2012. 9.4
厚労省内

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

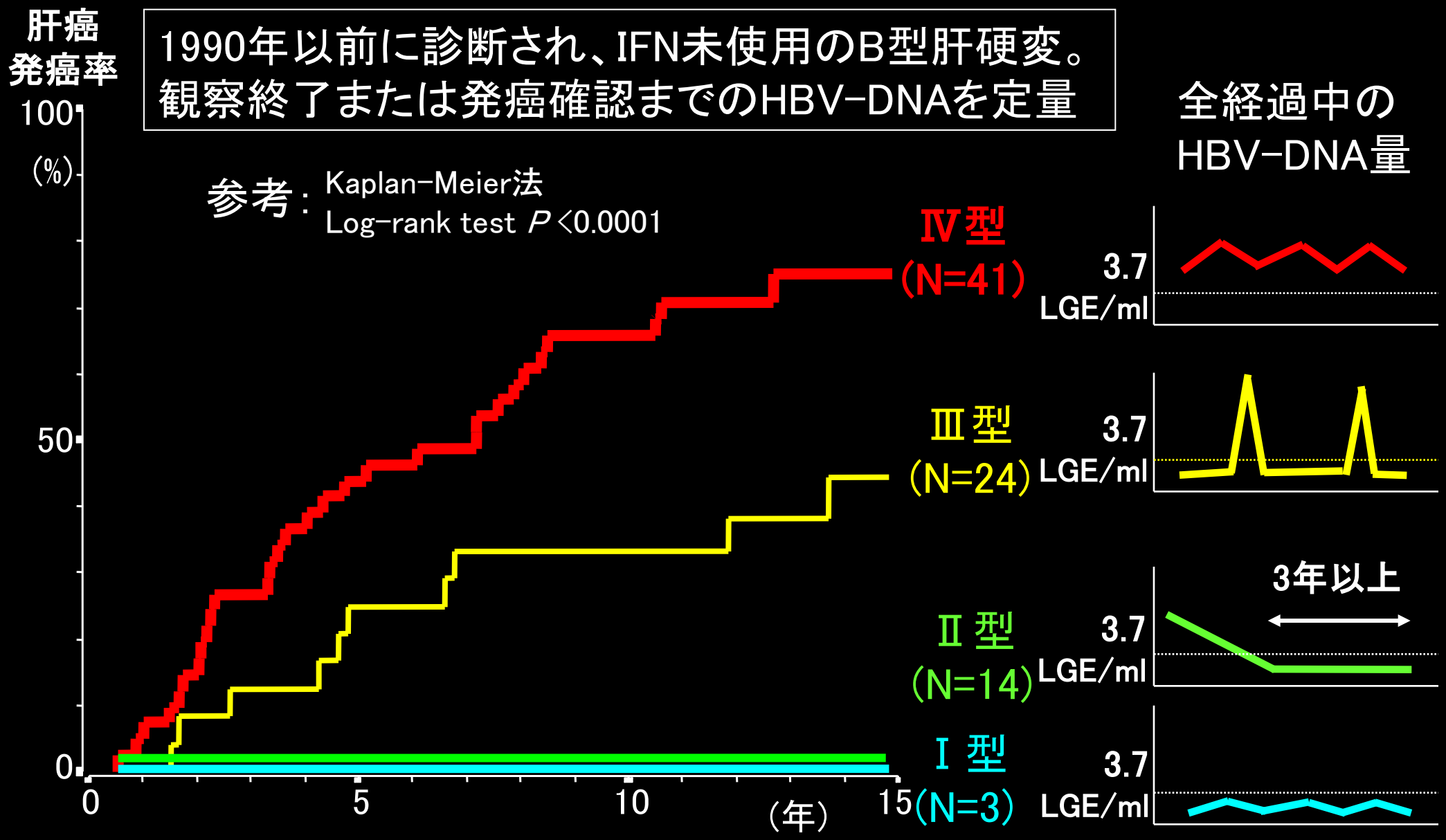
B型慢性肝炎の治療の目標

発癌抑制

・HBs抗原の陰性化

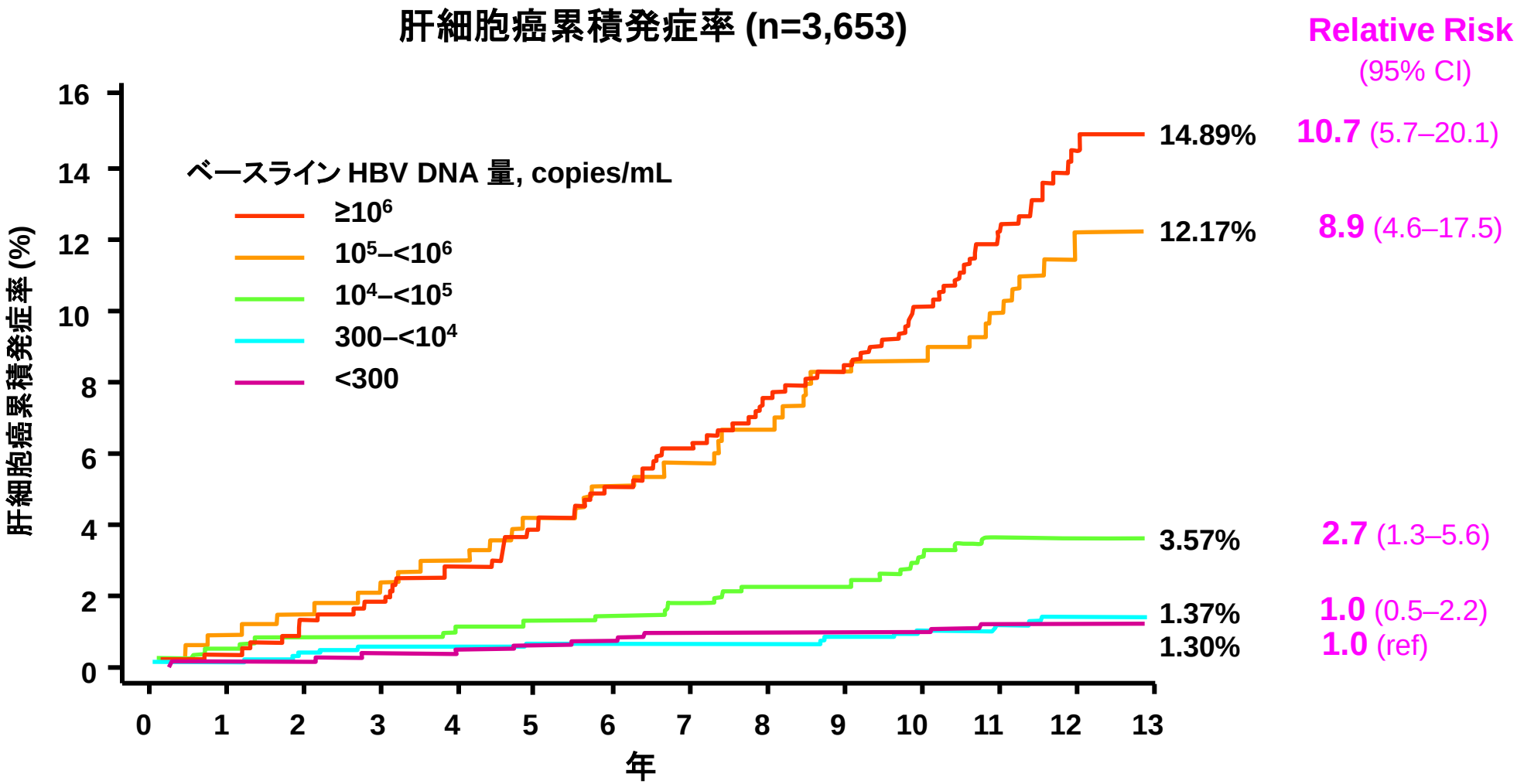
無治療B型肝硬変82例のHBV-DNAの動向と相対的な肝癌発癌率

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



Ikeda K,Kumada et al. Intervirology 2003

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

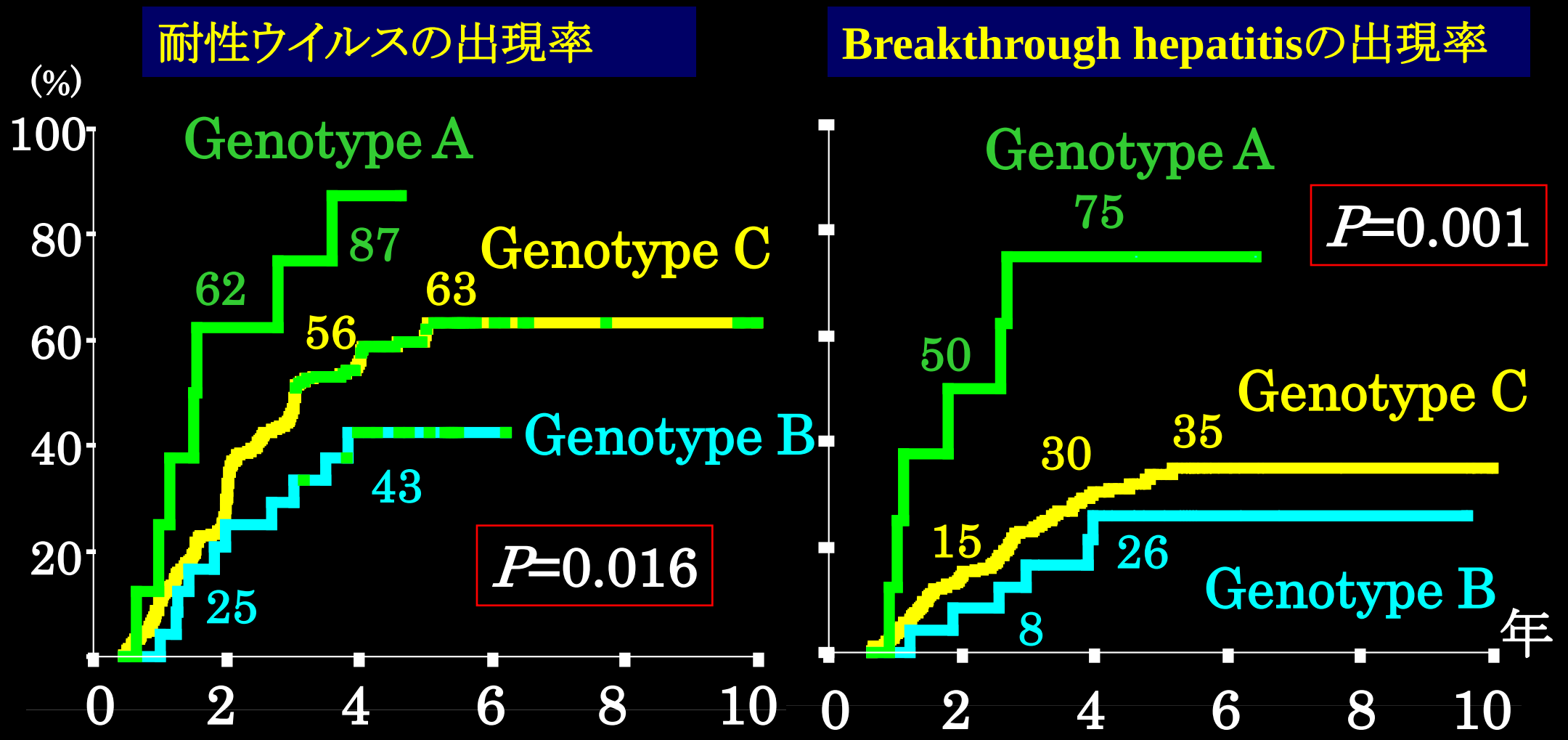


Chen C-J, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

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）



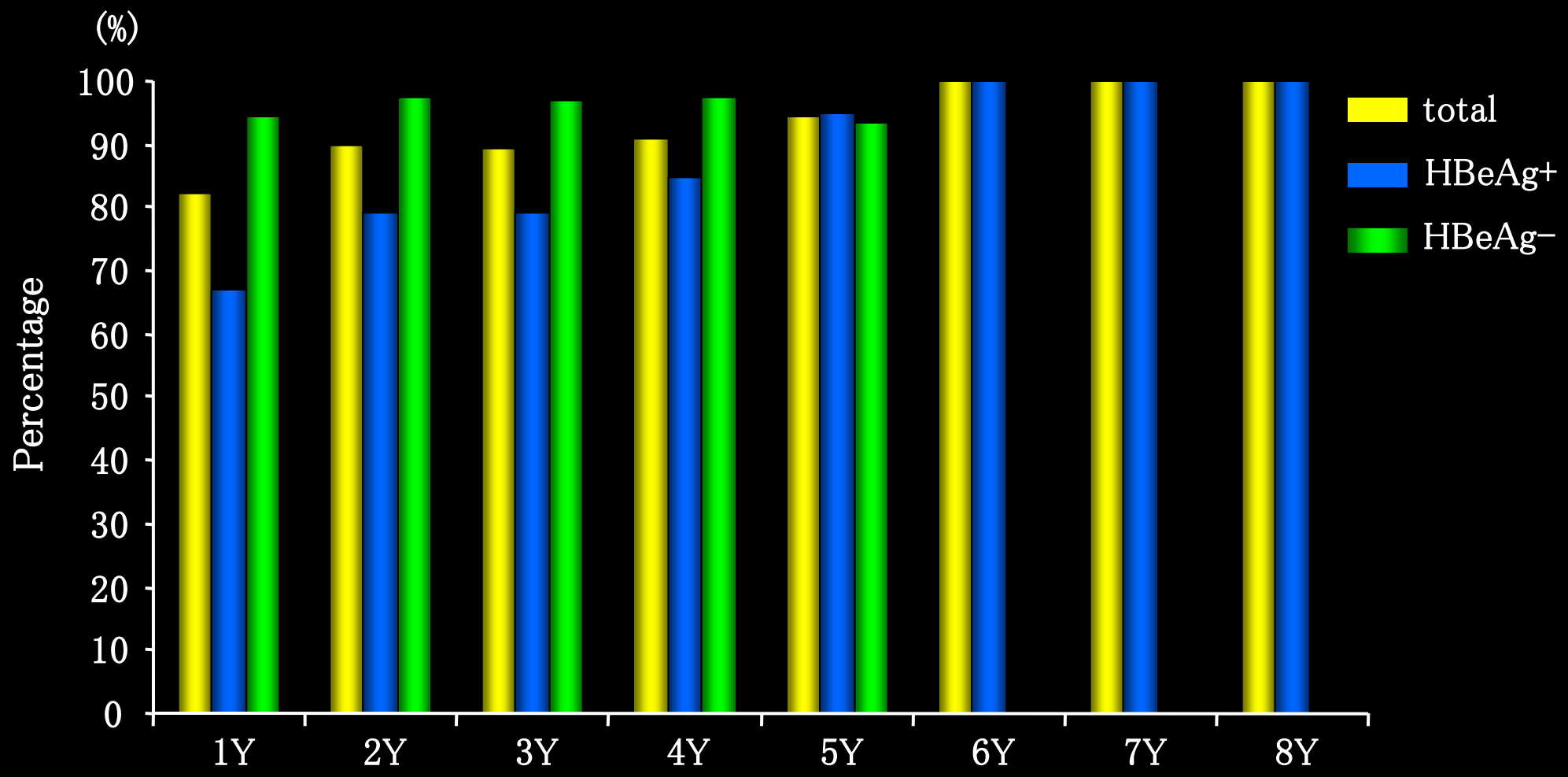
Kobayashi ,Kumada; J Med Virol . 2006;78.

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

Data are number of patients or median (range)

初回Entecavir投与例の長期的なHBV-DNA 陰性化率



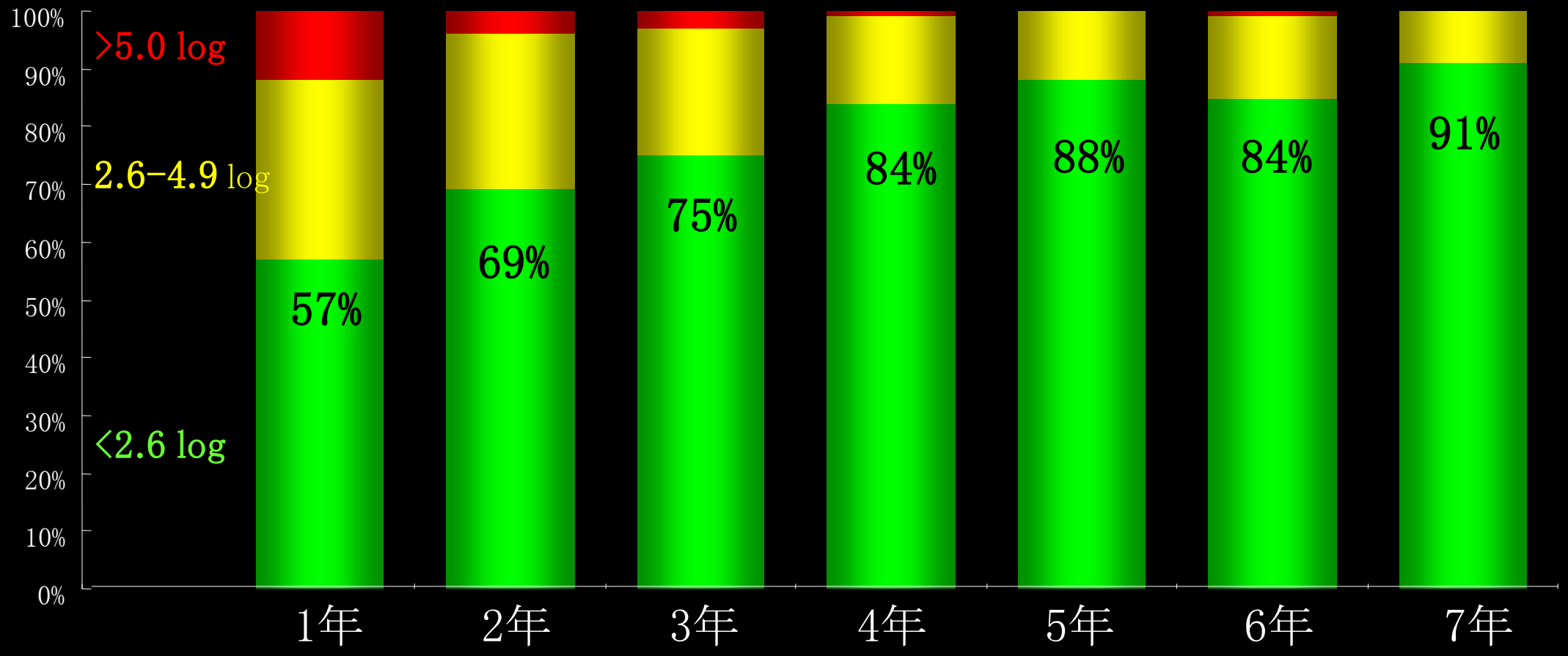
Oono,Kumada,J.HEPATOLOGY 2012より改変

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) ($x10^4/\mu L$)
sCrn (baseline)*	0.8 (0.4−11.4) (mg/dL)
eGFR (baseline)*	84.2 (4.1−179) ($mL/min/1.73m^2$)

eGFR:日本腎臓学会提唱の推算式により計算

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.Gastroenterogy.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

耐性出現頻度

①ETV治療
（核酸アナログ未治療）
786例

→ 2例（0.3%）

LAM治療
1242例

→ ②ETV切り替え療法
316例

- HBVDNA陰性時切り替え → 0例（0%）
- HBVDNA非陰性切り替え → 18例（5.7%）

→ ③LAM+ADV併用療法
506例
（LAM耐性に対する）

8例（ADV併用前出現）

→ 19例（3.8%）

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

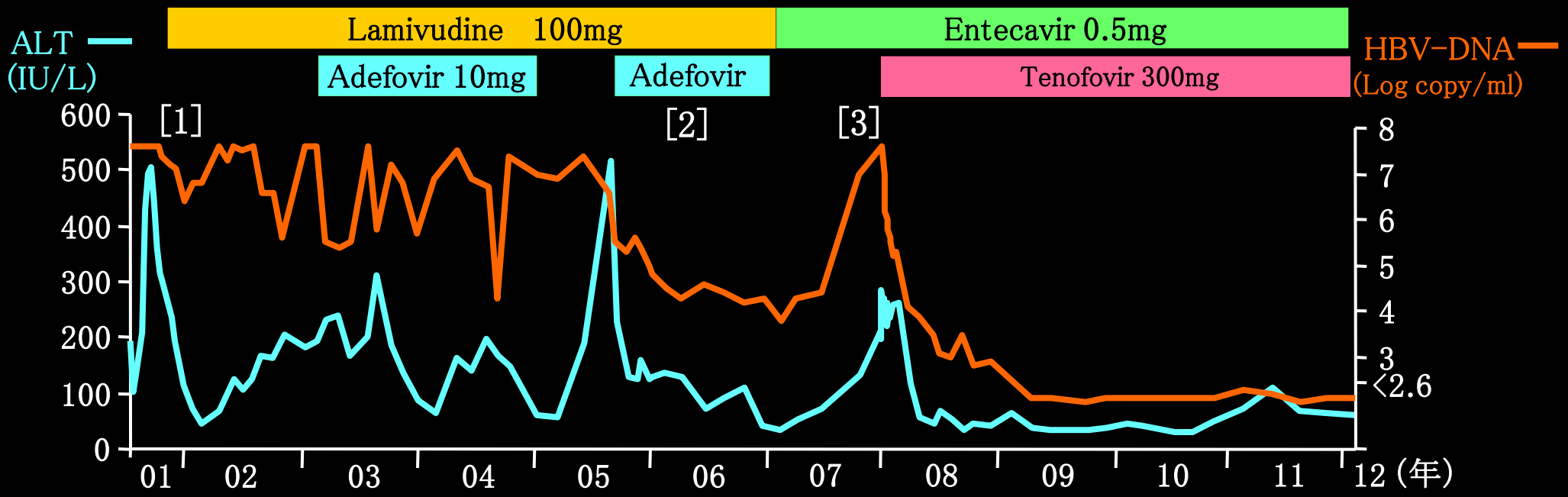
多剤耐性株出現例（治療抵抗例）への Tenofovir 併用投与の効果

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 ）

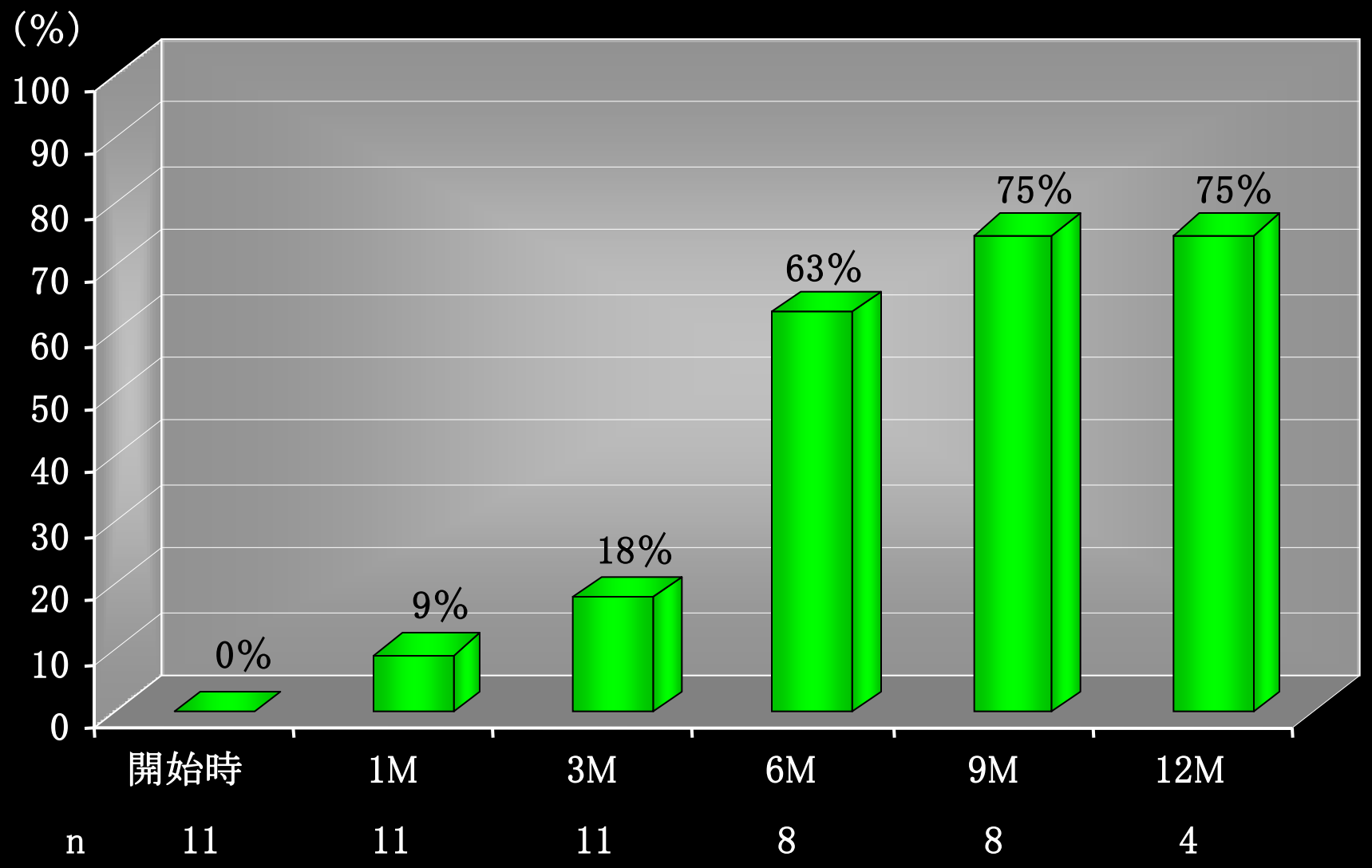
B型慢性肝炎に対しLamivudine＋Adefovir併用投与後 Entecavirを投与したが薬剤耐性が出現し、Tenofovir併用を開始した症例

症例： M 43y Genotype C



Amino acid	rt180	202 204
AB179747	MGVGLSPFLLAQFTSAICSVVRRAFPHCLAFSYMDDLVLG	
[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 180μg — 24 Week follow-up
- Ro25-8310 90μg — 24 Week follow-up

二重盲検
- Ro25-8310 180μg — 24 Week follow-up
- Ro25-8310 90μg — 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抗原陽性例対する治療効果-Primary end point-

Evaluations	ペガシス48w		ペガシス24w		HLBI24週**
	180mcg	90mcg	180mcg	90mcg	600万単位 3／週
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

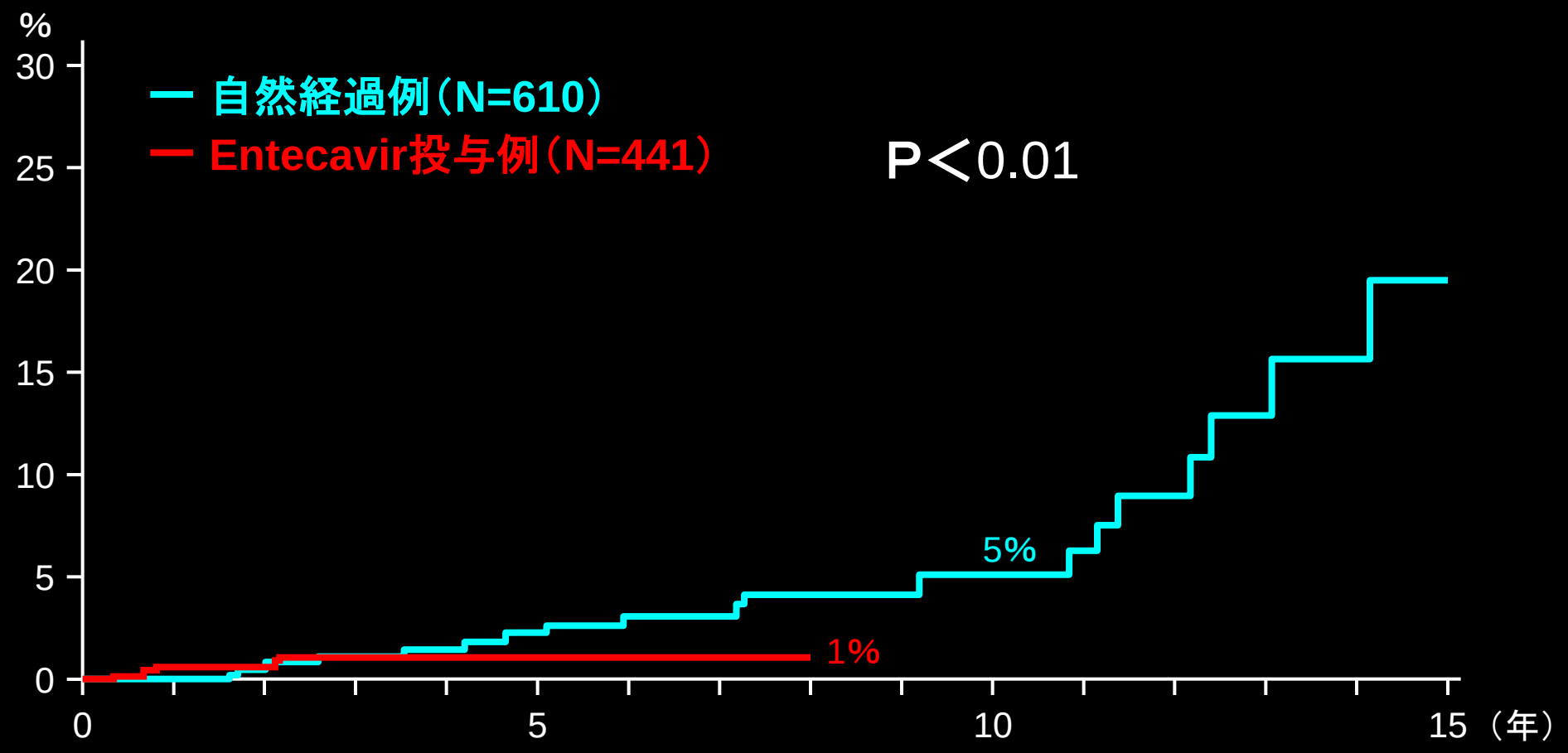
*Combined Response:

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

**HLBI:Natural IFN (sumiferon)

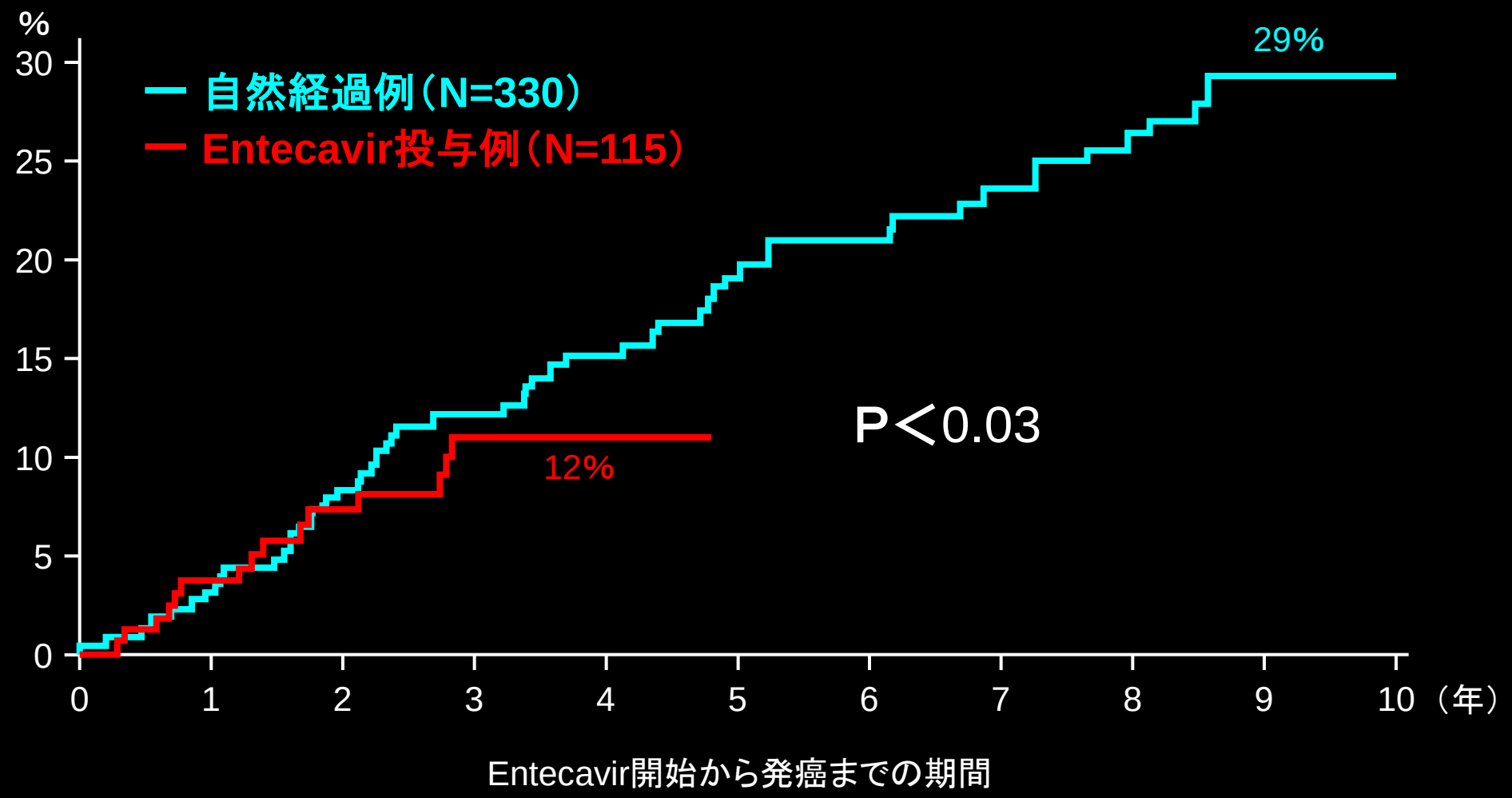
JSH 2011 Hayashi et. al. O-53

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（0．5－30年）

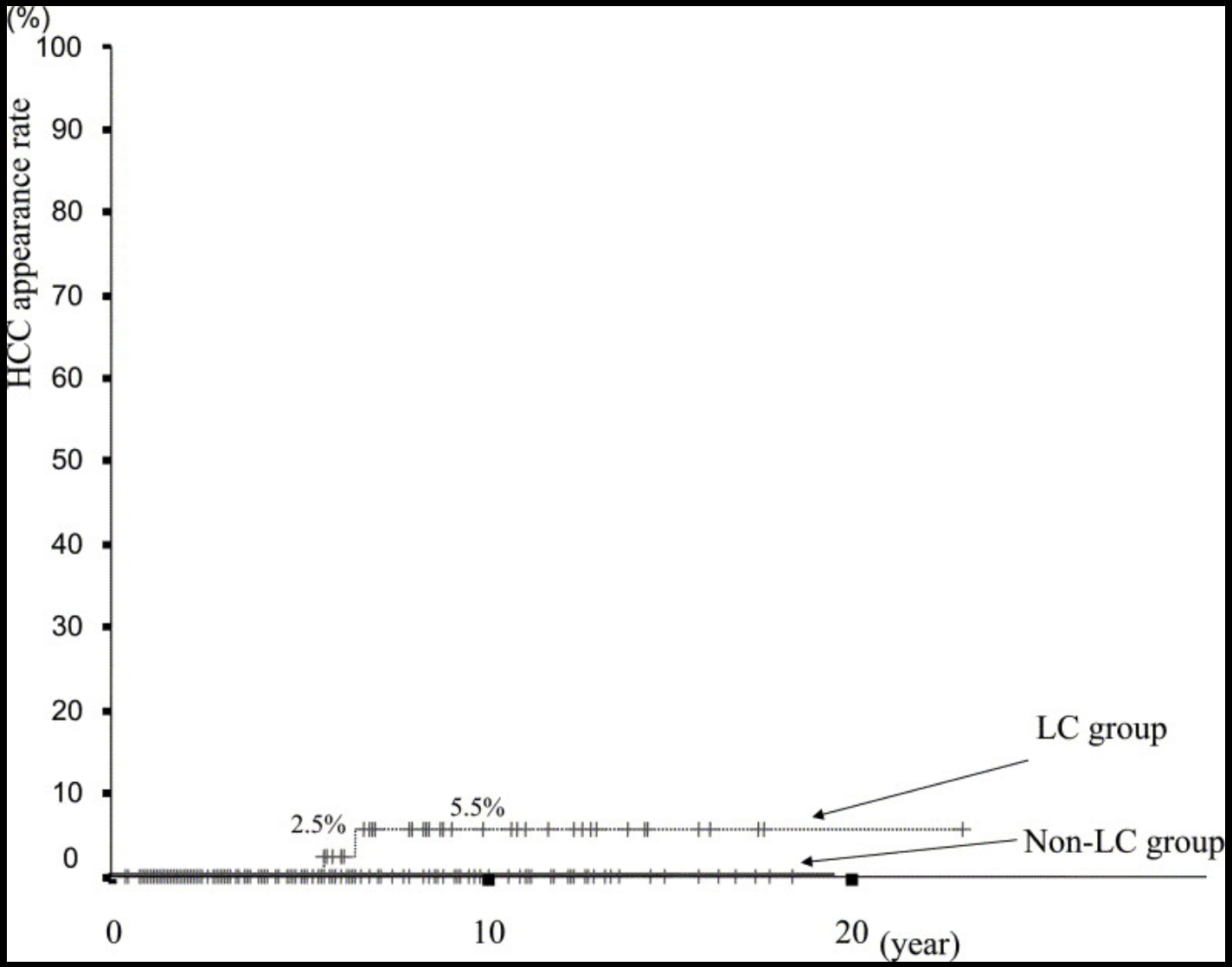
⇓

3856例中231例でHBs抗原が陰性化
（4.6%；1.15%/年）

Arase Y、Kumada H et al. Am J Med 119; 2006

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

Arase Y,Kumada H et al. Am J Med. 2006.

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）

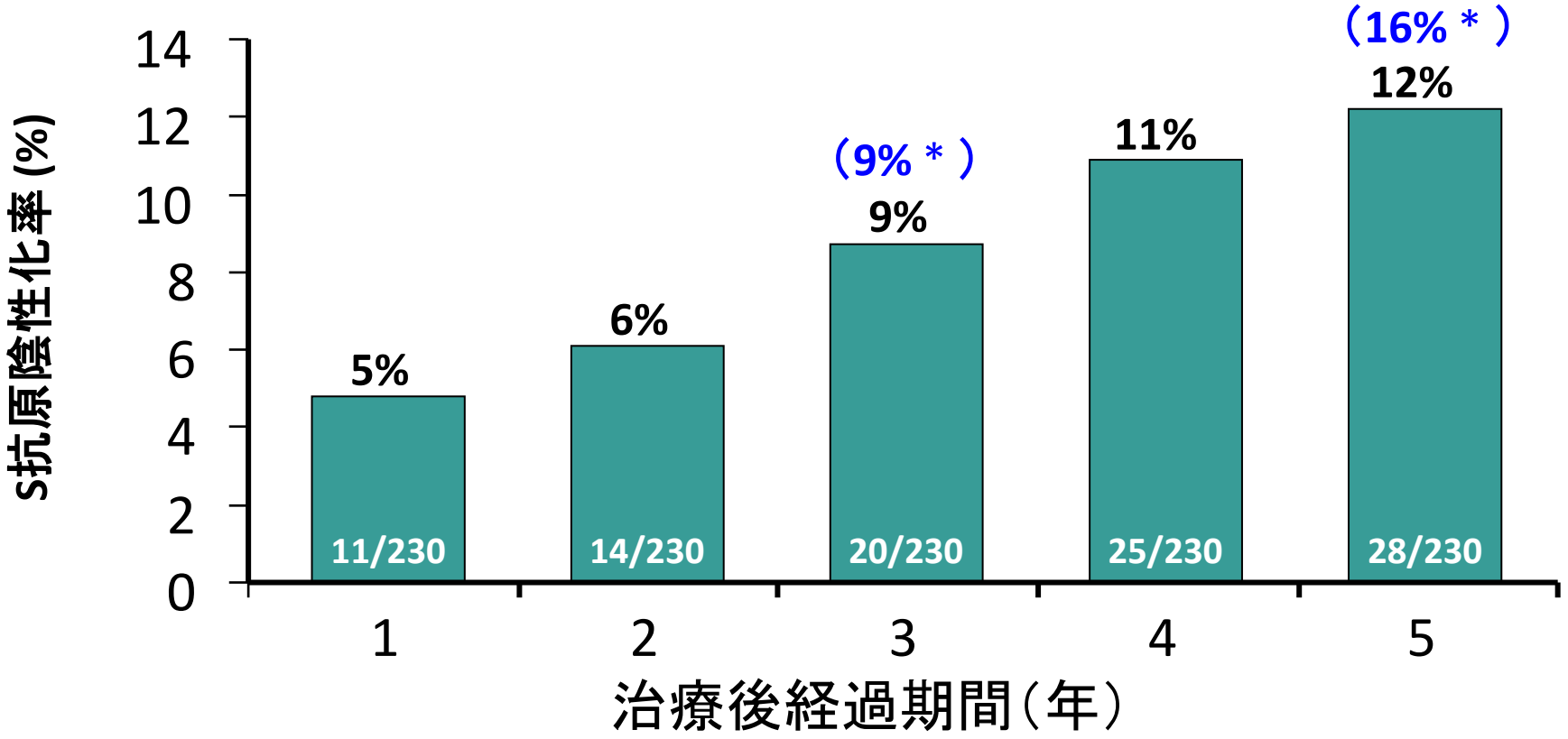
項目	PEG-IFNα-2a(μg/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBe ｾﾛｺﾝﾊﾞｰｼﾞｮﾝ	7.3%(3)	17.1%(7)	24.4%(10)	24.4%(10)	14% (6)
HBV DNA 陰性化	4.9%(2)	17.1%(7)	31.7%(13)	26.8%(11)	11.6%(5)
ALT 正常化	22.0%(9)	39.0%(16)	36.6%(15)	36.6%(15)	25.6%(11)
HBsｾﾛｺﾝﾊﾞｰｼﾞｮﾝ	0.0%(0)	2.4%(1)	0.0%(0)	2.4%(1)	0.0%(0)

HBV DNA 陰性化：HBV DNA <5 Logコピー/mL

JSH 2011 Hayashi et. al. O-53

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

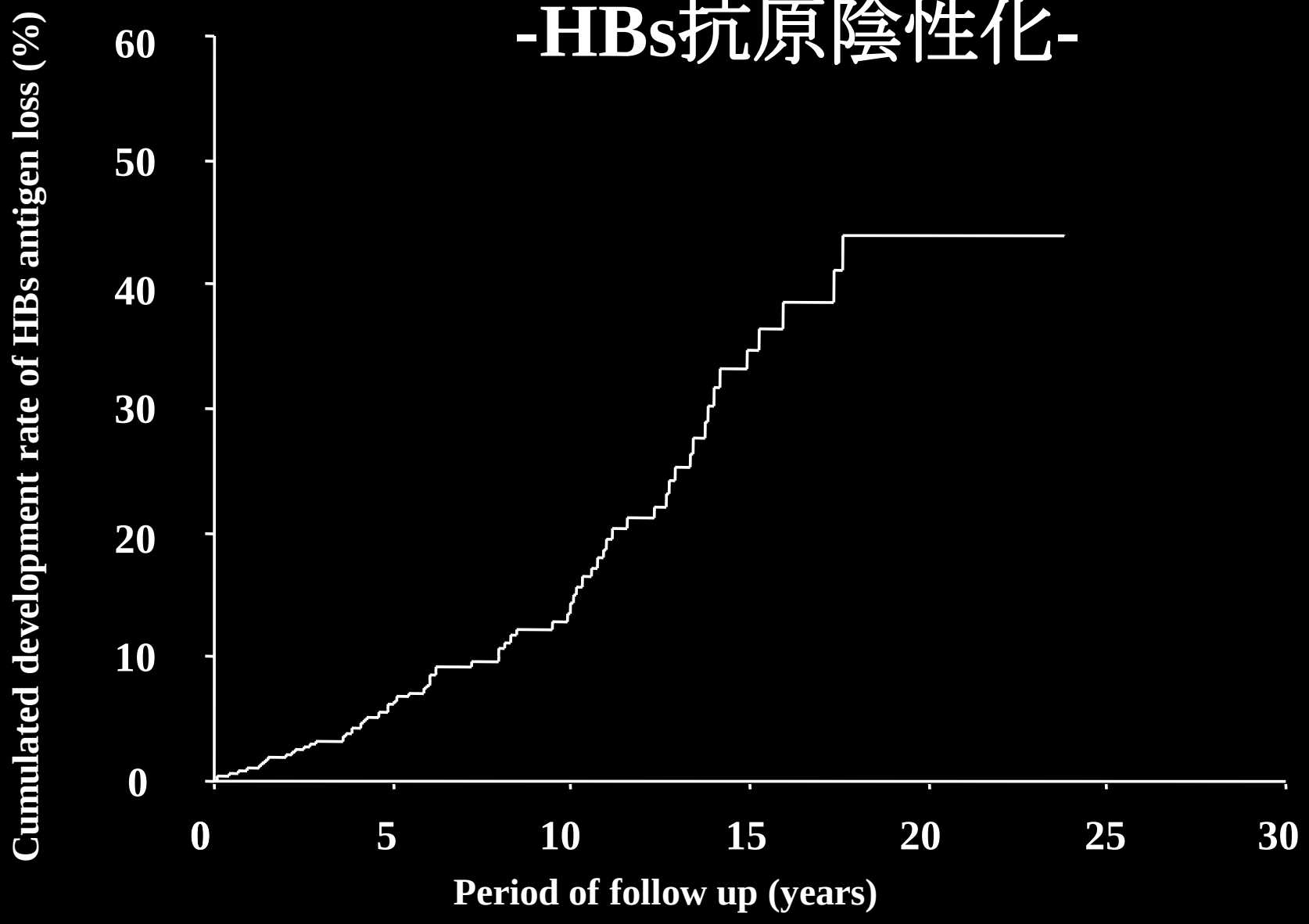
対象

１984年から2008年までにIFN単独療法を施行した症例

Total number	**615**
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**

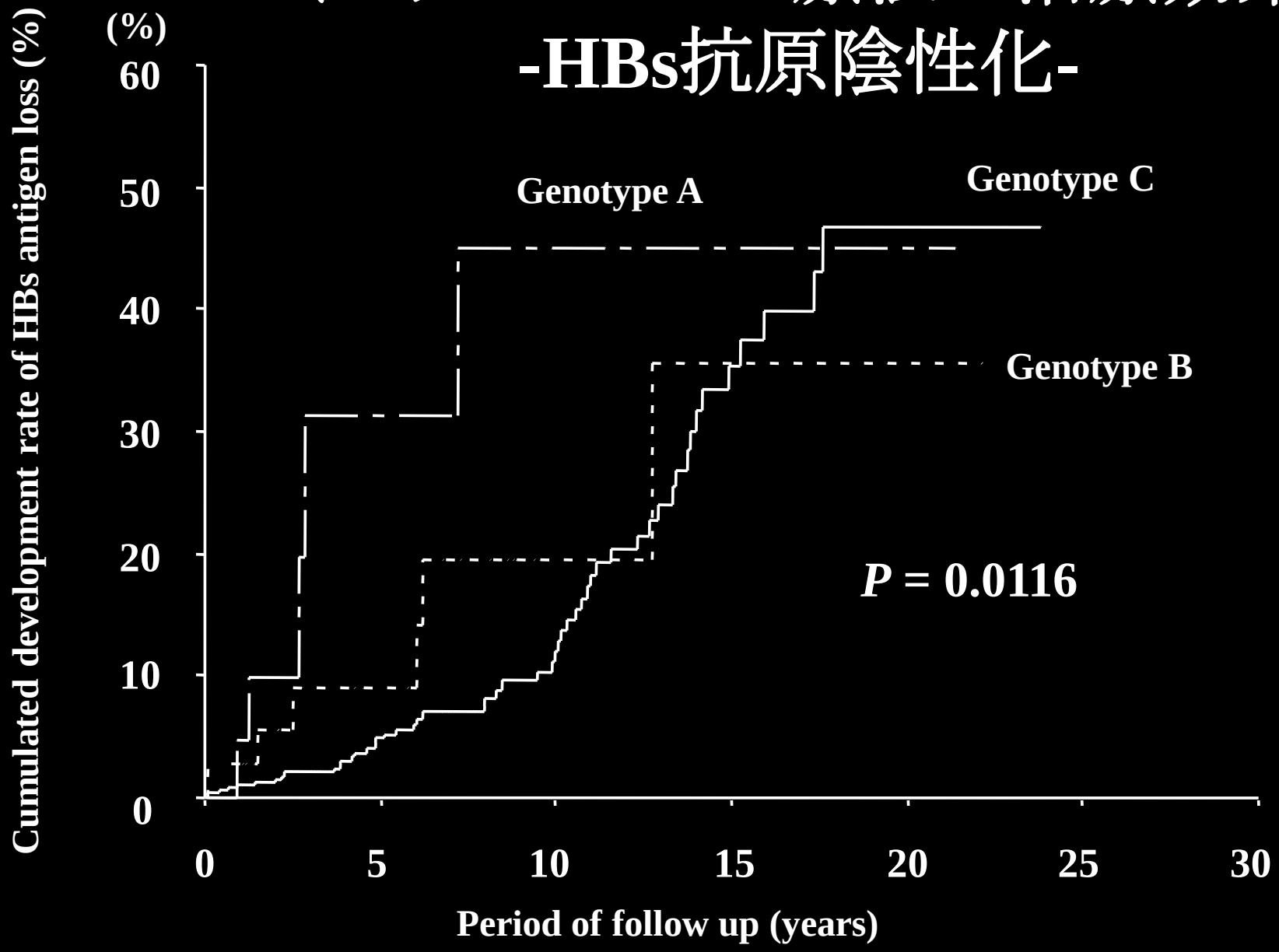
**median (range)*

インターフェロン療法の治療効果
-HBs抗原陰性化-



Suzuki F, Kumada H. J.Gastoroenterogy 2012 Jul; 47(7): 814-22.

インターフェロン療法の治療効果
-HBs抗原陰性化-



Suzuki F, Kumada H. J.Gastoroenterogy 2012 Jul; 47(7): 814-22.

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)	

Suzuki F, Kumada H. J.Gastoroenterogy 2012 Jul; 47(7): 814-22.

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

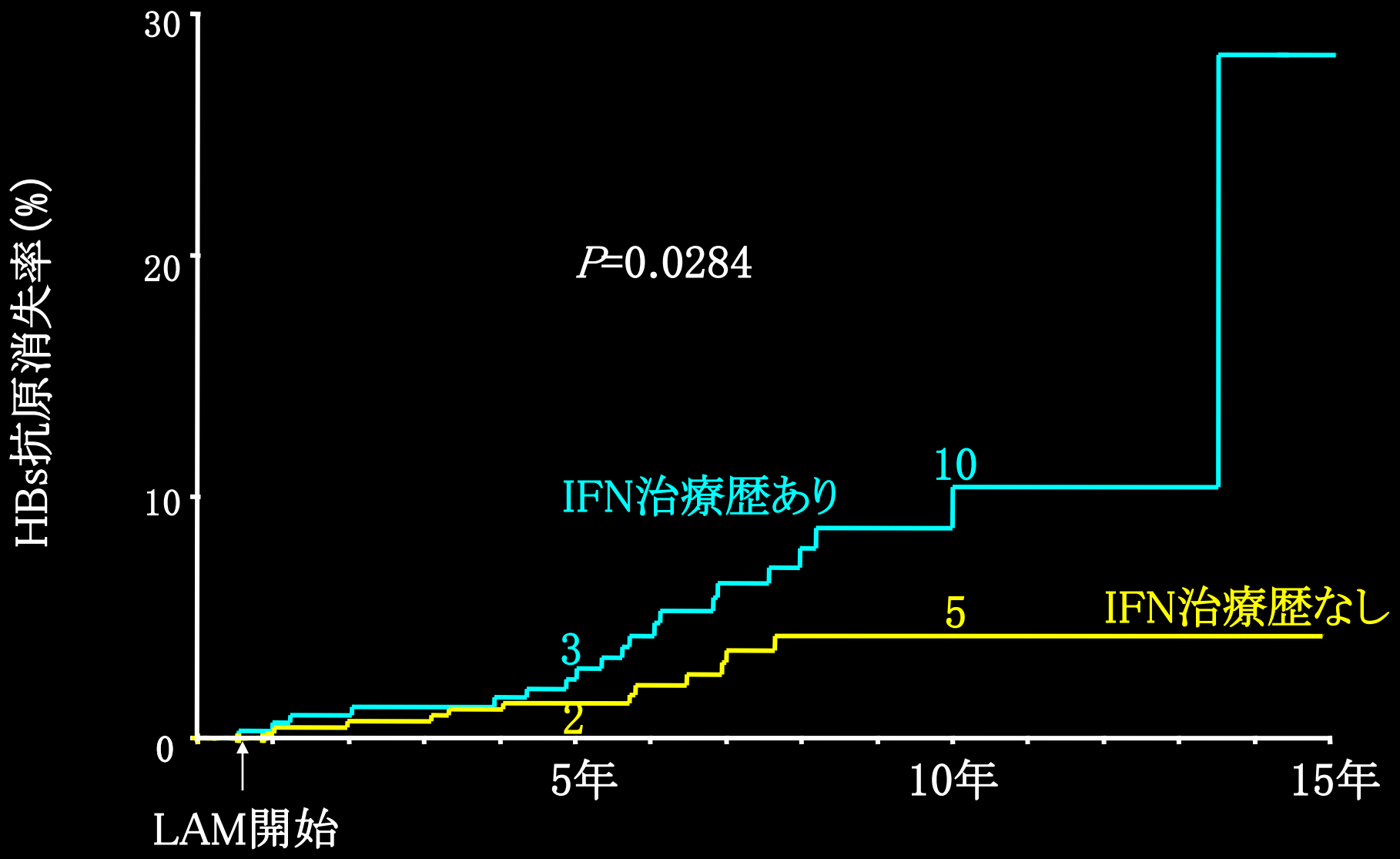
*:CLIA法

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)	*P*
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。

虎の門病院本院
東京

虎の門病院肝臓センター
熊田博光

虎の門病院分院
川崎