

# C型肝炎の病態・治療薬について

本編は令和3年度に収録しています。

京都府立医科大学 消化器内科学 山口寛二

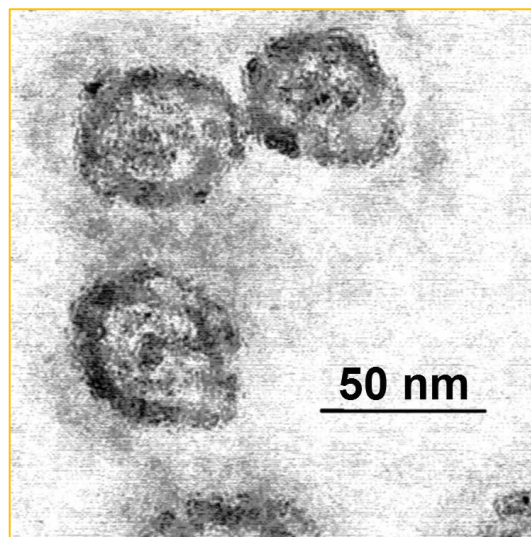


京都府立医科大学大学院医学研究科  
消化器内科学教室

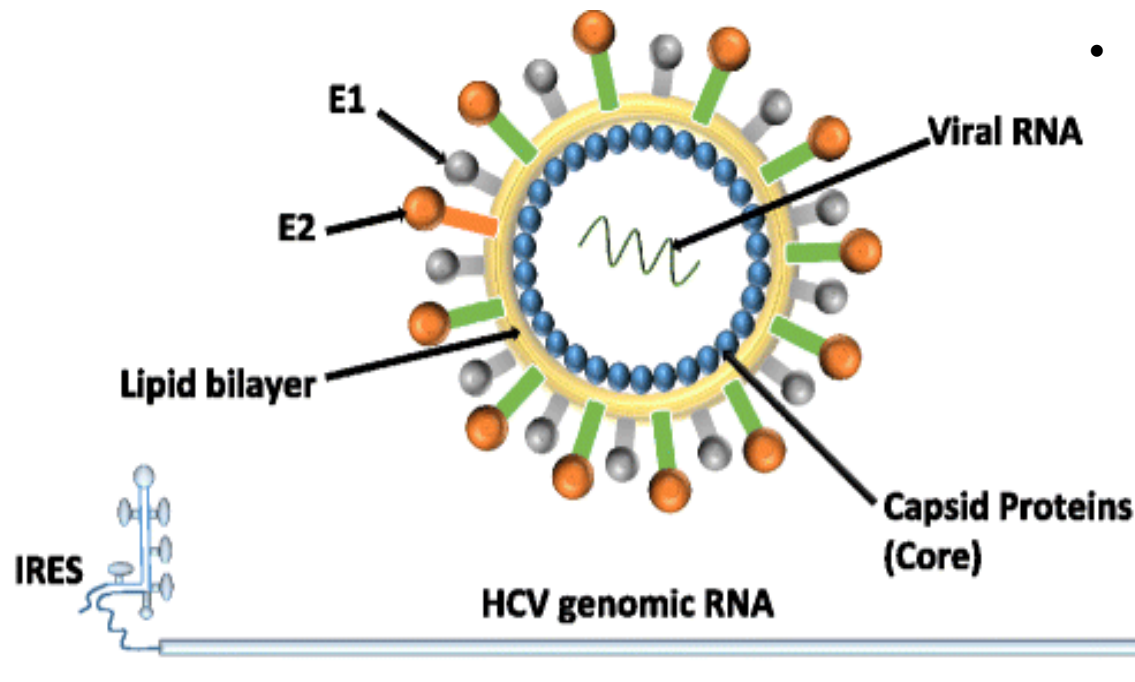


## はじめに

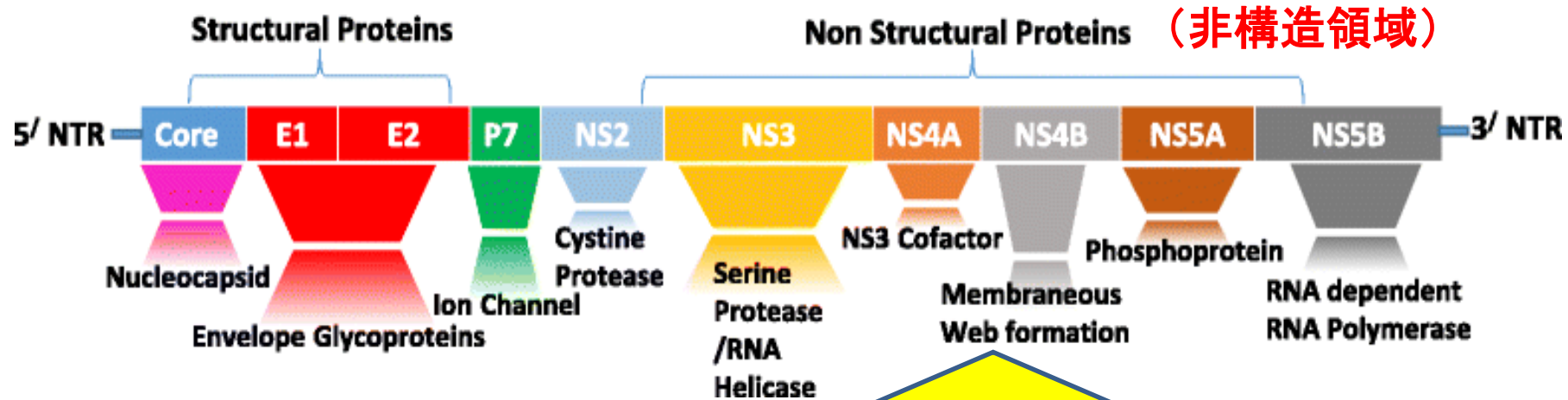
C型肝炎ウイルスは、フラビウイルス科ヘパシウイルス属に属する+鎖RNAウイルスで発見は1989年。



1989年8月白血病発症  
俳優：渡辺謙

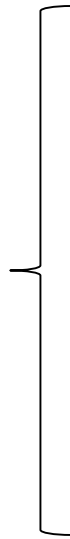


- C型肝炎ウイルスの外殻には脂肪が含まれていますので、アルコール類の溶剤と洗剤などに含まれる界面活性剤で消毒できます。



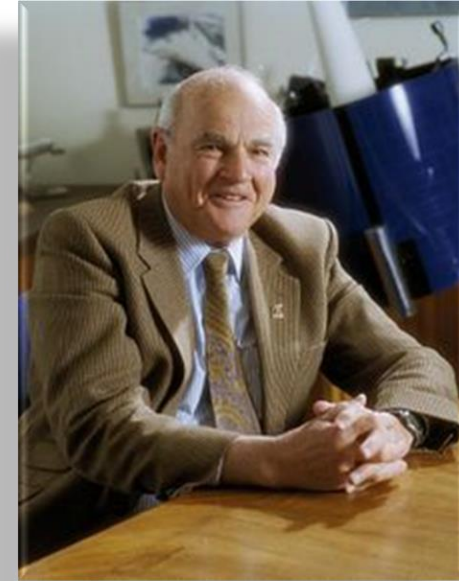
# 肝炎ウイルス

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
<b>C型肝炎</b>	<b>C型肝炎ウイルス</b>	<b>1989年</b>	<b>RNA</b>
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。

# ABU DE ABU DE

## 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](#)

#### 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**

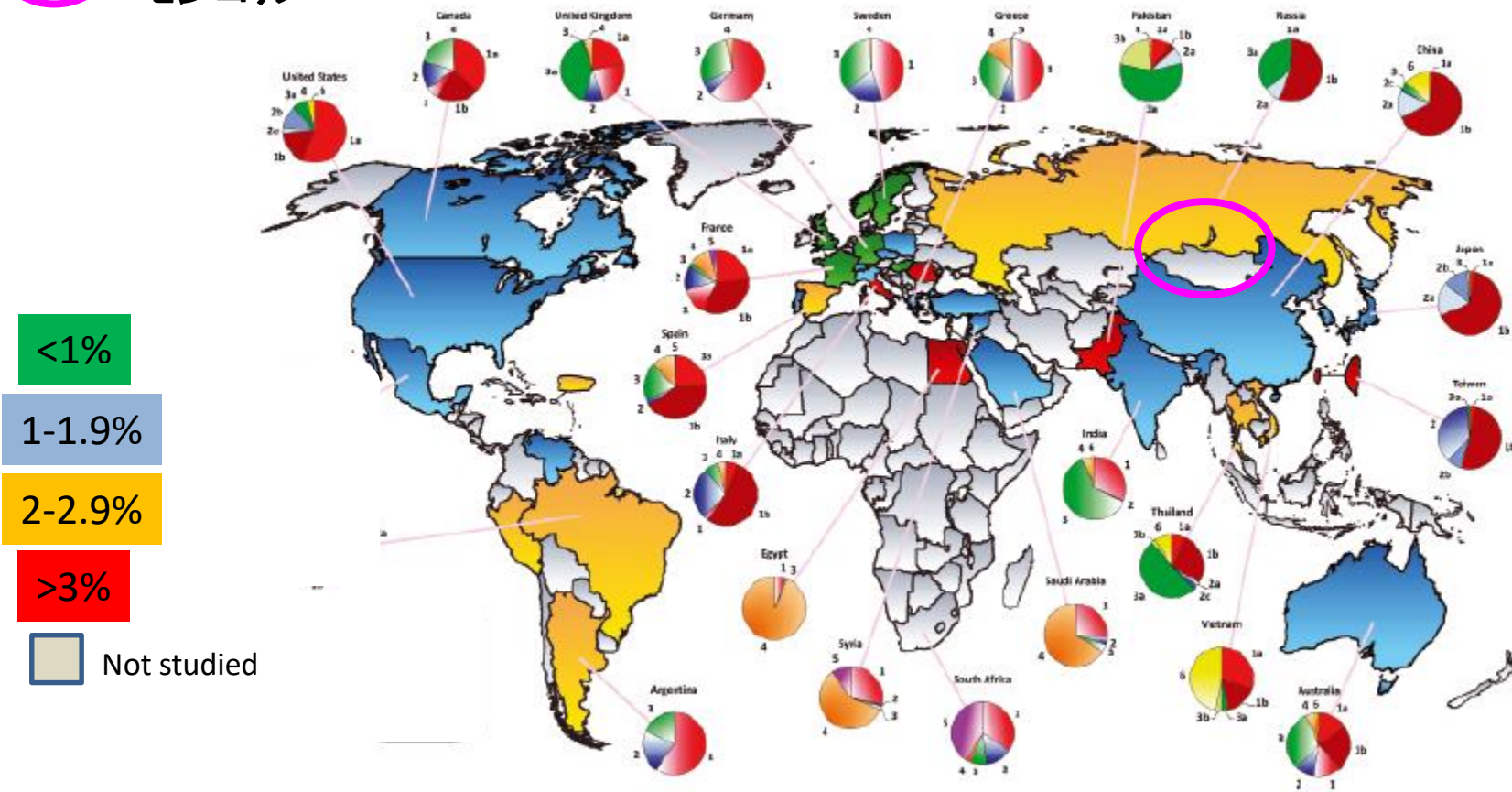
people are chronically infected with hepatitis C virus.



# C型肝炎感染の世界の動向

日本・アメリカ・オーストラリアなど

○ モンゴル



(Alberti A et al Liver Int 31; Suppl 2(editorial), 2, 2011より改変)

## わが国における肝疾患人口

### 全国

- **B型肝炎：110～140万人**

急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌

- **C型肝炎：200～240万人**

急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、肝癌

H16年(厚労省吉澤班)

### 京都

- **B型肝炎：2.2万～2.8万**

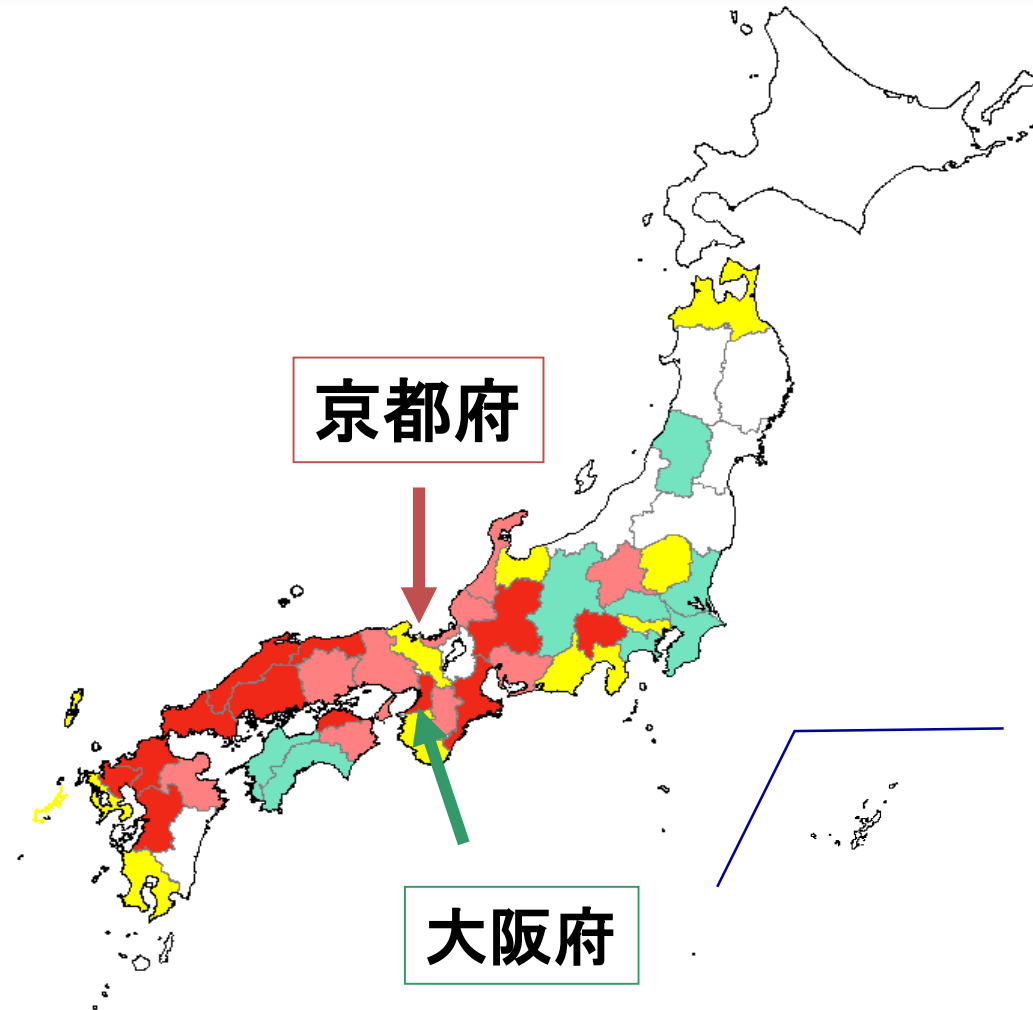
- **C型肝炎：4.1万～4.9万**



# 都道府県別のC型肝炎感染者率（節目検診）

平成14年度節目検診で  
「現在、C型肝炎に感染している  
可能性が極めて高い」と判定  
された者の割合

- 0.9%未満
- 0.9以上1.1%未満
- 1.1以上1.2%未満
- 1.2以上1.4%未満
- 1.4%以上



# 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	肝がんとの関係	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

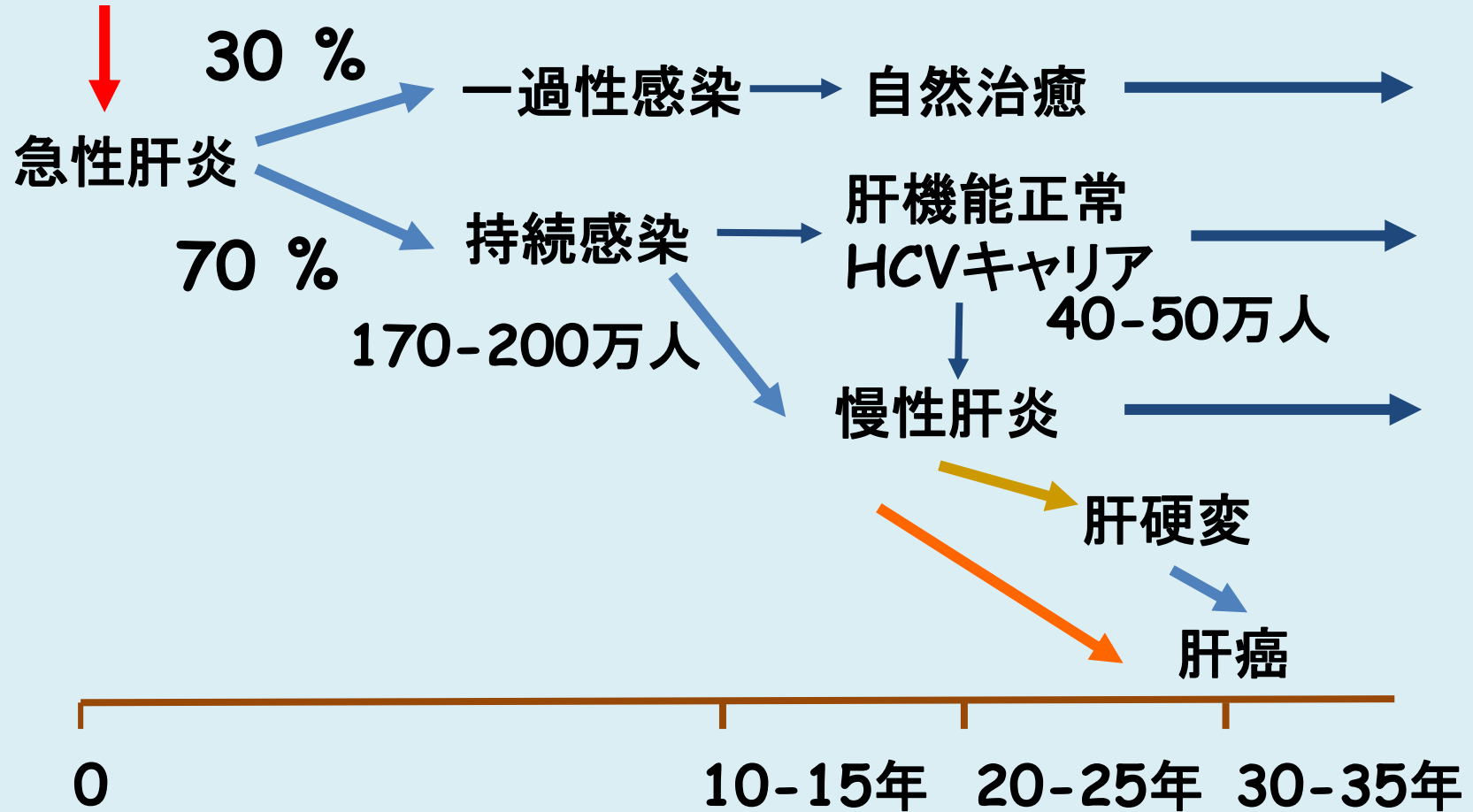
- **抗原検査**： ウイルスの構成成分を検出する。
- **抗体検査**： 抗体は、ホストの免疫細胞が感染防御のために産生する蛋白質を検出する。
- **RNA検査**： ウイルスそのものを検出する検査。

## C型肝炎

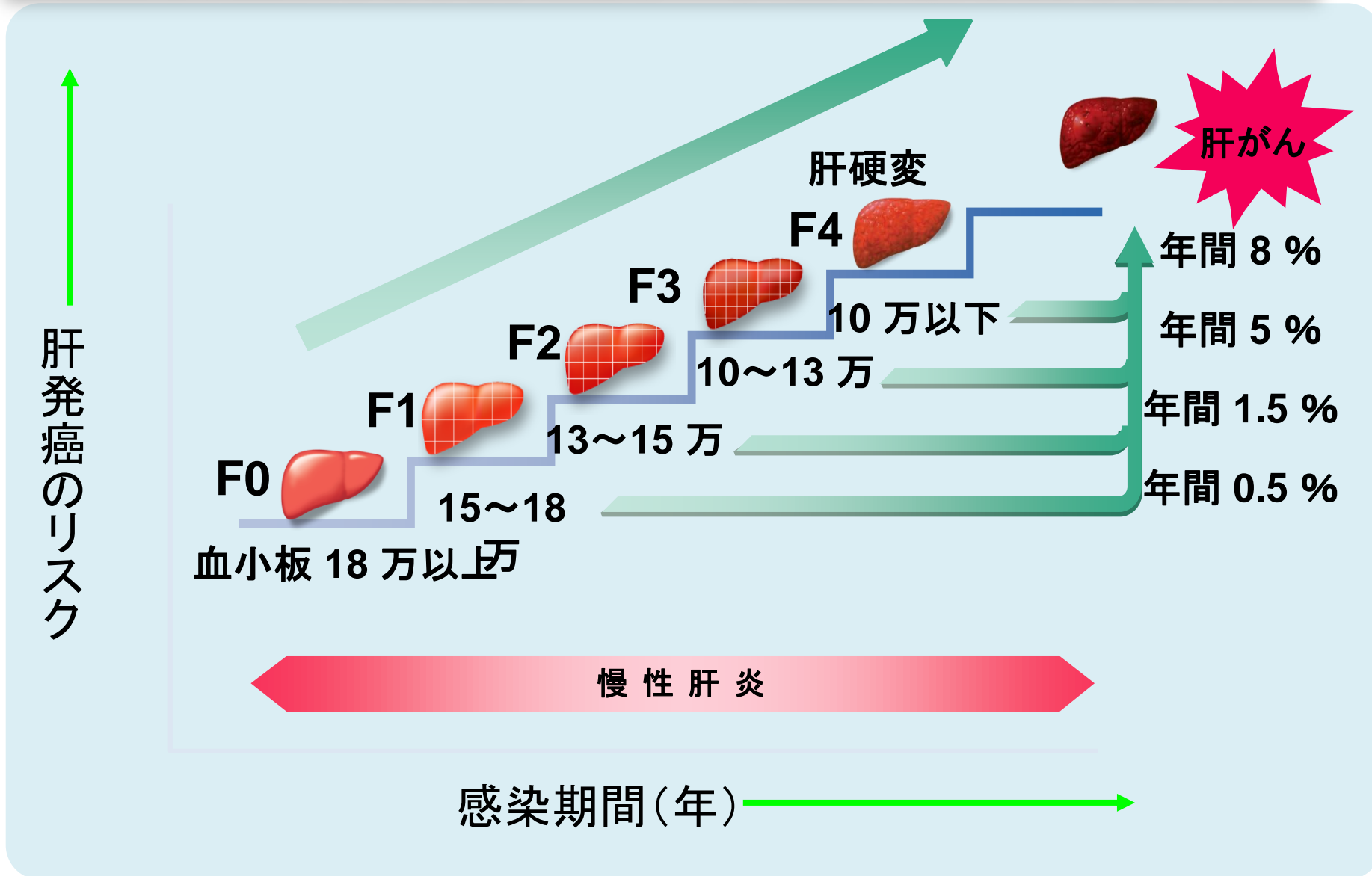
検査法	
HCV抗体	現在の感染、既感染
HCV-RNA量	確定診断
HCVグループ <sup>°</sup> (遺伝子型)	ウイルスタイプ <sup>°</sup> の同定

# HCV感染～慢性肝炎～肝臓への道のり

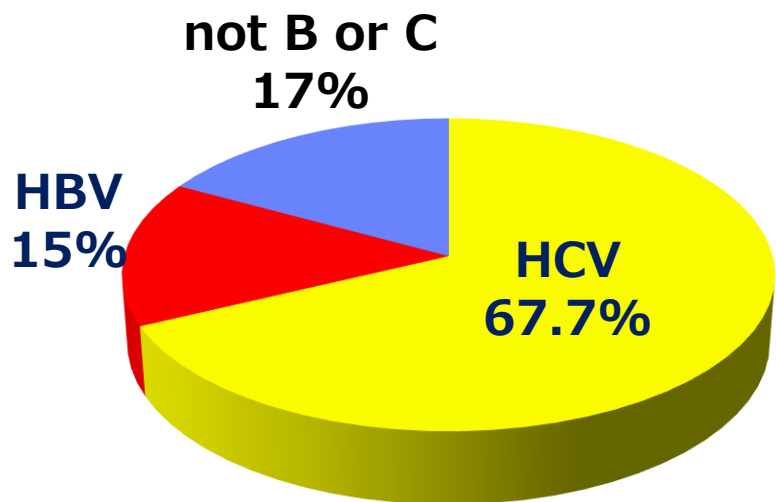
HCV感染



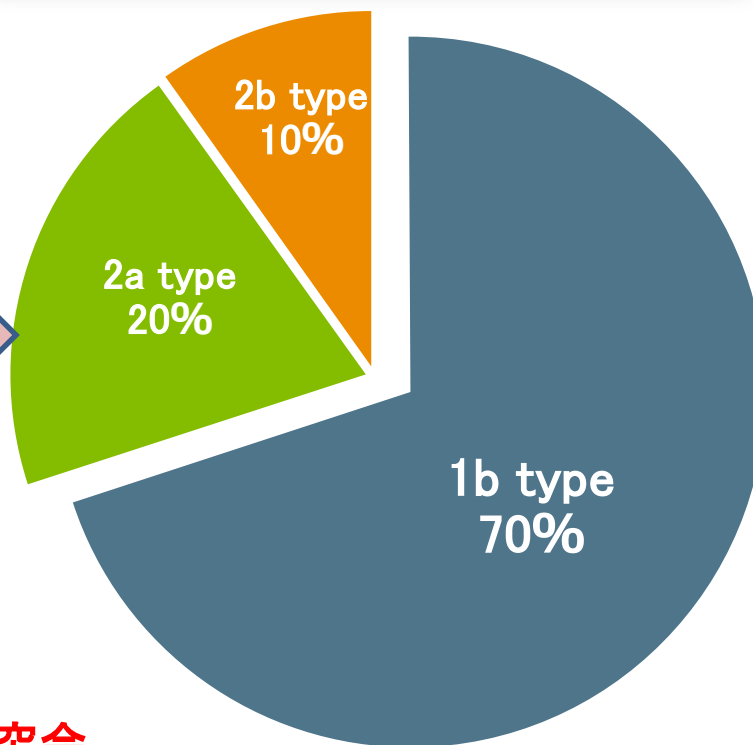
# C型慢性肝炎の肝硬変への進展と発癌のリスク



## 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

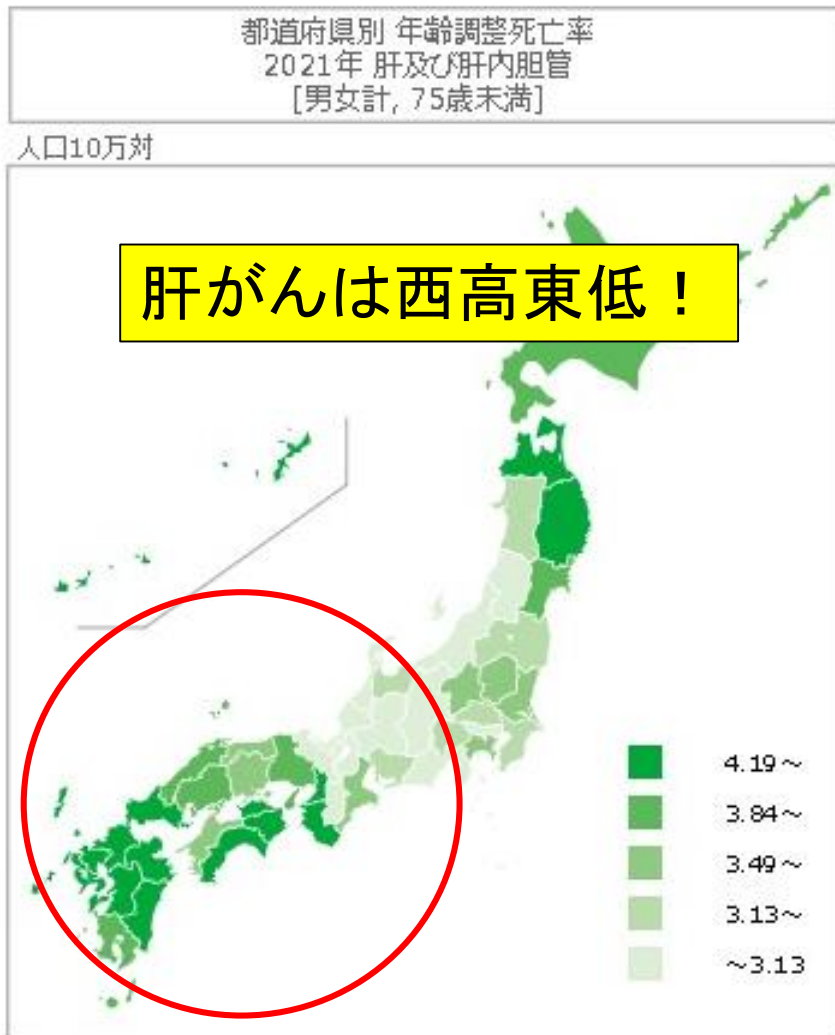


原発性肝癌追跡調査報告 日本肝癌研究会



# 悪性新生物の年齢調整死亡率

## 肝がん



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

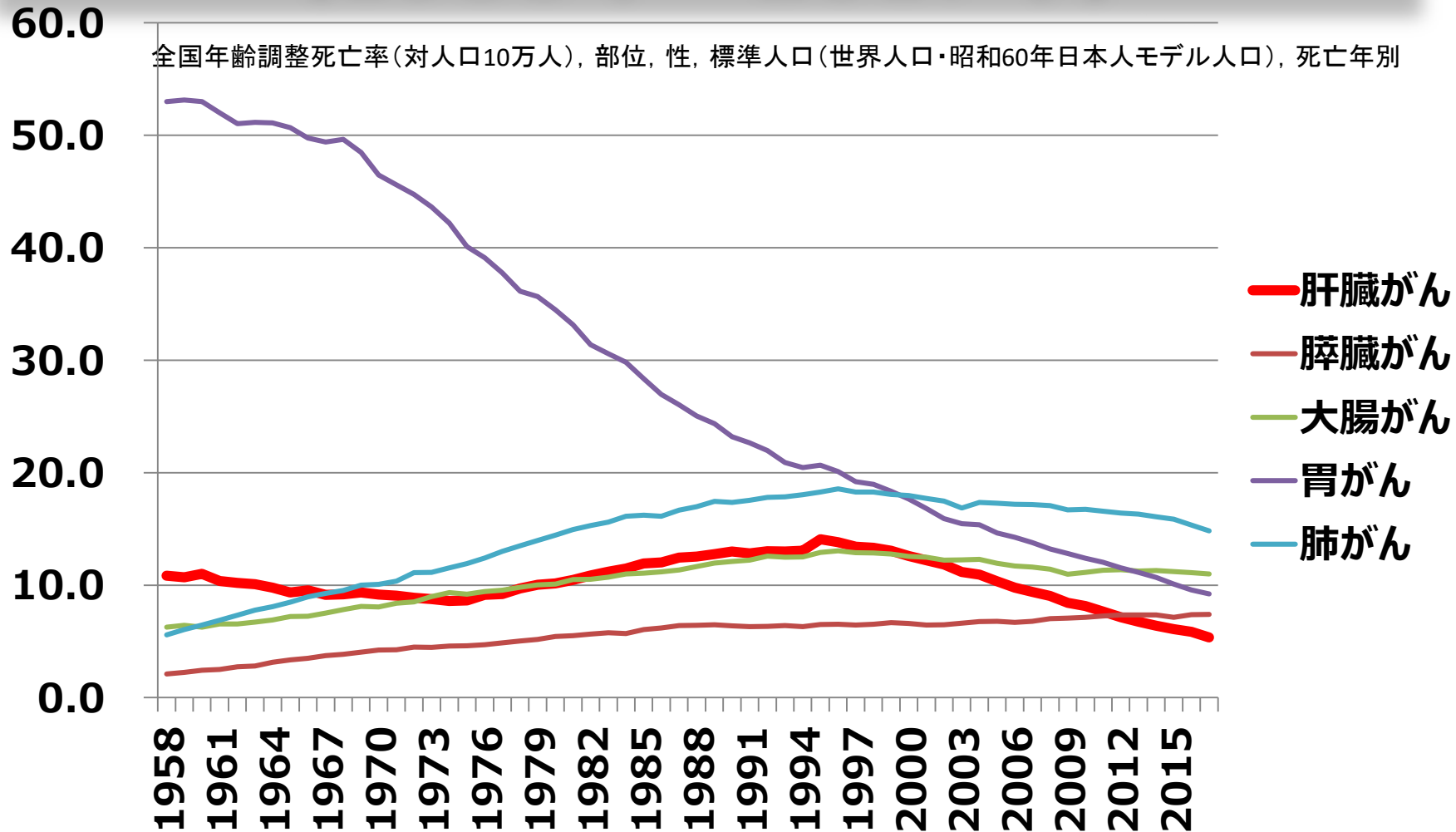
2位 肺がん

3位 膵臓がん

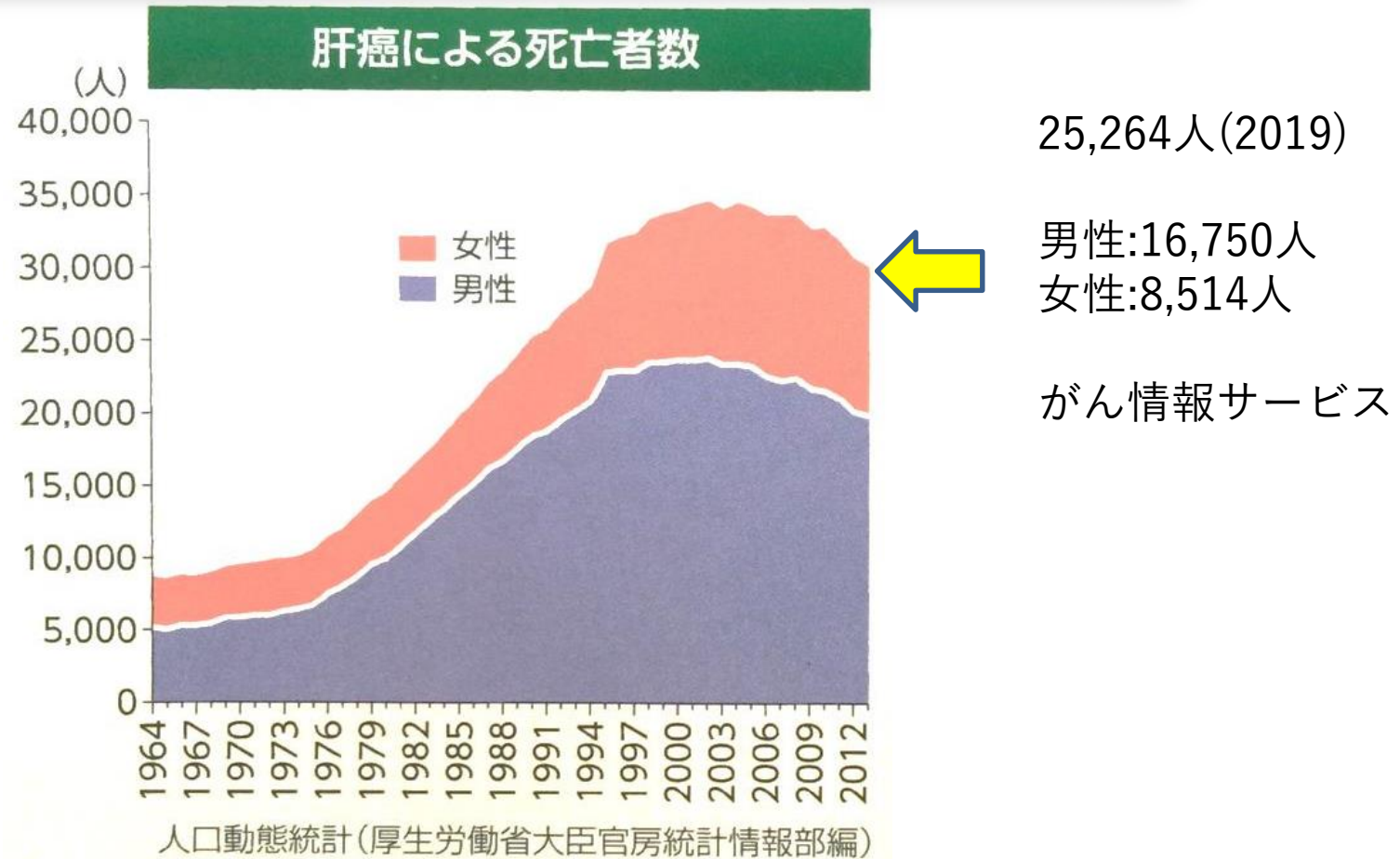
4位 胃がん

5位 乳がん

# 人口動態統計によるがん死亡データ (1958年～2017年)

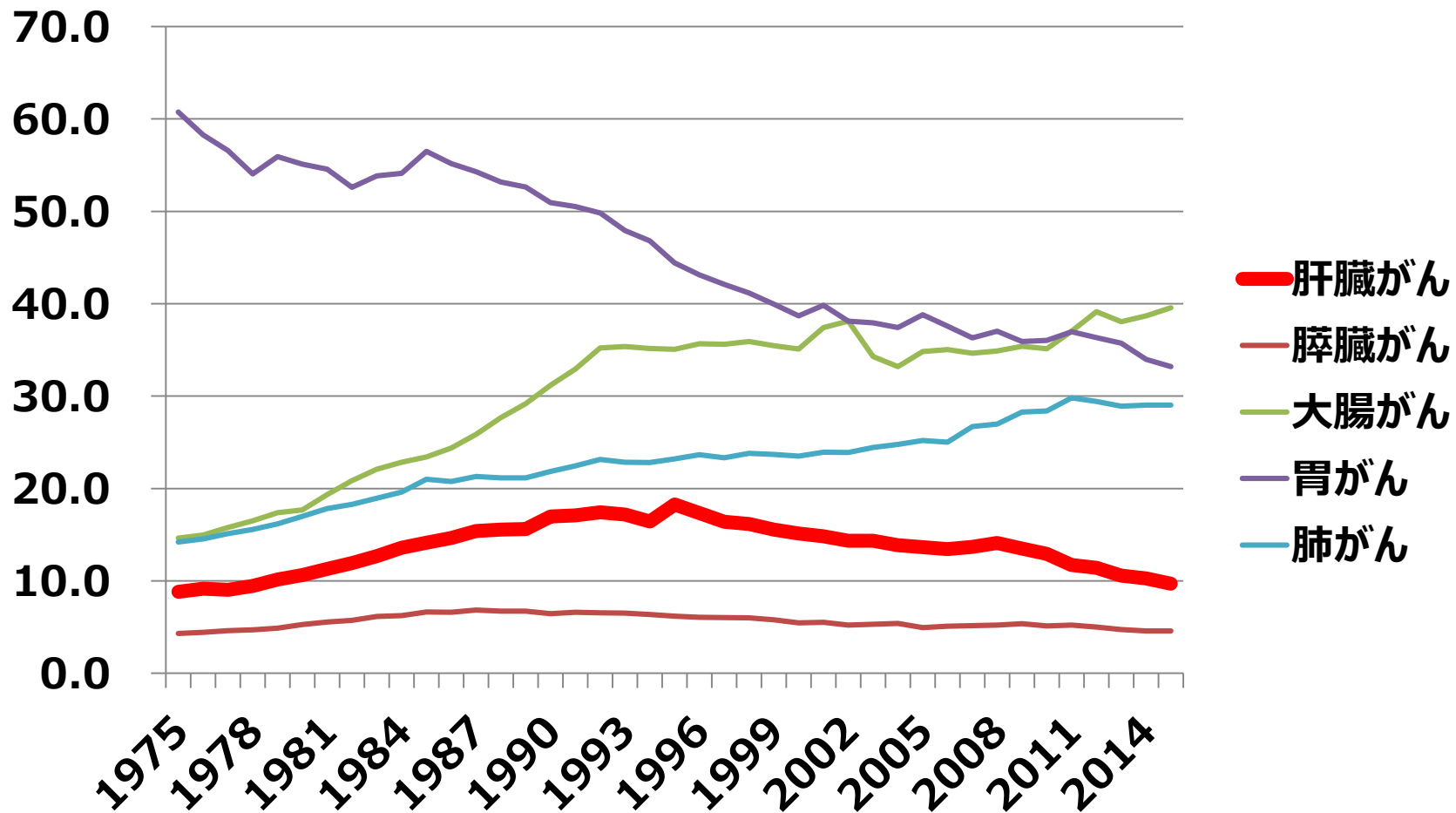


# 肝がんによる死亡者数：年間約3万人



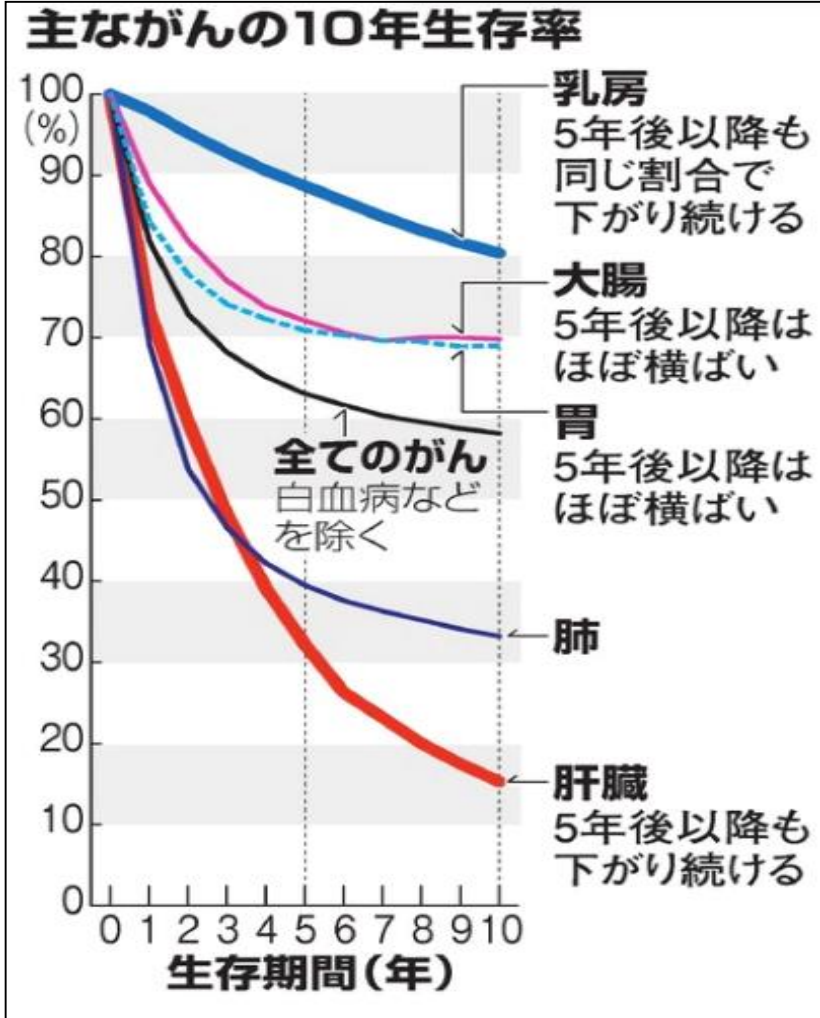
# 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ (1975年～2015年)

全国推定年齢調整罹患率(対人口10万人), 部位, 性, 標準人口(世界人口・昭和60年日本人モデル人口), 診断年別





# 10年生存率



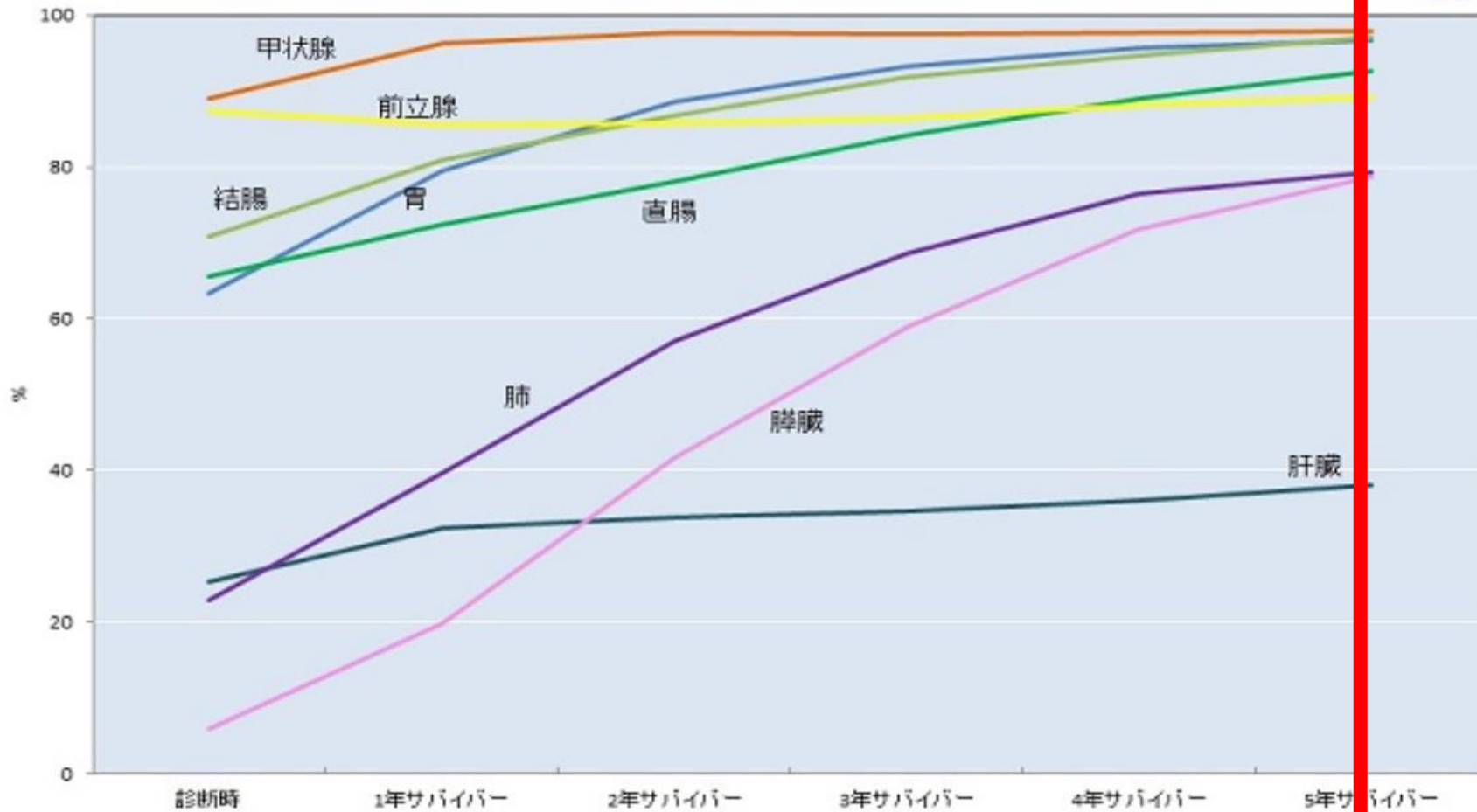
**がんの種類別10年生存率**

※単位は%。国立がん研究センターによる

	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）。

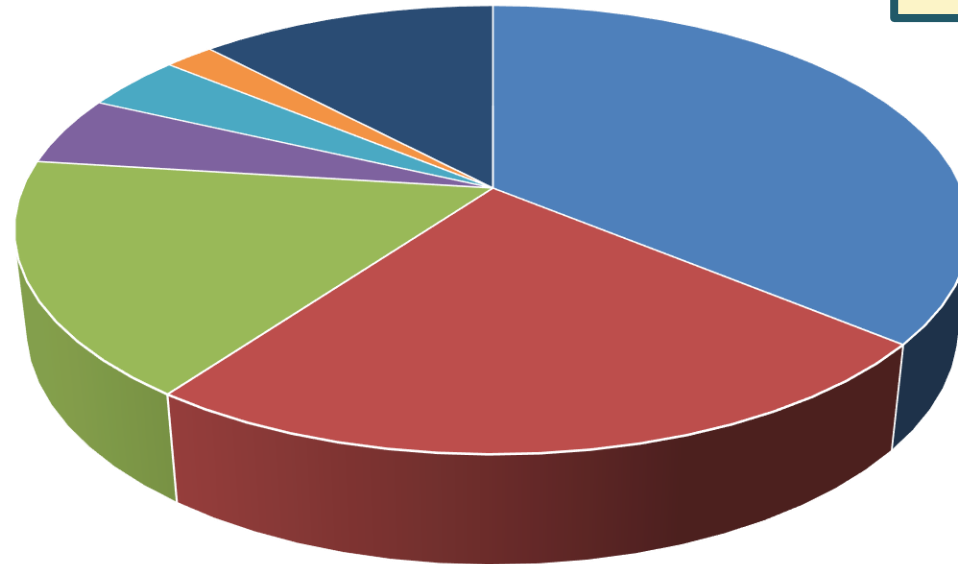


## 肝がんのポイント

- 手術不可能→局所治療、化学療法  
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

# 京都府立医科大学 肝臓外来 通院患者の内訳

2017年  
(N=2,490)



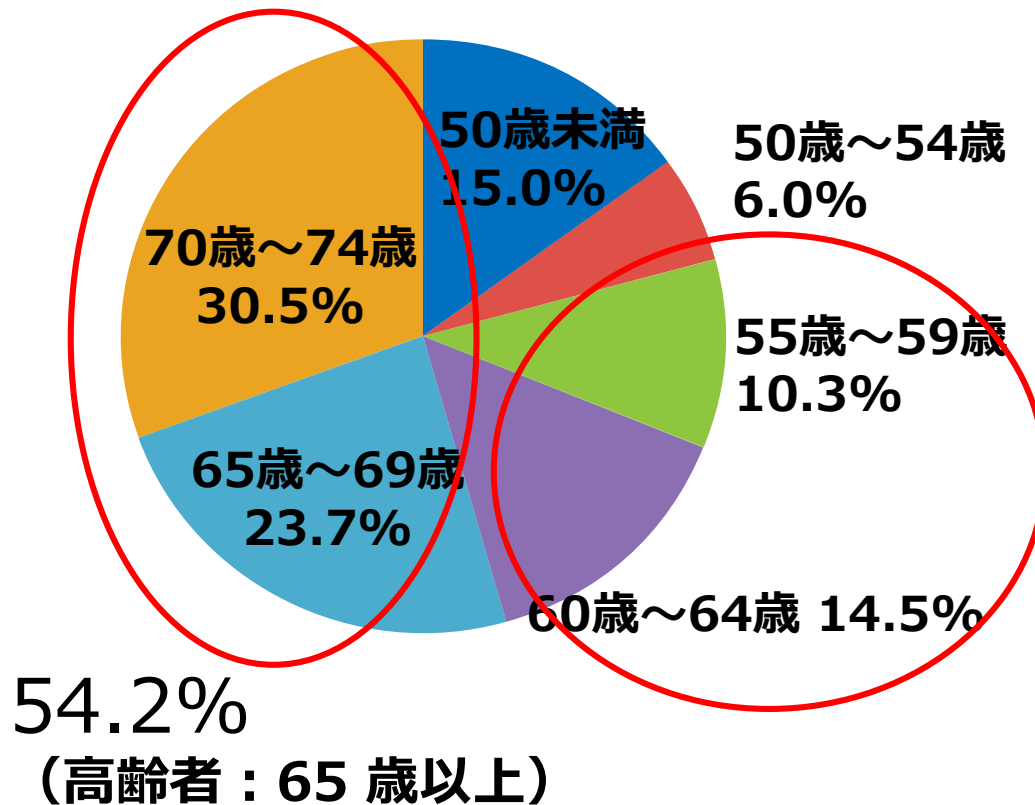
- C型肝炎
- B型肝炎
- NAFLD
- アルコール性
- PBC
- AIH
- その他

## 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



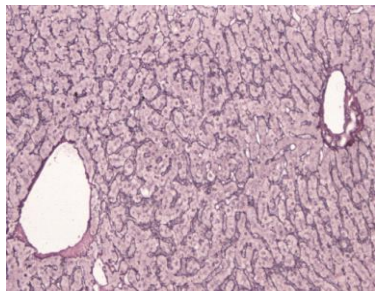
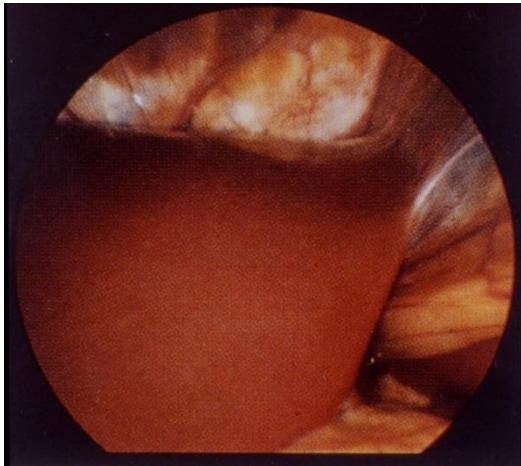
## 高齡化がもたらすもの

1) 日本肝臓学会  
3) 日本肝臓学会  
2013

より  
] がんの統計

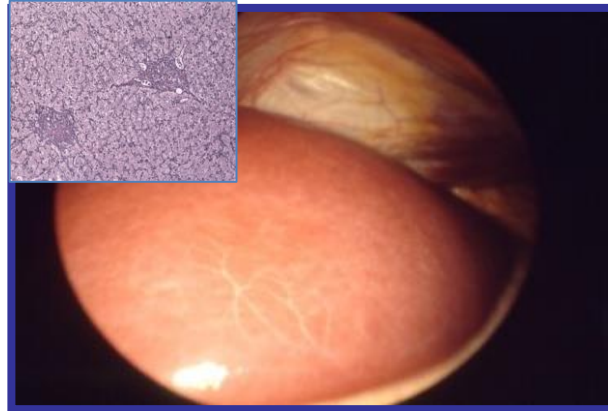


# 肝病期 (病期の進展度)

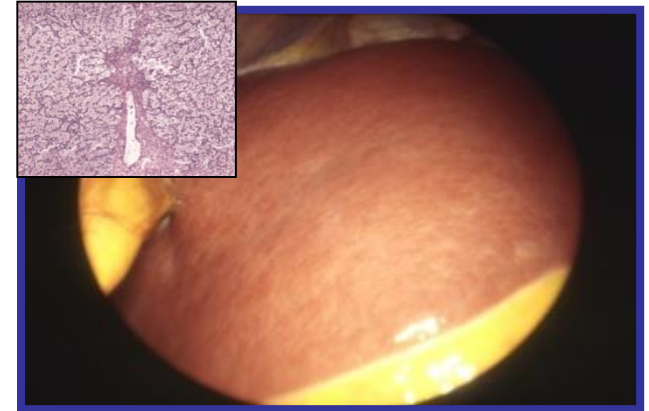


F<sub>0</sub> (正常肝)

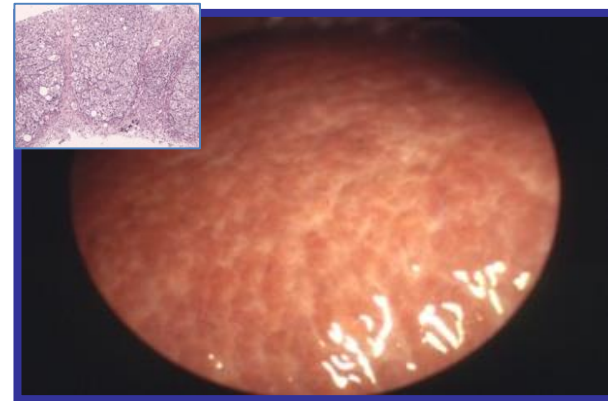
F<sub>1</sub> (初期の慢性肝炎)



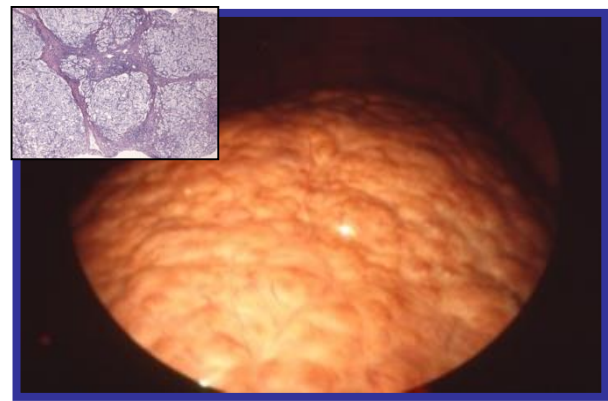
F<sub>2</sub>



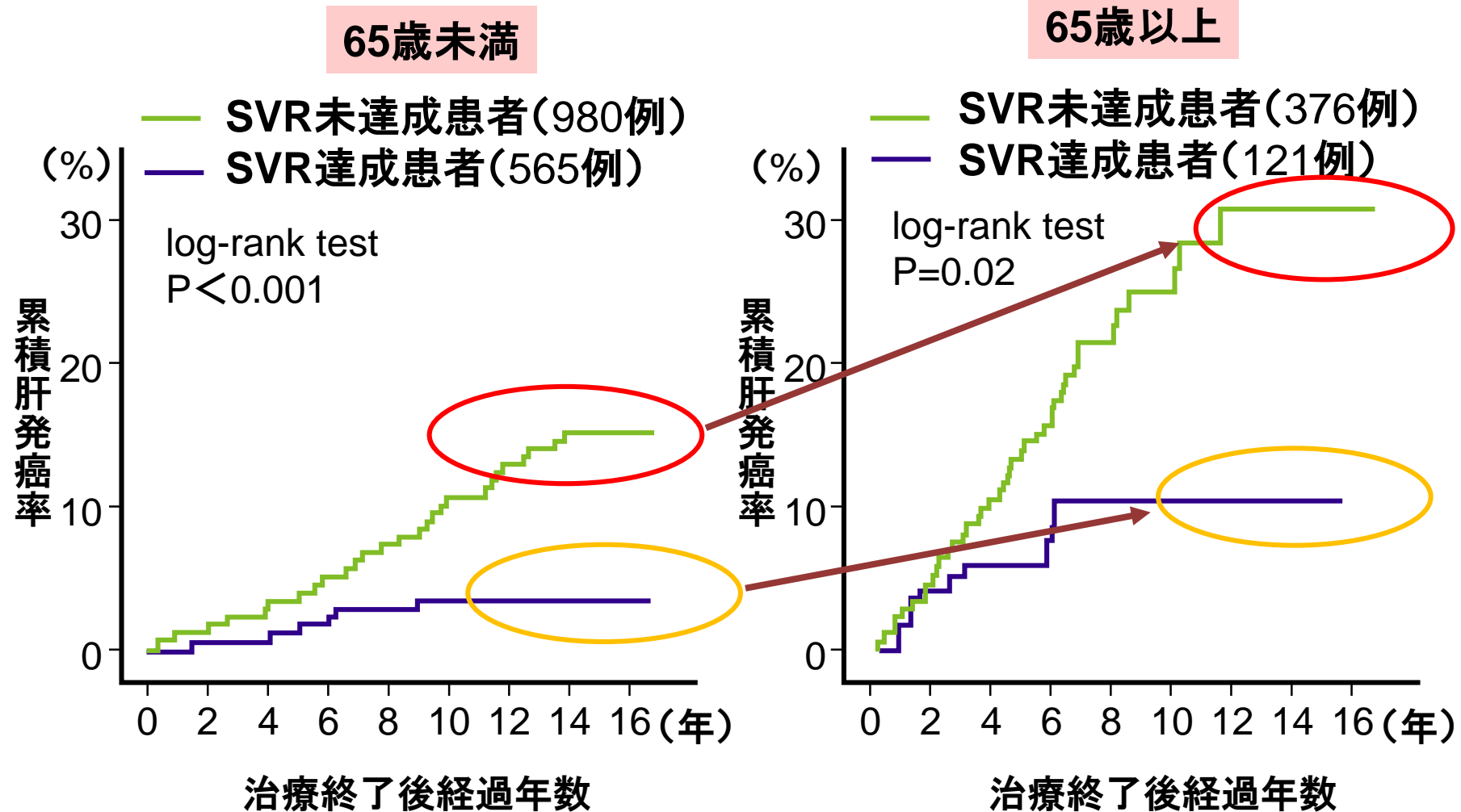
F<sub>3</sub> (進行した慢性肝炎)



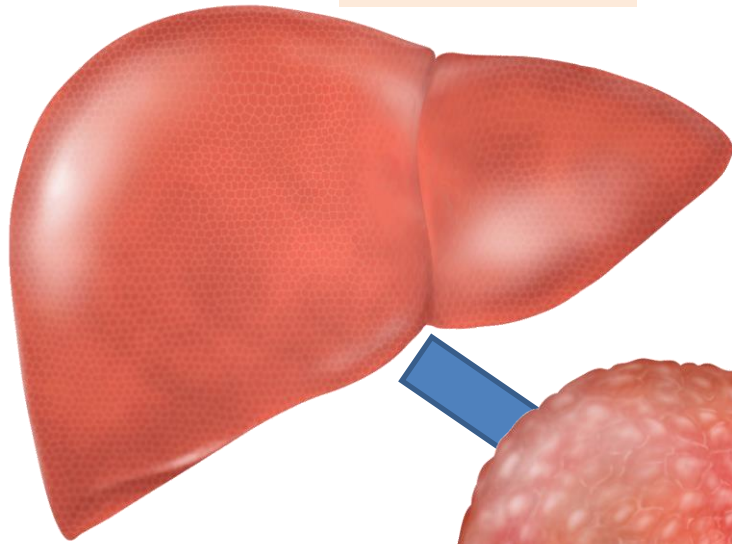
F<sub>4</sub> (肝硬変)



# 著効(SVR)判定後の累積発癌率 (高齢者・非高齢者)

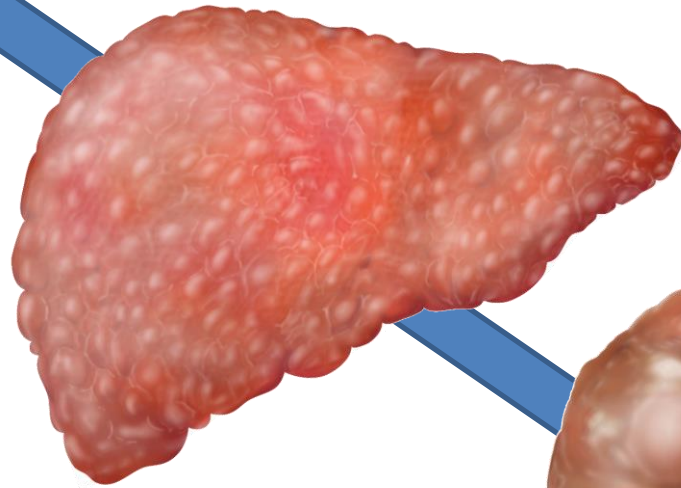


**正常肝**

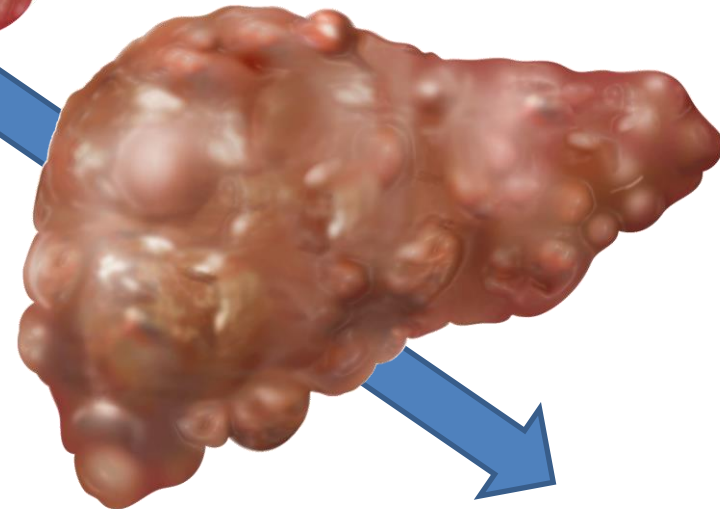


**肝炎がどんどん進むと  
肝硬変や肝がんになります**

**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、治療への認容性を考慮しつつ、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。

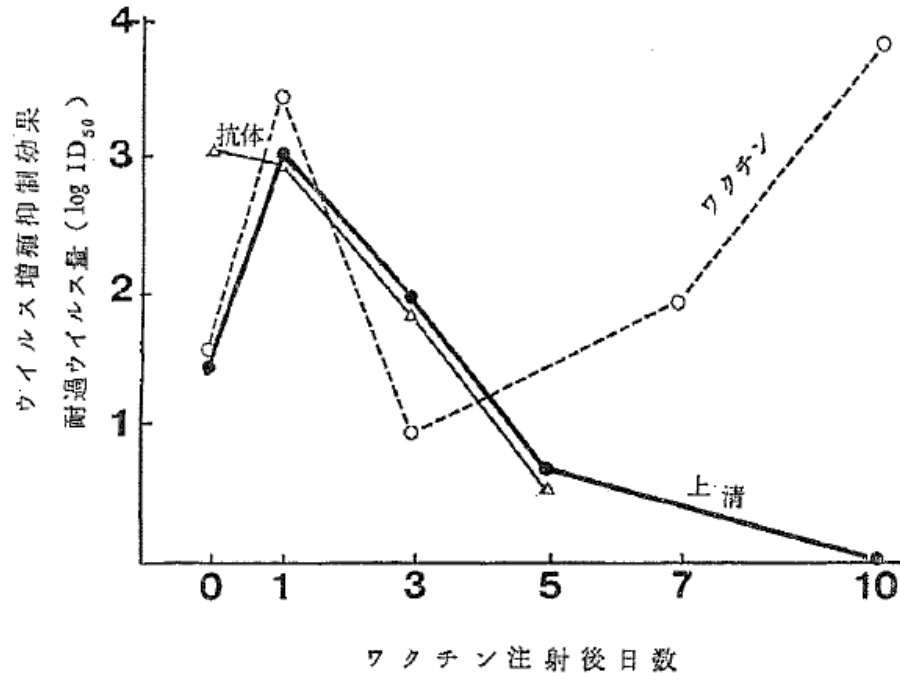
＜年齢・線維化による発癌リスクおよび早期治療必要性の決定＞

		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/ $\mu$  未満

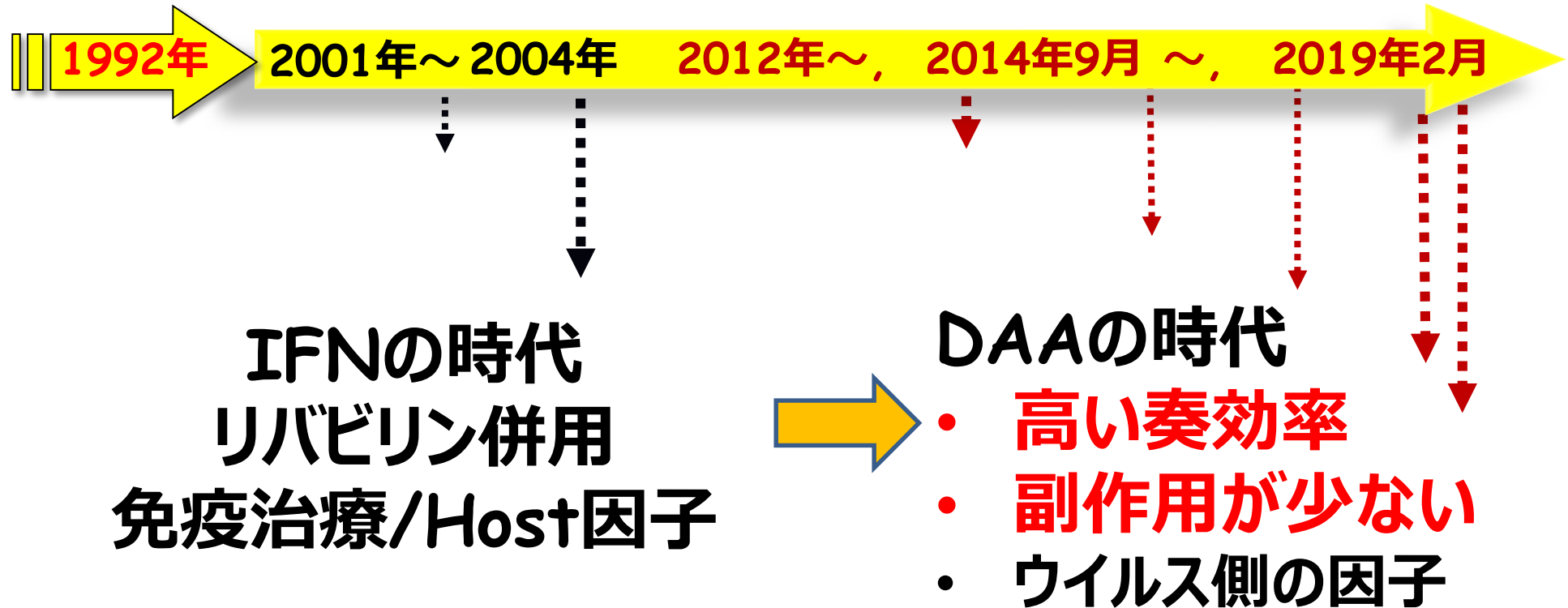


1954年に、伝染病研究所所長の長野泰一と小島保彦が「ウイルス干渉因子」として発見し報告した。1957年には、ウイルス干渉（Interference）因子という意味で「**Interferon（インターフェロン）**」と命名した。



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。

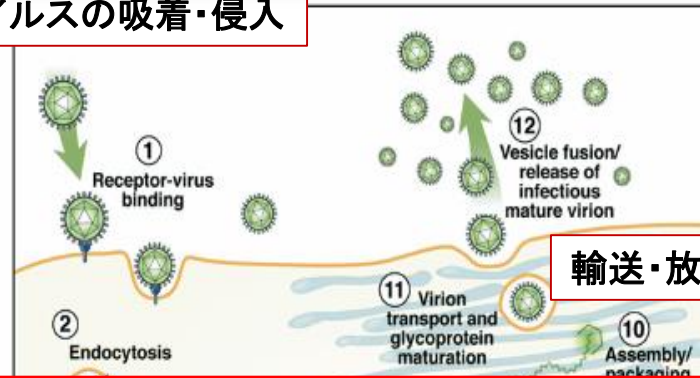
# C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法の変遷



DAA (direct-acting antiviral agents)

# C型肝炎の抗ウイルス薬の標的部位

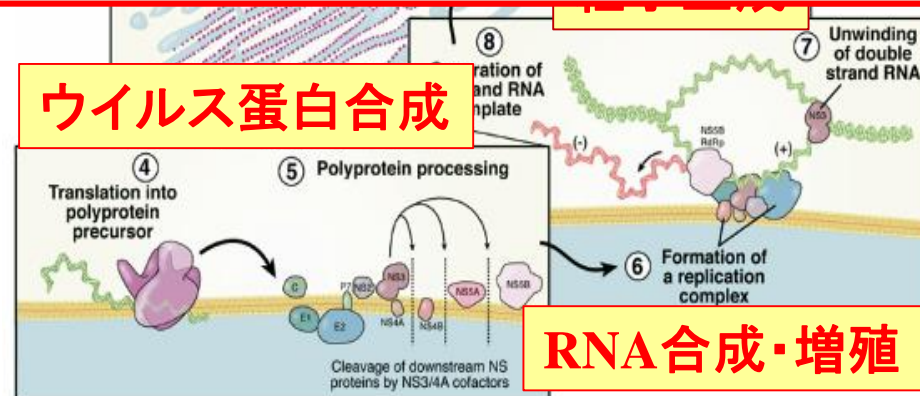
ウイルスの吸着・侵入



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



# 4→3 DAA製剤

エプクルーサ配合錠  
の助成対象が拡大  
されました  
(2022年8月24日)

	SOF/ LDV (5A+B)	GZR/ EBV (4A+5A)	GLE/ PIB (4A+5A) 8W	SOF/ VEL (5A+B)
初回治療	○	○ G1のみ	○	○ 2022年8月 ~
再治療	○	○ L31. Y93	○ 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

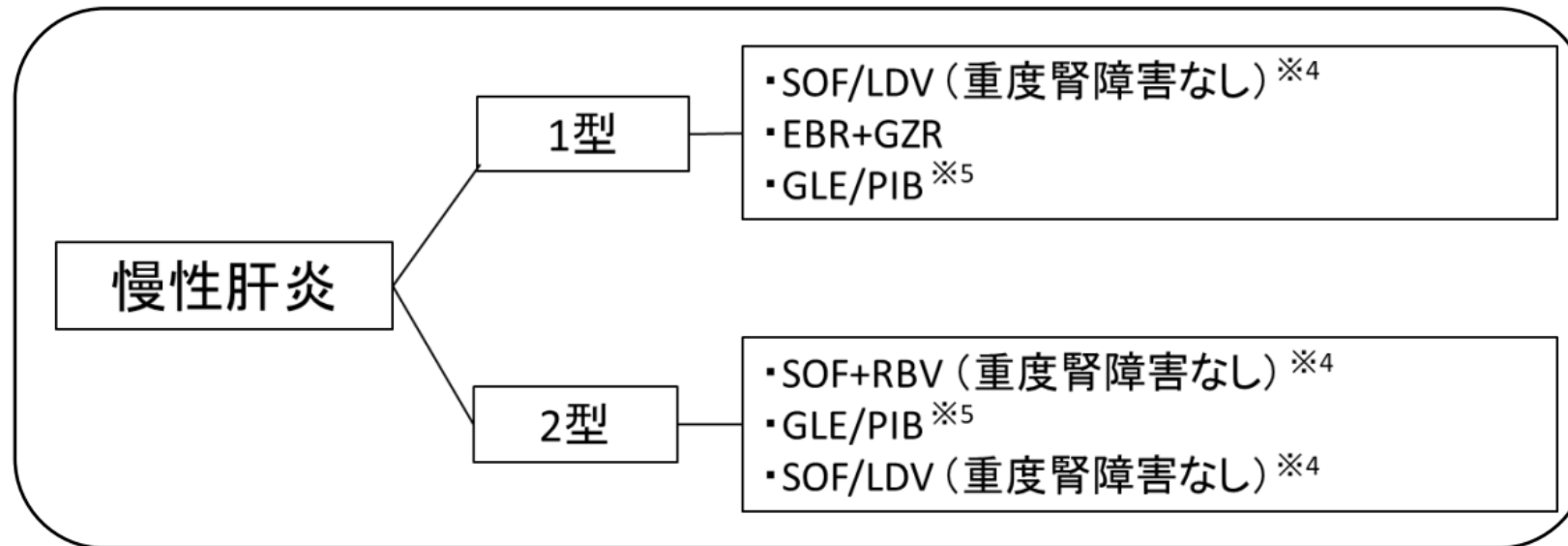
## GLE/ PIB

- 透析患者◎
- 肝障害/痒み×
- スタチン×~▲

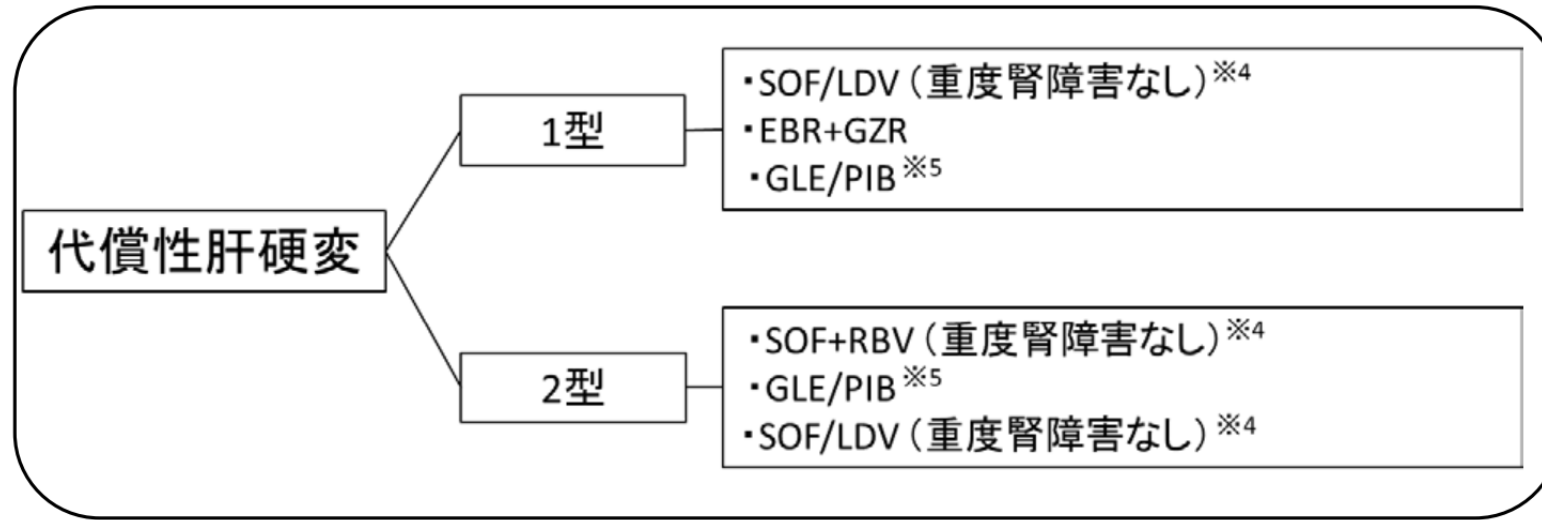
- DCV/ASV▲

C型肝炎治療ガイドライン(第8版)2020年7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

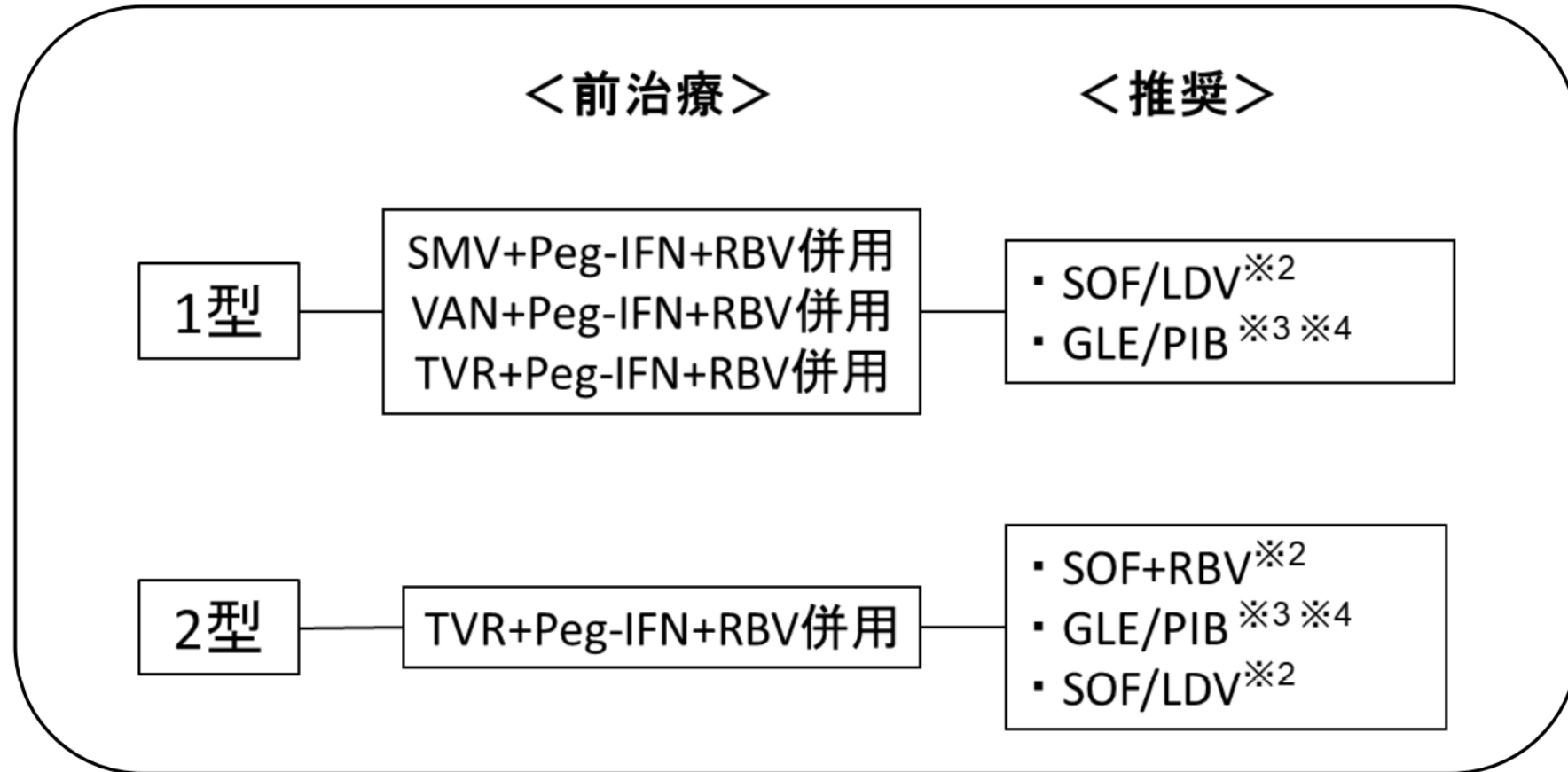
1. 慢性肝炎(DAA 治療歴なし)※1 ※2 ※3



2. 代償性肝硬変(DAA 治療歴なし)※1 ※2 ※3



3. 慢性肝炎・代償性肝硬変<sup>※1</sup> (プロテアーゼ阻害薬+Peg-IFN+RBV による前治療不成功例)





#### 4. 慢性肝炎・代償性肝硬変<sup>※1※2</sup> (IFN フリーDAA 前治療不成功例)

##### 1型

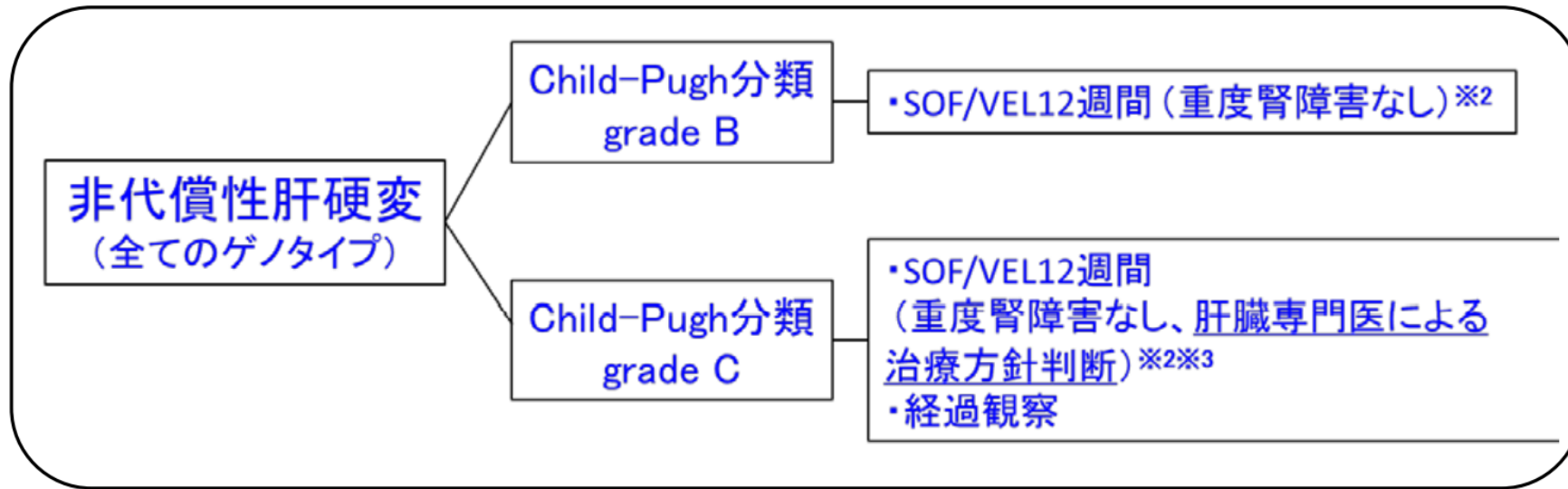
- ・プロテアーゼ阻害剤＋NS5A阻害剤の不成功例
- ・NS5A阻害剤＋NS5B阻害剤の不成功例

##### 2型

- ・NS5B阻害剤＋リバビリンの不成功例

- ・GLE/PIB 12週<sup>※3</sup> <sup>※4</sup>
- ・SOF/VEL+RBV 24週<sup>※4</sup>

## 5. C型非代償性肝硬変<sup>※1</sup>



2019/2/26発売

エプクルーサ:

ベルパタスビル・ソホスブビル

エプクルーサ配合錠  
の助成対象が拡大さ  
れました  
(2022年8月24日)

- 前治療を有するC型慢性肝炎またはC型代償性肝硬変(24週+Rb)
- C型非代償性肝硬変(12週)

# 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 <b>1点</b>	軽度	ときどき昏睡
	腹水	ない	少量	中等量 <b>3点</b>
	血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0未満 <b>1点</b>	2.0~3.0	3.0超
	血清アルブミン値 (g/dL)	3.5超 <b>1点</b>	2.8~3.5	2.8未満
	プロトロンビン値 (秒)	14未満	14~18	18超



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 (平成24年度厚生労働科学研究費補助金:八幡班報告より引用)  
(医師向けアンケート) (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 76%



手術前等に行われる肝炎ウイルス検査結果について、一部受検者へ結果が説明さ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

患者の [患者氏名] 性別 [性別] 生年月日 [生年月日] 年齢 [年齢]

承認マーク 0件

追加中心 0件(今日) 0件(明日) 0件

メッセージ確認はメッセージングプログラムで完了可能です。

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。不必要的患者選択はご注意ください。

注意喚起

アレルギーマニフェスタ

薬 剤

食物

その他

注射剤

検査の経緯

予診情報

予診日時	予診内容	診療科
------	------	-----

検査結果情報

検査項目	検査結果	検査日時	検査科
------	------	------	-----

病名

病名	開始日	診療科
----	-----	-----

メッセージ

2018/07/12 10:48 医師:感染制御・検査医(平野)

先生お待たせ  
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(RT-PCR)を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  
1)HCV-RNA陽性の際には、消化器内科へ御紹介下さい。  
2)HCV-RNA検査の必要性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）。

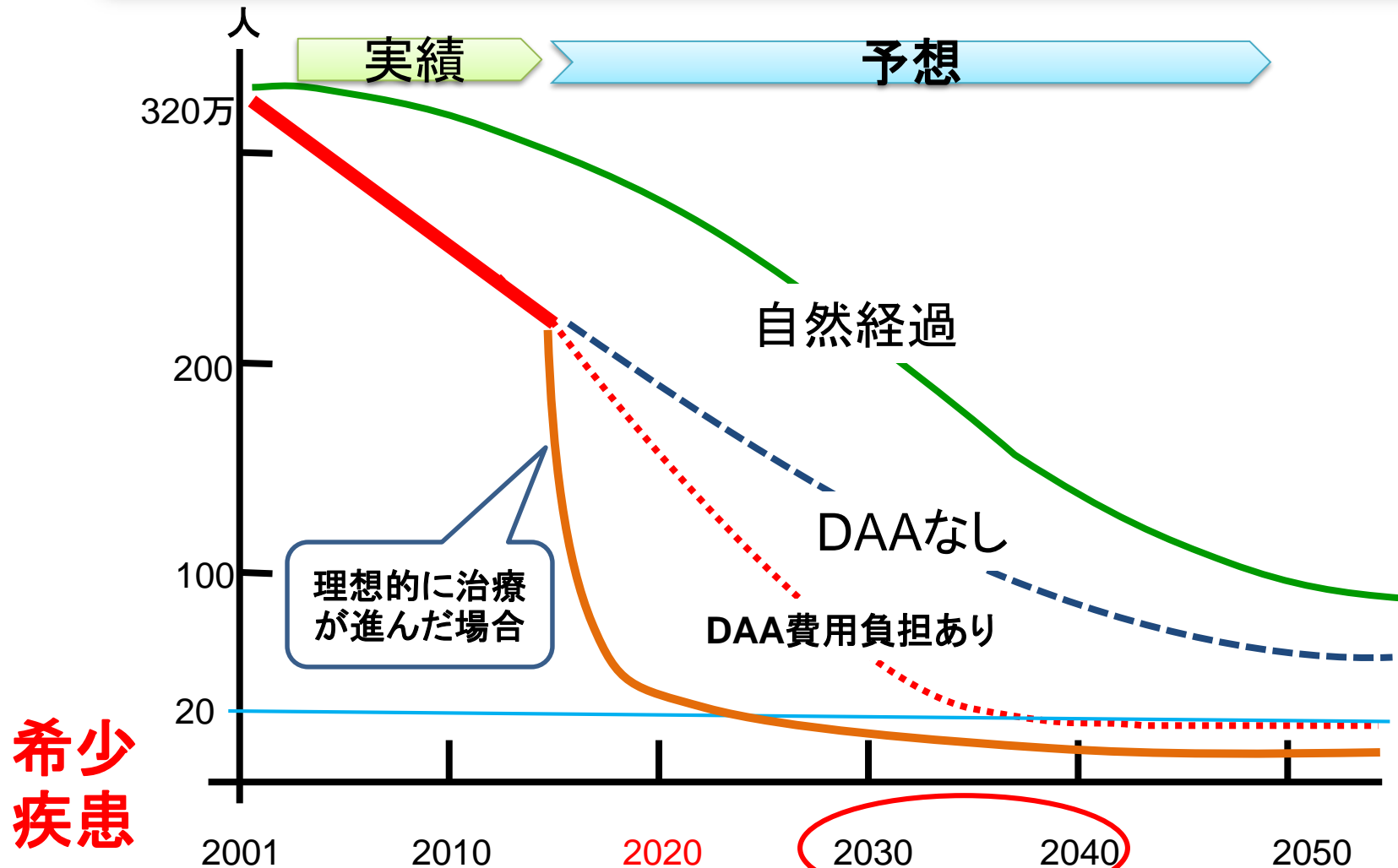


## C型肝炎の終焉（本邦）

### 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





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HP



## 確認テスト

1. C型肝炎は30%が自然治癒する。
2. C型肝炎検査はまずは抗体検査を行うので、陽性の場合には抗原・RNA検査を行う必要がある。
3. 肝がんの成因ではC型肝炎が多い。
4. C型肝炎患者は高齢化している。
5. インターフェロンフリーの治療は高齢者や進行した肝硬変患者さんへの治療の可能性を広げた。