

最終章にさしかかった C型肝炎治療

H26.4.23 鳥取県東部医師会講演会

鳥取東部医師会館

川口メディカルクリニック

院長 川口光彦

抗ウイルス療法と肝庇護療法

抗ウイルス療法と肝庇護療法

Hepatitis

感染症 infection

炎症 inflammation

抗ウイルス療法

肝庇護療法

根治療法

対症療法（炎症抑制）

C型ウイルス複製★

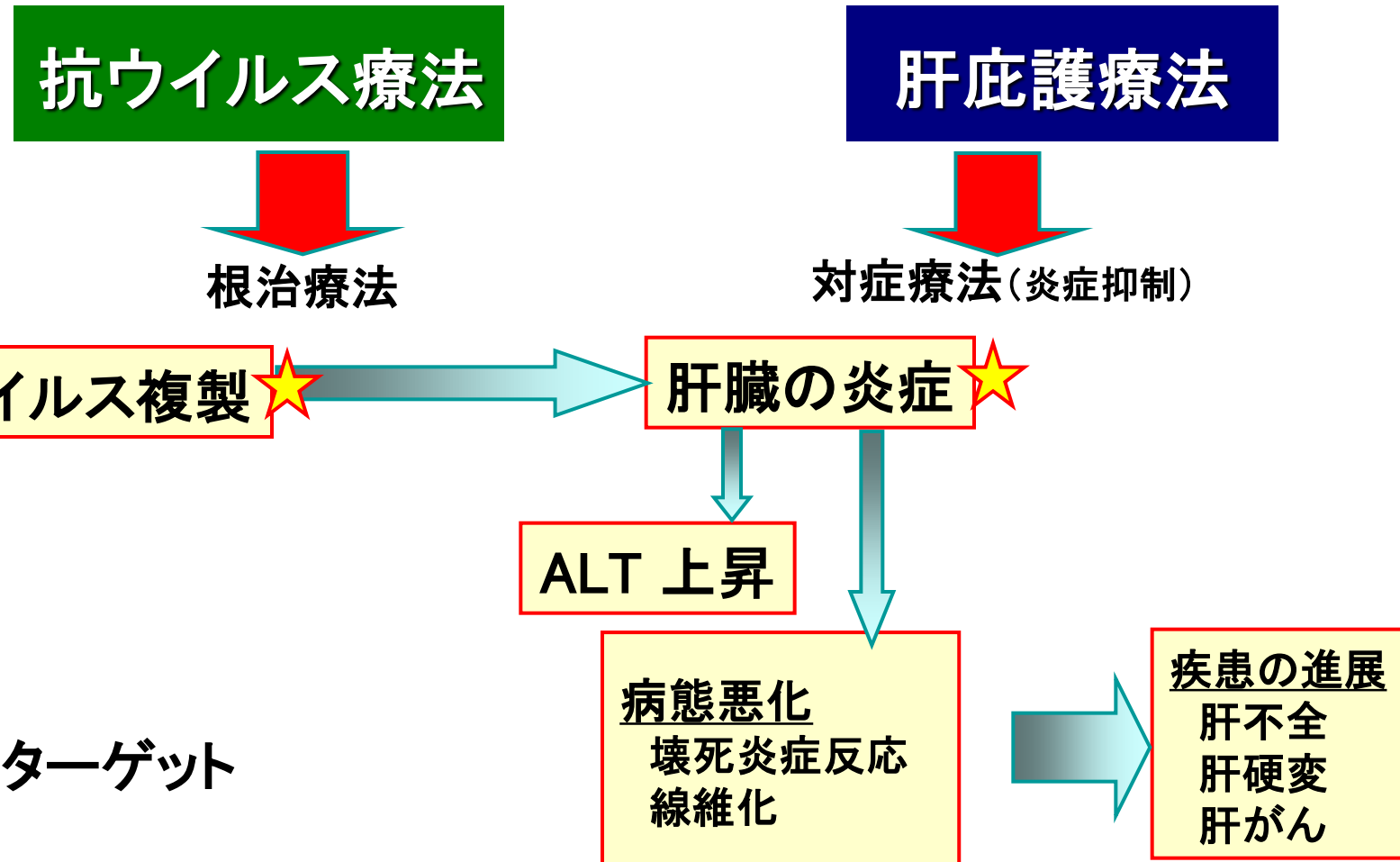
肝臓の炎症★

ALT 上昇

病態悪化
壊死炎症反応
線維化

疾患の進展
肝不全
肝硬変
肝がん

★ 治療ターゲット



C型肝炎治療の歴史

鳥取県東部医師会講演会 H26.4.23

川ロメディカルクリニック

1988年(S63):HCVの遺伝子発見
1992年(H4)IFN治療開始 (2%)

2001年:IFN+リバビリン併用療法開始(30~40%)
2003年:PEGIFN+リバビリン併用療法48週~72週
(40~50%)

IFN治療にいろいろな工夫:
血液透析の併用など



次世代のDAA登場 C型肝炎の撲滅

第4コーナー

2011年に3剤併用療法導入
PEGIFN+リバビリン+テラプレビル
2013年に第二世代の3剤併用療法導入
PEGIFN+リバビリン+シメプレビル
SVR:80~90%



新規患者の掘り起し

1. 肝炎無料検査の積極的実施
2. 肝障害患者へのウイルス検査の実施
3. 地元かかりつけ医との交流

新規患者の掘り起し

1. 肝炎無料検査の積極的実施

2. 肝障害患者へのウイルス検査の実施

ウイルス性肝炎疑い、B型肝炎疑い、C型肝炎疑いにて

HBs抗原(定性/精密)、HCV抗体の測定

* HBs抗体(定性/精密)、HBc抗体(精密)は免疫抑制剤、化学療法

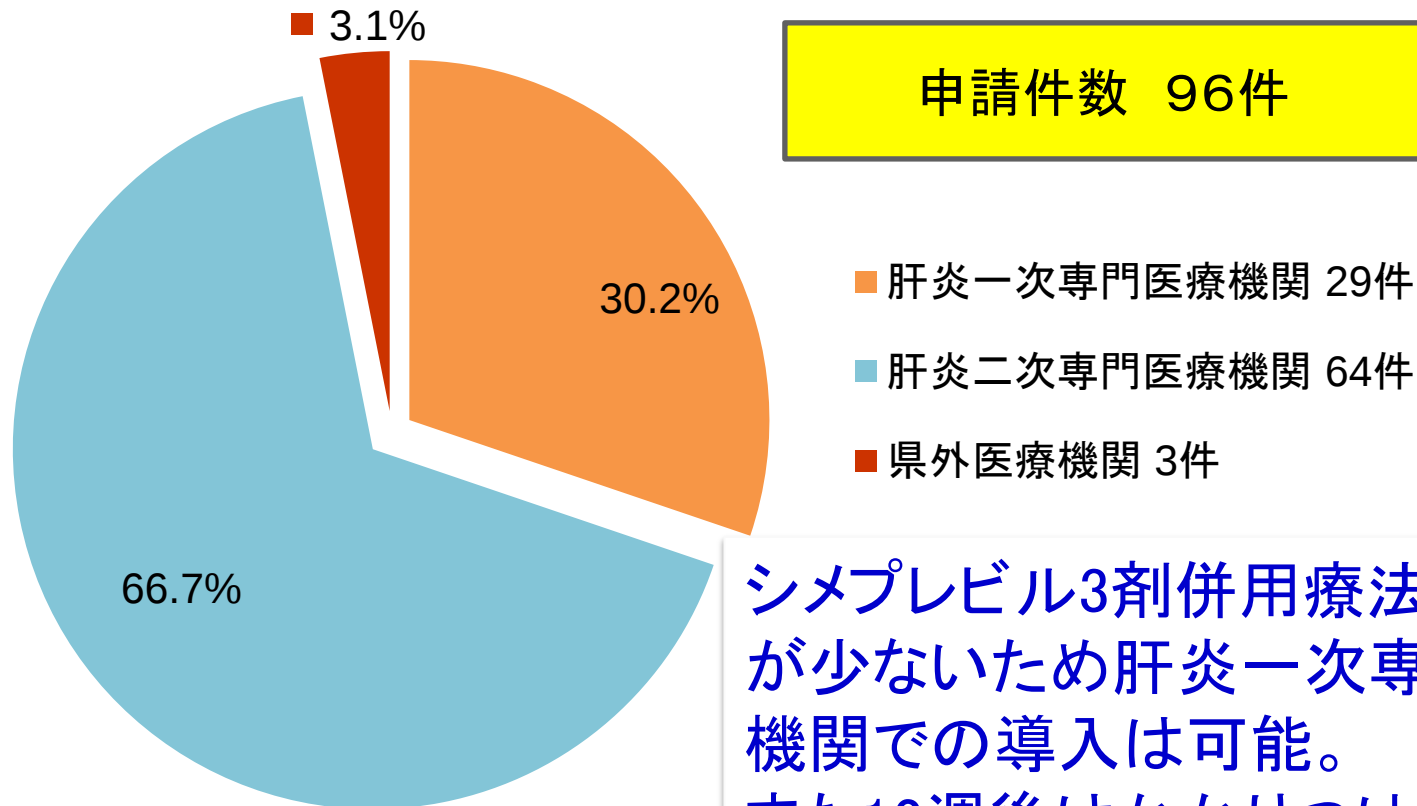
使用前に測定することは保険にて検査可能

HBs抗原(HQ)の登場

3. 地元かかりつけ医との交流

肝炎一次・二次専門医療機関別申請状況

新規インターフェロン治療(3剤併用療法除く)

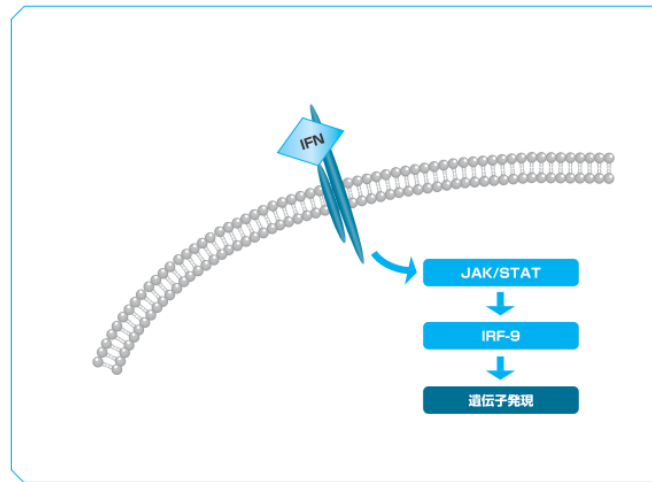


シメプレビル3剤併用療法は副作用が少ないため肝炎一次専門医療機関での導入は可能。
また12週後はかかりつけ医での治療も可能。

新規患者の掘り起し

1. 肝炎無料検査の積極的实施
2. 肝障害患者へのウイルス検査の実施
3. 地元かかりつけ医との交流

今までのC型肝炎 患者への対応について



インターフェロン（IFN）は、生体内でのウイルスや病原体、腫瘍細胞といった異物の侵入に応答して産生されます。ウイルス増殖を抑制する因子として発見されたことから、ウイルス干渉因子（Interference Factor）として Interferon と名づけられました。

IFNは主にIFN- α 、 β 、 ω 、 ε 、 κ 、 τ 及び Limitin から成るI型IFN、IFN- γ のII型IFN、IFN- λ 1（IL-29）、IFN- λ 2（IL-28A）、IFN- λ 3（IL-28B）、IL-22、IL-24、IL-26から成るIFN- λ サブファミリー、そしてIL-10、IL-19、IL-20から成るIL-10ファミリーに分類されます。

各タイプのIFNは異なるタイプの受容体を利用します。I型IFNはIFNAR1とIFNAR2のヘテロ受容体に結合し、それぞれの受容体に会合するJAK1とTyk2のりん酸化を引き起こします。II型IFNはIFNGR1が結合に関与し、共局在するIFNGR2がシグナル伝達の役割を果たし、IFNがIFNGR1に結合するとIFNGR2に会合するJAK1/2のりん酸化が引き起こされます。IFN- λ サブファミリーはII型サイトカイン受容体構造のIL-28/29受容体に結合し、IFN- λ サブファミリーの結合によりJAK1の活性化を引き起こし、IL-10ファミリーはIL-10R β 、IL-20R等から成るI型サイトカイン受容体構造を持ち、ヘテロ二量体型受容体としてJAK1やTyk2のりん酸化を引き起こします。

IFNはウイルス2本鎖RNAやLPSによるTLRs（Toll Like Receptors）による刺激や、IL-1、IL-2、IL-12、TNFやコロニー刺激因子など、生体への異物侵入時に産生されるサイトカインによる刺激によって誘導されます。IFNは前述のような受容体との相互作用を介して抗ウイルス作用（抗ウイルスタンパク質酵素産生）、腫瘍増殖抑制作用やマクロファージを活性化して免疫活性を制御する作用を発現します。

商品名 一般名	スミフェロン(DS)	イントロンA	ペガシス	ペグイントロン	フェロン
	インターフェロン α (NAMALWA)	インターフェロン α -2b	ペグインターフェロ ン α -2a	ペグインターフェロ ン α -2b	インターフェロン β
分類	天然I型FN α	組換えIFN α	ペグ化組換えIFN α		IFN β
投与経路	筋肉注射 皮下注射	筋肉注射	皮下注射	皮下注射	静脈注射・点滴注射
発売会社	大日本住友	MSD	中外	MSD	第一三共
レベトール併用	×	○	○	○	○
自己注射	○	△(単独時のみ)	×	×	×
規格			90 μ g、180 μ g	50(0.7ml) μ g・ 100 μ g・150 μ g	



2錠から3錠
24週間服用:連日



2Capから3Cap
24週間服用:連日

ウイルスタイプ	1型		2型		タイプ不明	合計
	121		36		48	205
	高ウイルス量	低ウイルス量	高ウイルス量	低ウイルス量	*高ウイルス量 5.0LogIU/mL以上	
ウイルス量別	110	11	24	12		

		① 1型 高ウイルス量	② 2型 高ウイルス量	③ 1型・2型 低ウイルス量
1)IFN併用療法	ペグイントロン+レベトール	26	12	6
	ペガシス+コペガス	32	1	1
	IFN β +レベトール	2	0	0
	イントロンA+レベトール	0	0	0
2)IFN単独療法	ペガシス	0	1	4
	イントロンA	0	0	0
	スミフェロン	1	0	0
	上記以外のインターフェロン療法	0	0	0
	IFN α の自己注射	0	0	1
2)IFN療法非実施	その他の薬剤(強ミノ/, ウルソ等)	59	5	6
	現在薬物療法を実施していない	19	5	6

IFN治療のひと工夫

- フルバスタチンナトリウム（ローコール）の併用

http://iryo.sanyo.oni.co.jp/kiji/data/iryokiji/iryo/2005/K_20051002055915_003.htm

- プラセンタ療法[®]の導入
- IFN量の工夫（PEGIFN- α 2b量 50 μ g製剤）の活用

これからのC型肝炎 患者への対応について

C型肝炎治療の歴史

鳥取県東部医師会講演会 H26.4.23

川口メディカルクリニック

1988年(S63):HCVの遺伝子発見
1992年(H4)IFN治療開始 (2%)

2001年:IFN+リバビリン併用療法開始 (30~40%)
2003年:PEGIFN+リバビリン併用療法48週~72週
(40~50%)

IFN治療にいろいろな工夫:
血液透析の併用など



次世代のDAA登場 C型肝炎の撲滅

第4コーナー

2011年に3剤併用療法導入
PEGIFN+リバビリン+テラプレビル
2013年に第二世代の3剤併用療法導入
PEGIFN+リバビリン+シメプレビル
SVR:80~90%

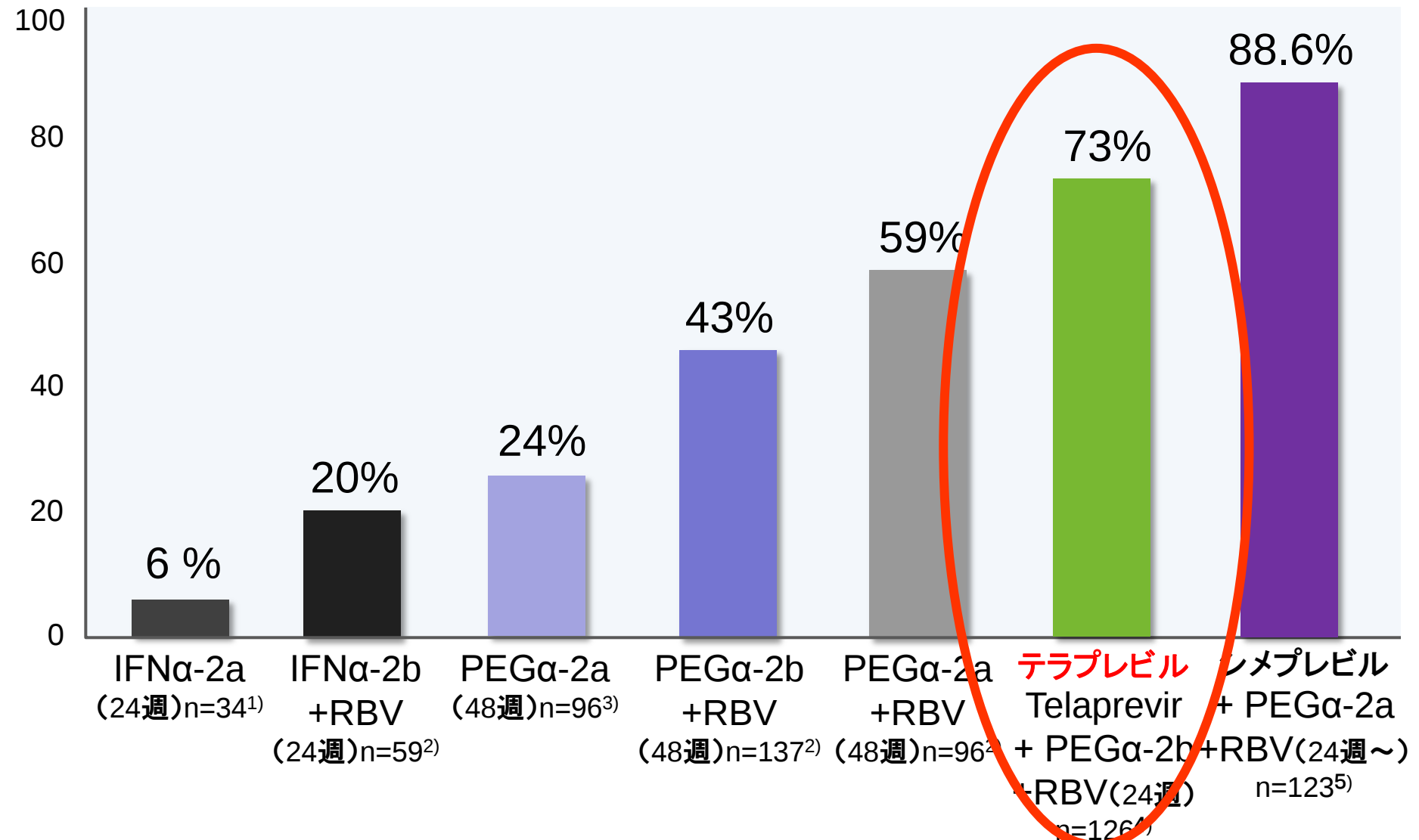


副作用発現状況の概略

安全性解析対象例数	3,553例
副作用発現例数(件数)	3,417例(13,483件)
副作用発現率	96.17%
重篤な副作用発現例数(件数)	1,243例(1,943件)
重篤な副作用発現率	34.98%

著効率(SVR率)の変遷

Genotype 1・高ウイルス量 初回治療例におけるSVR率



1) ペガシス第Ⅱ相試験、2) ペグイントロン製品情報概要、3) コペガス第Ⅱ相試験、4) テラビック第Ⅲ相試験、5) ソブリアード第Ⅲ相試験

副反応がひどい！

基幹病院での治療しかできない

C型肝炎治療の歴史

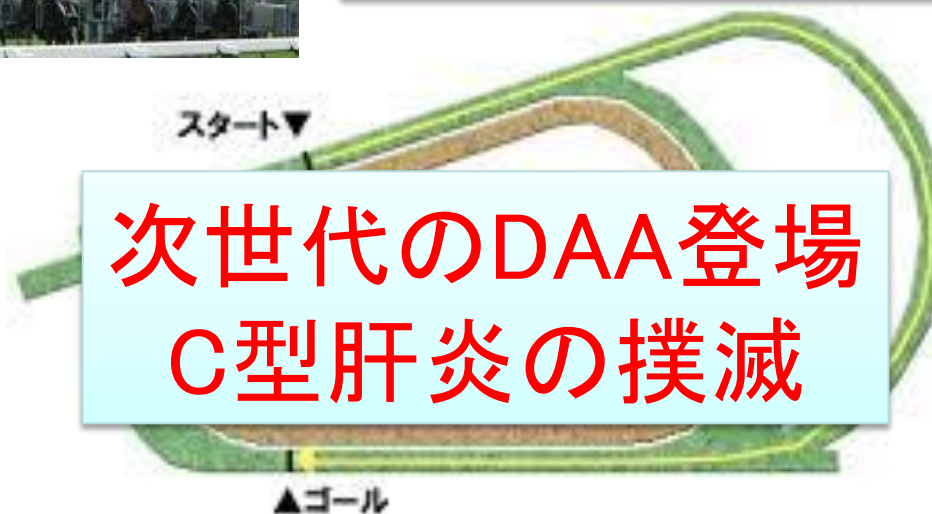
鳥取県東部医師会講演会 H26.4.23

川口メディカルクリニック

1988年(S63):HCVの遺伝子発見
1992年(H4)IFN治療開始 (2%)

2001年:IFN+リバビリン併用療法開始 (30~40%)
2003年:PEGIFN+リバビリン併用療法48週~72週
(40~50%)

IFN治療にいろいろな工夫:
血液透析の併用など



次世代のDAA登場 C型肝炎の撲滅

第4コーナー

2011年に3剤併用療法導入

PEGIFN+リバビリン+テラプレビル

2013年に第二世代の3剤併用療法導入

PEGIFN+リバビリン+シメプレビル

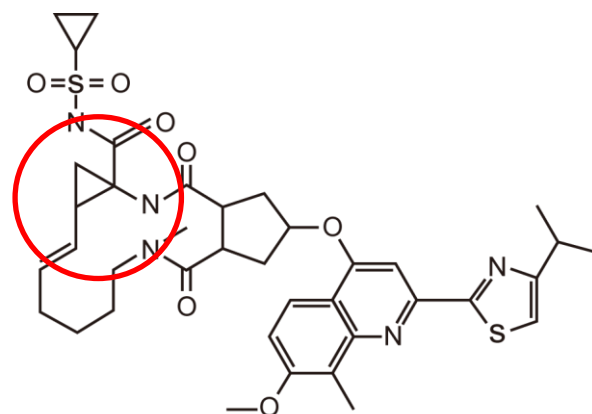
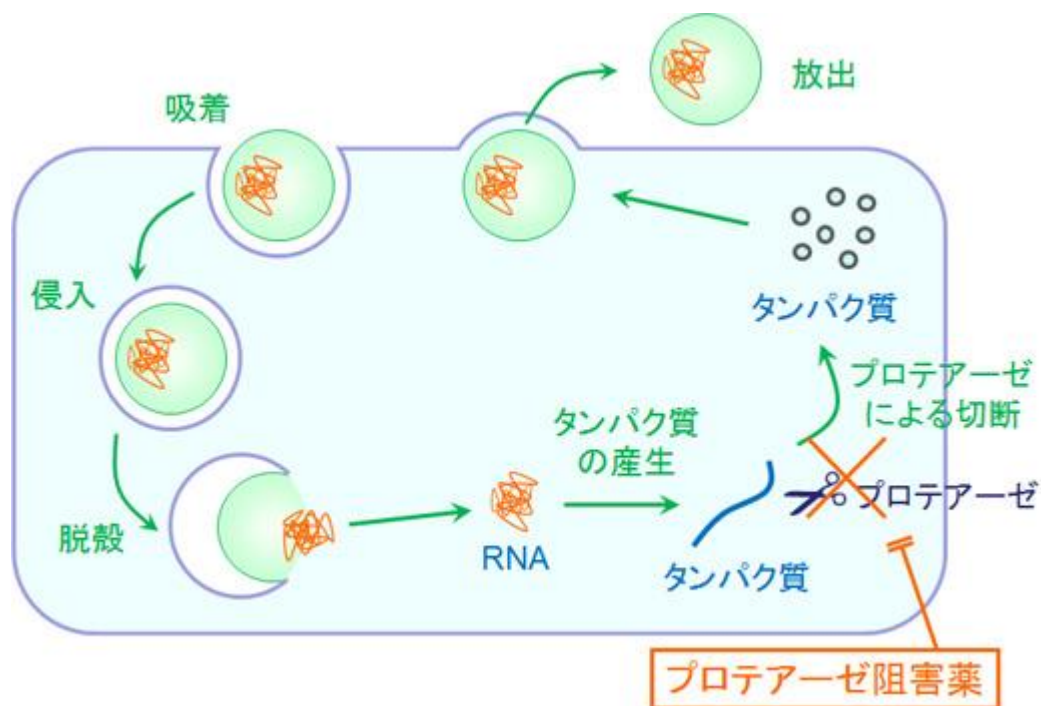
SVR:80~90%



- Simeprevir -
the CONCERTO trials

Simeprevir (ソブリアード®)

薬剤名	Simeprevir (ソブリアード®) 100mg
適応症	C型肝炎
薬効分類	NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬
投与経路	経口 (1日1回)



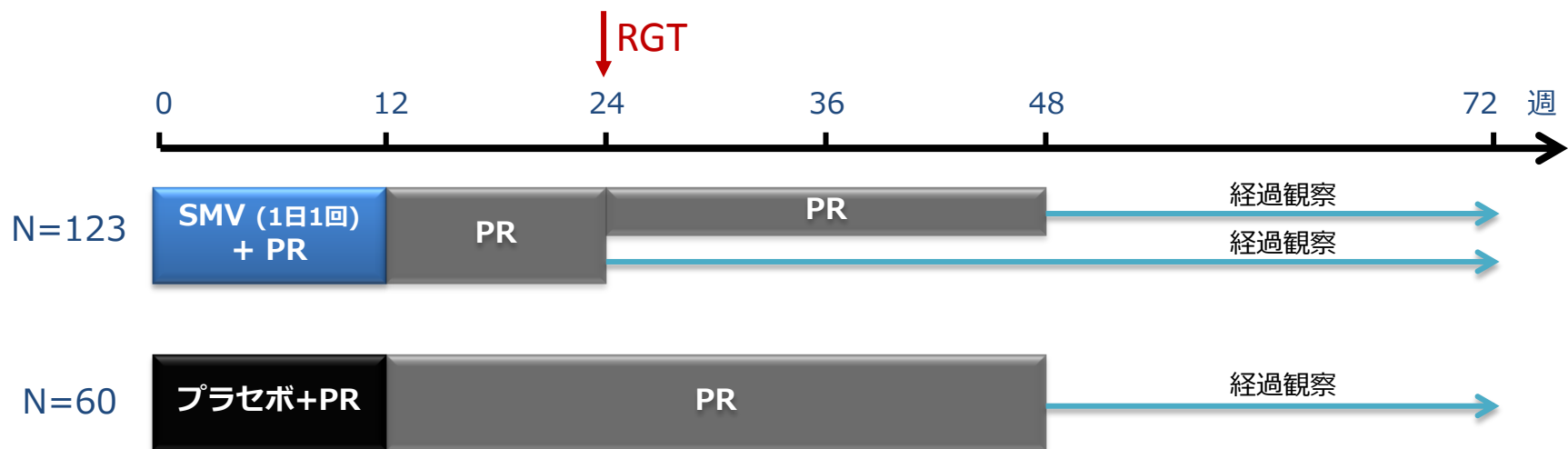
Genotype 1・初回治療例に対するシメプレビル(TMC435)と ペガシス+コペガス併用の国内第Ⅲ相試験

< CONCERTO-1 >

<目的> 初回治療のGenotype1・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するシメプレビル(SMV) 100mg(またはプラセボ)+ペガシス+コペガスの有効性・安全性の検討<第Ⅲ相臨床試験>

<方法> 年齢とIL28B を考慮して、SMVまたはプラセボに2:1に無作為に割り付けた。
Response guided therapy(RGT)基準により、**投与開始後4週時にHCV-RNAが<1.2IU/mLまたは陰性化、
および12週時に陰性化した場合には24週投与、それ以外は48週投与とした。**

なお、投与開始後4週時にHCV-RNAが>3LogIU/mL、36週時に ≥ 1.2 IU/mLの場合、投与中止とした。



PR: ペガシス + コペガス
SMV: シメプレビル

CONCERTO-1：主な選択基準及び除外基準

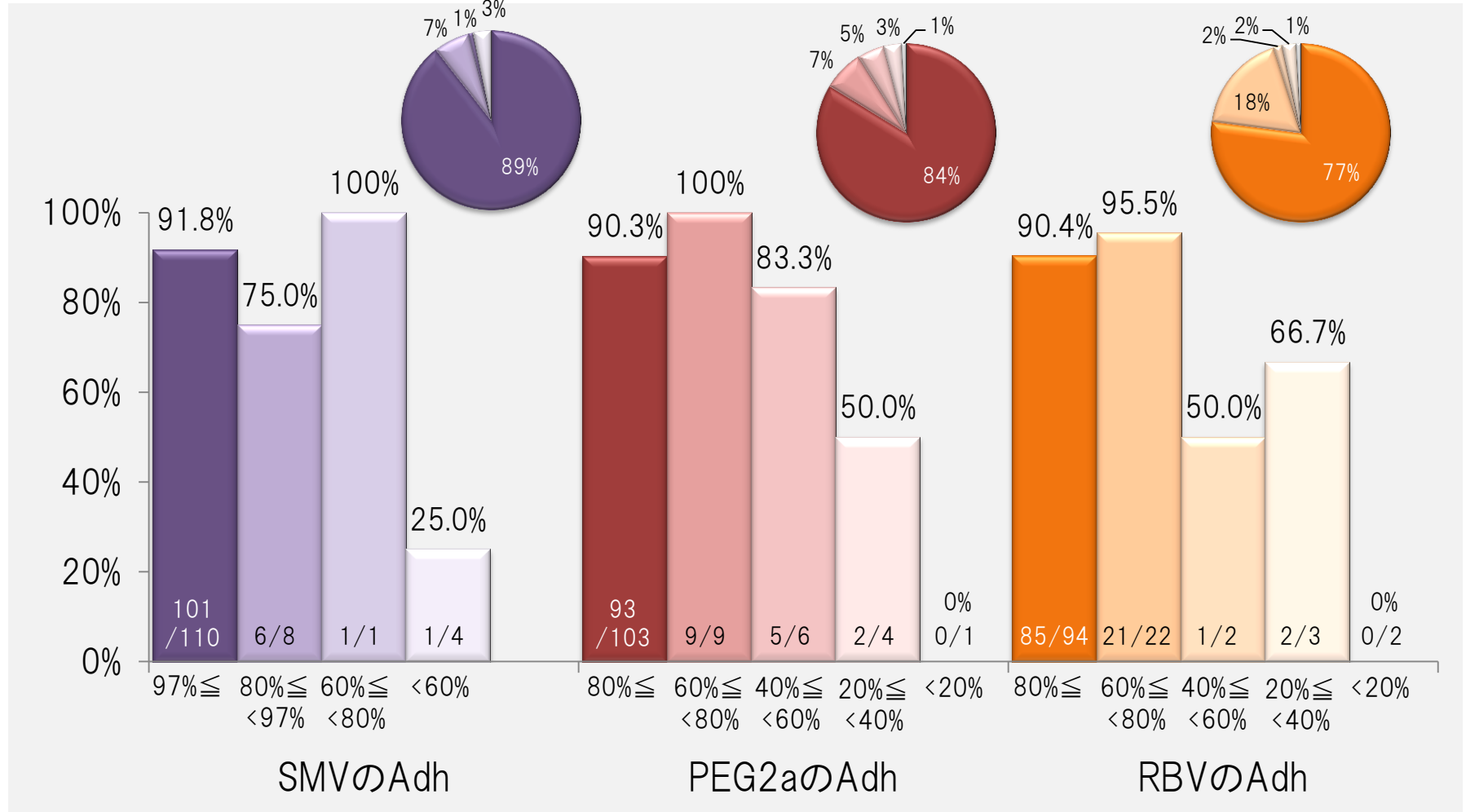
主な選択基準

- Genotype 1 型のC型慢性肝炎
- HCV RNA量が5.0Log IU/mL以上
- 年齢：20～70歳
- C型肝炎に対するIFN／PegIFNの治療歴がない

主な除外基準

- 肝硬変または肝不全
- C型慢性肝炎以外の肝疾患
(自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎など)

CONCERTO-1: 初回治療例(n=123)に対する Adherence別SVR12率

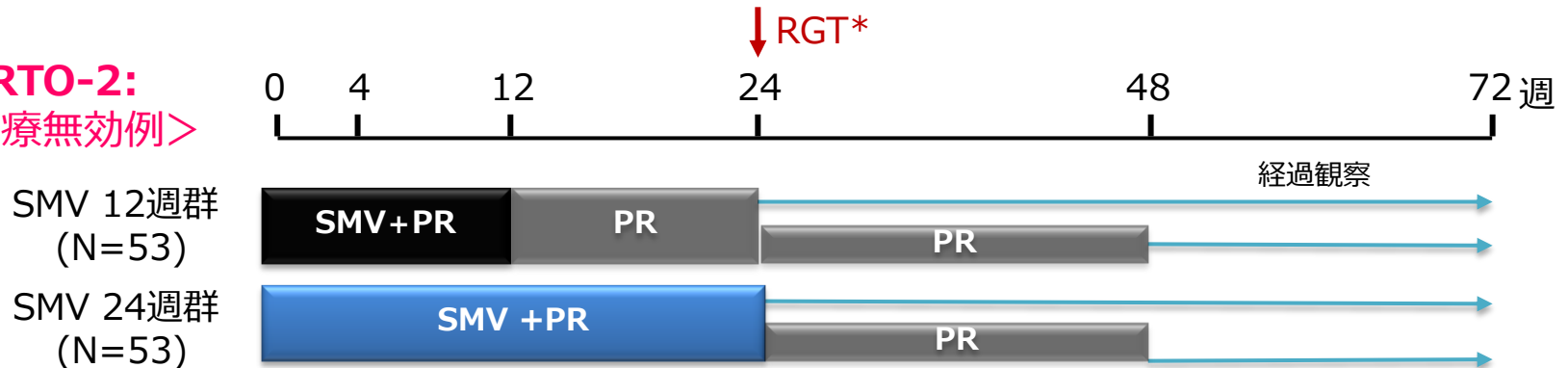


Genotype1・再治療例に対するシメプレビルと ペガシス+コペガス併用の国内第Ⅲ相試験 < CONCERTO-2, 3 >

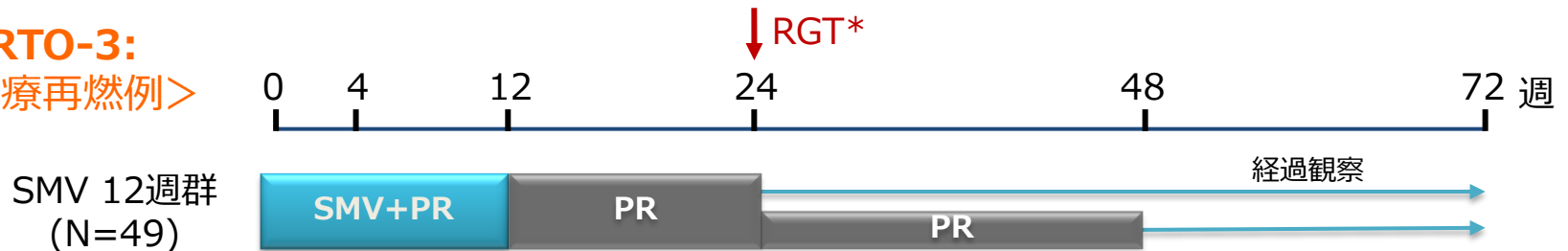
<目的・対象> IFN治療歴のあるGenotype1・HCV RNA 5.0Log IU/mL以上、70歳以下のC型慢性肝炎155例を対象に、シメプレビル(SMV) 100mg(1日1回)+ペガシス+コペガスの有効性・安全性を検討<第Ⅲ相臨床試験>

<方法> **CONCERTO-2:前治療無効例**(投与開始後12週までにHCV-RNAが<2LogIU/mL減少、または24週以上のIFN治療により陰性化せず)に対して、SMV12週または24週投与。**CONCERTO-3:前治療再燃例**(投与終了時のHCV-RNA陰性化、投与終了後1年以内に再検出)に対して、SMV12週投与。いずれもResponse guided therapy (RGT)基準により、投与開始後4週時にHCV-RNAが<1.2IU/mLまたは陰性化、および12週時に陰性化した場合には24週投与、それ以外は48週投与とした。

CONCERTO-2: <前治療無効例>



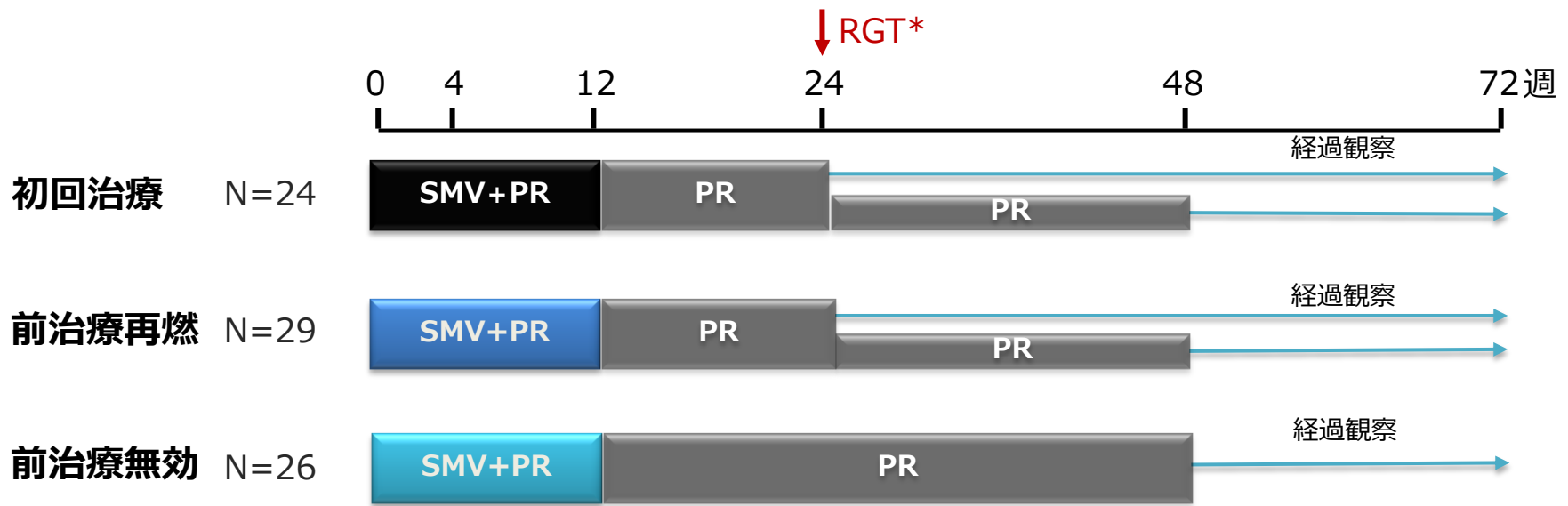
CONCERTO-3: <前治療再燃例>



Genotype 1・初回治療/再治療例に対する シメプレビルとPEG-IFN α -2b+RBV併用の国内第Ⅲ相試験 < CONCERTO-4 >

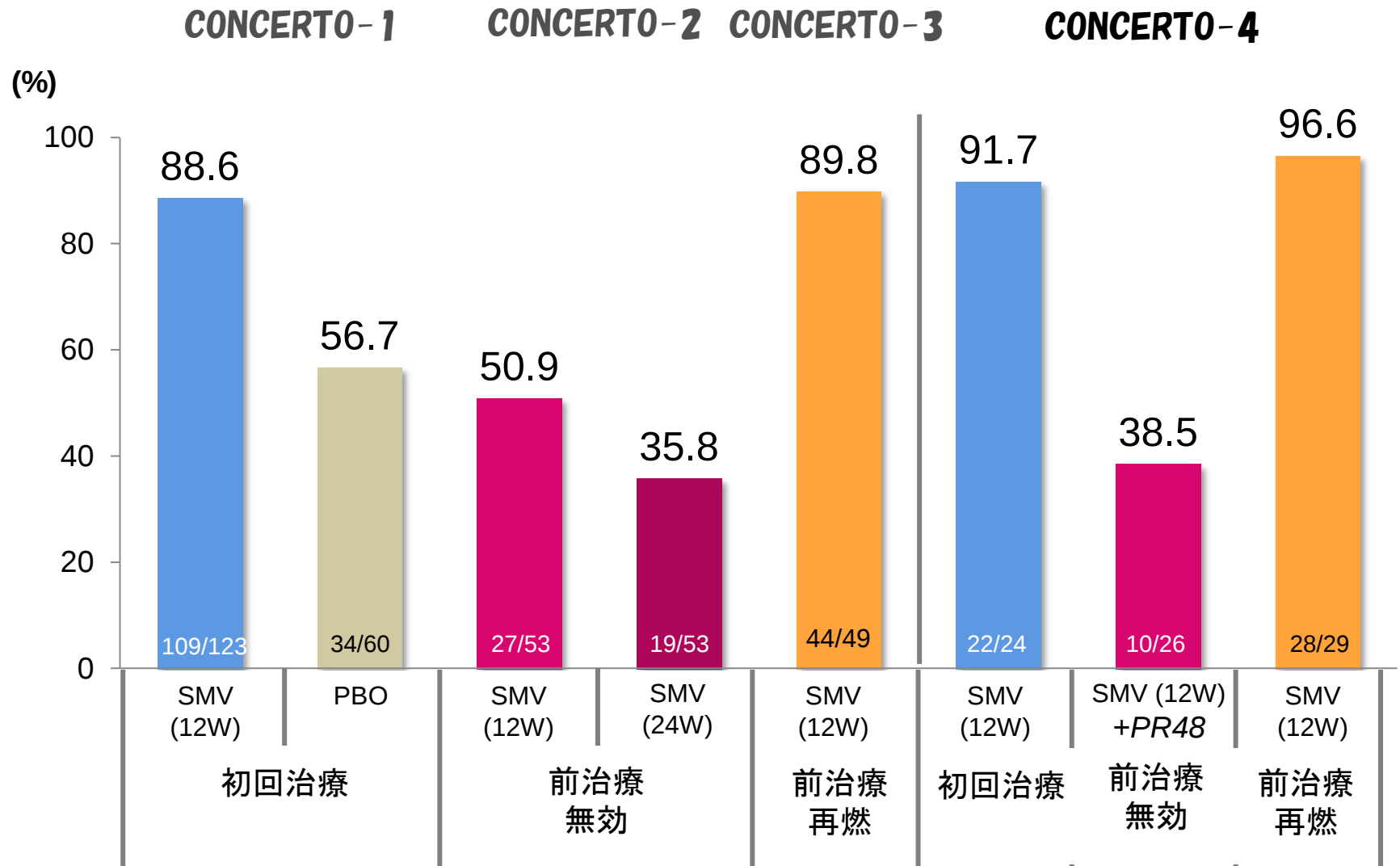
<目的・対象> Genotype1・高ウイルス量、70歳以下のC型慢性肝炎79例を対象に、シメプレビル(SMV) 100mg(1日1回)+pegインターフェロン+リバビルの有効性・安全性を検討<第Ⅲ相臨床試験>

<方法> **CONCERTO-1、2、3**と同様の登録基準とし、いずれも12週間SMVを投与した。
Response guided treatment (RGT)基準も同様に、投与開始後4週時にHCV-RNAが<1.2IU/mLまたは陰性化、および12週時に陰性化した場合には24週投与、それ以外は48週投与とした。



PR, peginterferon- α -2b + ribavirin; SMV, simeprevir

CONCERTO 1~4 studies:有効性(SVR24)

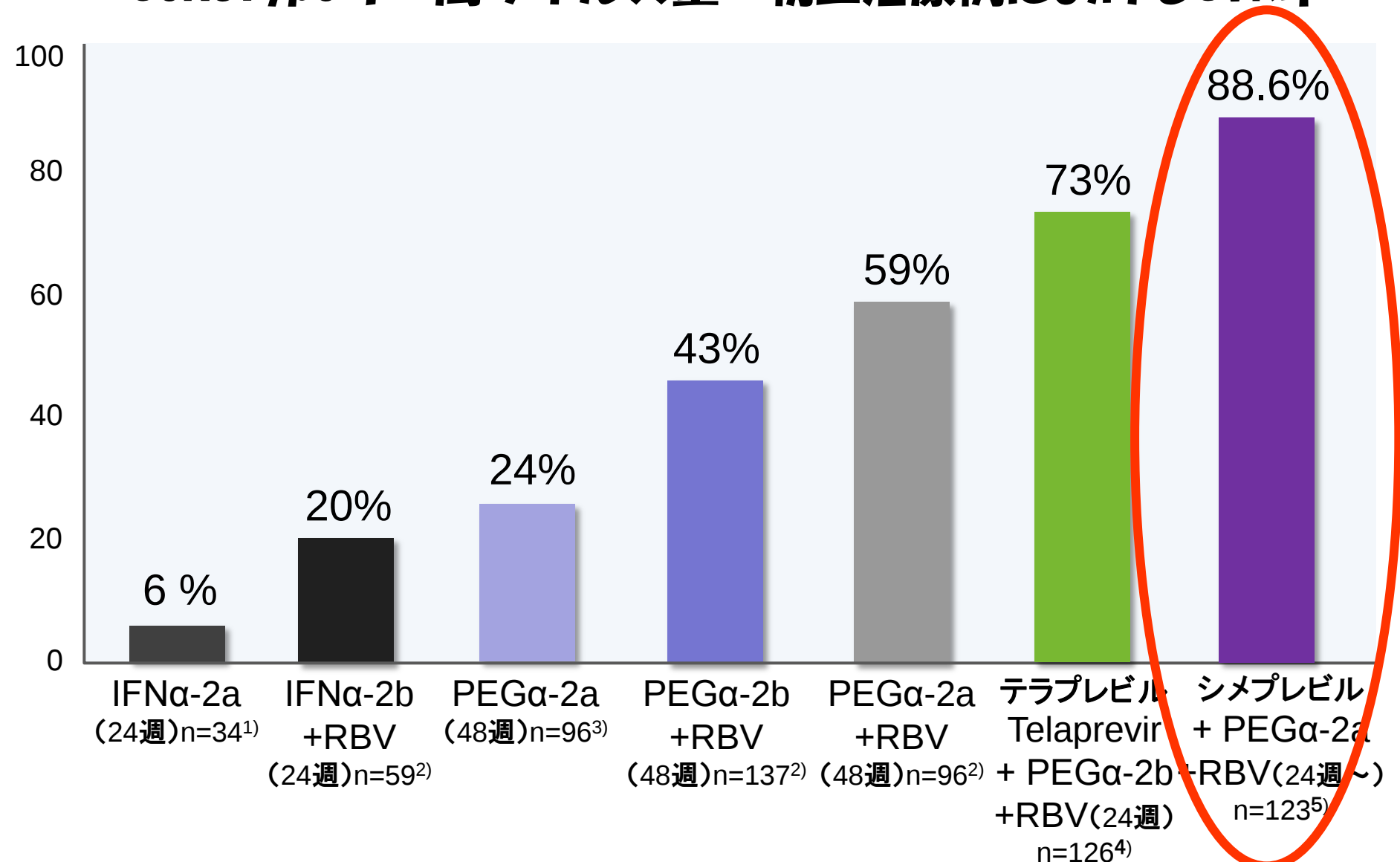


小括

- 年齢: 75歳が最高年齢
- 前治療歴あり29例、ナীব27例
- NR5/29例、PR14/29例
- 8例 岡山大学にてウイルス遺伝子検査、IL28B検査を実施していただいた。
- NR例からNS5Aの変異を1例認め、次回の経口2剤の投与を見送ることができた。
- 現在3例投与を行いいずれも4週でウイルスは陰性化している。

著効率(SVR率)の変遷

Genotype 1・高ウイルス量 初回治療例におけるSVR率

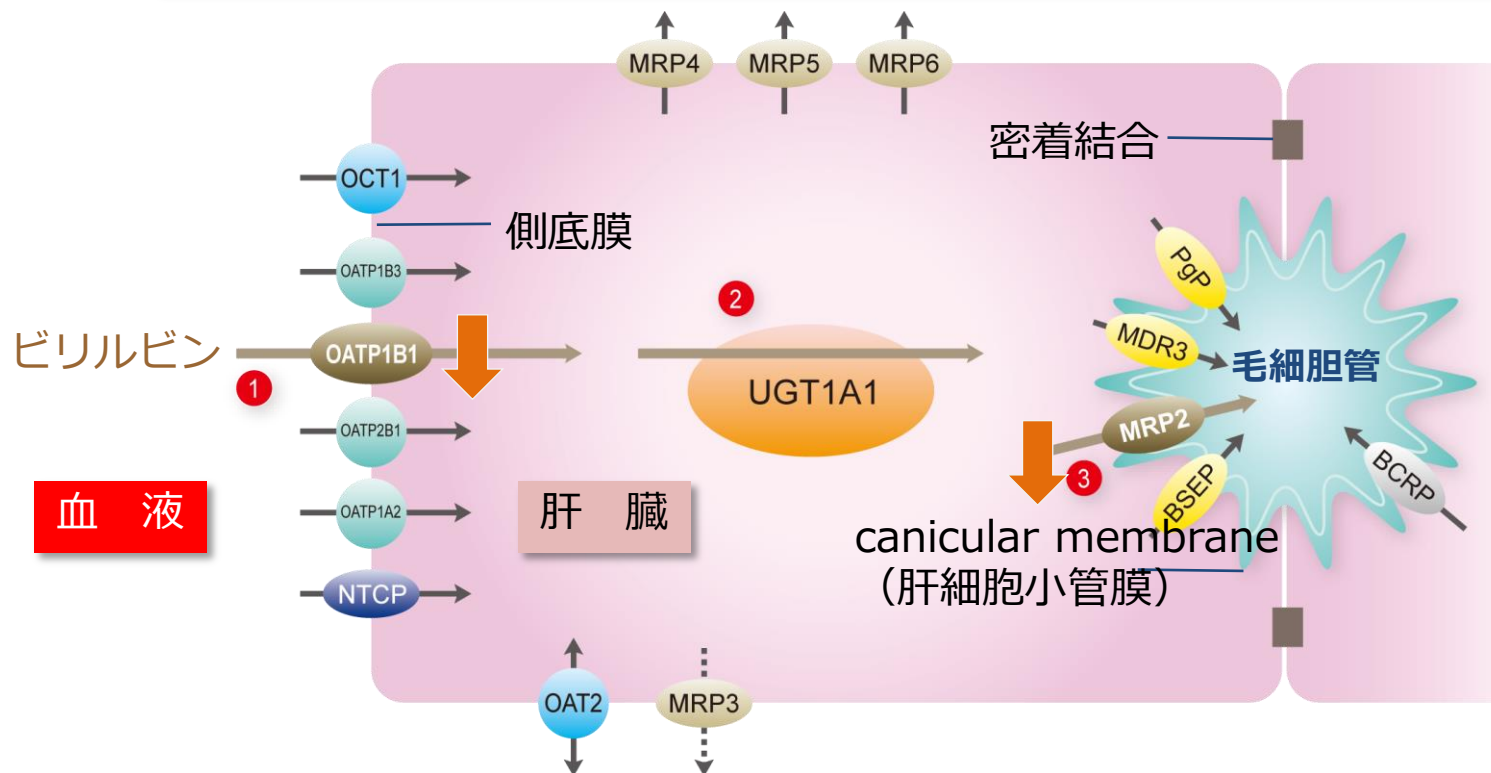


1) ペガシス第Ⅱ相試験、2) ペグイントロン製品情報概要、3) コペガス第Ⅱ相試験、4) テラビック第Ⅲ相試験、5) ソブリアート第Ⅲ相試験

時期	よくみられる副作用	注意が必要な副作用
初期症状 1週間以内	インフルエンザ様症状 (発熱、悪寒、全身倦怠感、 頭痛、関節痛など) 食欲不振	皮膚(発疹、かゆみなど)
中期症状 2～12週以内	全身症状(微熱、倦怠感) 消化器症状(腹痛、吐き気、 便秘、口内炎など)	精神神経症状(不眠、不安、抑うつなど) 間質性肺炎(乾咳、呼吸困難、動作時息切れ、微熱など) 眼の症状(眼の痛み、網膜症⇒視力低下、視野中に暗点が出た場合には速やかに眼科を受診) 循環器症状(不整脈、心不全) 糖尿病悪化
後期症状 3ヵ月以降	脱毛	甲状腺機能異常(動悸、汗をかきやすい、むくみなど)
検査値の異常		貧血(ヘモグロビン減少) 2～6週にかけて急にりやすい 血小板減少、白血球減少、肝機能障害(AST・ALTの異常)

参考：血中からのビリルビン代謝

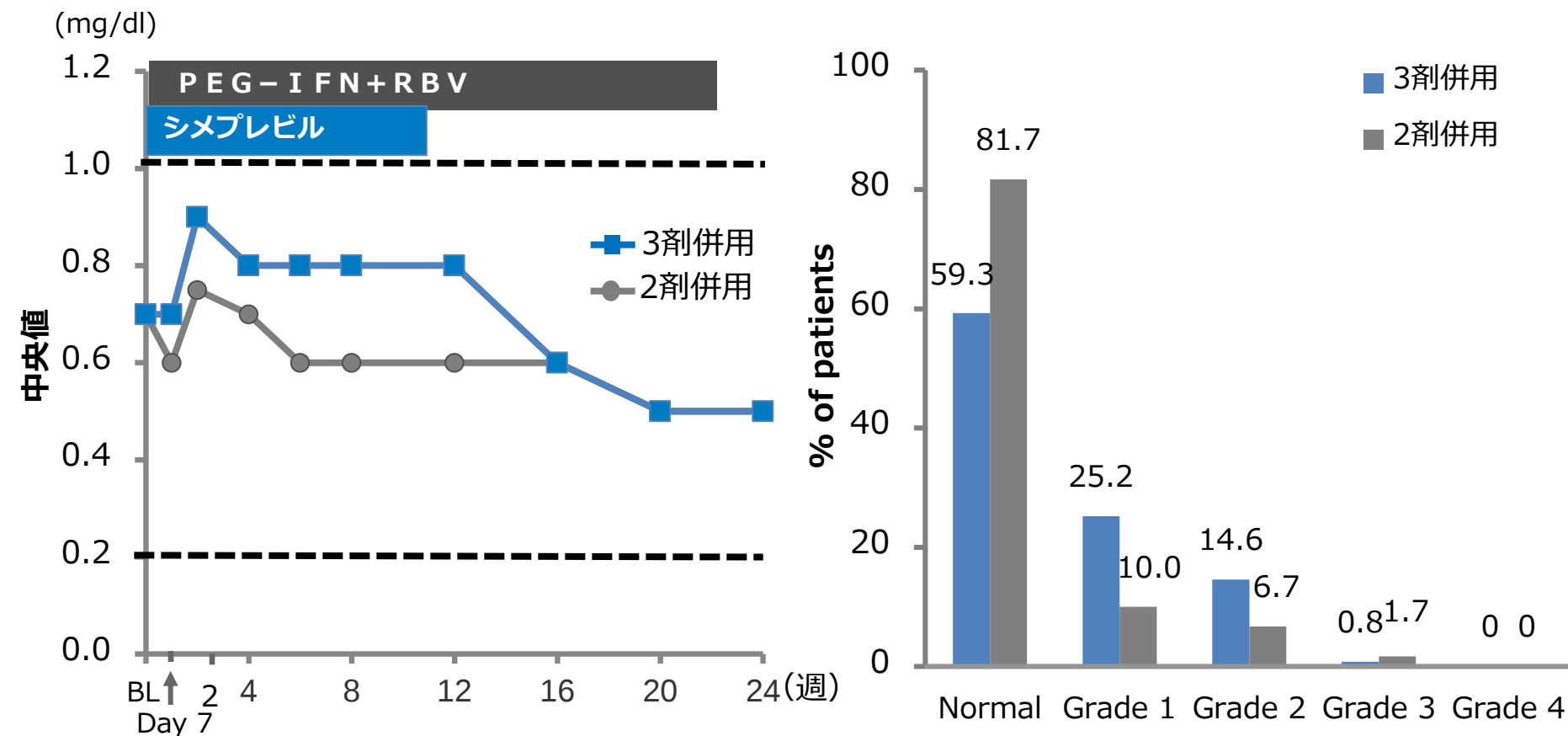
SMV: ①ビリルビンの肝臓への取り込みおよび、②胆汁への排出阻害



ビリルビンは3段階の過程を経て血中から代謝される

- ① ビリルビンおよび抱合型ビリルビンは主に**OATP1B1**によって肝細胞に取り込まれる
- ② グルクロニルトランスフェラーゼである**UGT1A1**によってグルクロン酸抱合される
- ③ 排出トランスポーターである**MRP2**によって胆汁に排出される

CONCERTO-1 : 有害事象＜総ビリルビン上昇＞



- 3剤併用群において、ビリルビンの緩やかな一過性の上昇がみられました。
- 他の肝機能検査値の増加は伴いませんでした。

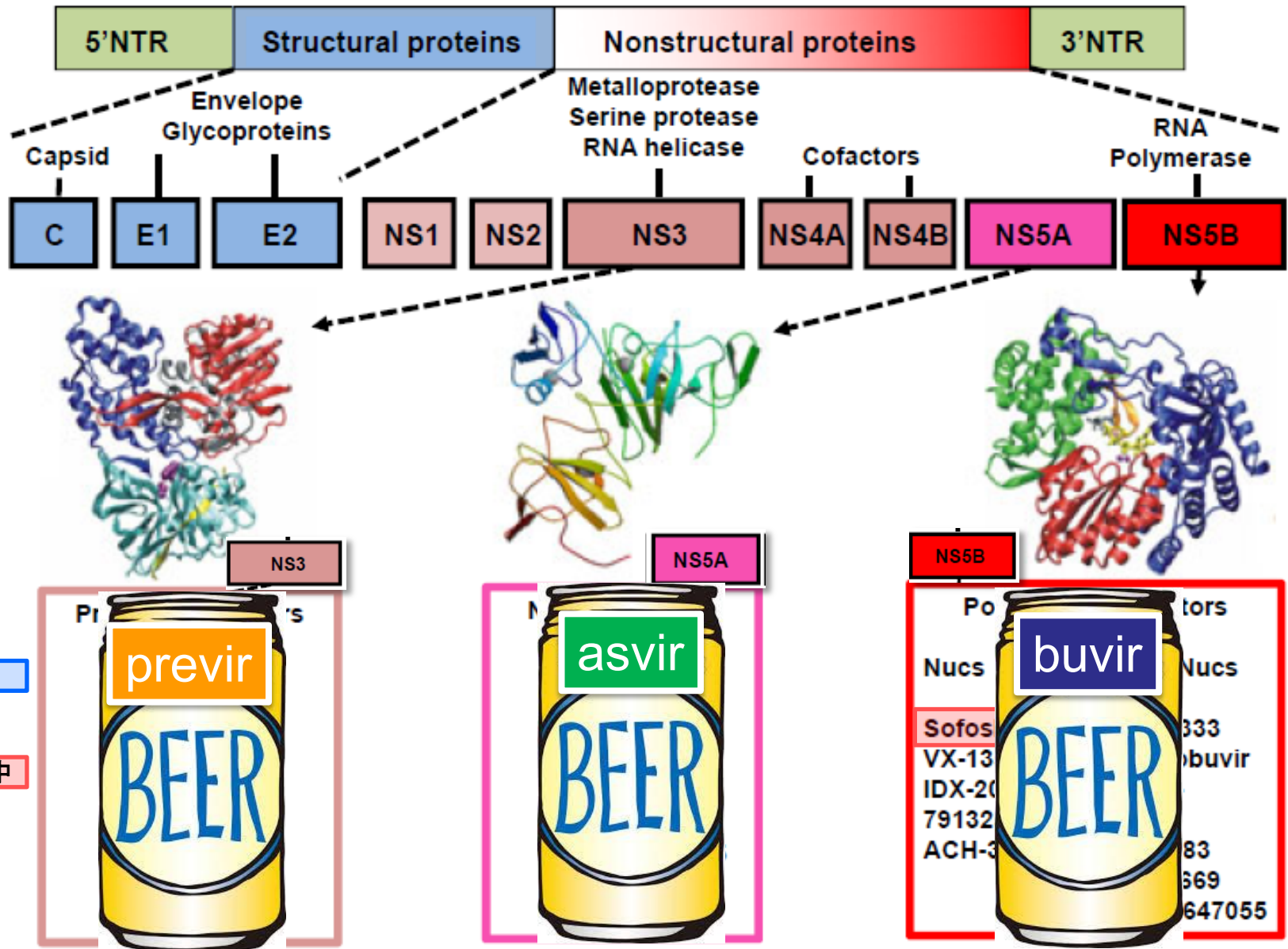
**C型肝炎の撲滅
を目指して！**

DAA製剤: *Direct Acting Antivirals*

HCVゲノムと開発中のDAA製剤

鳥取県東部医師会講演会 H26.4.23

川口内科 川ロメディカルクリニック



発売中

開発治験中

DAAのクラス別特徴

	Direct Active Antiviral					
(薬剤の一例)	第1世代 NS3 Protease inhibitors (TVR)	第2世代 NS3 Protease inhibitors (SMV)	第1世代 NS5A inhibitors (DCV,LDV)	第2世代 NS5A inhibitors	核酸型 NS5B inhibitors (SOF)	非核酸型 NS5B inhibitors (BMS791325)
治療効果	●	●	●	●	●	●
耐性変異 プロファイル	●	●	●	●	●	●
Genotype別 効果	●	●	●	●	●	●
有害事象	●	●	●	●	●	●
薬剤 相互作用	●	●	●	●	●	●

● Good profile ● Average profile ● Least favorable profile

DAA製剤：治療の組み合わせ

インターフェロン併用



インターフェロンフリー



IFN free ,国内第3相臨床試験

NS5A阻害薬(Daclatasvir) / NS3 / 4A阻害薬(Asunaprevir)

Day 1

Week 24

Week 48

Chronic HCV
GT 1b
N=222

DCV (60mg QD) + ASV (100mg BID)
Interferon-ineligible-naïve/intolerant (N=135)

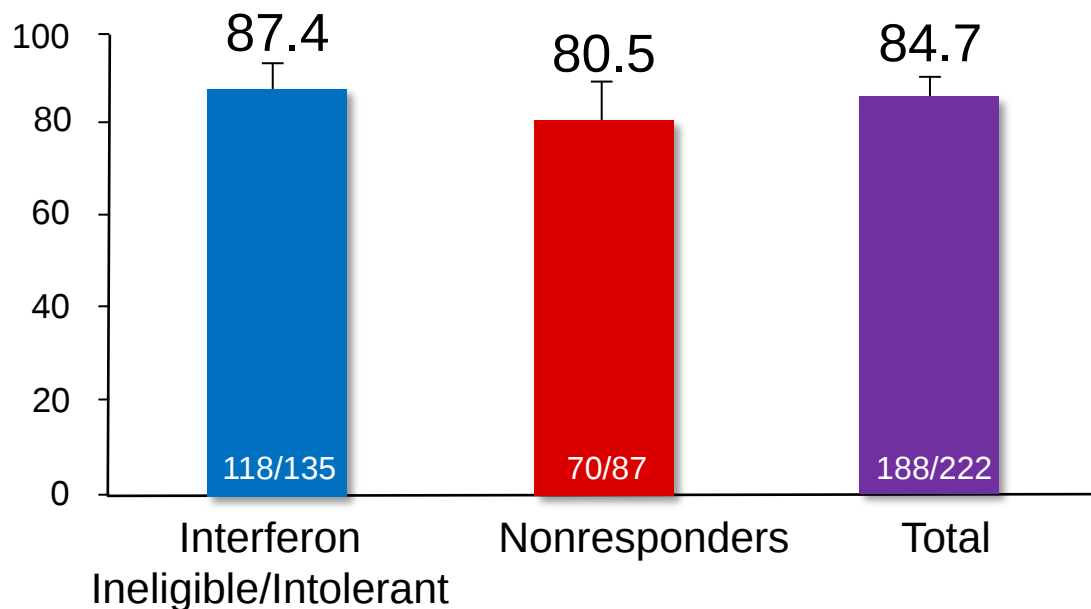
Follow Up

DCV (60mg QD) + ASV (100mg BID)
Nonresponders (N=87)

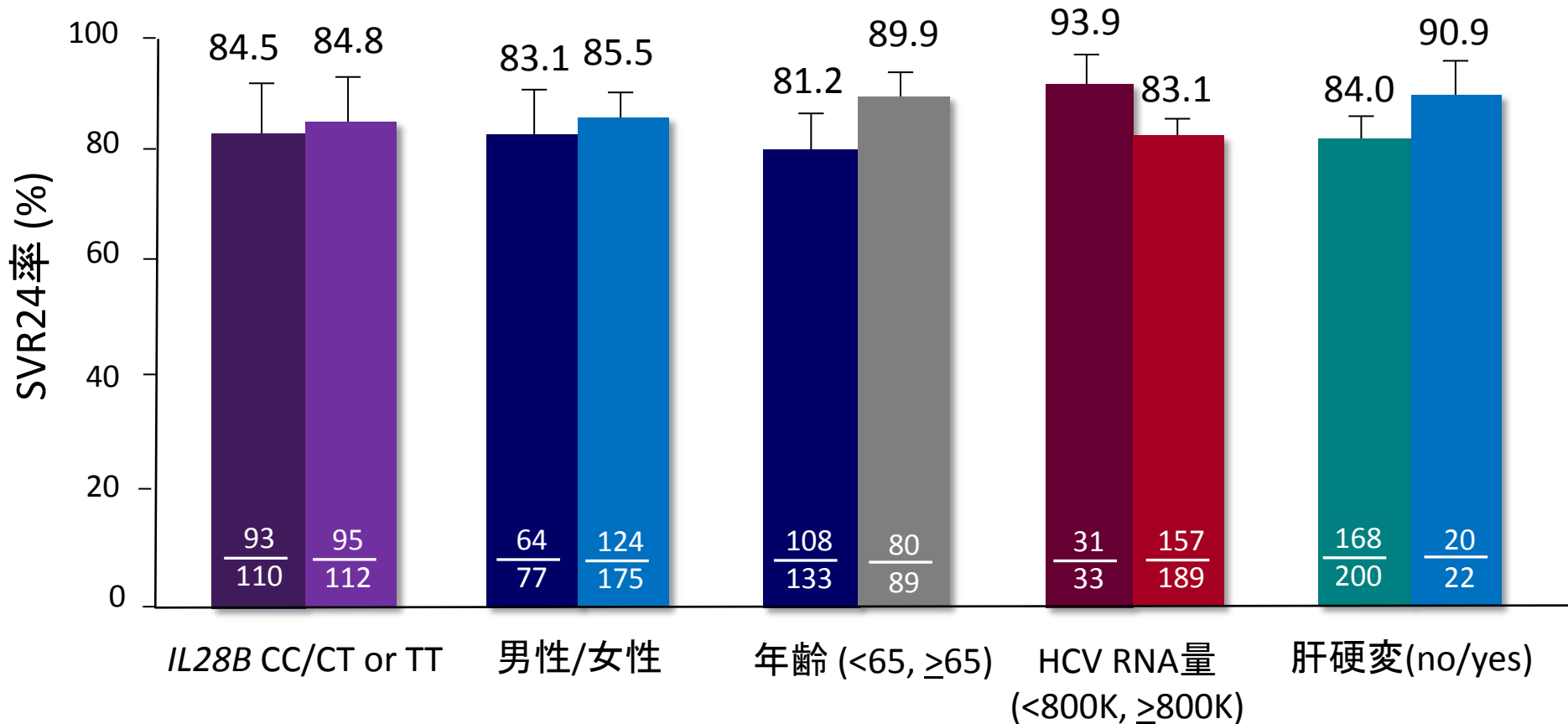
Follow Up

■ Interferon-Ineligible/Intolerant ■ Nonresponders ■ Total

SVR24



Daclatasvir / Asunaprevir: SVR24率の層別解析

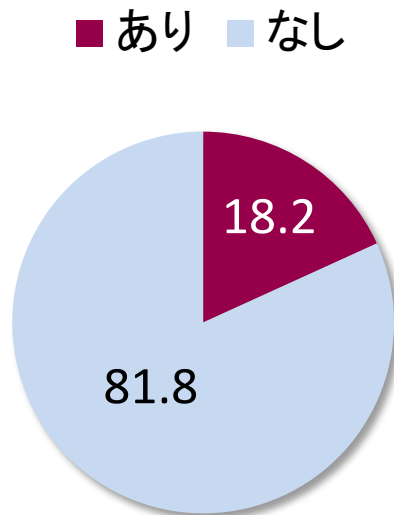


Daclatasvir / Asunaprevir: 有害事象

	n (%)	IFN-不適例 / 不耐例 (n=135)	前治療無効例 (n=87)	Total (n=222)
✓ 重篤な有害事象		9 (6.7%)	4 (4.6)	13 (5.9)
✓ 10%以上発現した有害事象				
鼻咽頭炎		40 (29.6%)	27 (31.0%)	67 (30.2%)
ALT値上昇		24 (17.8%)	11 (12.6%)	35 (15.8%)
AST値上昇		18 (13.3%)	10 (11.5%)	28 (12.6%)
頭痛		18 (13.3%)	17 (19.5%)	35 (15.8%)
下痢		12 (8.9%)	10 (11.5%)	22 (9.9%)
発熱		12 (8.9%)	15 (17.2%)	27 (12.2%)
✓ grade 3-4の臨床検査値異常(>3%)				
ALT値上昇		12 (8.9%)	4 (4.6%)	16 (7.2%)
AST値上昇		10 (7.4%)	2 (2.3%)	12 (5.4%)
Hb値減少		6 (4.4%)	1 (1.1%)	7 (3.2%)
治療完遂率		89.6%	83.9%	

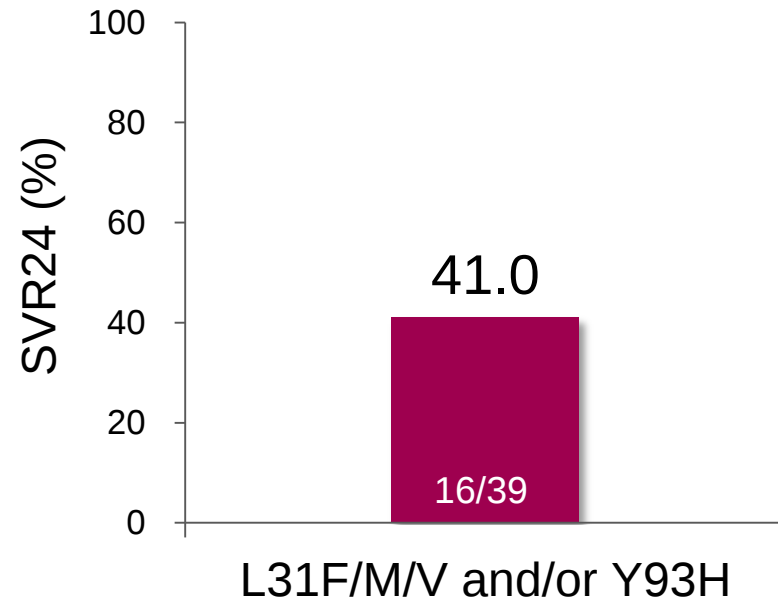
治療前NS5A変異の頻度は18.2%存在し、そのSVR率は41%

**治療前NS5A変異の頻度%
(L31 and/or Y93)**



18.2% (39/214) † 1例: L31V and Y93H重複

治療前NS5A変異例でのSVR24



Non-SVR例: 治療後”NS5A-NS3”の両方に多剤耐性変異が発現

Figure 10. Posttreatment NS5A and NS3 Variant Combinations in Patients Without SVR

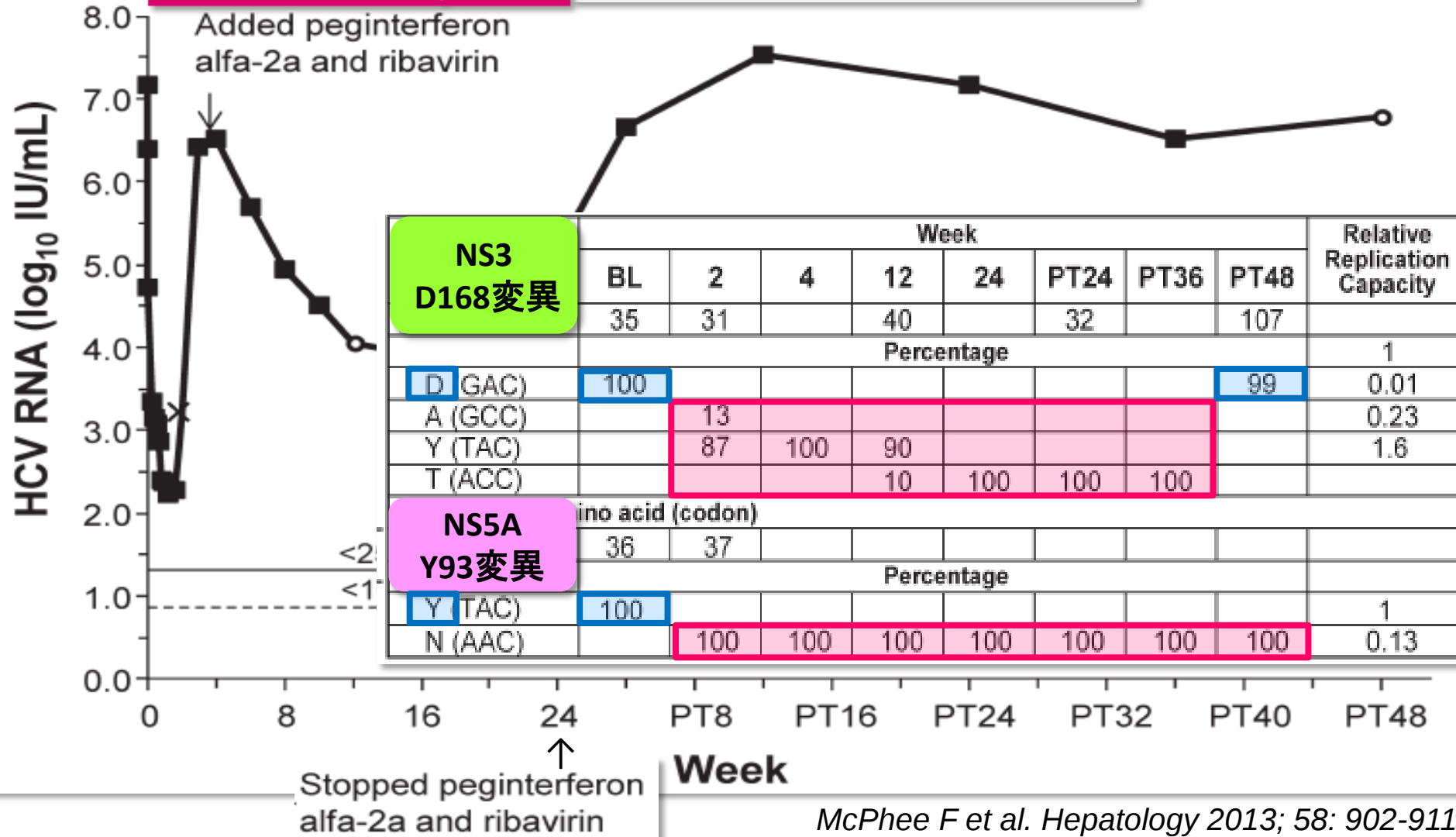
Ineligible/Intolerant n=17			Nonresponders n=17		
	NS5A	NS3		NS5A	NS3
4	L31-Y93	D168	4	L31-Y93	D168
1	L31-Y93	D168-Q80	1	L31-Y93	D168-Q80
1	L31-Y93	D168-Q80-N77	1	L31-Y93	D168-Y56
1	L31-Y93	–	1	L31-Y93	N77-S122-R155
2	L31-Y93-Q54	D168	1	L31-Y93-Q54	D168
1	L31-Y93-Q54	D168-V36-T54-Q80	4	L31-Y93-Q54	D168-S122
1	L31-Y93-Q54	–			
1	L31-Y93-R30-P58	D168	1	L31-Y93-Q54	D168-S122-Q80-Y56
1	L31-Y93-Q54-A92	D168	1	L31-Y93-Q54	D168-V78
1	L31-Y93-L28-R30	D168-S122	1	P32Δ	D168
1	L31	T54	1	L28-R30-Y93	D168
1	L28-R30	S122	1	L28-R30-Y93-Q54	D168
1	L28-R30-Y93	S122			

NS5A領域： L31-Y93, 2か所の変異は、非常に強い耐性変異である

治療失敗例: 耐性変異株は PEG2a / RBV で消失する NS3変異より、NS5A変異は持続する

Asunaprevir 300 mg 1日2回
Daclatasvir 60 mg 1日1回

phase 2a study, for null responder



ASV/DCVでSVRが得られない場合…

NS3/NS5A多剤耐性変異のため、治療に難渋する!?

【Janssen】発売中

Simeprevir / PEG-IFN / RBV

NS3/4A 阻害薬

DAA

NS5A 阻害薬

DAA

NS5B 阻害薬

DAA

RBV

【BMS】 申請中, 2014年? 発売予定

Asunaprevir Daclatasvir

【Gilead】phase 3 実施中

Ledipasvir Sofosbuvir ± Ribavirin

【AbbVie】phase 3 スタート

ABT-450r ABT-267

5'-UTR

C

E1

E2

p7

NS2

NS3

NS4A

NS4B

NS5A

NS5B

3'-UTR

Simeprevir/PEG/RBVでSVRが得られない場合… **NS3のみの耐性変異のため、レスキュー治療が残る**

【Janssen】発売中

Simeprevir / PEG-IFN / RBV

NS3/4A 阻害薬

DAA

NS5A 阻害薬

DAA

NS5B 阻害薬

DAA

RBV

【BMS】 申請中, 2014年? 発売予定

Asunaprevir Daclatasvir

【Gilead】phase 3 実施中

Ledipasvir Sofosbuvir ± Ribavirin

【AbbVie】phase 3 スタート

ABT-450r ABT-267

5'-UTR

C

E1

E2

p7

NS2

NS3

NS4A

NS4B

NS5A

NS5B

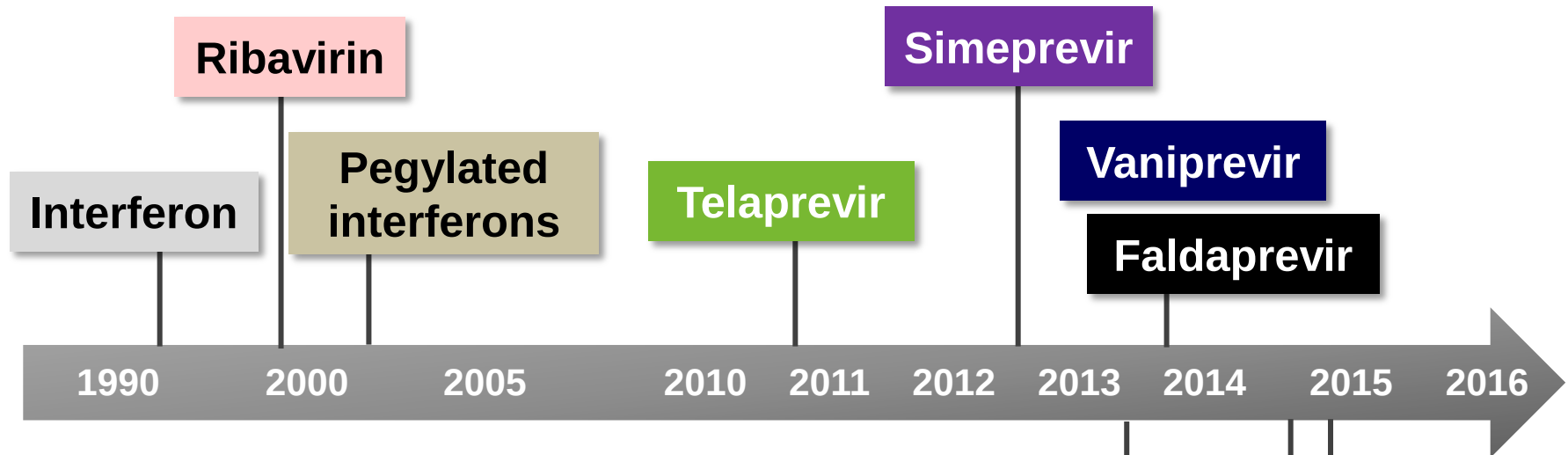
3'-UTR

DAAによる抗ウイルス療法開発の流れ

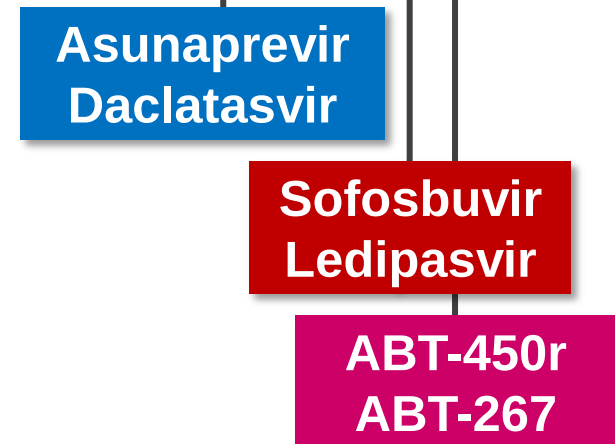
	第1世代 IFN併用		第1世代 IFN-free	
	DAA+PEG/RBV	DAA+PEG/RBV	2 DAAs±RBV	2 – 3 DAAs
治療対象	genotype 1	genotype 1	genotype 1	all genotypes
奏効率	70%	90%	80% (1a<1b)	>95%
副作用	皮疹、腎不全 貧血、etc	高ビリルビン血症 etc	肝障害、消化器症状、 高ビリルビン血症、etc	重篤なものなし
用法	1日3回	1日1～2回	1日2回	1日1回
治療期間	24週	24週	24～28週	8～12週
耐性変異	高	高	高	低
レジメン	Teraprevir +PEG+RBV	Simeprevir +PEG+RBV	• Daclatasvir +Asunaprevir • ABT450/r +ABT267+RBV • Faldaprevir +Deleobuvir+RBV	• Sofosbuvir +Ledipasvir • Sovaprevir +ACH3102

C型肝炎治療：過去、現在、そして未来

“IFN-based”



“IFN-free”



参考資料: Clinical Trials Gov.

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=vaniprevir+japanese&Search=Search>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=faldaprevir+japan&Search=Search>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01497834?term=asunaprevir+japan&rank=4>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=SOFOBUIR+JAPAN&Search=Search>

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02023099?term=ABT-450+JAPAN&rank=2>

これからの治療法選択

鳥取県東部医師会講演会 H26.4.23

IFNの
効きやすさ
IL28B遺伝子（参考）
前治療でPRかNR

薬剤耐性変異
NS3、NS5A

効きやすい
前治療PR

効きにくい
前治療NR

あり

なし

あり

なし

シメプレビル
併用療法（NS3）

◎
SVR90%

◎
SVR90%

×
SVR～50%

△
SVR～50%

DAA2剤
（NS3+NS5A）

×
SVR50%
多剤耐性

◎
SVR85%
3剤できない人

×
SVR～50%
多剤耐性

◎
SVR85%

将来のDAA治療
（NS5A+NS5B）

◎
SVR～100%

PR: 再燃例あるいは治療中2Log以上ウイルスが低下した症例
NR: 前治療でウイルスが低下しなかった症例

抗ウイルス療法と肝庇護療法

抗ウイルス療法と肝庇護療法

Hepatitis

感染症 infection

炎症 inflammation

抗ウイルス療法

肝庇護療法

根治療法

対症療法（炎症抑制）

C型ウイルス複製★

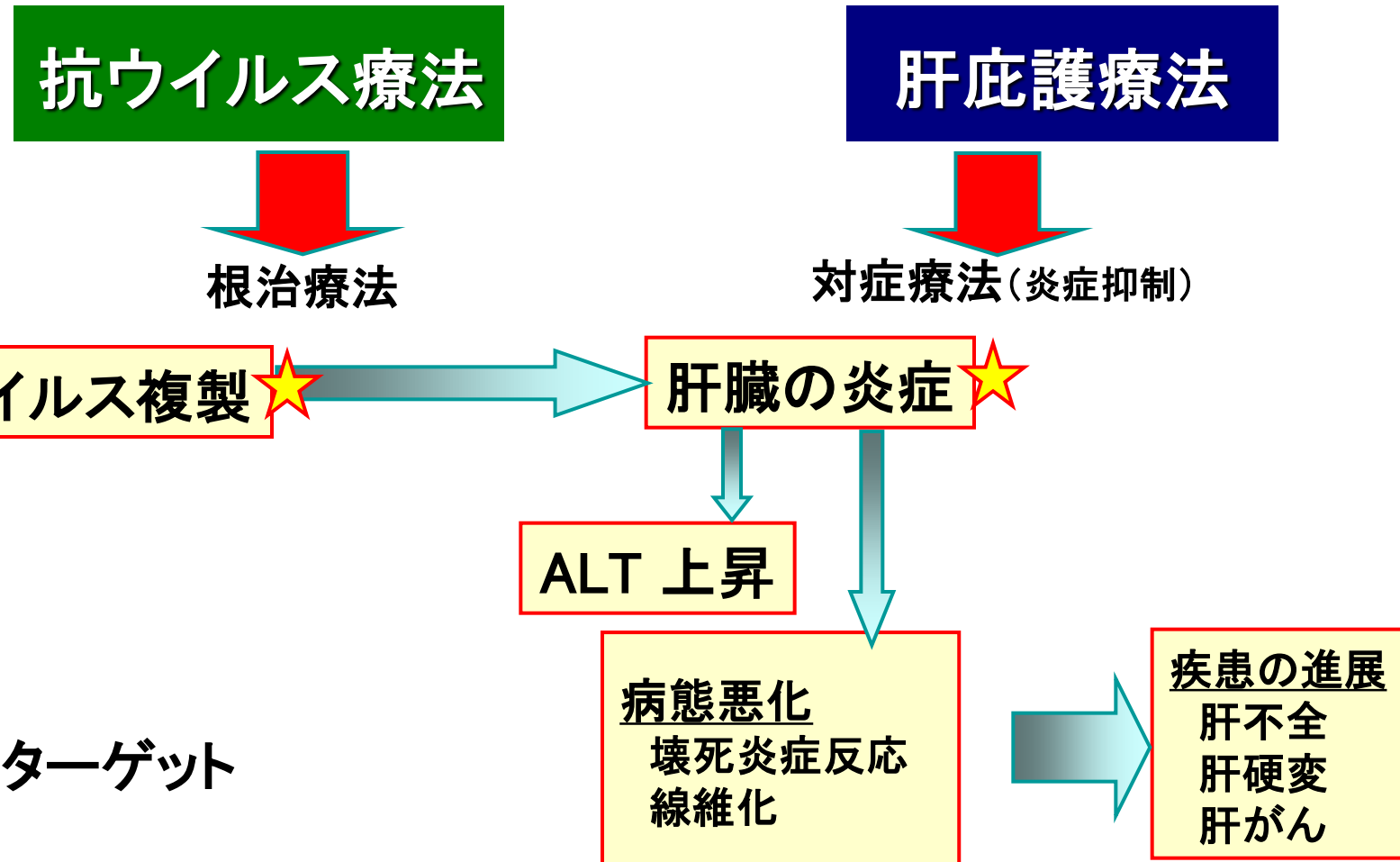
肝臓の炎症★

ALT 上昇

病態悪化
壊死炎症反応
線維化

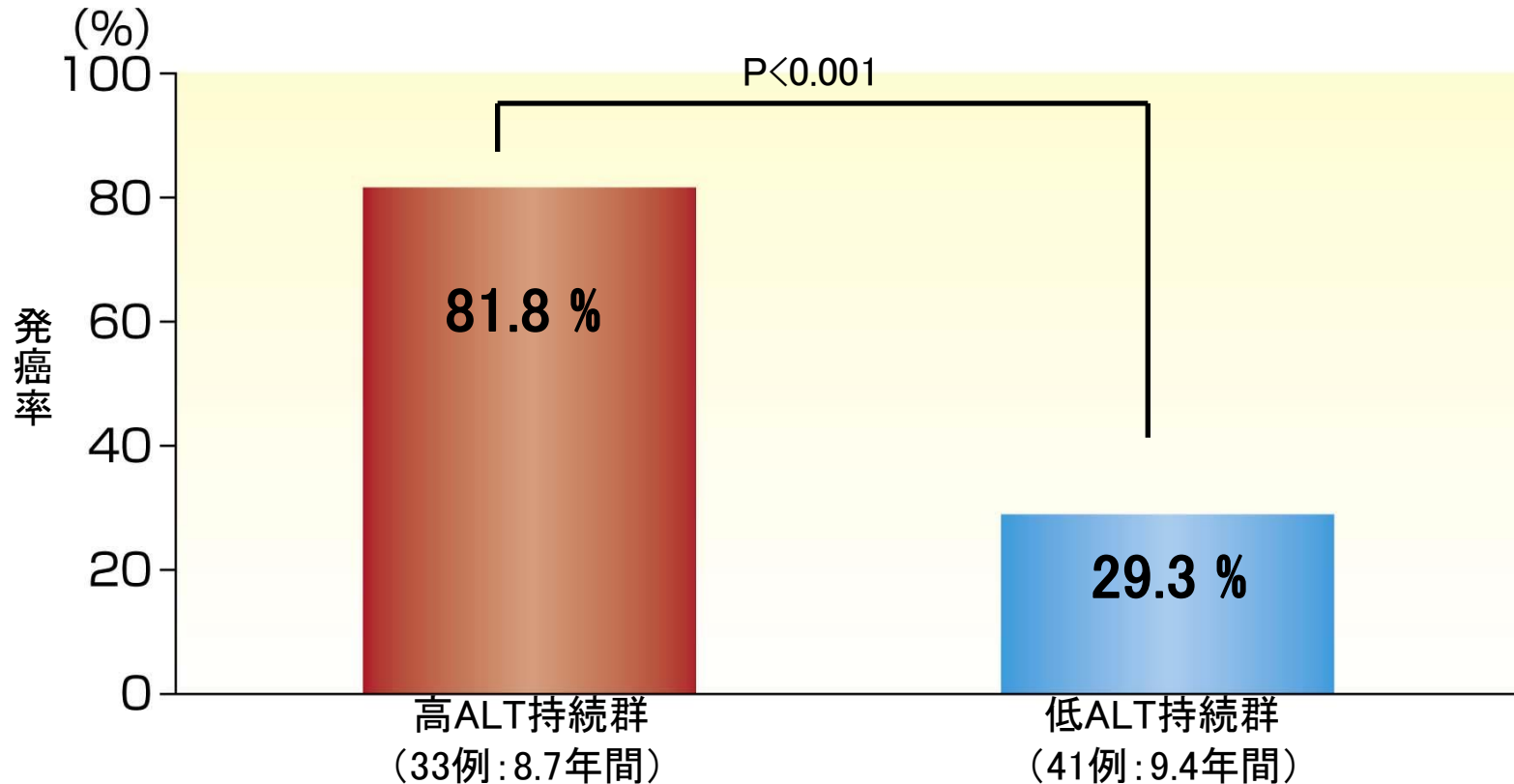
疾患の進展
肝不全
肝硬変
肝がん

★ 治療ターゲット



C型慢性肝炎から肝臓への進展

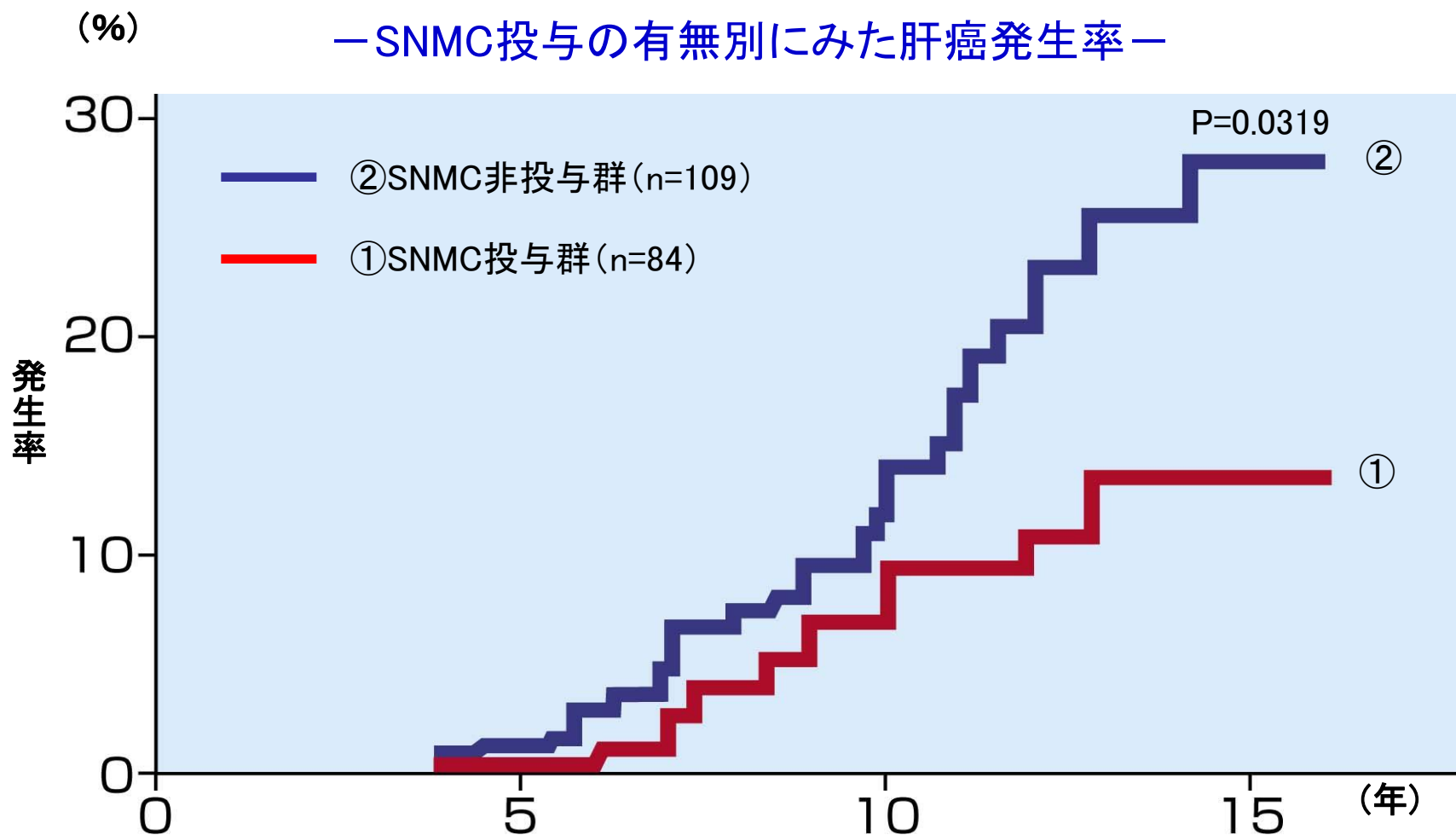
ALTを低値に維持することにより、肝発癌の抑制が可能



● C型肝炎由来肝硬変の肝発癌率は、ALT低値持続例（平均80単位未満/年）で有意に低率（両群ウイルス量には差無し）

肝底護療法(SNMC)でAST、ALTを低く保つことで肝癌の発症率は抑制

—SNMC投与の有無別にみた肝癌発生率—



対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

ウルソ+SNMC60~100ml週3~4回

ウルソ+SNMC+ビタミン療法+鉄制限食+**プラセンタ療法**
+BDD(Biphenyl Dimethyl dicarboxylate : 聯本双脂滴丸)+**瀉血**

その他: SNMC代替療法: PEGIFN、Clasical-IFN 少量長期

肝庇護療法

肝機能を改善して肝炎の悪化を防ぐ

- ウルソデオキシコール酸

- ウルソ錠®

- ウルソデオキシコール酸錠®



- 胆汁の分泌促進して、胆汁のうっ滞を改善。
- 肝細胞に強い障害性の胆汁酸と入れ替わる。
- 体内の炎症性物質の産生を抑制。
- 下痢・・・ウルソデオキシコール酸が腸の中で水を引きつけることで便が緩くなる。

こやま薬局

黒紙崇彰先生から借用

肝庇護療法

肝機能を改善して肝炎の悪化を防ぐ

- グリチルリチン配合剤

- 強力ネオミノファーゲンシー®

- グリチロン配合錠®



肝臓の細胞膜を強くすることによって、
肝細胞の破壊を防ぐ働きがあります。

※低カリウム血症・・・倦怠感、手足に力が入らない、尿量が多い、
むくみ、血圧の上昇

- タチオン注射用(グルタチオン)

抗酸化作用により、肝細胞の障害を防ぐ。

こやま薬局
黒紙崇彰先生から借用

先発品？後発品？ どちらを使ったらよいの？

当院の処方例数（H23年2月～5月）

ウルソ 142例、ウルソデオキシコール散 57例

* PBCには必ずウルソを投与しているが、その他は後発でもOK！先発品を使っている症例が多かった。

SNMC 65例 グルコリンS 5例

SNMCを使用しているケースが多い。

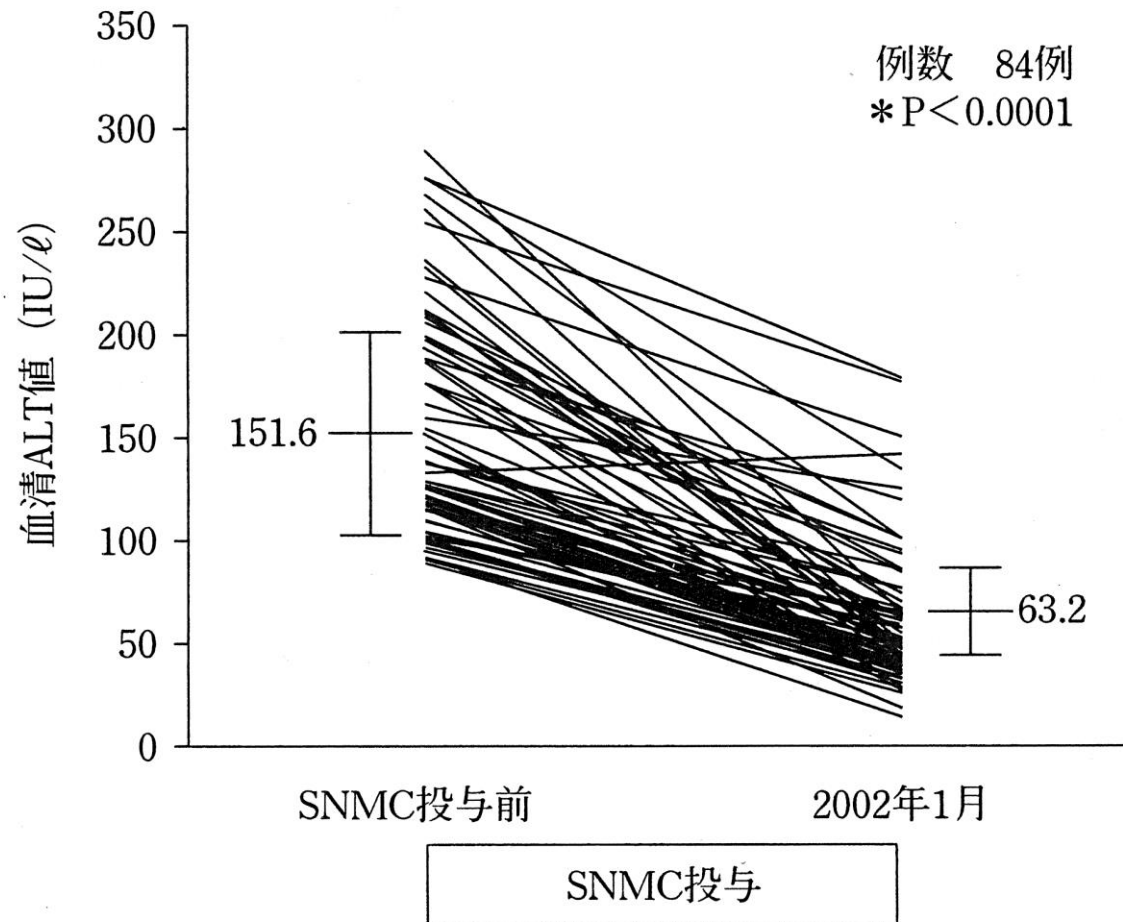
	継続群 (36例)	変更群 (48例)	全体 (84例)
男性 例 (%)	19 (52.8)	25 (52.1)	44 (52.4)
平均年齢 (歳)	64.6	62.1	63.5
IFN 治療歴 例 (%)	25 (69.4)	33 (68.8)	58 (69.0)
HCV RNA $\geq$ 100KIU/ml 例 (%)	34 (94.4)	42 (87.5)	76 (90.5)
Genotype 1b 例 (%)	31 (86.1)	43 (89.6)	74 (88.1)
肝硬変 例 (%)	10 (27.8)	13 (27.0)	23 (27.4)
SNMC 前平均 ALT 値 (IU/ℓ)	150.6	152.4	151.6
2002年1月の平均 ALT 値 (IU/ℓ)	61.1	64.7	63.2
2002年1月の ALT 値<60例 (%)	26 (72.2)	35 (72.9)	61 (72.6)

IFN, interferon : HCV, hepatitis C virus : SNMC, stronger-neo-minophargen-C

SNMC 継続群と後発品への変更群の ALT 値変動比

	継続群 (36例)	変更群 (48例)	P 値
前値比 (4 月 ALT/1 月 ALT)			
平均±標準偏差	1.00±0.26	1.97±1.38	<0.0001
前値比1.25倍以上 例 (%)	5 (12.5)	35 (87.6)	<0.0001
前値比1.5倍以上 例 (%)	1 (2.8)	26 (54.2)	<0.0001
前値比2.0倍以上 例 (%)	0 (—)	14 (29.2)	0.0011
前値比3.0倍以上 例 (%)	0 (—)	7 (14.6)	0.0181

SNMC, stronger-neo-minophargen-C : ALT, alanine aminotransferase



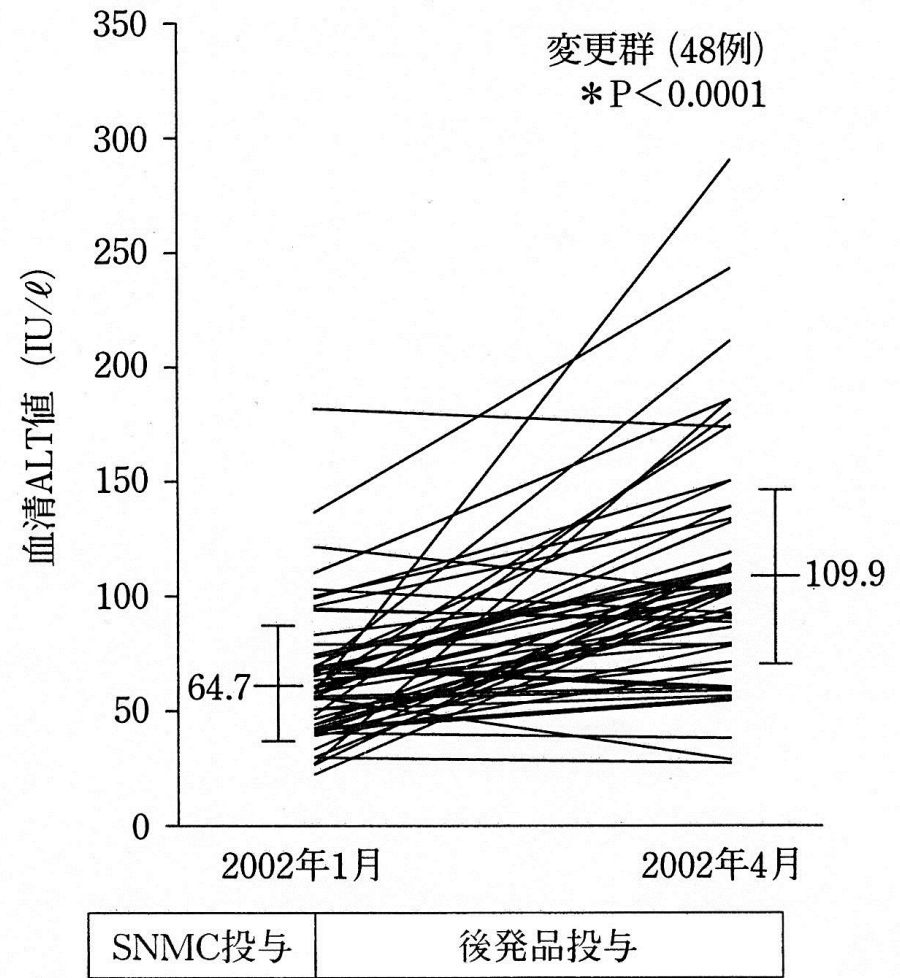
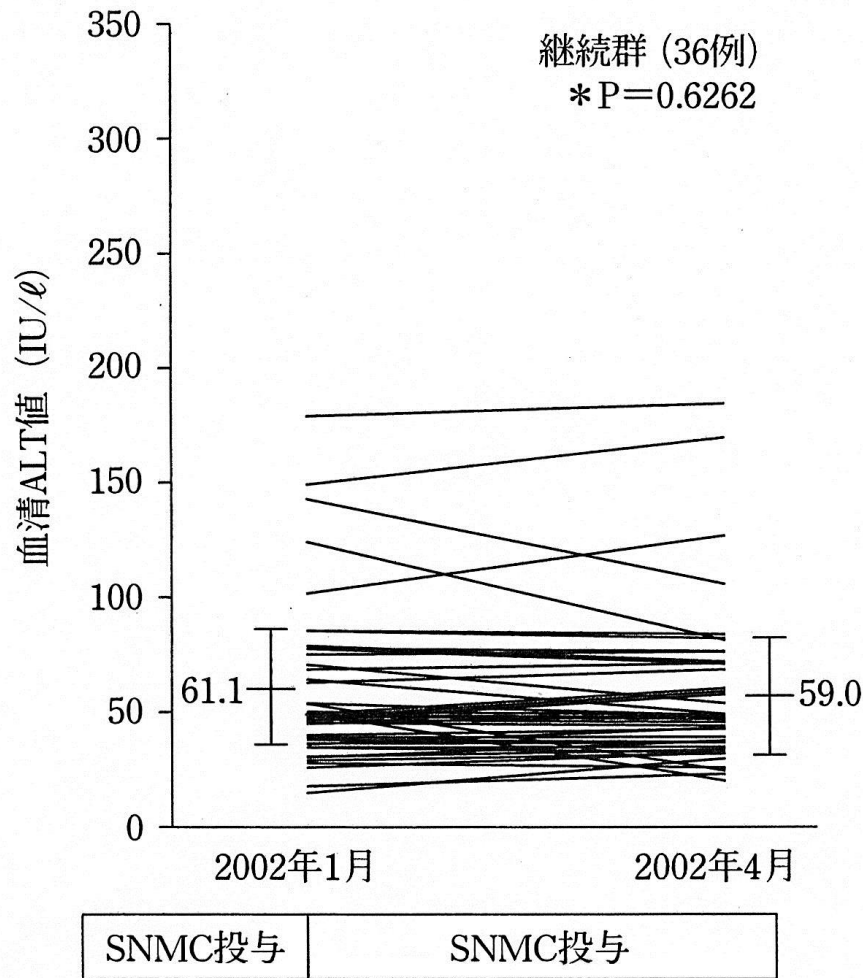
SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲン C) : ALT, alanine aminotransferase

SNMC 投与前と2002年1月の平均値と標準偏差を表示した。

*は Wilcoxon's signed rank 検定。

後ろ向き調査における SNMC 投与による血清
ALT 値の改善

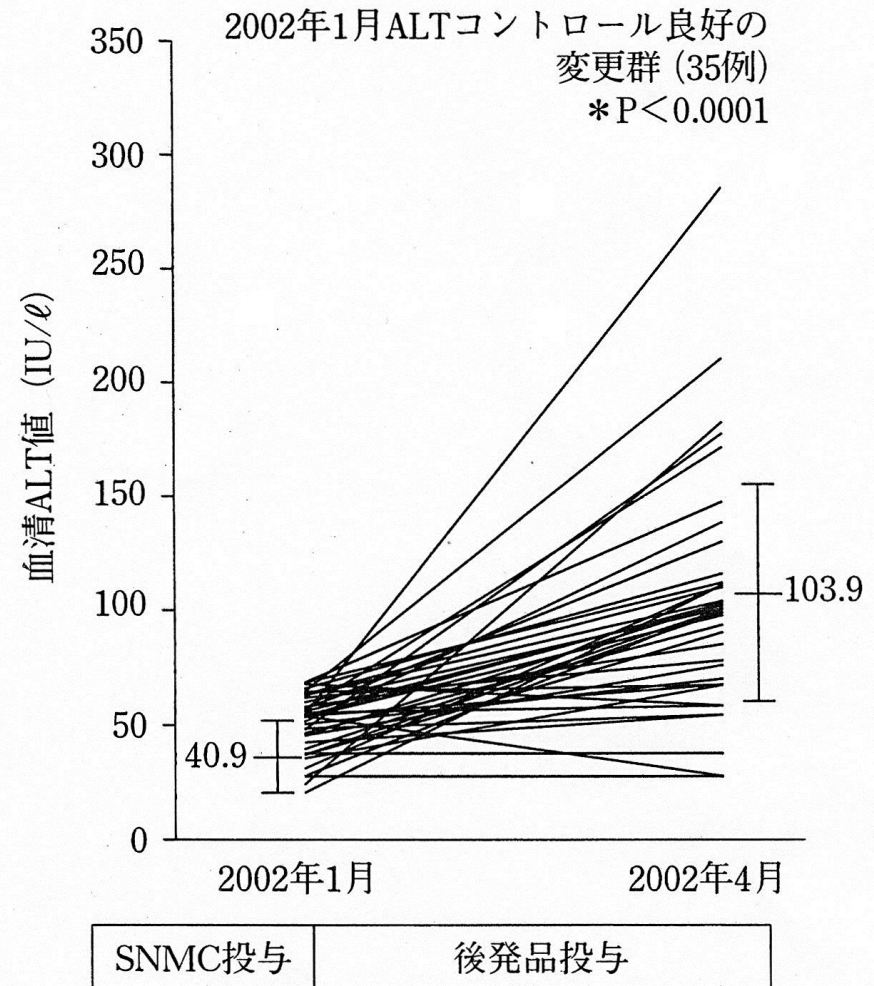
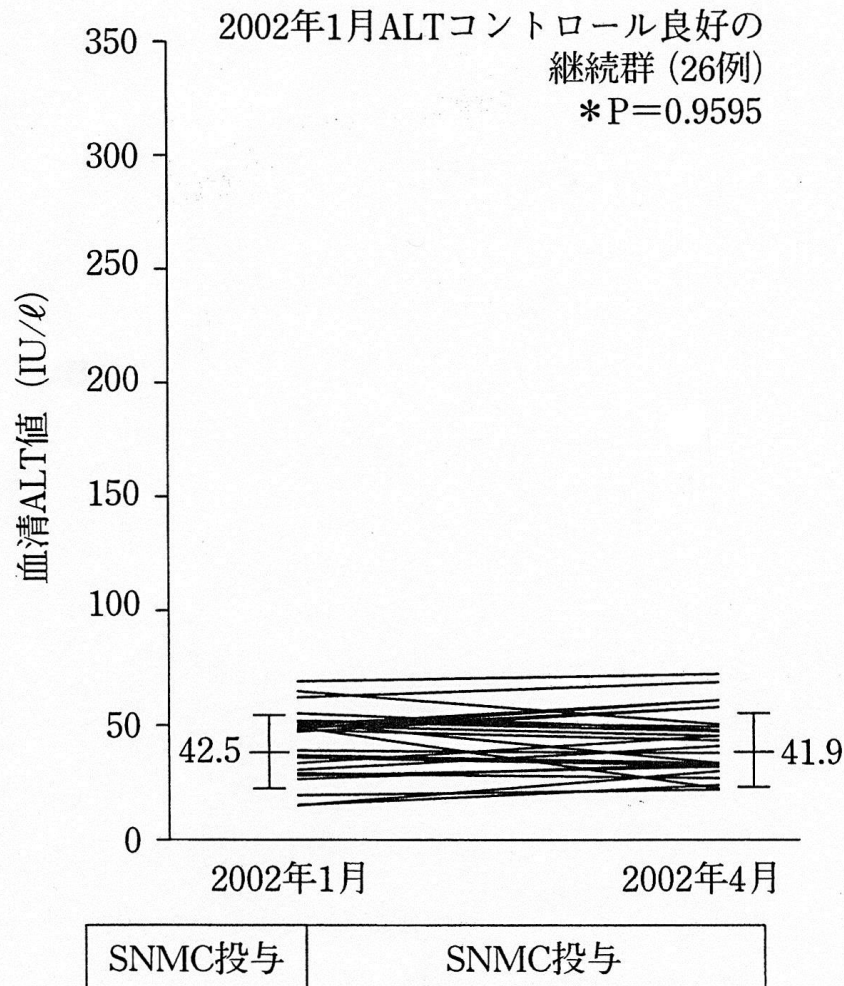
九州大学 論文から引用



SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase

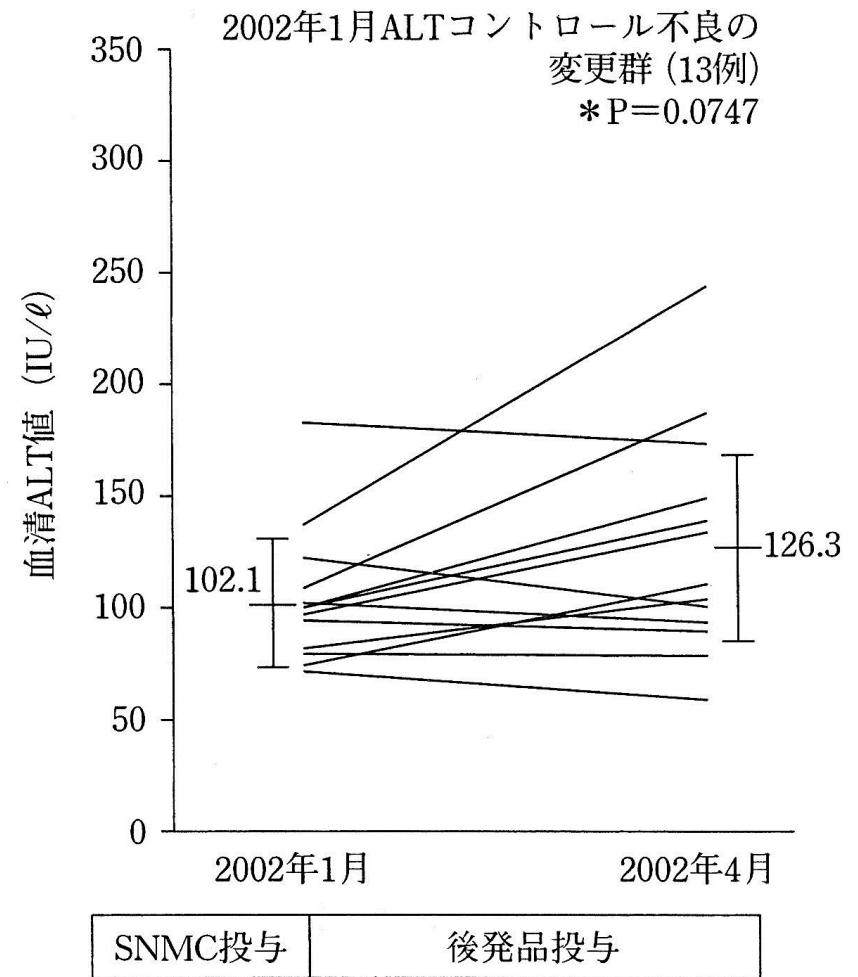
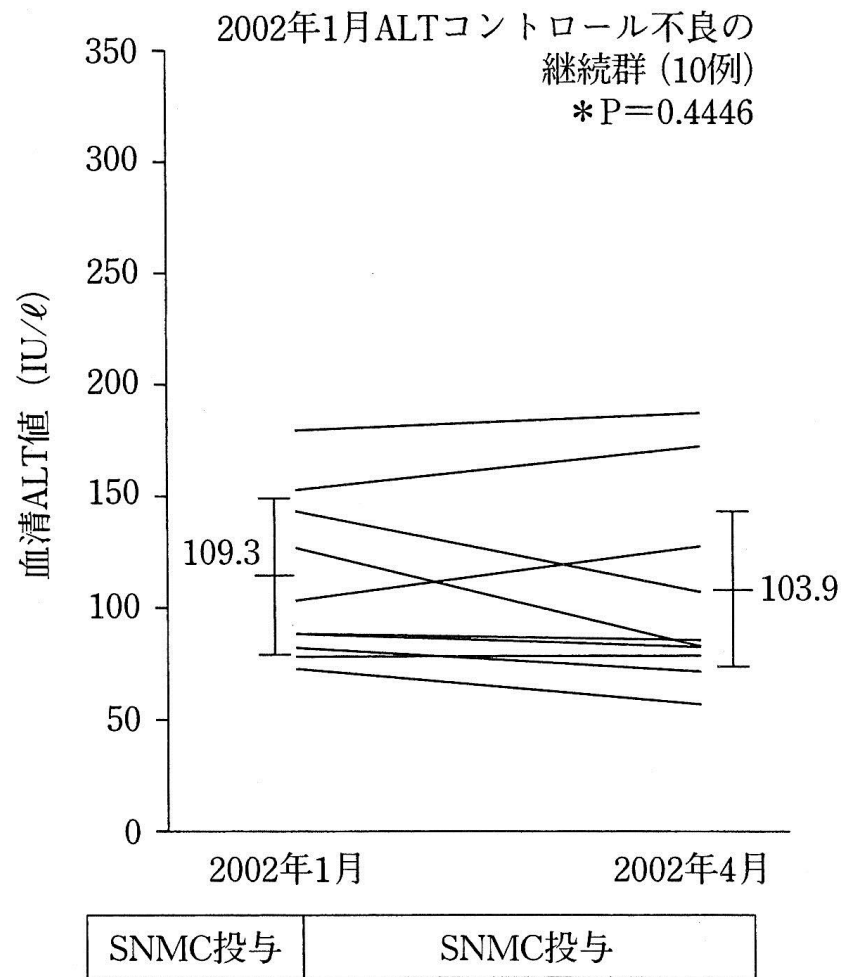
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：全84例での比較



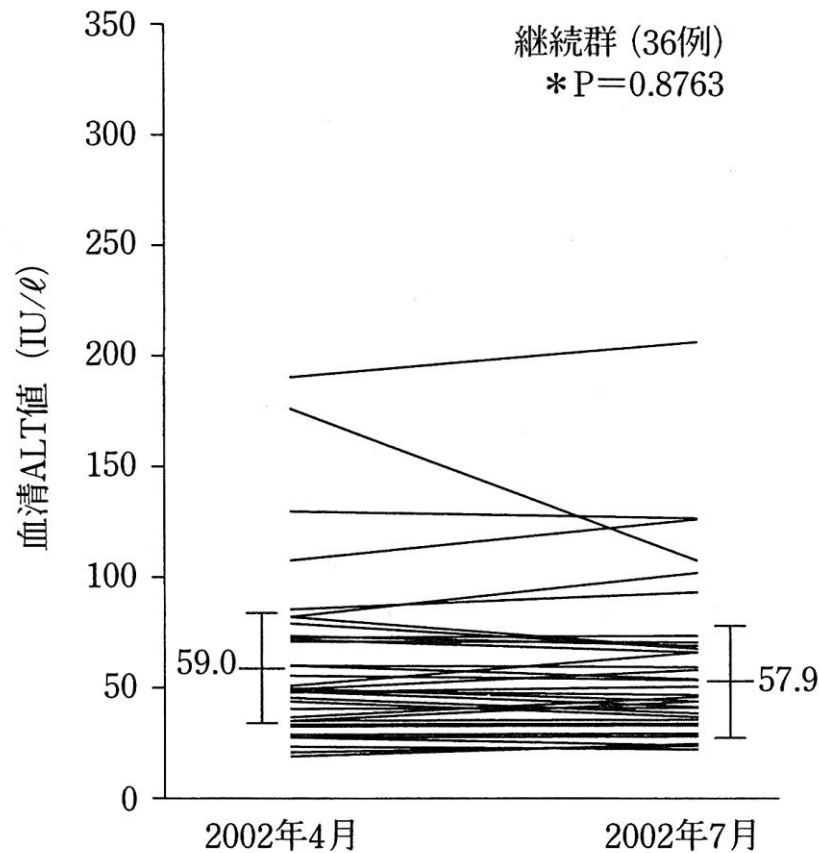
SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：コントロール良好例 (2002年1月の血清 ALT 値<60 IU/ℓ) での比較

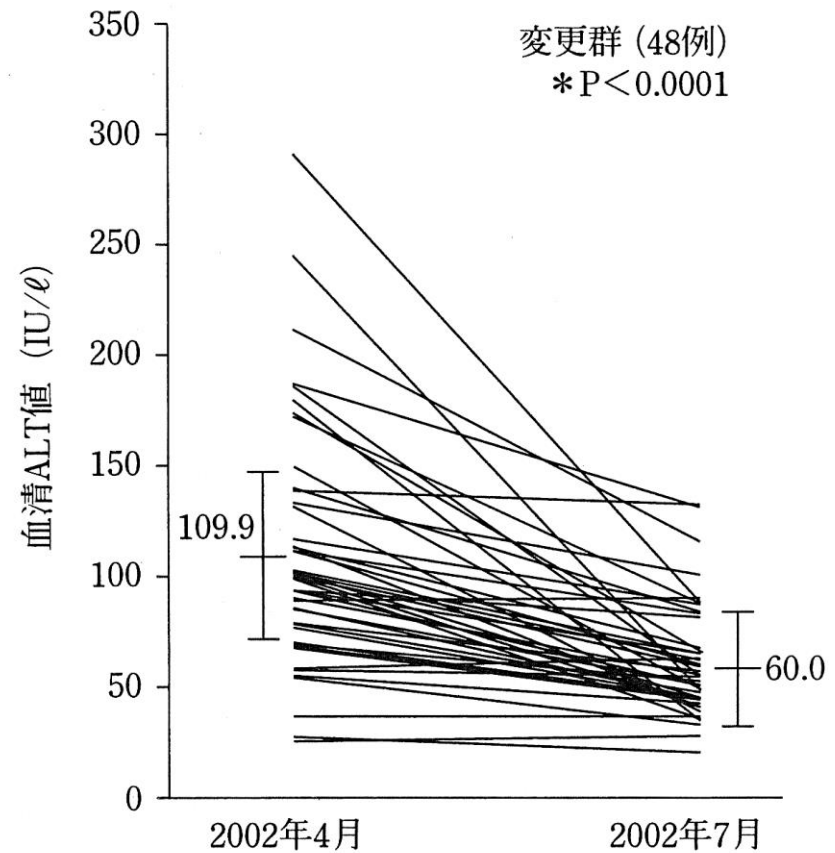


SNMC, stronger-neo-minophargen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase
*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：コントロール不良例 (2002年1月の血清 ALT 値 ≥ 60 IU/ℓ) での比較



SNMC投与	SNMC投与
--------	--------



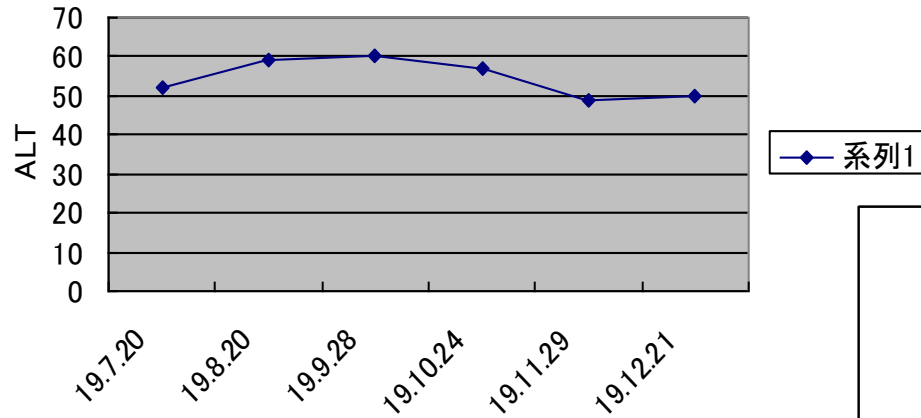
後発品投与	SNMC投与
-------	--------

SNMC, stronger-neo-minophagen-C (強力ネオミノファーゲンC) : ALT, alanine aminotransferase

*は Wilcoxon's signed rank 検定。

SNMC 継続群と後発品への変更群における血清 ALT 値の変動：後発品への変更群を再び SNMC 投与へ戻しての比較

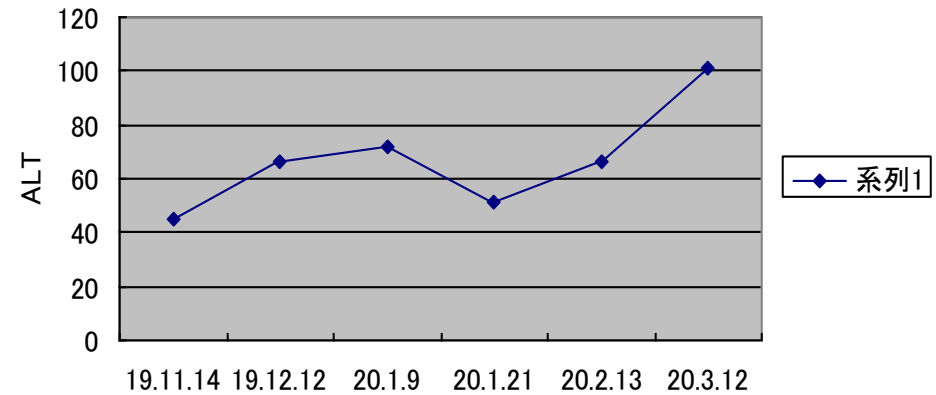
I.W



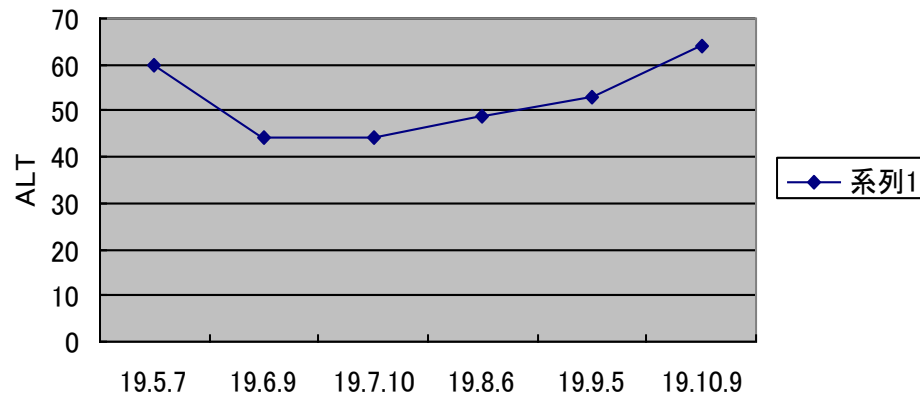
当院の症例

ネオファーゲン100mlからSNMC60ml
への切り替え

T.K



M.O



肝庇護剤

ラエンネック(ヒト胎盤抽出物)



対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

ウルソ+SNMC 60~100ml週3~4回

ウルソ+SNMC+ビタミン療法+鉄制限食+**プラセンタ療法**

+BDD (Biphenyl Dimethyl dicarboxylate : 聯本双脂滴丸)+瀉血

その他: SNMC代替療法: PEGIFN、Clasical-IFN 少量長期

細胞増殖因子・サイトカイン含有量定量試験

鳥取県医師会講演会 平成26年11月26日

川口メディカルクリニック

検体名: LAENNEC: ヒト・プラセンタ抽出物 (LOT. 29, 31,33,KD-60316)

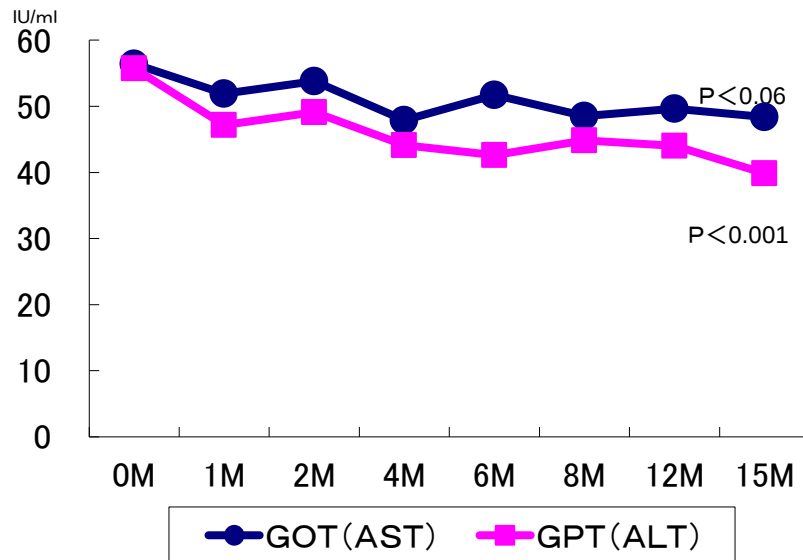
日本生物製剤じから提供
ELISA法で測定

定量項目	定量値	定量項目	定量値
1. HGF	0.13ng/mL	13. IL-1 β	6. 8pg/mL
2. アディポネクチン	163.68pg/ml	14. IL-2	1.622pg/ml
3. EGF	2.6pg/mL	15. IL-3	18pg/mL
4. FGF-Basic	4. 3pg/mL	16. IL-4	0. 8pg/mL
5. G-CSF	6. 6pg/mL	17. IL-5	3. 6pg/mL
6. M-CSF	87pg/mL	18. IL-6	N.S.
7. IGF-1 (SomatomedinC)	4. 1ng/mL	19. IL-8	8. 8pg/mL
8. TGF- β 1	0. 50ng/mL	20. IL-10	1. 2pg/mL
9. PDGF-BB	13. 5pg/mL	21. IL-12	4. 6pg/mL
10. VEGF	28pg/mL	22. IFN- γ	0. 01IU/mL
11. TNF- α	N.S.	23. Leptin	1. 2ng/mL
12. IL-1 α	7. 3pg/mL	24. DHEA (DHEA-S)	20ng/mL以下

※1:再現性に欠けるため 各定量値は、当該3LOTの平均値

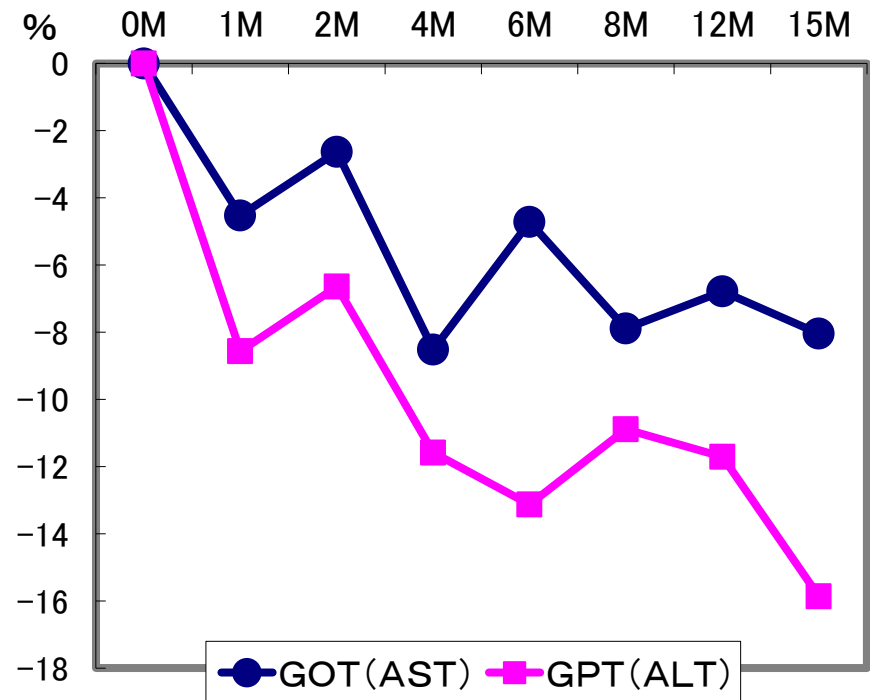
AST・ALT値の推移 (N=134)

実測値



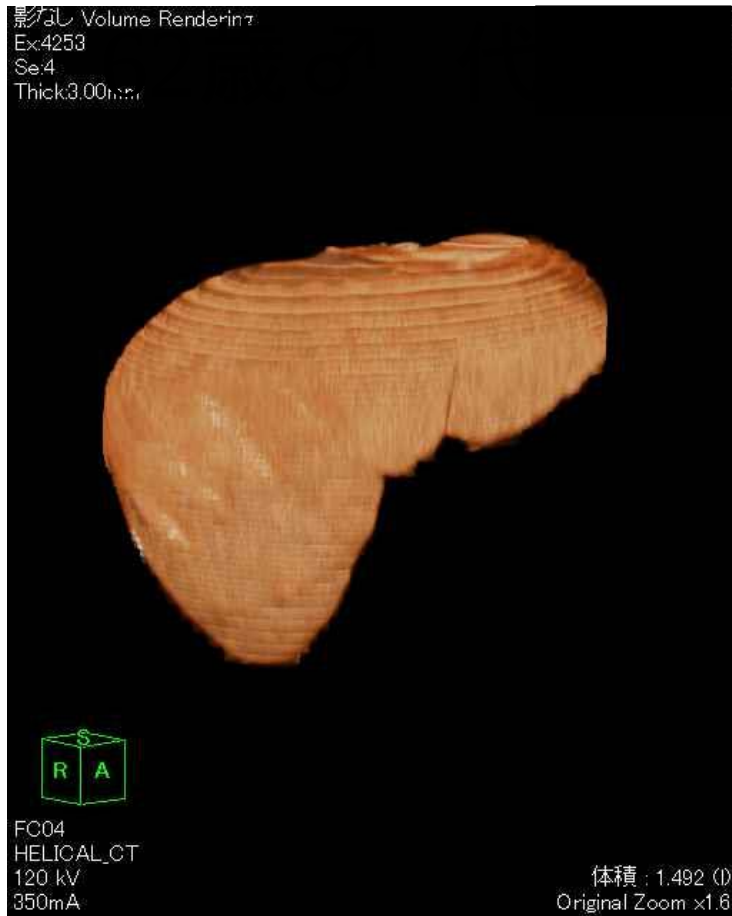
	0M	1M	2M	4M	6M	8M	12M	15M
GOT (AST)	56	52	54	48	52	49	50	48
GPT (ALT)	56	47	49	44	43	45	44	40

変化率



	0M	1M	2M	4M	6M	8M	12M	15M
GOT (AST)	0	-8%	-5%	-15%	-8%	-14%	-12%	-14%
GPT (ALT)	0	-15%	-12%	-21%	-24%	-20%	-21%	-28%

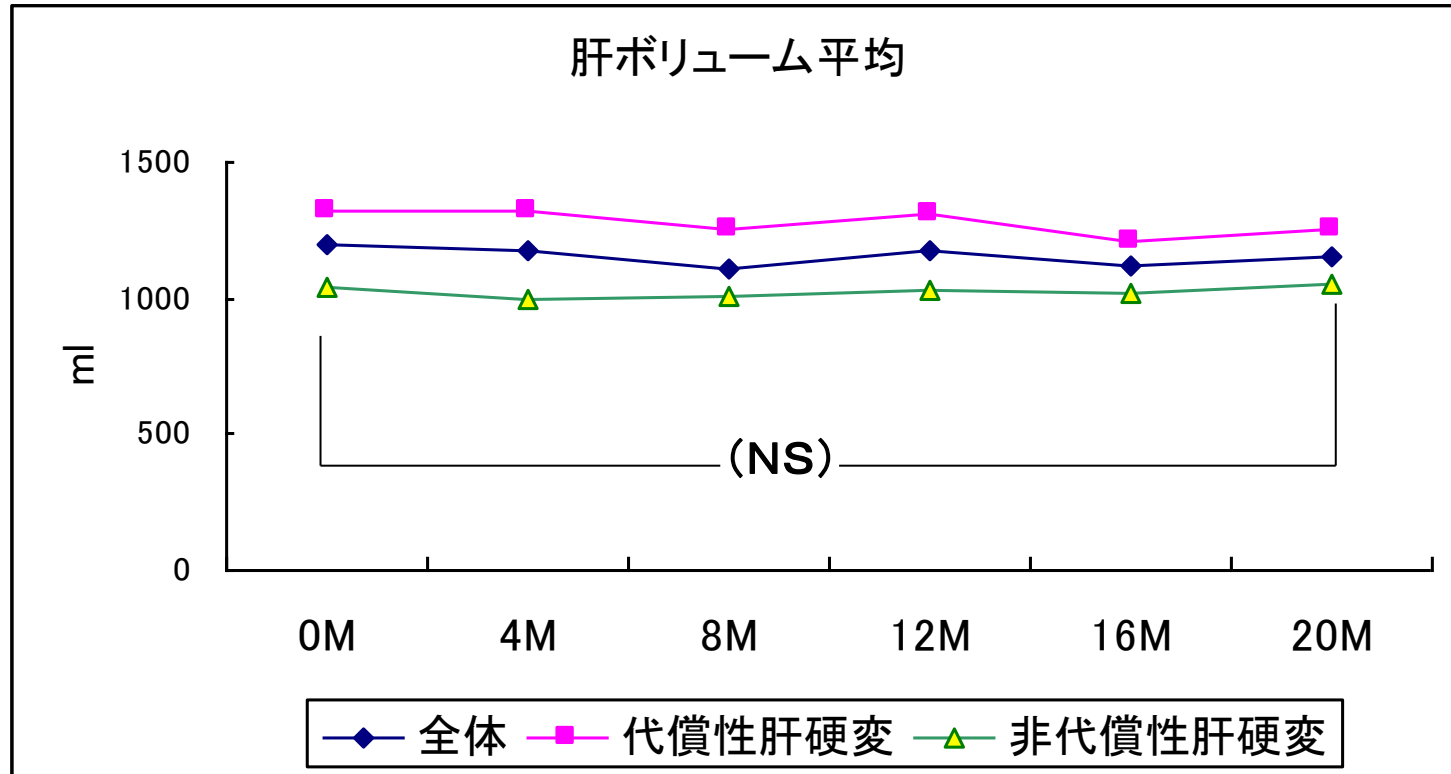
肝臓



3-Dワークステーション virtual Place Avance300 (AZE社製)使用

肝臓の重量の推移

代償性肝硬変14例、非代償性肝硬変13例



	0M	4M	8M	12M	16M	20M
全体(ml)	1194	1172	1112	1175	1122	1156
代償性肝硬変(ml)	1323	1325	1252	1306	1208	1258
非代償性肝硬変(ml)	1044	993	1007	1027	1022	1053

肝volumeが増加した症例の一覧(9例)

75歳 ♂	1276ml→1368ml	投与20ヶ月目でHCC発症
70歳 ♂	1251ml→1270ml	脾機能亢進症のため摘脾実施
75歳 ♀	1084ml→1128ml	消化管出血を繰り返している
77歳 ♀	1218ml→1343ml	症状は著しく改善
65歳 ♂	837ml→953ml	肝性脳症は改善した
77歳 ♀	953ml→1123ml	症状は著しく改善
61歳 ♂	717ml→745ml	日常生活が普通にできるようになった
62歳 ♂	1492ml→1604ml	症状は著名に改善
81歳 ♂	1111ml→1255ml	腹水貯留はなくなり普通に生活ができるようになった

ラエンネック使用のポイント

- ・ IFN治療の副反応防止には有用
- ・ アルコール多飲者の肝機能改善には役に立ちそうであるが、アルコールの解毒作用が逆に災い？
- ・ ラエンネックの副反応：
重篤なものはない：全身浮腫、眠気、全身の搔痒感ぐらい
- ・ 保険適応外の投与希望に対する対応について：
脊柱管狭窄症、アンチエイジング、慢性皮膚疾患など

対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

ウルソ+SNMC 60~100ml週3~4回

ウルソ+SNMC+ビタミン療法+鉄制限食+プラセンタ療法
+BDD (Biphenyl Dimethyl dicarboxylate : 聯本双脂滴丸)+瀉血

その他: SNMC代替療法: PEGIFN、Clasical-IFN 少量長期

標準的な1回の瀉血量は200-400mlです。2～4週に1回の割合で実施していきます。

初期瀉血：ひたすら抜くのではなく、体内に貯まっている鉄分の量を知る目安でもあるフェリチンという血液検査の値が10ng/mlになるまで瀉血を繰り返し実施します。ここまでが初期瀉血です。

維持瀉血：フェリチン値が目標値になれば一時、瀉血を中止し、しばらくして再度フェリチンの値が上昇すれば瀉血を行います。これが維持瀉血です。

ただし、慢性肝炎が進行して肝硬変になられている方は貧血があったり、低アルブミン血症などの栄養障害があったりするので、1回の瀉血量や回数は医師が決定します。また身体の小さい方や、200～400ml抜くことが不安な方は、1回量が50～100mlと少ない量の瀉血でも、鉄分を抜くことが可能です(ただし1回の瀉血量が少ない場合、同じ量の鉄を除くためにはトータルの瀉血の回数は増えますが)。重要なのは、1回の瀉血量ではなく、過剰の鉄分を抜くことです。



市立奈良病院 消化器科
角田 圭雄先生のHPから引用

<http://www.narajadecom.jp/user/shaketsu.pdf>

図3 瀉血療法の光景(市立奈良病院 外来にて)

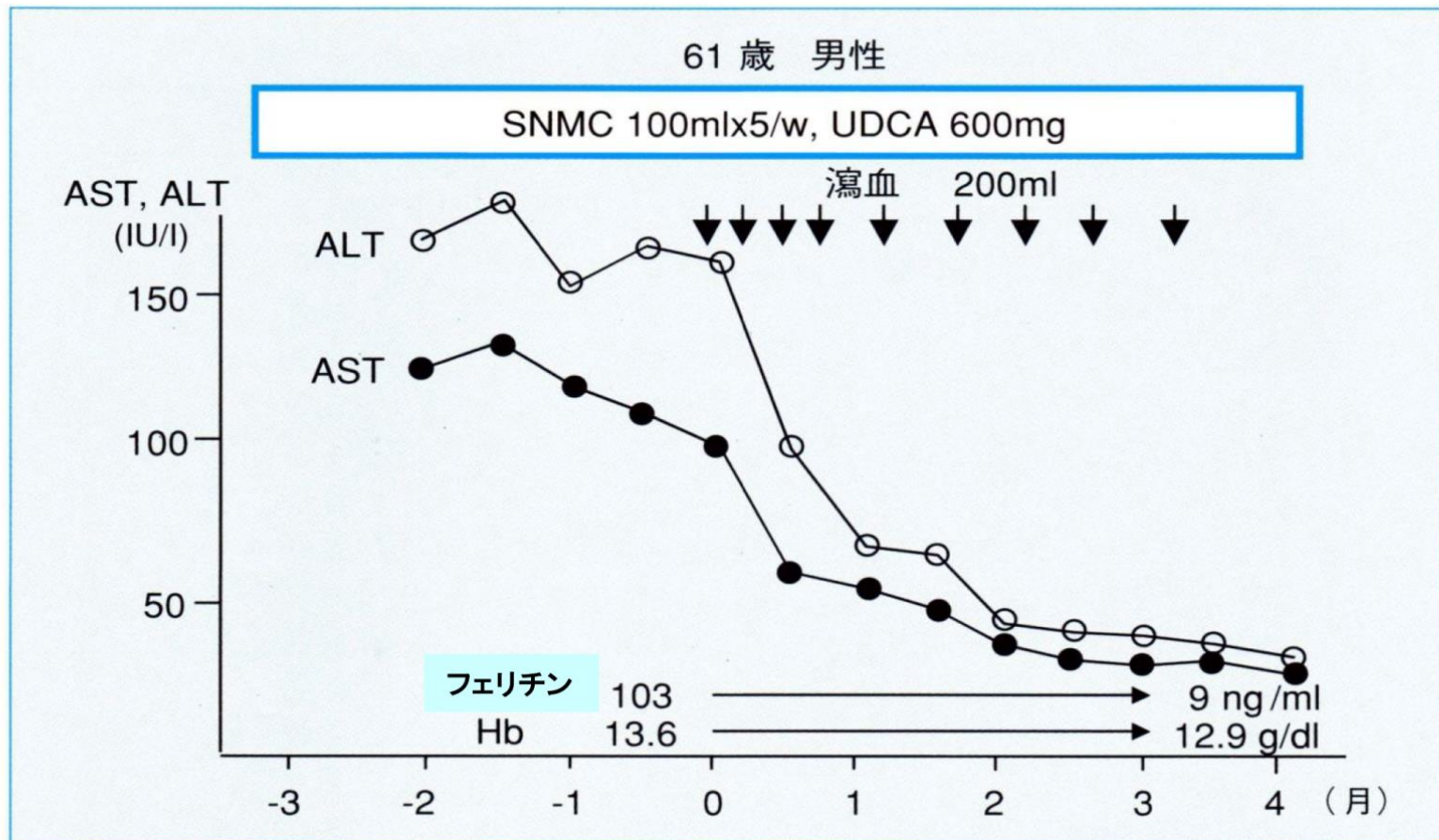


図4 瀉血療法が奏効したC型肝炎の1例 (参考図書より引用)

SNMC: 強カネオミノファーゲンC, UDCA: ウルソデオキシコール酸

市立奈良病院 消化器科

角田 圭雄先生のHPから引用

<http://www.narajadecom.jp/user/shaketsu.pdf>

Q: 食事はどのようにしたらよいですか？

肝炎・肝硬変の初期

脂肪肝にならないようにする: **太らない**

鉄制限: 肝臓の炎症を抑えるため

進行した肝硬変

塩分制限

蛋白は摂取するべきであるが、美食は無理?: アンモニアが上昇しやすい

線維の多く含んだ食材を選び、便秘にならないようにする

漢方療法



漢方薬投薬件数

鳥取県東部医師会講演会 H26.4.23
H20.8.1~H21.8.31

	薬剤名	件数
ツムラ	麻黄湯	28
	麻黄附子細辛湯	214
	茵陈蒿湯	9
	茵陈五苓散	1
	大柴胡湯	4
	乙字湯	14
	温経湯	1
	葛根湯	4
	葛根湯加川きゅう辛夷	3
	桂枝加芍薬大黃湯	3
	桂枝加芍薬湯	8
	桂枝加朮附湯	4
	桂枝茯苓丸	4
	桂枝湯	7
	加味帰脾湯	3
	加味逍遙散	13
	桔梗湯	34
	牛車腎気丸	11
	黄連解毒湯	2
	荊芥蓮翹湯	1
	香蘇散	2
	呉茱萸湯	1
	五積散	1
	五淋散	7
	五苓散	9
	参蘇飲	47
	酸棗仁湯	3
	滋陰至宝湯	4
	滋陰降火湯	21
	四逆散	1
	柴朴湯	1
	柴苓湯	1
	芍薬甘草湯	42
	十全大補湯	10
	潤腸湯	1
	消風散	1

	薬剤名	件数
ツムラ	白虎加人参湯	2
	真武湯	25
	清暑益気湯	16
	清心蓮子飲	4
	清肺湯	5
	大黃甘草湯	24
	大建中湯	11
	竹如温胆湯	1
	釣藤散	14
	猪苓湯	19
	当帰飲子	1
	当帰芍薬散	12
	当帰四逆加呉茱萸生姜湯	14
	七物降下湯	4
	二朮湯	2
	人参養栄湯	11
	半夏厚朴湯	8
	半夏瀉心湯	4
	半夏白朮天麻湯	14
	防己黄耆湯	3
	防風通聖散	5
	補中益気湯	57
	麻子仁丸	17
	麦門冬湯	34
	桃核承気湯	7
	抑肝散	10
	抑肝散加陳皮半夏	3
	六味丸	1
	六君子湯	25
クラシエ	葛根湯	64
	葛根湯加川きゅう辛夷	254
	加味逍遙散	2
	小青竜湯	10
	八味地黄丸料	1
	半夏厚朴湯	1

71品目(保険認可150品目)

原著

C型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変症）難治例に 対して十全大補湯は第3の肝庇護剤になりえるか

多羅尾和郎^a 坂本 康成^b 上野 誠^b
 宮川 薫^b 大川 伸一^b

a たらお内科・消化器科, 神奈川, 〒241-0821 横浜市旭区二俣川2-58-6

b 神奈川県立がんセンター消化器内科, 神奈川, 〒241-0815 横浜市旭区中尾1-1-2

Juzentaihoto (TJ-48) may be An Important and Effective Anti-Inflammatory Agent for Intractable Cases of Patients with HCV-associated Chronic Liver Diseases

Kazuo TARAO^a Yasunari SAKAMOTO^b Makoto UENO^b
 Kaoru MIYAKAWA^b Shinichi OKAWA^b

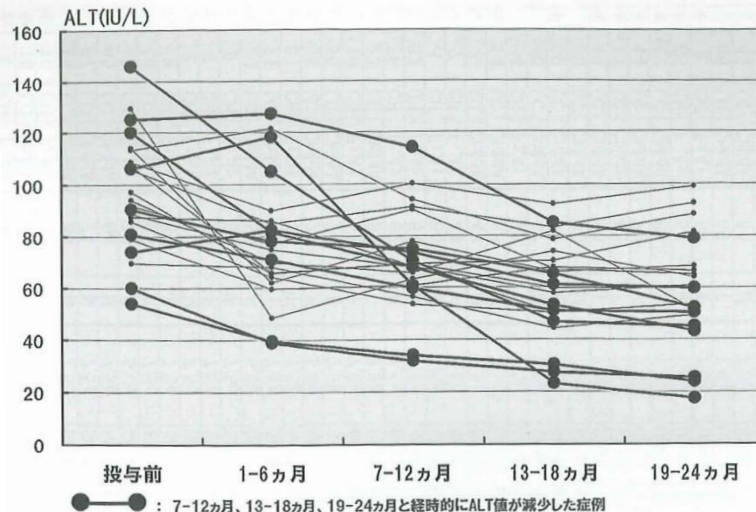


図1 全解析例40例中十全大補湯を2年間投与し続け観察しえた23症例

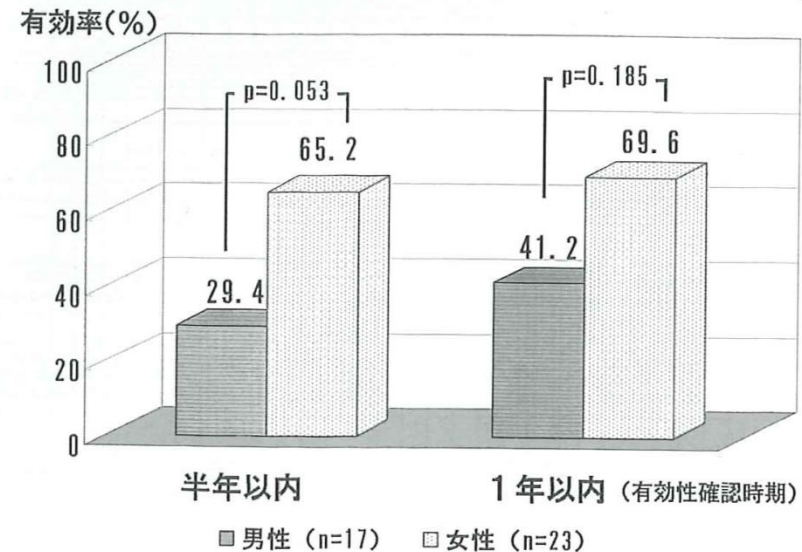
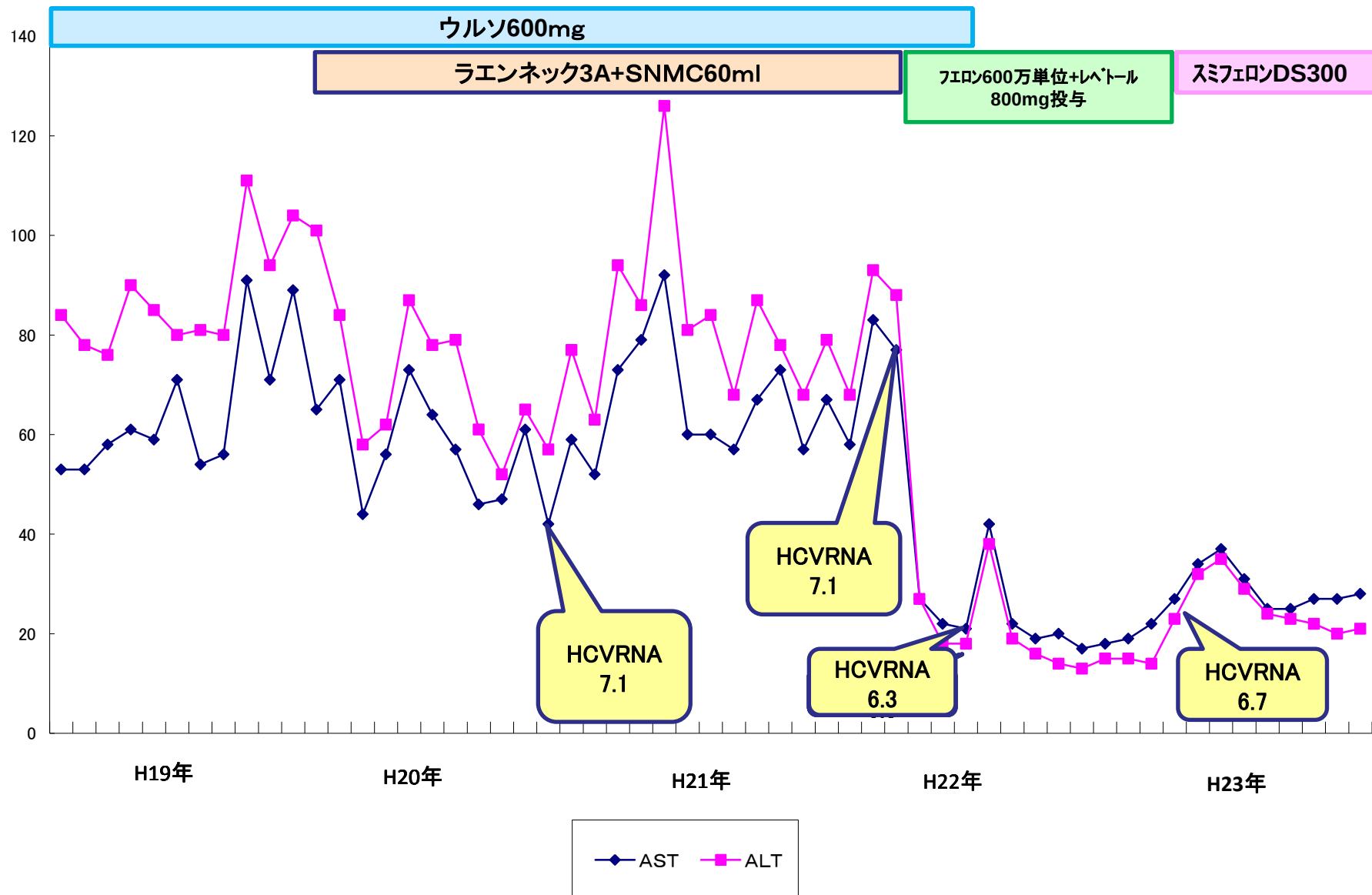


図2 十全大補湯の男女別有効率

IFN α 製剤の少量長期投与 IFN自己注射



IFN少量長期: 58歳 男性



対症療法チャート

ウルソ 600mg/日

ウルソ+SNMC 40ml~60ml週3回

ウルソ+SNMC 60~100ml週3~4回

ウルソ+SNMC+ビタミン療法+鉄制限食+**プラセンタ療法**
+BDD (Biphenyl Dimethyl dicarboxylate : 聯本双脂滴丸)+瀉血

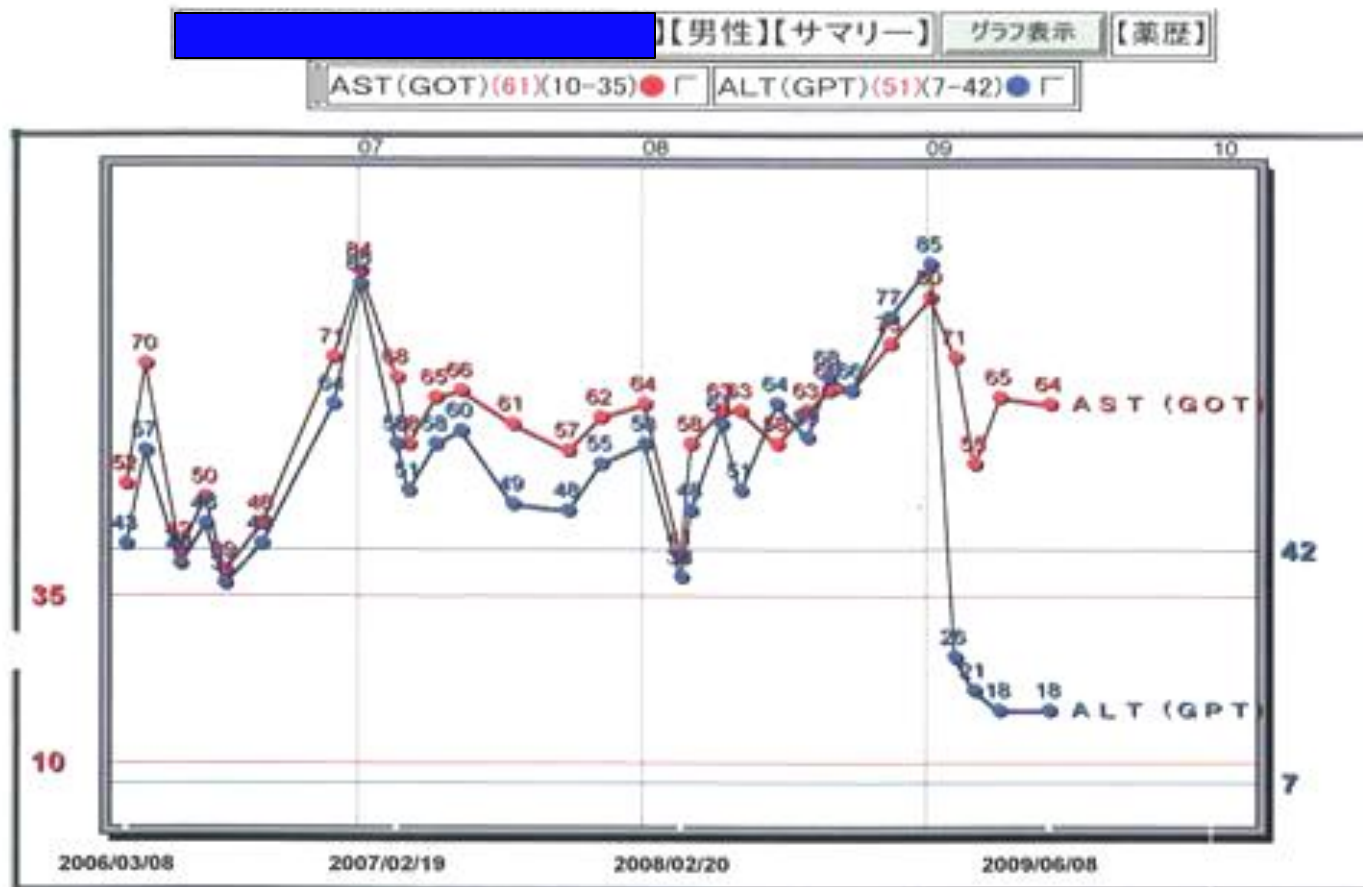
その他: SNMC代替療法: PEGIFN、Clasical-IFN 少量長期

BDD: Biphenyl Dimethyl dicarboxylate (GPT低下薬)
チョウセンゴミシの有効成分Schizandrin Cのアナログ
製剤。1977年にウイルス性肝炎の治療薬として中国で
開発された。中国ではB型肝炎の治療薬として使用さ
れている。

<http://www.shincyuuken.jp/manseikanen21.html>

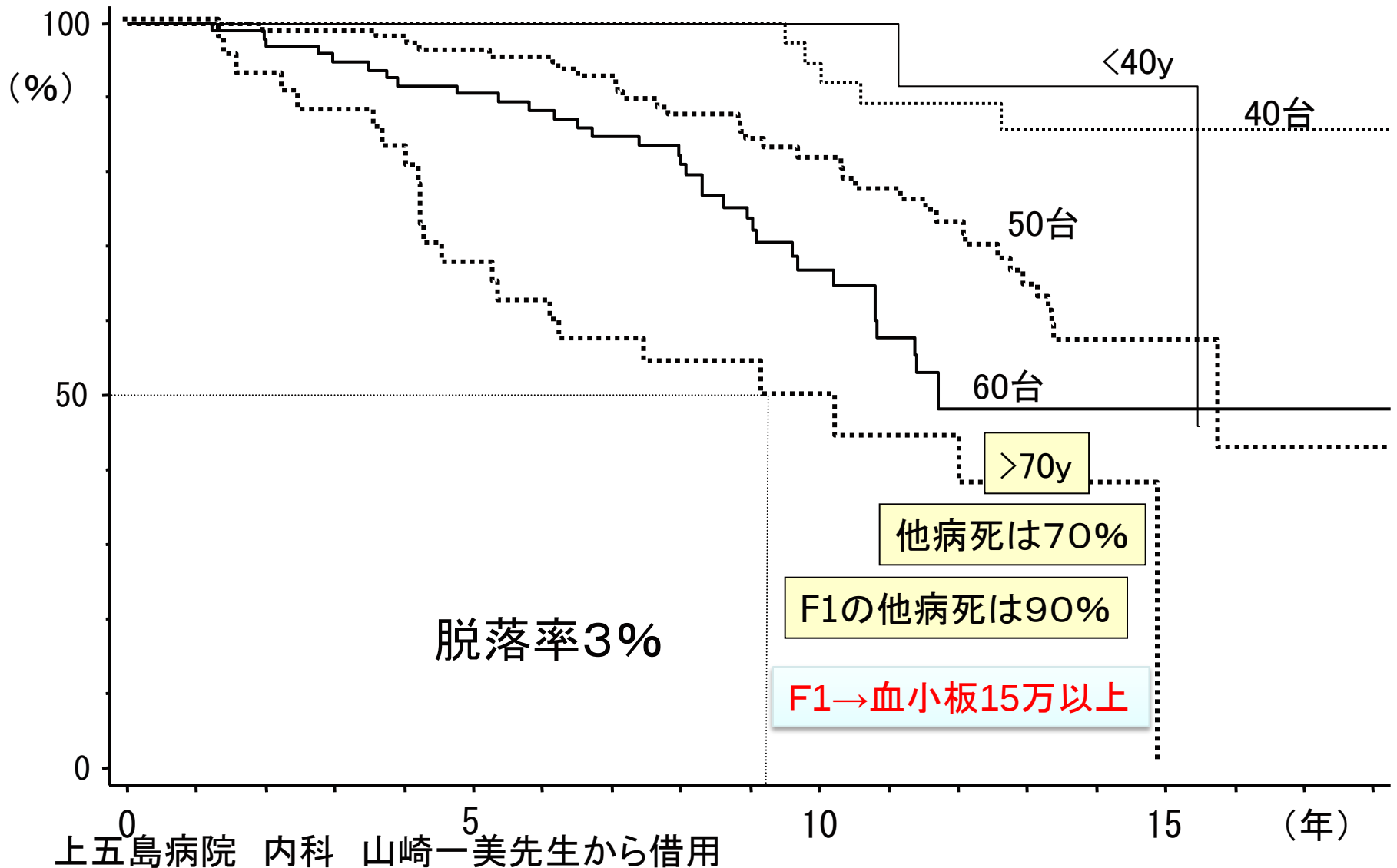
心中医学研究所; 野村正和

この薬剤の内服に関しては医師とよく相談してください！



Q: もう70歳を過ぎていますが、C型肝炎の治療はどのようにしたらよいでしょう？

C型慢性肝疾患患者の全生存率 (初診時肝臓を認めない343例、end pointは全死亡)



Q: 日常生活はどのようにしたらよいのですか？

ALTの値で生活度を決める

ALT値 (IU/ml)	生活度
～100	通常の生活で良いが、無理をしないようにする。
100～300	食後30分の安静(臥位、座位でもよい)が必要。 超過勤務はできるだけ避ける。
300～	できれば職は休務として、自宅にて安静加療にする。 入院と同じような安静とする。 黄疸が出現し増悪するようならば入院加療が必要。

Q:どのくらいの間隔で通院したらよいのですか？

急性肝炎: 大体のケースは入院になることがあります。黄疸があったり、ALT値が1000以上のときは即日入院を覚悟してください。

慢性肝炎の活動期:

2～4週間ごとに通院。エコーは3～4ヵ月ごと。

慢性肝炎の非活動期:

2～6ヵ月ごとの通院。エコーは6ヵ月ごと。

IFN治療終了後:

6ヵ月間は毎月受診し、ウイルス検査を毎回受けてください。

6ヵ月間ウイルスが血液中から検出されなかった場合、3ヵ月ごとの受診。

肝硬変の場合:

1ヵ月ごとの受診。エコーなどの画像検査を3～4ヵ月ごとに受けてください。

肝臓がアルコールを分解する時、同時に中性脂肪を合成する働きも活発になる。

① **禁酒**，節酒

② 栄養素のバランスのとれた食生活を心がける

まとめ

- ・ 新規患者の掘り起しを積極的に行い、C型肝炎の撲滅を目指す。
- ・ 第二世代のNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤: **Simeprevir (ソブリアード®カプセル)** は副作用も弱く、肝炎一次専門医療機関でも導入可能である。
- ・ 既治療でNR症例はウイルス遺伝子検査を積極的に行い、NS5A領域の耐性を確認する必要がある。
- ・ また今秋以降に保険収載される **Daclatasvir + Asunaprevir** 導入時には、ウイルス遺伝子検査が必要では？
- ・ 現在肝炎が落ち着いており、線維化も進んでいない例では数年後に発売されるDAAの治療まで待機。
- ・ 現在のいずれの治療も適応できない症例は、今まで通り対症療法(瀉血、ウルソ、SNMC、胎盤抽出製剤:ラエンネック®、IFN少量長期etc)を継続しHCC発症遅延を行う。

肝臓病に打ち勝つ3原則

1. 肝臓病について正しい知識を身につけること
2. 良い意味で病気に関して無頓着になること
笑うこと
3. 直してやるぞ！と前向きに考えること

ご清聴ありがとうございました