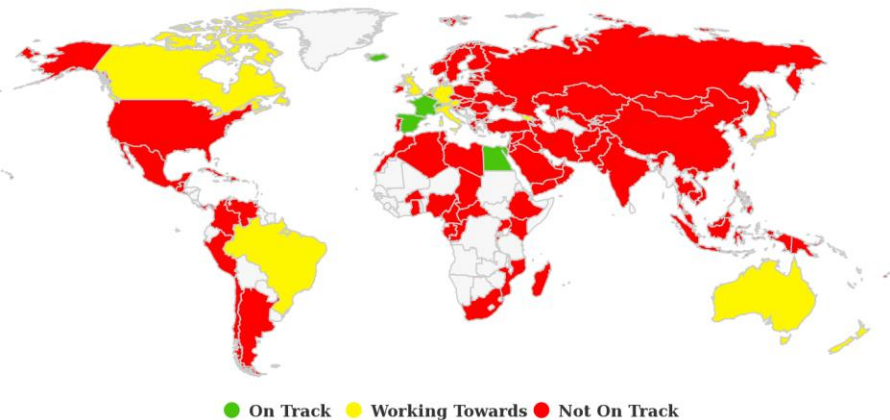


以完全克服乙型肝炎为 目标-政策和医疗

HCV Elimination Targets
2019

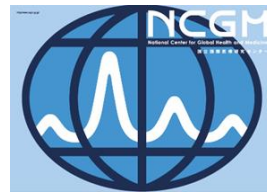


Polaris Observatory, 2019

NCGM国立国际医疗研究中心
肝炎・免疫研究中心

考藤 达哉 (KANTO TATSUYA)

本次发表是作为厚生劳动省医疗技术等国际展开
推进事业而实施。



利益冲突 (COI) 开示

发表者：考藤 达哉

本人及共同发表者应公开的与本次发表内容有COI关系的企业

- | | |
|--------------|-----------------|
| ①顾问： | 无 |
| ②持有股份・利益： | 无 |
| ③专利使用费： | 无 |
| ④演讲费： | 吉利德科学公司, Abbvie |
| ⑤原稿费： | 无 |
| ⑥委托研究・共同研究费： | 无 |
| ⑦奖学金捐款： | 无 |
| ⑧捐赠课程隶属关系： | 无 |
| ⑨礼物等的报酬： | 无 |

国立国際医療研究センター (NCGM)

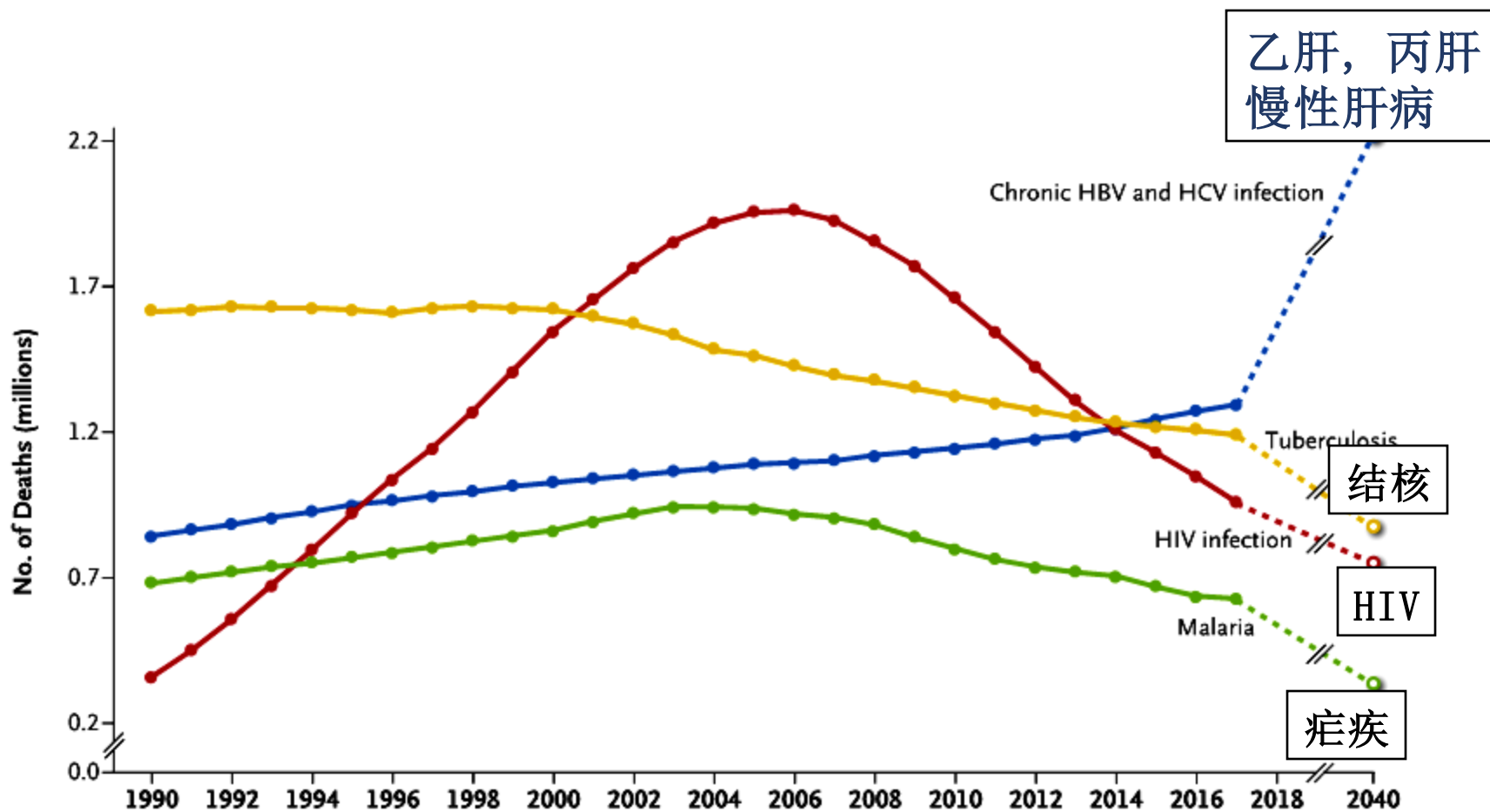


中心医院
(新宿区)

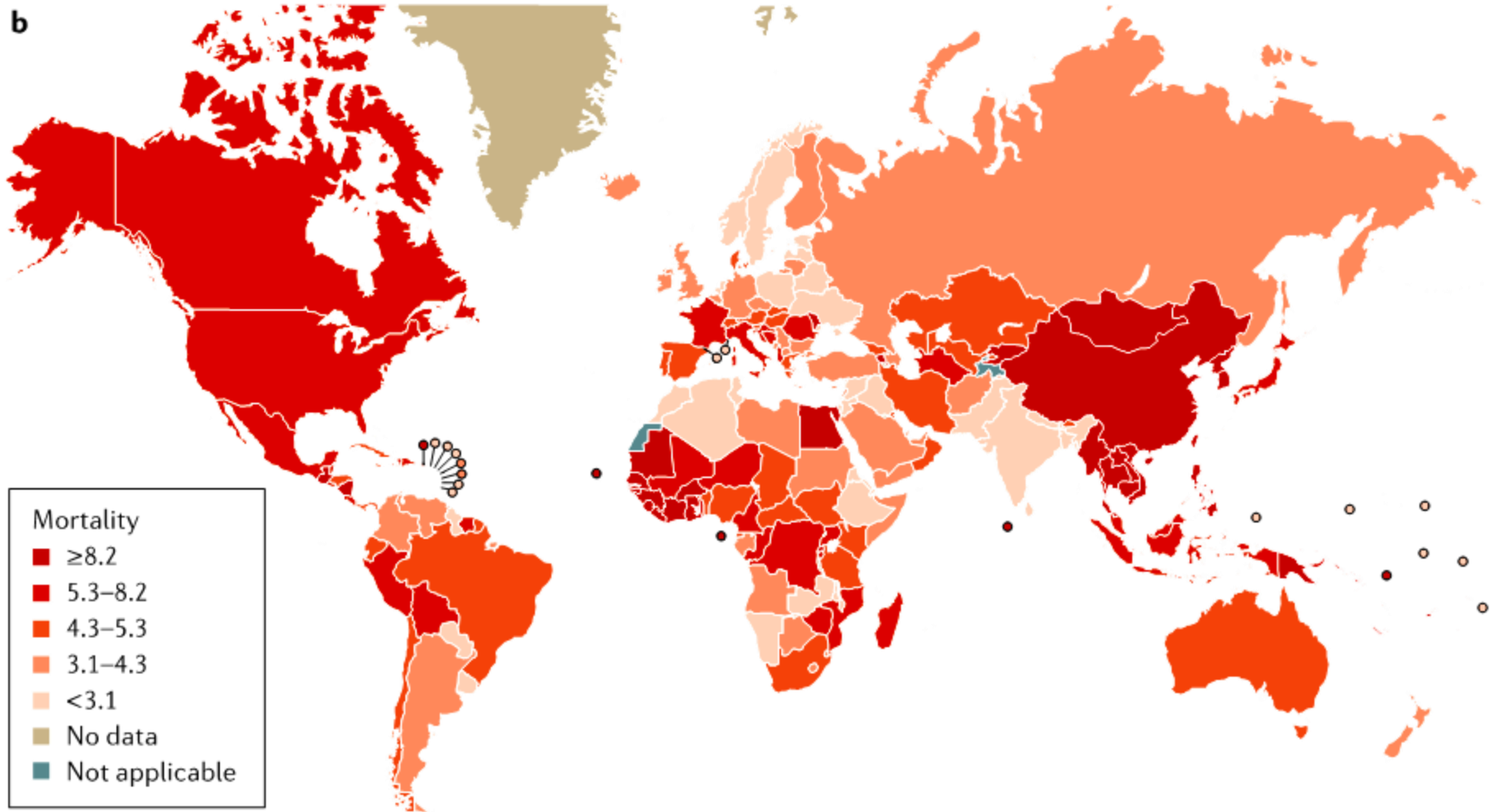


国府台医院
(千葉県市川市)

全世界由于乙型肝炎和丙型肝炎死亡者人数的变化



全世界的肝癌死亡率（每10万人）





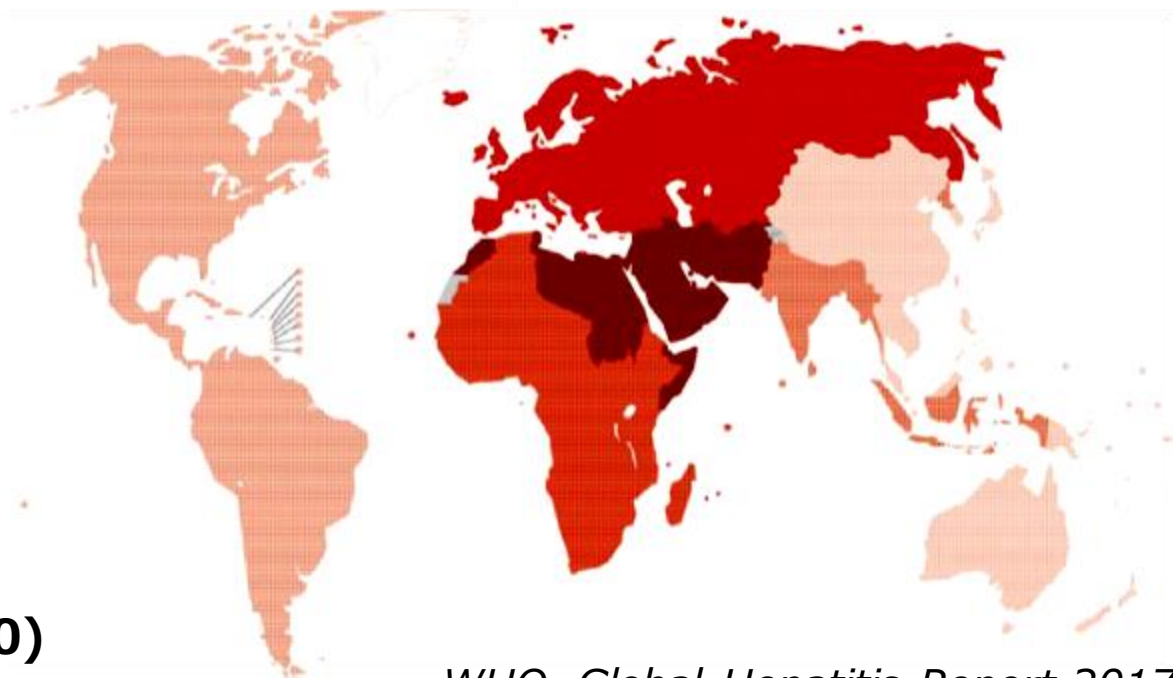
257

MILLION PERSONS
WORLDWIDE ARE
LIVING WITH HBV.

71

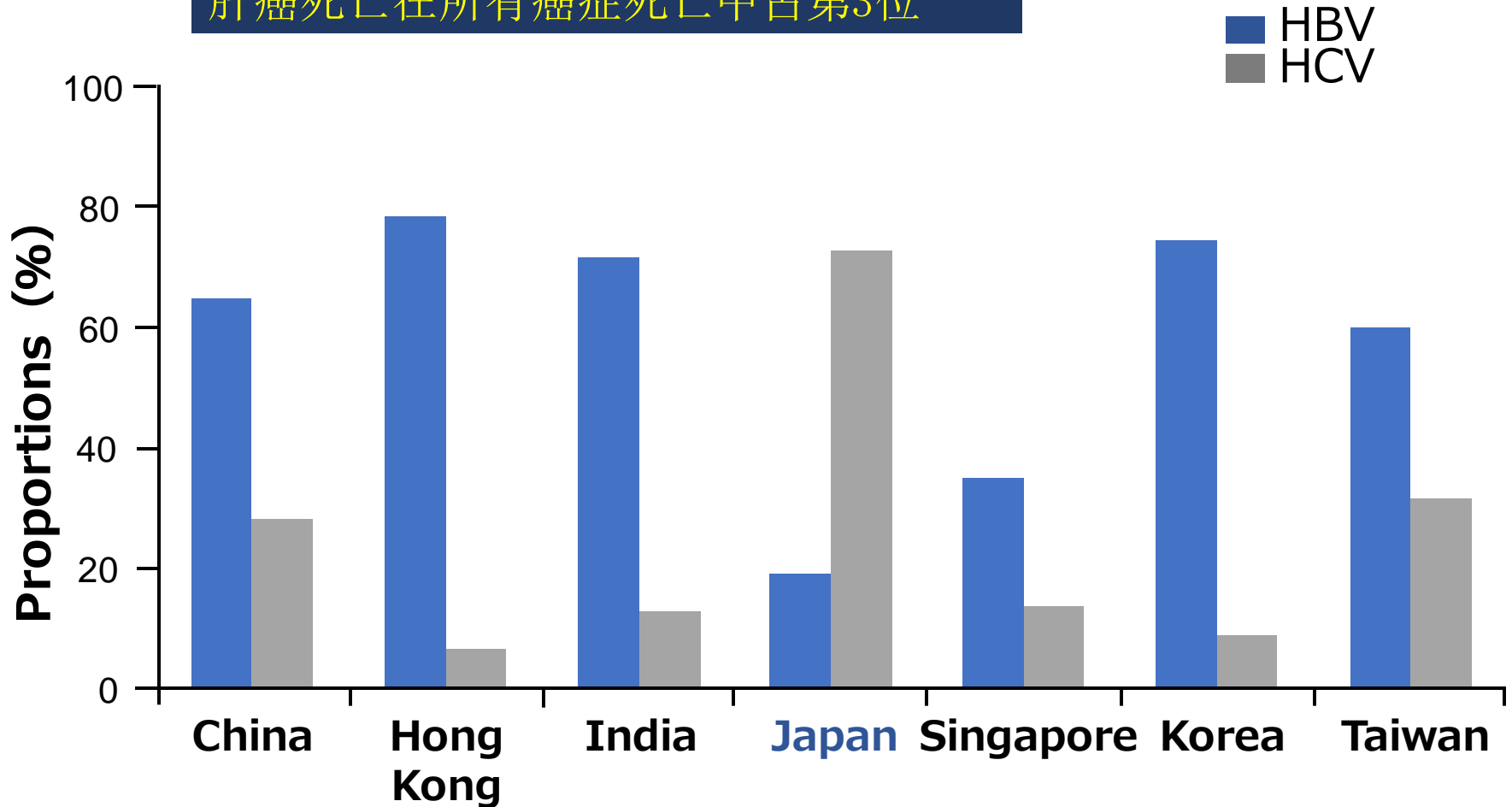
MILLION PERSONS
WORLDWIDE ARE
LIVING WITH HCV.

56.9 million (2020)

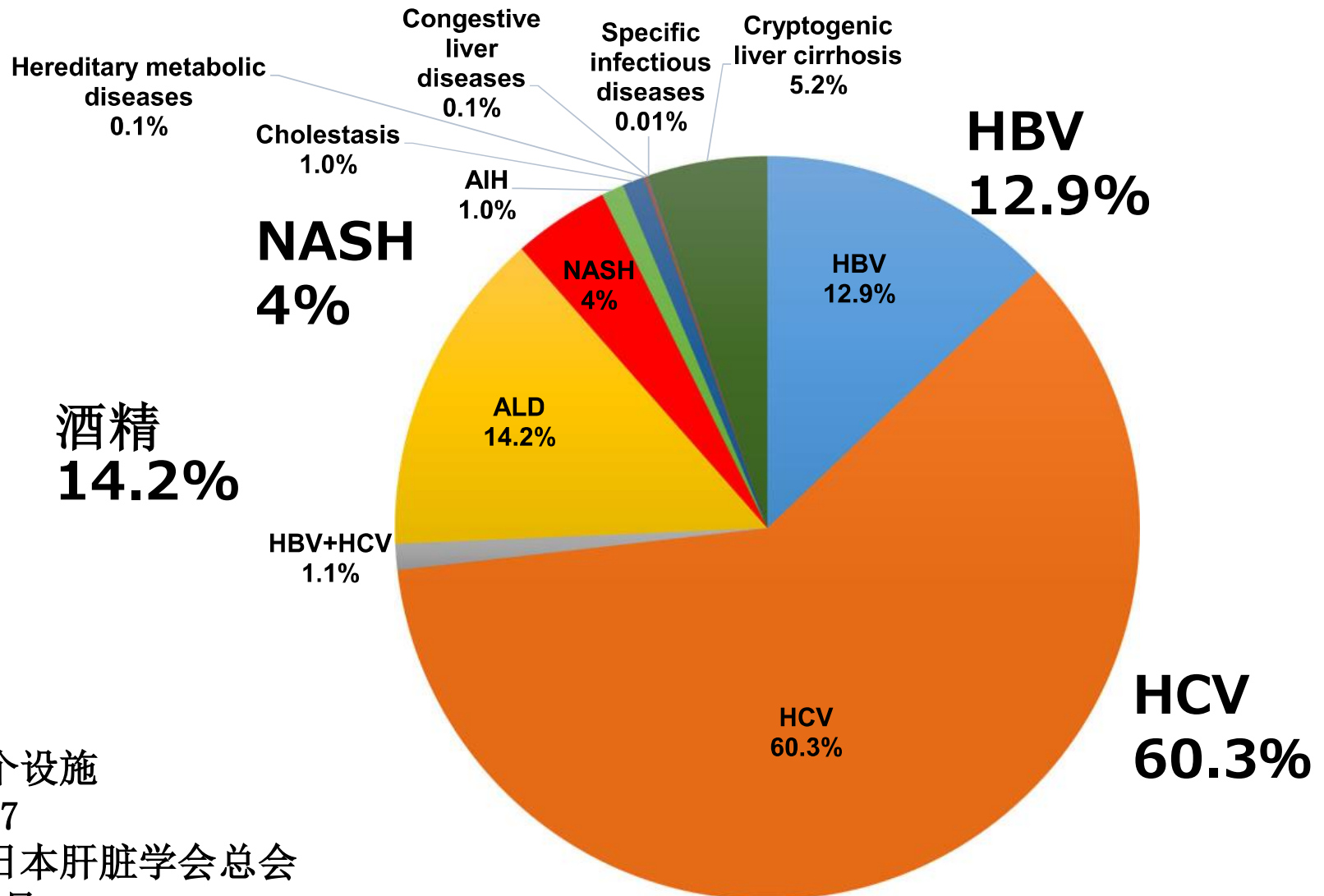


Western Pacific Region 各国的HBV, HCV 肝癌死亡的比率

Western Pacific Region:
肝癌死亡在所有癌症死亡中占第3位

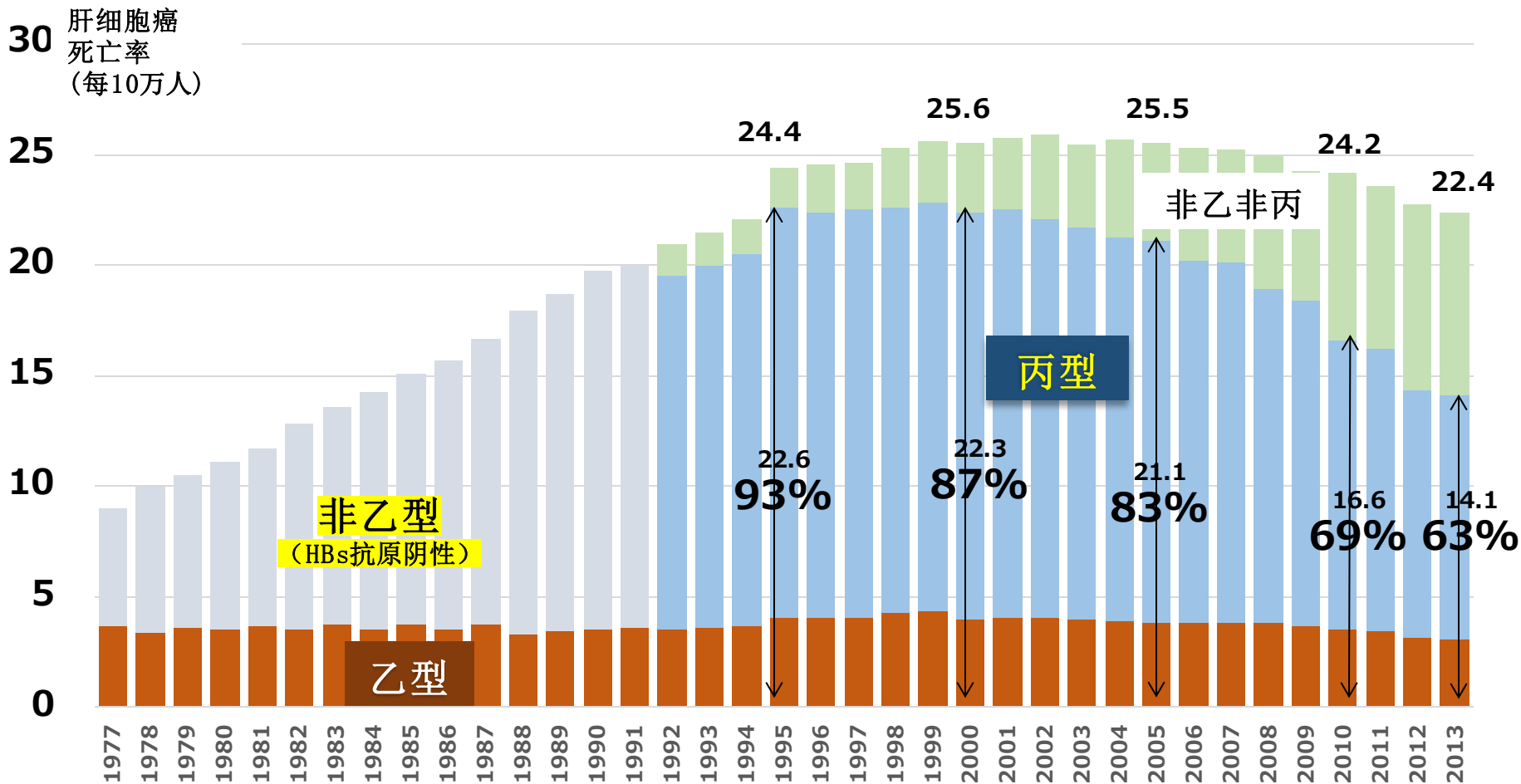


肝癌的致病原因的比例（2018年）

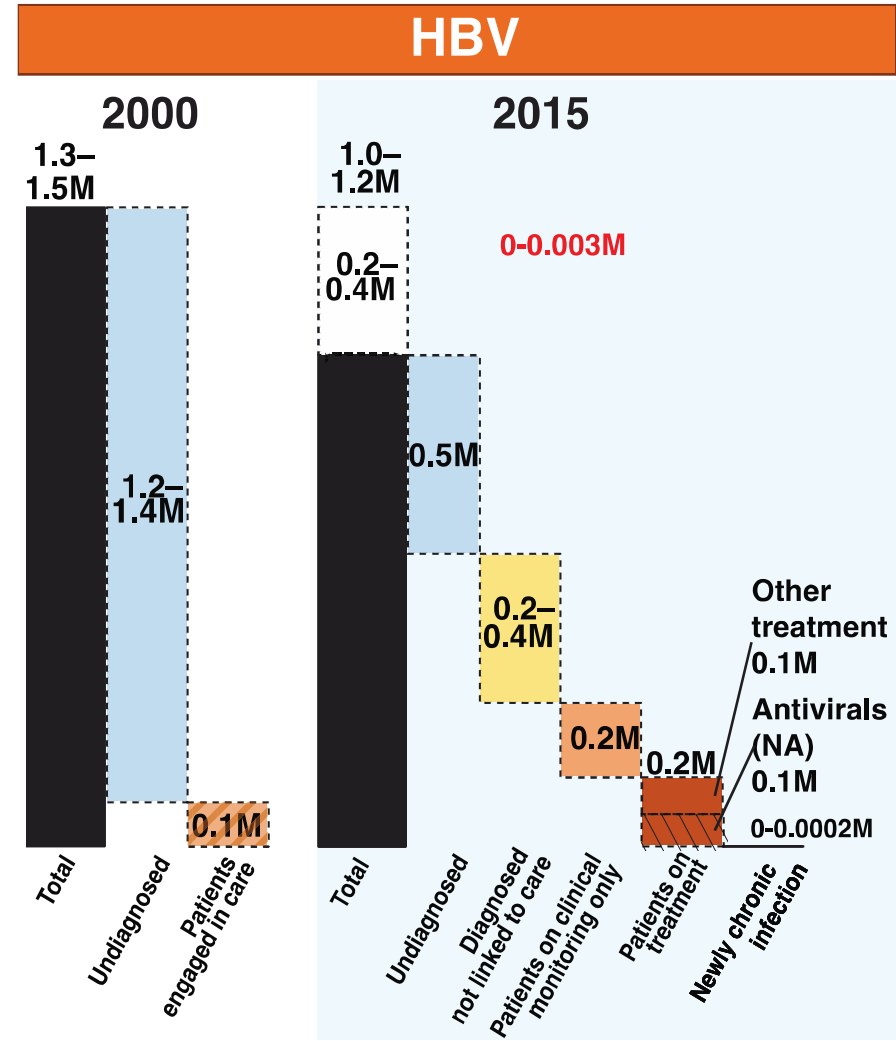
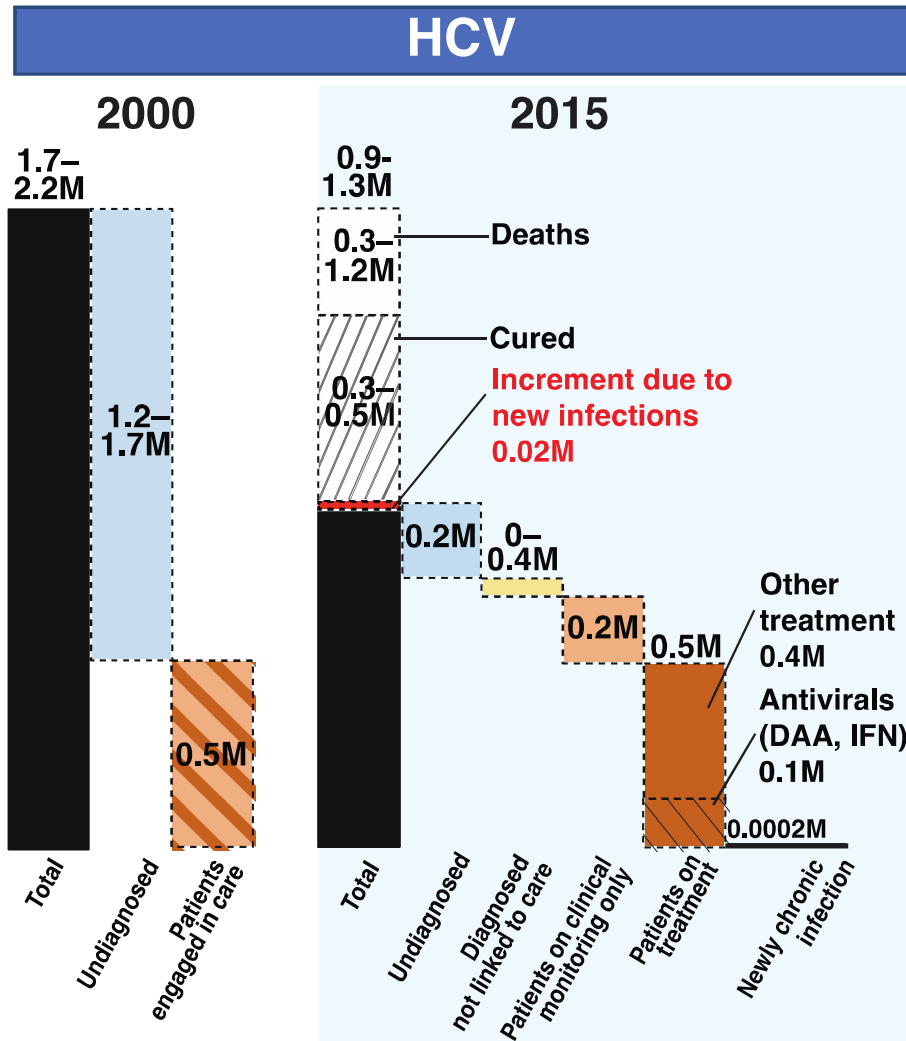


全国79个设施
N=23, 637
第54届日本肝脏学会总会
2018年6月

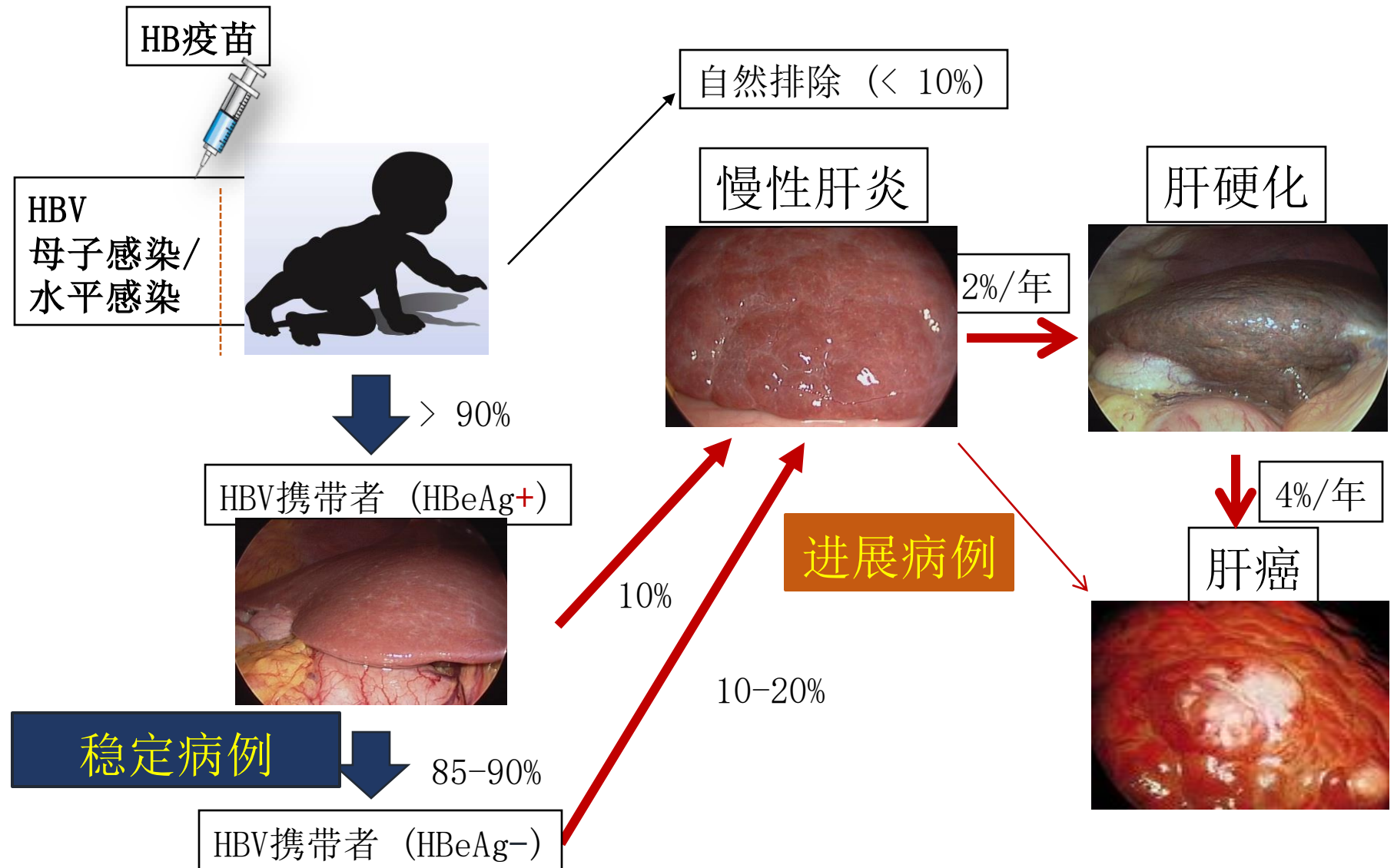
肝细胞癌引起的死亡率的原因（每10万人）



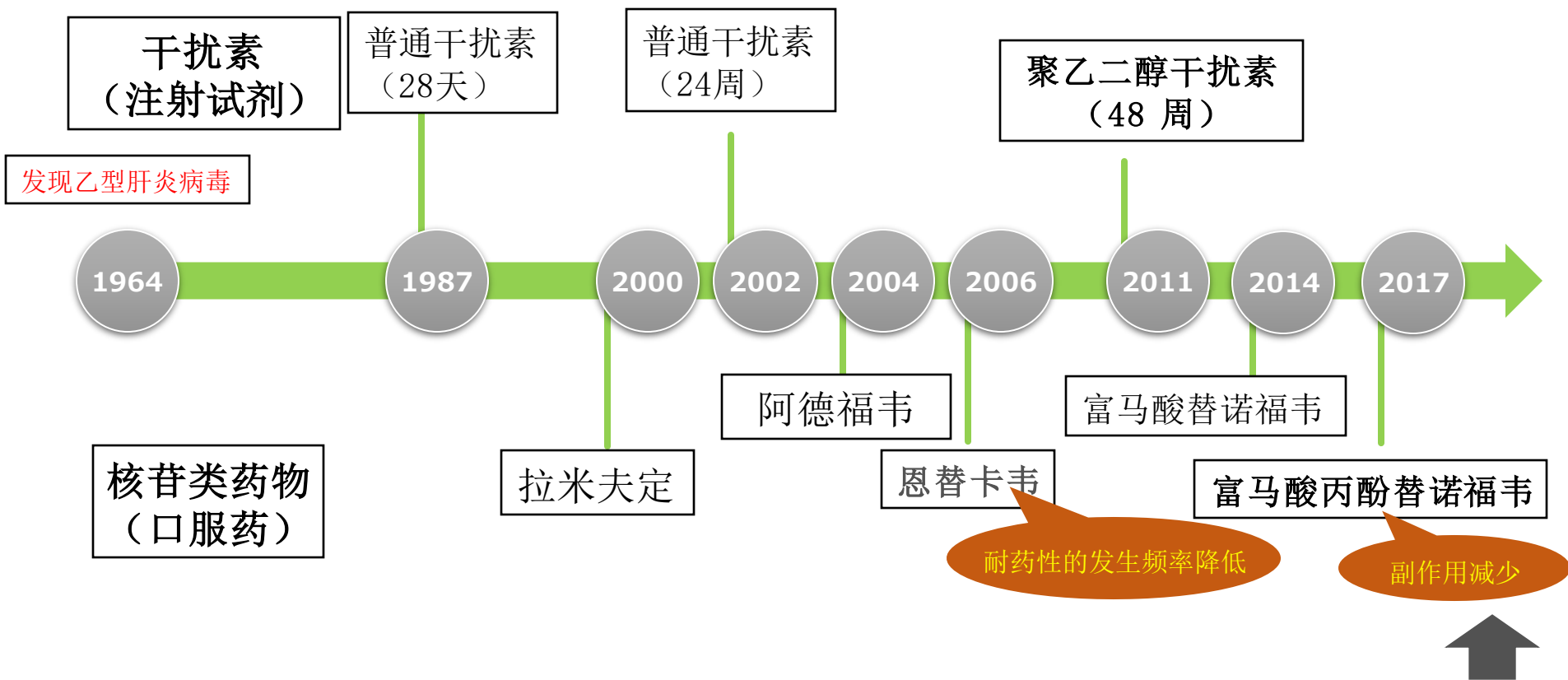
HBV, HCV感染人数的推算 (2000-2015)



HBV持续感染的自然病程

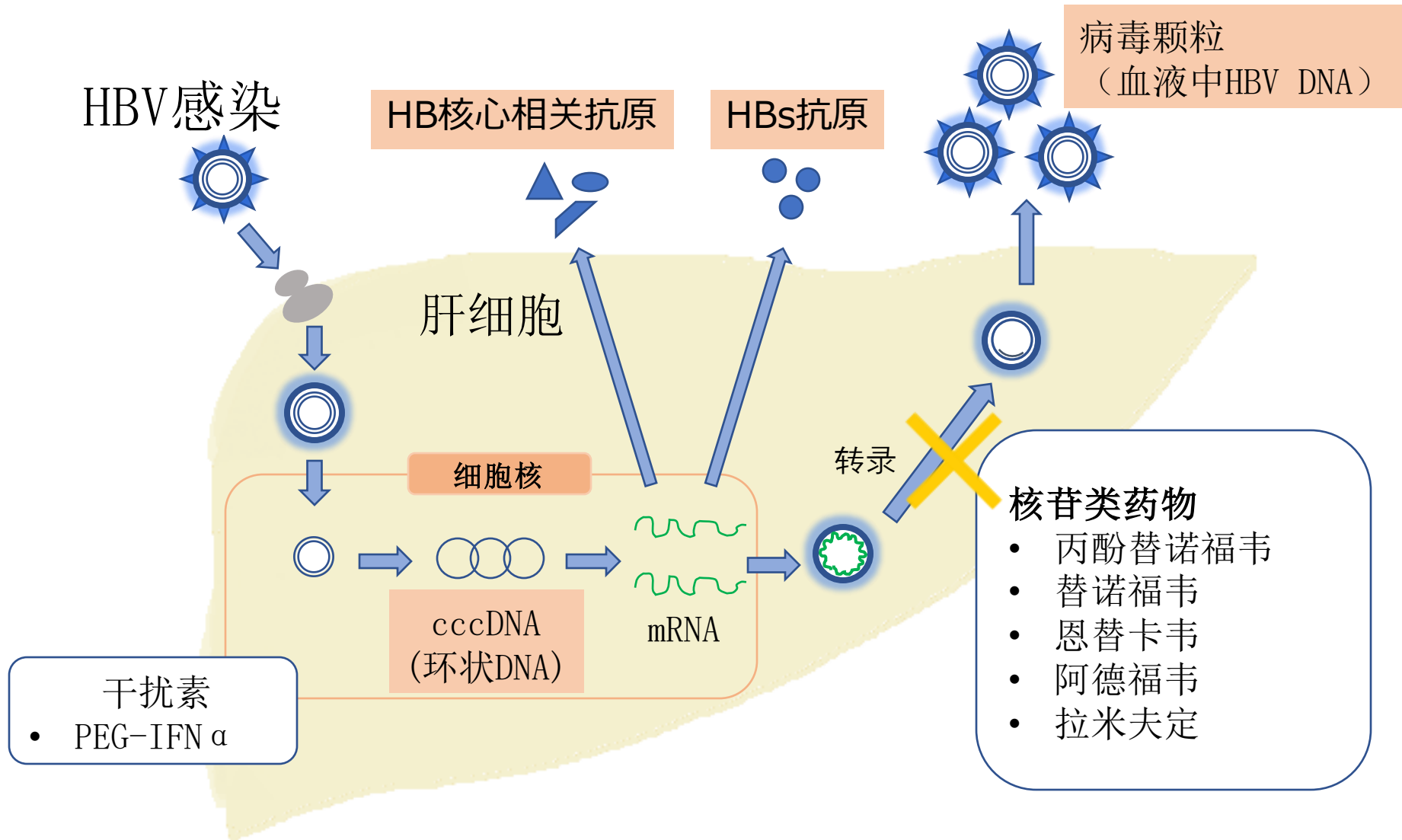


乙型肝炎的药物发展史

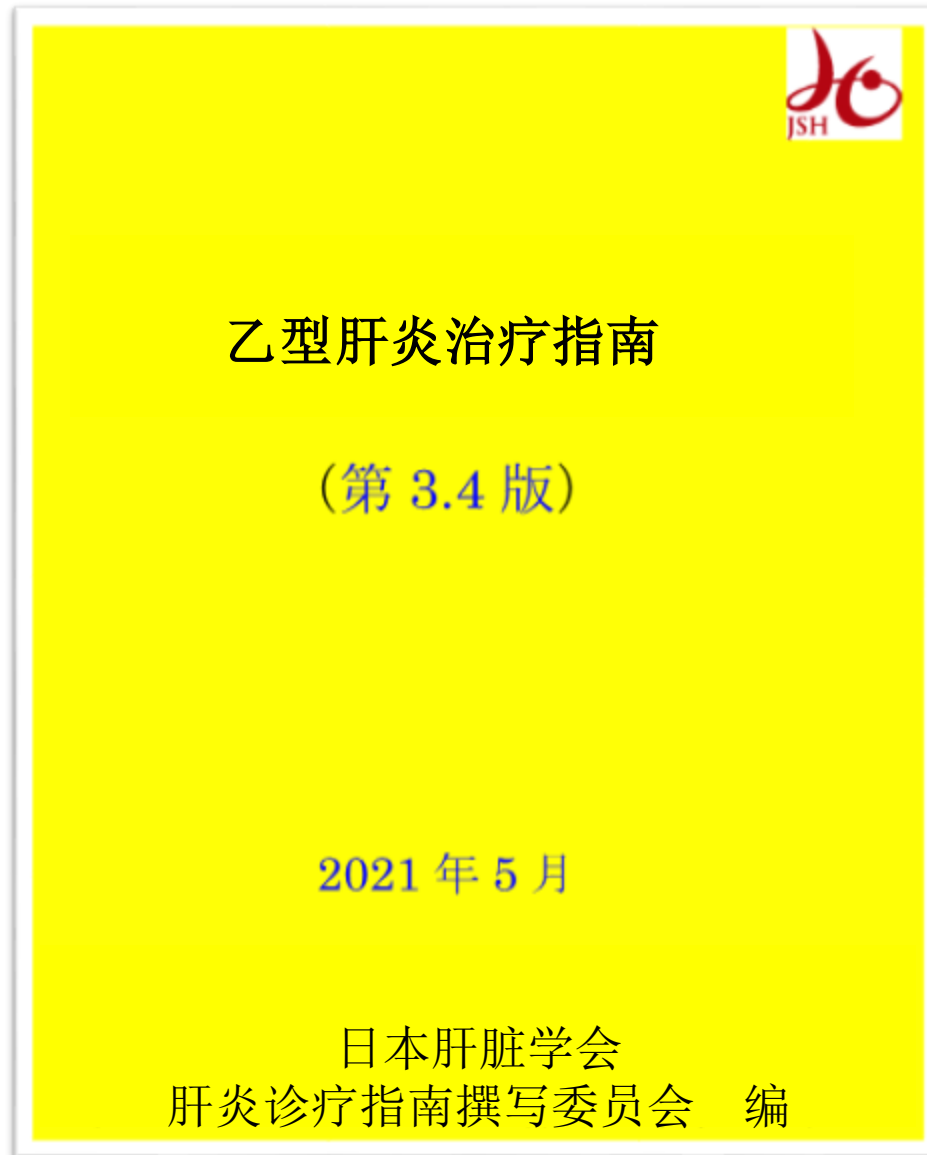


如果得到正确的治疗，这是几乎所有的患者都能够控制病毒数量的时代。

HBV的复制和抗HBV药物的作用

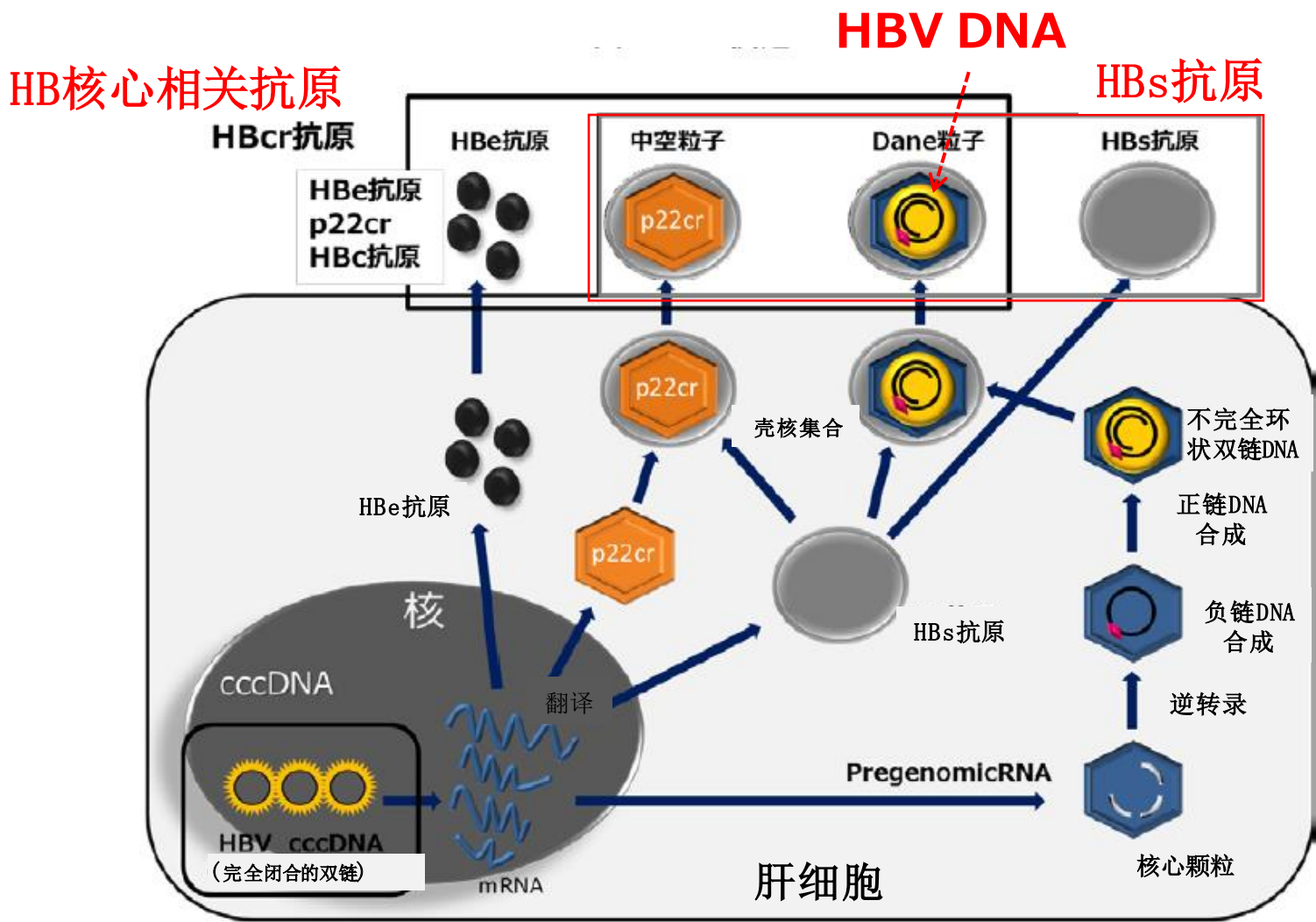


乙型肝炎治疗指南



日本肝脏学会：乙型肝炎治疗指南第3.4版，2021年5月

HBV相关标志物



此外，HBV genotype (基因型)

HBV病毒标志物及其意义

| 种类 | 意义 |
|-----------|------------------------------------------------------|
| HBs抗原 | 目前感染了乙肝病毒 |
| HBs抗原量 | 反映肝细胞中 HBVcccDNA 的含量 |
| HBs抗体 | HBV感染既往史（多数HBc抗体也显阳性） HB疫苗接种后（HBc抗体阴性） |
| HBe抗原 | 乙肝病毒的增殖力强 |
| HBe抗体 | HBVの增殖力弱 |
| HBc抗体 | 感染 HBV（HBs 抗原也呈阳性） HBV感染既往史（多数HBc抗体也显阳性） |
| IgM-HBc抗体 | 高滴度：急性乙型肝炎（COI>10.0） 低滴度：慢性乙型肝炎急性恶化 |
| HBV DNA | HBV增殖的直接指标 |
| HB核心相关抗原 | 不使用核苷类药物时：与血液中HBV的量相关 使用核苷类药物时：与肝细胞中HBVcccDNA的量相关 |
| HBV基因型 | 推断感染途径和预后，选择抗病毒治疗方法 |
| HBV基因突变 | 推断病情和预后 |

乙型肝炎的治疗目标

短期目标

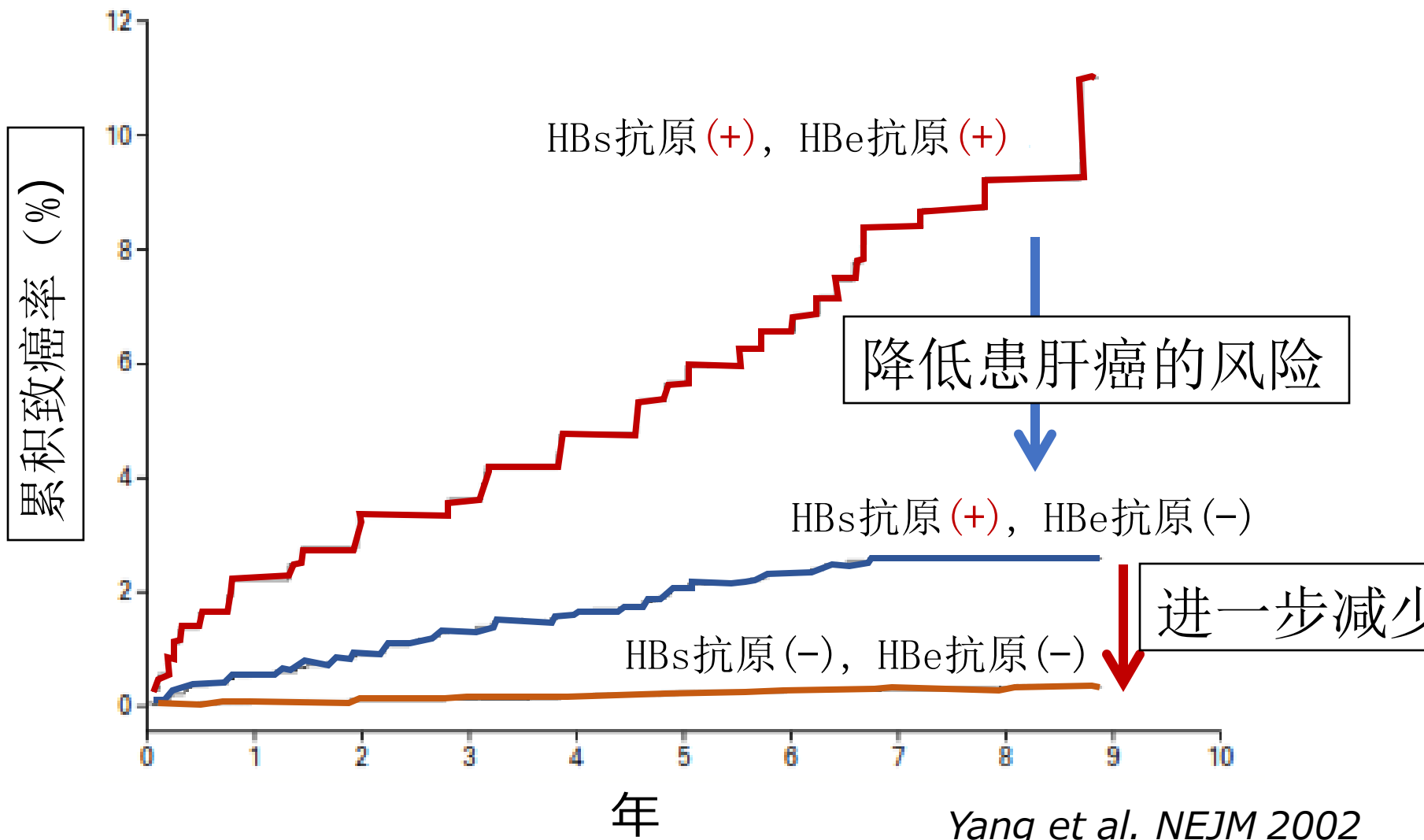
- ALT正常 (ALT \leq 30 IU/L)
- HBe抗原阴性 / HBe抗体阳性
- 抑制HBV DNA

长期目标

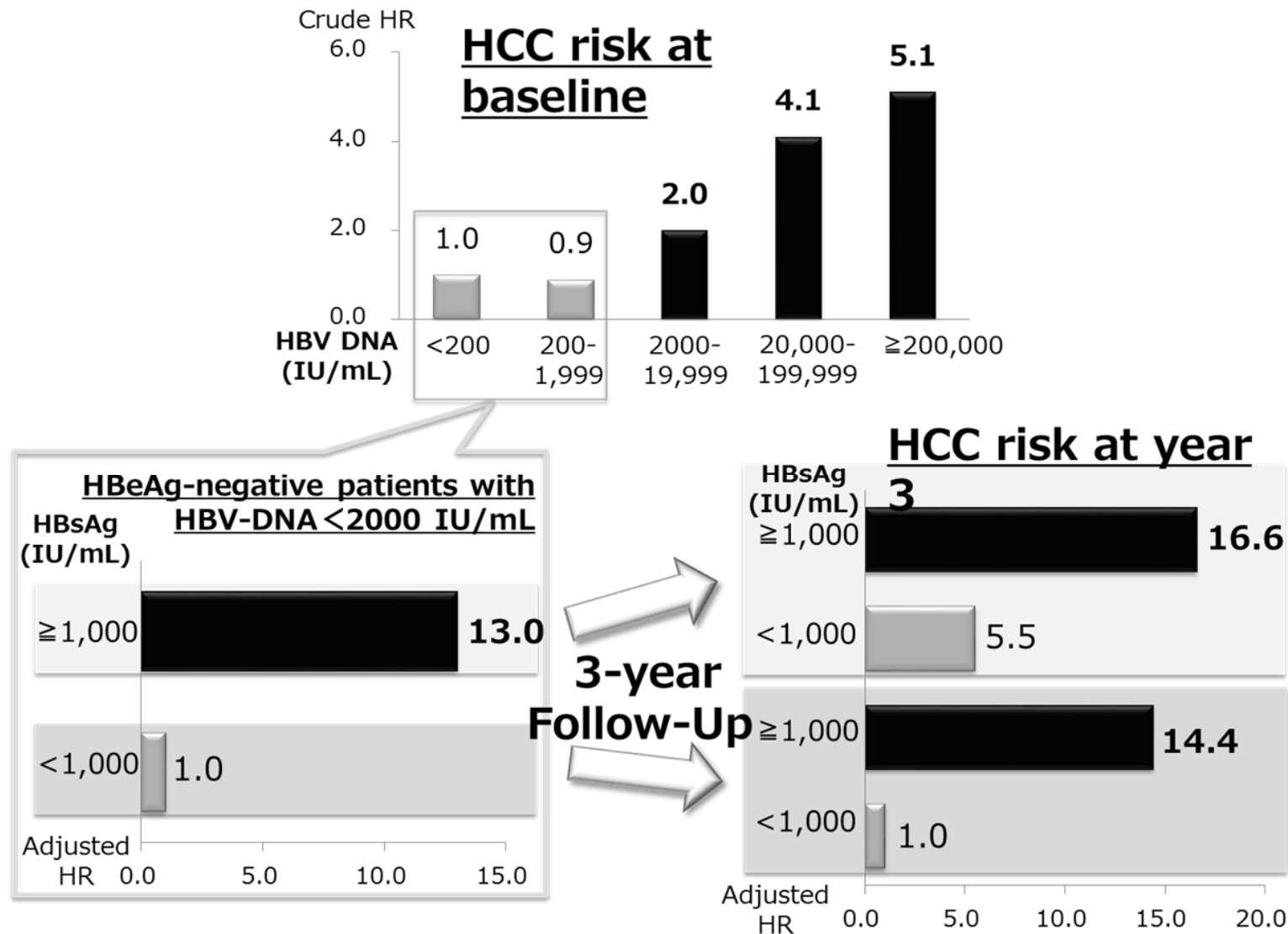
- HBs抗原呈阴性

HBe抗原, HBs抗原阴性化会降低肝癌发生率

(N=11,893)



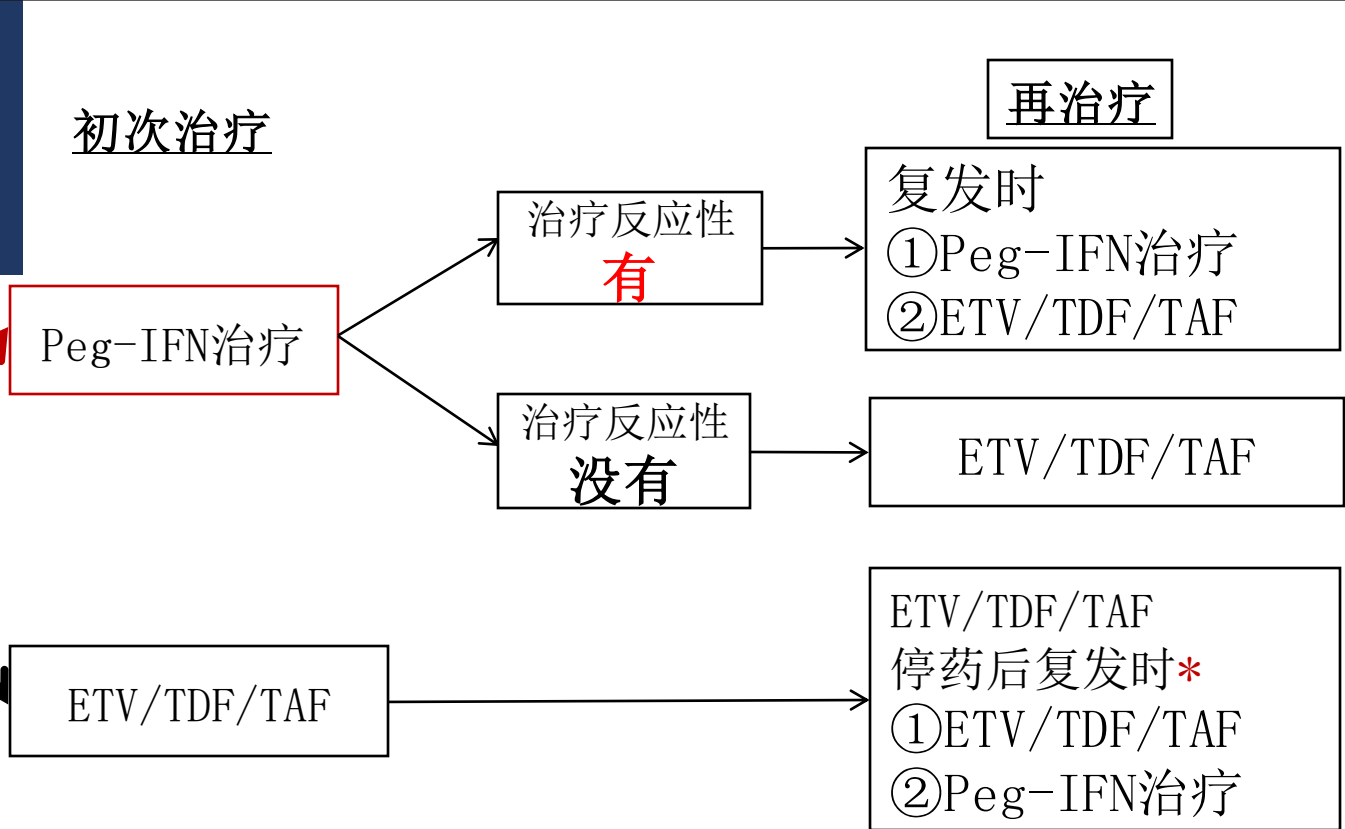
在HBe抗原阴性且低病毒量的病例中， 肝癌发病与HBs抗原量相关



乙型肝炎抗病毒治疗的基本方针

HBVDNA 2,000 IU/ml
(3.3LogIU/ml)
而且
ALT 31 IU/l以上
(不考虑HBe抗原)

慢性肝炎



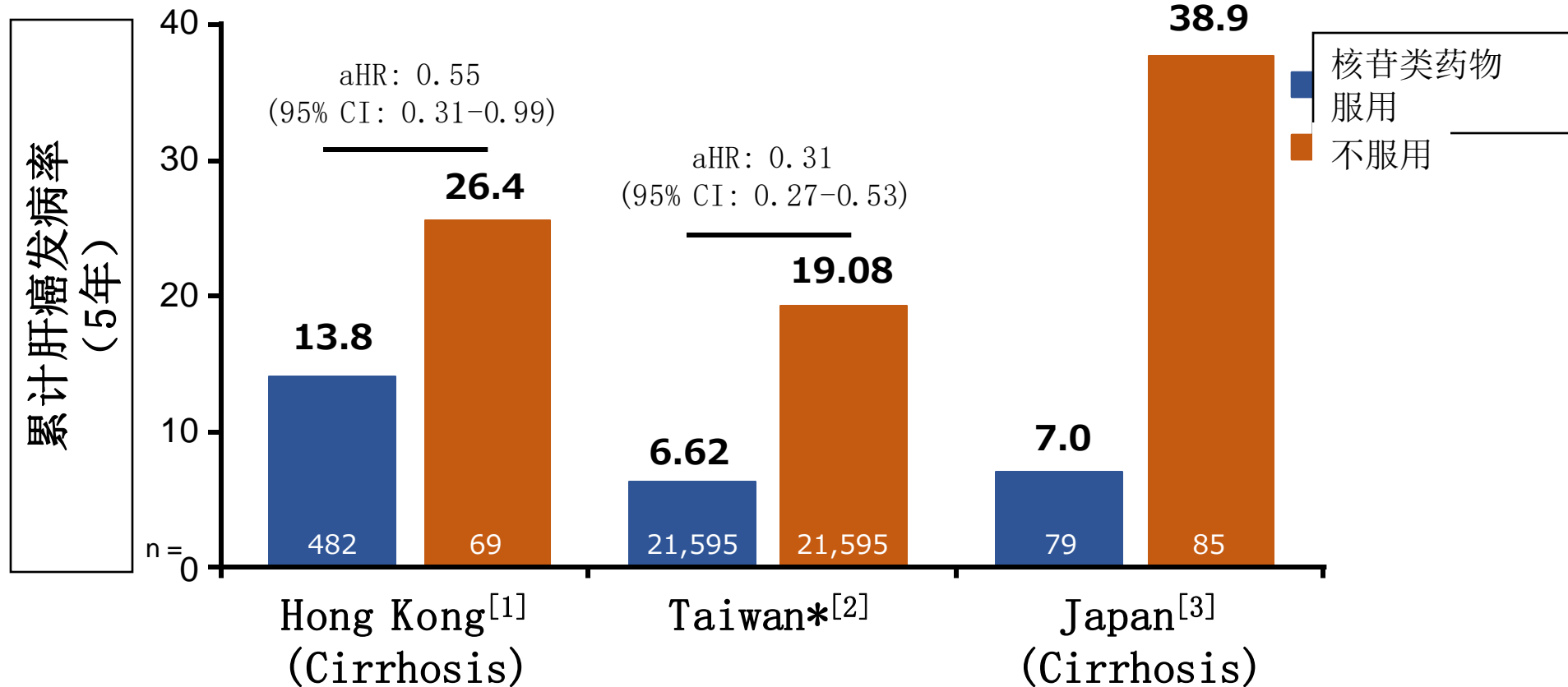
肝硬化

ETV/TDF/TAF

*复发时的再治疗标准
HBVDNA 10,000IU/ml (5LogIU/ml) 以上
或者 ALT 80 U/L以上

HBVDNA 阳性
(不考虑ALT, HBe抗原)

核苷类药物治疗降低了肝癌发病率

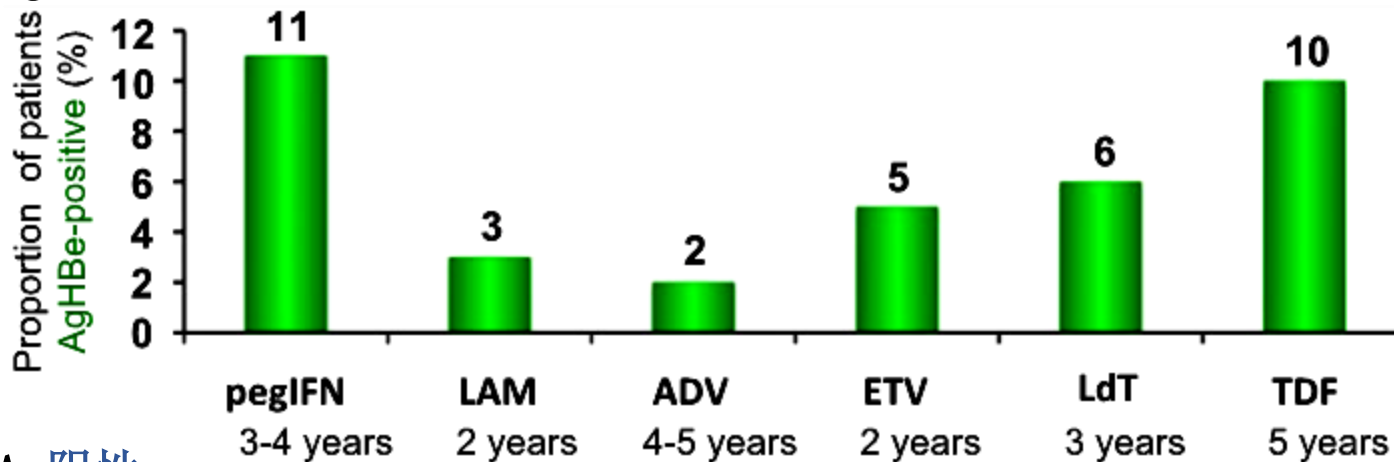


*includes cirrhosis and decompensated cirrhosis (cirrhosis: 13.6%)

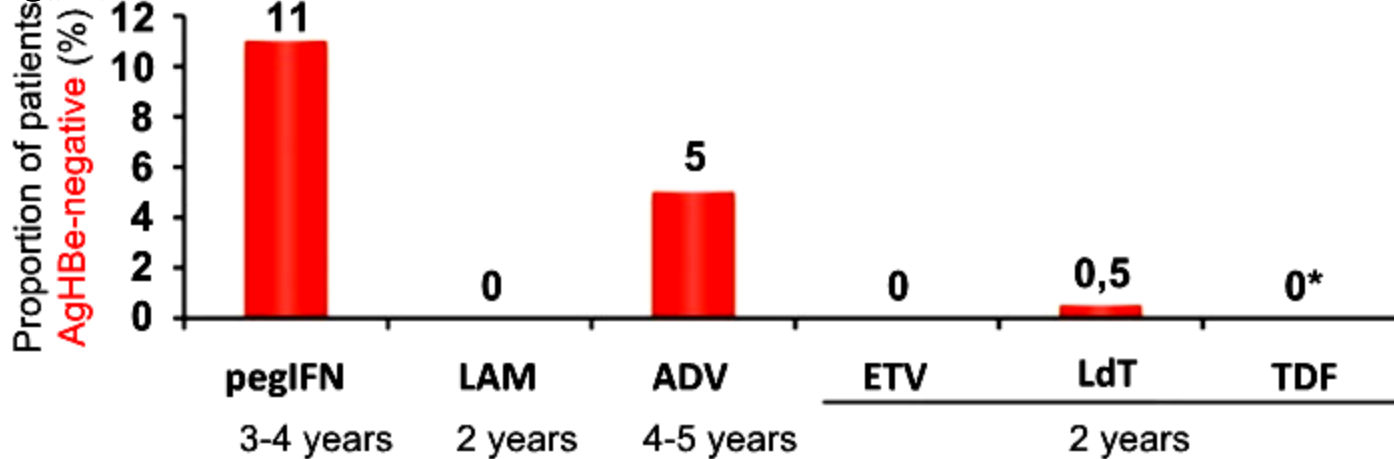
1. Wong GL, et al. Hepatology. 2013;5:1537-1547.
2. Wu CY, et al. Gastroenterology. 2014;147:143-151.
3. Hosaka T, et al. Hepatology. 2013;58:98-107.

乙型肝炎治疗药物类别与HBs抗原消失率

HBeAg阳性



HBeAg阴性

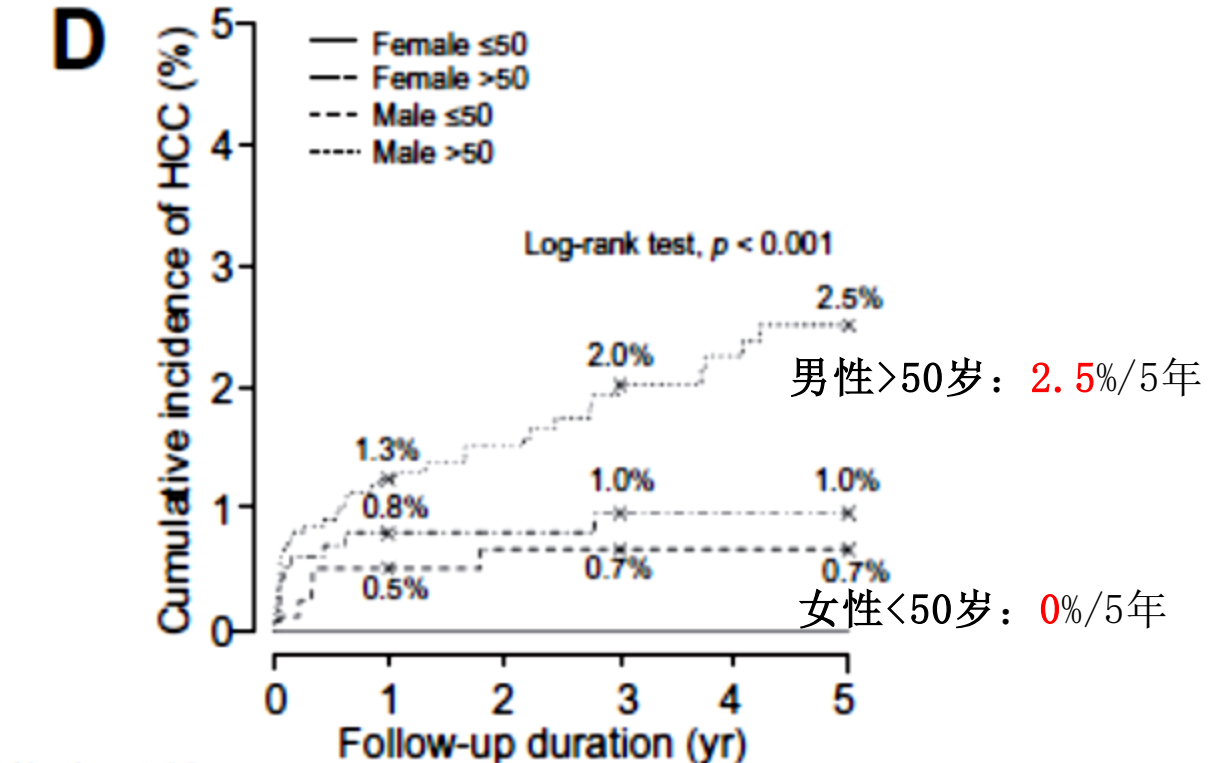
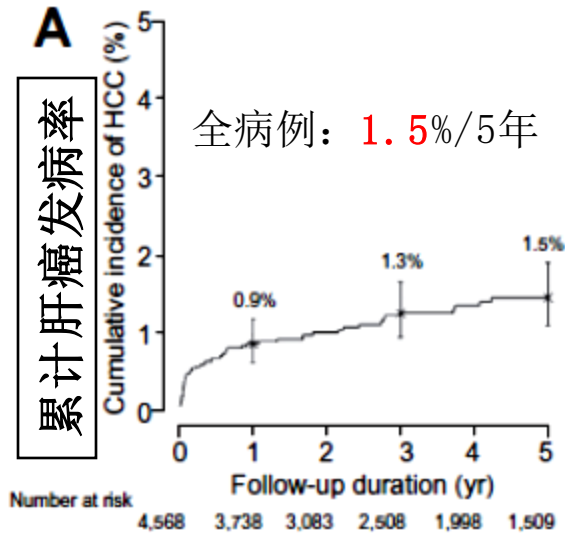


HBsAg自然消失:

- 0.5-1.4%/year
- 2.26%/year (REVEAL)

即使HBs抗原消失，男性/老年人仍残留肝癌风险

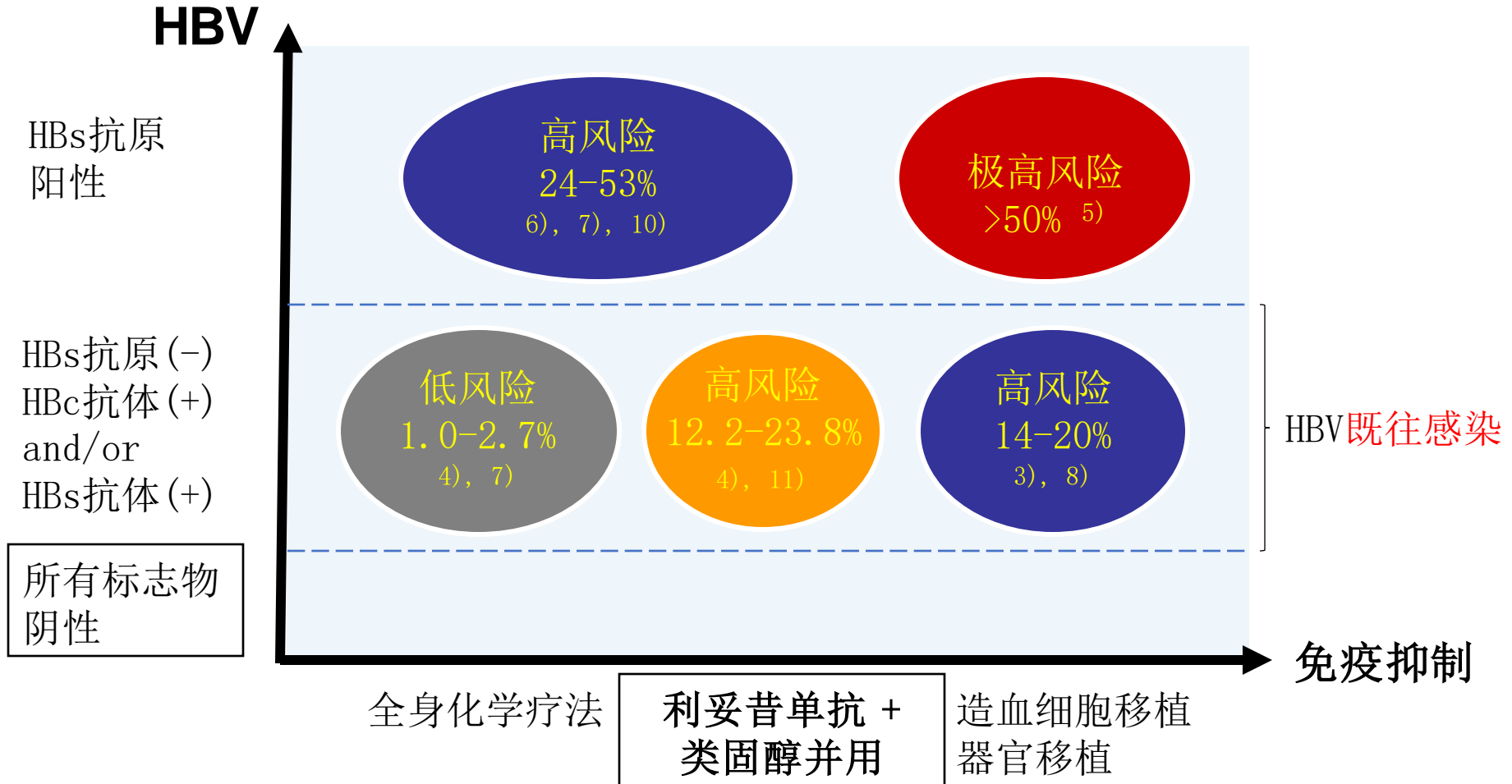
慢性乙型肝炎有HBs抗原消失**4,568**例（香港）
 核苷类药物使用（17.4%），IFN使用（1.3%）
 观察期间（中央值）：3.4年（1.5—5年）



Number at risk

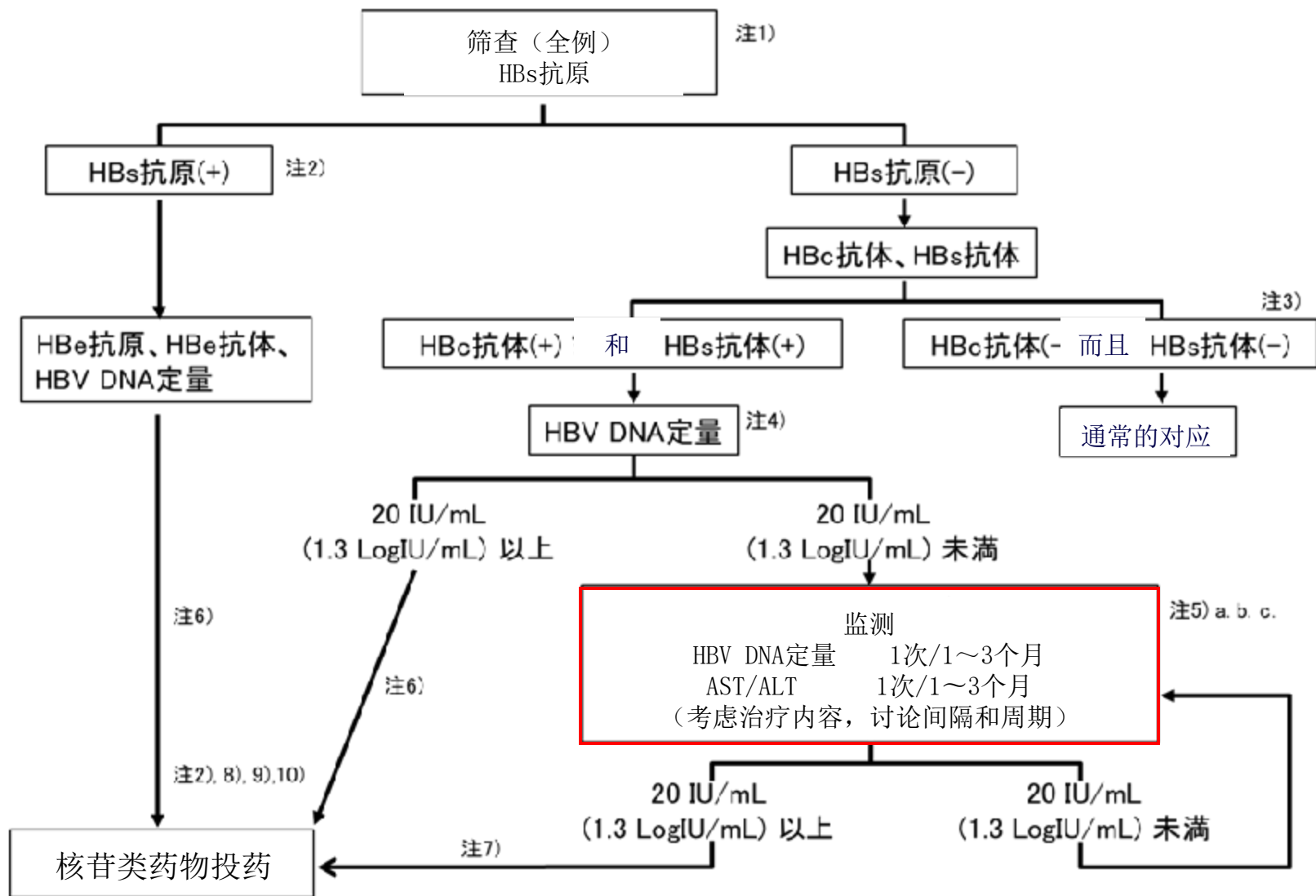
| | | | | | | |
|------------|-------|-------|-------|-------|-----|-----|
| Female ≤50 | 545 | 483 | 414 | 355 | 300 | 241 |
| Female >50 | 1,149 | 899 | 718 | 567 | 426 | 304 |
| Male ≤50 | 769 | 705 | 626 | 553 | 483 | 387 |
| Male >50 | 2,105 | 1,651 | 1,325 | 1,033 | 789 | 577 |

HBV再激活的频率和风险



3) Dhedin N et al. Transplantation. 1998;66:616-9. 4) Hui CK et al. Gastroenterology. 2006;131:59-68. 5) Lau GK et al. Bone Marrow Transplant. 1997;19:795-9. 6) Lau GK et al. Gastroenterology. 2003;125:1742-9. 7) Lok AS et al. Gastroenterology. 1991;100:182-8. 8) Seth P et al. Bone Marrow Transplant. 2002;30:189-94.

免疫抑制·化疗引起的乙型肝炎发病的对策指南

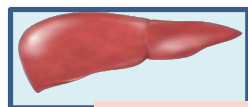


肝炎的进展和对策的示意图

感染

10~40年

无症状



慢性肝炎



肝硬化



肝癌



肝炎病毒检查（保健所或委托医疗机构实施。原则上免费）

检查结果为阳性的情况下

初次精密检查（免费。也包括工作场所、孕妇健诊、手术前的肝炎病毒检查时查出阳性的情况。）

需要随访观察的情况下

定期检查（每年2次，根据收入等情况，免费，2000日元/次 或3000日元/次）

重症化
预防
对策

肝炎
医疗
费
助
成

干扰素治疗

B型

C型

核苷类药物治疗

B型

（关于肝癌，从慢性肝炎、肝硬化阶段获得补贴的受助者）

无干扰素治疗

C型

（包括非代偿性肝硬化）

根据收入等情况，自己负担1万日元/月，或者2万日元/月

肝癌・重度肝硬化治疗研究促进事业

（年收入约在370万日元以下，高额疗养费3个月之后，自己负担1万日元）

住院治疗

肝癌的门诊治疗
（仅限于使用分子靶向药物的化疗）

残疾认定（肝硬化）/自立支援医疗（仅移植）/残疾养老金（肝硬化）

乙型肝炎
特措法

无症状者携带着
600万日元（50万日元）

慢性肝炎
1,250万日元
（300万日元/150万日元）

肝硬化（轻症）
2,500万日元
（600万日元/300万日元）

肝硬化（重度）・肝癌
3,600万日元（900万日元）

丙型肝炎
特措法

无症状者携带着
1200万日元

慢性肝炎
2,000万日元

肝硬化・肝癌
4,000万日元

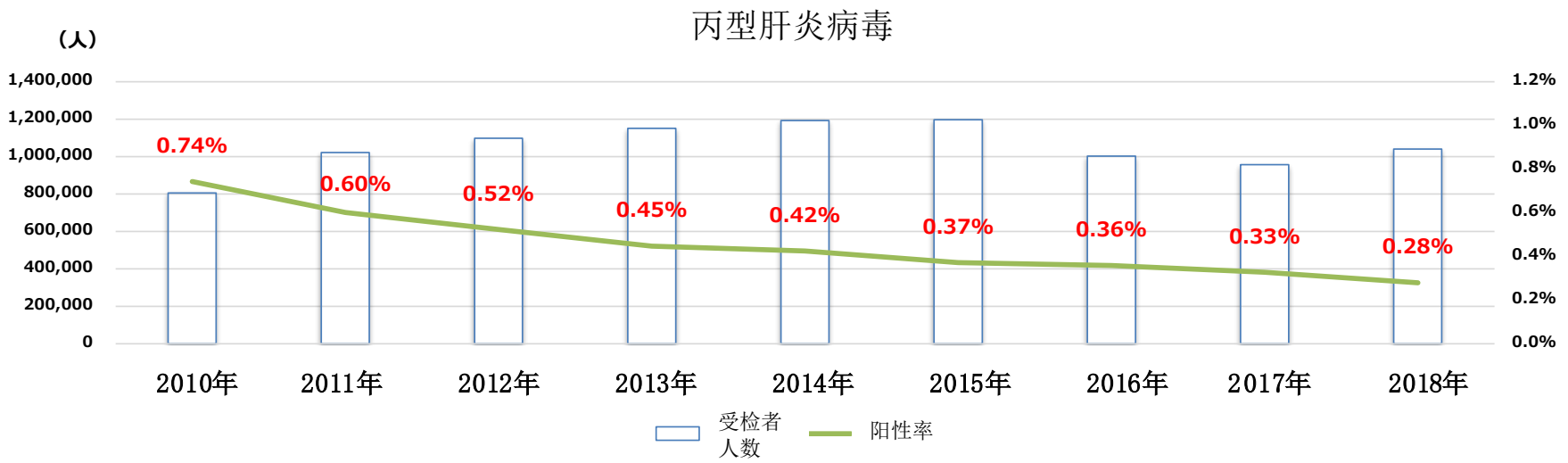
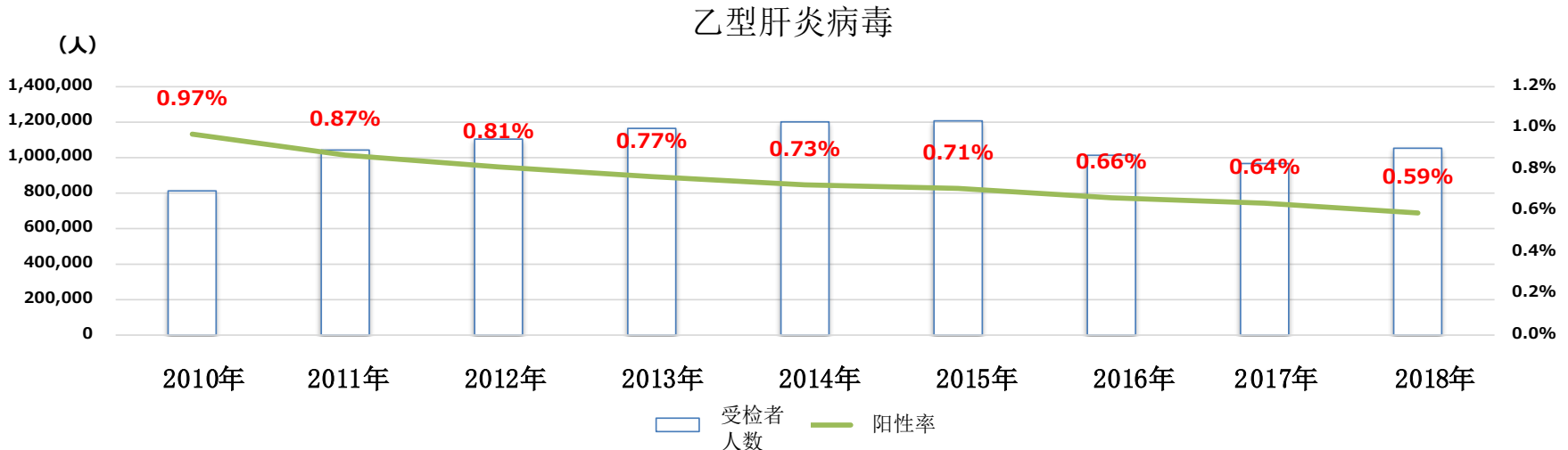
* 以上括号中的金额是针对已过了排除期的人。

厚生劳动省肝炎对策推进室提供

一般
措施

特
措
法
对
象
者

地方政府的肝炎病毒检查的受检者人数・阳性率的变化



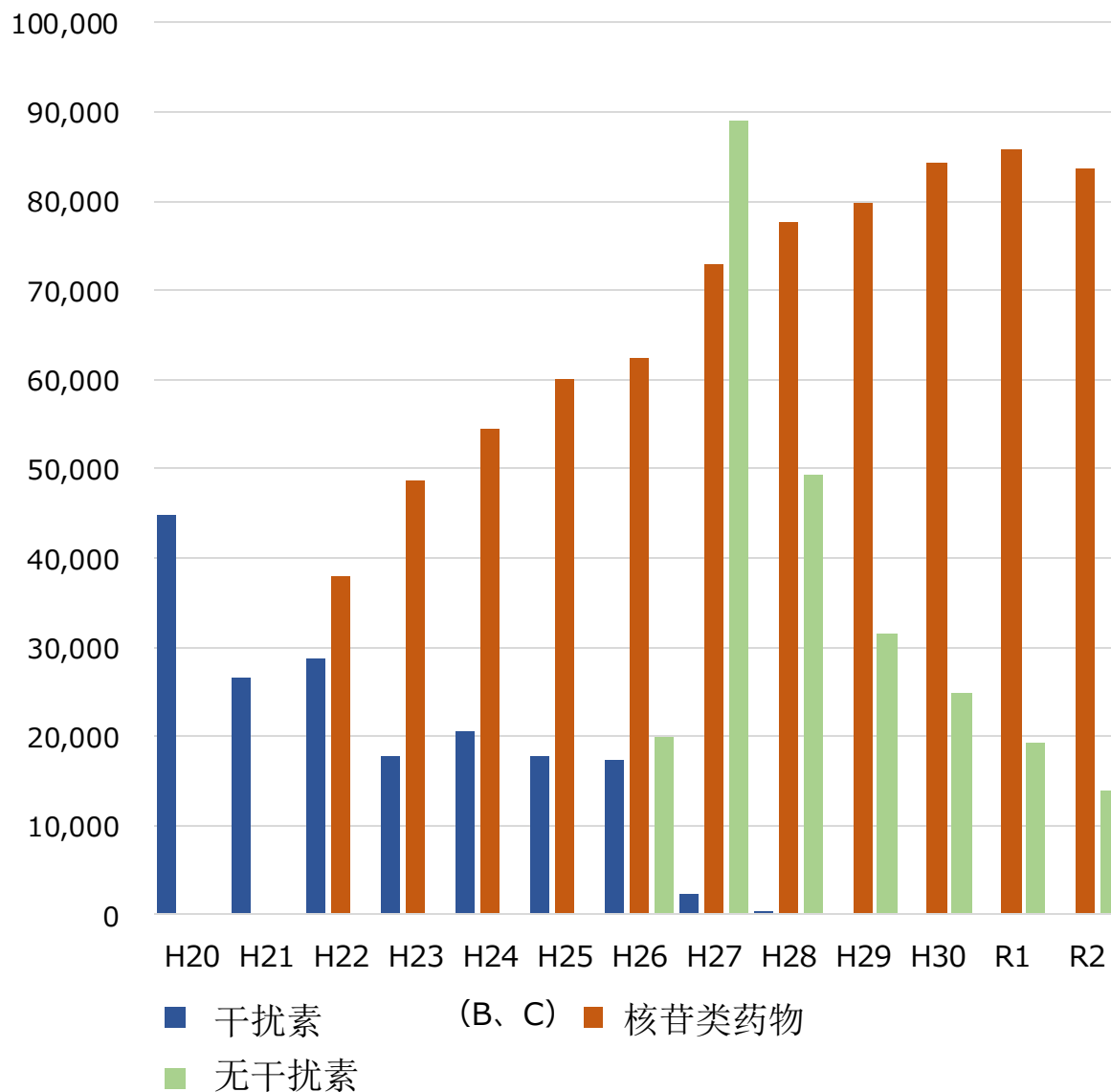
到2017年为止，“特定感染症检查等事业，健康增进事业实绩报告”（厚生劳动省健康局癌症・疾病对策课肝炎对策推进室调查）。2018年，关于健康增进事业，“平成30年度地域保健・健康增进事业报告（健康增进篇）”（政府统计），关于特定感染症检查等事业根据“特定感染症检查等事业实绩报告”（厚生劳动省健康局癌症・疾病对策课肝炎对策推进室调查）。

肝炎治疗特别促进事业的医疗费补助

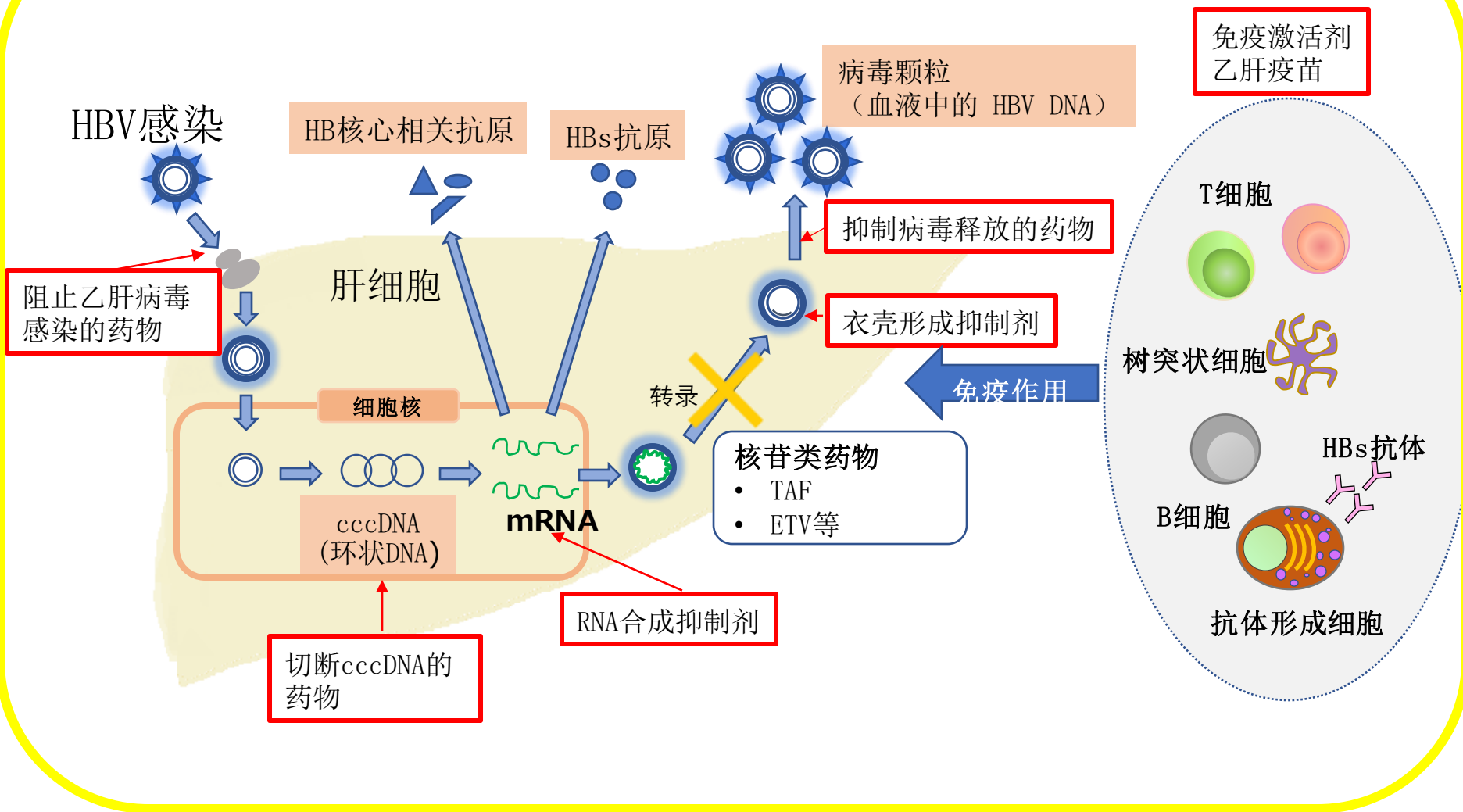
医疗费



肝炎治疗特别促进事业的医疗费补助（受益人证件交付数）

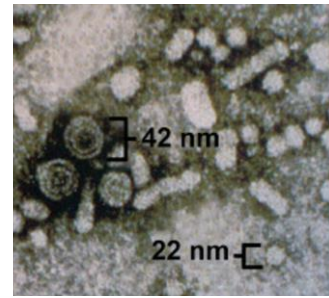
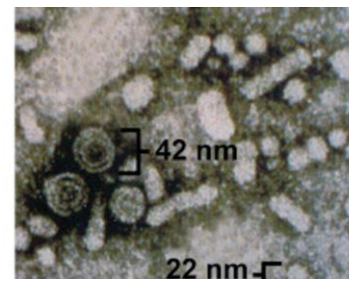


研发中的新型抗HBV药物



总结

乙型肝炎的Facts



- 成人首次感染时95%会排除，5%会持续感染转为慢性肝炎
- 出生后5岁之前感染的话，80%以上成为持续感染
- HB疫苗普及，全球HBs抗原阳性率下降
- 即使是慢性肝炎和肝硬化，95%可以通过服药（核苷类）控制HBV，致癌率降低。
- 有cccDNA，HBVDNA嵌入，HBV持续感染后的排除尤为困难
- 日本建立了病毒性肝炎患者的检查·治疗的援助制度
- 以HBs抗原阴性化为目标的新药研发正在进行中