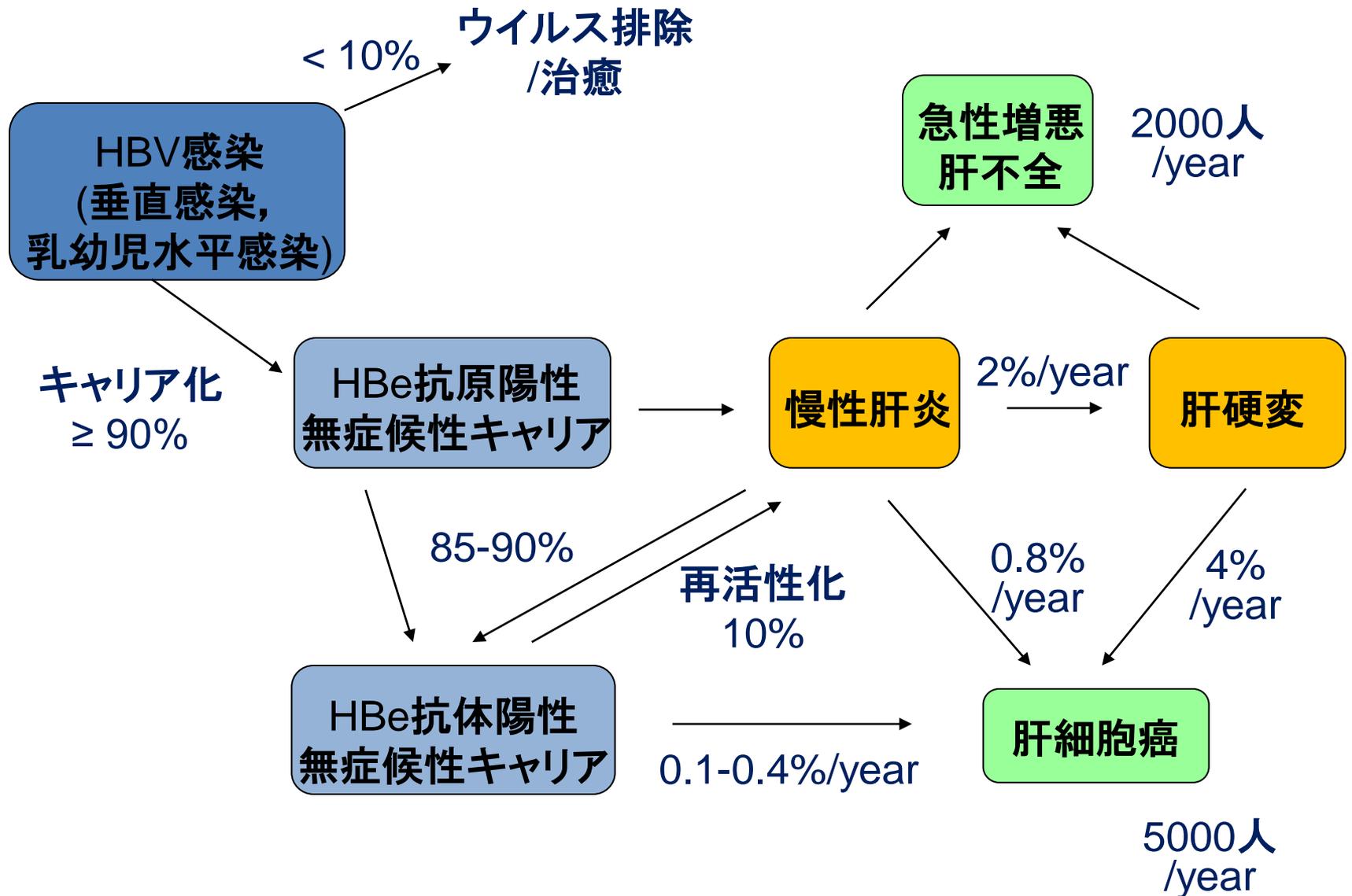


A scenic view of a mountain valley. In the foreground, there is a village with several buildings, including a church with a white tower. The middle ground shows a large green field and a winding road. The background features steep, rocky mountains with some snow patches under a blue sky with light clouds.

B型肝炎治療の現況

関西労災病院医院長
林 紀夫

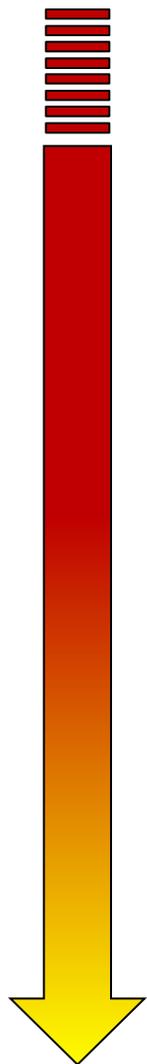
HBVキャリアの臨床経過



B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス製剤認可の過程

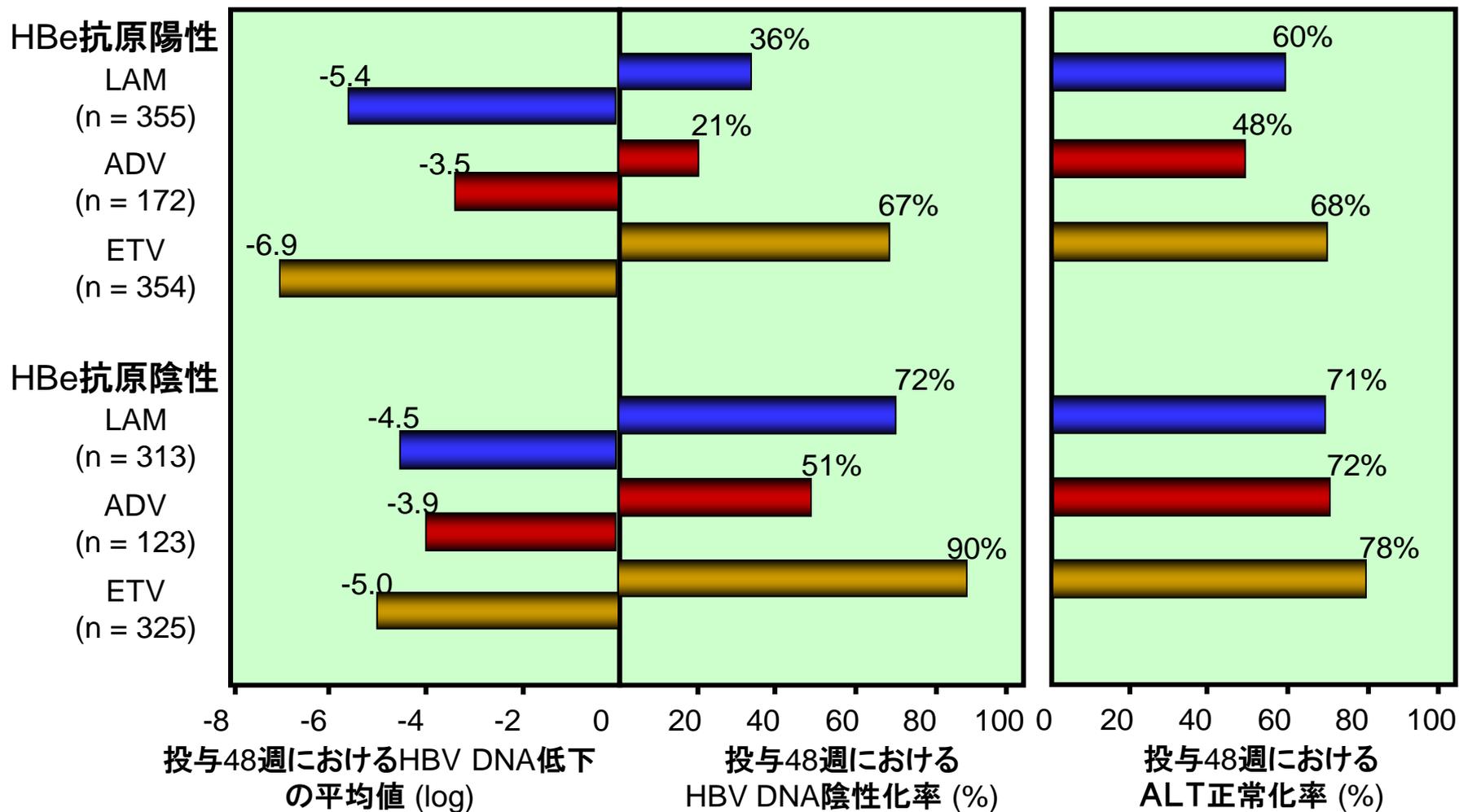
核酸アナログ製剤

インターフェロン



		1988.3	インターフェロン 28日投与
2000.9	ラミブジン	2002.1	インターフェロン 半年投与
2004.10	アデホビル (ラミブジン耐性症例のみ)		
2006.9	エンテカビル		
2008.6	アデホビル (naïve症例)	2011.9	PEGインターフェロン
??	テノホビル テルビジン クレブジン etc.		

海外の大規模臨床試験におけるB型慢性肝炎に対する各種核酸アナログの治療効果



1. Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348: 800-7. 2. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2003; 348: 808-16.
 3. Chang TT, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1001-10. 4. Lai CL, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1011-20.

ラミブジン導入患者における肝発癌に関する因子 (多変量解析)

Factor	Category	Risk ratio	95%CI	P-value
Age (years)	< 50	1	1.08-9.53	0.036
	≥ 50	3.20		
Initial diagnosis	chronic hepatitis	1	1.75-12.4	0.002
	cirrhosis	4.64		
Total bilirubin (mg/dl)	<1.2			0.240
	≥1.2			
Albumin (g/dl)	<3.8			0.430
	≥3.8			
Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	≥ 14	1	0.05-0.96	0.045
	< 14	4.76		
MVR	negative	1	1.09-6.56	0.032
	positive	0.37		

293例 (ADV追加症例129例)

MVR (maintained viral response): 6カ月毎のHBV DNA の中央値 < 4.0 LC/ml

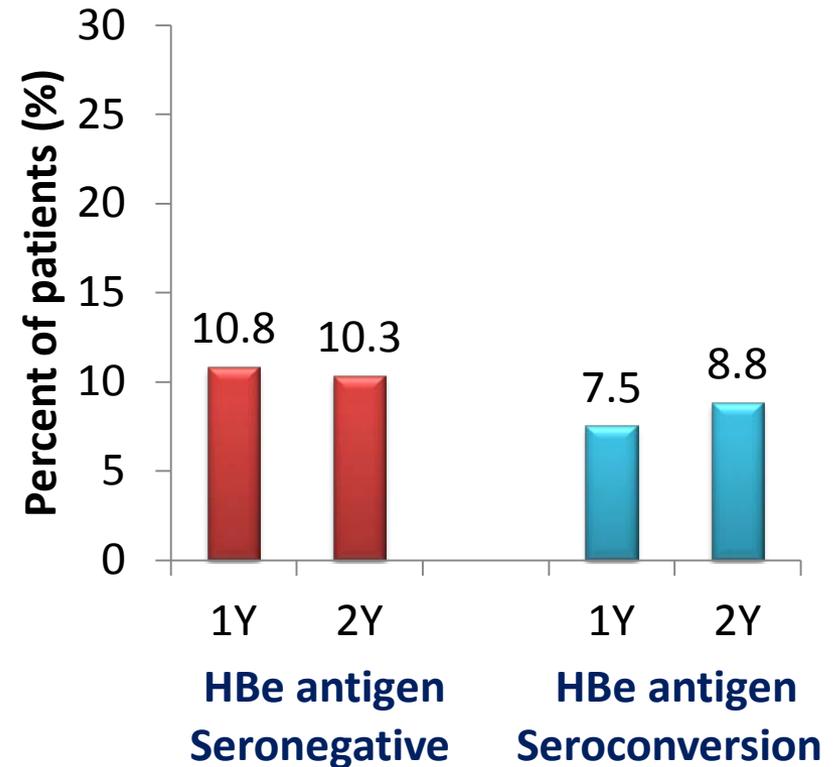
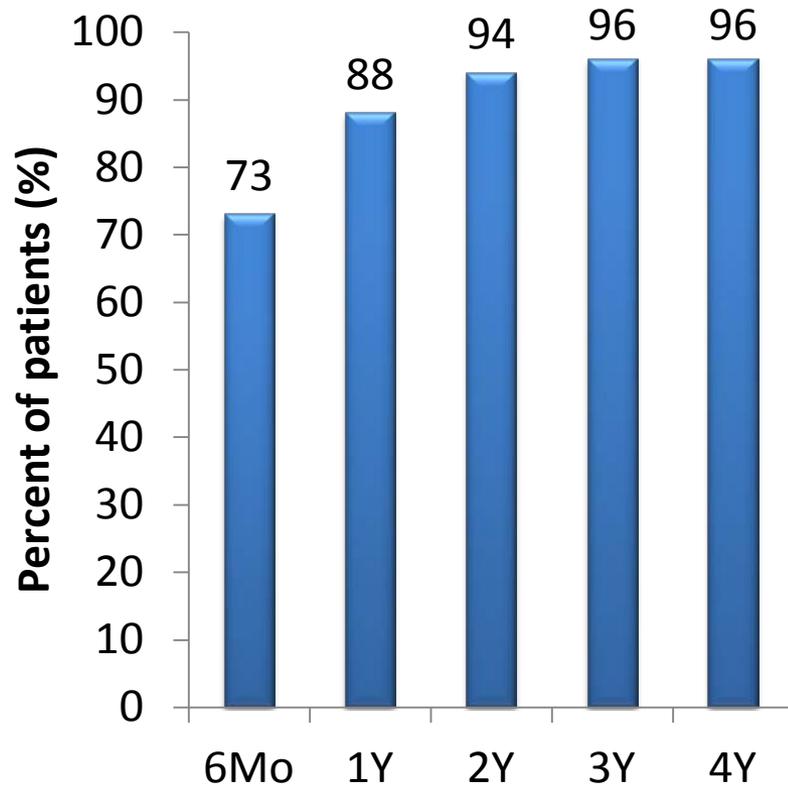
エンテカビル治療患者の検討

Number	275
Gender (male / female)	168 / 98
Age (years)	55.1 ± 12.0
BMI	23.5 ± 3.4
ALT (IU/L)	148.9 ± 233.9
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	15.3 ± 6.6
HBV DNA (logcopies/ml)	6.5 ± 1.6
HBeAg (positive / negative)	114 / 141
HBeAg titer	593.6 ± 583.4
Chronic hepatitis – Cirrosis / HCC	214 / 42
Combination with IFN	33 (17%)
Duration of treatment (months)	29.6 ± 17.9 (1 – 61 months)

エンテカビルによる抗ウイルス効果

HBe-Ag positive患者における
HBe antigen clearance

HBV DNA < 2.6 LC/ml



5例にBreakthroughを認めた
⇒いずれもコンプライアンス不良例

HBs-Ag消失を6例に認めた

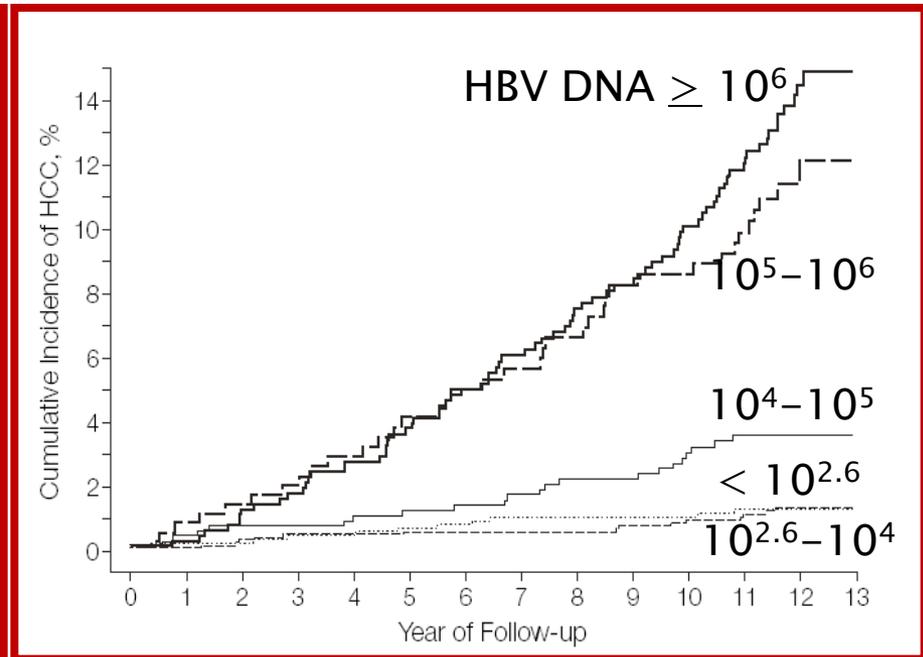
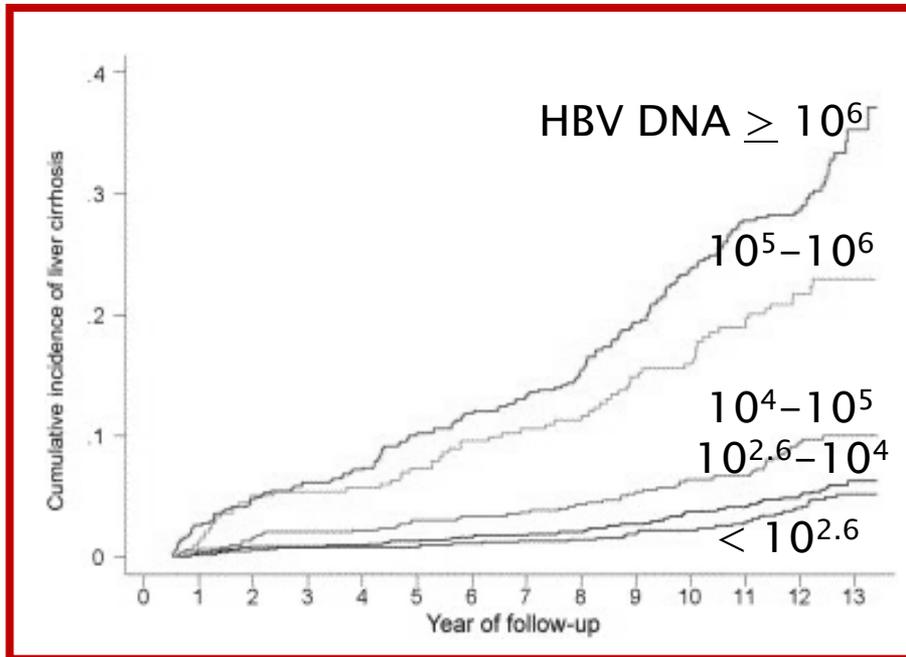
エンテカビル投与後の発癌に関する因子 (単変量解析)

Factor	Category	P value
Age (y.o.)	<65 / 65 ≤	<0.001
Gender	Male / Female	0.445
Platelet (x10 ⁴ /mm ³)	<15 / 15 ≤	0.050
Liver fibrosis	F0-1 / F2-4	0.006
HBV DNA response (LC/ml)	< 4.0 / 4.0 ≤	0.010

HBVキャリアにおける累積肝硬変・肝癌発症率 (海外のprospective cohort studyの結果)

Incidence of cirrhosis (n = 3582)

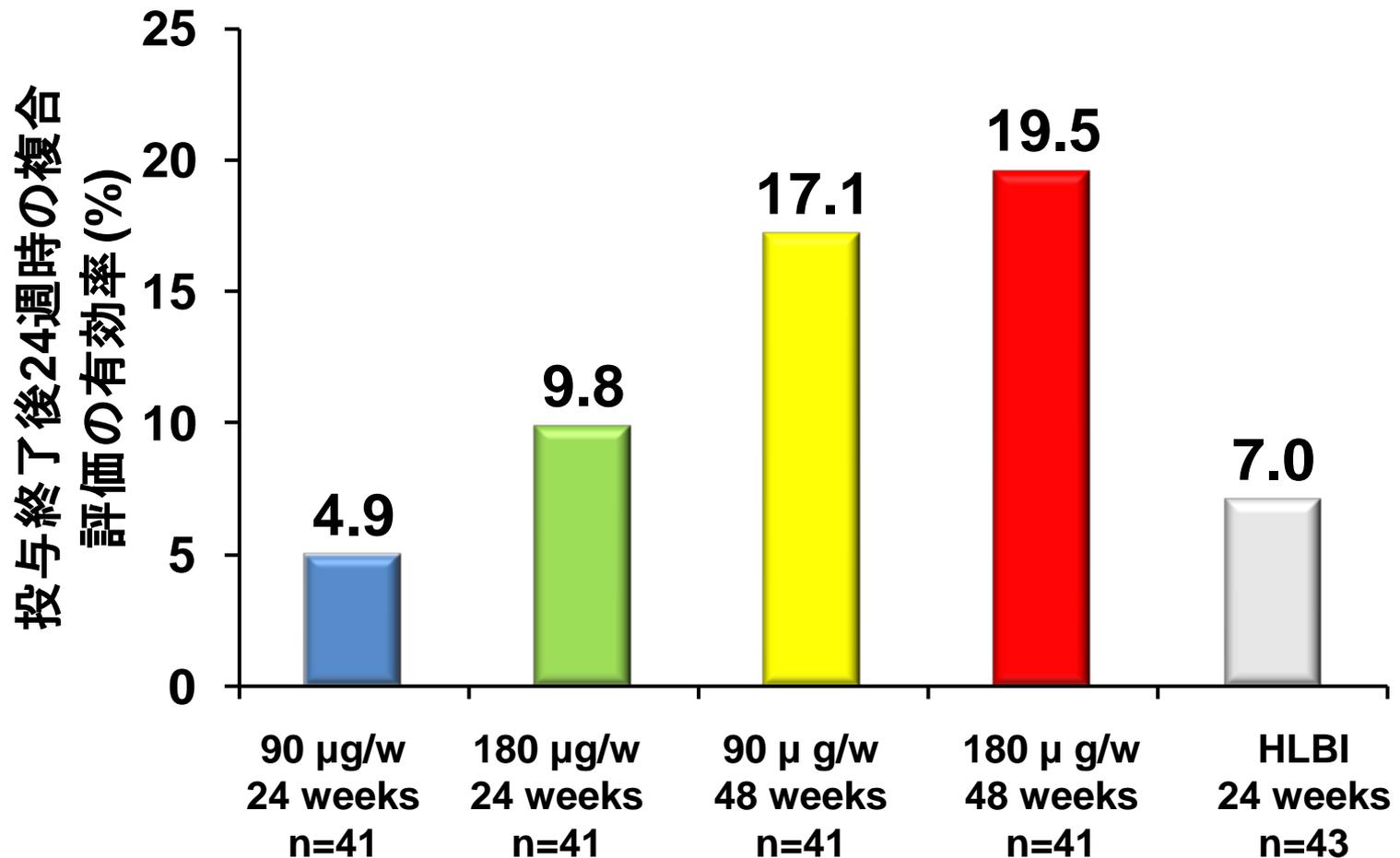
Incidence of HCC (n = 3653)



- 1) Iloeje et al., Gastroenterology 2006, 130; 678.
- 2) Chen et al. JAMA 2006, 295; 65.

投与群別有効率(複合評価*)

*:複合評価: HBe-セロコンバージョンかつHBV-DNA 陰性化(5.0 Log コピー/mL 未満)
かつALT 正常化(40 U/L以下)



投与前HBV-DNA別,年齢別 有効率(複合評価)

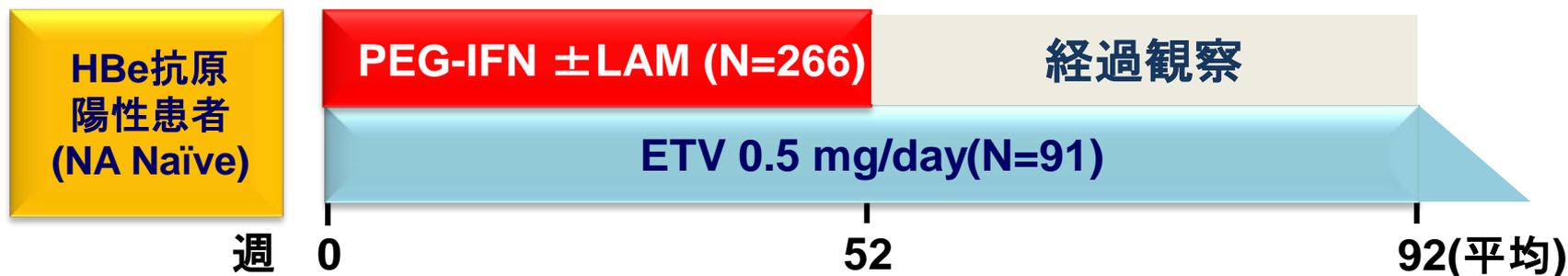
項目	PEG-IFN α -2a(μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBV-DNA <7.0 Log コピー/mL	0.0% (0/4)	28.6% (2/7)	10.0% (1/10)	50.0% (3/6)	33.3% (2/6)
HBV-DNA \geq 7.0 Log コピー/mL	5.4% (2/37)	5.9% (2/34)	19.4% (6/31)	14.3% (5/35)	2.7% (1/37)
35 歳未満	8.0% (2/25)	15.0% (3/20)	29.2% (7/24)	23.8% (5/21)	10.0% (3/30)
35 歳以上	0% (0/16)	4.8% (1/21)	0% (0/17)	15.0% (3/20)	0% (0/13)

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	3 (7.3)	7 (17.1)	10 (24.4)	10 (24.4)	6 (14.0)
HBV DNA 陰性化	2 (4.9)	7 (17.1)	13 (31.7)	11 (26.8)	5 (11.6)
ALT 正常化	9 (22.0)	16 (39.0)	15 (36.6)	15 (36.6)	11 (25.6)
HBsセロコンバージョン	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

PEG-IFN 1年投与とETV継続投与の比較 -デザイン・患者背景-(オランダ)

Matched Control Study



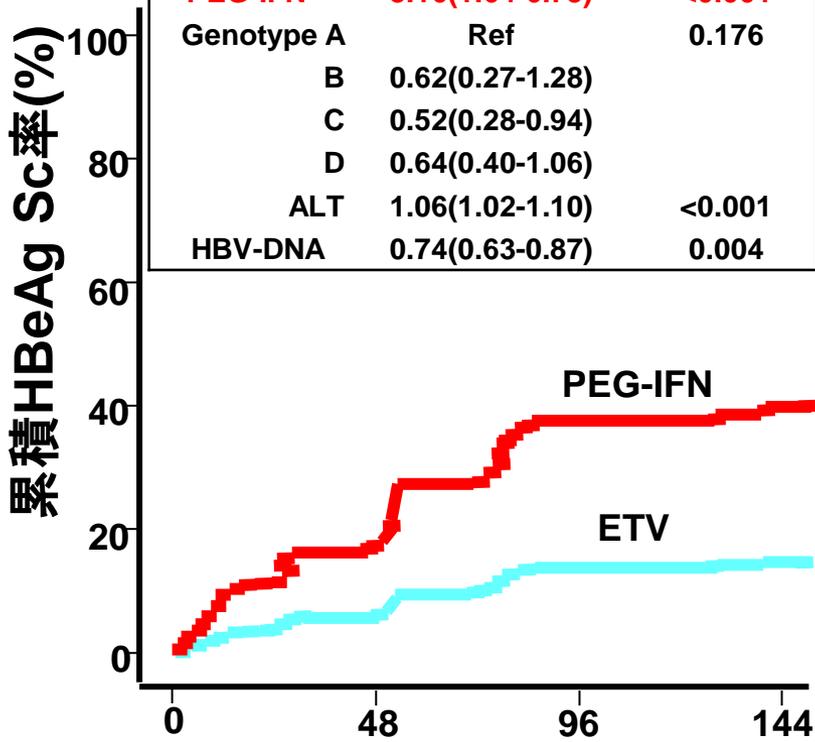
患者背景

	PEG-IFN±LAM (N=266)	ETV (N=91)	P 値
年齢	35±12	37±12	0.21
男性(%)	207(78%)	68(75%)	0.55
ALT(×ULN)	4.3±3.4	3.1±3.8	0.004
DNA(Log10 copies/ml)	9.1±1.0	8.0±1.7	<0.001
genotype	n=266	n=75	0.12
A	90(34%)	20(22%)	
B	23(9%)	6(7%)	
C	39(15%)	16(18%)	
D	103(39%)	25(28%)	
other	11(4%)	8(9%)	
肝硬変	24(9%)	15(17%)	0.05
IFN(PEG)治療歴	55(21%)	19(21%)	0.97

累積HBeSC, HBs SC率

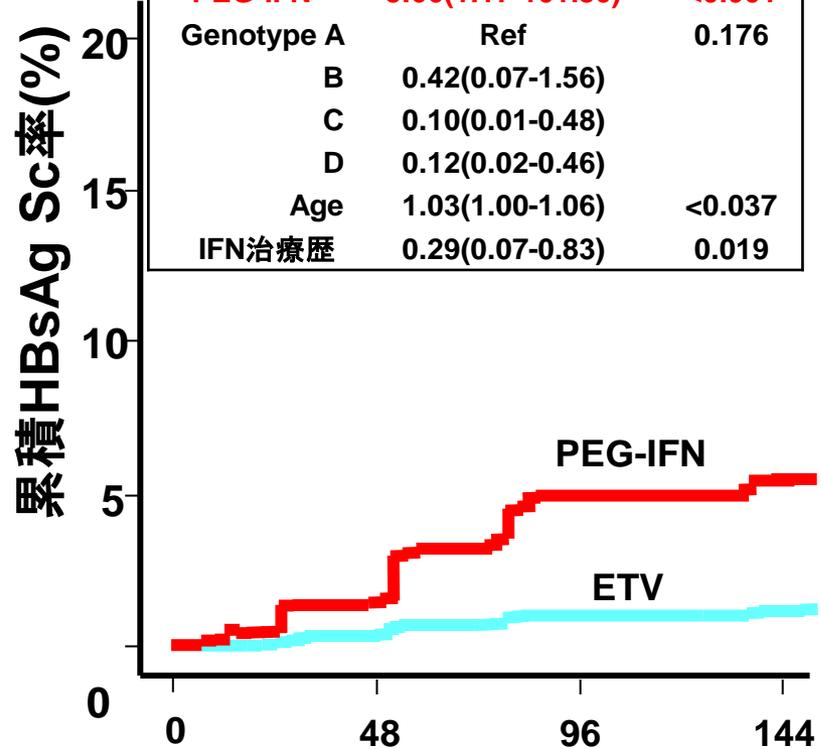
累積HBeAg Sc率

因子	HR	P
PEG-IFN	3.16(1.64-6.75)	<0.001
Genotype A	Ref	0.176
B	0.62(0.27-1.28)	
C	0.52(0.28-0.94)	
D	0.64(0.40-1.06)	
ALT	1.06(1.02-1.10)	<0.001
HBV-DNA	0.74(0.63-0.87)	0.004



累積HBsAg Sc率

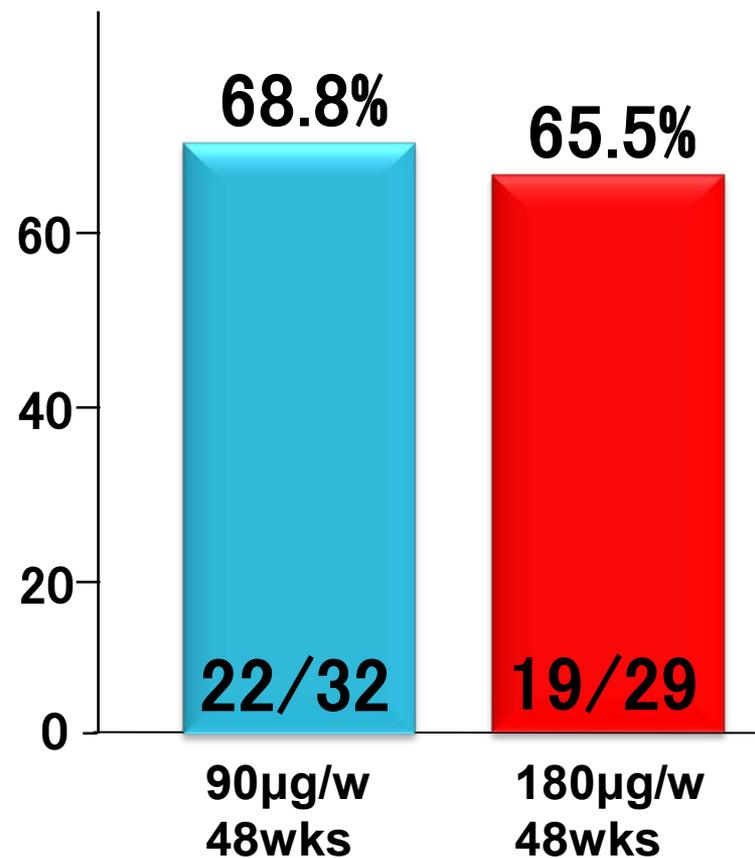
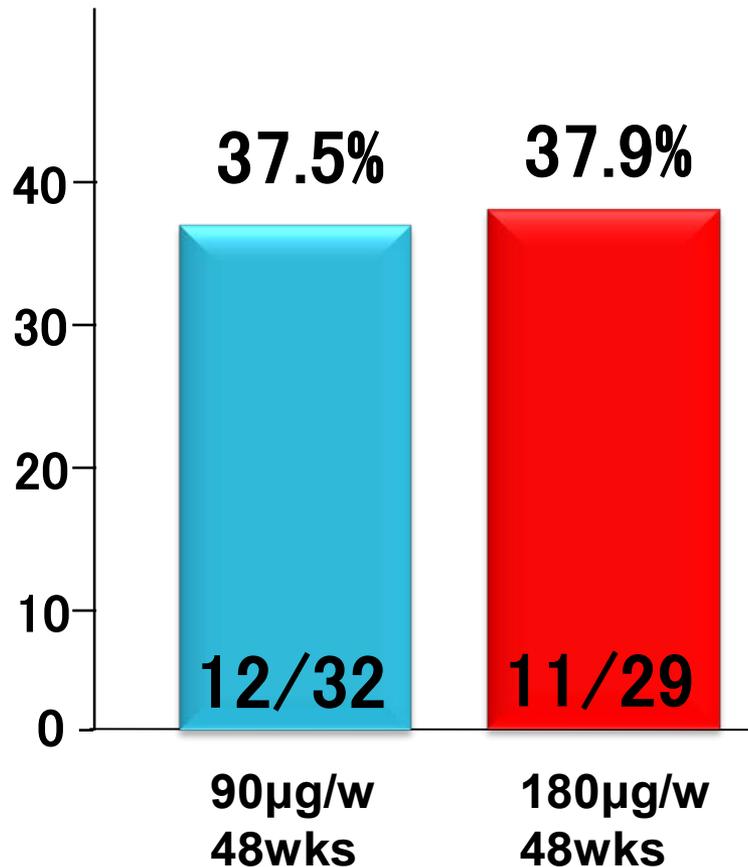
因子	HR	P
PEG-IFN	5.66(1.17-101.80)	<0.001
Genotype A	Ref	0.176
B	0.42(0.07-1.56)	
C	0.10(0.01-0.48)	
D	0.12(0.02-0.46)	
Age	1.03(1.00-1.06)	<0.037
IFN治療歴	0.29(0.07-0.83)	0.019



HBe 抗原陰性患者に対する有効性 (主要評価項目)

HBV-DNA陰性化率 (%)
4.3log コピー/mL以下

ALT正常化率 (%)
40IU以下



B型肝炎治療の現況

1. 核酸アナログ製剤による治療は優れた抗ウイルス効果を示すが、長期間の投与が必要であり、今後投与期間の検討が必要である。
2. テノフォビルが認可されると、核酸アナログ製剤については欧米と同等の治療薬の選択が可能になる。
3. Peg-IFNの認可により、投与期間を限定した治療が可能になった。