

B 型肝炎(セミナー) The Lancet, March 25-31, 2023, 并(あわせたり) NEJM, Jan. 5, 2023  
「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2023.8

付けたり: 隠密剣士(海外の忍者ブームの始まり)、甲賀忍者、太平記・楠木正成、カツオとワシ、  
HIV 患者、猪・鹿の駆除、畳屋のニフ、史記列伝・始皇帝暗殺未遂現場、焚書坑儒、鴻門の会

● The Lancet, March 25, 2023 Hepatitis B

著者 Prof. Wen-Juei Jeng 他、林口長庚紀念醫院、臺灣桃園市

● NEJM, Jan. 5, 2023 New Approaches to Chronic Hepatitis B

著者 Geoffrey Dusheiko, M.D. 他、Kings College Hospital London

The Lancet, March 25, 2023 と NEJM, Jan. 5, 2023 に「B 型肝炎」のセミナーがありました。  
トップジャーナル 2 誌ではほぼ同時に B 型肝炎総説が載るなんて「すわ何事？」と焦ってこの 2 つの  
総説をまとめてみました。そう言えばマカオのタクシー運転手が「sure」を「すわ」と言っていました。

大きなブレイクスルー(breakthrough)が起きました。B 型肝炎ウイルス(HBV)に新たな 3 つ  
の検査が登場したのです。即ち HB 抗原定量、HBcr(core related)抗原と HBV RNA の 3 つです。  
HBV が駆除しにくい原因は核内に密かに潜伏する安定した ccc(covalently closed circle,  
共有結合閉環状)DNA の存在です。ところがこの cccDNA の定量ができません。  
しかし HBcr 抗原、HBV RNA 測定によりこの cccDNA の存在を推定できます。  
HBV RNA は国内ではまだ測定できませんが HBcr 抗原は SRL 社と BML 社で既に検査可能です。  
とくに HBe 抗原(-)B 型肝炎の場合、もし cccDNA が存在するなら予後不良と予測できるようになったのです。

The Lancet, March 25, 2023 と NEJM, Jan. 5, 2023 「B 型肝炎」要点は下記 12 です。  
長文ですので時間の無い方は要点 12 の怒涛の反復をして下さい。興味のある章だけ読めば十分です。

【B 型肝炎; The Lancet, March 25, 2023、NEJM Jan. 5, 2023 要点 12】

- ① HBV の DNA は感染で緩い rcDNA が核内で安定した cccDNA に変化、駆除困難！
- ② 新検査 3 つ、HBs 抗原定量、HBV RNA、HBcr 抗原。後者 2 つは cccDNA のマーカーで悪化指標。
- ③ 急性の診断は HBs 抗原と IgM 抗 HBc。複製は HBV DNA、活動は血算生化、elastography で。
- ④ 慢性 HBV: HBs 抗原 > 6 カ月かつ IgG 抗 HBc 陽性。線維化は APRI、FIB4、elastography で。
  - ・APRI: [AST to Platelet Ratio Index \(APRI\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)
  - ・FIB4: [Fibrosis-4 \(FIB-4\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)
- ⑤ HBV 母出産時、児に 12h 内ワクチンと HBIG 投与。HBV 陽性体液曝露時 7 日(48h)以内。
- ⑥ HBsAg、HBeAg、DNA、ALT で免疫寛容、肝炎、無症候キャリア、HBeAg(-)肝炎、潜在感染期に分類。
- ⑦ 急性 HBV は殆ど自然回復、治療不要。慢性の治療は DNA と炎症度で決定、HCC 注意。
- ⑧ The Lancet の CHB 治療方針は肝硬変、HBe 抗原、ALT、HBV DNA の 4 変数で決定。
- ⑨ NEJM の CHB 治療方針は単純化治療。HBV DNA > 2,000IU/ml は全て治療。
- ⑩ 治療は IFN α (HBeAg クリアランス 3 割、cccDNA 変性、)と核酸アナログ(中断で再発必至)

- ⑪ entecavir は抵抗性出現。テノゼット,ベムリディは腎障害,骨粗鬆症少ない。HBs 抗原消失稀。  
⑫ RA 治療時 HBs 抗原,HBs 抗体,HBc 抗体,DNA 確認。DNA>20IU/ml で核酸アナログ併用。

## 1. HBV の DNA は感染で緩い rcDNA が核内で安定した cccDNA に変化、駆除困難！

現在、C 型肝炎 (HCV) の場合は今や DAAs(ダース！猪木みたい、direct acting antiviral agents、レボトル、ソバルディ、ハーボニー、マヴレット、エプクルーサ)により SVR(sustained virological response :治療後 12 週で RNA 消失すること)が実に 90%以上となり HCV はほぼ治癒する疾患になりました。

一方、B 型肝炎 (HBV:hepatitis B virus)なんて、もうとっくに過去の病気になったのだからと小生、今まで思っていたのですが、この総説によると全くそうではなく HIV のように生涯治療になっていたのには驚きました。

関節リウマチの治療を始める際、MTX(リウマトレックス)や生物学的製剤を使って B 型肝炎が再燃 (de novo 肝炎)した場合、その死亡率は極めて高いですから、必ず HBs 抗原、HBs 抗体、IgG HBc抗体 (B型肝炎の既往がわかり一生陽性)を治療前に測定し、一つでも陽性なら HBV DNA を測定して  $\geq 20IU/ml$  でないことを確認します。もし  $20IU/ml$  以上なら核酸アナログ投与を考慮します。

それでは、リウマチ治療で、いったいなぜC型肝炎は問題にならないのだろうと小生今まで不思議でなりませんでした、この総説を読んでやっとわかりました。

HBV (hepatitis B virus)ウイルスの DNA は、部分的に二重鎖で緩(ゆる)く環状の rcDNA (relaxed circular DNA)なのですが核内に入ると団子三兄弟の様に、丸が三つ並んだ cccDNA(covalently closed circular DNA:共有結合閉環状 DNA)に変わります。

この cccDNA の定量はできません。

この cccDNA は極めて安定していて忍者のように隠密なため HBV の駆除ができないと言うのです。核酸アナログ (nucleos(t)ide analogue:ゼフィックス、バラクルード、エンテカビル、テノゼット、ベムリディ)でウイルス増殖は抑えることはできますが駆除はできず中止すれば再発は必至です。

隠密と言えば 1960 年代に「隠密剣士」という白黒テレビの忍者番組(1962-65)がありました。カラー TV が出現したのは 1964 年の東京オリンピック頃からです。当時はカラーとは言わず総天然色と言いました。大瀬康一主演で最大 40%以上の視聴率だったようです。1960 年代、この番組は、なんとオーストラリア、東南アジアで「ザ・サムライ」の題で放映されて大ヒットとなり、たまたま大瀬康一がオーストラリアに行ったところメルボルン空港で 7000 人のファンにもみくちゃにされました。安倍晋三首相回顧録を読んだところ、安倍首相はオーストラリアのジョン・ハワード首相と同じ歳なのですが、ハワード首相は小さかった頃、隠密剣士の大ファンで、この話で安倍首相と大変盛り上がったというのです。

忍者の衣装、手裏剣、刀なども販売され、またオーストラリアのロックグループにより Shintaro(主人公の名前)という歌が作られました。いったいなぜ海外で忍者が知られるようになったのか、ずっと不思議に思っていたのですが、1960 年代にこの隠密剣士により海外で忍者が広く知れ渡ったようです。

そう言えば小生 1975 年、学生の時ギリシャを旅行したのですが、ギリシャ人がゴジラやモスラを良く知っていたのに大変驚きました。よもや怪獣映画がそんなに昔から世界で大ヒットしていたなんて思いもよりませんでした。ギリシャ軍は朝鮮戦争(1950-1953)に国連軍として従軍し休暇は日本で過ごしたため日本を知っている人もいて「高崎から来たか？(なんでそんなにピンポイント?)」とか「カチヨビ(火曜日)」とか知っている日本語を聞かされました。また東京駅丸の内側の広場に  $\alpha \gamma \alpha \pi \eta$  (アガペー、愛)と書いたギリシャ語の碑があったと言われました。何の碑なのかよくわかりませんが確かに今でも存在します。

前述の如く核酸アナログ(nucleos(t)ide analogue:ゼフィックス, バラクルド, エンテカビル, テノゼット, ヘムリテイ)でウイルス増殖は抑えることはできますが駆除はできず中止すれば再発は必至です。

一方, pegylated interferon  $\alpha$  (ペガシス)の効果はそこそこですが、なんと cccDNA を変性させます。しかし HBe 抗原のクリアランスに至るのはせいぜい 30%、HBs 抗原のクリアランスは 6 カ月でわずか 3.7%に過ぎないと言うのです。IFN  $\alpha$  は cccDNA の刺客として使えるけど失敗が多いのであまり信頼できないのです。イカバチかの刺客でなく、刺客はやはりゴルゴ 13 レベルでなければなりません。

Pegylated interferon や核酸アナログ(nucleos(t)ide analogue)で肝硬変や肝細胞癌を予防できますが、めったに HBs 抗原は消失しません。cccDNA は極めて安定していて忍者のように隠密なため HBV の駆除ができないのです。関節リウマチでC型肝炎は問題にならずB型肝炎に気を付けるのはそういうことだったのかあ、と小生目からうろこでした。長年の疑問が解消しました。

昨年、家内と京都へ行く途中、滋賀県甲賀の甲賀忍者博物館を見学しました。へーと思ったのは忍者の衣装は 甲賀の農民の野良着なのだそうです。ここには忍者屋敷が移築されています。驚いたのは玄関を開けた途端、深さ 30 cm程の落とし穴がありここでつまずいて、したたかに脛を打つようになっていました。農家の入り口に入って、いきなり落とし穴があるなんて誰も思いません。囲炉裏も衝撃的でした。囲炉裏の灰全体が木箱に入っており、追手が迫った場合、この木箱を横にガラガラとスライドすると床下のトンネルに逃れることができるのです。木箱を元に戻せば追手にはわかりません。またトンネル自体も迷路になっているようです。

隣の部屋への移動には回転ドアがあり右回転で逃れるのですが、連続して追いかける場合、今度は左回転でないと開きません。また別の部屋へは 4 枚の板襖(いたぶすま)があり、真ん中の 2 枚の間に 2 cm位の間隙があつて向こうの部屋が見え、当然ここを開けようとするのですが実はこの 2 枚の襖は固定されており開けることができません。両脇の 2 枚の襖しか開かないようになっているのです。

部屋に入ると天井裏には大量の土砂があり紐を引くと天井が落下します。床の間の掛け軸を外すと 秘密の通路になっています。また部屋の天井は低く刀を大上段に振り上げることができません。また忍者文字と言って「いろは」全文字の創作暗号漢字があり通信が可能です。常識、心理の裏をかく忍者たちの工夫の素晴らしさに感心しました。

HIV(human immunodeficiency virus)は RNA1 本鎖で逆転写酵素を持っています。  
この RNA を鋳型として二本鎖 DNA を作りこれを宿主 DNA に組み込んでしまいます。ゴミが

服に付くのではなく服にゴミが織り込まれてしまうのです。だから叩いても離れません。  
一方 HBV (Hepatitis B Virus) は宿主細胞核に入った cccDNA が余りに安定しているため  
駆除ができないのです。授業中寝ていると先生に指名されないようなものです。だから  
HIV も HBV も生涯、抗ウイルス剤を使用しなければならないという訳でした。

B 型肝炎ウイルスはヘパドナウイルス科で約 3200 塩基の不完全二重鎖 DNA ウイルスです。  
饅頭の餡(あん)である DNA の周囲には HBe 抗原、その周囲に HBc 抗原、さらにご丁寧に  
その周囲にエンベロープ(外被)の HBs 抗原の 3 重の皮があり全体を Dane 粒子と言います。  
なお検査会社 SRL によると HBc 抗原は HBs 抗原に囲まれていてそのままでは検出できない  
ために、これに対する抗体(HBc 抗体)を測定するのだそうです。

HBV (hepatitis B virus, B 型肝炎ウイルス) は Hepadnaviridae 科 (family) に属する DNA virus です。  
NTCP(sodium taurocholate cotransporting polypeptide)受容体を介してヒト細胞に侵入し、  
virion(細胞外のウイルスのこと)の緩く環状の rcDNA (relaxed circular DNA) が核内に入ると  
cccDNA(covalently closed circular DNA: 共有結合閉環状 DNA)に変わります。  
cccDNA は安定しておりこれが HBV 駆除が困難な理由でありリウマチ治療のような免疫抑制状態で  
再活性化されます。

cccDNA は pregenomic RNA に転写(transcription)されて、これが鋳型(template)  
となり mRNA を使って HBV DNA に逆転写(reverse transcription)され HBV 蛋白すなわち  
rcDNA(relaxed circular DNA)ができます。この表面に HBe と HBs の蛋白も追加されて  
virion(Dane particle)が完成し細胞外に排出されます。

まとめますと HBV の DNA は感染で緩い rcDNA が核内で安定した cccDNA に変化し駆除困難です。  
このため HBe 抗原は消失しても HBs 抗原はめったに消失しません。

## 2. 新検査 3 つ, HBs 抗原定量, HBV RNA, HBcr 抗原。後者 2 つは cccDNA のマーカーで悪化指標。

cccDNA は難攻不落の千早城(細胞核)に立てこもった楠木正成のようなものです。  
核酸アナログでは駆除できず、IFN- $\alpha$  なら刺客として使えるけどゴルゴ 13 程の腕前はなく失敗が  
多くて信頼できません。

以前、大阪千早赤坂村、楠木正成の赤坂城と千早城を家族旅行で訪ねました。  
赤坂城は水源を断たれて落城しましたが、千早城はその東の金剛山からの峰伝いにあり  
正成は千人弱の兵士で立て籠ります。高さ 200m ほどですが恐ろしく急峻な山城で家内は  
諦めて次男と二人で登りました。頂上には千早神社と茶店がありました。

太平記によると寄せ手はなんと 200 万騎(本当は一桁低いらしい)で周辺は見物相撲の  
場の如く敵により充満したとのこと。そう言えば相模(さがみ)を相撲(すもう)と

読んでいた沖縄出身のナースがいました。これだけの寄せ手がいて、ロジスティック(物流)は一体どうしたんだろうと不思議に思います。食事やトイレの準備だけでも大変です。小城と侮って我先にと城に押し寄せたのですが上から大石、材木を落とされ矢を射られて1日で5,600人が負傷し、3日間12人の書記が暇なく死傷者の名前を記したとのこと。梯子で登ろうとすると上から油をかけて火を点けられます。

寄せ手は赤坂城のように用水を断とうと考えたのですが、「楠木は元来、智謀無双の者なりければ」用意周到に水量が1日計1トンにもなる井戸5か所を確保し、また水槽を数百用意して雨水を蓄えていました。敵が攻めて来なくなったので正成は「いでさらば、また寄せ手に謀(はかりごと)して眠り醒ませせん」と藁くずで等身大の人形を二、三十作り鎧を着せて城の麓に立て、その前に楯を置き、朝方の霞に紛れて500人で時の声を挙げ、敵は激しくこれに矢を射かけます。寄せ手が押し寄せたところにまた上から大石、材木を投げかけます。まさに三国志の諸葛孔明が赤壁の戦いで10万本の矢を集めた「草船借箭の計」です。

太平記は戦闘に次ぐ戦闘の物語で、いったいなぜ「太平記」と名付けたのか不思議でなりません。江戸時代のベストセラーですが史記などのエピソードが随所に引用、解説され庶民はこれにより幅広い古典の教養を得ていたのだなあと思得しました。

なんだかなあと思うのは、利根川で奥州軍(北畠頭家)と鎌倉軍(上杉憲頭)が対峙します。北畠軍の長井斎藤別当実永とその弟が騎馬で先陣を切ろうと準備していたところ閉伊三郎(岩手下閉伊出身)と高木十郎の2人が馬をさっと川に入れ先陣に成功してしまうのです。

長井とその弟はこれに腹を立て、他人が渡ったところを渡ってもなんの手柄にもならないと、場所を変えてその上流で渡ったところなんと2人とも溺れ死んでしまうのです。

結局「その身はいたずらに溺れて屍(かばね)は急流の底に漂ふと云えども、その名は止(とど)まって武を九泉(冥土)の先に輝かす」と言うのですが、作者の皮肉みたいで、なんだかなあと言うところです。先陣の2人が川の安全を確認したんだから、そこを渡ればよさそうなものです。要するに物事の優先順位が解っていない武士達です。(太平記第19巻 奥州国司頭家卿上洛の事)

最近新たに3つのHBV検査が出現しました。HBs抗原定量、HBV RNA、HBcr抗原の3つです。これらはHBVの診断には不要ですが、特に後者二つによりcccDNAの存在が間接的に分かりCHB(慢性B型肝炎)のフェーズ、臨床予後予測に有用です。

今までHBs抗原定性はあっても定量はされていませんでした。

HBs抗原はHBe抗原(+)患者で高く一般に>1,000IU/mlです。

HBe抗原(-)患者ではHBs抗原は10から1000IU/ml以上と変動します。

HBs抗原測定では、これがヒト細胞核内のcccDNA由来なのか、それとも肝細胞のヒトDNAに組み込まれたDNA(integrated HBV DNAと言う)由来なのかは分かりません。

そのどちらからもHBs抗原は作られるのです。HBe抗原(-)感染の時のHBs抗原の産出は

cccDNA からでなく主に integrated HBV DNA (ヒト DNA に組み込まれた HBV) 由来だと  
言うのです。現在 cccDNA の定量はできません。  
というわけで HBs 抗原定量は HBe 抗原(-)の場合、cccDNA の「不正確な代理マーカー」です。

一方 HBcrAg と HBV RNA は cccDNA の「信頼すべき血清マーカー」であり、  
HBe 抗原(-)B 型肝炎の時、感染の危険が高いか否かを予測できます。  
二つのマーカー、HBV RNA と HBcrAg(HBV core related antigen)測定により cccDNA からの  
転写(transcription)の存在を推定することができます。

漁師さんにかつお漁の話を知るとかつおは生イシを餌とします。イシのいる海域には上空に  
かつおドリが群がっています。そこにはかつおがいる筈なので、漁師さん達は双眼鏡でこの  
かつおを探しているのです。  
海面下のかつおが cccDNA とすると、上空のかつおドリに相当するのが HBV RNA や HBcr 抗原という訳です。

西伊豆のかつお漁の漁師さんはいつも毎日数時間双眼鏡を使うので肘管圧迫による尺骨神経  
麻痺が多く、小生「watcher's elbow」とでも名付けて症例を集めて論文にしようと思っ  
ていたのですが、200 海里問題の頃からかつお漁船数が激減し機会を逃してしまいました。  
昔はかつお漁船は何十隻もいて毎日漁協から各船の位置を「皆徳丸、東経〇〇度、北緯〇〇度」  
などと放送されたのですが今は伊豆西海岸にわずか 1 隻しかいません。町内放送と言えば、  
以前は中学校の修学旅行の時は、「全員無事に奈良の日航ホテルに着きました」と放送された  
のですが今はライン連絡になりました。子供たちはこのホテルでナイフとフォークの使い方を習います。

cccDNA から pgRNA(pregenomic RNA)が転写されるため HBV RNA の存在は cccDNA の  
推定に役立つのです。HBV RNA と HBs 抗原の量は相関しません。

一方、HBcrAg もまた専ら cccDNA から作られます。国内では SRL 社で測定可能です。  
HBcrAg が測定しているものは HBeAg 組成の一部、HBcAg、p22cr 蛋白です。

という訳で、HBV RNA と HBcrAg の二つは cccDNA からの転写(transcription)を意味する  
ため cccDNA を間接的に証明できます。これが陽性なら B 型肝炎が進行し、拡散アナログを  
中止すると再燃の可能性が高いことを予測できるのです。

なお国内では SRL 社や BML 社で HBcrAg は測定可能ですが HBV RNA はまだ検査できません。

核酸アナログは DNA 合成(synthesis)を阻害しますが pgRNA の転写(transcription)は阻害  
しません。HBs 抗原は pgRNA から出来るので核酸アナログにより HBs 抗原は減少しないのです。

まとめますと、新検査 3 つが出現しました。HBs 抗原定量、HBV RNA、HBcr 抗原です。  
後者 2 つは cccDNA から作られ cccDNA 存在の信頼すべきマーカーでありリスク評価に有用です。  
cccDNA 自体はまだ定量できません。

HBcrAg は SRL 社で測定可能ですが HBV RNA はまだ検査できません。

3. 急性の診断は HBs 抗原と IgM 抗 HBc。複製は HBV DNA,活動は血算生化,elastography。

B型肝炎は2019年になんと世界で2億9600万人がHBs抗原陽性で罹患率は3.5%。2019年に82万人が死亡しています。The Lancet 総説にHBVの世界の分布密度地図があり、特にサハラ以南で多く、次いで東南アジア、中国に多いようです。

2016年、WHOは2030年までにHBVを90%、死亡率を65%減らす目標を掲げました。

HBVにはAからJまで最低10種類の遺伝子型(genotype)があり地理により異なります。Aは北欧、北米、インド、アフリカに多く、BとCは東アジア、日本では特にCです。Dは南欧、中近東、インド、アフリカ、Eは西アフリカ、FとHは中米、南米。米国では東アジアからの移民によりBとCが主になっており米国人でHBs抗原陽性の70%はアジア系です。日本で多いCはBよりもHCCリスクが高く、Aはpegylated- interferon  $\alpha$  治療成功率が高いそうです

幼児でのワクチン接種によりHBVは減少していますが先進国でもアウトブレイクはあります。特に麻薬関連、血液、精液、唾液により感染します。HBVは環境に7日以上生存しHIVより感染性は高いのです。母乳にも存在しますが授乳によって感染した報告はありません。最も多いのは性交、周産期、母から児への垂直感染、家族内の水平感染、非合法薬の針感染です。

急性から慢性への移行は年齢に比例します。新生児ではなんと90%、小児で20%、正常成人では5%以下です。小児ほど慢性肝炎への移行が多いのです。成人の急性B型肝炎は治りやすいけれど、ひとたび慢性肝炎に移行すると、途端に治療は難しくなります。小生の友人が生下時からのB型肝炎でしたが40代で肝硬変となり死亡しました。HBVのハイリスク群は流行地域居住、MSM(men who have sex with men)、HIV感染者、針共通使用、HBsAg陽性の家族です。

そう言えば先日外来でHIVの観光客が来られたのですが隣に診療補助の女性もいるので解らぬように「MSMですか？」とお聞きしたところ理解できないようでした。

一般人には「ゲイですか？」と聞かないとわからないようです。

「HIVはART(抗レトロウイルス治療)が一生必要ですがHIV RNAを200コピ-/mm<sup>3</sup>以下に保てば平均寿命は他人と変わりませんよ」と言ったところ、「なかなかそんなことを言ってくれる医者はいません」と嬉しそうでした。

下記はNEJM June 3, 2021のHIV総説です。

[conference\\_2021\\_10.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

HIV 感染 スクリーニング、診断、治療(総説) NEJM, June 3, 2021,西伊豆早朝カンファ

急性B型肝炎の診断にはHBs抗原を確認しますが、急性感染でHBs抗原や抗HBsがwindow periodでまだ検出できない時はIgM抗HBcを確認します。症状からは他の肝炎と区別はつかないので急性B型肝炎確認にHBsAgとIgM抗HBc(SRL社で可能)の確認が重要です。HBc抗原はHBs抗原に囲まれていてそのままでは検出できないため、これに対する抗体(HBc抗体)を測定します。

急性 HBV 感染では免疫正常 (immunocompetent) の成人のほとんど (>95%) は自然回復し治療を要しません。症状が遷延したり重症肝炎の時には抗ウイルス治療を行いますが強固 (robust) なエビデンスはありません。核酸アナログが安全です。

HBV の潜伏期は 1-6 か月です。無症候が 70%、30% は疲労感、食欲不振 (anorexia)、嘔気、右季肋部痛など、0.1-1% で脳症、凝固異常があります。

治療で「HBV 複製状態の確認を行う」には HBV DNA を調べます。「肝炎の活動度や staging の確認」は ALT、血小板、また MRI やエコーで elastography を行います。

エコーはともかく小生 MRI でも elastography が出来るとは知りませんでした。

Elastography はエコーや MRI で肝臓の外から加振状態で撮像し非侵襲的に体内の弾性率分布を画像化する手法です。

感染初期には HBs 抗原陽性、IgM 抗 HB-c 陽性、HBeAg 陽性、HBV DNA 高値となります。HBV DNA 定量は HBV 複製状態評価の鍵 (cornerstone) であり肝硬変、HCC の予想因子でもあります、HBV DNA レベルは変動することが多く繰り返し測定します。

回復期には HBs 抗原が消失して抗 HBs 抗体陽性に seroconversion しますが、1-6 か月は HBs 抗原も抗 HBs 抗体も陰性のことがあり診断は IgM 抗 HBc に頼るしかありません。

回復後は抗 HBs と IgG 抗 HBc が陽性になり、HBV DNA は血中にはなくても肝臓内には存在し得ます。

まとめますと急性 B 型肝炎の診断には HBs 抗原と IgM 抗 HBc を確認します。

ウイルスの複製確認には HBV DNA を、活動度は血算生化、またエコーや MRI で elastography を行い線維化を確認します。

4. 慢性 HBV: HBs 抗原 > 6 カ月かつ IgG 抗 HBc 陽性。線維化は APRI, FIB4, elastography で。

- APRI: [AST to Platelet Ratio Index \(APRI\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)
- FIB-4: [Fibrosis-4 \(FIB-4\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)

ウイルス駆除と言えど西伊豆では猪 (イノシシ) や鹿の駆除が行われますが年々、ハンターが高齢化して減少し困っています。林業が衰退し木の枝打ちがおろそかで木の下が日陰となり鹿のエサの下草が無くなり鹿が里に下りて畑を荒らすようになったのです。ハンターの方に聞いたのですが猪にとどめを撃つ場合、外耳道の前なら一発で即死するのだそうです。一方、腋下から肋骨 3 本下を撃つと心臓に当たりますがこの場合、即死でなく 100m ほど走ってから倒れるとのこと。

イノシシが犬に追いかけて横に走っている時は、イノシシの前方 80 cm から 100 cm 位のところを撃つと頭に当たります。鹿はビョーンと数 m 跳ねるため撃つのが難しく着地点に照準を合わせて胴体を狙います。鹿は頭が小さいので胴体を狙うのですが銃を横に移動させながら撃つとまず当たらないそうです。



猟銃免許取得は大変で合格率 2 割位です。まず定職があり信用のある名士でなければなりません。前科があると論外、無職だと「お前、何考えてんだ」と相手にしてくれません。精神科や神経内科の診断書も必要です。年 2 回のクレー射撃が義務付けられています。クレー射撃は皿が同時に 3 方に飛び それを撃つのですが、このハンターの方は 25 回のうち 3 回位しか当たらないとのこと。また 1 年間に撃った弾丸全ての理由を警察に聞かれます。また残りの弾丸数もチェックされます。

「慢性 HBV 感染は HBsAg が 6 カ月以上存在し、IgG 抗 HBc 陽性 (IgM ではない) であることで定義」されます。

HBsAg 陽性者の 10% で抗 HBs 抗体が見られますが、HBsAg 陽性として扱います。

歴史的には肝炎の評価には肝生検が行われましたが現在は概ね非侵襲的方法に変わりました。血液検査と elastography です。血小板低値は肝硬変の初期指針 (indicator) です。

ALT と AST 上昇は肝炎を示唆します。AST/ALT > 1 は線維化と肝硬変進行のマーカーです。

血液マーカーでは下記の APRI (AST:platelet ratio index) と FIB-4 index (年齢、AST、ALT、血小板) が広く使われています。

**【APRI: AST と血小板を使用する線維化、肝硬変のマーカー】**

[AST to Platelet Ratio Index \(APRI\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)

(AST と血小板を使用する)

APRI > 1.0 は肝硬変の感度 (病気があって陽性) 72%、特異度 (病気がなくて陰性) 76%

APRI > 2.0 は肝硬変であることの感度 46%、特異度 91%

APRI < 0.5 は肝硬変であることの陰性尤度比高く、> 1.5 は陽性尤度比高い。

**【Fib-4: 年齢、AST、ALT、血小板を使用する線維化、肝硬変のマーカー】**

[Fibrosis-4 \(FIB-4\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)

(年齢、AST、ALT、血小板を使用する)

FIB-4 < 1.45 は線維化のないことの陰性尤度比 90%。

FIB-4 > 3.25 は線維化の特異度 97%、陽性尤度比 (感度・特異度高いほど高い) 65%。

FIB-4 が < 1.45 か > 3.25 であれば肝生検不要の確度 (accuracy) 86 %。

Elastography (VCTE: Vibration controlled transient elastography) は肝臓の硬さ (stiffness) を見えています。エコーで shear wave、または MRI + 低周波振動を用います。

当院の日立のエコーを見たところなんと elastography も付いていました。「なんだ、あるじゃあ」と驚きでした。今まで全くもって、猫に小判でした。Elastography は血液マーカーよりも、より正確です。

VCTE で中等度 (stage ≥ 2) 線維化の感度 64-93%、特異度 38-92%、一方、肝硬変の感度 70-100%、特異度 82-92% です。

血液マーカーと elastography の併用で線維化や肝硬変判断はより正確になります。

-  
肝臓がん発生率は第 3 フェーズ (inactive carrier、後述) で 0.02/100 人年、肝硬変のない CHB で 0.3/100 人年、代償性肝硬変の CHB で 2.2/100 人年です。

なお 100 人年とは 100 人が 1 年間追跡されたか、1 人が 100 年間追跡されたという意味です。

まとめますと、慢性 HBV の定義は HBs 抗原 > 6 カ月かつ IgG 抗 HBc 陽性です。  
線維化や肝硬変の状態は以前は生検でしたが今は APRI, FIB4, elastography で判断します。

5. HBV 母出産時、児に 12h 内ワクチンと HBIG 投与。HBV 陽性体液曝露時 7 日(48h)以内。

以前、外来で畳屋さんがニップを 2 人雇っているというので、小生「どうしてまた妊婦を 2 人も？」と尋ねたところ妊婦でなく人夫のことでした。勘違いと言えば「ショッピングは体にええでなあ」と言う爺さんがいて意味がよくわからないのでよくよく聞いたところジョギングのことでした。

安楽尿器を極楽尿器と言ってる爺さんもいました。

小生の長女は隣町で「この辺には昔、廻船問屋がたくさんあったんですよ」と言われて「うん、おいしいからね」と答えていました。長女に廻船問屋なんて語彙はなく、海鮮井屋だと思ったようです。小さい頃は「汚職事件」は「御食事券」と思っていました。

HBV 感染予防に最も有効なのはワクチン接種です。多くの幼児で最初の 3-4 回接種で抗 HBs は 95% で防御レベルの  $\geq 10\text{mIU/ml}$  に達します。しかし 60 歳以上では反応が悪く 60-75% に過ぎません。ワクチン効率を減らす因子は肥満、喫煙、遺伝因子、CKD、慢性肝疾患、糖尿病です

幼児期に慢性 HBV 感染となるリスクが高いので幼児期ワクチン接種が慢性 HBV 予防に最も効果的な手段です。  
2020 年時点で世界の 98% の国々で幼児 HBV ワクチン接種が行われていますが 3-4 回接種されているのは、その 83% です。しかし生下時(生まれた時)にタイムリーに接種されるのは 50% 以下です。  
5 歳以下の HBV 有病率(prevalence)は 2000 年に 4.7%、2016 年に 1% 以下となりました。  
台湾では 1984 年から接種が行われ小児、若年成人でも HBV と HCC が減少しました。

米国では 2022 年、成人への HBV ワクチンは 60 歳以下の全員と、60 代以上の希望者に拡大されました。免疫記憶は 30 年以上にわたり継続します。追加接種(booster)は免疫正常の成人や正常小児で全接種を終えていれば不要です。透析患者で抗 HBs < 10mIU/ml の場合、追加接種を要します。

ワクチン前に HBV マーカー検査は不要です。

接種後の 1-2 か月での抗 HBs 検査を要するのは透析患者、HBsAg 陽性の母親の児、陽性者のセックスパートナーです。60 代以上や免疫不全者での反応が有効な新しい recombinant vaccines が米国、EU で開発されました。

国内の組み換え沈降 B 型肝炎ワクチンは下記の二つです。

- ビームゲン(Bimmugen) KMB-Meiji Seika 社: 遺伝子型 C を基にする。
- ヘプタバックス-II(Heptavax-II) MSD 社: 遺伝子型 A を元にする。

Hepatitis B 免疫グロブリンはふつう最初のワクチンと組み合わせて使用します。

HBs 抗原陽性患者の体液に暴露された時や、HBs 抗原陽性の母親からの出産児に投与します。

生下時の受動・能動接種は母子感染(mother-to-child transmission, MTCT) 予防に 95% の

効果です。妊婦全員に HBs 抗原の検査を行い陽性時は HBV DNA も確認し、HBIG と HBV ワクチンを

出産 12 時間以内に投与し 1 か月後より 3 回のワクチン接種を行ないます。

9, 15 か月後に抗 HBs を確認します。

国内ではワクチン接種は HBs 抗原蛋白 10  $\mu$ g (0.5ml) つまりビームケンかヘプタバックスを皮下または筋注、10 歳未満は 5  $\mu$ g (0.25ml) です。新生児には出産後 12 時間以内投与、その後 4 週間後、20-24 週後の 3 回投与します。汚染事故の場合は事故発生 7 日以内に 1 回目、以後 1 か月後、3-6 カ月後の 3 回です。また事故後 7 日以内、可能なら 48 時間以内に HBIG (抗 HBs 人免疫グロブリン) を投与します。ワクチン接種終了後 4-8 週後に HBs 抗体を測定して陽性化を確認します。 $\geq 10$ mIU/ml なら陽性と判断します。陰性なら追加接種です。

母子感染 (MTCT) は HBIG と HVV ワクチン投与の遅延、その後の 3 回のワクチン接種を完遂しなかった時や、母親の HbsAg が高値の時に起こります。

これらの母親で HBV DNA > 200,000 IU/ml の時は Tenofovir disoproxil fumarate (TDF, テノゼット) を妊娠 24-32 週で投与します。国内ではテノゼット 300 mg/錠を 1 日 1 回です。

出産で内服終了するか、更に 12 週継続し 1-3 カ月毎に ALT (alanine aminotransferase) をチェックします。TDF (テノゼット) は妊娠第 1 期 (0 週から 13 週 6 日まで) に投与しても安全であり適応があれば授乳期にも投与します。ただし HBV が授乳で感染するエビデンスはありません。上記の方法で HBV の MTCT は完全に無くすことができます。

まとめますと HBs 陽性の母出産時、児に 12h 内ワクチン + HBIG 投与します。HBs 陽性体液曝露時は 7 日以内 (可能なら 48 時間以内) 投与です。ワクチンは最初、1 カ月、6 カ月の計 3 回です。母の HBV DNA > 20 万 IU/ml では妊娠中からテノゼット投与します。

## 6. HBsAg, HBeAg, DNA, ALT で免疫寛容, 肝炎, 無症候キャリア, HBeAg(-) 肝炎, 潜在感染期に分類

へーと思ったのは HBV 自体に病原性はなく肝障害は免疫障害によると考えられるのだそうです。急性 HBV 感染の回復期に活発な T 細胞反応が見られますが、慢性 B 型肝炎 (CHB) になると自然免疫 (innate immune response、マクロファージ食食) と適応免疫 (adaptive immune response: T 細胞、B 細胞による) が障害されているのだそうです。

B-cell は急性感染からの回復に重要であり回復後も数十年は HBs 抗原は陽性で B 細胞は慢性感染制御に大きな役割を果たします。

HBV の臨床経過は HBsAg、HBeAg、HBV DNA、ALT の 4 つにより 5-6 フェーズに分けます。患者全員が 6 つのフェーズを経過するとは限らないし逆行することもあります。The Lancet の表は引用できませんので下記の中の表をご覧ください。

[HBV \(naika-inoue.com\)](http://naika-inoue.com)

(いのうえ内科、B 型肝炎の経過表)

## 【HBV の臨床経過】

感染 (infection: 感染しているが肝炎を起こしていない) と肝炎 (hepatitis) の違いに注意して下さい。厳密に区別しています。第 3 フェーズは HBe 抗原(-) 慢性感染ですが、第 4 フェーズは HBe 抗原(-) 慢性肝炎なのです。

簡単にまとめると次のようになります。cccDNA の駆除が難しく第 6 フェーズからも再燃します。なお The Lancet と NEJM 総説の記載を統合しました。

第 1 フェーズ (免疫寛容期) は HBV が居るのに肝炎を起こしていない時 (感染のみ)。

第 2 フェーズ (肝炎期) は HBV が居て肝炎を起こしている時。

第 3 フェーズ (無症候キャリア期) は HBV 消失 (seroconversion) して肝炎がない時 (予後良)。

第 4 フェーズ (HBe 抗原(-)肝炎期) は HBV ほぼ消失してるのに肝炎がある時。

第 5 フェーズ (gray zone) 第 4 フェーズが更に軽快した状態。

第 6 フェーズ (臨床的寛解期) は血中 HBV 消失してるけど肝に HBV 残存している時。

以下の各フェーズの詳細は面倒なので必要な時に参照して下さい。

### ● 第 1 フェーズ 免疫寛容期 (immune tolerant) または HBe 抗原(+)慢性感染期: 治療不要。

この時期は HBV が居るのに肝炎を起こしていない時 (感染のみ) で主に若人です。

この時期は HBs 抗原(+)で  $3.5-4.5 \log_{10} \text{IU/ml}$ 、HBe 抗原(+)、HBe 抗体(-)、HBV DNA  $>10^7 \text{IU/ml}$ 、ALT 正常、cccDNA 比較的高値、HBcr 抗原高値、HBV RNA 高値。病理は軽度の壊死炎症か線維化です。

ウイルス血症があるのに ALT が正常であり、これは HBV 自体には細胞傷害性がないことを意味します。炎症が起こっていないので免疫寛容が起こっていると考えます。

30-40 代以上でなければ治療不要です。

HBe 抗原(+)であることは DNA 複製が活発で感染性のあることを意味します。

しかし HBe 抗原産出は遺伝子の転写 (transcription: DNA 情報を RNA に書き写すこと)、翻訳 (translation: mRNA 情報からタンパク質をつくること)、翻訳以後の工程でも影響を受けるので HBe 抗原量と HBV DNA レベルとは必ずしも関連しません。

免疫寛容期は治療不要ですが、線維化がひどい時 (stage  $\geq 2$ ) は治療します。

また HBs 抗原  $>1000 \text{IU/ml}$  では観察を続けます。

HBe 抗原(+)、HBV DNA 高濃度 (普通  $>7 \log_{11} \text{IU/ml}$ )、HBs 抗原上昇 ( $>3 \log_{11} \text{IU/ml}$ ) となりそして ALT は正常値です。

HBe 抗原陽性から HBe 抗体陽性への seroconversion は年率 15% で起こります。

ただし HBs 抗原の seroconversion は稀で年 1-2% に過ぎません。

たいていの患者は若いアジア系で周産期に垂直感染したものです。免疫寛容期の意味は ALT 正常なのに HBV DNA 高値であり免疫障害による肝障害がないことから来ています。

HBV DNA 高値にも関わらず免疫寛容の患者の予後は良好です。患者年齢中央値は 38 歳であり治療適応はあります。治療は immune tolerant の時期では推奨しませんが 30-40 歳以上では治療します。

● 第 2 フェーズ肝炎期 (immune (re)active hepatitis: HBe 抗原(+)慢性肝炎期) :治療する。

この肝炎期は HBV が居て肝炎を起こしている時であり治療します。第 4 フェーズも治療です。この時期は HBs 抗原(+)で  $3.5-4.5 \log_{10}$ IU/ml、HBe 抗原(+)、HBe 抗体(-)、HBV DNA $10^5-10^7$ IU/ml、ALT 上昇、cccDNA は比較的高値、HBcr 抗原高値。HBV RNA 高値。病理は中等度から高度の壊死・炎症と様々な線維化です。

周産期に感染して免疫寛容期が、免疫活動期あるいは HBe 抗原(+)CHB (chronic hepatitis B)に移行するのは 20 代から 40 代なのだそうです。  
第 1 フェーズ(免疫寛容期)との違いは ALT 高値のみです。

この時期の患者は HBe 抗原の抗 HBe への seroconversion が 2-15%で起こりますが男性、アジア系、30 歳未満では率は低いようです。

ALT 高値は感染肝細胞での免疫の関与によるウイルス排泄 (clearance)と思われます。

HBe 抗原を排泄する患者すべてで ALT が高いわけではありません。

ALT 上昇時、ほとんどは無症候ですが中には黄疸、2-3%で非代償 (decompensation: 腹水、食道静脈瘤、肝脳症)となります。

肝炎再燃 (recurrent flares)はあることもないこともあります。再燃で肝硬変、肝臓がんのリスクは増加します。肝硬変になると肝臓がんのリスクは 10%まで上昇します。HBe 抗原の seroconversion が 40 歳代の場合、30 歳代の時と比して HCC リスクは 5.2 倍となります。

● 第 3 フェーズ無症候キャリア期 (inactive carrier state)、HBe 抗原(-)慢性感染:治療不要。

この無症候キャリア期は HBV 消失 (seroconversion)して肝炎がない時(予後良)です。

この時期は HBs 抗原(+)で  $2.5-3.5 \log_{10}$ IU/ml、HBe 抗原(-)、HBe 抗体(+)、HBV DNA $<10^3$ IU/ml、ALT 正常、cccDNA 比較的低値、HBcr 抗原低値か検出不能、HBV RNA 低値か検出不能、病理は軽度の炎症、壊死、線維化です。

Seroconversion で HBe 抗原が消失して HBe 抗体が出現するのは。予後は肝損傷がひどくなければ良好です。

前述のように HBe 抗原(-)の時、HBcrAg か HBV RNA が陽性であれば cccDNA が存在し疾患進展リスクが高いことを予測できます。

疾患進行リスクは非常に低く肝硬変は年間 0.2%、HCC は 0.1%、0.02/100 人年です。

なお 100 人年とは 100 人が 1 年間追跡されたか、1 人が 100 年間追跡されたと言う意味です。

約 5%は HBe 抗原陽性に逆戻りし、10-25%は HBe 抗原陰性 CHB(慢性 B 型肝炎)になります。

●第4フェーズ HBe 抗原(-)慢性肝炎期(HBeAg negative CHB):治療する。  
この HBe 抗原(-)肝炎期は HBV はほぼ消失してるのに肝炎がある時です。  
この時期は HBs 抗原(+)で 2-3 log<sub>10</sub> IU/ml、HBe 抗原(-)、HBe 抗体(+)、  
HBV DNA 10<sup>3</sup> から 10<sup>5</sup> IU/ml、ALT 上昇、cccDNA 比較的 low 値、HBcr 抗原 low 値、  
HBV RNA low 値です。

-  
HBe 抗原(-)慢性肝炎期では HBV DNA 値と肝硬変・肝がんのリスクは直線相関が  
あります。未治療の HBe 抗原(-)患者で HBV DNA < 2,000 IU/ml の場合、  
HCC の可能性は低く HBe 抗原(-)CHB に移行します。  
HBs 抗原が low 値(< 1000 IU/ml)で HBV DNA も low 値(< 2000 IU/ml)、  
そして ALT 正常の場合は病態が改善したことを意味します。

●第5フェーズ グレイゾーン(gray zone)  
これは第4フェーズが更に軽快した状態です。  
この時期は HBs 抗原(+)で 2-3 log<sub>10</sub> IU/ml、HBe 抗原(-)、HBe 抗体(+)、  
HBV DNA 2,000-20,000 IU/ml、ALT 正常近くで変動、cccDNA 比較的 low 値、  
HBcr 抗原検出されるかも、HBV DNA 検出されるかも、病理は軽度の壊死、炎症。

●第6フェーズ 臨床的寛解または潜在感染期(resolved or occult HBV infection)  
これが最後のフェーズです。血中 HBV は消失してるけど肝に HBV 残存している時です。  
HBs 抗原(-)で定量不能、HBe 抗原(-)、HBe 抗体(+)かも、HBV DNA low 値か検出限界、  
ALT 正常、cccDNA データなし、HBcr データなし、HBV RNA データなし。  
病理は軽度の壊死、炎症、線維化(±)。

IgG 抗 HBc(+) (既感染の印で一生陽性)です。  
HBV DNA はふつう血液から検出されませんが肝内には残存し免疫不全で活性化されます。

HBs 抗原陰性化は平均年率1%ですが若年期ではあまり起こらず 50 代以降に加速化  
します。HBs 抗原陰性化が起こりやすいのは 50 歳以上、男性、HBe 抗原陰性、HBs 抗原  
low 値の時です。HBs 抗原陰性化は、陽性かつ HBV DNA 陰性の患者に比べて予後が良い  
ですが、ただし HBs 抗原陰性であっても肝硬変、50 代以上では HCC は発症し得ます。

肝臓がん(HCC)発生率は第3フェーズ(inactive carrier)で 0.02/100 人年、肝硬変のない  
慢性 C 型肝炎(CHB)で 0.3/100 人年、代償性肝硬変の CHB で 2.2/100 人年です。

まとめますと HBsAg, HBeAg, DNA, ALT で免疫寛容, 肝炎, 無症候キャリア, HBeAg(-)肝炎, 潜在感染等に分類し  
ます。

7. 急性 HBV は殆ど自然回復, 治療不要。慢性の治療は DNA と炎症度で決定, HCC 注意。

急性 HBV 感染では免疫正常 (immunocompetent) の成人のほとんど (>95%) は自然回復し治療を要しません。支持 (supportive) 治療と、家族、セックスパートナーへの予防を行いません。症状が遷延 (protracted) したり重症肝炎の時には抗ウイルス治療を行いますが強固 (robust) なエビデンスはありません。核酸アナログが安全です。重症の急性肝炎なのか、以前診断されなかった CHB (chronic hepatitis B) の再燃なのか区別は難しいようです。IgM 抗 HBc は後者でも陽性であり得るからです。

一方、慢性 B 型肝炎 (CHB) 患者の治療は 8 章、9 章で述べますが HBV 複製の変動と肝炎活動度 (ALT) で決め長期のモニターが必要で、HBeAg、HBV DNA、ALT、肝炎ステージ、HIV/HCV/HDV 合併の確認を行います。

治療に対する反応は代理マーカーで確認します。生化学的には ALT 正常化、ウイルス学的には HBV DNA 消失、血清学的には HBeAg 陽性なら抗 HBe への seroconversion、HBsAg から抗 HBs への seroconversion です。肝硬変であっても線維化が減る (reverse fibrosis) ことがあります。

抗ウイルス治療の適応は小児も成人も同じであり、HBeAg や ALT レベルに関わらず肝硬変のある時、HBV DNA の存在する全患者、急性肝不全、CHB の重症再燃を含みます。肝硬変のない慢性 B 型肝炎患者では治療は HBeAg 陽性、陰性に関わらず治療します。

慢性 B 型肝炎 (CHB) は肝臓がん (HCC) のリスクがありますからそのリスクが高い時は 6 カ月毎の腹部エコー、 $\alpha$ FP の確認を行います。HCC のリスクが高いのは特に肝硬変、HCC の家族歴、40 歳未満のアジア系とアフリカ系男性、50 歳以上のアジア系女性です。これは HCC はアジア系、アフリカ系に多く感染年齢が若いためと思われま。また飲酒、喫煙、代謝性脂肪肝合併は HCC リスクが高くなります。

まとめますと急性 B 型肝炎は殆ど自然回復し治療不要です。一方、慢性 B 型肝炎の治療は DNA と炎症度で決定しますが肝臓がん発生に注意し高リスクでは半年ごとエコーと  $\alpha$ FP を確認します。

8. The Lancet の CHB 治療方針は肝硬変、HBe 抗原、ALT、HBV DNA の 4 変数で決定。

The Lancet 総説によると慢性 B 型肝炎の治療は複雑で 4 つの変数で決めます。この第 8 章にまとめます。一方 NEJM 総説によると治療ガイドラインが複雑だと治療が広まらないので単純化したガイドラインにすべきで「HBV DNA > 2,000 IU/ml なら全患者を治療しろ」と嬉しいことを言うのです。NEJM の簡単な治療方針は第 8 章にまとめます。

NEJM の方針はまるで漢の高祖 (劉邦) の「法三章」みたいです。高祖は秦を滅ぼし始皇帝の厳しい法律を廃し「殺人、傷害、窃盗」だけを罰する 3 か条の法律を作りました。以前、家族旅行で中国西安 (長安) を訪れました。旅行前に横山光輝の漫画の「三国志 60 巻」、「項羽と劉邦 12 巻」、「史記 11 巻」を小学生の子供たちに買い与えたところ親公認の漫画

でしたから兄弟でホロボロになるまで読んでいました。  
ストーリーが面白ければ子供は難しい漢字なんて簡単にクリアします。

が仆の張さんに「秦の始皇帝の咸陽城かその近くの阿房宮を見たい」と言ったら怪訝な顔をされました。中国では王朝が変わると宮殿は徹底的に破壊されてしまい何も残っていないのです。それでも阿房宮の天文台跡とか言うところに連れていってくれました。ただの小山があるだけでしたが小生深く感動しました。

このあたりこそ史記の「刺客列伝」に出てくる荊軻(けいか)が始皇帝暗殺を図った場所なのです。荊軻は始皇帝に何とか面会するため秦から指名手配されていた樊(はん)將軍に会い「あなたの首があれば始皇帝に会うことができる」と持ち掛けます。樊將軍は喜んで自らの首を刎ねます。荊軻は樊將軍の首と献上する燕の国の地図の巻物を持ち、その中に短剣を忍ばせ秦へと出発します。

人々は白の喪服を着て易水まで見送り荊軻は「風簫簫(しょうしょう)として易水寒く壯士一たび去りて復た還らず」と歌を詠んで秦へと出発します。生還を期さなかったのです。咸陽城で荊軻は始皇帝に会い地図を捧げます。「秦王、図をひらく。図窮まりて匕首(ひしゅ、短剣)あらわる。因りて左手もて秦王の袖をとり而(しか)して右手に匕首を持ちてこれを刺す。未だ身に至らず。秦王驚き自ら引きて起つ。袖、絶つ。剣を抜かんとす。剣長し。」

荊軻は短剣で始皇帝を刺そうとし、始皇帝は自分の剣を抜こうとするのですが剣が長くて抜けません。家臣たちは驚きますが、秦では殿上に上がる時、武器をもつことは許されずまた秦の法は厳格でした。家臣たちはおろおろと下で見守るばかりです。

家臣は「王、剣を負え！」と叫び、始皇帝は剣を背中に負って剣を抜き、荊軻を撃ちます。「遂に抜きて以て荊軻を撃ち其の左股を絶つ。荊軻廢(たお)る。即ちその匕首を引き以て秦王に投げ撃つ。中(あ)たらず。桐柱に中(あ)たる。軻八創を被る。」この「刺客列伝」の短文で畳みかけるテンポのよさ、手に汗握る描写力、まさにしびれるような名文です。

張さんに坑儒(秦の始皇帝が400人の儒者を生き埋めにしたところ)の跡に行きたいと言ったら、これまた知らなくて怪訝な顔をされました。「焚書坑儒」で教科書にも載っている位ですからてっきり名所旧跡だと思っていました。それでも調べて連れて行ってくれました。コーラン畑の中に「秦坑儒谷」の石碑があるだけでした。

西安郊外、「鴻門の会」の鴻門(こうもん)には小さな博物館があり人形が置かれていて子供らが「あっ、項羽！樊噲(はんかい)！范增(はんぞう)！」と大騒ぎで張さんが「何で知っているんだ？」と不思議がっていました。横山光輝の功績は偉大です。西安のホテルで朝、小学校3年の次男と1階に降りたところ張さんがトイレでドアを開け放してウンコをしていました。目があつたら「やあつ」と明るく手を挙げたのには二人で目が点でした。中国ではトイレはドアを開けて用を足します。ドアが閉まっているのは空いていることなのです。世界は広いなあとつくづく思いました。家内は恐ろしくて公衆トイレには一度も行きませんでした。



まず「The Lancet の複雑な治療ガイドライン」です。「NEJM の単純な治療法」は 9 章にまとめます。  
慢性肝炎の定義は HBs 抗原 > 6 か月または、HBs 抗原陽性で IgM 抗 HBc 陰性の時です。  
The Lancet によると慢性 B 型肝炎の治療は複雑で 4 つの変数で決めます。  
4 つの変数とは、肝硬変、HBe 抗原、ALT (正常値か正常値 × 2 以上か)、HBV DNA (2 千か 2 万以上か) の 4 つです。このどれかが陽性なら要治療かもしれませんから  
とりにあらず以下の表を見て下さい。

【慢性 B 型肝炎のモニターと意思決定: 肝硬変、HBe 抗原、ALT、HBV DNA による】

手っ取り早く要約すると下記 4 点がキモです。

- 肝硬変 (+) で HBV DNA (+) なら四の五の言わず則治療開始。
- 肝硬変 (-) で HBe 抗原 (+) の時、DNA > 2 万かつ ALT > (正常値 × 2 倍) は治療。
- ALT < (正常値 × 2) でも DNA > 2 千か炎症、線維化があるなら治療。
- 肝硬変 (-) で HBe 抗原 (-) でも ALT > 正常値で DNA > 2 千なら治療。ALT 正常でも炎症、線維化があり DNA > 2 千なら治療です。

慢性 B 型肝炎の治療方針は具体的には下記のように進めます。

- I) まず肝硬変の有無を確認する。即ち ALT, AST, HBe 抗原, 抗 HBe, HBV DNA, 非侵襲的検査 (elastography 等) または生検を行なう。
  - イ) 肝硬変があれば HBV DNA の有無を確認し HBV DNA (+) なら ALT, HBe 抗原, HBV DNA の数値に関わらず治療開始。HBV DNA なければ他の肝疾患の可能性を考え、ALT, HBV DNA のモニター継続。2-3 年毎内視鏡で食道静脈瘤確認。6 カ月毎 HCC の有無をエコーと AFP で確認。
  - ロ) 肝硬変がなければ HBe 抗原の有無を確認。  
HBe 抗原 (+) なら II) に進む。  
HBe 抗原 (-) なら III) に進む。(すごろくみたい。以前、「孫六」という家に嫁ぐナースに事務員が「子供が生まれたら、名前は「すごろく」にしたらと提案していました。)
- II) 肝硬変がなく HBe 抗原陽性の時。
  - イ) ALT ≥ 正常値上限 × 2 で、かつ HBV DNA > 20,000IU/ml の時 → 治療開始。
  - ロ) ALT < 正常値上限 × 2 で、かつ/または HBV DNA ≤ 20,000IU/ml の時は  
1-3 カ月毎に 6 カ月まで ALT と HBV DNA を繰り返し下記のように。
- A) ALT 正常値の時
  - a) HBV DNA > 20,000IU/ml の時  
非侵襲検査 (elastography) または生検で重症度判定し中等度から重度炎症または線維化または 30-40 歳以上なら治療開始。そうでなければモニター継続。
  - b) HBV DNA ≤ 20,000IU/ml の時  
ALT を 3-6 カ月毎、HBV DNA を 6-12 カ月毎、非侵襲検査を 1-2 年毎繰り返す。

B) ALT>正常値上限の時。

a) HBV DNA $\geq$ 2,000IU/mlの時

非侵襲検査(elastography)または生検で重症度判定し中等度から重度炎症、または線維化、または30-40歳以上なら治療開始。そうでなければモニター継続。

b) HBVDNA<2,000IU/mlの時

他の肝疾患の可能性を考える。ALTを3-6カ月毎、HBV DNAを6-12カ月毎、非侵襲検査を1-2年毎繰り返す。

III) 肝硬変がなくHBe抗原陰性の時

イ) ALT $\geq$ 2 $\times$ 正常値上限で、かつHBV DNA>2,000IU/mlの時は治療開始

ロ) ALT<2 $\times$ 正常値上限で、かつ/またはHBV DNA $\leq$ 2,000IU/ml

ALT測定を1-3カ月毎を6から12か月まで繰り返しHBV DNAを1-2回測定。

A) ALT正常値の時

a) HBV DNA $\geq$ 2,000IU/mlなら非侵襲的方法/肝生検を行い中等から重症炎症、線維化あれば治療開始。そうでなければモニタリング、ALT3-6カ月毎、HBV DNA6-12カ月毎、非侵襲的方法(elastography)1-2年毎。

c) HBV DNA<2,000IU/mlならモニタリング、ALT6-12カ月毎、HBV DNA12カ月毎、非侵襲的方法か生検を定期的に。

B) ALT>正常値の時

a) HBV DNA $\geq$ 2,000IU/mlの時は治療開始。

b) HBV DNA<2,000IU/mlの時は他の肝疾患の可能性を考える。

まとめますと the Lancet の複雑な CHB 治療方針は肝硬変、HBe 抗原、ALT (正常値か正常値 $\times$ 2 以上か)、HBV DNA(2 千か 2 万以上か)の 4 つで決めます。

9. NEJM の HBV 治療方針は単純化治療。HBV DNA>2,000IU/ml は全て治療。

NEJM 総説(Jan.5, 2023)によると治療ガイドラインが複雑だと治療が広まらないのでガイドラインは単純化すべきだと、とても嬉しいことを言うのです。HBV>2,000IU/ml は肝硬変と肝がん(HCC)の強い予測因子であり HBV DNA>2,000 なら全て治療すべきとのことです。全ガイドラインは肝硬変と HBV DNA 陽性の患者は治療を推奨しています。一方、HBV<2,000IU/ml で ALT 正常ならこれらのリスクは低いのです。ガイドラインでは免疫寛容の HBe 抗原(+)患者は差し当たりリスクが低いので治療は推奨しません。

まとめますと NEJM 総説によると HBV 治療は普及のため単純化すべきであり HBV DNA>2000IU/ml は全て治療します。

## 10. 治療は IFN $\alpha$ (HBeAg クリアランス 3 割,cccDNA 変性,)と核酸アナログ(中断で再発必至)

B 型肝炎の現在の治療は IFN  $\alpha$  つまり pegylated interferon  $\alpha$  (ペガシス)と核酸アナログ (nucleos(t)ide analogues:ゼフィックス,バラクルード(エンテカビル),テノゼット,ベムリディ)です。  
Pegylated interferon  $\alpha$  は抗ウイルス効果はそこそこ (modest) ですが cccDNA 変性を促します。  
一方核酸 analogue は pregenomic RNA から HBV DNA への逆転写 (reverse transcription) を阻害し cccDNA に直接効果はなく治療中断で再発は必至 (almost universal) です。

-  
核酸アナログ(nucleos(t)ide analogues)で nucleoside とは五炭糖と窒素塩基が化合した (deoxyribose か ribose)もので、nucleotide は五炭糖にリン酸が付着したものです。  
RNA も DNA も五炭糖を持ちますが RNA は五炭糖の右から時計回りに 2 番目の C に OH があります。DNA はこの OH の O が外れて H になるだけです。だから deoxyribose なのです。  
たったこれだけの差で DNA は RNA よりも安定します。  
Cytosine は Uracil に変化することがあります。RNA の U の代わりに DNA では T が使われるのはこの翻訳ミスを防ぐ為です。DNA がそう簡単にミスを犯すのは困るからです。

現在のガイドラインでは治療は ALT、HBV DNA と肝疾患の重症度に基づきます。現在の治療は HBV 複製の抑制に有効で炎症、線維化、肝硬変リスク、HCC リスク等を減らします。  
しかし HBsAg 消失は稀にしか起こりません。

治療前に ALT 高値、HBV DNA 低値であれば、pegylated interferon alfa や核酸アナログ (nucleos(t)ide analogues)による HBe 抗原、HBs 抗原の反応は良好です。  
pegylated interferon alfa による HBe 抗原、HBs 抗原消失はとくに HBV genotype A で良好です。  
しかし核酸アナログによる反応は HBV genotype とは関係ありません。

### 【IFN $\alpha$ :Pegylated interferon alfa(ペガシス)】

Pegylated interferon alfa (ペガシス)は HBeAg 陽性または陰性の慢性 B 型肝炎に対し 180U を週 1 回皮下注を 48 週行ないます。国内では週 1 回 90  $\mu$ g (180  $\mu$ gも可)皮下注です。

pegylated とは、ポリエチレングリコールのポリマー鎖を分子や巨大構造(薬剤、治療用タンパク質、小胞など)に結合することです。これにより薬剤の安定性、寿命が向上します。  
HBeAg のクリアランスに至るのは 30%、HBsAg のクリアランスは 6 カ月で 3.7%です。

●Pegylated interferon  $\alpha$  の成績は次の通りです。

HBsAg 消失には優れますが HBV DNA 消失は核酸アナログが優れるようです。

### 【HBe 抗原陽性患者で Pegylated interferon $\alpha$ 48-52 週投与の効果】

・6 か月後

ALT 正常化 32-41%、HBeAg serocon29-32%、DNA 消失 7-14%、HBsAg 消失 3-7%

・3年後

ALT 正常化 57%、HBeAg serocon35%, DNA 消失 25%、HBsAg 消失 11%

**【HBe 抗原陰性患者で Pegylated interferon  $\alpha$  48-52 週投与の効果】**

・6か月後

ALT 正常化 59%、DNA 消失 19%、HBsAg 消失 4%

・3年後

ALT 正常化 31%、DNA 消失 23-26%、HBsAg 消失 8-14%

副作用は多く、1-2 週でインフルエンザ様症状 (universal)、好中球減少、血小板減少、うつ、自己免疫疾患顕在化。また肝炎再燃を起こすことがあり重症、肝炎が非代償性になることもあります。妊娠、非代償性肝硬変、自己免疫疾患、うつ病では禁忌です代償性肝硬変でも注意して使用します。副作用のため pegylated interferon alfa は nucleos(t)ide analogues に比してあまり使われません。若年 HBeAg 陽性患者で特に genotype A で、長期治療を望まぬ患者で使われます。

**【核酸アナログ、Nucleos(t)ide analogues:ゼフィックス、バラクルート(エンテカビル)、テノゼット、ベムリディ、】**

経口核酸アナログで承認されているのは 6 種類ありますが、

Entecavir(バラクルート)、TDF (tenofovir disoproxil fumarate, テノゼット)、TAF(tenofovir alafenamide fumarate,ベムリディ)等が好まれます。これらは初期の lamivudine(ゼフィックス)、adefovir, telbivudine に比し抗ウイルス作用が強く、ウイルス抵抗性出現が少ないからです。

以前に lamivudine や telbivudine を使用している場合は TDF(テノゼット)か TAF(ベムリディ)を、腎障害や骨粗鬆症がある患者や 60 歳以上では entecavir(バラクルート)か TAF(ベムリディ)が使われます。HCC を減らすには entecavir より TDF が有効という study もありますがはっきりしません (confounded)。

核酸アナログは DNA 合成(synthesis)を阻害しますが pgRNA の転写(transcription)は阻害しません。HBs 抗原は pgRNA から出来るので核酸アナログにより HBs 抗原は減少しないのです。

HBeAg 陽性患者で HBeAg 抗原をクリアできるのは 27-38%に過ぎず 10 年使用で HBs 抗原クリアは 3-5%です。従って nucleos(t)ide は長年月、とくに肝硬変ではしばしば生涯に亘り投与します。

ただ肝硬変の無い場合、HBe 抗原陽性者が抗 HBe に seroconversion すれば nucleos(t)ide は、地固めに 12 カ月投与してから中止することはあります。

約 40%は inactive carrier phase となりますが HBeAg 陽性や HBeAg 陰性 CHB に逆戻りすることもあります。

核酸アナログは HBe 抗原陰性患者で、HBs 抗原も陰性化すれば中止可能ですが、HBs 抗原が陰性化することは稀です。核酸アナログ中止でウイルス再発は必発 (universal) ですが中止後 2 年以内の

臨床的再燃は40–60%なので、HBe抗原陰性患者で核酸アナログを2–3年継続してHBV DNAが検出されず患者の同意もあれば中止しても可です。

逆説的に核酸アナログを中止した患者は継続した場合よりHBs抗原陰性化率は高いのだそうです。

ヨーロッパの2つのRCT(白人>85%)によるとHBe抗原陰性患者で核酸アナログ中止した患者は継続した場合に比べてHBs抗原陰性化率は高かったのです。

しかしカナダでのアジア人(96%)対象の同様のRCTではHBs抗原陰性化率は変わりませんでした。

これはHBVのgenotypes、民族差、HBV感染機関によるのかもしれませんが。

核酸アナログの中止でHBs抗原陰性化は、非アジア系人種ではアジア系に比べて8.6倍多かったのです。

中止した時点でHBs抗原レベルが低値であることは陰性化の強い予測因子です。

### ●Entecavir(バラクルド)治療の成績

#### 【HBe抗原陽性者】

・1年後:ALT正常化68%、HBeAg serocon 21%、DNA消失67%、HBsAg消失2%

・7–10年後:

ALT消失78–79%、HBeAg serocon 38%、DNA消失80–97%、HBsAg消失4%

#### 【HBe抗原陰性者】

・1年後:ALT正常化78%、DNA消失90%、HBsAg消失0%

・7–10年後 ALT消失78–79%、DNA消失80–97%、HBsAg消失4%

### ●TDF(tenofovir disoproxil fumarate, テノセツト)治療の成績

#### 【HBe抗原陽性者】

・1年後:ALT正常化68%、HBeAg serocon 21%、DNA消失76%、HBsAg消失3%

・10年後:ALT正常化78%、HBeAg serocon 27%、DNA消失98%、HBsAg消失5%

#### 【HBe抗原陰性者】

・1年後:ALT正常化76%、DNA消失93%、HBsAg消失0%

・10年後:ALT正常化83%、DNA消失100%、HBsAg消失3%

### ●TAF(tenofovir alafenamide fumarate, ヘルミティ)治療の成績

#### 【HBe抗原陽性者】

・1年後:ALT正常化72%、HBeAg serocon 10%、DNA消失64%、HBsAg消失1%

・5年後:ALT正常化76%、HBeAg serocon 27%、DNA消失93%、HBsAg消失1%

#### 【HBe抗原陰性者】

・1年後:ALT正常化83%、DNA消失94%、HBsAg消失0%

・5年後:ALT正常化76%、DNA消失93%、HBsAg消失1%

まとめますとB型肝炎の治療はIFN $\alpha$ (HBeAgクリアランス3割,cccDNA変性,)とヌレオン(チト)類似体(cccDNAは駆除できず中断で再発必発)の二つです。

IFN $\alpha$ はHBs抗原消失がやや優れ、核酸アナログはDNA消失率が高いようです。

1 1.entecavir は抵抗性出現。テノゼット,ベムリデイは腎障害,骨粗鬆症少ない。HBs 抗原消失稀。

核酸アナログの長期安全性は優れます。TDF (tenofovir disoproxil fumarate, テノゼット)は腎障害のリスク、骨粗鬆症リスクが少なく TAF(tenofovir alafenamide fumarate,ベムリデイ)は tenofovir の新しい剤形ですが更に安全です。

Entecavir と TDF は Cr クリアランス<50ml/分では投与量を減らします。TAF は Cr クリアランス<15ml/分までは用量調節は要りませんがそれ以下では透析をしていない限り使うべきではありません。透析患者では TAF を毎回の透析後に投与します。

ウイルス抵抗性は治療中に HBV が 1log(10 個ということ)以上増加した時と定義され ALT 増加や肝不全を伴います。Entecavir 抵抗性は 5 年使用すると lamivudine (セフィックス) 使用歴のない場合は1%、lamivudine 使用歴のある場合は 50%です。

TDF の場合は 10 年、TAF は 3 年使用しても抵抗性はありません。

Lamivudine(セフィックス), telbivudine, entecavir (バラクルート), adefovir など各種抵抗性の HBV であっても TDF(テノゼット),TAF(ベムリデイ)は有効です。

核酸アナログは HBV 複製の抑制に安全、有効ですが HBs 抗原が消失することは稀であり長期投与が必要です。The Guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases によると核酸アナログ中止を許容できる唯一のエンドポイントは HBs 抗原消失です。Pegylated interferon と核酸アナログで肝硬変や肝細胞癌を予防できますがめったに HBsAg は消失しません。

HBV の真の治癒には cccDNA の駆除が必要ですが生涯に亘る治療を減らすため機能的治癒が模索されています。下記のようなものが開発中です。entry inhibitors, NAPs, CAMs, RNA interference, siRNA, ASOs などです。国内市販はありません。

- Entry inhibitors : bulevirtide は HBV の細胞への進入を防ぎます。また HBV と肝細胞の接着を防ぐ抗 HBV pre-S1 monoclonal antibody もあります。
- Nucleic acid polymers (NAPs): HBV RNA (HBsAg) のゴルジ体接着をふせぎます。
- Capsid assembly modulators(CAMs): HBV RNA の capsid への組み込みを防ぎますが cccDNA は阻止できません。
- RNA interference : cccDNA からできる HBV RNAs, pgRNA を阻止します。
- siRNA: mRNA をターゲットにします。Phase 1, 2 のトライアルでは 60-75%の患者で HBsAg を  $2.0 \log_{10}$ IU/ml 以下に、24-48 週で HBsAg を 100IU/ml 以下にできました。
- ASOs: 単鎖 oligonucleotide で HBV RNA に接着して動きを止めます。

まとめますと核酸アナログの中で entecavir (バラクルート)は抵抗性出現が多く、一方テノゼット(TDF), ベムリデイ(TAF)は腎障害,骨粗鬆症が少なく特にベムリデイは優れ透析患者でも透析後に使用可能です。しかし、これらによっても HBs 抗原消失は稀です。核酸アナログはとくに DNA 消失に優れます。

12.RA 治療時 HBs 抗原,HBs 抗体,HBc 抗体,DNA 確認。DNA>20IU/ml で核酸アナログ併用。

関節リウマチなどで免疫抑制治療を行う時、過去に HBV 感染既往がある場合、HBV 再燃リスクがあり致死的となる可能性があります。このような全患者に対し必ず HBs 抗原、IgG 抗 HBc を確認します。特に rituximab(リツキサン)のような抗 CD20 モノクローナル抗体は HBV 再活性化リスクが高いようです。

関節リウマチの治療を始める際、MTX(リウマトレックス)や生物学的製剤を使って B 型肝炎が再燃(de novo 肝炎)した場合、その死亡率は極めて高いですから、関節リウマチのガイドラインでは必ず HBs 抗原、HBs 抗体、IgG HBc 抗体(B型肝炎の既往がわかり一生陽性)を治療前に測定し、一つでも陽性なら HBV DNA(20IU/ml 以上か否か)を測定します。ただし HBs 抗体のみ陽性の場合、感染ではなくワクチン接種による抗体獲得の場合がありますので事前に聴取をしておく必要があります。

HBV DNA 量が 20IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上の症例で免疫抑制・化学療法を行う際は、速やかに核酸アナログによる再活性化予防目的の投与が推奨されています。  
また、免疫抑制・化学療法開始前に HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)未満の HBV 既往感染者に対しては HBV DNA 量のモニタリングを行い、HBV DNA 量が 20 IU/mL(1.3 Log IU/mL)以上となった時点で核酸アナログの投与を開始します。

HBs 抗原陽性または陰性、抗 HBc 陽性の場合にはリスクが高いため nucleos(t)ide analogue を予防的あるいは免疫抑制治療と並行して投与し終了後 6-12 か月継続します。  
再活性化リスクが低く nucleos(t)ide analogue 投与が始まったら、HBs 抗原陽性者では ALT、HBV DNA を、HBs 抗原陰性で抗 HBc 陽性患者では ALT、HBs 抗原、HBV DNA を測定します。

HBV と HIV を合併している場合は HBV DNA、ALT の数値に関わらず両者に有効な抗ウイルス剤を併用します。

なお hepatitis D(HDV)は defective virus(欠陥ウイルス)と言って自身の遺伝子のみで感染を持続させることができません。B 型肝炎の感染者に起こり世界で CHB(B 型肝炎)の 5%にあると推定されます。HBV と HCV の共感染は 1-15%、HBV と HIV 共感染は 1-2%と推定されます。

まとめますと RA 等に対し免疫抑制剤を開始するとき de novo 肝炎発生の可能性がありますので、必ず HBs 抗原,HBs 抗体,HBc 抗体を測定、一つでも陽性なら HBV DNA を確認し >20IU/ml なら核酸アナログを併用します。

それでは The Lancet, March 25, 2023 と NEJM, Jan. 5, 2023「B 型肝炎」要点 12 の怒涛の反復です。

- ① HBV の DNA は感染で緩い rcDNA が核内で安定した cccDNA に変化、駆除困難！
- ② 新検査 3 つ, HBs 抗原定量, HBV RNA, HBcr 抗原。後者 2 つは cccDNA のマーカーで悪化指標。
- ③ 急性の診断は HBs 抗原と IgM 抗 HBc。複製は HBV DNA, 活動は血算生化, elastography で。

- ④ 慢性 HBV:HBs 抗原>6 カ月かつ IgG 抗 HBc 陽性。線維化は APRI,FIB4,elastography で。  
・APRI : [AST to Platelet Ratio Index \(APRI\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)  
・FIB4: [Fibrosis-4 \(FIB-4\) Calculator - Clinical Calculators - Hepatitis C Online \(uw.edu\)](#)
- ⑤ HBV 母出産時, 児に 12h 内ワクチンと HBIG 投与。HBV 陽性体液曝露時 7 日(48h)以内。  
⑥ HBsAg,HBeAg,DNA,ALT で免疫寛容,肝炎,無症候キャリア,HBeAg(-)肝炎,潜在感染期に分類。  
⑦ 急性 HBV は殆ど自然回復, 治療不要。慢性の治療は DNA と炎症度で決定,HCC 注意。  
⑧ The Lancet の CHB 治療方針は肝硬変、HBe 抗原、ALT、HBV DNA の 4 変数で決定。
- ⑨ NEJM の CHB 治療方針は単純化治療。HBV DNA>2,000IU/ml は全て治療。  
⑩ 治療は IFN  $\alpha$  (HBeAg クリアランス 3 割,cccDNA 変性,)と核酸アナログ(中断で再発必至)  
⑪ entecavir は抵抗性出現。テノセット,ベムリディは腎障害,骨粗鬆症少ない。HBs 抗原消失稀。  
⑫ RA 治療時 HBs 抗原,HBs 抗体,HBe 抗体,DNA 確認。DNA>20IU/ml で核酸アナログ併用。