

C型肝炎

- 撲滅を目指して -

2014/5/27

津山中央病院 消化器・肝臓内科
高山 裕基



IFN、核酸アナログ投与にて肝炎ウイルスに対して治療できる医療レベルになってきているにもかかわらず、残念ながら未治療で初診時に肝細胞癌末期、非代償性肝硬変の状態で発見される方が少なくない。

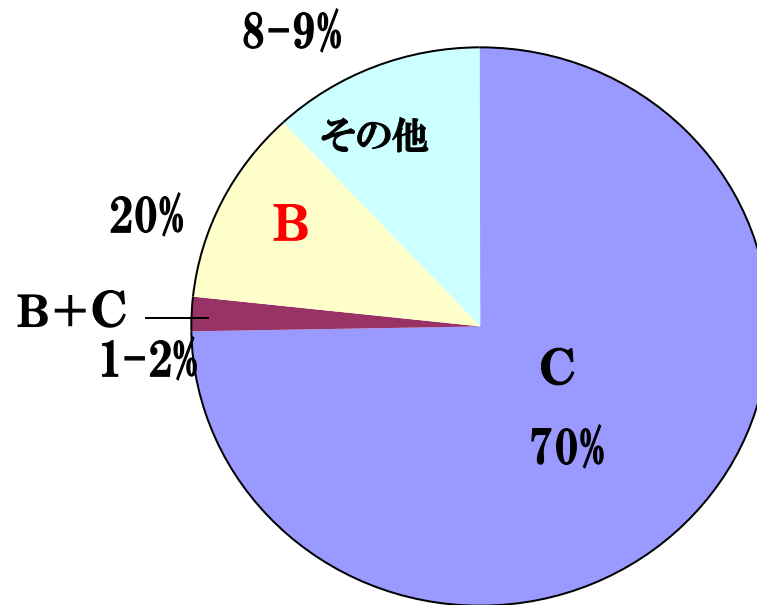
我が国では毎年約3万5千人が肝細胞癌で死亡
(悪性新生物による死亡第4位 2009年)

主な原因が肝炎ウイルス関連



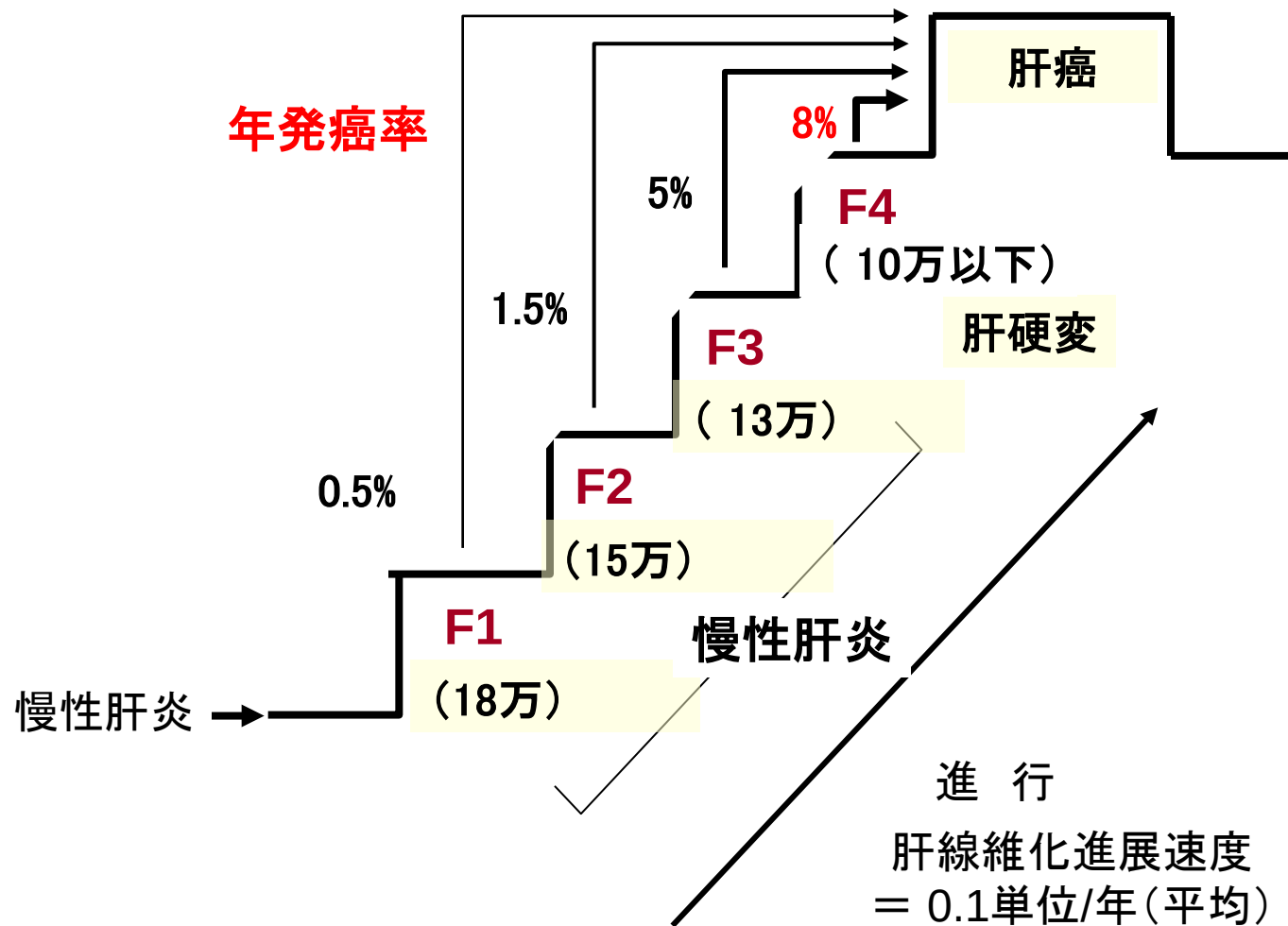
肝疾患関連死を減少させるためには肝炎ウイルスに
罹患している未治療の患者を拾い上げることが重要！！

肝細胞癌の背景

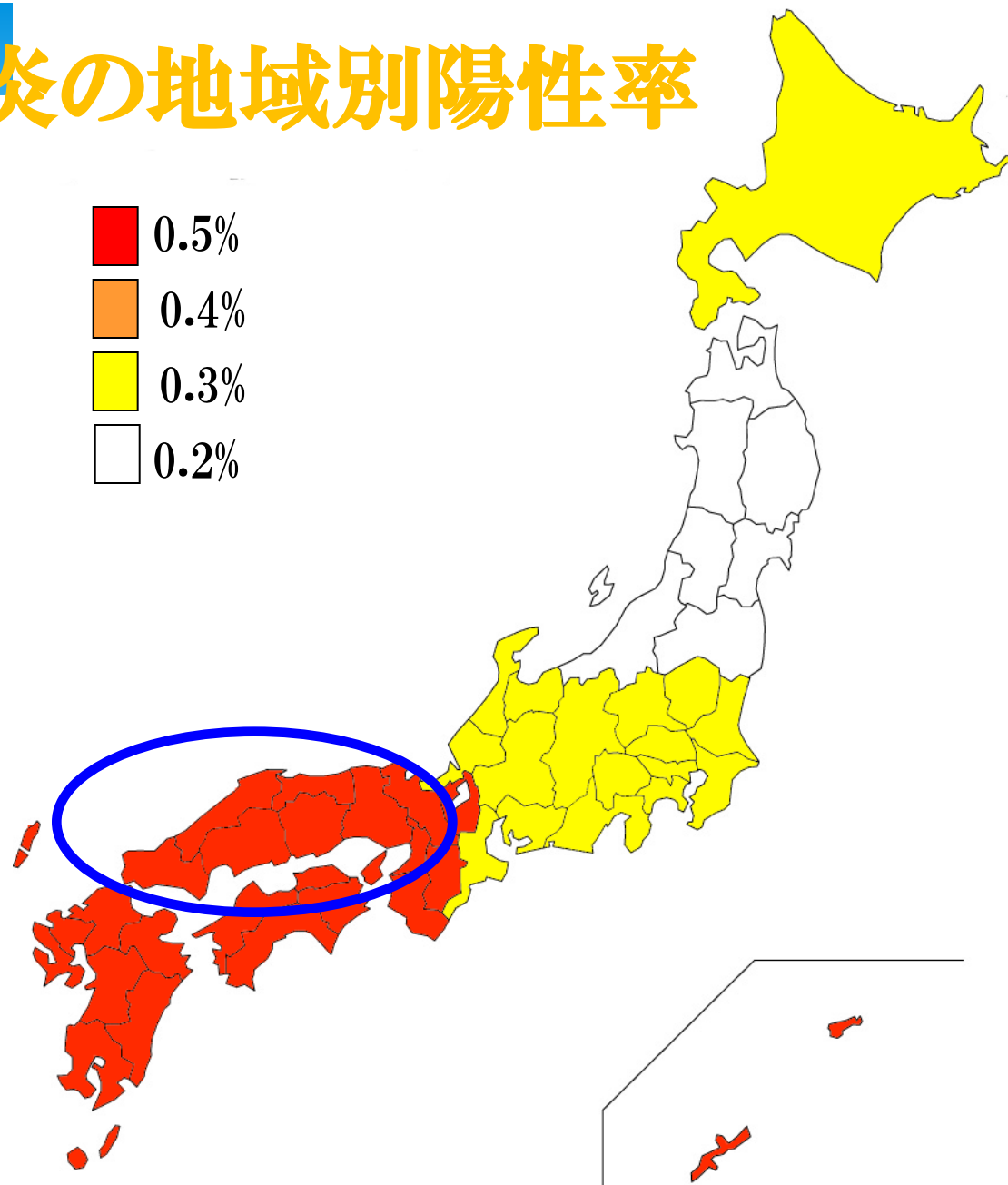


肝細胞癌の危険因子は、肝硬変、C型慢性肝炎、B型慢性肝炎、男性、高齢、アルコール摂取である

C型肝炎の自然経過と肝臓への進展

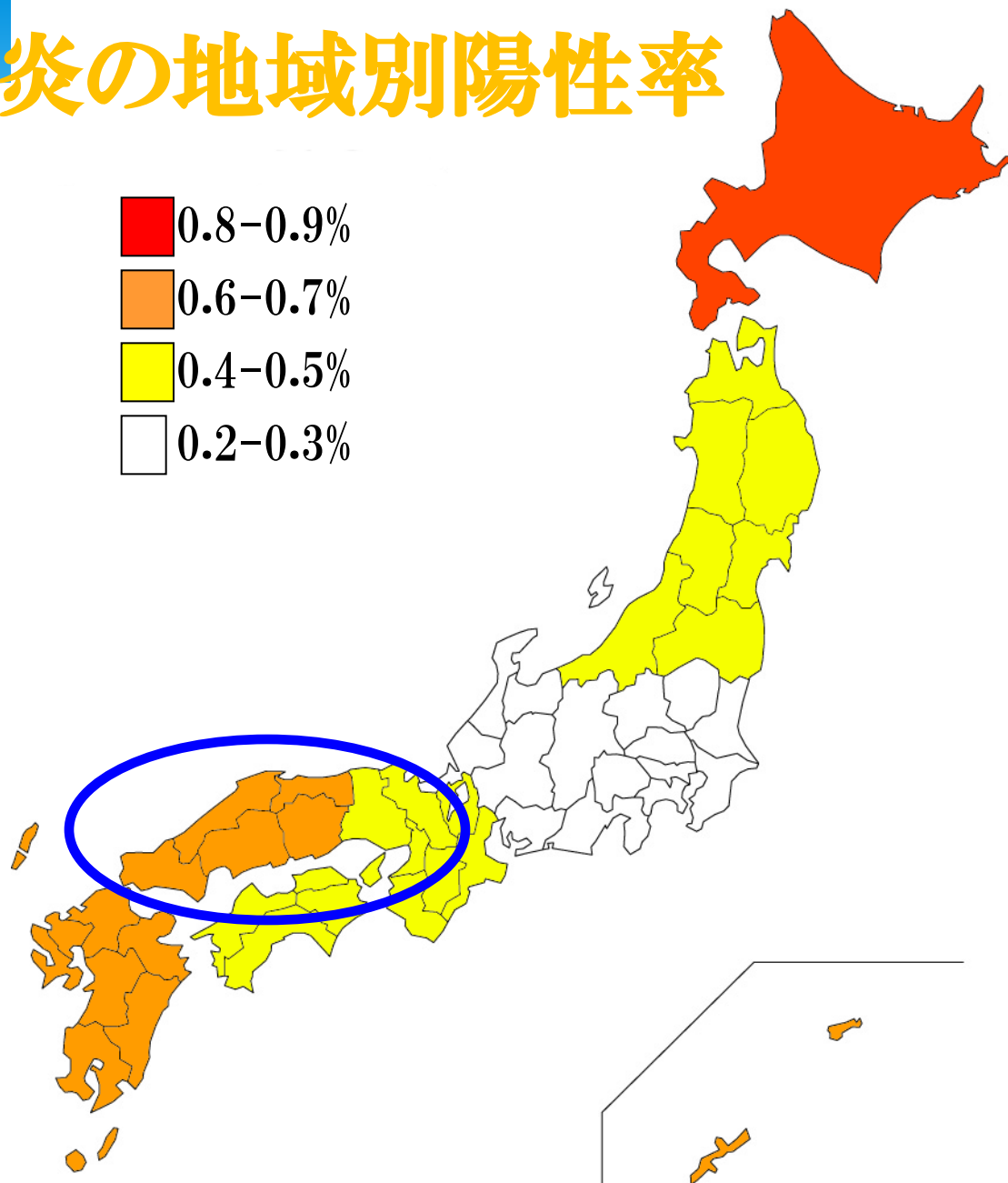


C型肝炎の地域別陽性率



日本赤十字センター 1999.1~12月 689,863例

B型肝炎の地域別陽性率



日本赤十字センター 1999.1~12月 689,863例

健康増進事業における肝炎ウイルス 検診の岡山県の実績①

C型	40歳検診			40歳検診以外	
	対象者	うち受診者	陽性者	受診者	陽性者
平成20年度	15794	216		5594	
平成21年度	16321	197	2	4869	42
平成22年度	24428	280	2	6777	63
平成23年度	27087	420	0	16290	79

0.44%

0.65%

健康増進事業における肝炎ウイルス 検診の岡山県の実績②

B型	40歳検診			40歳検診以外	
	対象者	うち受診者	陽性者	受診者	陽性者
平成20年度	15794	216		5588	
平成21年度	16321	197	0	4891	41
平成22年度	24428	280	3	6805	64
平成23年度	27087	420	2	16272	117

0.69%

0.79%

- * 肝炎ウイルス検査の未受検者や、受検しているが検査結果を正しく認識していない方が多数存在すると推定される。
- * 当院の検診で肝炎ウイルス検査をどのくらい受診されているかを検討した。
- * また、陽性者の精密検査の受診しているかの有無

陽性者のうち精密検査を受けた方

* 定義

- * 当院の電子カルテにて当院（記念病院も含む）または他院に受診しているのを確認できた方を精密検査されているとした。

当院での検診時の問診票

健康調査表 1枚目/3

健診日

この調査は、あなたの健康を守り、生活を明るく楽しくするためのものです。率直にお答え下さい。
(秘密は厳守いたします)

フリガナ

氏名

住所 〒

電話

I D

生年月日

様

性別

年齢

職種

次の項目に該当するものがあれば ☐ に ☒ 印をつけるか、数字をご記入下さい。

〇〇〇 ×××

〇〇〇 〇〇〇

数字記入例→

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0

●あなたが現在治療中の病気もしくは今までかかったことのある病気、かかったことのある場合はその年令もお書き下さい。また、血縁関係にある方で該当する病気もお教え下さい。

現在治療中	ここが あった	電 患 年 齢	血 縁 関 係	現在治療中	ここが あった	電 患 年 齢	血 縁 関 係
高血圧	☐	☐	☐	ウイルス性肝炎	☐	☐	☐
糖尿病	☐	☐	☐	その他の肝臓疾患	☐	☐	☐
高脂血症 (脂質異常症)	☐	☐	☐	胆石症	☐	☐	☐
痛風 (又は高尿酸血症)	☐	☐	☐	肺結核	☐	☐	☐
癌 (全ての悪性疾患を含む)	☐	☐	☐	気管支喘息	☐	☐	☐
貧血	☐	☐	☐	腎臓疾患 (蛋白尿、血尿を含む)	☐	☐	☐
狭心症	☐	☐	☐	膠原病 (リウマチを含む)	☐	☐	☐
心筋梗塞	☐	☐	☐	緑内障 (おおそひ)	☐	☐	☐
不整脈	☐	☐	☐	子宮筋腫 (女性の病)	☐	☐	☐
その他の心臓疾患	☐	☐	☐	前立腺肥大症 (男性の病)	☐	☐	☐
胃・十二指腸潰瘍	☐	☐	☐	その他 (病名:)			
逆流性食道炎	☐	☐	☐	(病名:)			
大腸ポリプ	☐	☐	☐	(病名:)			
その他の胃腸疾患	☐	☐	☐				
脳卒中	☐	☐	☐				

2枚目に質問の続きがあります

岡山中央医療管理センター

健康調査表 2枚目/3

健診日

次の項目については「はい/いいえ」に印 ☒ をつけて下さい。

●生活習慣についての質問

1 現在、aからcの薬を使用していますか。	☐ はい	☐ いいえ
a. 血圧を下げる薬	☐ はい	☐ いいえ
b. インスリン注射又は血糖を下げる薬	☐ はい	☐ いいえ
c. コレステロールを下げる薬	☐ はい	☐ いいえ
2 医師から、脳卒中(脳出血、脳梗塞等)にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
3 医師から、心臓病(狭心症、心筋梗塞等)にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
4 医師から、慢性の腎不全にかかっているといわれたり、治療(人工透析)を受けたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
5 医師から貧血といわれたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
6 現在、たばこを習慣的に吸っていますか。(※「現在、習慣的に喫煙している者」とは、「合計100本以上、又は6ヶ月以上吸っている者」であり、最近1ヶ月間も吸っている者)	☐ はい	☐ いいえ
7 20歳の時の体重から10kg以上増加していますか。	☐ はい	☐ いいえ
8 1日30分以上の軽く汗をかく運動を週1回以上、1年以上実施していますか。	☐ はい	☐ いいえ
9 日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施していますか。	☐ はい	☐ いいえ
10 毎日同じ年齢の同性と比較して歩く速度が遅いですか。	☐ はい	☐ いいえ
11 今の1年間で体重の増減が±3kg以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
12 人と比較して食べる速度が遅いですか。	☐ はい	☐ いいえ
13 就寝前の時間以内に夕食をとることが週3回以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
14 夕食後に間食(3食以外の飲食)をとることが週3回以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
15 朝食を抜くことが週に3回以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
16 お酒(清酒、焼酎、ビール、洋酒など)を飲む頻度は、どれくらいですか。	☐ 毎日	☐ 時々
	☐ ほとんど飲まない(飲めない)	
17 飲酒日の1日当たりの飲酒量	☐ 1合未満	☐ 1〜2合未満
清酒1合(180ml)の目安:ビール1本(約500ml)、焼酎55度(60ml)、ウイスキーダブル(60ml)、ワイン2杯(240ml)	☐ 2〜3合未満	☐ 3合以上
18 頻度で休養が十分とされていますか。	☐ はい	☐ いいえ
19 運動や食生活等の生活習慣を改善してみようと思いませんか。	☐ 改善するつもりはない	☐ 改善するつもりである(概ね6ヶ月以内)
	☐ 近いうちに(概ね1ヶ月以内)改善するつもりであり、少しずつ始めている	☐ 既に改善に着手している(6ヶ月未満)
	☐ 既に改善に取り組んでいる(6ヶ月以上)	☐ 既に改善に取り組んでいる(6ヶ月以上)

20 生活習慣の改善について保健指導を受ける機会があれば利用しますか。 ☐ はい ☐ いいえ

3枚目に質問の続きがあります

岡山中央医療管理センター

健康調査表 3枚目/3

健診日

次の項目については「はい/いいえ」に印 ☒ をつけて下さい。

1 現在、aからcの薬を使用していますか。	☐ はい	☐ いいえ
a. 血圧を下げる薬	☐ はい	☐ いいえ
b. インスリン注射又は血糖を下げる薬	☐ はい	☐ いいえ
c. コレステロールを下げる薬	☐ はい	☐ いいえ
2 医師から、脳卒中(脳出血、脳梗塞等)にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
3 医師から、心臓病(狭心症、心筋梗塞等)にかかっているといわれたり、治療を受けたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
4 医師から、慢性の腎不全にかかっているといわれたり、治療(人工透析)を受けたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
5 医師から貧血といわれたことがありますか。	☐ はい	☐ いいえ
6 現在、たばこを習慣的に吸っていますか。(※「現在、習慣的に喫煙している者」とは、「合計100本以上、又は6ヶ月以上吸っている者」であり、最近1ヶ月間も吸っている者)	☐ はい	☐ いいえ
7 20歳の時の体重から10kg以上増加していますか。	☐ はい	☐ いいえ
8 1日30分以上の軽く汗をかく運動を週1回以上、1年以上実施していますか。	☐ はい	☐ いいえ
9 日常生活において歩行又は同等の身体活動を1日1時間以上実施していますか。	☐ はい	☐ いいえ
10 毎日同じ年齢の同性と比較して歩く速度が遅いですか。	☐ はい	☐ いいえ
11 今の1年間で体重の増減が±3kg以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
12 人と比較して食べる速度が遅いですか。	☐ はい	☐ いいえ
13 就寝前の時間以内に夕食をとることが週3回以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
14 夕食後に間食(3食以外の飲食)をとることが週3回以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
15 朝食を抜くことが週に3回以上ありますか。	☐ はい	☐ いいえ
16 お酒(清酒、焼酎、ビール、洋酒など)を飲む頻度は、どれくらいですか。	☐ 毎日	☐ 時々
	☐ ほとんど飲まない(飲めない)	
17 飲酒日の1日当たりの飲酒量	☐ 1合未満	☐ 1〜2合未満
清酒1合(180ml)の目安:ビール1本(約500ml)、焼酎55度(60ml)、ウイスキーダブル(60ml)、ワイン2杯(240ml)	☐ 2〜3合未満	☐ 3合以上
18 頻度で休養が十分とされていますか。	☐ はい	☐ いいえ
19 運動や食生活等の生活習慣を改善してみようと思いませんか。	☐ 改善するつもりはない	☐ 改善するつもりである(概ね6ヶ月以内)
	☐ 近いうちに(概ね1ヶ月以内)改善するつもりであり、少しずつ始めている	☐ 既に改善に着手している(6ヶ月未満)
	☐ 既に改善に取り組んでいる(6ヶ月以上)	☐ 既に改善に取り組んでいる(6ヶ月以上)

20 生活習慣の改善について保健指導を受ける機会があれば利用しますか。 ☐ はい ☐ いいえ

3枚目に質問の続きがあります

岡山中央医療管理センター

ご記入有難うございました

当院での検診にて肝炎ウイルスの実態1

2011/11月-2012/10月

HCV抗体	対象者	うち受診者	陽性者
	7597	3021	28

◆ 人口と世帯数

人口 105,029人
男性 50,162人
女性 54,867人
世帯 44,612世帯

(平成26年5月1日現在)

※住民基本台帳より

陽性率 0.9%

HCV抗体陽性者の内訳

男女比 13人:15人

平均年齢 47.8歳

以前IFN施行され、現在SVR 5人(M:F=3:2)

SVR後followなし1人

カルテロックのため検索不能:1人

精密検査施行

陽性者28人中、23人は精密検査目的で受診されていた。

⇒5人は精密検査施行されておらず。

高力価：中力価：低力価＝5：15：7 (1人不明)

23人中15人はウイルス検出せず(SVR症例4例含む)

通院歴なし

5人 (M:F = 3:2)

そのうち1人はSVR症例でIFN治療後の定期通院歴なし

問診票でウイルス肝炎にcheckの有無

有:無 1:4

今回、検診で指摘されても精密検査受診されていない
現状が浮き彫りになった。

精密検査未施行者

- * AST 35.4 (22-61)
- * ALT 34.8 (17-58)
- * PLT 18.6 (12.5-22.1)

高力価 1人、中力価 4人

⇒HCVキャリアの可能性の高い受診者が再受診されていない！

未受診のC型肝炎患者の拾い上げが大きな課題！！

現在の問題点

- * 当院健診では再診しているかのcheck機能がない。
- * 当院での内科Drが患者に説明時、検査値が出ていない。
- * 精密検査時、医師からfollow不要と言われている。
- * SVR症例もHCC発症の可能性があり、定期followが必要であることを認識されていない。

C型慢性肝炎の定義

**HCV持続感染状態にALT値異常が加わった例
をC型慢性肝炎**

ALT値持続正常例でもALT異常例に比べて進展は穏やかではあるが線維化が進行する例あり

C型肝炎ウイルス関連検査法と臨床的意義

HCV抗体陽性

- ①現在もHCVに感染している状態
- ②感染の既往があるがすでにウイルスが排除された状態

→HCV RNA検査を追加

遺伝子型

塩基配列の違いにより大きく6つのgenotypeに分かれる。

我が国では**1b 約70%**、**2a約20%**、**2b約10%**

Genotype 1bはSerotype1、genotype2a、2bはserotype2

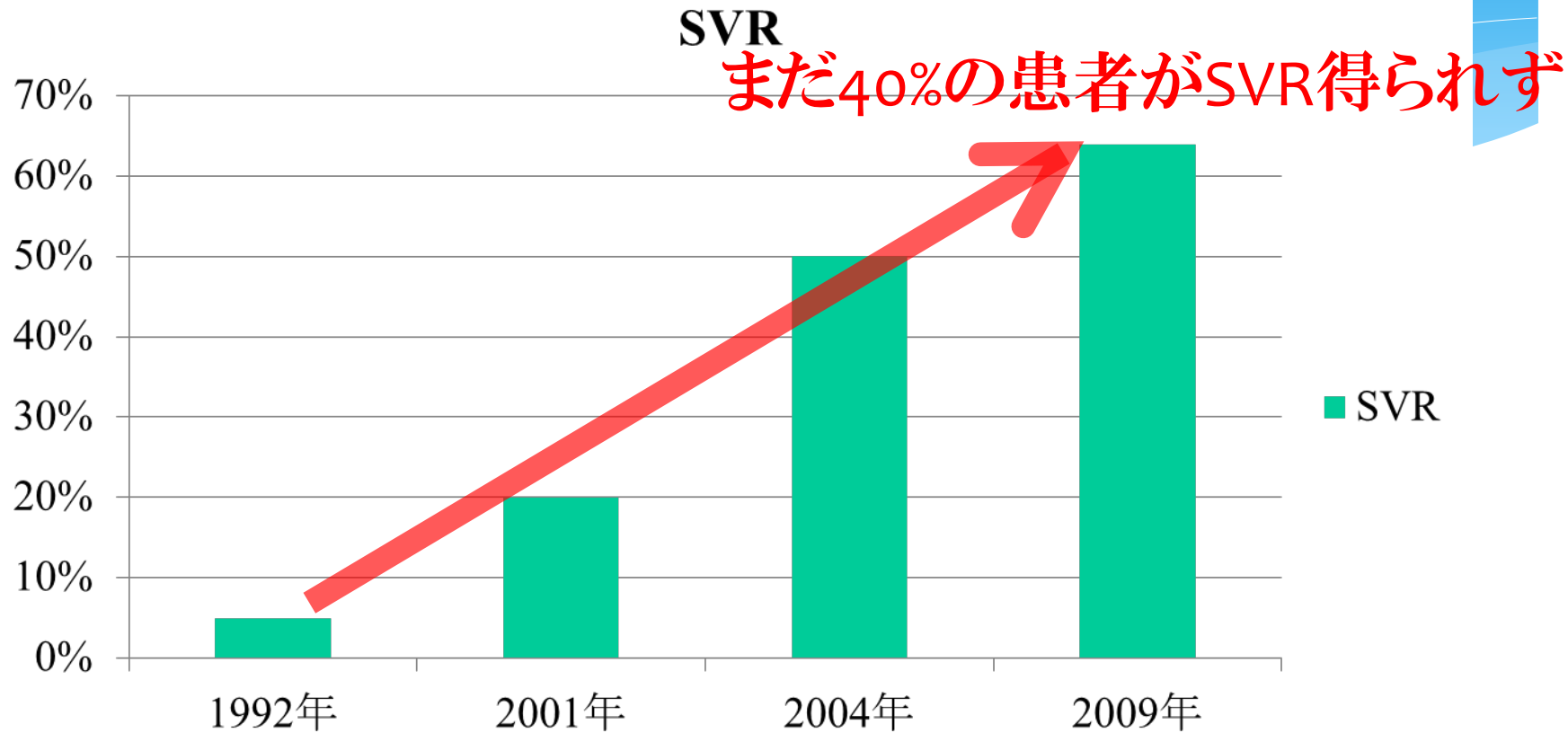
C型慢性肝炎の治療

1992年インターフェロン(IFN)療法開始

2001年-リバビリン導入

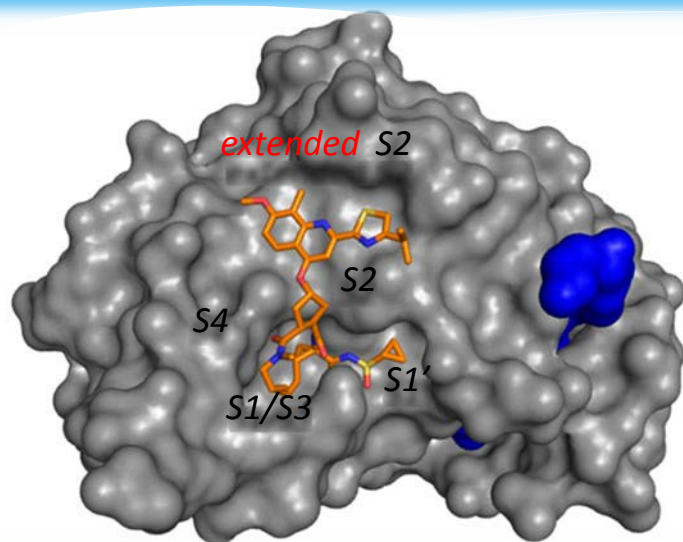
2004年12月Peg-IFN+リバビリン併用療法

難治例(1型、高ウイルス量)のIFN治療効果



1992年 IFN単独療法(24W) 2001年 IFN+Ribavirin併用(24W)
2004年 IFN+Ribavirin併用(48W)

Simeprevir (TMC435)



In vitro profile

- $EC_{50} = 9.4\text{nM}$
(HCVゲノタイプ1bレプリコン細胞)
- $K_i = 1.4\text{nM}$
(HCVゲノタイプ1b酵素)

- 第2世代の経口HCV NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤
- ゲノタイプ1型のC型肝炎患者を対象にした国内第II相試験において、1日1回1錠(50mg又は100mg)で強い抗ウイルス活性が認められた¹
- 良好な安全性プロフィール¹⁻⁵

¹Hayashi et al/ Poster P-41 presented at JDDW 2011

²Reesink HW et al/ Gastroenterology 2010;138:913-921

³Moreno C et al/ J Hepatology 2012;56:1247-53

⁴Fried MW et al/ Oral presentation at AASLD 2011

⁵Zeuzem S et al/ Poster LB-2998 presented at EASL 2011

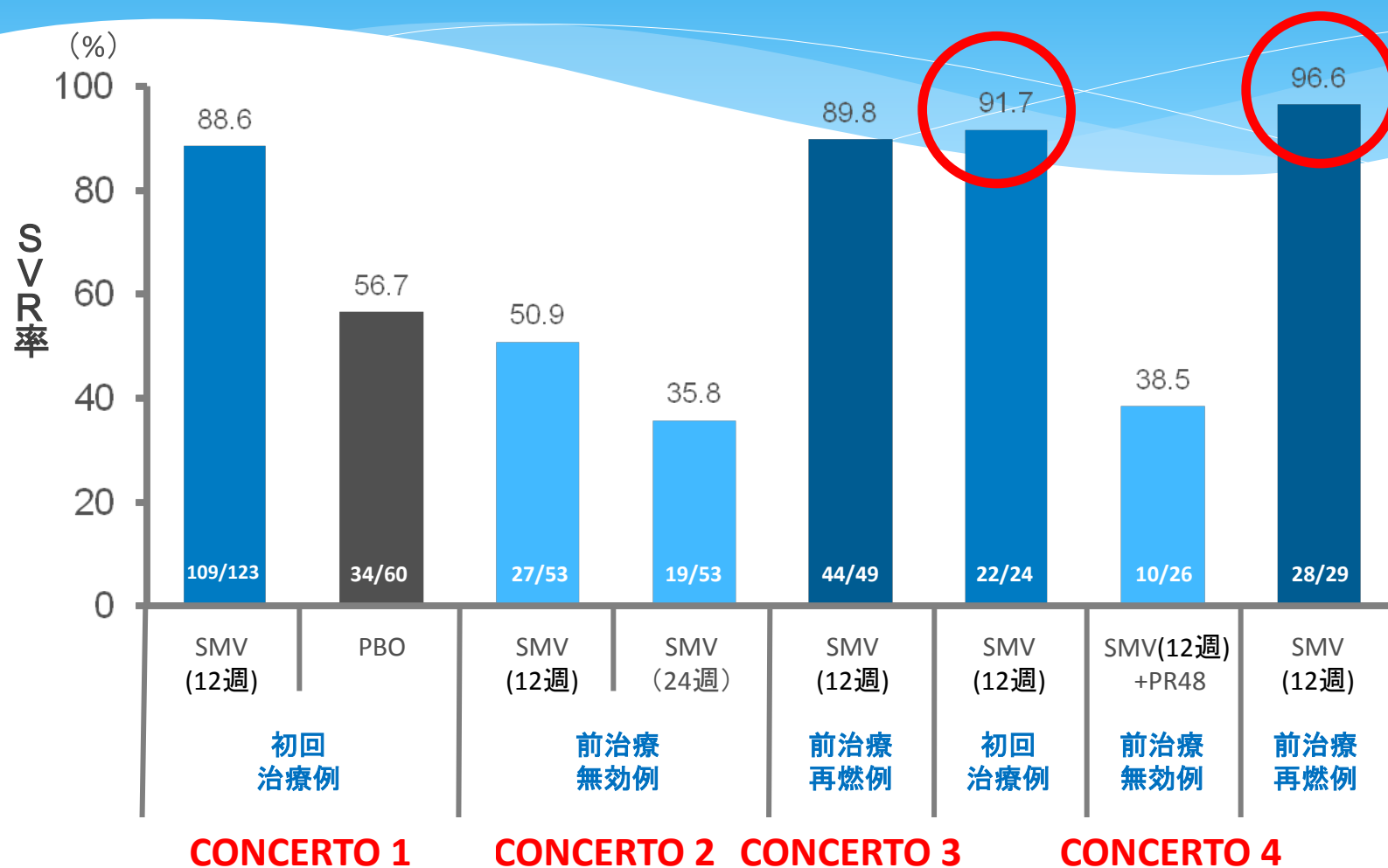
難治例に対する治療戦略

- 難治例とはgenotype1型 高ウイルス量

現在、プロテアーゼ阻害薬が発売され、

IFN+RBV+プロテアーゼ阻害薬3剤併用療法

Simeprevirの国内第Ⅲ相臨床試験の著効率



当院でのIFN3剤併用の現状

- *難治症例 9例
- *男 3例 女 6例
- *初回 4例、再燃3例、無効2例

症例 60歳 女性

【主訴】インターフェロン三剤併用療法導入目的

【現病歴】

C型慢性肝炎 IFN再燃症例で当院外来加療中。

1999 近医でC型肝炎を指摘される。

2009/12 インターフェロン導入目的で当院紹介。

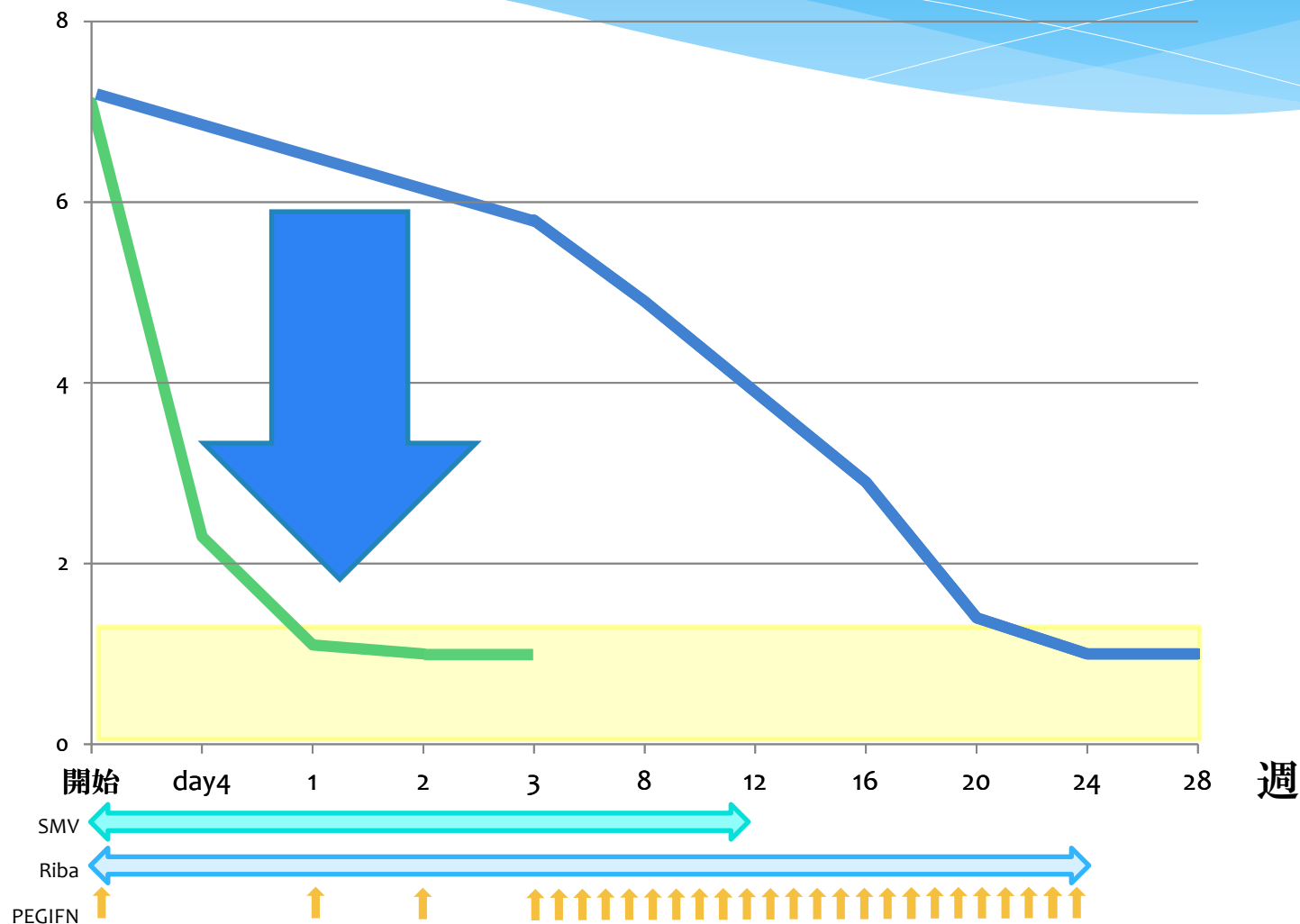
ペグイントロンとレベトールで加療開始するも好中球減少あり治療中止となった。

2010/2 フェロンとレベトールで再度加療開始。

72週間治療完遂したが、再燃。

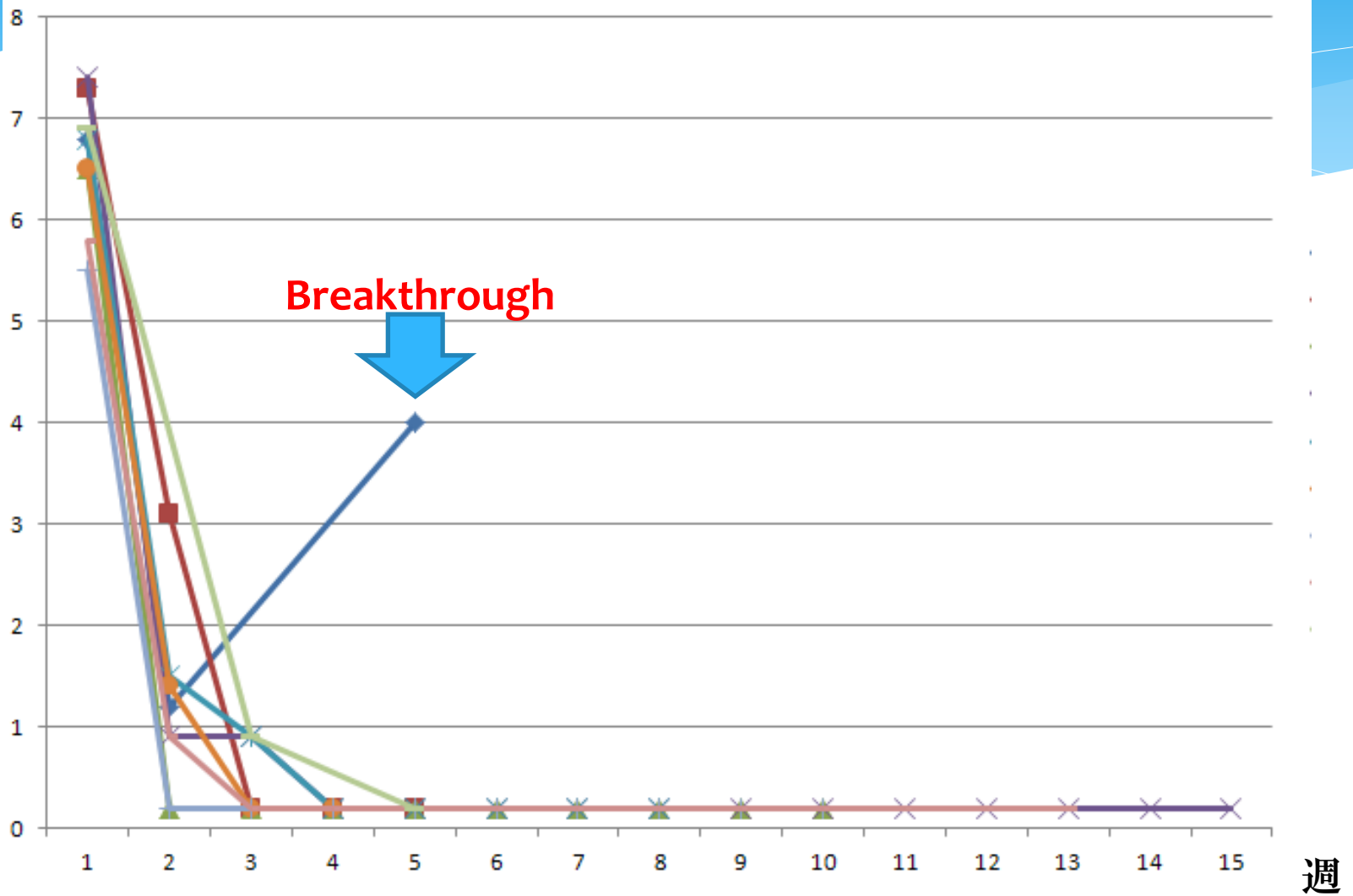
現時点でのウイルス量の変化

HCV核酸リアル(LIU/ml)

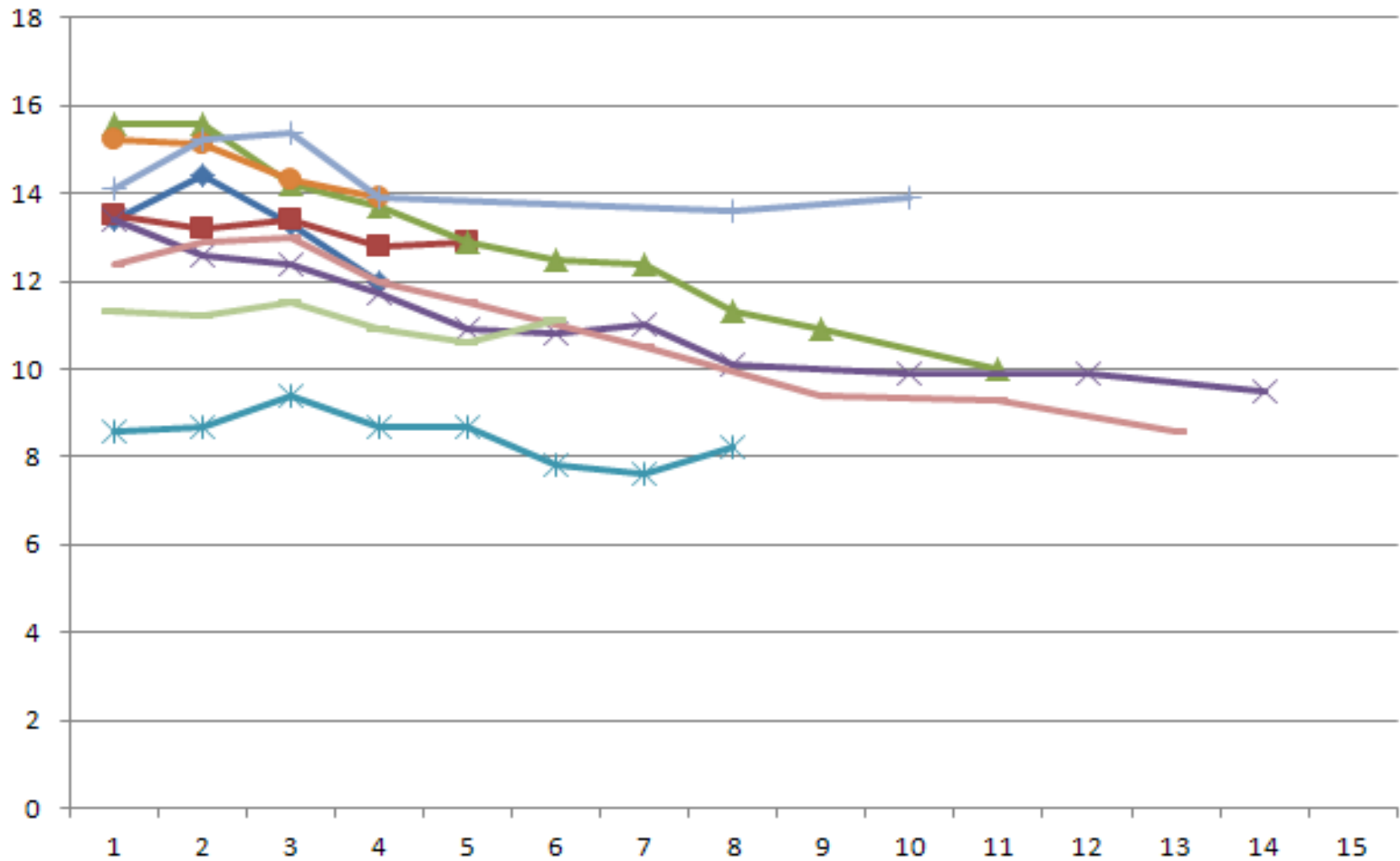


ウイルス量の推移

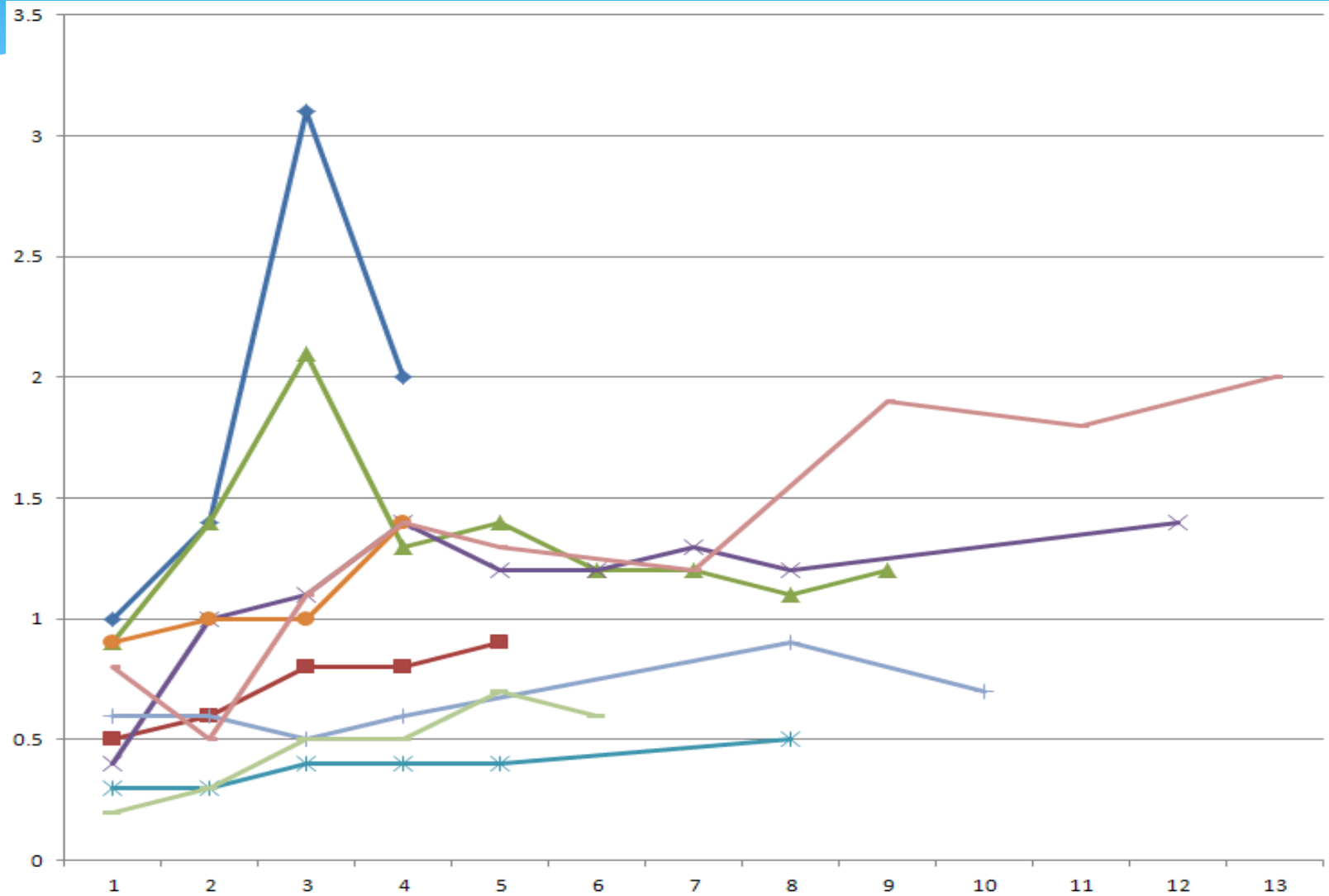
HCV核酸リアル(L.IU/ml)



Hbの推移



T-Bilの推移



当院ではまだ全例が治療経過途中ではあるが、Breakthroughした1例を除き、重大な副作用で中止した症例なく、治験と同様に良好なSVRが得られると推測

C型慢性肝炎患者集団が高齢化しており
将来は内服薬のみによる抗ウイルス療法が期待される

C型慢性肝炎に対する治療の現状と将来

治療目的



インターフェロン単独療法
インターフェロン・リバビリン併用療法
SVR 60%

発癌予防目的



インターフェロン少量長期投与

インターフェロン・リバビリン・プロテアーゼ阻害剤併用療法



SVR 90%

NS5A阻害剤併用療法

内服薬のみによる抗ウイルス療法(近い将来)

治験ではSVR 95%

- * C型肝炎は完治できる時代がもうそこまで来ている
と思っています。
- * 当院の検診の結果からも、県北にまだ多くのC型
肝炎で診療を受けてない患者がいると推測され、
拾い上げが課題であり、重要だと思っています。
- * 県北のC型肝炎を撲滅することが、肝疾患関連死
の減少につながると信じて診療・治療を行っており
ます。

ご清聴ありがとうございました。

