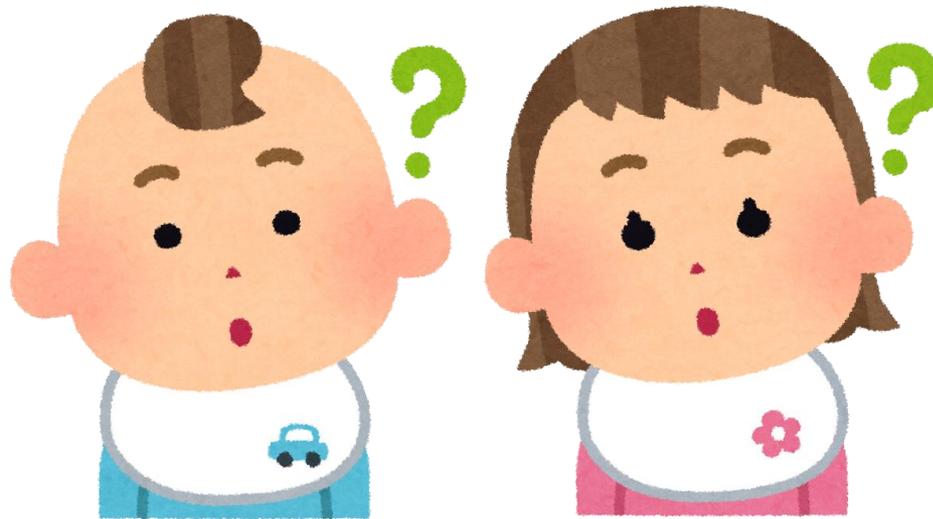
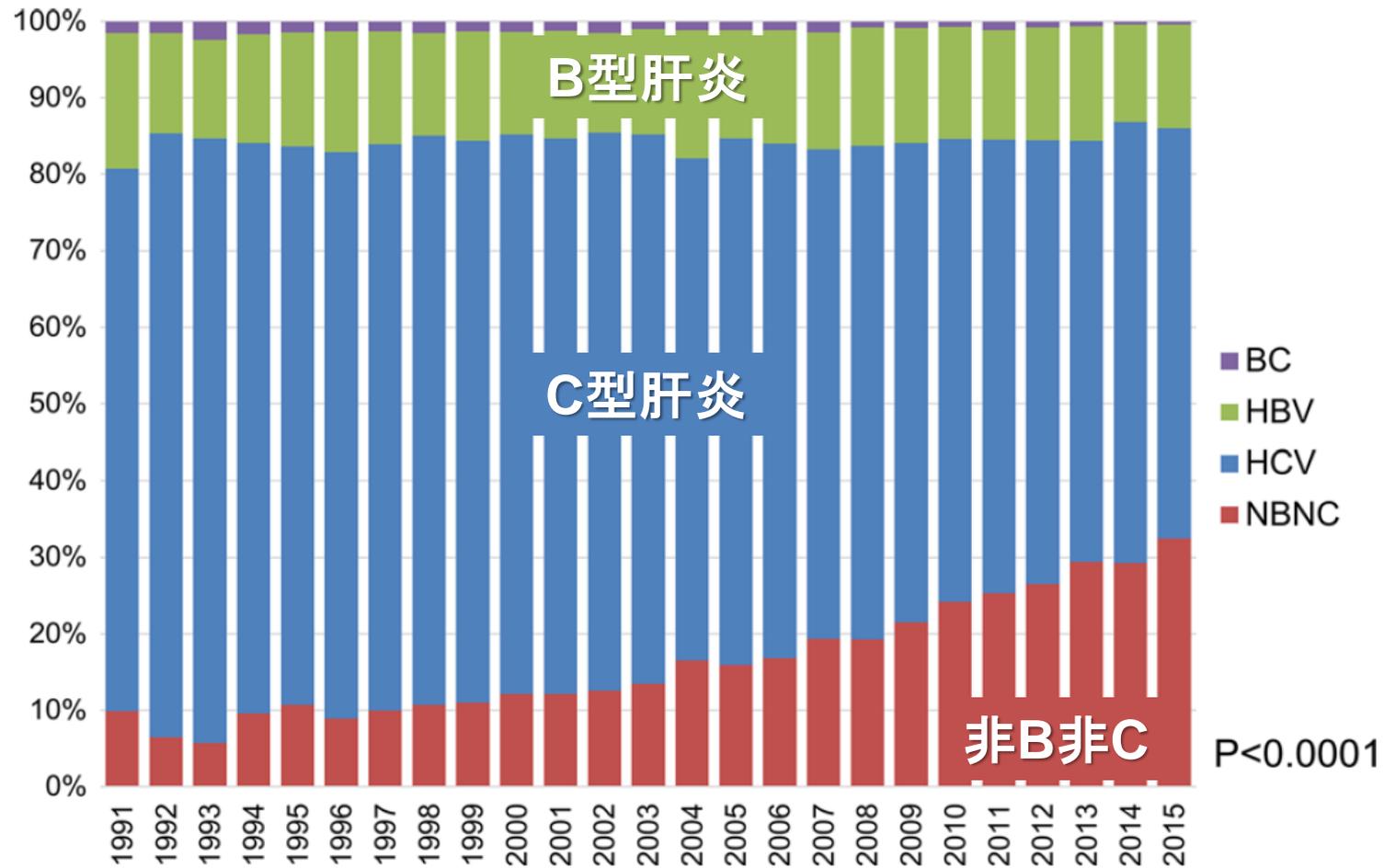


# B型肝炎消せないの？ C型肝炎消えてるの？



大阪市立大学大学院  
肝胆膵病態内科学  
榎本 大

# 肝がんの過半数はB型またはC型肝炎が原因！



# 肝炎ウイルスに感染する可能性

## 肝炎ウイルスに感染する可能性のある行為

### ある行為

血液・体液が体内に入る**可能性の高い行為**



- 傷や穴は絆創膏やガーゼで覆い接触感染の危険性を減らしましょう
- 医療器具やかみそり、歯ブラシ、ピアッサーなどを他人と共有することは避けましょう

家族内・パートナー間での濃厚な接触  
血液が付着している可能性のある物の共有

## 肝炎ウイルスに感染する可能性のない行為

### ない行為

血液・体液が体内に入る**可能性の低い行為**



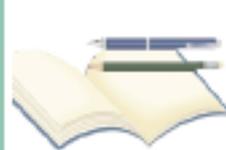
椅子・ドアノブ・床



公衆トイレ



筆記用具



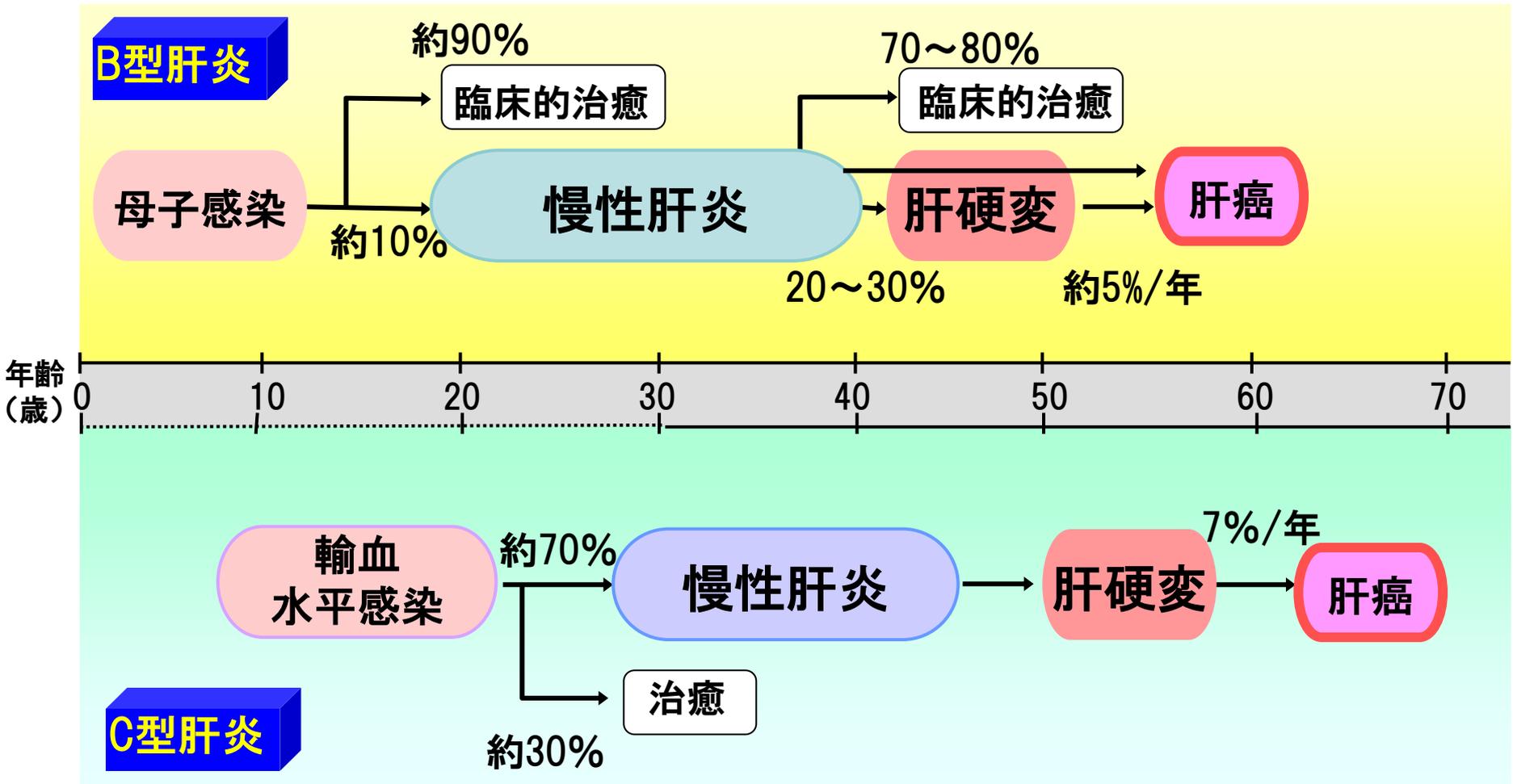
食器



シャワー・浴室



# 肝炎ウイルスキャリアの臨床経過



# 今日の話題

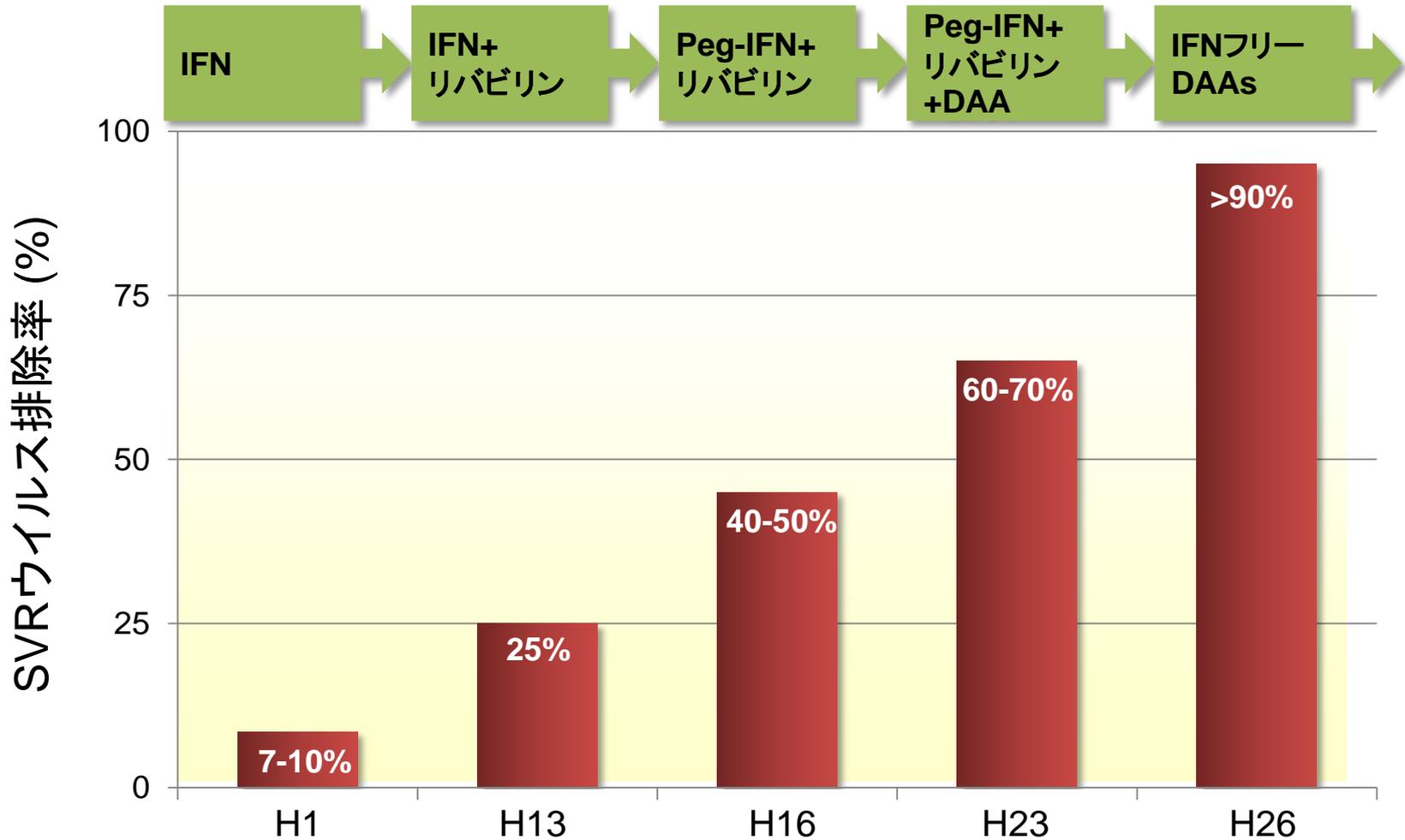
**1. C型肝炎消えてるの？**

2. B型肝炎消せないの？

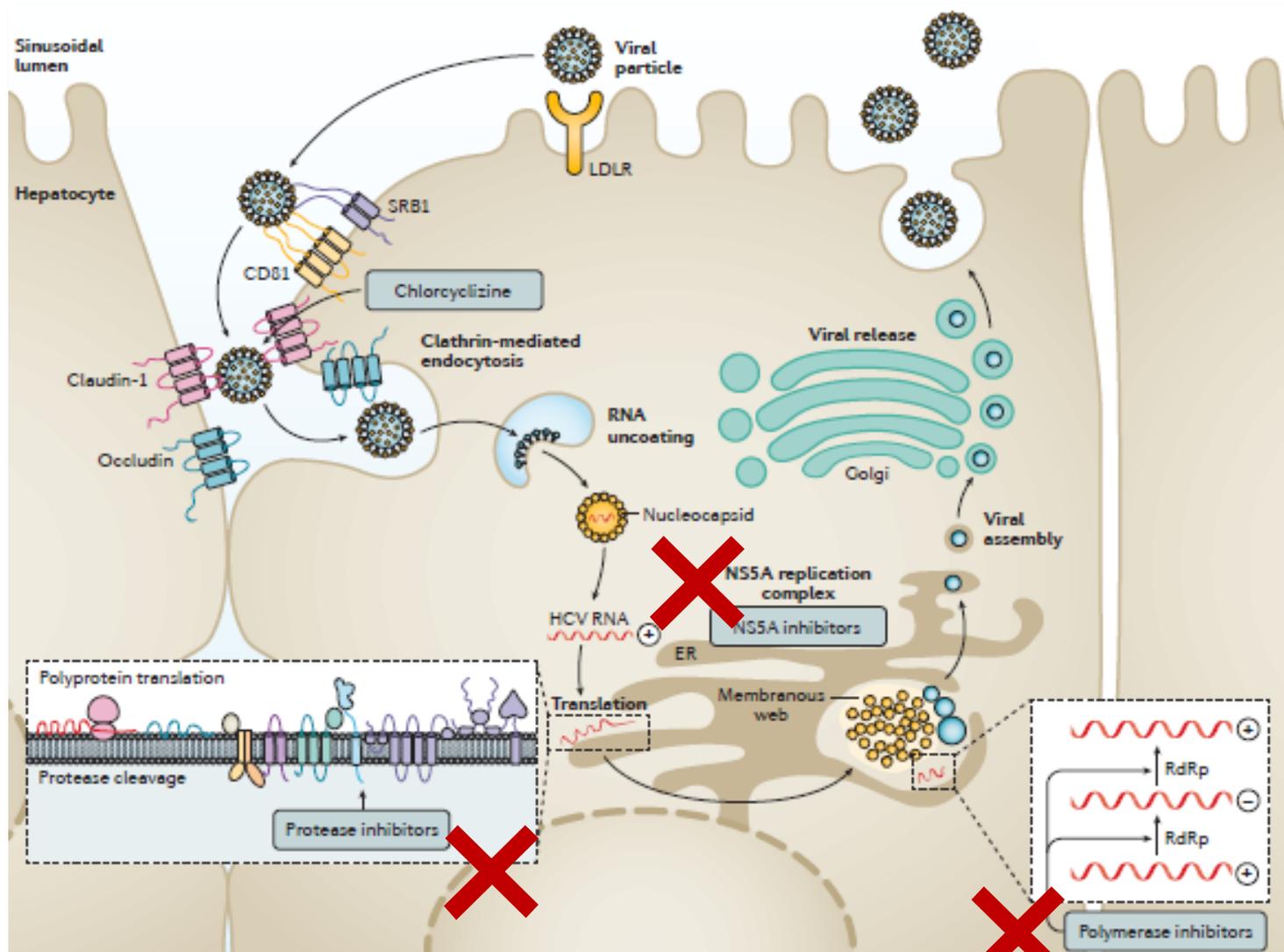


# C型慢性肝炎の治療成績の変遷

(Genotype 1)



# HCV生活環における新規治療薬ターゲット (DAA; Direct Acting Antivirals)



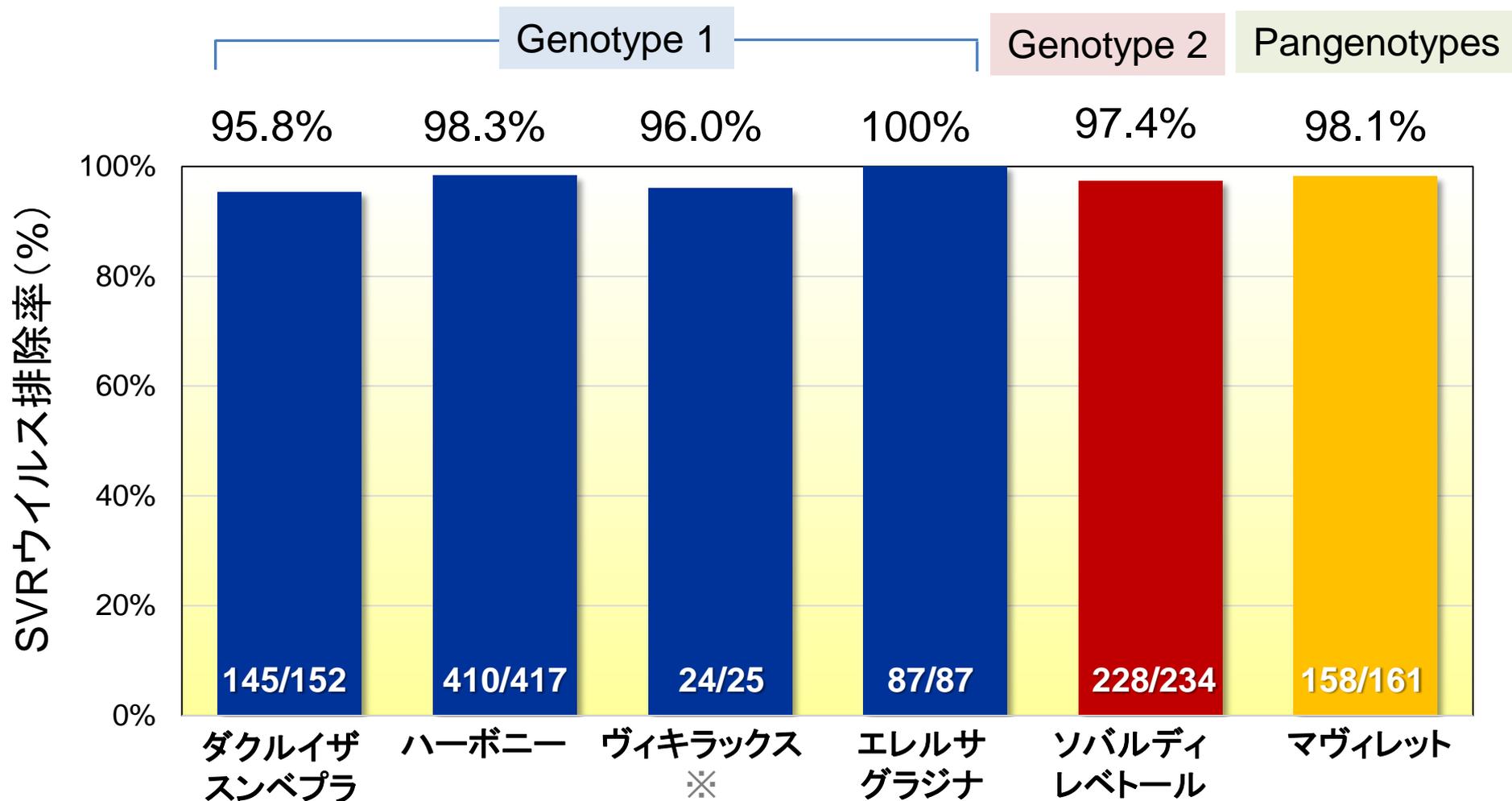
# DAAs一覽



NS3/4A プロテアーゼ阻害薬	NS5A 阻害薬	NS5B ポリメラーゼ阻害薬	
		核酸型	非核酸型
Asunaprevir	Daclatasvir	VX-135	Beclabuvir
Telaprevir	Ledipasvir	Sofosbuvir	Deleobuvir
Boceprevir	Velpatasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir
Paritaprevir	Ombitasvir	Mericitabine	Tegobuvir
Grazoprevir	Elbasvir	IDX20963	Setrobuvir
Glecaprevir	Pibrentasvir	ACH-3422	
Simeprevir	Pibrentasvir	BMS-986094	
Faldaprevir	Odalasvir	MK-3682	
Vaniprevir			

# 当院におけるDAA市販後の成績

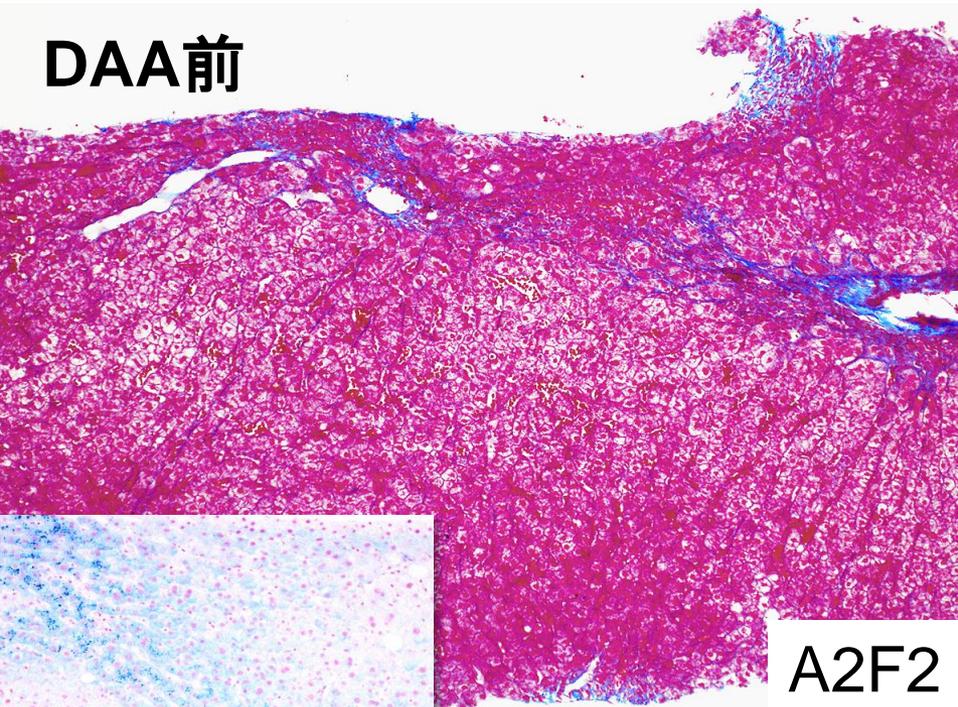
(N = 1,076)



# DAA治療前後の肝生検の経過を観察し得た症例

74歳, 女性, G1b型, PegIFN/RBV/FDV後再燃後, SOF/LDV投与例

DAA前



A2F2  
(Azan-Mallory)



ベルリンブルー

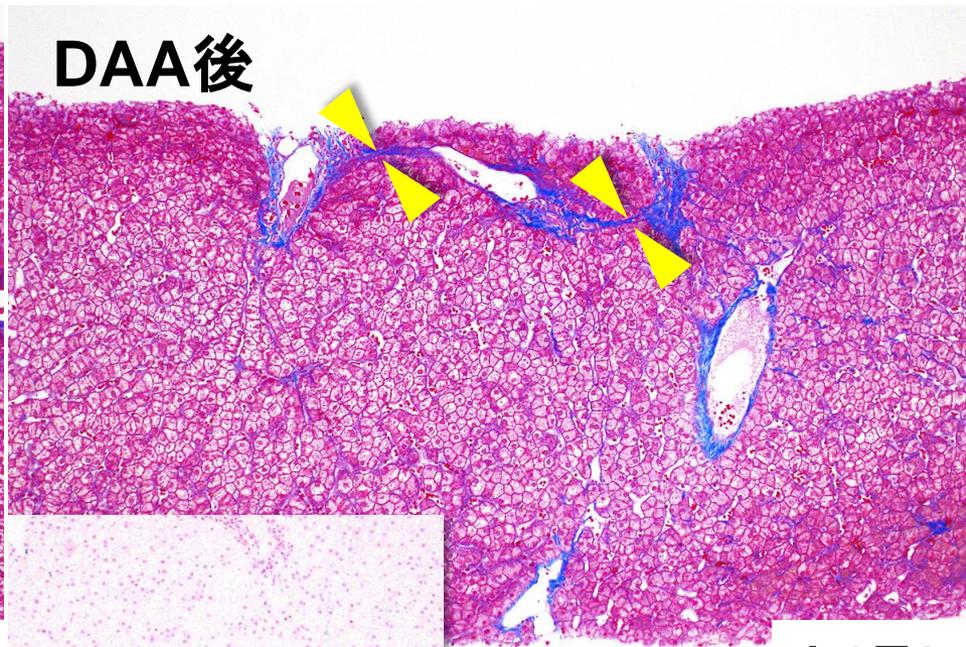
AST 35 U/l, ALT 31 U/l,  $\gamma$ GTP 24 U/l

血小板数  $16.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$

AFP 20.2 ng/ml

BMI 23.1

DAA後



A1F2  
(Azan-Mallory)



ベルリンブルー

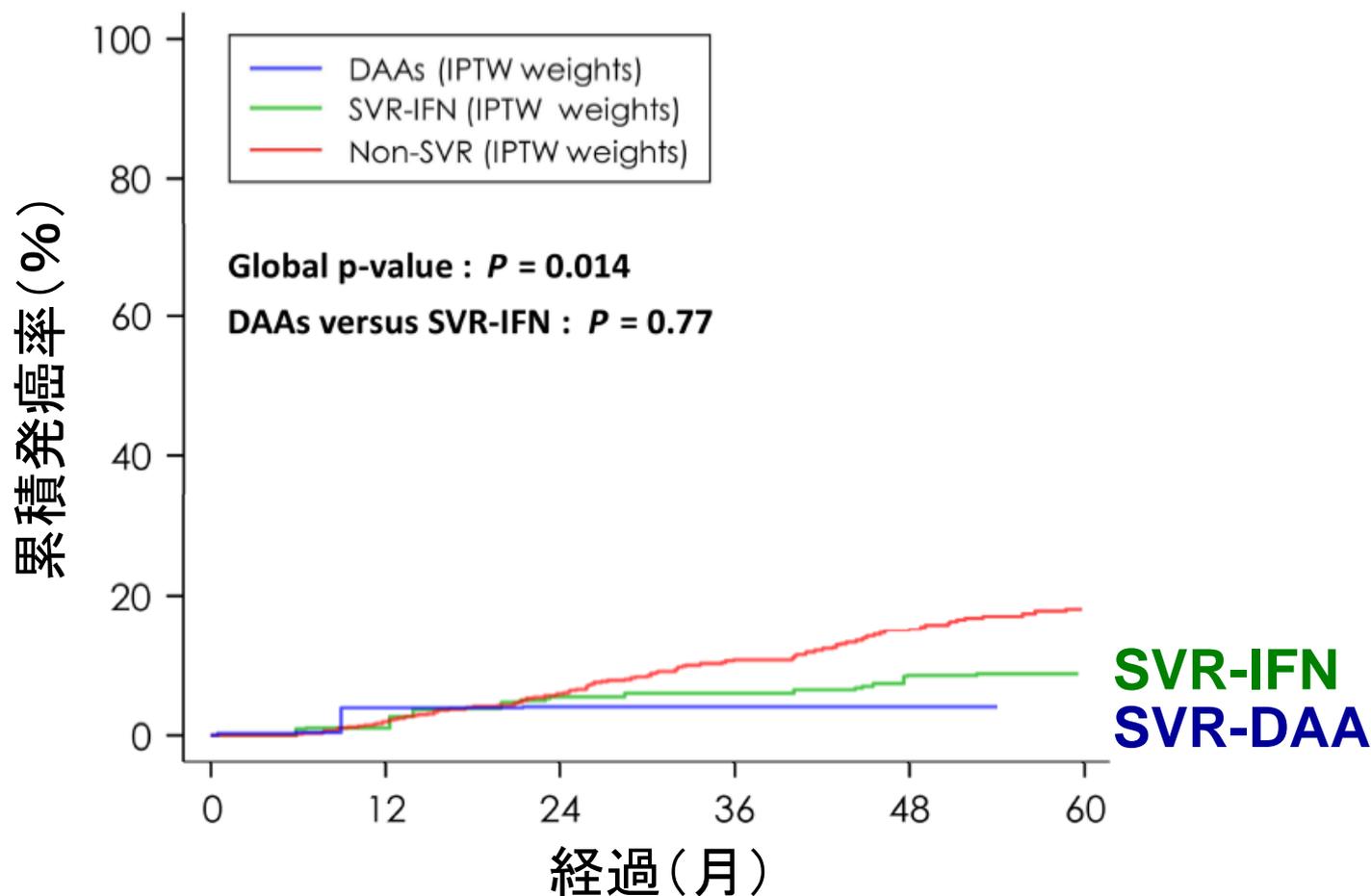
AST 33 U/l, ALT 26 U/l,  $\gamma$ GTP 12 U/l

血小板数  $21.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$

AFP 7.8 ng/ml

BMI 22.1

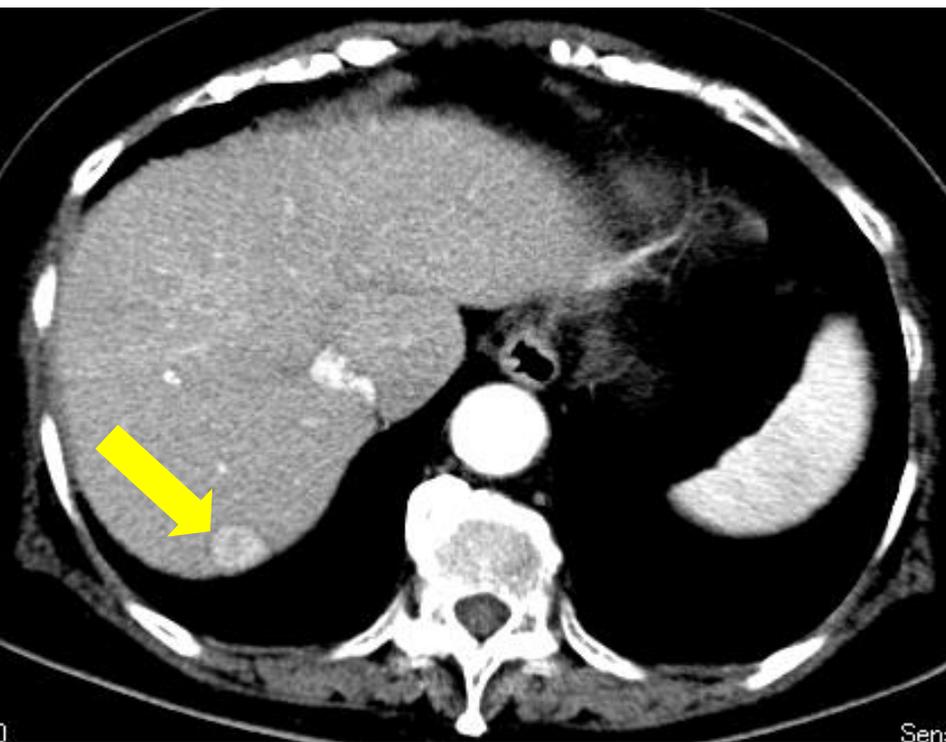
# DAAによるウイルス排除(SVR)後の肝発がん率の低下



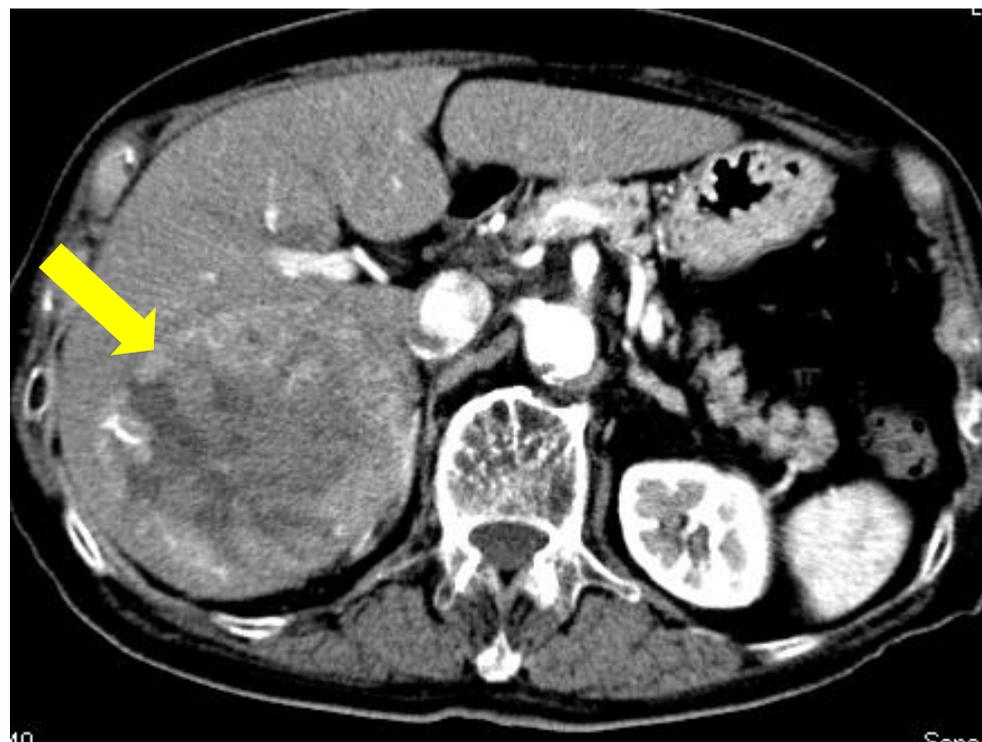
Groups	Number at risk (events)					
DAAs (IPTW weights)	956	698	384	92	53	43
SVR-IFN (IPTW weights)	1076	1043	965	849	771	532
Non-SVR (IPTW weights)	1029	892	760	613	478	357

# ウイルス排除(SVR)後に見つかった肝がん症例

症例1: 通院継続例



症例2: 通院中断例



# C型肝炎まとめ

- ✓ C型肝炎ウイルスは飲み薬で、ほとんど副作用なく「消せる」ようになりました。高齢者でも十分に治療は可能です。
- ✓ ウイルスが「消えた」あとも肝発がんは**ゼロ**にはなりません。定期通院を続け、早期発見に努めましょう。



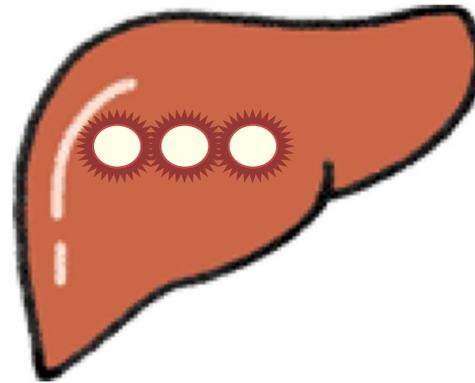
# 今日の話題

1. C型肝炎消えてるの？

2. B型肝炎消せないの？



# B型肝炎の代表的な治療法



免疫力増強

ウイルス増殖抑制

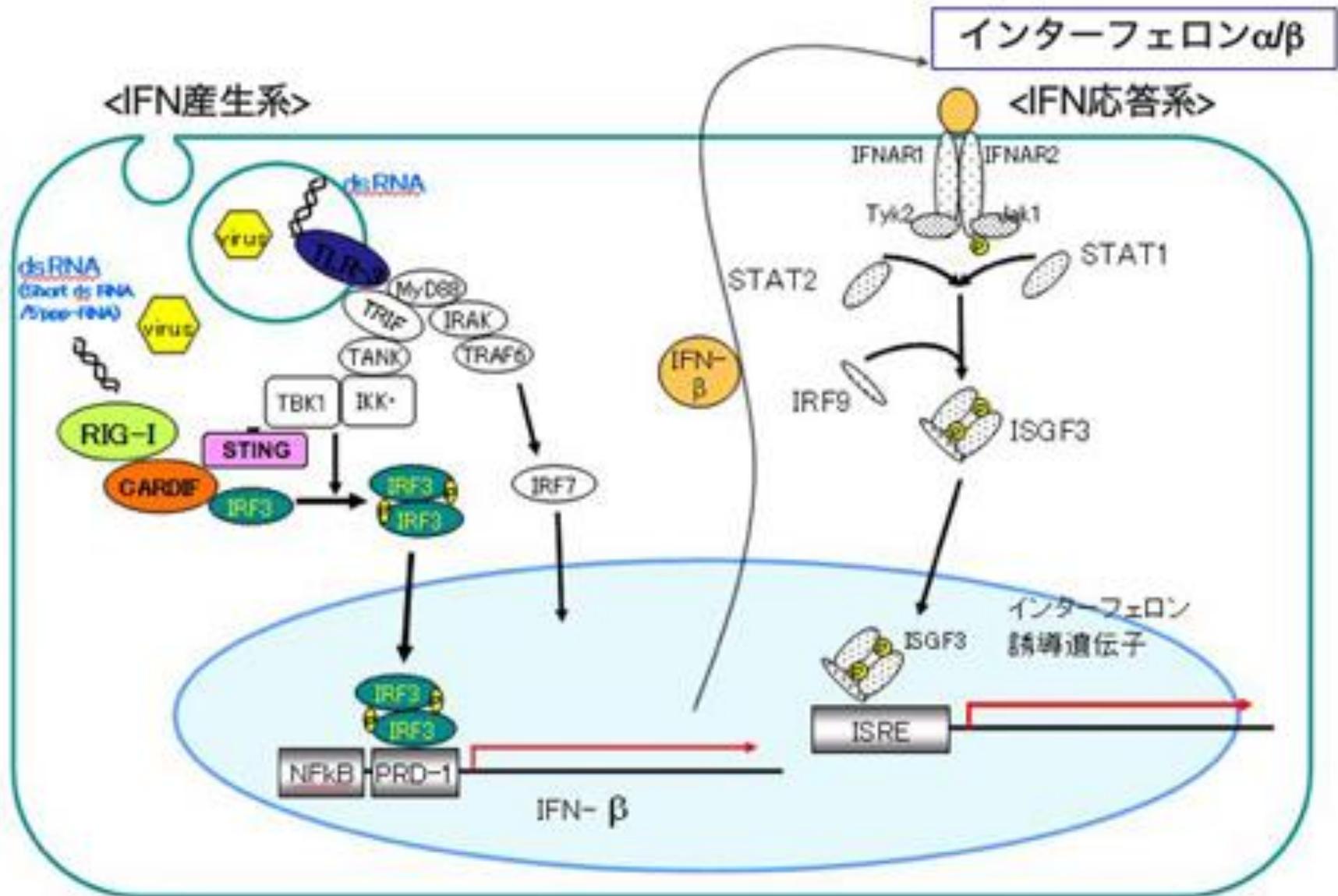
免疫調整薬

核酸アナログ

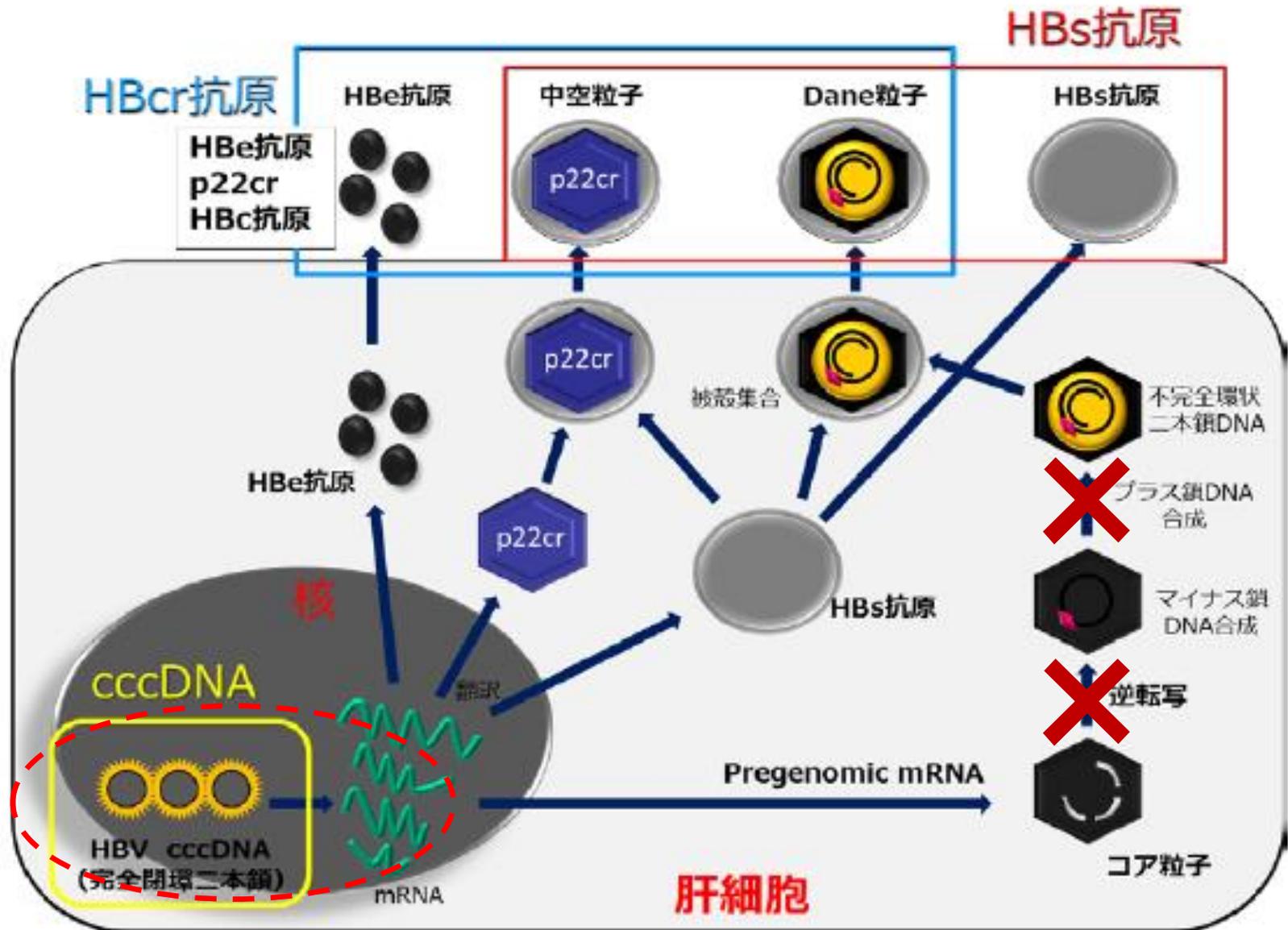
- ・インターフェロン  
(IFN)
- ・ペグインターフェロン  
(ペガシス®)

- ・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®, ベムリディ®)

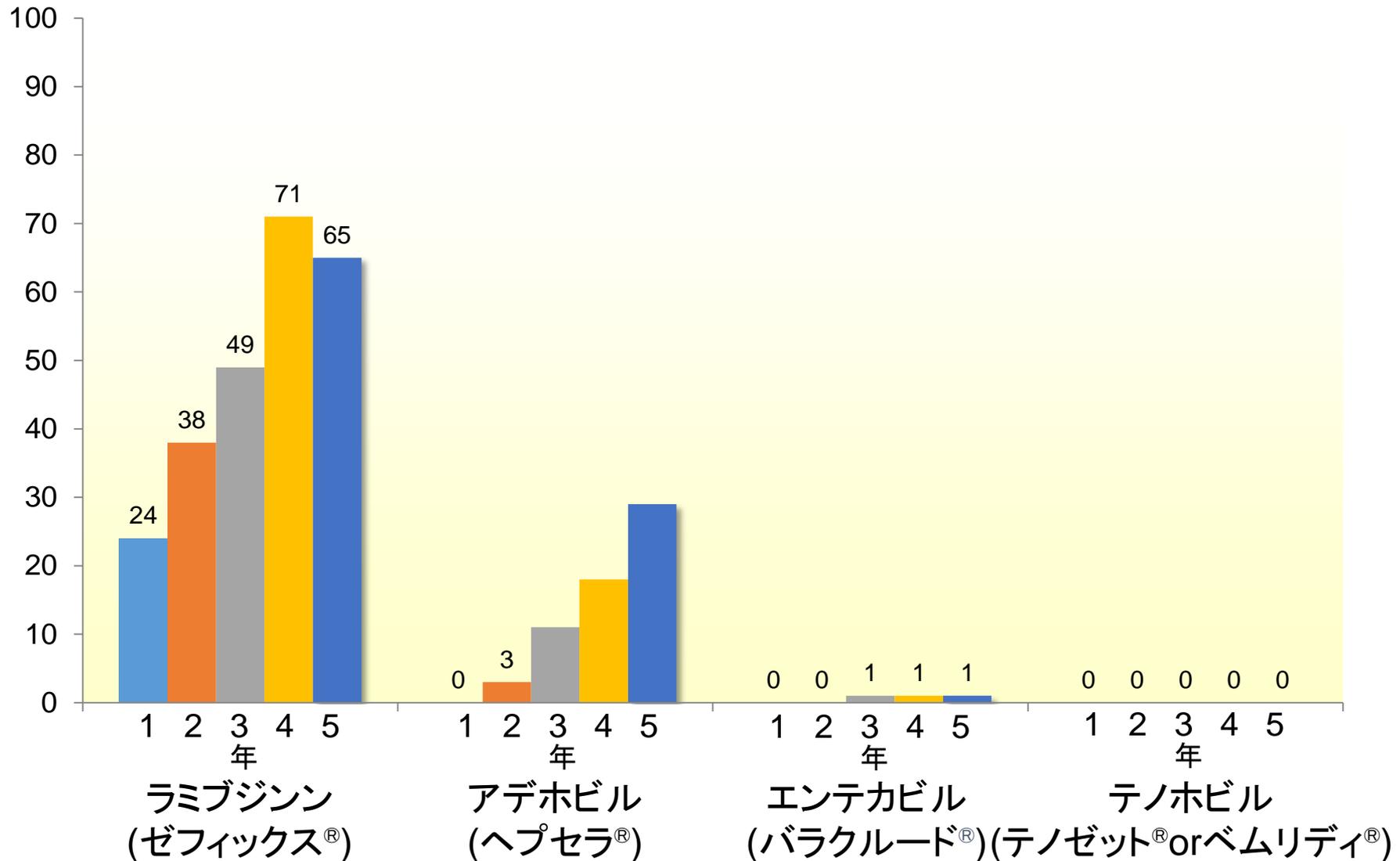
# インターフェロンの作用



# 核酸アナログの作用



# 核酸アナログの耐性出現率



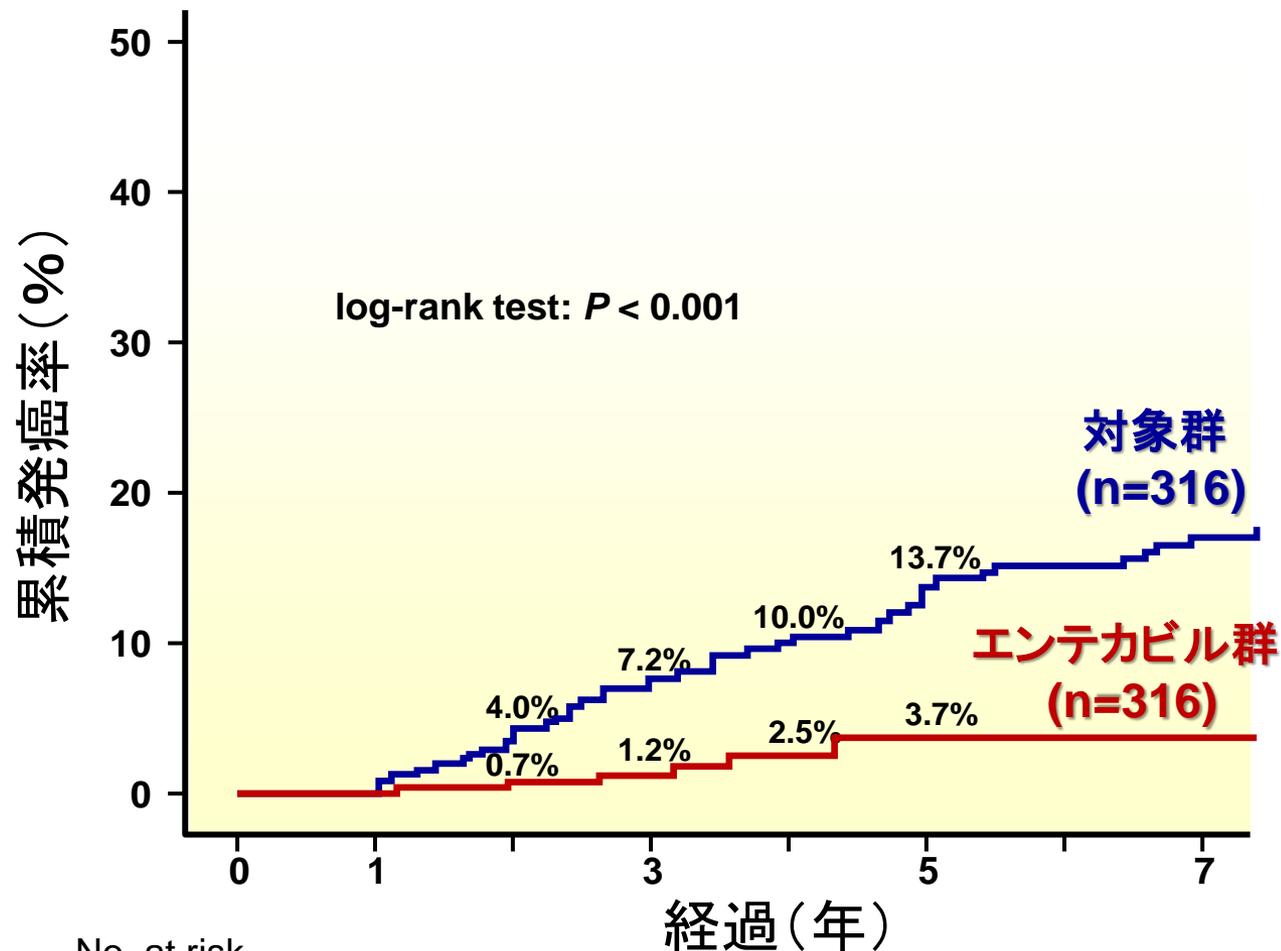
VIREAD® (tenofovir disoproxil fumarate) US Prescribing Information. Gilead Sciences Inc. Foster City, CA. Revised February 2016

BARACLUDGE® (entecavir) US Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ. Revised August 2015

Adapted from Ghany MC and Doo EC *Hepatology* 2009; 49: S174-S184

Tenney, et al. *Hepatology* 2009; 49: 1503-1514

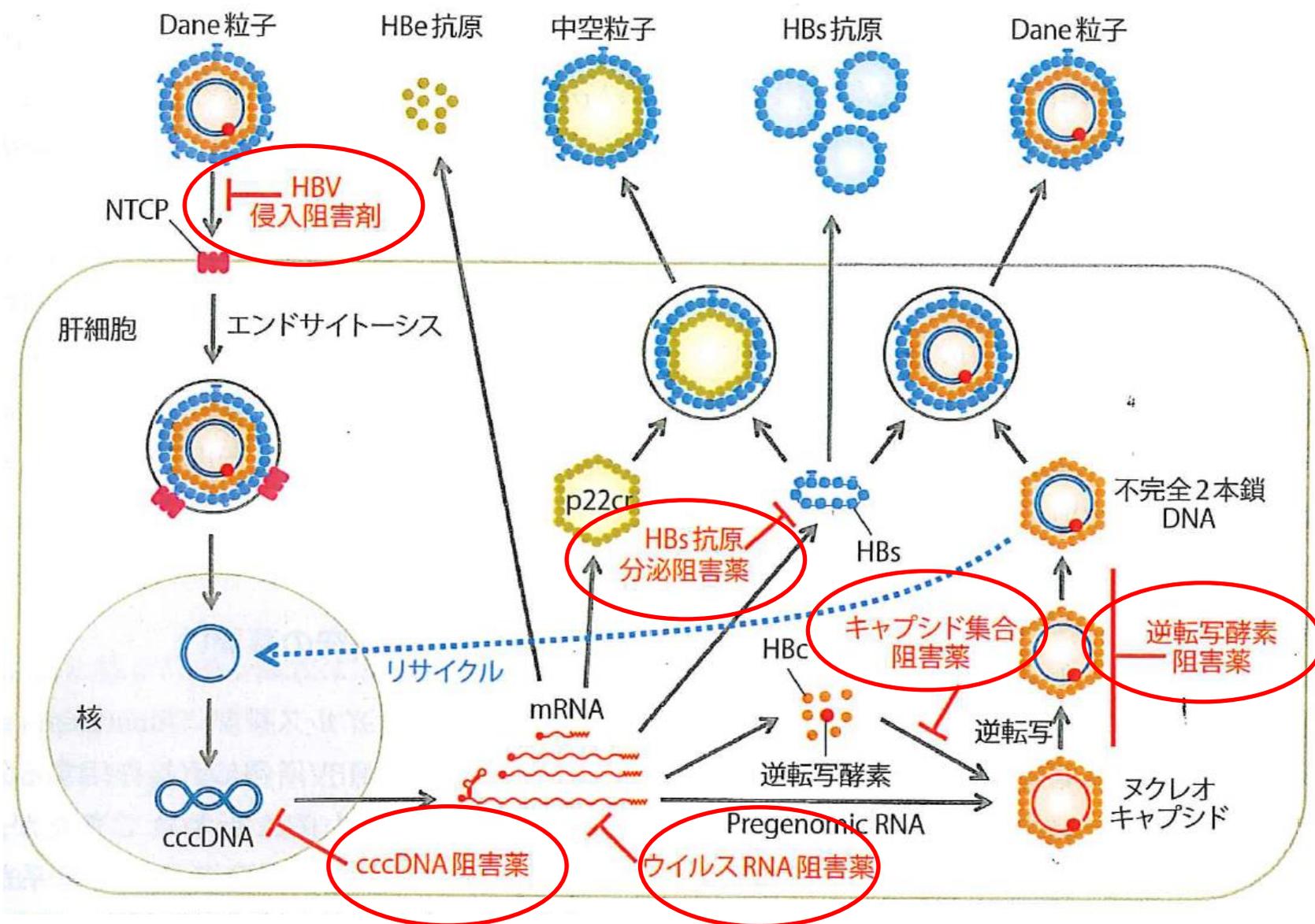
# エンテカビルによる肝発癌抑制効果



No. at risk

ETV	316	316	264	185	101	44	2	2
Control	316	316	277	246	223	200	187	170

# B型肝炎ウイルス生活環における新規治療薬ターゲット



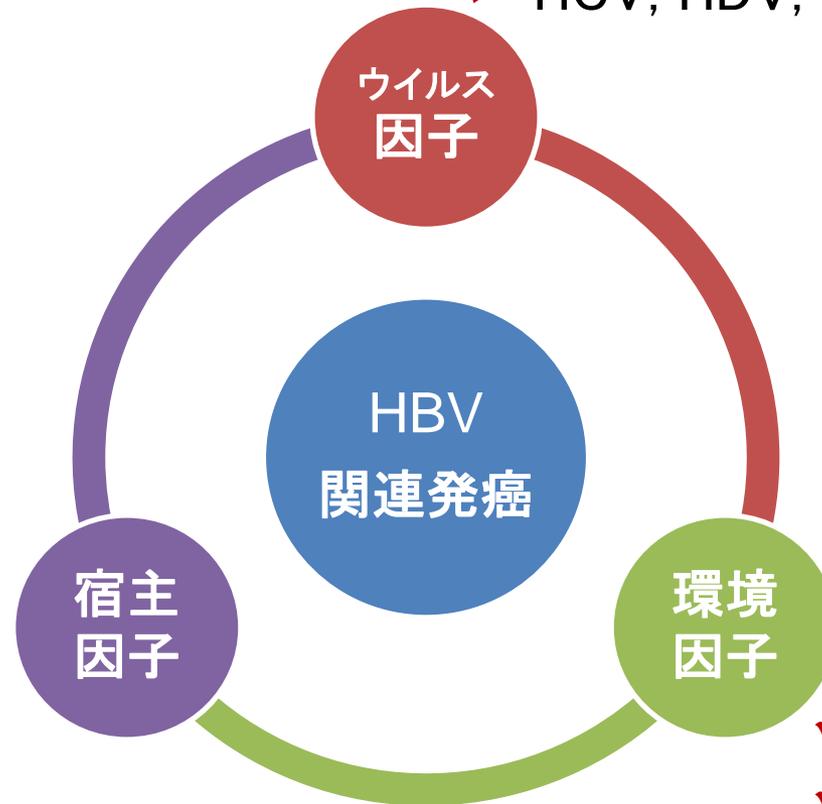
# 海外におけるB型肝炎治療薬開発状況

Target	Mode of action	Compound	Clinical trial
NTCP	Entry inhibitor	Myrcludex-B	Phase IIa
HBV Polymerase	Polymerase inhibitor	Tenofovir alafenamide (GS-7340)	Phase III
		Besifovir (LB80380)	Phase III
cccDNA	Site-specific cleavage of DNA	ZFNs, TALENs, CRISPR/Cas	Pre-clinical
	Inhibition of relax-circular DNA to cccDNA conversion	CCC-0975 CCC-0346	Pre-clinical
	Inhibition of nucleocapsid assembly	AT-61, AT130 Bay 41-4109	Pre-clinical
HBV RNA	Capsid inhibitor	NVR-1221	Phase Ia
	Knock down HBV RNA, viral proteins and HBV DNA	ARC-520	Phase IIa
HBsAg	Blocks HBsAg secretion	REP 9 AC	Phase II
Innate immunity	Induce APOBEC3A and APOBEC3B	Lymphotoxin- $\beta$ receptor agonist	Pre-clinical
	Exogenous interferon stimulation	Toll-like receptor (TLR) agonist (GS-9620)	Phase II
Adaptive immunity	Therapeutic vaccine	GS-4774	Phase II
		DV601	Phase Ib
		TG1050	Phase I
	Immune checkpoint inhibitor to activate CD8 <sup>+</sup> T cells	Programmed death-1 (PD-1) inhibitor	Pre-clinical

APOBEC, apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide 3A and 3B; cccDNA, covalently closed circular DNA; CRISPR/Cas, clustered regulatory interspaced short palindromic repeats (CRISPR) and CRISPR associated (Cas) systems; DAA, direct acting anti-virals; HBV, hepatitis B virus; HTA, host targeting agents; NTCP, sodium taurocholate co-transporting polypeptide; TALENs, transcription activator-like effector nucleases; ZFNs, zinc-finger nucleases.

# B型肝炎関連発癌および線維化進展に関連する因子

- ✓ HBe抗原陽性
- ✓ HBV DNA高値
- ✓ Genotype C型
- ✓ コアプロモーター変異
- ✓ HCV, HDV, HIV重感染



- ✓ 高齢
- ✓ 男性
- ✓ 肝線維化
- ✓ 肝がん家族歴

- ✓ アルコール多飲
- ✓ 喫煙

# 肝炎ウイルス感染者の日常生活の注意

## ■慢性肝炎の患者さん

### 【食事】

- ・適正なカロリー、蛋白質の摂取（肥満による脂肪肝の合併を避ける）
- ・アルコールは厳禁です

### 【運動】

- ・適度な運動が勧められます  
(筋力の低下＝サルコペニア)



## ■肝硬変の患者さん

- ・塩分制限、蛋白制限、安静が必要な場合があります  
主治医にご確認ください

※いずれにしても定期的な検査が重要です



# B型肝炎まとめ

- ✓ B型肝炎ウイルスは、現在の治療では「消え」ません。定期通院は生涯つづける必要があります。
- ✓ 肝発がんのリスクが高い場合は治療対象となりますが、飲み薬(核酸アナログ)を長期に続けることで、発がん予防は可能です。
- ✓ B型肝炎ウイルスが「消える」薬の開発が進んでいます

