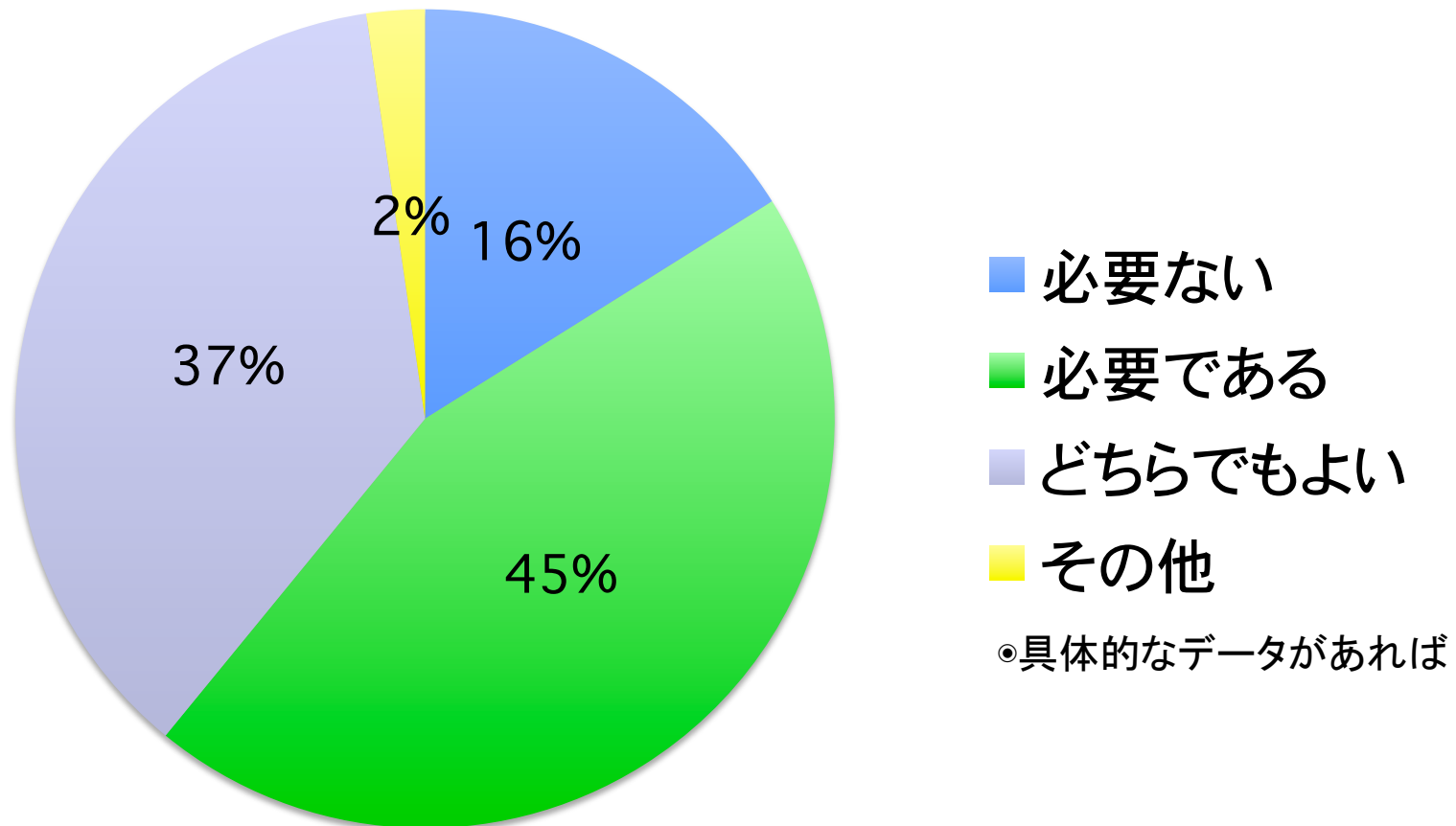
2 ユニバーサルHBワクチンの接種対象者



乳幼児、青少年の双方を対象とすべきとの考えが4分の3であった。

(四柳 宏、他 肝臓2012)

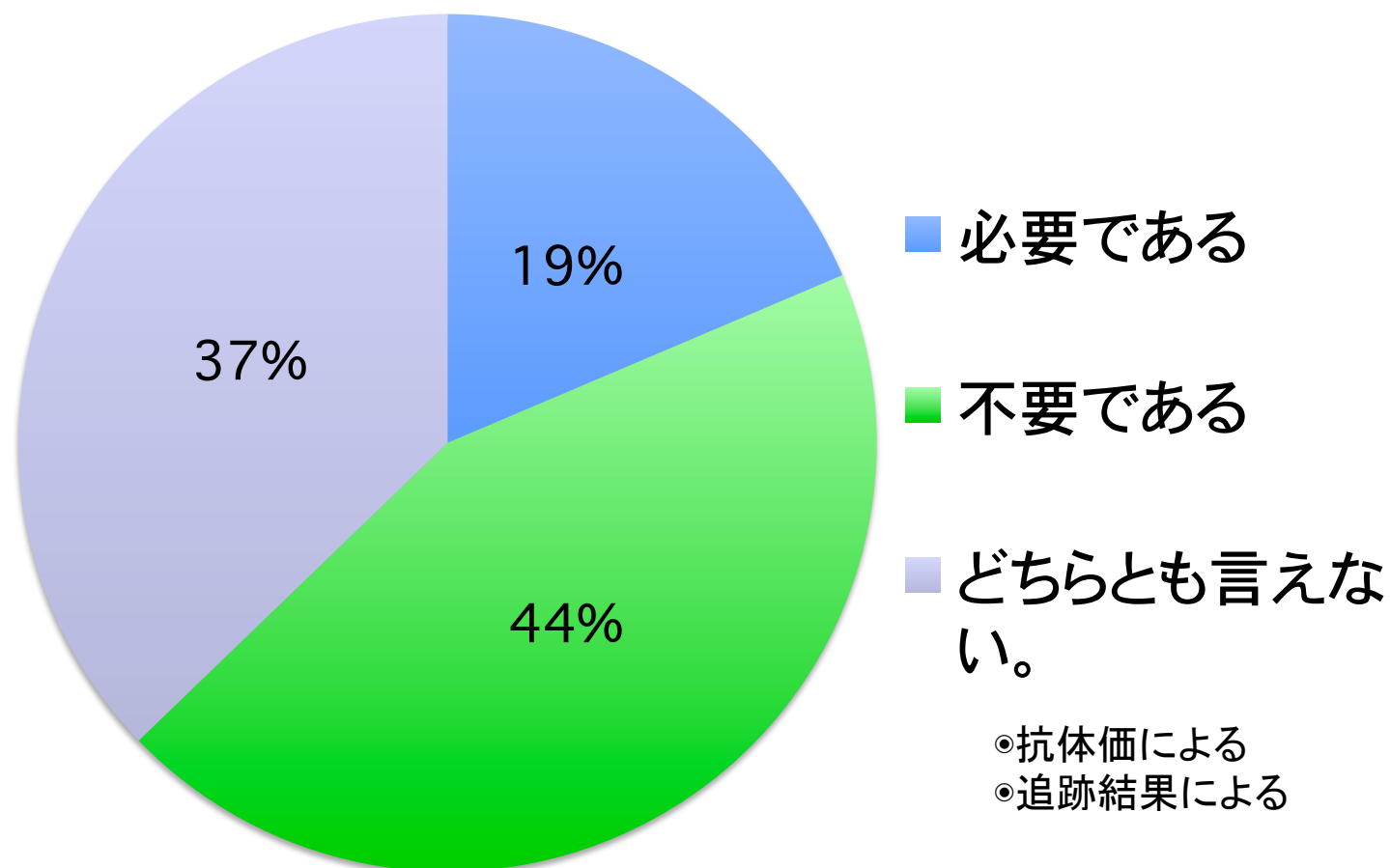
4 乳幼児の接種時期の変更は



「厚生省方式」と「国際方式」の違いが十分に理解されていない。

(四柳 宏、他 肝臓2012)

6 HBs抗体価低下の際にブースターは必要か



ブースターは必要ではないと考える先生が多い。

(四柳 宏、他 肝臓2012)

Open issues in HBV research

- HBV感染時の肝細胞のレセプターは何か？
 - What is the receptor for HBV infection?
- どうして持続感染化するのか？
 - How HBV causes persistent infection?
- 無症候性キャリアが肝炎を発症する機序は？
 - How hepatitis develops in persistent carriers?
- 逆転写酵素阻害薬以外の抗HBV薬は？
 - Anti-HBV drugs other than RTI?
- B型肝炎における肝発癌機序は？
 - What is the mechanism of hepatocarcinogenesis?

20年前から進歩していない . . .