

平成23年度  
肝疾患診療連携拠点病院  
相談員向け研修会  
2012.3.17.

# B型肝炎に関する最新の話題

虎の門病院 肝疾患相談センター

鈴木 義之

# Contents

- B型慢性肝疾患における問題点
- 治療の現状
- drug freeにむけての治療とは
  - (1) HBs抗原を消失させるためのアプローチ
  - (2) 核酸アナログ中止を目指したSequential療法
- De novo型肝炎とその対策

# 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？

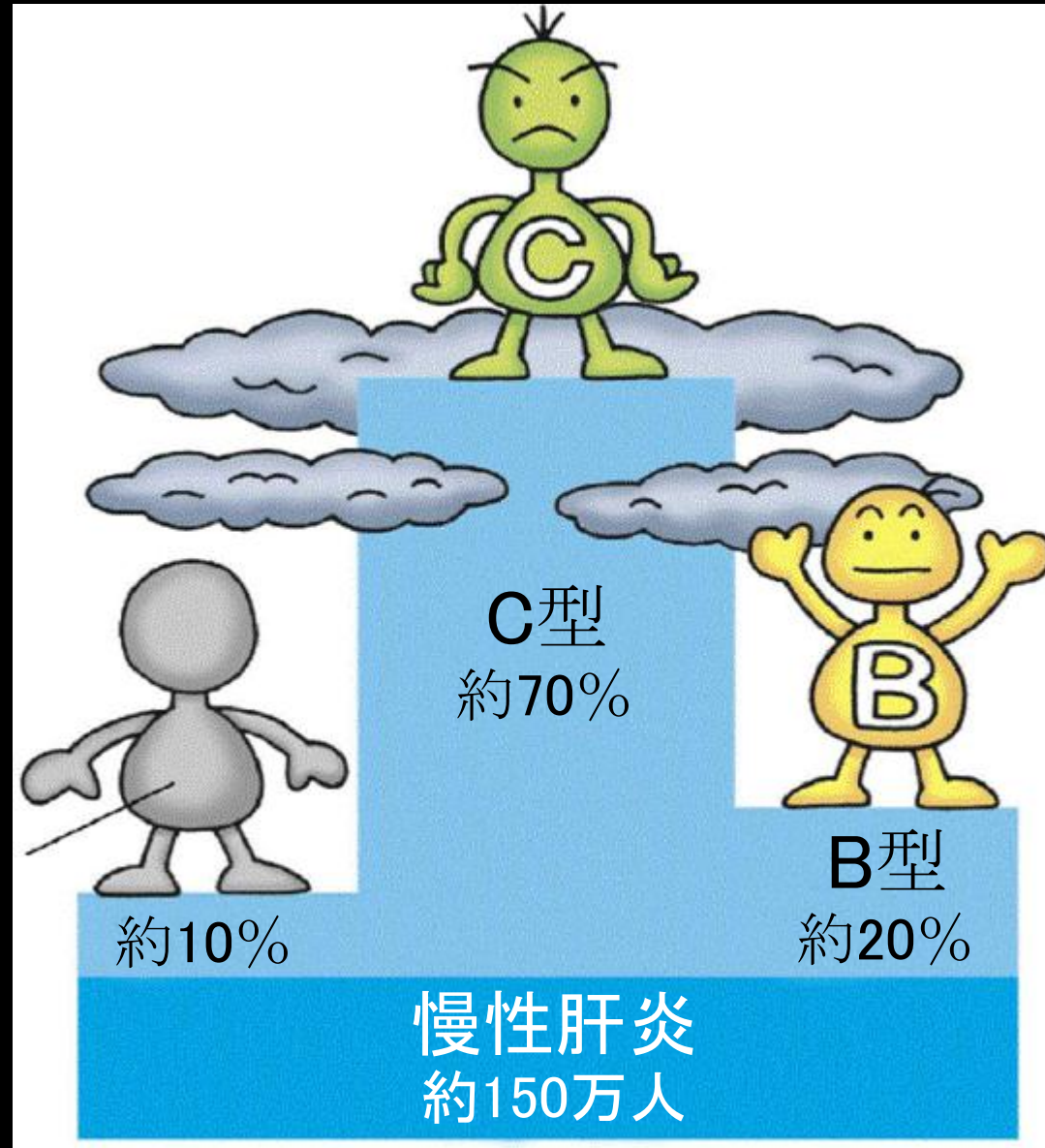
B型肝炎治療の最終目標は？

# 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

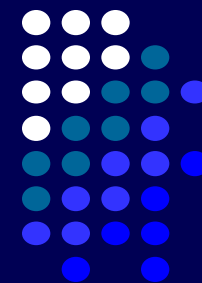
# わが国における慢性肝炎患者数



非B非C型、  
自己免疫性肝炎  
ほか

# 肝炎ウイルス検診

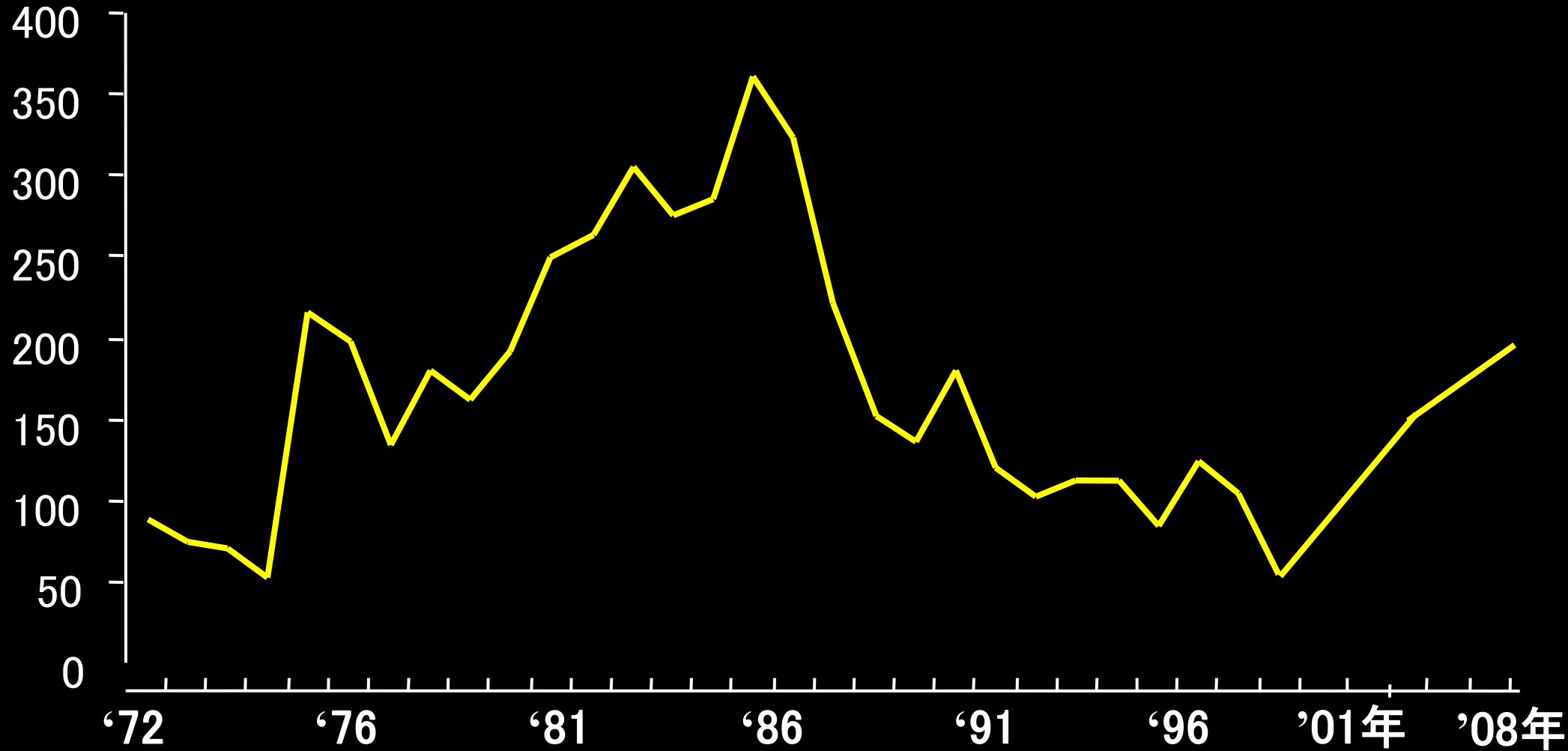
## 平成14年度～平成18年度



		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)



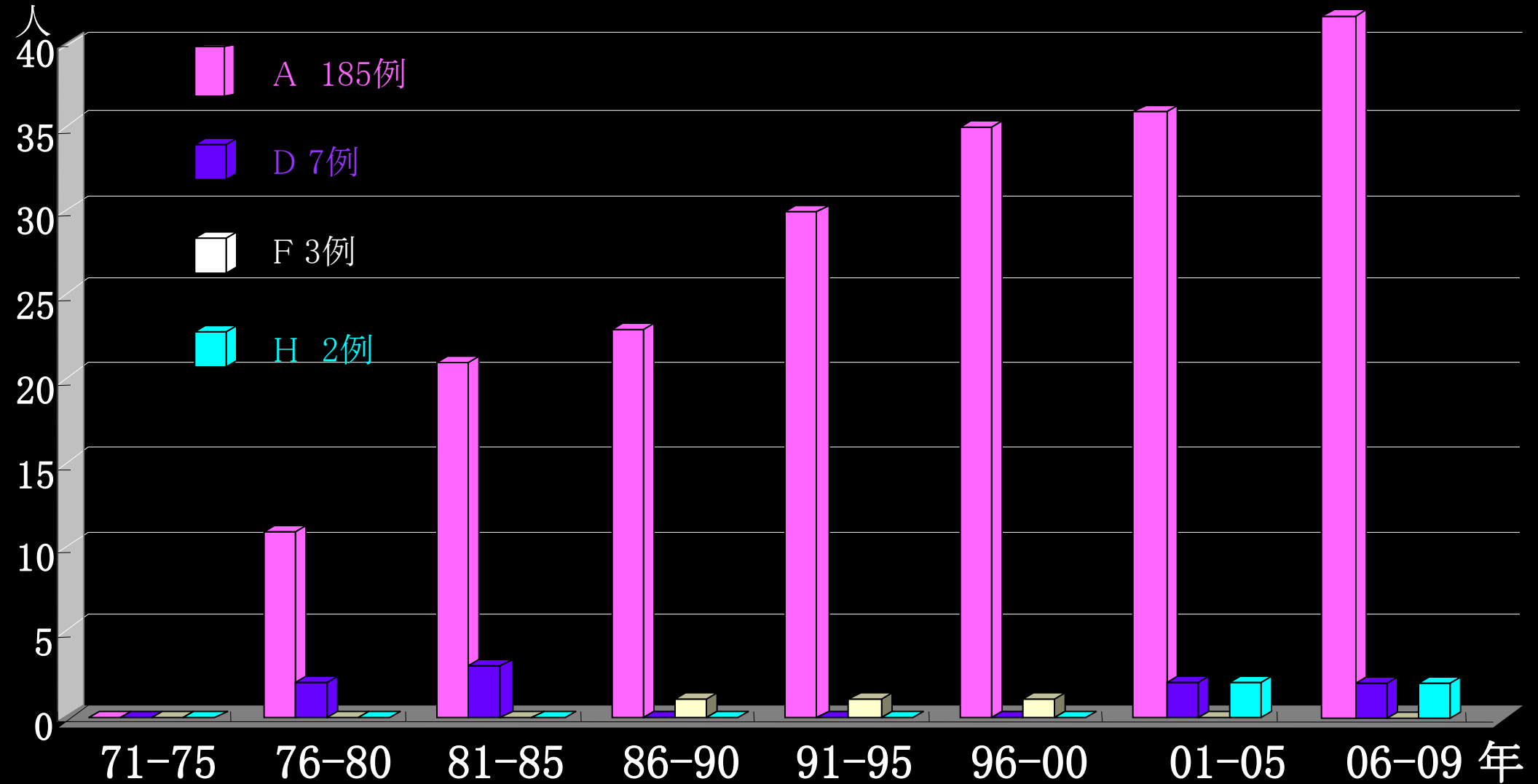
新規のB型肝炎患者は2000年以降再び増加し始めた。

# HBV genotype別にみた性差別の頻度

HBV genotype		A	B	C	
<b>男性</b>					
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%)
<b>女性</b>					
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/ $\mu$ l
RBC	487万/ $\mu$ l
Hb	15.1g/dl
Hct	43.9%
Plt	$19.2 \times 10^4$ / $\mu$ l

## Coagulation tests

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

## Tumor marker

AFP	2 $\mu$ g/l
-----	-------------

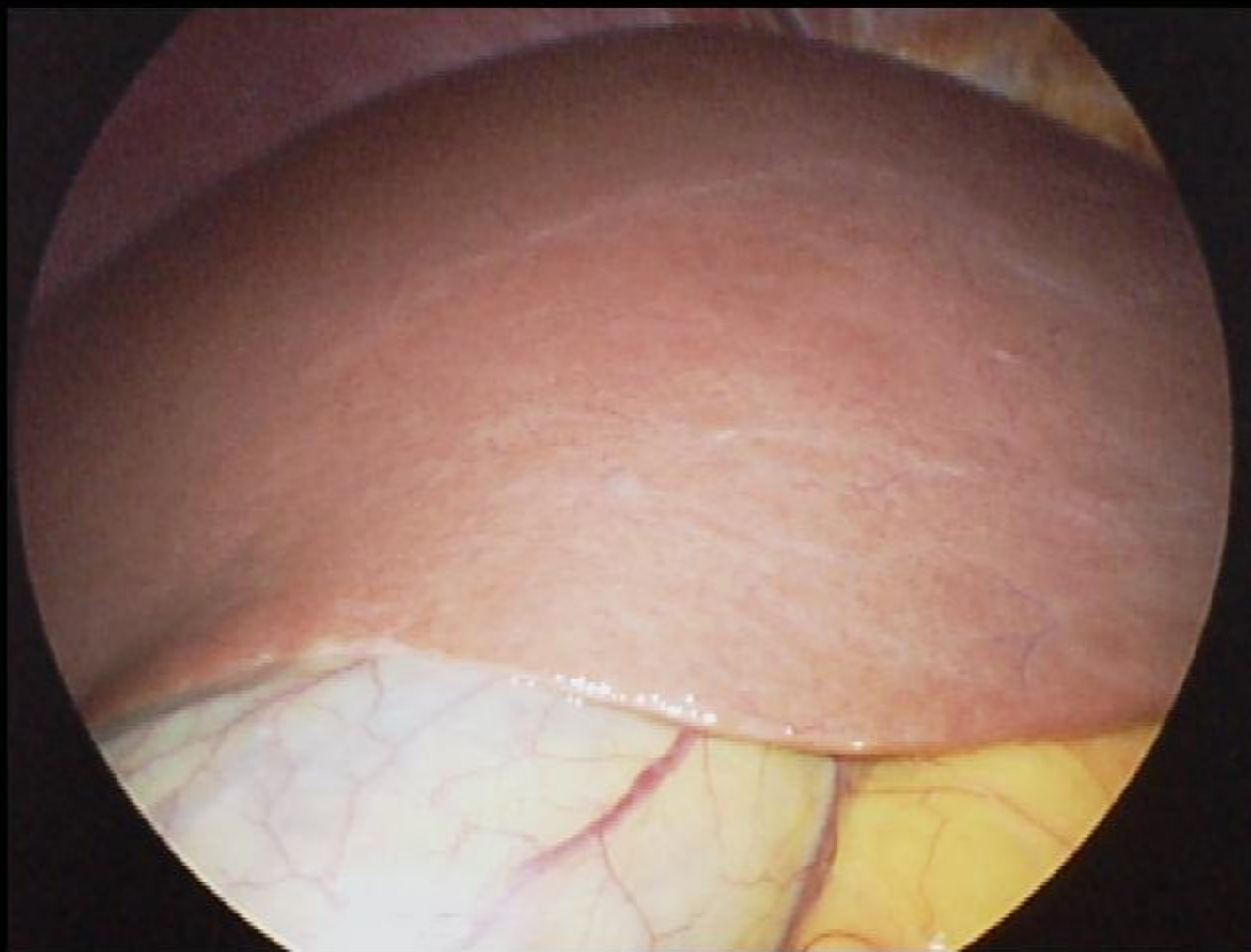
## Biochemistry

TP	7.0g/dl
Alb	3.8g/dl
%ALB	67.4%
% $\alpha$ 1	2.3%
% $\alpha$ 2	6.5%
% $\beta$	8.7%
% $\gamma$	15.1%
T-Bil	0.6mg/dl
AST	251IU/l
ALT	54IU/l
$\gamma$ -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



診斷  
平滑肝

# 症例： 48歳男性

## Blood cell count

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

## Coagulation tests

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

## Tumor marker

AFP	19 $\mu$ g/l
-----	--------------

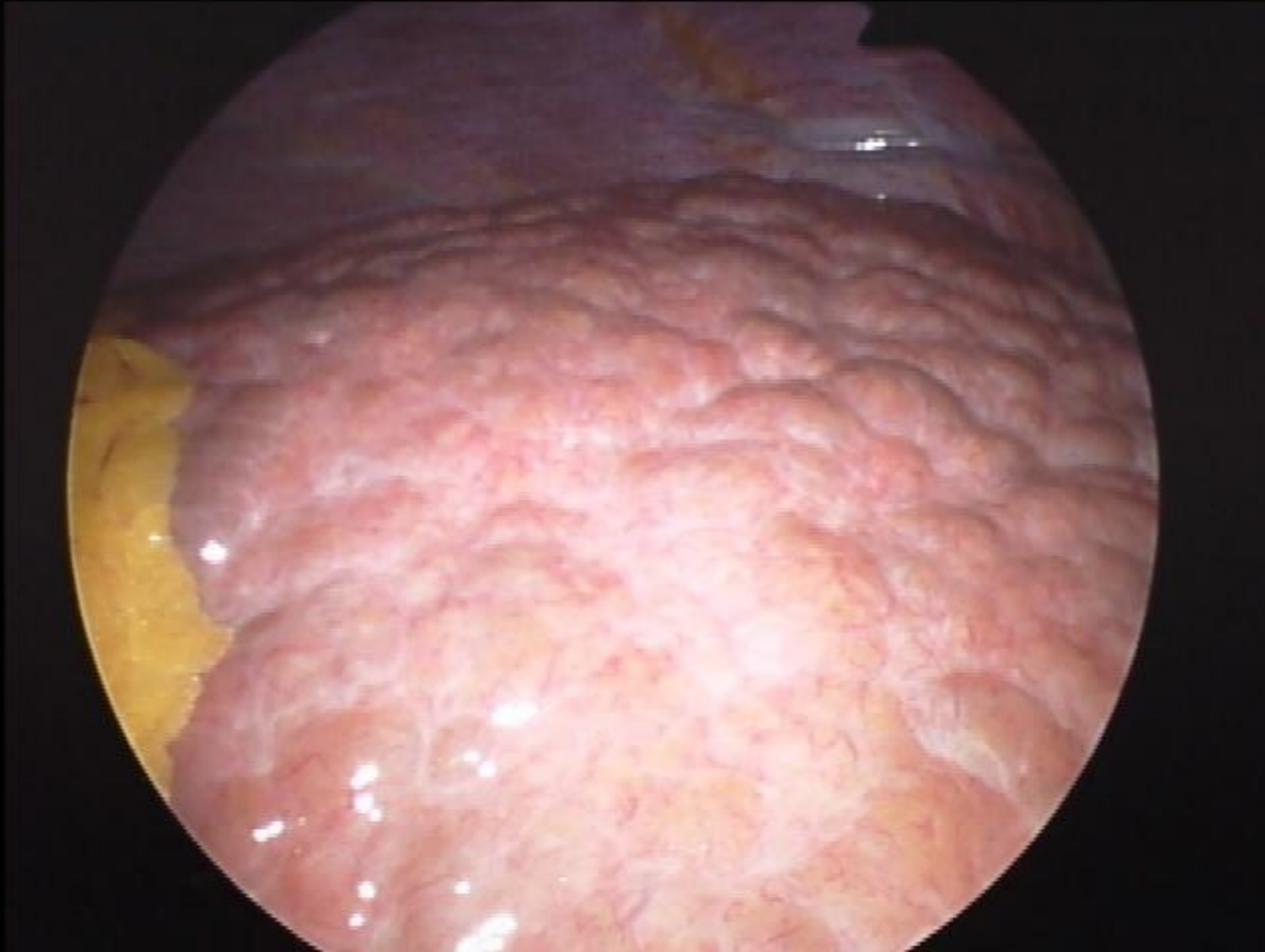
## Biochemistry

TP	7.7g/dl
Alb	4.1g/dl
%ALB	61.1%
% $\alpha$ 1	2.6%
% $\alpha$ 2	7.0%
% $\beta$	6.6%
% $\gamma$	22.7%
T-Bil	0.6mg/dl
D-Bil	0.5mg/dl
AST	66IU/l
ALT	84IU/l
$\gamma$ -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



診斷  
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。

# B型慢性肝疾患に対する治療の現状

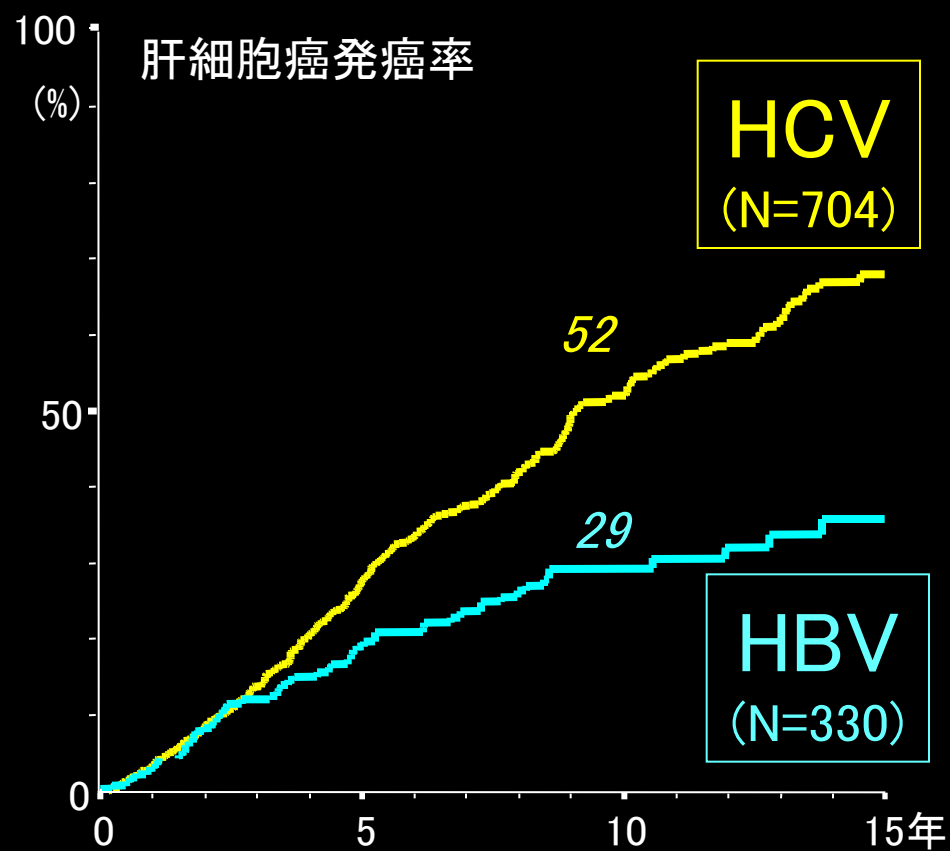
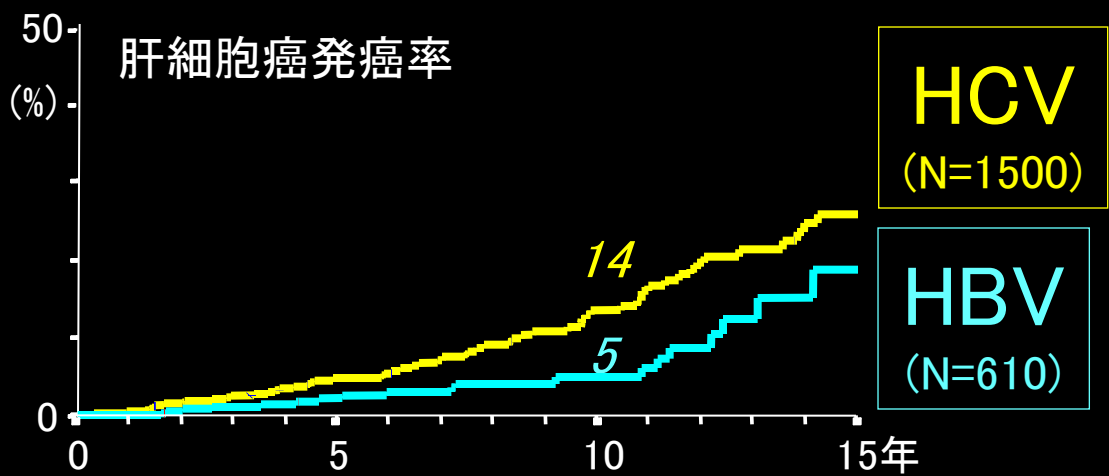


# HBV と HCV での肝癌発癌率の比較

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

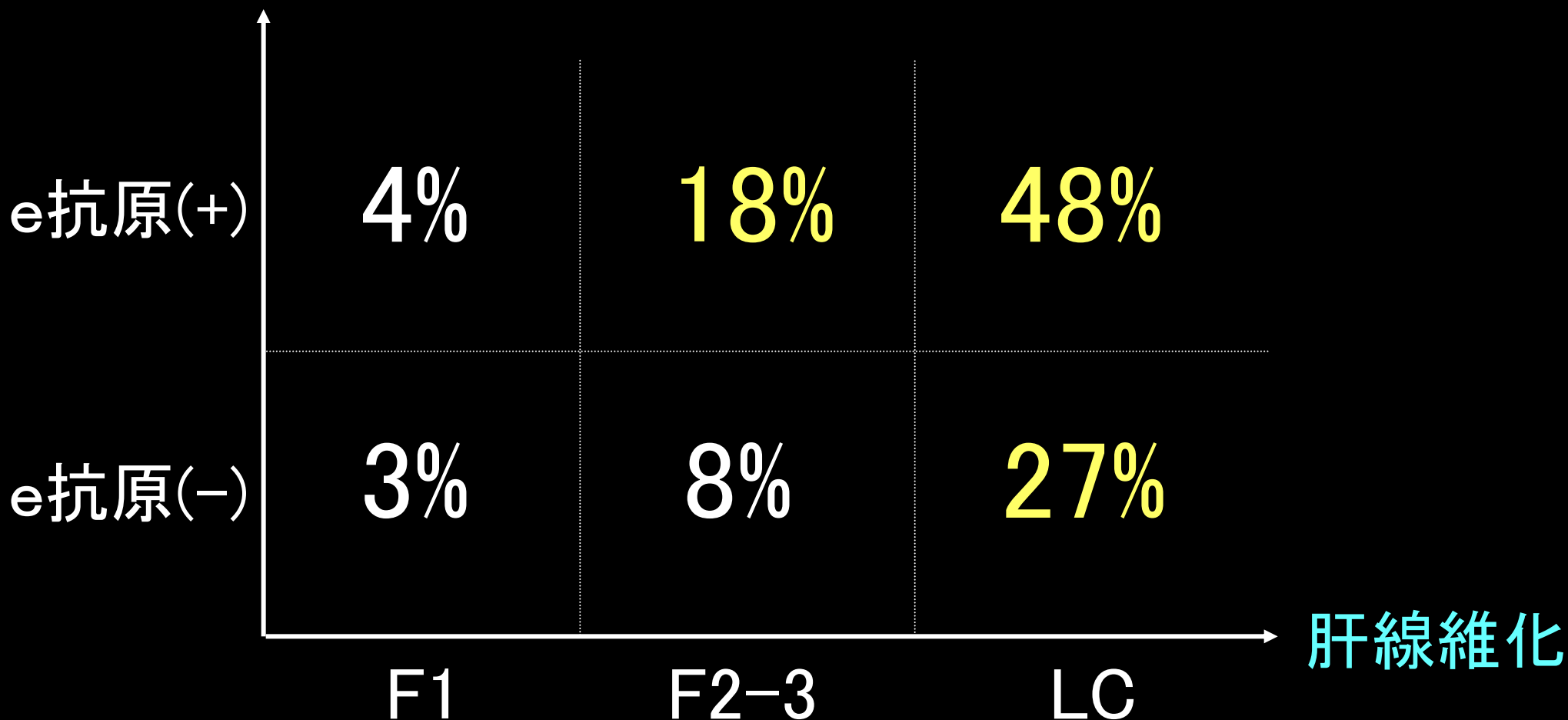
C型肝炎硬変 6500～7900人

# B型慢性肝疾患からの累積10年発癌率

観察開始時の

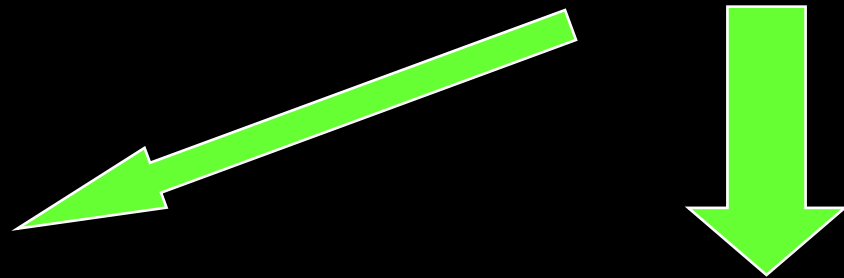
e抗原/HBV-DNA

無治療のB型慢性肝炎 297例  
無治療のB型肝硬変 245例

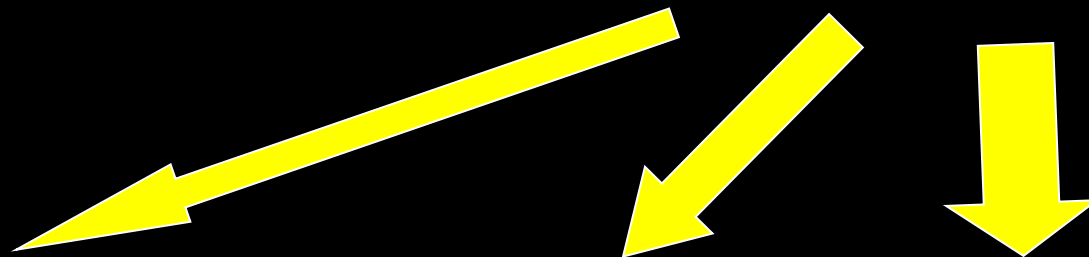


# B型肝炎治療の考え方

免疫賦活療法か？ 抗ウイルス療法か？

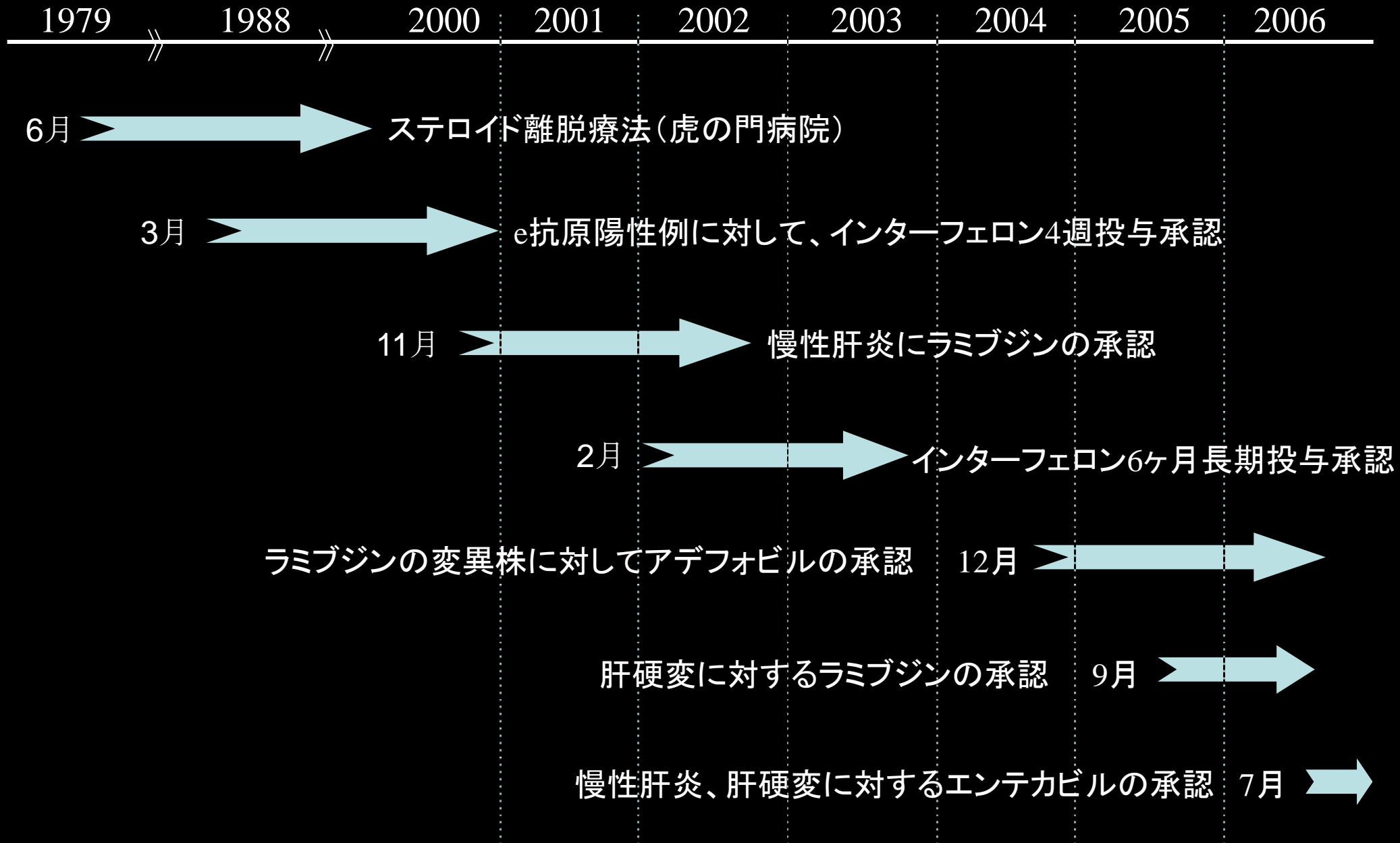


インターフェロンか？ 核酸アナログか？



(Lamivudine、 Adefovir、 Entecavir)

# B型慢性肝炎治療法の推移



# 虎の門病院でのB型肝炎に対する治療法の実際

(急性肝炎・重複例を含む)

## 抗ウイルス剤療法

• インターフェロン 1268例

• Lamivudine

• Lamivudine 単独 1189例

• Adefovir dipivoxil

• Lamivudine耐性株 (Adefovir 併用) 451例

• Adefovir 単独(治験) 22例

• Entecavir

• Entecavir (Naïve) 585例

• Entecavir (Switched) 281例

• Entecavir 31例

(過去にLamivudine投与あり)

## 免疫賦活剤療法

• ステロイド離脱療法 253例

# インターフェロン治療

# Genotype別にみたインターフェロン治療の長期成績

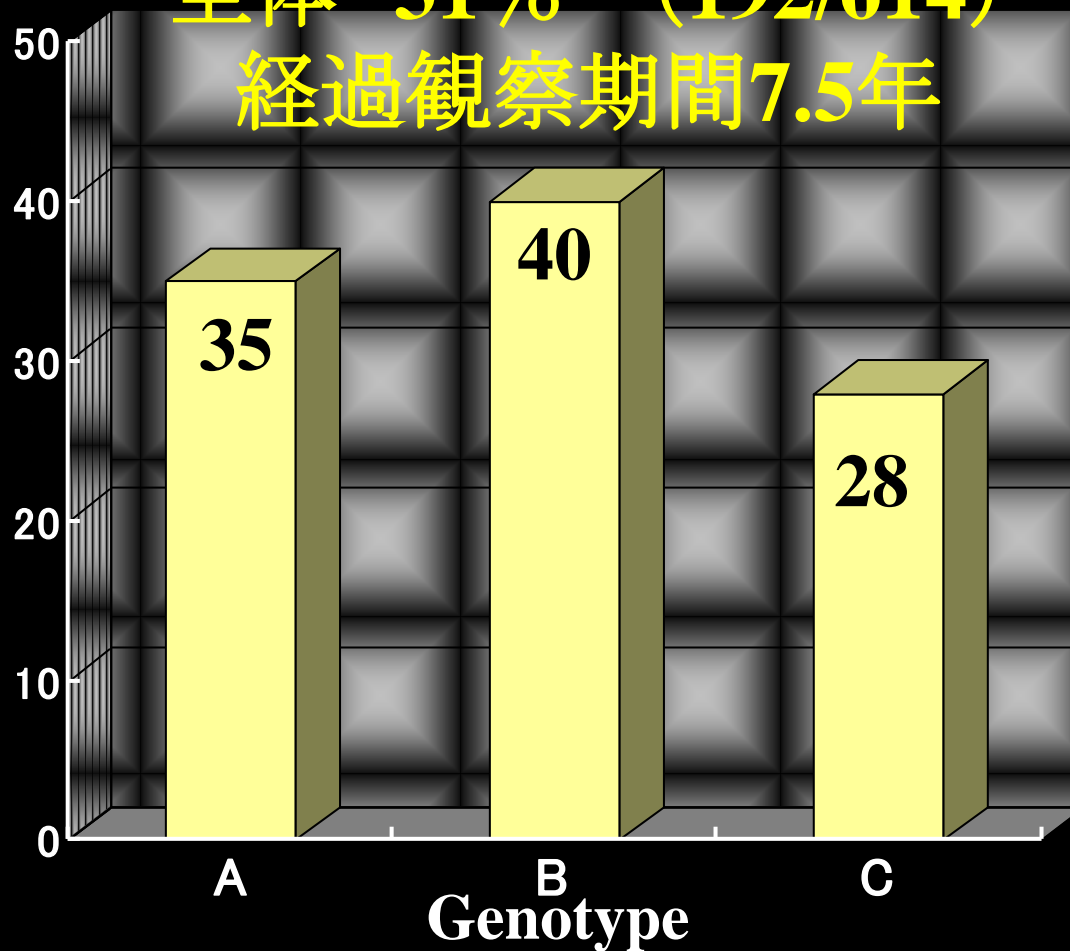
効果判定(著効)

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

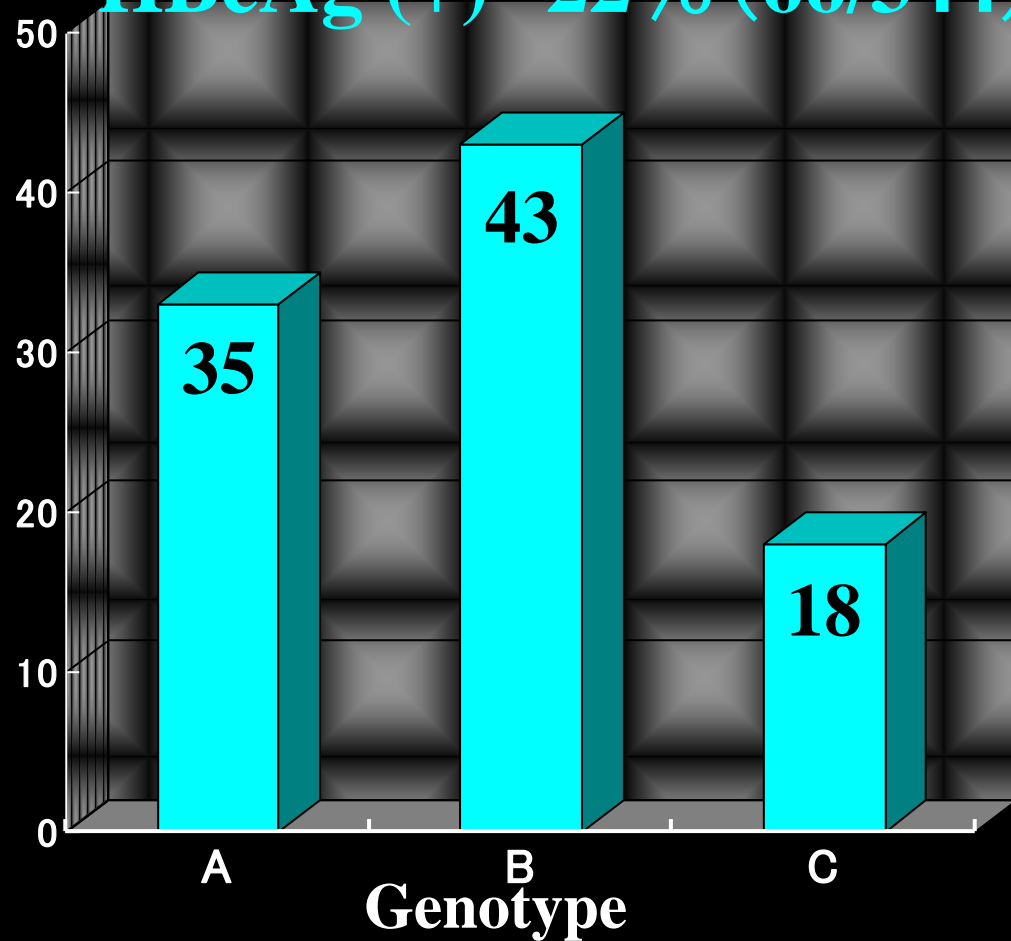
(%)

全体 31% (192/614)

経過観察期間7.5年



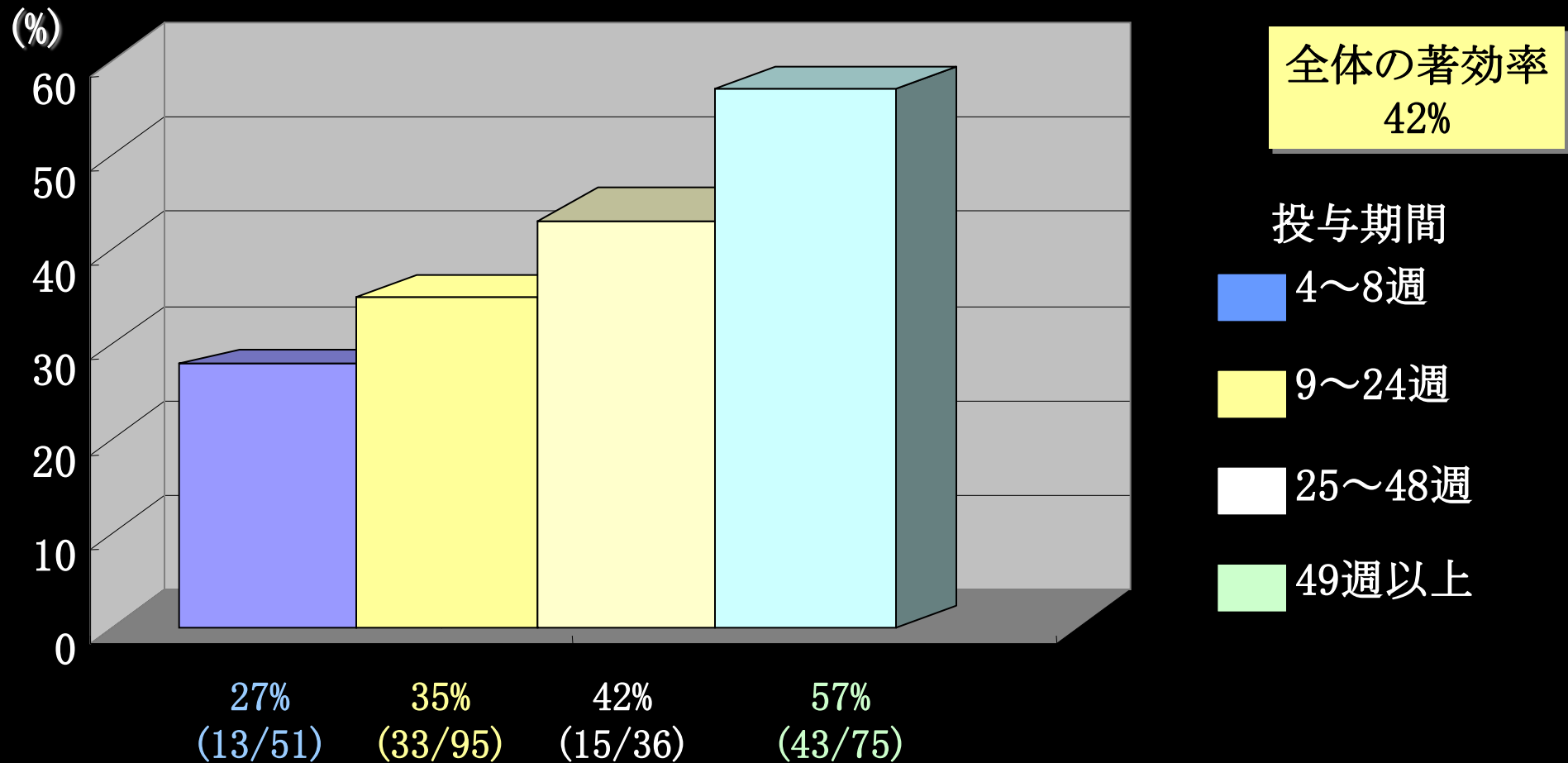
HBeAg (+) 22% (66/344)





# 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長期成績

著効に寄与する因子;多変量解析

**-HBeAg陽性例(371例)-**

因子	項目	リスク比 (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歳以下	1	0.012
	2: 36歳以上	0.483 (0.273-0.855)	
AST	1: $\leq 100$	1	0.016
	2: $100 <$	2.027 (1.140-3.606)	

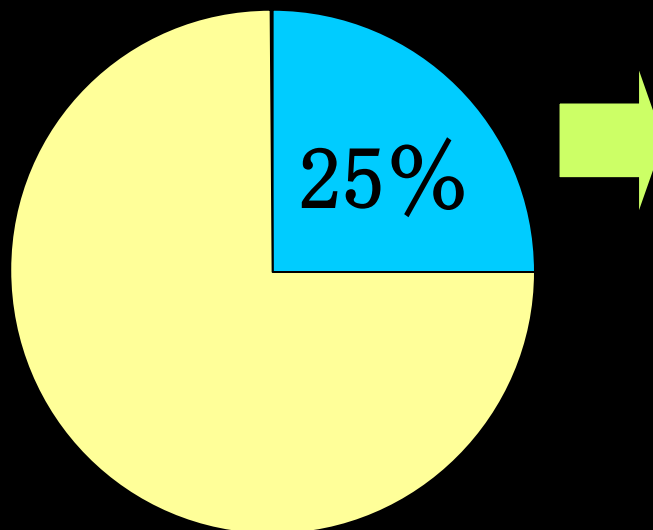
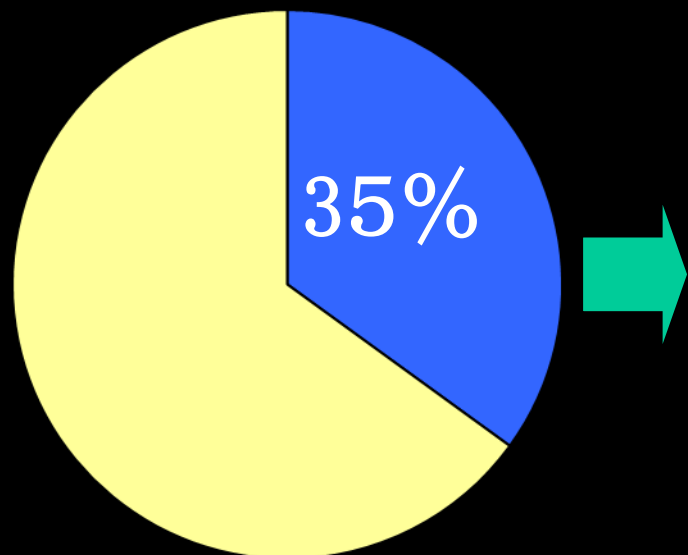
# 核酸アナログ治療

# Lamivudine投与例の経過(1116例)

Lamivudine耐性出現率

BTH出現率

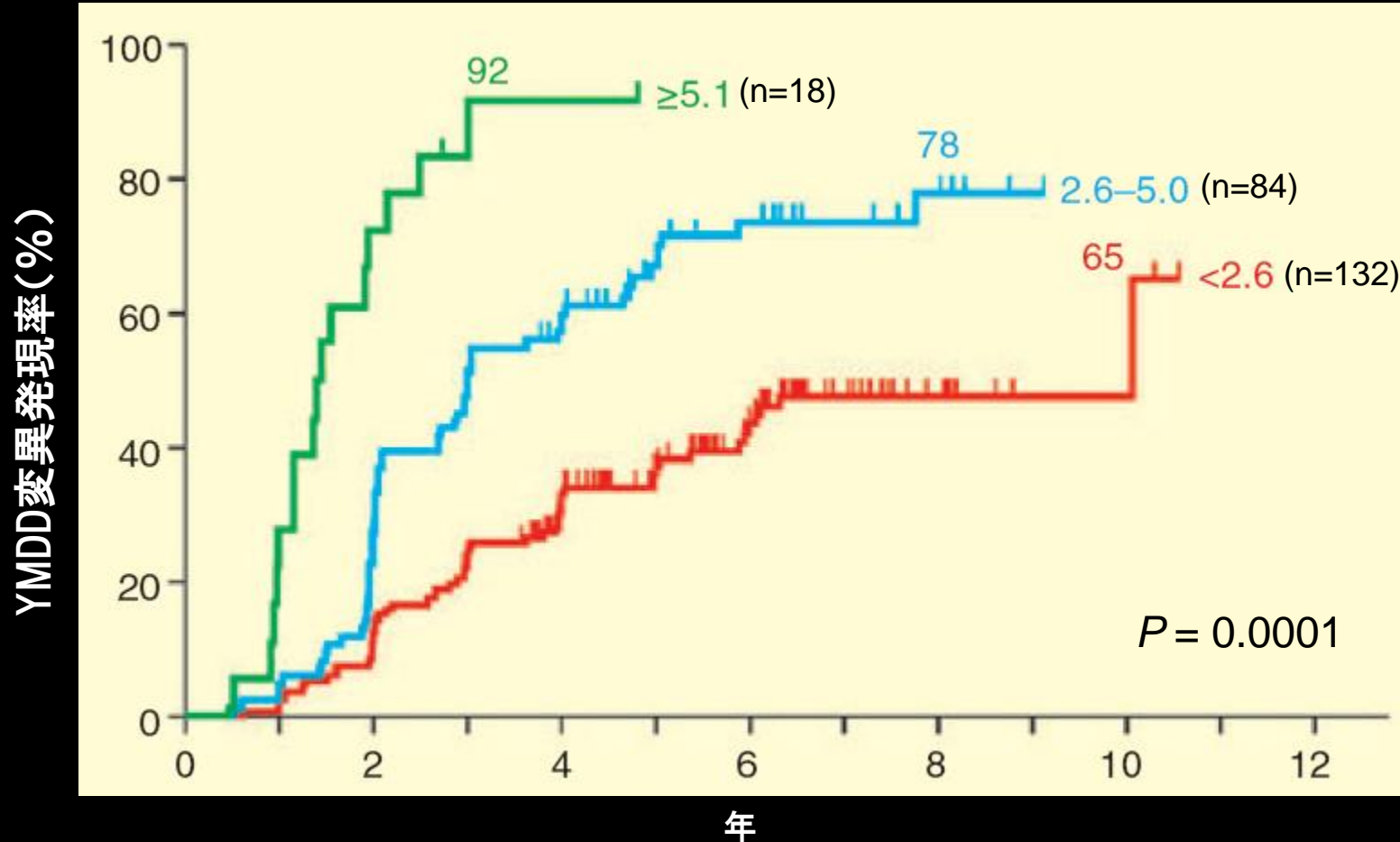
治療



治療	
Adefovir dipivoxil	367例
Entecavir	67例
Interferon	53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) ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )

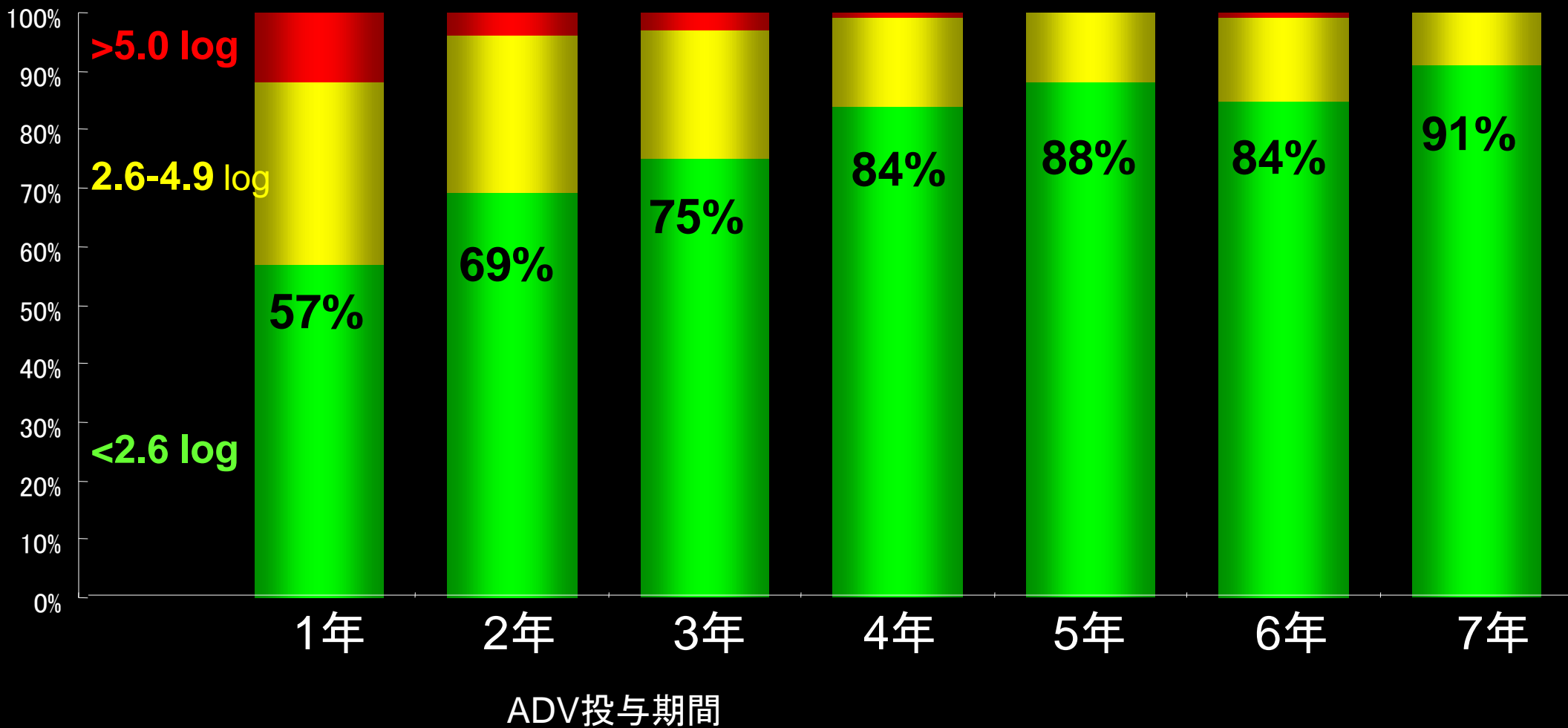
sCrn (baseline)\*

0.8 (0.4-11.4) (mg/dL)

eGFR (baseline)\*

84.2 (4.1-179) (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

# 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



投与期間(中央値):4.2年

# Entecavir naïve 症例

## — 患者背景 —

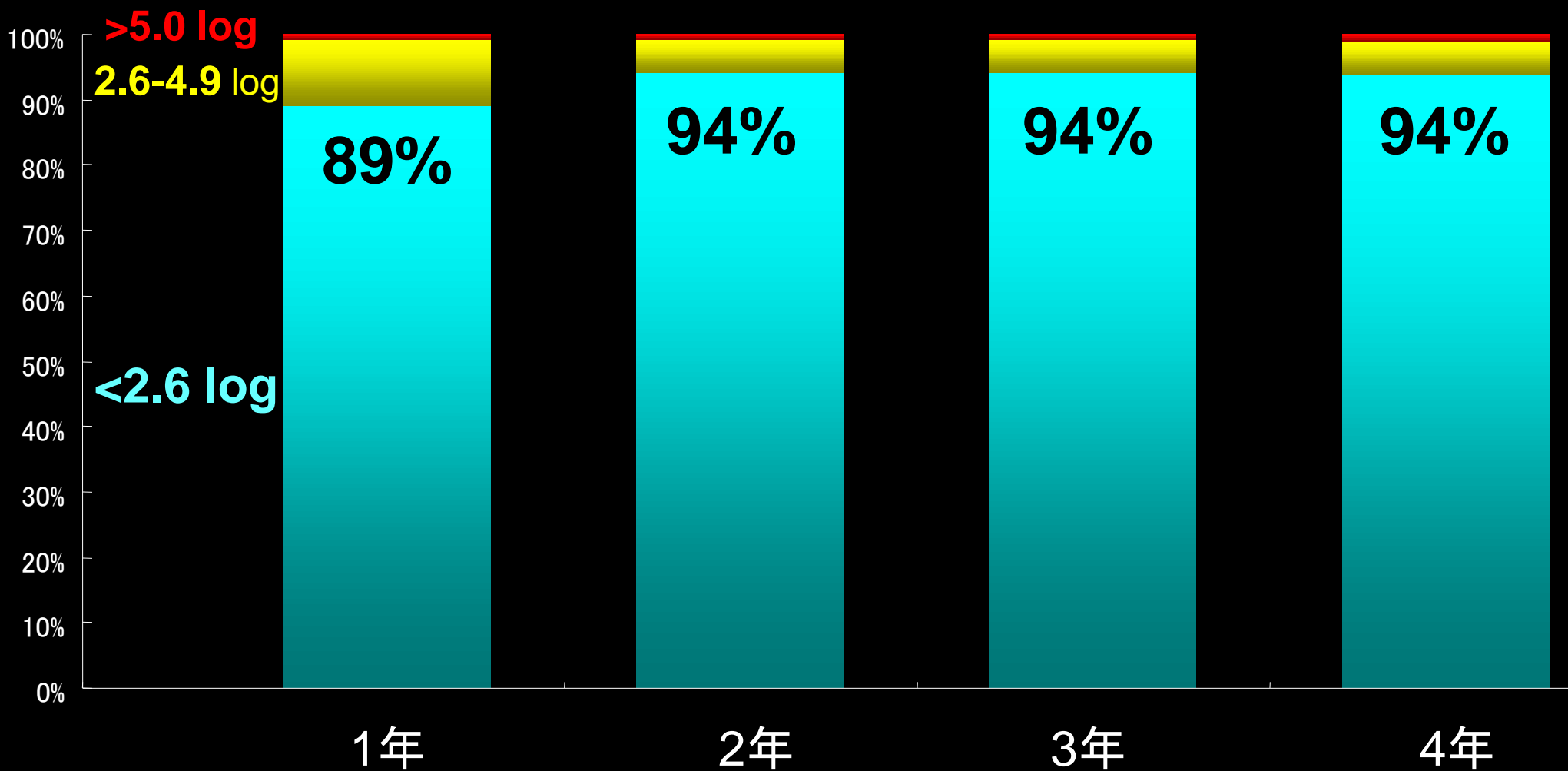
症例数	540例
年齢*	49歳 (17-82)
性別	男性 363, 女性 172
投与期間*	2.6年 (0.5-7.2)
肝組織像	CH 398, LC 142
HBV genotype	A 12, B 75, C 376, H 2
HBeAg	(+) 230, (-) 310
HBV DNA (baseline)* copies/mL)	6.6 (<2.6- 7.6<) (Log
ALT (baseline)*	63 (8-2121) (IU/L)
T.Bil (baseline)*	0.7 (0.2-14.5) (mg/dL)
Platelet (baseline)*	16.3 (2.6-32.2) (x10 <sup>4</sup> /μL)

\* Median (range)

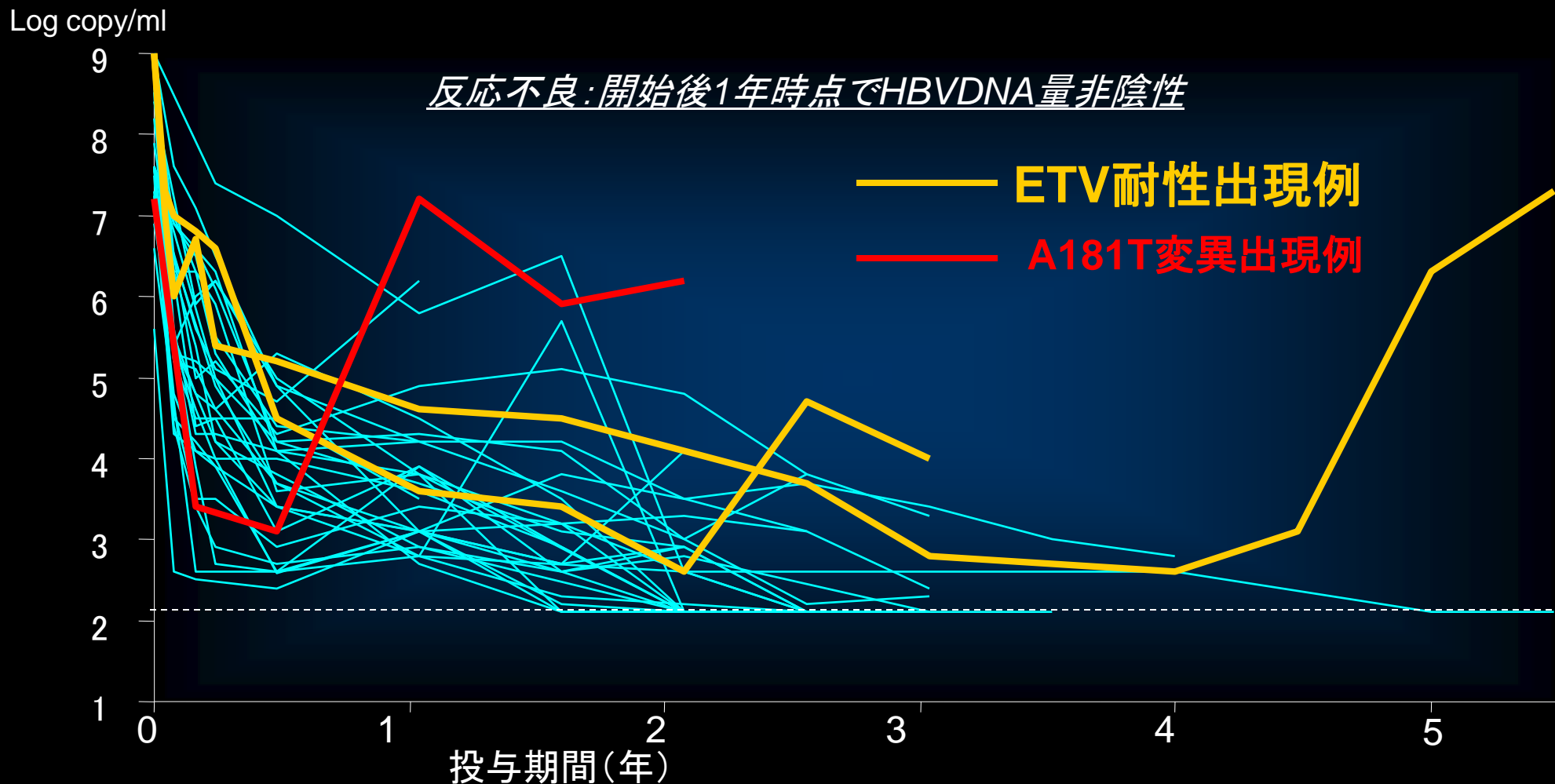


# ETV治療(NA naïve)の治療成績

(HBVDNA陰性化率)



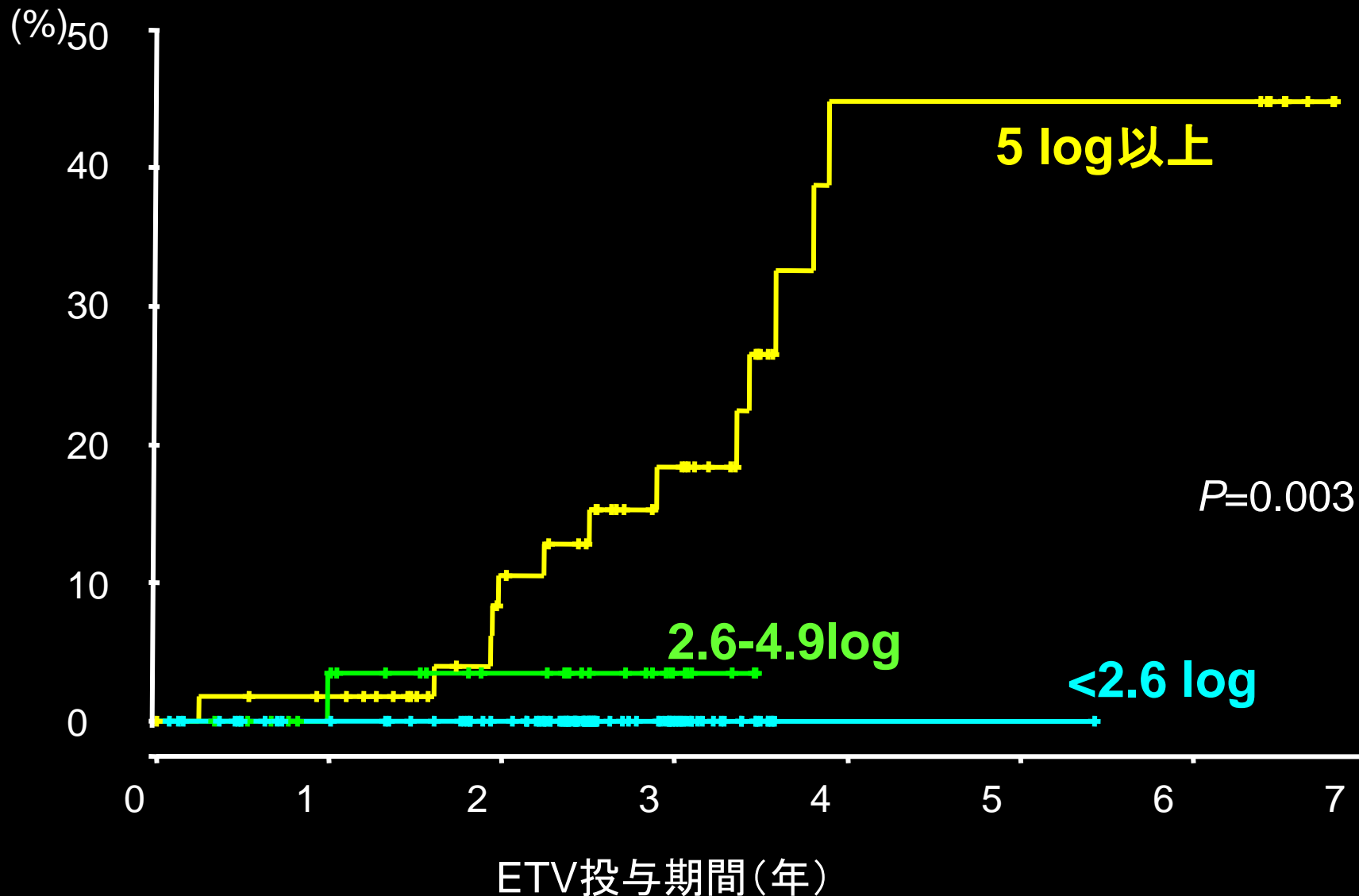
# ETV治療(NA naïve)における反応不良例のHBVDNA量の推移(n=35)



ETV耐性出現→540例中2例(0.4%)

反応不良例35例→2例でETV耐性(6%)

# ETV開始時のHBVDNA量別の、ETV耐性ウイルス累積出現率 (LAM切り替えor既往例)



HBVDNA高値からの切り替えの場合、  
LAM耐性が存在している可能性が高く、  
ETV耐性変異出現率も高くなる。

# ETV治療まとめ

- 核酸アナログ初回投与例におけるETV耐性出現は依然として**稀**である。
- LAMからETVへの切り替えは、HBVDNA**陰性**時に行えば、ETV耐性出現は**認めなかった**。
- ETV耐性に対するLAM(ETV)+ADV併用療法は、抗ウイルス効果はあるものの、**不十分**である。

# 各核酸アナログ治療における耐性化の頻度

核酸アナログ	投与症例	耐性出現例	耐性化率
LMV	1116	383	34.3%
LMV+ADV	367	9	2.5%
ETV	540	2	0.4%

# 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

- **drug freeにむけての治療とは**
  - (1) HBs抗原を消失させるためのアプローチ**
  - (2) 核酸アナログ中止を目指したSequential療法**



# (1) HBs抗原を消失(治癒)させるためのアプローチ

HBsAgを消失させるためには免疫賦活を利用した治療が不可欠であり、そのためにはいかなる工夫が必要であるか

# 免疫賦活を利用した肝炎治療

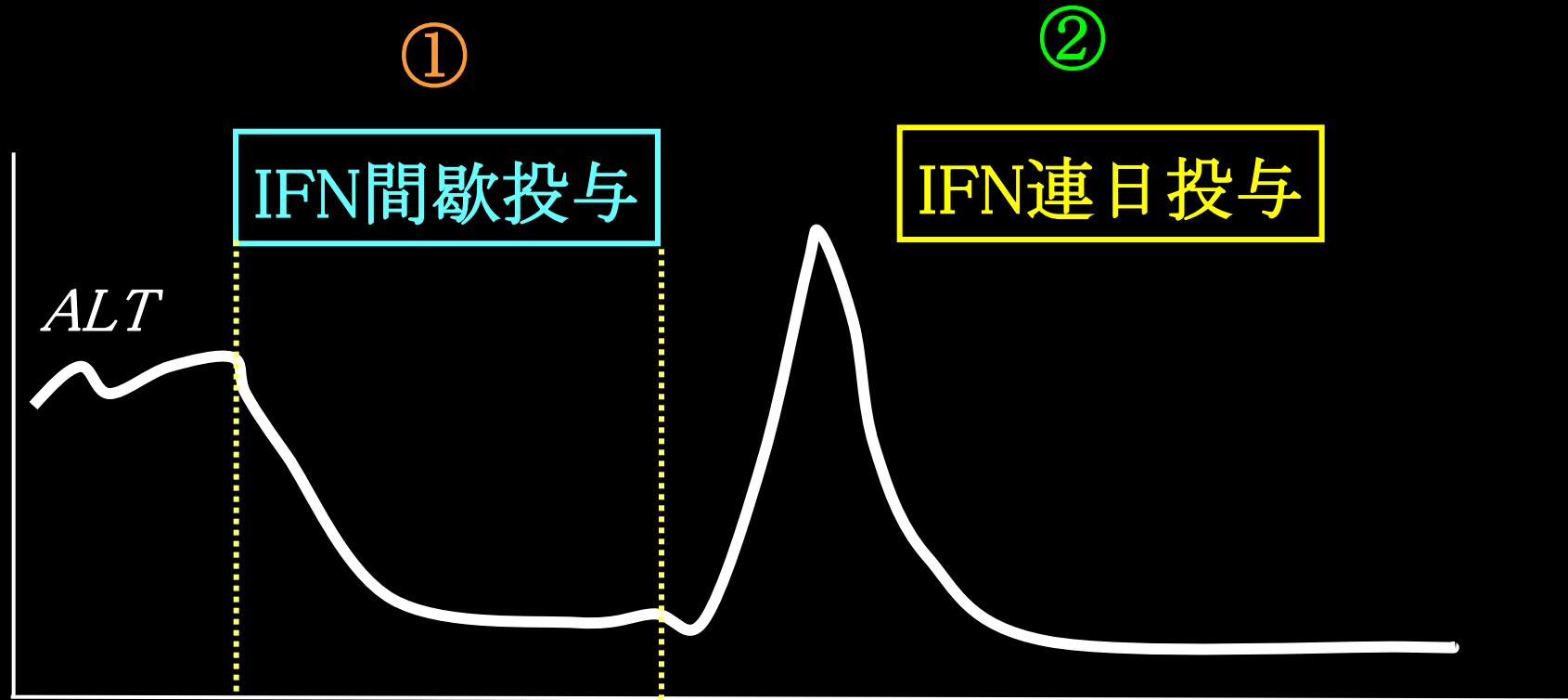
IFN治療はどのように宿主の免疫にかかわるか

IFNrebound療法とは

# インターフェロンリバウンド + インターフェロン療法

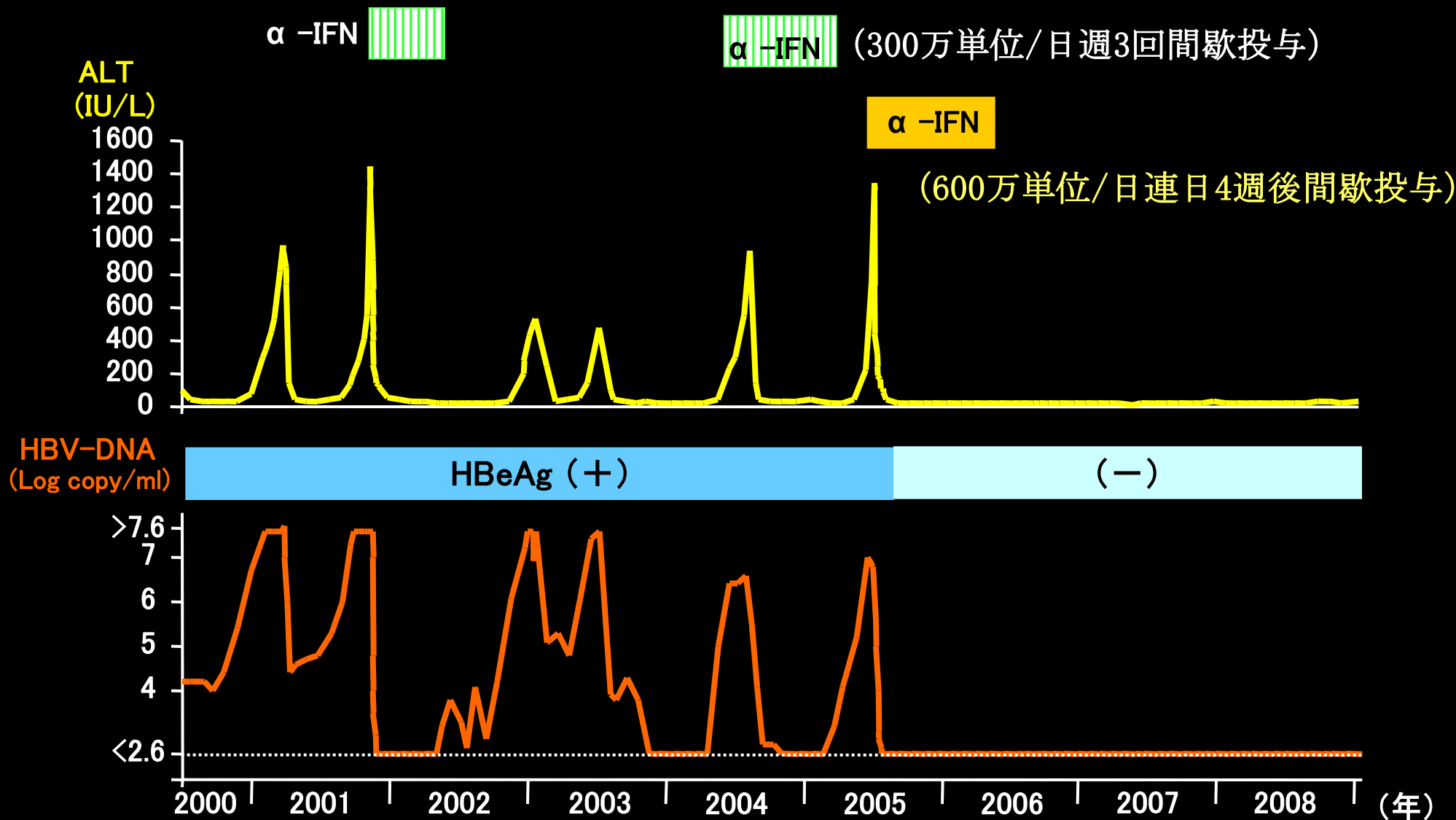
(免疫賦活作用)

(抗ウイルス作用)



# インターフェロンリバウンド+インターフェロン療法

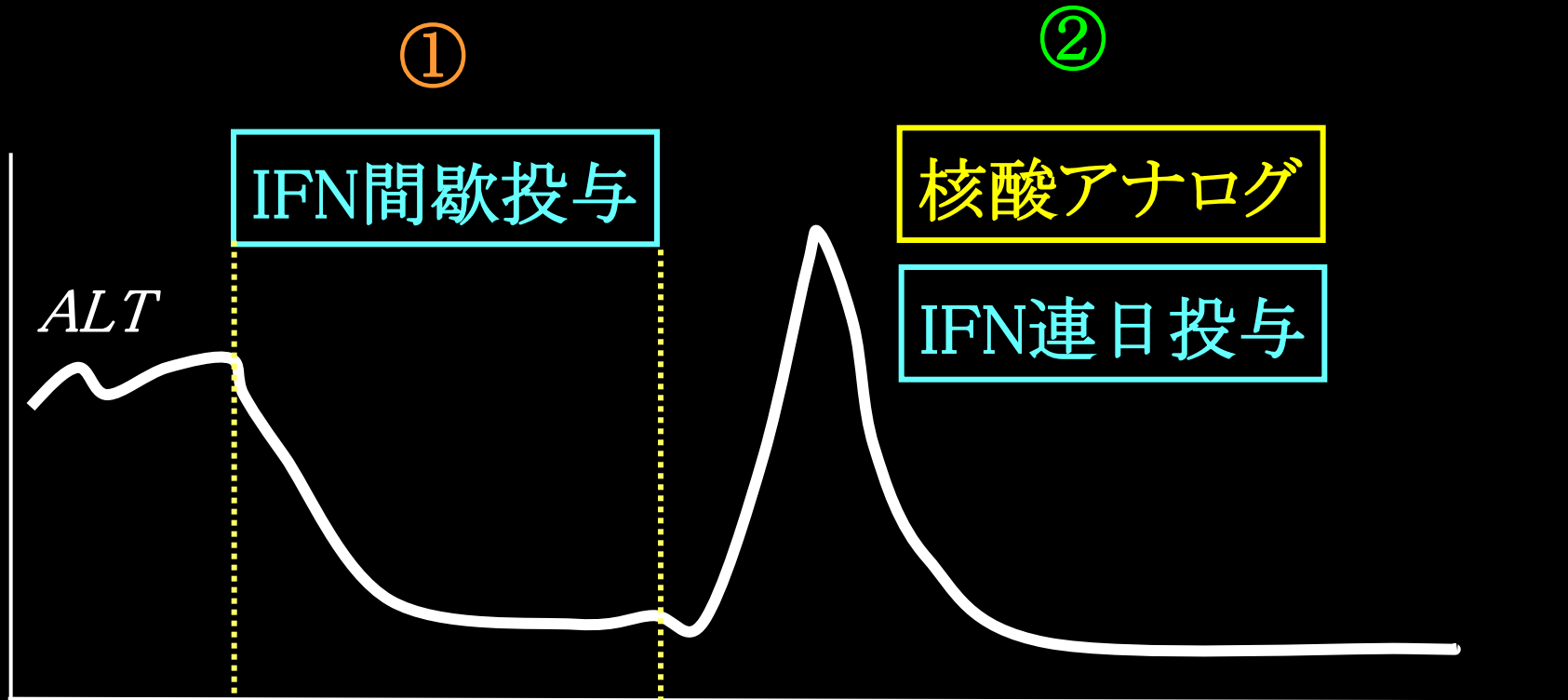
症例: M 55y Genotype C Bp: (F3/A1)



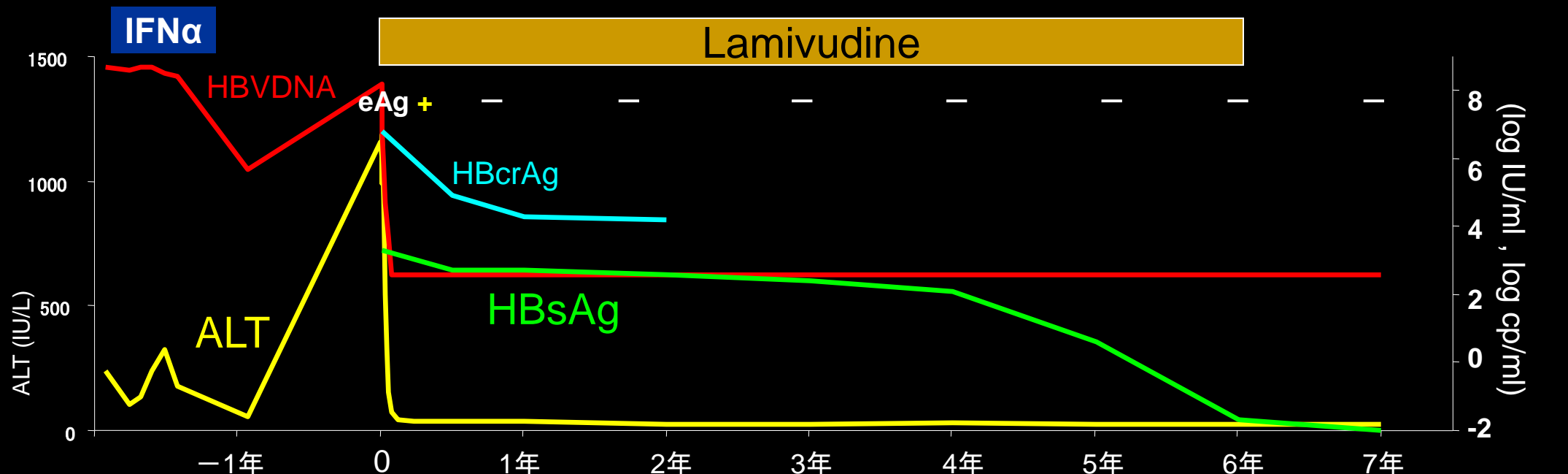
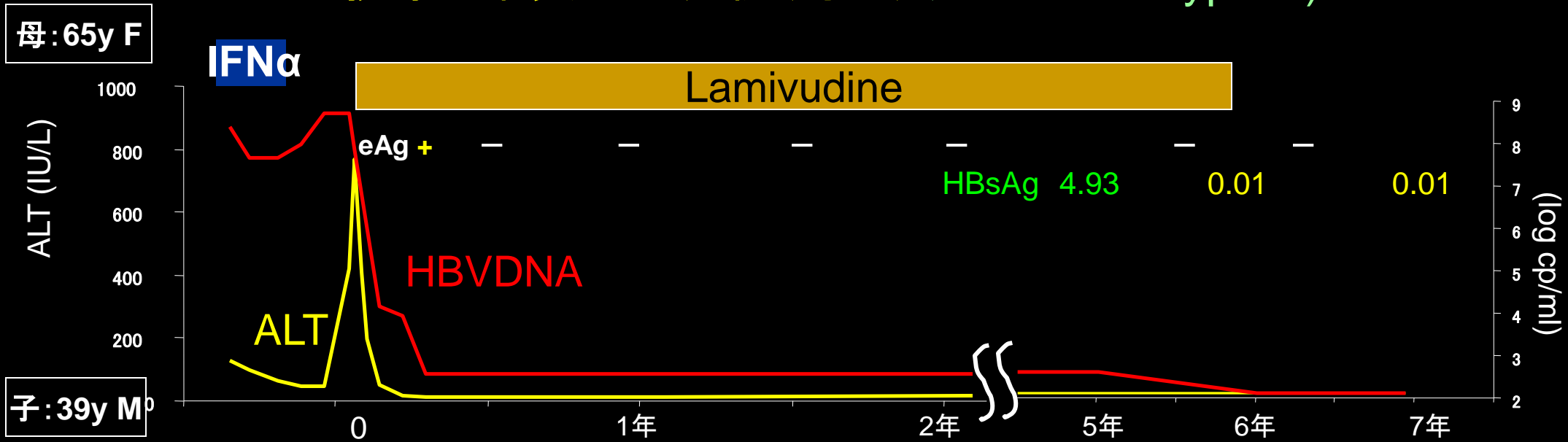
# インターフェロンリバウンド + 核酸アナログ療法

(免疫賦活作用)

(抗ウイルス作用)



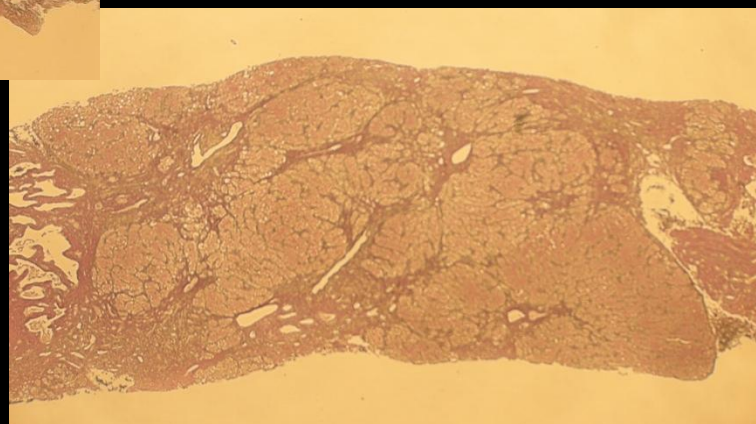
# IFN治療後のリバウンドに対してラミブジンを投与し、約6年後にHBs抗原が消失した2症例(母子)(ともにGenotype C)



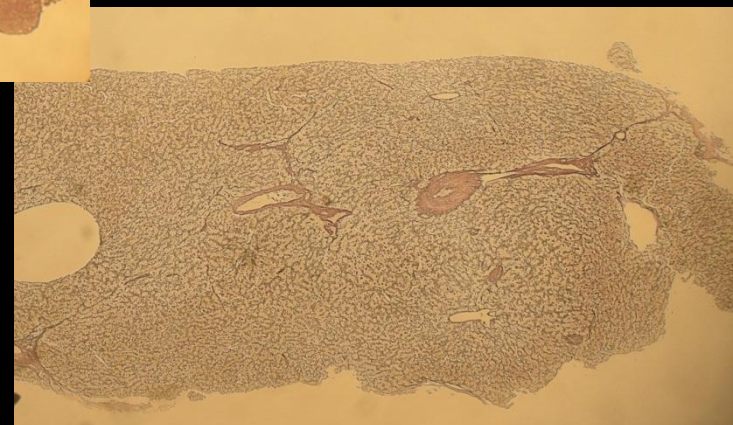
IFN治療後のリバウンドに対してラミブジンを投与し、約6年後に  
HBs抗原が消失した症例の肝組織



1998.4.27



2000.4.28



2006.7.24

Silver stain



# 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抗原が消失した症例の肝組織

HBsAg免疫染色



1998.4.27

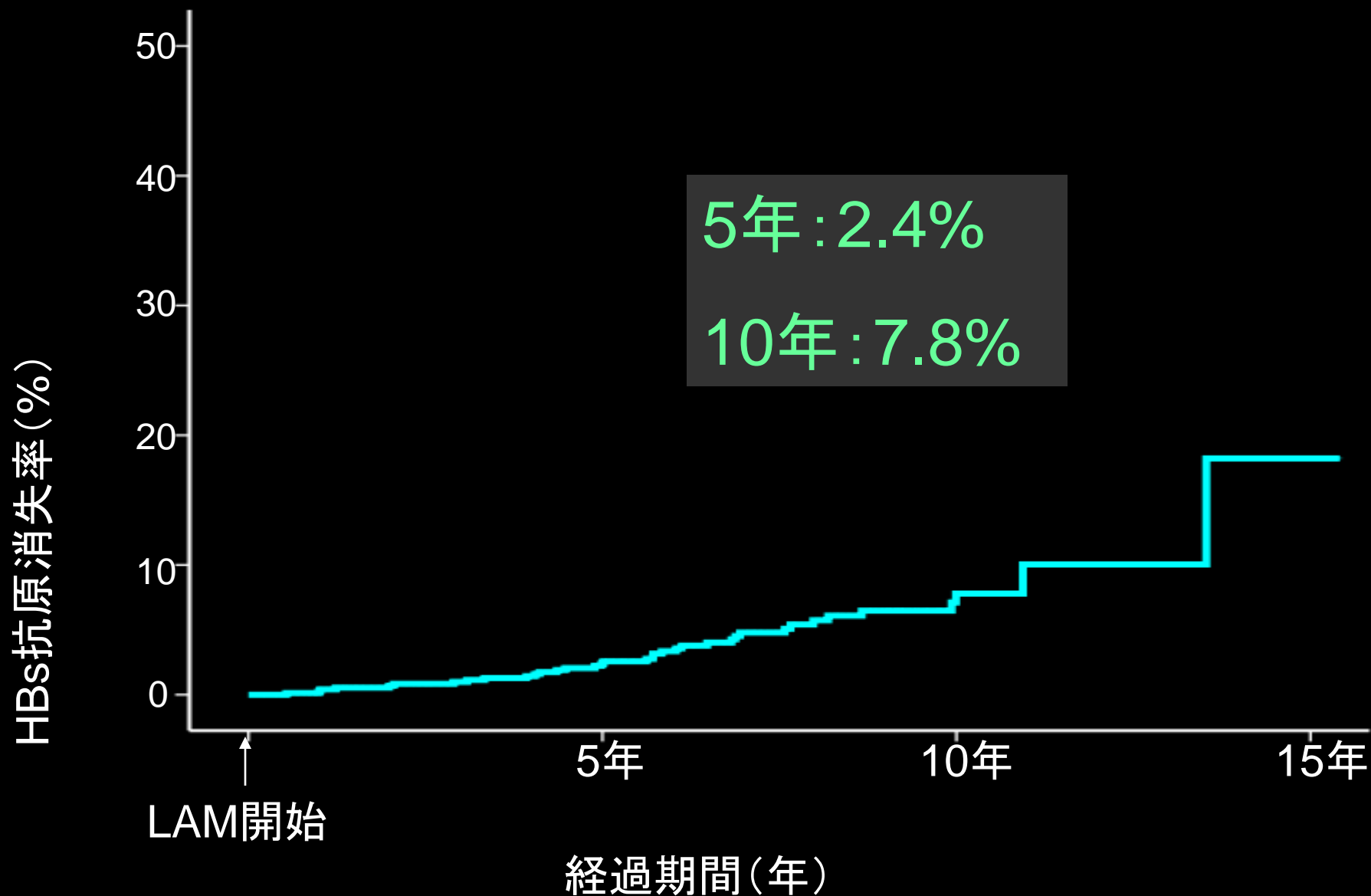


2000.4.28

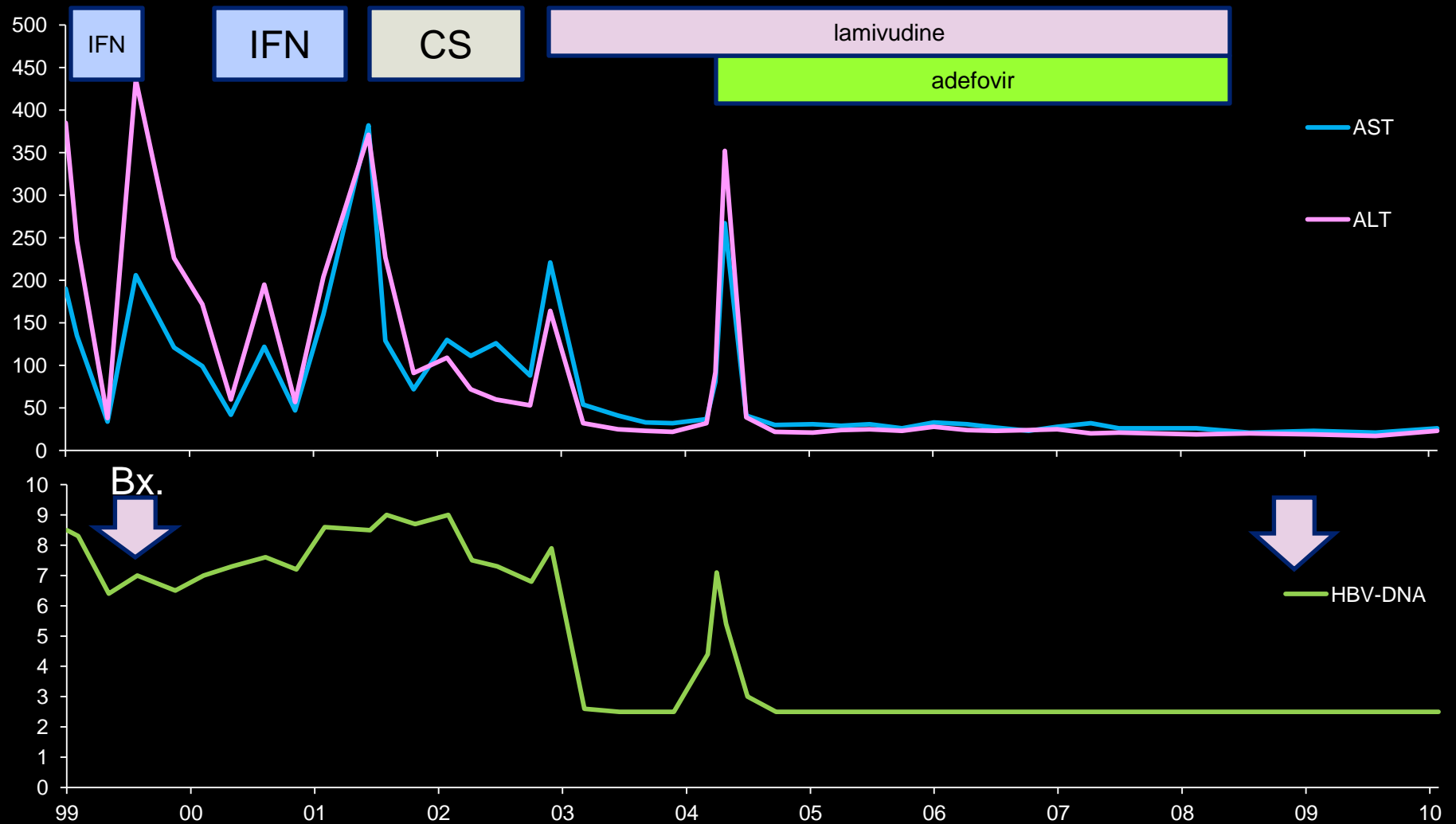


2006.7.24

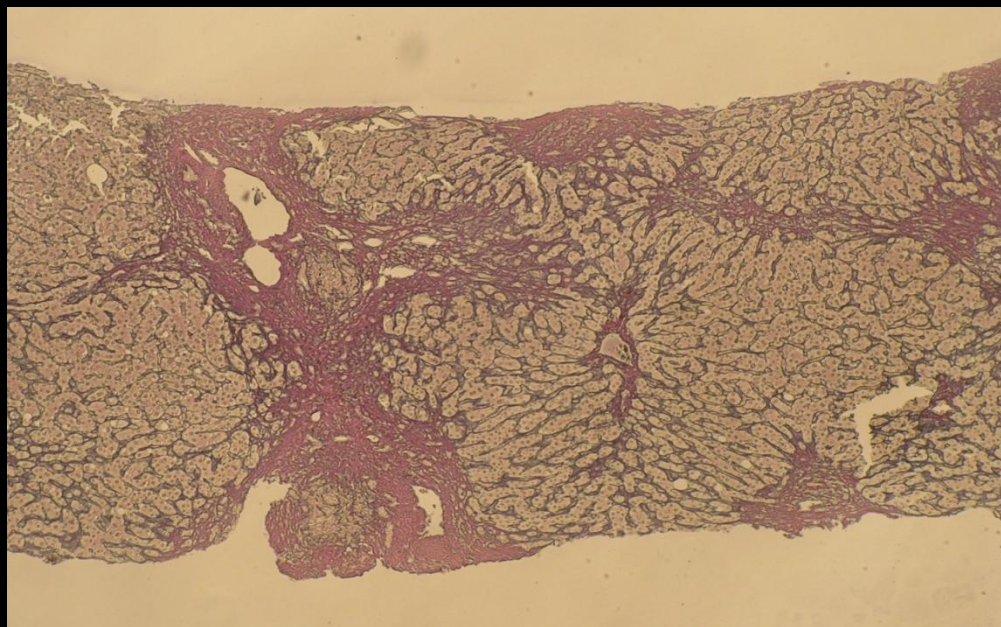
# ラミブジン開始後の累積HBs抗原消失率



# IFN治療後のリバウンドに対してLMV+ADVを投与し、HBs抗原が消失した症例 (Genotype C)

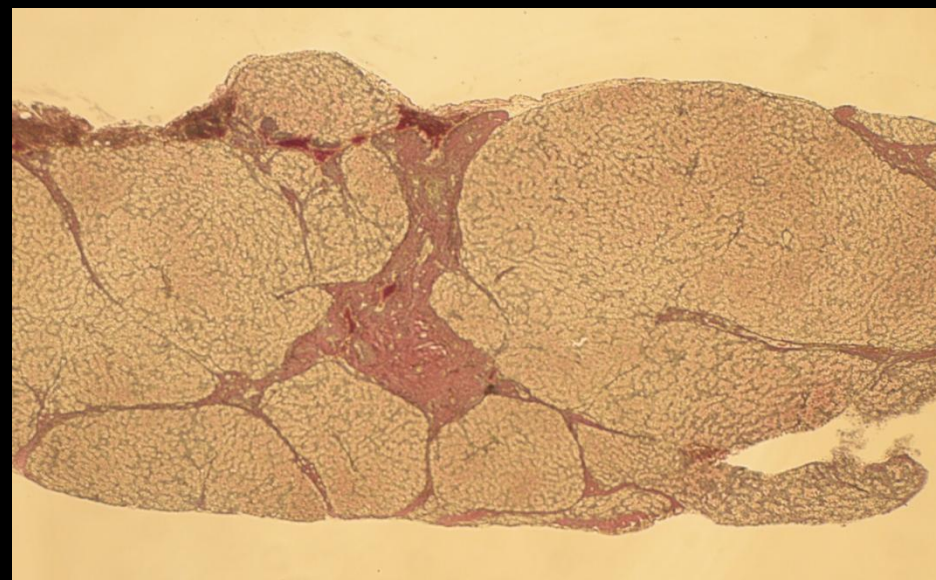


IFN治療後のリバウンドに対してLMV+ADVを投与し、HBs抗原  
が消失した症例 (Genotype C)



1999.12.9

2008.2.19



# 虎の門病院にて経過観察例4497例中各種治療法の 年間HBs抗原陰性化率(HBs抗原消失例275例)

	症例数	投与期間 (中央値)	HBsAg 陰性化率 (%/年)
Interferon	78/560例	4.3年	1.78
Lamivudine	26/813例	4.2年	0.56
Lamivudine+Adefovir	7/345例	2.5年	0.73
Entecavir	2/185例	2.3年	0.62
ステロイド離脱療法	58/253例	0.1年	3.88
自然経過	157/2341例	—	0.44

HBs抗原消失後に核酸アナログ投与を終了した症例からは、1例もウイルス学的**再燃**を起こしていない。



B型肝炎治療の**最終目標はHBsAg消失**と言える。

# Drug freeを目指した Sequential療法

# Lamivudine投与中止例の長期予後

-投与後、6カ月以上 Amplicor法でHBV-DNA陰性例-

※Lamivudine開始時

HBeAg陽性 36例

肝炎再燃

28例(77%)

<2.6

4例

再燃せず

8例

HBV-DNA

2.6<5.0

2例

>5.0

2例

HBsAg消失

2例

終了・中止  
62例

HBeAg陰性 26例

肝炎再燃

12例(42%)

再燃せず

14例

HBV-DNA

<2.6

10例

2.6<5.0

2例

>5.0

0例

HBsAg消失

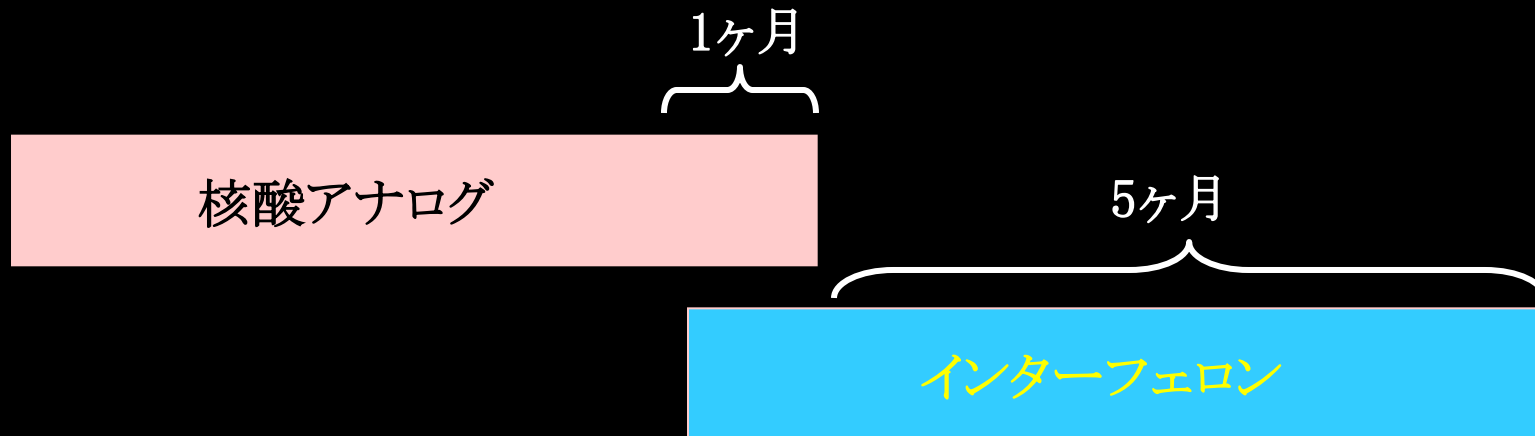
2例

再燃率  
68%

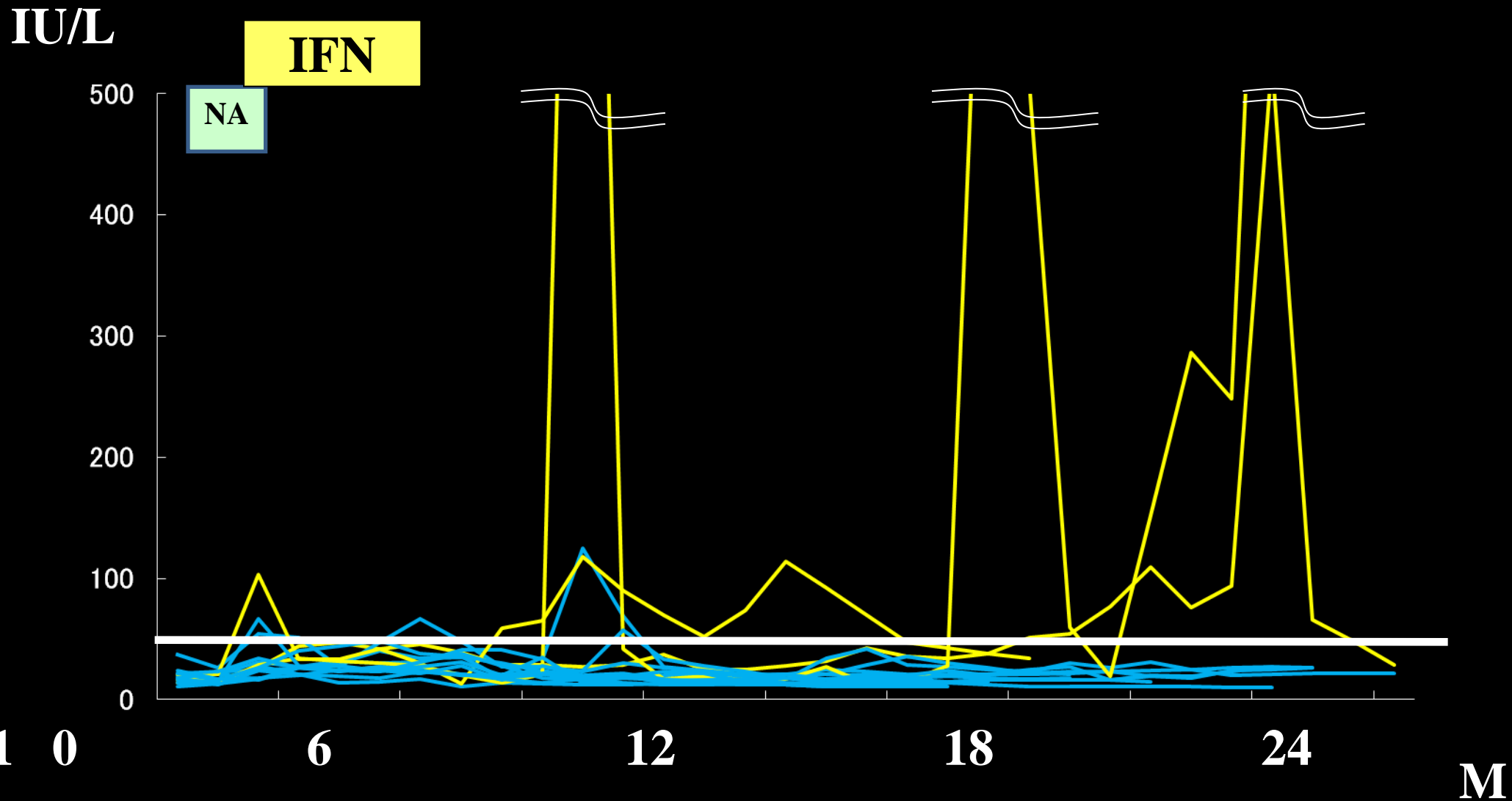


## Sequential療法とは？

核酸アナログ中止時にインターフェロンを1ヶ月間両者を併用投与し  
その後インターフェロンを5ヶ月間連続投与し、治療を終了する方法

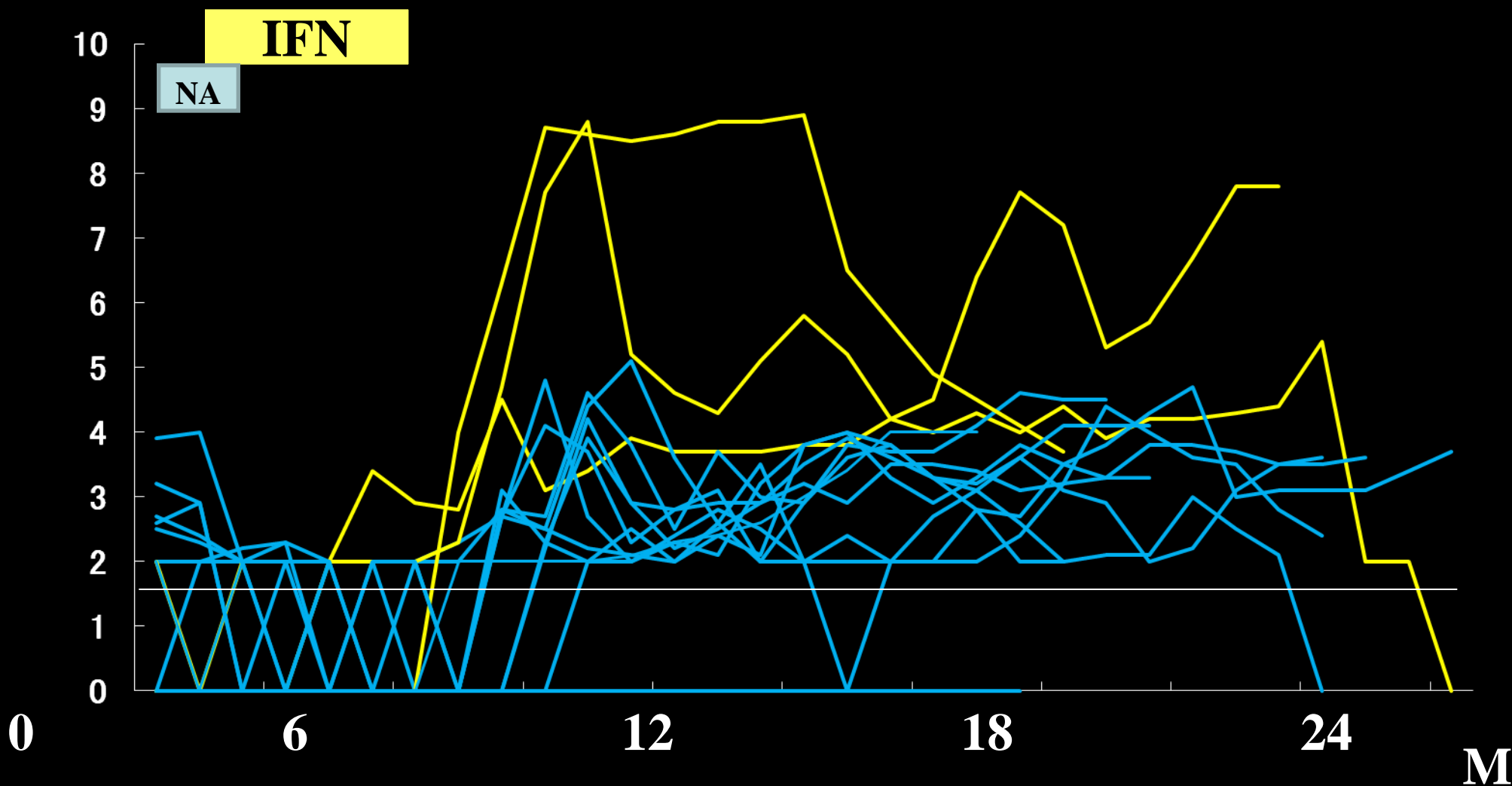


# Sequential療法施行症例のALTの推移



# Sequential療法施行症例のHBV-DNAの推移

Logcopy / mL



# IFN sequential療法症例の背景 2011.12.31現在

No.	性別	年齢	genotype	NA種	期間	NA開始時			最終観察時	
						ALT	eAg	DNA	ALT	DNA
1	M	60	Bj	LMV	55M	105	0.2	4.5	528	5.4
2	M	41	C	LMV	94M	190	0.4	6.1	22	3.7
3	M	60	C	ETV	100+16M	22	0.4	5.0	10	—
4	M	43	C	LMV	76M	194	0.2	7.5	26	3.6
5	M	55	C	LMV	100M	159	3.7	7.5	26	3.6
6	M	41	C	LMV	79M	500	0.5	8.1	27	2.4
7	M	37	C	ETV	31M	394	64.1	7.6<	980	7.8
8	M	36	C	LMV	66M	32	0.3	4.7	18	4.5
9	F	59	Ba	ETV	38M	157	0.3	7.4	114	8.9
10	M	35	C	LMV	122M	2412	0.3	7.8	15	4.1
11	M	44	C	LMV	98M	269	0.5	7.4	21	2.1>
12	M	49	C	LMV	76M	242	0.4	5.8	19	3.3
13	M	53	C	LMV	123M	254	0.4	7.5	15	—
14	F	34	C	ETV	20M	135	2.7	3.0	11	4.0

# IFN sequential療法によりHBs抗原の陰性化が得られた症例

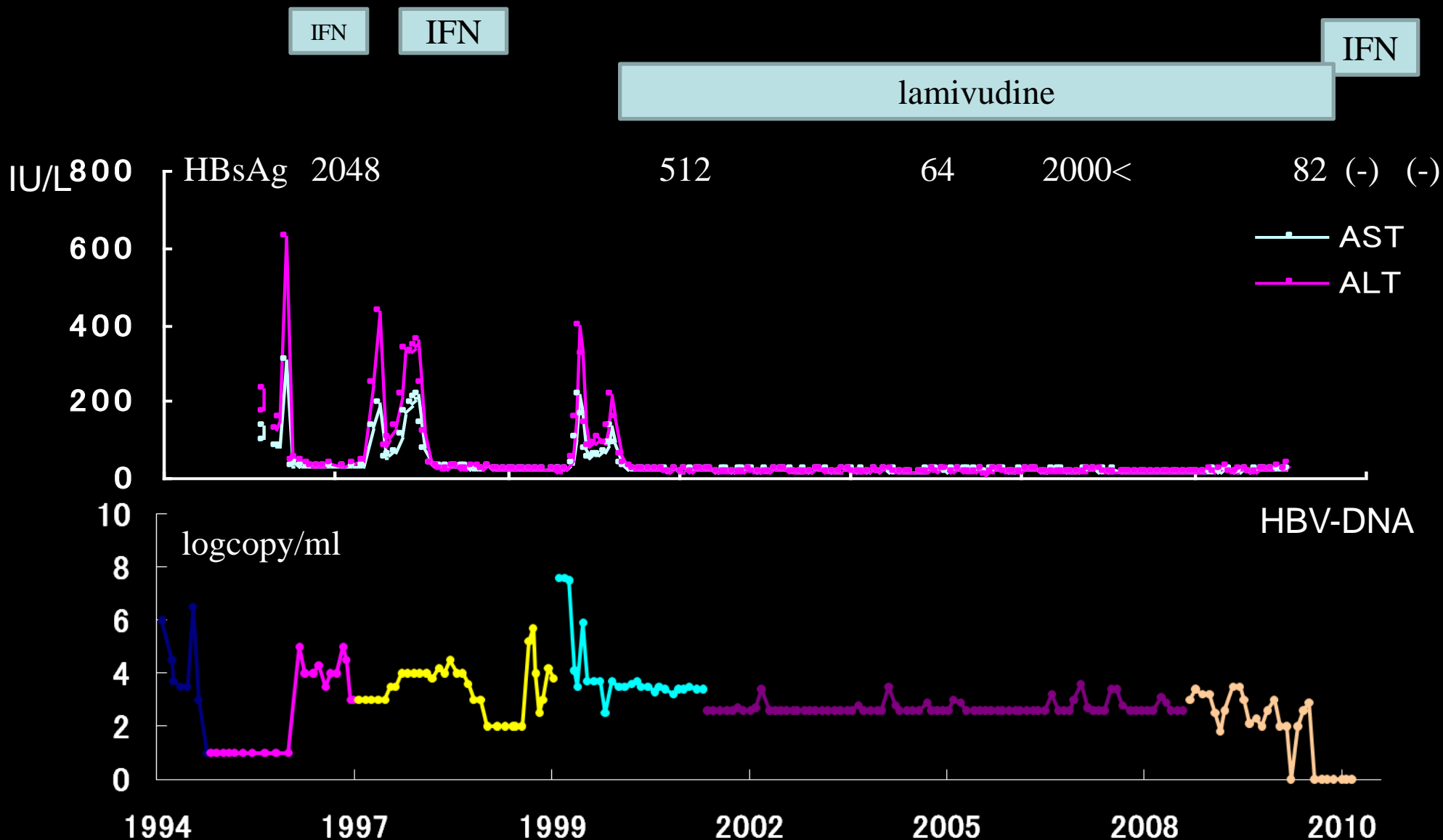
【既往歴】 特記すべきことなし 輸血歴なし

【家族歴】 父：肝硬変(HB感染については不明)

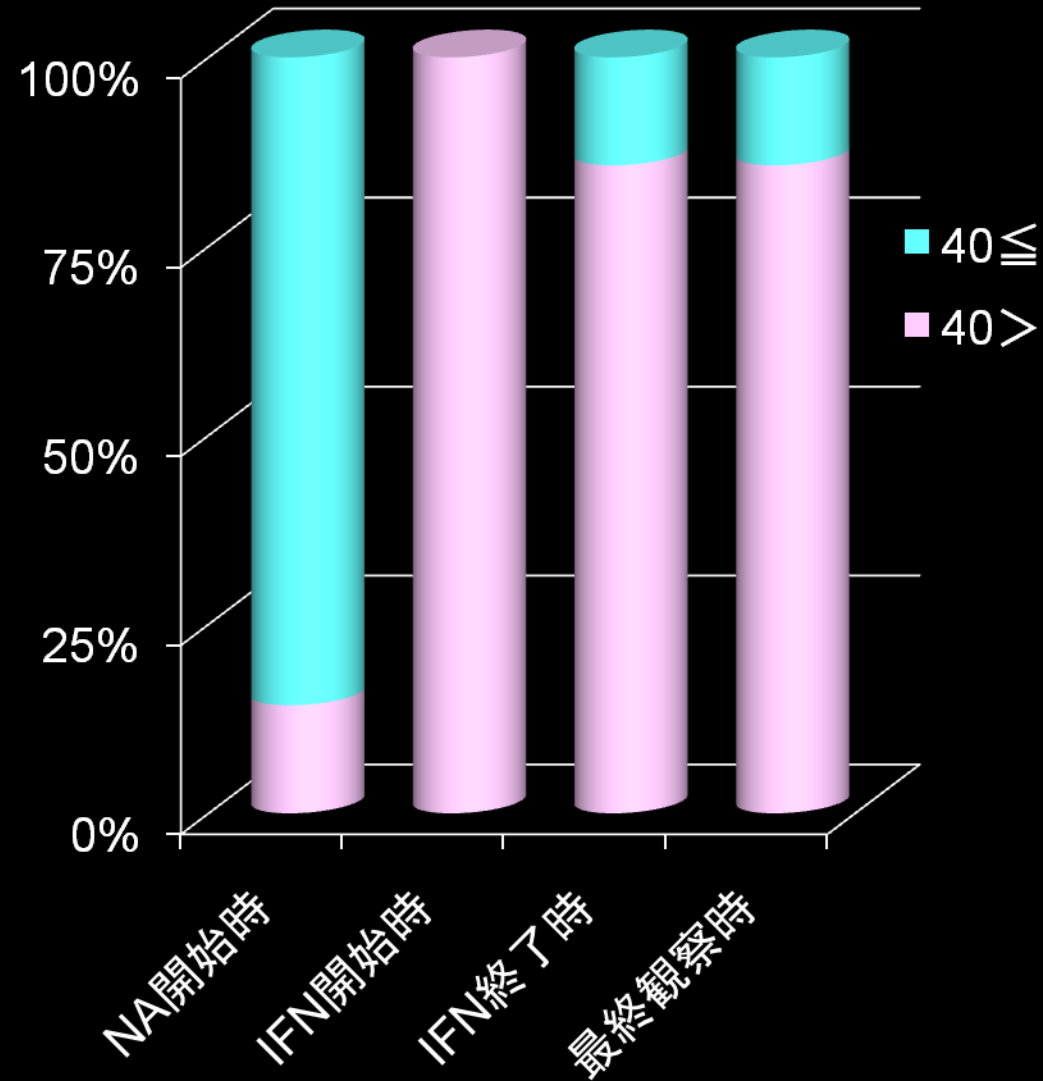
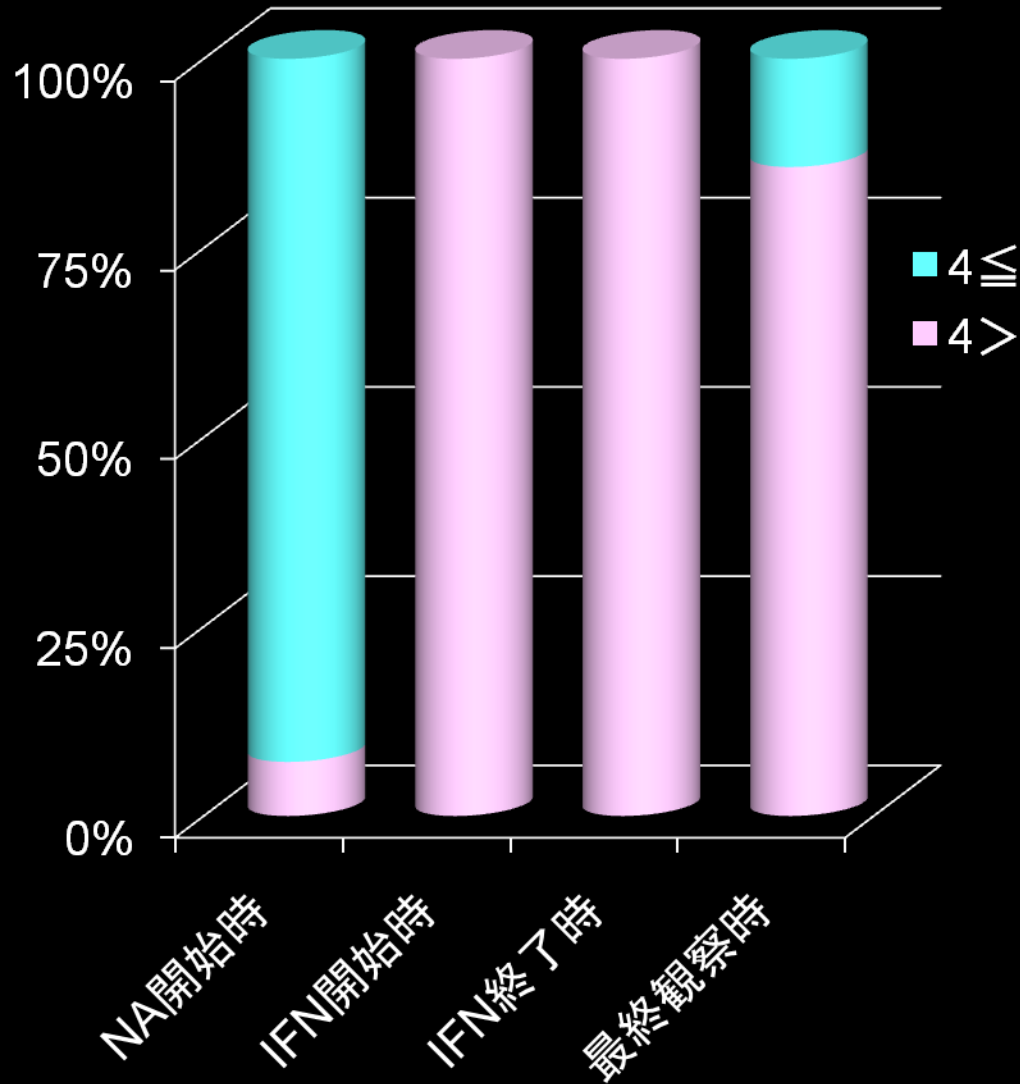
【現病歴】 1987年初めてHBsAg陽性を指摘され、1991年頃より肝酵素200~300と高値が持続した。94年の肝生検ではCH2Aと診断、HBe抗体陽性であり、βIFNの投与を12週間行い肝酵素は安定化した。その後肝酵素が上昇し、97年斑紋肝、F2/A2と診断され、αIFN 3MU 2/Wを2年間施行した。終了後、肝酵素が229/420と上昇したため2000年3月よりlamivudineの投与を開始した。投与後は肝酵素は安定化、HBV-DNAも陰性化した。

【臨床経過】 2010年6月drug freeを目的にIFN sequential療法導入を行い、αIFN 6MU 3/Wを24週間投与した。投与開始後12週目よりHBs抗原は陰性化、16週目にはHBs抗体の出現が認められIFN終了時には抗体価は798.6まで上昇、IFN終了後もHBs抗原陰性、HBs抗体陽性を維持している。

# IFN sequential療法によりHBs抗原の陰性化が得られた症例



# IFN sequential 療法中のHBV-DNA陰性化率とALT正常化率

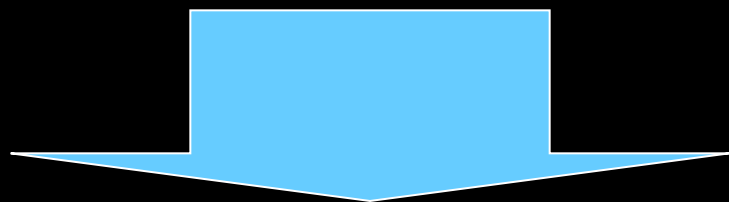


# 核酸アナログ中止例の経過

	再燃率	再治療率 (核酸アナログ再投与のみ)
単純中止例 62例	68% 42例	52% 32例
Sequential併用例 14例	29% 4例	21% 3例



B型肝炎治療は核酸アナログの登場により多くの患者に  
肝炎の鎮静化が得られる時代になった。  
しかしながら、長期投与による  
多剤耐性の問題が今後の課題である。



この問題を解決するには宿主の免疫賦活を利用した治療の  
工夫が必要であり、これからは個人の状況に合わせた  
テーラーメイド治療を考えていくべきと考える。

# De novo型肝炎とその対策

## De novo B型肝炎とは？

- HBs抗原陰性・HBc抗体陽性もしくはHBs抗体陽性者で免疫抑制療法・抗腫瘍化学療法を施行中・後に発症したB型肝炎である。
- 本邦ではHBc抗体陽性者は人口の約20%を占める。最近では化学療法・免疫抑制剤の投与を受ける機会も多くなっている。さらにde novo B型肝炎は劇症化し、死亡する例もあることから臨床上重要な病態である。

# 60代女性：非ホジキンリンパ腫 治療前検査データ

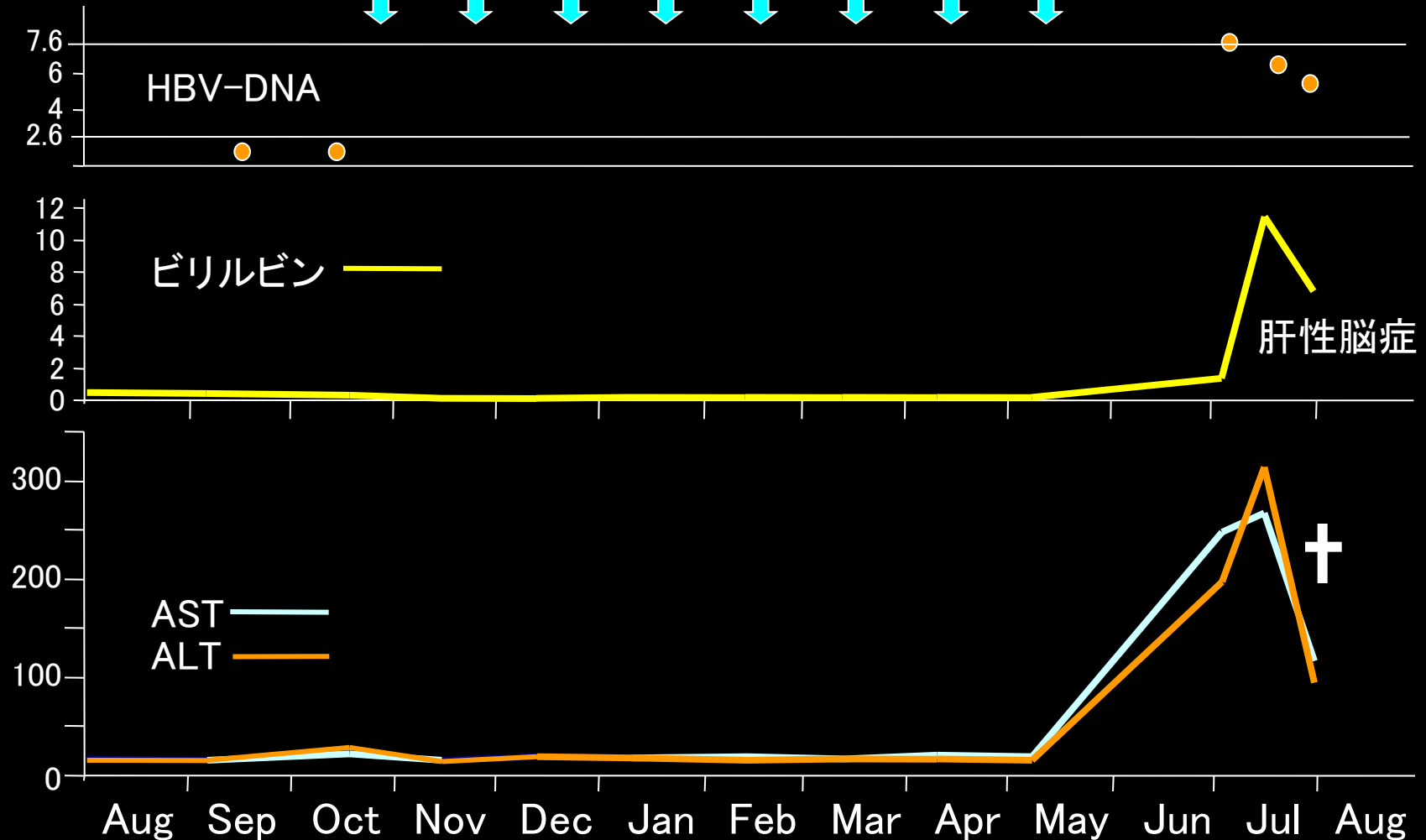
アルブミン	4.1	g/dl	HBsAg (CLEIA)	—
ビリルビン	0.4	mg/dl	HBsAg (CLEIA)	0.1 (index)
TTT	0.4	S-HU	HBsAb (CLEIA)	+
ZTT	1.5	KU	HBsAb (CLEIA)	150.6 mIU/ml
AST	15	IU/L	HBcAb (CLEIA)	+
ALT	16	IU/L	HBcAb (CLEIA)	7.22 S/CO
γ-GTP	29	IU/L	HBeAg (CLIA)	—
ALP	149	IU/L	HBeAg (CLIA)	0.4 S/CO
アミラーゼ	29	IU/L	HBeAb (CLIA)	—
随時血糖	106	mg/dl	HBeAb (CLIA)	35.8 Inhib%
総コレステロール	243	mg/dl		
WBC	5900	/mm <sup>3</sup>	HCVAb-III	—
ヘモグロビン	13.3	g/dl		
血小板	31.7万	/mm <sup>3</sup>		

# de Novo B型肝炎の症例

- ・60歳代女性
- ・非ホジキン  
リンパ腫
- ・HBsAg(-)
- ・HBVDNA(-)
- ・HBcAb(+)
- ・HBsAb(+)
- ・AST・ALT正常

PSL 5mgx5, VCR 2mg,  
ENX 1050mg, Rituxan 600mg

PSL 60mg  
IFN $\beta$  300MU  
ETV 0.5mg



平成19年度厚生労働省厚生科学研究費肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)  
「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  
共同研究テーマ

# De novo B型急性肝炎の 全国調査成績

# 平成18年度以前の症例の全国調査

De novo B型肝炎と急性B型肝炎を調査

日本肝臓学会認定施設のうち63施設より回答

登録患者数:552例

De novo B型肝炎: 23例 (4%)

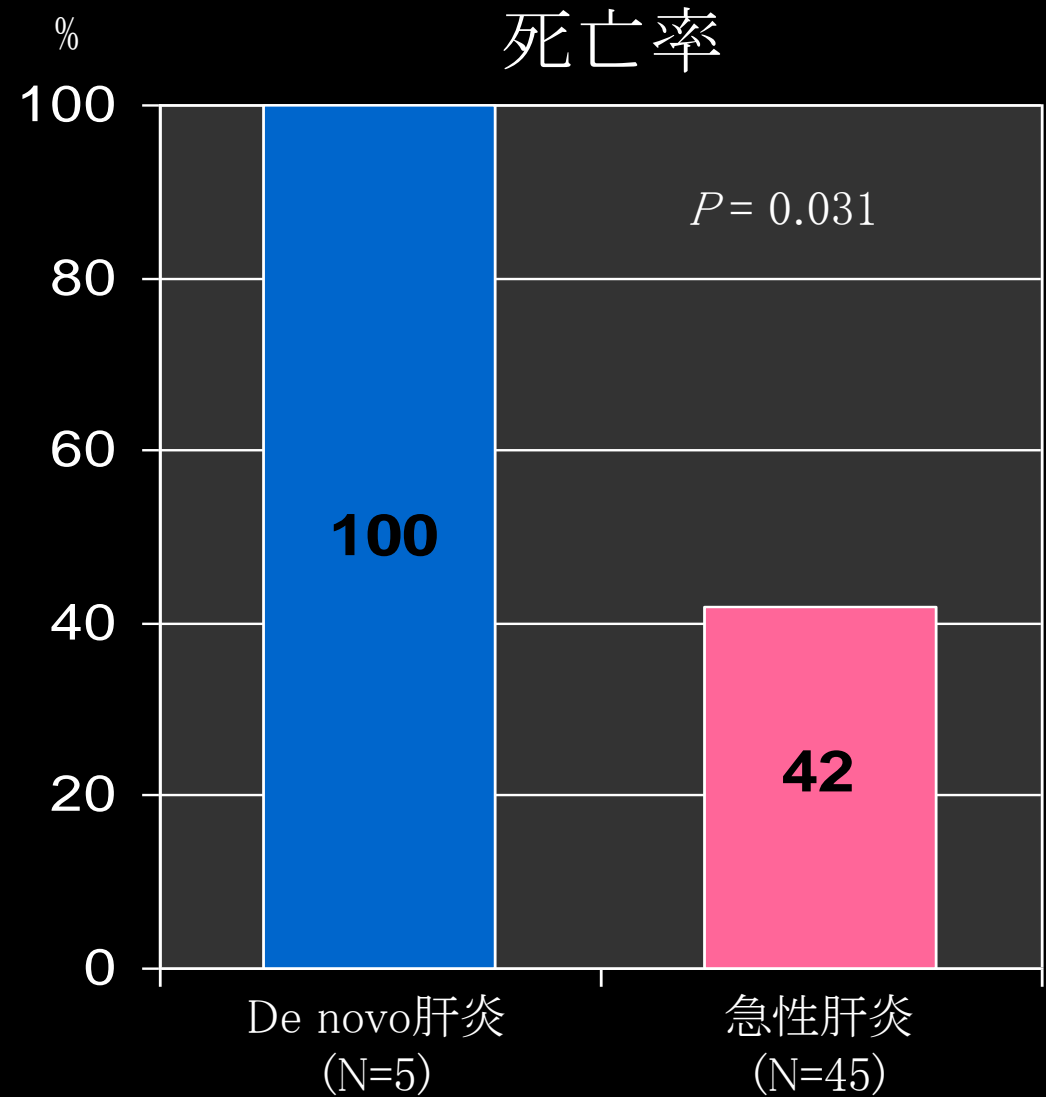
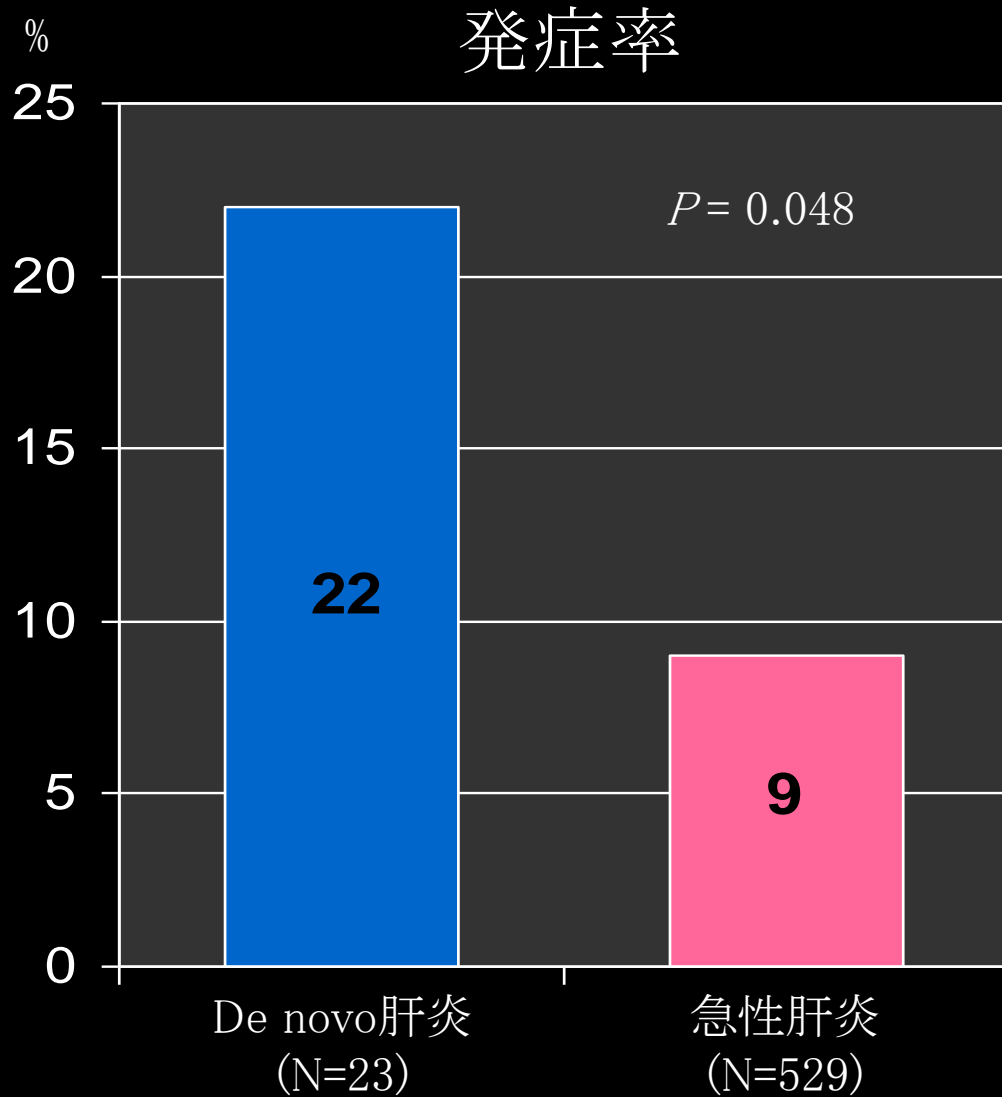
急性B型肝炎: 529例 (96%)

# De novo B型肝炎と急性B型肝炎の比較

	de novo (N=23)	急性肝炎 (N=529)	<i>P</i> value
年齢	63歳	33歳	<0.001
男性	59%	71%	>0.2
肝機能検査			
ALT (IU/L)	929	2300	<0.001
T Bil (mg/dL)	10.3	6.4	0.12
Alb (g/dL)	3.2	3.6	<0.001
PT (%)	65.0	75.0	>0.2
HBV DNA (log copies/ml)	7.5	5.5	<0.001
HBV genotype	(N=19)	(N=232)	
A	0%	25%	0.003
B	42%	12%	<0.001
C	58%	63%	>0.2



# 劇症肝不全の患者の発症率と死亡率



# 劇症肝不全症例の特徴

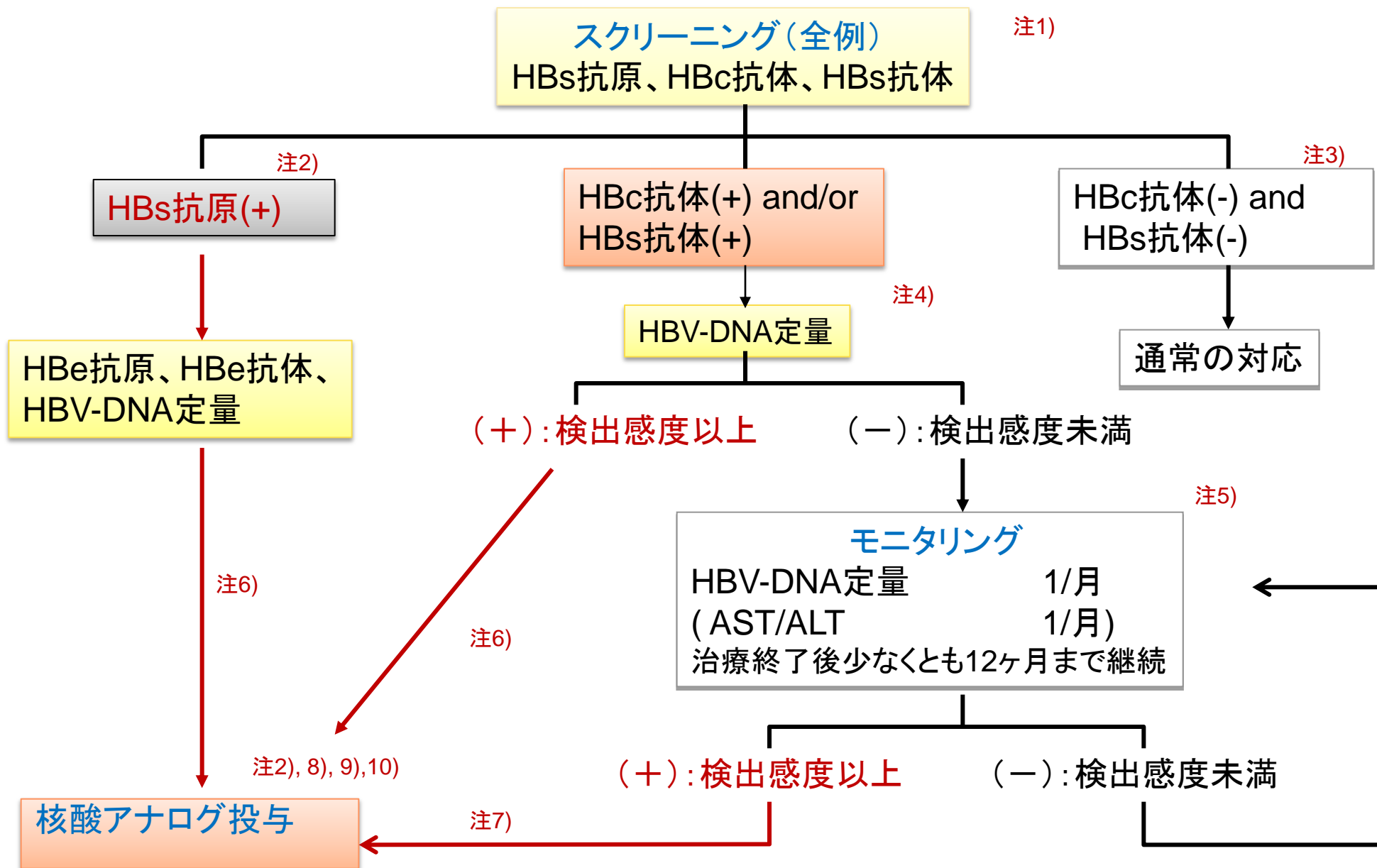
	劇症化 (N=8)	非劇症化 (N=21)	<i>P</i> value
年齢	63	63	>0.2
男性	50%	62%	>0.2
非ホジキンリンパ腫の割合	100%	48%	0.012
リツキサンを含むレジメ	88%	29%	0.010
核酸アナログの投与	100%	91%	>0.2
肝不全による死亡	100%	5%	<0.001

# *de novo* B型肝炎

- HBsAg(-)だが、HBcAb(+)またはHBsAb(+)
- 免疫抑制状態などを契機に肝炎発症
- 悪性腫瘍の治療中(特にR★-CHOP)
- 劇症化率高く、発症すれば致死率高い
- 全国調査: 63施設で23例、この1年で新規6例

★ R(リツキサン™: Rituximab) ヒトB細胞に対する分子標的治療薬

# 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎に対する診療ガイドライン



A sunset scene over the ocean with a bright sun low on the horizon, casting a long, shimmering reflection on the water. The sky is filled with soft, golden clouds, and the overall atmosphere is warm and serene.

肝疾患医療連携拠点病院に対する皆様方のご支援とご協力をお願い申し上げます。

ご清聴を感謝いたします