

B型肝炎に対するこれまでの治療法の変遷と現状、 今後の展望について

虎の門病院肝臓センター
熊田博光



虎の門病院本院
東京



虎の門病院分院
川崎

B型慢性肝炎の治療の目標

発癌抑制

・HBs抗原の陰性化

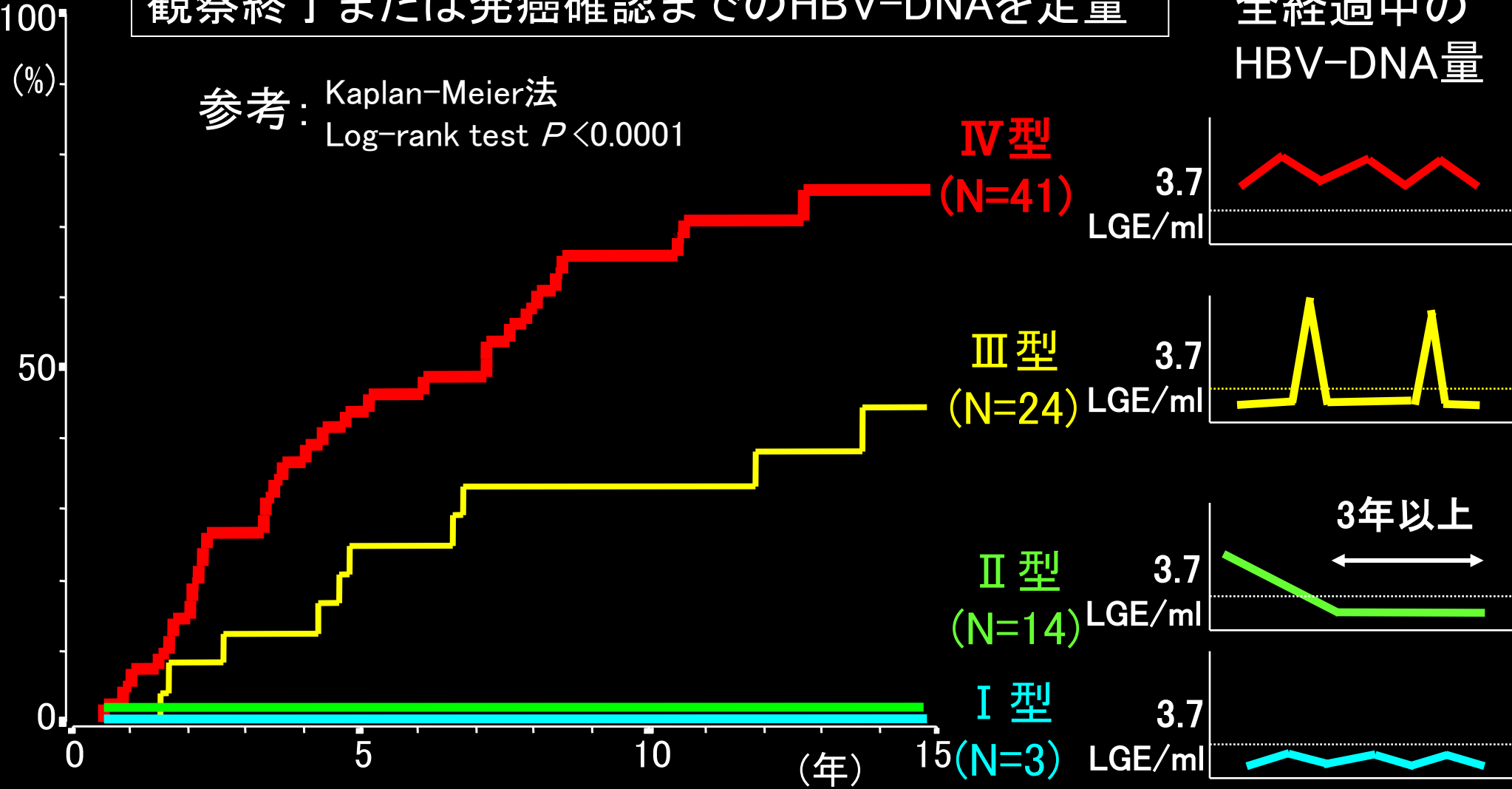
無治療B型肝炎硬変82例のHBV-DNAの動向と相対的な肝癌発癌率

肝癌
発癌率

1990年以前に診断され、IFN未使用のB型肝炎硬変。
観察終了または発癌確認までのHBV-DNAを定量

参考: Kaplan-Meier法
Log-rank test $P < 0.0001$

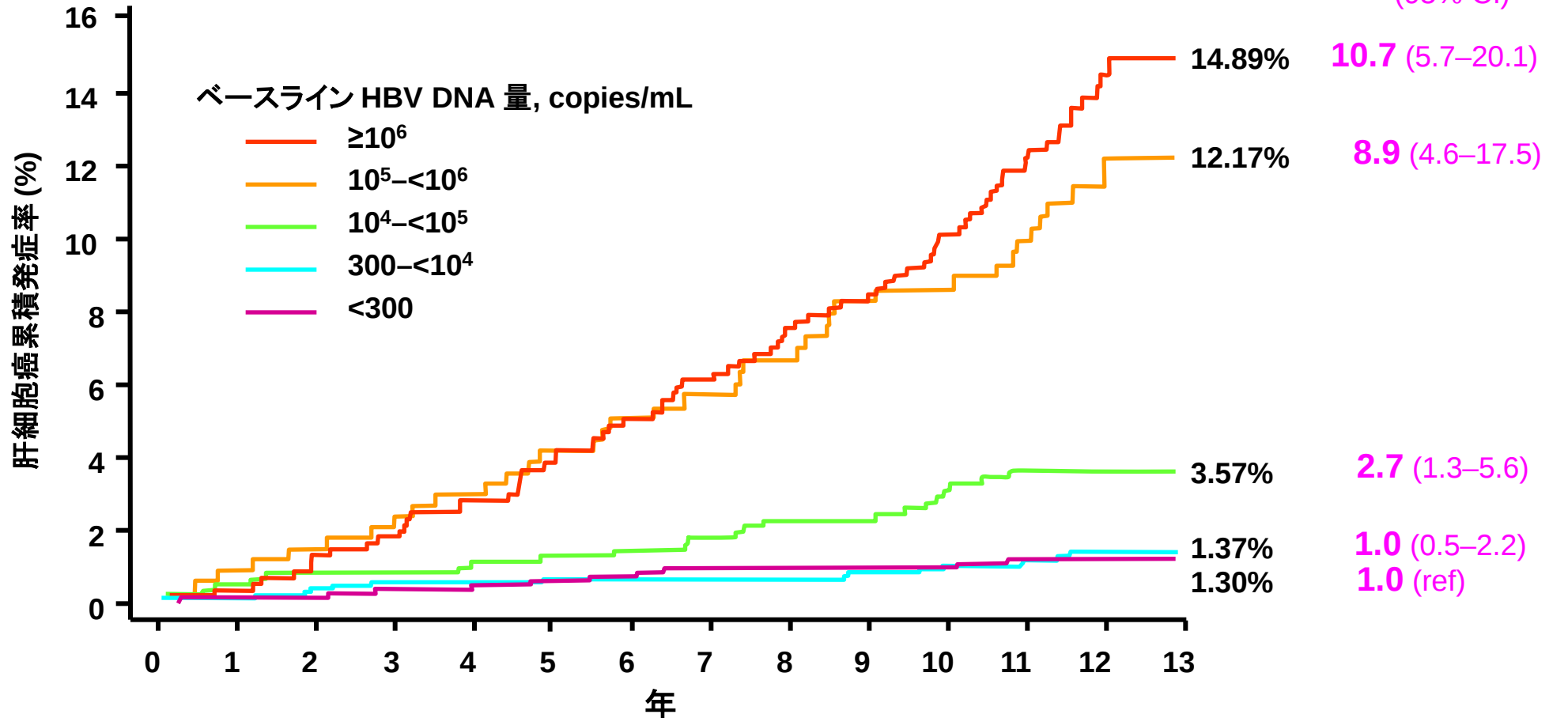
全経過中の
HBV-DNA量



R.E.V.E.A.L. study

登録時点のHBV DNA量で層別した肝細胞癌発症率

肝細胞癌累積発症率 (n=3,653)

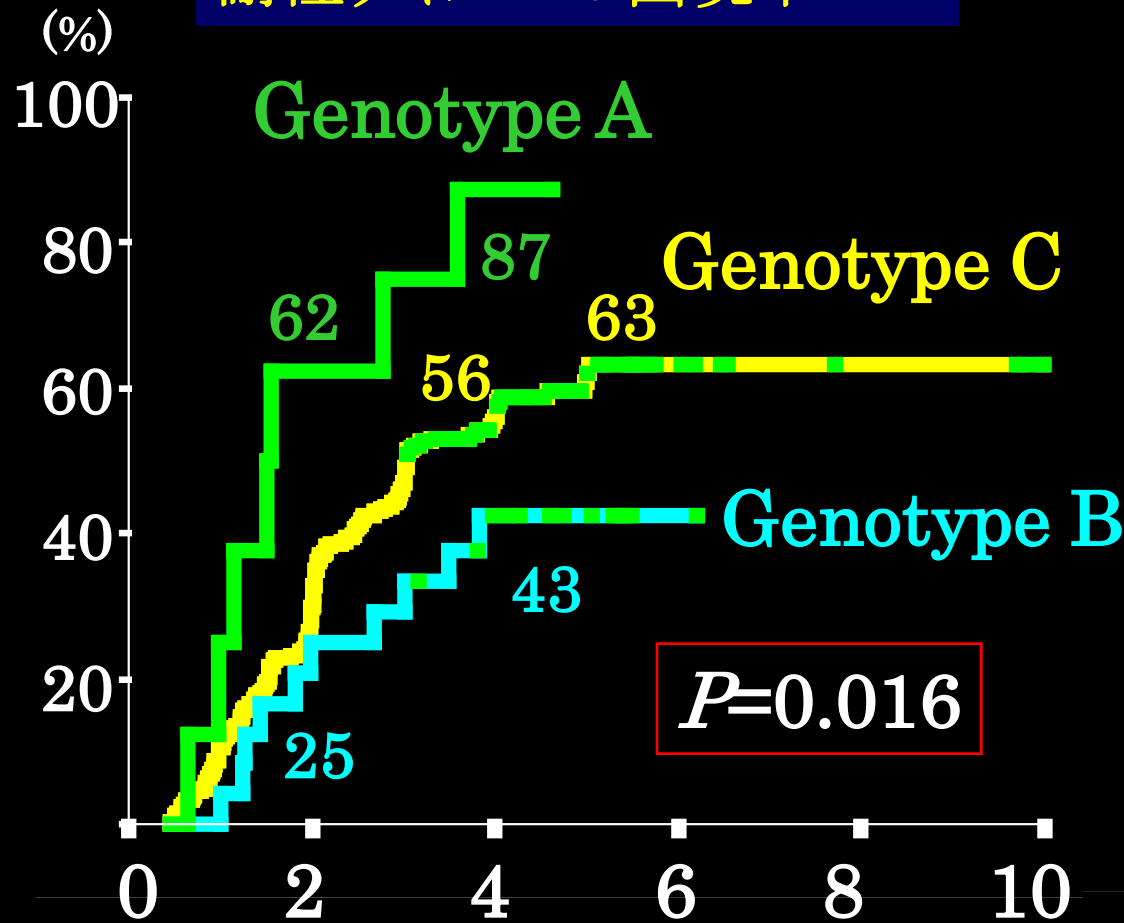


B型慢性肝炎の治療の目標 (発癌抑制)

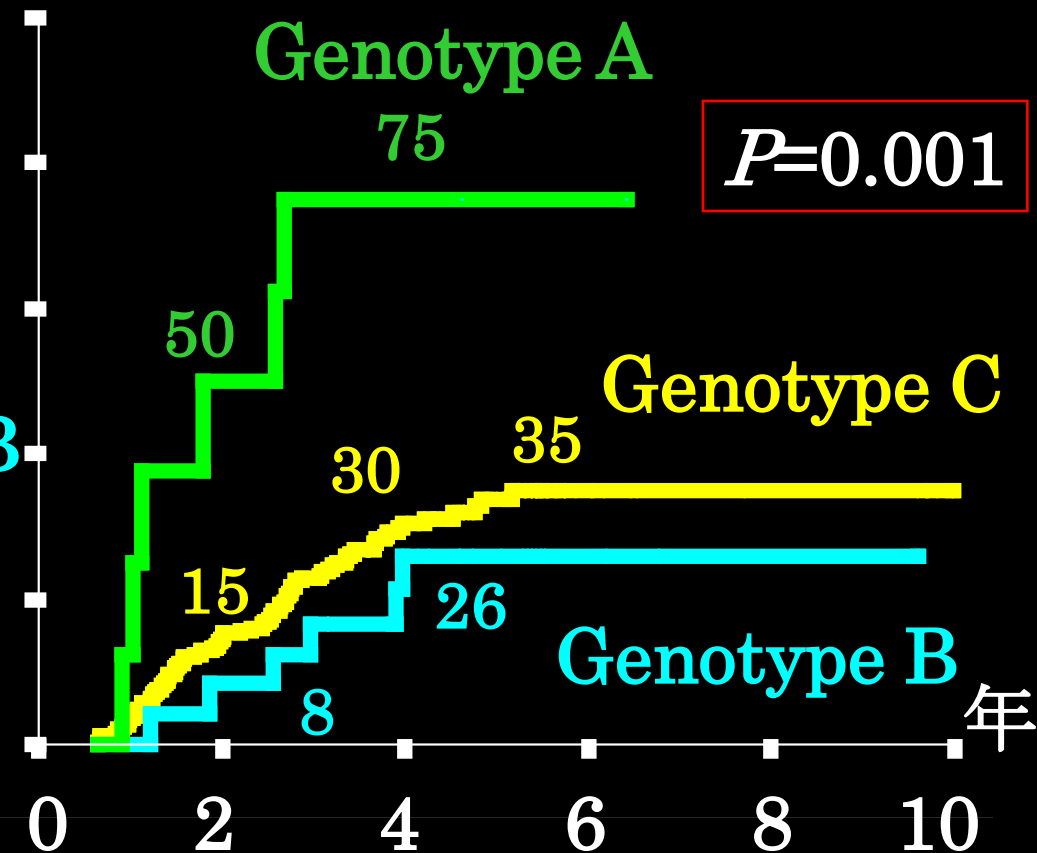
1. HBe抗原の陰性化の持続
2. ALT値の正常化の持続
3. HBV DNA量 4 Log 以下、できれば陰性化の持続

Genotype別のLamivudine長期投与例の耐性ウイルスの出現率とBreakthrough hepatitisの出現率 (N=502)

耐性ウイルスの出現率



Breakthrough hepatitisの出現率

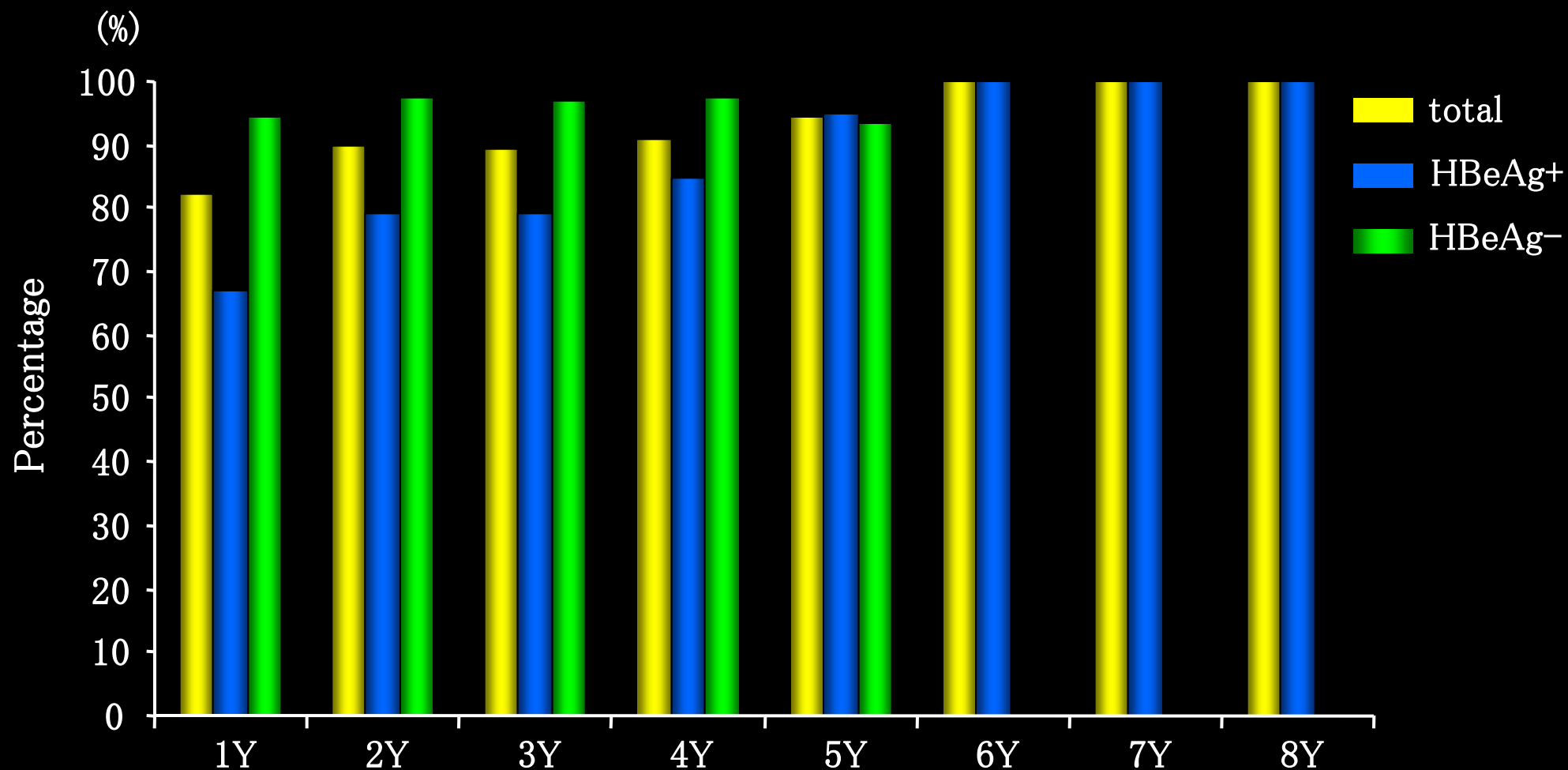


初回 Entecavir 治療例(1年以上投与例608例)の背景

Demography

n	608
Sex, males/females	418/190
Age, years	49 (17–82)
Family history of HBV	393 (64.6%)
Cirrhosis	124 (20.4%)
Median duration of treatment, years (range)	3.5 (1.0–8.8)
Laboratory data	
Aspartate aminotransferase, IU/l	49 (12–3003)
Alanine aminotransferase, IU/l	63 (7–3389)
Bilirubin, mg/dl	0.7 (0.2–14.5)
Gamma glutamyltranspeptidase, IU/l	39.5 (9–679)
Albumin, g/dl	3.8 (1.9–5.1)
Alpha fetoprotein, ng/ml	5 (1–1469)
Viral load, Log copies/ml	6.5 (<2.1–>9.0)
HBeAg-positive	336 (55.3%)
HBV genotypes, A/B/C/D/G/H/unknown	17/83/435/1/1/2/69

初回Entecavir投与例の長期的なHBV-DNA 陰性化率



Lamivudine耐性ウイルスによるBreakthrough hepatitisが 出現例へのLamivudineとAdefovirの併用治療の成績

症例数

367例

年齢*

49歳(26-78)

性別

男性 292, 女性 75

投与期間*

4.2年(0.5-7.9)

肝組織像

CH 260, LC 107

HBV genotype

A 15, B 21, C 313, D 1, F 1

HBeAg

(+) 193, (—) 174

HBV DNA (baseline)*

7.0 (<2.6- 7.6<) (Log copies/mL)

ALT (baseline)*

90 (12-1563) (IU/L)

Platelet (baseline)*

15.8 (2.8-38.8) ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)

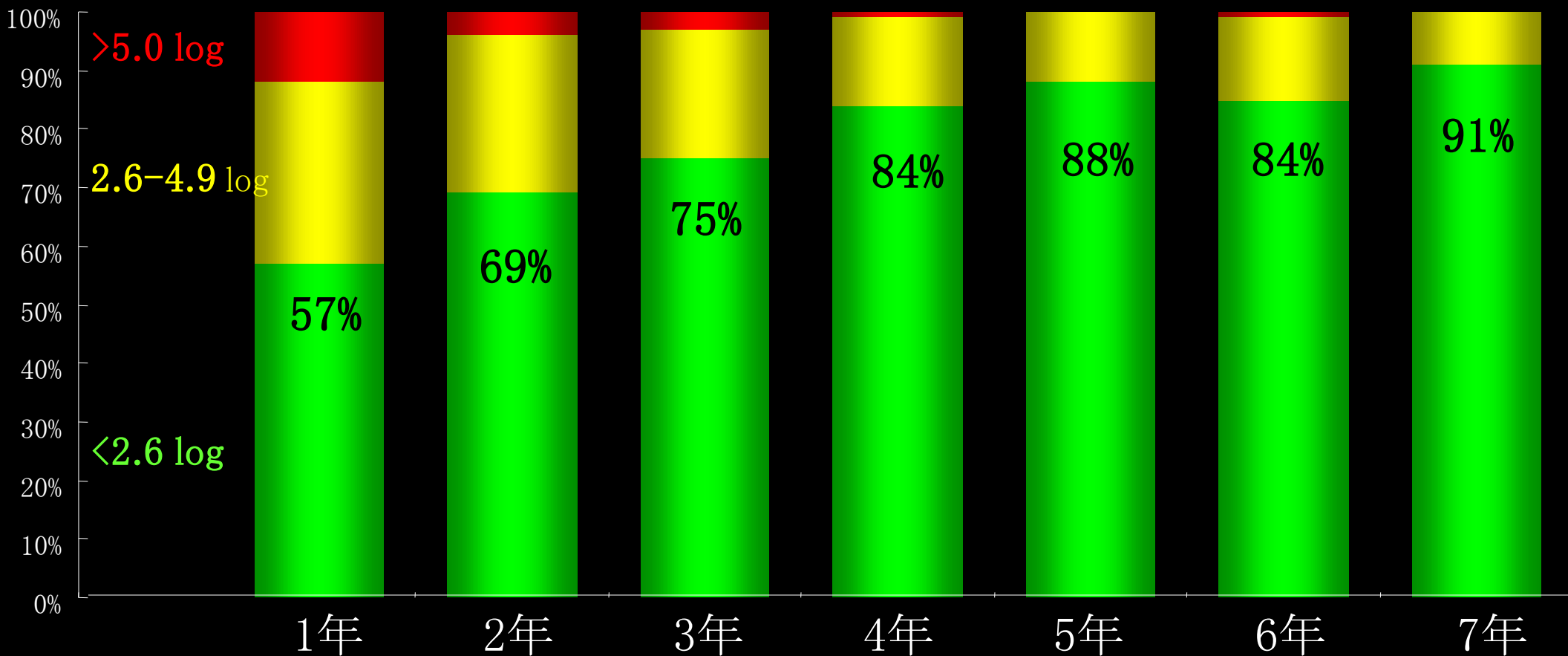
sCrn (baseline)*

0.8 (0.4-11.4) (mg/dL)

eGFR (baseline)*

84.2 (4.1-179) (mL/min/1.73m²)

LAM耐性例に対するLAM+ADV併用療法における 投与期間別でのHBV DNA量の分布



投与期間(中央値): 4.2年

Hosaka, Kumada; J. Gastroenterology. 2007. より改変

B型慢性肝炎・肝硬変への核酸アナログ製剤の 薬剤耐性出現頻度のまとめ



核酸アナログ製剤の多剤耐性症例は39例/2028例 (1.9%) で、
治療抵抗例は25例 (1.5%) あった

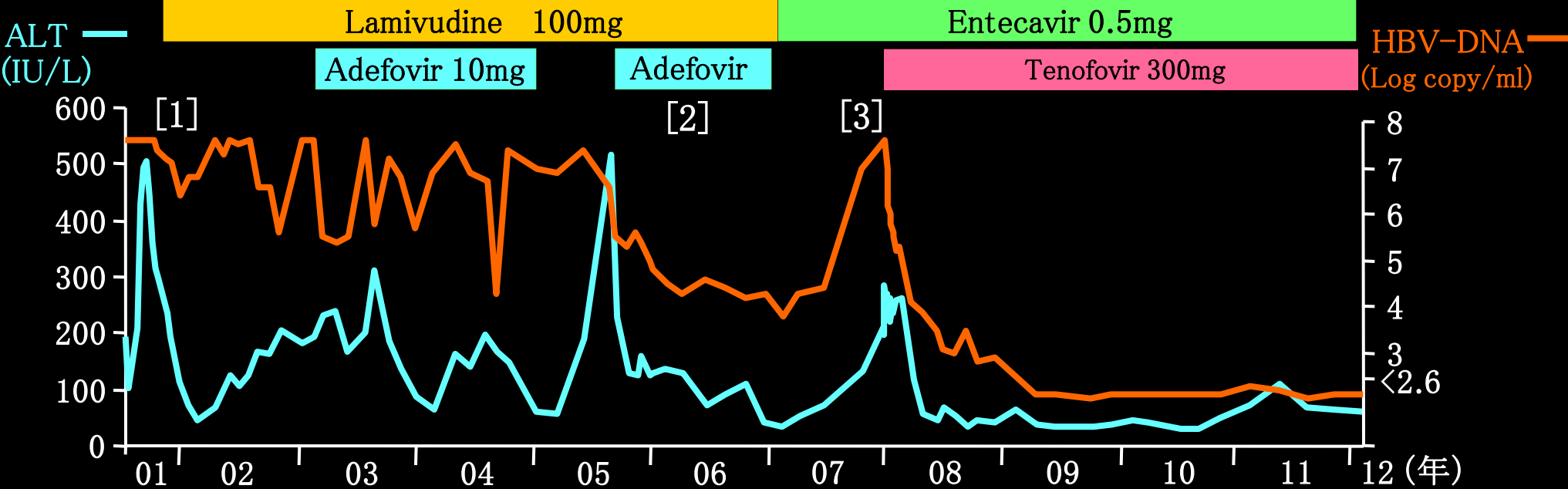
多剤耐性株出現例(治療抵抗例)への Tenofovir 併用投与の効果

Tenofovir開始時の背景因子

性別	男性 8例 女性3例
年齢	48歳 (35 - 65)
AST	40 (16 - 102)
ALT	35 (19 - 214)
HBV-DNA	4.9 (3.3 - 8.0)
eAg(+) / (-)	10/1
Genotype	A:1 / C:9 / F:1
投与期間	10M (3M - 53M)

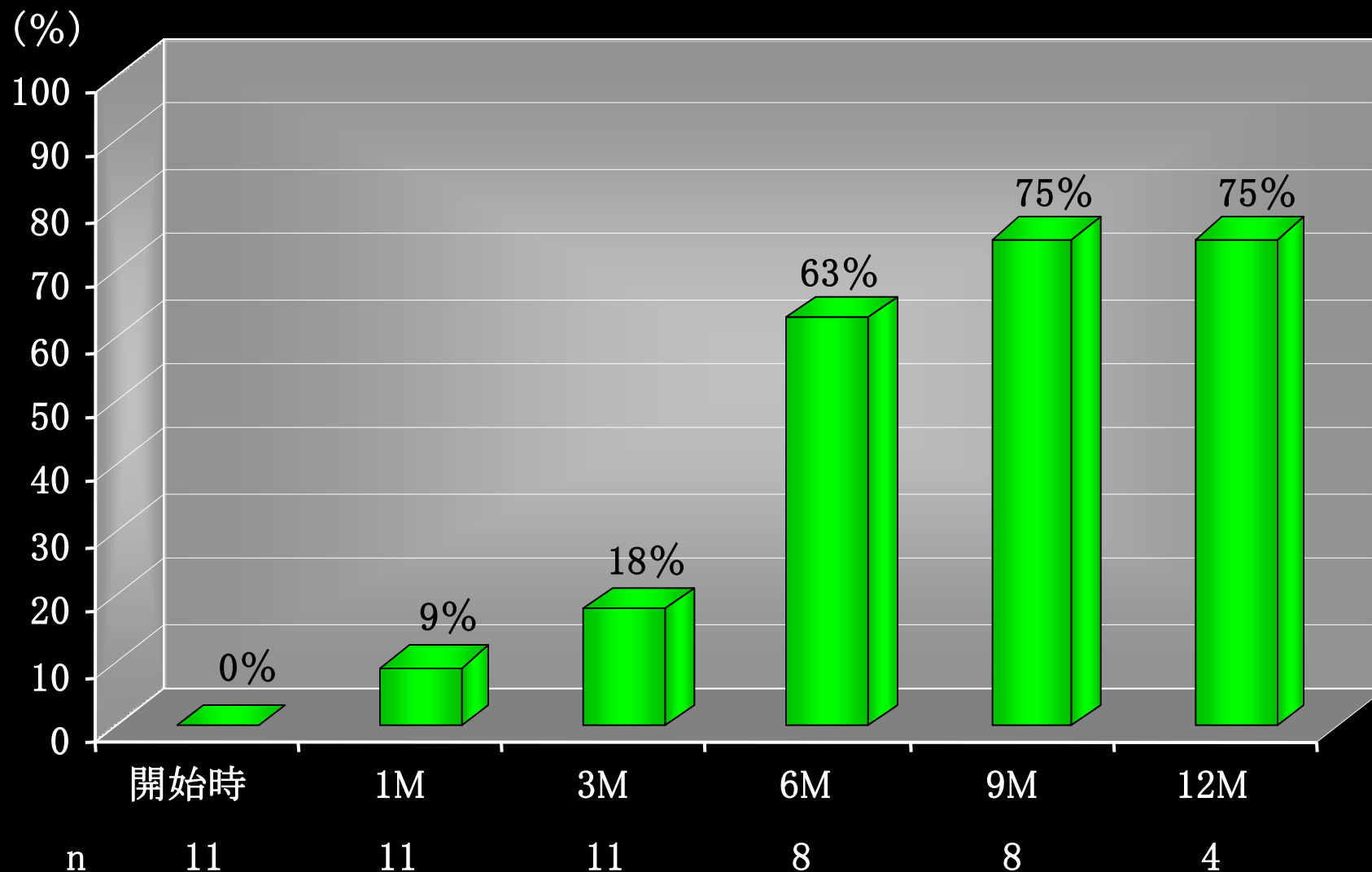
B型慢性肝炎に対しLamivudine＋Adefovir併用投与後
Entecavirを投与したが薬剤耐性が出現し、Tenofovir併用を開始した症例

症例： M 43y Genotype C



Amino acid		rt180	202 204
AB179747	MGVGLSPFL	<u>L</u> AQFTSAICSVVRR	AF <u>S</u> <u>M</u> DDLVLG
[1]Jan.2002	-----	-----	-----
[2]Apr.2006	-----	M-----	-----V-----
	-----	-----	-----I-----
[3]Oct. 2007	-----	M-----	-----G-V-----

Tenofovir併用投与後のHBV-DNA陰性化率



Ro25-8310 (ペグインターフェロン α -2a) のB型慢性肝炎患者を 対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (日本)

試験デザイン

N=200+60

HBe-抗原 陽性 各群40例	二重盲検	Ro25-8310 180 μ g	24 Week follow-up
		Ro25-8310 90 μ g	24 Week follow-up
	二重盲検	Ro25-8310 180 μ g	24 Week follow-up
		Ro25-8310 90 μ g	24 Week follow-up
		スミフェロン® 6MIU3/W	24 Week follow-up

□ 主要評価項目

HBe抗原陽性: 複合評価(SC, HBV-DNA < 5.0 Logコピー/mL, ALT正常化)

HBe抗原陰性: HBV DNA < 4.3 Logコピー/mL, ALT正常化

e抗原陽性例に対する治療効果-Primary end point-

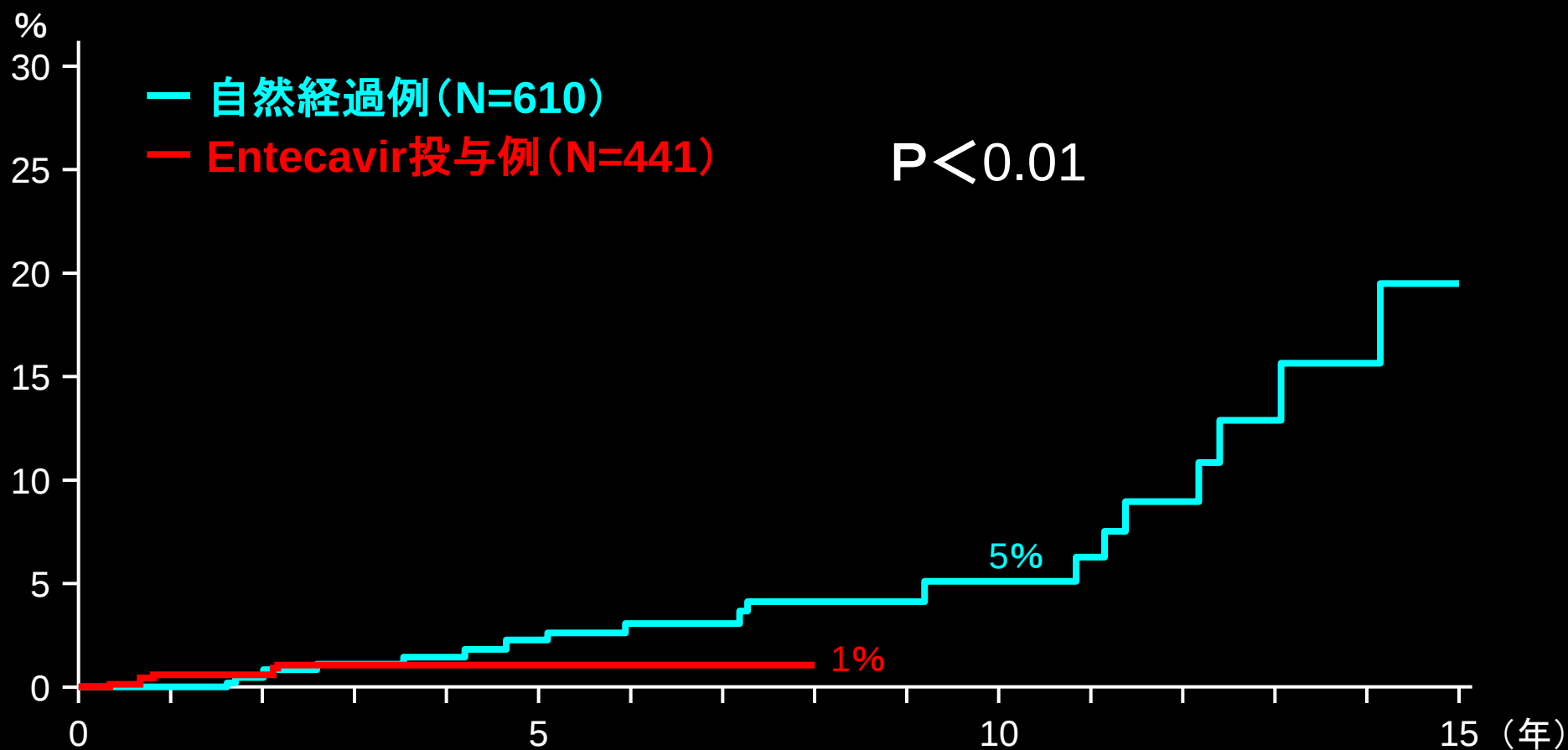
Evaluations	ペガシス48w		ペガシス24w		HLBI24週** 600万単位 3／週
	180mcg	90mcg	180mcg	90mcg	
Combined Response*(%)	19.5% (8/41)	17.1% (7/41)	9.8% (4/41)	4.9% (2/41)	7.0% (3/43)
95% CI(%)	8.8-34.9	7.2-32.1	2.7-23.1	0.6-16.5	1.5-19.1

*Combined Response:

e-seroconversion, suppression of HBV-DNA(<5.0 log copies/mL) and ALT normalization(≤ 40 U/L) at 24 weeks follow up

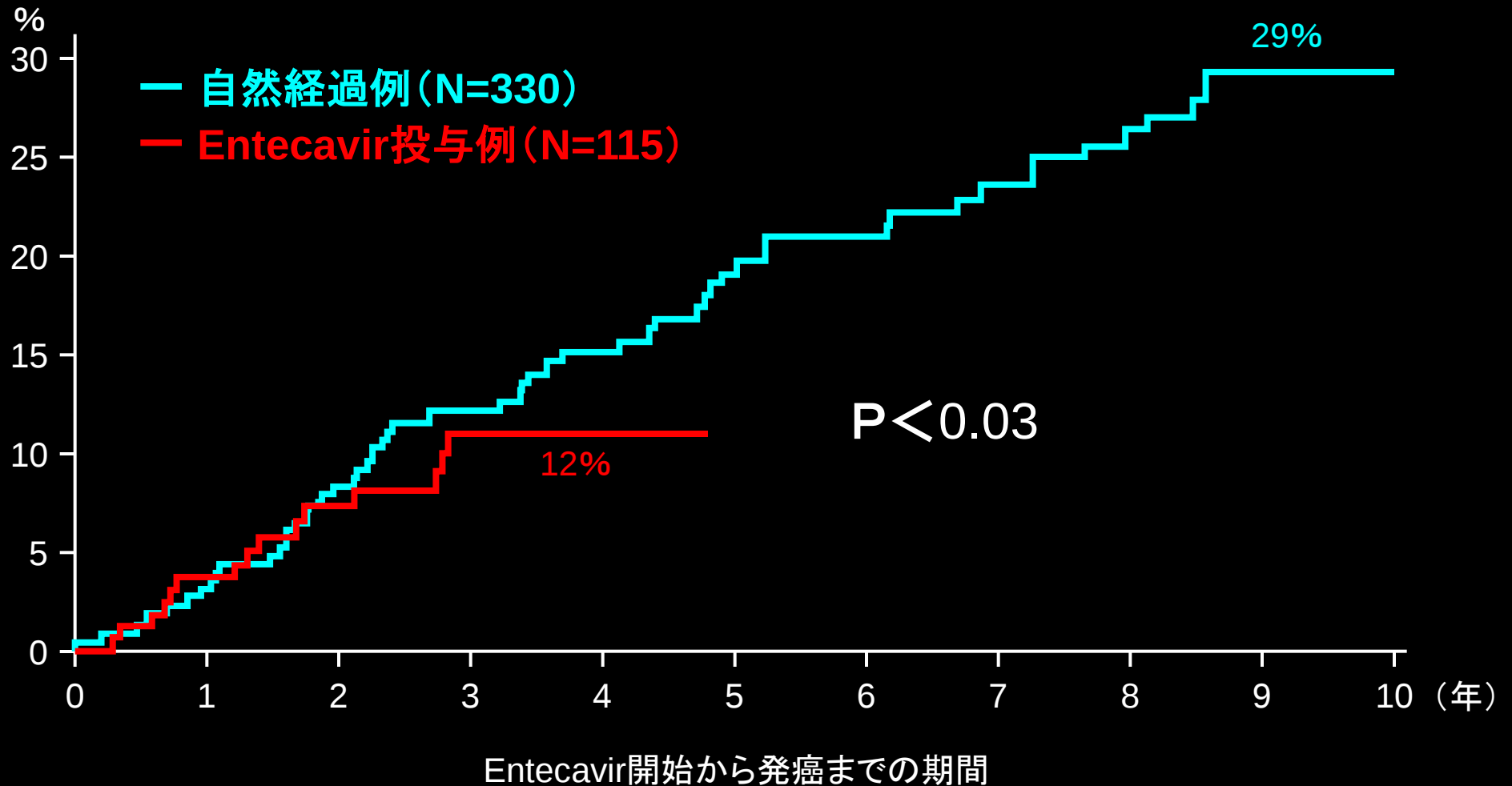
**HLBI:Natural IFN (sumiferon)

B型慢性肝炎の自然経過例と初回Entecavir投与例の肝細胞癌発生率の比較



初回Entecavir投与例の長期的な予後は明らかに発癌を抑制する。

B型肝炎硬変の自然経過例と初回Entecavir投与例 の肝細胞癌発生率の比較



肝硬変でも初回Entecavir投与例は3年以降には発癌を抑制する。

B型慢性肝炎の治療の目標

発癌抑制

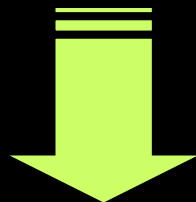
・HBs抗原の陰性化

HBV carrierからのHBs抗原陰性化率

1979年ー2002年まで虎の門病院における

HBV carrier 3856例

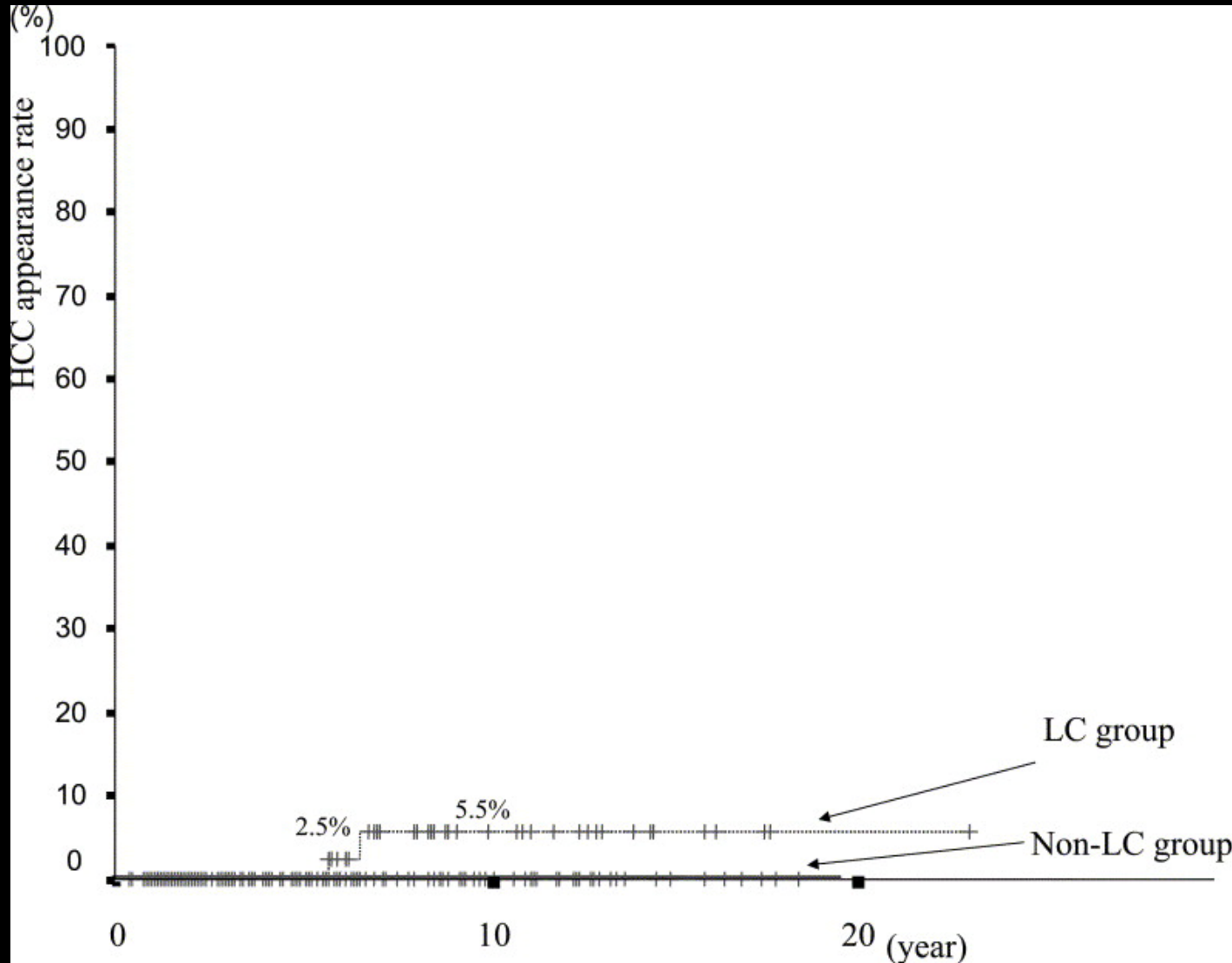
経過観察期間 (0.5ー30年)



3856例中231例でHBs抗原が陰性化
(4.6%; 1.15%/年)

HBs抗原消失後の臨床経過

HBs抗原消失後の肝発癌率



HBs抗原消失例からの
肝発癌は極めて少ない

日本および欧米の治験成績のサブ解析 からみたHBs抗原消失率

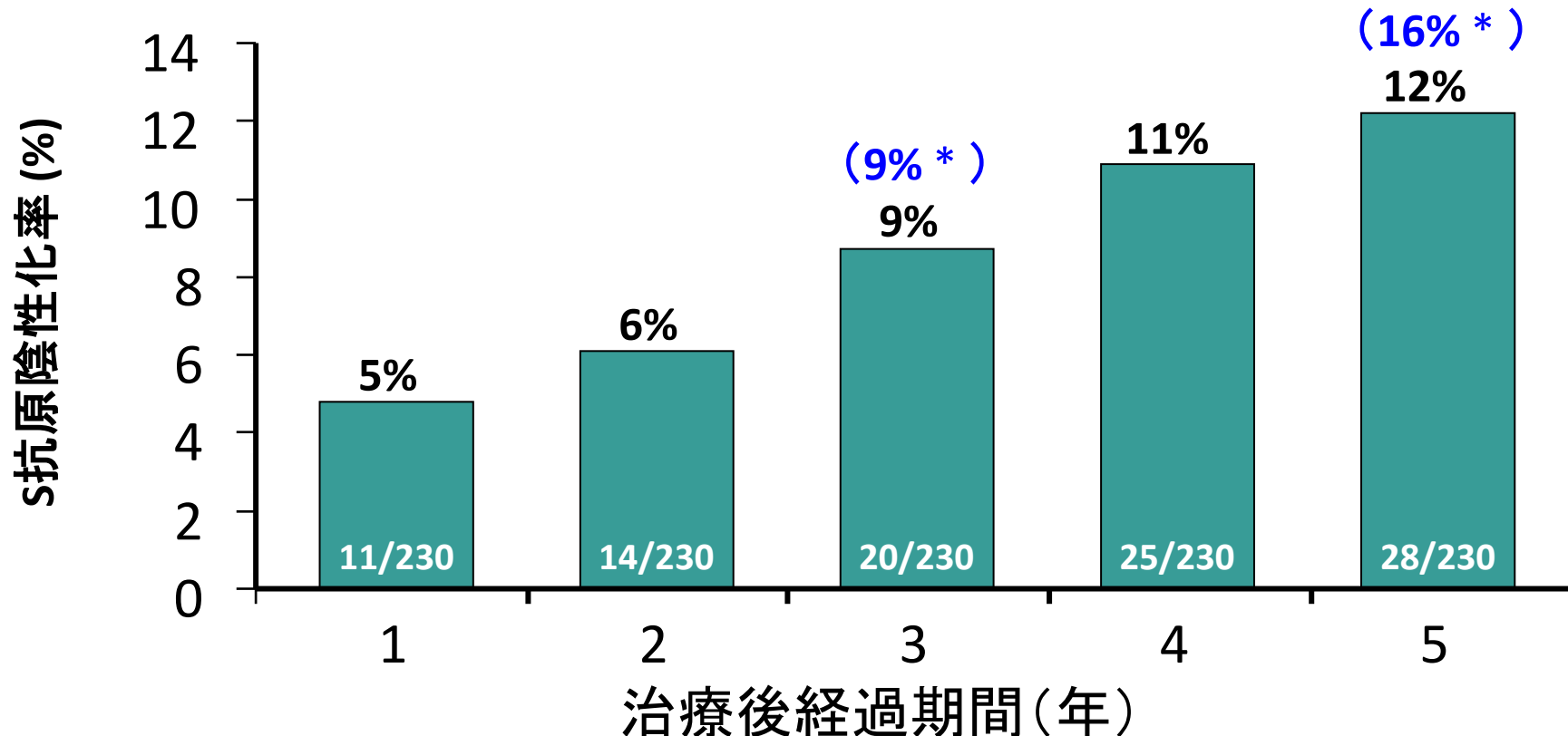
ペグインターフェロン α -2aのB型慢性肝炎患者を対象とした
日本における第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験の治験成績
(副次的評価項目の有効率)

項目	PEG-IFN α -2a(μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBe セロコンバージョン	7.3%(3)	17.1%(7)	24.4%(10)	24.4%(10)	14% (6)
HBV DNA 陰性化	4.9%(2)	17.1%(7)	31.7%(13)	26.8%(11)	11.6%(5)
ALT 正常化	22.0%(9)	39.0%(16)	36.6%(15)	36.6%(15)	25.6%(11)
HBsセロコンバージョン	0.0%(0)	2.4%(1)	0.0%(0)	2.4%(1)	0.0%(0)

HBV DNA 陰性化: HBV DNA <5 Logコピー/mL

海外第Ⅲ相試験長期観察結果 (HBs抗原陰性化率)

ペガシス (± ラミブジン) 48週治療後5年間の
HBs抗原陰性化率の推移



* Genotype C症例のS抗原陰性化率

Marcellin P, Gastroenterology. 2009 Jun;136(7):2169-2179.

Marcellin et al Hepatol Int 2010

虎の門病院での インターフェロン治療の長期成績

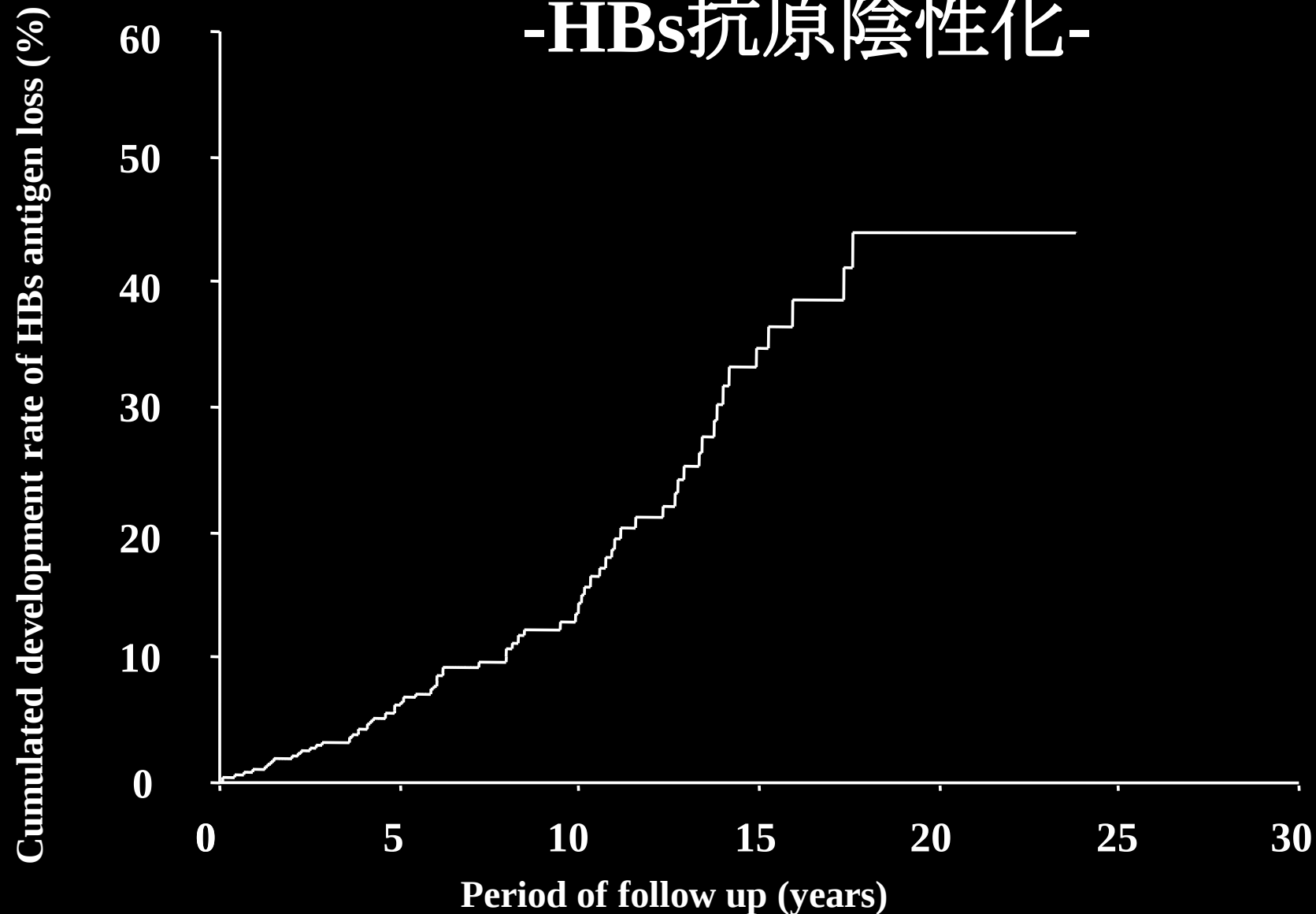
対象

1984年から2008年までにIFN単独療法を施行した症例

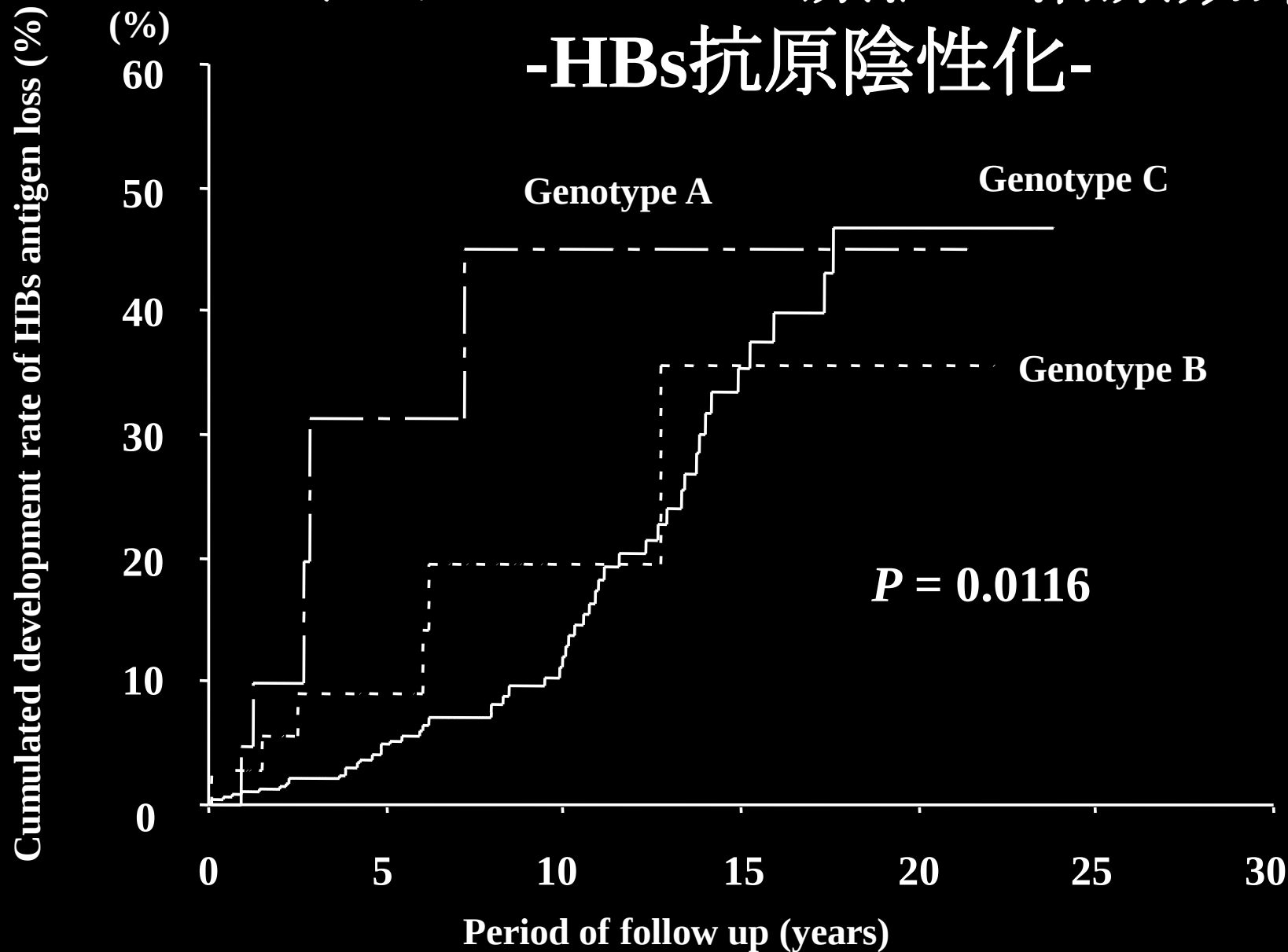
<u>Total number</u>	<u>615</u>
Sex (male/female)	464/151
Age (years)*	35 (15-68)
Duration of treatment (weeks)*	26 (4-981)
Follow-up time (years)	8.1 (0.5-23.2)
AST (IU/L)*	72 (18-990)
ALT (IU/L)*	138 (12-1578)
HBeAg (+/-)	414/201
Staging of liver histology (CH/LC)	432/72
Previously treated with IFN	123 (20%)
HBV genotype (A/B/C/D/H/unknown)	24/37/504/1/1/47

**median (range)*

インターフェロン療法の治療効果 -HBs抗原陰性化-



インターフェロン療法の治療効果 -HBs抗原陰性化-



インターフェロン治療の長期成績

HBsAg陰性化に寄与する因子;多変量解析

-全症例615例-

Factor	Category	Hazard ratio (95% CI)	P
年齢	1: < 30	1	0.002
	2: 30 ≤	4.433 (1.703-11.538)	
Genotype	1: A	1	0.004
	2: B	0.296 (0.087-1.005)	
	3: C	0.199 (0.075-0.528)	
性別	1: 女性	1	0.005
	2: 男性	2.962 (1.387-6.327)	

核酸アナログ長期投与例のHBs抗原陰性化例の検討

Lamivudine投与例の患者背景

因子	HBs抗原	持続陽性(n=753)	陰性化(n=38)	P
年齢		*45 (19-88)	*44 (29-58)	0.292
性別(M:F)		595:158	32:6	0.542
HBV感染家族歴		519 (69%)	20 (53%)	0.047
IFN治療歴あり		273 (36%)	24 (63%)	0.002
肝硬変(%)		163 (22%)	6 (16%)	0.543
AST値(IU/L)		*74 (15-1656)	*86 (19-2395)	0.248
ALT値(IU/L)		*114 (12-2274)	*120 (12-2928)	0.193
HBV genotype (A :B :C: others)		20: 64: 639: 30	8: 3: 25: 2	<0.001
HBeAg(+)		434 (58%)	18 (47%)	0.315
*HBs抗原量 (IU/mL)		2590(0.6-311000)	1360(0.7-295000)	0.134
HBV-DNA量(log copy/ml)		*7.0 (<2.6->7.6)	*7.4 (<2.6->7.6)	0.430
投与中薬剤耐性出現(%)		421 (56%)	18 (47%)	0.316
核酸アナログ種類(LAM:ADV併用)		461: 292	31: 7	0.134

*:CLIA法

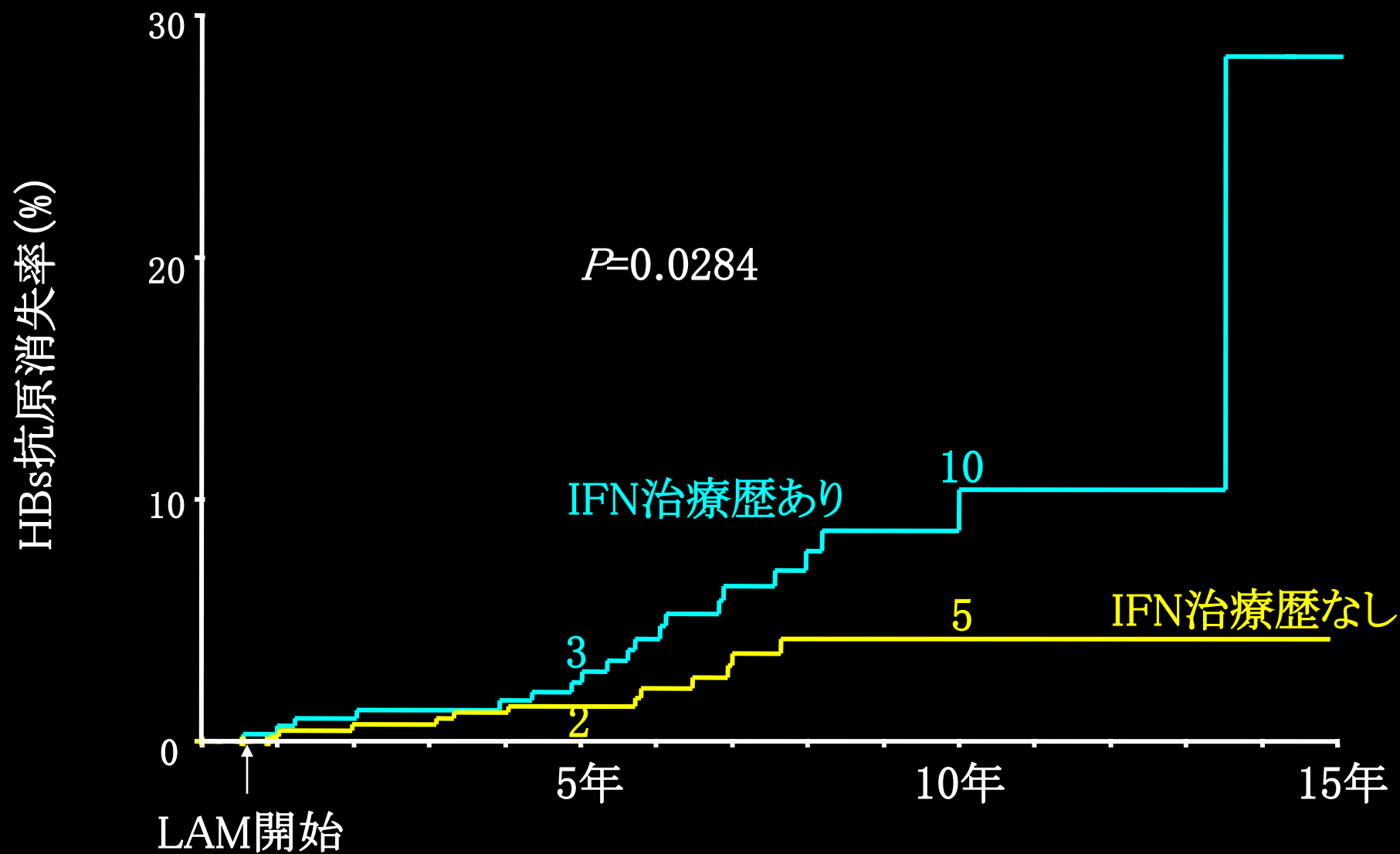
HBs抗原陰性化率 38例(4.8%)

Lamivudine投与例のHBs抗原陰性化に寄与する因子

-多変量解析-

Factors	Category	HBsAg clearance rate Ratio (95%C.I)	<i>P</i>
HBV genotype	1:B,C,others 2:A	1 3.9 (2.63-6.06)	<0.0001
IFN治療歴	1:なし 2:あり	1 3.4 (1.36-8.40)	0.009

Lamivudine投与前のIFN治療歴の有無別から見た HBs抗原陰性化率



核酸アナログ治療のHBs抗原陰性化に寄与する因子は
HBV genotype、過去のインターフェロン療法施行歴、
が重要な因子であった。

B型慢性肝炎は臨床的治癒(HBs抗原の陰性化)を
目指して更なる治療法の工夫が必要である。

虎の門病院肝臓センター
熊田博光



虎の門病院本院
東京



虎の門病院分院
川崎