

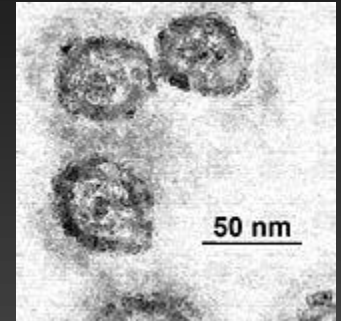
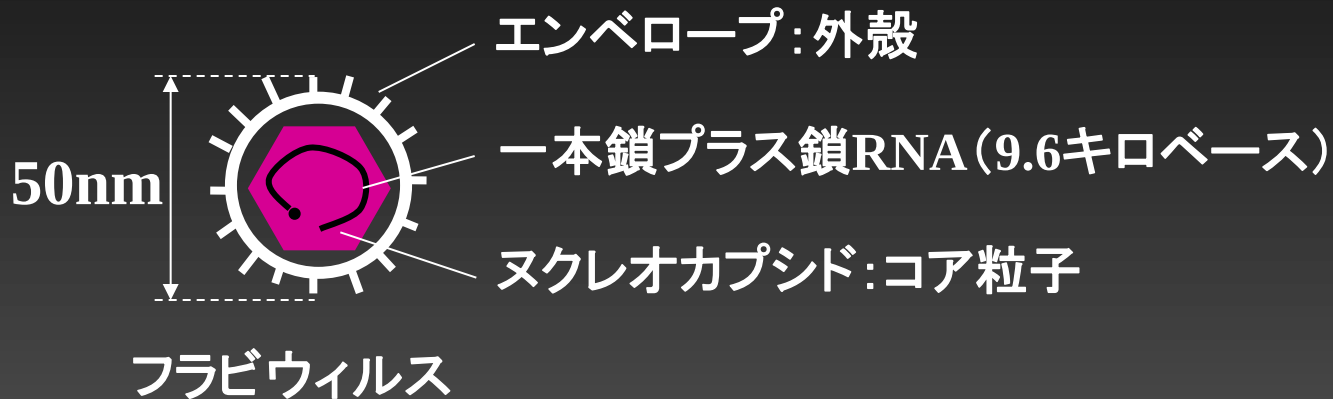
市民公開講座 「もっと知ろう！ 肝臓病」

C型肝炎について

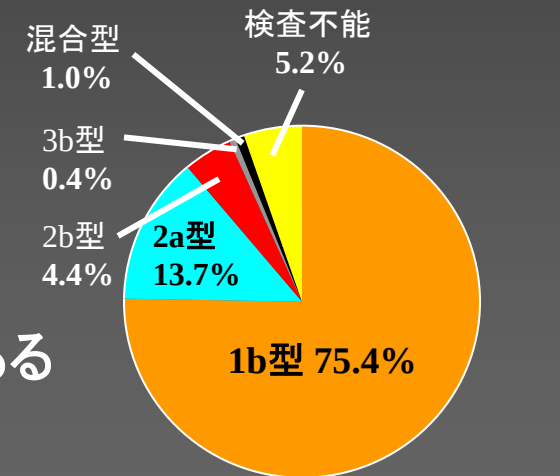
2017年7月22日 浜松プレスタワー

聖隷浜松病院 肝臓内科 長澤 正通

C型肝炎ウイルス(HCV)とは？



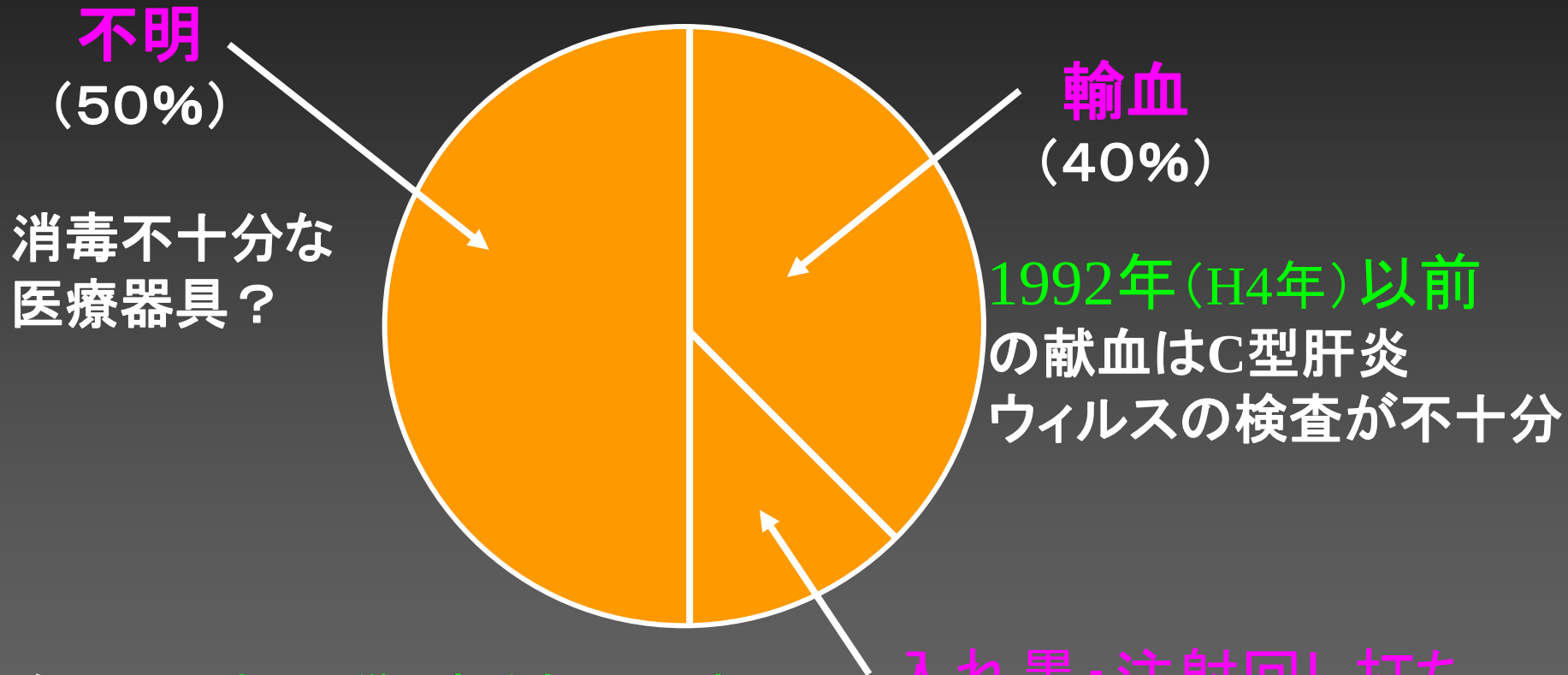
- **血液・体液**を介して感染する
母子感染、性感染はまれ
- **肝細胞**に感染して増殖する
- 6種類の遺伝子型 (**Genotype 1~6**) と多数の亜型がある
本邦では1b型が70%を占める、2型が約30%
1型はインターフェロンが効きにくいタイプ
2型はインターフェロンが効きやすいタイプ



「日本のC型肝炎ウイルスの遺伝子型」

C型肝炎ウイルスの感染経路

血液・体液を介して感染



消毒不十分な
医療器具？

1992年(H4年)以前
の献血はC型肝炎
ウイルスの検査が不十分

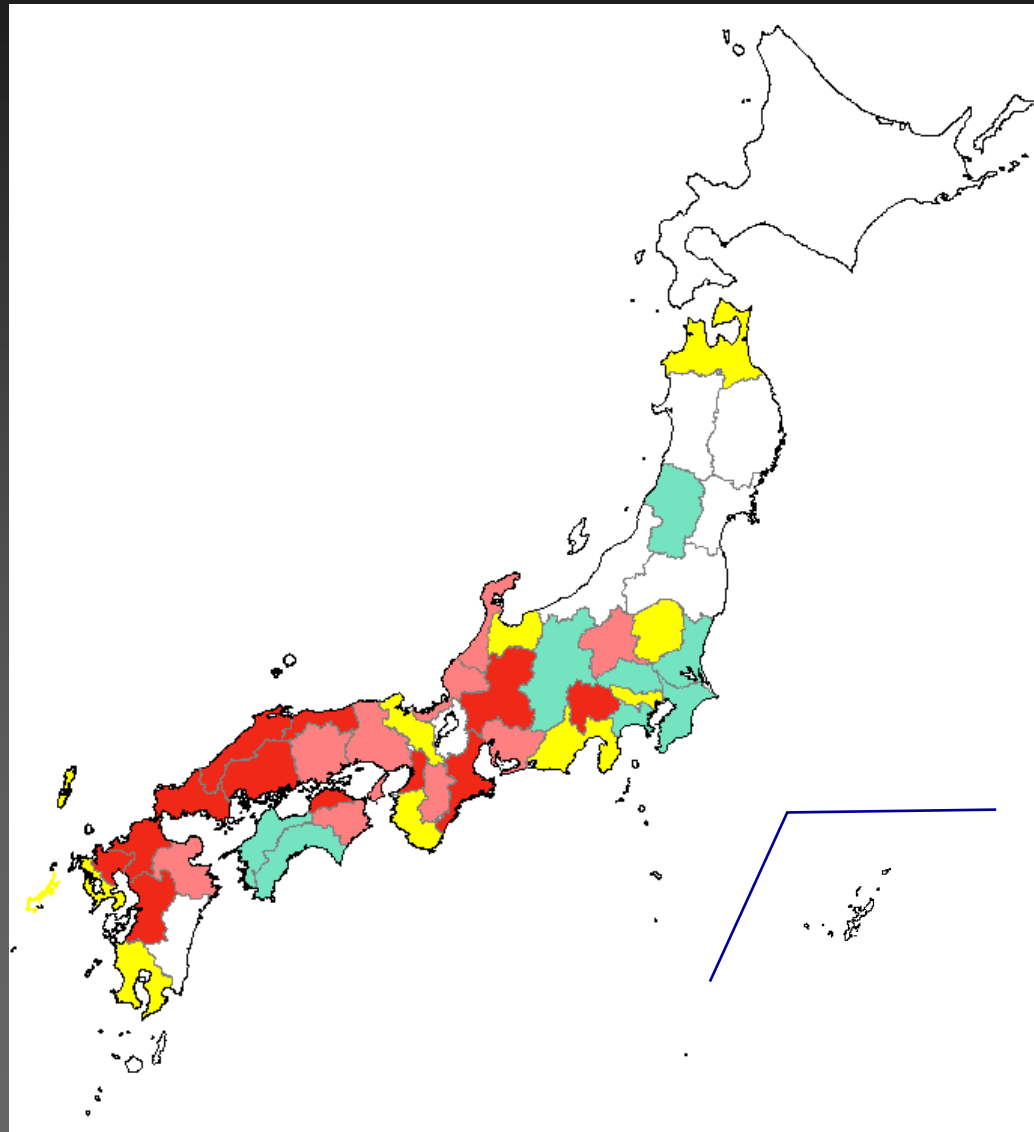
現在では、入れ墨、覚醒剤注射の回し打ち、
ピアスの穴開け、医療事故による感染
(針刺し事故: 1.8%)が中心である。
性感染: 数%以下、母子感染: 数%

入れ墨・注射回し打ち
(10%)

都道府県別のHCV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

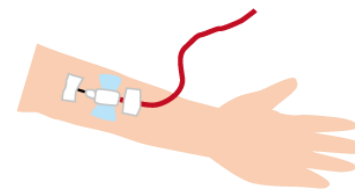


C型慢性肝炎の発見の契機

契機	症例数(%)
健康診断	<u>154</u> <u>(71.0%)</u>
献血	
人間ドック	
他の病気の際	20 (9.2%)
急性肝炎の慢性化	15 (6.9%)
自覚症状あり	28 (12.9%)
計	217

C型肝炎ウイルスの感染リスクが高い方

- 1992(平成4)年以前に輸血を受けた方
- 大きな手術を受けた方
- フィブリノゲン製剤(フィブリン糊としての使用を含む)を投与された方
- 血液凝固因子製剤を投与された方
- 長期に血液透析を受けている方
- 薬物濫用者、入れ墨をしている方
- ボディピアスを施している方
- その他(過去に健康診断等で肝機能の異常を指摘されていて、その後肝炎の検査を受けていない方等)



1992(平成4)年
以前の輸血や
血液製剤の投与



注射針、注射器の共用や
消毒が不十分な器具の使用



C型肝炎ウイルスのスクリーニング検査

HCV抗体検査



陰性

HCV RNA検査 (TaqMan PCR法)

検出 (+)

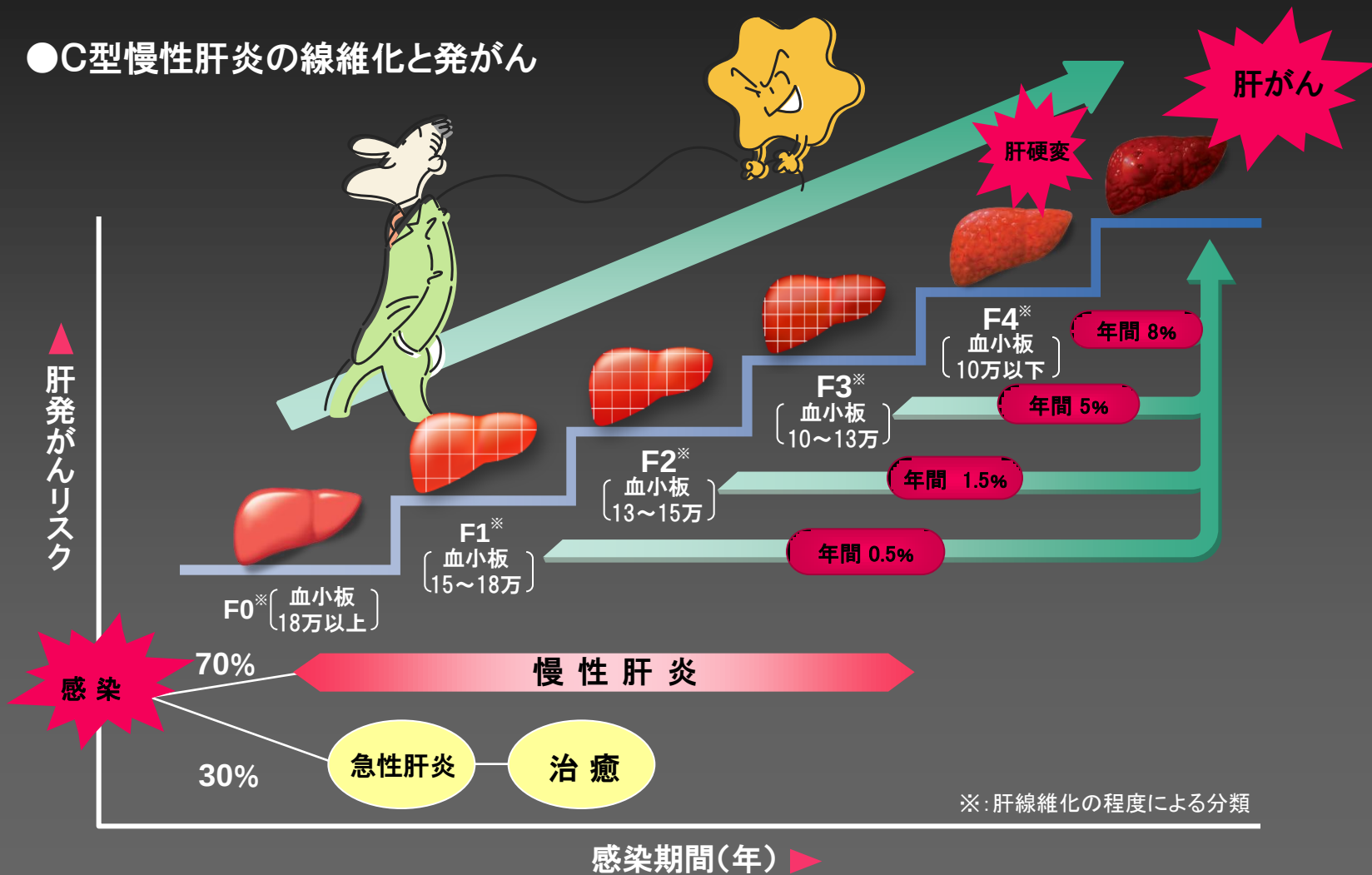
検出 (-)

現在HCVに感染している

現在HCVに感染していない
可能性が極めて高い

C型慢性肝炎は、自覚症状はほとんどありませんが、放っておくと肝硬変や肝がんへ進展するこわい病気です。

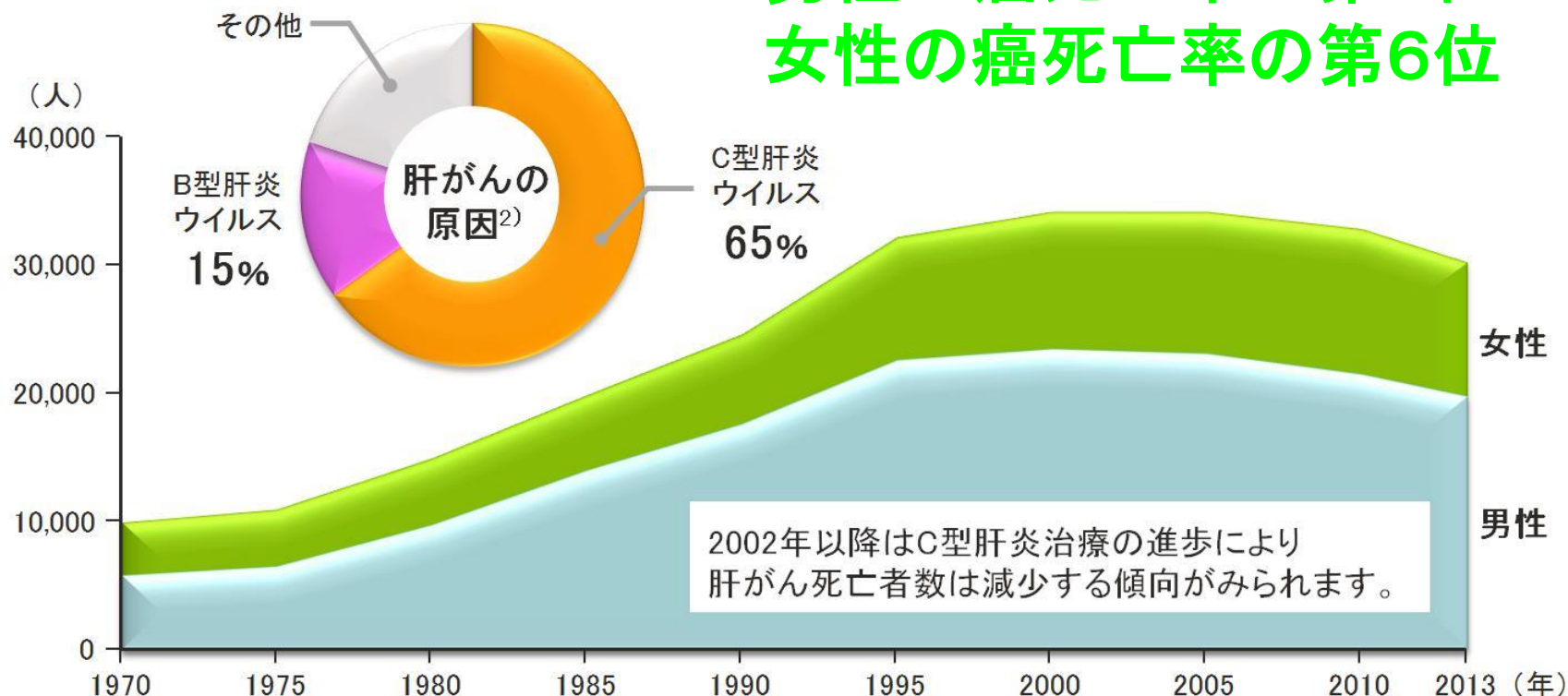
●C型慢性肝炎の線維化と発がん



肝がんの主な原因はC型肝炎ウイルスへの感染です

原発性肝がんの65%はC型肝炎ウイルスが原因とされており、年間約3万人以上が肝がんで亡くなっています。

肝がん死亡者数の推移¹⁾



1) 厚生労働省: 人口動態統計によるがん死亡データ(1958-2013年)より作図

2) 日本肝癌研究会: 第19回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006-2007). 日本肝癌研究会事務局, 2014より作図

肝細胞癌発生の背景

1)C型肝炎またはB型肝炎ウイルスに罹っている方

肝癌全体の80%を占める

C型肝炎-----正常人の42倍

B型肝炎-----正常人の8.7倍

肺癌とタバコの関係

喫煙者-----非喫煙者の2.1倍

2)何らかの慢性肝臓病を患っている方

(90%は慢性肝疾患)

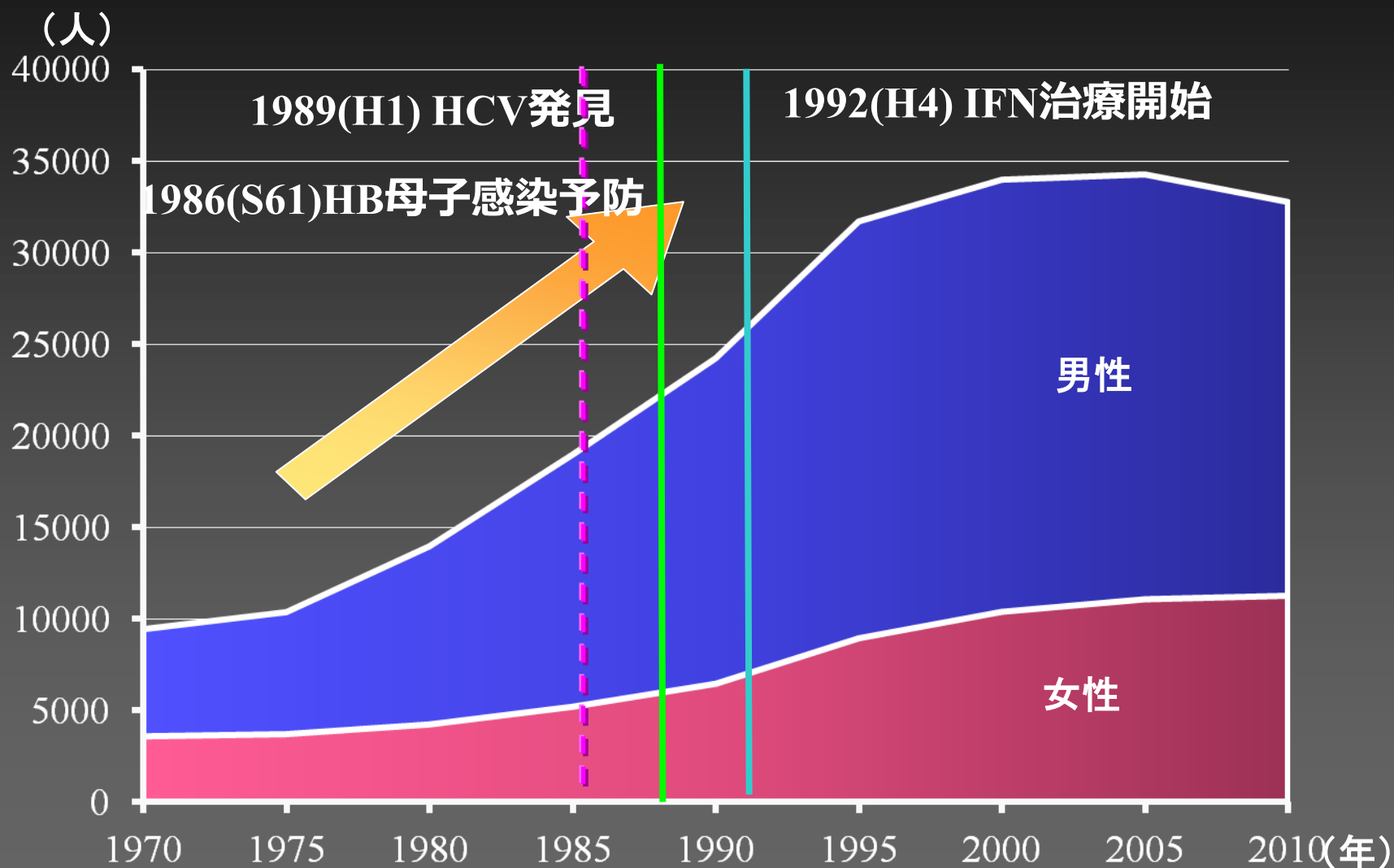


肝癌ほど癌発生の危険因子が明確な癌は他にない！



早期発見・予防が可能！

肝がん死亡者数の推移



肝細胞癌による死亡者数 2002年：peakで約33000人
2013年：30175人 → 2014年：29528人

C型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの治療対象

- C型肝炎の治療目標

HCV持続感染によって惹起される慢性肝疾患の長期予後の改善、
即ち、**肝発癌ならびに肝疾患関連死を抑止**することにある
この治療目標を達成するため抗ウイルス療法を行い、**HCVの排除**を目指す

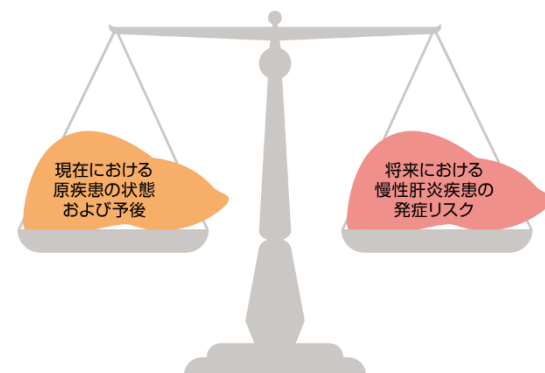
- **すべてのC型肝炎症例が抗ウイルス療法の治療対象**

非代償性肝硬変、肝がん、合併疾患の予後不良例は治療対象外

ALT 30 IU/L以上あるいは血小板数15万/ μ L未満のC型肝炎患者は抗ウイルス療法の良い治療適応である

高齢者では、ALT 30 IU/L以下かつ血小板数15万/ μ L以上でも発癌リスクは低くないことに留意すべきである

- 原疾患による現在のリスクと、HCV感染による将来のリスクとを勘案して治療適応を判断する



C型慢性肝炎の治療

1) 抗ウィルス療法 (ウィルスの駆除を目的)

インターフェロン療法

インターフェロンフリー療法

2) 肝庇護療法 (ウィルスは駆除できないが、肝炎を沈静化させ、肝硬変への進展を遅らせることを目的)

強力ミノファージェンC

ウルソデオキシコール酸

小柴胡湯 等

C型肝炎の抗ウイルス療法

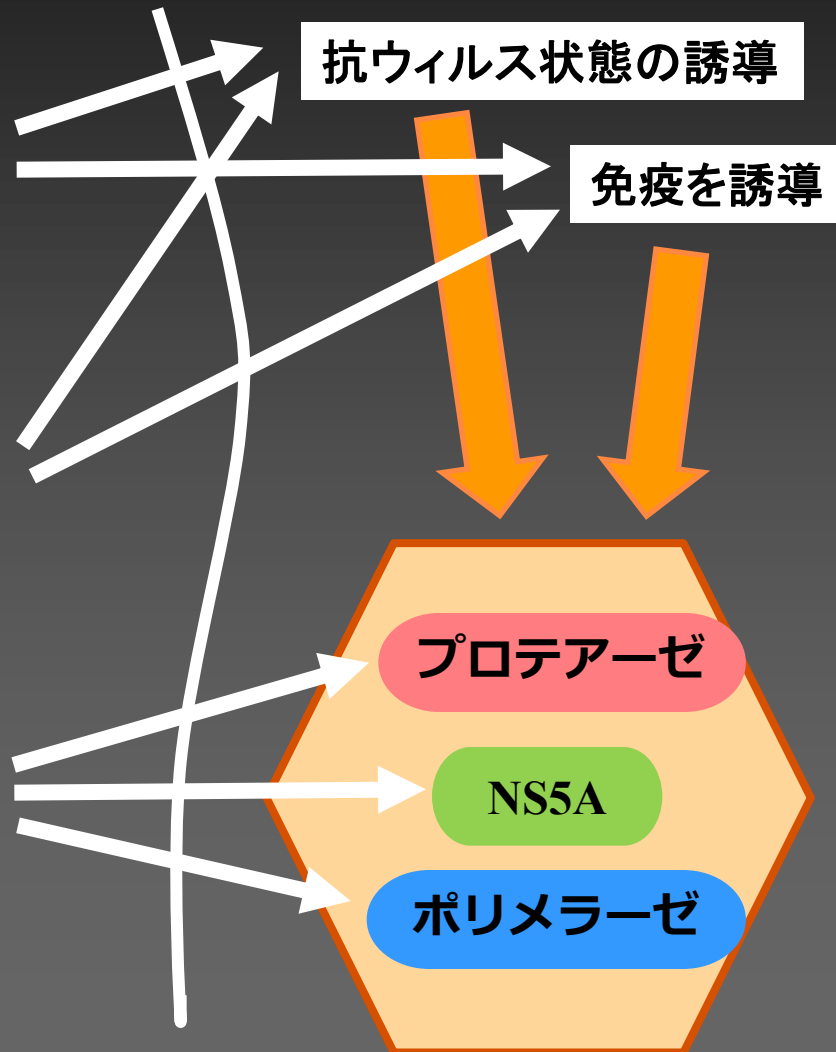
インターフェロン (注射薬)

- 従来型インターフェロン製剤
- ペグインターフェロン製剤

リバビリン (飲み薬)

直接作用型抗HCV剤 (飲み薬)

- プロテアーゼ阻害剤
- NS5A阻害剤
- ポリメラーゼ阻害剤



C型肝炎：インターフェロン治療の変遷

- 1989年：C型肝炎 発見
- 1992年：保険適応(初回のみ、最長6ヶ月)
- 2000年：再投与可能(group1高ウイルス群を除く)
- 2001/12月：イントロン＋リバビリン併用療法(24wk)
- 2002/2月：長期投与可能
- 2003年：ペグインターフェロン(ペガシス)
- 2004/12月：ペグイントロン＋レベトール
- 2006/12月：ペガシス＋コペガス

C型慢性肝炎の治癒率が高くなり、全体の約5割の方が
ペグインターフェロン＋リバビリン併用治療によって完治

DAA製剤の登場

Peg IFN + RBV + DAA

- 2011年末よりテラプレビル（薬疹の副作用）
- 2013年11月より副作用が少なく、治療効果が高いシメプレビル

IFNフリー

- 2014/9月よりスンベプラ+ダゲルインザ
- 2015/5月よりソバルディ+リバビリン（グループ2）
- 8月よりハーボニー
- 11月よりヴィキラックス（後にグループ2の適応追加）
- 2016/11月よりエレルサ+グラジナ
- 2017/よりジメンシー

C型肝炎の抗ウイルス療法

インターフェロン

- ・ 従来型インターフェロン
- ・ ペグインターフェロン

IFN

PegIFN

リバビリン

PegIFN

+

RBV

直接作用型抗ウイルス剤(DAA)

- ・ テラプレビル
- ・ シメプレビル
- ・ バニプレビル

PegIFN

+

RBV

+

DAA

-
- ・ インターフェロン フリー療法

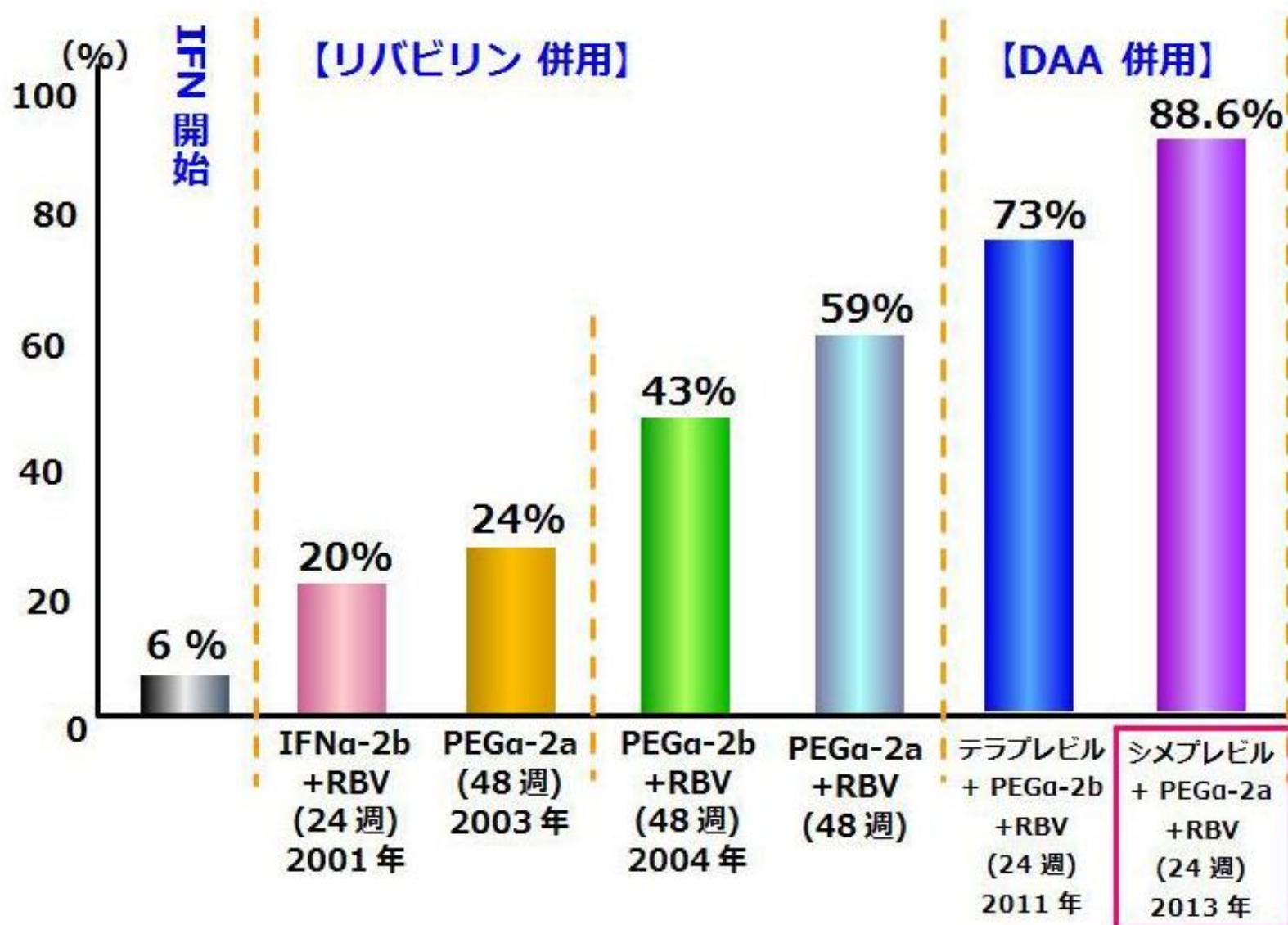
DAA

+

DAA

IFN 治療の進歩と有効率（SVR 率）の向上

遺伝子型 1b・高ウイルス量 初回治療例における SVR 率



PegIFN/RBV/SMV併用療法の副作用

初期症状(1週間以内に発現)

インフルエンザ様症状	悪寒、発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感
その他	発疹、食欲低下、嘔気

中期症状(1～8週に発現)

消化器症状	下痢、口内炎
皮膚症状	皮膚掻痒感、注射投与部位の局所反応
精神神経症状	不眠、イライラ感、うつ症状、味覚障害
検査値異常	白血球減少(好中球減少)、血小板減少、貧血、尿酸上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白

後期症状(2ヶ月以降に発現)

呼吸器疾患	間質性肺炎
代謝・内分泌疾患	甲状腺機能異常、糖尿病、高脂血症、月経異常
自己免疫疾患	関節リウマチ、自己免疫性肝炎
その他	脱毛、眼底出血、脳出血

C型肝炎治療の歴史は IFNの副作用との闘いの歴史でもあった

初期症状(1週間以内に発現)

インフルエンザ様症状	悪寒、発熱、頭痛、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感
その他	発疹、食欲低下、嘔気

中期症状(1～8週に発現)

消化器症状	下痢、口内炎
皮膚症状	皮膚掻痒感、注射投与部位の局所反応
精神神経症状	不眠、イライラ感、うつ症状、味覚障害
検査値異常	白血球減少(好中球減少)、血小板減少、貧血、尿酸上昇、クレアチニン上昇、尿蛋白

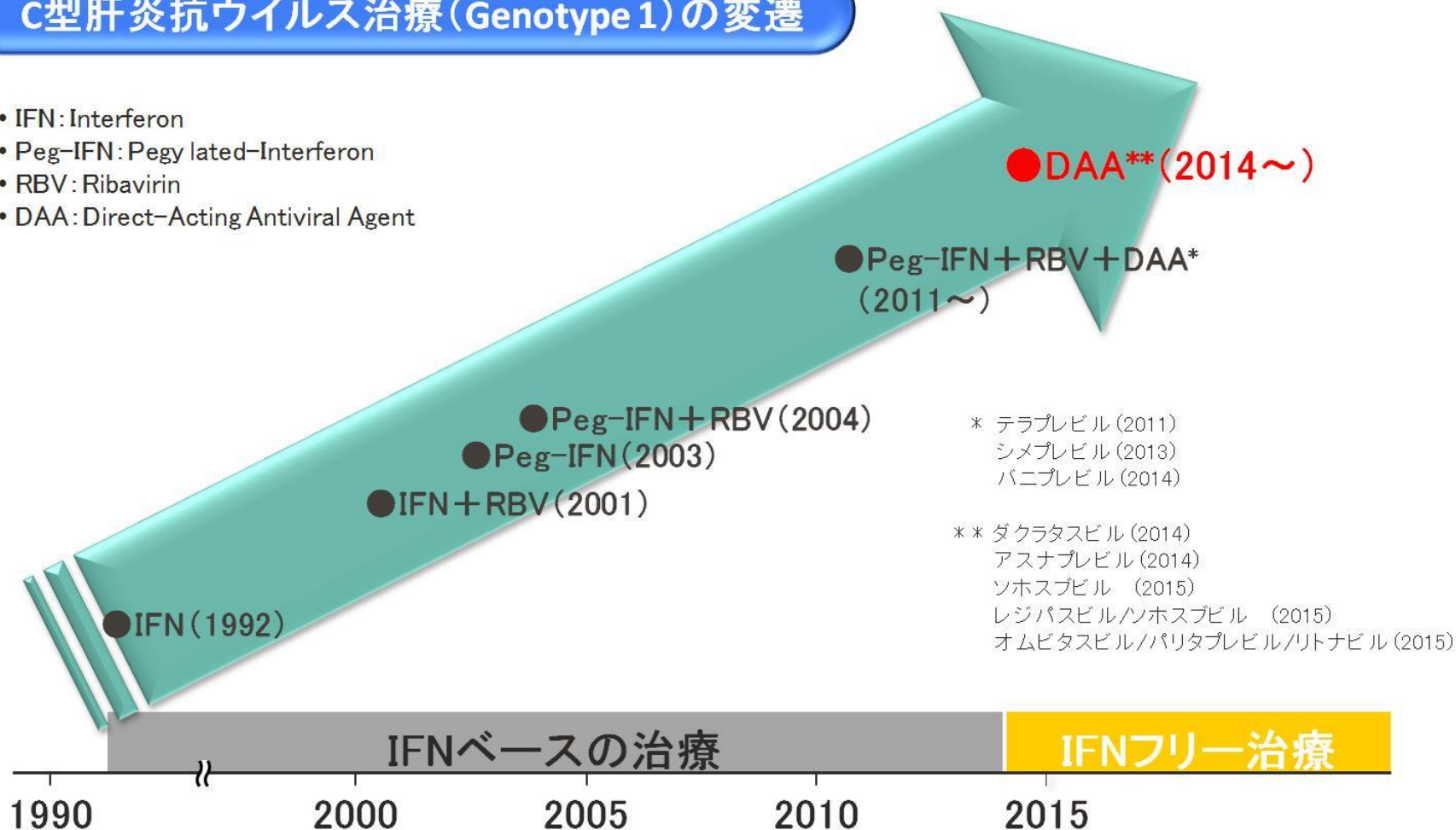
後期症状(2ヶ月以降に発現)

呼吸器疾患	間質性肺炎
代謝・内分泌疾患	甲状腺機能異常、糖尿病、高脂血症、月経異常
自己免疫疾患	関節リウマチ、自己免疫性肝炎
その他	脱毛、眼底出血、脳出血

C型肝炎の抗ウイルス療法は日々進歩しています

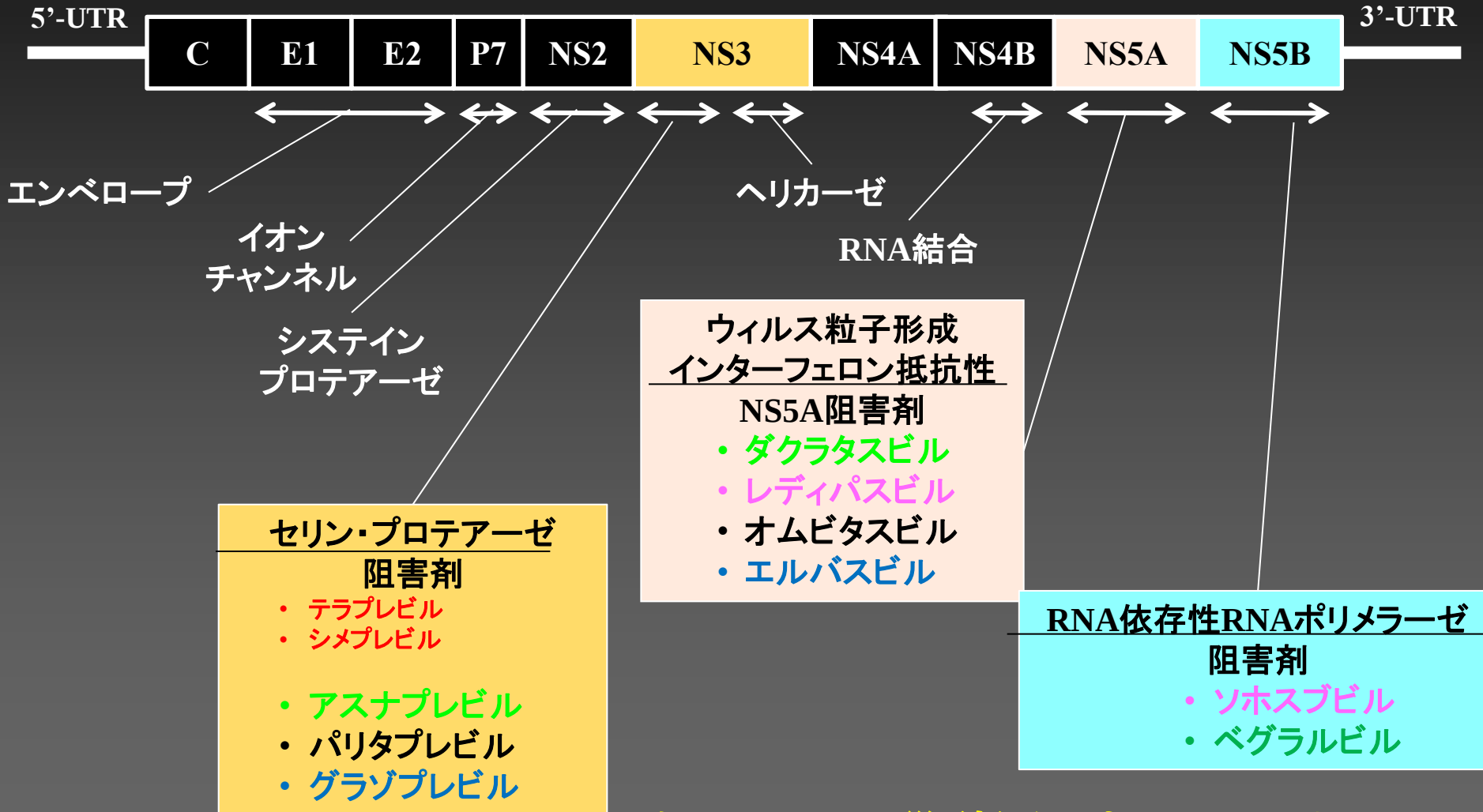
c型肝炎抗ウイルス治療 (Genotype 1) の変遷

- IFN: Interferon
- Peg-IFN: Pegylated-Interferon
- RBV: Ribavirin
- DAA: Direct-Acting Antiviral Agent



イントロンA 注射用、レベトール200mg、ペグイントロン皮下注用、パニヘップ カプセル150mg (MSD株式会社); テラビック錠250mg (田辺三菱製薬株式会社);
ソプリアドカプセル100mg (ヤンセンファーマ株式会社)、ダクルインザ錠60mg、スンベブラカプセル100mg (プリストル・マイヤーズ株式会社);
ソバルディ錠400mg、ハーボニー配合錠 (ギリアド・サイエンシズ株式会社); ウィキラックス配合錠 (アッヴィ合同会社)、各社医薬品インタビューフォーム

直接作用型抗HCV剤 (DAA; Direct Acting Antivirals)



ウイルスの設計図がわかってきた

C型慢性肝炎 genotype1 治療の変化

90年代のインターフェロン治療から、現在は経口剤だけの治療へ

	1990年代	2000年～	2011年～	2014年～	2015年～
治療の種類	 IFN注射	 IFN注射＋ 飲み薬1種類	 IFN注射＋ 飲み薬2種類	 飲み薬2種類	 飲み薬1種類
標準的な 治療期間	24～48週間	48～72週間	24週間	24週間	12週間
治療効果	約8%	40～50%	70～80%	約80%	99%～
副作用	非常に強い	強い	強い	少ない	弱くて 少ない

留意すること

経口薬による抗ウイルス治療は、ウイルス性肝疾患の治療に**十分な知識・経験をもつ医師**により、適切な適応判断がなされた上で行う。

非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、安全性も確認されていない。

非代償性肝硬変症例では投与を行うべきではない。

日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドライン

	1点	2点	3点
肝性脳症	無し	軽度	時々昏睡
腹水	無し	少量	中等量
血清ビリルビン	2.0 未満	2.0 ~ 3.0	3.0 超え
血清アルブミン	3.5 超え	2.8 ~ 3.5	2.8 未満
プロトロンビン時間	70 超え	40 ~ 70	40 未満
各項目のポイントを合計しその合計点で分類			
Child-Pugh分類	A	5 ~ 6 点	
	B	7 ~ 9 点	
	C	10 ~ 15 点	

グループ1の治療

従来難治性といわれてきた群

次々と新しい薬が開発
現在は5種類が使用可能

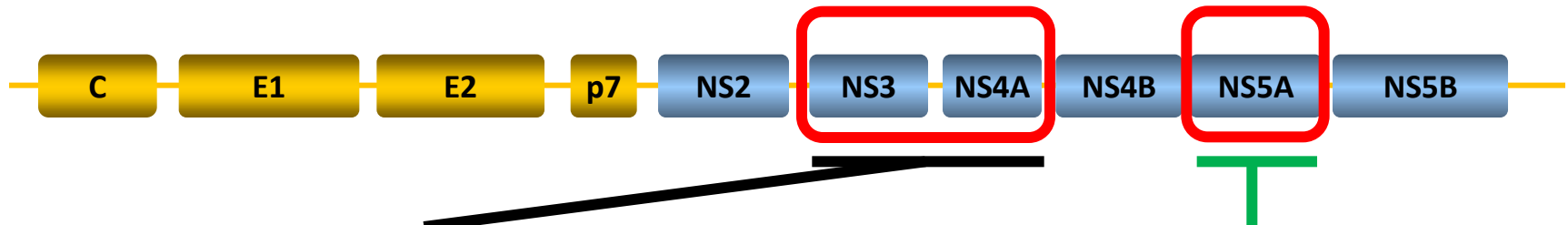
IFNフリー治療

各薬剤の比較 セログループ 1

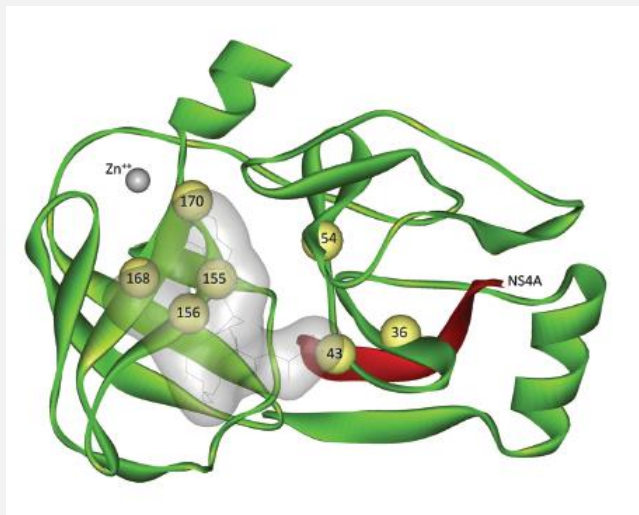
		発売	NS3/4A	NS5A	NS5B
ダクルインザ スンベプラ (2剤併用)	ブリストルマイヤー	2015/9	アスナプレビル	ダクラタスビル	
ハーボニー (合剤)	キリアド	2016/8		レジパスビル	ソホスブビル
ヴィキラックス (合剤)	アッビー	2016/11	パリタプレビル/ リトナビル	オムビタスビル	
エレルサ グラジナ (2剤併用)	MSD	2016/11	グラゾプレビル	エルパスビル	
ジメンシー (合剤)	ブリストルマイヤー	2017/2	アスナプレビル	ダクラタスビル	ベクラブビル

	治療期間	SVR率	費用	副作用	耐性	相互作用
ダクルインザ スンベプラ	24週間	90.1%	264万円	肝障害 発熱	NS5A: L31,Y93	併用禁忌 薬剤あり
ハーボニー 合剤	12週間	99.0%	460万円	腎機能低下 例では禁忌	影響少ない	併用禁忌 薬剤あり
ヴィキラックス 合剤	12週間	95.3%	450万円	浮腫 心臓	NS5A: Y93	併用禁忌 薬剤あり
エレルサ グラジナ	12週間	97%	387万円	胃腸	影響少ない	併用禁忌 薬剤あり
ジメンシー	12週間	96%	387万円	高Bil血症	影響少ない	併用禁忌 薬剤あり

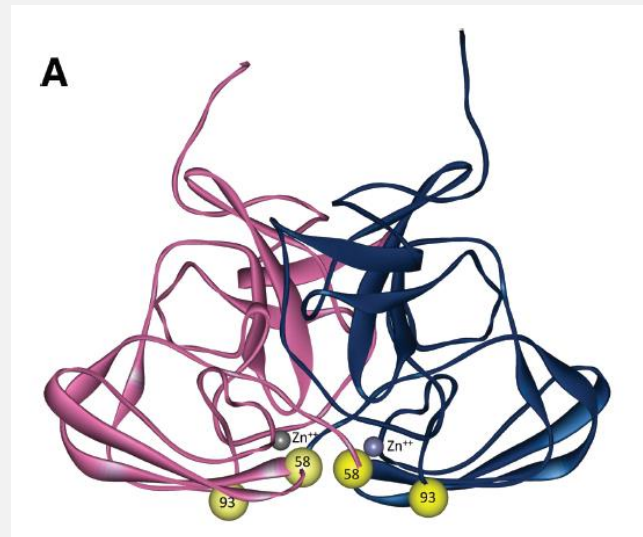
アスナプレビルおよびダクラタスビルの作用部位



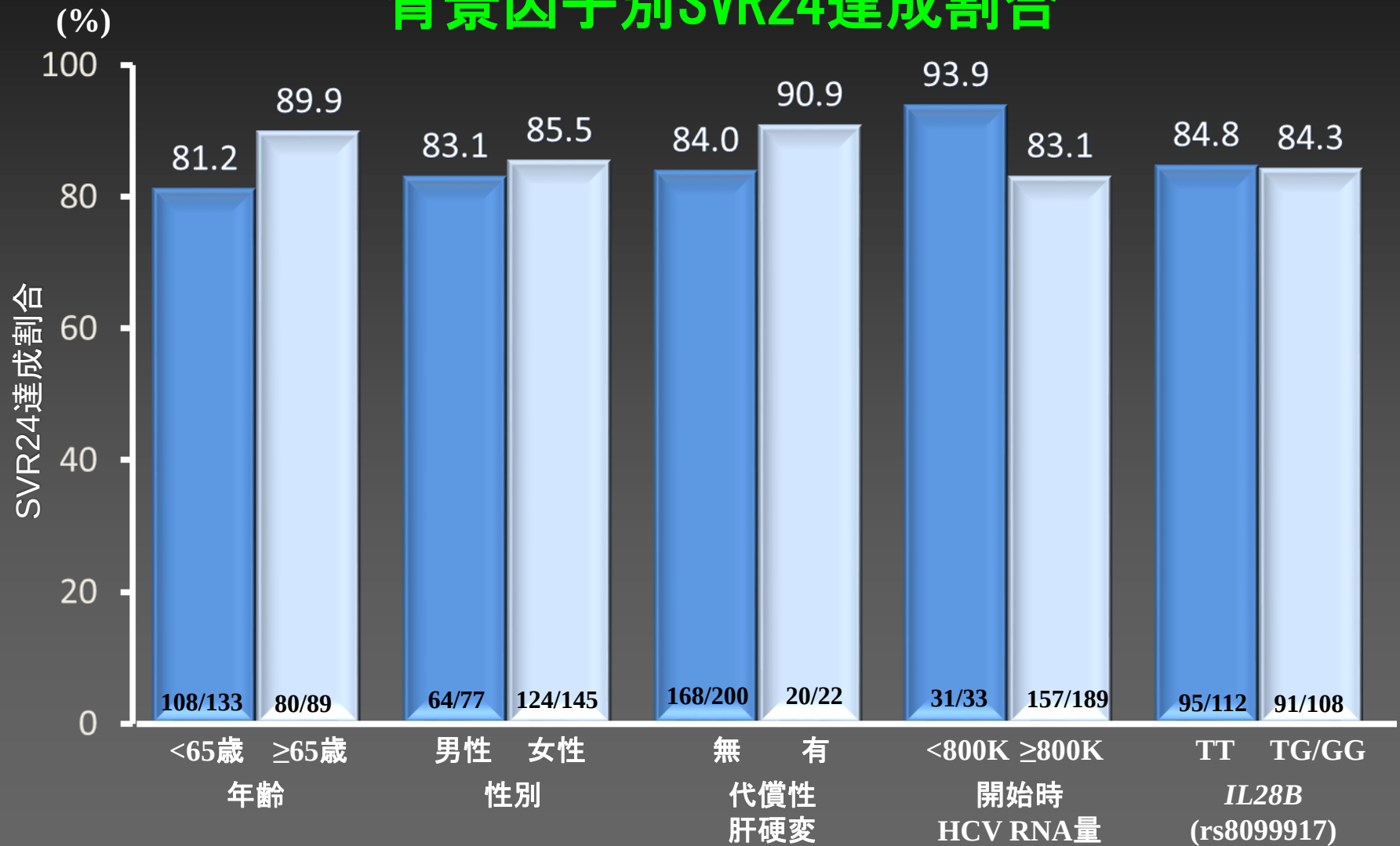
アスナプレビル



ダクラタスビル

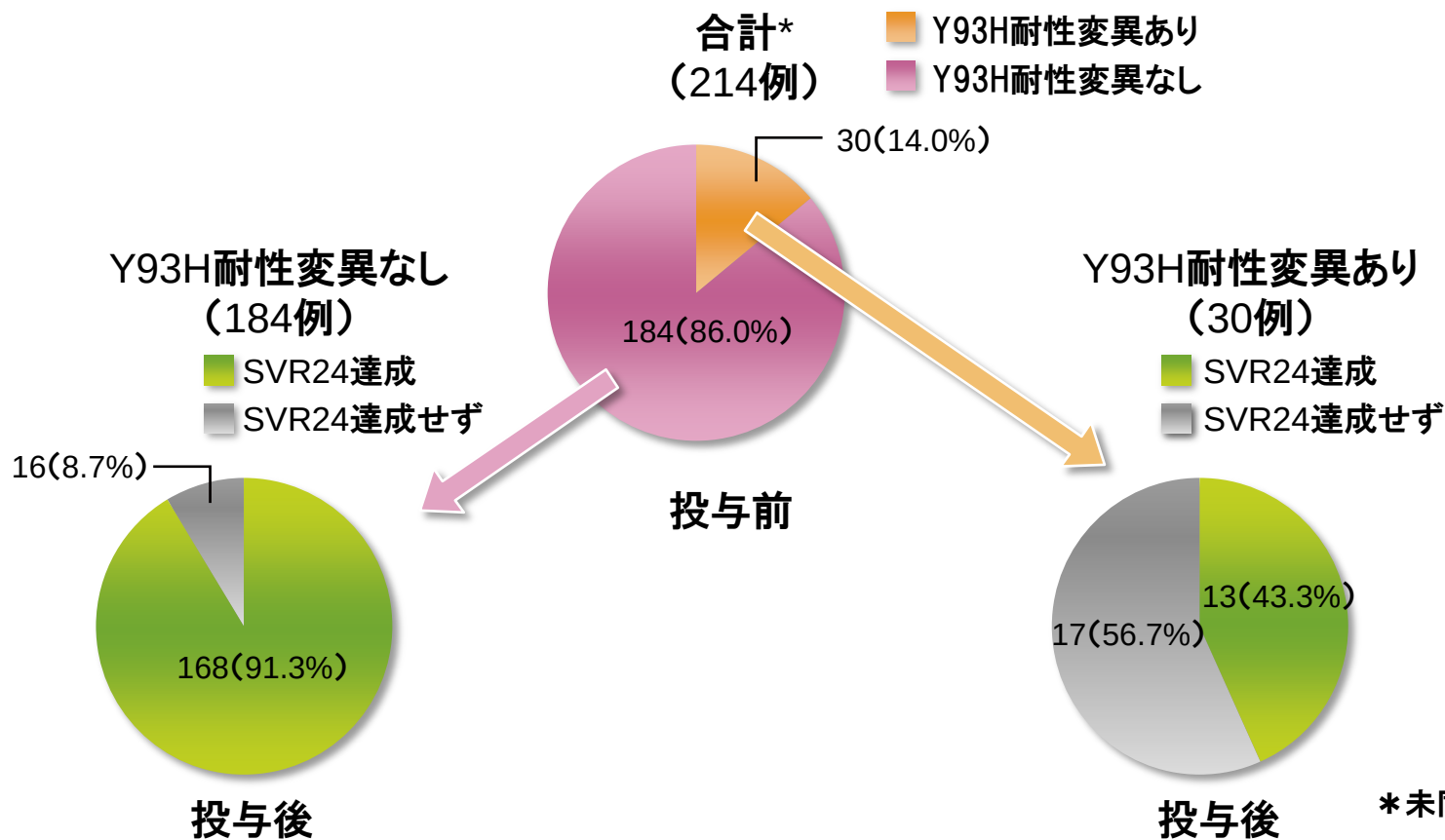


1b型のC型慢性肝炎に対する アスナプレビル・ダクラタスビル併用療法 背景因子別SVR24達成割合



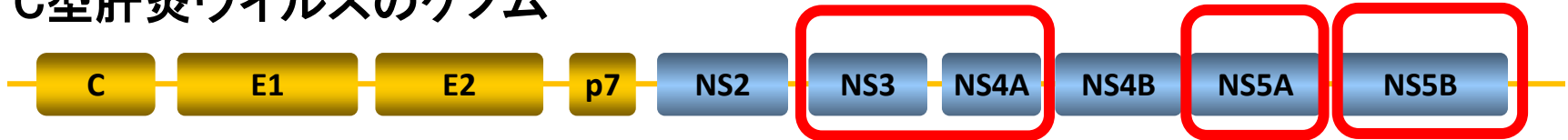
Y93H耐性変異の有無別ウイルス学的効果

投与開始時にY93Hが検出された患者は14.0% (30/214例) でした。Y93Hが検出された患者で43.3% (13/30例)、Y93Hが検出されなかった患者で91.3% (168/184例) がSVR24を達成しました。



レディパスビル + ソホスブビル

C型肝炎ウイルスのゲノム



赤字=国内承認薬剤(2014年7月現在)

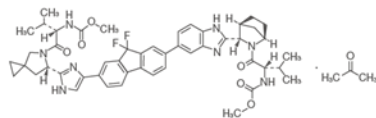
2型には
ソホスブビル + リバビリン

Nakamoto S. et al, World J Gastroenterol. 2014;20(11):2902-2012
Esperance A. et al, Gastroenterology. 2012(142):1340-1350
Pelosi LA. et al, Antimicrob Agents Chemother. 2012 ;56(10):5230-5239

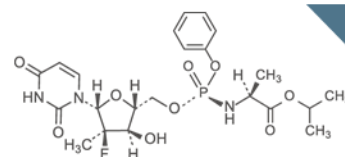
ハーボニー配合錠はレジパスビル90mgと ソホスブビル400mgの固定用量配合錠

レジパスビル (ledipasvir ; LDV)

LDV
NS5A 阻害剤



ソホスブビル (sofosbuvir ; SOF)



SOF
核酸型NS5B
ポリメラーゼ阻害剤

ハーボニー配合錠

レジパスビル／ソホスブビル配合錠
1日1回経口投与の固定用量配合錠
(90/400mg)

LDV
NS5A 阻害剤

SOF
核酸型NS5B
ポリメラーゼ阻害剤

ハーボニーが世間を騒がせたのは？

1: 12週間治療で**治癒率が99%**と極めて高い

2: 薬の価格が極めて高い。

発売当初 1錠80100円 $\Rightarrow 80100 \times 28 \times 3 = \mathbf{673万円/12週}$

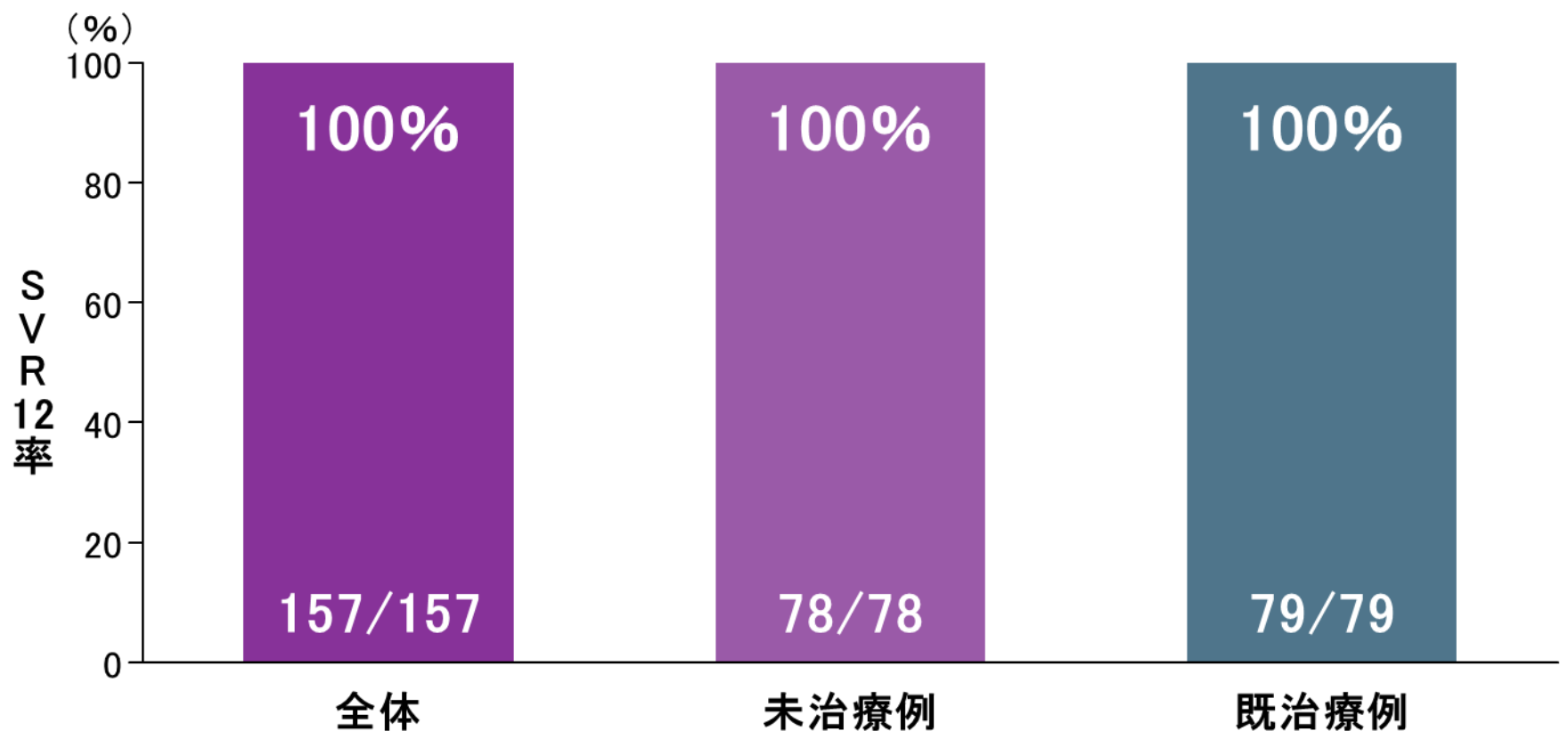
現在は 1錠54800円 $\Rightarrow 54800 \times 28 \times 3 = \mathbf{460万円/12週}$

肝硬変、IL28B遺伝子多型、年齢、開始時HCV RNA量など背景因子による治療効果の差はみられない。

副作用による投与中止例はなく、重篤な副作用もなかった。

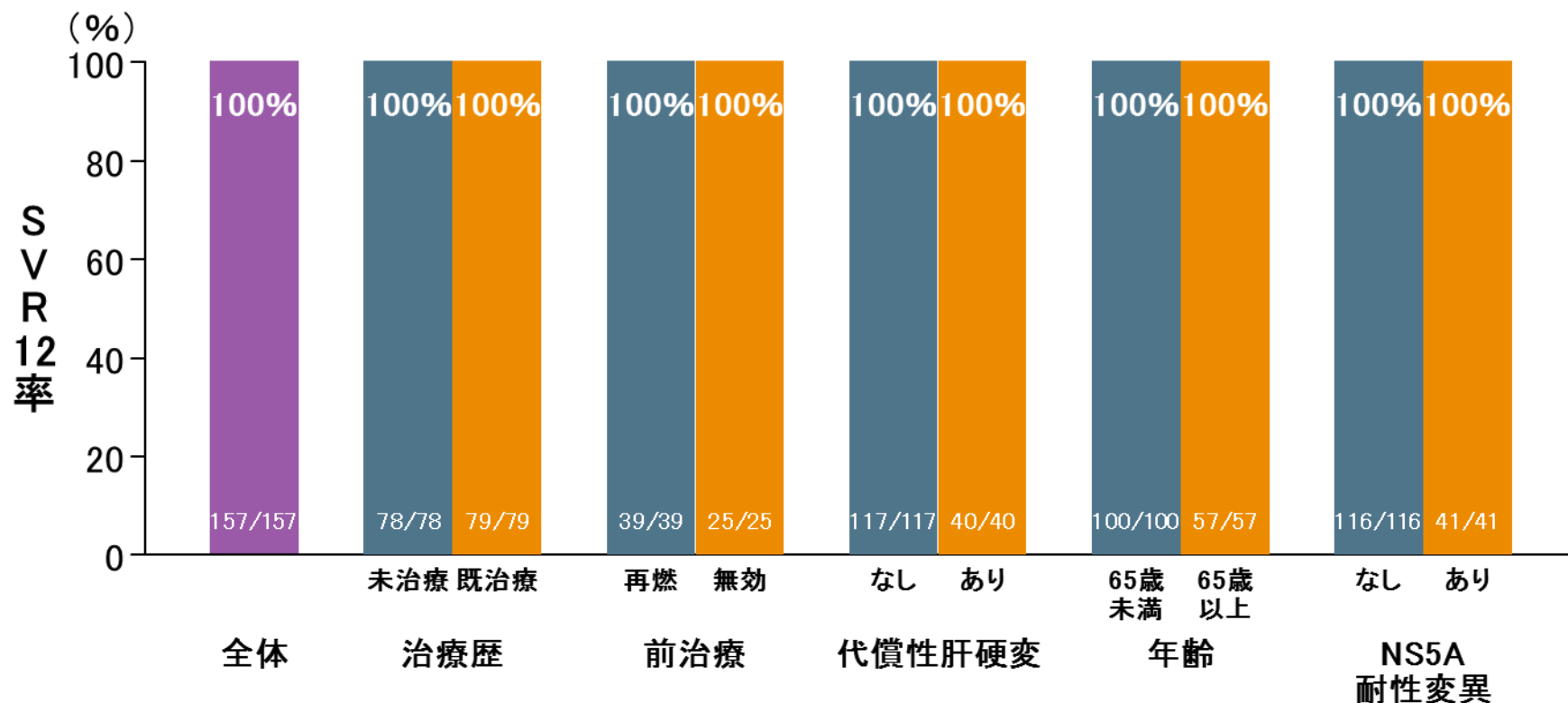
NS5A阻害剤の治療歴のない症例において治療開始前にY93H変異を有していても高率にSVRが達成された。

国内第3相臨床試験： 主要評価項目：SVR12率



代償性肝硬変25.5% (n=40)を含む

国内第3相臨床試験： 主要サブグループのSVR12率



【使用上の注意】抜粋

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

国内第3相臨床試験： Grade 3の副作用（年齢別）

Grade3の副作用	65歳未満 (n=100)	65歳以上 (n=57)	合計 (n=157)
全 体	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
リパーゼ増加	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

【使用上の注意】（抜粋）

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、既往歴や合併症を伴っていることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

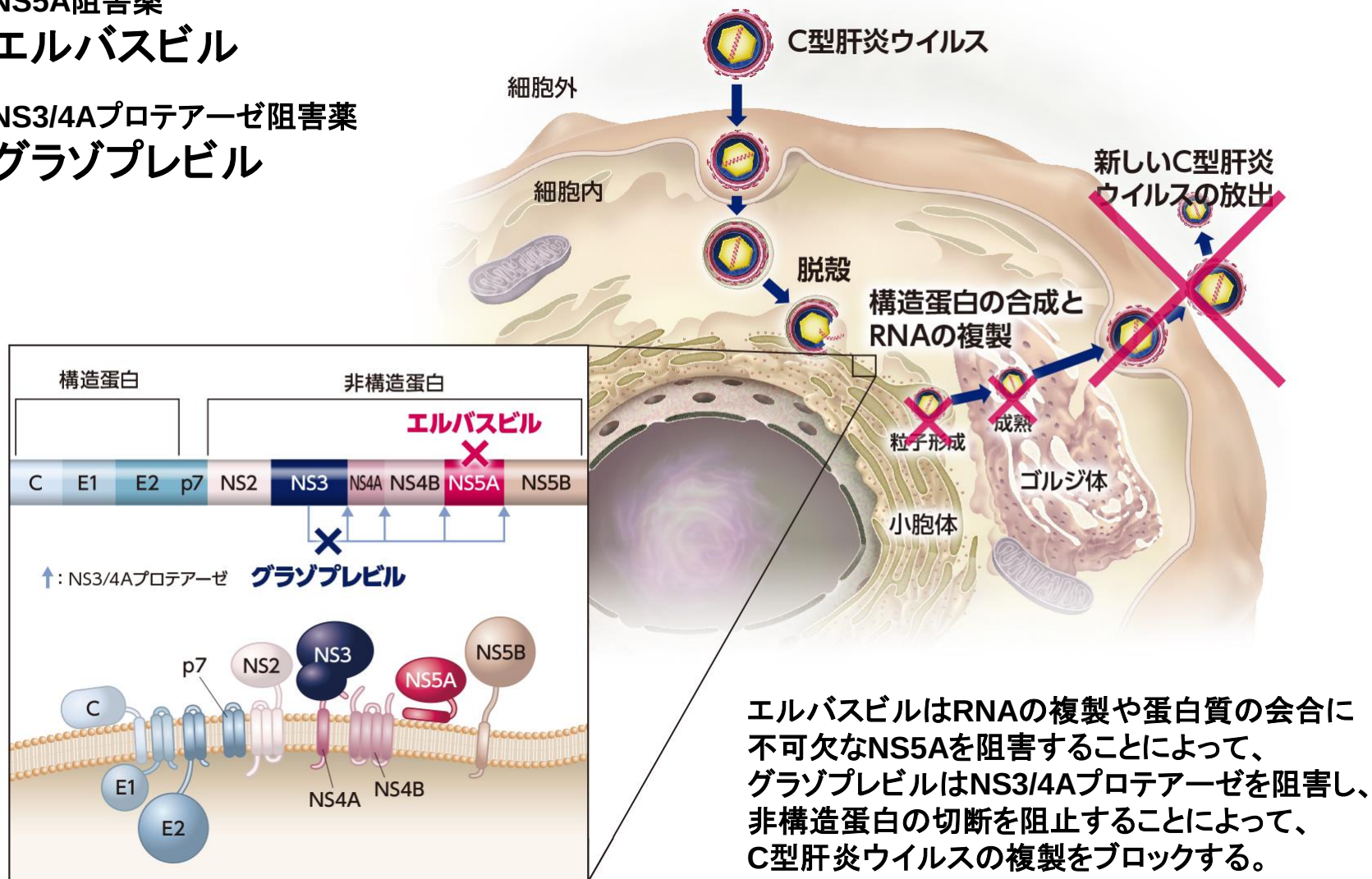
ハーボニーの問題点

禁忌

重度の腎機能障害($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/分/1.73m}^2$)
又は透析を必要とする腎不全の患者

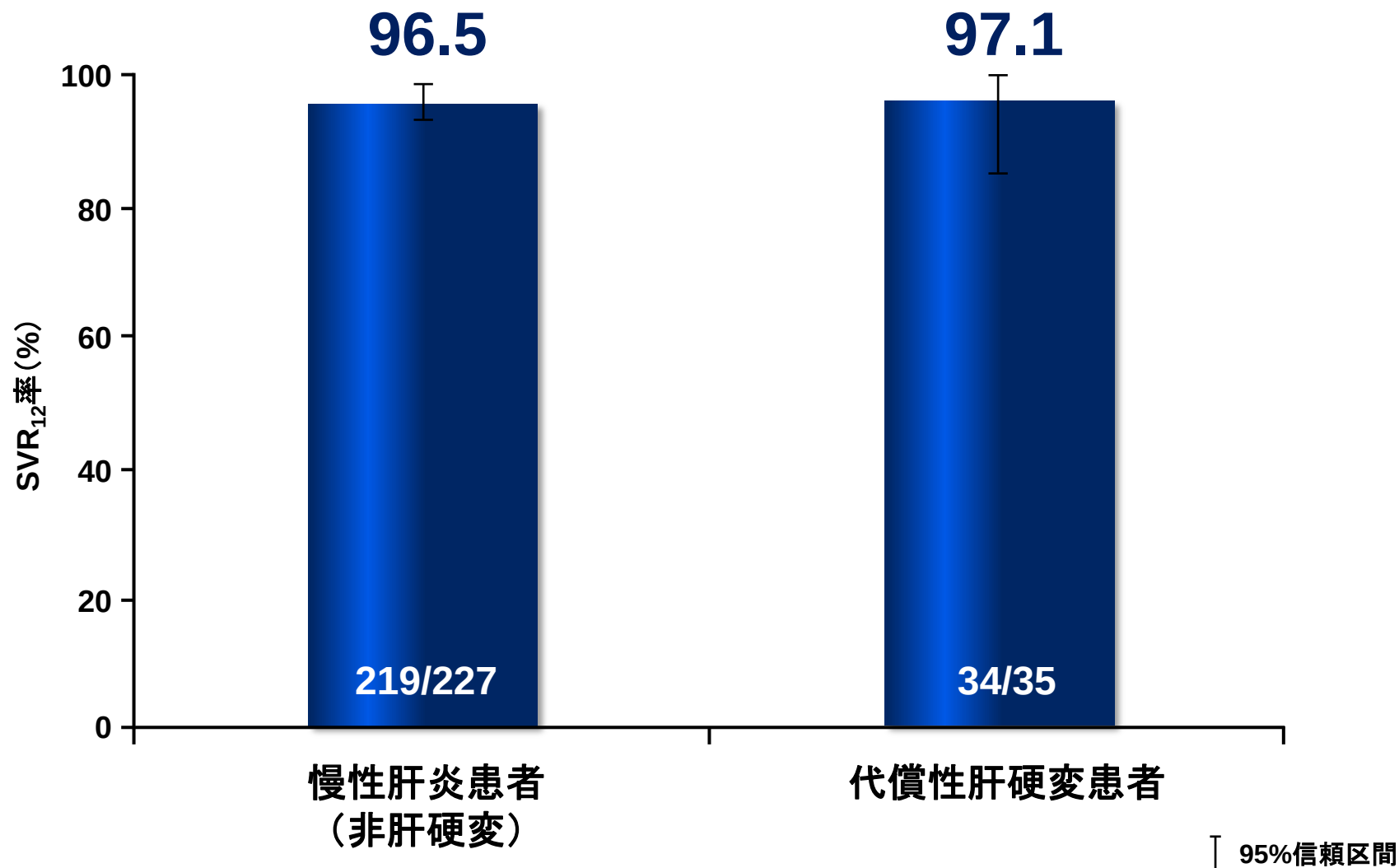
エルバスビル/グラゾプレビル の作用機序

- NS5A阻害薬
エルバスビル
- NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬
グラゾプレビル



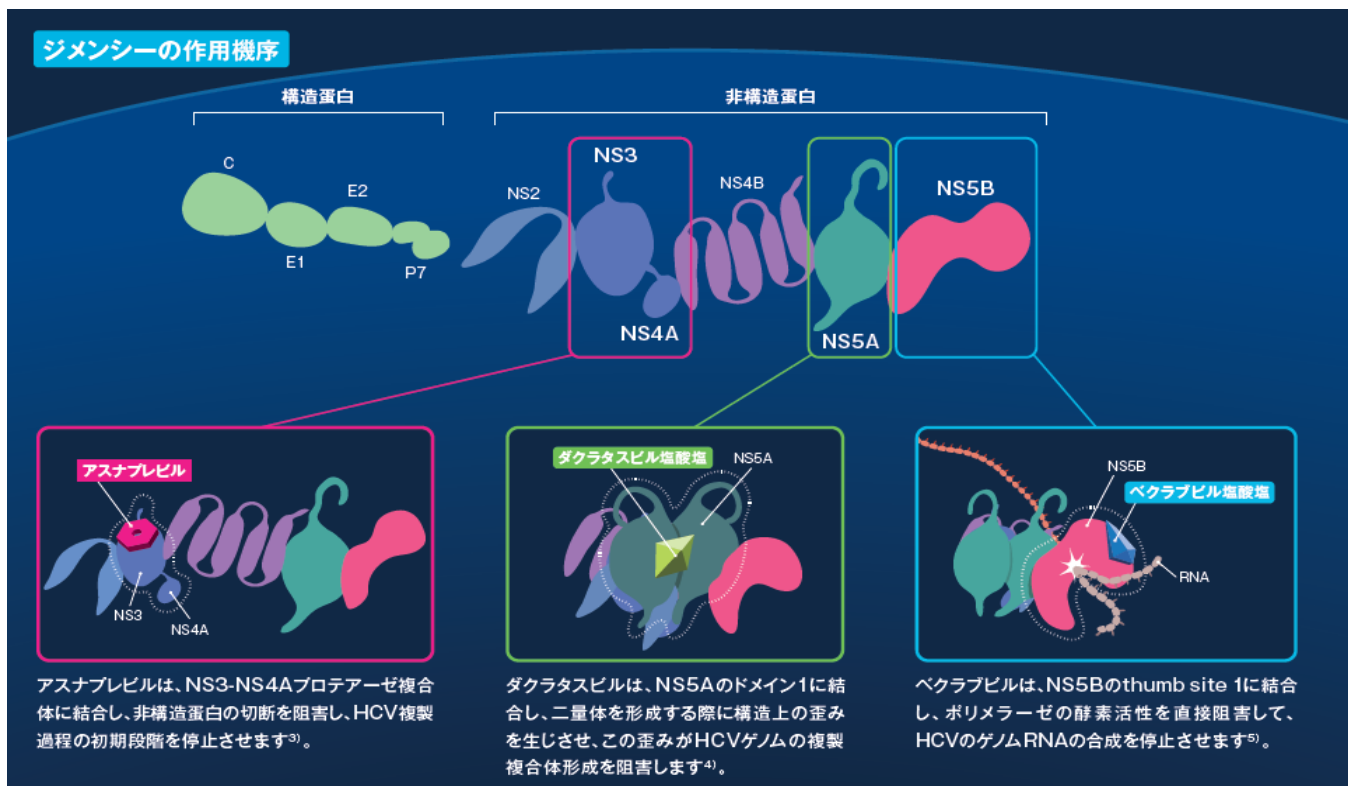
国内第Ⅲ相臨床試験

SVR₁₂率[FAS] (主要評価項目)



ジメンシーの作用機序

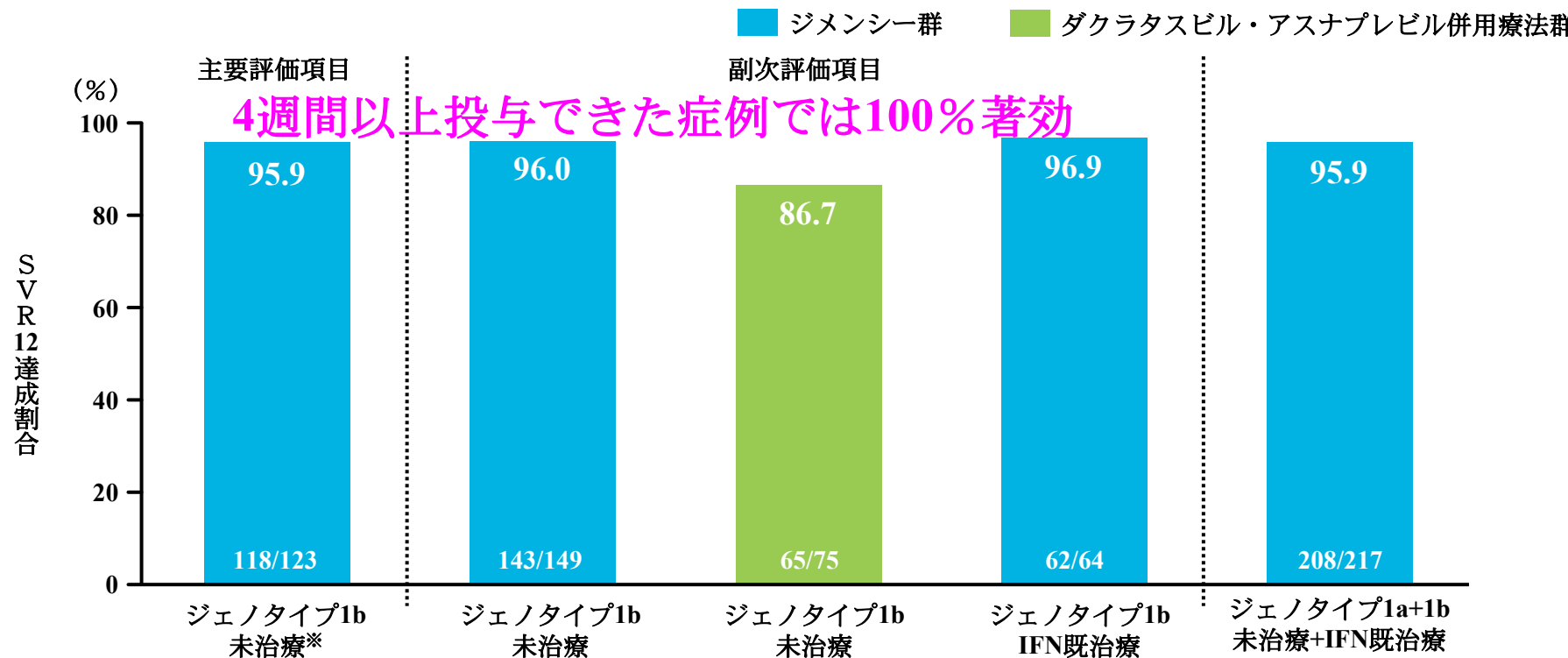
ジメンシー配合錠は、
日本初の3種類の直接作用型抗ウイルス剤（DAA）
固定用量配合剤です。



- 1) McPhee F et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012 ; 56 (10) : 5387-5396
- 2) Gao M et al. Nature. 2010 ; 465 (7294) : 96-100
- 3) Rigat KL et al. J Biol Chem. 2014 ; 289 (48) : 33456-33468

ジェノタイプ1(1a+1b)の患者における SVR12達成割合(主要評価項目、副次評価項目)

- ジェノタイプ1bで未治療のC型慢性肝炎患者におけるジメンシー群のSVR12達成割合は95.9% (95%信頼区間 : 90.8~98.7%) であり、ヒストリカルコントロールの閾値79%を上回り有効性が示されました。



※ : C型代償性肝硬変は含まれない

承認時評価資料 : C型慢性肝炎患者及びC型代償性肝硬変患者を対象とした国内第3相試験成績 (AI443117試験)
 Toyota J et al. J Gastroenterol 2016 Aug 9 doi : 10.1007/s00535-016-1245-6 [Epub ahead of print]
 (本論文の執筆において Bristol-Myers Squibb 株式会社の支援を受けた。著者のうち同社社員が含まれる)

セログループ2 の治療

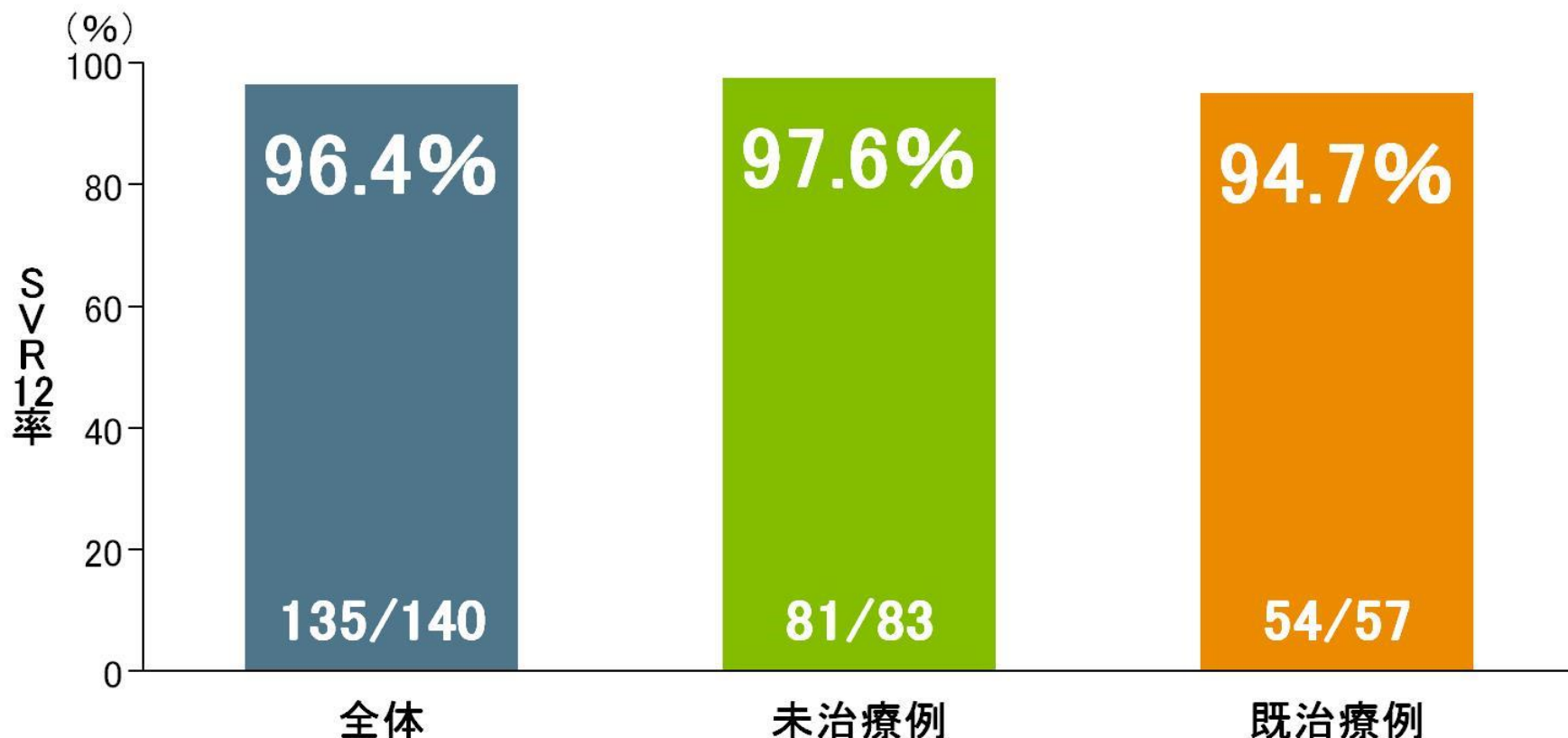
IFNでも80%は治癒できた群

ソバルディー	+	リバビリン	12週間
ヴィキラックス	+	リバビリン	16週間(慢性肝炎のみ)

リバビリンを併用するので貧血の副作用がある

国内第3相臨床試験： SVR12率

ソホスブビルとリバビリンの併用によるSVR12率は96.4%に達しました
また、前治療の有無にかかわらず高い著効率を示しました



C型慢性肝炎

医療費助成の対象となる治療

C型ウイルス性肝炎の根治を目的として行われるインターフェロン治療及びインターフェロンフリー治療で、保険適応となっているもの

抗ウイルス治療	インターフェロン(α 、 β)治療 ☐ 単剤治療 ☐ リバビリンとの併用治療	 注 射	 注射+飲み薬
	ペグインターフェロン治療 ☐ 単剤治療 ☐ リバビリンとの併用治療 ☐ リバビリンとテラプレビルまたはシメプレビルとの併用療法(慢性肝炎のみ)	 注 射	 注射+飲み薬
	インターフェロンフリー治療	 飲み薬	

医療費助成の対象とならない治療

肝庇護薬（グリチルリチン酸－アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物、ウルソデオキシコール酸など）による治療、インターフェロンの少量長期治療

医療費助成の自己負担限度額

ウイルス性肝炎の治療では、治療費が高額になっても医療費の助成を受けることで、自己負担額が月額1万円または2万円までに軽減されます。

世帯全員の市町村民税 (所得割) 課税年額の合計額	自己負担限度額 (月額)
235,000円以上	20,000円
235,000円未満	10,000円

※医療費助成を受けるためには、お住まいの都道府県から交付される「受給者証」が必要です。

インターフェロンフリー治療の認定基準

HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎またはChild-Pugh分類AのC型代償性肝硬変で、インターフェロンを含まない抗ウイルス治療を行う予定、又は実施中の者のうち、肝がんの合併のない患者。

※日本肝臓学会の専門医が、「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成する。なお、自治体の実情に応じて各都道府県が適当と定める医師が策定してもよい。

静岡県では消化器病学会の専門医でも可

SVRが得られた後のフォローアップの必要性

日本肝臓学会 C型肝炎治療ガイドライン(第4版)

SVR後の肝発癌

- ✓ 平均観察期間3.3年～8.0年における発癌率は、0.9%～4.2%
- ✓ SVRが得られてから発癌までの期間の多くは10年以内であるが、10年以上経過した後に発癌した症例の報告も散見される。
- ✓ IFN治療によるSVR後における肝発癌のスクリーニング期間については、未だ一定の見解はないが、症例毎の発癌リスク要因に応じて、SVR後5～10年間は肝癌のスクリーニングを行うべきと考えられる。

【Recommendation】

- IFNによるSVR後の発癌リスクとしては、高齢、男性、線維化進展、飲酒、肝脂肪化、インスリン抵抗性などが挙げられ、これらのリスク因子に応じて著効後も肝癌のスクリーニングを継続する必要がある。

C型肝炎今後の問題点

感染を知らないまま潜在しているキャリアー➡77.7万人程度

継続的な受診をしないままにいるキャリアー

どこまで治療適応を拡大するのか？

治療が無効だった場合多剤耐性となるのか？

著効例(SVR)からの発癌

非対償性肝硬変(現時点ではDAAの保険適応外)に対する治療

NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)から肝硬変、肝癌

非B非Cからの発癌

一生に一度でいいから
HBs抗原、HCV抗体を測って下さい

新しい感染は防御できます

陽性であれば専門施設にご相談下さい

WHOは2030年までにC型肝炎根絶を目指しています
人類がウイルスに勝利する日まで後13年