

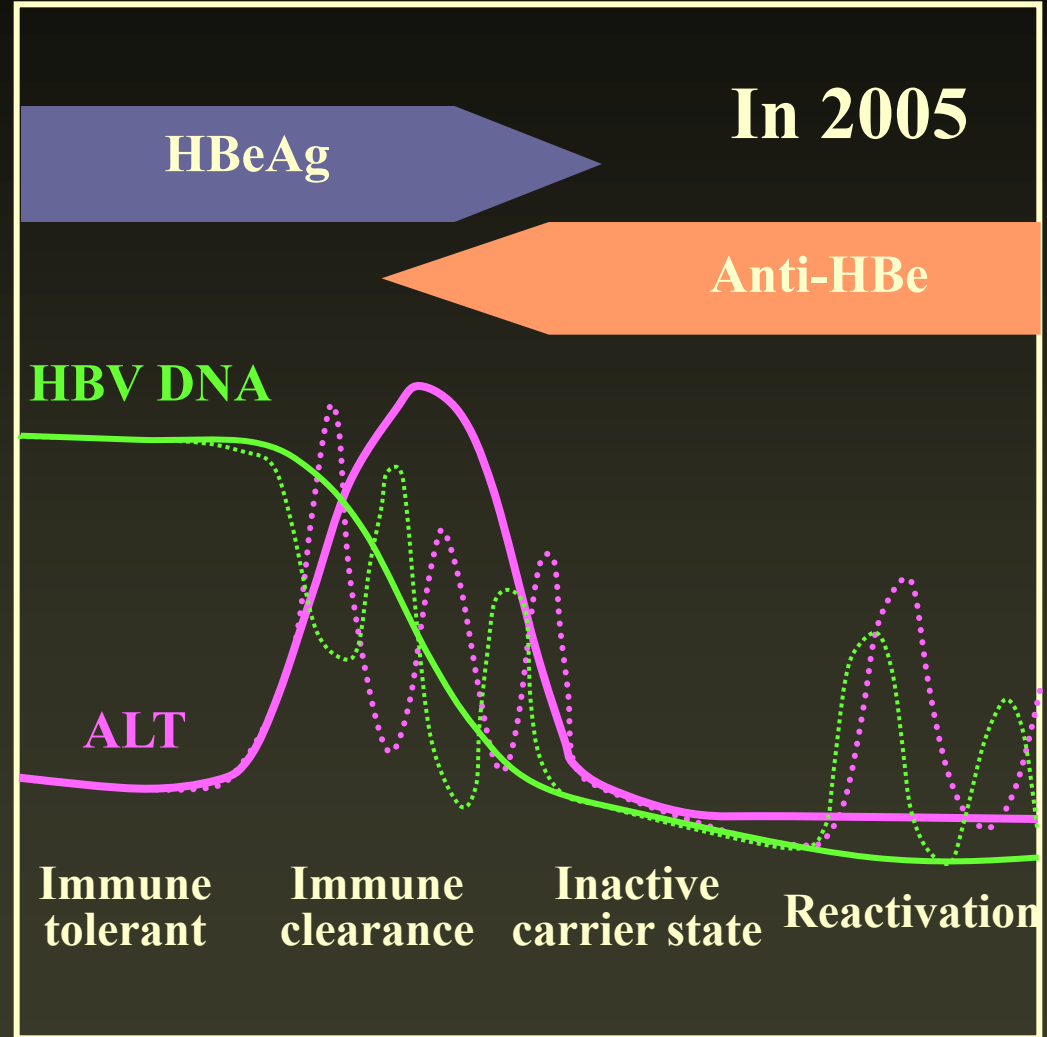
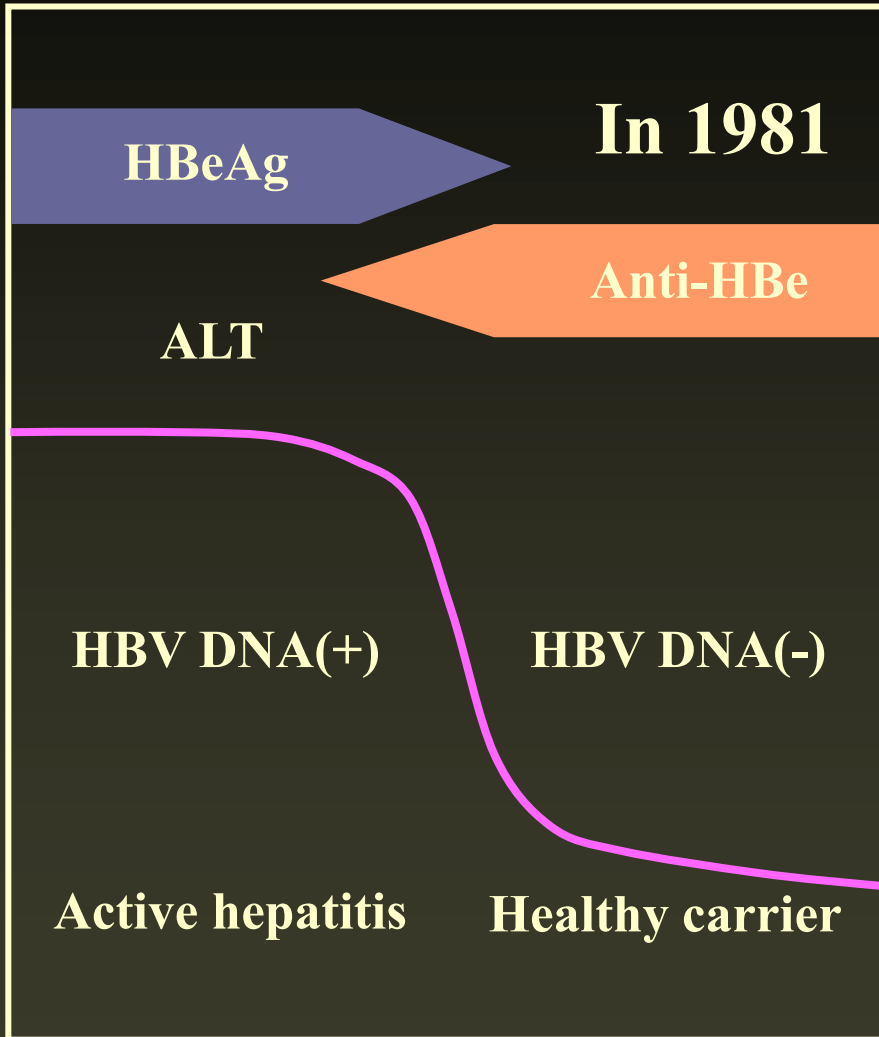
平成24年度第2回都道府県肝疾患診療連携拠点病院医師向け研修会
平成25年1月18日
東京

HBVに関する常識はどう変わったか？

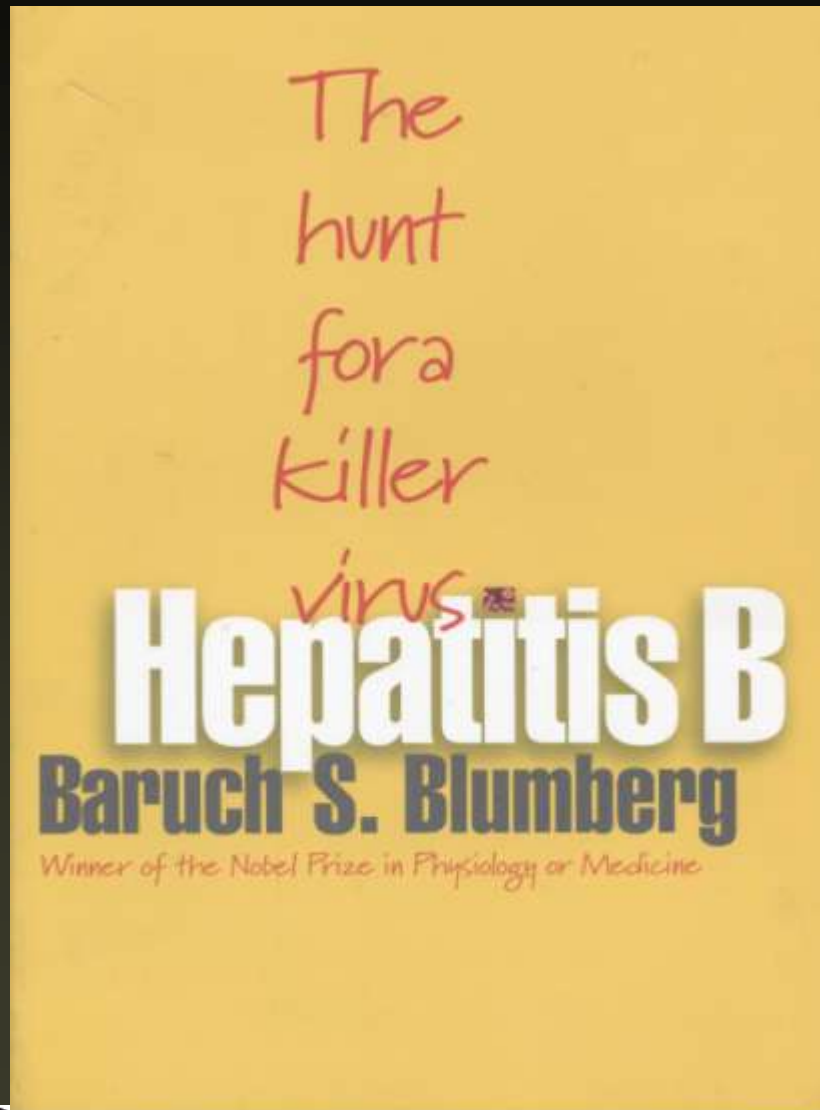
(独) 国立国際医療研究センター 国府台病院
肝炎・免疫研究センター
溝上 雅史



Changing Concept of HBV (1981~ 2005)



Changing Concept of HBV



臨床
急性・劇症肝炎・慢性感染
慢性・慢性・肝硬変・肝がん

ウイルス学
部分二重鎖DNAウイルス
約3,200
逆転写酵素
4 ORFs (S, C, P and X)
速いmutation rate 10^{-5} /site/year

疫学
20億人が感染
4億人の持続感染者
年間50-70万人の死亡者
世界の死亡原因の5番目

HIV用薬剤 → Control可能

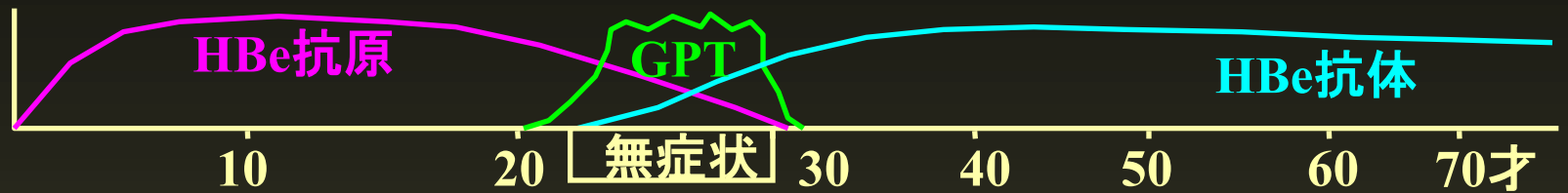
HBV遺伝子型 → 異なる臨床像
劇症化

再活性化 (Reactivation) → 劇症化

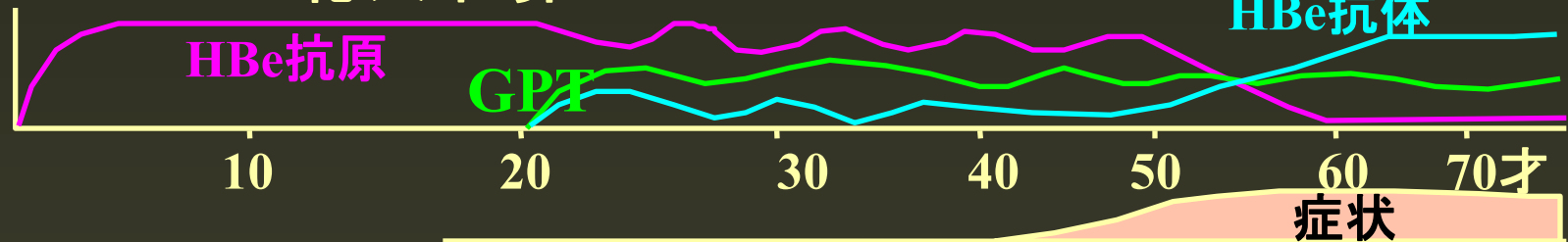
本邦におけるHBV感染の一般的経過

初感染

成人 → 1% 劇症肝炎 (50-80%死亡) (ワクチン)
→ 99% 急性肝炎で完全治癒 (自然治癒)

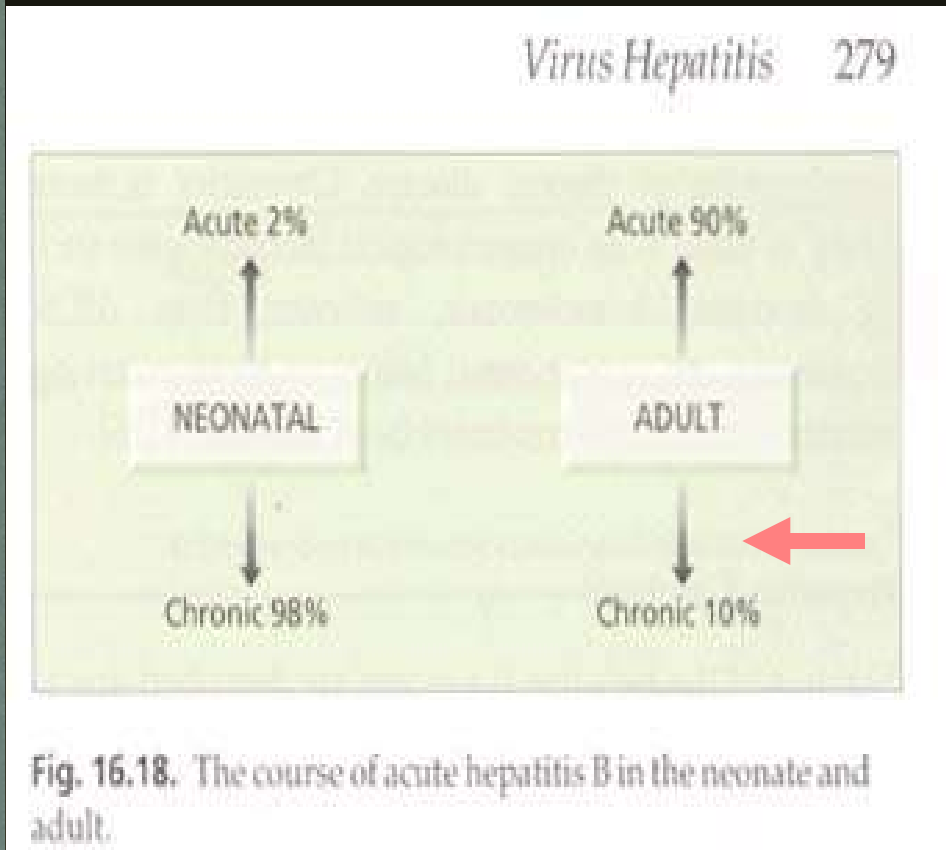
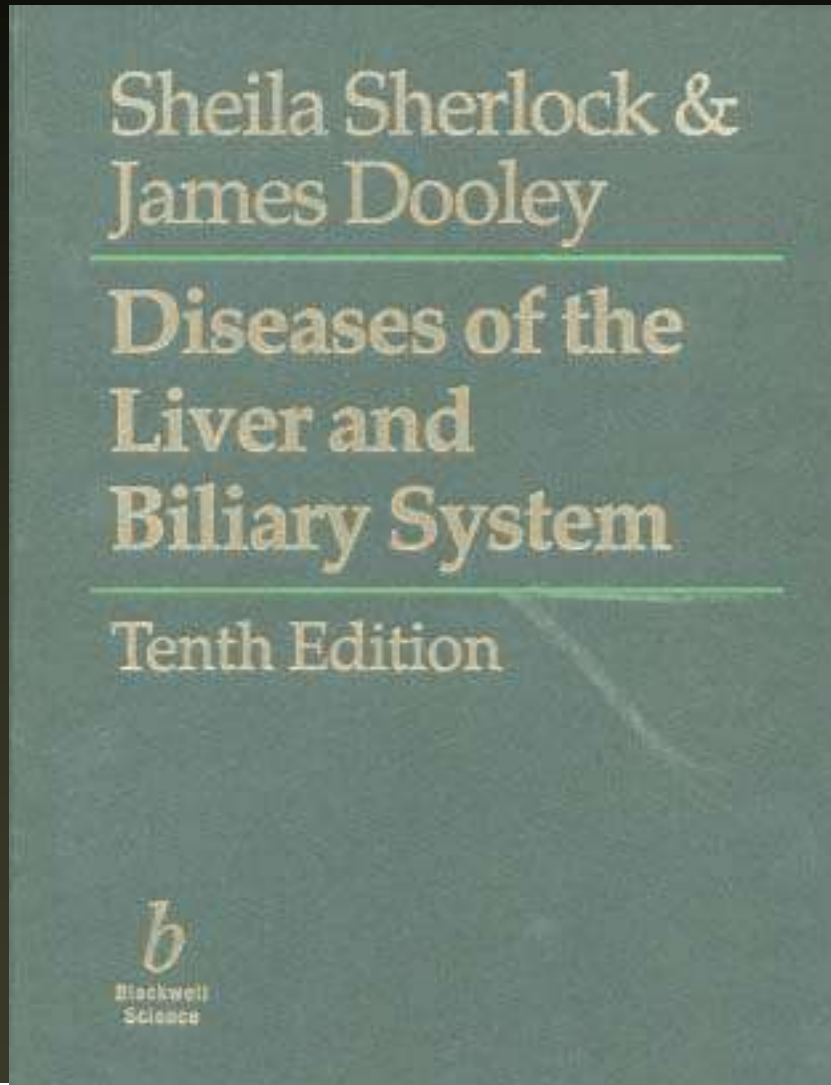


乳幼児 → 持続感染者 → 80% 無症候性持続感染者
200万人/日本
4億人/世界 → 20% 肝硬変、肝細胞癌

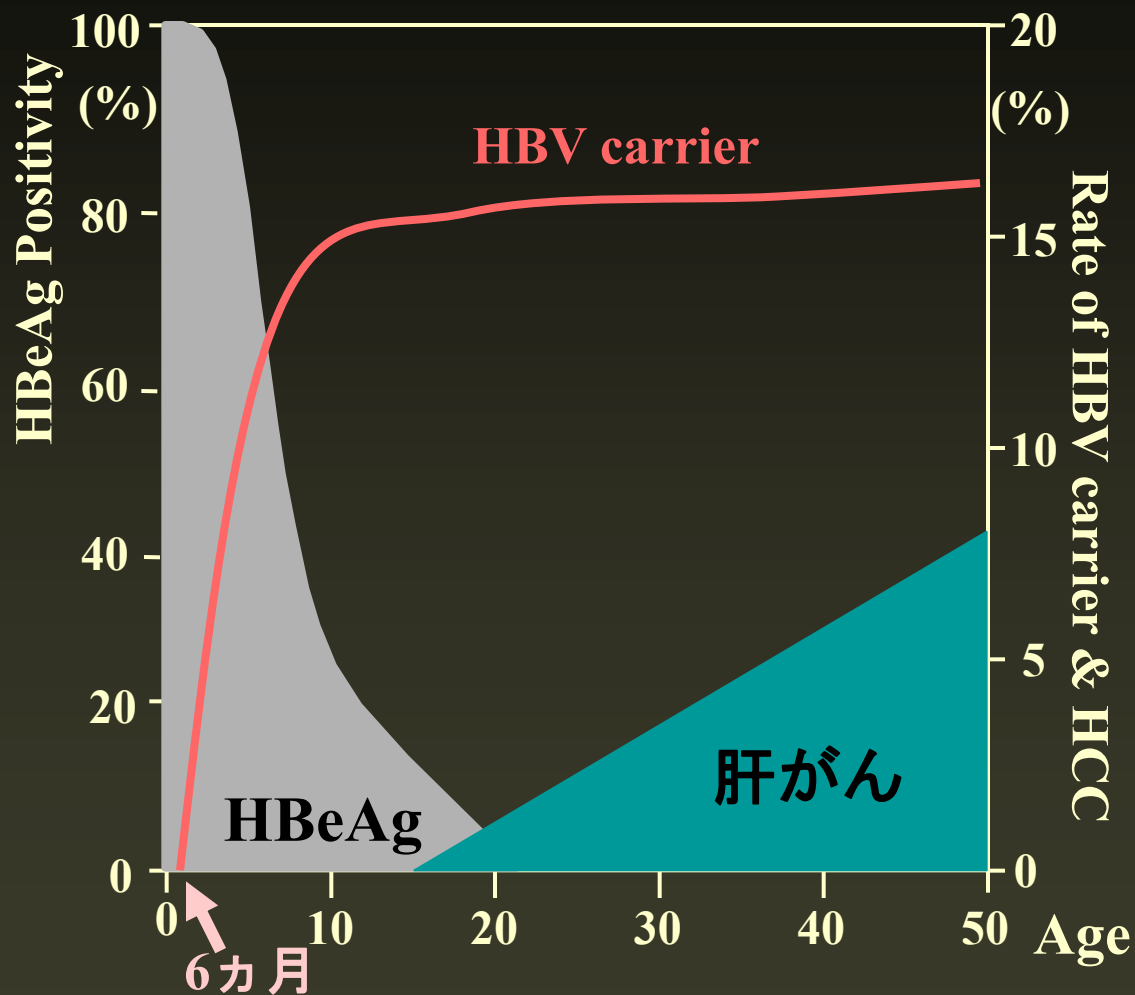


大人は慢性化しない
子供が感染すると慢性化する

欧米ではHBVは成人の初感染の10%慢性化する

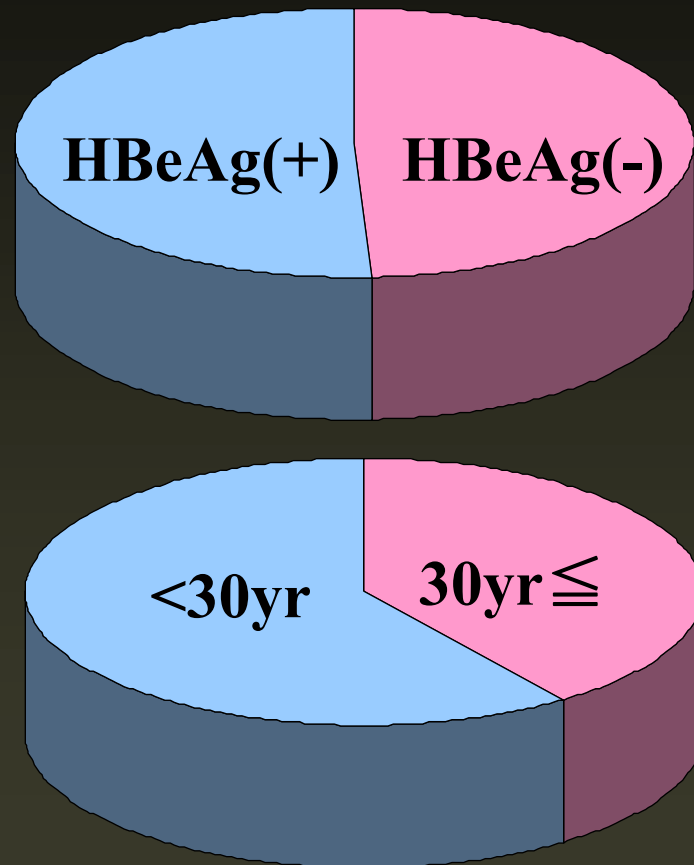


アフリカのHBV/Aは小児の水平感染と若年肝癌



(Botha JF et al, Lancet 1984)

アフリカにおける肝がん



(Kew MC et al, Gastroenterology 1988)

MM

HBVの臨床像は地域によって異なる？

地 域	アジア	欧 米	アフリカ
感染対象	新生児	成人	小児
感染様式	垂直	水平	水平
Carrier化	30%	10%	80%
IFN反応性	< 5%	20%	?
肝がん	多い	少ない	多い
人種差(免疫)	黄色人	白人	黒人

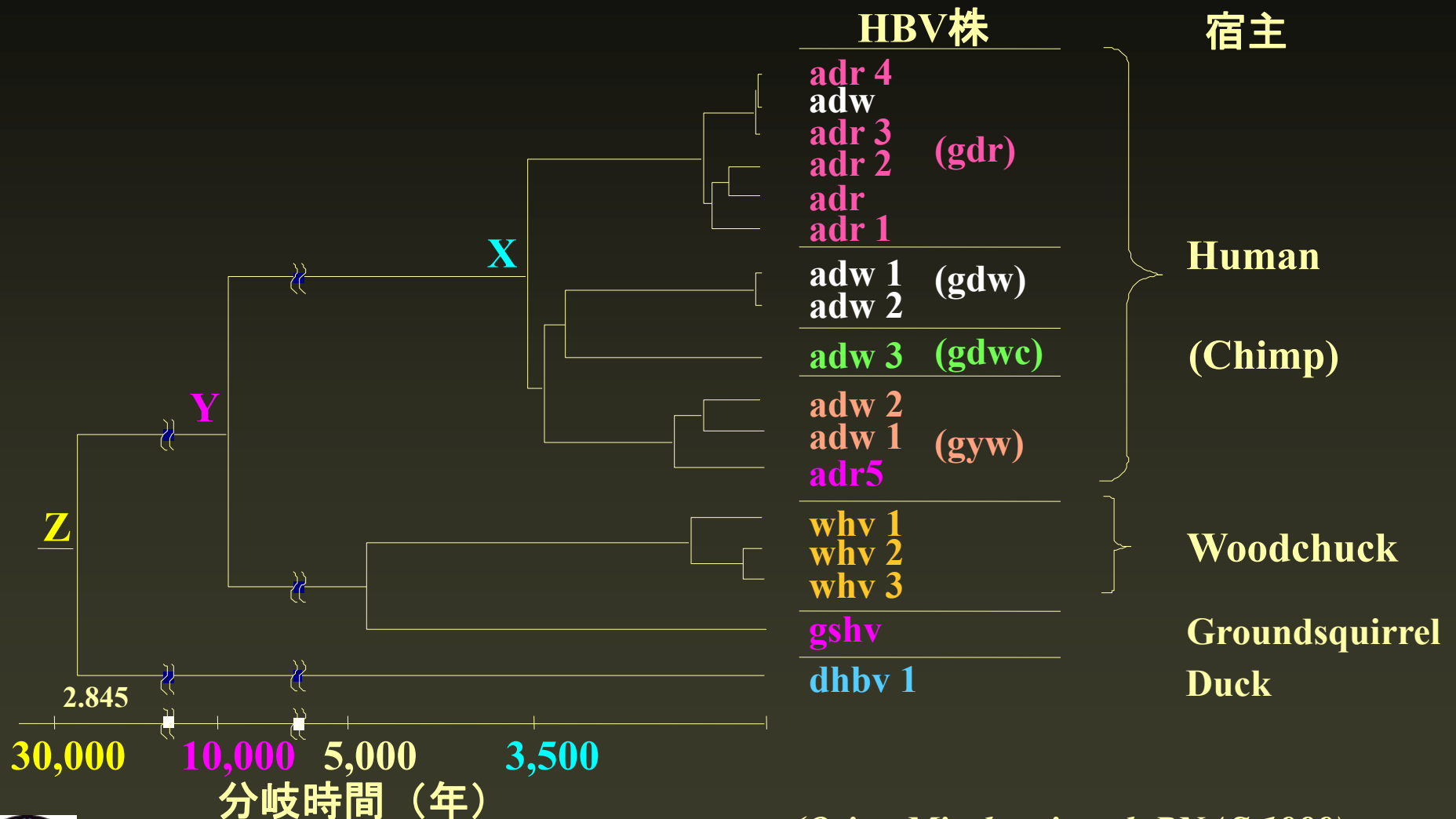
科学的進化論

- 1859年 ダーウィン 「種の起源」
- 1865年 メンデル 「遺伝の法則」
- 1901年 ド・フリース 「突然変異説」
- 1930年 フィッシャー 「集団遺伝学」
- 1953年 ワトソン・クリック 「DNAの二重らせん」
- 1968年 木村資生 「分子進化の中立説」



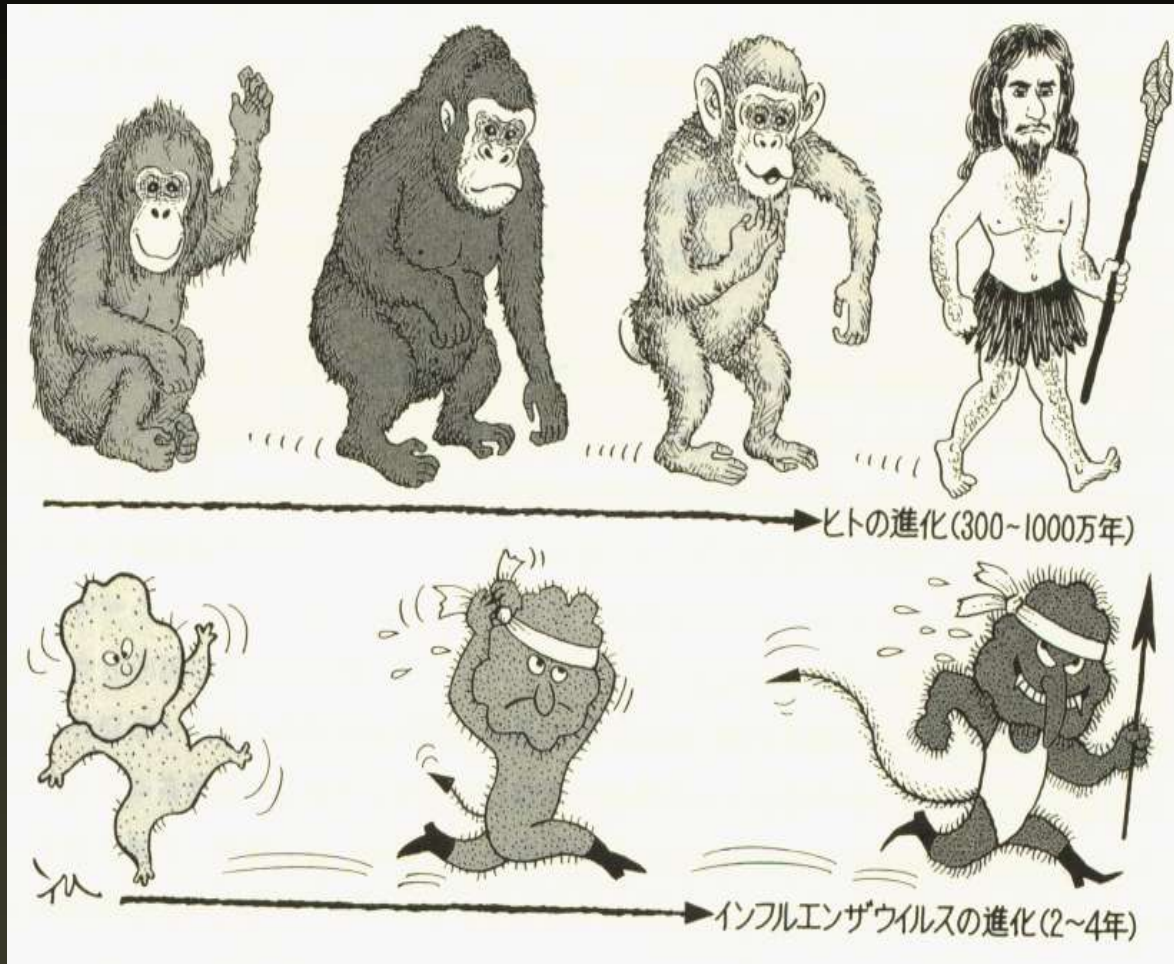
進化がScienceになった！

HBVはヒトの一万倍も早く変異する



(Orito, Mizokami et al, PNAS 1989)

500万年にわたる人類の進化に対し数年で走破するウイルス



ヒト 10^{-9}

HIV 10^{-3}

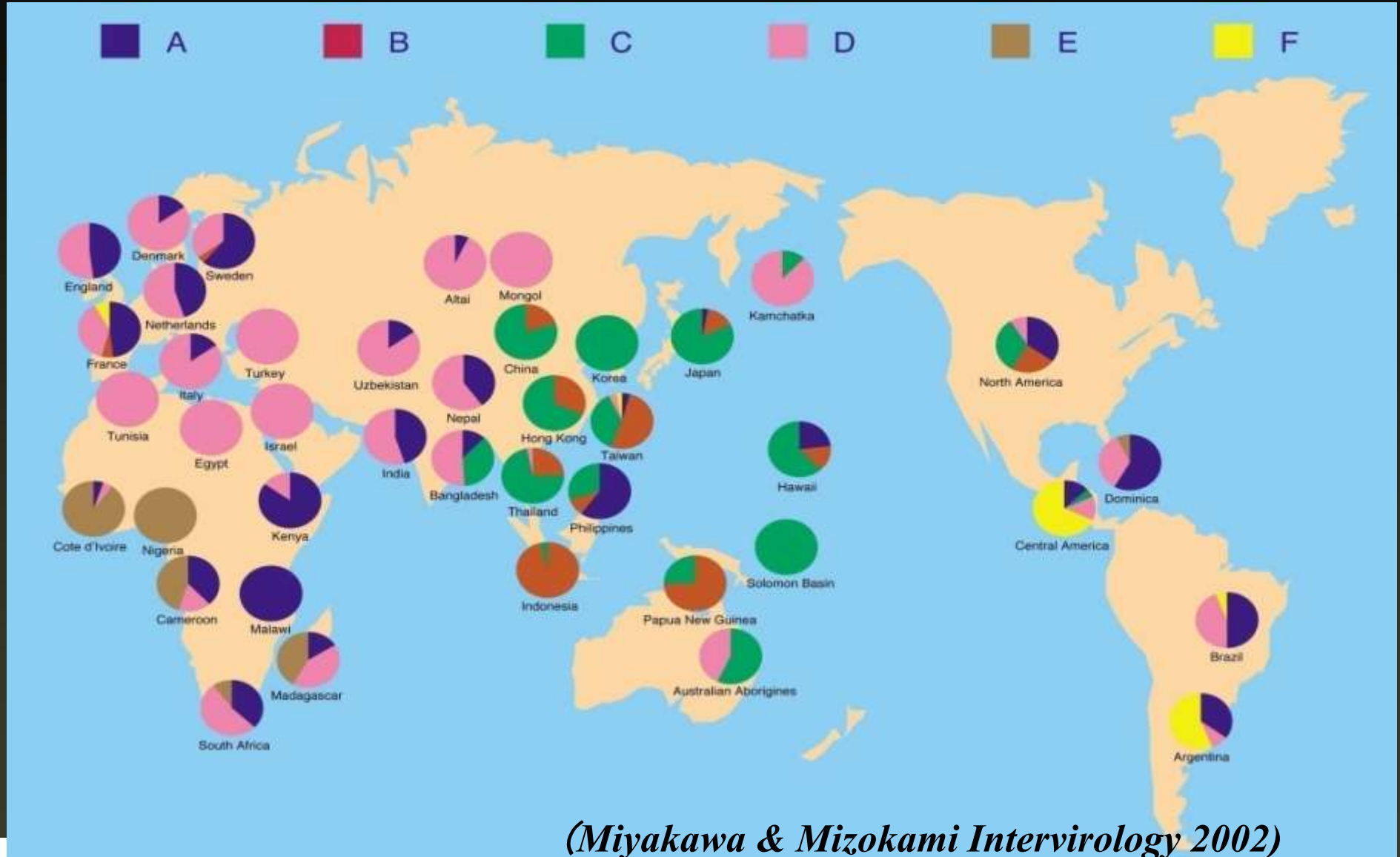
HCV $10^{-3\sim 4}$

Influenza $10^{-3\sim 4}$

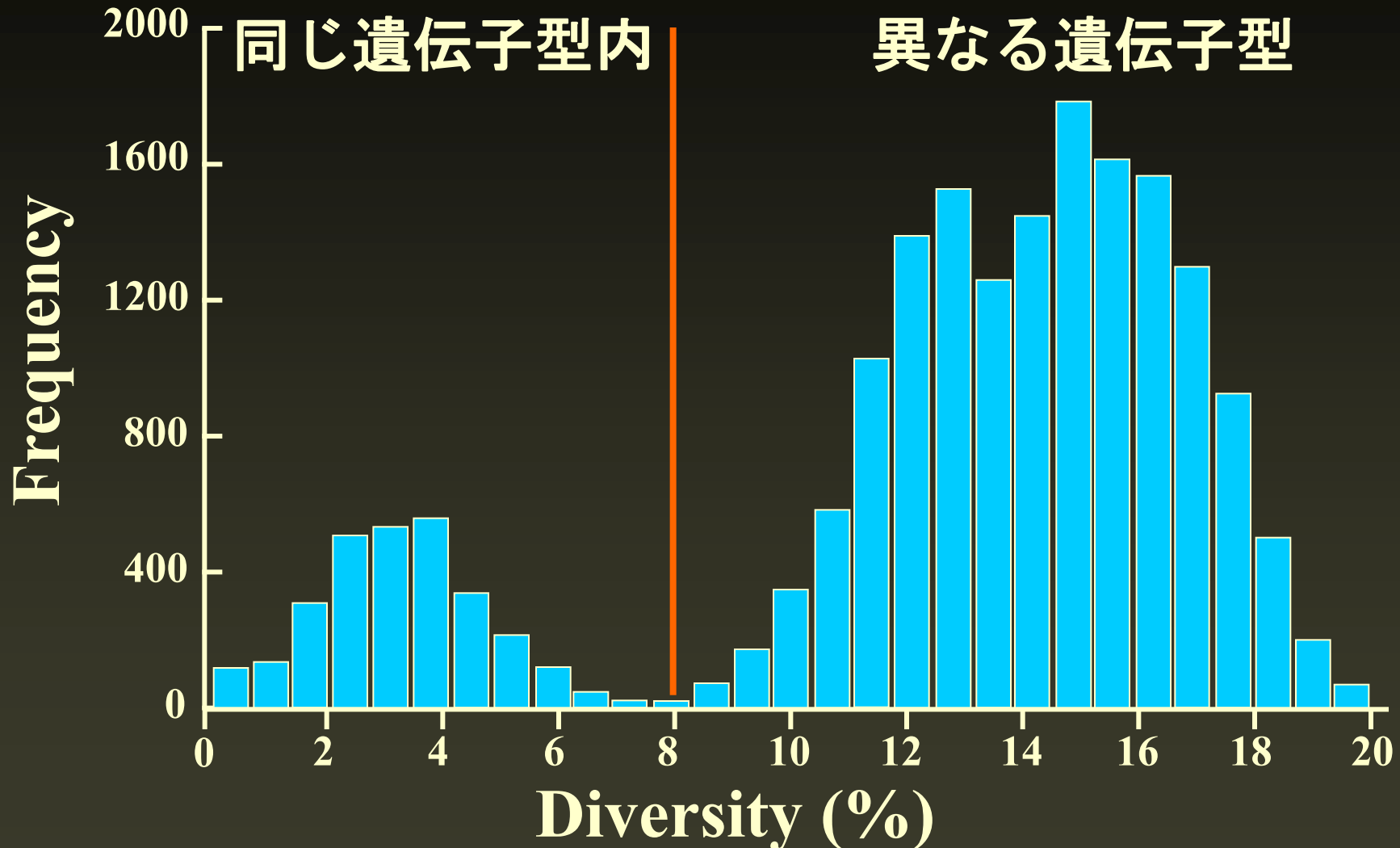
HBV 10^{-5} /site/year

速い進化速度を利用すれば臨床に応用可能？

HBV遺伝子型とその地理的分布



HBV遺伝子型間には 8% も遺伝子配列が異なる



(Kato H, Mizokami M, et al, WJG 2005)

HBV Genotype間の遺伝子配列は8%以上も違う

Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence:
Comparison of surface antigen subtypes *(Okamoto et al, 1988)*



1.2%



0.3%

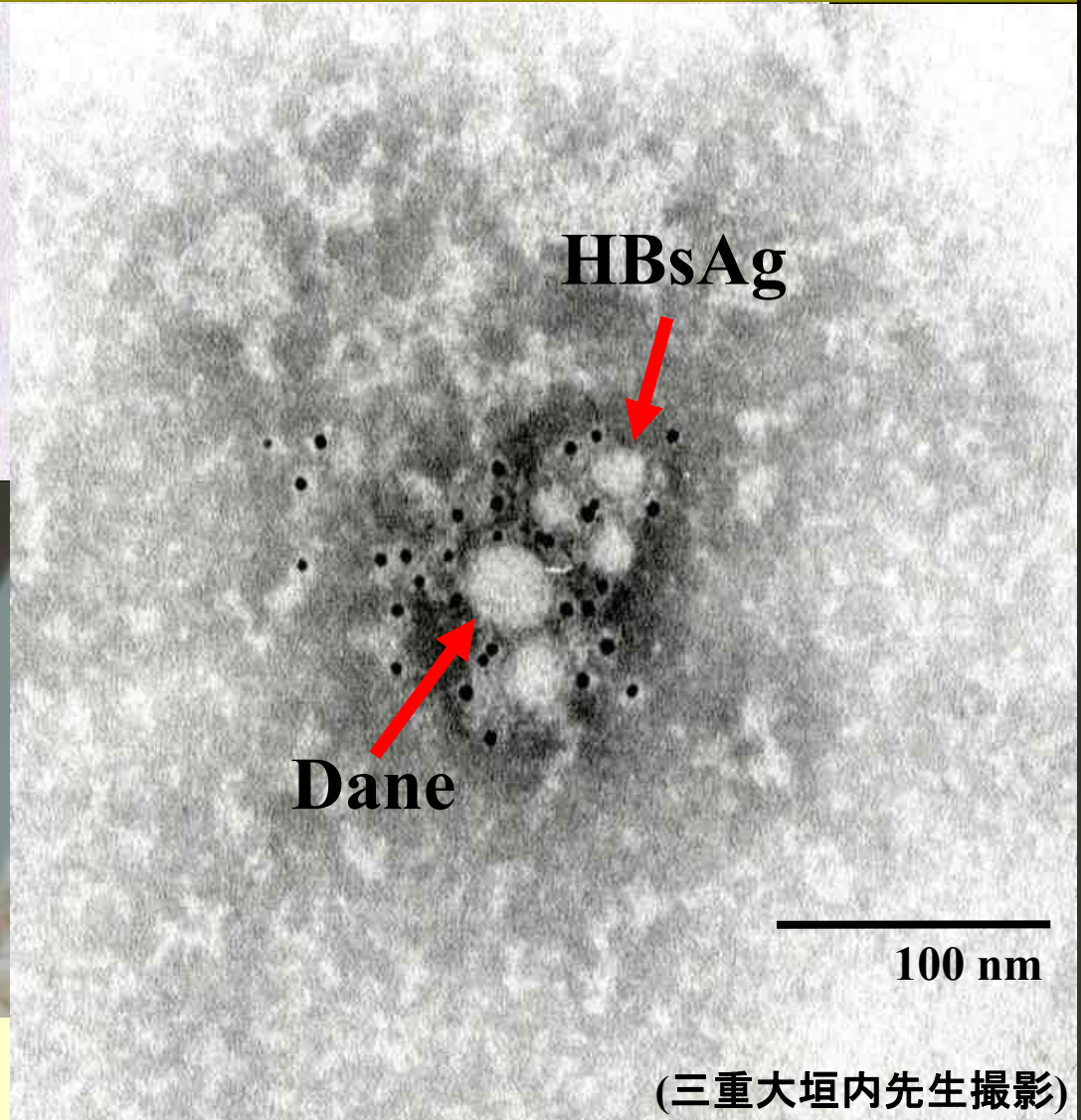
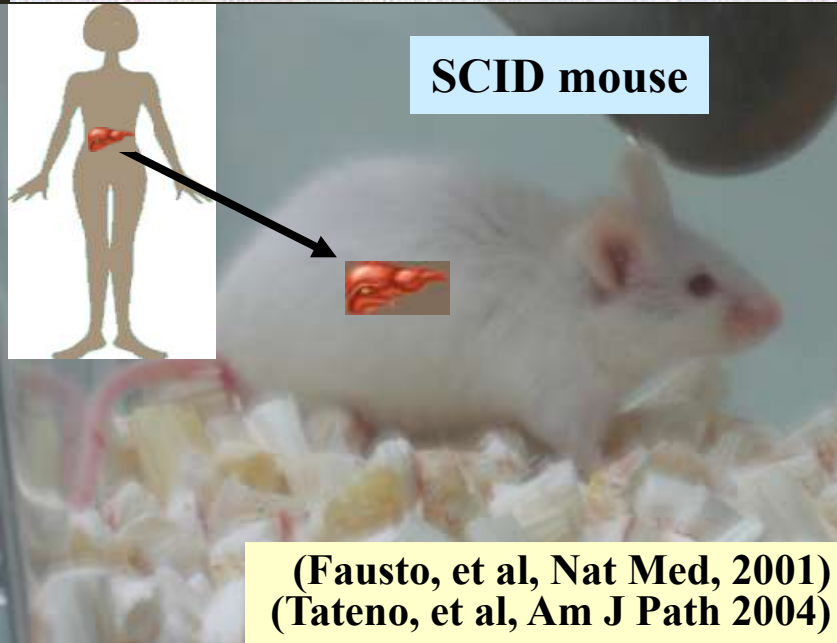


⇒ 8%以上異なることが臨床的に関係？

HBVの臨床像の違いは Genotypeで説明可能

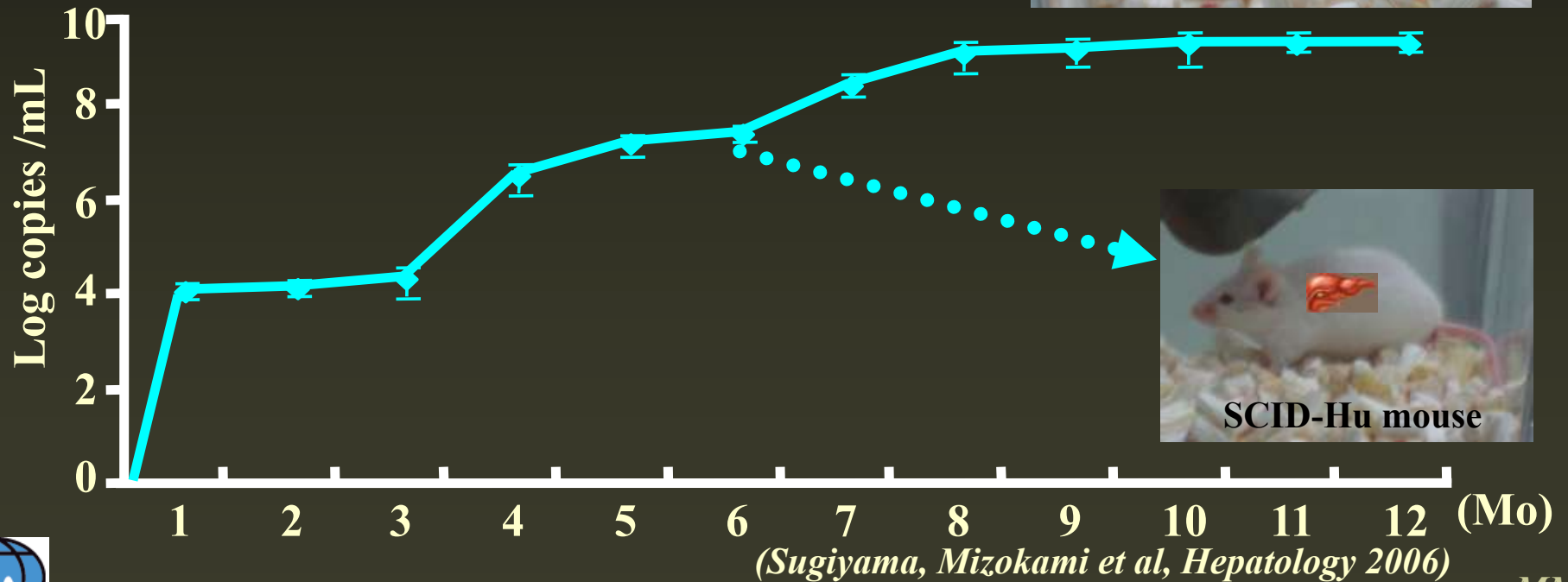
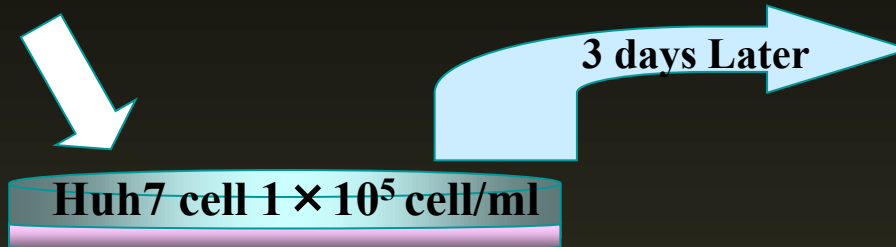
地 域	アジア	欧 米	アフリカ
感染対象	新生児	成人	小児
感染様式	垂直	水平	水平
Carrier化	30%	20%	80%
IFN反応性	< 5%	20%	?
肝がん	多い	少ない	多い
人種差(免疫)	黄色人	白人	黒人
Genotype	<i>B, C(東) A, D(南)</i>	<i>A, D F (南)</i>	<i>A(東, 南) E(西), D(北)</i>

やっとHBVの in vivo, in vitro系が確立

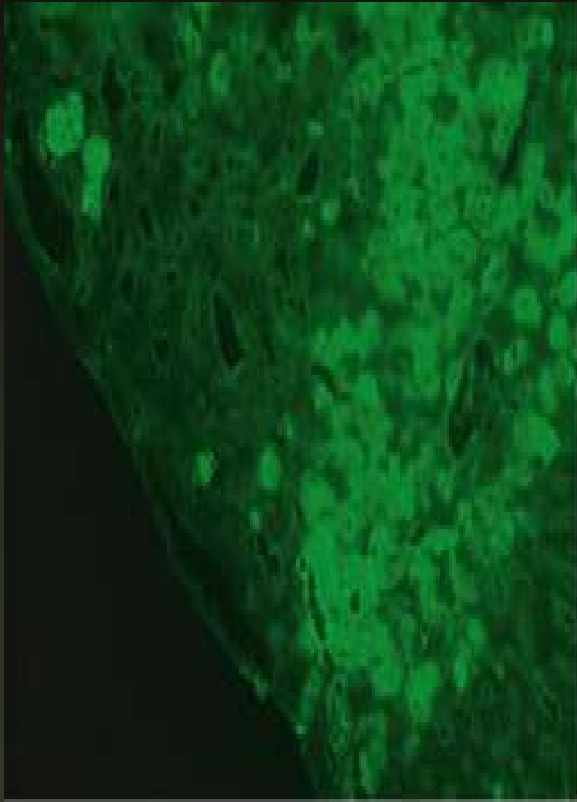


HBV Repliconで作成したHBVは ヒト肝細胞移植マウスへ感染・再感染可能

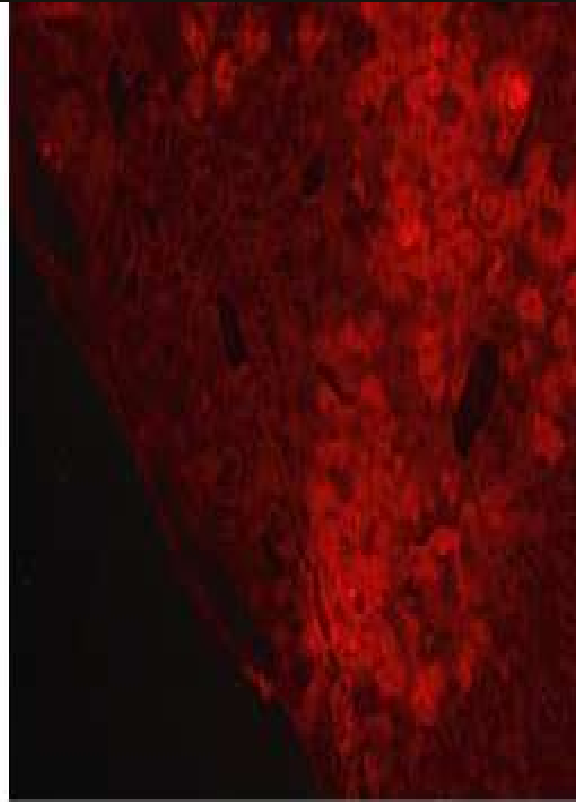
HBV geno-, subtype 20



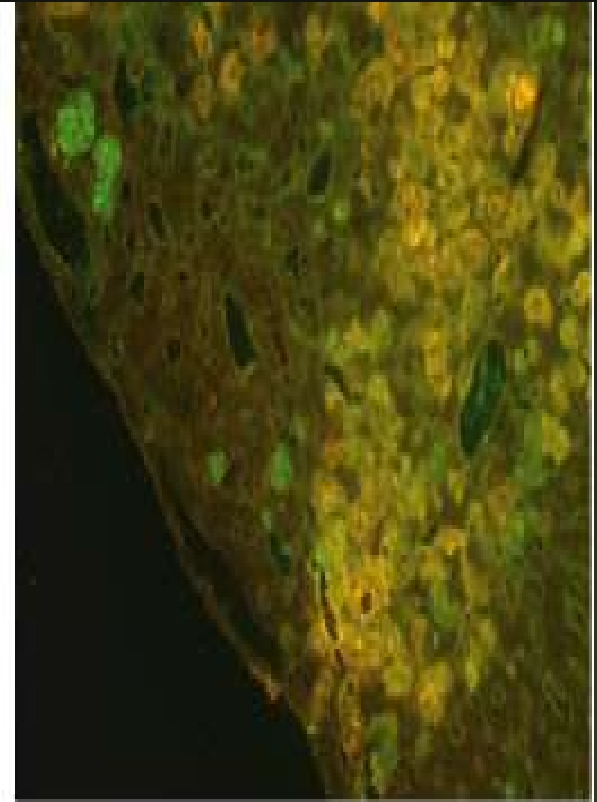
キメラマウス肝組織



Human Albumin

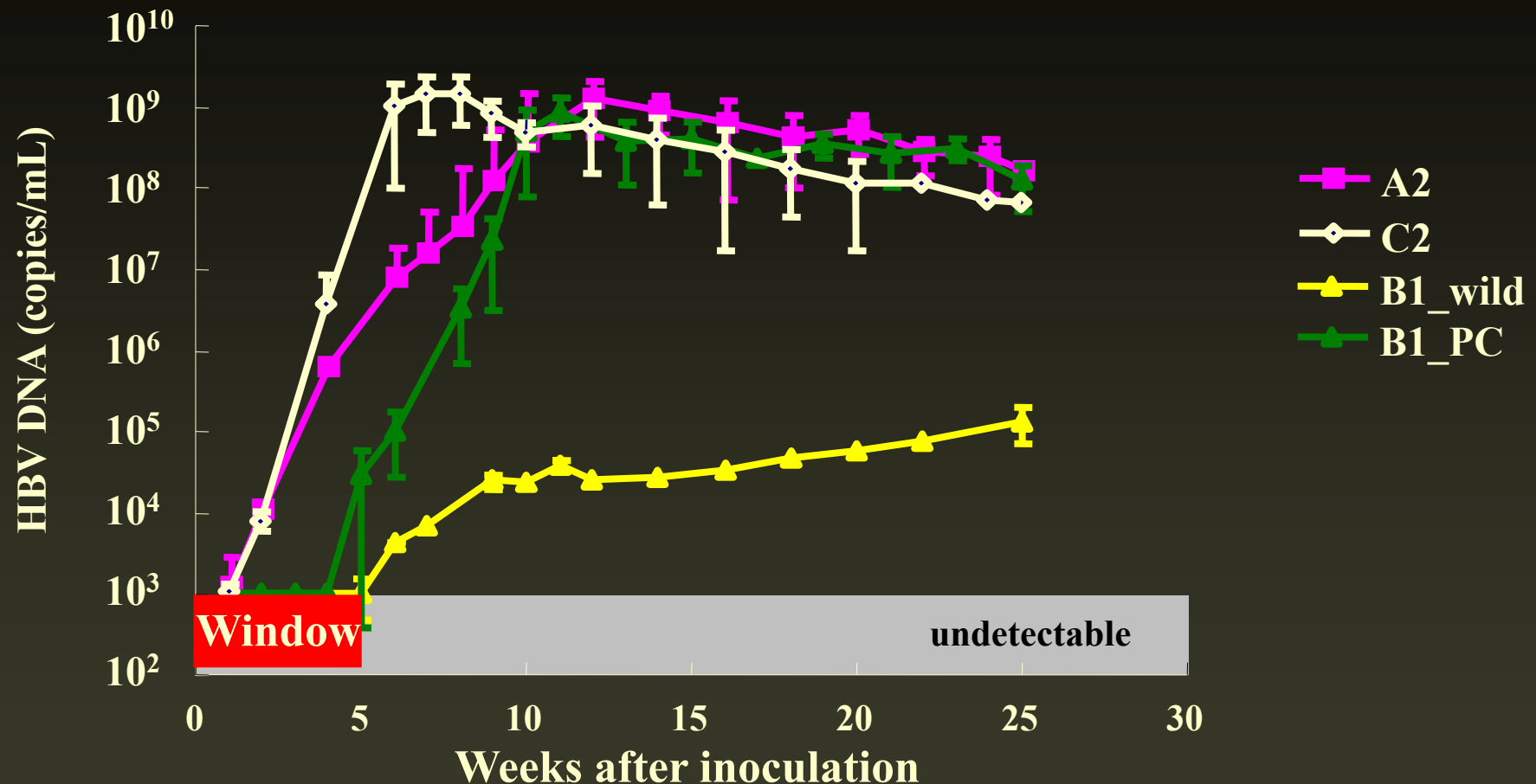


HBcAg



Merged

HBV DNA in SCID Mice Serum by Real-Time PCR



HBV genotype 毎にHBV DNAの増殖速度が異なる

(Sugiyama, Mizokami et al, Gastroenterology 2009)

HBV遺伝子型とその亜型とその臨床的意義

遺伝子型

Subtype

臨床的、ウイルス学的特長

A

Aa IFN ?, 肝癌↑(若年), 小児水平, 若年SC, Kozak

Ae IFN↑, 肝癌↓, 水平, 成人慢性, US-Europe

B

Ba IFN↓, 肝癌↑(若年), 垂直, 日本以外のAsia

Bj IFN↓, 肝癌↓, CP変異↓, 垂直, 若年SC, 日本

C IFN↓, 肝癌↑, CP変異↑, 垂直, 日本を含むAsia

D IFN↓, 肝癌↑, 垂直, G-coinfection, worldwide

E IFN ?, 肝癌↑, 小児水平, 若年SC, Africa(West)

F

F IFN↓, 肝癌⇔, 水平, HDV, South America

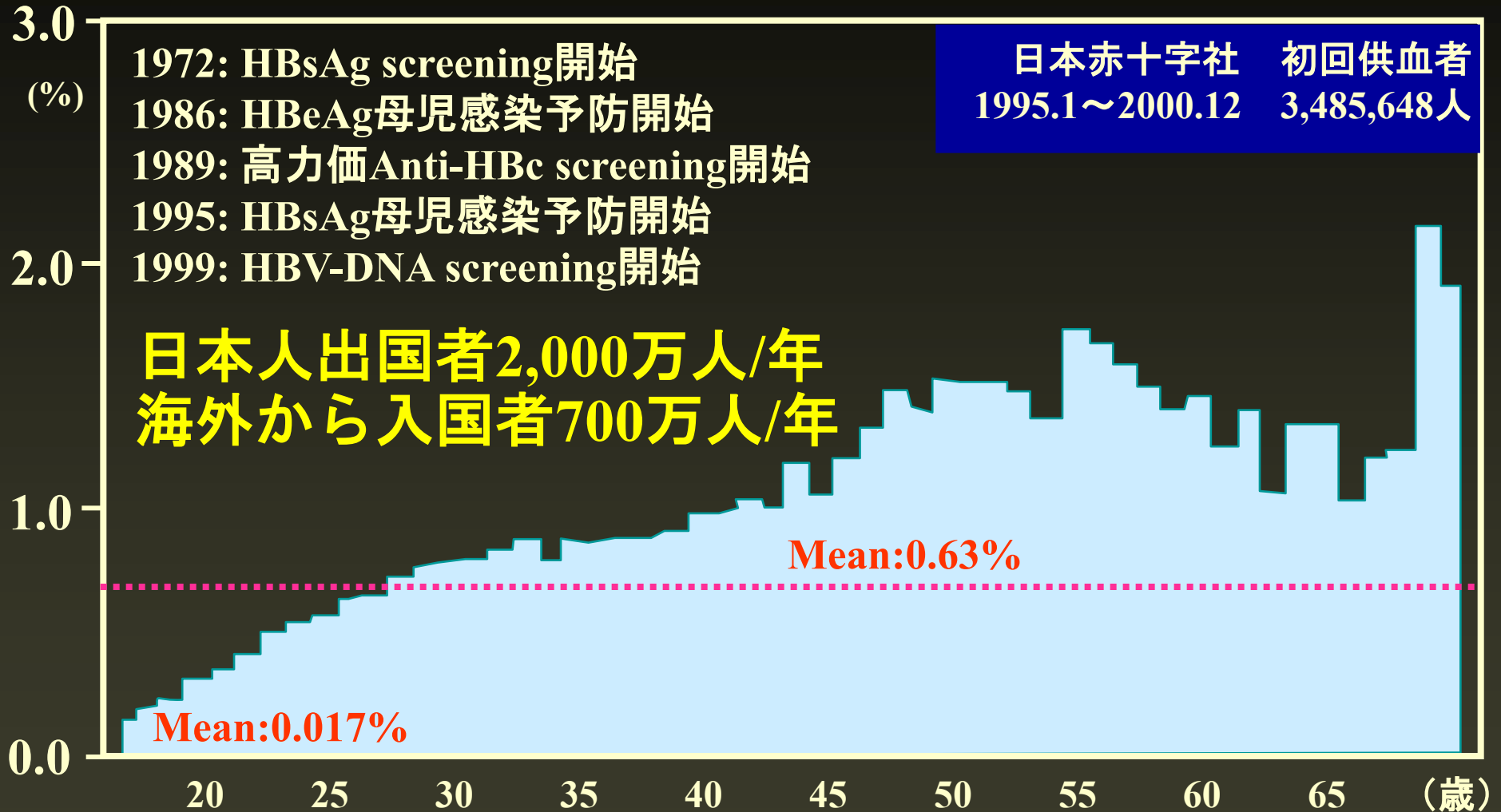
H IFN↓, 肝癌⇔, 水平, Central America

G IFN?, 肝癌?, HBeAg(-), Co-infection, Indel, ?

同じHBVの患者でも世界的に異なる遺伝子型の患者をみていた

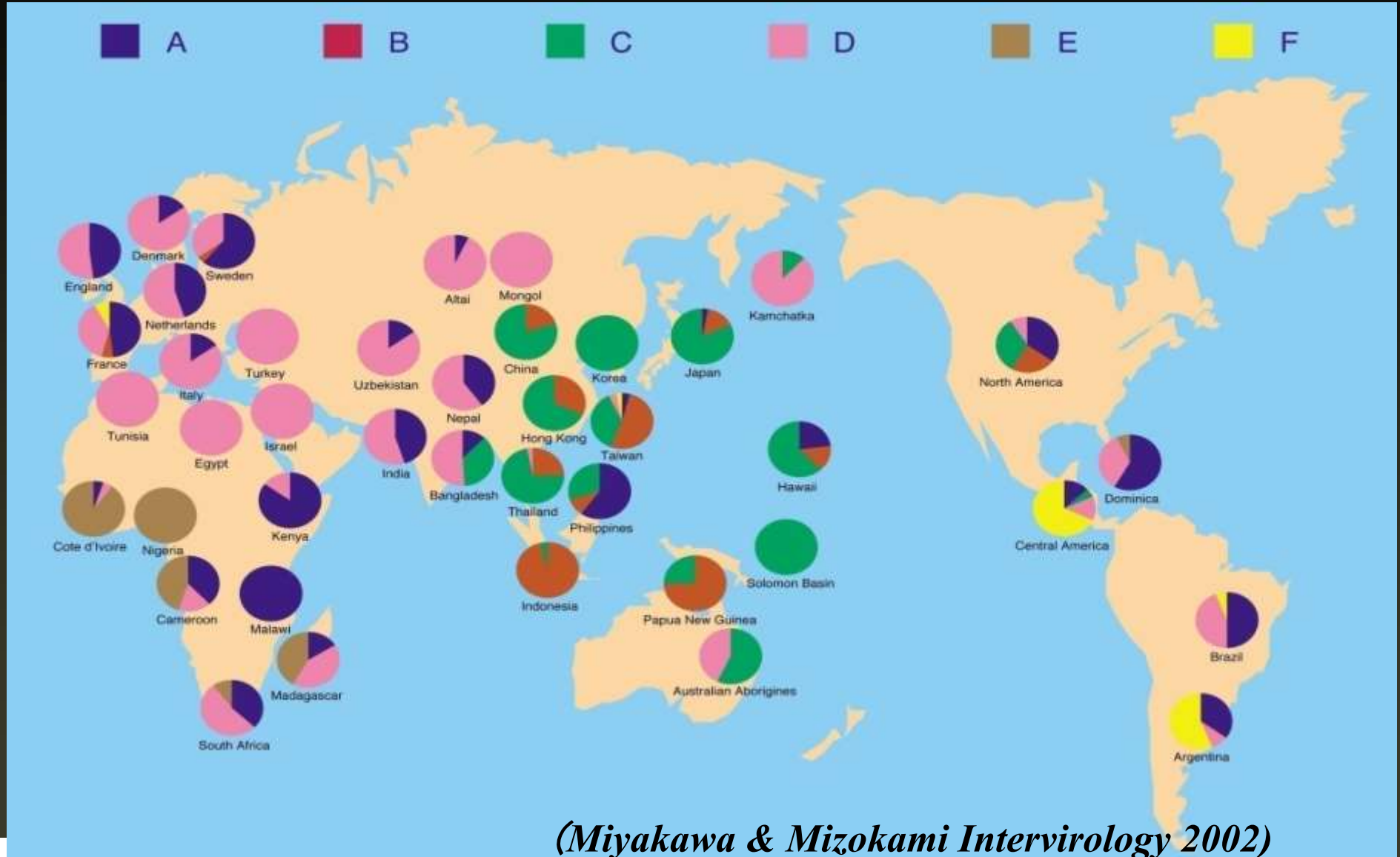


本邦における現在の年齢別HBsAg陽性率

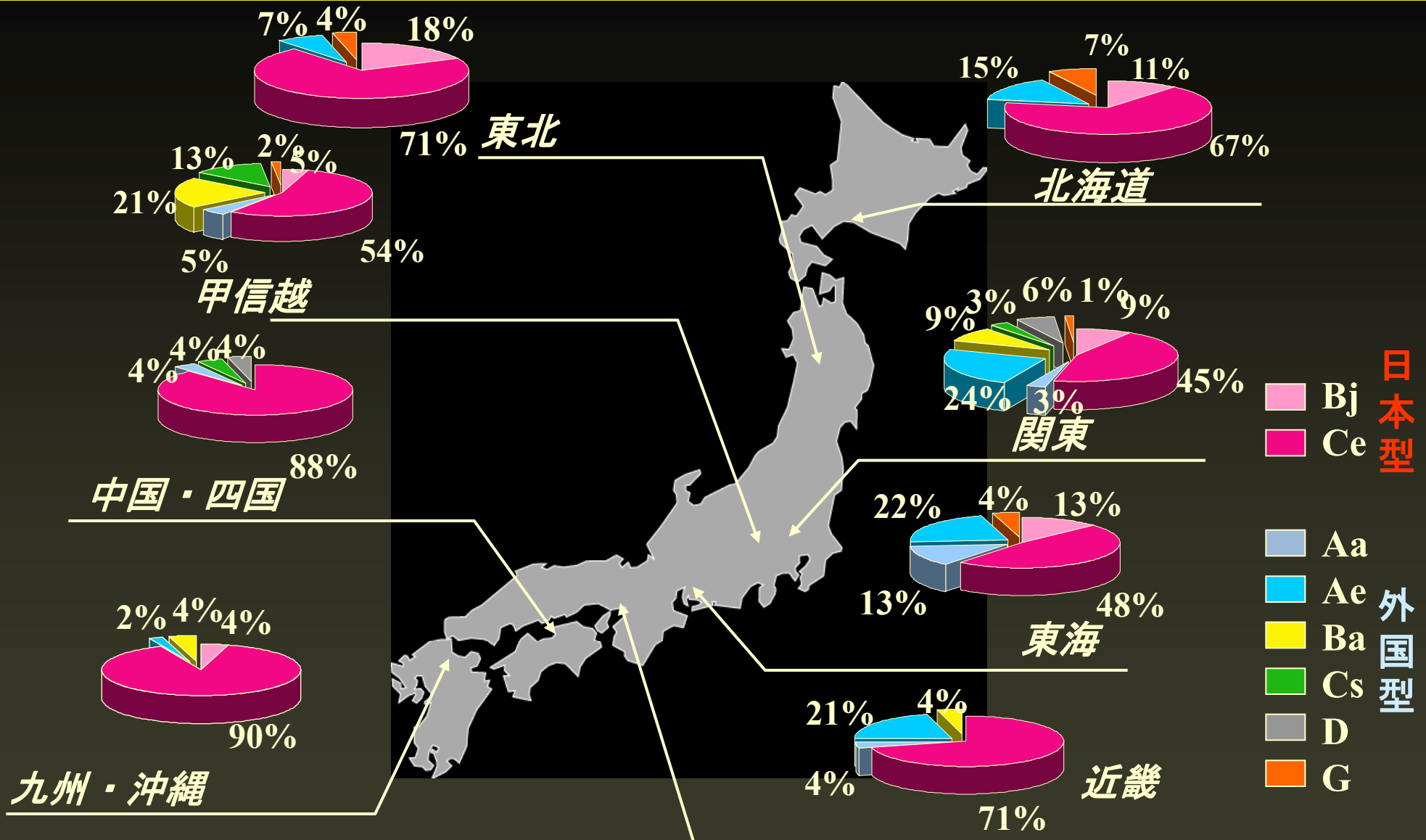


(吉澤班 厚生労働省C型肝炎疫学研究班)

HBV 遺伝子型とその地理的分布

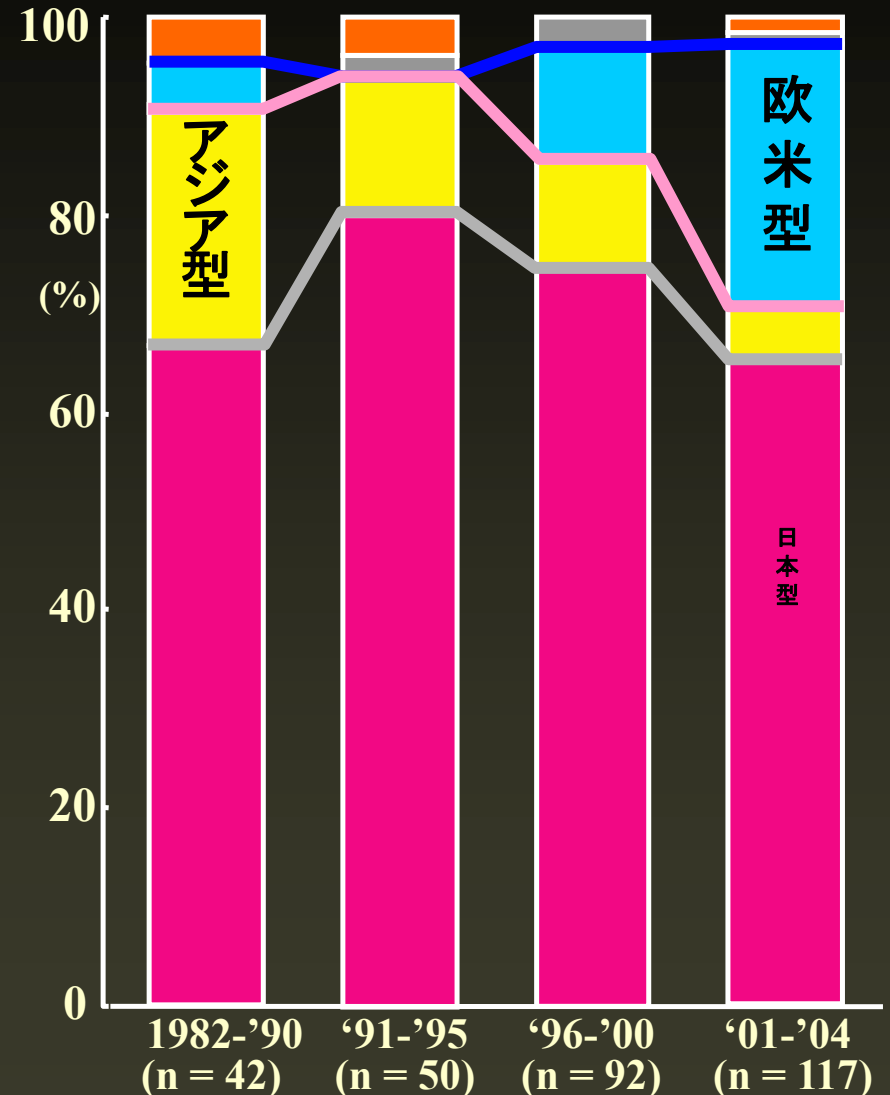
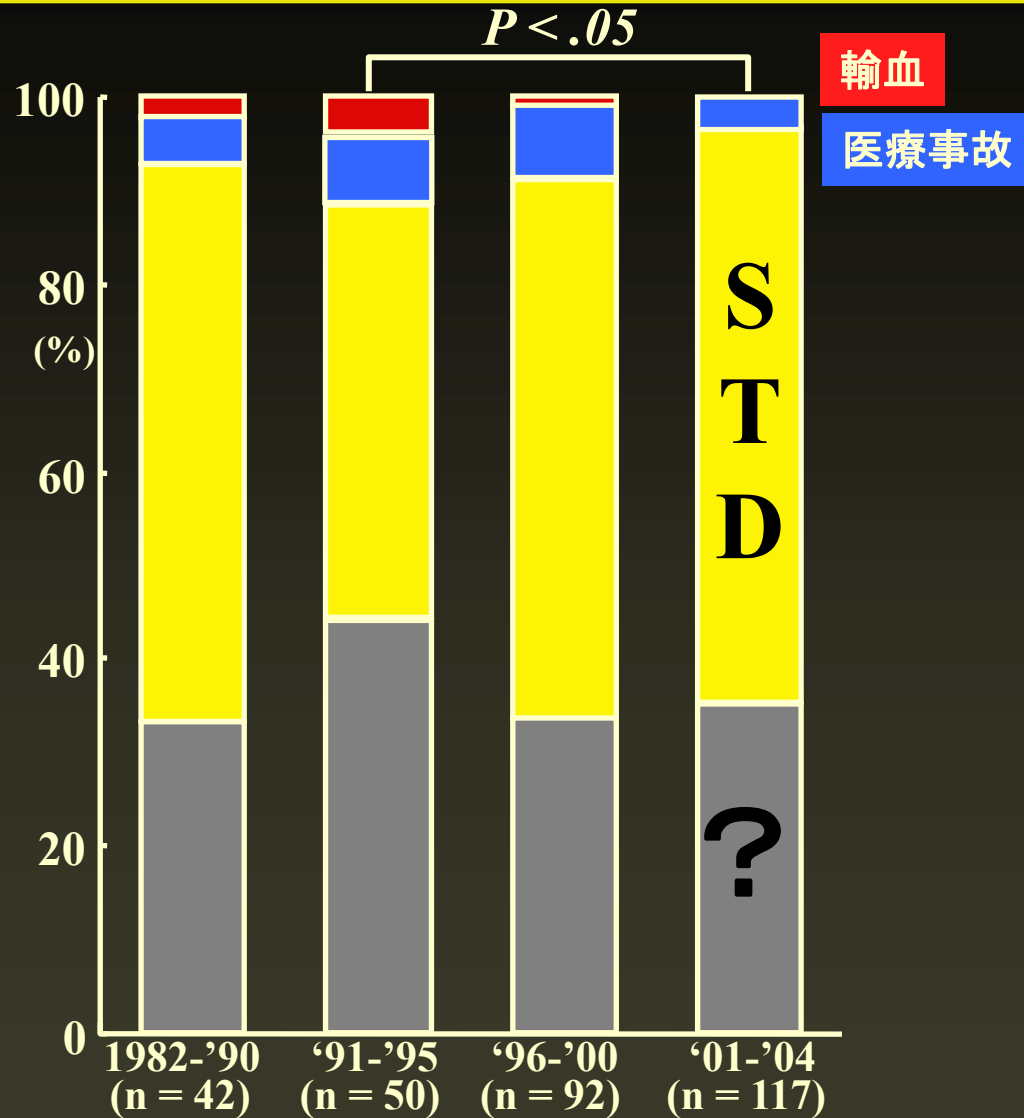


本邦における急性B型肝炎の現状



(Ozasa, Mizokami et al, Hepatology 2006)

本邦の急性B型肝炎はSTDで欧米型が急増中



(Ozasa, Mizokami et al, Hepatology 2006)

日本人慢性B型肝炎患者におけるHBV遺伝子型

	2000 (<i>Orito et al</i>)	2006 (<i>Matsuura et al</i>)	<i>P</i>
Genotype	(N=720)	(N=1,271)	
A	12 (1.7)	44 (3.5)	<0.02
B	88(12.2)	179(14.1)	NS
C	610(84.7)	1,046(82.3)	NS
D	3 (0.4)	2 (0)	NS
?	7 (1.0)	0 (0)	NS

(%)

本邦では本来日本に存在しない欧米型 (A) が増加中



(*Orito E, Mizokami M, et al, Hepatology 2001*) (*Matsuura K, Mizoakmi M, et al, J Clin Microbiol 2009*)

MM

欧米型HBV Genotypeの問題点は慢性化

地 域	アジア	欧 米	アフリカ
感染対象	新生児	成人	小児
感染様式	垂直	水平	水平
慢性化	~30%	~10%	80%
IFN反応性	< 5%	20%	?
肝がん	多い	少ない	多い
人種差(免疫)	黄色人	白人	黒人
Genotype	B, C(東) A, D(南)	A, D F (南)	A(東, 南) E(西), D(北)

HBV Genotype別の慢性化率とその予防

	Genotypes						
	Total (n=256)	Aa (n=8)	Ae (n=32)	Ba (n=21)	Bj (n=10)	Cs (n=10)	Ce (n=167)
Lamivudine(-) (n=221)	3/221 (1.4%)	0/7 (0%)	2/23 (8.7%)	1/19 (5.3%)	0/10 (0%)	0 (0%)	0/148 (0%)
Lamivudine(+) (n=35)	0/35 (0%)	0/1 (0%)	0/9 (0%)	0/2 (0%)	0	0	0/19 (0%)

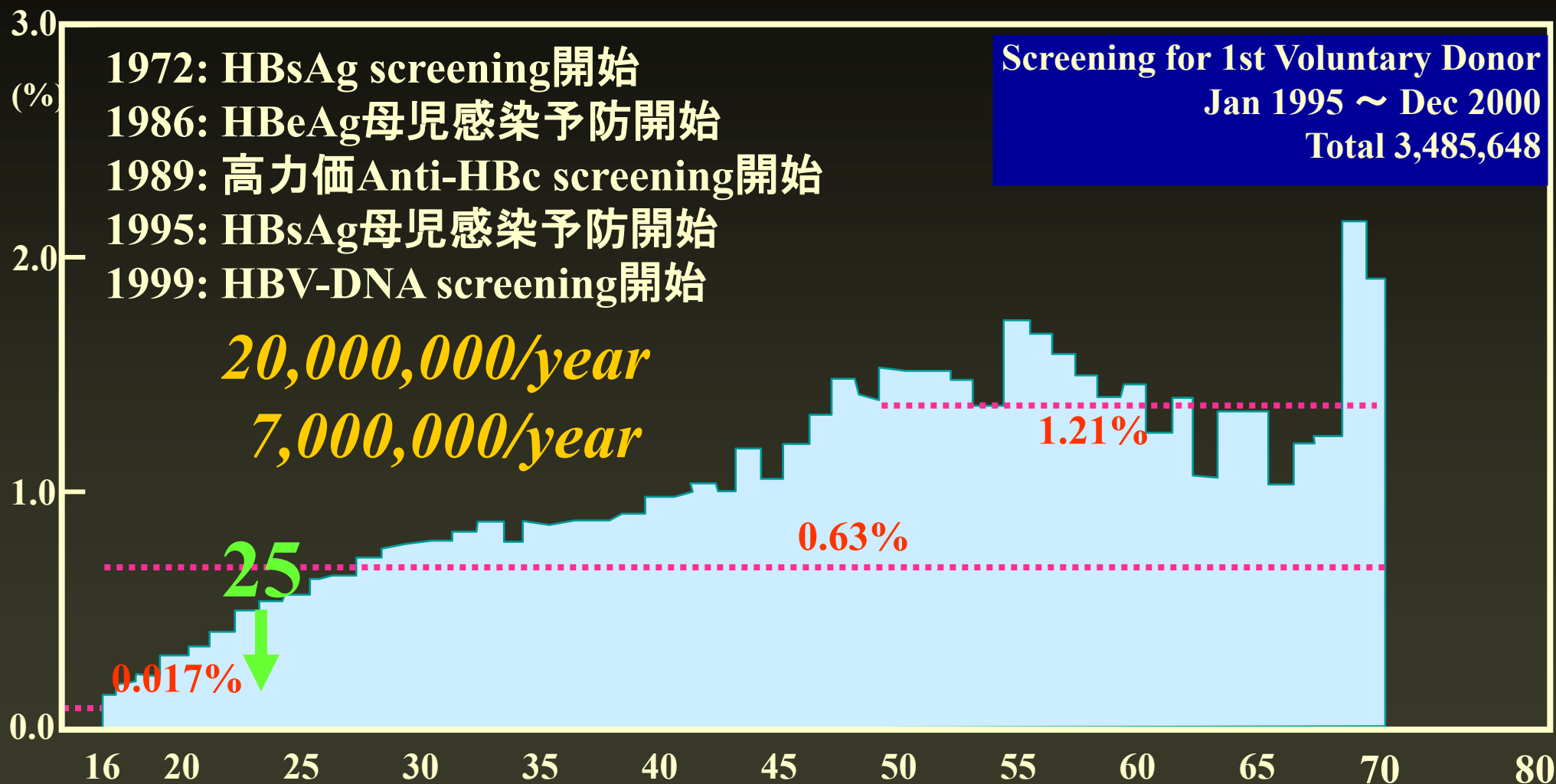
$P < 0.05$, Ae vs. Ce.

⇒ 欧米型Aeに慢性化例が多い

⇒ 慢性化は抗ウイルス剤で予防可能?

(Ozasa, Mizokami et al, Hepatology 2006)

HBsAg Positivity by Age in Japanese Blood Donors

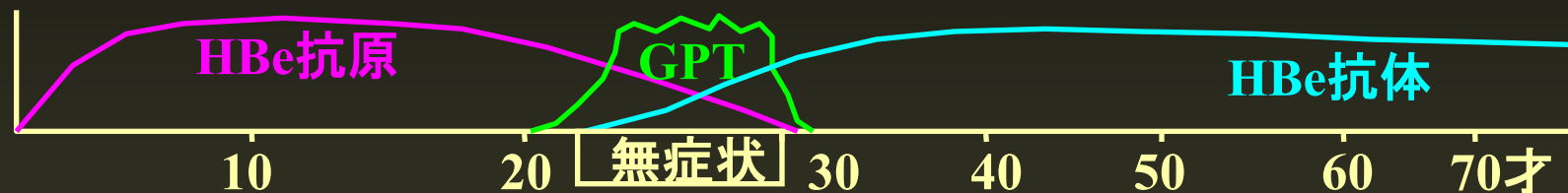


本邦におけるHBV感染の一般的経過

成人

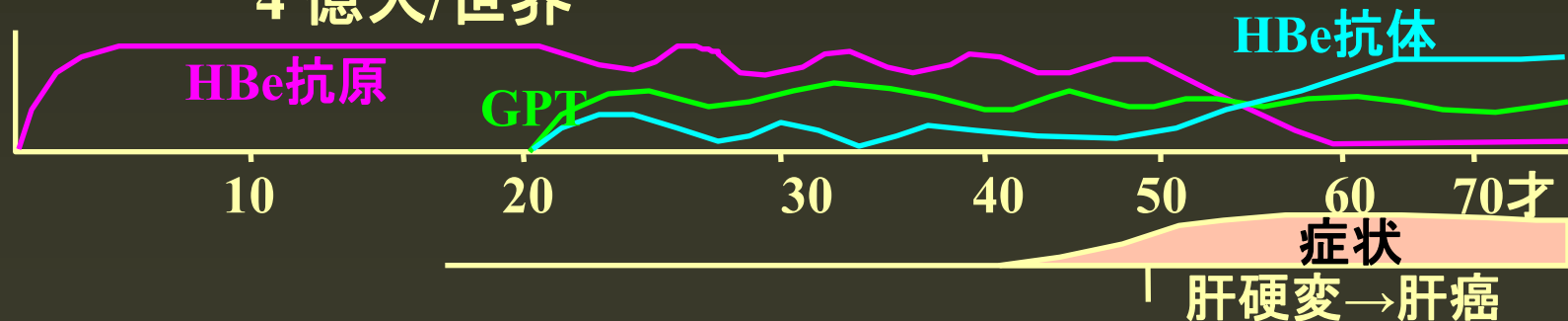
- 1% 劇症肝炎 (50-80%死亡) (ワクチン)
- 99% 完全治癒 (自然治癒)
再活性化し易い
感染させない
全員にワクチン！

初感染

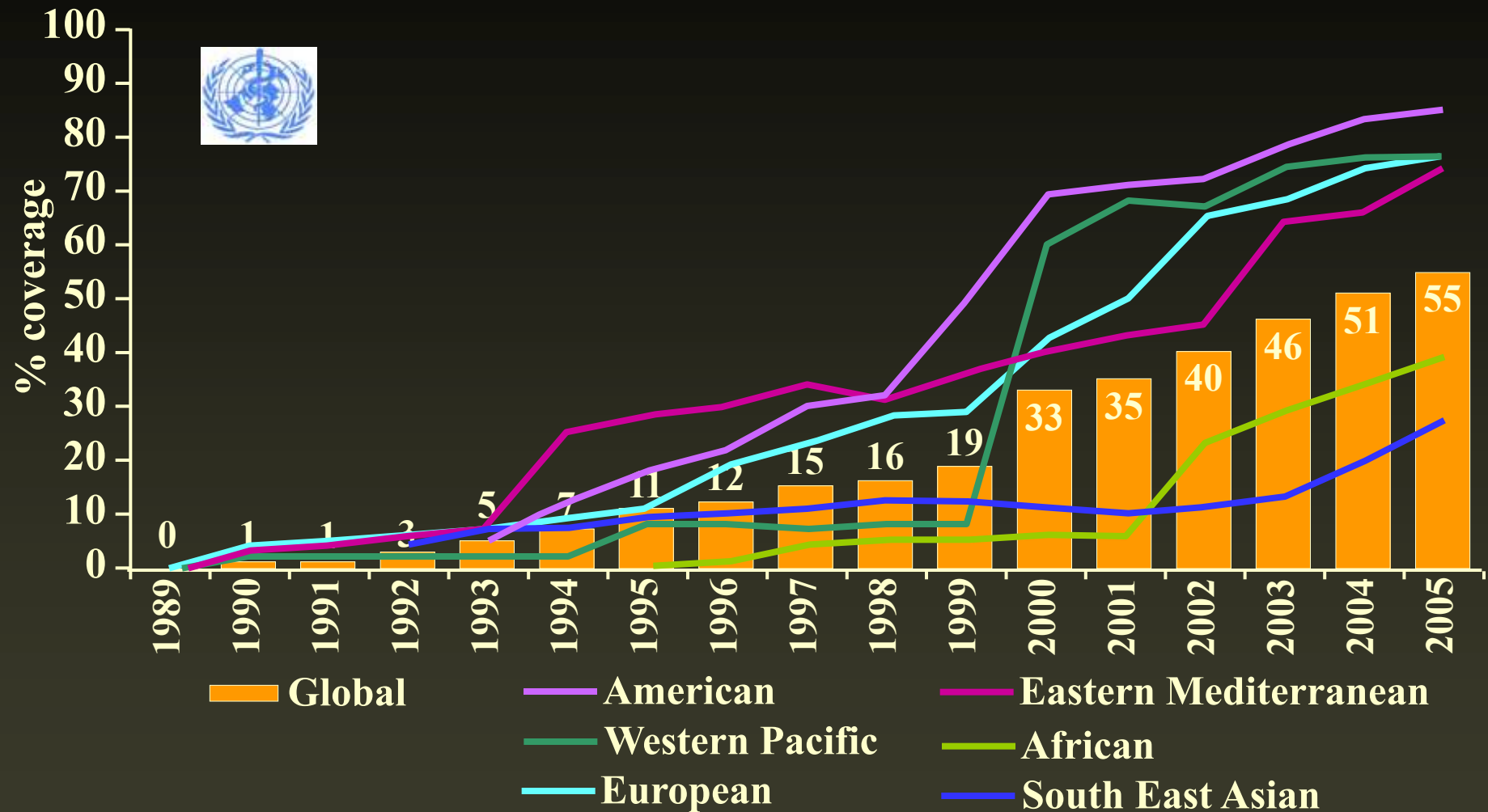


乳幼児

- 持続感染者 → 80% 無症候性持続感染者
- 200万人/日本
4億人/世界
- 20% 肝硬変、肝細胞癌

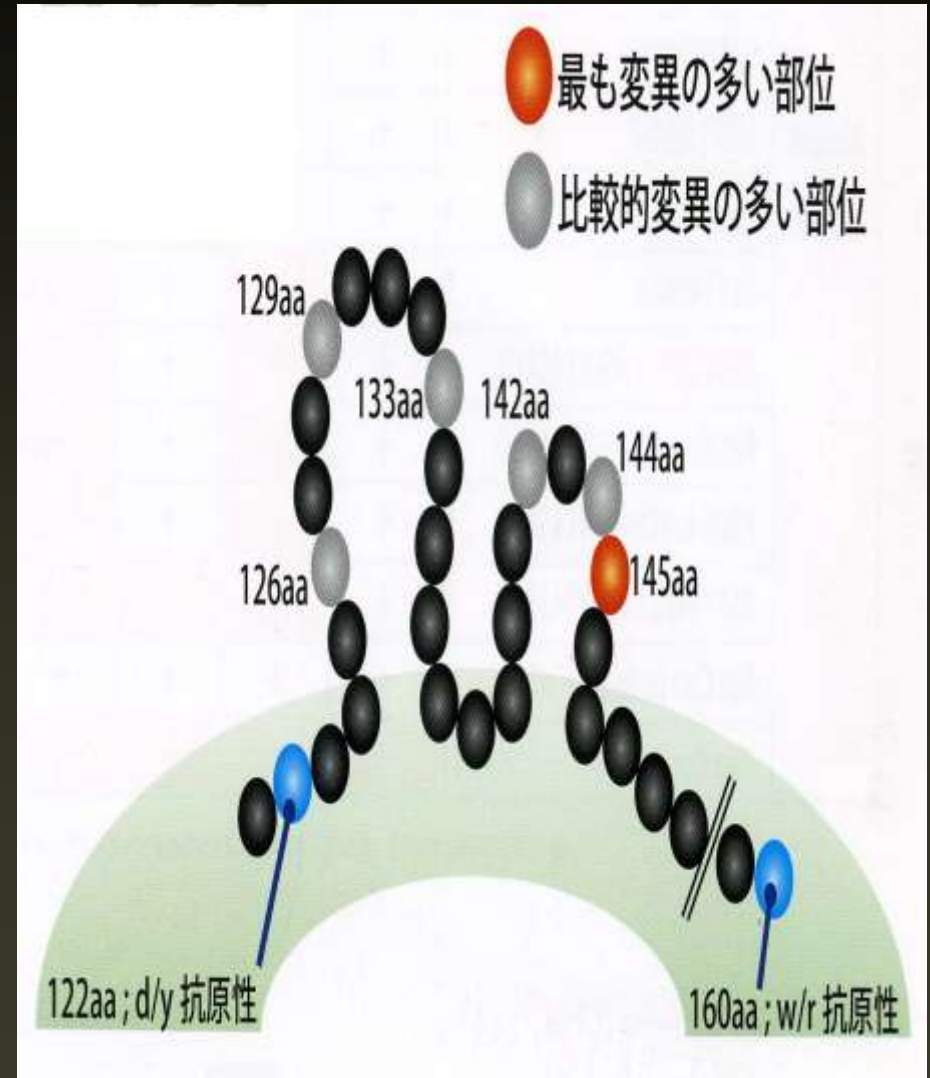
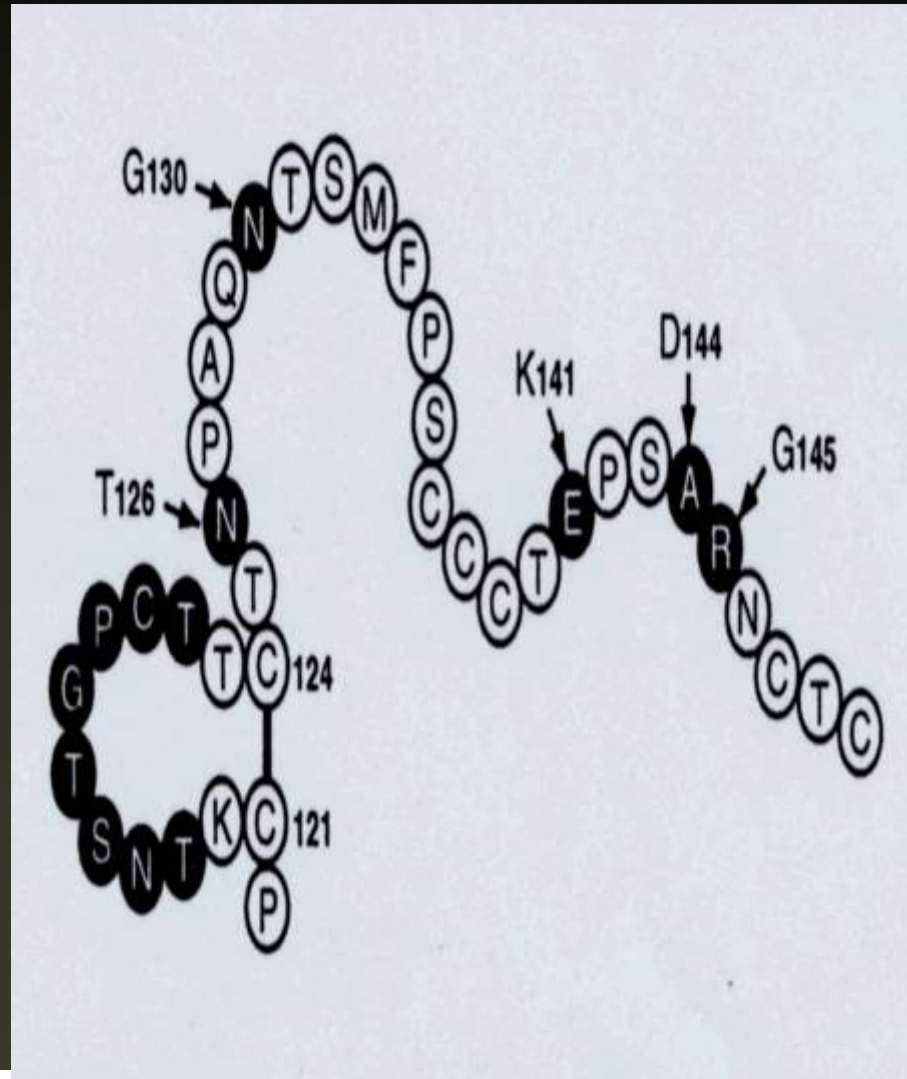


世界でHBワクチンを受けた新生児の年次推移



Source: WHO/UNICEF coverage estimates 1980-2005, August 2006

HBVワクチンに使用する部位は変異する



各国のHBVワクチンエスケープムータントの頻度

国 名	HBs抗原陽性	エスケープムータント*
シンガポール	41/345 (11.9%)	16/41 (39%)
台湾 1984 (予防前)	115/1200 (9.6%)	8/103 (8%)
1989	52/1134 (4.6%)	10/50 (20%)
1994	20/1515 (1.3%)	9/32 (28%)
イギリス	20/321 (6.2%)	2/17 (12%)
アメリカ	94/1092 (8.6%)	22/94 (23%)
中国	42/340 (12.4%)	4/24 (17%)
日本	2/29 (6.9%)	1/2 (50%)
太平洋諸国	19/784 (2.4%)	0/15 (0%)

*ワクチン、HBIG投与による

(出典 かたつむり)

患者 69歳、男性

主訴 全身倦怠感

現病歴 外科開業医、HBVワクチン接種歴？

2004年12月 ALT正常、HBs抗原陰性、HBs抗体陽性

2006年2月7日 AST 70 IU/L、ALT 96 IU/L

2006年2月24日 AST/ALT=81/194

HBsAg(+), HBeAg(+), HBsAb(+160)

2006年3月20日 肝生検 A1F0

2006年4月10日 ラミブジン100mg投与開始

生活歴 喫煙：数本/日×30年、飲酒：ビール350ml×40年、

既往歴 輸血歴(-)、手術歴(-)、最近の針刺し事故や性行為はない。

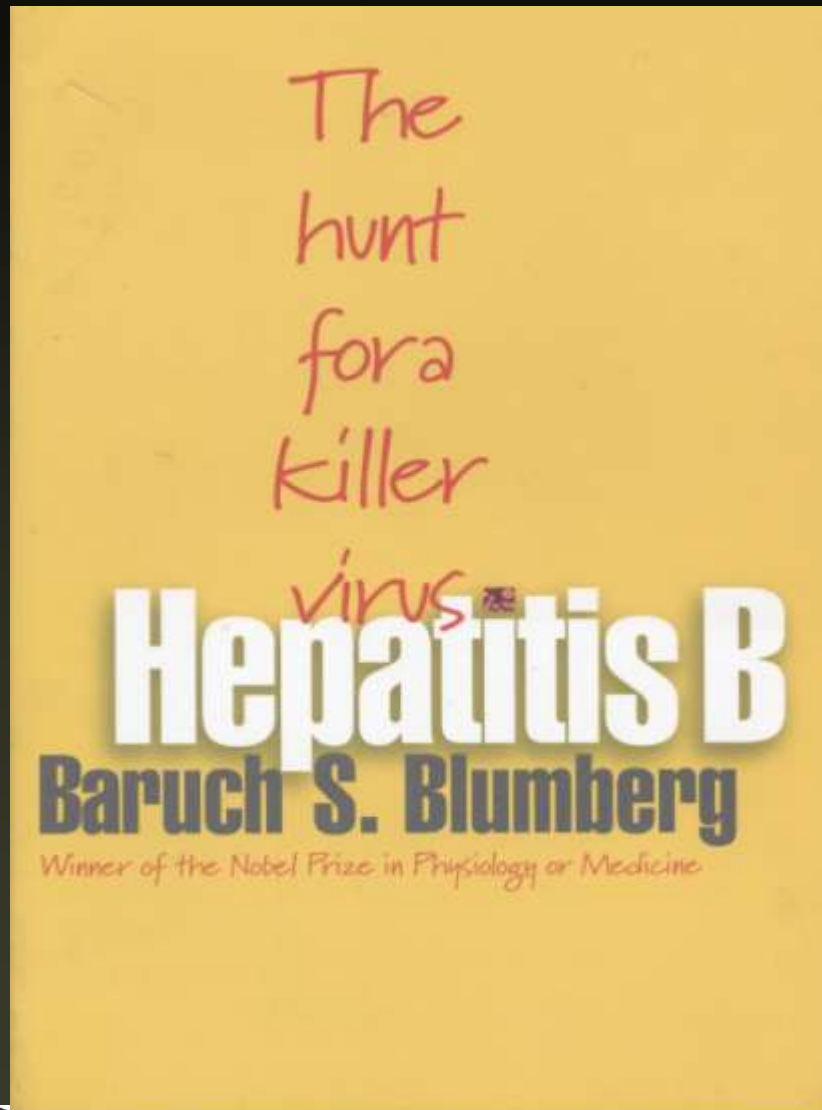
家族歴 肝疾患なし

typeC-1,2.aa	1	STTFHQALLDPKVRGLYLPAGGSSSGTENPVPTTASPISSEIFSRGTGDPAPNMESTTSGFLGPLLVLOAGFFLLTRILTIQRLDSWWTSLNFLGEAPKCPGQNSQSPTSNNHSPTSCPPIC	120
hamda0407,1-2.aa	1	-----F-----V-----S-----G..A...P-----	107
hamada0425,1-2.aa	1	-----S-----G..A...P-----	69
		*****.*****.***.*****	
typeC-1,2.aa	121	PGYRWMCLRRFIIFLFILLCLIFLWVLLDYQGMLPVCPLLPGTSTTSTGPKCTCTIPAQGTSMFPSCCCTKPSDGNCTCIPIPSSWAFARFLWEWASVRFSLVFPVQWFAGLSPT	240
hamda0407,1-2.aa	108	L....R.....L.....R.....F...P.....	227
hamada0425,1-2.aa	70	L....R.....L.....R.....F...P.....	189
		*****.*****.*****.*****.*****.*****.*****.*****.*****.*****	
typeC-1,2.aa	241	VWLSVIWMMWYGPSRYNIVSPFLXLLPIFFCLWVYITLIKPNVGATPLTSDMLAVGVLYHRNLSKNSSNVFGNCLIDLLIGKYVNEL	330
hamda0407,1-2.aa	228	L...L...P.....E.....Y-----	305
hamada0425,1-2.aa	190	L...L...P.....E.....Y-----	267
		*****.***.*****.*****.*****.*****.*****	

2006年4月7日, 4月25日 両者145Rの典型的なEscape mutant
(新日鉄病院 梶原先生)



Changing Concept of HBV



疫学

20億人が感染
4億人の持続感染者
年間50-70万人の死亡者
世界の死亡原因の5番目

ウイルス学

部分二重鎖DNAウイルス
約3,200
逆転写酵素
4 ORFs (S, C, P and X)
速いmutation rate 10^{-5} /site/year

臨床

急性・劇症肝炎・慢性感染
急性・慢性・肝硬変・肝がん

HIV用薬剤 → 治療可能

HBV遺伝子型 → 異なる臨床像

劇症化

再活性化 (Reactivation) → 劇症化

本邦のHBVの劇症化は欧米と違う？

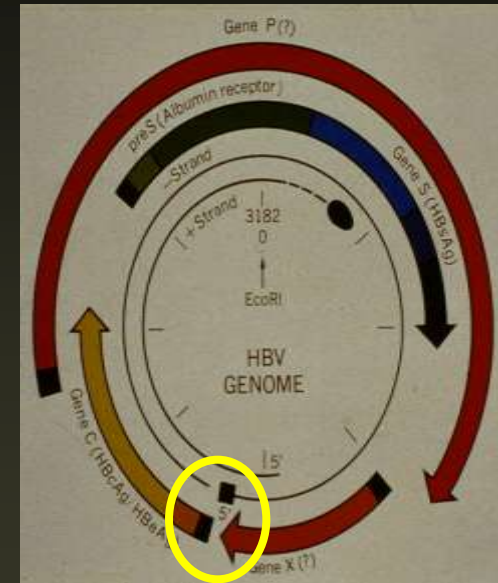
本邦：劇症肝炎はCore Promoter, Precore変異と関係あり

Omata et al: N Engl J Med 324, 1991

Sato S et al: Ann Intern Med 122, 1995

Imamura et al: Gut 52, 2003

?



欧米：劇症肝炎はCore Promoter, Precore変異と関係なし

Laskus T et al: Gastroenterology 105, 1993

Feray C et al: J Hepatol 18, 1993

Liang TJ et al: J Clin Invest 93, 1994

急性B型肝炎、劇症肝炎患者の比較

Genotype	AH (n=261)	FH (n=40)	P value
Aa	9 (3%)	1 (2.5%)	NS
Ae	33 (13%)	0 (0%)	< .05
Ba	21 (8%)	1 (2.5%)	NS
Bj	10 (4%)	12 (30%)	< .0001
Cs	10 (4%)	1 (2.5%)	NS
Ce	170 (65%)	22 (55%)	NS
D	3 (1%)	2 (5%)	NS
G	5 (2%)	1 (2.5%)	NS

アジア型 (B & C) は劇症化し易い

(Ozasa, Mizokami et al, Hepatology 2006)

急性B型肝炎、劇症肝炎患者の比較

Mutation	AH (n=234)	FH (n=30)	P value
1753 and/or 1754	29 (12%)	10 (33%)	.0053
1762 and 1764 (CP)	38 (16%)	15 (50%)	< .0001
1896 (PC)	23 (10%)	14 (47%)	< .0001
1899	11 (5%)	5 (17%)	.0240

劇症肝炎ではCP・PC変異が多い

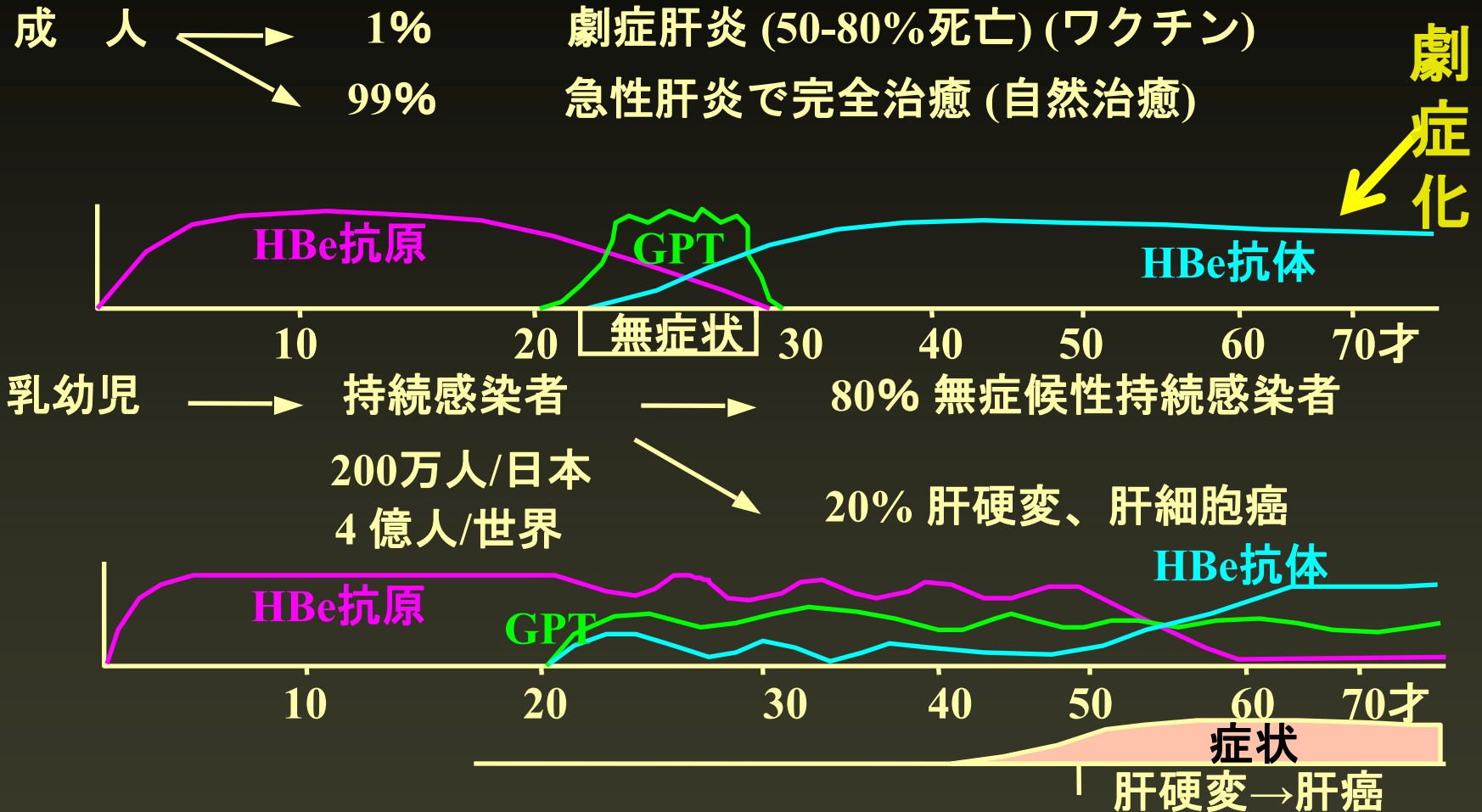
⇒ 劇症肝炎はHBeAg陰性がほとんど

⇒ HBV/Bjでプレコア変異には要注意, ワクチン

(Ozasa, Mizokami et al, Hepatology 2006)

ASC HBe抗体陽性者が劇症化しやすい

初感染

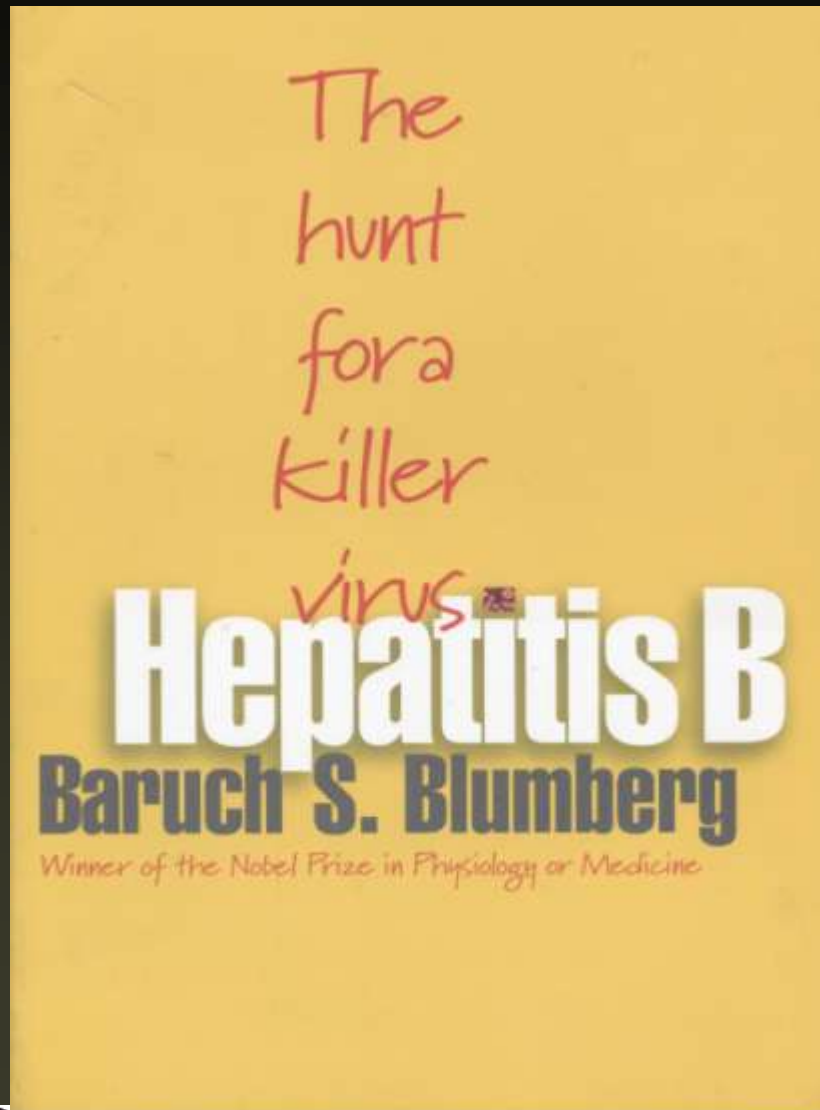


→ もう来なくて良いと言った人達が劇症化する

HBVアジア型 (B, C)は劇症化し易い

地 域	アジア	欧 米	アフリカ
感染対象	新生児	成人	小児
感染様式	垂直	水平	水平
慢性化	~30%	~10%	80%
劇症化	↑	↓	?
IFN反応性	< 5%	20%	?
肝がん	多い	少ない	多い
人種差(免疫)	黄色人	白人	黒人
Genotype	B, C(東)	A, D	A(東, 南)
	A, D(南)	F (南)	E(西), D(北)

Changing Concept of HBV



疫学

20億人が感染
4億人の持続感染者
年間50-70万人の死亡者
世界の死亡原因の5番目

ウイルス学

部分二重鎖DNAウイルス
約3,200
逆転写酵素
4 ORFs (S, C, P and X)
速いmutation rate 10^{-5} /site/year

臨床

急性・劇症肝炎・慢性感染
急性・慢性・肝硬変・肝がん

HIV用薬剤 → 治療可能

HBV遺伝子型 → 異なる臨床像
劇症化

再活性化 (Reactivation) → 劇症化

最高裁判所HP裁判例集より

悪性リンパ腫の化学療法を行うにあたって、 患者に対する説明義務違反が認められた事案 争点

B型肝炎ウイルスに感染していることが判明した患者に化学療法を行う場合に、被告担当医は、患者らに対し、肝炎が劇症化する危険性があること等について十分な説明をすべきであったか？

H15.4.25. 大阪地方裁判所 平成13年 損害賠償請求

平成5年(1993)にHBV無症候性キャリアが悪性リンパ腫に対する化学療法後劇症肝炎で死亡。日本において、HBs抗原陰性の悪性リンパ腫患者が化学療法後にHBVによる劇症肝炎
報告がなされたのは平成12年以降である

平成12年＝2000年

5,000万円の賠償命令

HBV DNA(+) **HBV DNA(-)**

Active hepatitis **Healthy carrier**

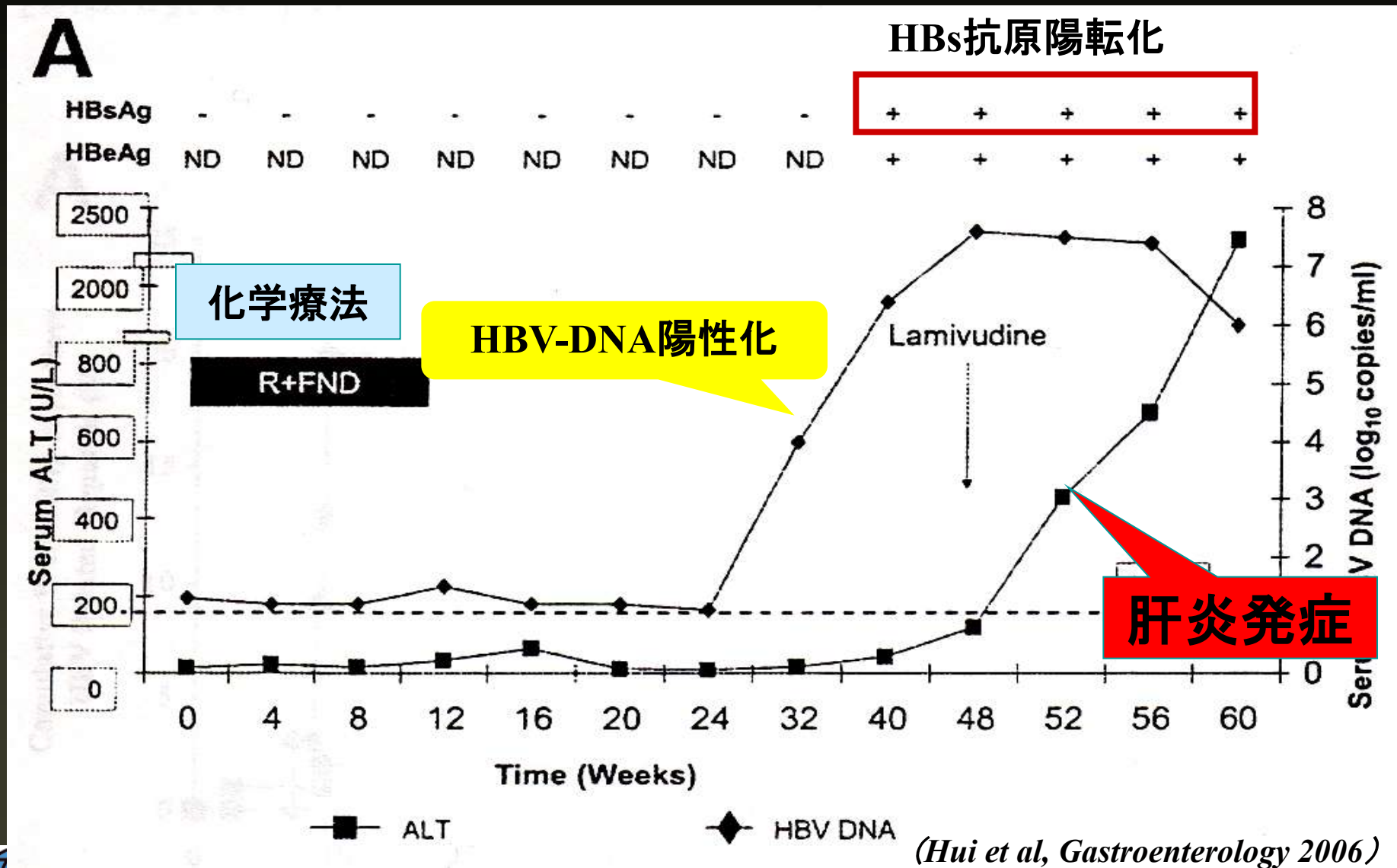
ALT **Anti-HBe**

HBeAg **1981**



MM

HBsAg陰性例から化学療法でHBsAg陽性劇症肝炎へ



抗ウイルス剤を予防投与せずにRituximab投与でHBsAg陰性からHBsAg陽性になった症例は死亡率が高い

Study	Age (years)	Sex	Disease	Anticancer Therapy	Other Pretreatment HBV Markers	Time of HBV Reactivation in Relation to Anticancer Therapy	Peak ALT (U/L)	Treatment of HBV Reactivation	Outcome
Tsutsumi et al ¹³	80	M	DLC	R + O	Anti-HBs positive, anti-HBe positive	After approximately 3 cycles of R + O	101	Supportive	Resolved
Tsutsumi et al ¹³	55	M	DLC	R + C + Ara-C + VP16 + Dex	Anti-HBs positive, anti-HBe positive	After 2 cycles of R + C + Ara-C + VP16 + Dex	84	Supportive	Resolved
Dervite et al ¹⁴	73	M	FL	CHOP + IFN + Ara-C + R	Anti-HBs positive	6 months after stopping R	1,230	Supportive	Persistent HBsAg positive, anti-HBs negative
Westhoff et al ¹⁵	73	M	DLC	R	Anti-HBs positive (S mutant), anti-HBc positive	After 3 months of starting R	NR	Lamivudine	Died of hepatic failure
Sarrecchia et al ²⁶	53	M	CLL	R	Anti-HBs positive, anti-HBc positive	After 3 months of starting R	2,120	Lamivudine	Died of hepatic failure
Law et al ²⁷	67	M	NHL	R-CHOP	Anti-HBs weakly positive; anti-HBc positive	After 8 cycles of R-CHOP	2,240	Lamivudine	Died of hepatic failure
Nicola et al ²⁸	51	M	CLL	R	Anti-HBs negative, anti-HBc positive	After 3 months of starting R	NR	Lamivudine	Died of hepatic failure
Sera et al ²⁹	59	M	NHL	R + VP16 + P + Dex	Anti-HBs positive, anti-HBc positive	2 months after stopping R	359	Lamivudine	Died of hepatic failure
Ozgonenel et al ³⁰	21	M	DLC	R-CHOP	Not stated	After 3 cycles of R-CHOP	NR	Lamivudine	Died of hepatic failure
Yamagata et al ³¹	54	M	DLC	R-CHOP	Anti-HBc positive	After 7 cycles of R-CHOP	531	Lamivudine	Died of hepatic failure

劇症化しやすい →

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; M, male; DLC, diffuse large-cell lymphoma; R, rituximab; O, vincristine; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen; anti-HBe, antibody to hepatitis B e antigen; C, cyclophosphamide; Ara-C, cytarabine; VP16, etoposide; Dex, dexamethasone; FL, follicular lymphoma; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; IFN, interferon; anti-HBc, antibody to hepatitis B core antigen; NR, not reported; CLL, chronic lymphocytic leukemia; NHL, non-Hodgkin's lymphoma; R-CHOP, rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; P, prednisone.

悪性リンパ腫治療におけるHBV再活性化対策

Screening: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, HBV-DNA

HBsAg (+) (1.5%)

Anti-HBs (+) and/or Anti-HBc (+)
(23.2%)

Anti-HBc (-)
and
Anti-HBs (-)
(75.3%)

HBV-DNA, HBeAg, Anti-HBe

HBV-DNA

結果によらず

HBV-DNA(+)

HBV-DNA(-)

抗ウイルス薬予防投与
(化学療法前1週間から
終了後6ヶ月間)

HBV-DNA モニタリング
(治療中から治療終了後少なくとも1年間)
陽性となった時点で抗ウイルス薬開始

通常対応

?

→ *HBc抗体とRituximab?*

分子標的治療薬とHBV再活性化

医薬品	対	リツキシマブとHBV再活性化との関連報告	承認取得日
リツキシマブ	悪性リン	Dervite <i>et al</i> , N Engl J Med 2001 Hui <i>et al</i> , Gastroenterology 2006 Yeo <i>et al</i> , J Clin Oncol 2009	2001年6月
イマチニブ	白血病	Kusumoto <i>et al</i> , Int J Hematol 2009 等多数	2001年11月
インフリキシマブ	関節リウマチ クローン	イマチニブとHBV再活性化との関連報告 Ikeda <i>et al</i> , Leuk Lymphoma 2006 Kang <i>et al</i> , Int J Hematol 2009	2002年7月
エタネルセプト	関節リウマチ	可溶性TNF受容体とIgGのリ コンビナント融合タンパク	2005年3月
ボルテゾミブ	骨髄腫	ボルテゾミブとHBV再活性化との関連報告 和泉ら 日本血液学会総会 2009	2006年10月
アダリムマブ	関節リウマチ	抗ヒトTNF α モノクローナル抗体	2008年6月

抗TNF製剤 (インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)のHBV再活性化報告
Esteve *et al*, Gut 2004, Ostuni *et al*, Ann Rheum Dis 2003など

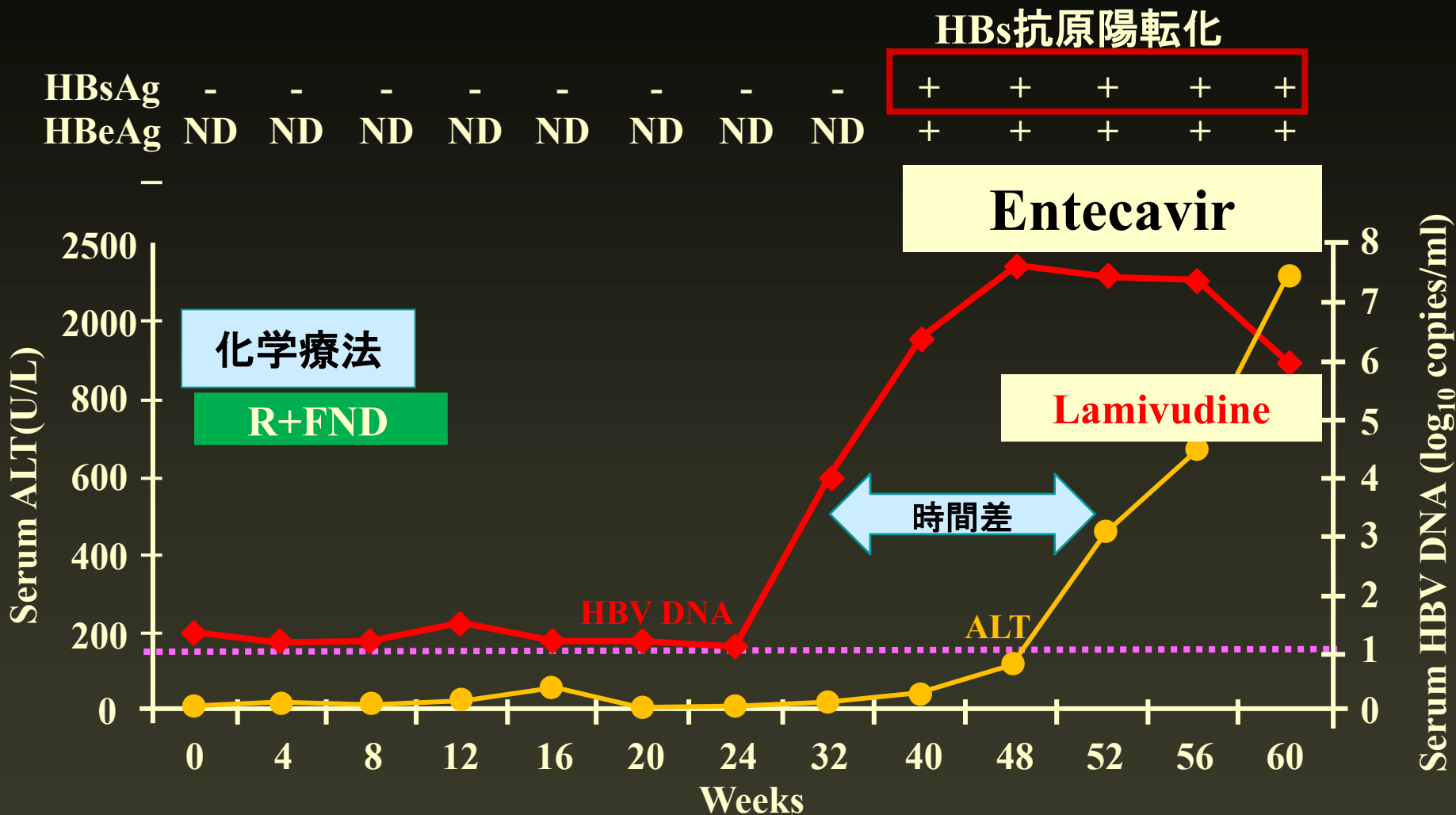
HBsAg, anti-HBc, anti-HBs陽性率の比較 (香港 vs 日本)

	Hong Kong	従来のハイリスク群	Japan (Nagoya)
HBs抗原 (+)	12% ¹⁾ (78/626)		1.5% ⁴⁾ (56/3874)
Anti-HBc (+)	76% ²⁾ (94/124)	62% ³⁾ (152/244)	20% (764/3874)
Anti-HBs (+)	65% ²⁾ (81/124)	58% ³⁾ 今回注目すべきハイリスク群	22%
Anti-HBc (+) and/or Anti-HBs (+)	79% ²⁾ (98/124)	71% ³⁾ (173/244)	23.2% (899/3874)

1) Yeo et al, J Med Virol 2000, 2) Hui J et al, Hepatol 2005, 3) Hui CK, et al, Gastroenterology 2006,

4) Nagoya City University Hospital (輸血前検査 3,874 検体/2005-2006)

HBsAg陰性から化学療法でHBsAg陽性劇症肝炎へ



輸血や院内感染では無い

(Hui et al, Gastroenterology 2006)

MM

Ritsuximabによる再活性化はどれ位か？

HBV再活性化研究開始から40か月(3年4か月)

2011年8月10日 症例登録終了
登録症例数275例

2011年12月19日 HBV再活性化
275例中21例 (7.6%)
全例肝炎発症予防

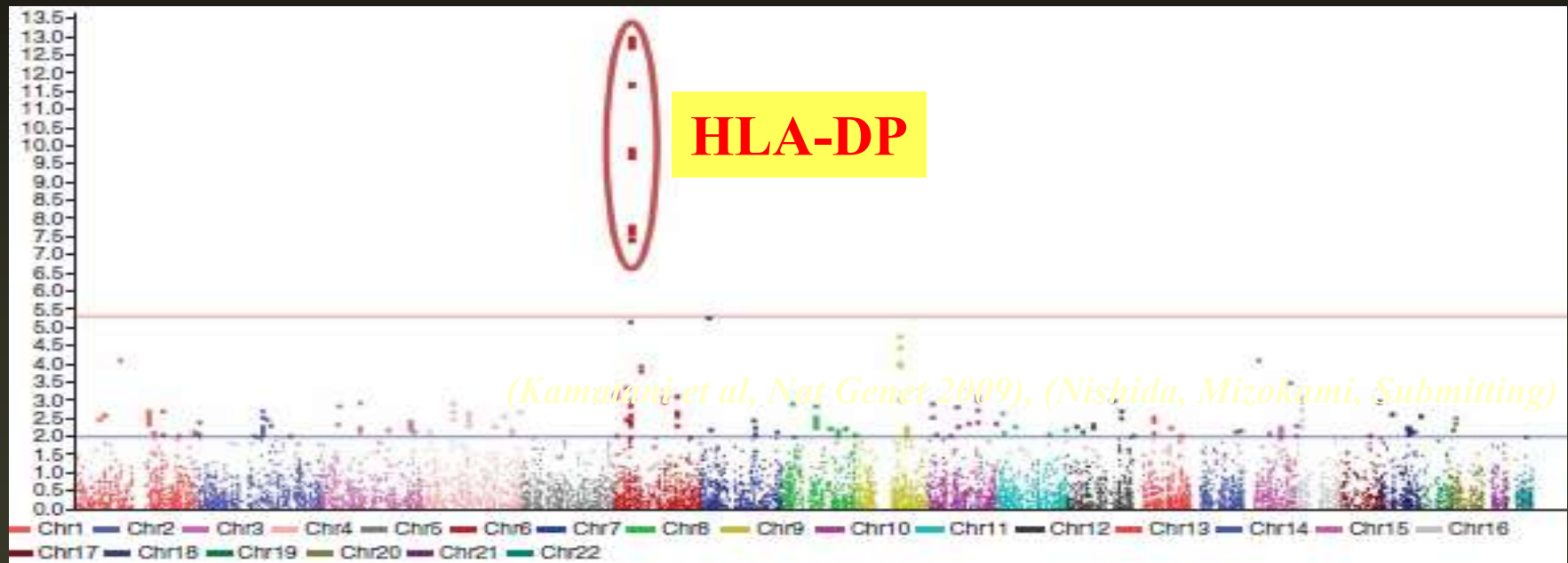
どうやって見分けるか？

再活性化の要因を探すにはどうするか？

宿主要因

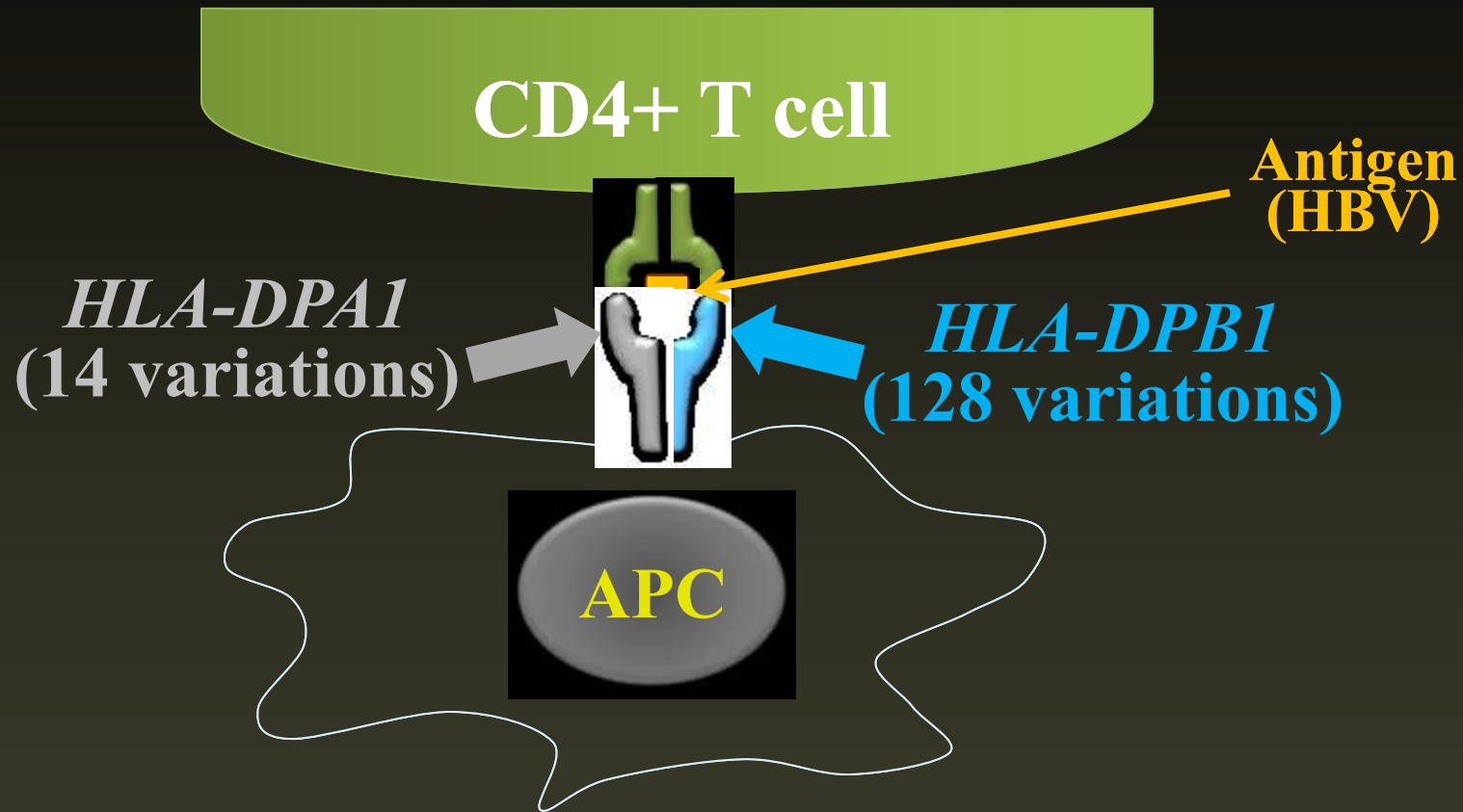
GWAS⇒ SNPs⇒ 2nd, 3rd Generation Sequencer

⇒ 問題点は最低数百のCase-control症例が必要



ウイルス要因 (HBV要因)

Possible Association between HLA-DP Genes and Chronic Hepatitis B



Almost all of **HLA-DP variants** are clustered on exon2 which corresponds to **antigen binding domain**

(Courtesy of Matsuda & Tokunaga, University of Tokyo)

今回の溝上班の最終目標は治療前診断

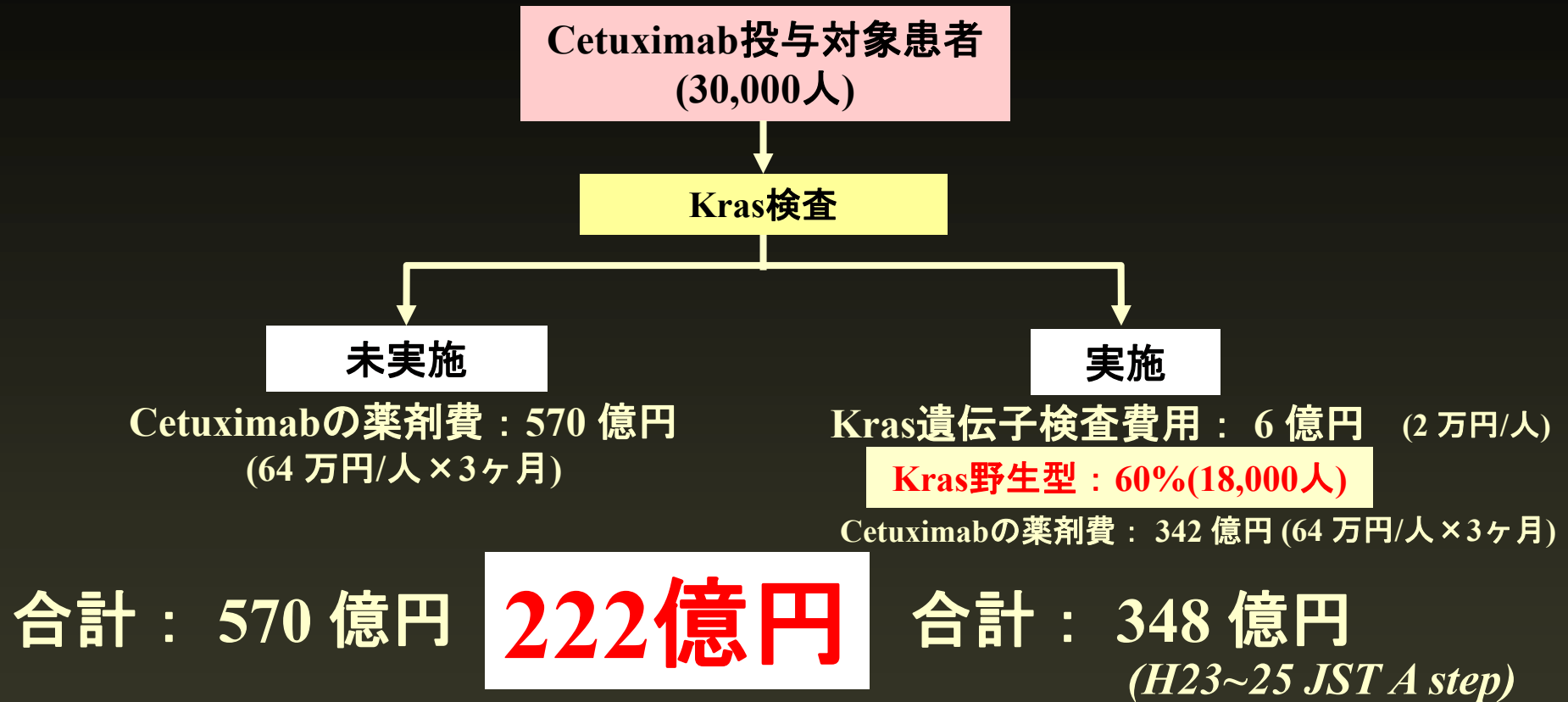
宿主要因

- ➡ GWASを中心に (西田Dr.)
- ➡ HLA-DPを中心に (宮寺Dr.)
- ➡ n' Gene. Sequencer (杉山Dr.)

ウイルス要因

- ➡ 超高感度検出系を中心に (杉山Dr.)
- ➡ **治療前診断**

Kras遺伝子検査コンパニオン診断薬導入の経済効果



R-CHOP療法では年間約30億円⇒2億円

全分子標的治療薬剤費年間約4~5,000億円

今までのHBVの常識は今やRED CARD

