

C型肝炎の病態・治療薬について

京都府立医科大学 消化器内科学 山口寛二

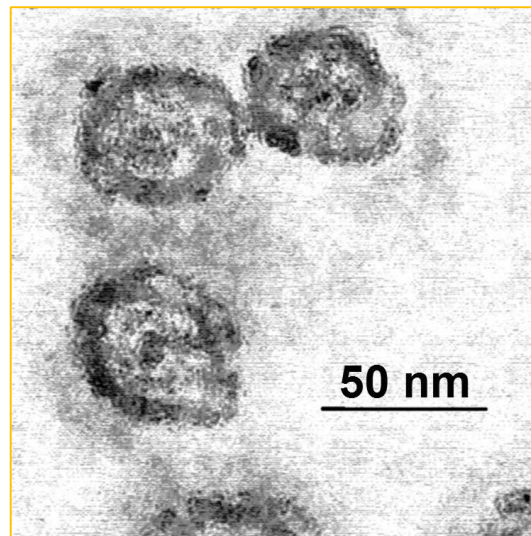


京都府立医科大学大学院医学研究科
消化器内科学教室



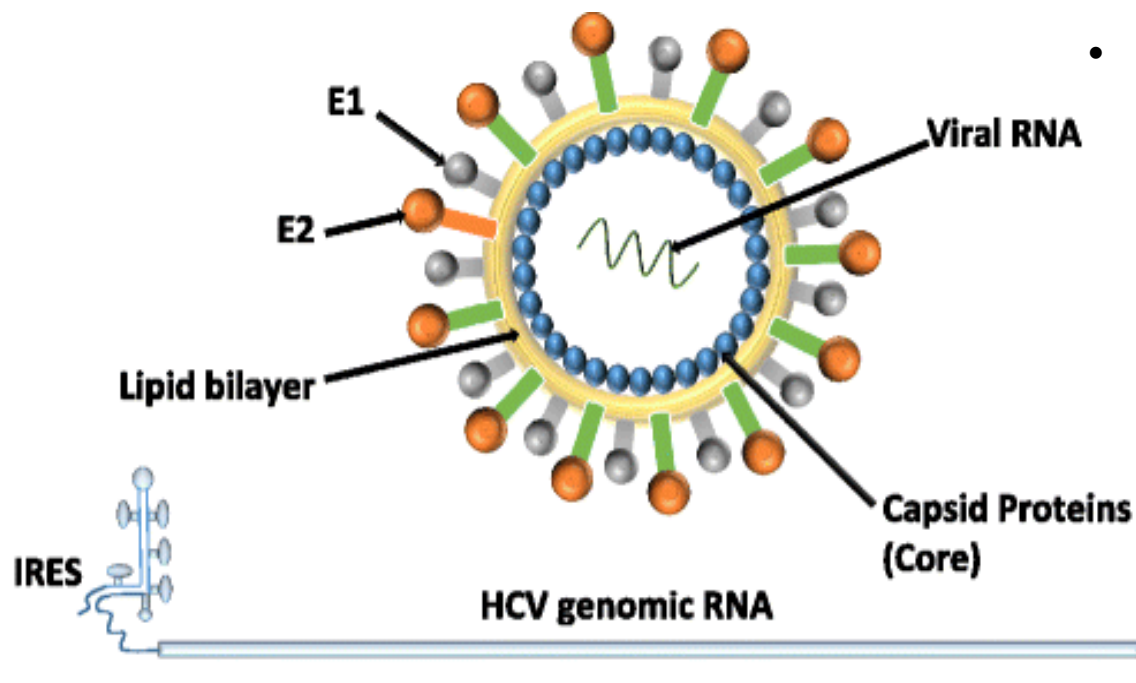
はじめに

C型肝炎ウイルスは、フラビウイルス科ヘパシウイルス属に属する＋鎖RNAウイルスで発見は1989年。

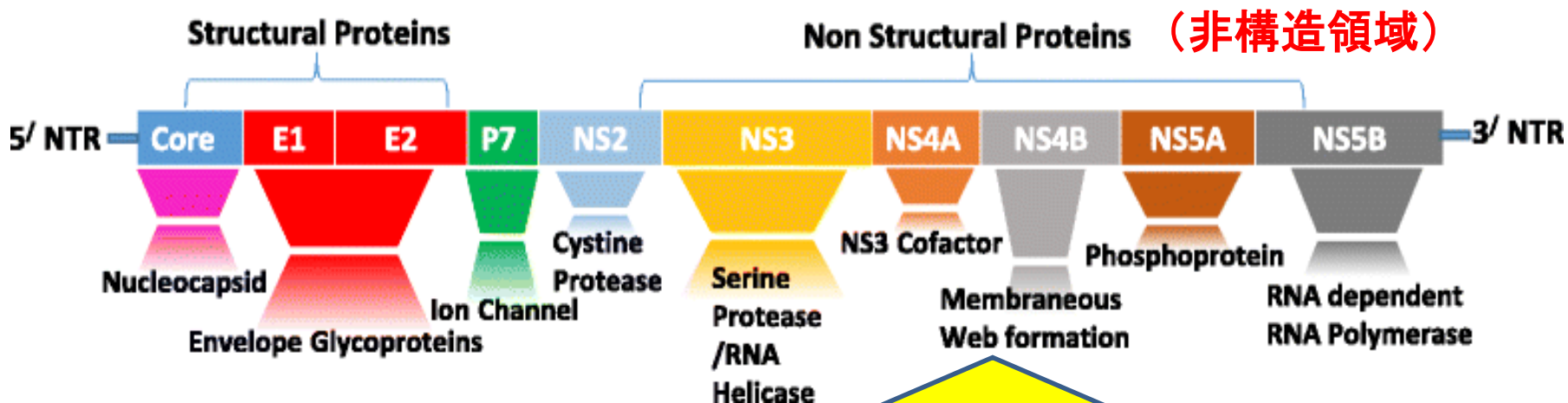


1989年8月白血病発症
俳優：渡△謙





- C型肝炎ウイルスの外殻には脂肪が含まれていますので、アルコール類の溶剤と洗剤などに含まれる界面活性剤で消毒できます。



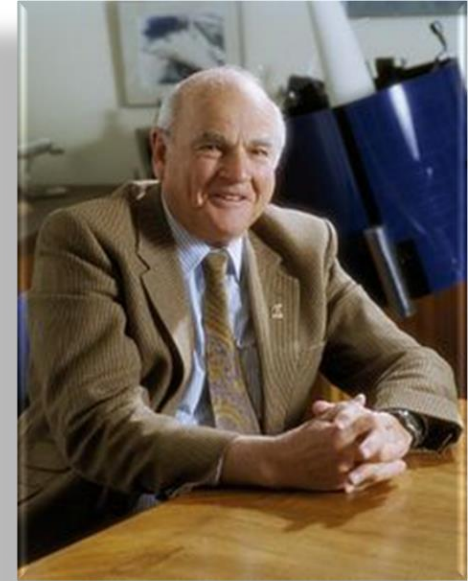
肝炎ウイルス

肝炎の種類	原因肝炎ウイルス	発見年度	形態
A型肝炎	A型肝炎ウイルス	1973年	RNA
B型肝炎	B型肝炎ウイルス	1964年	DNA
C型肝炎	C型肝炎ウイルス	1989年	RNA
D型肝炎	D型肝炎ウイルス	1977年	RNA
E型肝炎	E型肝炎ウイルス	1980年	RNA
F型肝炎	F型肝炎ウイルス	1994年	RNA
G型肝炎	G型肝炎ウイルス	1995年	RNA
TT型肝炎	TT型肝炎ウイルス	1997年	RNA



【世界肝炎デー】

WHOは7月28日を
“World Hepatitis Day”



アメリカの医学者バルーク・サミュエル・ブランバーグ氏の誕生日にちなんでいる。

ブランバーグ氏はB型肝炎ウイルスを発見、診断法とワクチンも開発。1976年にはノーベル生理学・医学賞を受賞している。

日本では2013年、厚生労働省が**日本肝炎デー**として制定。ウイルス性肝炎は日本国内最大の感染症で、自覚症状がないまま感染している人も多く、患者の数は350万人とも言われている。



ABCD E

Know it. Confront it.

World Hepatitis Day: More must be done to stop this silent killer



WHO/Christopher Black

15 July 2013 -- Viral hepatitis – a group of infectious diseases known as Hepatitis A, B, C, D, and E – affects hundreds of millions of people worldwide, causing acute and chronic disease and killing close to 1.4 million people every year. On World Hepatitis Day, 28 July 2013, WHO and partners focus on the fact that although the burden of disease caused by viral hepatitis is growing, it remains largely ignored or unknown to many policymakers, health workers and the public.

[More on World Hepatitis Day campaign](#)

2019年→ HBV 2億9千万、HCV5800万

Hepatitis A

1.4 million

estimated cases of hepatitis A every year.

Hepatitis B

240 million

people live with chronic HBV infection.

Hepatitis C

150 million

people are chronically infected with hepatitis C virus.



C型肝炎感染の世界の動向

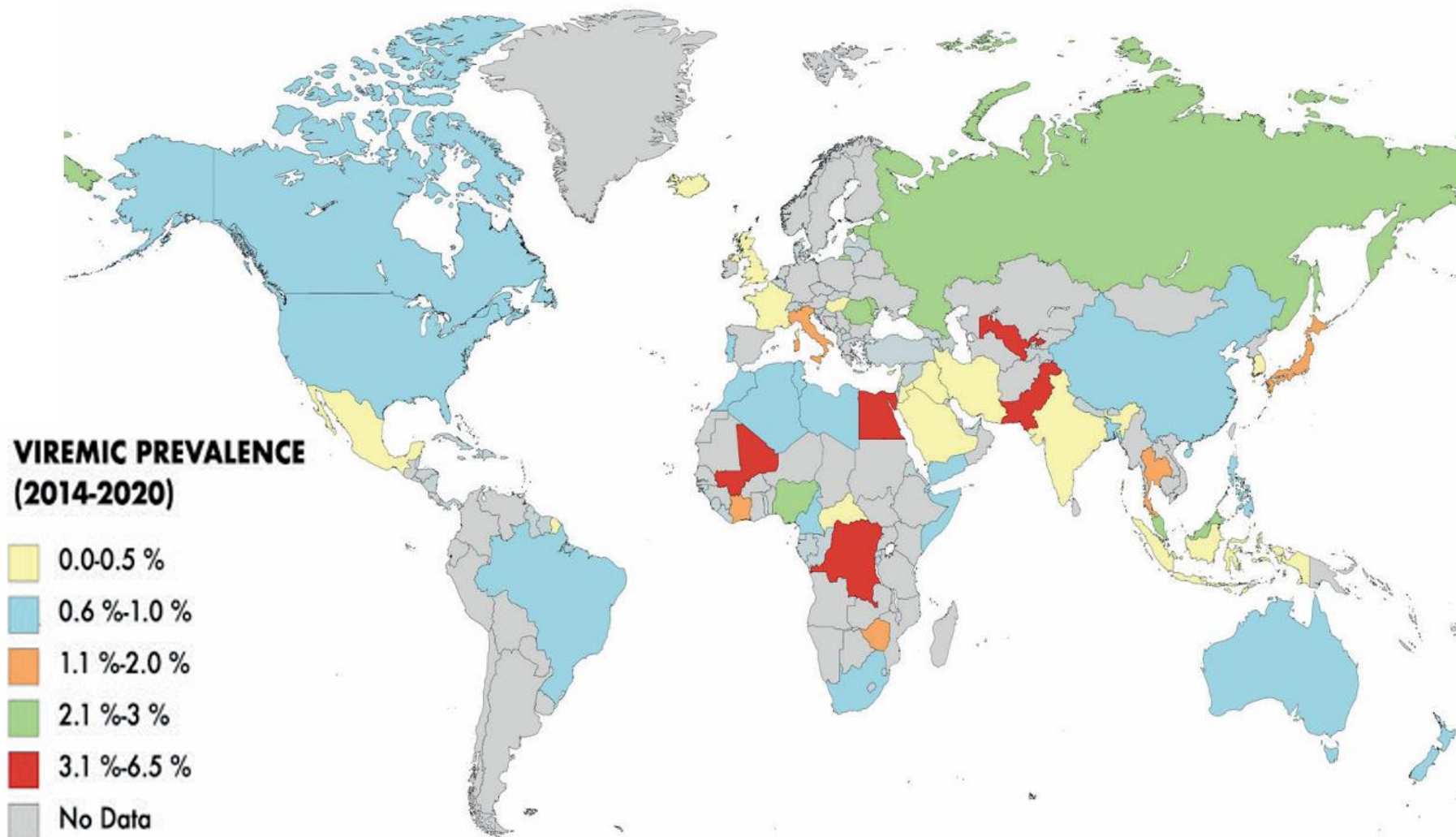


Figure 1. — A map chart showing the worldwide prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection.

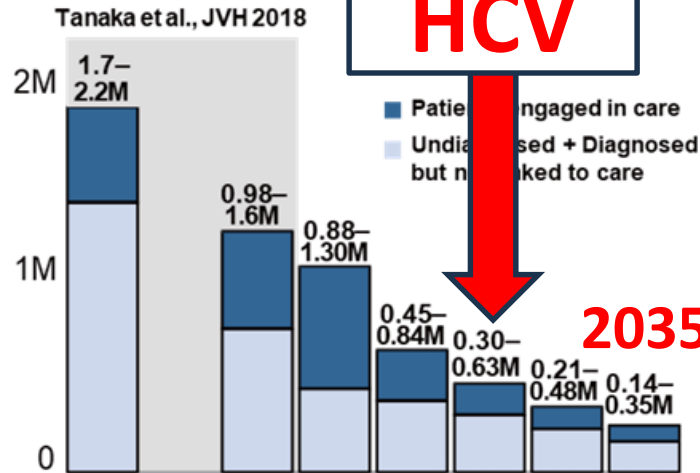


Guntipalli P., et al. Acta Gastroenterol Belg. 2021 Oct-Dec;84(4):637-656より改変)

わが国における肝疾患人口

2000年

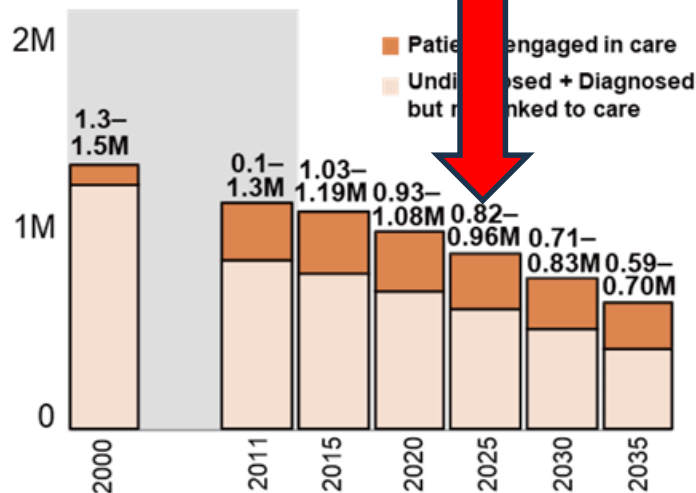
2025
HCV



2035年

✓ C型肝炎は2025年で30万～63万人
→人口の0.3%-0.6%

HBV

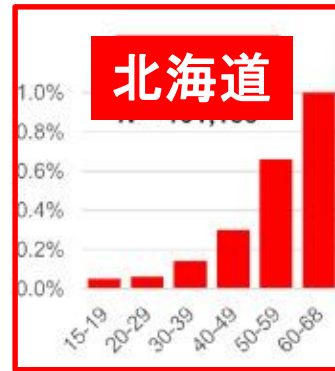
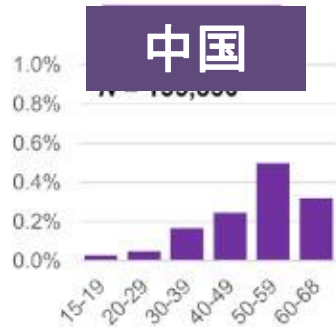


✓ B型肝炎は2025年で82万～96万人
→人口の1%

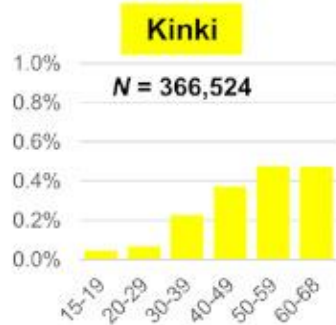
ポイント

HCVは急速に減少しているが、医療を受けていない集団の受診勧奨が重要

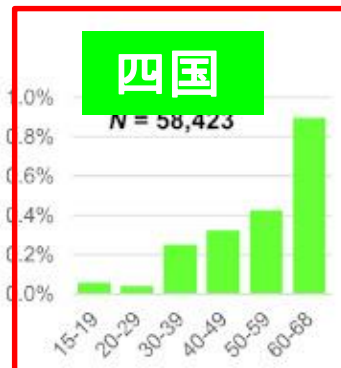
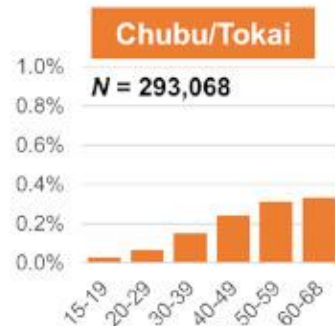
わが国におけるHCV抗体陽性者の分布



Age-specific prevalence of anti-HCV



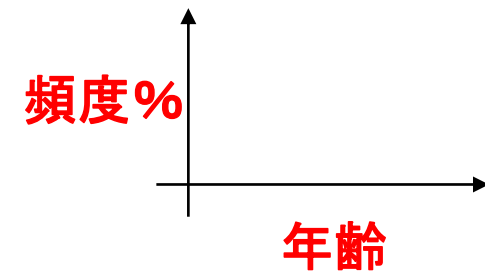
N = 2,054,566



Age at 2015

✓ 高齢者に多い

✓ 北海道、九州、四国に多い



Ko K, et al. J Affect Disord.
2023 Feb 1;322:194-204.

ウイルス性肝炎の分類

4類感染症 : ただちに届出をお願いします。

肝炎の種別	肝炎ウイルス	持続感染の有無	発がんとの関係	備考
伝染性肝炎 (経口感染)	A型 (HAV)	無	無	旅行者肝炎、魚介類の摂食例) 牡蠣の生食
	E型 (HEV)	無	無	輸入感染症、国内では野生動物の生肉で感染 (ジビエブーム)
血清肝炎 (血液感染)	B型 (HBV)	有 慢性	有	持続感染者 (キャリア) が存在 母子感染予防が重要 性感染・欧米タイプが増加傾向
	C型 (HCV)	有	有	持続感染者 (キャリア) が存在 肝がんの主因
	D型 (HDV)	有	(?)	HBV感染者に重複感染 わが国では感染者はごく少数

5類感染症: 7日以内に届出をお願いします。



肝炎ウイルスの検査

- **抗原検査**： ウイルスの構成成分を検出する。
- **抗体検査**： 抗体は、ホストの免疫細胞が感染防御のために産生する蛋白質を検出する。
- **RNA検査**： ウイルスそのものを検出する検査。

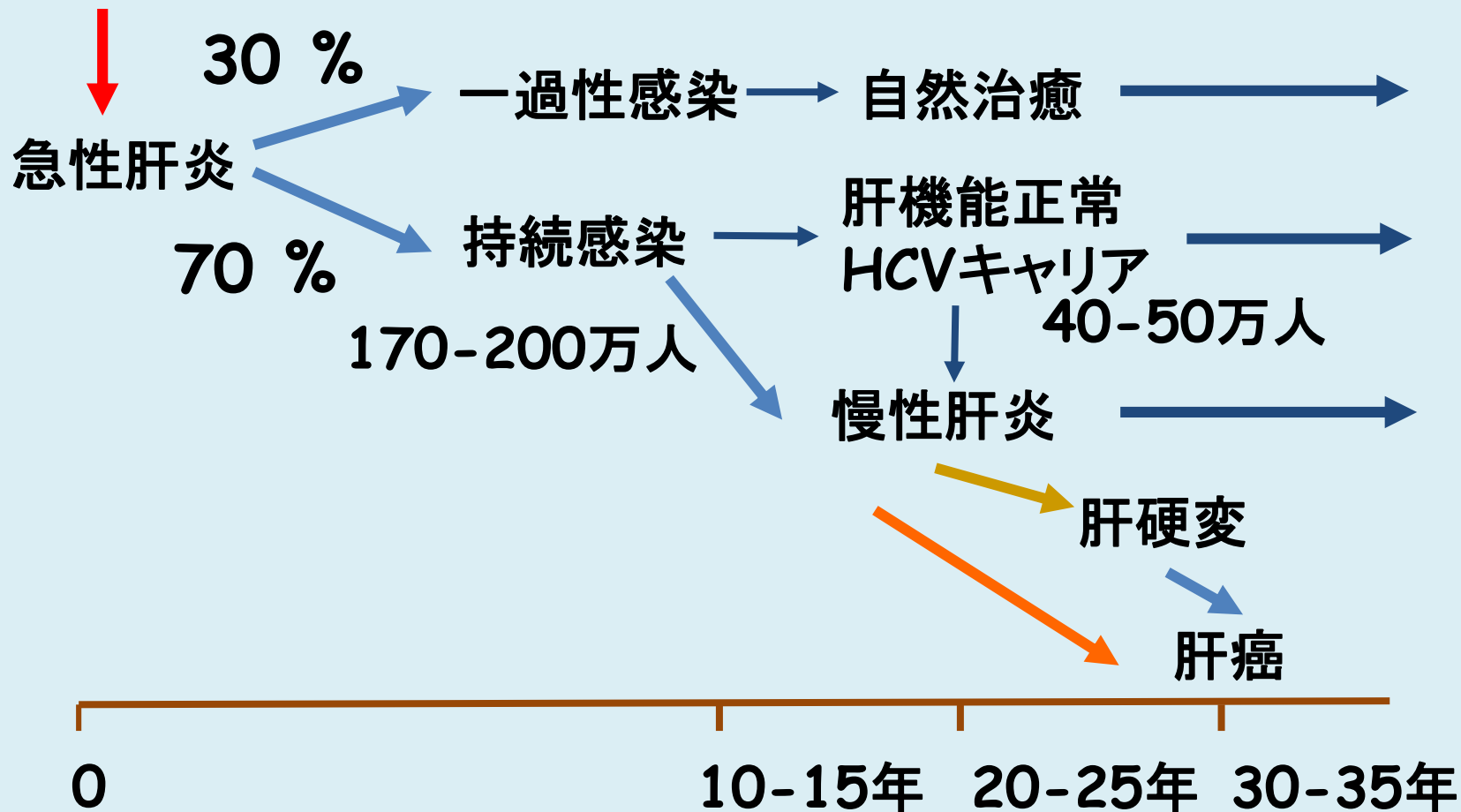
C型肝炎

検査法	
HCV抗体	現在の感染、既感染
HCV-RNA量	確定診断
HCVグループ°(遺伝子型)	ウイルスタイプ°の同定

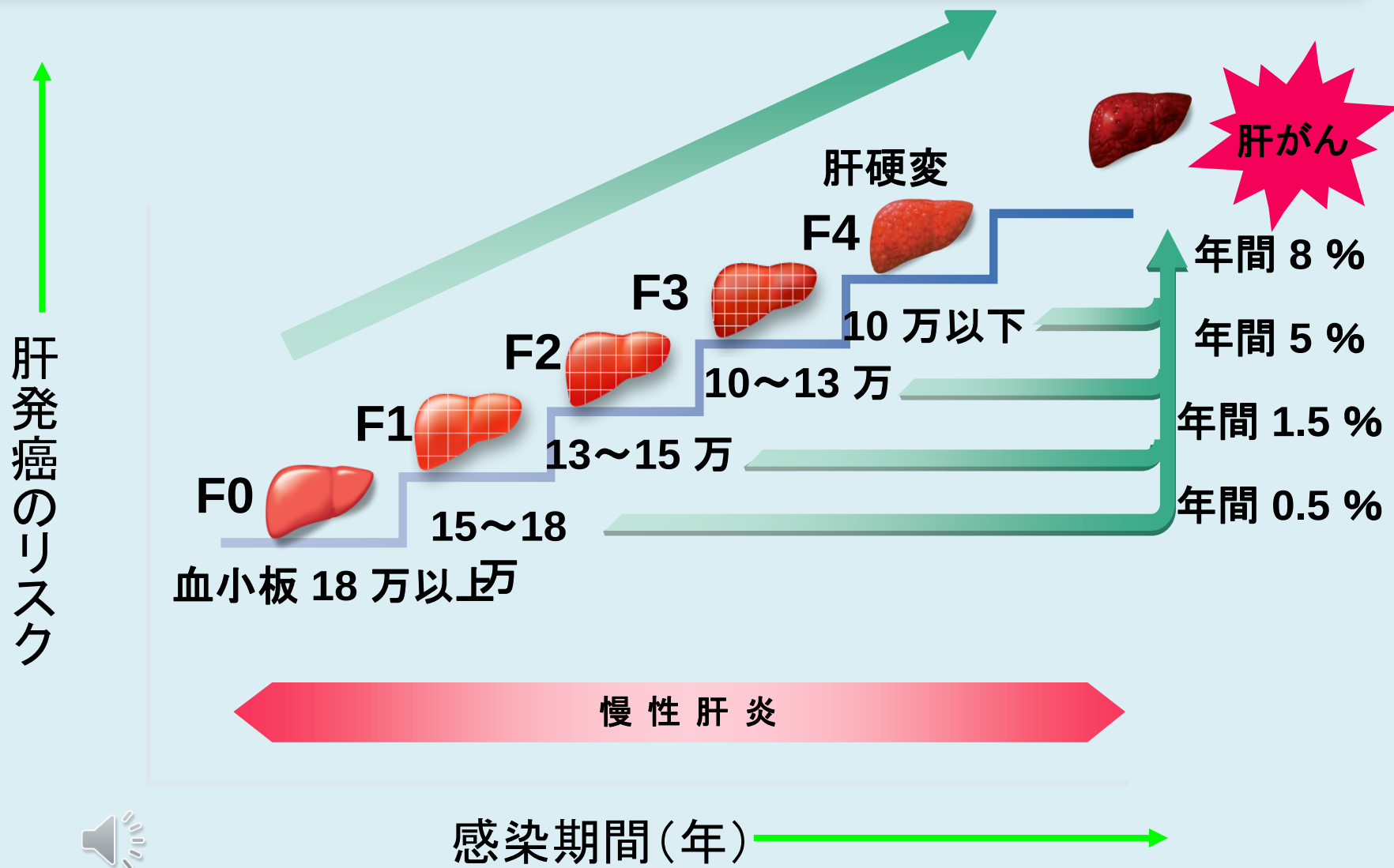


HCV感染～慢性肝炎～肝臓への道のり

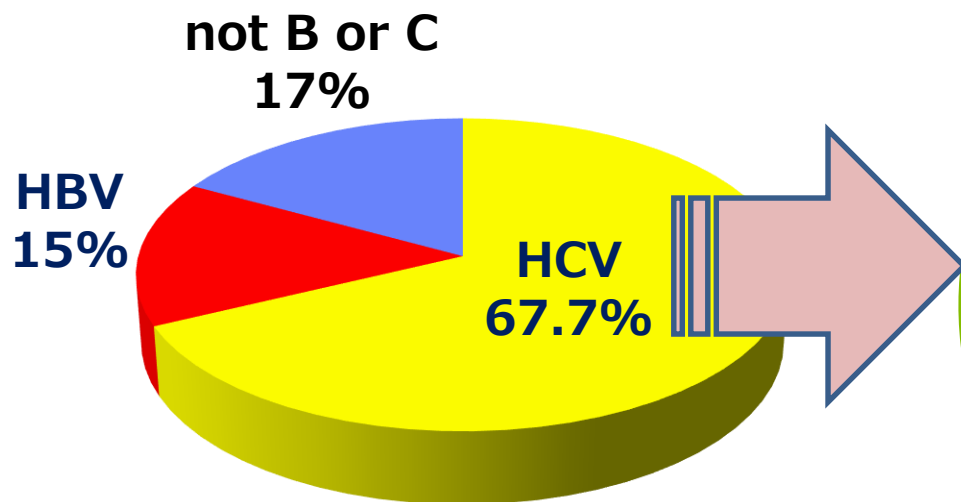
HCV感染



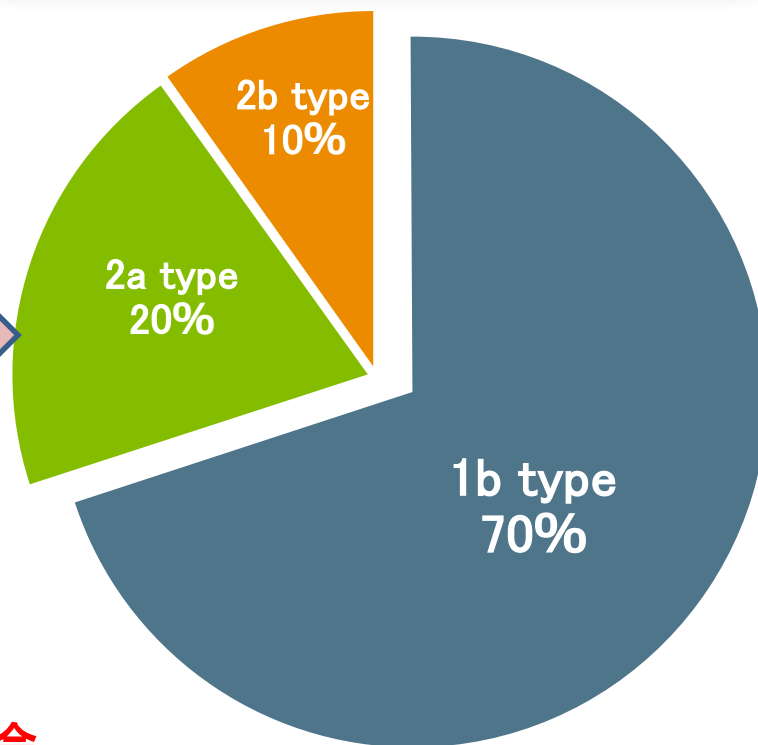
C型慢性肝炎の肝硬変への進展と発癌のリスク



日本における肝がんの成因



本邦におけるC型肝炎ウイルスの遺伝子型

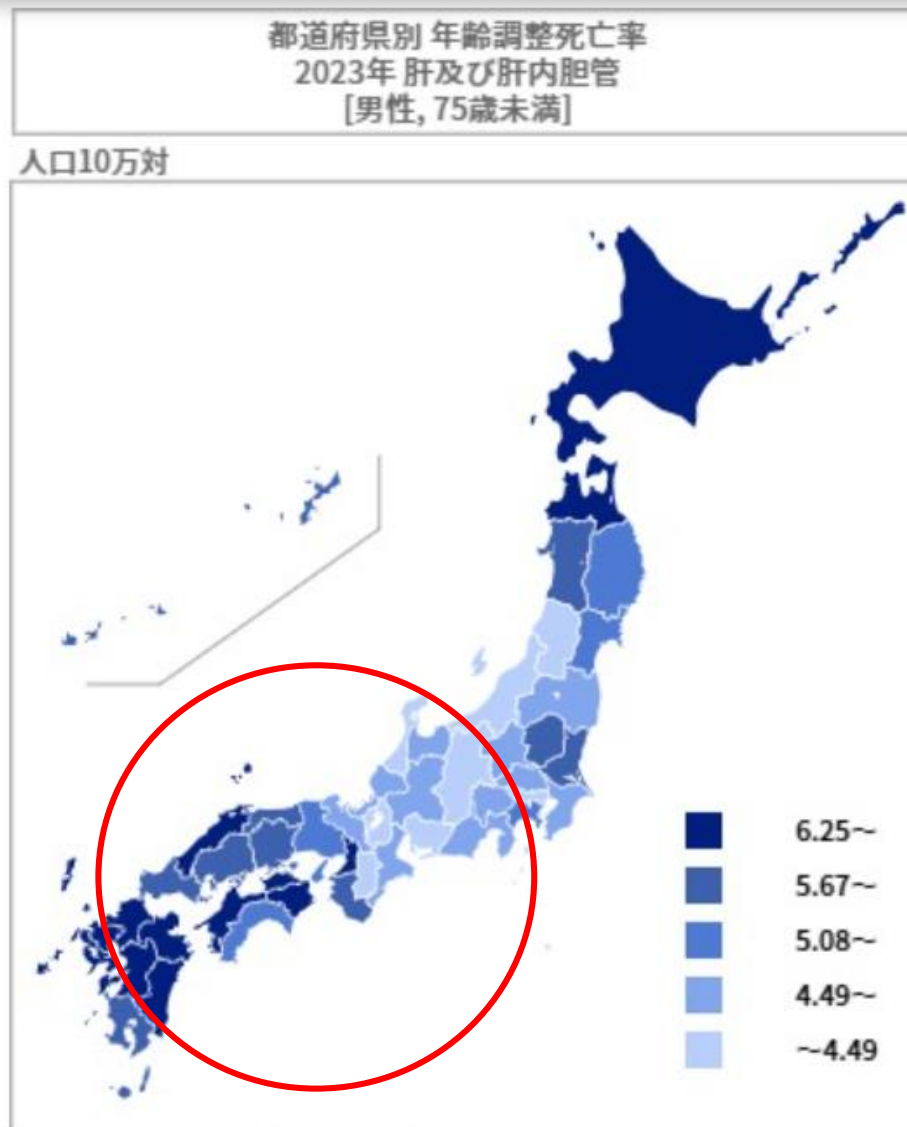


原発性肝癌追跡調査報告 日本肝癌研究会



悪性新生物の年齢調整死亡率

2023年肝
がん
(男性)



資料:国立がん研究センター

Source: National Cancer Center, Japan



<疫学>

1. C型肝炎は5類感染症
2. 30%は自然に治る
3. 慢性化するとC型肝炎は肝がんリスクの第一位



本邦での死亡数が多いがん

男 性

1位 肺がん

2位 大腸がん

3位 胃がん

4位 膵臓がん

5位 肝臓がん

女 性

1位 大腸がん

2位 肺がん

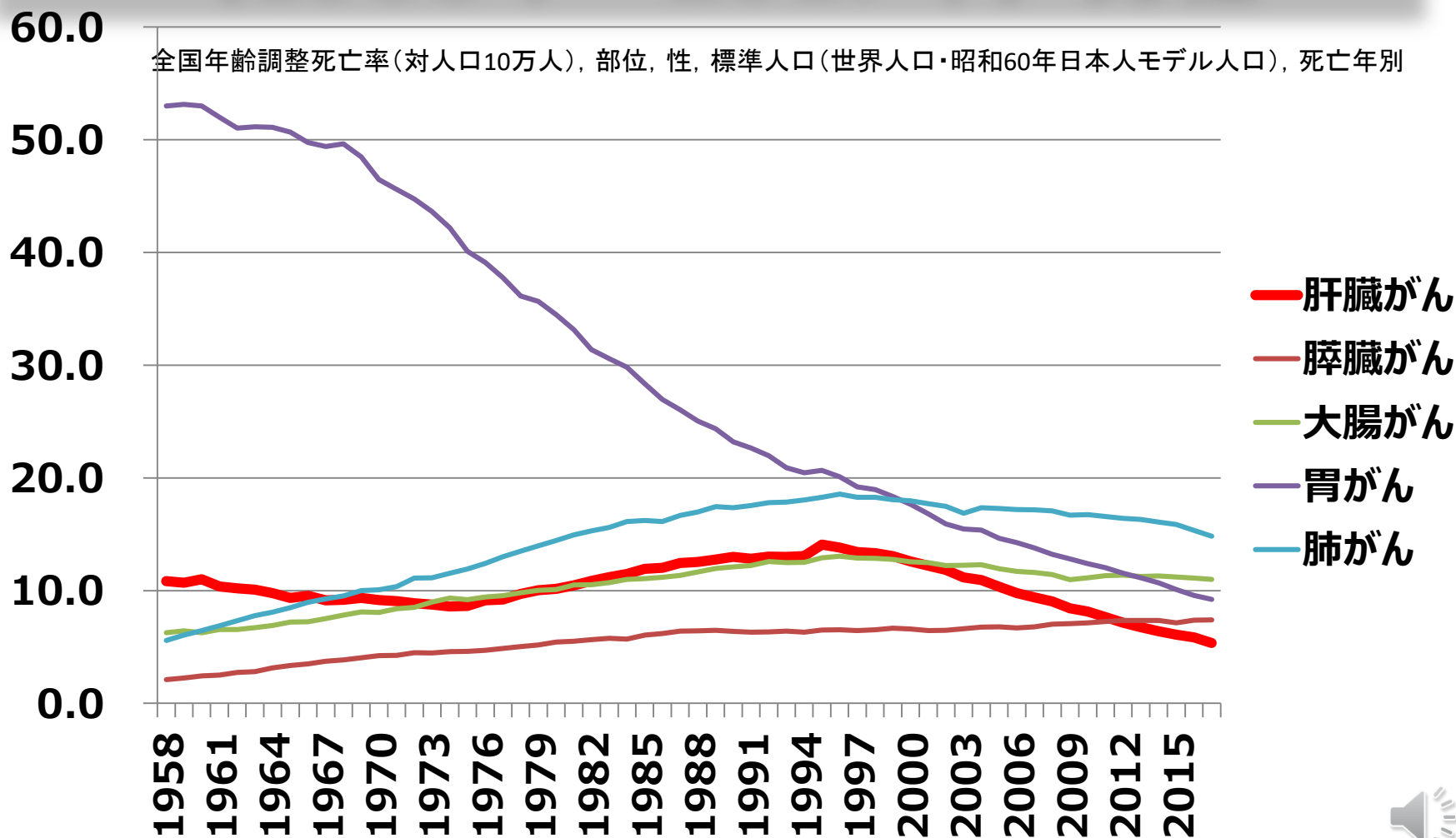
3位 膵臓がん

4位 乳がん

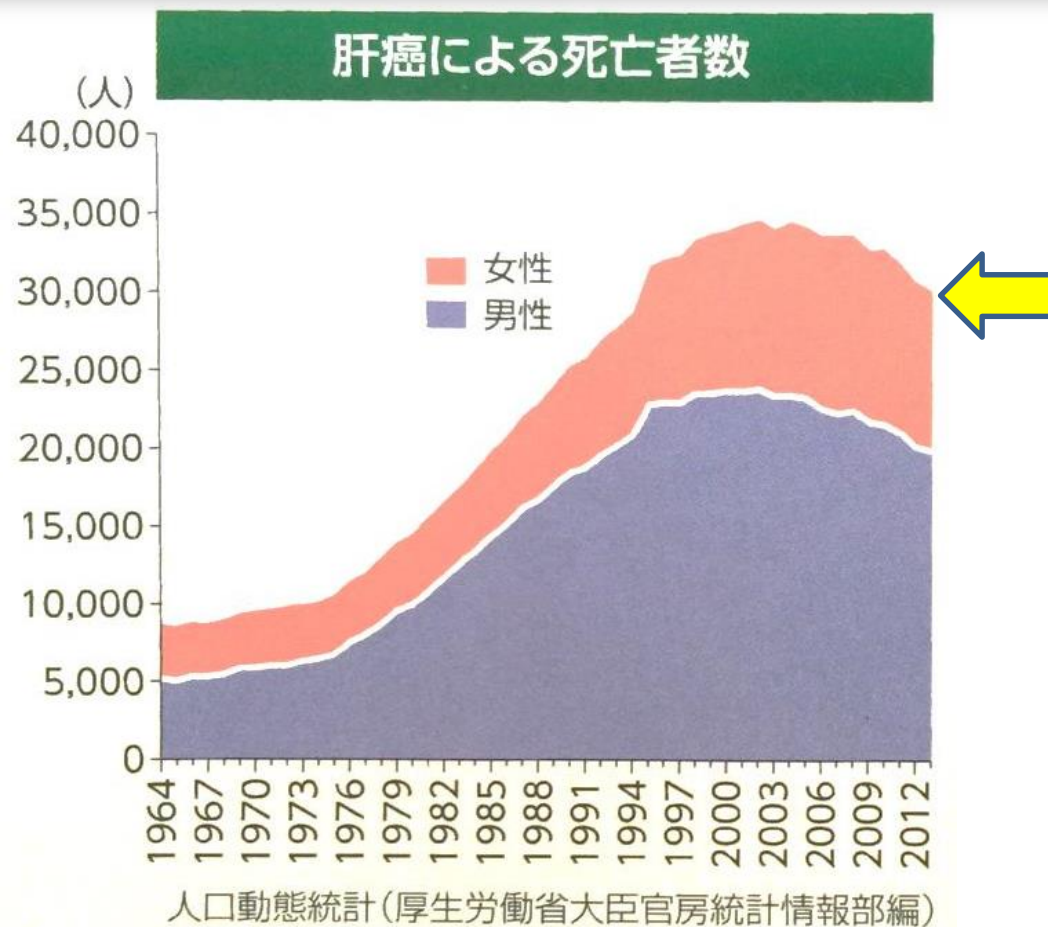
5位 胃がん



人口動態統計によるがん死亡データ (1958年～2017年) 男性



肝がんによる死亡者数：年間約3万人

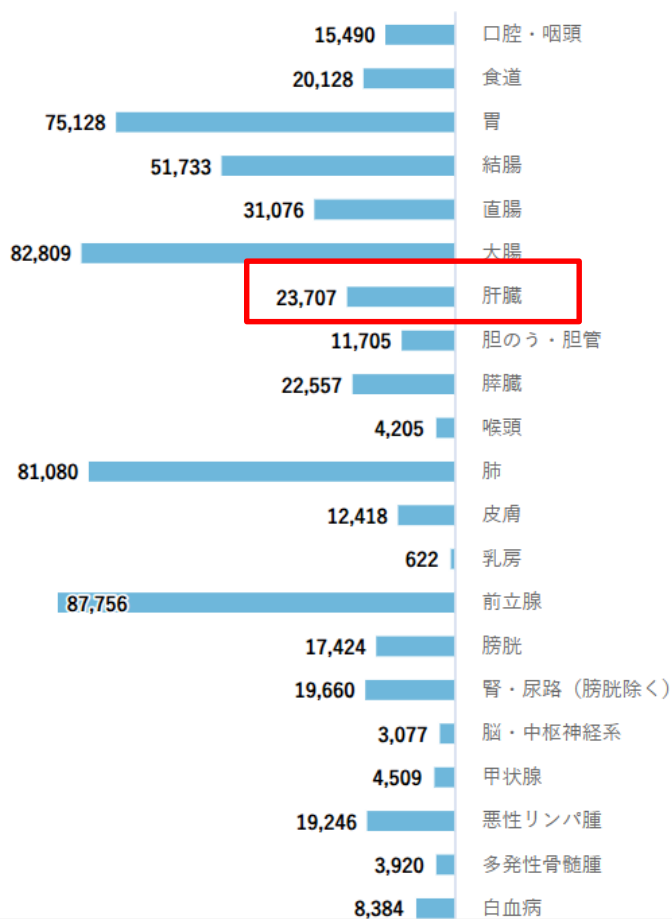


朝日新聞

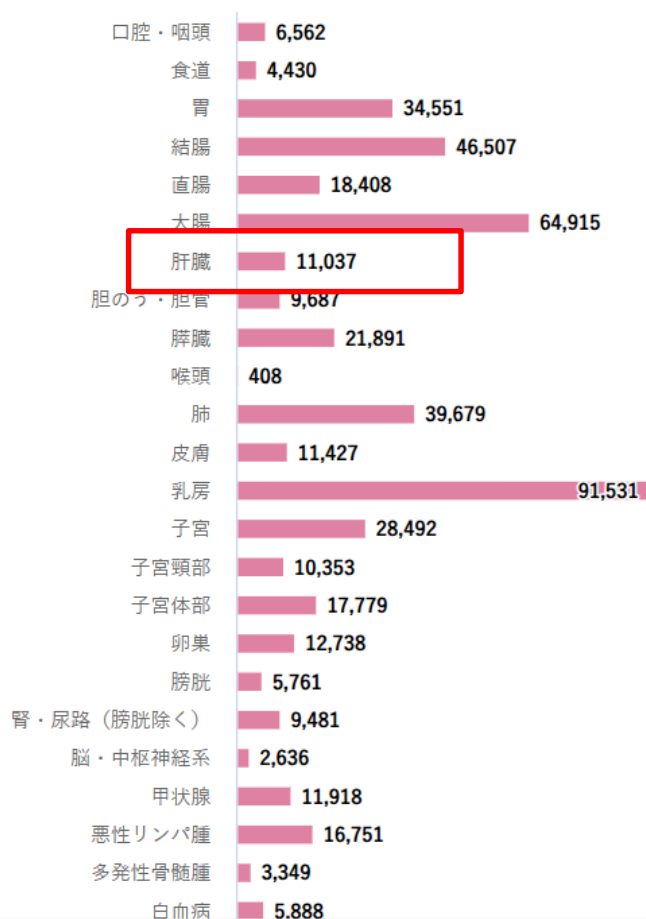


地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (2020年)

部位別がん罹患数
【男性 2020年】

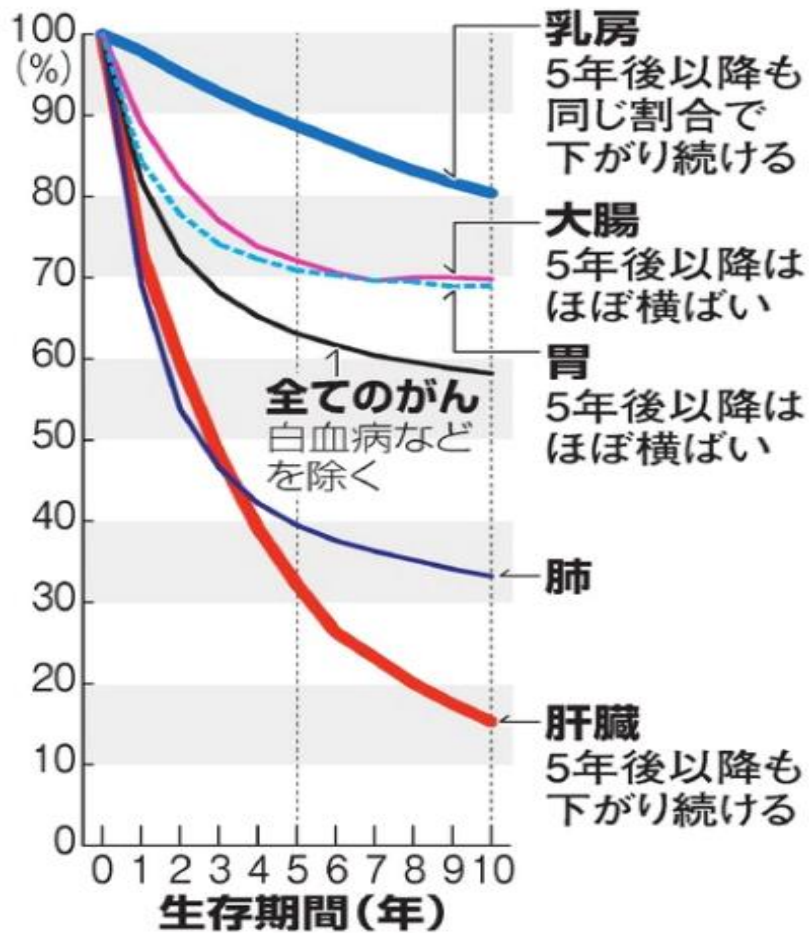


部位別がん罹患数
【女性 2020年】



5-10年生存率

主ながんの10年生存率

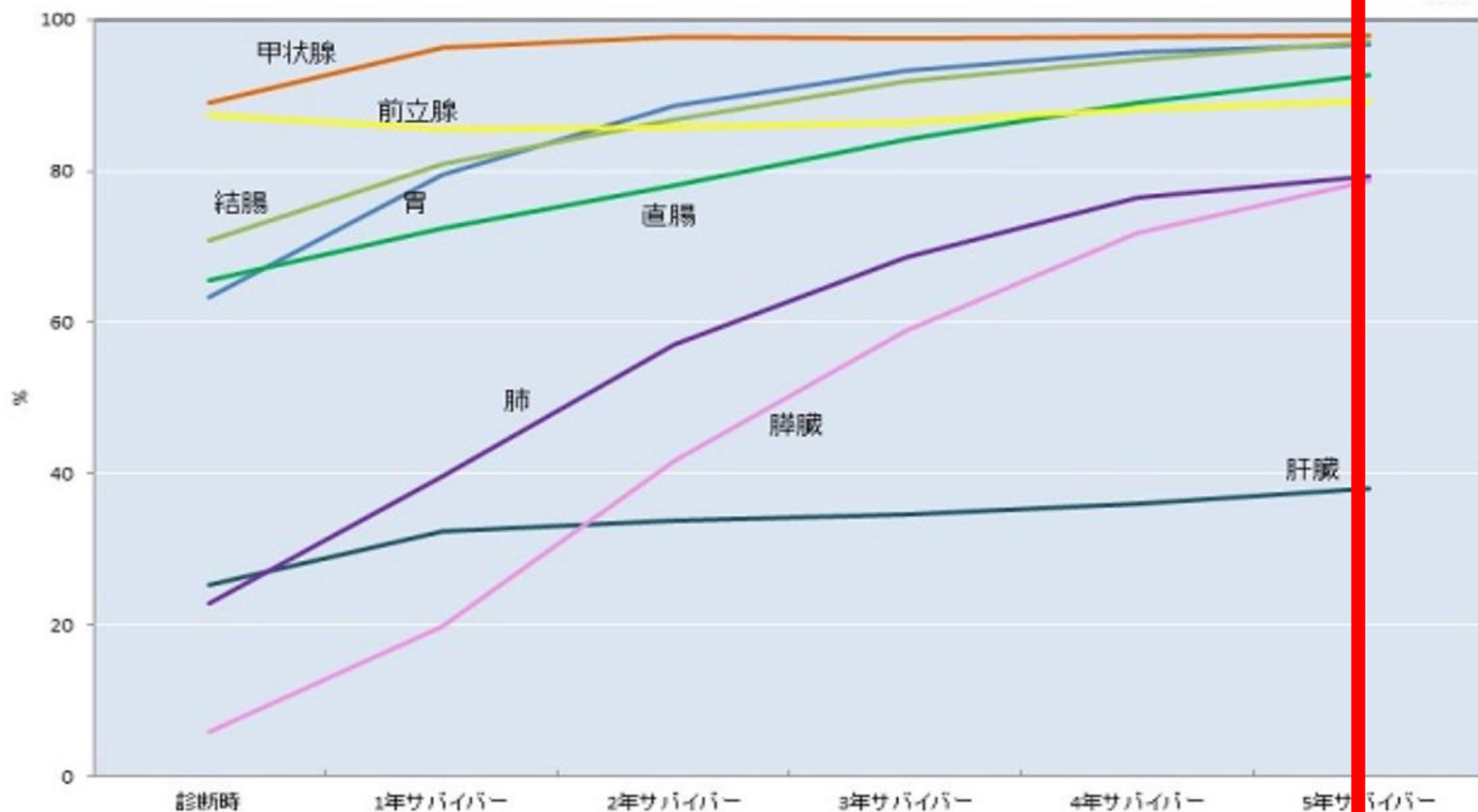


がんの種類別10年生存率	病 期				全体 ()は5年
	1	2	3	4	
食道	64.1	36.9	15.4	4.8	29.7 (38.1)
胃	95.1	62.7	38.9	7.5	69.0 (70.9)
結腸	98.6	85.2	74.8	8.7	70.6 (72.0)
直腸	94.1	83.3	63.0	6.0	68.5 (72.2)
大腸	96.8	84.4	69.6	8.0	69.8 (72.1)
肝臓	29.3	16.9	9.8	2.5	15.3 (32.2)
胆嚢(たんのう)・ 胆道	53.6	20.6	8.6	2.9	19.7 (23.6)
膵臓(すいそう)	29.6	11.2	3.1	0.9	4.9 (6.5)
喉頭	93.9	63.0	53.0	54.1	71.9 (81.2)
肺	69.3	31.4	16.1	3.7	33.2 (39.5)
乳房	93.5	85.5	53.8	15.6	80.4 (88.7)
子宮頸 (しきゅうけい)	91.3	63.7	50.0	16.5	73.6 (78.0)
子宮体	94.4	84.2	55.6	14.4	83.1 (83.8)
卵巣	84.6	63.2	25.2	19.5	51.7 (59.2)
前立腺	93.0	100	95.6	37.8	84.4 (87.4)
腎・尿管	91.3	76.4	51.8	13.8	62.8 (65.9)
膀胱(ぼうこう)	81.4	78.9	32.3	15.6	70.3 (74.1)
甲状腺	100	100	94.2	52.8	90.9 (92.4)
全 体	86.3	69.6	39.2	12.2	58.2 (63.1)



サバイバー生存率（がんと診断されてからの年数別の生存率）

例えば1年サバイバーの5年生存率は、診断から1年後に生存している者に限って算出した、その後の5年生存率です（診断からは合計6年後）。



肝がんのポイント

- 手術不可能→局所治療、化学療法
であることに加えて
- 背景肝が肝硬変、再発を繰り返す
- 罹患期間が長い



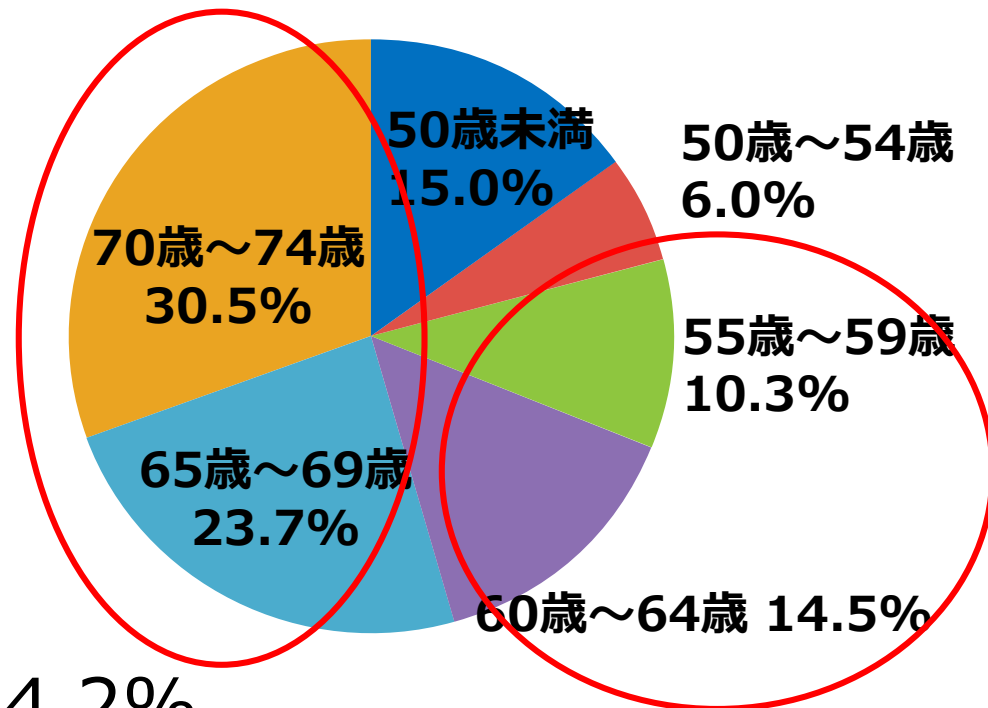
C型肝炎患者数の減少

1. 治療法の改善
2. 新規感染患者の減少
3. 高齢化



わが国におけるC型肝炎患者の実態

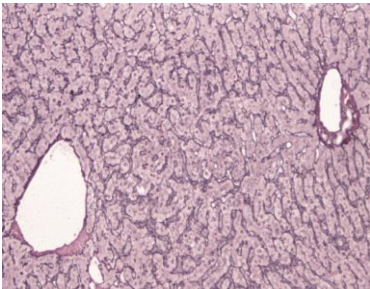
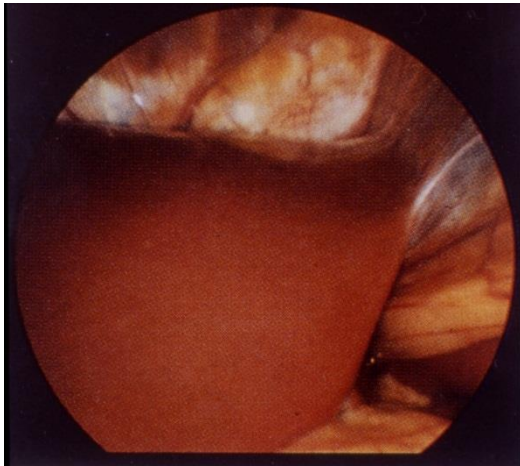
HCV抗体陽性者（%:年代別）：2005年



54.2%
(高齢者：65歳以上)

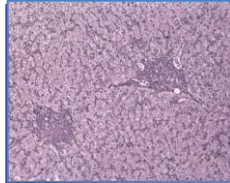
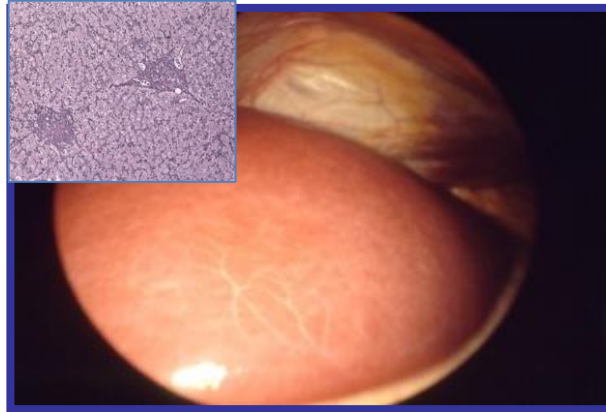
高齢化がもたらすもの

肝病期 (病期の進展度)

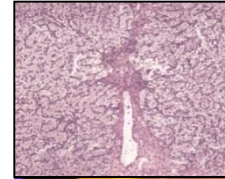
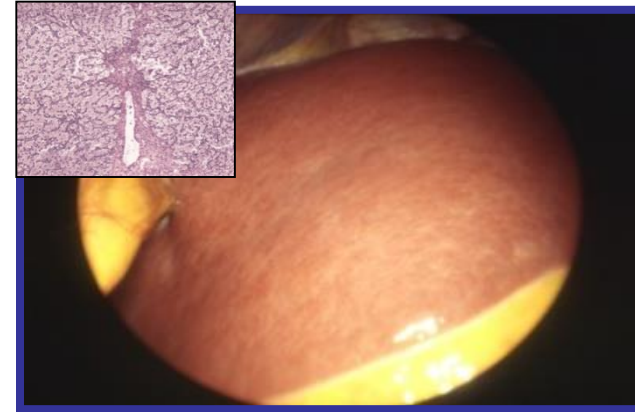


F₀ (正常肝)

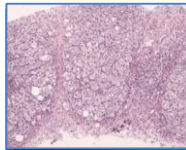
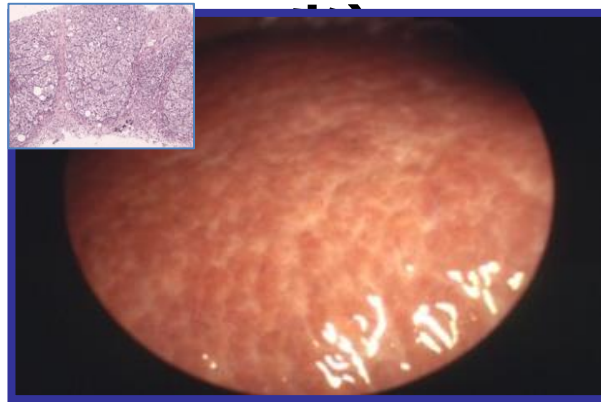
F₁ (初期の慢性肝炎)



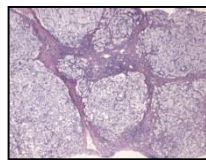
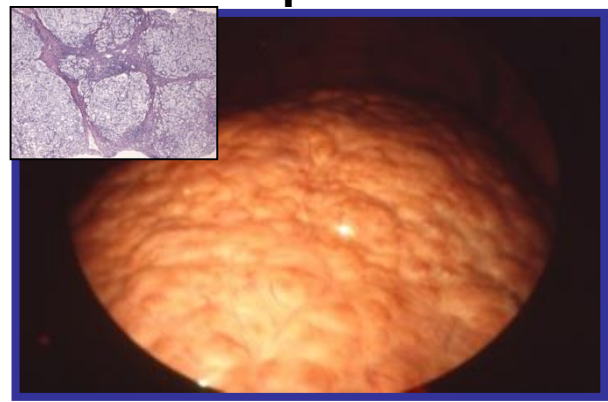
F₂



F₃ (進行した慢性肝

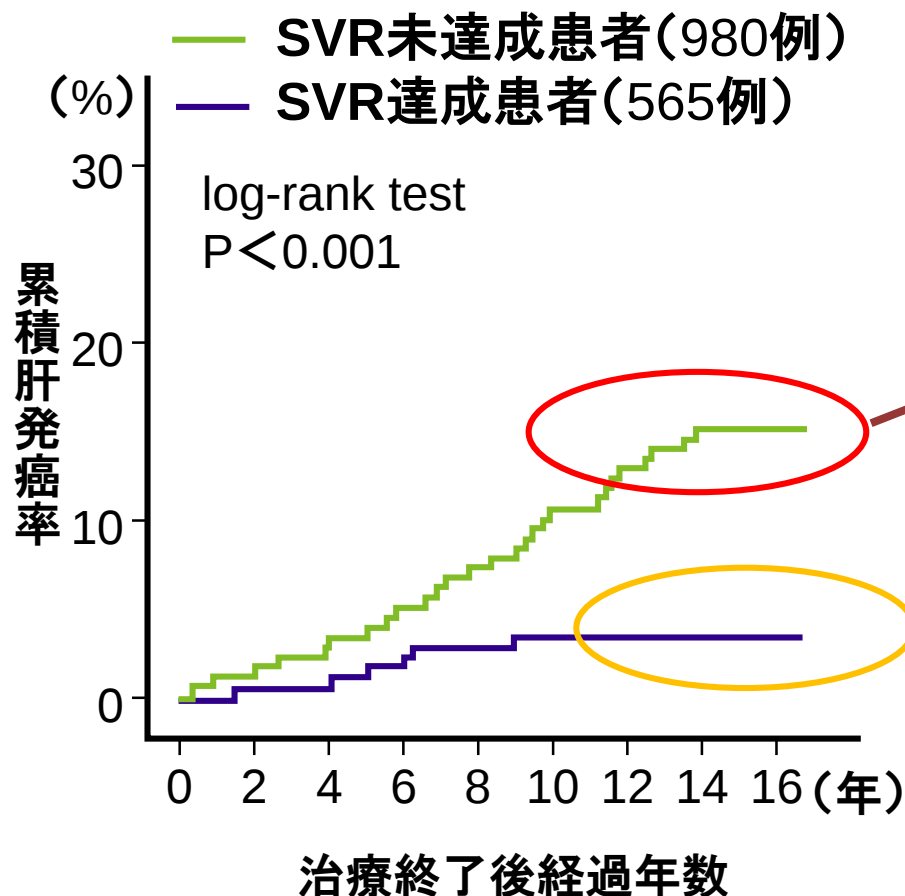


F₄ (肝硬

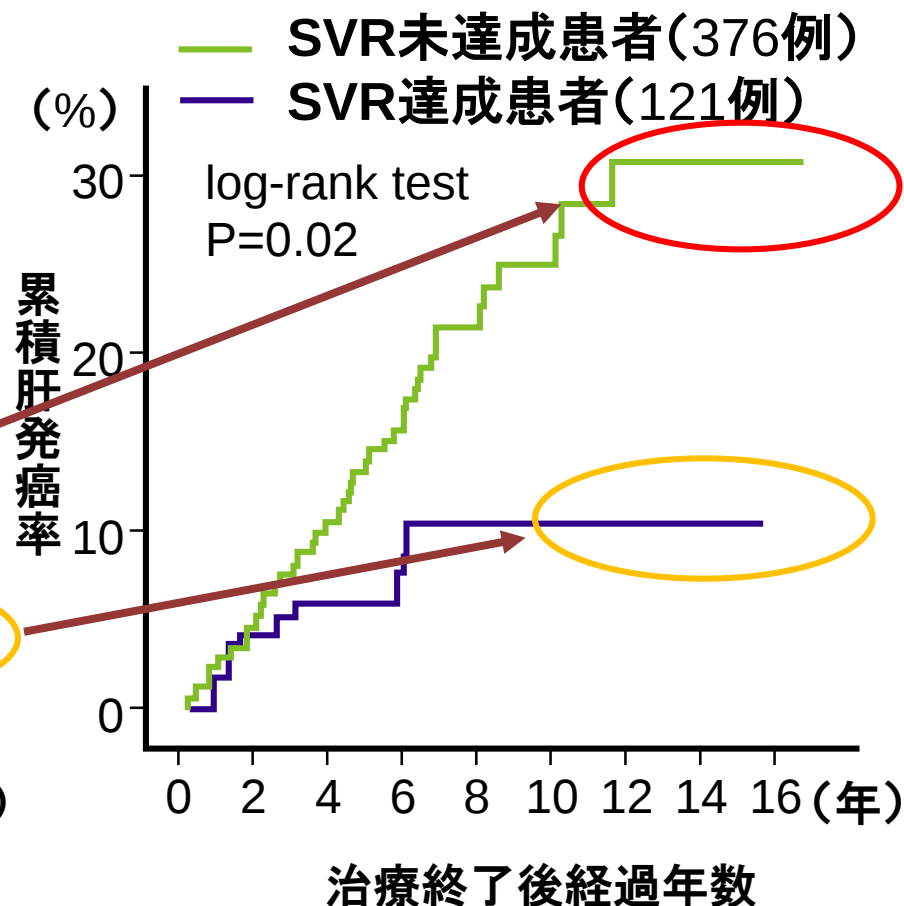


著効(SVR)判定後の累積発癌率 (高齢者・非高齢者)

65歳未満



65歳以上

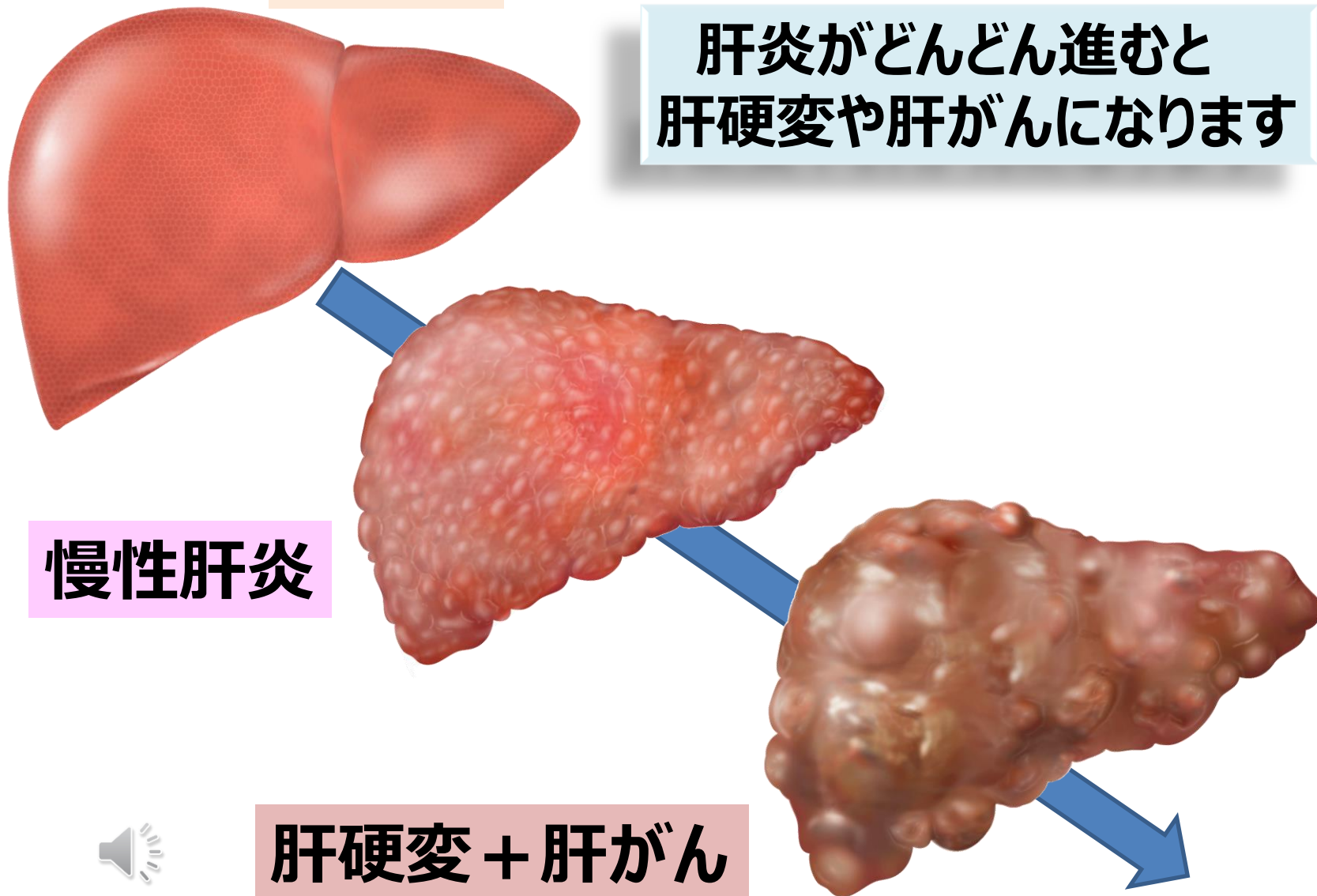


正常肝

肝炎がどんどん進むと
肝硬変や肝がんになります

慢性肝炎

肝硬変 + 肝がん



C型慢性肝炎の治療の目的

1. 肝硬変への進展抑制
2. 肝がんの発症阻止



C型慢性肝炎の治療

抗ウイルス療法

C型肝炎ウイルスを体から排除する治療で、最近では多くの場合、インターフェロンフリーの治療が選択されます。

肝庇護療法

抗ウイルス療法が実施できない、もしくは奏功しなかった患者さんを対象に、肝硬変・肝発がんの進展抑制を目的に実施されます。



C型肝炎の治療対象（日本肝臓学会ガイドライン）

高発癌リスク群(高齢かつ線維化進展例)では、可及的速やかに抗ウイルス療法を導入すべきである。

低発癌リスク群(非高齢かつ非線維化進展例)では、治療効果、副作用、ならびに肝発癌リスクを考慮に入れて現時点での抗ウイルス療法の適応を決めるが、**早期の治療導入を図るべき。**

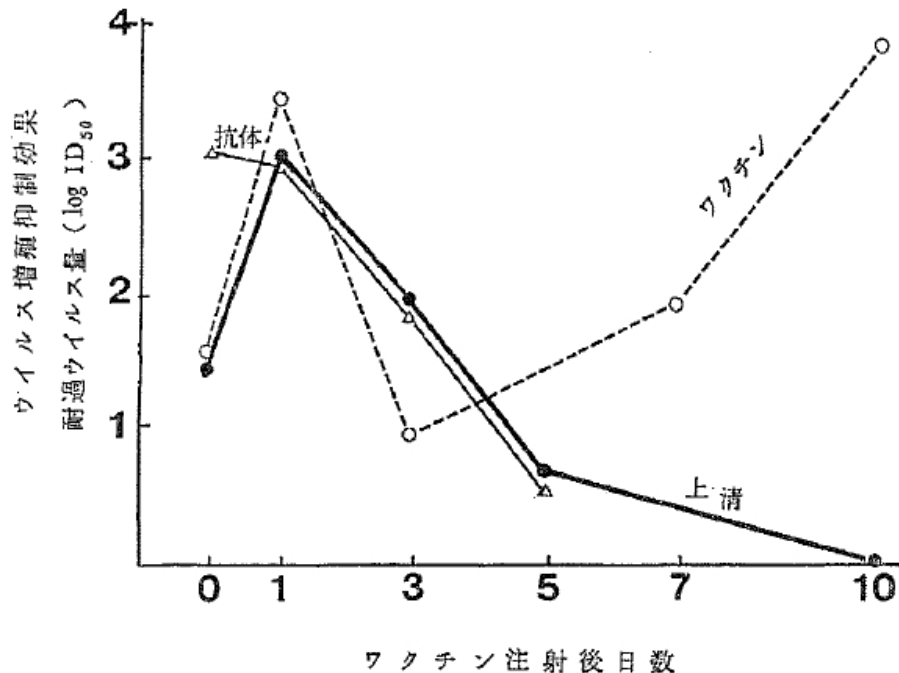
＜年齢・線維化による発癌リスクおよび早期治療必要性の決定＞

		年齢	
		高齢者(66 歳以上)	非高齢者(65 歳以下)
線維化	進展例*	高発癌リスク群	中発癌リスク群
	軽度例	中発癌リスク群	低発癌リスク群

*線維化進展例: 肝線維化 F2 以上、または血小板数 15 万/ μ 未満



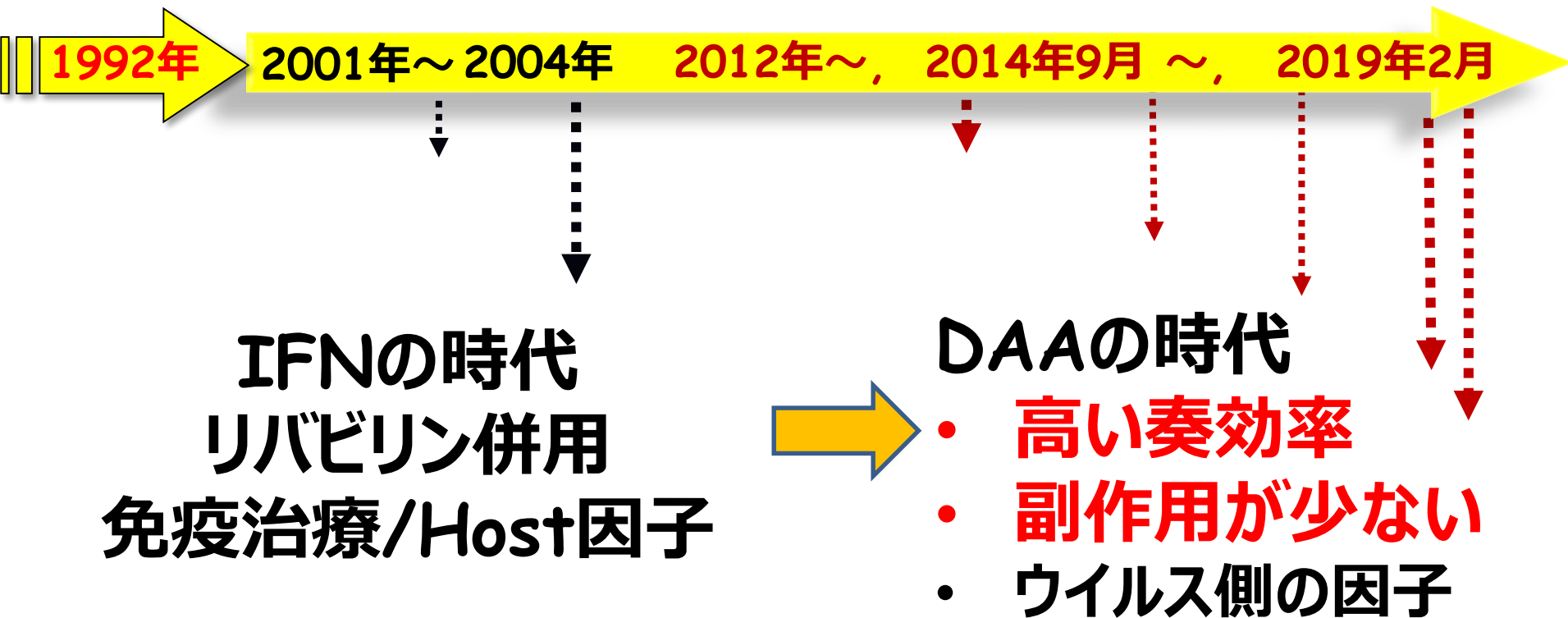
1954年に、伝染病研究所所長の長野泰一と小島保彦が「ウイルス干渉因子」として発見し報告した。1957年には、ウイルス干渉（Interference）因子という意味で「**Interferon（インターフェロン）**」と命名した。



兎の皮膚にワクシニアウイルスを接種し、その同じ個所へ種々の時期にワクチンを注射し、皮膚病変阻止を観察した。



C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷

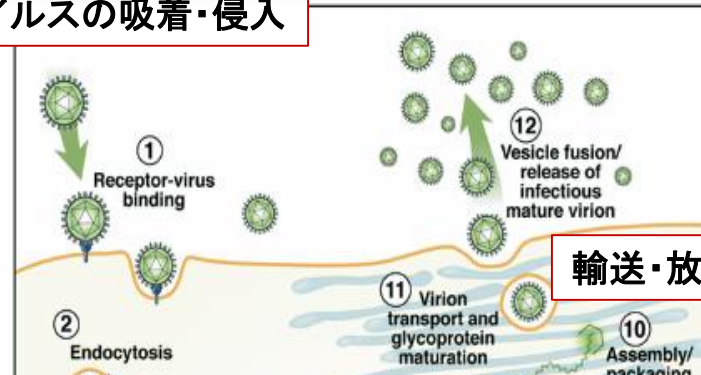


DAA (direct-acting antiviral agents)



C型肝炎の抗ウイルス薬の標的部位

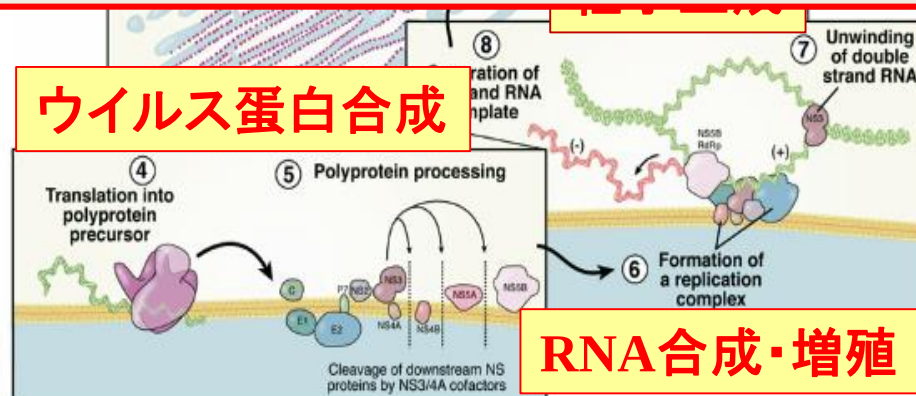
ウイルスの吸着・侵入



輸送・放出

- DAAs: Direct Acting Anti-virals
- HCVに直接作用して増殖抑制する抗ウイルス薬、飲み薬

ウイルス蛋白合成

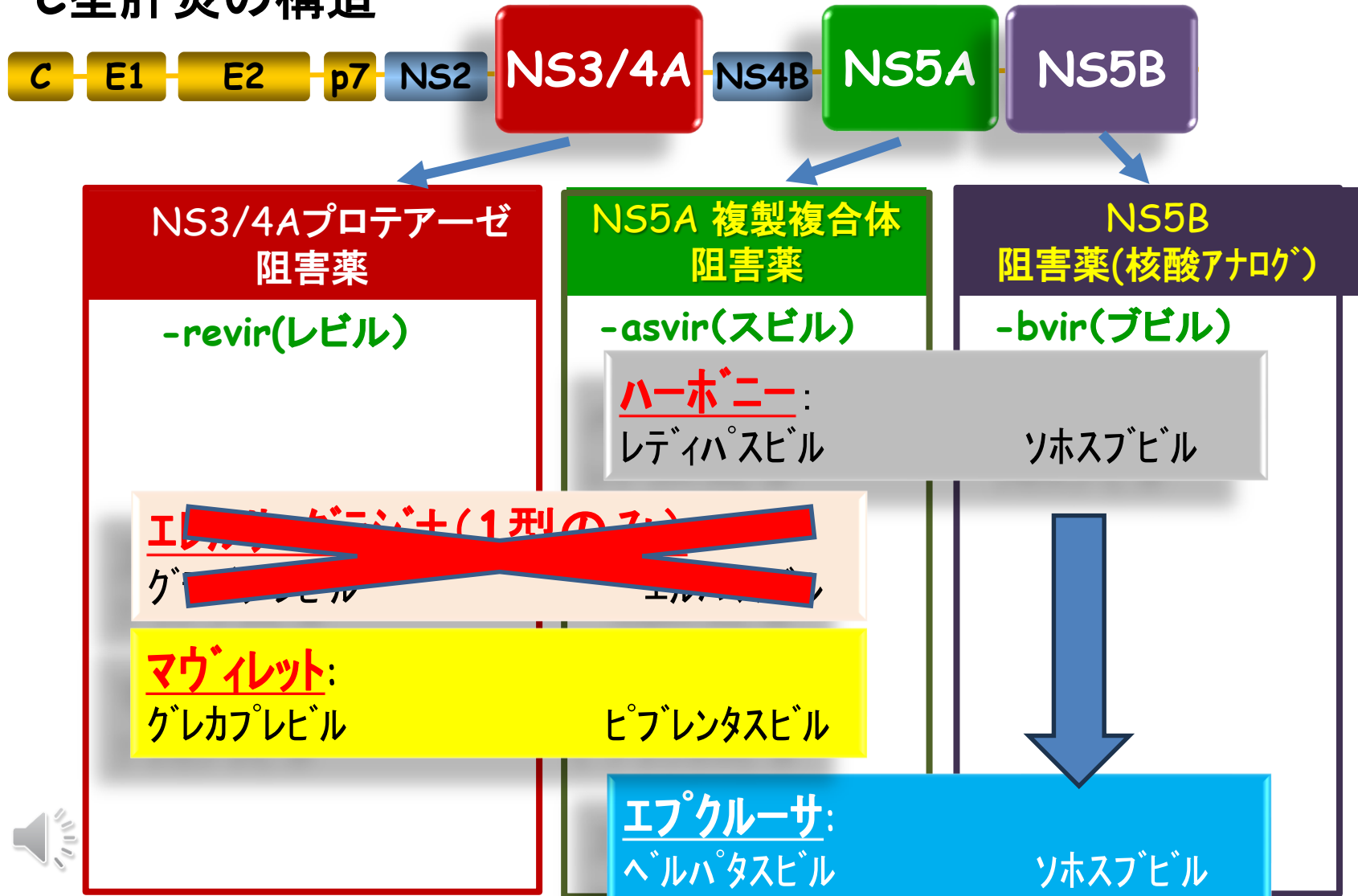


RNA合成・増殖



DAA製剤の現況

C型肝炎の構造



2DAA製剤

マヴィレット

エプクルーサ

	SOF/ LDV (5A+5B)	GLE/ PIB (4A+5A) 8W	SOF/ VEL (5A+5B)
初回治療		○	○
再治療		○ p32欠損	○ リバビリン
非代償期肝硬変			○ 2019年3月~

SOF(5B)

- eGFR $\geq$ 30
- 心疾患▲
- 制酸剤×

Rib

- eGFR $\geq$ 50

GLE/
PIB

- 透析患者◎
- 肝障害/痒み×
- スタチン×~▲
- DCV/ASV▲



C型肝炎治療ガイドライン(第8.3版)2024年5月

C型慢性肝疾患(ゲノタイプ1型・2型)に対する治療フローチャート

1. C型慢性肝炎・代償性肝硬変※¹ ※² ※³ (DAA 治療歴なし)

慢性肝炎(1型、2型)

- SOF/LDV(重度腎障害なし)※⁴
- GLE/PIB(8週投与)
- SOF/VEL(重度腎障害なし)※⁴ ※⁵

代償性肝硬変(1型、2型)

- SOF/LDV(重度腎障害なし)※⁴
- GLE/PIB(12週投与)
- SOF/VEL(重度腎障害なし)※⁴

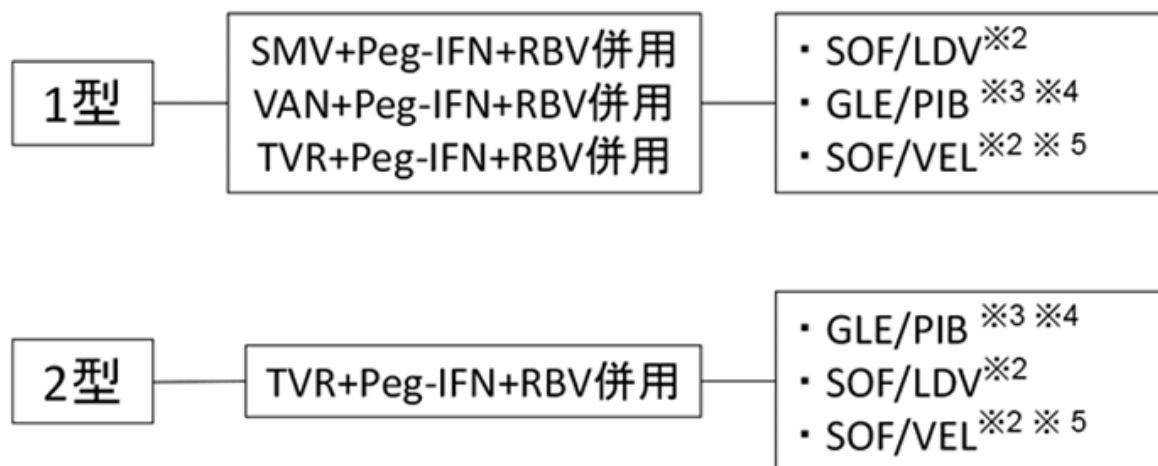
※¹ 高齢者、肝硬変・線維化進展例などの高発癌リスク群は早期に抗ウイルス療法を行う。



C型肝炎治療ガイドライン(第8.3版)2024年5月

C型慢性肝疾患(ゲノタイプ1型・2型)に対する治療フローチャート

2. 慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1} (プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBV による前治療不成功例)



C型肝炎治療ガイドライン(第8.3版)2024年5月

C型慢性肝疾患(ゲノタイプ1型・2型)に対する治療フローチャート

3. 慢性肝炎・代償性肝硬変^{※1※2} (IFN フリーDAA 前治療不成功例)

1型^{※2}

- ・プロテアーゼ阻害剤＋NS5A阻害剤の不成功例
- ・NS5A阻害剤＋NS5B阻害剤の不成功例

1. SOF/VEL+RBV 24週^{※3}
2. GLE/PIB 12週 (P32欠失なし)^{※3, 4}

2型

- ・NS5B阻害剤＋リバビリンの不成功例

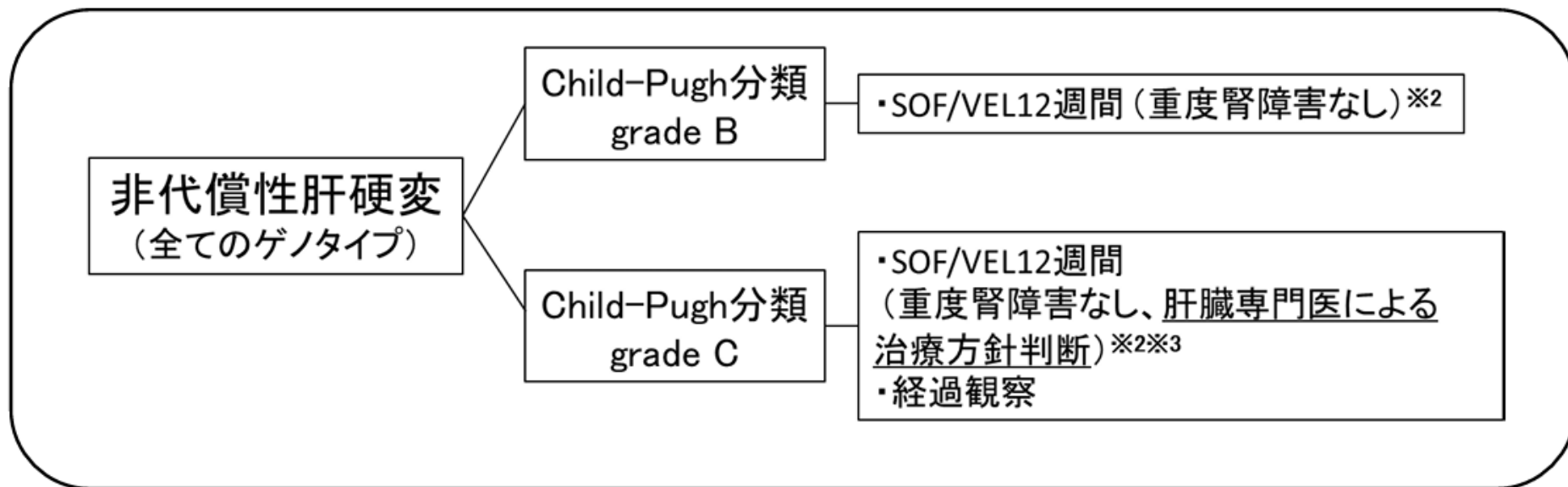
- ・GLE/PIB 12週^{※3}
- ・SOF/VEL+RBV 24週^{※3}



C型肝炎治療ガイドライン(第8.3版)2024年5月

C型慢性肝疾患(ゲノタイプ1型・2型)に対する治療フローチャート

4. C型非代償性肝硬変^{※1}



肝硬変の進行度→チャイルド・ピュー分類

ポイント (Child-Pugh分類)		1点	2点	3点
項目	脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
	腹水	ない	少量	中等量
	血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満	2.0~3.0	3.0超
	血清アルブミン値 (g/dL)	3.5超	2.8~3.5	2.8未満
	プロトロンビ...			...

A

B

C

チャイルド・ピュー

B+C: 非代償期肝硬変
自力だけではやりくりできない



C型慢性肝炎の治療まとめ

- 1.DAA製剤は出揃った。
- 2.非代償性肝硬変への適応拡大。
- 3.肝がん合併。

→ 府立医大の取り組み事例の紹介



手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果説明について

◆肝疾患患者以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査 (医師向けアンケート)

(平成24年度厚生労働科学研究費補助金：八幡道報告より引用)

(回収率 74.7%)

1-1. 肝炎検査で陽性の結果が出た場合

- ・陽性結果を説明している 89%
- ・陽性結果を説明していない 11%

1-2. 肝炎検査で陰性の結果が出た場合

- ・陰性結果を説明している 24%
- ・陰性結果を説明していない 74%



手術前等

る肝炎ウイルス検査結果について、一部受検者

えられていない可能性がある

(厚生労働省健康局疾病対策課長通知 健疾発0423第1号)

「手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明について」 平成26年4月23日発出 (関係団体宛)

(前略)肝炎ウイルス検査体制の整備、受検勧奨および普及啓発を効果的に推進するため、**肝炎ウイルス検査の検査目的や検査結果に関わらず、受検者自身が検査結果を正しく認識できるよう医療提供者が適切な説明を行うこと**について改めてご理解いただき、貴団体の会員への周知方お願いいたします。

術前検査等での肝炎ウイルス陽性者を肝臓内科以外の他科の医師が確実に専門医へ受診させる方法について、研究班で肝疾患診療連携拠点病院を中心に検討。

出来るだけ多くの肝炎ウイルス陽性者を治療舞台へ

電子カルテのアラートシステム

肝炎ウイルス陽性時には、電子カルテ上にアラートが表示される。



C型肝炎ウイルス抗体陽性患者に対する アラートメッセージシステムの有用性

松本和道^{*1}、稲葉 亨^{*2}、野村鮎美^{*3}、服部真一^{*4}、廣瀬有里^{*5}、
下間雅夫^{*6}、木村哲也^{*7}、井上弘史^{*8}、小森敏明^{*9}、藤田直久^{*10}、
山口寛二^{*11}、伊藤義人^{*1}

^{*1~10}京都府立医科大学附属病院臨床検査部、
^{*11, 12}同 消化器内科



アラートメッセージ内容

患者ID: [] 患者氏名: [] 性別: [] 生年月日: [] 年齢: []

承認マーク: []

追加マーク: [] [] [] []

メッセージ確認は各メッセージダブルクリックで完了可能です。

指示クリップ

クリップ一覧

インフォメーションボード

※カルテの参照履歴を採取しています。不要な患者選択はご注意ください

注意情報

アルコール・薬物

薬物

食生活

その他

注射薬

検査の結果

次の情報

項目	予定日時	予定内容	担当者

転送情報

転送日	転送先診療科	転送理由	転送結果

転送先

転送先	転送日	転送理由

スタッフ伝言板

2018/06/12 10:48 医師:感染制御・検査医(匿名)

先生御待たせ
当該患者さんは6月11日の血液検査で抗HCV抗体陽性でした。患者さんに結果を説明の上、可能ならばHCV-RNA定量検査(GT-RNA)の外来検査でお願いし、ウイルス血症の有無を御確認頂きますようお願いいたします。
臨床検査科
HCV-RNA陽性の際には、消化器内科へ御紹介下さい。
HCV-RNA陽性の必要時の説明は消化器内科で行うことも可能ですので、抗HCV抗体陽性が判明した時点で消化器内科へ御紹介頂いても構いません。
消化器内科

当該患者さんは#年#月#日の血液検査で抗HCV抗体陽性でした。患者さんに結果を説明の上、可能ならばHCV-RNA定量検査を追加依頼し、ウイルス血症の有無を御確認下さい（臨床検査部）。HCV-RNA陽性の際には、消化器内科へ御紹介下さい（消化器内科）。



外来
消化器内科

ID:0096000153
未入院
自費(療養費)(100%)

リンケン 015
臨検 015

36歳
B型 RH(+)

150.0cm
45.000kg
2020/06/12
2020/06/12

Prof
カルテ
開じる

ナビゲータ

ナビゲータ
ブラウザ
マルチビューア

詳細検索
前回検索条件
付箋

全科カルテ
23/03/25(土) 総診
23/02/09(木) 総診
22/12/22(木) 総診
22/08/08(月) 総診
22/07/27(水) 感科
22/05/24(火) 総診
22/05/11(水) 総診
22/05/09(月) 総診
22/04/26(火) 総診
22/02/22(火) 感科
21/12/07(火) 総診
21/09/09(木) 消内
21/07/12(月) 総診
21/06/11(金) 総診
21/06/07(月) 総診
2021年
2020年
2019年
2018年
2017年
2016年
2015年
2014年
2013年
2012年
2011年
2010年
2009年
2008年
2007年
2006年
2005年
2004年
2003年
2002年

全科カルテ 23/03/25(土)
田詳細 日縮小 記載のみ 実施文書除く 図解表示

【記録】 2023/03/25(土) 13:53 総診科 外来
01版: 2023/03/25(土) 13:53 臨検技 自費(療養費)
作成: 2023/03/25(土) 13:53 作成者: 臨検技

●【時間外検査】 2023/03/25(土) 総診科 外来
依頼 01版: 2023/03/25(土) 13:54 臨検技 自費(療養費)
作成: 2023/03/25(土) 13:54 作成者: 臨検技

血清 時間外-LDH

関連文書あり

エディタ(新規) - 臨検 015(0096000153)
標準 変更 印刷 注意 B I Z 全等幅

【記録】 2023/03/27(月) 16:04 消内科 外来
01版: 2023/03/27(月) 16:04 シス管(シス管)
作成: 2023/03/27(月) 16:04 作成者: シス管(シス管)

臨床 015
Main eXChart
Order マスタメンテ
一覧
Yahzeeランチャー
Yahzee画像参照
Yahzee文書作成(Yahzee)
Yahzee診断書(医師)
Yahzee診断書(事務)
Yahzee文書作成(富士通)
Yahzeeテンプレート
Yahzee患者プロフィール
Yahzee看護プロフィール
Yahzee病名・フロアム
YahzeeDPC登録
YahzeeDWH-GX
Yahzeeオーバビュー
Yahzeeマルチビューア
Yahzee移動食事カレンダー
Yahzee薬剤情報参照
Yahzee医学管理等・在宅医療
Yahzee連携室業務
YahzeeHファイル出力
Yahzee管理日誌メニュー
Yahzee経過表
Yahzee画像ファイル取込
Yahzee制限患者マスキング
Yahzeeクリニカルフロー
YahzeeNFC連携
Yahzee処方カレンダー

クリック

肝炎受診勧奨対象患者です

文書作成を起動すると2枚印刷される

★重要なお知らせ（必ずご確認ください）

担当医師の方へ

当該患者さんは肝炎ウイルス検査を行った直近の検査結果で（HBs 抗原または HCV 抗体）陽性でした。
必ず、患者さんに結果を御説明いただき、消化器内科へご紹介ください。
可能でしたら以下の追加検査（外注検査）をお願い致します。

- ・ HBs 抗原陽性時：
（追加検査）HBV-DNA 定量
- ・ HCV 抗体陽性時：
（追加検査）HCV-RNA 定量

京都府立医科大学附属病院

★重要なお知らせ（必ずご確認ください）

患者 ID : 9990000098

患者氏名 : テスト 0098 様

感染症の検査を受けられた患者さんへ

今回の「感染症」の血液検査結果につきまして、担当医と相談することをお勧め致します。

「感染症」とは例えば肝炎ウイルスなどをいいます。患者さん自身に症状がなくても、肝炎ウイルスなどに感染していることがあります。手術や処置などに伴い肝炎ウイルスなどが医療従事者や他の患者さんに感染する可能性があります。そのため当院では必要に応じ、「感染症」の検査を行い手術や処置の際に適切な予防策を行っています。

患者さんが知らずに肝炎ウイルスなどに感染している場合、今回の手術・処置とは別に、将来的にご自身の健康問題に発展する可能性があります。

今回の感染症検査の結果につきまして、入院中であれば担当医にお尋ねください。退院後や日帰り手術であれば、手術を受けた科の外来を受診する日にお尋ねください。いずれも医師から今後どのようにすればよいか説明致します。

京都府立医科大学附属病院

患者に渡す説明文書

患者に渡す書類は検査結果とともに渡すとわかりやすく、説明して文書を渡したことをカルテに医師が記載する。



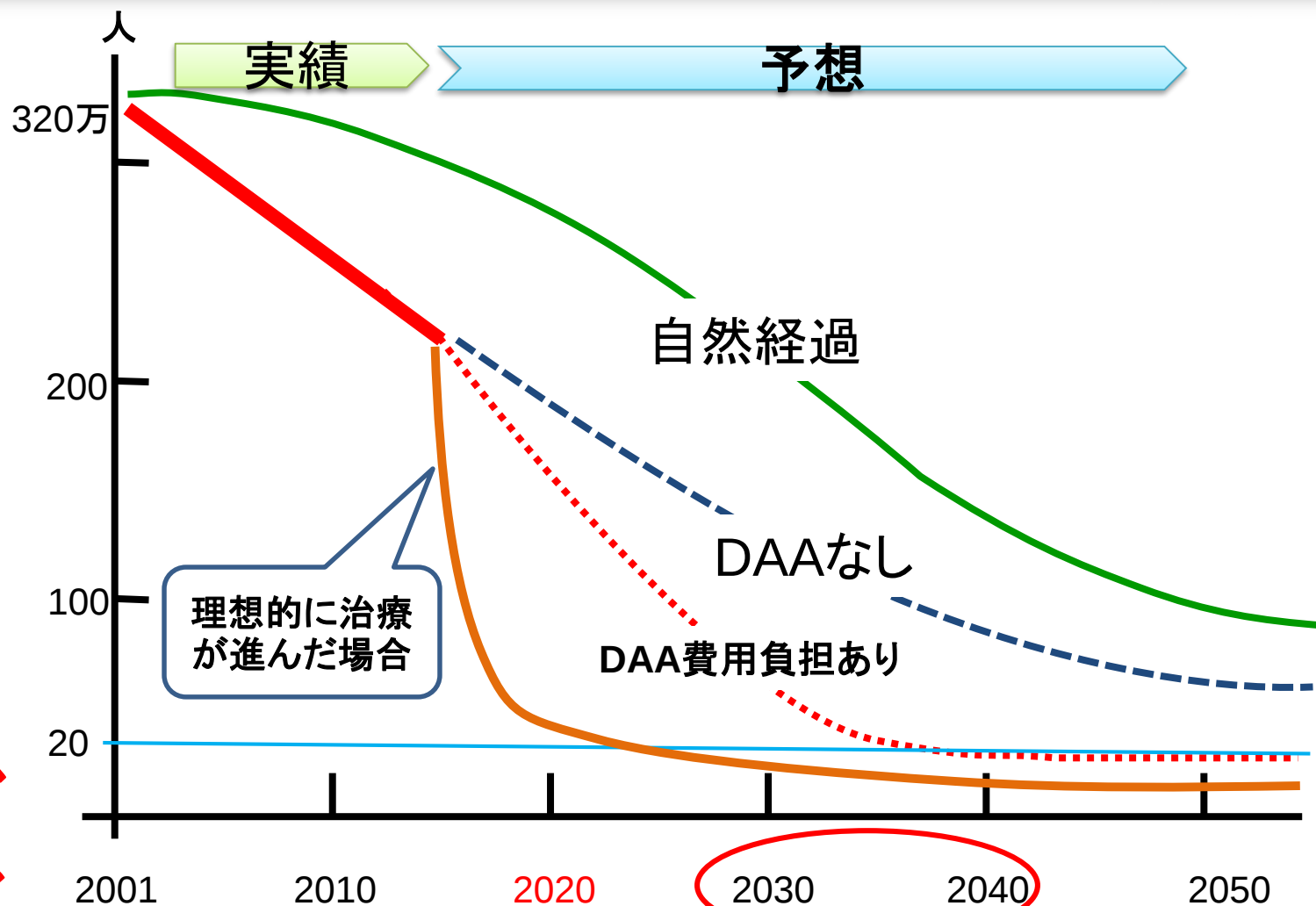
C型肝炎の終焉（本邦）

課題

- ・未受診者の受診
- ・受診者の治療
- ・治癒後の発がんのフォロー



米国における HCV 感染患者数の推移予想



希少
疾患





京都府公立大学法人
京都府立医科大学
Kyoto Prefectural University of Medicine

ご清聴ありがとうございました。



京都府立医科大学
2022年に創立150周年を迎えます。



継承し創造する未来

To provide world-class medicine to our region.

Celebrating 150 years of KPUM in 2022



京都府立医科大学HP