

第3回 3月17日

まだまだ注意が必要な肝障害

～B型肝炎はねむってても怖いんです～

スタッフ：永松、病棟看護師、MSW

肝炎ウイルスの種類

A 型肝炎



A型肝炎ウイルスに汚染された水や食物を口にすることにより発症する肝炎です。A型肝炎ウイルスに感染すると、通常、1-2ヵ月で治る急性肝炎の経過をたどります。

B 型肝炎



原因ウイルスはB型肝炎ウイルスですが、A型と違って血液を介して感染します。B型肝炎には急性肝炎と慢性肝炎があります。慢性感染者のほとんどが肝炎の症状がなく、無症状のまま経過しますが、慢性肝炎から肝硬変や肝臓がんに進展する場合があります。

C 型肝炎



B型肝炎と同じように血液を介して感染します。感染源は、おもに過去の輸血や注射針の使いまわしです。多くは急性肝炎から慢性肝炎の経過をたどり、肝硬変や肝臓がんに進展します。

その他、B型肝炎ウイルスに寄生するD型肝炎ウイルスが原因となるD型肝炎、A型肝炎と同様に食物や水などから感染するE型肝炎がありますが、日本ではD型肝炎およびE型肝炎は多くありません。

B型肝炎とは

症状がなくても、肝硬変や肝がんを発症することがあり定期検査・継続治療が必要です。

B型肝炎は、血液を介してB型肝炎ウイルスに感染することで発症します。B型肝炎ウイルスが肝臓内にすみつき、感染が持続している状態をHBVキャリアといいます。

日本には130万人のキャリアがいると推計され、約100人に一人がキャリアとされています。HBVキャリアは症状や肝機能異常が全くないこともあります。この状態でも肝硬変や肝がんを発症することがあります。

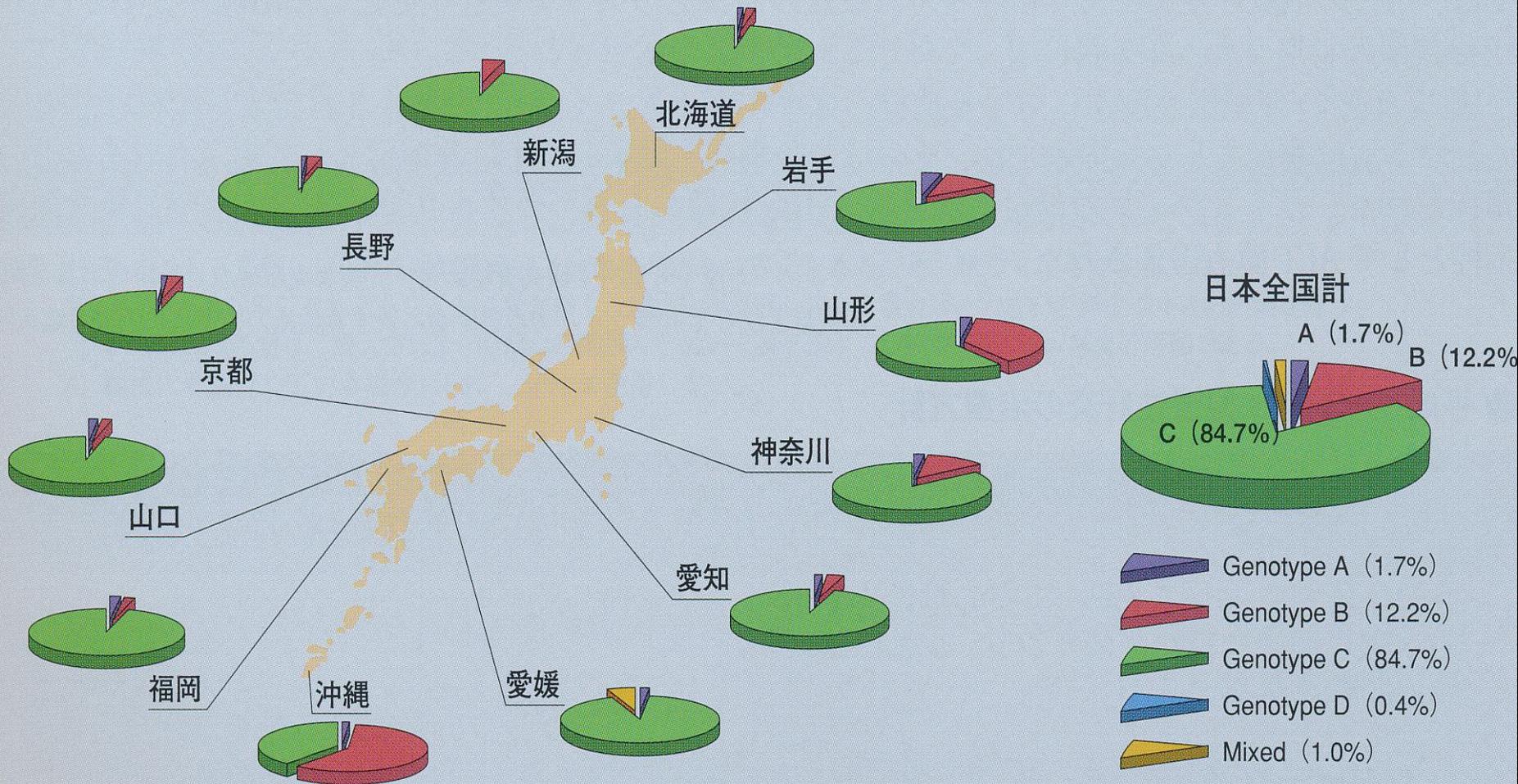
よって、定期的に肝機能検査やエコー検査が必要です。

表9 HBV ゲノタイプとその特徴

ゲノタイプ	地域特異性	日本における臨床的特徴
A	欧米型 (HBV/A2/Ae)	慢性化しやすい (5~10%)
	アジア型・アフリカ型 (HBV/A1/Aa)	若年者を中心に増加傾向
B	アジア型 (HBV/Ba)	劇症化しやすい
	日本型 (HBV/B1/Bj)	10 数%を占める
C	東南アジア (HBV/Cs)	肝細胞癌を発症しやすい
	東アジア (HBV/Ge)	約 85%を占める
D	南ヨーロッパ, エジプト, インドなど	わが国ではまれ、治療抵抗性
E	西アフリカに分布	わが国では極めてまれ
F	主に中南米	わが国では極めてまれ
G	フランス、ドイツ、北米などで報告	わが国では極めてまれ
H	主に中南米	わが国では極めてまれ
J	ボルネオ?	わが国では極めてまれ

2. B型肝炎ウイルス (HBV) の Genotype

HBV Genotype の国内分布

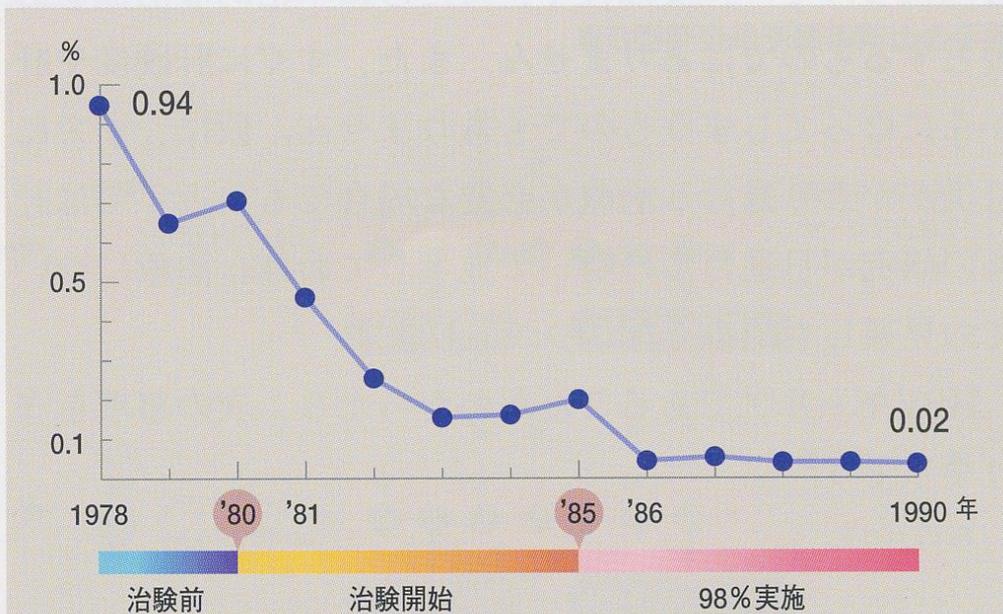


●初回献血者における性、年齢別にみたHBs抗原陽性率



日本赤十字血液センター 1999.1~12月

●出生年別にみた小学生のHBs抗原陽性率の推移



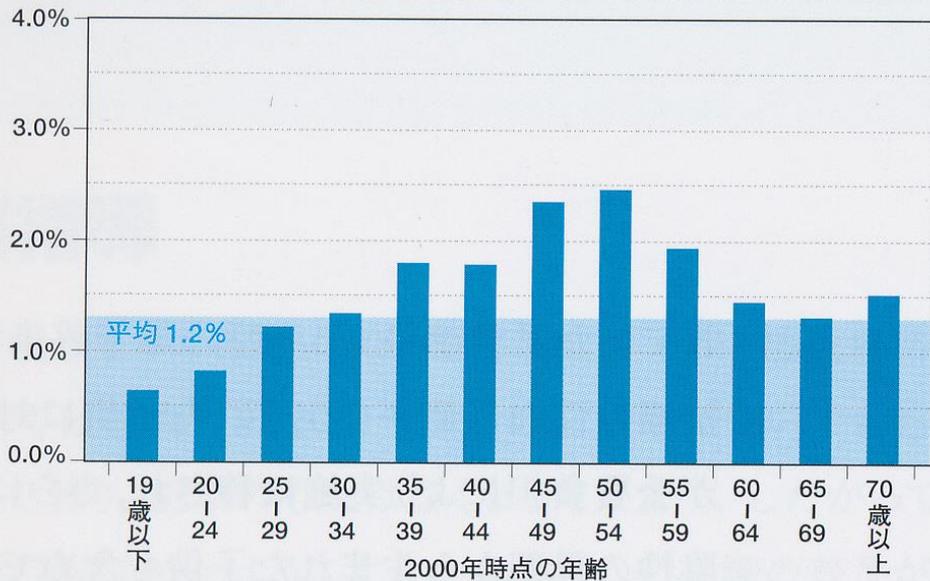
B型肝炎の感染経路

HBVキャリアの原因のほとんどは母子感染と乳幼児期の感染ですが、最近性交渉も問題になっています。

HBVキャリアの感染経路は、ウイルスをもつ母親から出生時に感染する「母子感染」と「乳幼児期」の感染がほとんどでした。現在は、母子感染に対する対策がとられるようになり、母子感染は減少しています。

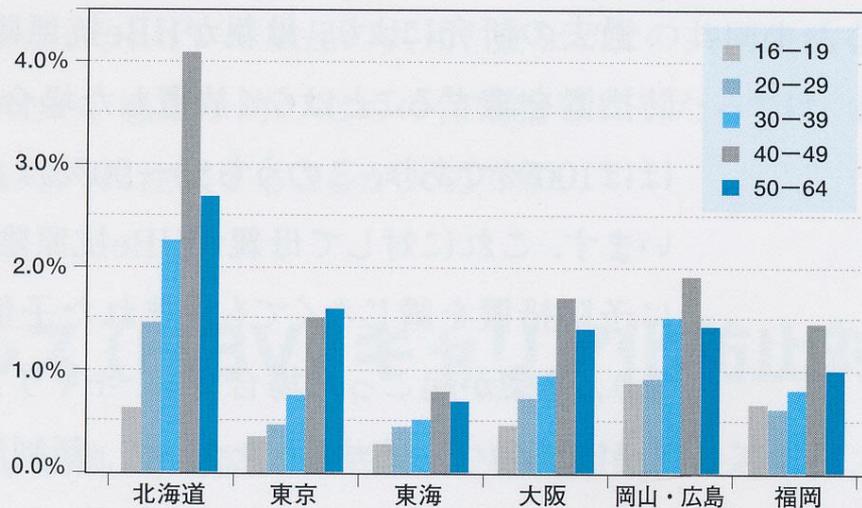
一方、最近では成人後の感染が増加し、問題となっています。これは、外国から持ち込まれたタイプのB型肝炎ウイルスが性行為によりひろまったことにより、成人後でも慢性化することが報告されています。

図A 出生年別にみた献血者のHBs抗原陽性率



初回献血者202,871例 (1供血者1資料) 全1,706,326本分より抽出
(広島県赤十字血液センター 1990.2~2000.6)

図B 地域別、年齢階級別にみた献血者のHBs抗原陽性率



272,343例 (初回供血者)
日本赤十字社：輸血後肝炎の防止に関する特定研究報告書, 1993~1995
(日本赤十字血液センター 1995.4~1996.3)

HBs抗原陽性(+)の妊婦(母親)に説明すべきポイント

1. 妊婦(母親)がB型肝炎ウイルスに感染していること。
2. 正しい母子感染防止策を実行して、生まれてくる子供へB型肝炎が感染するのを防ぐ必要があること。
3. 妊婦(母親)の感染状態(血液の中のウイルス量)を知るために、必ず HBe 抗原の検査を行うこと。
4. HBe 抗原が陽性(+)である場合には、母子感染防止のプロトコール1によって、とくに入念に予防を実施する必要があること。
5. HBe 抗原が陽性(+)か陰性(-)かを知っておくことは、出生後の妊婦(母親)自身の健康管理にも役立つこと。

※3, 4については妊婦(母親)への説明と同意を得ること。

注1: HBIG投与は出生時にできるだけ早く行う。遅くとも出生後48時間以内を厳守。

注2: HBs抗原, HBs抗体検査は生後6ヵ月に十分な抗体価($2^4 \sim 2^5$ PHA価以上とする)を獲得したことを確認するまでは、毎月1回の割合で検査することが望ましい(1回目は健康保険適用, 残りは原則として自費, 同意が必要)。

注3: 経過中, HBs抗原陽性(+)が確認された場合は、以降の予防プログラムを停止する。

注4: 経過中, HBs抗体陰性(-), または抗体価低下($2^3 \sim 2^4$ PHA価未満)がみられた場合は、適宜HBIG, HBワクチンを追加投与する(追加分は原則として自費, 同意が必要)。

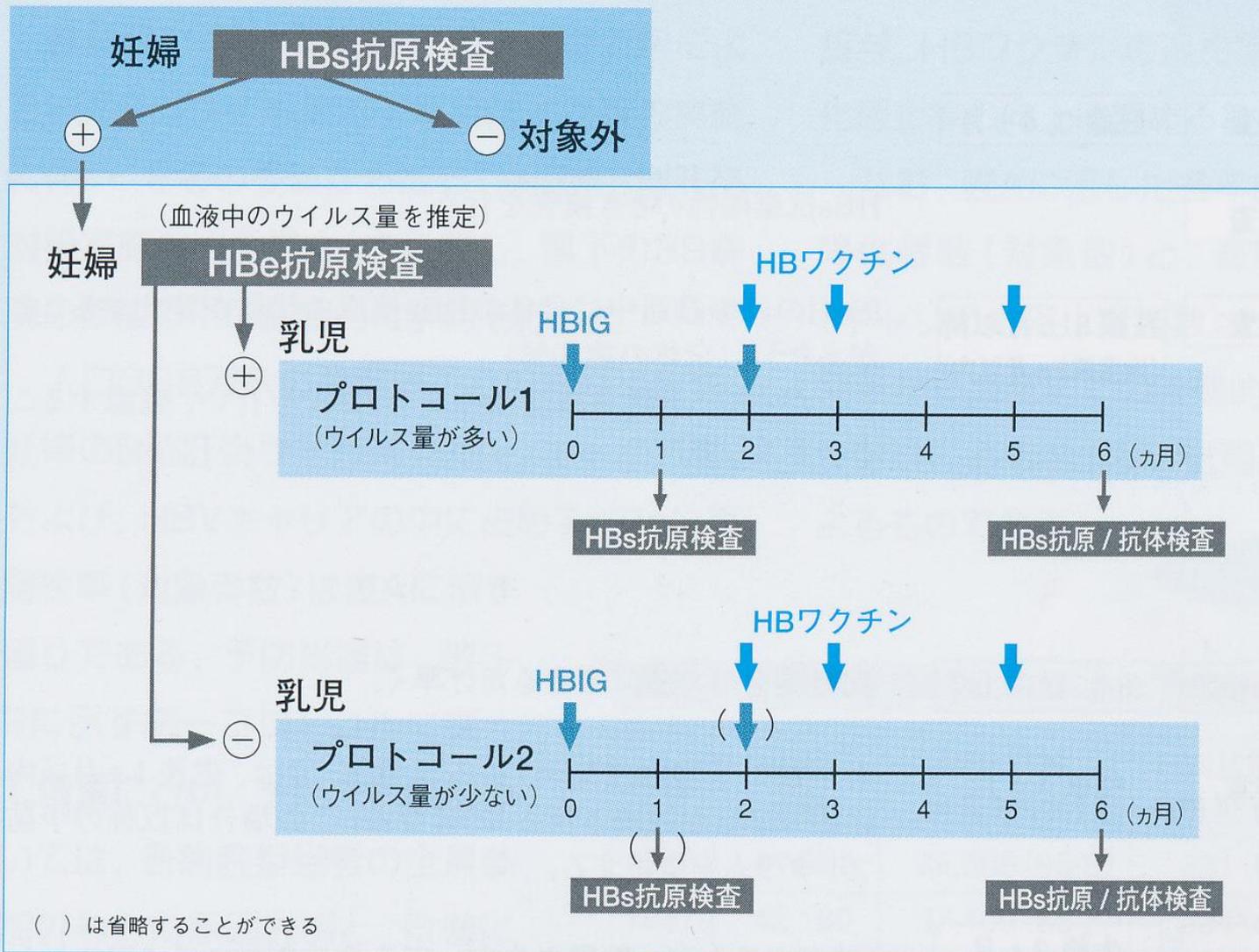
母子感染を防止する方法

～生まれてくる赤ちゃんへの感染を防ぐことができます～

B型肝炎ウイルスの母子感染を防止するには、生まれてきた赤ちゃんにB型肝炎ウイルスの抗体を含む高力価 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) と B型肝炎ワクチン (HB ワクチン) を注射します。これらの防止対策でほとんどの母子感染を防ぐことができます。医師や保健所、市町村の担当窓口にご相談ください。

図3-8 B型肝炎母子感染防止対策フローチャート

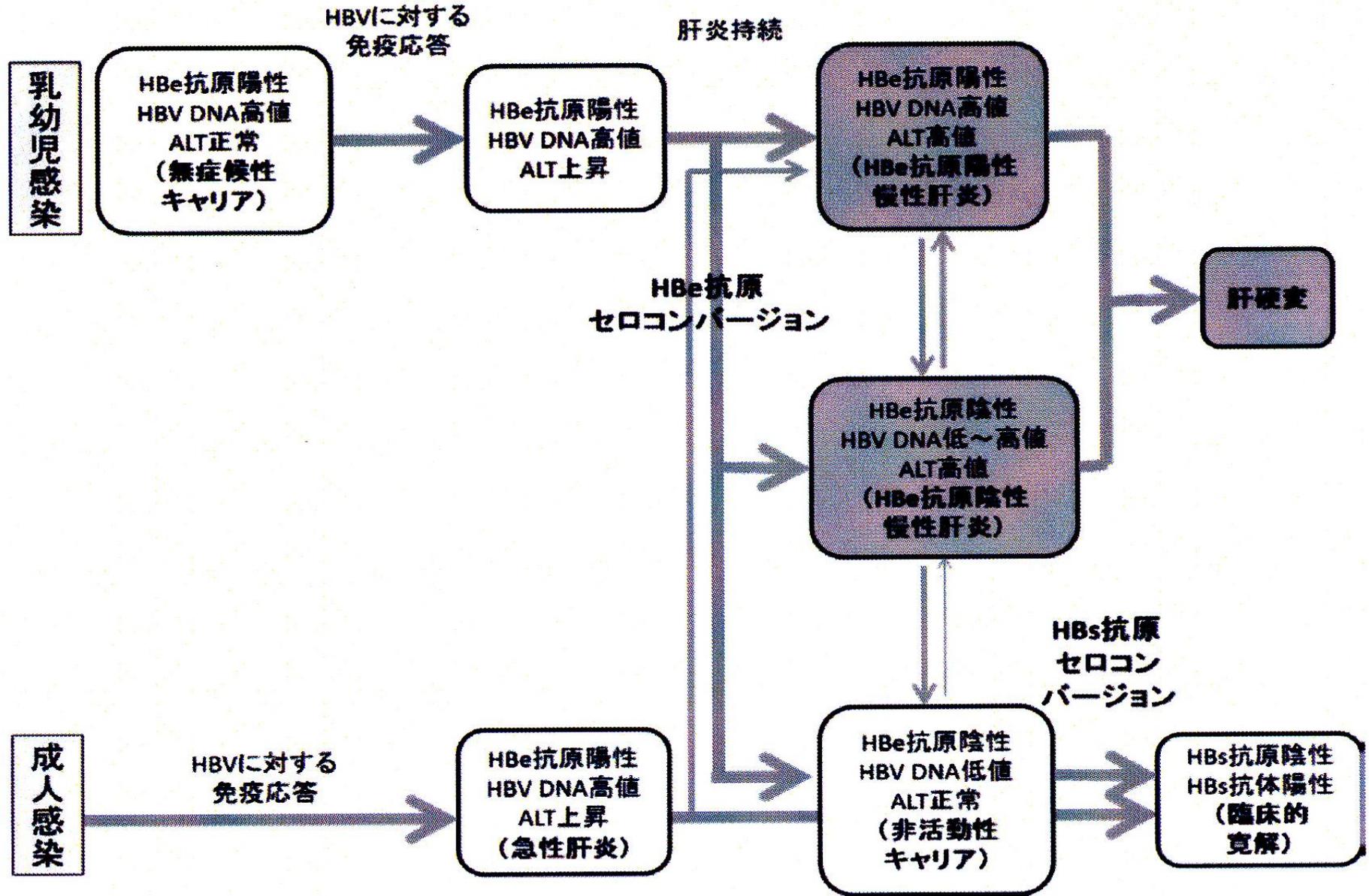
B型肝炎母子感染防止のプロトコール



放置した場合
 感染率：100%
 キャリア化率：
 80~90%

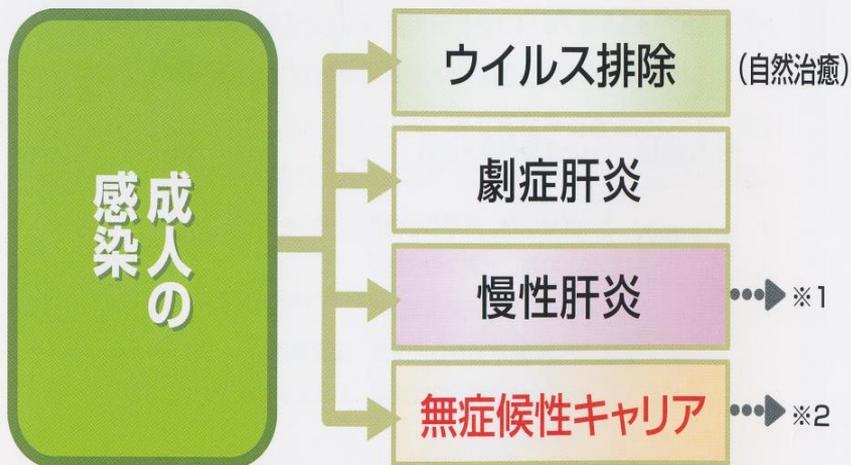
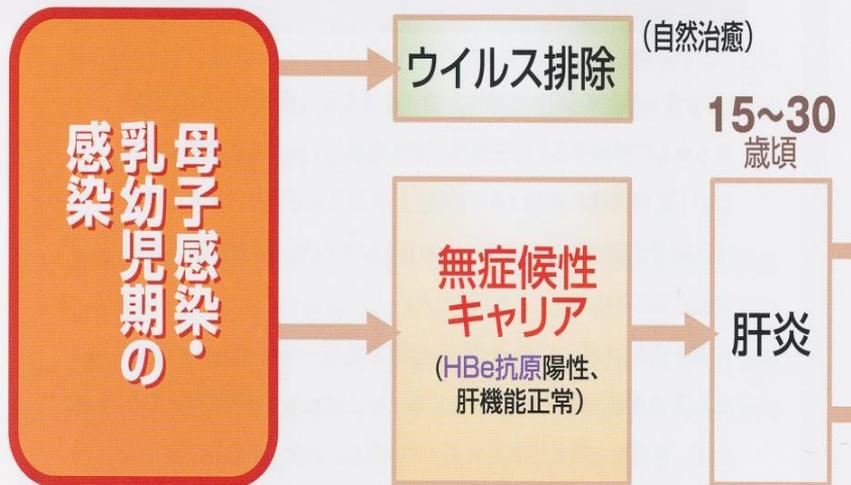
放置した場合
 感染率：約10%
 キャリア化率：
 きわめてまれ

図1 HBV 持続感染者の自然経過



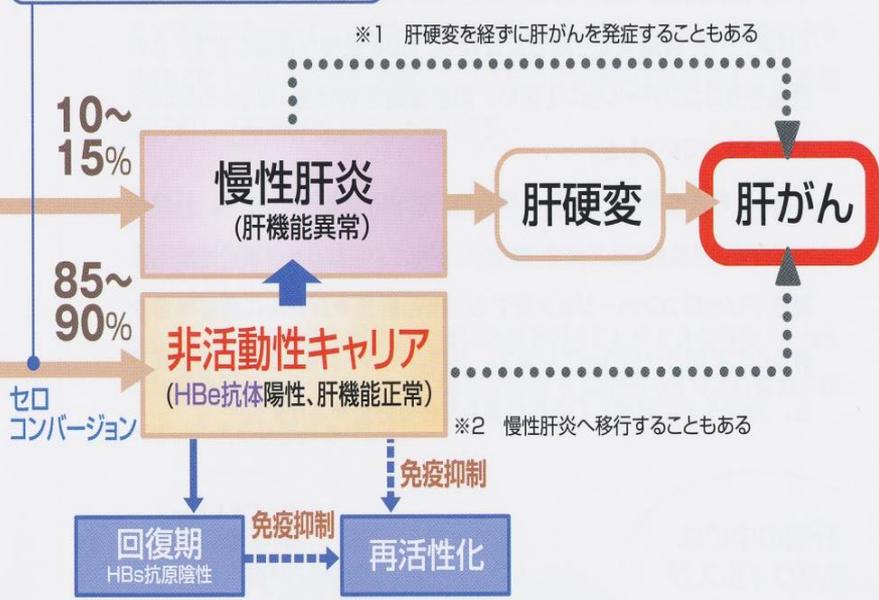
B型肝炎はいろいろな経過

慢性肝炎が起こる頻度は10～15%、その他は非活動性キャリアとなります。
非活動性キャリアは症状や肝機能異常を起こさずに一生を過ごすこともありますが、肝硬変や肝がんにも進行することもあります。



をたどります

多くの人がセロコンバージョンを起こし、非活動性キャリアとなります。しかし、この状態でも安心することはできません。(詳しくはP6を参照)



肝がんの原因の9割はウイルス肝炎！

日本では毎年3万5千人もの方が肝がんで亡くなっていますが¹⁾、そのほとんどは肝炎ウイルスが原因です。B型肝炎は約17%を占めており、定期検査・継続治療がいかに重要かがわかります。 1) 厚生労働省「人口動態統計」

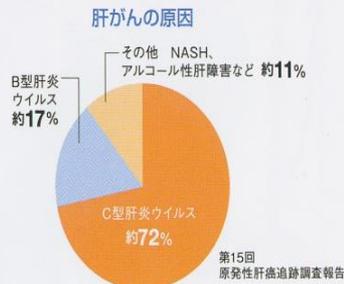
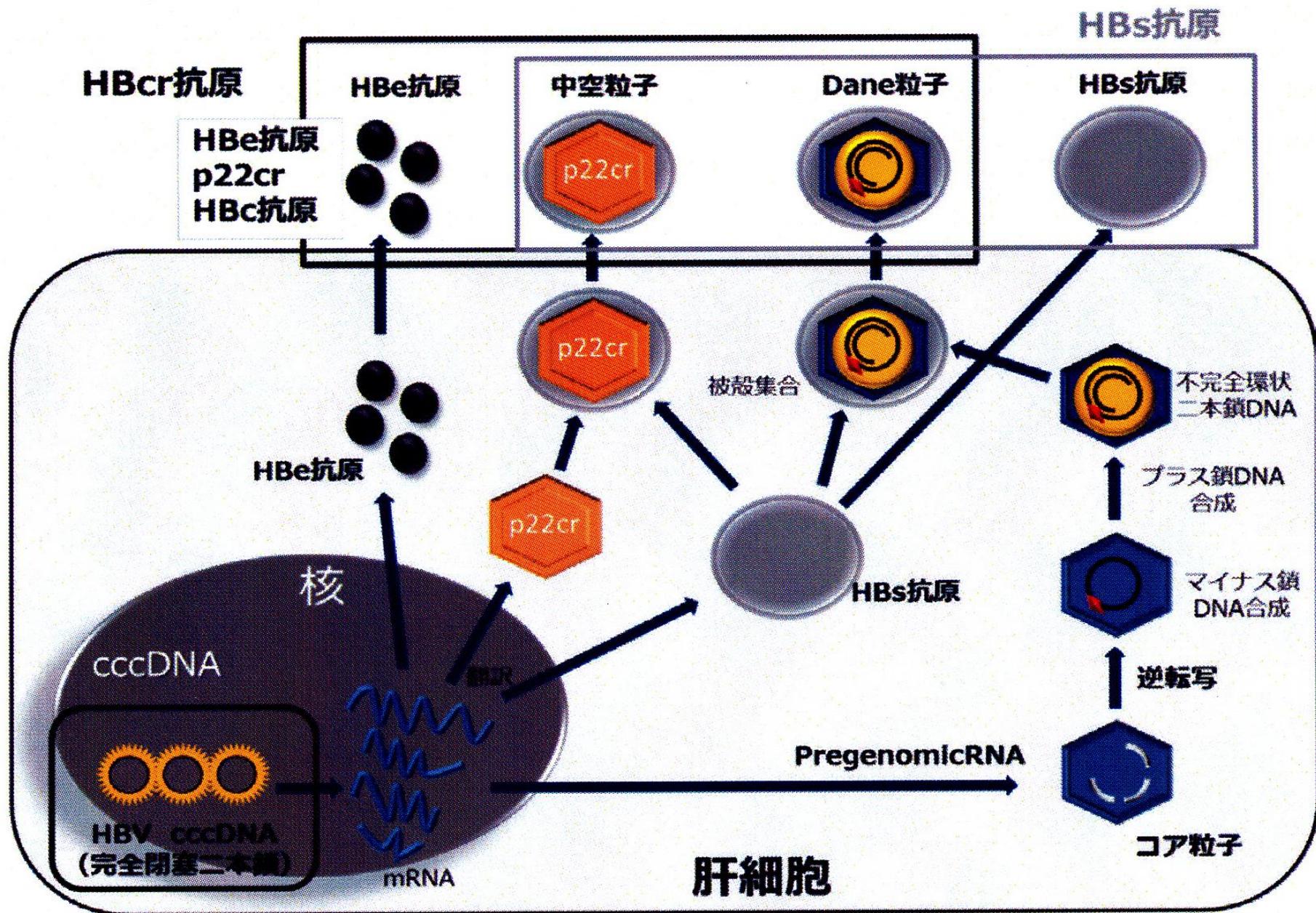


図2 HBV 関連マーカー



HBs抗原陽性 (+)

- B型肝炎ウイルスに感染している状態
- HBs抗原陽性の血液は次の2つに分けられます

HBe抗原陽性 (+)

- 血中のB型肝炎ウイルス量が多い
- 感染力が強い

HBe抗体陽性 (+)

- 血中のB型肝炎ウイルス量が少ない
- 一般に感染力はきわめて低い

HBe抗体が陽性でも変異の人はウイルス量が多いままのことがあります。:ミュータントといいます

HBV DNA (+) (TMA, PCR法)

- 血液中のB型肝炎ウイルス存在を示す
- HBe抗原・HBe抗体にかかわりなく、肝炎がB型慢性肝炎であることを示す

HBc抗体陽性 (+)

HBc抗体のみ陽性でもオカルトBといって化学療法するときなど問題になることがあります

- 感染防御(中和)抗体ではない
- B型肝炎ウイルスに感染したことがある(感染既往を示す, 多くの場合HBs抗体も陽性)
- キャリアの人では高い力価で検出される(ほとんどの場合HBs抗原陽性)

HBs抗体陽性 (+)

- B型肝炎ウイルス感染の既往がある
- 感染防御(中和)抗体である

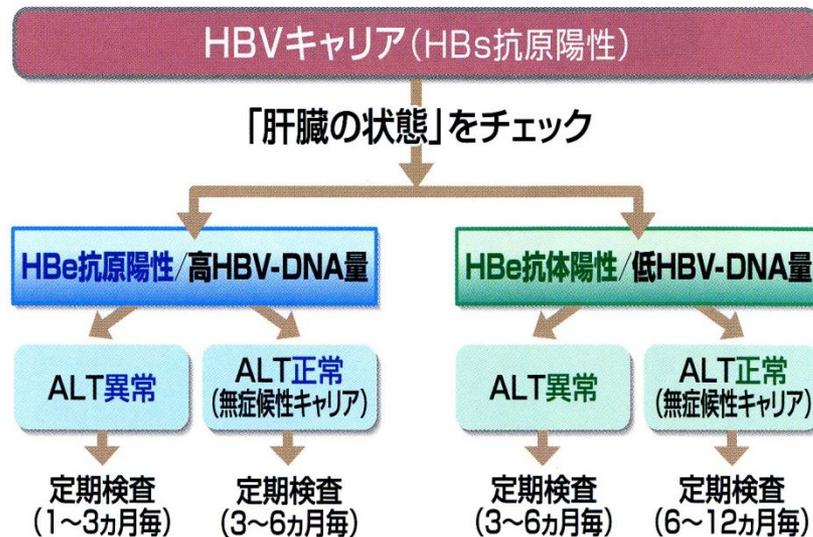
HBVキャリアの人は定期的に「肝臓の状態」をチェックしましょう

HBVキャリアの人にとって、最も重要なことは定期的に肝臓の状態をチェックすることです。

ウイルスの活動状態を調べるため、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNAの検査を行います。特にウイルス量(HBV-DNA量)を測ることはとても重要です。ウイルス量が多いほど肝硬変や肝がんになる危険が高いことがわかっているからです。

また、画像検査や腫瘍マーカーの検査を行い、肝がんの有無を調べます。これらの検査は、肝機能異常がない場合でも、一定の間隔で定期的に行うことが大切です。

■ 必要となる定期検査の間隔



■ 定期検査で行う主な検査項目

肝機能検査	ALT(従来のGPT):肝細胞に含まれる酵素。肝細胞の破壊によって血液中に流出。 基準値は30IU/L以下。
HBe抗原、HBe抗体検査	HBe抗原:ウイルス増殖時に作られるたんぱく。 陽性の場合、ウイルス量が多く感染力が強い。 HBe抗体:HBe抗原に対する抗体。陽性の場合、ウイルス量は少なく感染力は弱い。HBe抗体が陽性になることがセロコンバージョン。
HBV-DNA検査	HBVの遺伝子の量を測る検査。ウイルス量がわかる。
超音波検査、腫瘍マーカー	超音波検査:肝がんの有無を調べるのに最初に行われる画像検査。 腫瘍マーカー:がん細胞があると血液中に増える特殊なたんぱく。 基準値はAFPが10ng/mL以下、PIVKA-IIが40mAU/mL以下。



ウイルスの活動状態、線維化の程度、腫瘍マーカーは、採血による血液検査で調べます。



肝がんの有無を詳しく調べるために超音波検査などによる画像診断を行います。

B型急性肝炎の症状

全身症状

- 身体がだるい
- 黄疸
(皮膚や白目が黄色になる)
- 発熱
(とくにA型肝炎の場合)

消化器症状

- 食欲不振
- 味覚・嗅覚の変化
- 吐き気, 嘔吐
- 下痢, 白い便
(灰白便)

その他

- 右わき腹の痛み
- 黒褐色の尿
- 皮膚が痒い

注：発病した場合には、上記の全部あるいは一部の症状がみられる。しかし、まったく症状が出ないこともある。

- * 急性肝炎で劇症化すると死亡することもあります。
- * 成人での急性肝炎は慢性化しないとされてきましたが、西欧型のジェノタイプAでは、慢性化することが報告され、東京ではこのタイプが増えつつあります。

セロコンバージョンは治癒ではありません

B型肝炎ではセロコンバージョンと呼ばれる現象がおきます。HBVキャリアの状態から自己の免疫反応でウイルスを排除しようと働きます(多くは25歳くらいまでにおきるとされています。)。このときウイルスは減少し、Hbe抗原が陽性から陰性になり、Hbe抗体が出現します。この状態は以前はB型肝炎の治癒とされていました。しかし、HBVの変異という状態で、肝細胞のなかに残存しています。よって、この状態でも肝炎悪化し、肝硬変へ進展したり、肝癌が発症することがあります。これも定期的な検査が必要な理由です。

慢性肝炎から肝臓まで

慢性肝炎

肝細胞にウイルスが感染すると、免疫を担うリンパ球（白血球の一種）がウイルスを異物とみなし、それを取り除こうと攻撃します。このときウイルスだけでなくウイルスに感染した肝細胞までも攻撃してしまうことがあります。これが慢性肝炎です。

一般に慢性肝炎では症状がないことが多く、悪化時には全身倦怠感などの自覚症状が現れることがあります。

リンパ球による肝細胞の攻撃



慢性肝炎の主な症状は、

嘔吐、黄疸 などです。

全身倦怠感

食欲不振

ごちそうさま

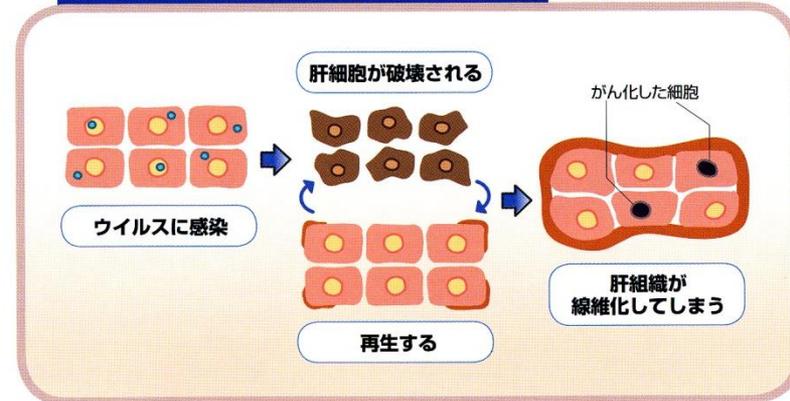


肝硬変・肝がん

肝臓は再生力が強い臓器で、肝炎によって肝細胞が破壊されてもしばらく経つと再生します。ところがこの破壊と再生が繰り返されると再生した肝細胞の周囲が線維で満たされて、肝臓が硬くなり、肝臓の働きが低下してしまいます。これが肝硬変です。

肝組織の線維化が進み肝硬変になると、肝細胞ががん化する確率が高くなり肝がんを発症する危険が高まります。またB型肝炎では、肝細胞の遺伝子の中にウイルスが組み込まれることにより、肝硬変の状態を経ずに突然肝がんを発症することがあります。

肝組織の線維化と肝がんの発症



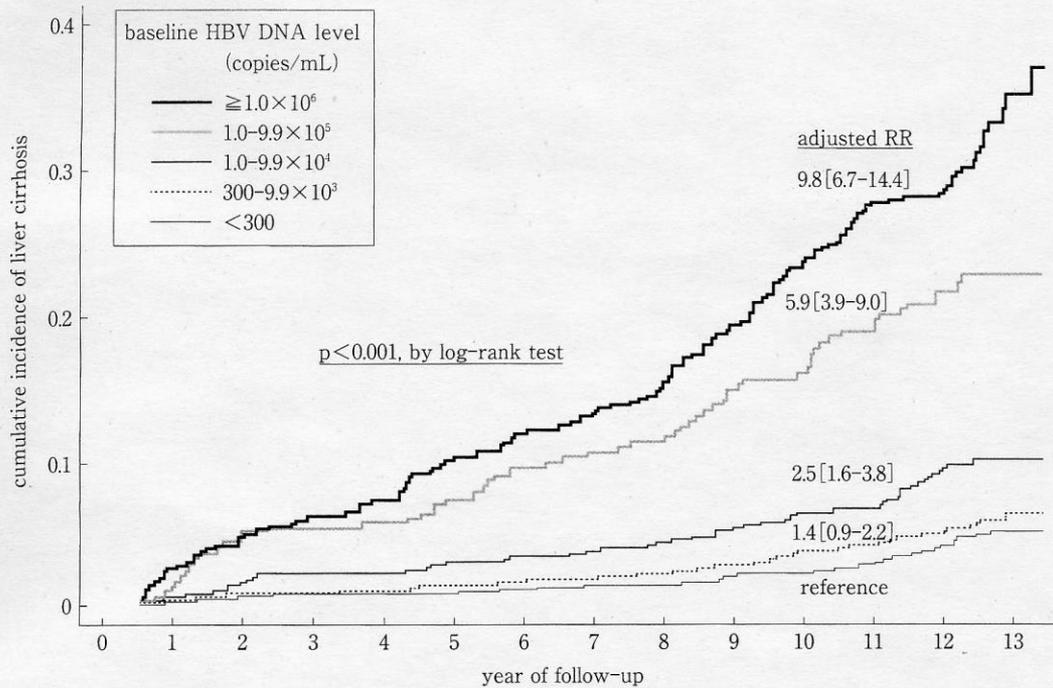


図1 ベースラインHBV DNA量と累積肝硬変発症率との関係
(文献⁷⁾より改変)

* ウイルス量が多いと肝硬変へ進展しやすくなるとされています。

* ウイルス量が多いと発がん率も上昇します。

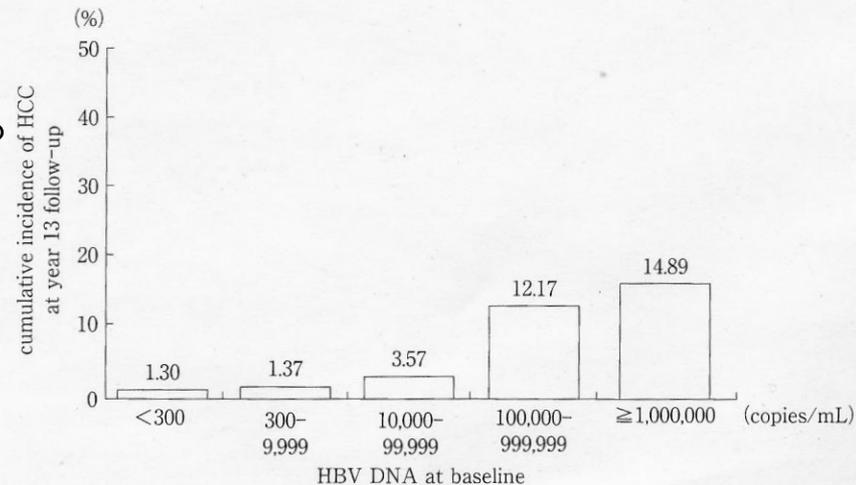


図2 ベースラインHBV DNA量と累積肝発癌率との関係
(文献⁸⁾のデータを元に作成)

図4 HBe 抗原陰性かつ低ウイルス量の症例では
肝細胞癌の発症は HBs 抗原量に相関する

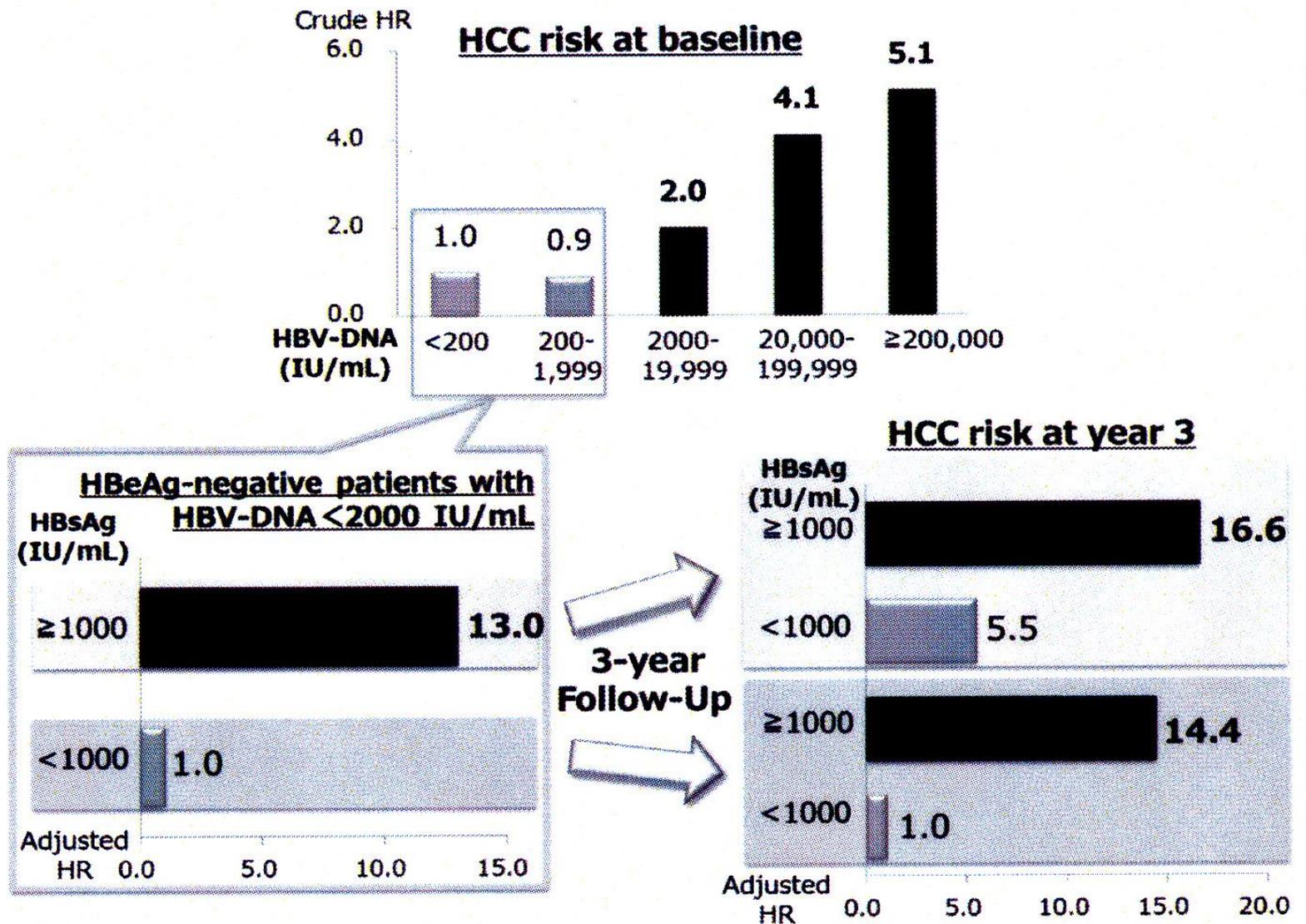


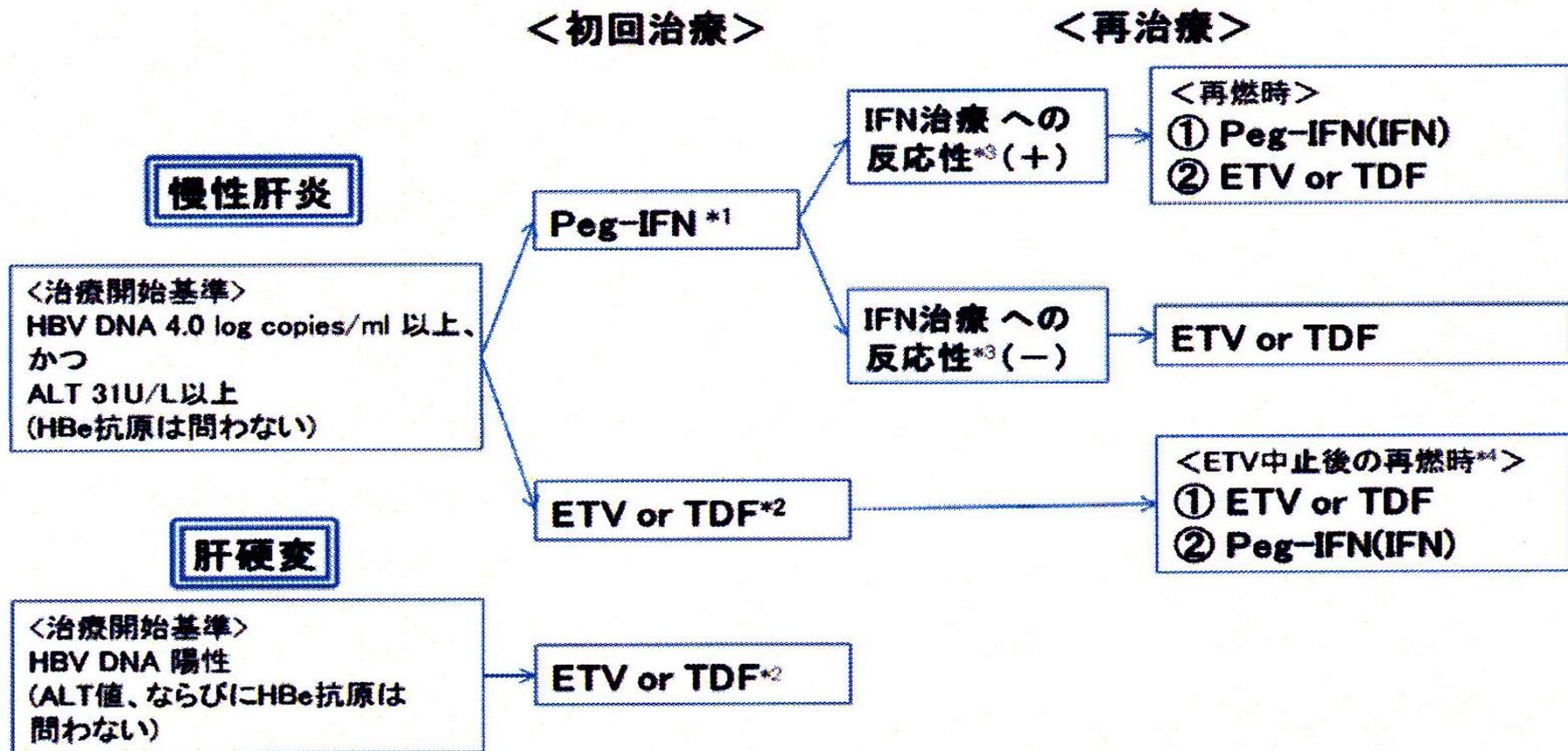
表2 日本における抗ウイルス療法の経緯

1987年	従来型インターフェロン(28日間; HBe抗原陽性のみ)
2002年	従来型インターフェロン(6か月間; HBe抗原陽性のみ)
2000年	ラミブジン
2004年	アデホビル
2006年	エンテカビル
2011年	ペグインターフェロン
2014年	テノホビル

表4 Peg-IFN と核酸アナログ製剤:HBe 抗原陽性例における治療効果

	Peg-IFN	エンテカビル	テノホビル
短期目標			
HBV DNA 陰性化			
短期経過	14% ⁸⁾	67~75% ^{9, 10)}	57~66% ^{11, 12)}
長期経過	13% ¹³⁻¹⁵⁾	93~94% ^{10, 16)}	93% ¹⁷⁾
HBe 抗原セロコンバージョン			
短期経過	24~36% ^{8, 18, 19)}	16~21% ^{9, 10)}	9~21% ^{11, 12)}
長期経過	37~60% ¹³⁻¹⁵⁾	34~44% ²⁰⁻²²⁾	26% ¹⁷⁾
ALT 正常化			
短期経過	37~52% ^{8, 18, 19)}	68~81% ^{9, 10)}	68% ¹¹⁾
長期経過	47% ¹³⁻¹⁵⁾	87~95% ^{10, 23)}	74% ¹⁷⁾
長期目標			
HBs 抗原陰性化			
短期経過	2.3~3.0% ^{8, 18, 19)}	1.7% ⁹⁾	3.2% ¹¹⁾
長期経過(全体)	11% ¹³⁾	0.6~5.1% ^{16, 20) 24)}	8% ¹⁷⁾
長期経過(治療反応例*)	30% ¹³⁾		

図6 抗ウイルス療法の基本方針



*1 HBe抗原セロコンバージョン率やHBV DNA陰性化率が必ずしも高くはないこと、個々の症例における治療前の効果予測が困難であること、予想される副反応などを十分に説明すること。

*2 長期継続投与が必要なこと、耐性変異のリスクがあることを十分に説明すること。拳児希望がある場合には、妊娠中の投与のリスクについて説明すること。

*3 ALT正常化、HBV DNA量低下(HBs抗原量低下)、さらにHBe抗原陽性例ではHBe抗原陰性化を参考とし、治療終了後24~48週時点で判定する。

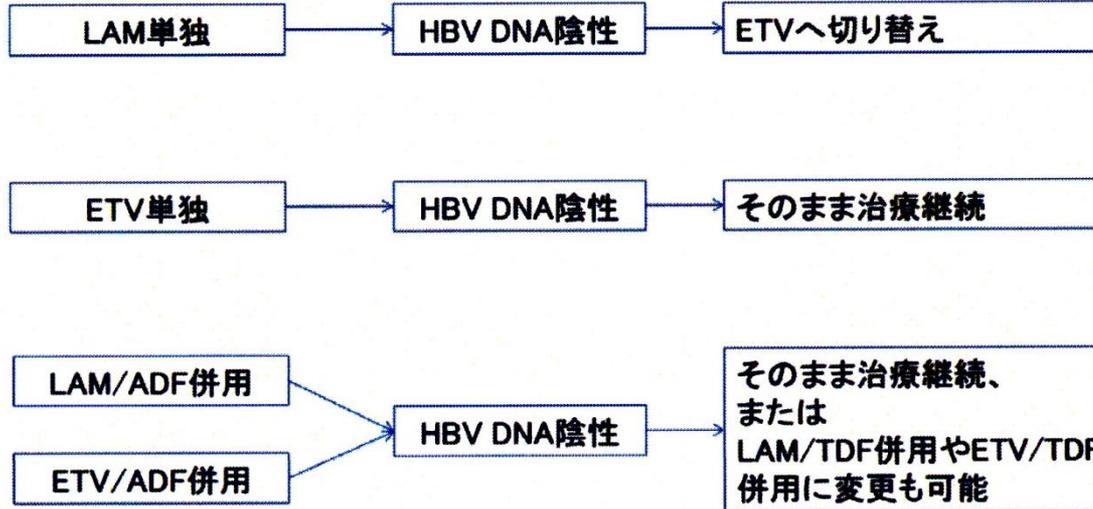
*4 ETV中止後再燃時の再治療基準: HBV DNA 5.8 log copies/ml以上、またはALT 80 U/l以上。

<現在の治療>

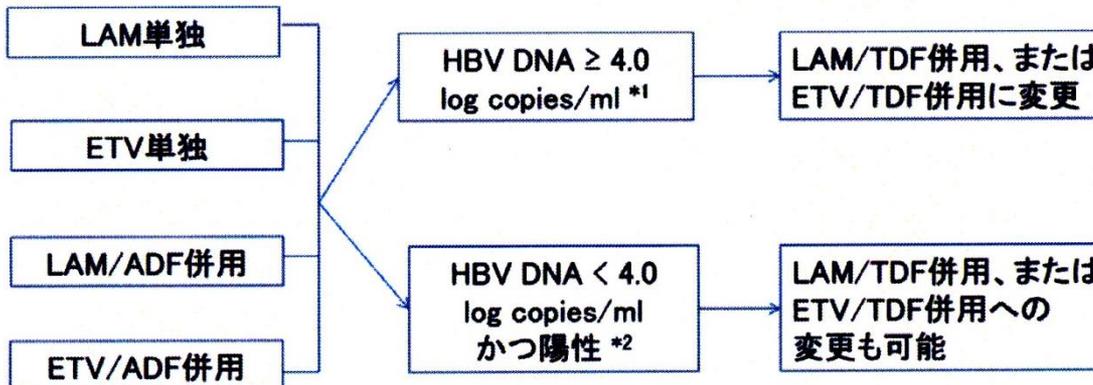
<HBV DNA>

<推奨される治療>

A. 治療効果良好例



B. 治療効果不良例



*1核酸アナログ治療開始後6~12か月時点で判定

*2核酸アナログ治療開始後12か月時点以降で判定

B型慢性肝炎治療の流れ

B型肝炎が発症しても、適切な治療を受ければ、肝硬変・肝がんへの進展を防ぐことができます。患者さんの年齢、HBV-DNA量、炎症の程度などを考慮して治療法が選択されます。HBV-DNA量を低く抑えるほど発がんの危険は低くなるので、**HBV-DNA量を低下させる治療が重要になります。**

治療目標

- 発がんを抑える
- 長生きする
- 毎日の生活を快適にする
- HBV-DNA量をできるだけ少なくする
- 血清ALT値を正常に保つ

■ 治療の基本方針

35歳未満

- 肝臓の障害の程度が軽度の場合には、経過観察することも考慮されますが、HBV-DNA量が多い例には抗ウイルス治療としてインターフェロン (IFN) 単独治療もしくは、核酸アナログとの組み合わせの治療が行われます。
- 肝炎の悪化が進んでいる場合には、最初から核酸アナログが使用されます。

35歳以上

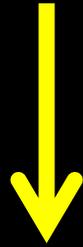
- 抗ウイルス治療として、核酸アナログが使用されます。耐性 (薬が効きにくくなること) が出にくいエンテカビルが第一選択となります。
- IFNと核酸アナログを併用する治療法が行われることもあります。

■ B型慢性肝炎の主な治療方法

治療法	種類・内容
抗ウイルス治療	<ul style="list-style-type: none"> ● インターフェロン: IFN (注射薬) ウイルスの増殖を抑制するとともに免疫の働きを高めます 注射の回数が週1回ですむペグインターフェロン (Peg-IFN) もあります ● 核酸アナログ (内服薬) ウイルスの遺伝子合成を抑制し、ウイルス量を少なくします エンテカビル、ラミブジン、アデホビル

治療の目標

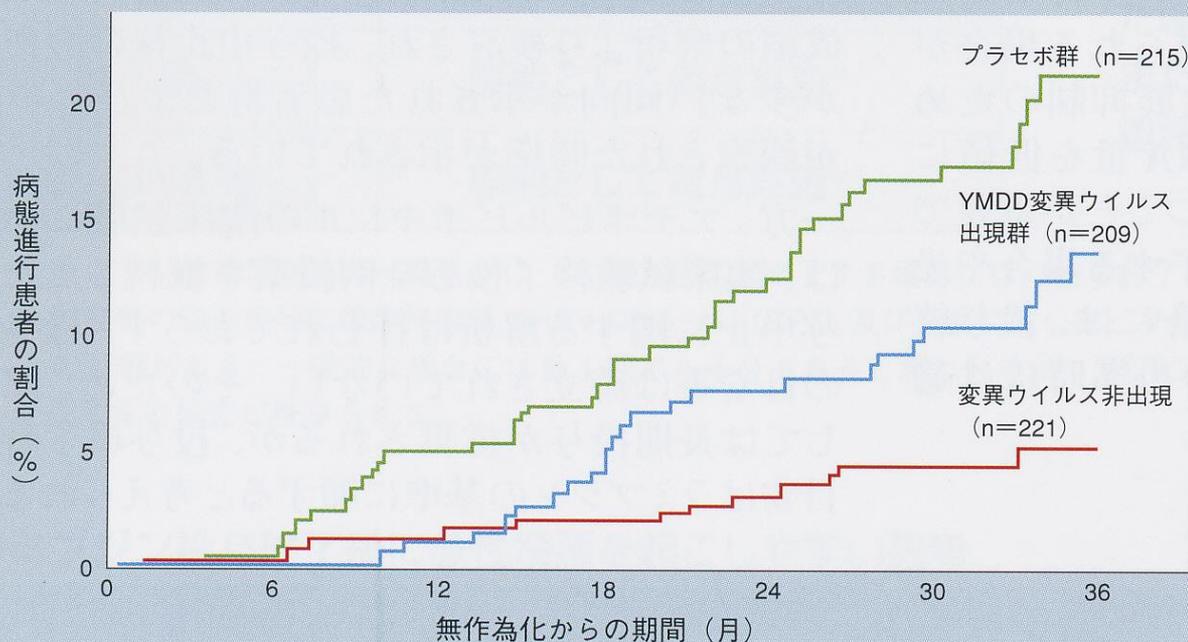
- * 肝硬変の進展抑制
- * 発がん抑制



- * ウイルス量を減らす
- * HBs抗原を陰性化

ラミブジン内服の継続により耐性ウイルスの出現が問題となりました。

● 病態進行抑制に対する変異ウイルス出現の影響（プラセボ対照無作為二重盲検比較試験）

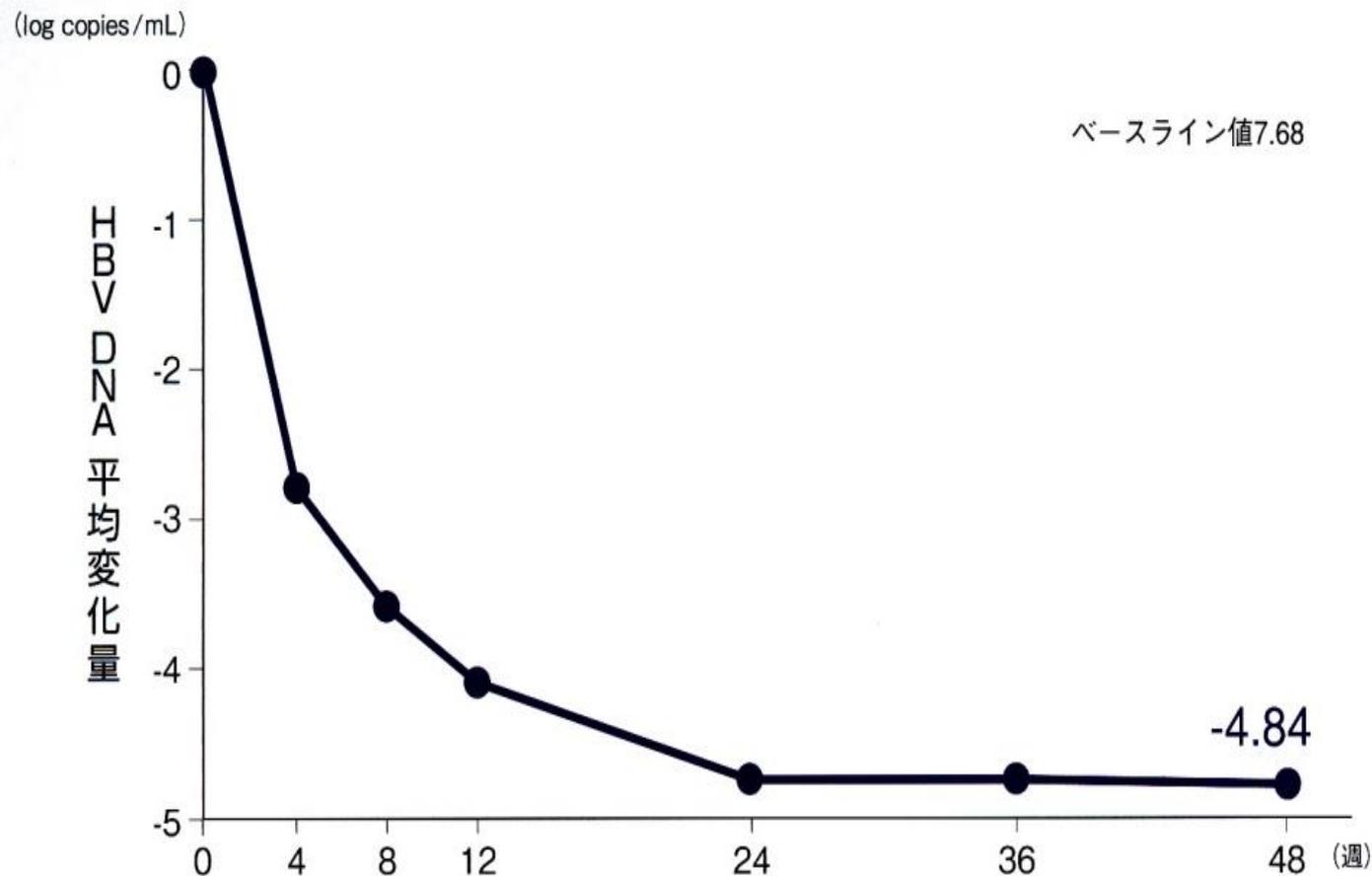


線維化の進行した B 型慢性肝炎または B 型肝炎硬変の患者 651 例を対象としたラミブジン無作為二重盲検比較試験の肝炎病態進行抑制に対する変異ウイルス出現の影響の検討において、YMDD 変異ウイルスが出現していない群では、プラセボ群、YMDD 変異ウイルス出現群よりも病態進行患者の割合は低い傾向にあり、YMDD 変異ウイルス出現群でもプラセボ群と比較すると病態進行患者の割合が低い傾向を示した。

Liaw YF, et al.: N Engl J Med 351: 1521-1531, 2004 (一部改変)

HBV DNA 平均変化量・陰性化率

HBV DNA量が2 log以上または検出限界未満に減少した患者の割合は、4週目には91.2% (31/34例)、8週目には100%に達し、以後48週目まで100%で推移しました。48週目におけるHBV DNA陰性化率は、67.6% (23/34例) でした。

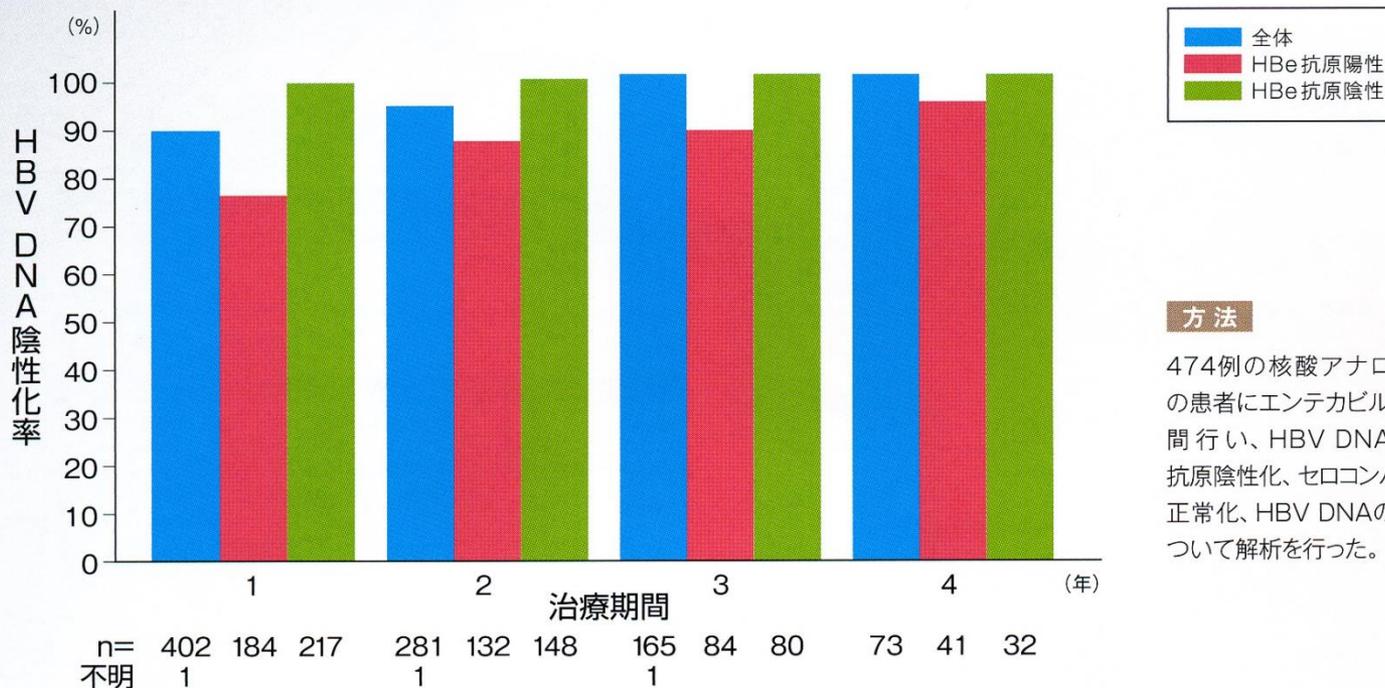


B

HBV DNAが高い割合で陰性化

投与4年後におけるHBV DNA陰性化率は、
HBe抗原陰性患者で100%、HBe抗原陽性患者で93%でした。

HBV DNA陰性化率の推移



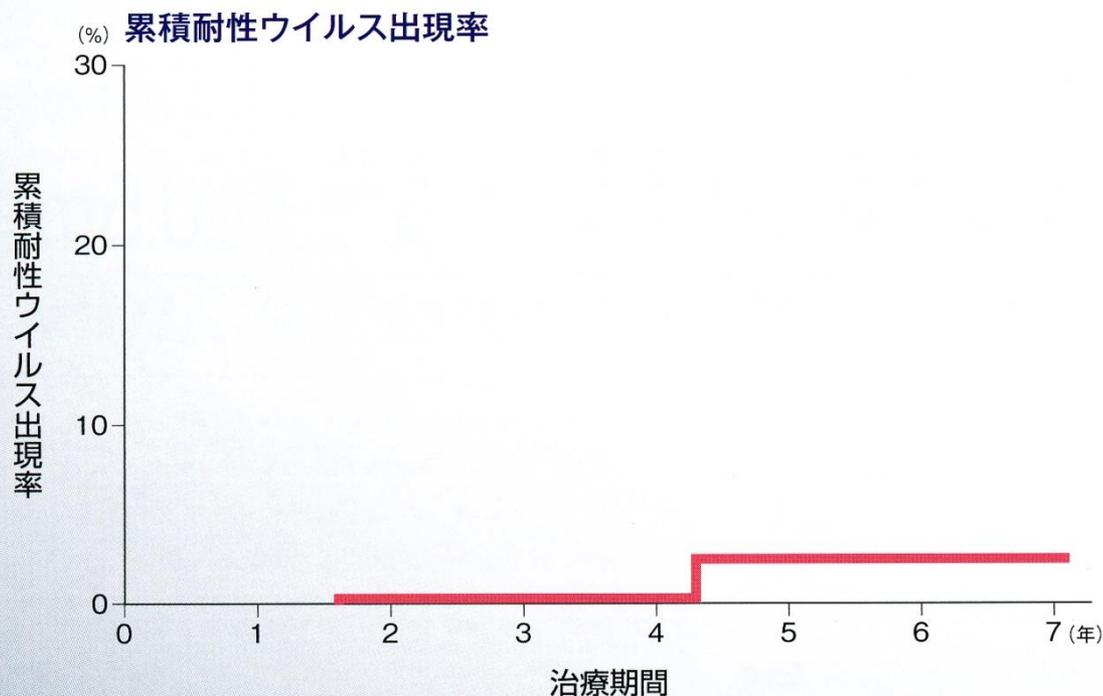
方法

474例の核酸アナログ製剤未治療の患者にエンテカビル継続治療を4年間行い、HBV DNA量、血清HBe抗原陰性化、セロコンバージョン、ALT正常化、HBV DNAの遺伝子変異について解析を行った。

B

耐性ウイルス出現率が低率

投与4年後における累積耐性ウイルス出現率は0.4% (2/474例)と低率でした。



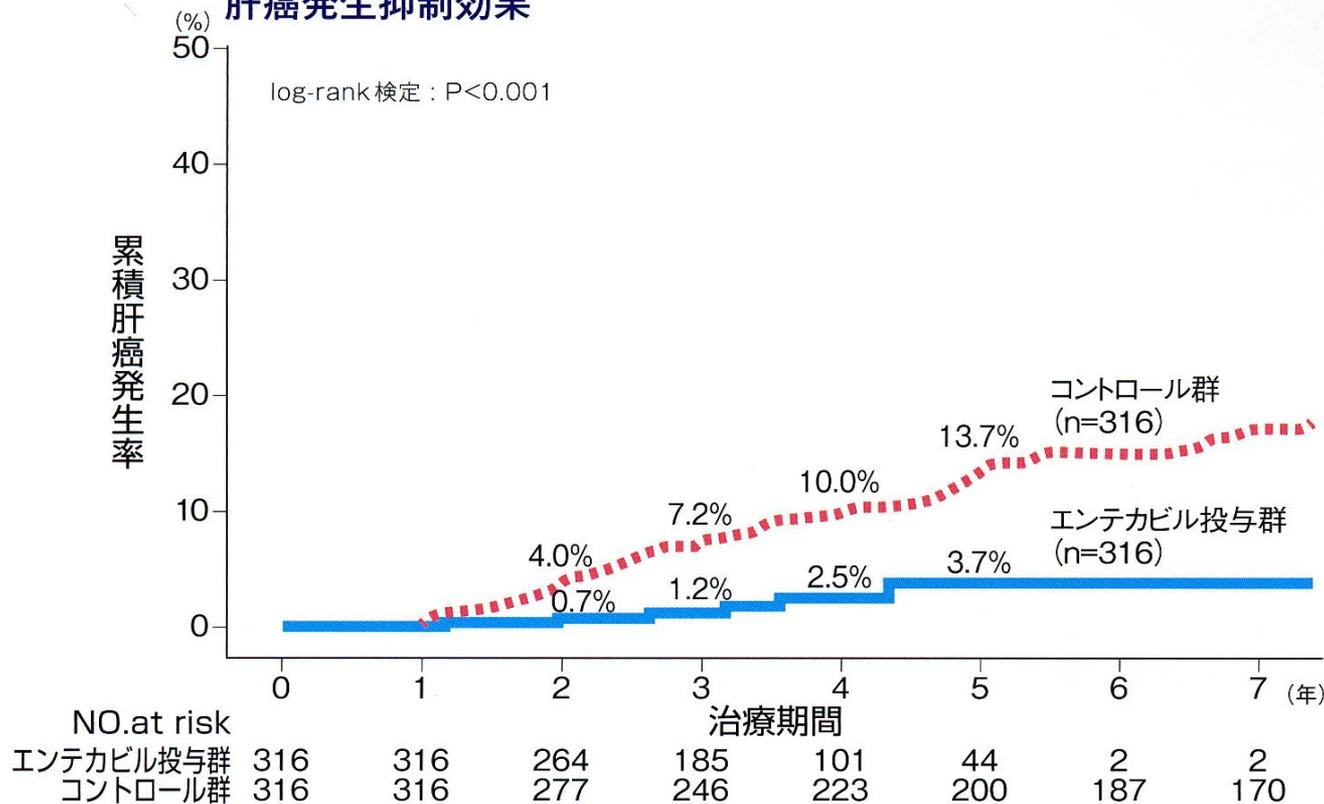
方法

474例の核酸アナログ製剤未治療の患者にエンテカビル継続治療を4年間行い、HBV DNA量、血清HBe抗原陰性化、セロコンバージョン、ALT正常化、HBV DNAの遺伝子変異について解析を行った。

B 肝癌発生率はコントロール群に比べ有意に低値

投与5年後における累積肝癌発生率は、エンテカビル投与群3.7%、コントロール群13.7%で、エンテカビル投与群で有意 (log-rank検定、 $P < 0.001$) に低率でした。

肝癌発生抑制効果

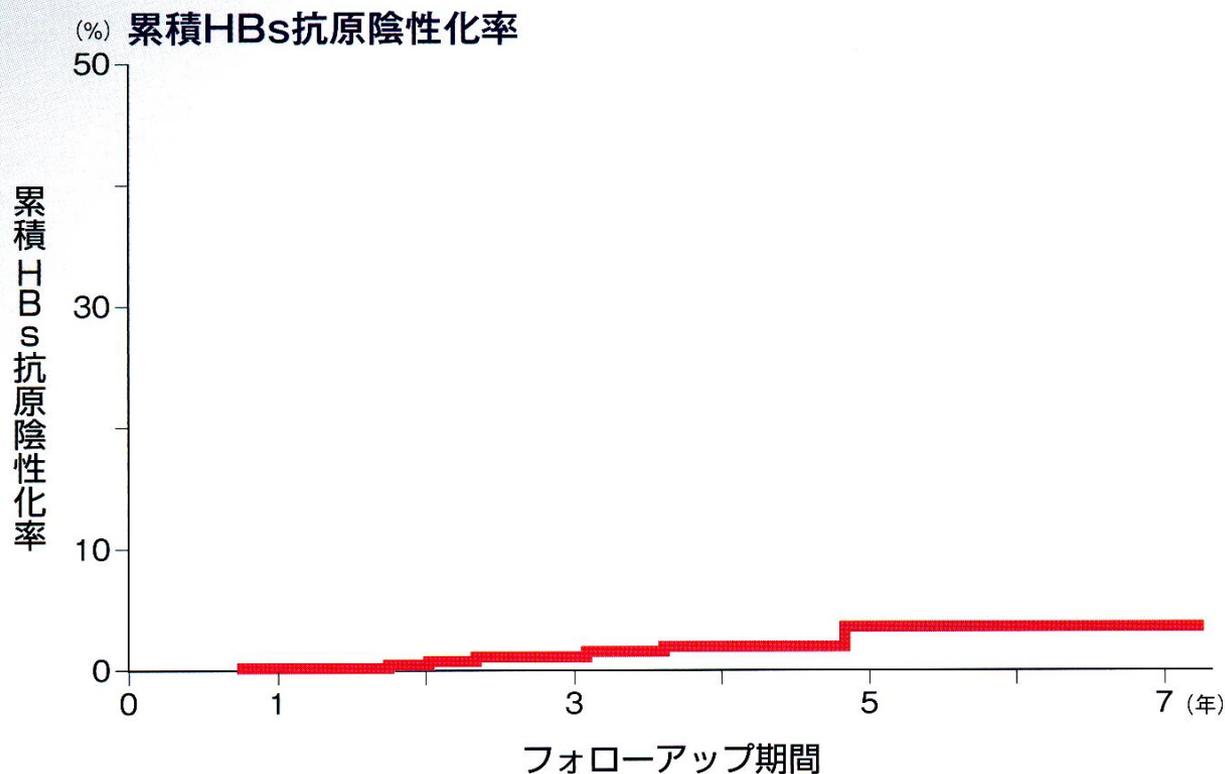


方法

エンテカビル0.5mg/日投与群(n=472)とコントロール群(n=1,143)をプロペンシティスコアでマッチさせ、各群316例のサンプルサイズとして累積肝癌発生率を群間比較した。

累積 HBs 抗原陰性化率

エンテカビル投与によるHBs抗原の累積陰性化率は、
1年目0.2%、3年目1.0%、5年目3.5%でした。



方法

553例の核酸アナログ製剤未治療のB型慢性肝炎及び肝硬変患者に、エンテカビル0.5mg/日を最低6か月間投与し、HBs抗原陰性化率をカプランマイヤー検定で解析した。

この薬の飲み方

1日1回1錠、空腹時に飲んでください。

* ラミブジンという薬を服用していて肝炎のコントロールができなくなってしまった患者さんは1日1回2錠が基本です(先生の指示に従ってください)。

注意



必ずシートから出して飲んでください。

飲み忘れないようにしてください。

⇒ 飲み忘れたり、自分の判断で薬をやめたりすると、体に残っているウイルスが再び増えはじめ、症状が悪くなってしまうことがあります。

⇒ 飲み忘れてしまった場合：Q&A (P.8) をご覧ください。

この薬の副作用 1

バラクルード[®]錠の服用により、次のような副作用があらわれることがあります。

鼻咽頭炎
(鼻、のどの痛み)

下痢

頭痛

これら以外にも、体に異常を感じた場合には、すぐに先生に相談しましょう。



AdefovirまたはTenofovir DF投与例でのFanconi症候群 発症予防のためのAdefovir/Tenofovir DF減量の目安

- 血清リン値 $<2.5\text{mg/dL}$ が持続し、治療開始時と比較して、eGFRが30%以上低下する症例
- 血清リン値 $<2.0\text{mg/dL}$ が持続する症例



Adefovir 10mg/日から10mg/隔日投与
Tenofovir DF 300mg/日から300mg/隔日投与へ減量

テノホビルまたはアデホビルでは長期に投与するときは、腎機能に準じて減量が必要

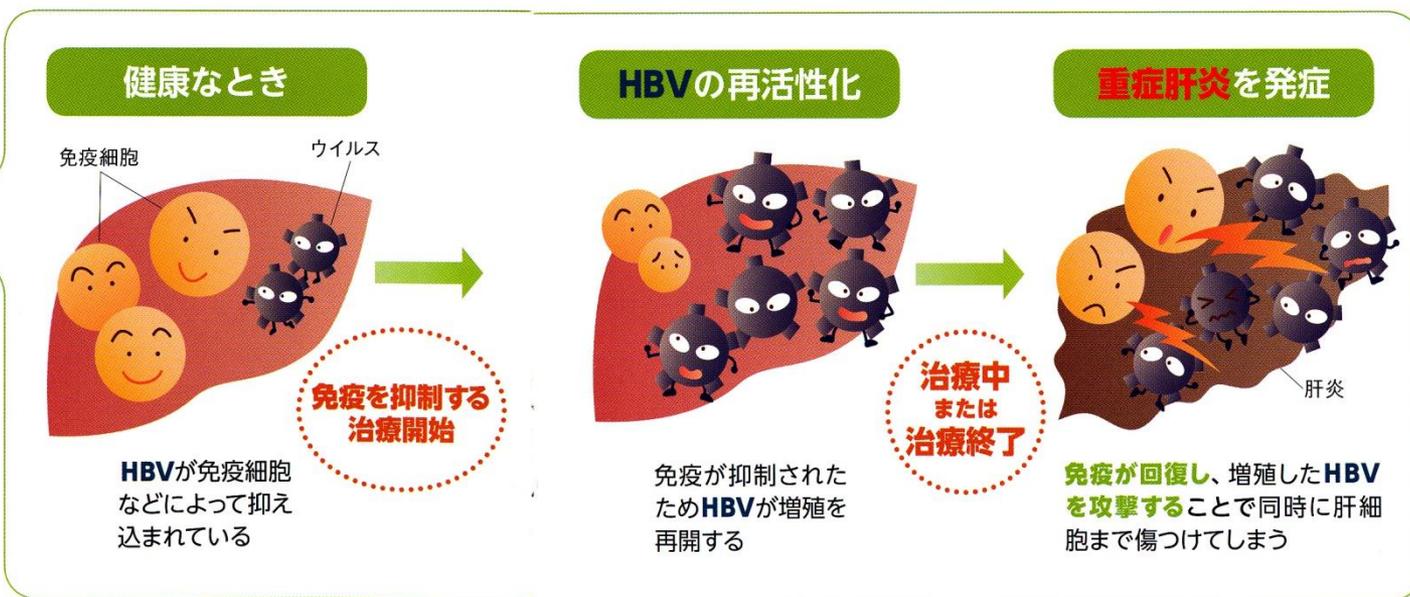
免疫抑制療法や化学療法を受けると B型肝炎ウイルス(HBV)が再活性化し、

重症肝炎を起こすおそれがあります。

医学・医療の進歩に伴い、新しい免疫抑制剤、生物製剤、抗がん剤が使われるようになりました。最近、これらの治療により免疫が抑制されると、血液中や肝臓に残っているB型肝炎ウイルス(HBV)が増殖(HBVの再活性化といいます)し、肝炎が起こることが知られてきました。HBV再活性化は、以前よりB型慢性肝炎患者さんなどのHBV

キャリアの副腎皮質ホルモン治療時に起こることがよく知られていましたが、HBV既往感染者*でも起こることが大きな問題になっています。HBV再活性化による肝炎は、通常の急性肝炎に比べて重症化する頻度や死亡率が高いことが分かっています。したがって、免疫抑制・化学療法を受ける場合には適切な対応が必要です。

B型肝炎ウイルス(HBV)が再活性化するしくみ



*HBV既往感染者とは:HBVに過去に感染し、治った状態の者で、検査ではHBs抗原陰性で、HBe抗体およびHBs抗体のいずれかまたは両方が陽性を示します。ほとんどの既往感染者が、自分が既往感染者であることを知りません。

これらの治療を受ける前に、必ず B型肝炎ウイルスの感染の有無を確認する必要があります。

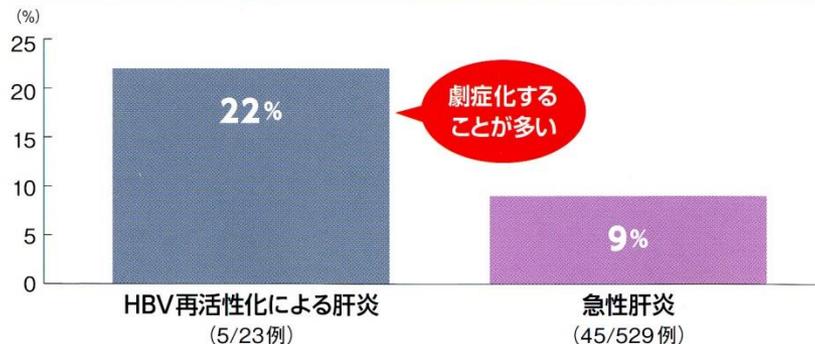
HBV再活性化が起こる可能性のある治療には、「臓器移植」、「骨髄移植・造血幹細胞移植」、「免疫抑制薬による治療」、「抗がん剤による化学療法」などがあります。特に、悪性リンパ腫に対するリツキシマブと副腎皮質ホルモンの併用療法などは、HBVキャリアだけでなくHBV既往感染者*においても、高頻度にHBV再活性化が起こり、重症化や劇症化するリスクの高い治療法です。

最近、患者さんの多い関節リウマチや炎症性腸疾患(クローン病や潰瘍性大腸炎)に対する免疫抑制療法時にも、HBVの再活性化が報告されるようになり、注意が必要になってきました。

しかし、大切なことは、免疫抑制・化学療法をHBVキャリアや既往感染者は受けられないということではなく、適切に検査をして対応すれば、より安全にこれらの免疫抑制・化学療法を受けられるということです。

HBV再活性化によるB型肝炎の危険性(既往感染者の場合)

劇症化する割合



Umemura T, et al., Clin Infect Dis 2008; 47 (5): e52-56

*HBV既往感染者とは: HBVに過去に感染し、治った状態の者で、検査ではHBs抗原陰性で、Hbc抗体およびHBs抗体のいずれかまたは両方が陽性を示します。ほとんどの既往感染者が、自分が既往感染者であることを知りません。

注意が必要な治療

臓器移植、
骨髄移植・造血幹細胞移植



免疫抑制薬による治療
抗がん剤による化学療法



関節リウマチに対する
免疫抑制療法

クローン病や潰瘍性大腸炎
に対する免疫抑制療法**



**抗TNF療法など

HBV再活性化を防ぐための検査と対処法

治療開始前に適切に対処すれば、より安全に

治療を受けることができます。

HBs抗原陽性の場合

抗ウイルス薬を使用



化学療法



治療終了

HBs抗原陰性の場合

HBc抗体、HBs抗体検査を実施

どちらか、あるいは両方陽性

HBV-DNA定量検査**を実施

HBV-DNA検出

HBV-DNA検出せず

月1回HBV-DNA定量**、AST/ALT検査を実施

両方陰性

通常の化学療法

抗ウイルス薬を使用



化学療法



治療終了

化学療法



HBV-DNA量が上昇したら

抗ウイルス薬を使用



治療終了

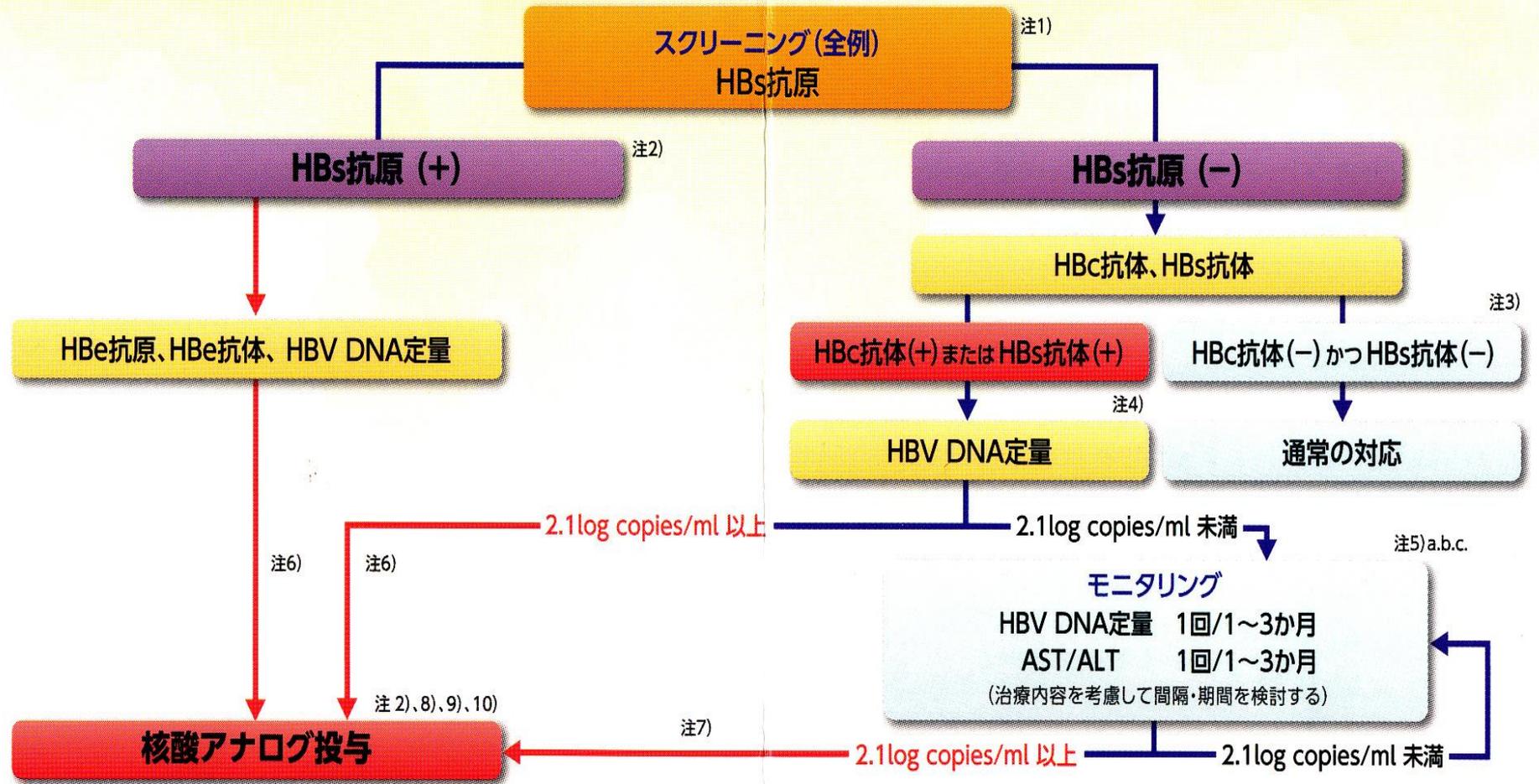
HBc抗体: HBc抗原に対する抗体 (HBVの感染を防御する働き) 陽性: 現在感染しているか、過去に感染したことがある

HBV-DNA: B型肝炎ウイルスの遺伝子。ウイルスの存在および量を調べられる

AST/ALT: ともに肝機能の指標となる酵素。肝細胞が破壊されると血液中に流れ出す

(注) *HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度のCLEIA/CLIA法で検査することが望ましい。
**HBV-DNA定量検査は、より検出感度の高いリアルタイムPCR法で検査することが望ましい。

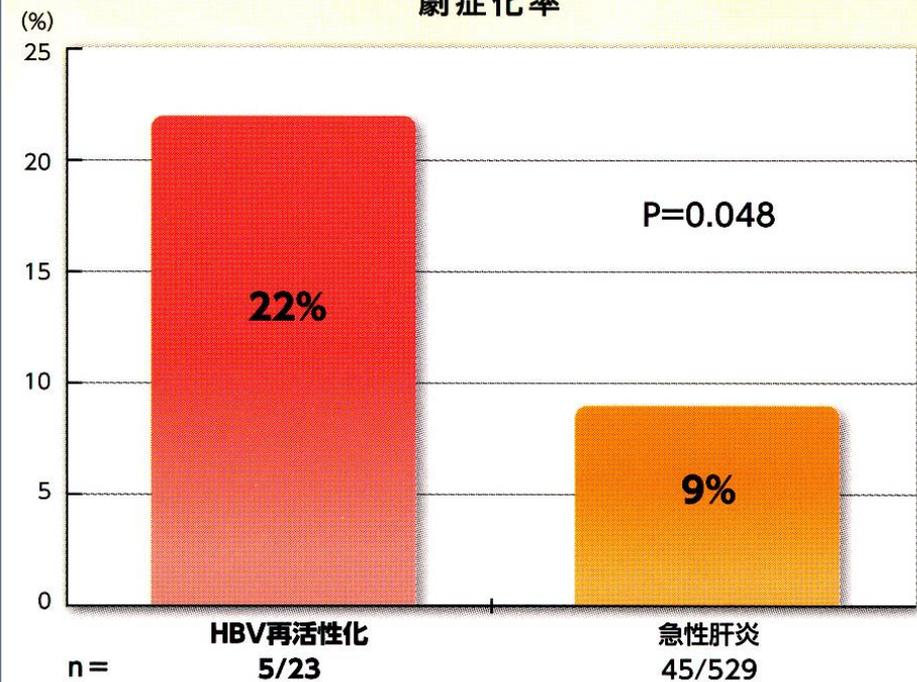
免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン (2014年6月 改訂版)



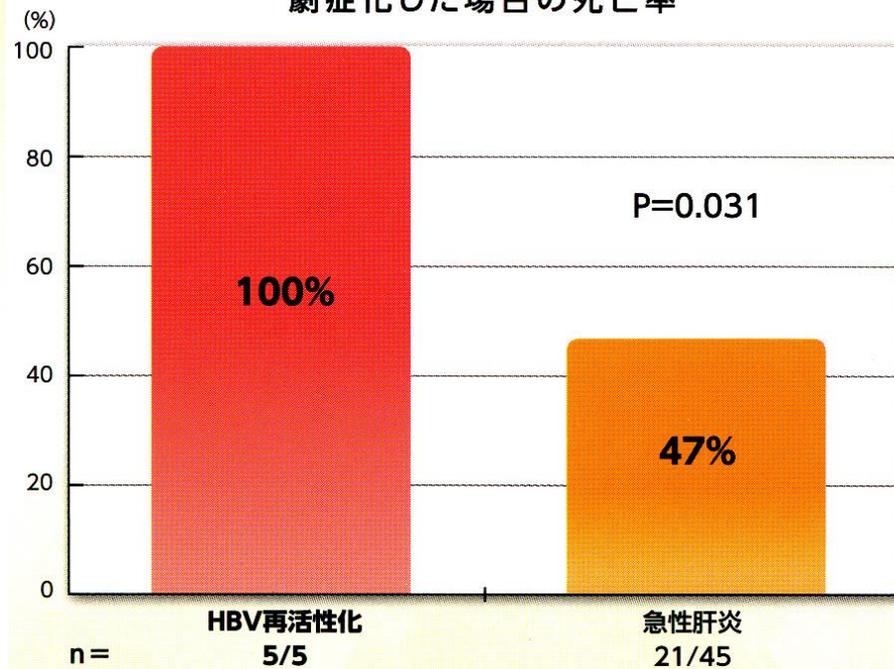
補足 血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部にHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

HBV再活性化によるB型肝炎の危険性(既往感染例)

劇症化率



劇症化した場合の死亡率



■ 検査でHBVキャリアか既往感染例か判別

HBVキャリア = HBs抗原陽性

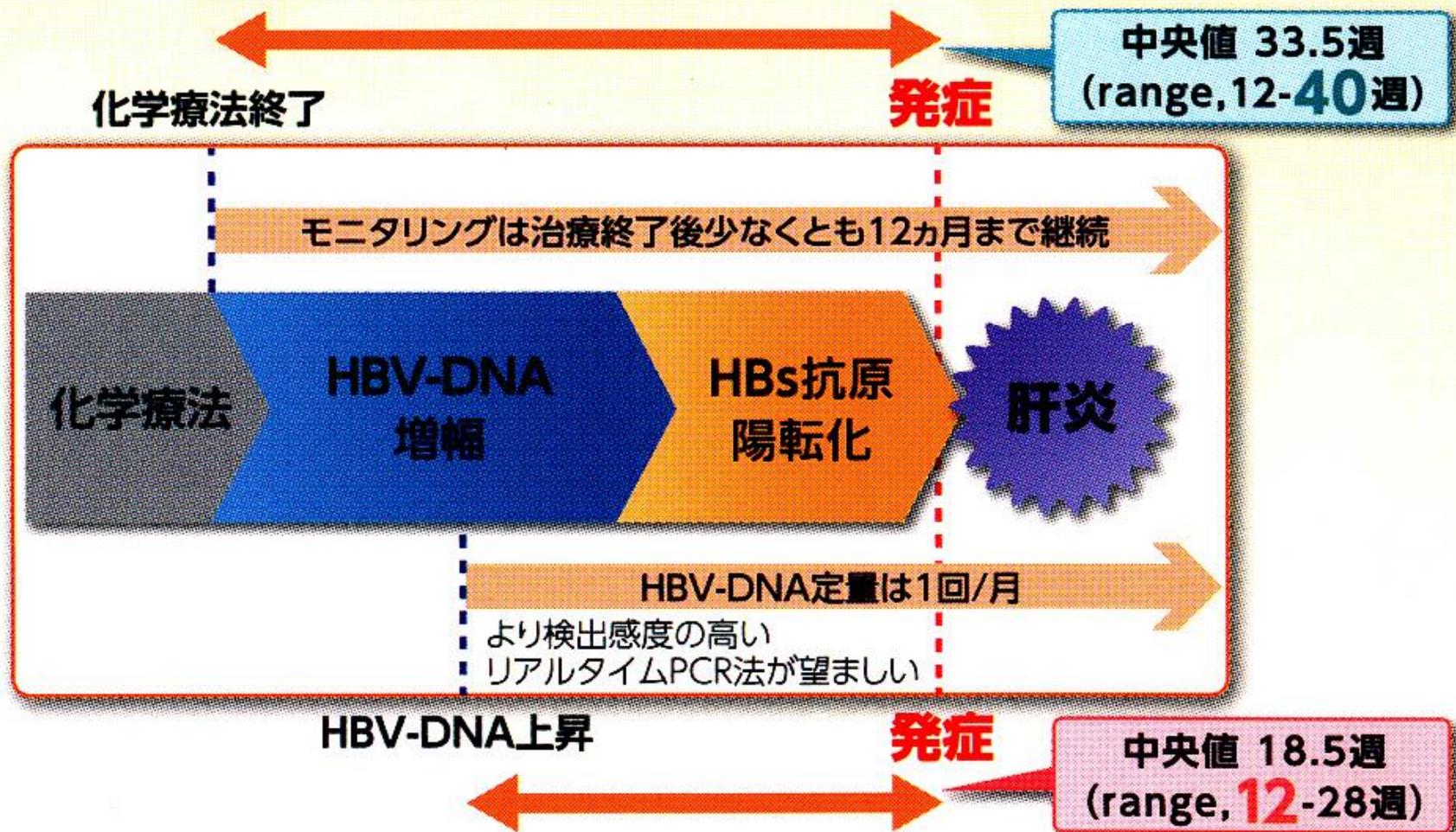
既往感染例 = HBs抗原陰性でHbc抗体陽性 and/or HBs抗体陽性

検査項目	非感染	急性肝炎	免疫獲得 (既往感染)	免疫獲得 (ワクチン接種)	慢性肝炎
HBs抗原	-	+	-	-	+
HBs抗体	-	-	+	+	-
Hbc抗体	-	+ And IgM-Hbc抗体陽性	+	-	+

C M.Weinbaum et al. CDC Recommendations and Reports
September 19, 2008 / 57(RR08);1-20

<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5708a1.htm#top> 引用

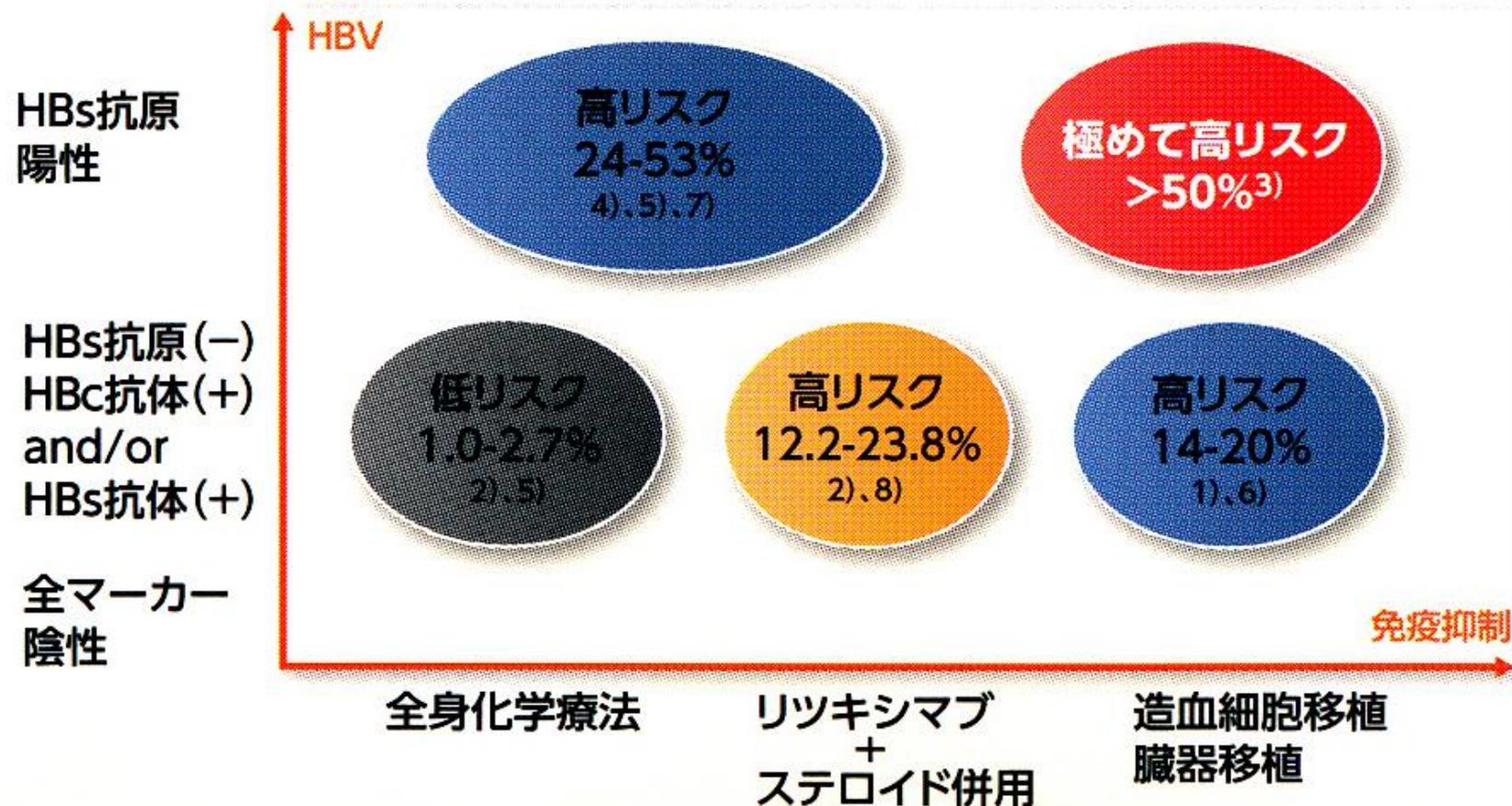
■ HBV再活性化とイベント発生時期(既往感染例)



Hui CK, et al. Gastroenterology. 2006;131:59-68.
血液・腫瘍科,54 (6) :737-748,2007

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 <http://www.jsh.or.jp/medical/index.html>

■ HBV再活性化の頻度とリスク



1) Dhedin N et al. Transplantation. 1998;66:616-9. 2) Hui CK et al. Gastroenterology. 2006;131:59-68. 3) Lau GK et al. Bone Marrow Transplant. 1997;19:795-9. 4) Lau GK et al. Gastroenterology. 2003;125:1742-9. 5) Lok AS et al. Gastroenterology. 1991;100:182-8. 6) Seth P et al. Bone Marrow Transplant. 2002;30:189-94. 7) Yeo W et al. J Clin Oncol. 2004;22:927-34. 8) Yeo W et al. J Clin Oncol. 2009;27:605-11.

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 [補足]

- 1 HBV DNA量が低値・ALT値が正常であっても免疫抑制剤や抗がん剤投与時にはHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため注意が必要である。
- 2 HBs抗原陰性例でも、HBc抗体、あるいはHBs抗体陽性例に免疫抑制剤や抗がん剤投与中、あるいは投与終了後にHBV DNA量が上昇して重度の肝障害を来すことがあるため、経時的にHBV DNA量を測定し、HBV DNAが陽性化した症例には核酸アナログ製剤を早期に使用する。

(難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班の免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドラインの基準と同様とする)

他の人に感染させないように

B型肝炎ウイルスは、血液や体液を介して感染します。日常生活でいくつかの注意事項を守っていれば、周囲の人に感染することはほとんどないことから、過度に神経質になることはありません。

1



血液が付着する可能性のあるカミソリや歯ブラシなどの共用は避ける

2

血液や分泌物がついたものは、しっかりくるんで捨てるか、流水でよく洗い流す



3

外傷、皮膚炎、鼻血などはできるだけ自分で手当てし、手当てを受ける場合は血液や分泌物を、手当てをする人ににつけない



4

口のなかに傷がある場合は、乳幼児に口移しで食物を与えない



5

献血はしない



6

性行為で感染することがあるので、配偶者が免疫を持っているか検査し、免疫がない場合にはあらかじめワクチンを接種する



※乳幼児期には HBV キャリアの父親から子どもに感染することもあります。
HBV キャリアのご家族の方は、念のため一度 HBs 抗原検査を受けることをおすすめします。

2010年4月より、
B型C型肝炎に対するインターフェ
ロン治療に加えて
B型慢性肝炎・肝硬変に対する核酸
アナログ製剤治療も
医療費助成の対象に追加されま

した。

B型肝炎が発症しても、現在では病気の進行を抑える効果的な治療法があります。患者さんの年齢、B型肝炎ウイルス量(HBV-DNA量)、炎症の程度などを考慮して治療法の選択が行われます。

B型慢性肝炎の診断

治療目標

- 発がんを抑える
- 長生きする
- 毎日の生活を快適にする
- HBV-DNA量をできるだけ少なくする
- 血清ALT値を正常に保つ

B型慢性肝炎の治療方法

治療法	種類・内容
経過観察	自然にセロコンバージョンが起こることがあるため、35歳未満では患者さんの病態によっては経過を観察することがあります。
抗ウイルス治療	<p>●インターフェロン:IFN(注射薬)</p> <p>ウイルスの増殖を抑制するとともに免疫の働きを高めます。</p>
	<p>●核酸アナログ(内服薬)</p> <p>ウイルスの遺伝子合成を抑制し、ウイルス量を少なくします。</p> <p>肝炎を鎮静化し、肝硬変・肝がんの発症を抑えることができます。</p> <p>バラクルード®錠、ゼフィックス®錠、ヘプセラ®錠</p>
肝庇護薬による治療	肝臓を庇護します。肝炎の原因(ウイルス)を除去する作用はありません。強力ネオミノファーゲンシー(静脈注射)、ウルソデオキシコール酸(内服薬)など



「家族みんなで
B型の肝炎ウイルス検査を
受けた方がいい」って知ってた？

B型肝炎ってどんな病気？

B型肝炎は、B型肝炎ウイルスに感染したことにより、肝臓の細胞が壊れていく病気です。日本では、120～140万人（100人に1人）の方が持続感染*していると推測されており、C型肝炎ウイルス感染者と合わせると国内最大の感染症ともいわれています。肝臓は、沈黙の臓器といわれ、自覚症状がないまま肝硬変や肝がんへと進展する可能性があります。

*感染したB型肝炎ウイルスが6ヵ月以上体から排除されず、肝臓の中にすみつくこと。
一部の人は慢性肝炎を発症する。

B型肝炎の感染経路は？

B型肝炎ウイルスは、ウイルスに感染している人の血液、または体液を介して感染します。B型肝炎ウイルスに感染した母親から、出産の際に感染する「母子感染」も感染経路の1つです。1985年以前は、母子感染予防策が取られていなかったため、それ以前に、B型肝炎ウイルス感染者の母親から生まれた子どもは、高い割合でウイルスに感染している可能性があります。また、乳幼児は免疫が発達しておらず、B型肝炎ウイルスが体の中に入ってきて、追い出すことができないため、B型肝炎ウイルスに持続感染することが報告されています。

患者さんの親、
兄弟・姉妹、お子様は
早めに一度検査を！



手遅れにならないためには、どうしたらいいの？

B型肝炎は、肝臓専門医のもと、適切な定期検査や治療を受けることで、肝硬変・肝がんへの進展を抑制することができます。早期にご自身の感染を知り、肝臓専門医を受診することが何よりも重要です。

まずは、一度家族全員で、
B型の肝炎ウイルス検査を受けておきましょう

肝炎ウイルス検査って…

どんな検査なの？

- ▶ 簡単な採血検査で、HBs抗原を調べます。実施後、1～2週間で結果が出ます。

どこで受ければいいのか？

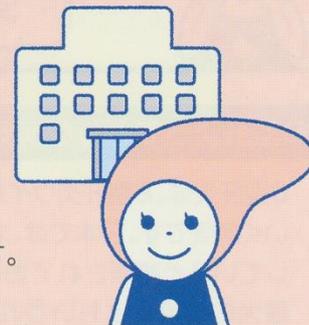
- ▶ 保健所や医療機関で受けることができます。

検査費用の負担は？

- ▶ 保健所や指定の医療機関で無料*で受けることができます。

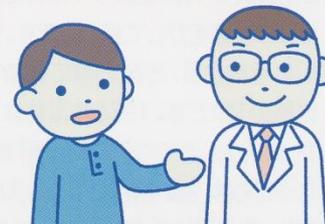
*2011年3月現在

過去に検査を受けたことがある方など、一部負担が必要な場合があります。詳しくは、お近くの保健所へお問い合わせください。



検査を受けるメリット

- ✿ B型肝炎ウイルスの感染の有無が確認できます。早めに一度調べておくと安心です。
- ✿ 検査の結果が陽性であっても、肝臓専門医のもと、適切な定期検査や治療を受けることで、肝硬変・肝がんへの進展を抑制することができます。また、たとえ治療が必要になったとしても、医療費の助成を受けることが可能です。医療費助成の詳細は、お近くの保健所へお問い合わせください。
- ✿ 大切な家族や、周りの方への感染を事前に防ぐことができます。



B型肝炎情報、お近くの肝臓専門医、無料肝炎ウイルス検査実施医療機関検索はこちら

肝炎.net もっとわかる、B型肝炎情報サイト
http://www.bkanen.net/

肝炎ネット

検索

監修: 虎の門病院 分院長 熊田博光 先生

BA-1103-0163-1302
2011年3月作成