

肝炎コーディネーター養成研修

ウイルス性肝炎とその治療

本編は令和6年度に収録しています



京都府立医科大学大学院医学研究科
消化器内科学教室



本日の内容

- ① 総論
- ② C型肝炎
- ③ B型肝炎

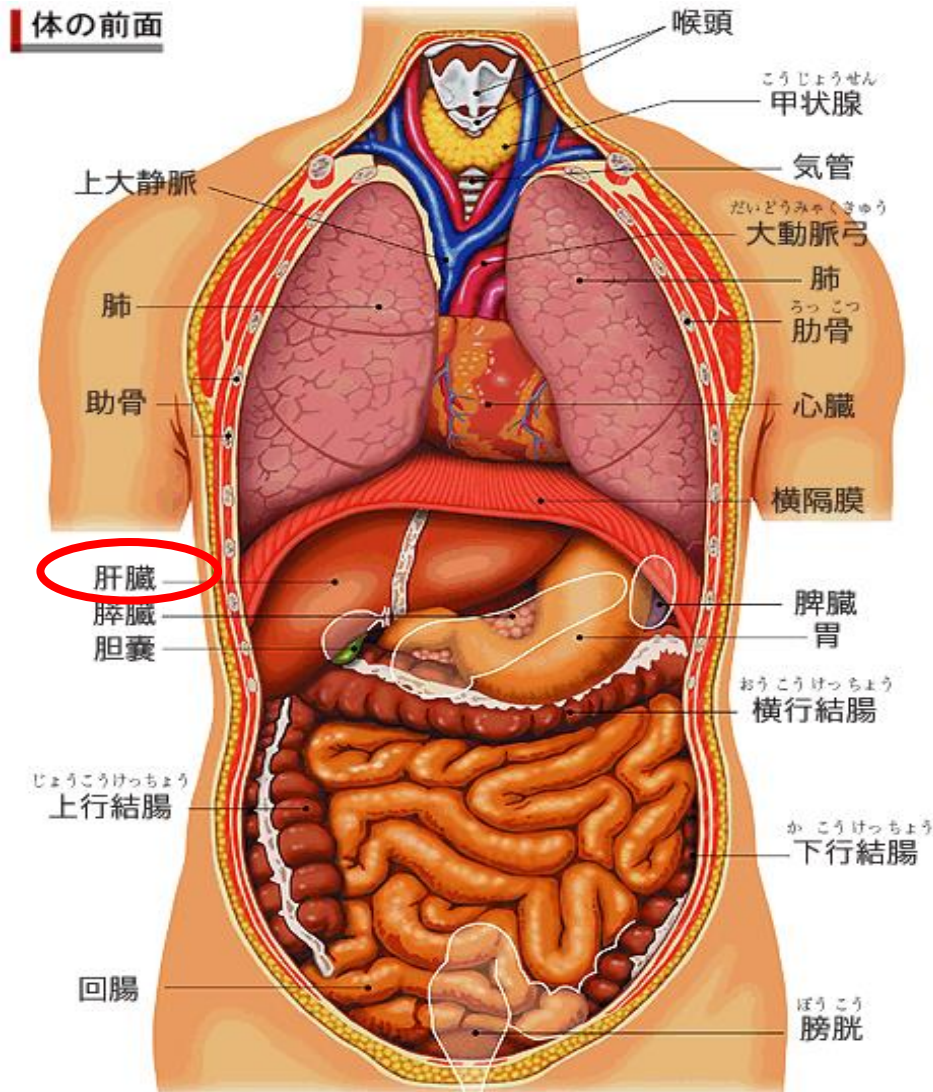


①総論

- 肝臓の働きと肝機能検査
- 肝炎ウイルス検査
- 肝疾患の種類
- 肝炎の経過



肝臓の位置と働き



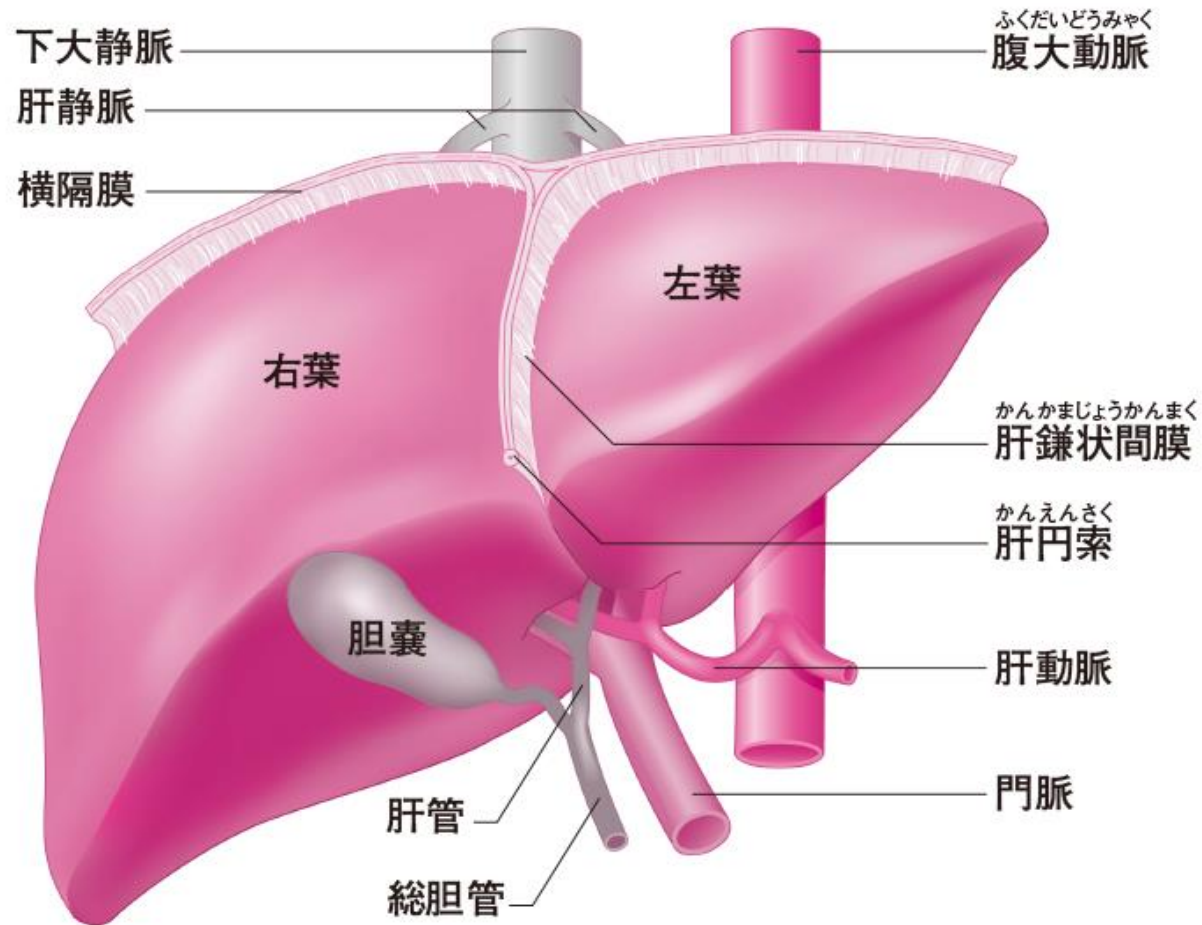
働き

- ①解毒
- ②胆汁産生
- ③代謝

- ・肝臓は予備力が大きい
→肝移植が可能
- ・自覚症状が出にくい
(沈黙の臓器)
→検査する事が重要



肝臓の解剖



肝臓の血流は、酸素の入れ替えが行われる、動脈と静脈に加え、消化管より吸収された栄養が運ばれる門脈という血流があります。



肝障害をみる血液検査

● 肝機能検査・・・肝障害の程度をみる

AST (GOT)	肝臓の細胞に含まれる酵素で、肝炎があると細胞の破壊により血液中に流れ出し血中の値が高くなる	基準値：40IU/L以下
ALT (GPT)		基準値：30IU/L以下

基準値は施設によって多少異なる

● 肝予備能をみる血液検査

検査項目	検査の意義	肝硬変の疑い
AST/ALT比	肝硬変では上昇することが多いが、肝炎では低下	2.0以上 (肝炎0.6前後)
血小板	肝炎や肝硬変の進行とともに数が減少	10万/mm ³ 以下
血清アルブミン	肝臓で作られる蛋白質で肝障害の進行とともに低下	3.5g/dL以下
肝予備能 プロトロンビン試験 ヘパプラスチン試験	プロトロンビンもヘパプラスチンも肝臓で作られる血液凝固因子で、肝障害の進行とともに低下	50%以下
肝予備能 ICG試験	肝臓で処理されるICG（インドシアニンググリーン）という色素を注射。肝機能が低下すると処理が遅れ、色素が血中に滞る	30%以上



①総論

・ウイルス性肝炎

A型

B型

C型

(D型)

E型

慢性



ウイルス性肝炎の分類

4類感染症 : ただちに届出をお願いします。

肝炎の種別	肝炎ウイルス	キャリアの有無	肝がんとの関係	備考
伝染性肝炎 (経口感染)	A型 (HAV)	無	無	旅行者肝炎、魚介類の摂食例) 牡蠣の生食
	E型 (HEV)	無	無	輸入感染症、国内では野生動物の生肉で感染 (ジビエブーム)
血清肝炎 (血液感染)	B型 (HBV)	有 慢性	有	持続感染者 (キャリア) が存在 母子感染予防が重要 性感染・欧米タイプが増加傾向
	C型 (HCV)	有	有	持続感染者 (キャリア) が存在 肝がんの主因
	D型 (HDV)	有	(?)	HBV感染者に重複感染 わが国では感染者はごく少数

5類感染症 : 7日以内に届出をお願いします。

肝炎ウイルスの検査

- **抗原検査**: ウイルスの構成成分を検出する方法。
- **抗体検査**: 抗体は、免疫細胞が感染防御のために産生する蛋白質である。
- **RNA・DNA検査**: ウイルスそのものを検出する検査。

C型肝炎

HCV抗体	現在の感染、既感染。
HCV-RNA量	確定診断、ウイルス量の評価。

B型肝炎

HBs抗原	ウイルスの感染。
HBs抗体	ウイルスに対する免疫がある(ウイルスはいない)
HBc抗体	B型肝炎の既往。
HBV-DNA量	確定診断、ウイルス量の評価。



日本における潜在患者数

■ 肝炎ウイルスキャリア

C型肝炎	200万人
B型肝炎	130万人

(日本赤十字及び国立感染研究所のデータによる)

京都

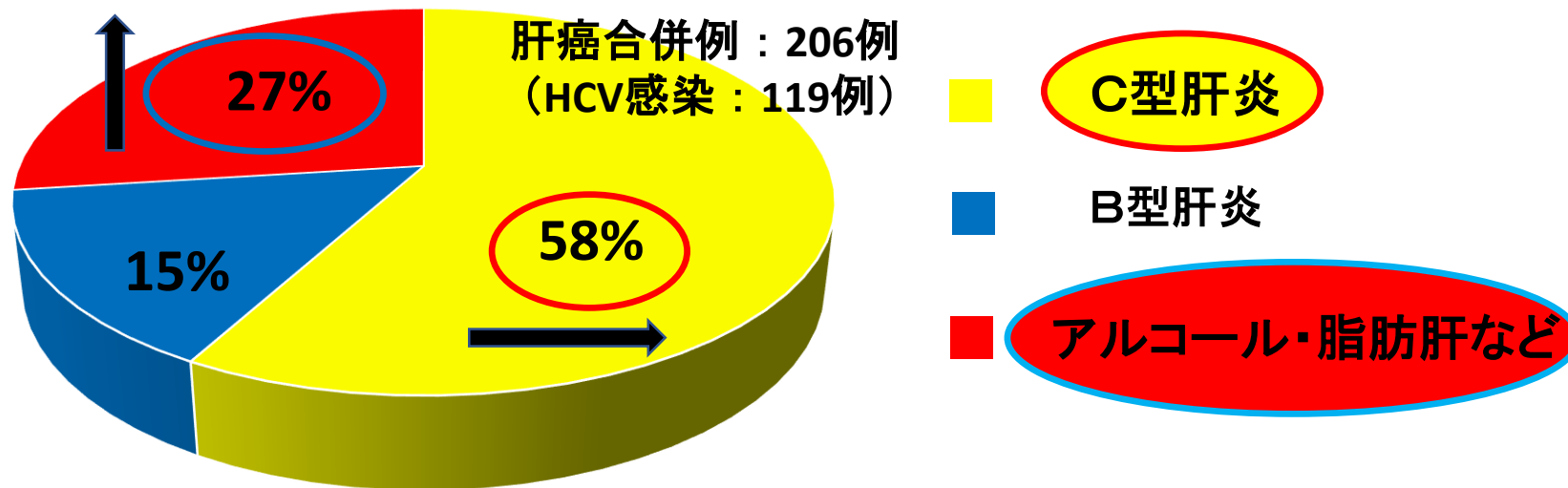
- ・B型肝炎：2.2万～2.8万
- ・C型肝炎：4.1万～4.9万



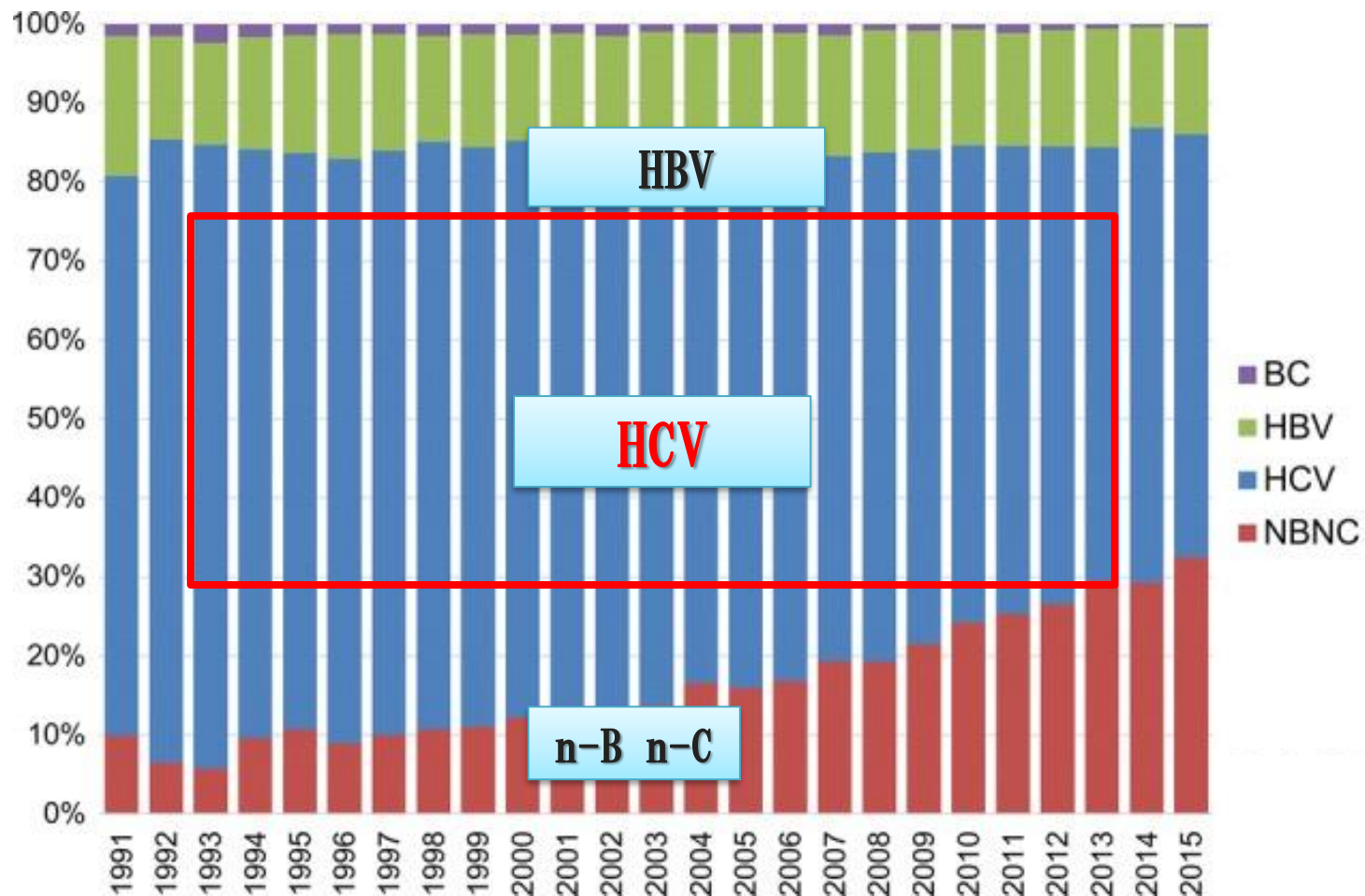
肝がんの原因

京都府立医大 消化器内科 (n=1,874)

(2016.10 - 2017.2)



日本における肝臓の成因による分類

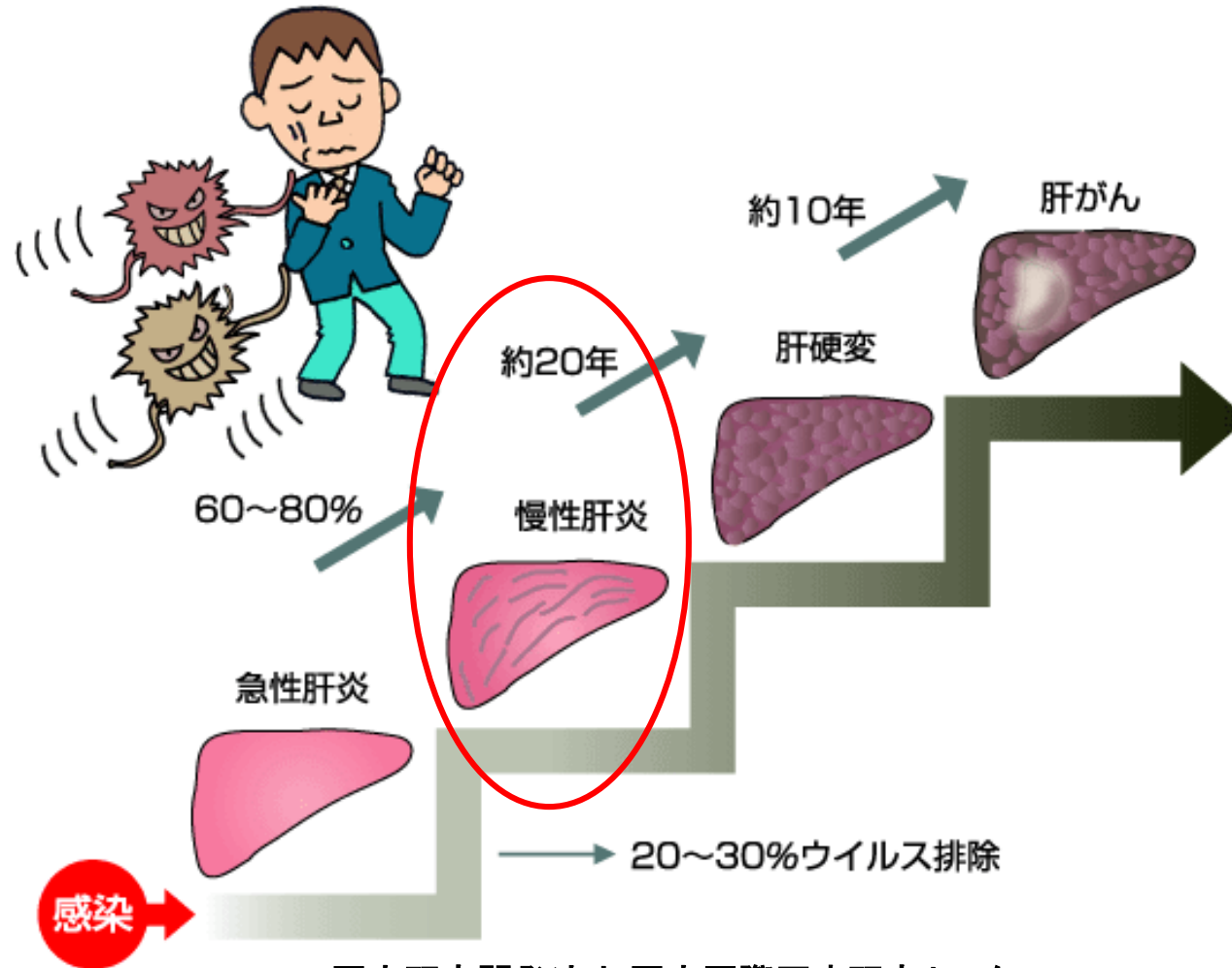


肝臓の原因はc型肝炎が最も多い

(Tateishi R, et al. J Gastroenterol. 2019)



(ウイルス性)慢性肝炎の経過



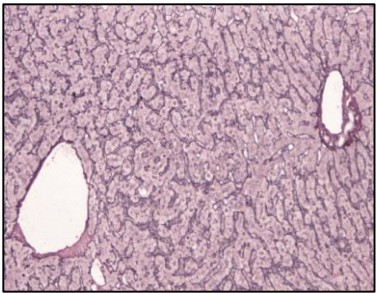
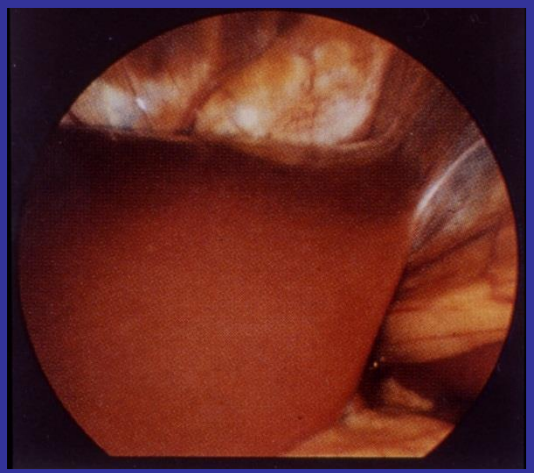
国立研究開発法人 国立国際医療研究センター

独立行政法人 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

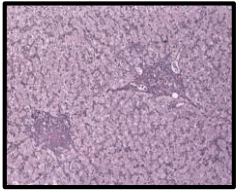
肝炎情報センター



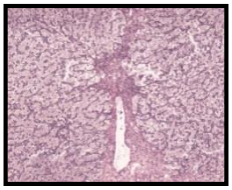
**肝病期
(病期の進展度)**



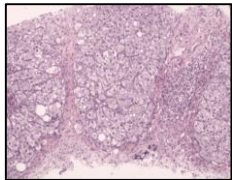
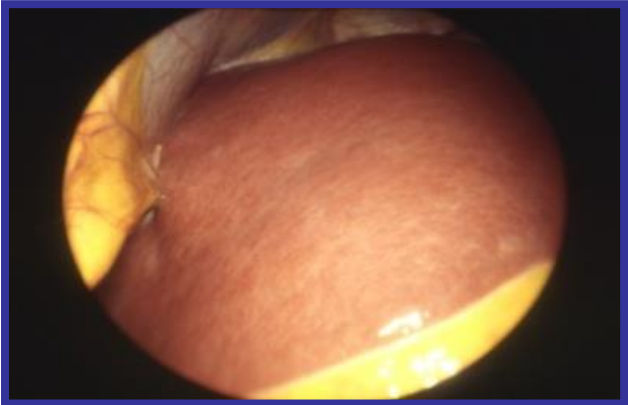
F0(正常肝)



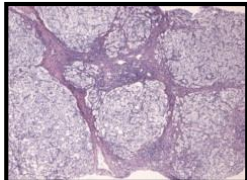
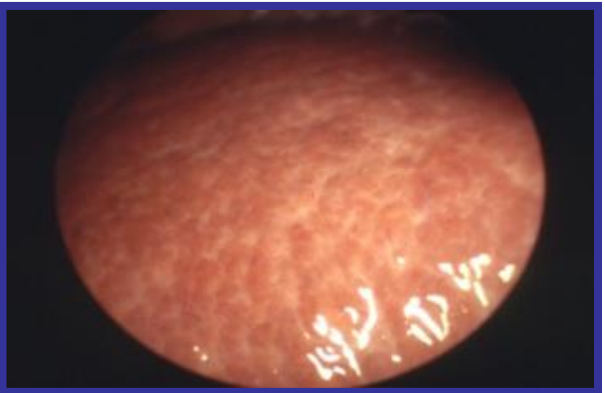
F1



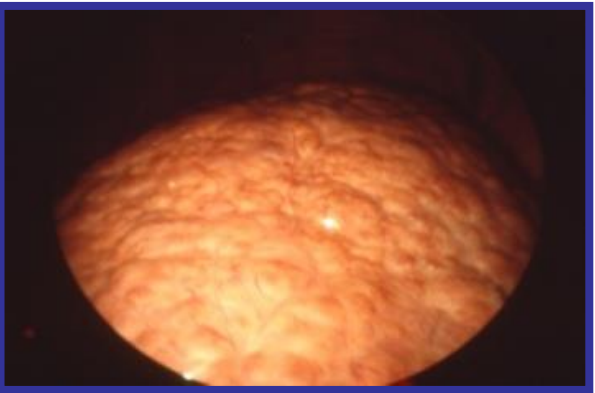
F2



F3



F4(肝硬変)



非代償性肝硬変の症状

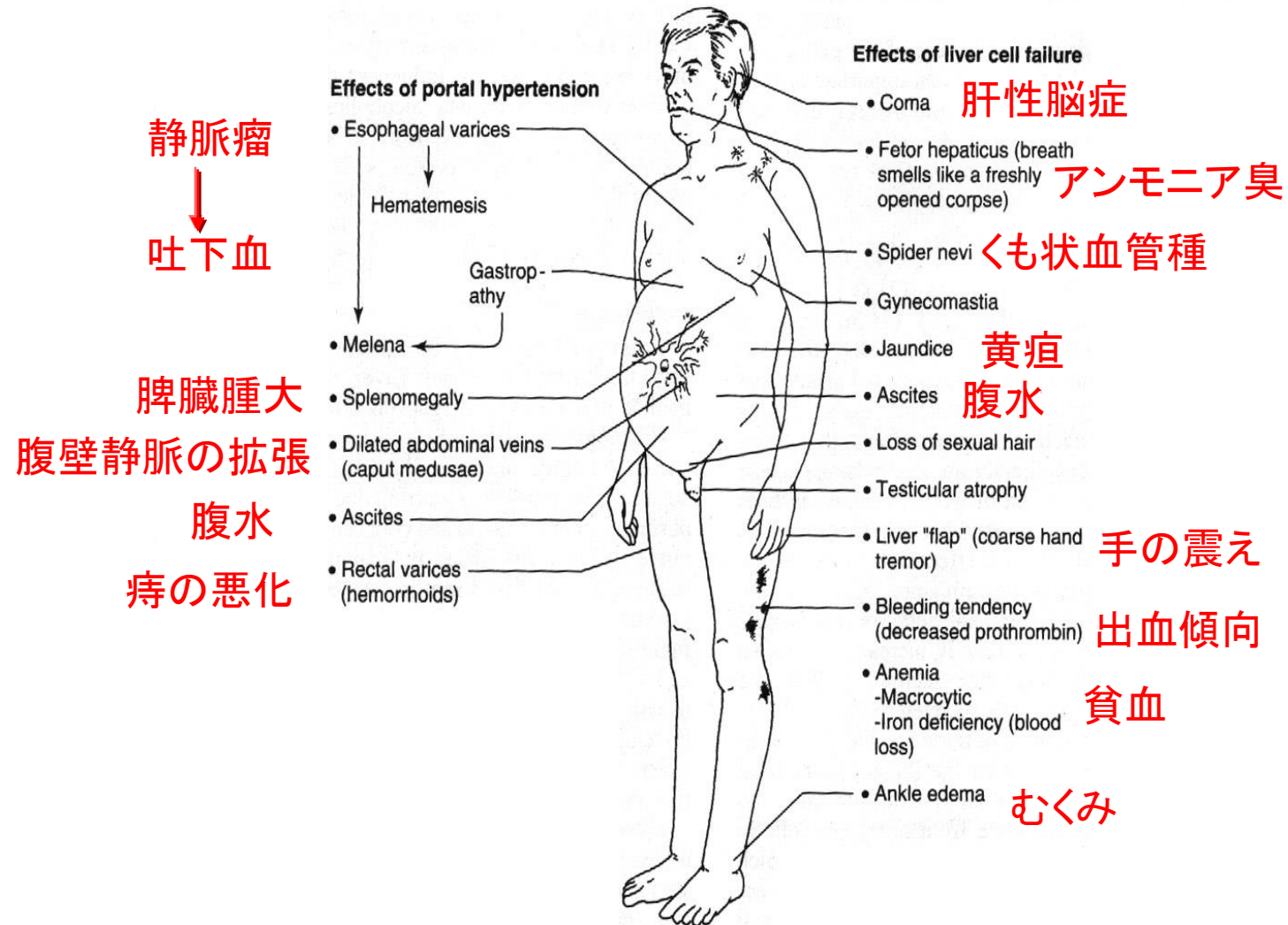
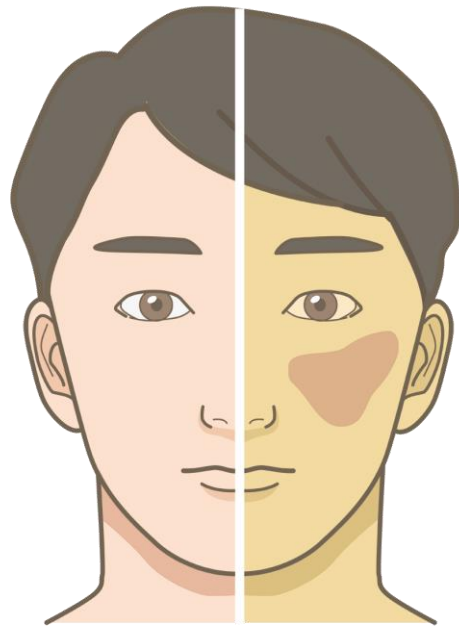


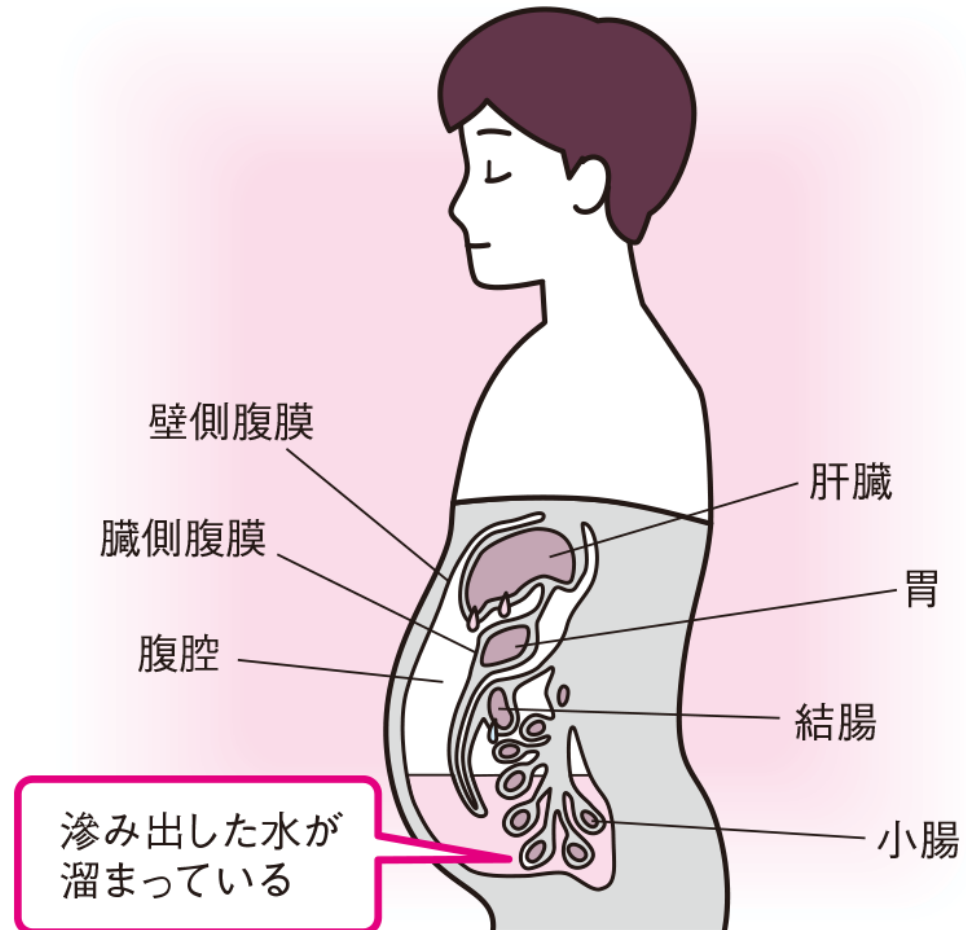
Figure 10-12. Clinical effects of cirrhosis of the liver. (Reproduced, with permission, from Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 2nd ed. Appleton & Lange, 1994.)

非代償性肝硬変の症状

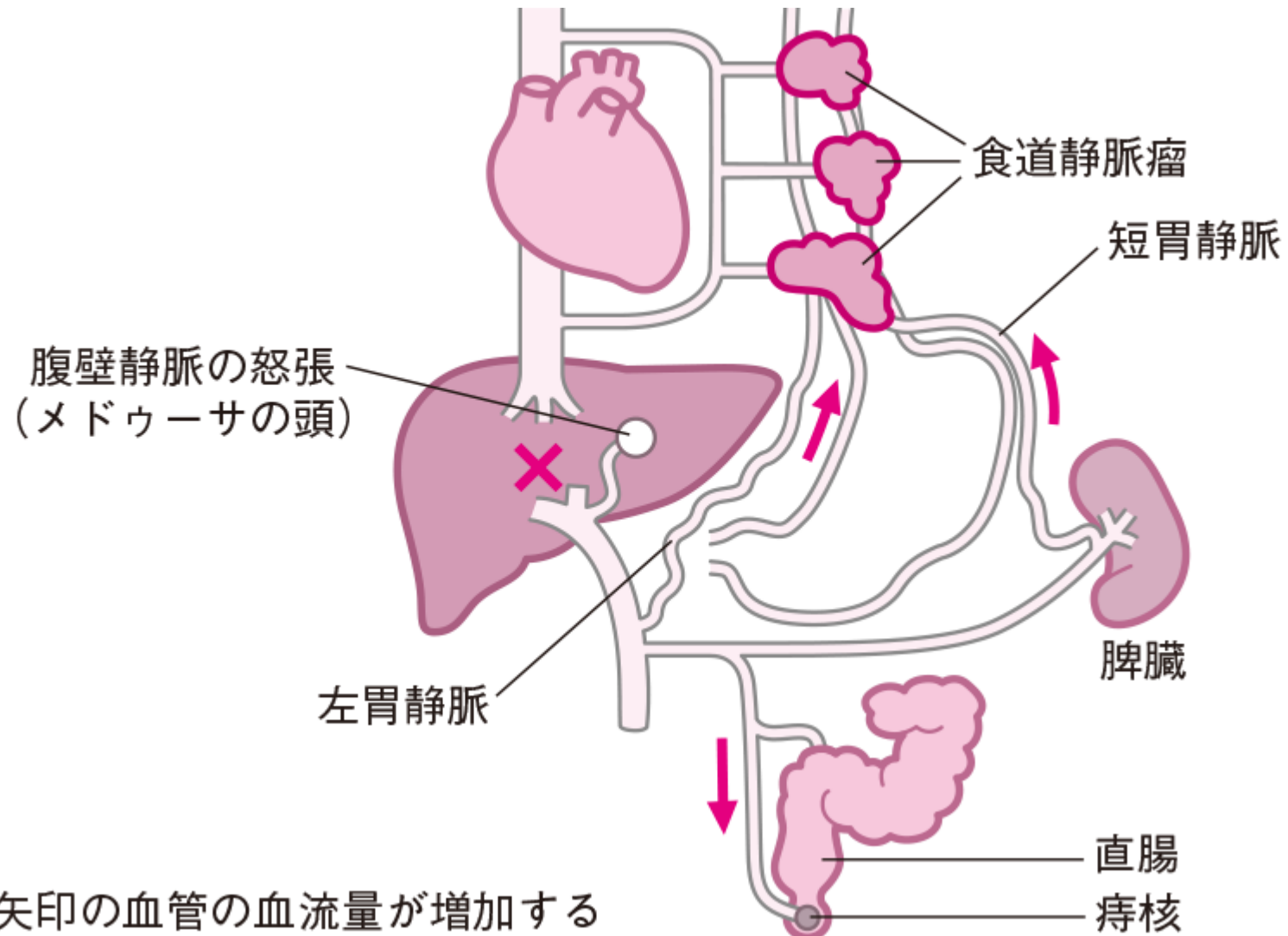
黄疸



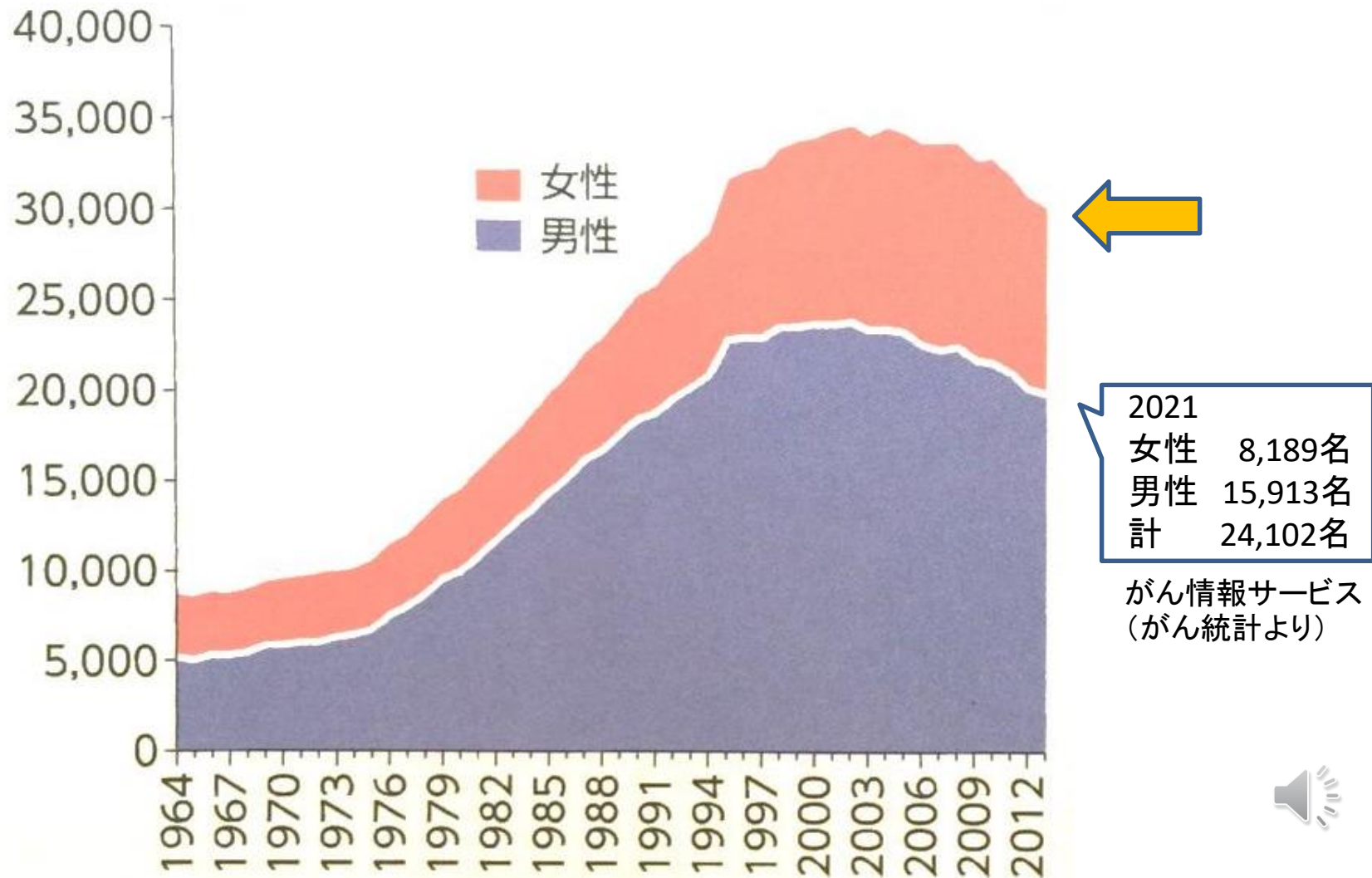
腹水貯留



非代償性肝硬変の症状



肝がんによる死亡者数：年間約3万人



本日の内容

- ① 総論
- ② C型肝炎
- ③ B型肝炎



C型肝炎の主な感染経路

感染経路

- 感染している人の血液を用いた輸血、血液製剤
- 汚染された注射器や注射針による医療行為



【現在も考えられるもの】



- 覚せい剤を打つなど注射器の使いまわし



- 入れ墨を彫る



- 十分に消毒されていない器具を使ってピアスの穴をあける



- 母子感染（感染率は低い）



- 性行為（感染率は低い）

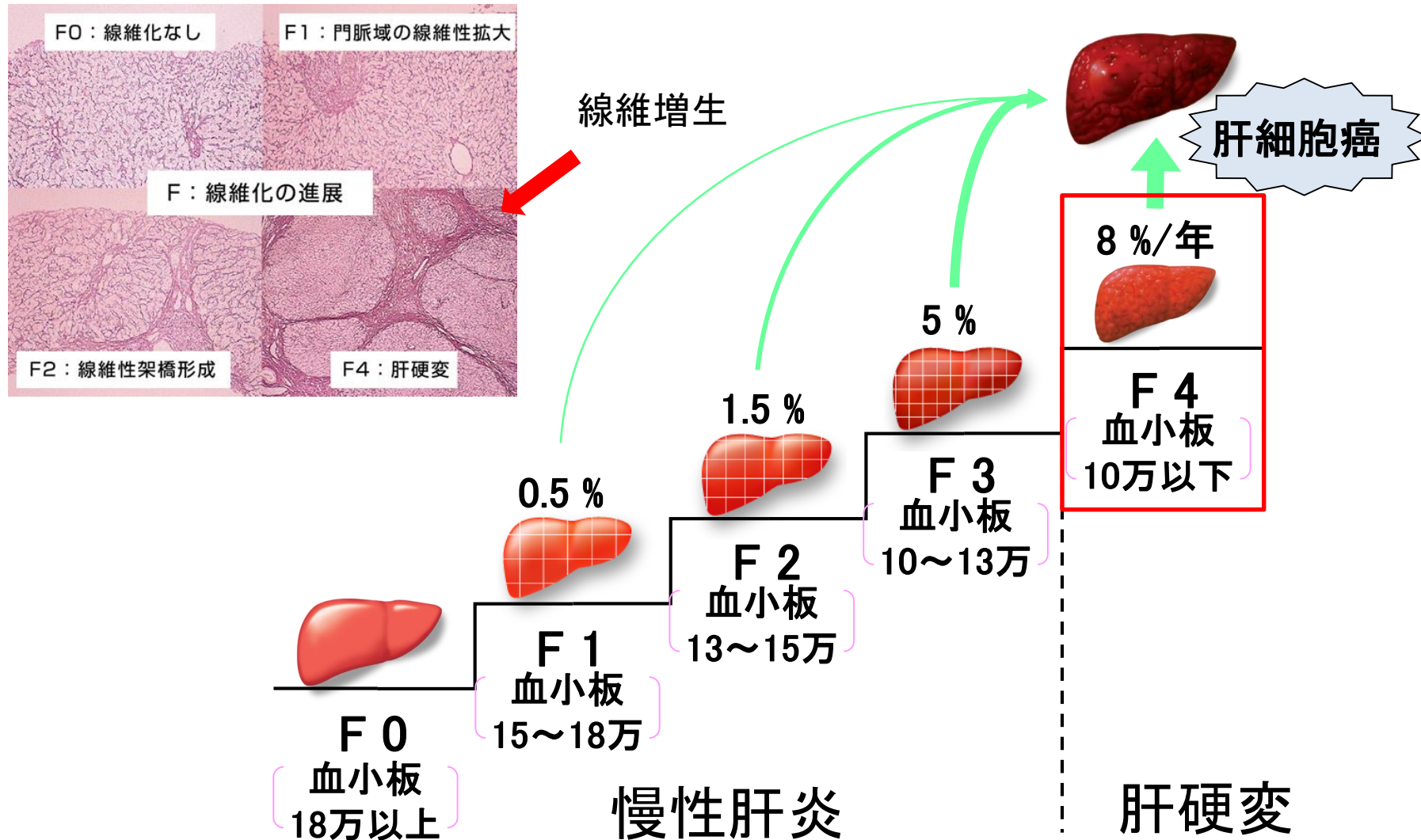
垂直感染

水平感染

返し使用

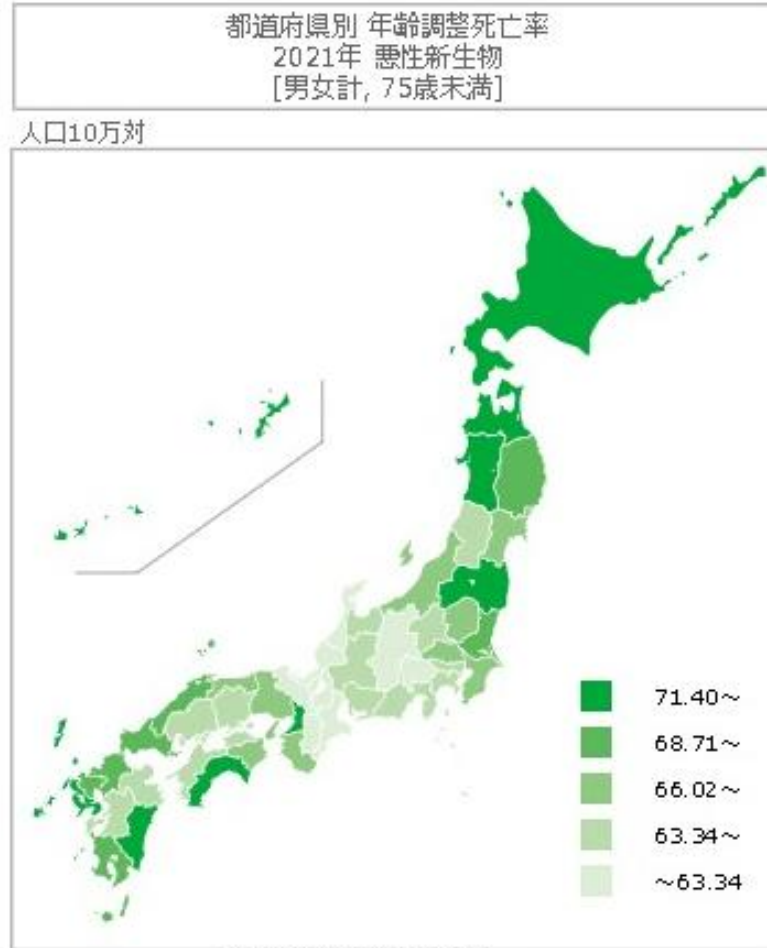
感染

慢性肝炎→肝硬変→肝がん



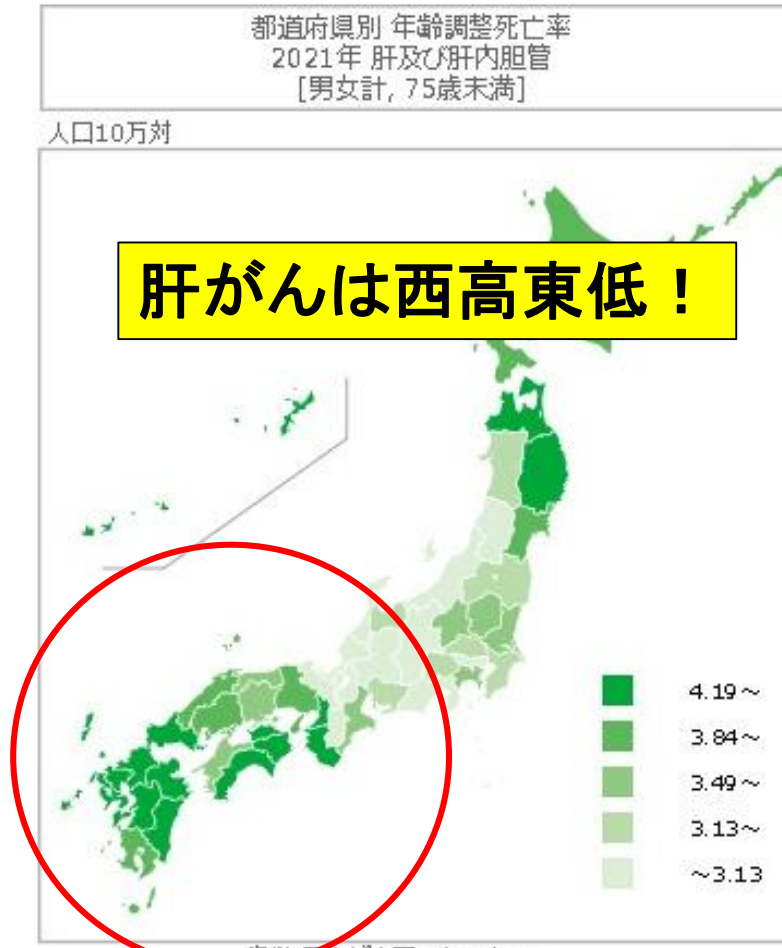
悪性新生物の年齢調整死亡率

すべてのがん



資料:国立がん研究センター
Source: National Cancer Center, Japan

肝がん



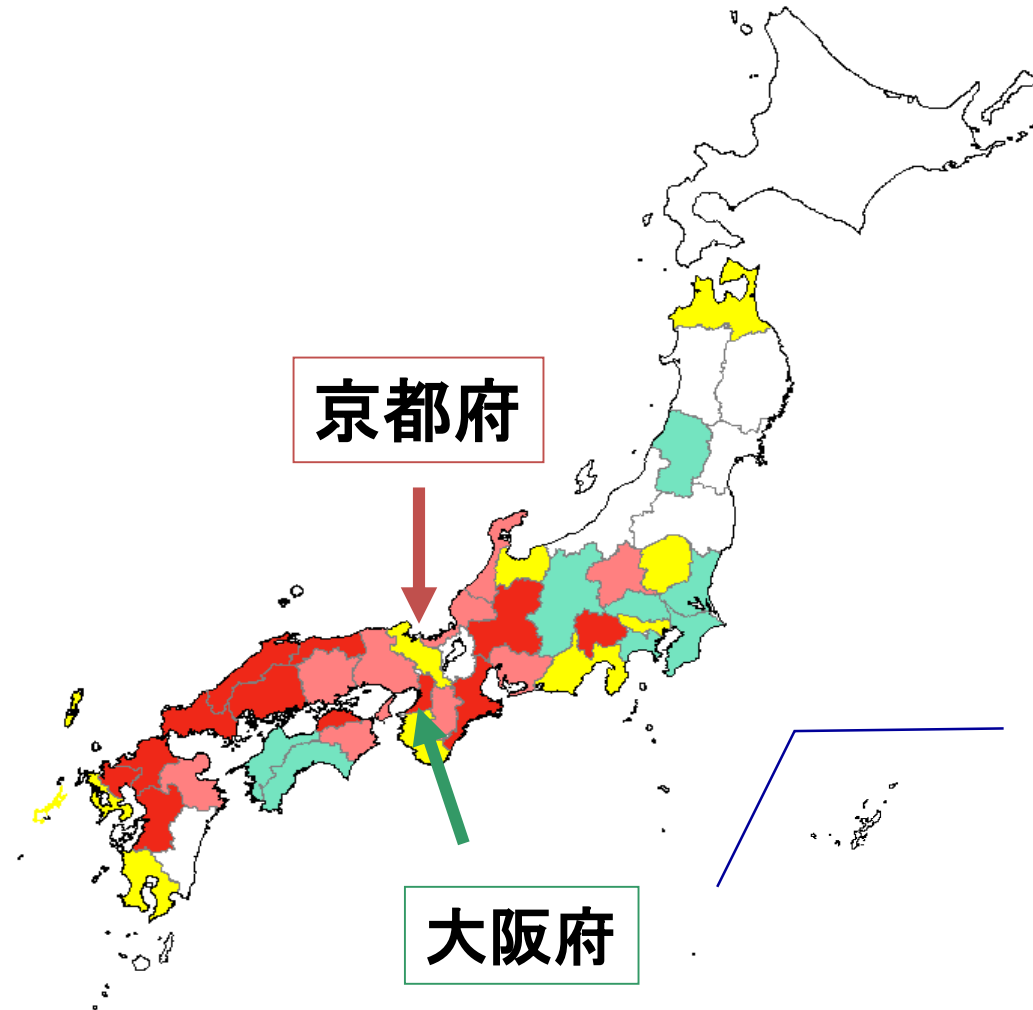
資料:国立がん研究センター
Source: National Cancer Center, Japan



都道府県別のC型肝炎感染者率(節目検診)

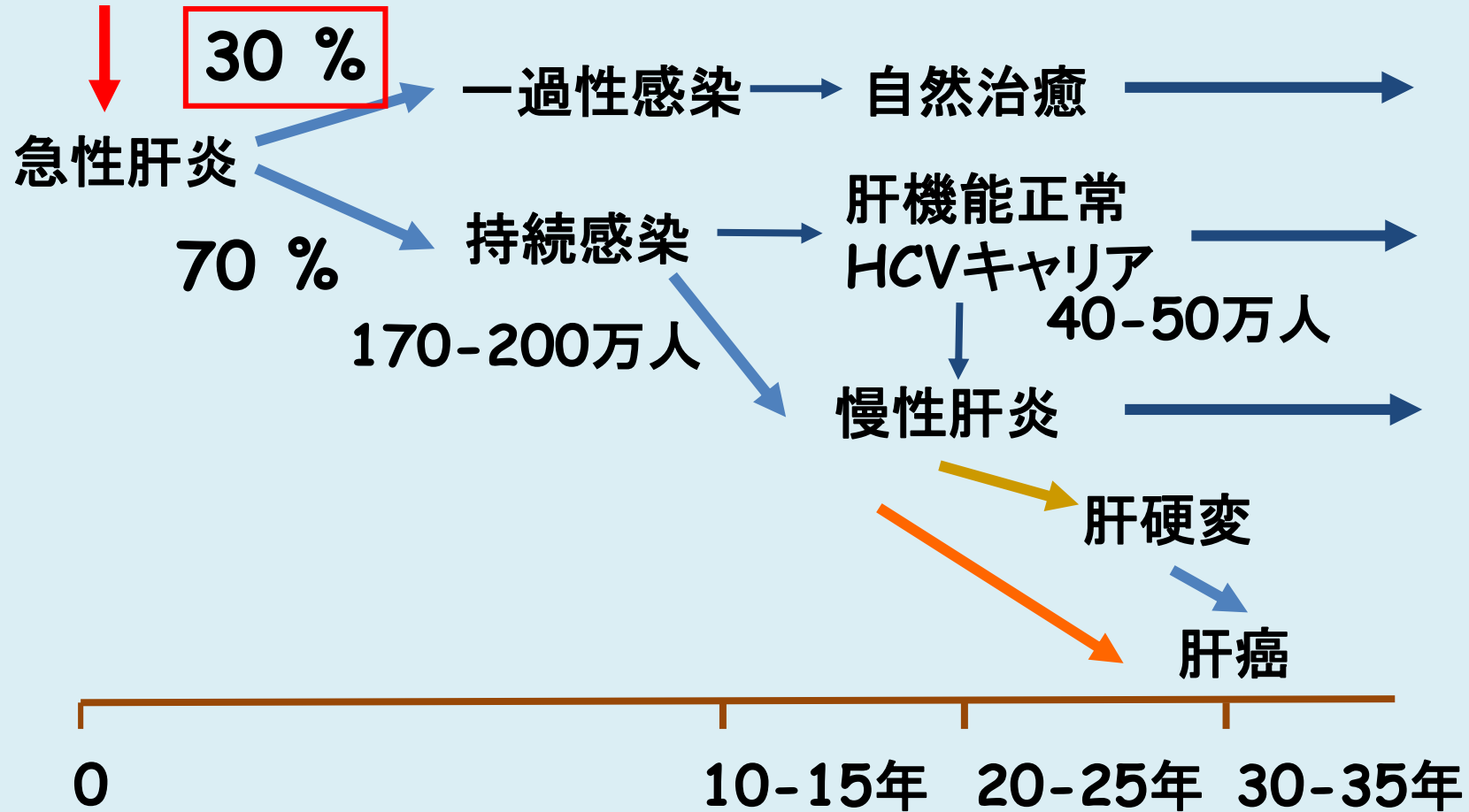
平成14年度節目検診で
「現在、C型肝炎に感染している
可能性が極めて高い」と判定
された者の割合

- 0.9%未満
- 0.9以上1.1%未満
- 1.1以上1.2%未満
- 1.2以上1.4%未満
- 1.4%以上



HCV感染～慢性肝炎～肝臓への道のり

HCV感染



C型肝炎治療の目標・最終ゴール

目標

①抗ウイルス療法・・・DAA治療

DAA: Direct Acting Antivirals

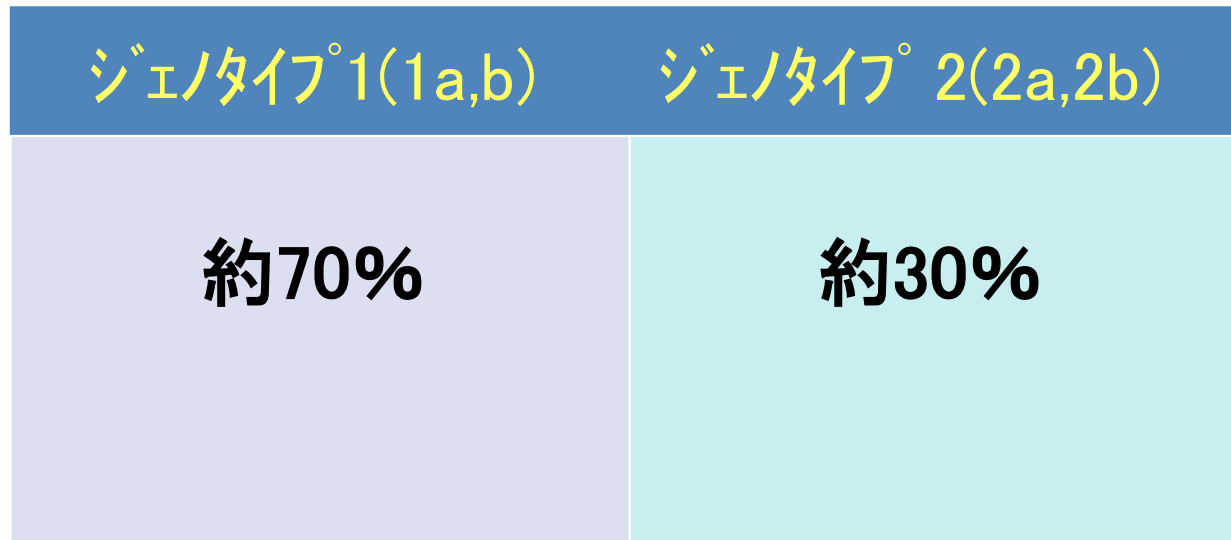
最終ゴール

②炎症・線維化（肝不全）・発がんの抑止

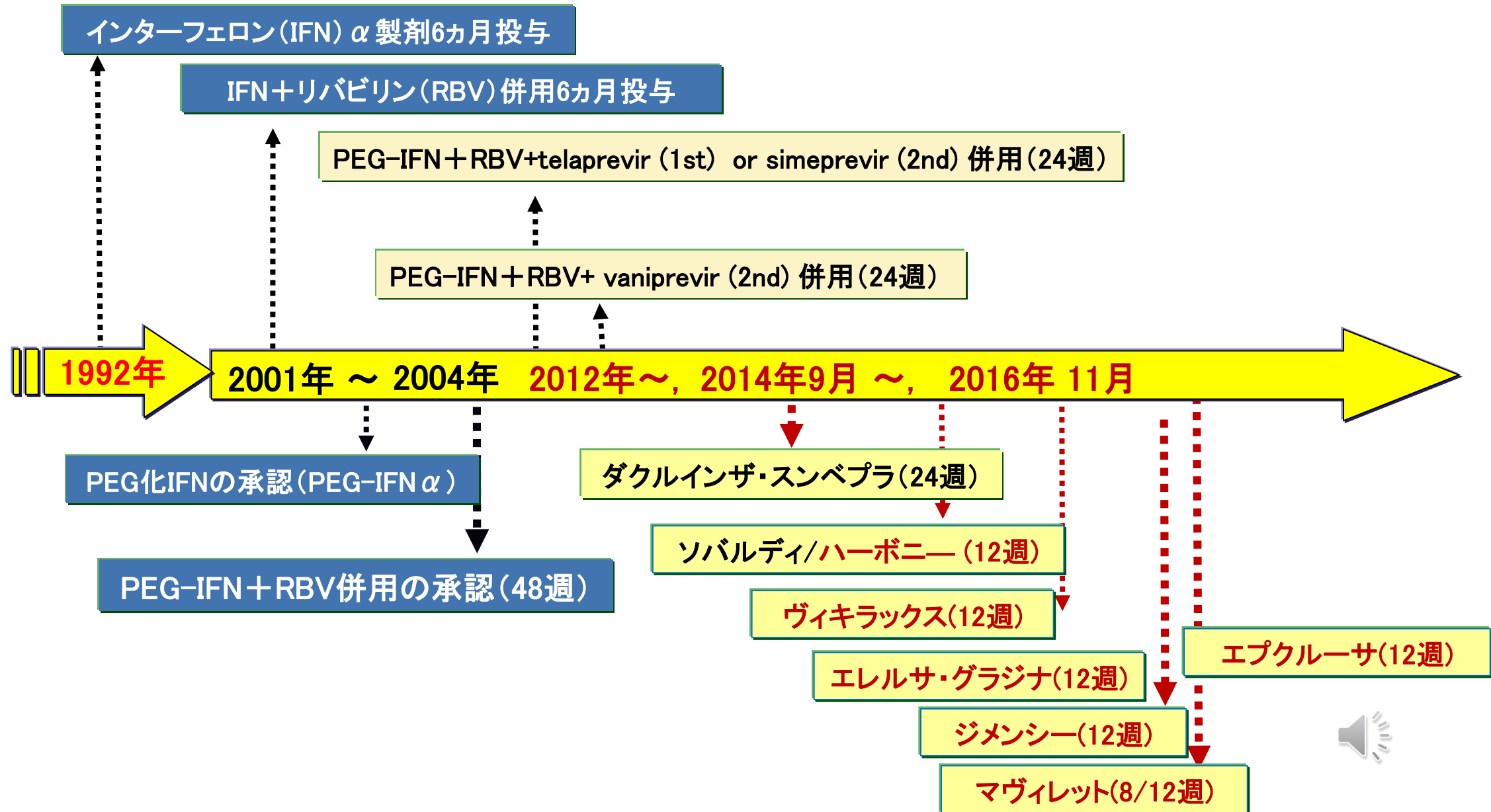
C型肝炎治療ガイドライン（第8.3版）より作成



C型肝炎ウイルスタイプと頻度（日本）



C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷



C型慢性肝炎のDAA治療

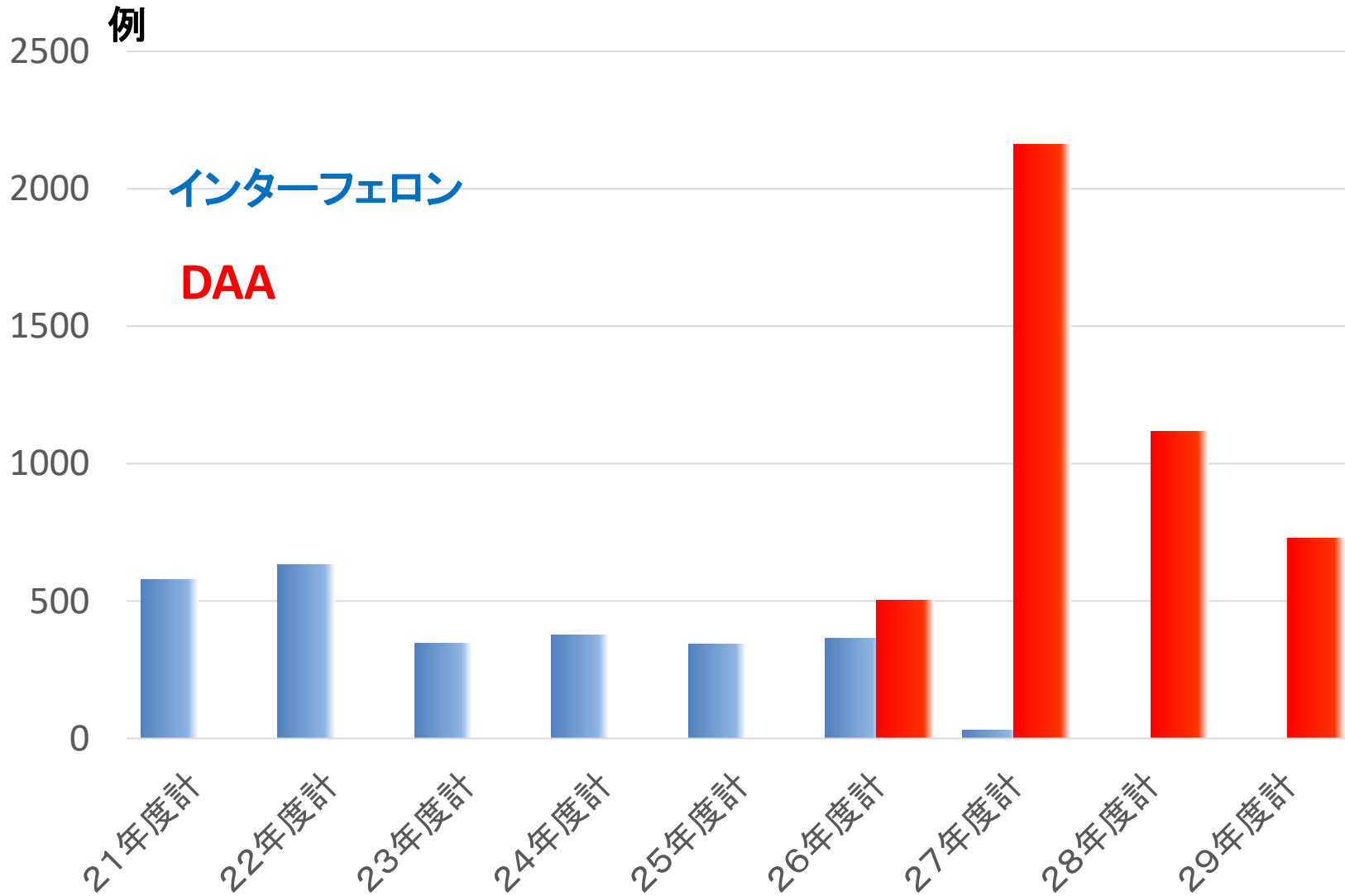
HCVに直接作用して増殖抑制する抗ウイルス薬、飲み薬
パンジェノタイプのDAAが出現

セロタイプ1	セロタイプ2
ハーボニー	
エプクルーサ(非代償性肝硬変にも適応)	
マヴィレット(腎機能障害があっても使える)	
エプクルーサ+リバビリン(再治療)	

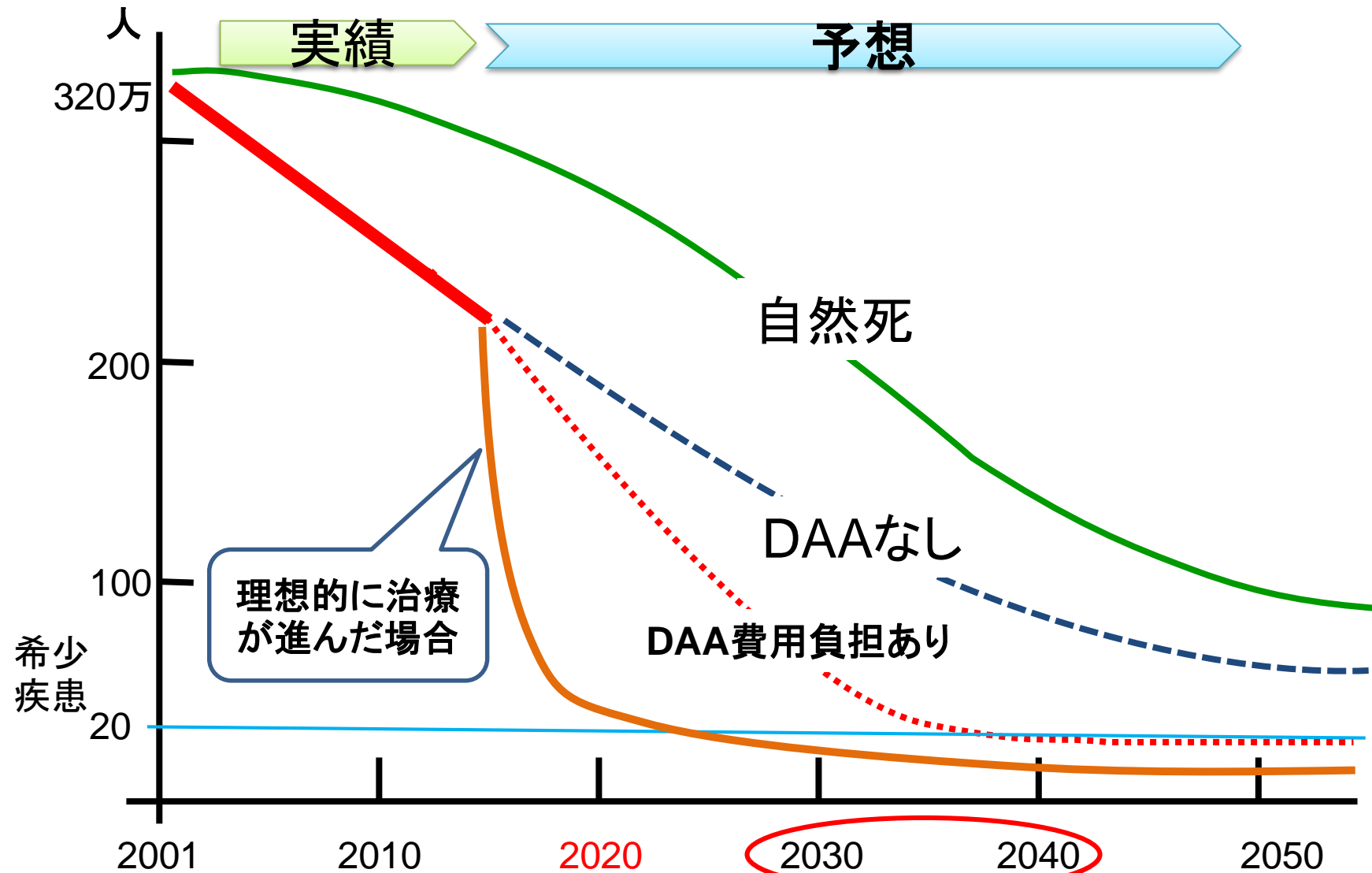
* 薬剤耐性ウィルスの出現・飲み合わせ・腎機能が問題となることがある。



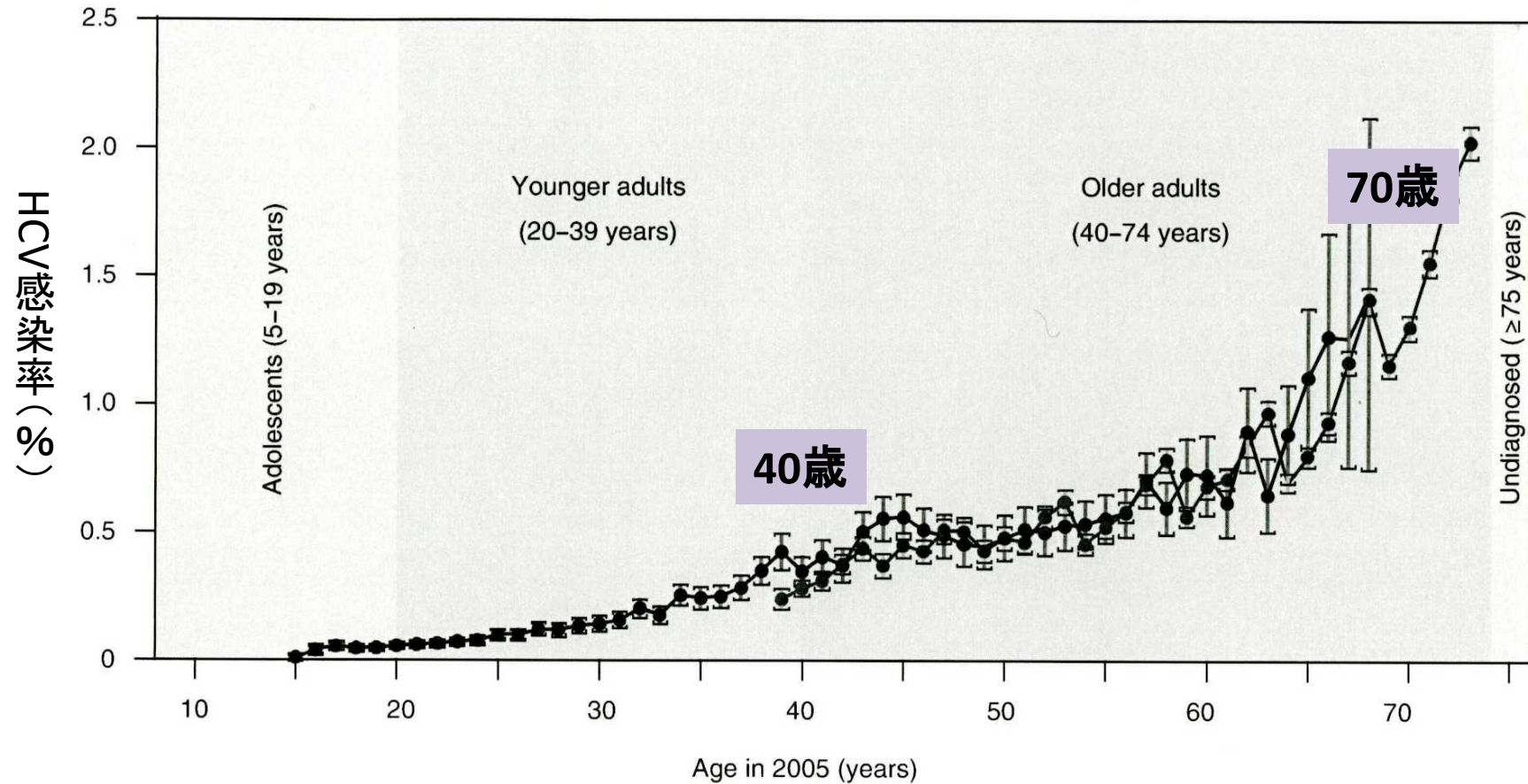
C型肝炎・治療方法別



米国における HCV 感染患者数の推移予想



日本:C型肝炎は高齢者ほど感染率が高い

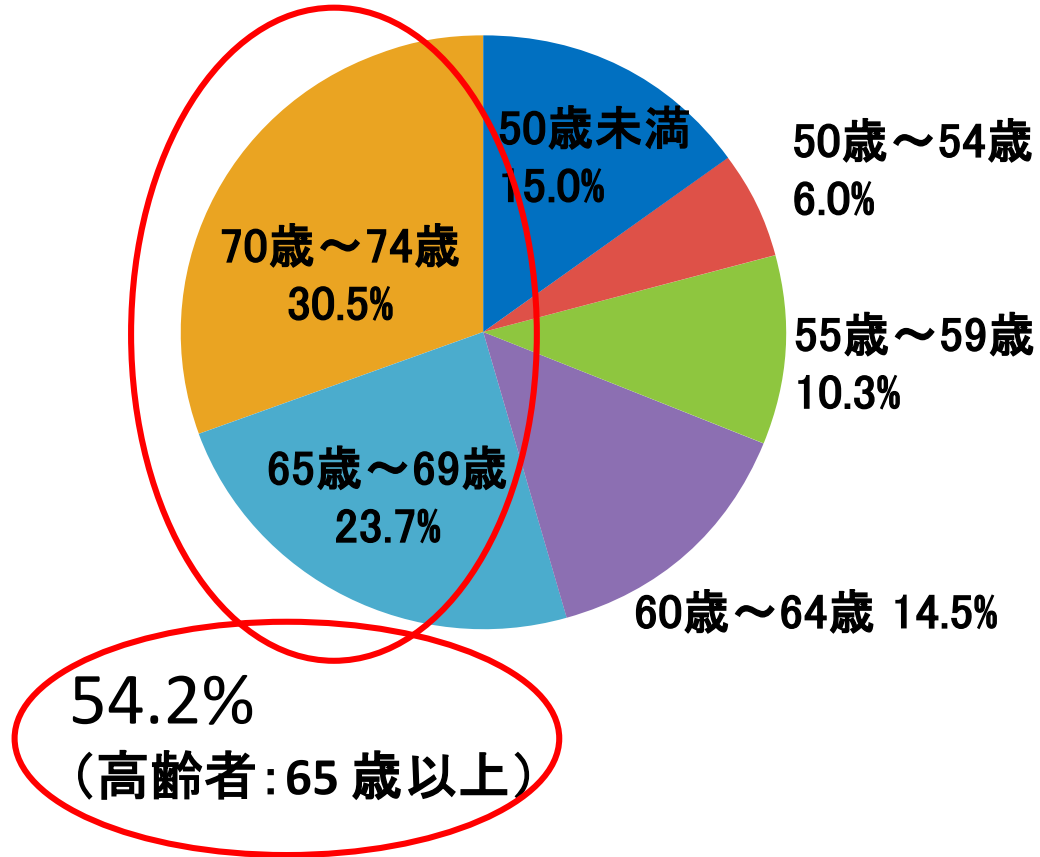


(Tanaka J et al Intervirology 2011)

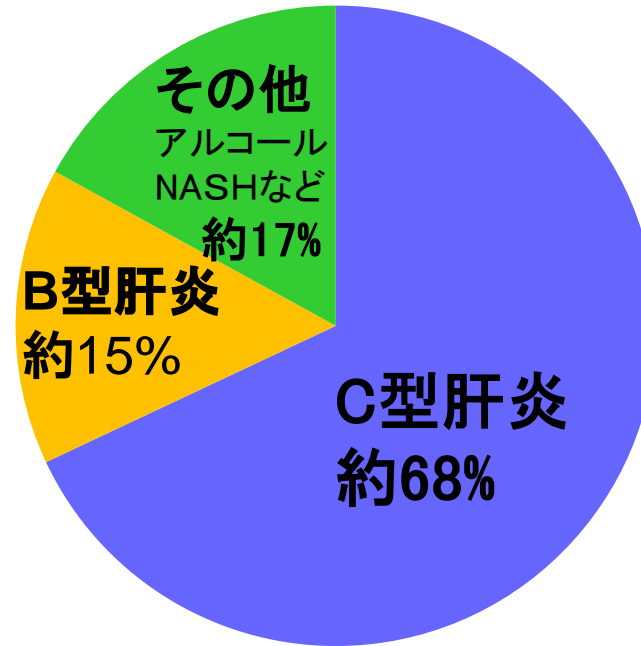


わが国におけるC型肝炎患者の実態

HCV抗体陽性者(%:年代別):2005年



肝癌の原因



1) 日本肝臓学会編 慢性肝炎・肝硬変の診断2013 2) Tanaka J et al. Intervirology. 2011; 54: 185-195 より
3) 日本肝臓学会 第18回全国原発性肝癌追跡調査報告(2004～2005) 4) 公益財団法人がん研究振興財団 がんの統計2013



まとめ

- 1) IFN free のDAA製剤が治療の基本となった。
- 2) IFN free のDAA製剤の使用においては、副作用・薬剤相互作用に注意。
- 3) IFN free のDAA製剤の再治療には、薬剤耐性ウイルスの正しい評価が必須。
- 4) ウイルス排除後も、肝発癌のリスクはある。
- 5) 患者のますますの高齢化！



本日の内容

- ① 総論
- ② C型肝炎
- ③ B型肝炎**



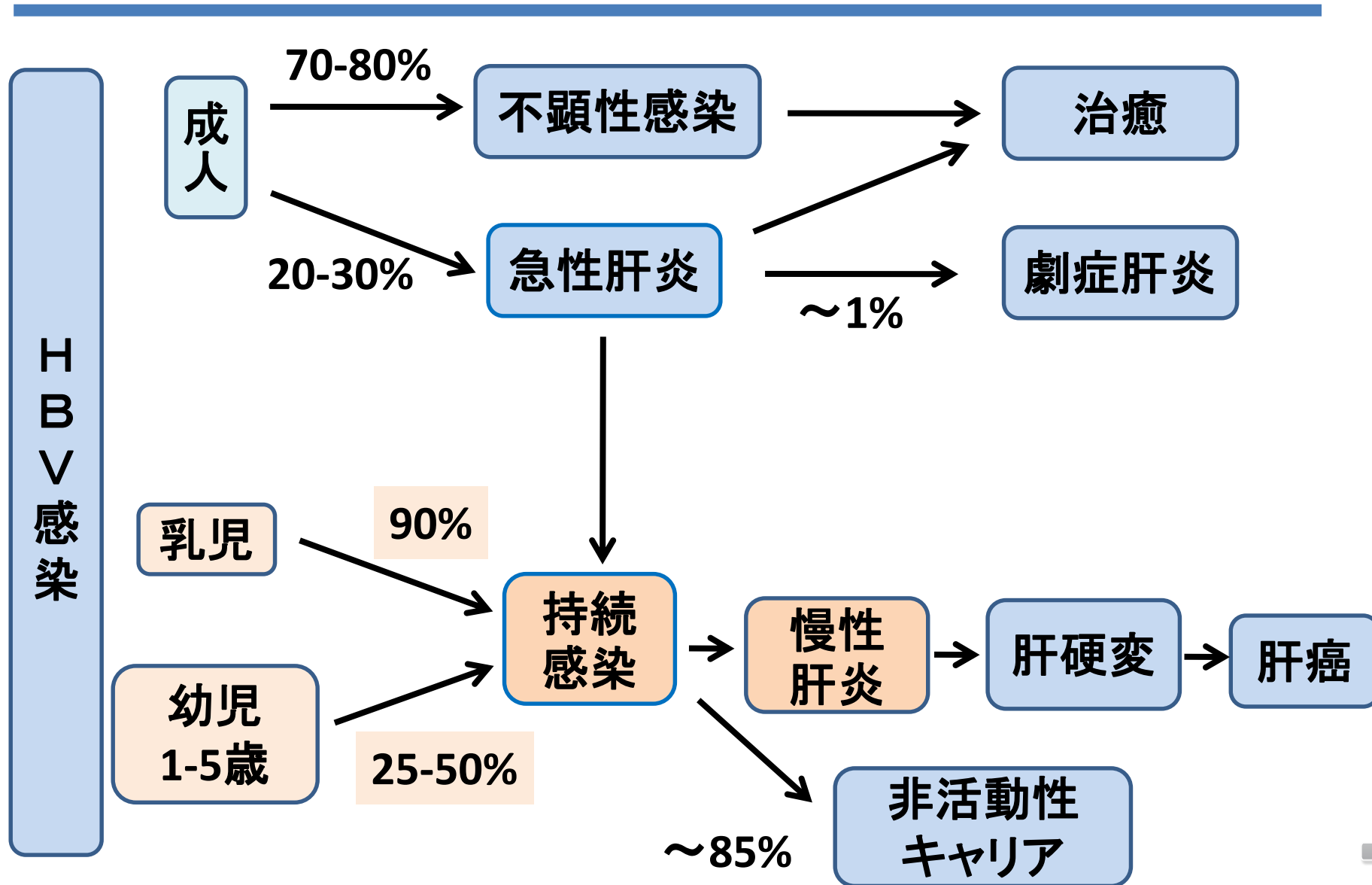
HBV感染状態の分類

	キャリア	既往感染	未感染
血中HBV	+	-	-
肝組織中 HBV	+	+	-
HBs抗原	+	-	-
HBs抗体	-	+	-
HBc抗体	-	+	-

* ワクチン接種後はHBs抗体のみ陽性となる



HBV感染後の経過



(日本肝臓学会編 肝臓専門医テキスト より)



HBVに感染する可能性のある行為



HBVに感染する可能性のない行為



清潔な（血液や体液がついてない）場所への接触・共有も大丈夫！

●椅子・ドアノブ・床



●公衆トイレ



●筆記用具



●食器



●シャワー・浴室



B型キャリアにおける治療対象

	ALT	DNA量
慢性肝炎	31IU/L以上	3.3 Log IU/ml 以上
肝硬変		陽性

3.3 LogIU/ml 未満では肝炎は起こらない

生涯潜伏感染は持続するので、治療目的はウイルス減少



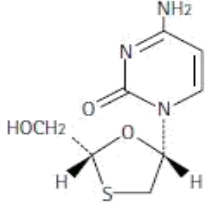
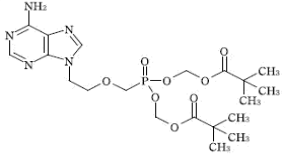
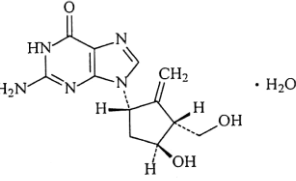
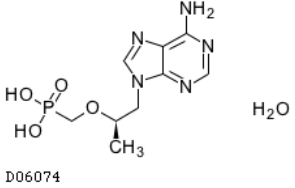
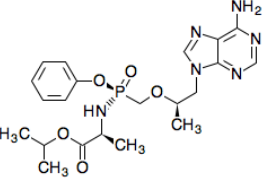
B型慢性肝炎治療の変遷

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)	IFN
2002年	従来型インターフェロン(6か月間; HBe抗原陽性のみ)	IFN
2000年	ラミブジン	LAM
2004年	アデホビル	ADF
2006年	エンテカビル	ETV
2011年	ペグインターフェロン	PEG-IFN
2014年	テノホビル	TDF
2017年	テノホビルアラフェナミドフマル酸塩	TAF



経口抗ウイルス薬～核酸アナログ

製品名 (一般名)	ゼフィックス (ラミブジン)	ヘプセラ (アデホビル)	バラクルード (エンテカビル)	テノゼット (テノホビル)	ベムリディ (テノホビル)
承認年月	2000年9月	2004年10月	2006年7月	2014年3月	2016年12月
構造式					
1日量	100mg 100mg + ADV	— 10mg + LVD	0.5mg, 1.0mg —	300mg	25mg

腎機能による調整が必要

出産、授乳予定のある患者では治療開始のタイミングを配慮する



ペグインターフェロン、核酸アナログの違い

	メリット	デメリット
Peg-IFN	<ul style="list-style-type: none">・免疫賦活作用がある・有効例では治療中止後も効果が持続する・耐性ウイルスの出現はない・催奇形性は無い	<ul style="list-style-type: none">・皮下注射・発熱など多彩な副作用(高頻度)・遺伝子型により効果が異なる・ウイルス増殖抑制効果は弱い・肝炎の悪化のリスクあり
核酸アナログ	<ul style="list-style-type: none">・経口投与・副作用が少ない・強いウイルス増殖抑制効果・非代償期肝硬変にも適応・遺伝子型による有効性の差が無い	<ul style="list-style-type: none">・治療中止後の再発が多い・耐性ウイルスが出現する・投与中断、耐性ウイルスの出現での増悪(時に致命的)・催奇形性の可能性

(日本肝臓学会編 B型肝炎治療ガイドライン第2版 2014.6)



B型肝炎の治療のまとめ

◎ウイルスを減少させ肝炎を沈静化させる
(完全な排除は難しい)

→ 肝硬変への進展を防ぐ
肝がんの予防

→ 予後、QOLの改善



B型肝炎は予防できる！

感染予防

1. HBV持続感染している母親からの“母児感染”を予防するためのHBV免疫グロブリン、ワクチン接種
2. 医療従事者など希望者に対するワクチン接種

1. 母児感染予防事業は本邦では1986年に開始された。HBV持続感染している母親から産道感染で新生児にHBVが感染するので、出産時にHBV免疫グロブリン(HBIG)を、出産時、生後1、6ヶ月でHBワクチン接種を行うことになっている。

2. 医療従事者などに対するワクチン接種
①初回 ②初回投与1ヶ月後 ③初回投与6ヶ月後にHBワクチンを接種する。



B型肝炎は予防できる！

平成28年10月1日から、B型肝炎ワクチンが定期接種となった。

対象は0歳児で、1歳になる前に3回の接種を終える必要がある。

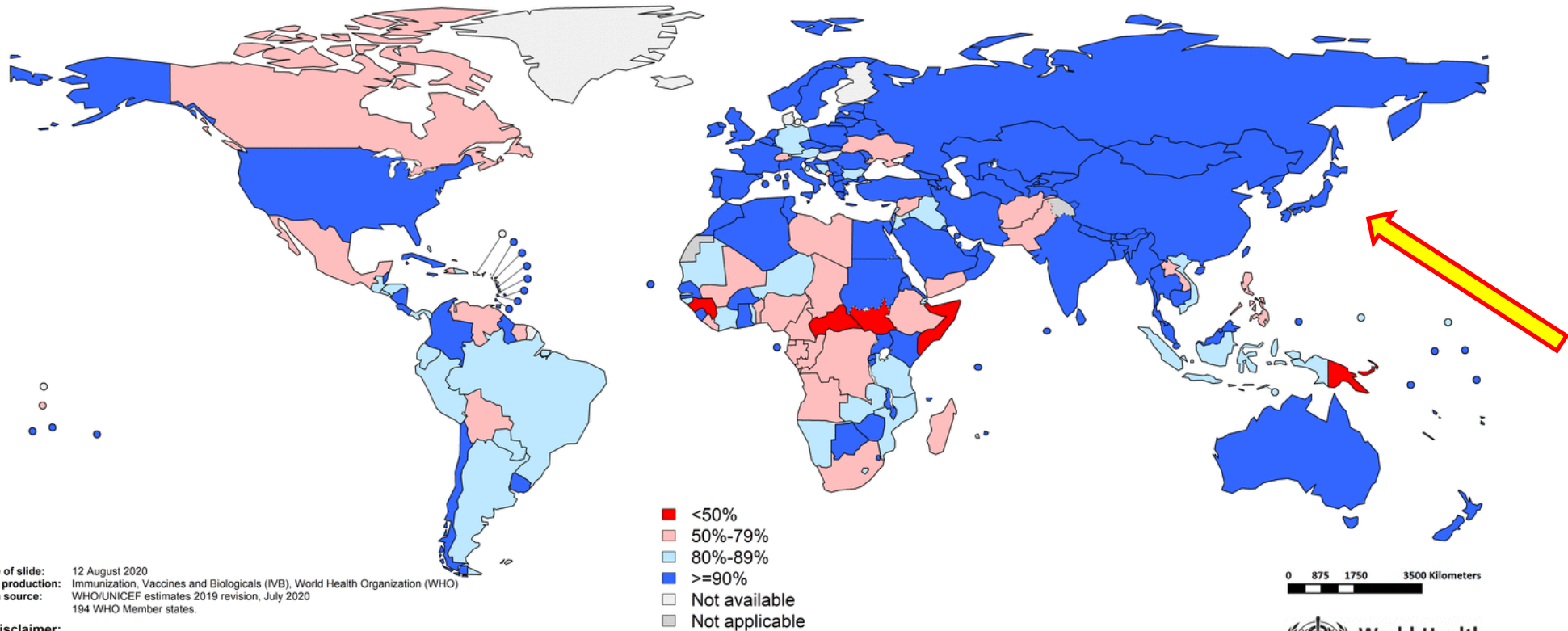
1回目の接種から3回目の接種を終えるまでには、おおよそ半年間かかります。



B型肝炎ワクチンを3回接種している国

Immunization coverage with 3rd dose of hepatitis B containing vaccines

2019



Date of slide: 12 August 2020
Map production: Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization (WHO)
Data source: WHO/UNICEF estimates 2019 revision, July 2020
194 WHO Member states.

Disclaimer:

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area nor of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
World Health Organization, WHO, 2020. All rights reserved.



HBV感染予防

母子感染予防: HBs抗原陽性の母から出生した児

生後12時間以内を目安に

HBIG



HBワクチン



ユニバーサルワクチン: すべての0歳児

139日以上

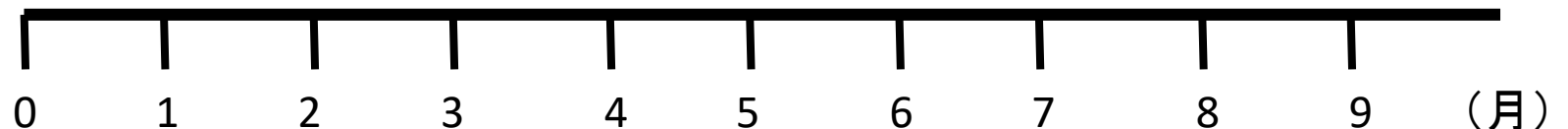


27日以上



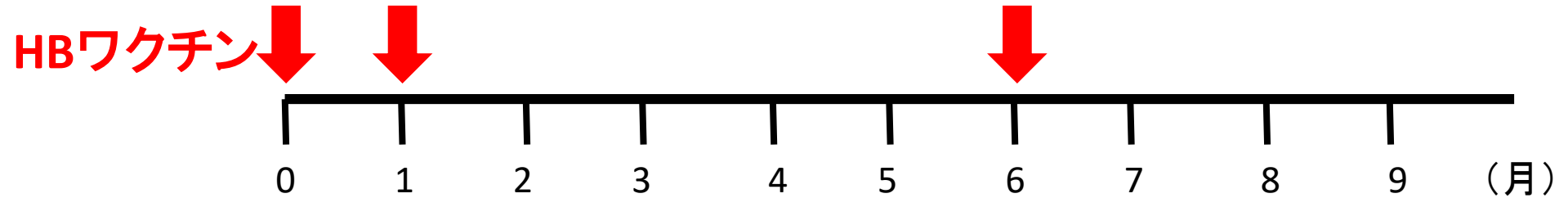
生後2か月以降

HBワクチン

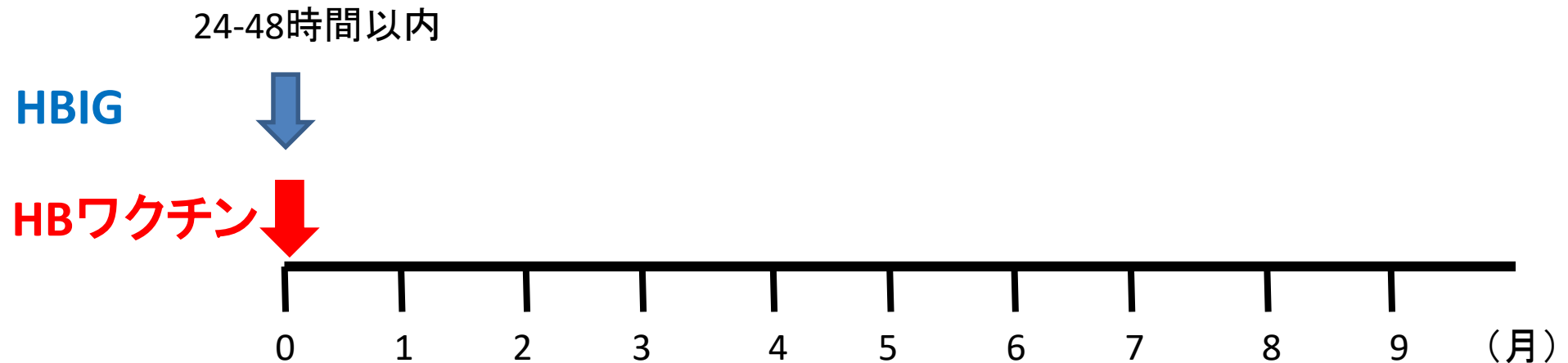


HBV感染予防

医療従事者に対するワクチン:感染リスクの高い者



針刺し後:HBs抗原陽性の血液・体液暴露された HBs抗体陰性の人



de novo B型肝炎（再活性化）

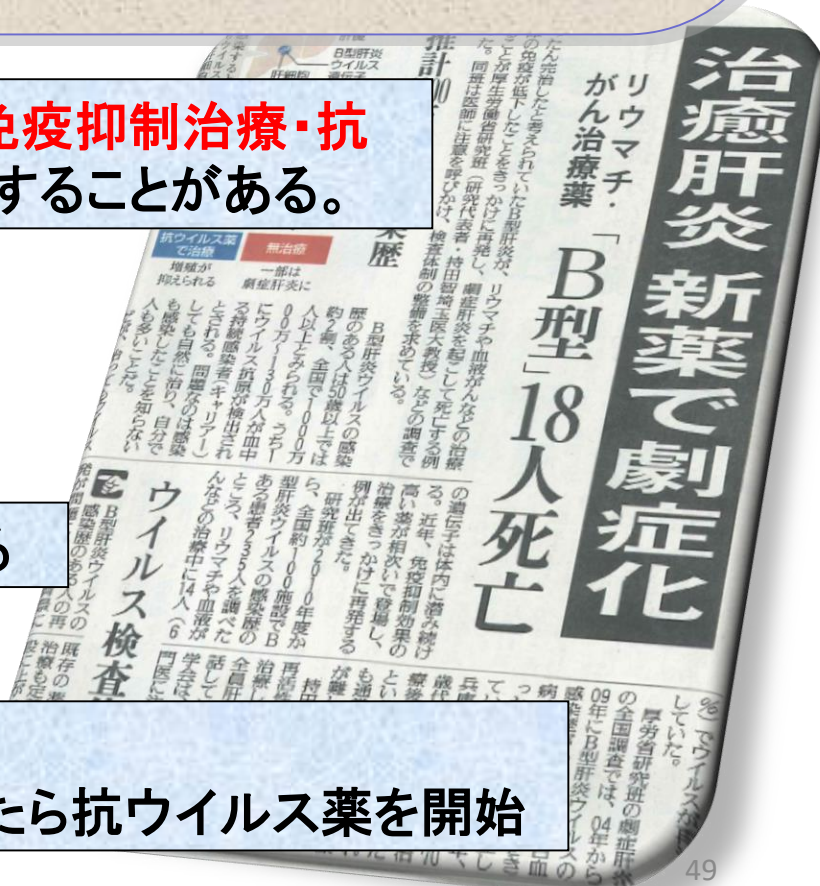
潜在的に感染しているHBVウイルスが、免疫抑制状態などが誘引で再活性化して発症するB型肝炎

HBV既感染者が関わる、肝移植や、強力な免疫抑制治療・抗がん剤治療を行った場合にHBVが再活性化することがある。

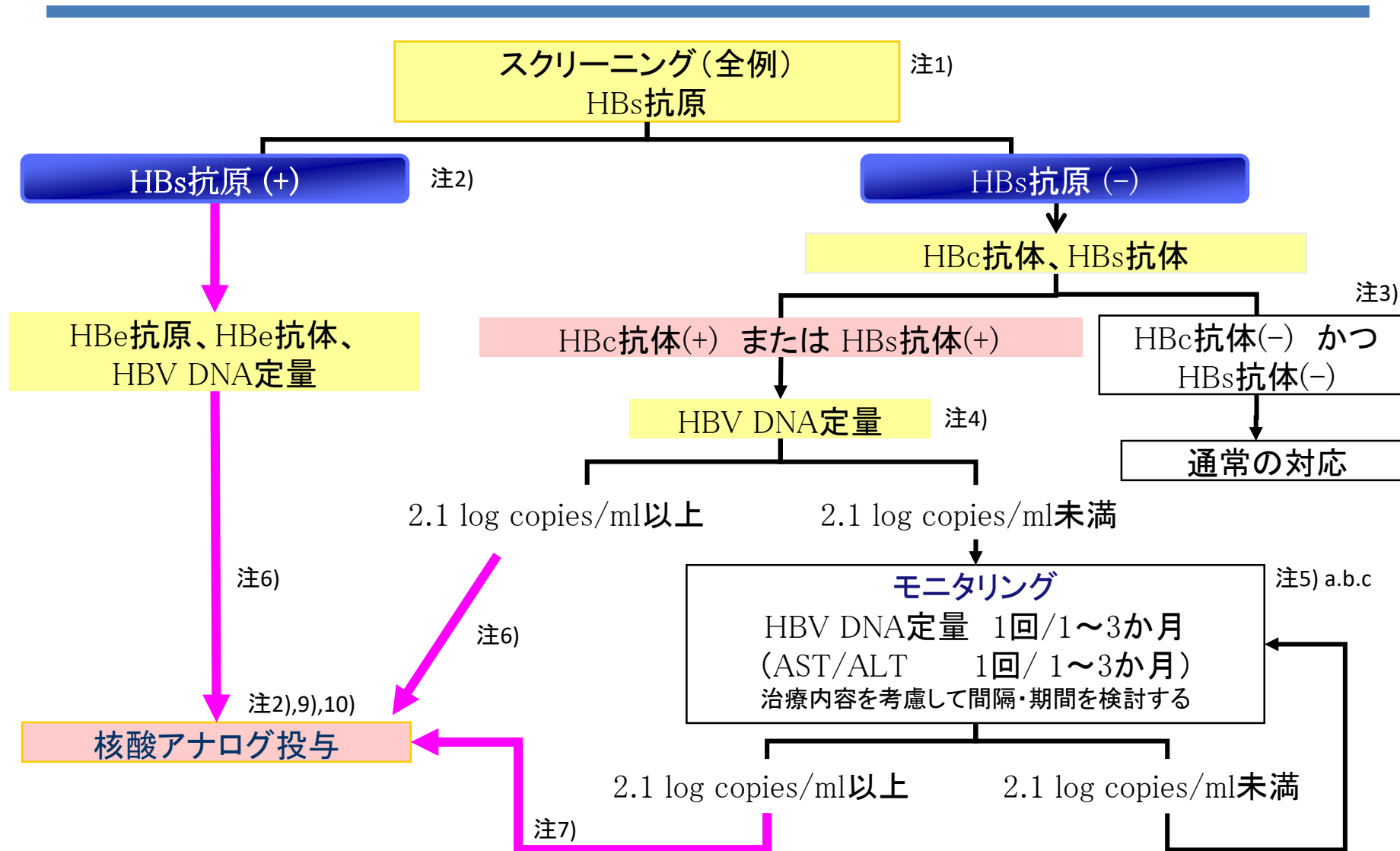
時として劇症化し、死に至ることもある。

事前にHBVの感染状態を確認して対策をとる

- ・あらかじめ抗ウイルス薬を服用する
- ・ウイルス量を経時的にチェックし、増えてきたら抗ウイルス薬を開始



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



まとめ

- ・正しい知識で感染予防を。キャリアの血液・体液から血管、粘膜を介して感染する。
- ・B型肝炎ワクチンによって予防可能である。
- ・B型肝炎の治療は核酸アナログ薬の進歩により進行が抑えられるが排除はむずかしい。
- ・免疫抑制剤や抗がん剤投与によるB型肝炎の再活性化に注意が必要。

