



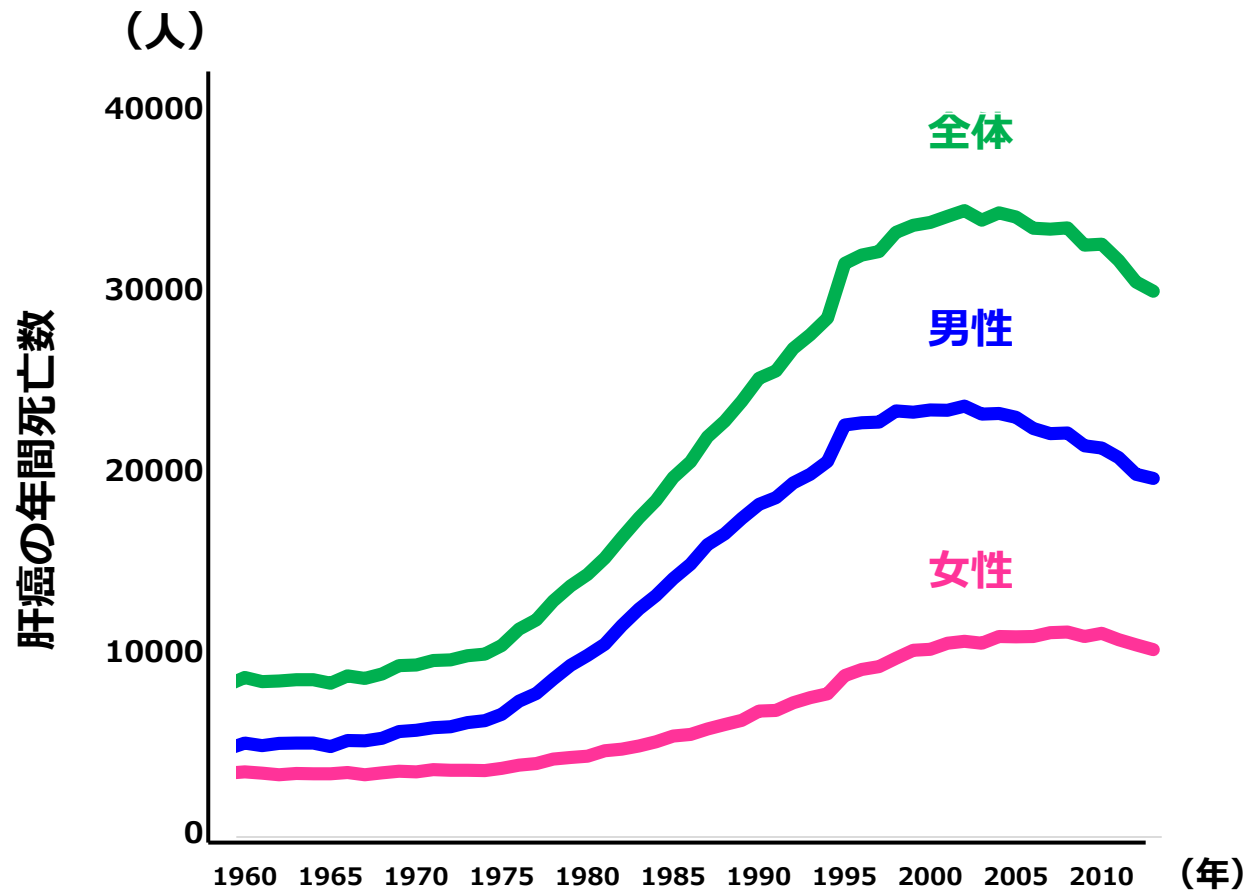
OCUM
HEPATOLOGY

市民公開講座
あべのハルカス25階
2017/02/11

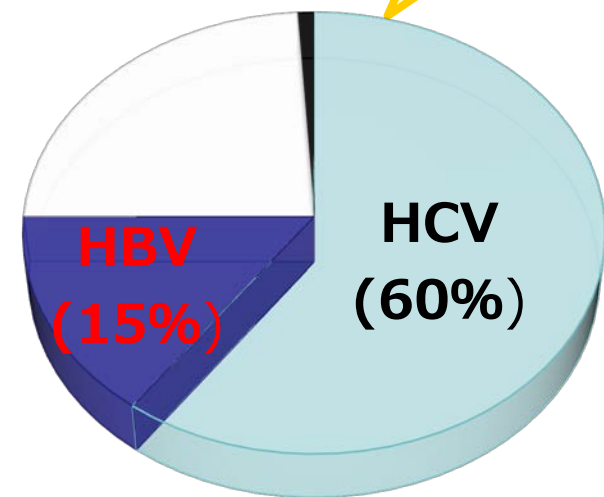
ウイルス性肝炎（B型・C型）について

大阪市立大学医学部附属病院
肝胆膵病態内科学
小塚立蔵

肝臓による死亡者数



肝臓の原因の75%は
B・C型肝炎！



国立がん研究センター：がんの統計2014より改変
日本肝臓学会：肝がん白書 平成27年度

トピックス

B型肝炎

- ユニバーサルワクチン
- B型肝炎の治療

C型肝炎

- C型肝炎治療の変遷
- DAA治療

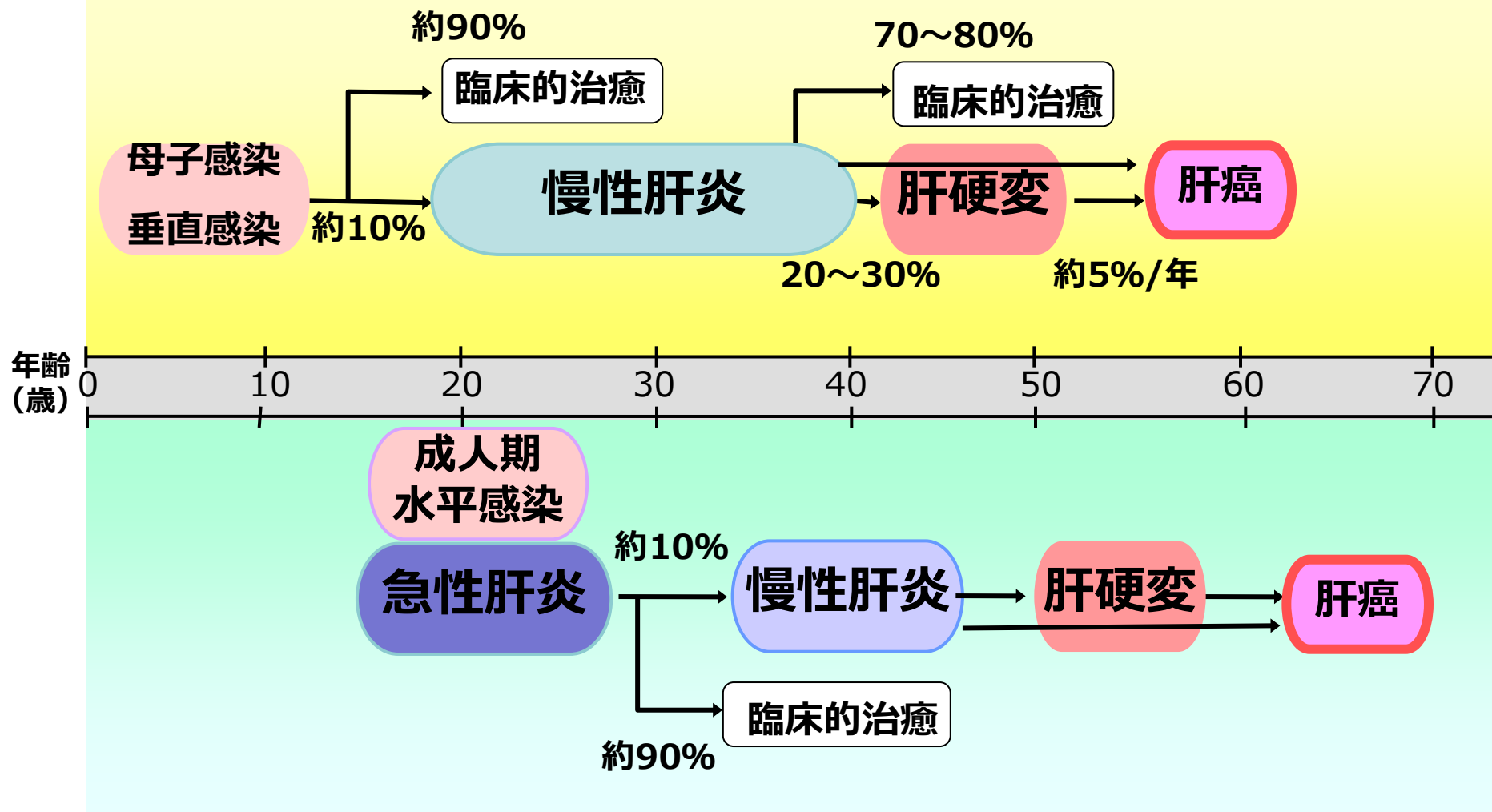
トピックス

B型肝炎

- ユニバーサルワクチン
- B型肝炎の治療



B型肝炎ウイルスキャリアの臨床経過

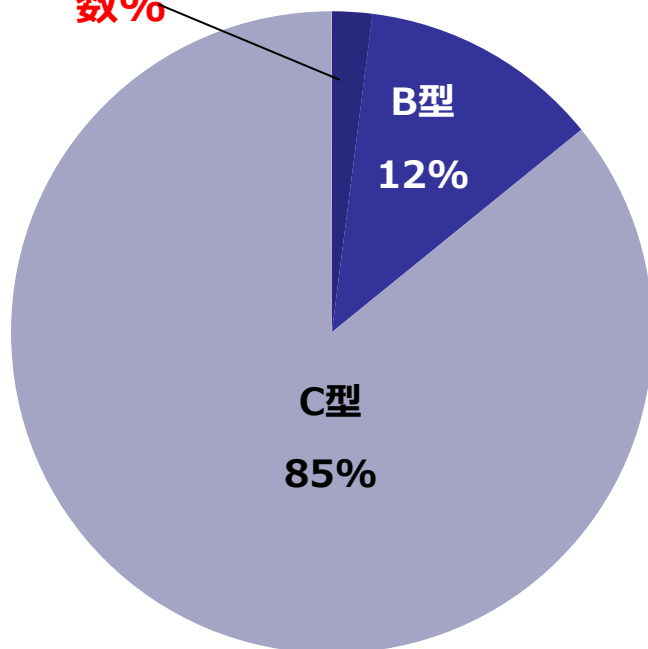




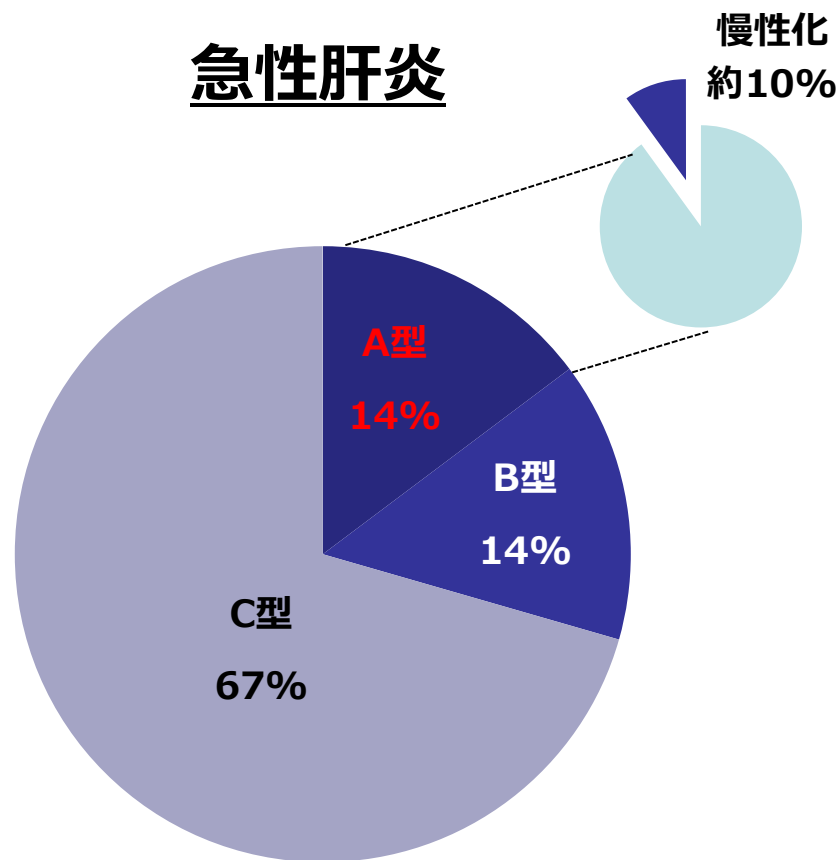
日本でのB型肝炎ウイルスの遺伝子型の分布

慢性肝炎

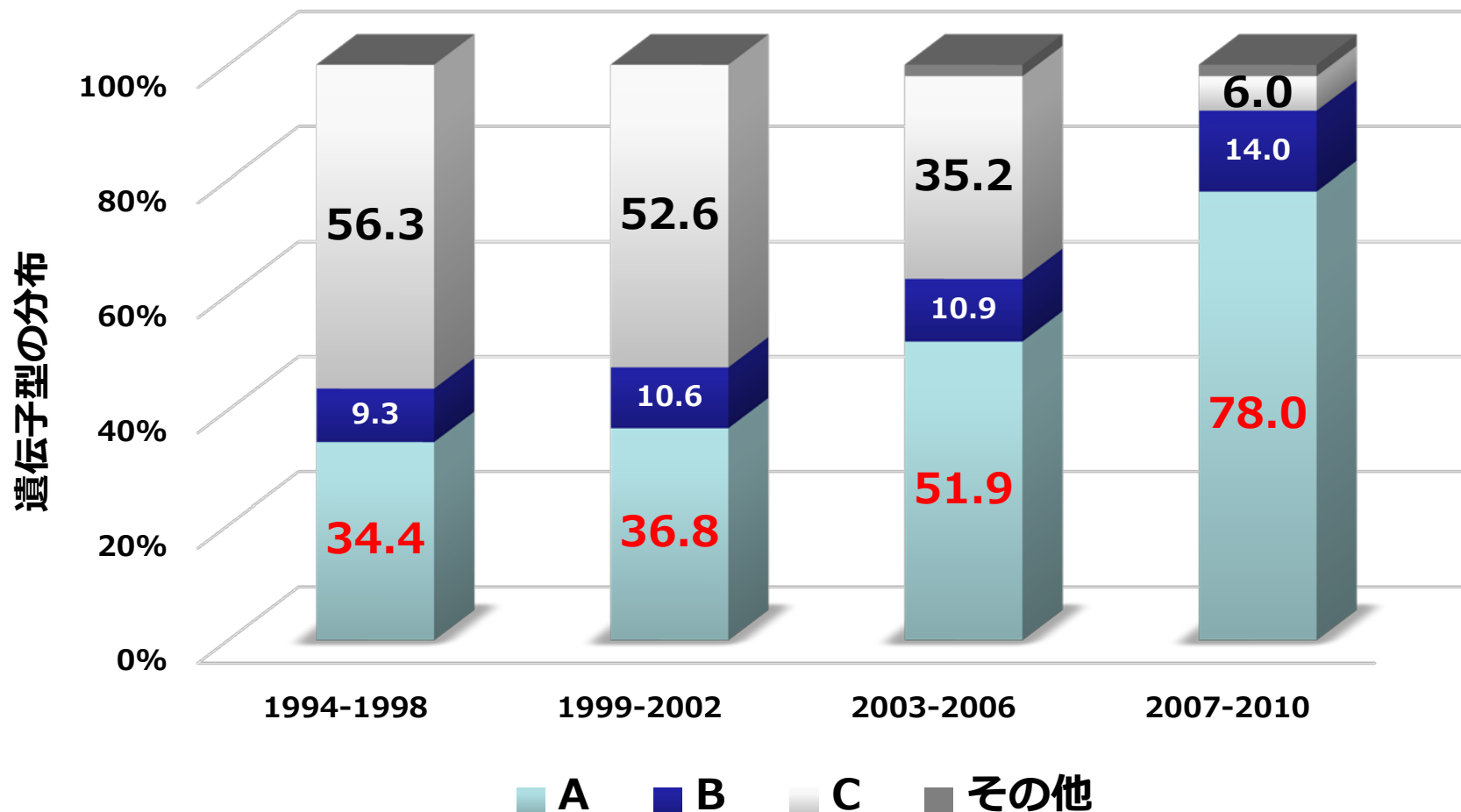
A型
数%



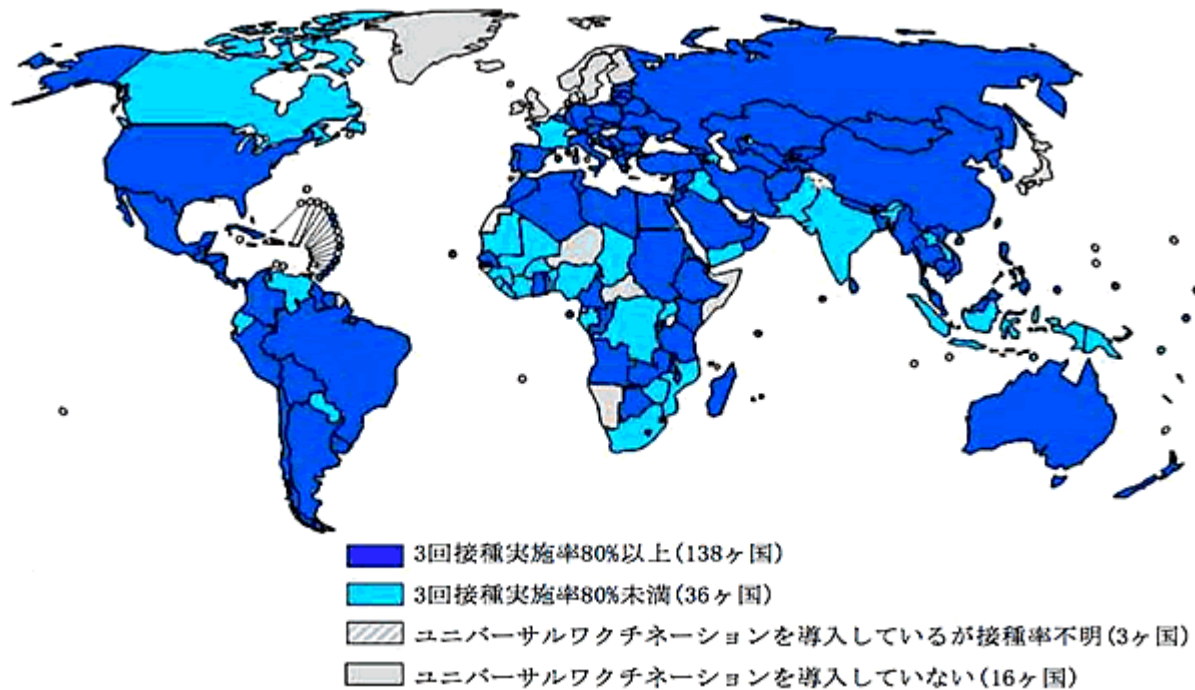
急性肝炎



B型急性肝炎の遺伝子型の分布（首都圏）



ユニバーサルワクチン接種



すべての0歳児を対象として、B型肝炎ワクチンを3回接種する方針を決めた。2016年10月から予防接種法に基づく定期接種として、公費で接種が受けられるようになった。

定期ワクチン接種

HBワクチン
= 能動免疫



出生時

2ヶ月 3ヶ月
(4週以上)

7~8ヶ月
(20週以上)



※生後2か月からヒブ、小児用肺炎球菌、ロタワクチンとの同時接種が行われている。



母子感染予防のワクチン接種

抗HB免疫グロブリン

= 受動免疫

HBワクチン

= 能動免疫



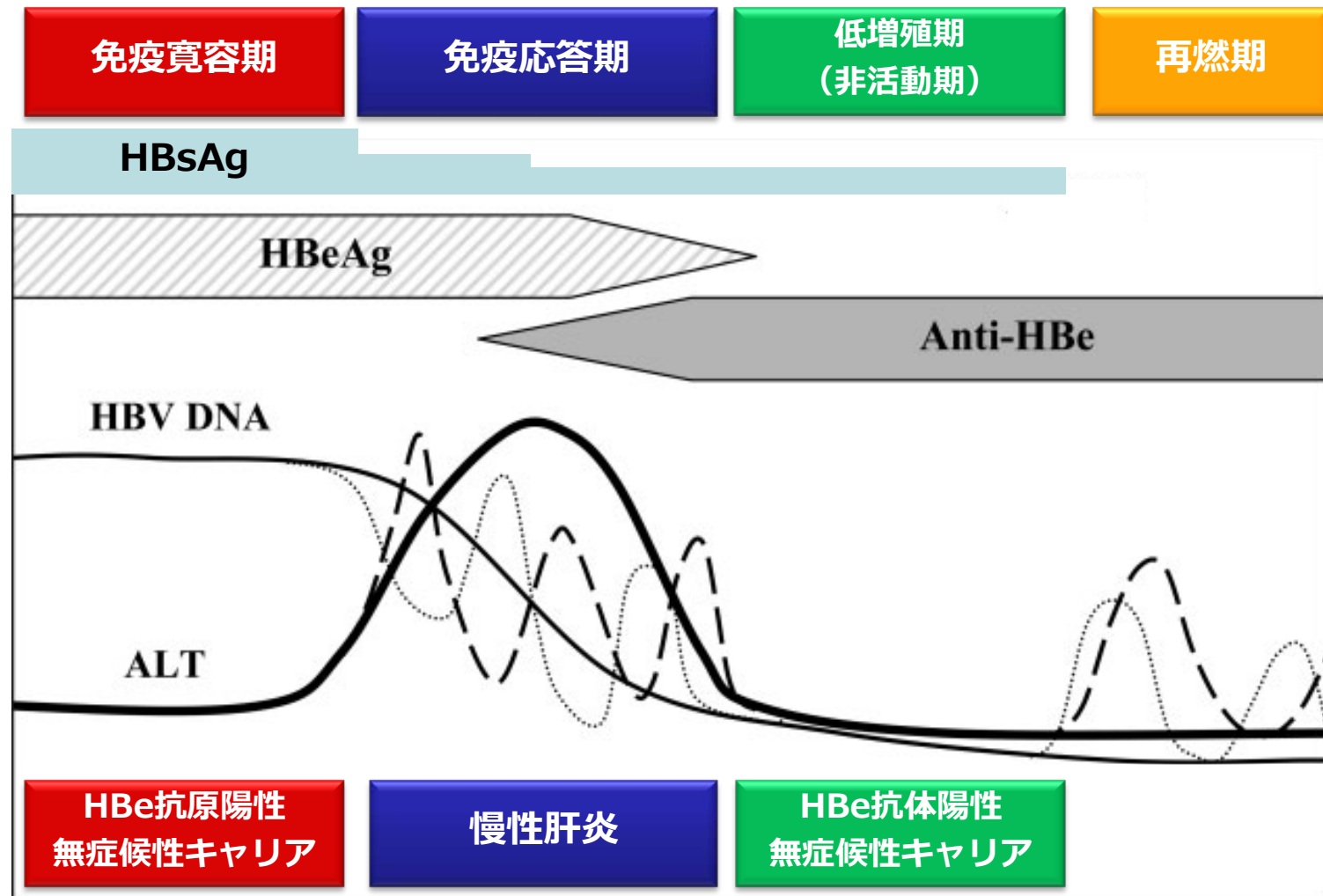
出生時 1ヶ月
(12h以内)

6ヶ月



※1986年以降は抗HBsヒト免疫グロブリンとHBワクチンの投与により、B型肝炎の母子感染は約95%以上防止できている。

B型肝炎の自然経過



B型肝炎治療の変遷

インターフェロン

インターフェロン
4週間

インターフェロン
24週間

ペグインターフェロン
48週間

1986 2000 2002 2004 2006 2011 2014 2017

ラミブジン
(ゼフィックス®)

アデホビル
(ヘプセラ®)

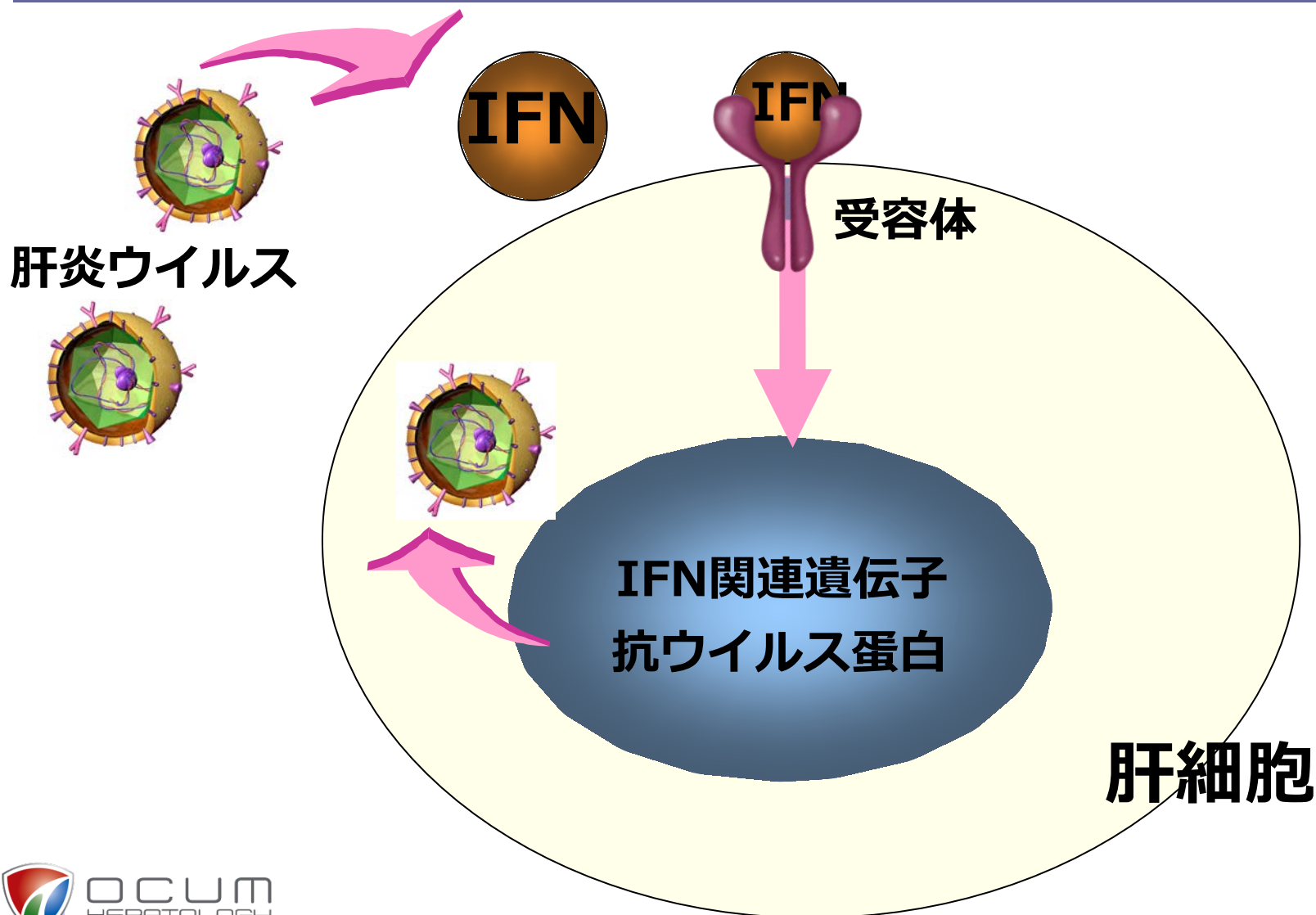
エンテカビル
(バラクルード®)

テノホビル
(テノゼット®)

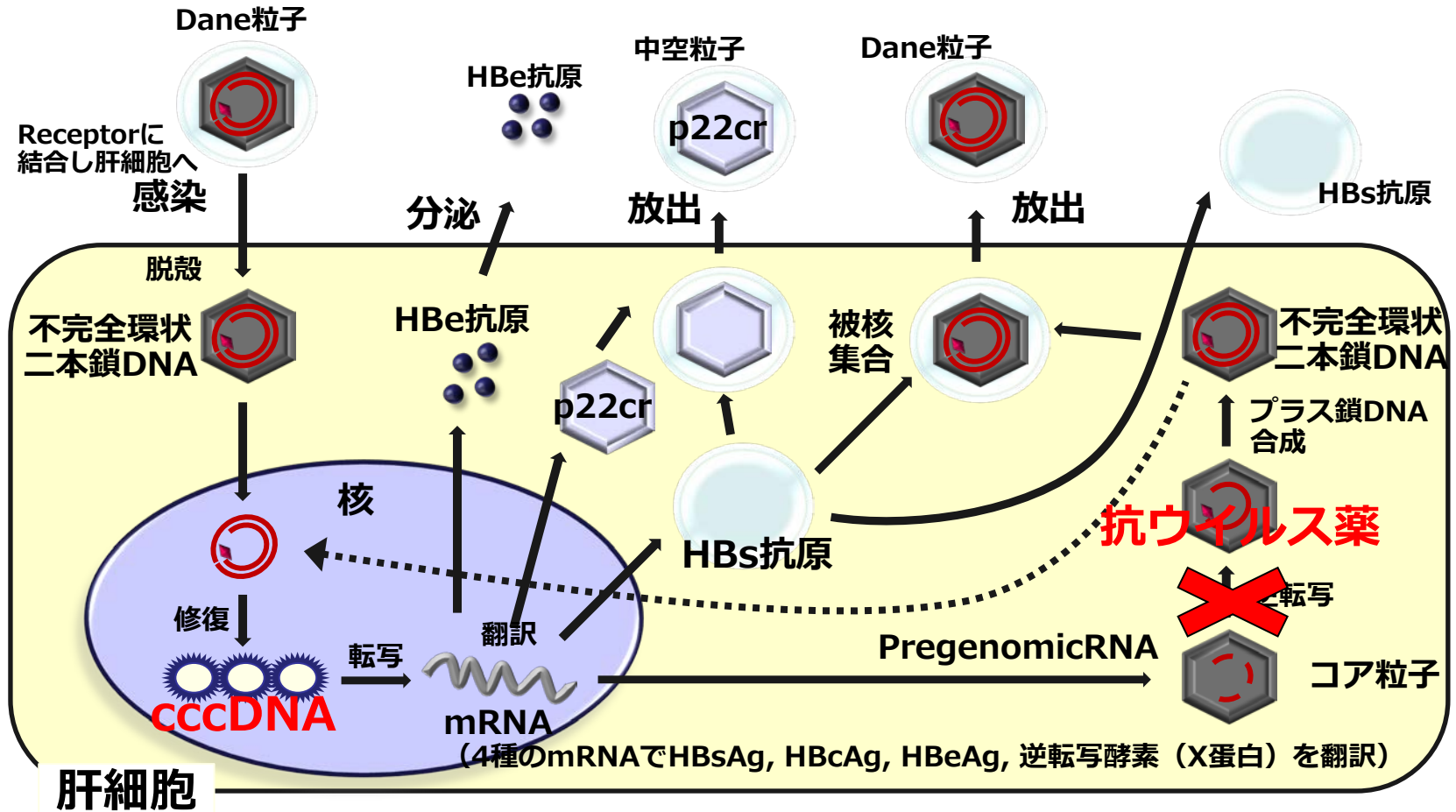
テノホビル
(ベムリディ®)

抗ウイルス薬

インターフェロン(IFN)の働き



抗ウイルス薬の働き



B型肝炎の治療ガイドライン (35歳未満)



	治療開始基準		治療戦略
	HBV-DNA量	ALT値	
HBe抗原 陽性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① ペグインターフェロンまたはインターフェロン投与(24-48週) - 特にALT値 >5ULNは第一選択。ただしHBV-DNAが7 log以上の症例は、エンテカビルまたはテノホビルの先行投与も考慮する。 - 線維化進行例（血小板15万未満 or F2以上）には、エンテカビルまたはテノホビルが第1選択。 ② エンテカビルまたはテノホビル - ALT低値例に適応。
HBe抗原 陰性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① ペグインターフェロン(48週) - HBV DNAが7 log以上の症例は、エンテカビルまたはテノホビルの先行投与を考慮する。 - 線維化進行例（血小板15万未満 or F2以上）には、エンテカビルまたはテノホビルが第1選択。 ② エンテカビルまたはテノホビル
HBe抗原 陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 log copies/mL	—	① エンテカビルまたはテノホビル(代償性・非代償性) HBV-DNA量が2.1 log 以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも治療対象となる。

B型肝炎の治療ガイドライン (35歳以上)



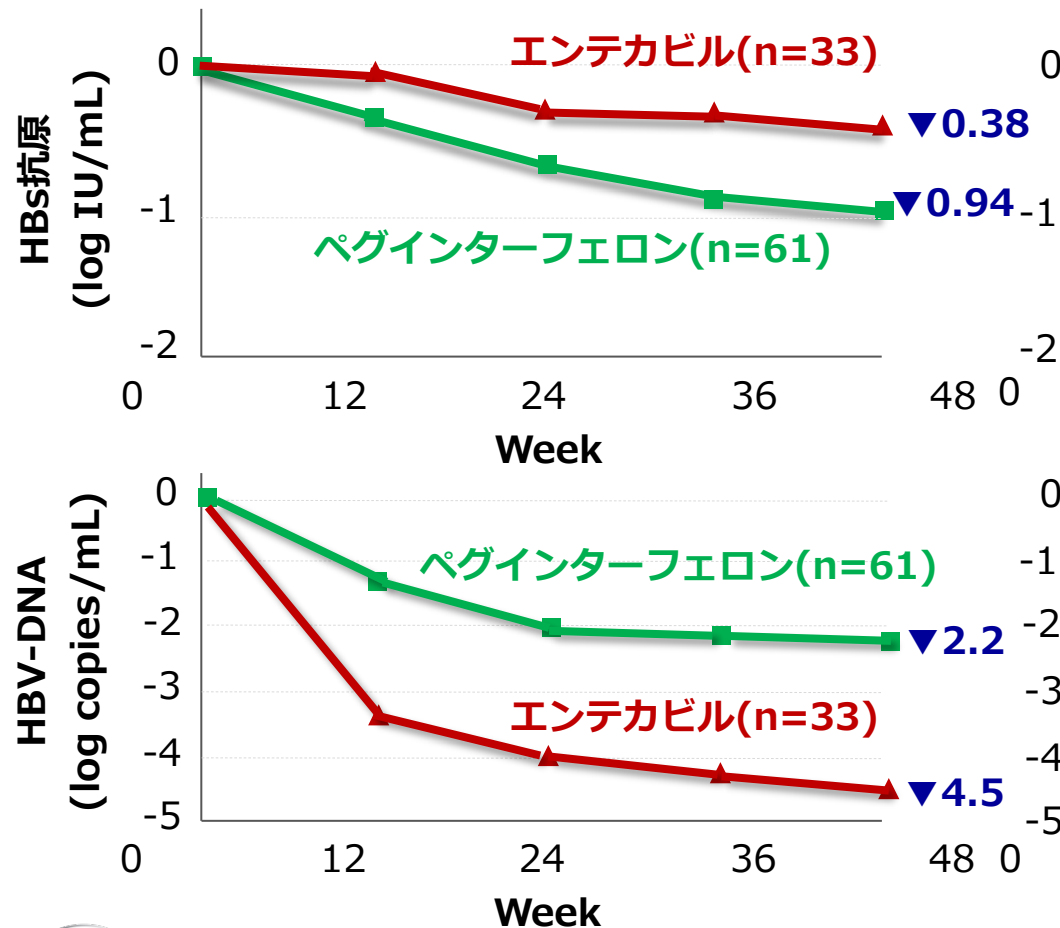
	治療開始基準		治療戦略
	HBV-DNA量	ALT値	
HBe抗原 陽性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① エンテカビルまたはテノホビル ② ペグインターフェロンまたはインターフェロン長期投与(~48週) ・ ゲノタイプA, Bではインターフェロンの感受性が高く、投与可能な症例にはインターフェロン(ペグインターフェロン)製剤の投与が好ましいが、7 log copies/ml以上の症例ではエンテカビルまたはテノホビル単独あるいはこれらを先行投与後にインターフェロン(ペグインターフェロン)を選択。
HBe抗原 陰性	≥ 4 log copies/mL	≥ 31 IU/L	① エンテカビルまたはテノホビル ② ペグインターフェロン(48週) ・ ゲノタイプA, Bではインターフェロンの感受性が高く、投与可能な症例にはインターフェロンの投与が好ましい。
HBe抗原 陽性/陰性 肝硬変	≥ 2.1 log copies/mL	—	① エンテカビルまたはテノホビル(代償性・非代償性) ・ HBV-DNA量が2.1 log copies/mL 以上の状態が持続する場合は、ALT値が31 IU/L未満でも治療対象となる。

インターフェロンと抗ウイルス薬の比較

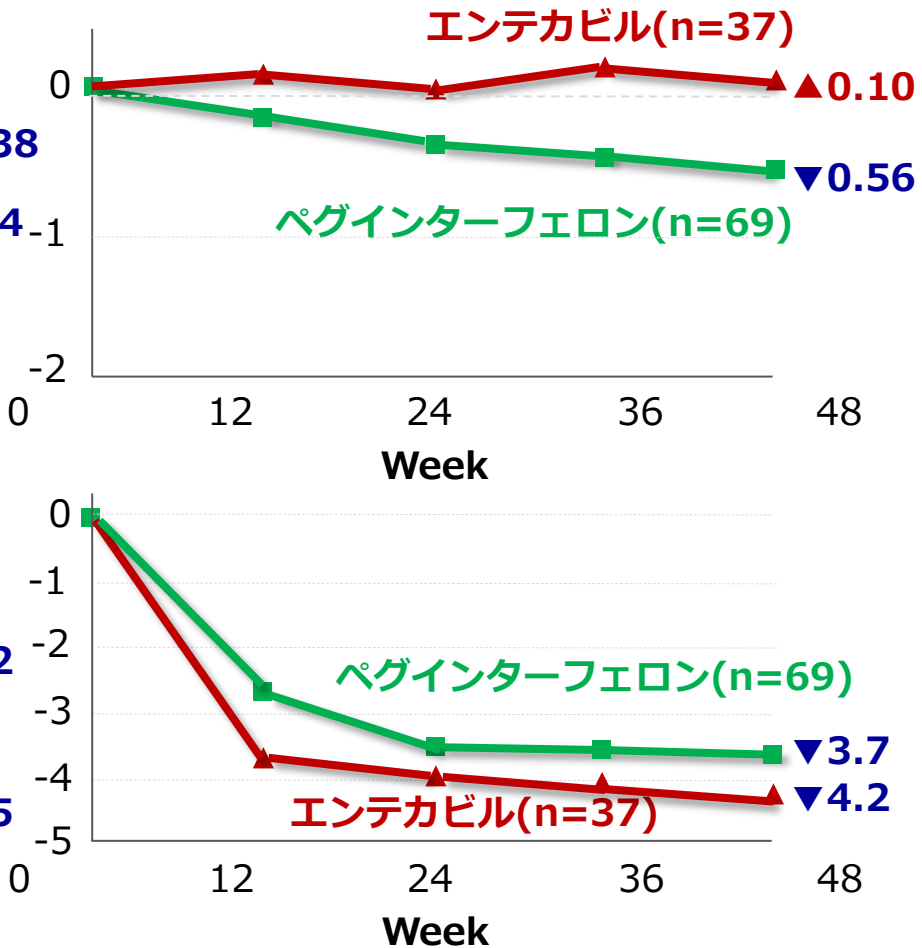
	インターフェロン	抗ウイルス薬
投与経路	注射	経口
副作用	多	少
価格	++	+
ウイルス学的効果	低率（～20%）	高率（70%～）
投与終了後の再燃	低	高
投与期間	短期（～1年）	長期（1年～）
耐性	－	+

治療効果

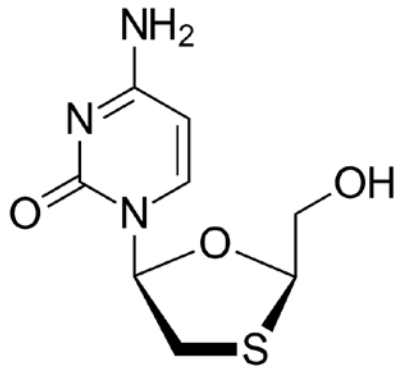
HBe抗原陽性例



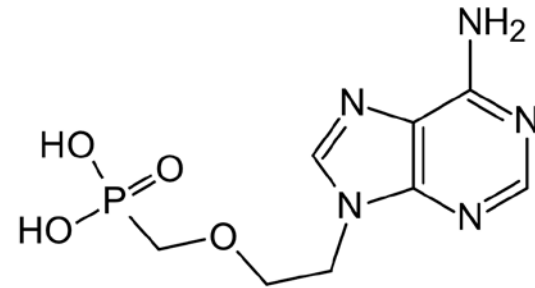
HBe抗原陰性例



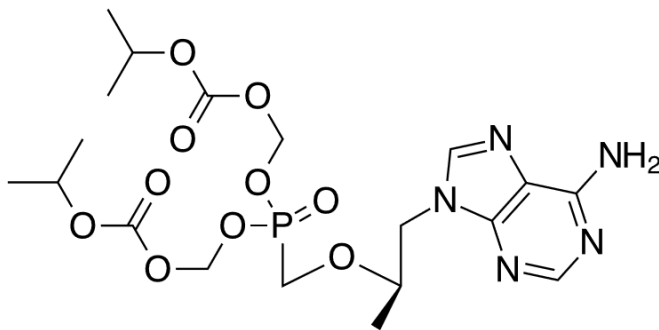
抗ウイルス薬



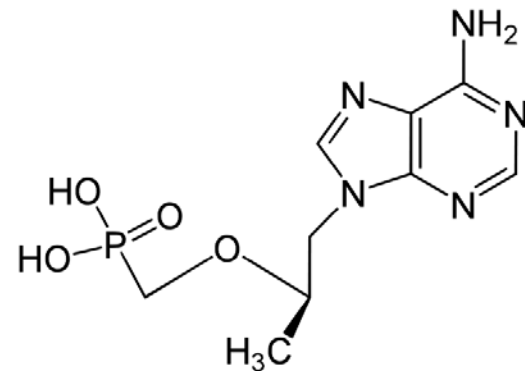
ラミブジン



アデホビル

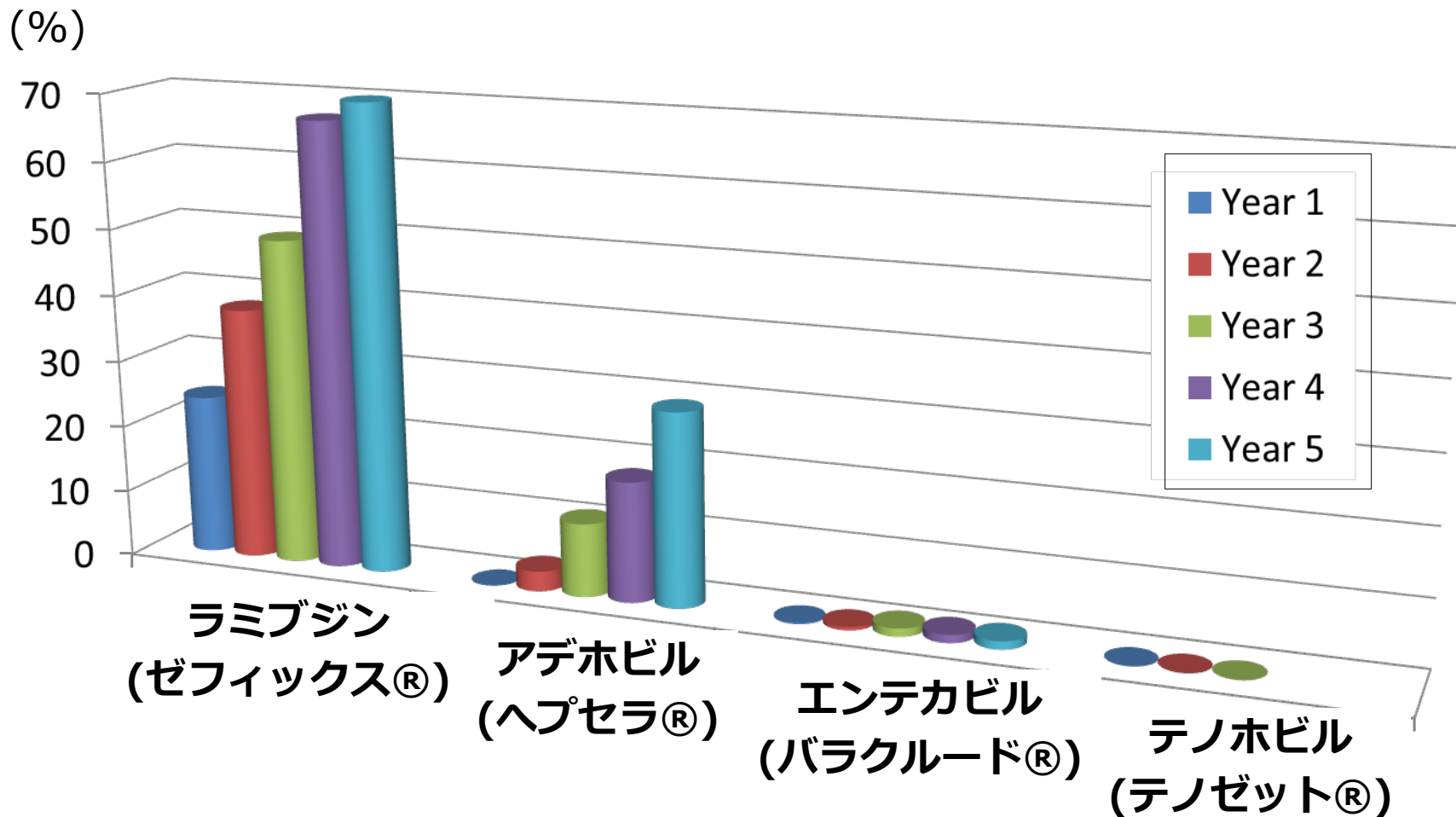


エンテカビル



テノホビル

抗ウイルス薬の耐性変異率



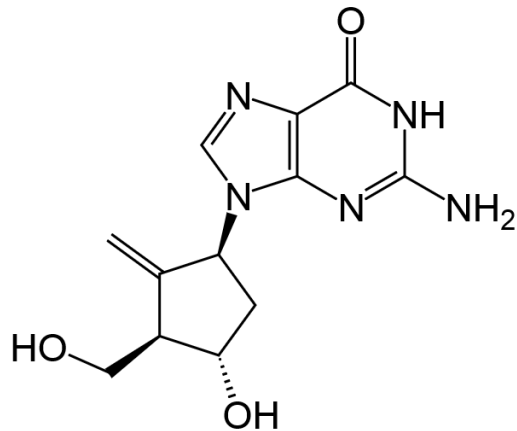
テノビル

➤ テノビル・ジソプロキシルフマル酸塩

TDF : **T**enofovir **D**isoproxil **F**umarate

商品名 : テノゼット®

用法 : **300** mg/日



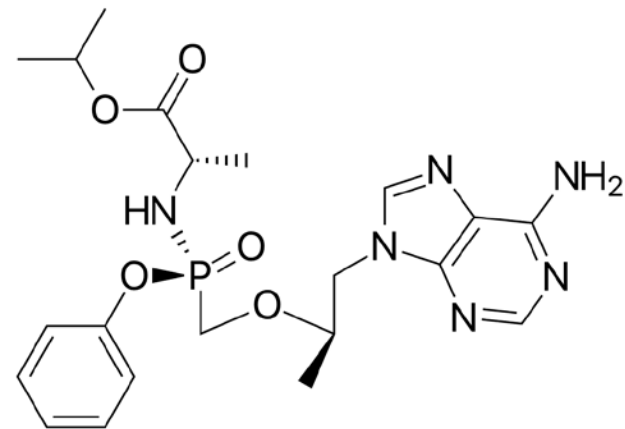
TDF

➤ テノビル・アラフェナミドフマル酸塩

TAF : **T**enofovir **A**lafenamide **F**umarate

商品名 : ベムリディ®

用法 : **25** mg/日

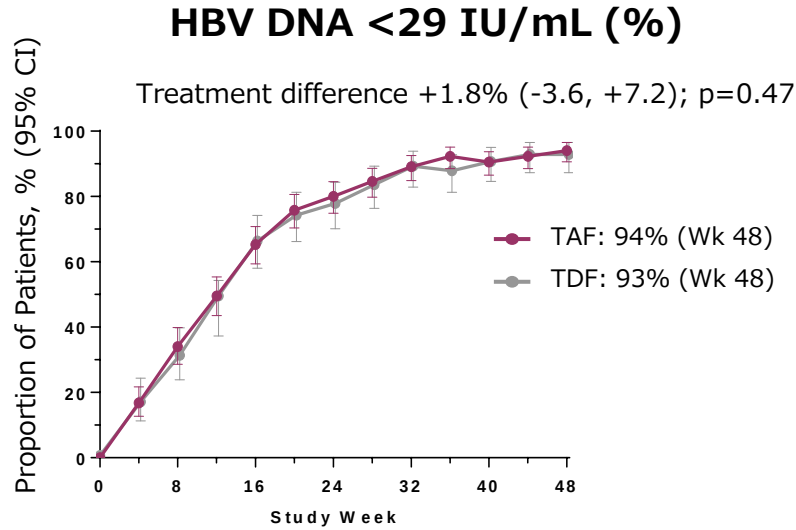


TAF

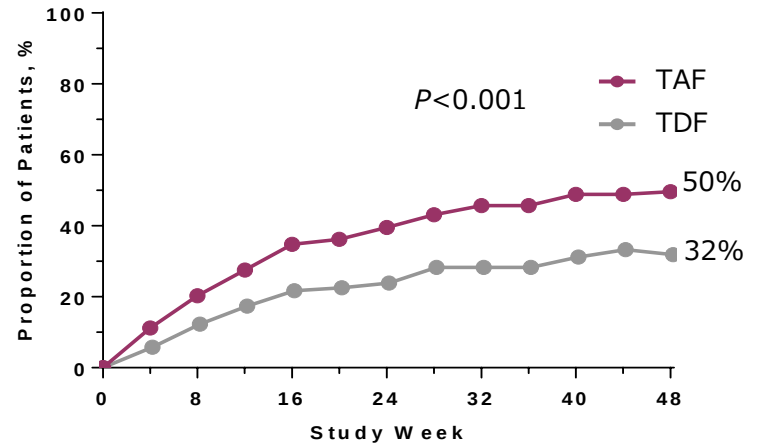
治療効果

(第Ⅲ相臨床試験)

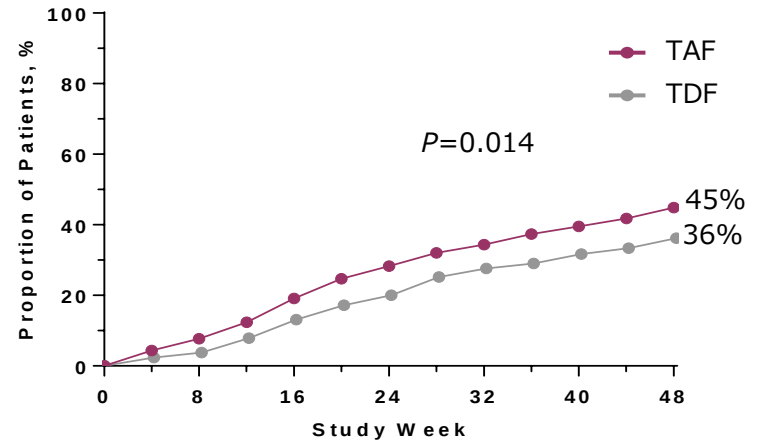
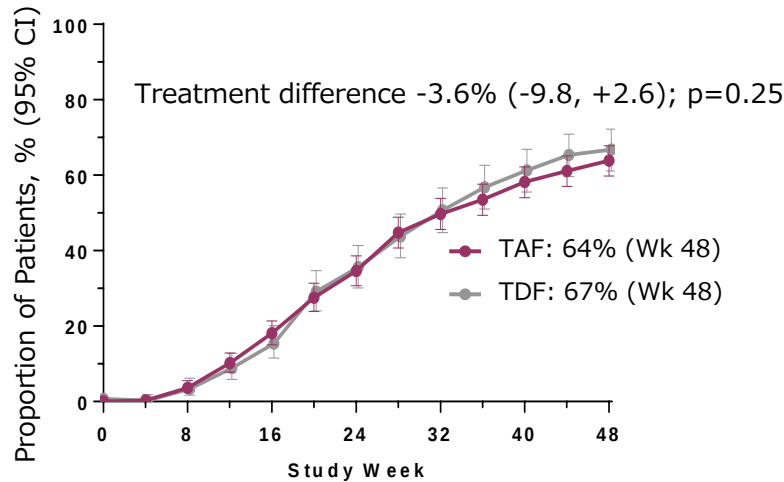
Study 108
(HBeAg陰性例)



ALT正常化



Study 110
(HBeAg陽性例)

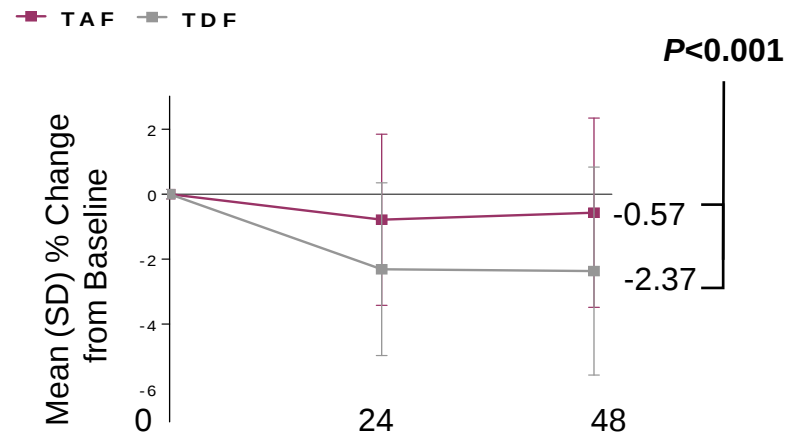


安全性

(第Ⅲ相臨床試験)

骨への影響

腰椎骨密度の変化



寛骨密度の変化

Mean (SD) % Change from Baseline

24 48 Week

$P < 0.001$

Week	TAF (%)	TDF (%)
0	0	0
24	-0.16	-1.86
48	-0.16	-1.86

腎機能への影響

腎機能の変化 (eGFR (mL/min))

Mean eGFR Change from Baseline, mL/min

0 -1 -2 -3 -4 -5

-0.6 -4.7

$P < 0.001$

■ TAF ■ TDF

Group	Mean eGFR Change (mL/min)
TAF	-0.6
TDF	-4.7

 OCUM
HEPATOLOGY

B型肝炎の治療目標

短期

治療目標

- 肝臓の炎症を正常化する→**ALT持続正常化**
- ウイルスの量を減らす→**HBV-DNAの持続陰性化**
- ウイルスの増殖を抑える→**HBe抗原陰性 + HBe抗体陽性化**

長期

治療目標

- 肝炎の活動性抑制による肝不全回避→**HBs抗原陰性化**
- 肝癌の発生の抑制および生命予後改善



トピックス

C型肝炎

- C型肝炎治療の変遷
- DAA治療

インターフェロン治療の変遷

ゲノタイプ1

IFN
24週間

IFN/RBV
24週間

PEG-IFN
48週間

PEG-IFN/RBV
24週間

テラプレビル
PEG-IFN/RBV
24週間

シメプレビル
PEG-IFN/RBV
24週間

バニプレビル
PEG-IFN/RBV
24週間

1992

2001

2003

2004

2005

2011

2013

2014

PEG-IFN/RBV
24週間

テラプレビル
PEG-IFN/RBV
24週間

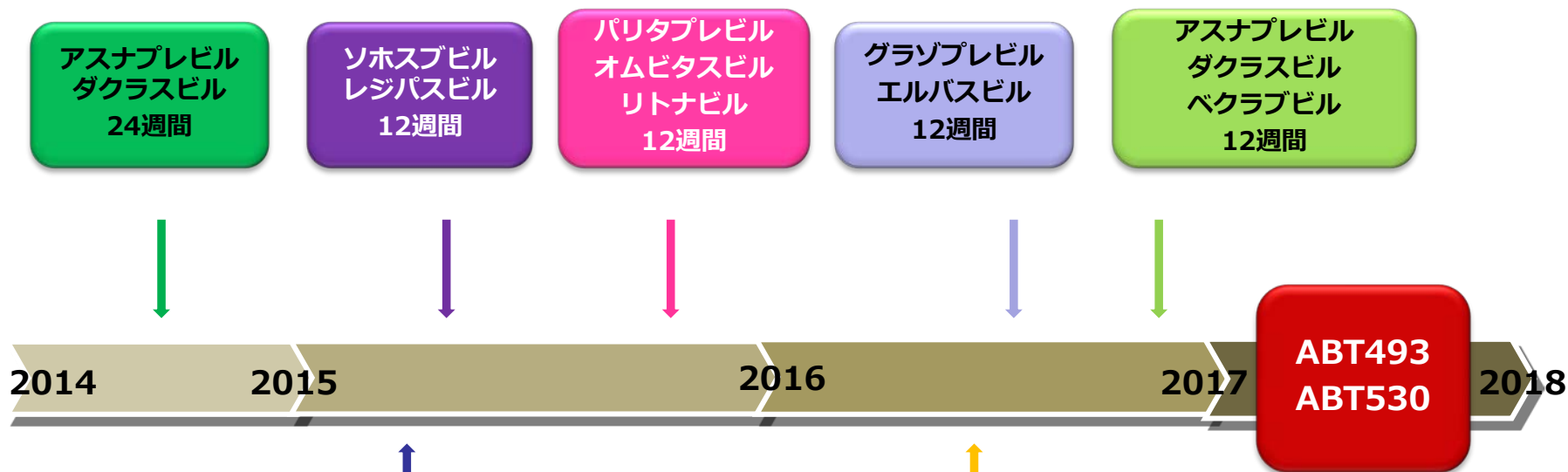
ゲノタイプ2

IFN : インターフェロン
PEG-IFN : ペグインターフェロン
RBV : リバビリン



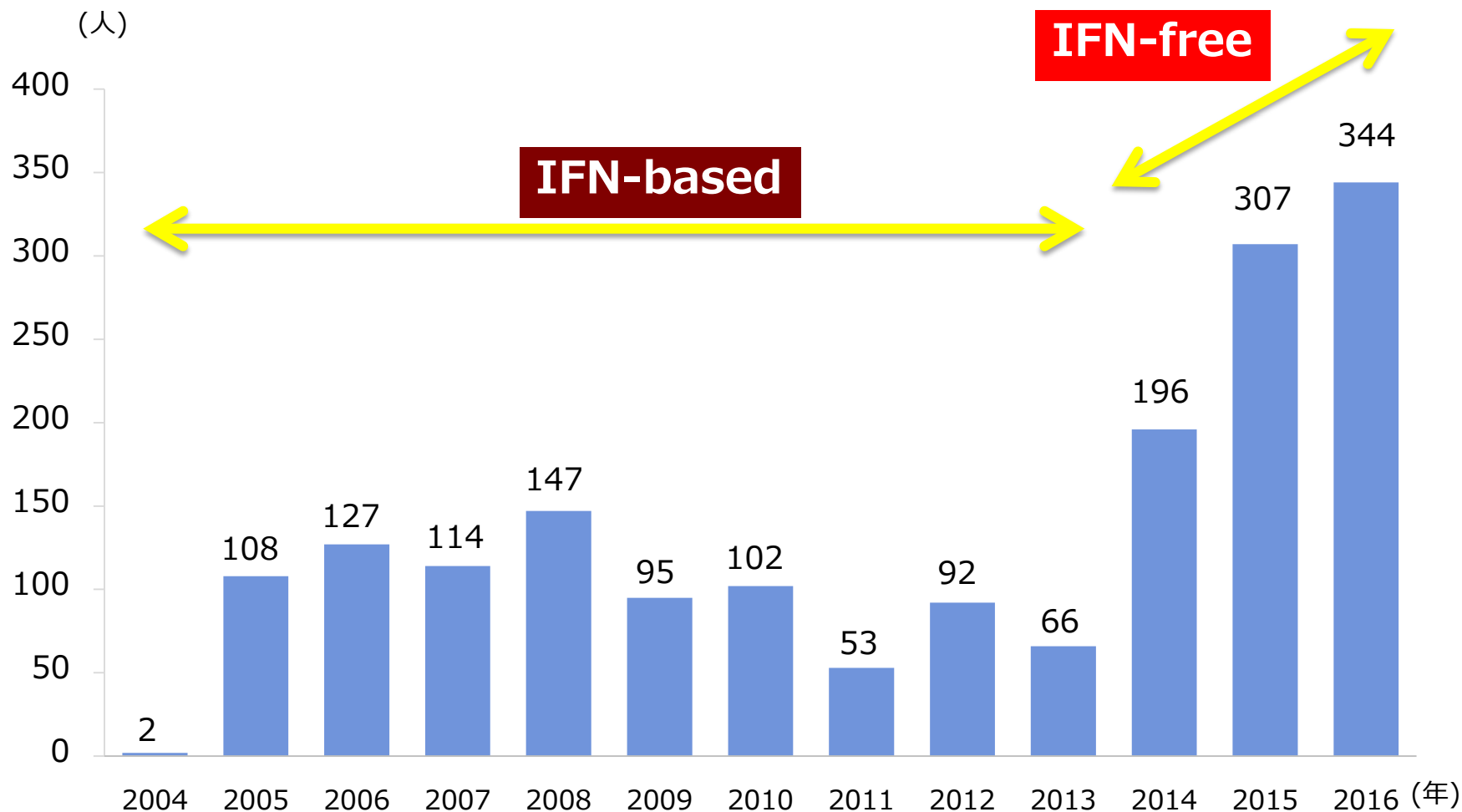
インターフェロンフリー治療の変遷

ゲノタイプ1



ゲノタイプ2

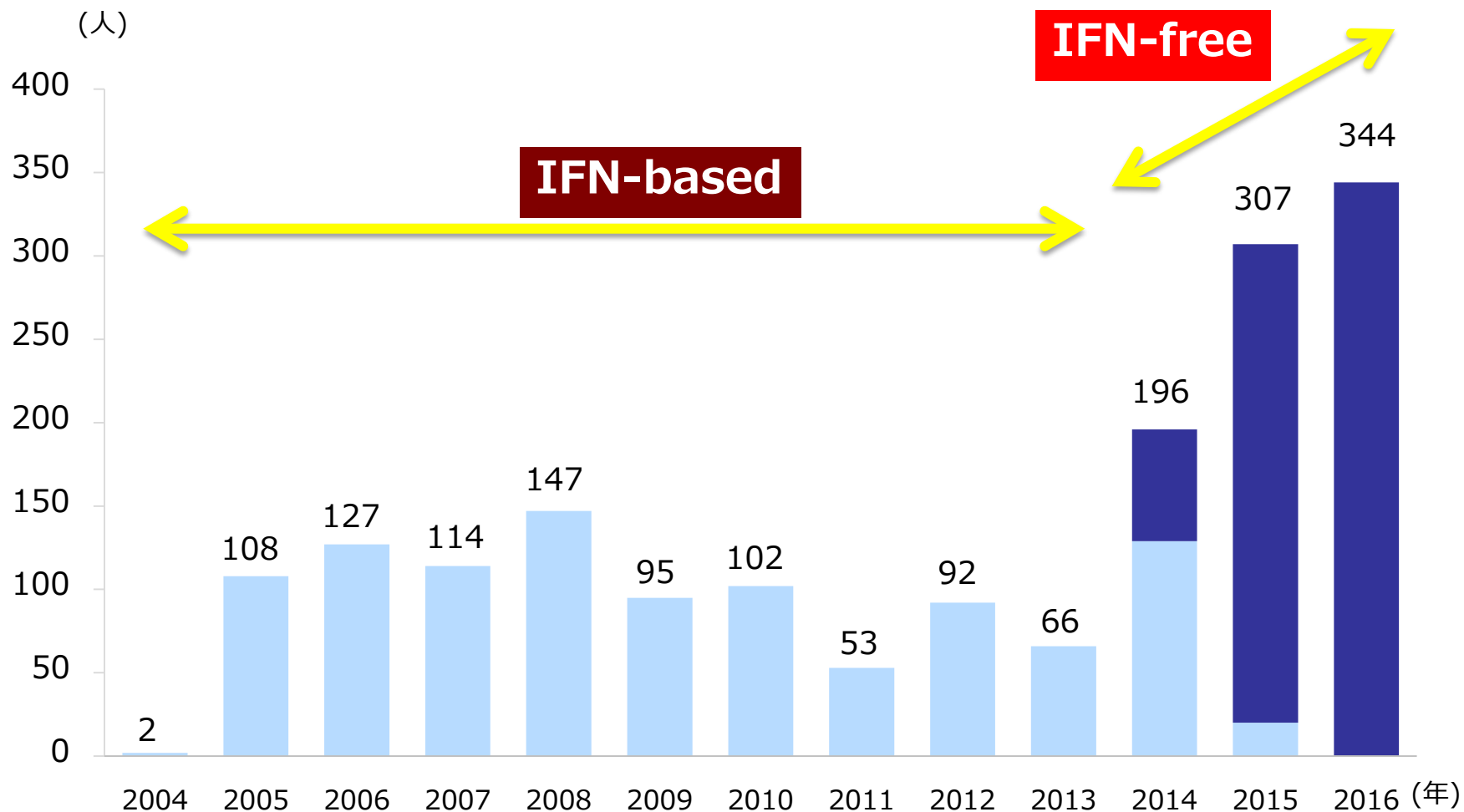
大阪市立大学病院における抗HCV療法導入数の推移



期間 2004年～2016年

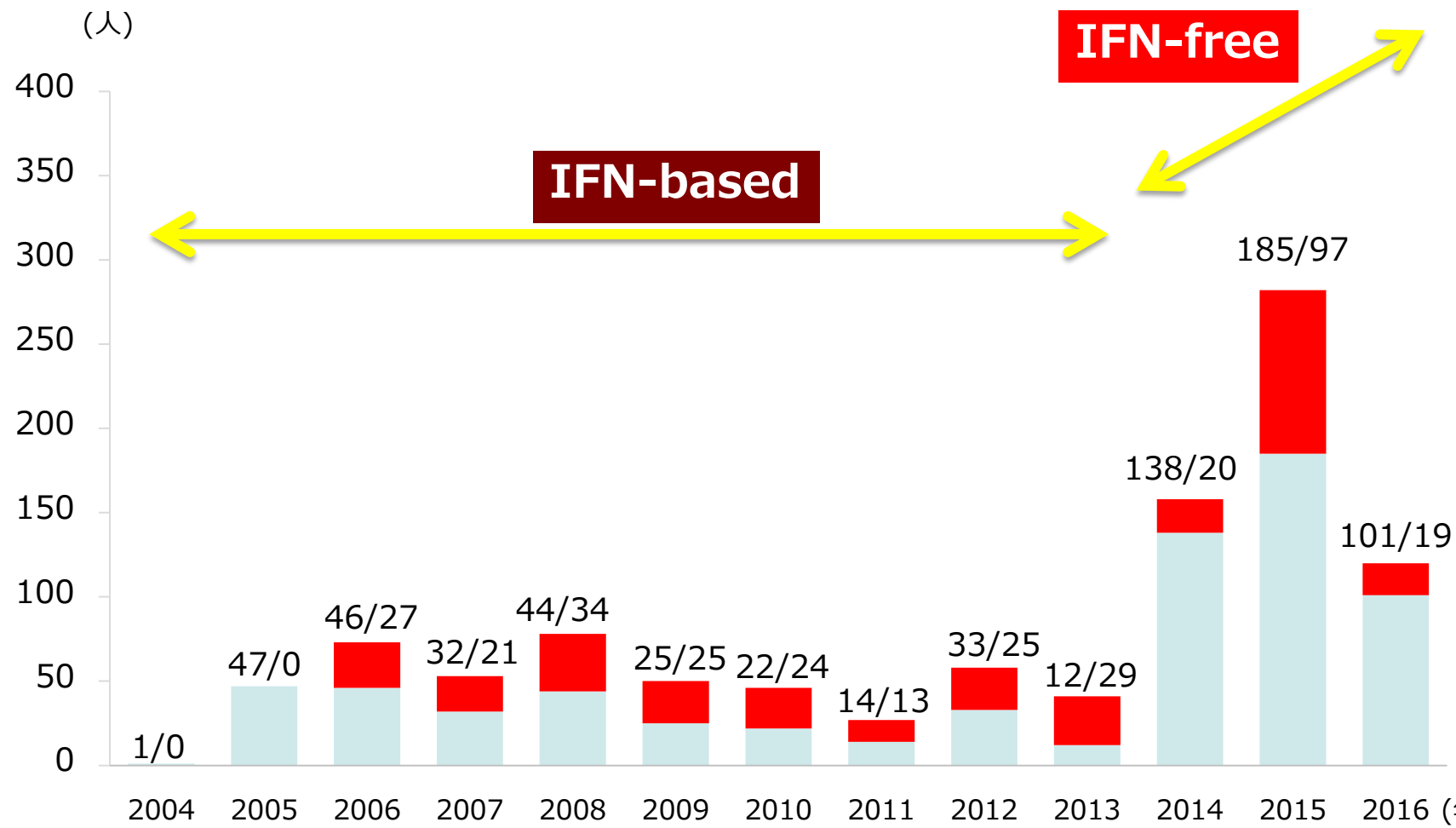
治療総数 1,753例 (ゲノタイプ1 1,243例、ゲノタイプ2 510例)

大阪市立大学病院における抗HCV療法導入数の推移





大阪市立大学病院におけるSVR₂₄数の推移



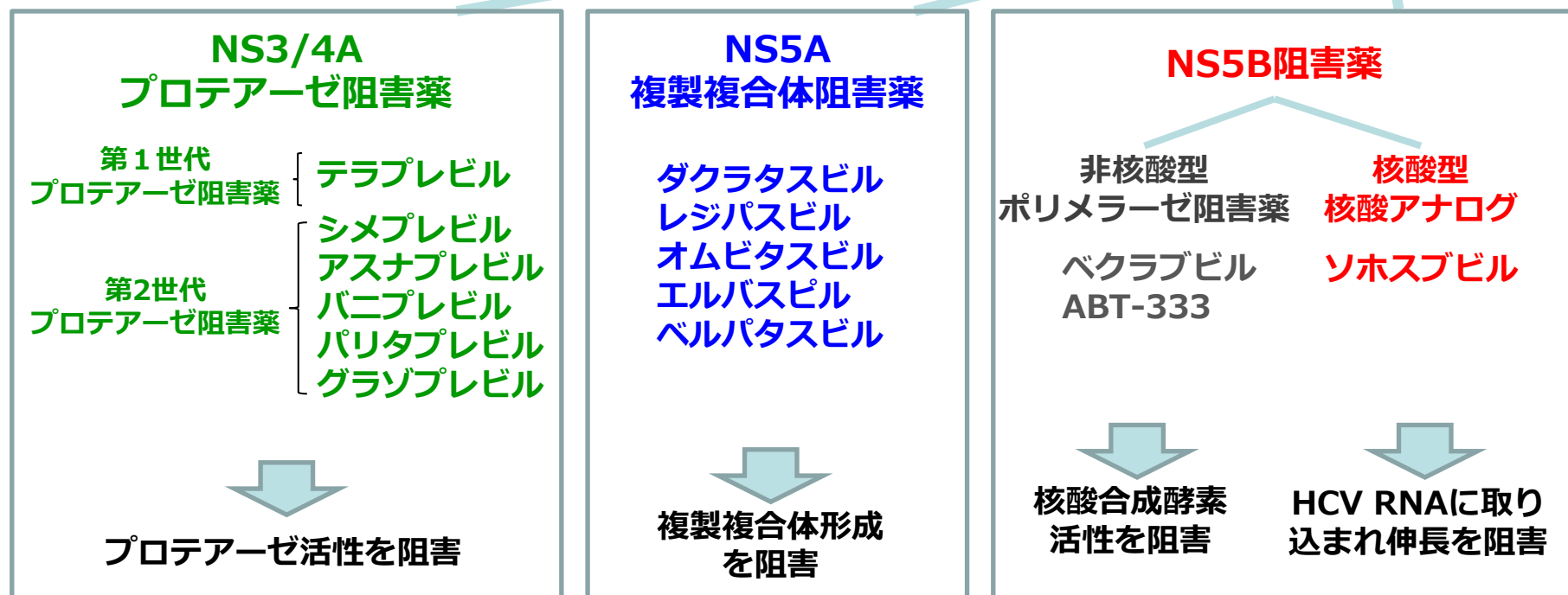
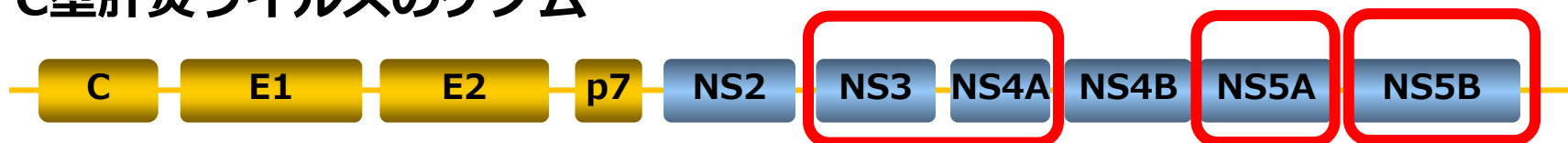


C型肝炎ウイルスを標的とした 薬剤の開発

Direct **A**cting **A**ntivirals (DAA)

DAAの分類と作用機序

C型肝炎ウイルスのゲノム



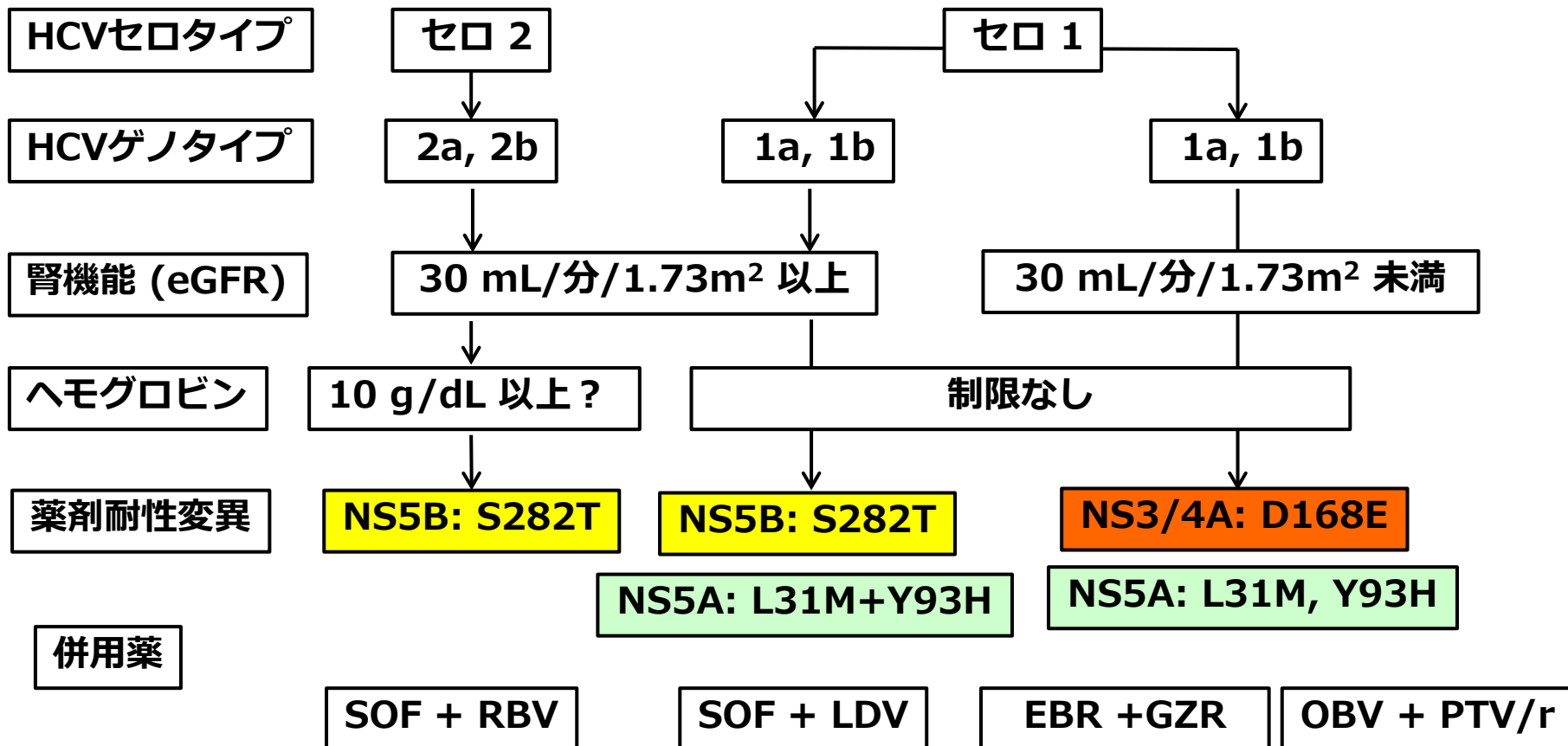
Nakamoto S. *et al*, World J Gastroenterol . 2014;20(11):2902-2012
Esperance A. *et al*, Gastroenterology. 2012(142):1340-1350
Pelosi LA. *et al*, Antimicrob Agents Chemother. 2012 ;56(10):5230-5239

今、日本で受けることができるDAA治療

	NS3/4A プロテアーゼ阻害薬	NS5A 阻害薬	NS5B 阻害薬	併用薬
2014年09月 ~	アスナプレビル (スンベブラ®) (ASV)	ダクラタスビル (ダクルインザ®) (DCV)		
2015年05月 ~			ソホスブビル (ソバルディ®) (SOF)	リバビリン
2015年09月 ~		レジパスビル (LDV)	ソホスブビル (SOF)	
		ハーボニー配合錠		
2015年11月 ~	パリタプレビル (PTV)	オムビタスビル (OBV)		リトナビル
	ヴィキラックス配合錠			
2016年11月 ~	パリタプレビル (PTV)	オムビタスビル (OBV)		リトナビル リバビリン
	ヴィキラックス配合錠			
2016年11月 ~	グラゾプレビル (グラジナ®) (EBR)	エルバスビル (エレルザ®) (GZR)		
2016年12月 ~	アスナプレビル (ASV)	ダクラタスビル (DCV)	ベクラブビル (BEC)	
		ジメンシー配合錠		

インターフェロンフリー治療選択時の アルゴリズム

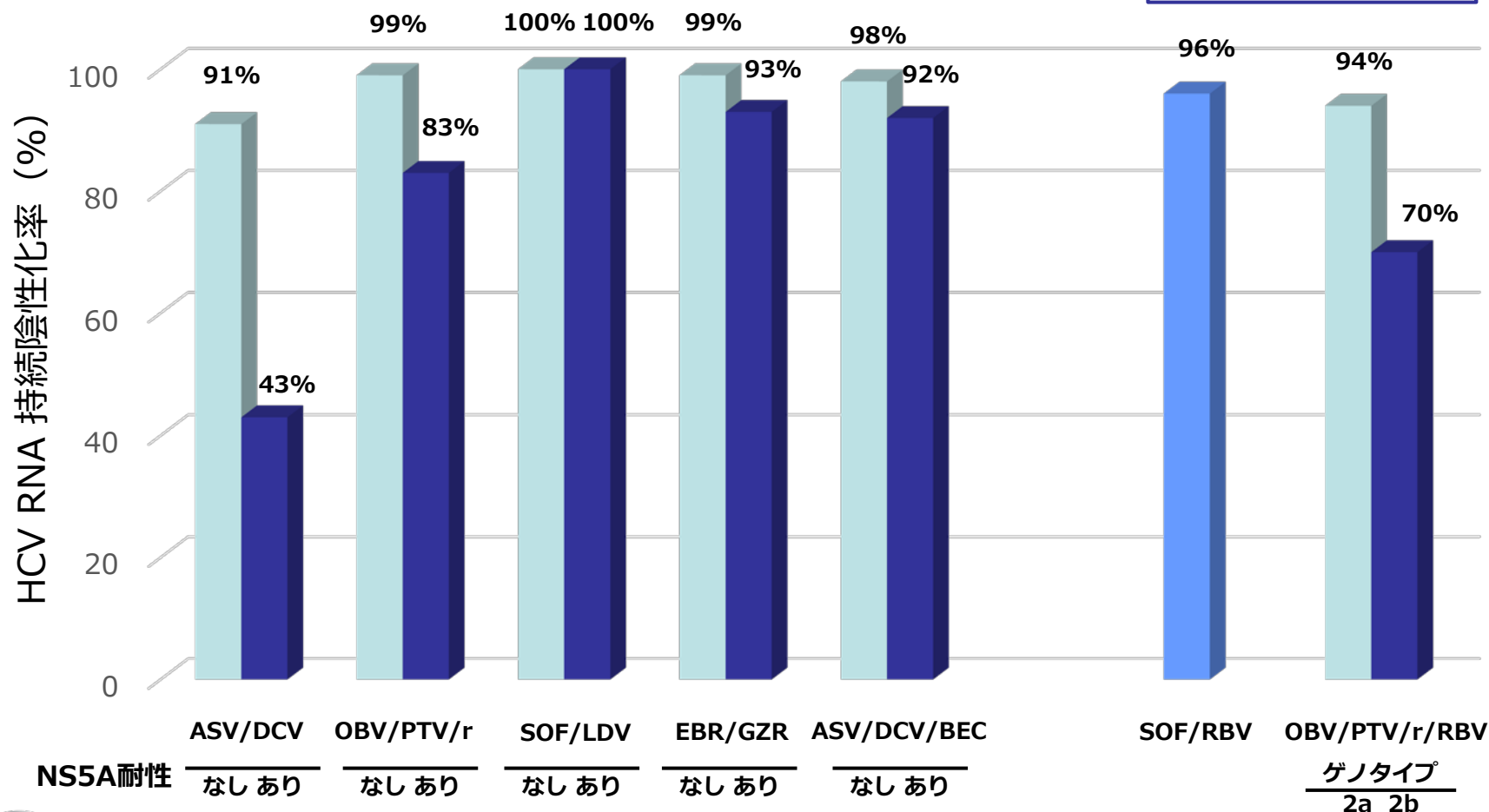
肝癌の合併なし、かつ慢性肝炎あるいは代償性肝硬変



各薬剤の臨床治験成績

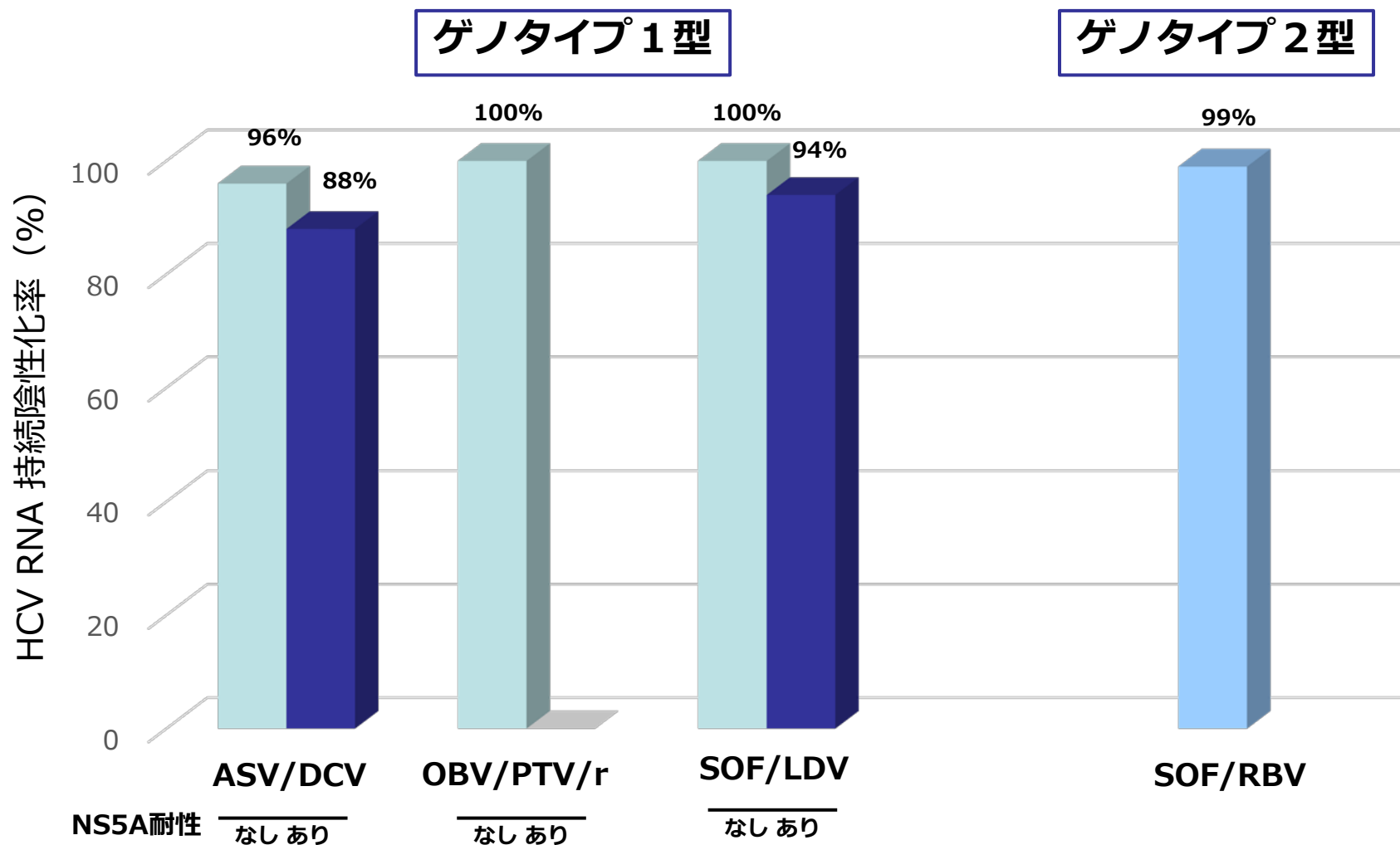
ゲノタイプ 1 型

ゲノタイプ 2 型





各薬剤の大阪市立大学病院での成績



肝炎治療医療費助成

B型・C型肝炎治療（インターフェロン治療、インターフェロンフリー治療および核酸アナログ製剤治療）にかかる医療費が助成されます。

○自己負担額

治療費が高額になっても医療費の助成を受けることができます。自己負担額は世帯収入によって月額1万円または2万円までに軽減されます。

世帯全員の市町村民税 （所得割） 課税年額の合計額	自己負担限度額 （月額）
235,000円以上	20,000円
235,000円未満	10,000円

○申請の流れ

申請から受給者証が交付されるまで約1～2ヶ月かかります。



○申請に必要なもの

申請には下記の書類が必要です。

- ① 肝炎医療費助成の申請書（保健所に用意されています）
- ② 医師の診断書（医師が記入します）
- ③ 世帯全員の住民票の写し（市町村など自治体から交付）
- ④ 世帯全員の住民税の証明書（市町村など自治体から交付）
- ⑤ 健康保険証の写し



まとめ

- ユニバーサルワクチンにより B 型肝炎が今後さらに減少することが期待される。
- B型肝炎の進行を防ぐには、ウイルスを抑える治療が必要であり、インターフェロンと抗ウイルス薬を使い分けることが重要である。
- さまざまなDAA治療薬が開発されており、患者さん個々の病状合った治療法を選んでC型肝炎を克服しましょう。