

NCGM メディアセミナー

日時：2014年7月23日(水) 18時～19時

会場：国立国際医療研究センター 国際医療協力研修センター 4階セミナー室3、4

●今回のテーマ『肝炎』

話題1 「B型肝炎の最新治療」

話題2 「C型肝炎は治る時代に！」

●話題提供者

話題1 考藤 達哉 国府台病院 肝疾患先進医療研究室医長

話題2 溝上 雅史 国府台病院 肝炎・免疫研究センター センター長

<NCGM メディアセミナーとは？>

当センターが取り組む健康・医療の課題をメディア関係者に広く共有するために開催しています。

専門家からの情報収集、不明事項の確認の場、また、医療に関わる専門家がメディアの方の質問から学び、視野を広げる場とすることが目的です。

今後も定期的に開催する予定ですので、報道機関の皆様のご参加をお待ちしております。

●セミナー内容

話題1 「B型肝炎の最新治療」：考藤 肝疾患先進医療研究室医長

★B型肝炎にまつわる「誤解」について

- ①キャリアで症状がなければ、治療しなくてもいい
- ②治療しても、(どうせ) 治らない
- ③一緒に…すると、B型肝炎がうつる

★B型肝炎と肝がんとの関係

★世界のHBV感染状況

特にアジア、アフリカでは高頻度で感染している状況

日本における肝がんの死亡者数→2005年頃までは右肩上がりの増加傾向

ただ、原因別にみるとB型肝炎の患者は大きく増加しているわけではない

2006年頃からは肝がんの死亡者数は減少傾向 →C型肝炎の患者の減少が影響

①抗HBV治療が必要な症例とは？

- ・HBV関連マーカーについて

・HBV キャリアの経緯

病気の進行に伴い、一定の確率で肝がんを発症する →病気を進行させないことが必要

・B型慢性肝疾患における発がん因子について

①HBV DNA 高値 (HBV DNA 4 以上) ②ALT 高値 (ALT \geq 30 IU/L) ③肝線維化進展

・B型肝炎治療ガイドライン (第2版/2014.6)

抗ウイルス治療の適応を考慮する条件

【慢性肝炎の場合】 ①ALT 値 31 以上 ②HBV DNA 4 以上 ③組織学的進展度 F2 以上

【肝硬変の場合】 HBV DNA 陽性 (>2.1)

②肝がんの抑止は可能か?

・B型肝炎の治療目標

【短期目標】 ①ALT を正常にする (ALT \leq 30 IU/L)

②HBe 抗原陰性/HBe 抗体陽性にする

③HBV DNA を抑える

【長期目標】 HBs 抗原を陰性にする →発がん率が明らかに低くなるため

・B型肝炎治療薬について

【インターフェロン】

Peg-IFN α 2a の治療効果 (治療終了後 24 週) →約 3 割の反応率

Peg-IFN α 2b の長期治療効果 (HBe 抗原陰性化例における 3 年後の効果持続率)

→HBsAg 陰性化率約 3 割

IFN 治療による HBV 関連肝がんの抑制効果→各種 study でも抑制効果が証明されている

【核酸アナログ】

薬剤耐性変異が出現する率 (5 年間服用時) →新しい薬ほど出現率が低い

エンテカビルの治療効果 (治療開始後 1 年)

→HBV DNA 感度以下になった率 7 割~9 割

テノフォビルの治療効果

→他の核酸アナログ効果不十分症例に対する治療効果が約 7 割

核酸アナログ治療による HBs 抗原消失率→約 5%

エンテカビル治療による肝がん発生率の低下 (観察年数 7 年)

→対照群 13.7%に比して、エンテカビル群は 3.7%と肝がん発生率が低下している

【インターフェロンと核酸アナログの違い】

インターフェロン: 注射薬,投薬期間限定 (48 週間/回),耐性変異の問題なし

核酸アナログ: 飲み薬,原則長期間の投薬,耐性変異の問題あり

→それぞれの薬の性格を考えながら、診療することになる

B型肝炎治療ガイドライン (2014) では初回治療では Peg-IFN 治療を第一に検討する

→治療反応性の有無により再治療の方針を決める

★B型肝炎との付き合い方 (患者さんへのメッセージ)

①「B型肝炎です」と言われたら、必ず一度は専門医へ

②適切な治療を受ければ、肝がんになるのを防ぐことができる

③適切に対処すれば、B型肝炎がうつることはない

★まとめ

抗 HBV 治療の進歩により、B型慢性肝炎の制御が可能となり、肝硬変への進展抑止や肝がんの抑止効果が期待される

話題 2 「C 型肝炎は治る時代に！」：溝上 肝炎・免疫研究センター長

- ・日本における肝がんによる死亡者数は 1970 年頃から急激に増加し、2005 年頃をピークに最近はやや減少傾向にある。肝がんの約 80% は C 型肝炎ウイルスが原因となっている

- ・ HCVb 高ウイルス例に対するインターフェロンの治療効果の変遷

日本では 1992 年にインターフェロンを使用開始→ただし、約 1 割しか効果が現れなかった。2002 年には IFN α -2b とリバビリンとの併用により約 2 割に著効率が上昇し（ただし、週 3 回の投与が必要）、2005 年にはペグ IFN α リバビリンとの併用により約 5 割程度まで上昇した

【ペグ IFN α の特徴】週 1 回投与でよく、副作用が軽い

ただ、実際の患者に使用した場合の著効率は約 4 割しか効かなかった

- ・ペグ IFN+リバビリン併用療法の副作用→特に高齢者ほど副作用が多い

- ・大阪における肝がんの発生動向（1986 年～2006 年）

70 歳以上の高齢者において、肝がんの患者数が増加傾向にある

- ・C 型肝炎では高齢者（65 歳以上）ほど発がんし易いため、高齢者にも使用できる薬が望まれていた

- ・C 型肝炎ウイルスの遺伝子構造が解明される中で、HCV に直接働く各種薬剤の作用部位が絞り込まれた

- ・第一世代 NS3 薬剤（Telaprevir）と IFN/RBV の併用療法

IFN の治療期間が 48 週から 24 週に短縮でき、治療効果も増加、また副作用も減少

ただ、副作用としての皮膚症状が多く現れたことにより Telaprevir を中止した症例もあった

- ・第二世代 NS3 薬剤（simeprevir）と IFN/RBV の併用療法

初回や前回一度は HCVRNA が陰性化した患者には約 90% 効果があるが、前回反応がなかった患者には約 30%～50% 位しか効果が無いのが、現実問題

- ・第二世代 NS3 薬剤（Asunaprevir）と NS3・5A 阻害剤の併用療法

効果は高いが、二箇所耐性化すると 100～8,000 倍も耐性化してしまう（2 重耐性）という問題点がある

→NS5A 耐性には NS5B 阻害剤を、NS5B 耐性には NS5A 阻害剤を使用することが主流となっている

- ・NS5A+NS5B 阻害剤の合剤

Sofosbuvir（NS5B ポリメラーゼ阻害剤）と Ledipasvir（NS5A 阻害剤）の配合剤

1 日 1 回 1 錠を 12 週間投与（併用薬なし）

対象：ゲノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎患者（初回治療例及び既治療例【前治療再燃・無効】、プロテアーゼ阻害剤治療無効例も含む）

【海外第Ⅲ相試験】

SVR12 率→初回治療例、前治療無効・再燃例ともに 94% であり、

投与終了 12 週目においても 95% 以上の効果が確認できた

安全性の面では、12 週と 24 週では副作用に大きな変化はない

有害事象も 12 週の場合が少なく、中止例もほとんど無い

開始前の NS5A 耐性変異検例の SVR12 率は高率（89～96%）で NS5B S282T 変異は検出されなかった

【国内第Ⅲ相試験】

目的：日本人のゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者における SOF/LDV 配合錠（FDC）の有効性・安全性をリバビリン（RBV）併用の有無別に検討

試験方法：ランダムオープン試験

主要評価項目：SVR12

対象：ゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎患者（20 歳以上で年齢制限無し）

肝硬変：代償性肝硬変を 40%まで組み入れ可能

結果：肝硬変の有無に関わらず SVR12 率は 99%と高値、RBV を併用した場合には 3 例の HCVRNA の非消失例があるため、本邦では RBV 無しの SOF+LDV で使用可能である

安全性：有害事象による試験中止は 2 例のみ、SOF+LDV 配合錠群では RBV 併用群と比較して有害事象の発現率が低い

今後の C 型肝炎患者の治療にとって非常に有効な治療法となると考える

*セミナーの様子

