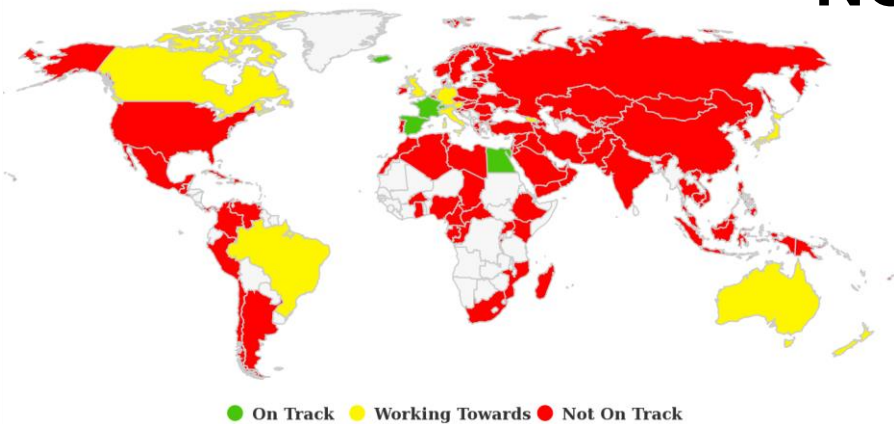


B型肝炎の完全克服を 目指して – 政策と医療

HCV Elimination Targets
2019



NCGM国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター

考藤 達哉 (KANTO TATSUYA)

COI開示

発表者名：考藤 達哉

発表内容に関連し、筆頭および共同発表者が開示すべきCOI関係にある企業等として、

- | | |
|--------------|---------------------|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | ギリアド・サイエンシズ, Abbvie |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄附金： | なし |
| ⑧寄附講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

国立国際医療研究センター（NCGM）

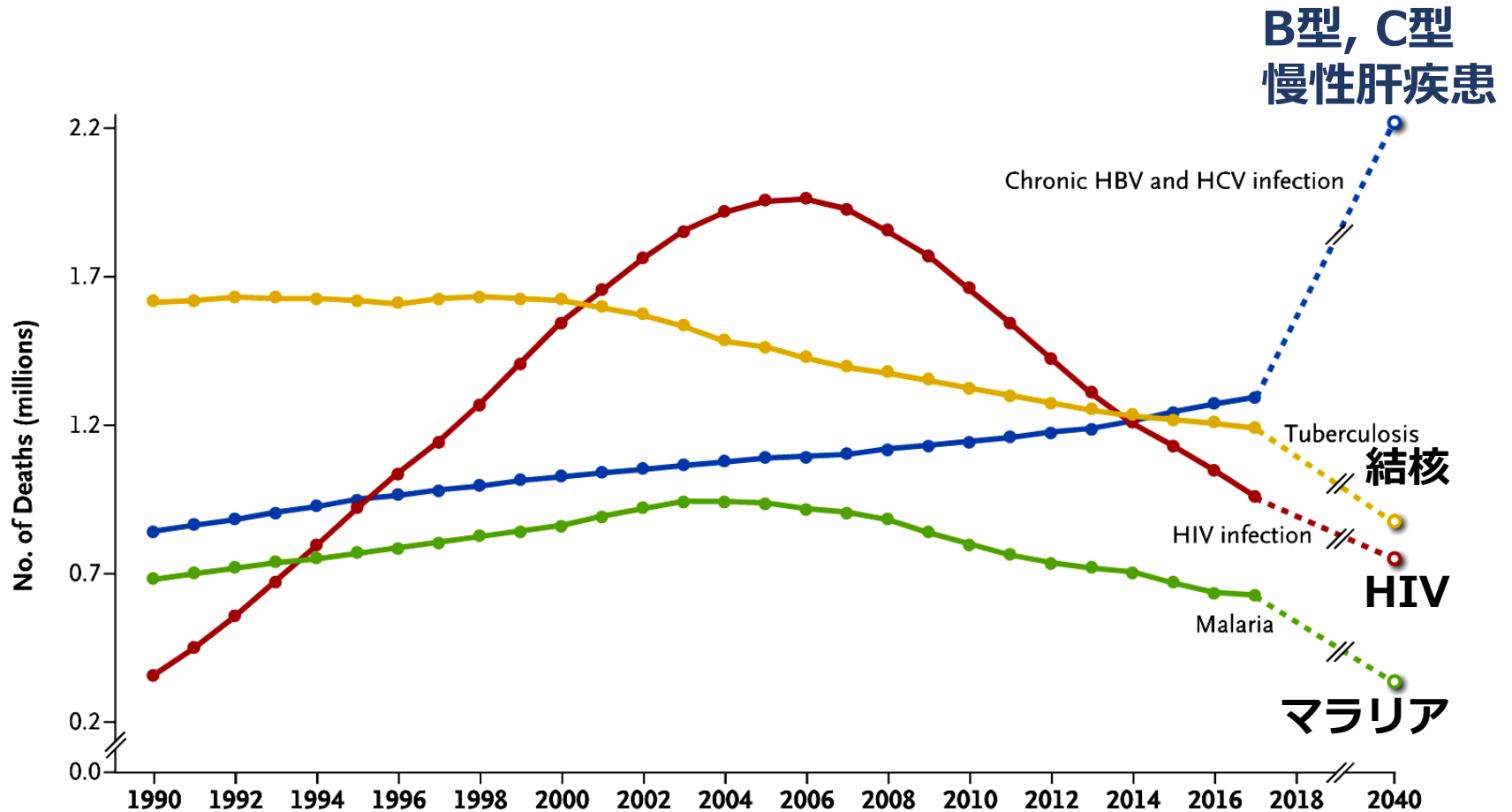


センター病院
(新宿区)

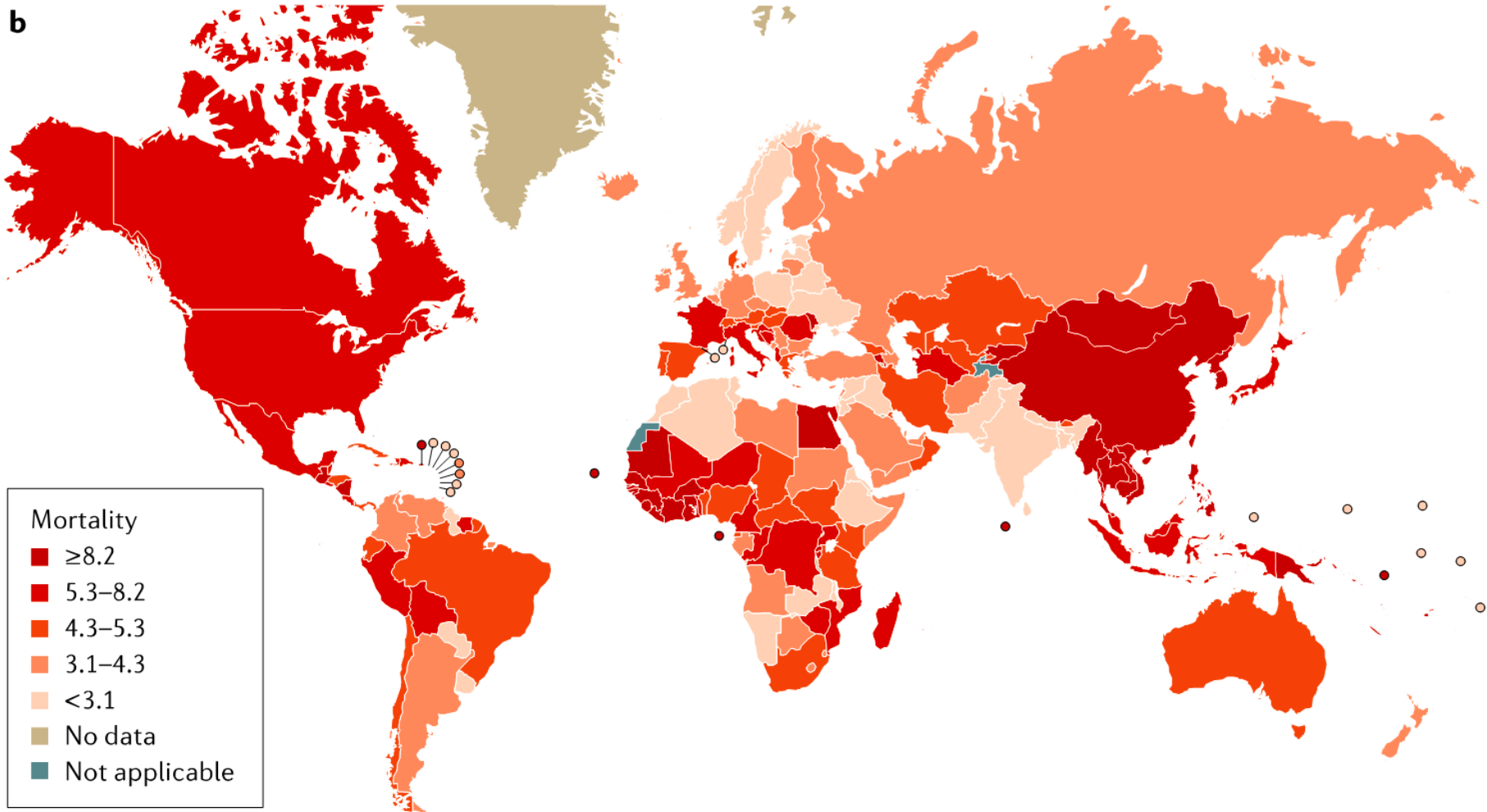


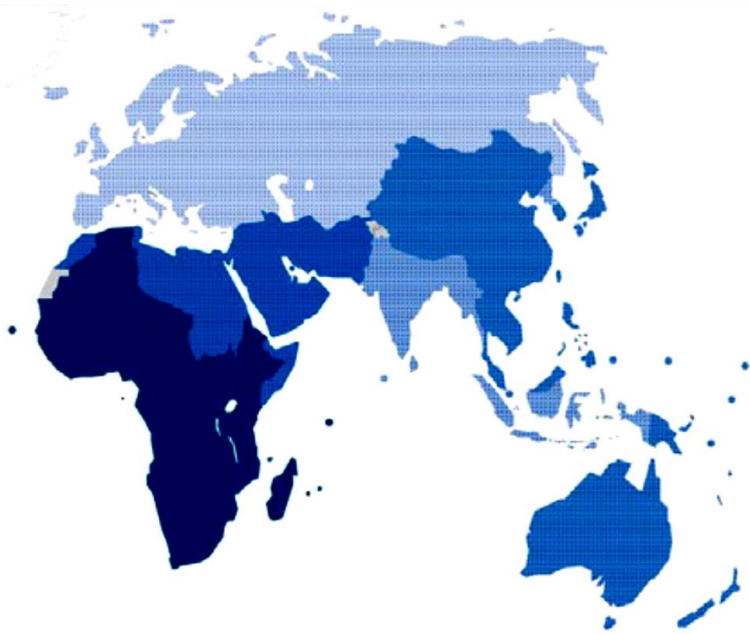
国府台病院
(千葉県市川市)

世界でのB型肝炎, C型肝炎による死亡者数の推移



世界での肝がん死亡率（10万人あたり）





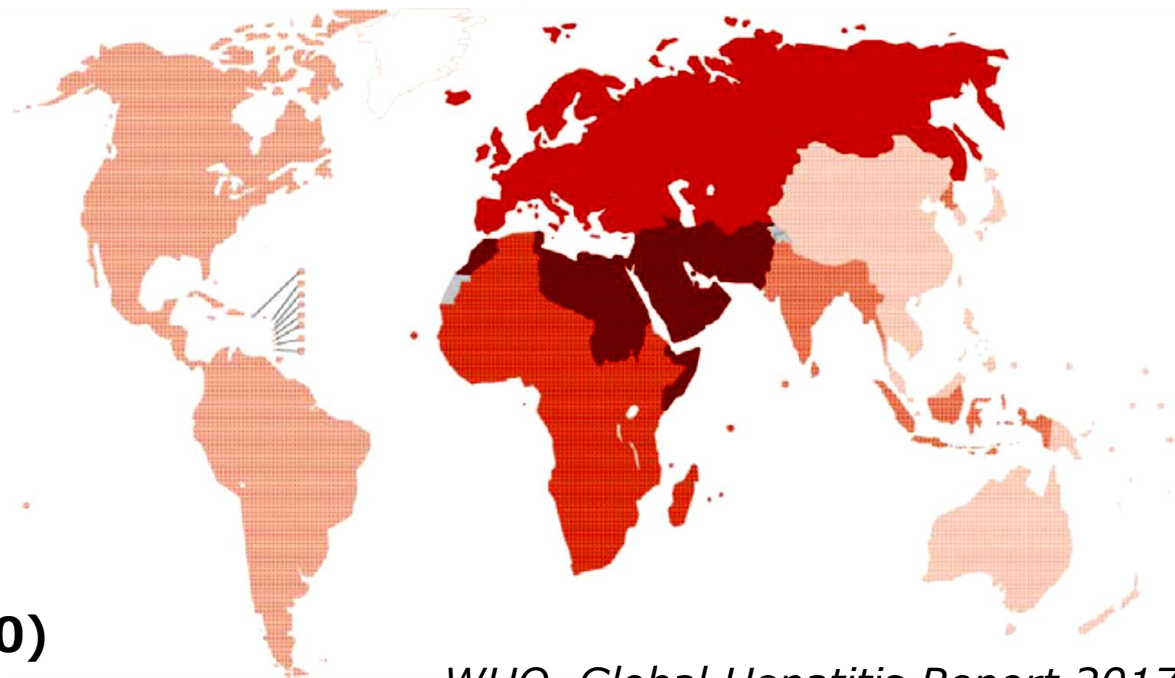
257

MILLION PERSONS
WORLDWIDE ARE
LIVING WITH HBV.

71

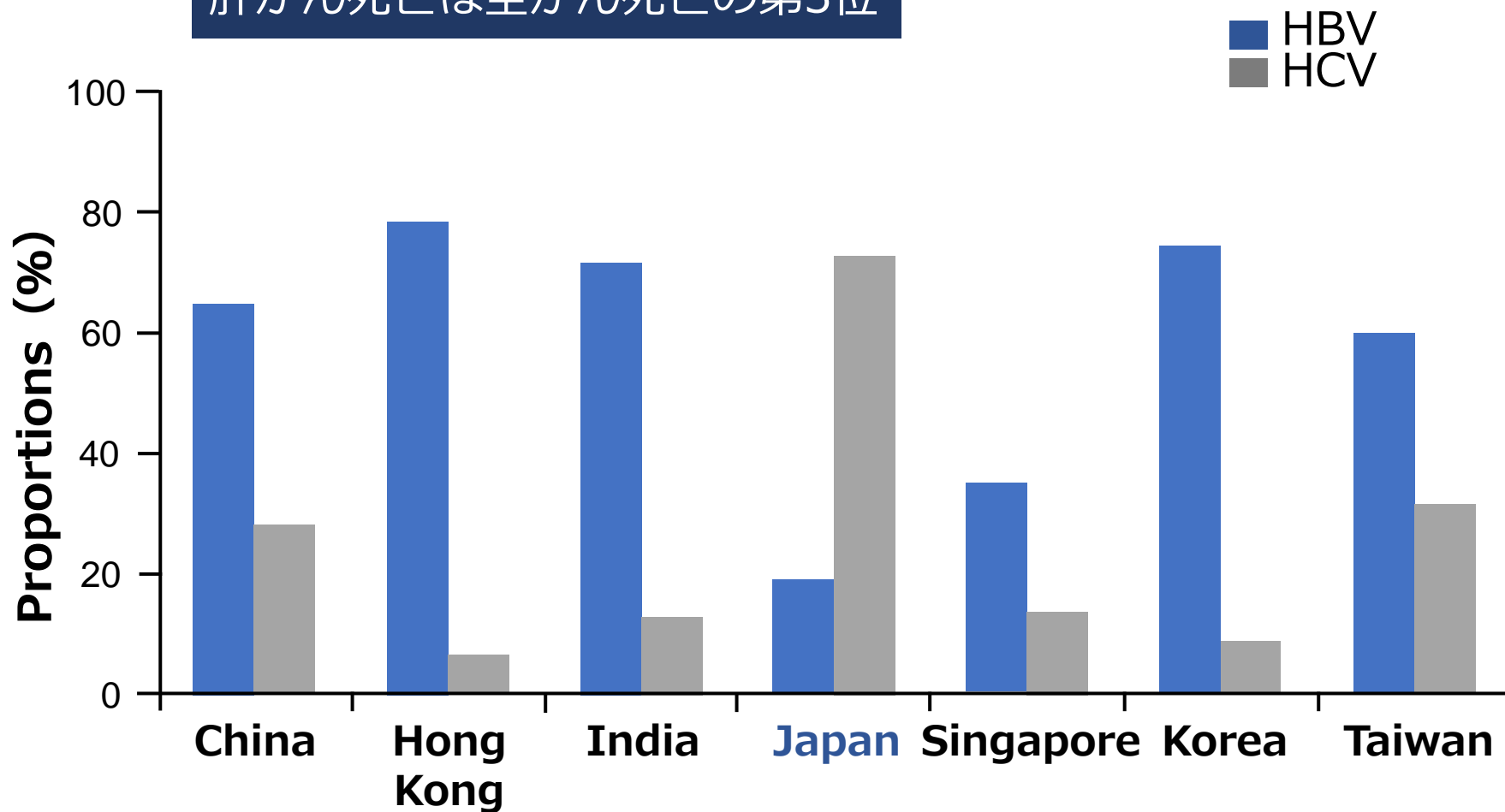
MILLION PERSONS
WORLDWIDE ARE
LIVING WITH HCV.

56.9 million (2020)

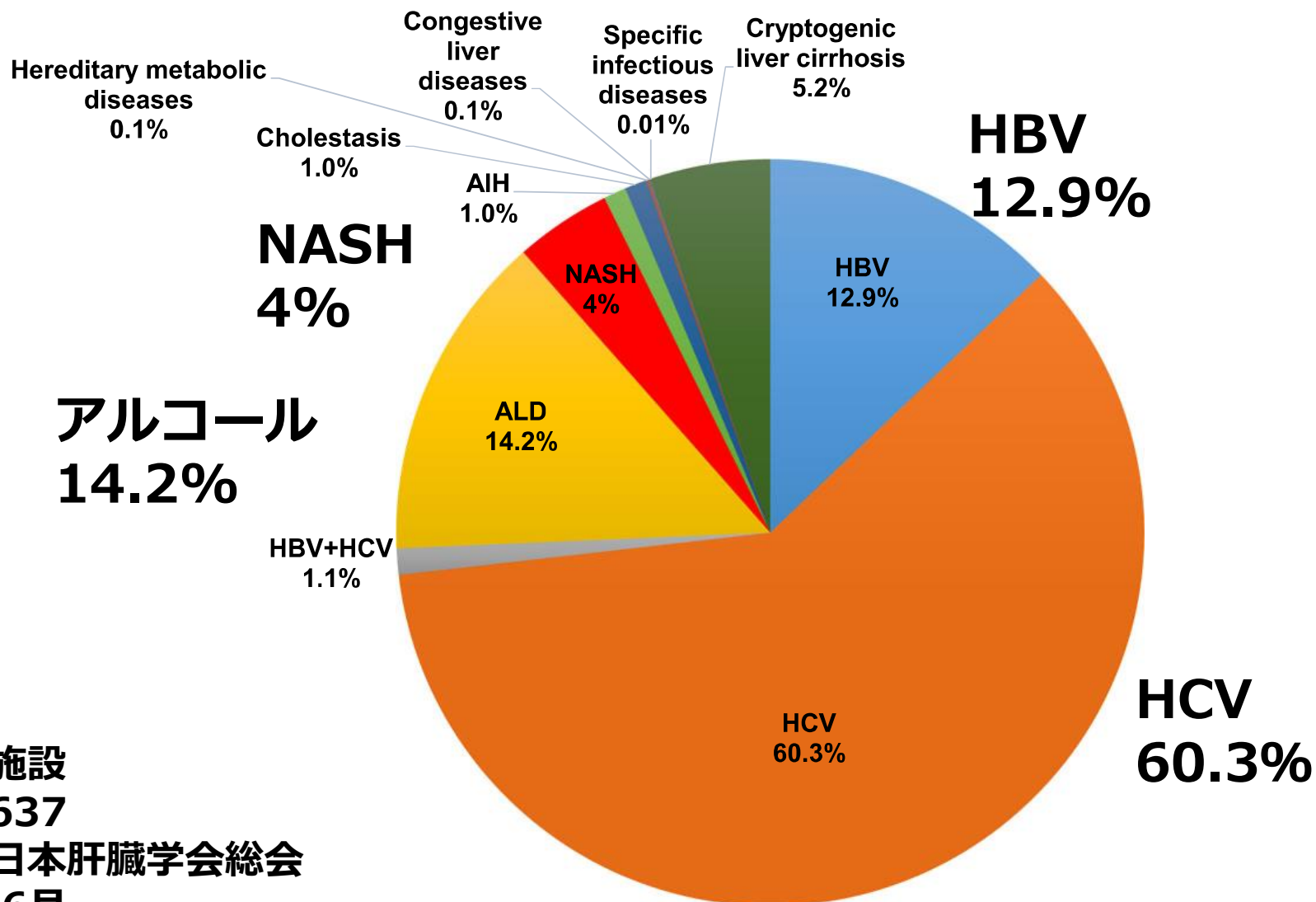


Western Pacific Region 各国のHBV, HCV 肝がん死亡の割合

Western Pacific Region :
肝がん死亡は全がん死亡の第3位

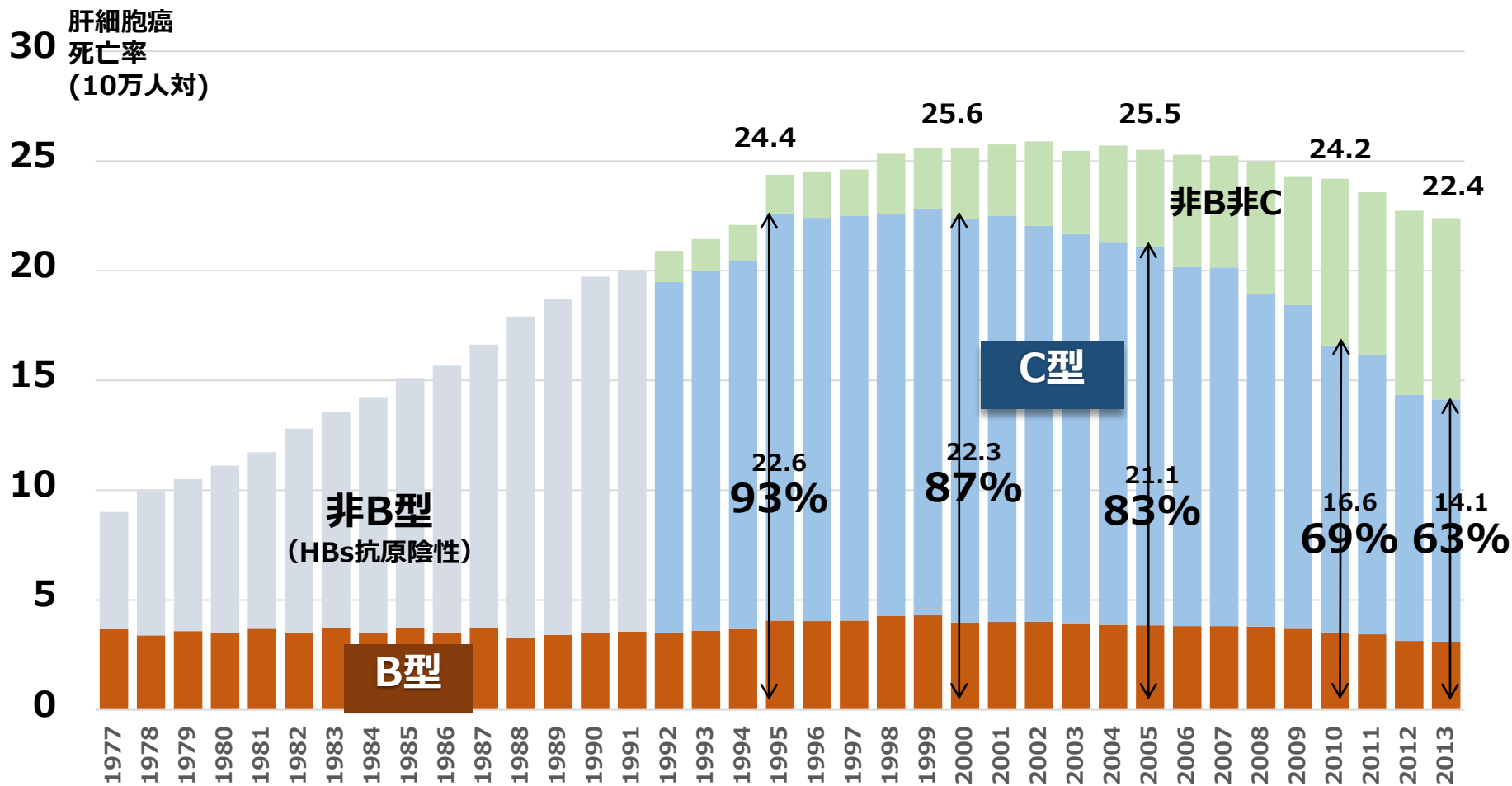


肝がんの成因別頻度 (2018年)

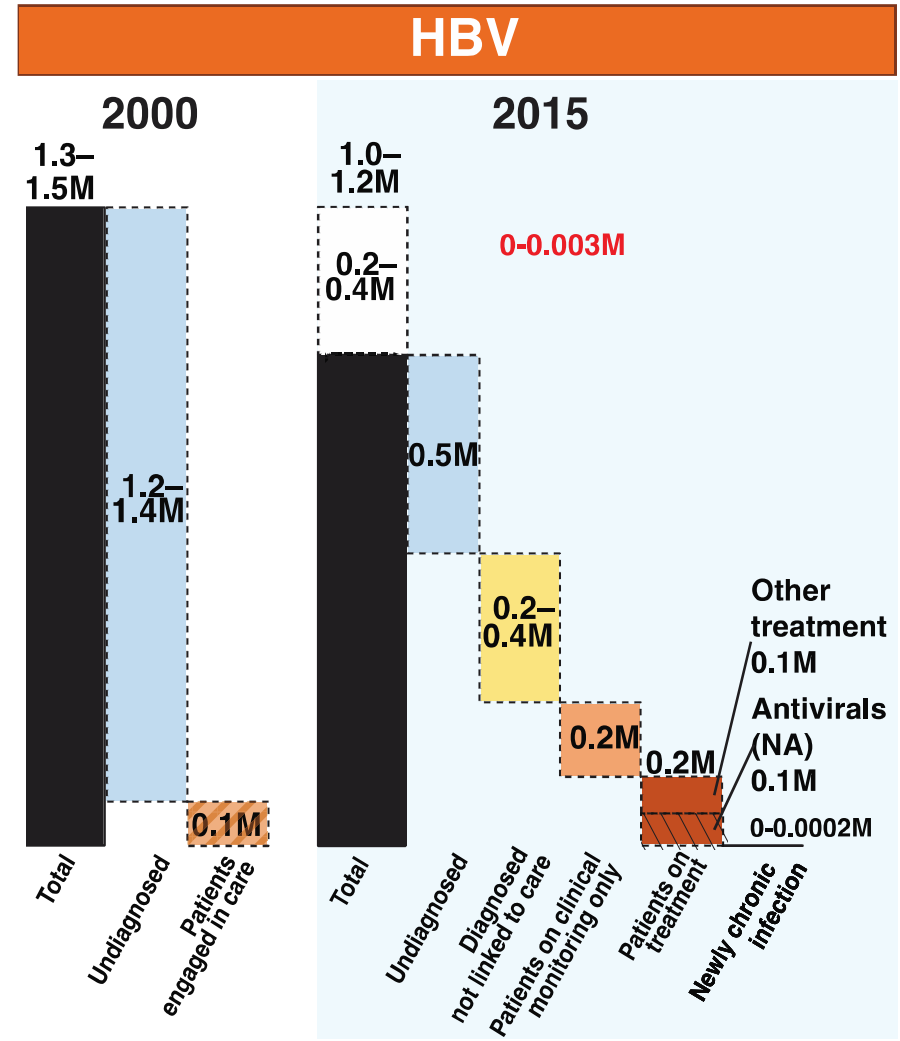
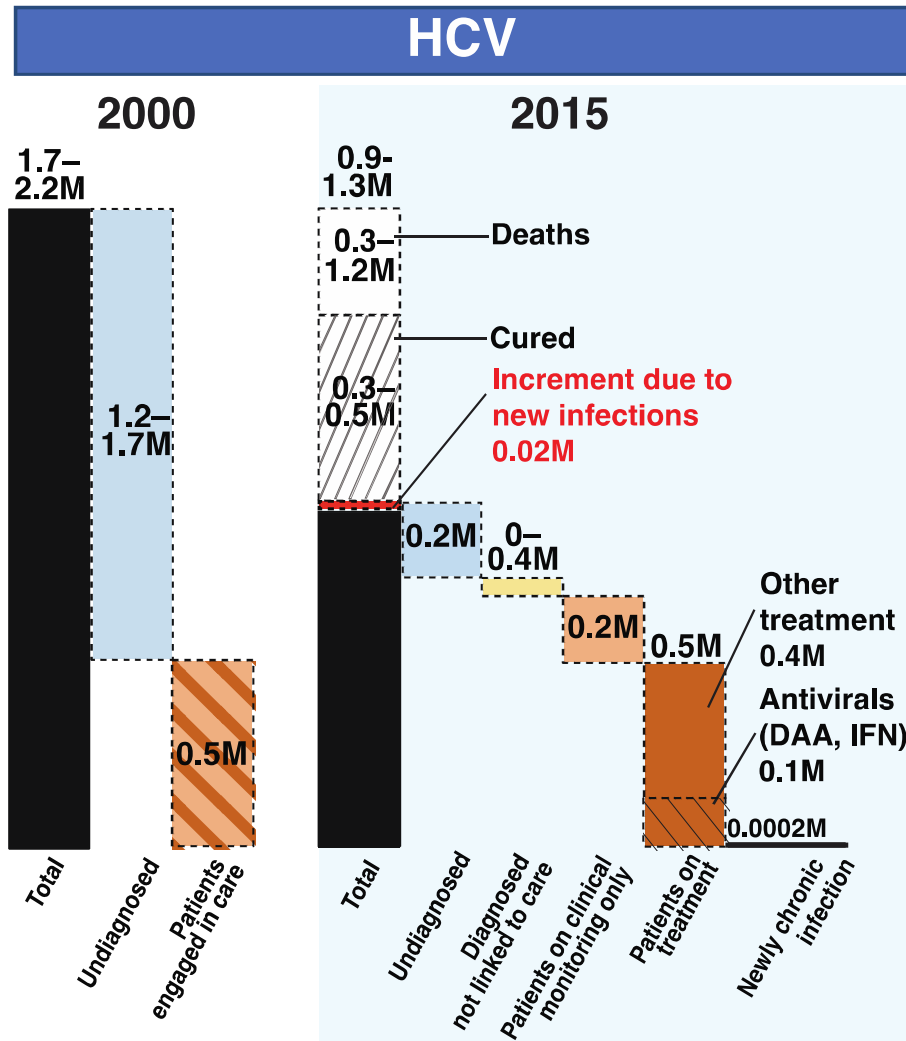


全国79施設
N=23,637
第54回日本肝臓学会総会
2018年6月

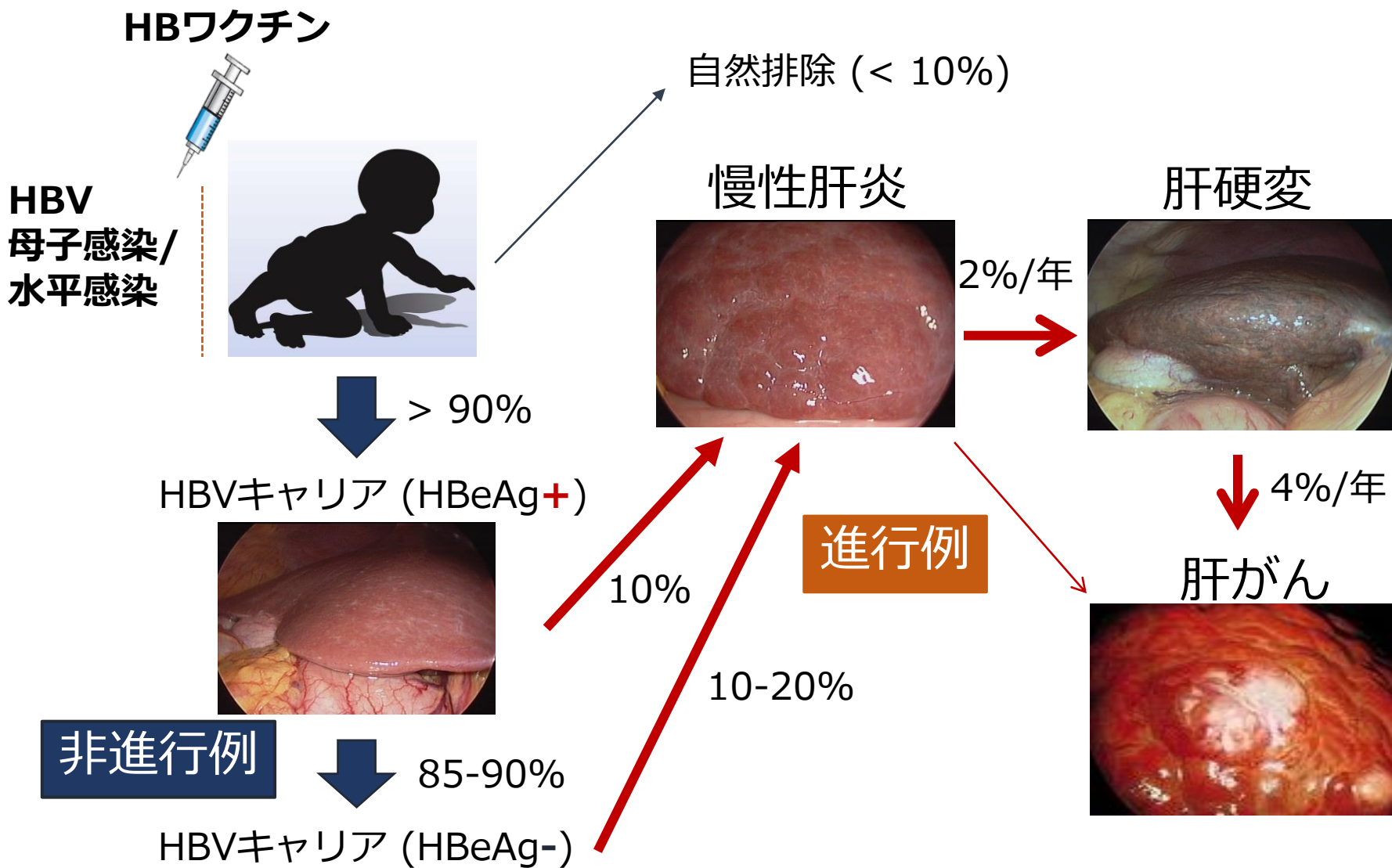
肝細胞癌による死亡率（10万人対）の成因



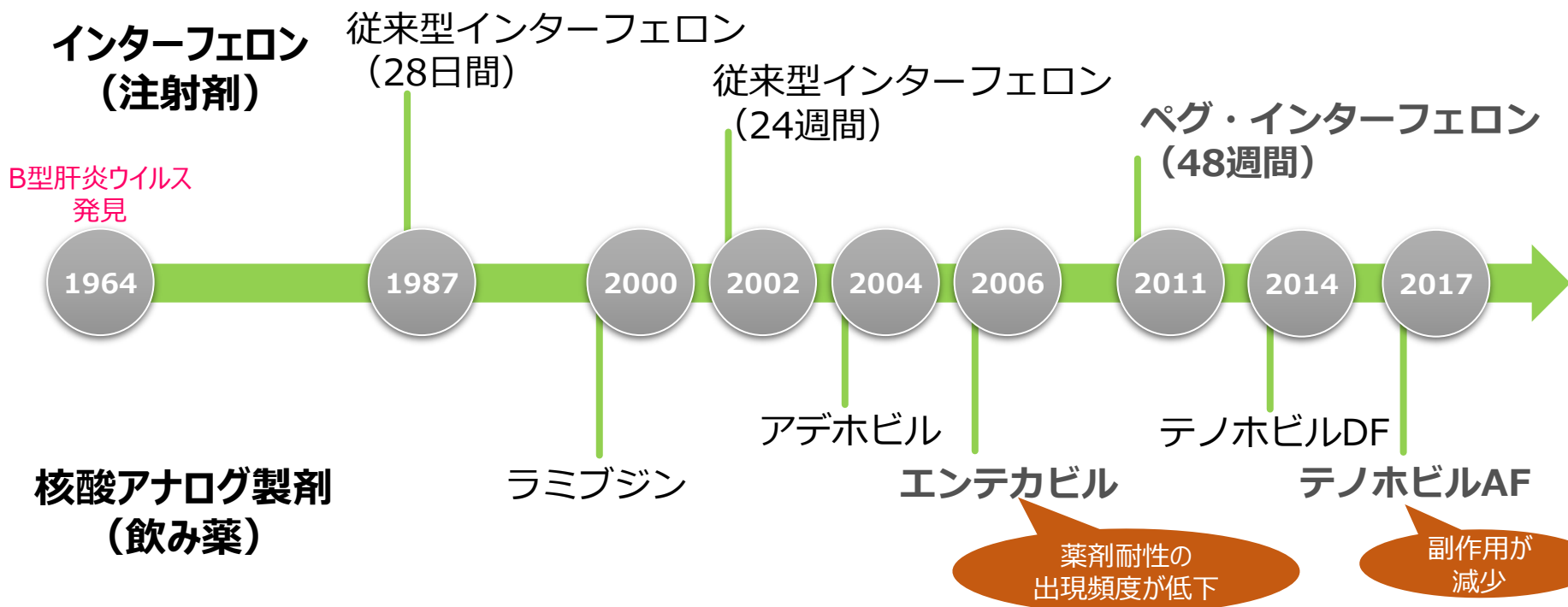
HBV, HCV感染者数の推計 (2000 – 2015)



HBV持続感染の自然経過

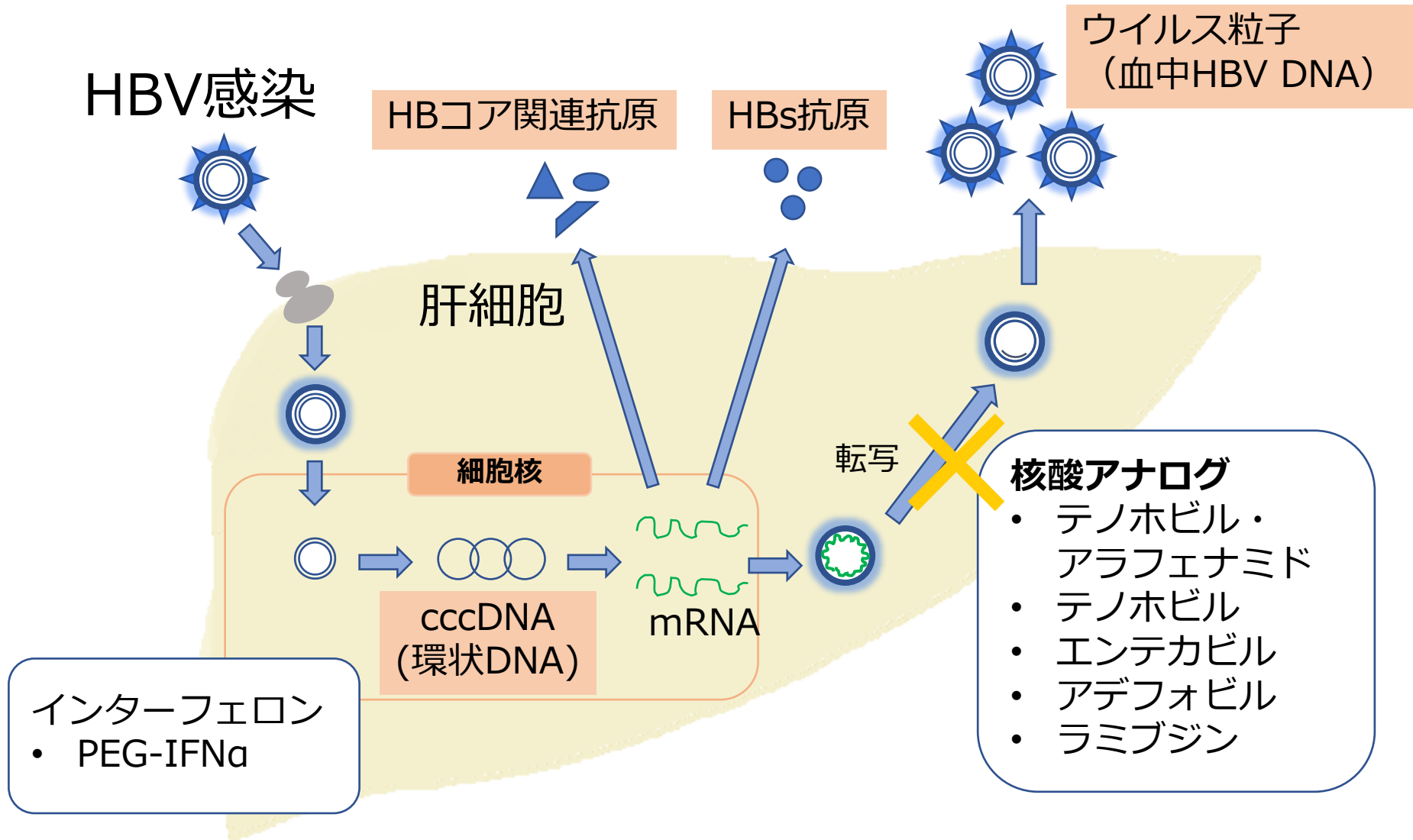


B型肝炎の薬の歴史



的確に治療すれば、ほとんどの患者さんでウイルス量を抑えることができる時代

HBVの複製と抗HBV薬の作用



B型肝炎治療ガイドライン



B型肝炎治療ガイドライン

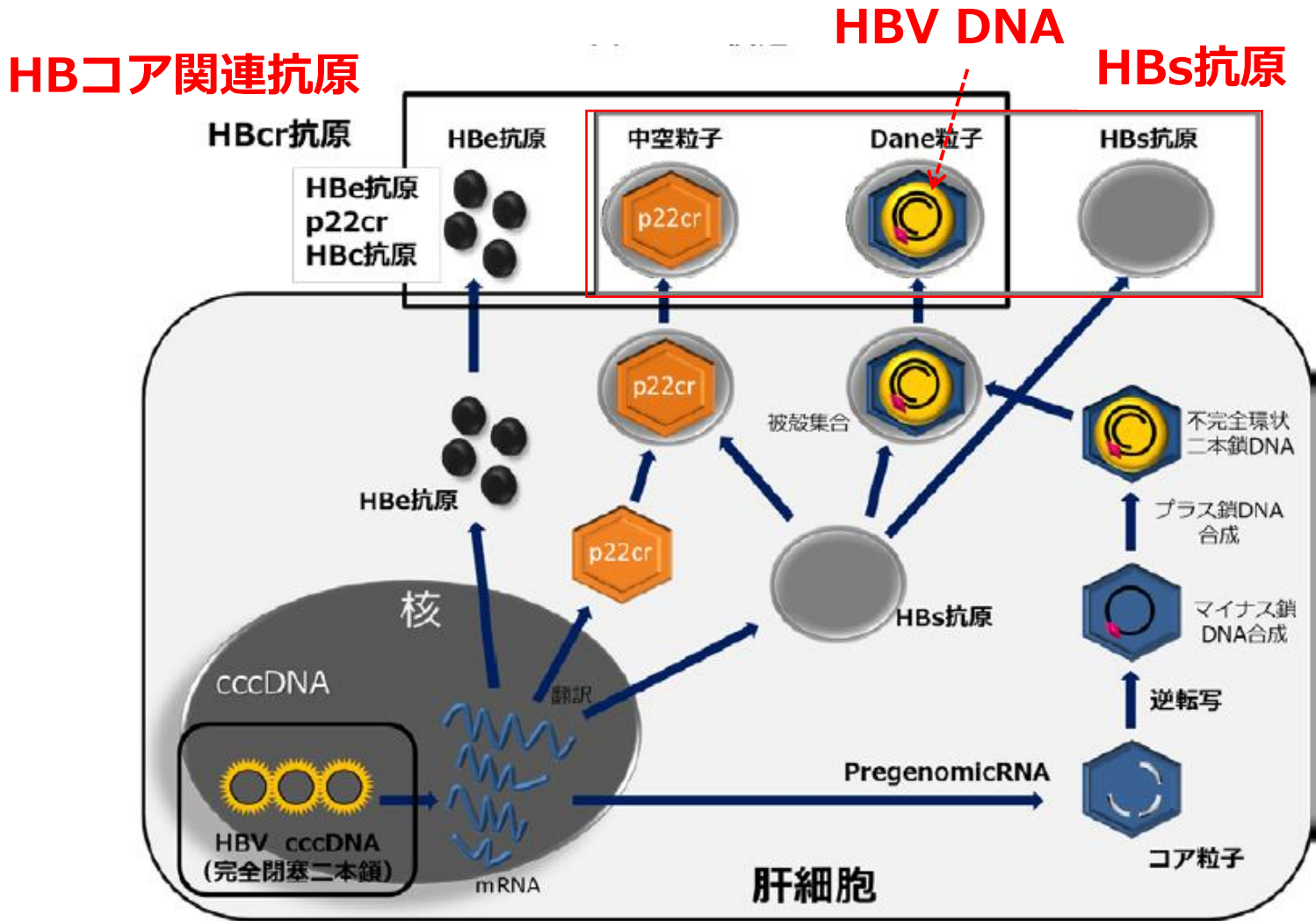
(第 3.4 版)

2021 年 5 月

日本肝臓学会

肝炎診療ガイドライン作成委員会 編

HBV関連マーカー



他に, **HBVジェノタイプ** (遺伝子型)

HBVウイルスマーカーとその意義

種類	意義
HBs抗原	現在HBVに感染している
HBs抗原量	肝細胞中HBVcccDNA量を反映
HBs抗体	HBV感染既往（多くはHBc抗体も陽性） HBワクチン接種後（HBc抗体は陰性）
HBe抗原	HBVの増殖力が強い
HBe抗体	HBVの増殖力が弱い
HBc抗体	HBVに感染している（HBs抗原も陽性） HBVの感染既往（多くはHBs抗体も陽性）
IgM-HBc抗体	高力価：B型急性肝炎（COI>10.0） 低力価：B型慢性肝炎の急性増悪
HBV DNA	HBV増殖の直接的な指標
HBコア関連抗原	核酸アナログ非使用時：血中HBV量と相関 核酸アナログ使用時：肝細胞中HBVcccDNA量と相関
HBV遺伝子型	感染経路や予後を推定, 抗ウイルス療法の選択
HBV遺伝子変異	病態や予後を推定

B型肝炎の治療目標

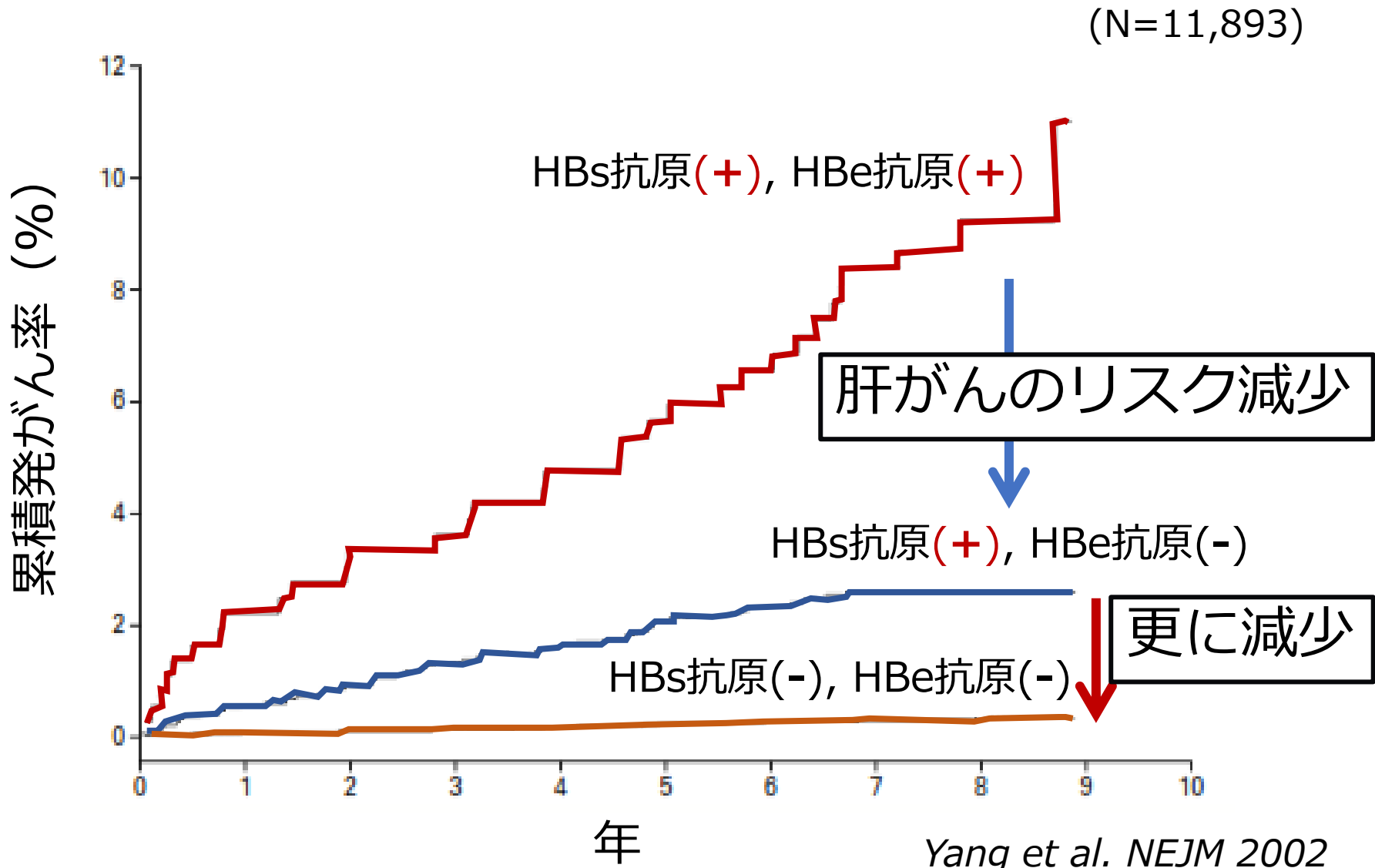
短期目標

- ALTを正常にする (ALT \leq 30 IU/L)
- HBe抗原陰性 / HBe抗体陽性にする
- HBV DNAを抑える

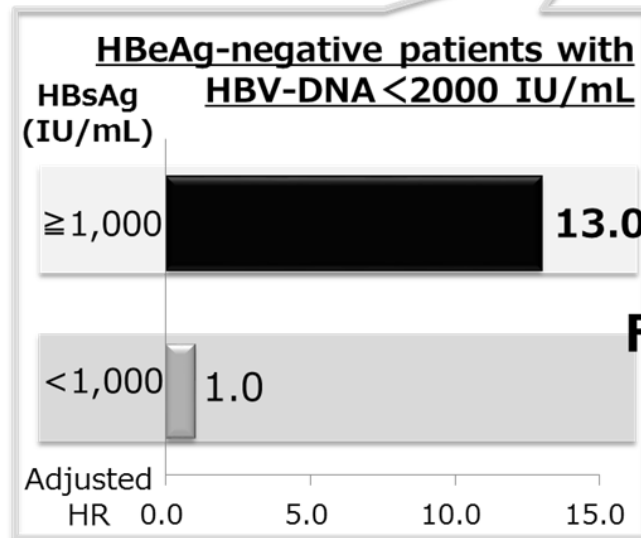
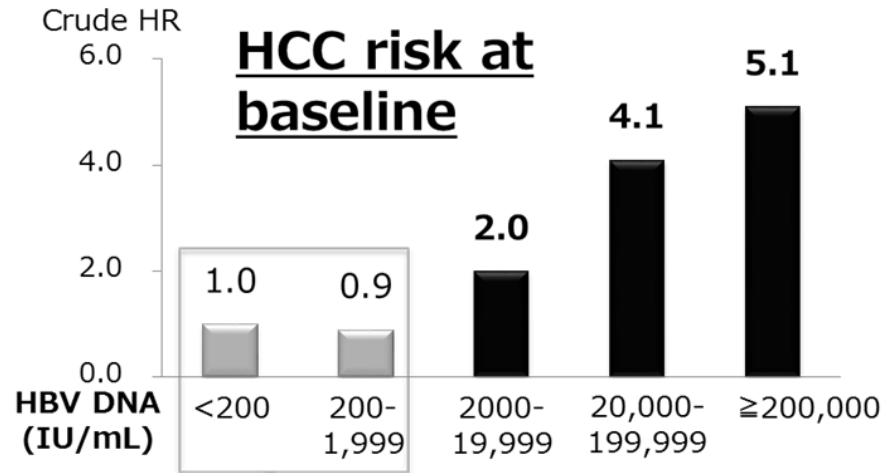
長期目標

- HBs抗原を陰性にする

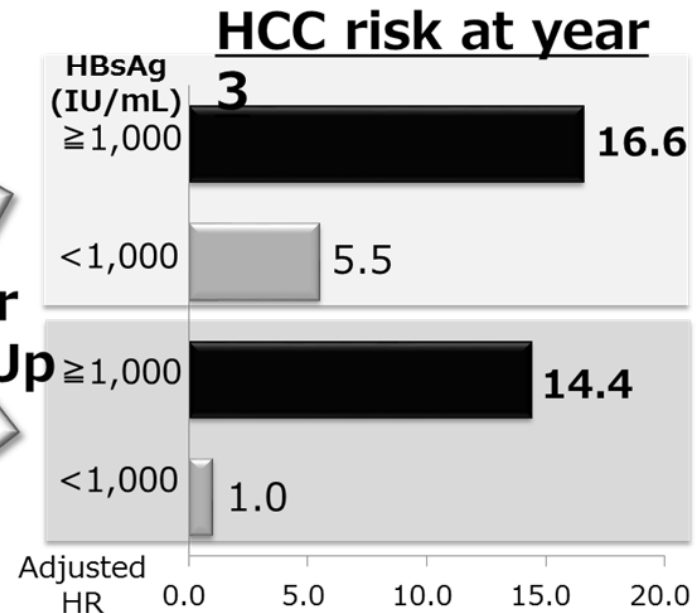
HBe抗原(-), HBs抗原(-)になると肝がん発生率は低下する



HBe抗原陰性かつ低ウイルス量の症例では肝がん発症はHBs抗原量に相関する



3-year Follow-Up



B型肝炎 抗ウイルス治療の基本指針

HBVDNA 2,000 IU/ml
(3.3LogIU/ml)
かつ
ALT 31 IU/l以上
(HBe抗原は問わない)

慢性肝炎

初回治療

Peg-IFN治療

治療反応性
あり

治療反応性
なし

ETV/TDF/TAF

再治療

再燃時
①Peg-IFN治療
②ETV/TDF/TAF

ETV/TDF/TAF

ETV/TDF/TAF中止
後の再燃時*
①ETV/TDF/TAF
②Peg-IFN治療

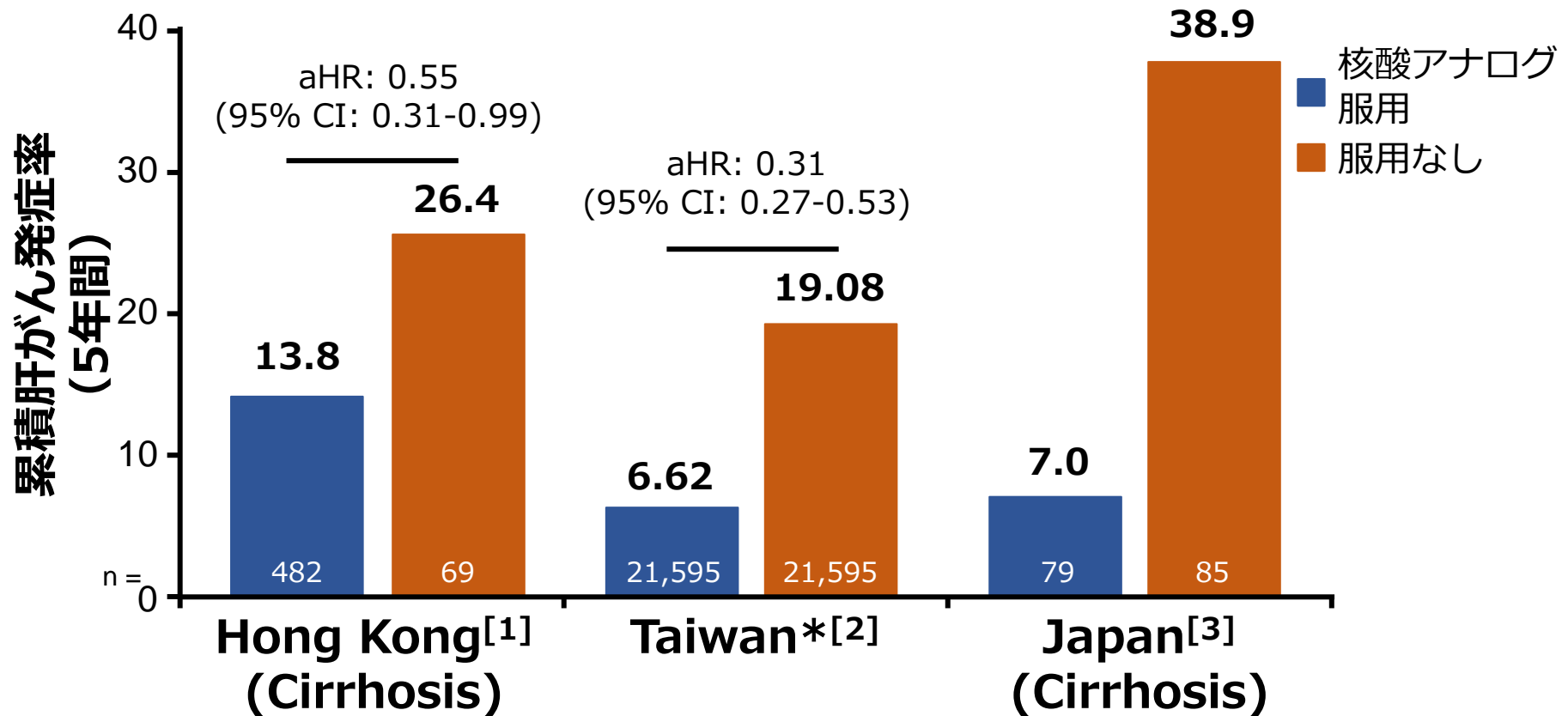
肝硬変

ETV/TDF/TAF

*再燃時の再治療基準
HBVDNA 10,000IU/ml(5LogIU/ml)
以上またはALT 80 U/L以上

HBVDNA 陽性
(ALT, HBe抗原は問わない)

核酸アナログ治療による肝がん発症率の低下

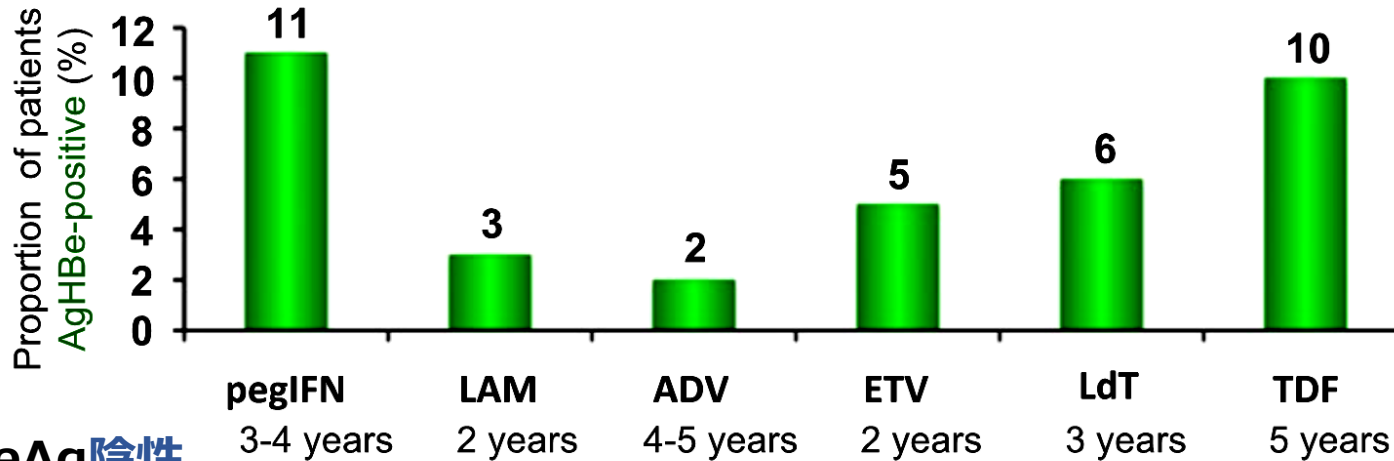


*includes cirrhosis and decompensated cirrhosis (cirrhosis: 13.6%)

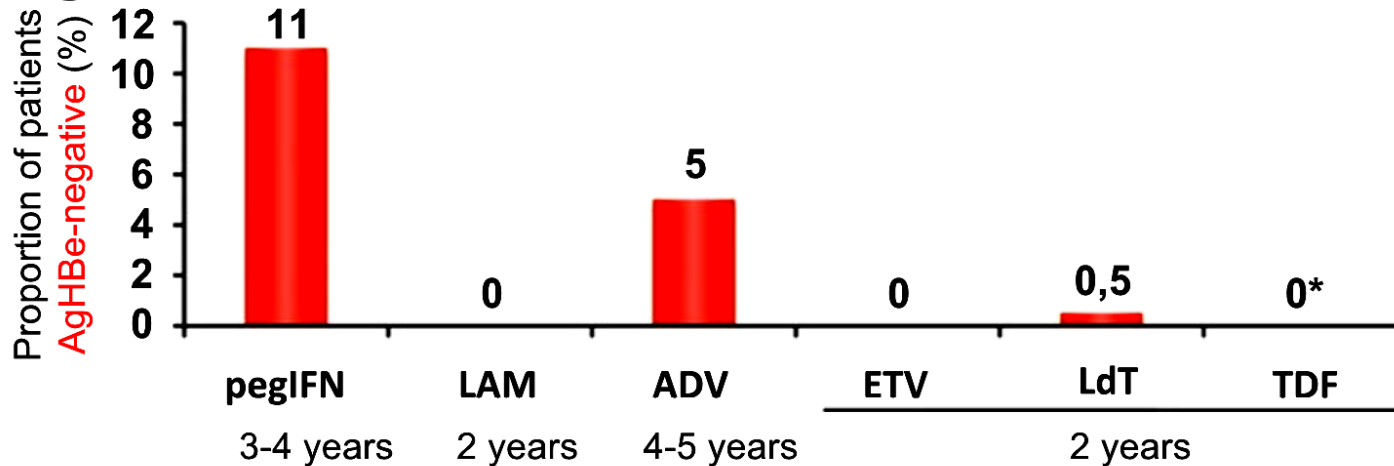
1. Wong GL, et al. Hepatology. 2013;5:1537-1547.
2. Wu CY, et al. Gastroenterology. 2014;147:143-151.
3. Hosaka T, et al. Hepatology. 2013;58:98-107.

B型肝炎治療藥別 HBs抗原消失率

HBeAg陽性



HBeAg陰性

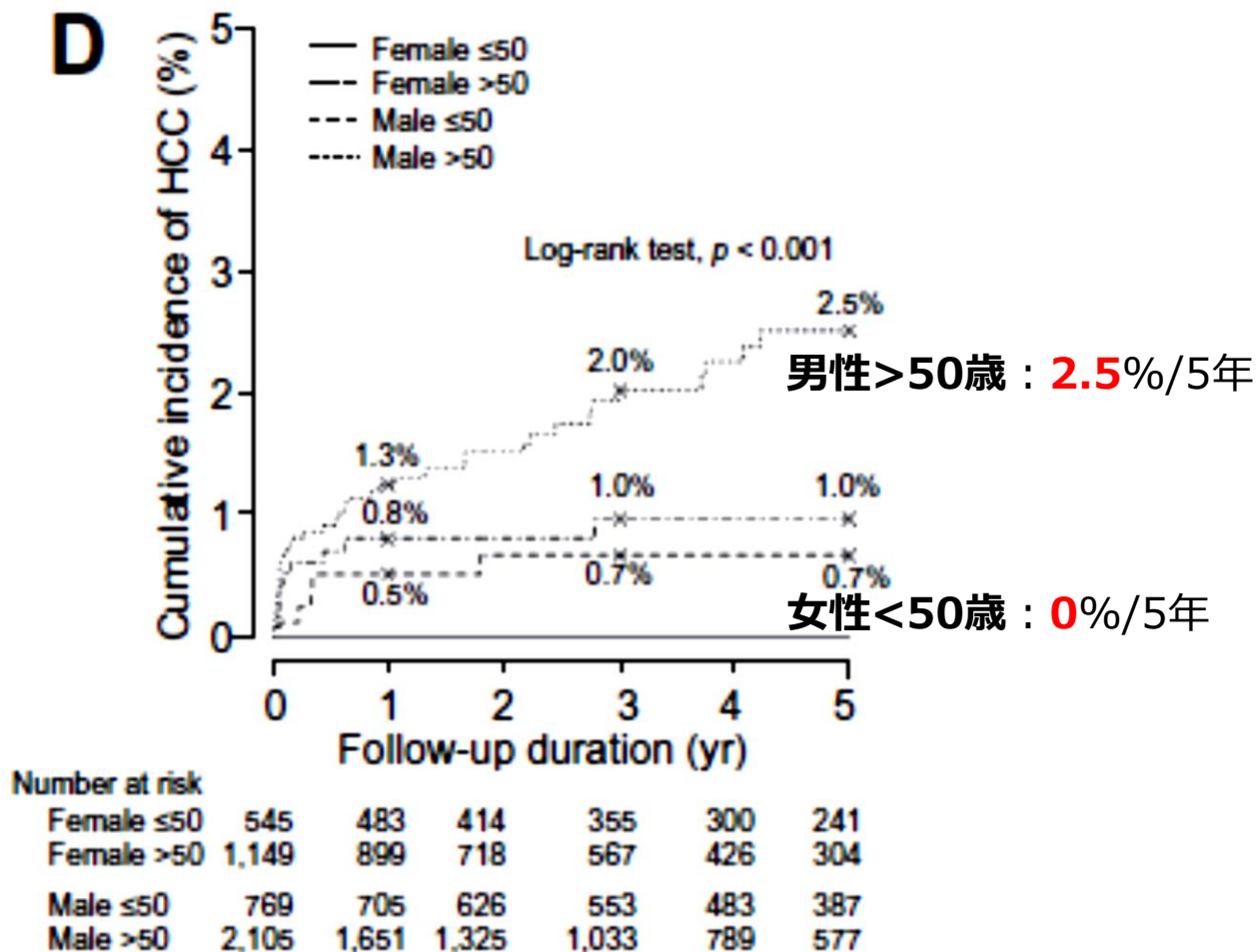
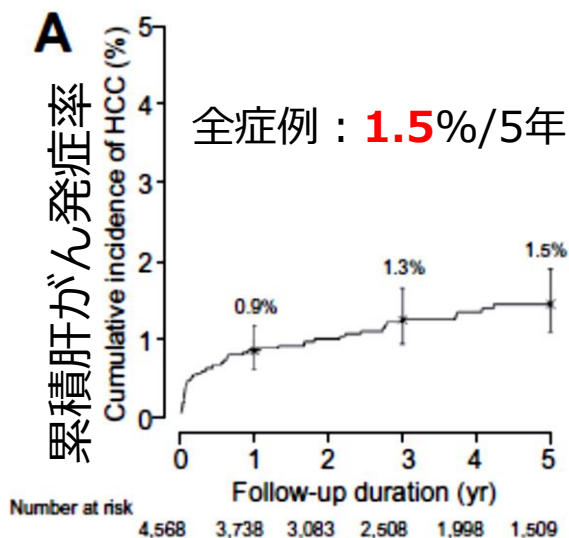


HBsAg自然消失：

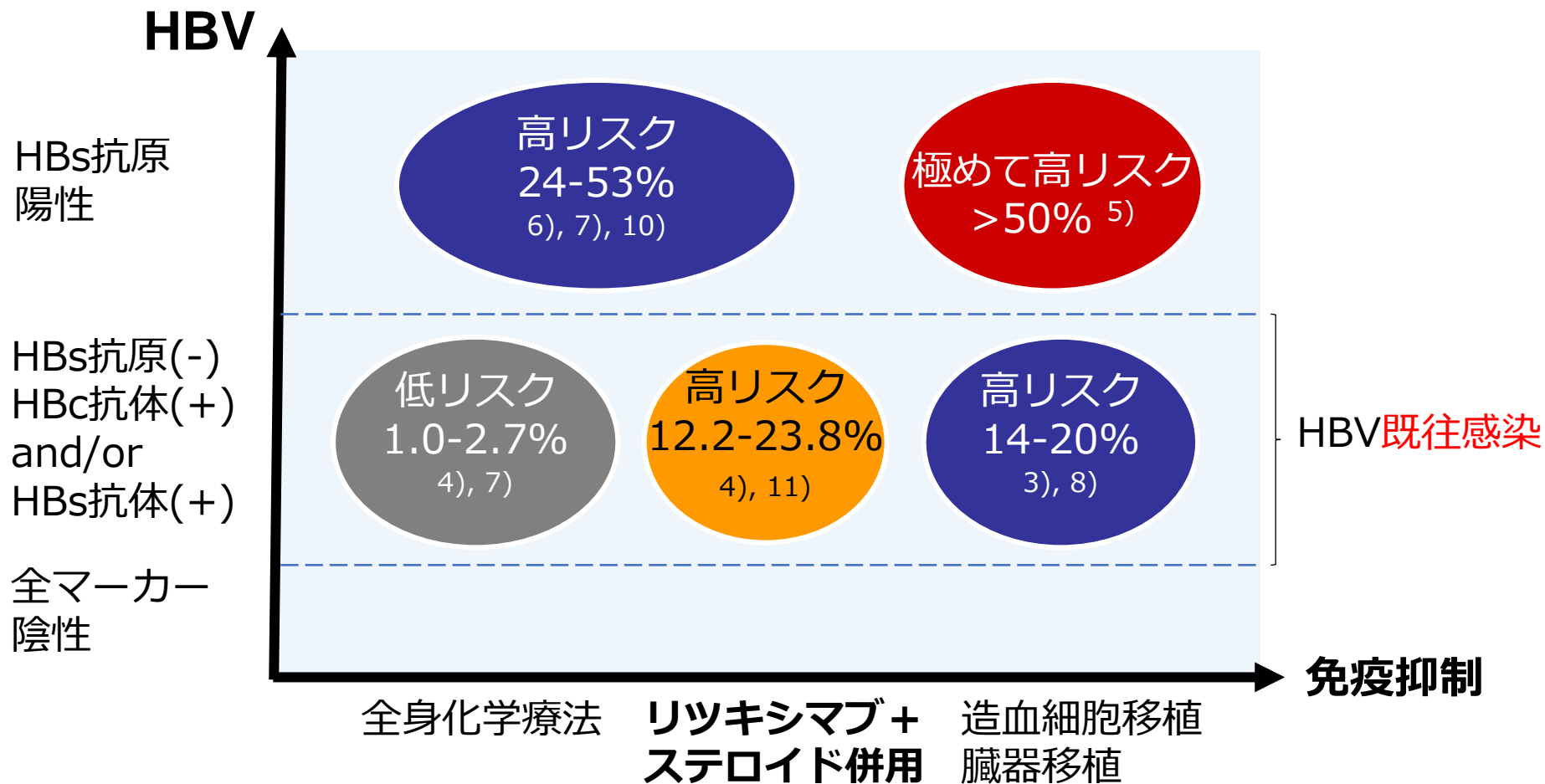
- 0.5-1.4%/year
- 2.26%/year (REVEAL)

HBs抗原消失しても男性・高齢者は肝がんリスク残存

B型慢性肝炎でHBs抗原が消失した**4,568**例（香港）
 核酸アナログ使用（17.4%），IFN使用（1.3%）
 観察期間（中央値）：3.4年（1.5–5年）

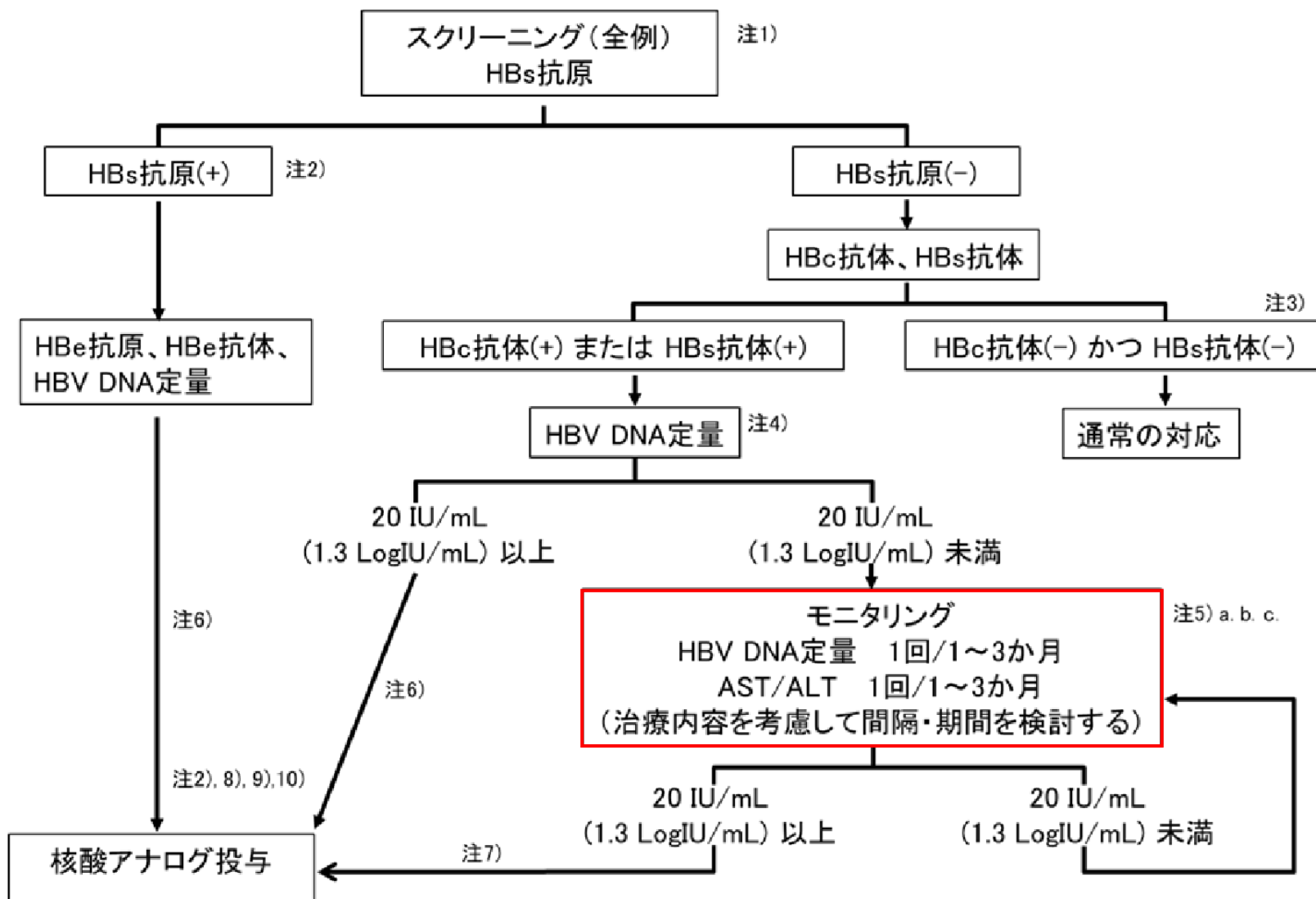


HBV再活性化化の頻度とリスク



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・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン

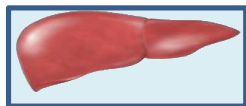


肝炎の進行と対策のイメージ

感染

10~40年

無症候



慢性肝炎



肝硬変



肝がん



肝炎ウイルス検査 (保健所や委託医療機関で実施。原則無料)

検査結果が陽性の場合

初回精密検査 (無料。職域、妊婦健診、手術前の肝炎ウイルス検査で陽性の場合も含む)

経過観察を要する場合

定期検査 (年2回、所得等に応じ、無料、2000円/回又は3000円/回)

重症化予防対策

肝炎医療費助成

インターフェロン治療

B型

C型

核酸アナログ製剤治療

B型

(肝がんについては、慢性肝炎、肝硬変の段階から助成を受けている者)

インターフェロンフリー治療

C型

(非代償性肝硬変も含む)

所得に応じ、自己負担
1万円/月又は2万円/月

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業

(年収約370万円以下、高額療養費3ヶ月目以降、自己負担1万円)

入院治療

肝がんの通院治療

(分子標的薬を用いた化学療法に限る)

障害認定(肝硬変) / 自立支援医療(移植のみ)
障害年金(肝硬変)

B型肝炎
特措法

無症候性キャリア
600万円(50万円)

慢性肝炎
1,250万円
(300万円/150万円)

肝硬変(軽症)
2,500万円
(600万円/300万円)

肝硬変(重度)・肝がん
3,660万円(906万円)

C型肝炎
特措法

無症候性キャリア
1200万円

慢性肝炎
2,000万円

肝硬変・肝がん
4,000万円

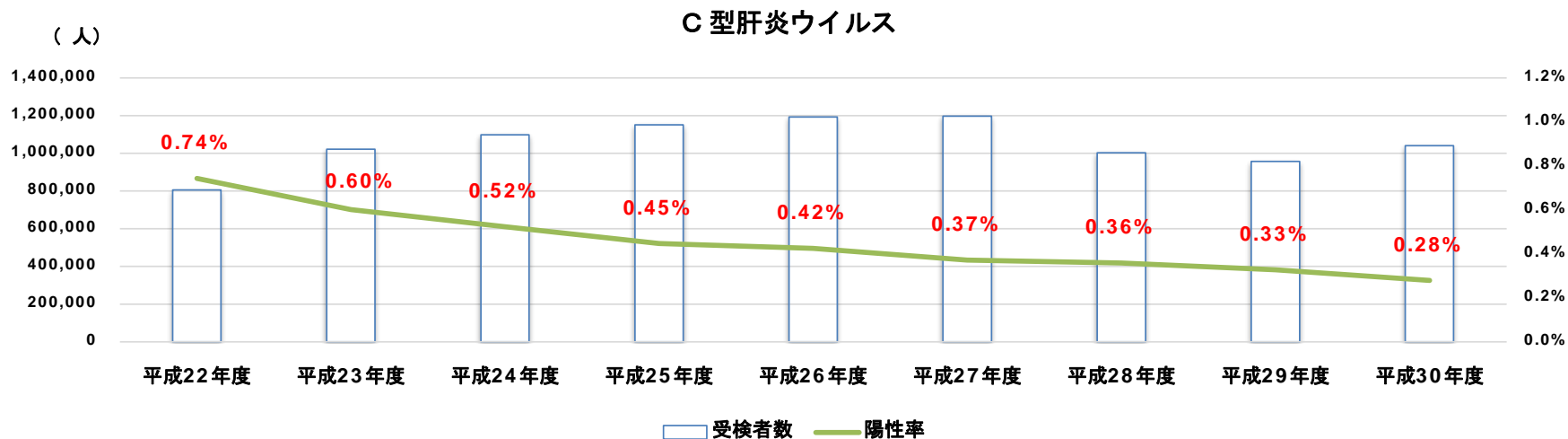
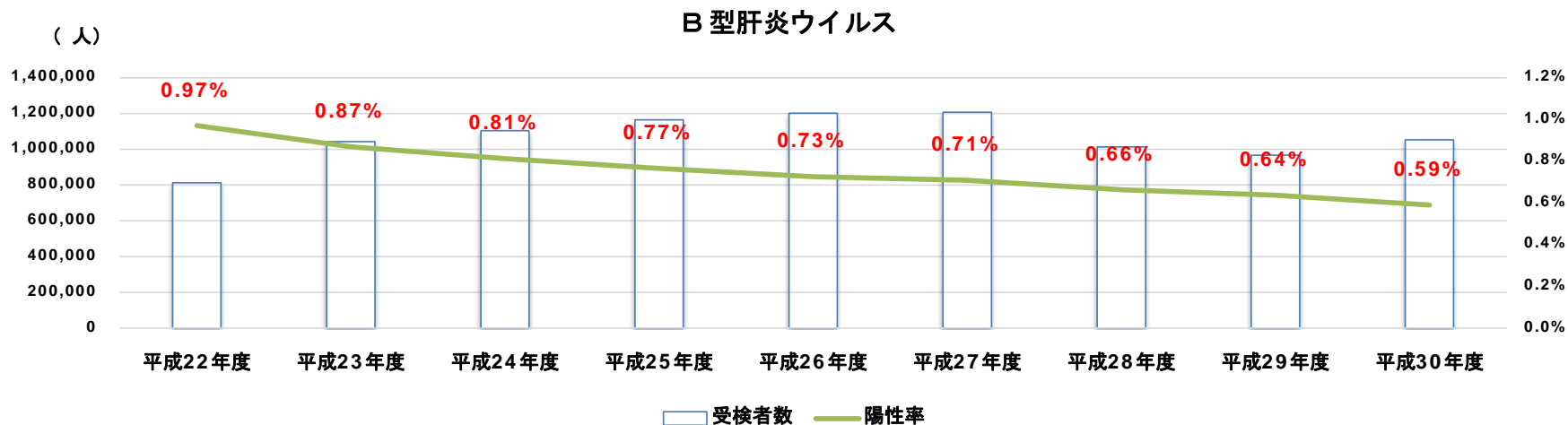
※上記の括弧内の金額は、除斥期間を経過した者の場合

厚労省肝炎対策推進室より提供

一般施策

特措法対象者

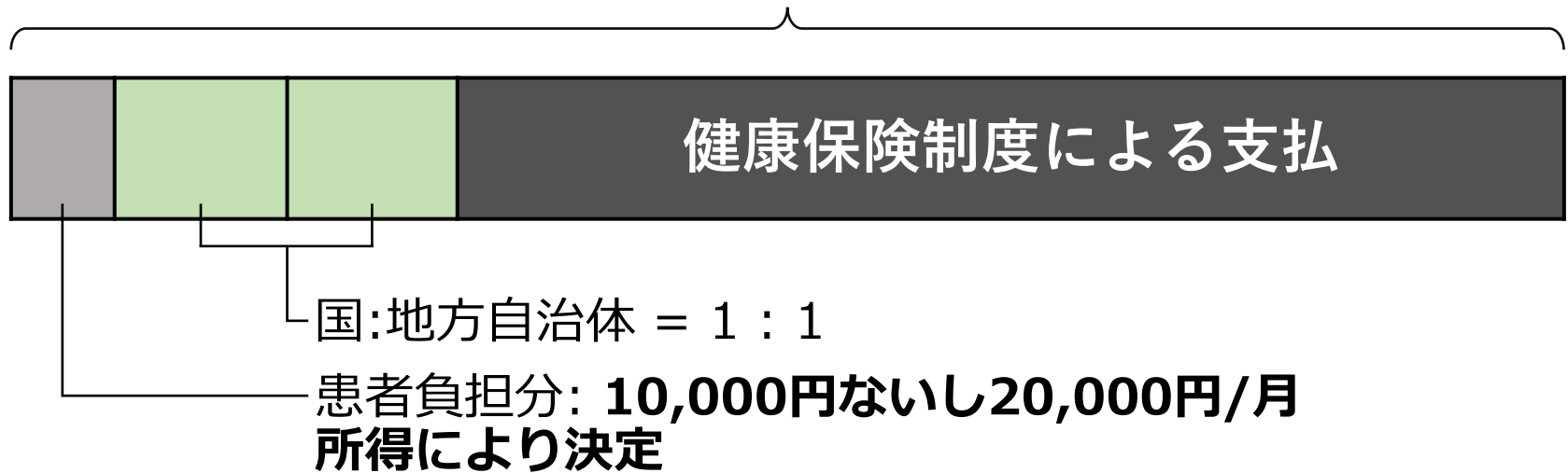
地方自治体の肝炎ウイルス検査の受検者数・陽性率の推移



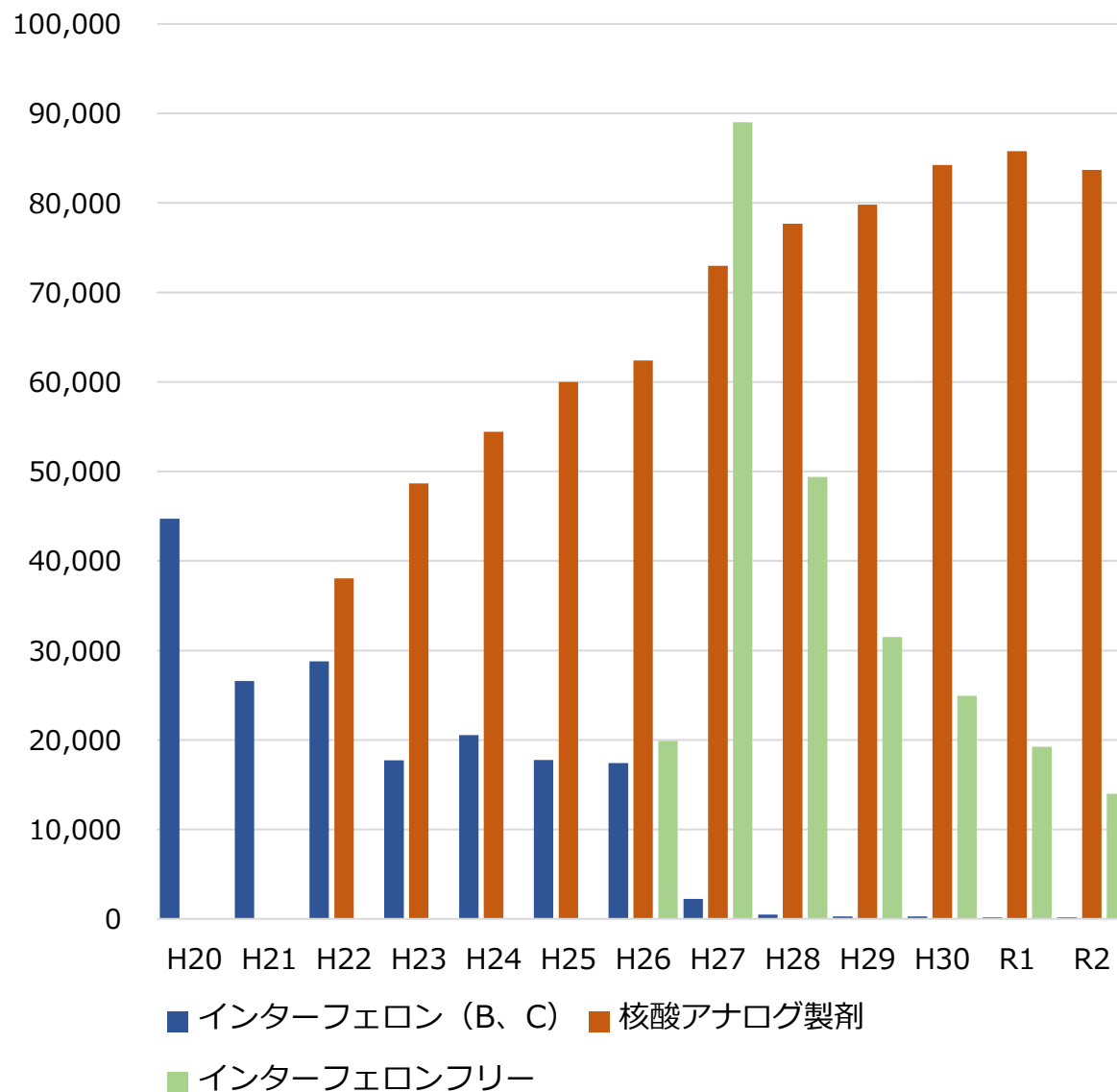
平成29年度までは、「特定感染症検査等事業、健康増進事業実績報告」(厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課 肝炎対策推進室調べ)、平成30年度は、健康増進事業については、「平成30年度地域保健・健康増進事業報告(健康増進編)」(政府統計)、特定感染症検査等事業については、「特定感染症検査等事業実績報告」(厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課 肝炎対策推進室調べ)による。

肝炎治療特別促進事業による医療費助成

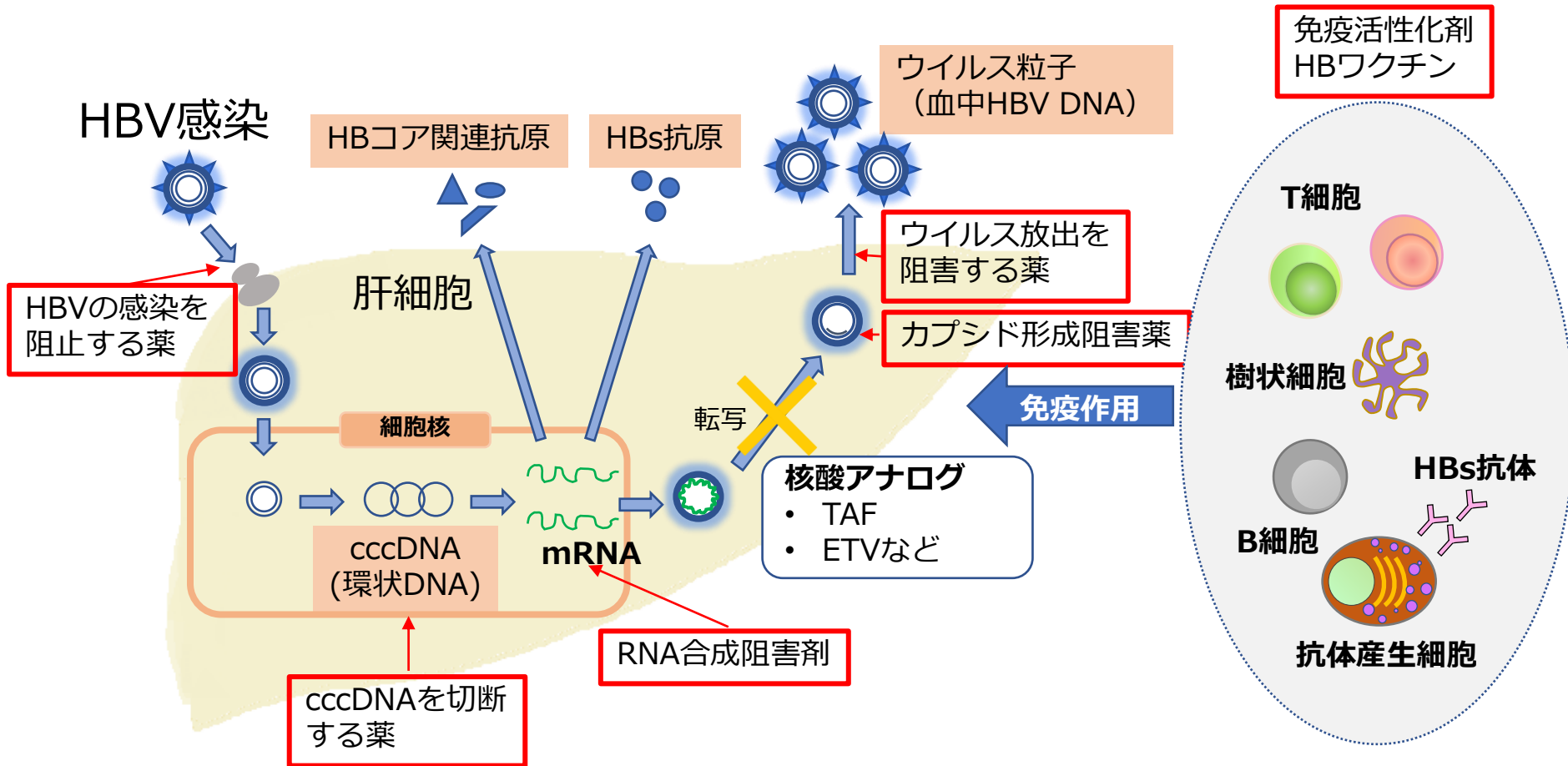
医療費



肝炎治療特別促進事業による医療費助成（受給者証交付件数）

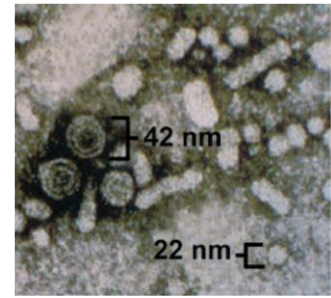
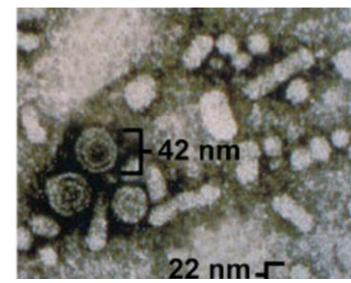


開発中の新規抗HBV薬



まとめ

B型肝炎のFacts



- 成人初感染時に**95%**は排除, **5%**は持続感染から慢性肝炎
- 出生後**5歳**までに感染すると, **80%以上**は持続感染
- **HBワクチン**が普及し, 世界的にHBs抗原陽性率低下
- 慢性肝炎, 肝硬変でも飲み薬 (核酸アナログ) によって**95%**はHBV制御可能, 発がん率低下
- cccDNA, HBVDNA組み込みがあり, HBV持続感染後の排除は困難
- 日本ではウイルス肝炎患者の**検査・治療を支援する制度**が整備
- HBs抗原陰性化を目指した**新薬の開発**が進行中