

2019年7月28日

TKP心齋橋駅前カンファレンスセンター11階

2019年度日本肝臓学会近畿地区市民公開講座

『教えて！肝臓病の新常識』

飛躍的に進歩した B型・C型肝炎治療

大阪市立総合医療センター 肝臓内科

木岡 清英

肝臓は沈黙の臓器

- ・進行するまで分からない
- ・症状が出た時は手遅れ
のことが・・・
- ・しかし、**適切に対応**すれば怖くありません

肝臓の病気(病気の進行から) 慢性肝疾患の経過

正常肝 → 慢性肝炎 → 肝硬変 肝不全

肝臓の線維化の程度(肝予備能低下)

なし

中等度

高度

ほとんど症状は無い

腹水・黄疸・脳症
(肝不全症状)

肝がんも初期には症状は無い

慢性肝疾患の原因

1. 肝炎ウイルス

B型肝炎 C型肝炎

2. アルコール

3. 脂肪肝

4. 自己免疫

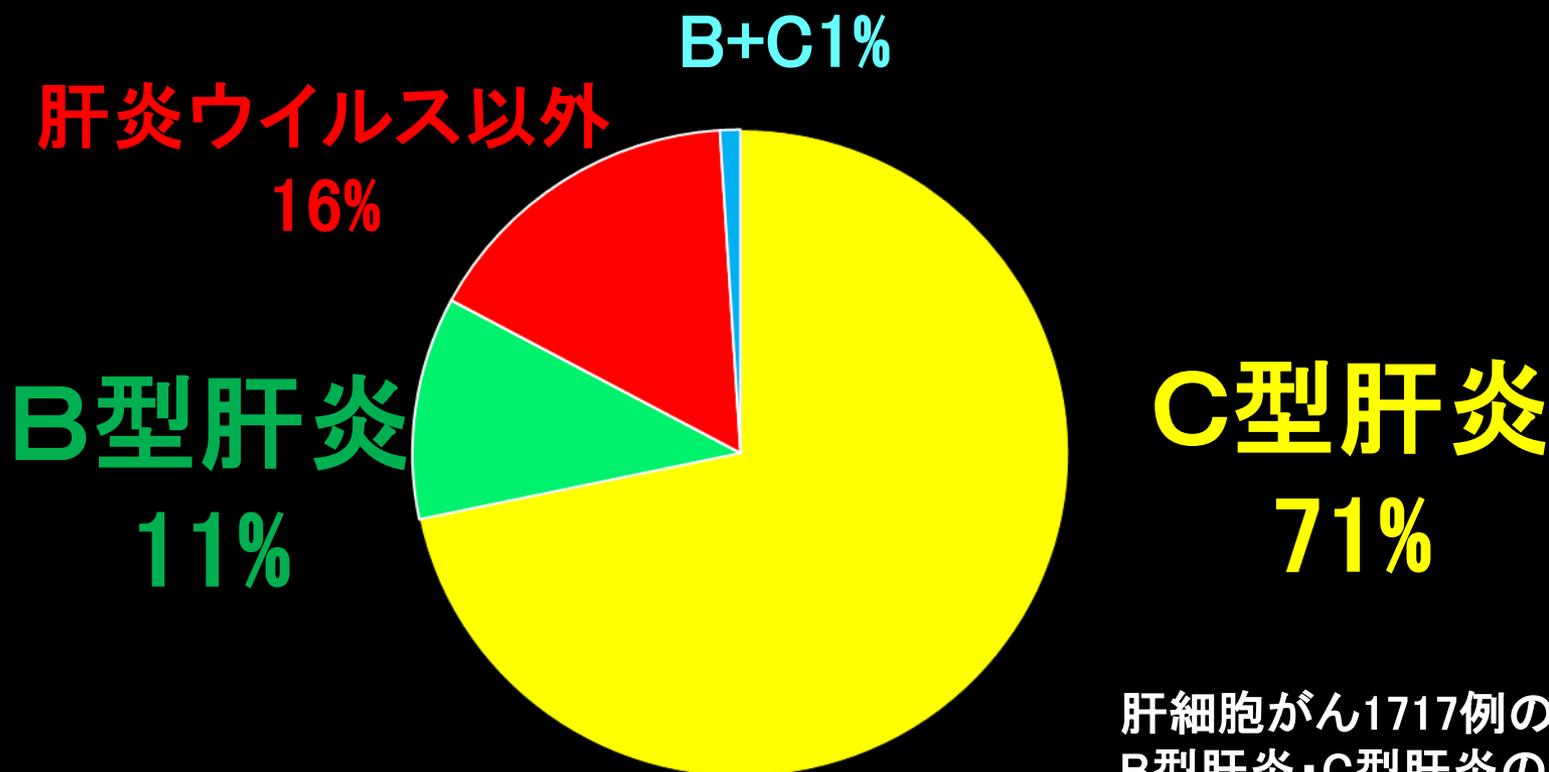
5. 薬剤

6. その他

肝がん患者の

B型肝炎・C型肝炎の割合

約80%はB型およびC型肝炎



肝細胞がん1717例の
B型肝炎・C型肝炎の割合
(大阪市立総合医療センター)

肝硬変・肝がんの抑止

～B型肝炎・C型肝炎の抗ウイルス治療～

- 肝硬変・肝がんの70～90%はB型およびC型肝炎ウイルスの感染に伴うものです。
- この肝炎ウイルスを排除または抑えることが肝硬変・肝がんの抑止につながります。

肝臓は沈黙の臓器

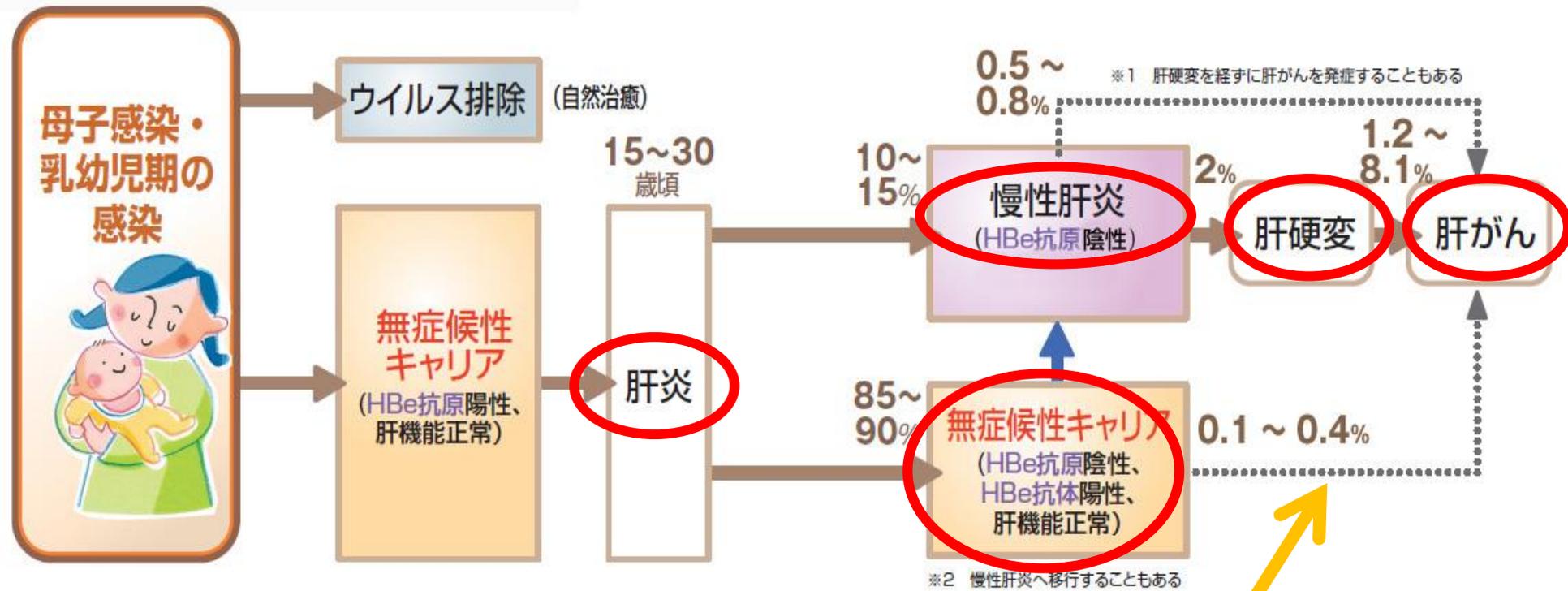
自分が肝臓病にかかって
いないかを知ることが重要



そのため検診を受けてください
(肝機能・肝炎ウイルス検査)

B型肝炎

B型肝炎の自然経過（病態別）

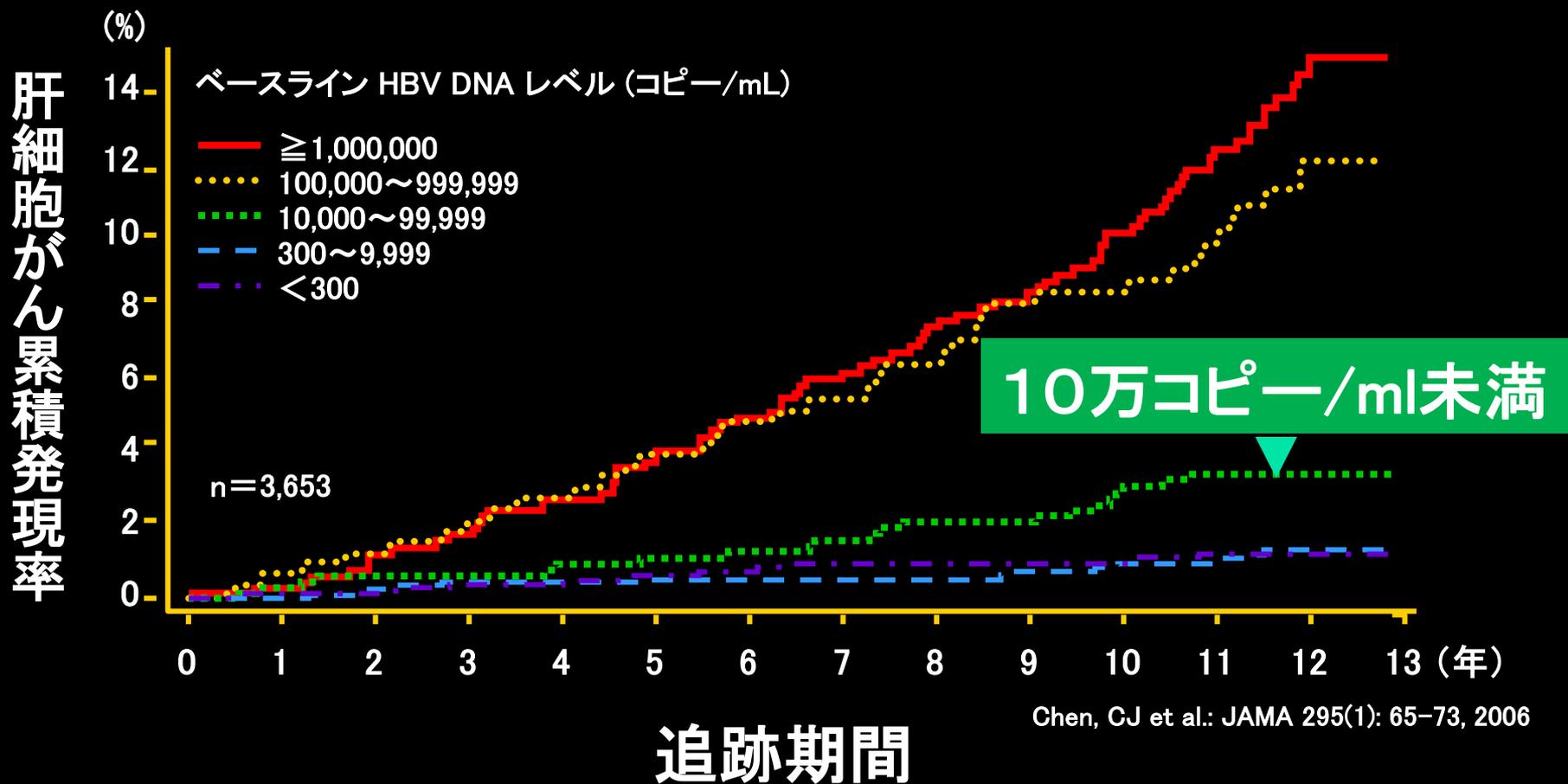


**無症候性キャリアから
も発がんすることがあります**

B型肝炎ウイルス量と肝がん発生率

ウイルス量が多いと発がん率が高くなる

R.E.V.E.A.L 試験結果



B型肝炎に対する 抗ウイルス治療の効果

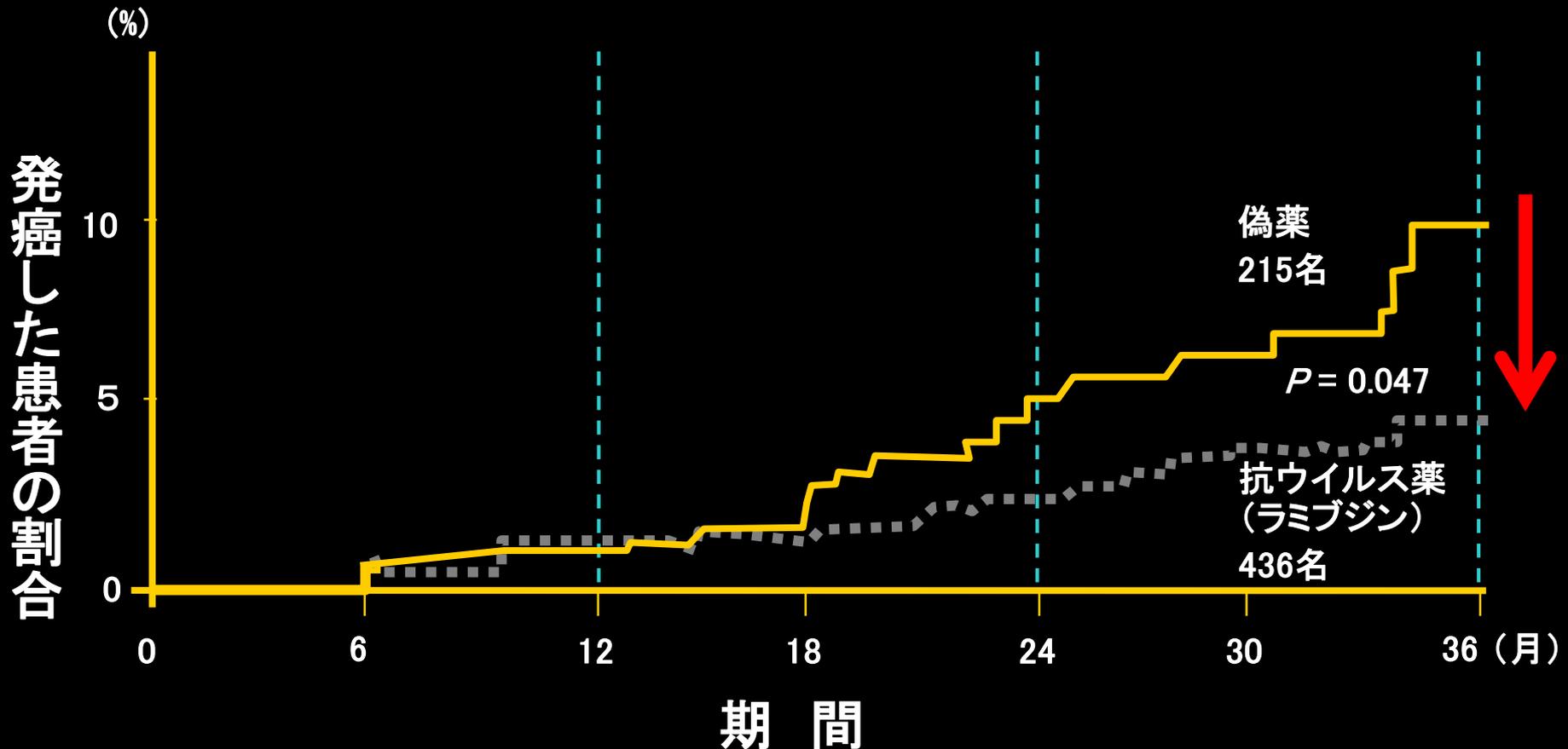
ウイルス量が多いと
肝発がん率が高くなる



抗ウイルス治療でウイルス量を
減らすと肝発がん率が下がる

抗ウイルス薬の肝硬変からの発がん抑制

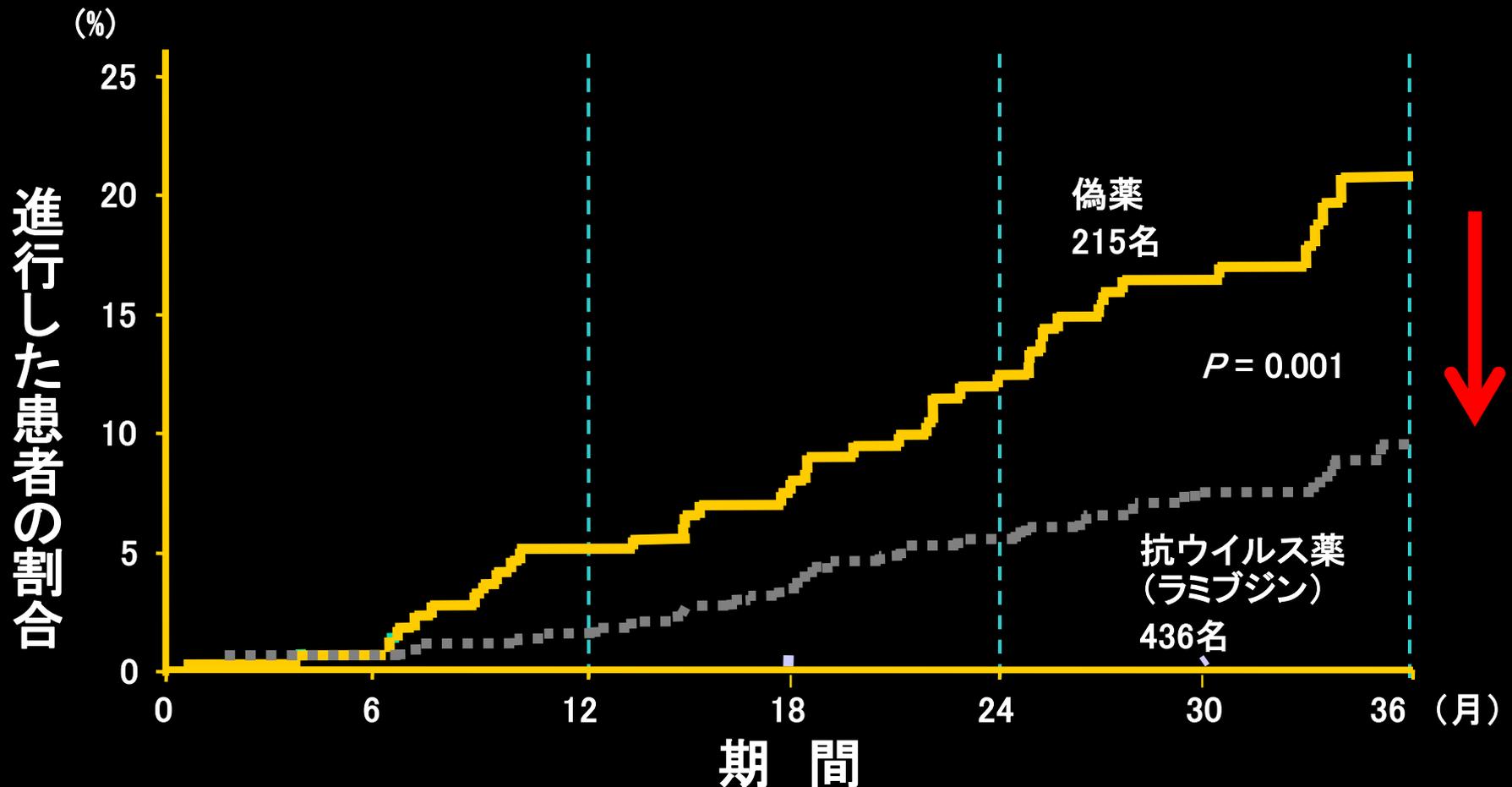
抗ウイルス薬は、肝硬変からの発がんを抑制します



Adapted from Liaw, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-1531.

抗ウイルス薬の肝硬変の進行抑制効果

抗ウイルス薬は、肝硬変の進行を遅らせます



Adapted from Liaw, et al. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-1531.

B型肝炎の抗ウイルス治療

- 肝硬変・肝がんへの進行を抑える。
- 治療法は
 - ①核酸アナログ製剤（飲み薬）
 - ②インターフェロン（注射）

日本におけるB型肝炎治療の歴史 抗ウイルス療法（承認年）

1987	従来型インターフェロン(IFN)治療開始(28日間投与、HBe抗原陽性のみ)
2000	ラミブジン(LAM)
2002	従来型インターフェロン(IFN)治療開始(6カ月間投与、HBe抗原陽性のみ)
2004	アデホビル(ADV)
2006	エンテカビル(ETV)
2011	ペグインターフェロン(Peg-IFN)
2014	テノホビル ジソプロキシル フマル酸塩 (TDF)
2016	テノホビル アラフェナミド(TAF)

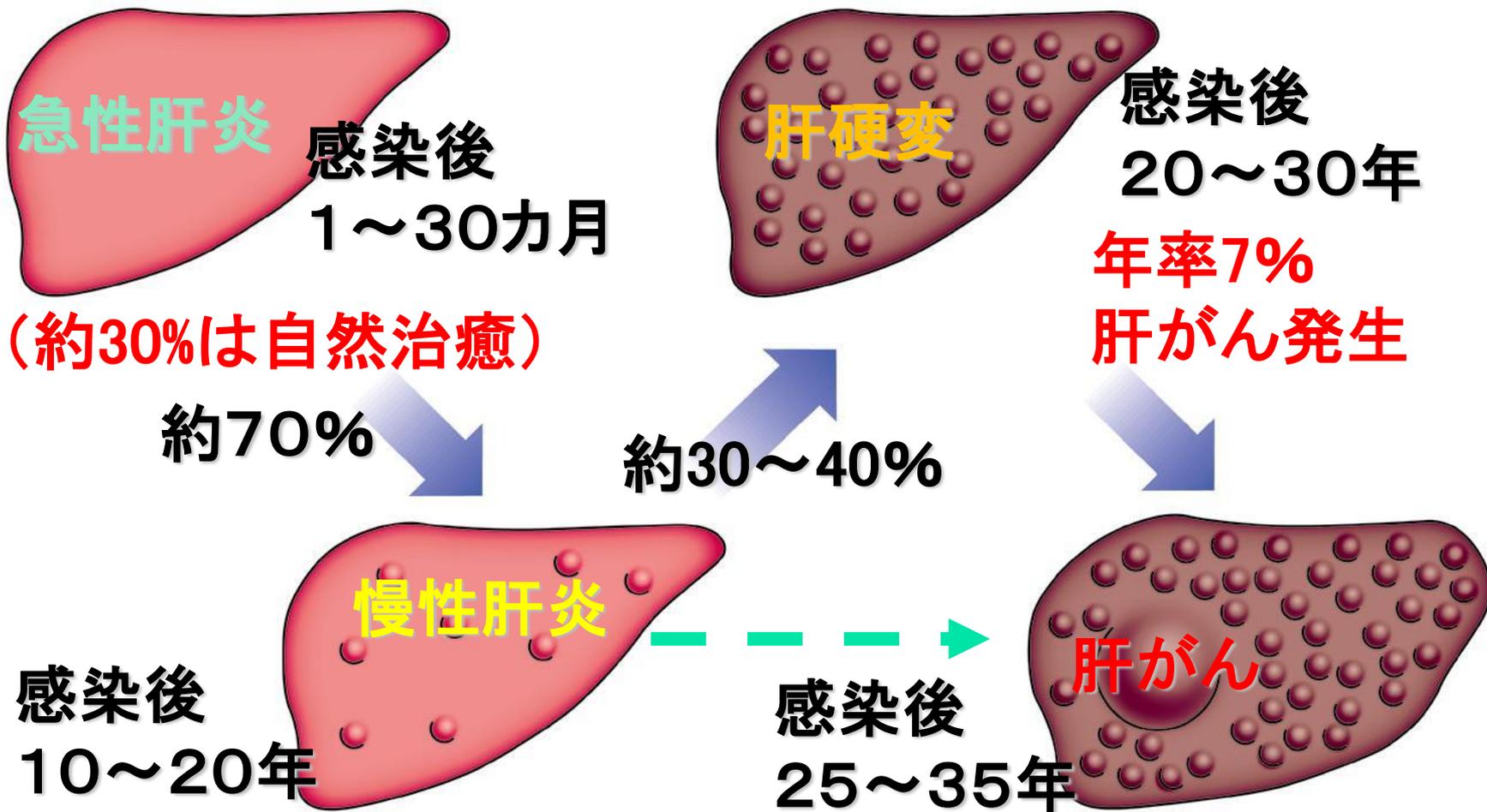
B型肝炎のまとめ

①抗ウイルス療法によりほとんどの患者さんで病気の進行を抑えることができます。

②肝硬変に至っていない無症候性キャリアや慢性肝炎からでも肝がんが発生することがあるので肝がん早期発見のために定期検査が必要です。

C型肝炎

C型肝炎の自然経過



C型肝炎の進み具合を見る方法

肝生検

(針を刺して肝臓を少し採取)

肝生検(針を刺して肝臓を少し採取)

C型肝炎の経過を知るために重要。

新犬山分類

肝の炎症:A
(進行の速さ)

A0: 炎症無し

A1: 軽度

A2: 中等度

A3: 重度

肝の線維化:F
(進行の程度)

F0: 線維化無し

F1: 軽度慢性肝炎

F2: 中度慢性肝炎

F3: 重度慢性肝炎

F4: 肝硬変

血小板数による肝の線維化推定

肝の線維化なし

F0: 血小板数 正常範囲

F1: 血小板数 15~18万

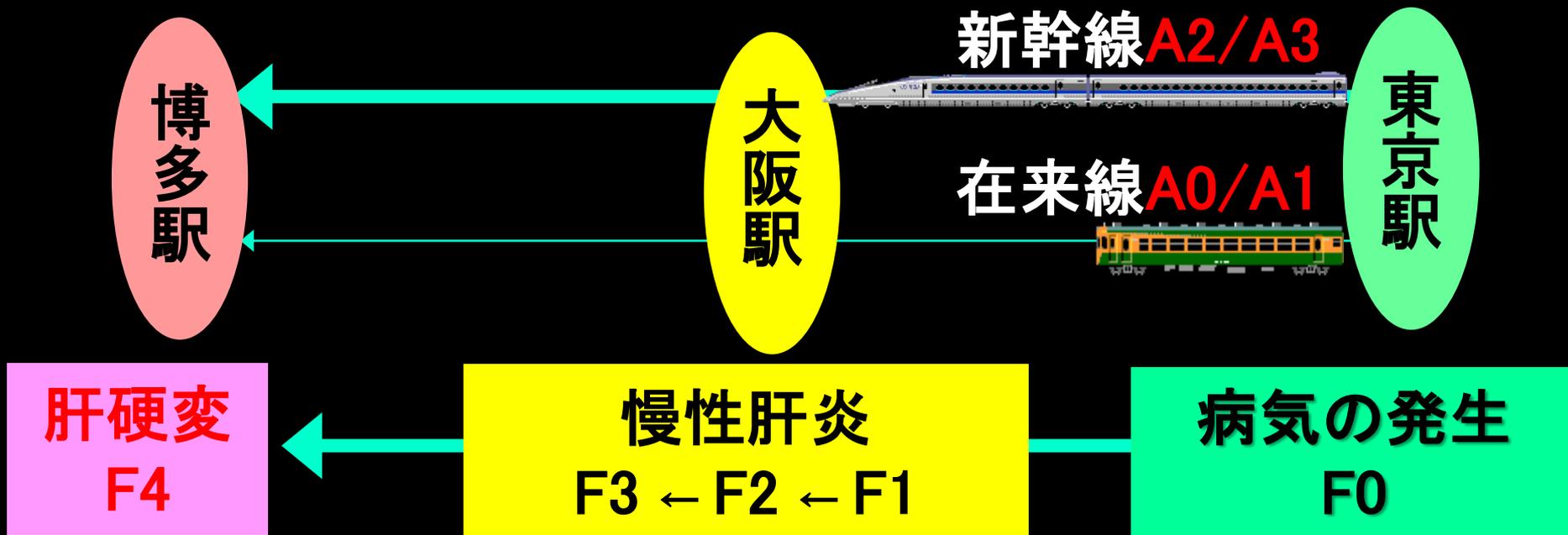
F2: 血小板数 13~15万

F3: 血小板数 10~13万

F4: 血小板数 10万以下(肝硬変)

肝の線維化高度(肝硬変)

肝生検・肝機能検査の意味



1. どの位のスピードで走っているか(A)・・・炎症(進行速度)
 - ・ AST、ALTが高い---スピードが速い(A2/A3)
 - ・ AST、ALTが低い---スピードが遅い(A0/A1)
2. いま電車はどの辺りを走っているのか(F)・進行度(線維化)
(血小板数)

肝臓の炎症(進行速度)と線維化(進行度)の関係

悪い
肝硬変



博多駅(肝硬変)まで 行かないようにするには

1) 抗ウイルス療法(原因療法)

以前はインターフェロン治療

インターフェロンフリー治療

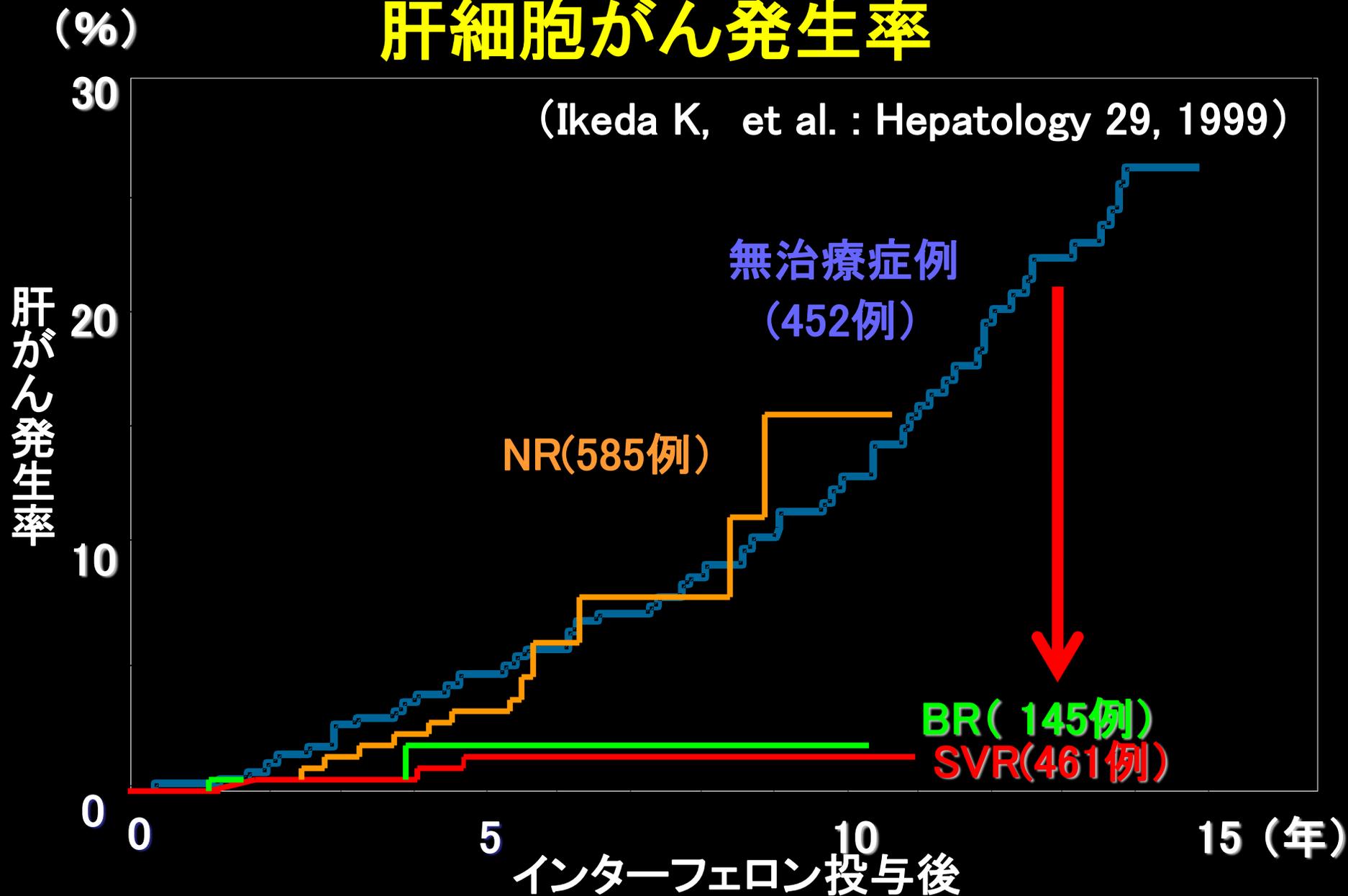
2) 肝庇護療法(対症療法)＝ブレーキ

強カネオミノファーゲンC ウルソ

小柴胡湯 EPL プロヘパールグリチロン

瀉血療法 など

インターフェロン治療効果別の 肝細胞がん発生率



肝硬変・肝がんへの進展を抑えるため インターフェロン治療が行われてきた

- 抗ウイルス療法として、わが国では1992年にC型慢性肝炎に対するインターフェロン治療が健康保険適応となり、C型肝炎治療の中心的役割を果たしてきました。
- 徐々に有効率は高くなったものの、インターフェロンの副作用のため使用できない患者さんも多く存在しました。

C型肝炎に対する 抗ウイルス療法

2014年以降

インターフェロンフリー治療が主流

インターフェロンフリー治療

- 注射のインターフェロンを使用しない
- 飲み薬の直接作用型抗ウイルス剤
(DAA: Direct Acting Antivirals)
によるC型肝炎の抗ウイルス療法
- インターフェロンの副作用がない
- 高齢者・血小板低値でも治療可能

インターフェロンフリー治療

- ①2014年7月承認ダクラタスビル+アスナプレビル(24週)
- ②2015年3月承認ソホスブビル+リバビリン(12週)
- ③2015年7月承認ソホスブビル/レジパスビル(12週)
- ④2015年9月承認オムビタスビル/パリタプレビル/リトナビル(12週)
- ⑤2016年9月承認エルバスビル+グラゾプレビル(12週)
- ⑥2016年12月承認ダクラタスビル/アスナプレビル/ベクラブビル(12週)
- ⑦2017年9月承認グレカプレビル/ピブレンタスビル(8~12週)
- ⑧2019年1月承認ソホスブビル/ベルパタスビル(12~24週)

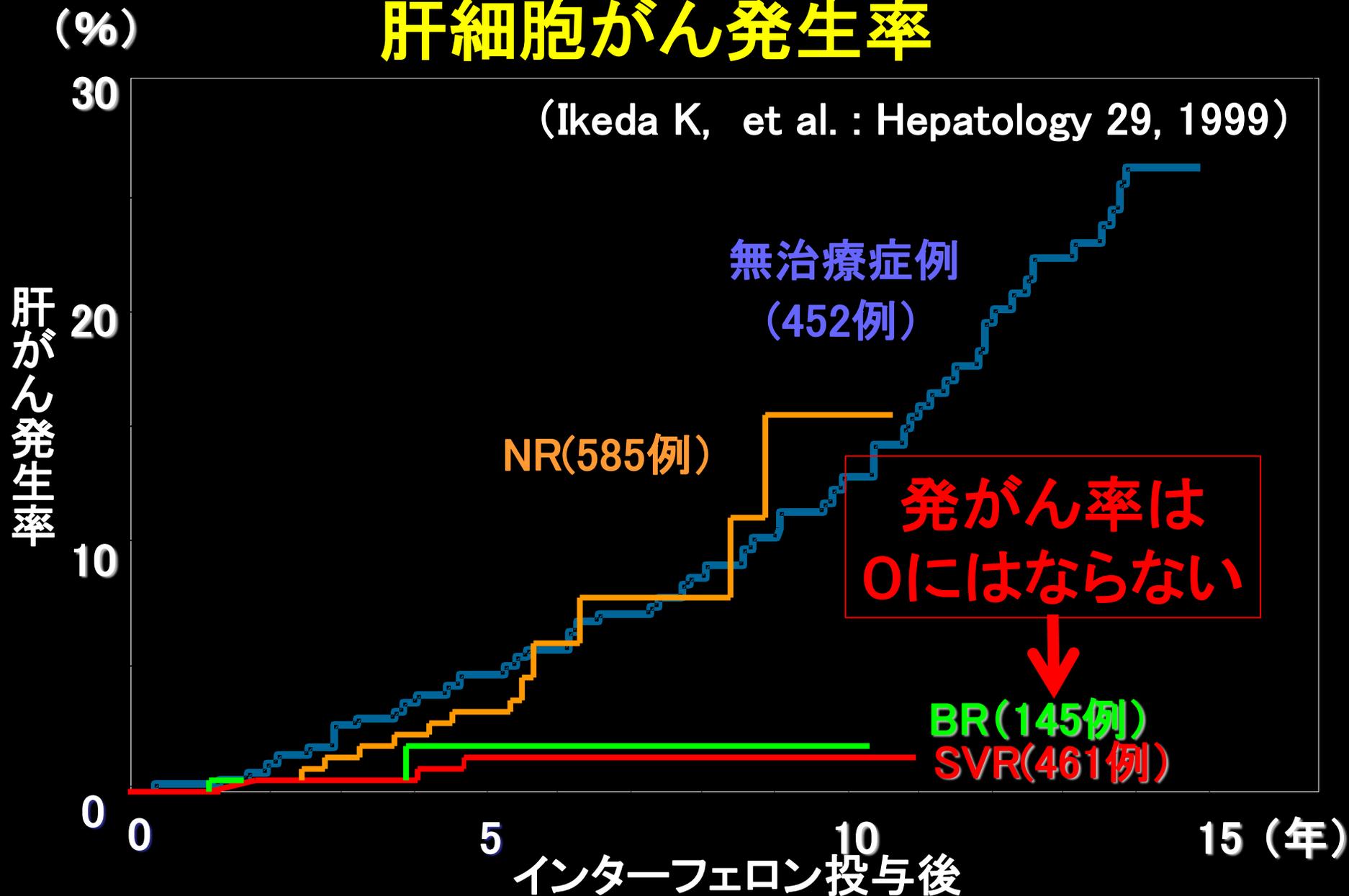
**インターフェロンフリー治療の
ウイルス排除 (SVR) 率は
95%以上**

**ほとんどのC型肝炎が
治るようになりました**

**C型肝炎は治っても
注意が必要**

**ウイルス排除 (SVR) 後の
肝発がん**

インターフェロン治療効果別の 肝細胞がん発生率



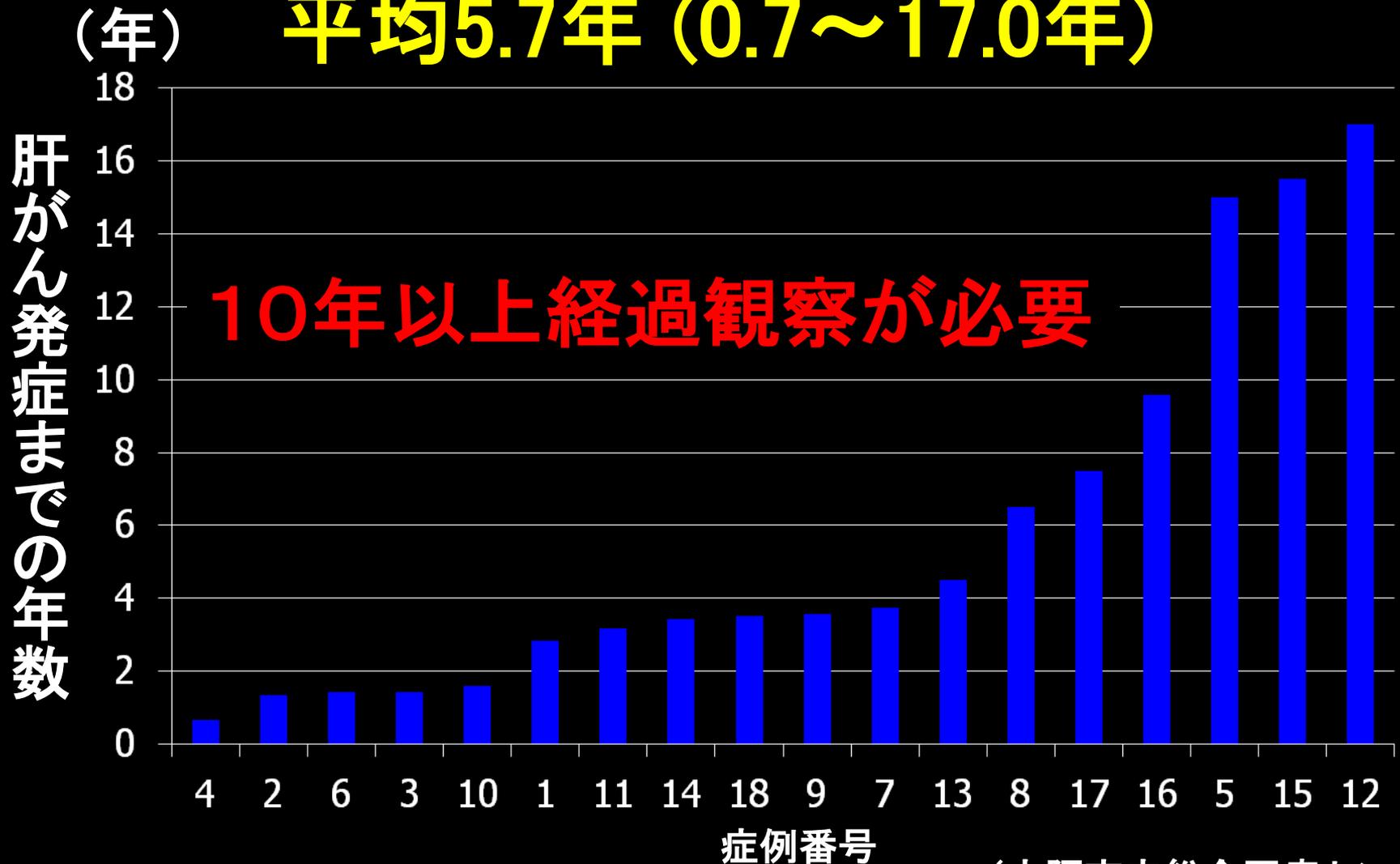
ウイルス排除 (SVR) になると
肝発がん率は著明に低下する

しかし、0にはならない

ウイルス排除(SVR)後 肝がん発症の危険因子

- 高齢
- 線維化進行
- 男性
- 肝脂肪化
- 糖尿病
- SVR時のAFP高値

インターフェロン終了後 肝がん発症までの期間 (SVR後肝がん) 平均5.7年 (0.7~17.0年)



(大阪市立総合医療センター)

肝がんはウイルス排除(SVR)後 10年を超えても発生する

- SVR後肝がんは早期発見されれば、その後の経過は良好
- 肝がん早期発見のためにはSVR後も定期検査が必要

まとめ

- B型・C型肝炎はほとんどの患者さんでウイルス排除ないし病気の進行を抑えることが可能になりました。
- 肝臓は沈黙の臓器です。肝炎ウイルス検査を受けたことがない方は一度肝炎検診を受けてください。
- 抗ウイルス療法により、肝発がんは著明に抑制されますが、発がん率は0にはなりません。引き続き、肝がん早期発見のための定期検査は必要です。