

C型肝炎の病態と治療

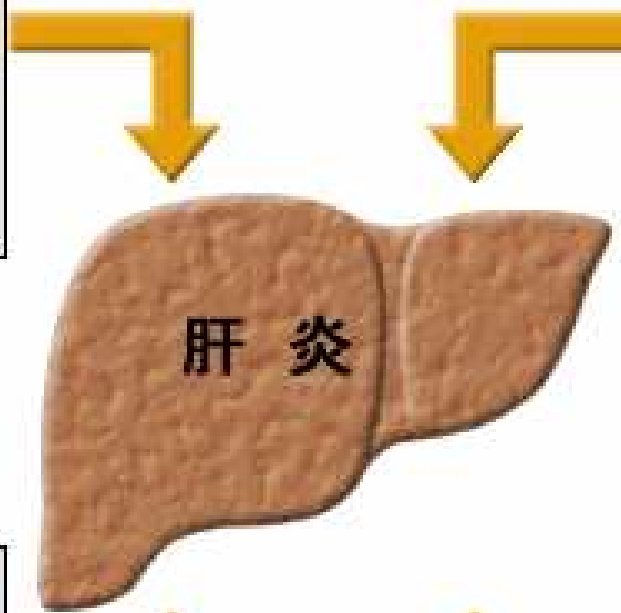
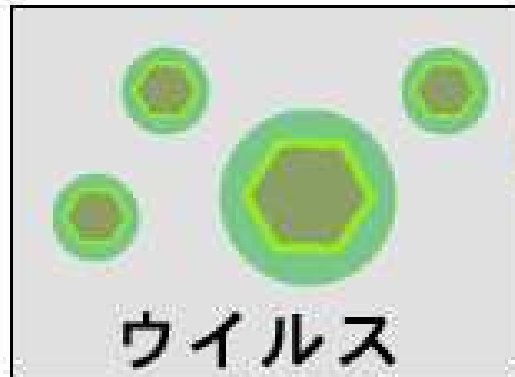
C型肝炎とはどんな病気？

肝炎を起こすウイルス(C型肝炎ウイルス)の感染により、肝臓の炎症が続き、肝臓の細胞が壊れて肝臓の働きが悪くなる病気です。

初期には症状が少ない。

大部分が進行型で、慢性肝炎が続いていると肝硬変、肝癌へ進んでしまいます。

肝炎の分類

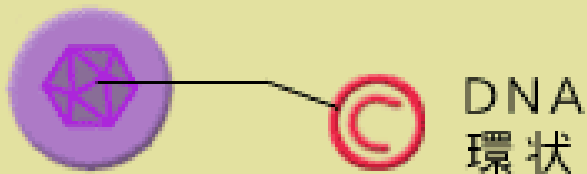


肝炎ウイルスの種類

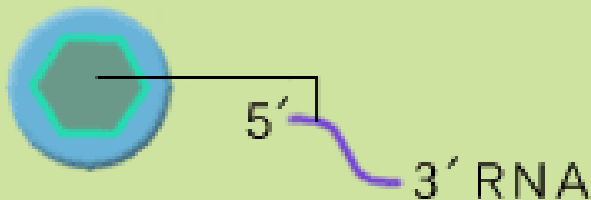
A 型肝炎ウイルス (HAV)



B 型肝炎ウイルス (HBV)



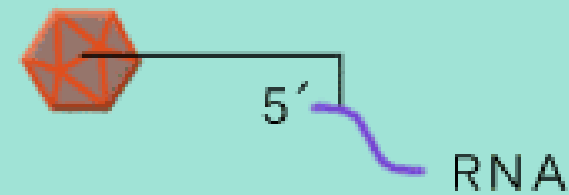
C 型肝炎ウイルス (HCV)



D 型肝炎ウイルス (HDV)



E 型肝炎ウイルス (HEV)



他に肝炎ウイルス候補として

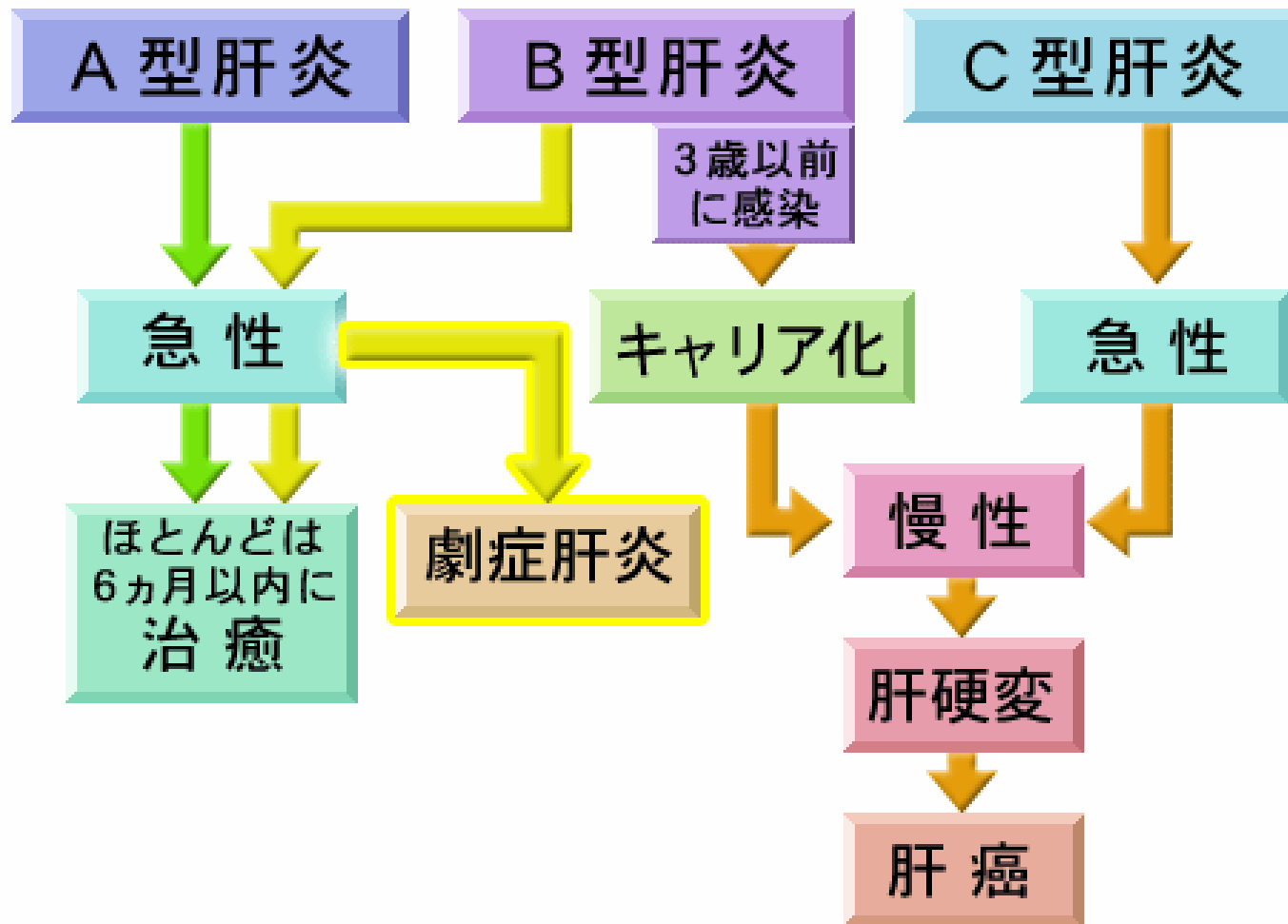
G 型

TTウイルス

A.B.C型肝炎一覽

| | A型肝炎 | B型肝炎 | C型肝炎 |
|---------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
| 起因ウイルス | A型肝炎ウイルス (ピコナウイルス科) | B型肝炎ウイルス (ヘパドナウイルス科) | C型肝炎ウイルス (フラビウイルス科) |
| 直径 (nm) 核酸 | 27 ~ 30 RNA | 42 DNA | 50 ~ 60 RNA |
| 感染経路 | 経口 | 血液・体液 | 血液・体液 |
| 好発季節 | 1 ~ 5月 | 1年中 | 1年中 |
| 潜伏期間 | 2週間 ~ 2カ月 | 1 ~ 3カ月 | 2 ~ 3カ月 |
| 慢性化 | なし | あり | あり |
| 特異的な 予防 | HAワクチン 免疫グロブリン | HBワクチン 抗HBグロブリン | なし |

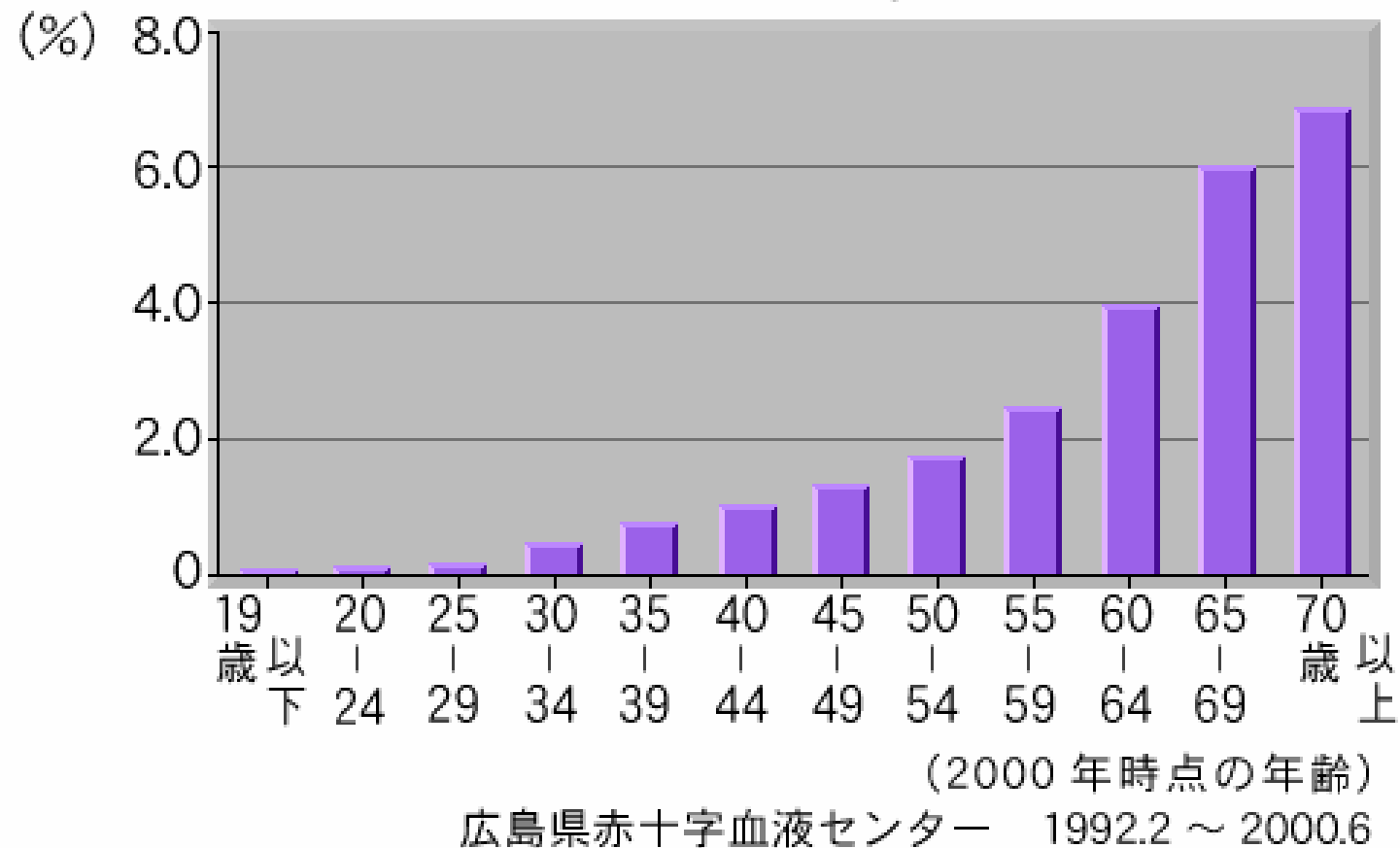
肝炎Virusの経過




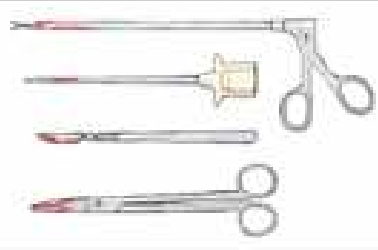


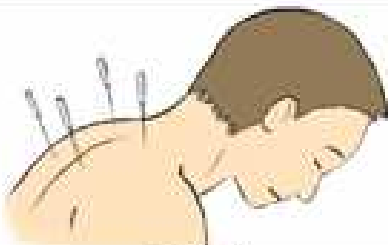
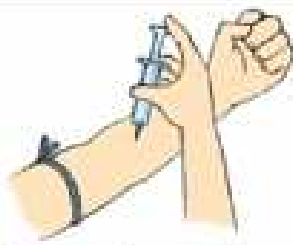



C型肝炎 疫学

日本のC型肝炎ウイルスキャリア:100~200万人

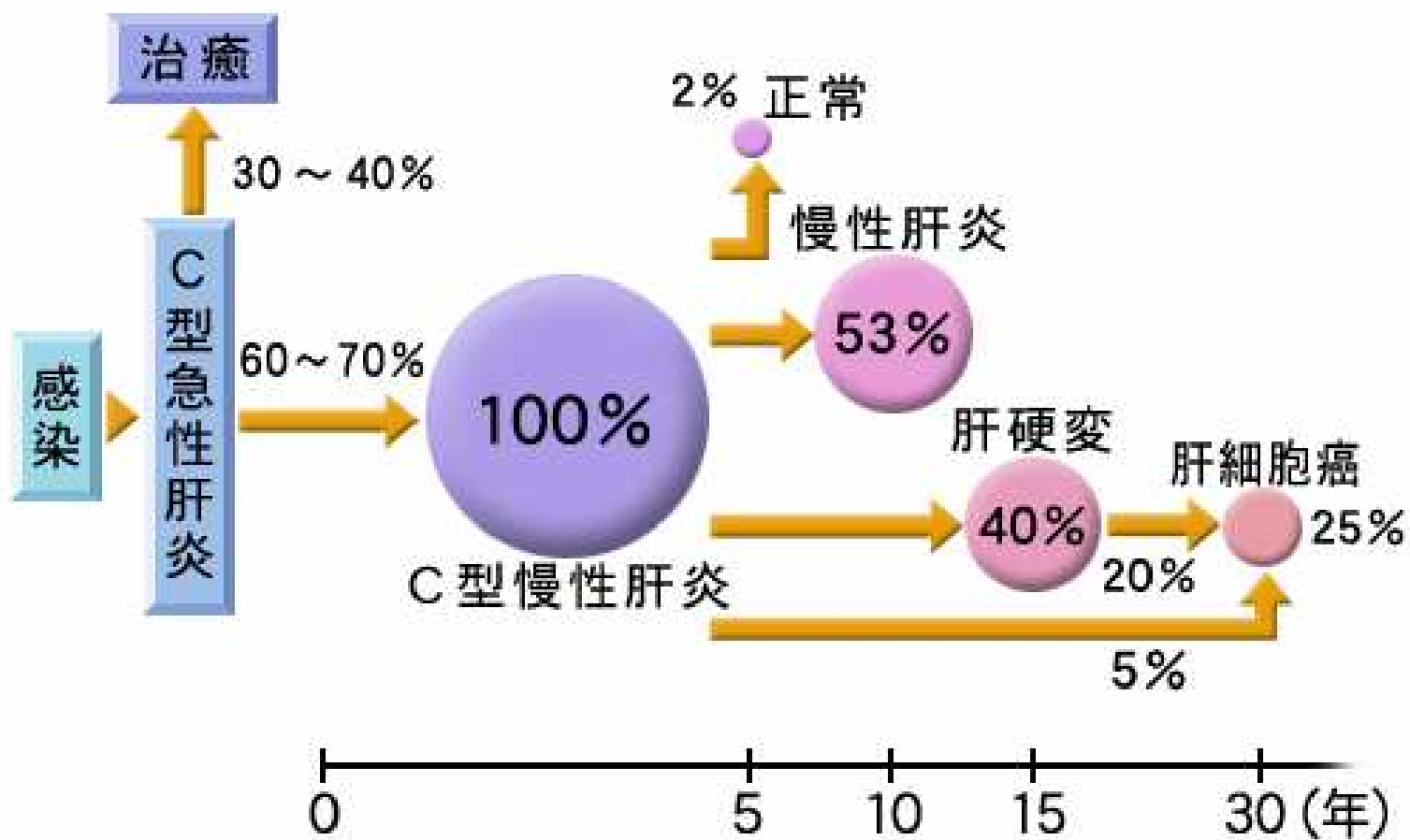
献血者のHCV抗体陽性率



C型肝炎 感染経路

| | | |
|---|---|---|
|  <p>1989年以降の スクリーニング により激減</p> |  |  |
| 輸血 | 血液に汚染された医療器具 | 針刺し事故 |
|  <p>ごく少ない</p> |  |  |
| 母子感染 | 針治療 | 薬物乱用者のまわし打ち |
|  <p>ごくまれ</p> |  |  |
| 性行為 | ピアスの穴あけ | 刺青 |

C型肝炎 症状と経路

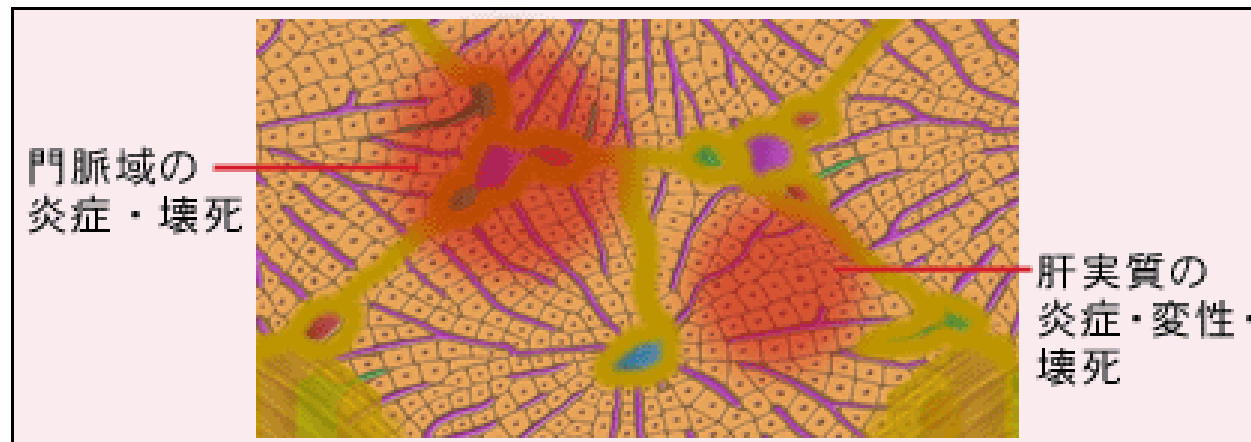
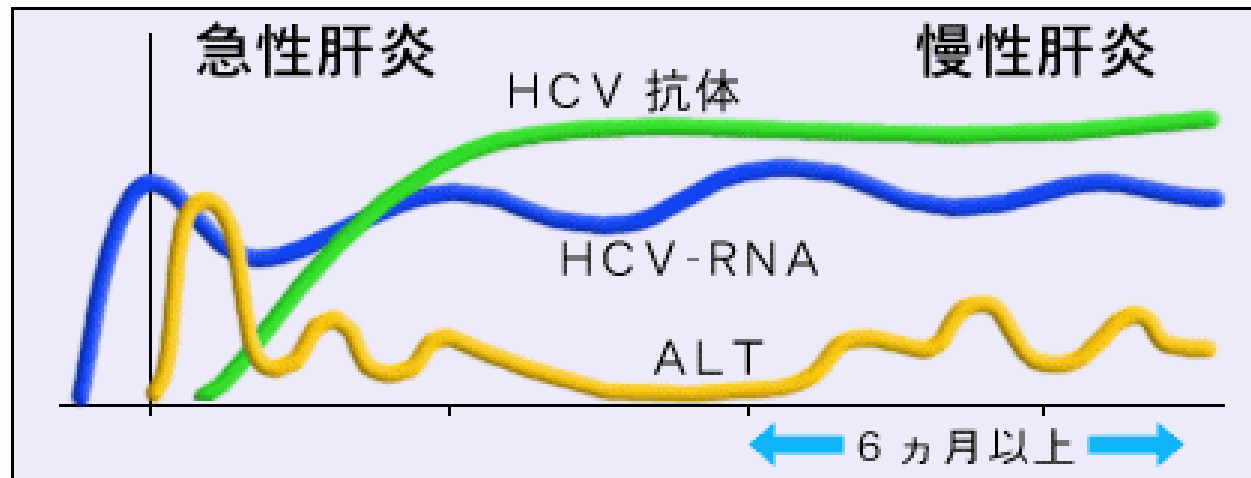


％: C型慢性肝炎例数を100%としてその後の比較を表記

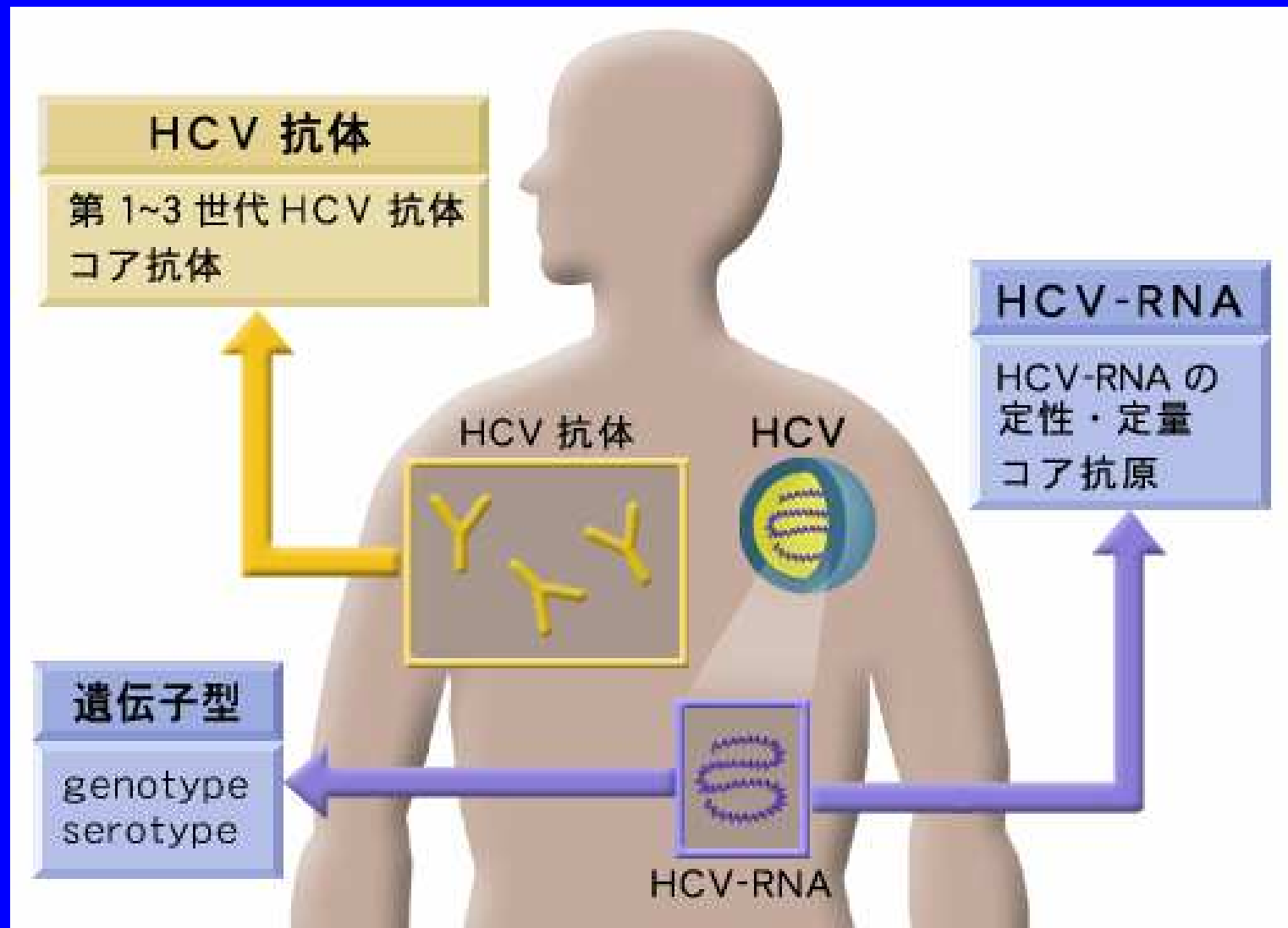
C型慢性肝炎とは？

C型慢性肝炎とは：

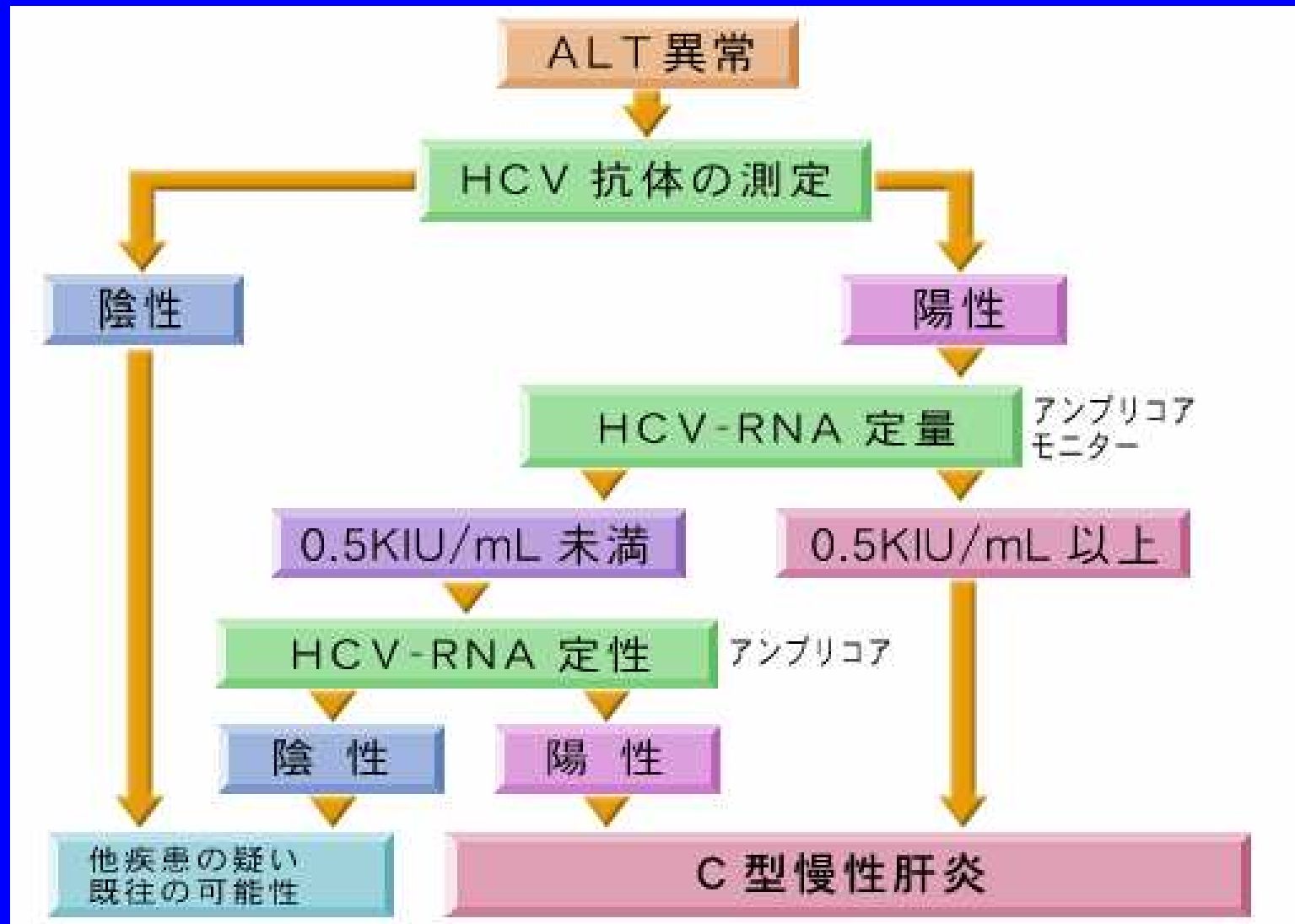
6ヵ月以上肝機能検査値異常・ウイルス持続感染



Virus markerの流れ



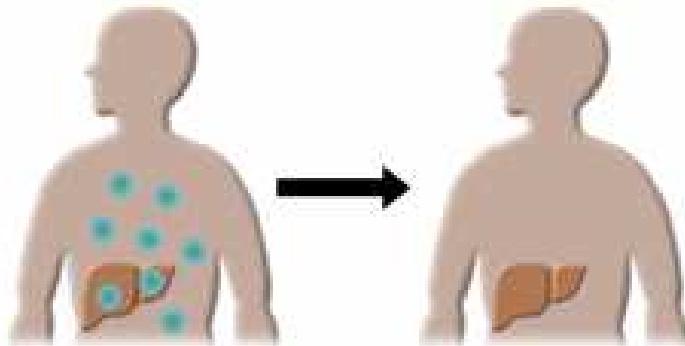
C型慢性肝炎の診断の流れ



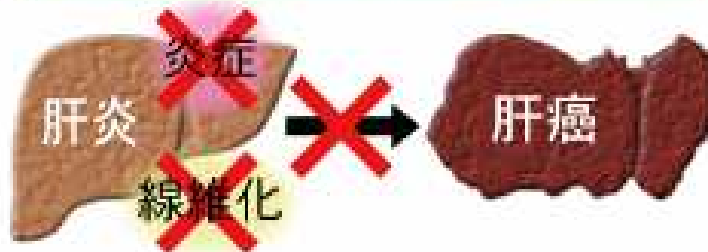
C型肝炎の治療目標

C型肝炎の治療目標

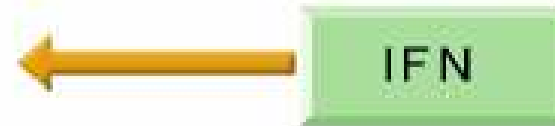
1 C型肝炎ウイルスを排除



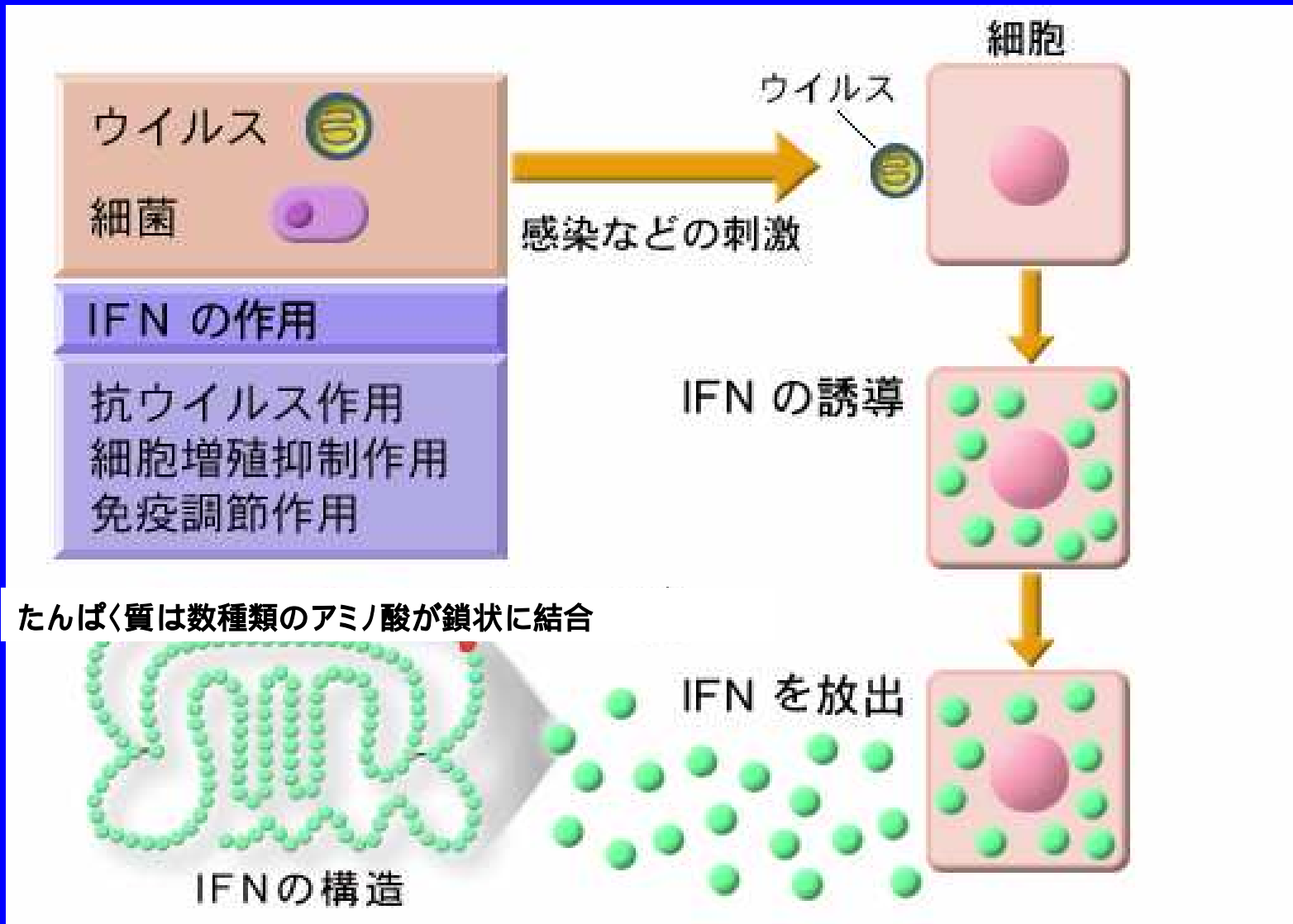
2 炎症・線維化を抑え、肝癌への進展抑制



C型肝炎の治療法

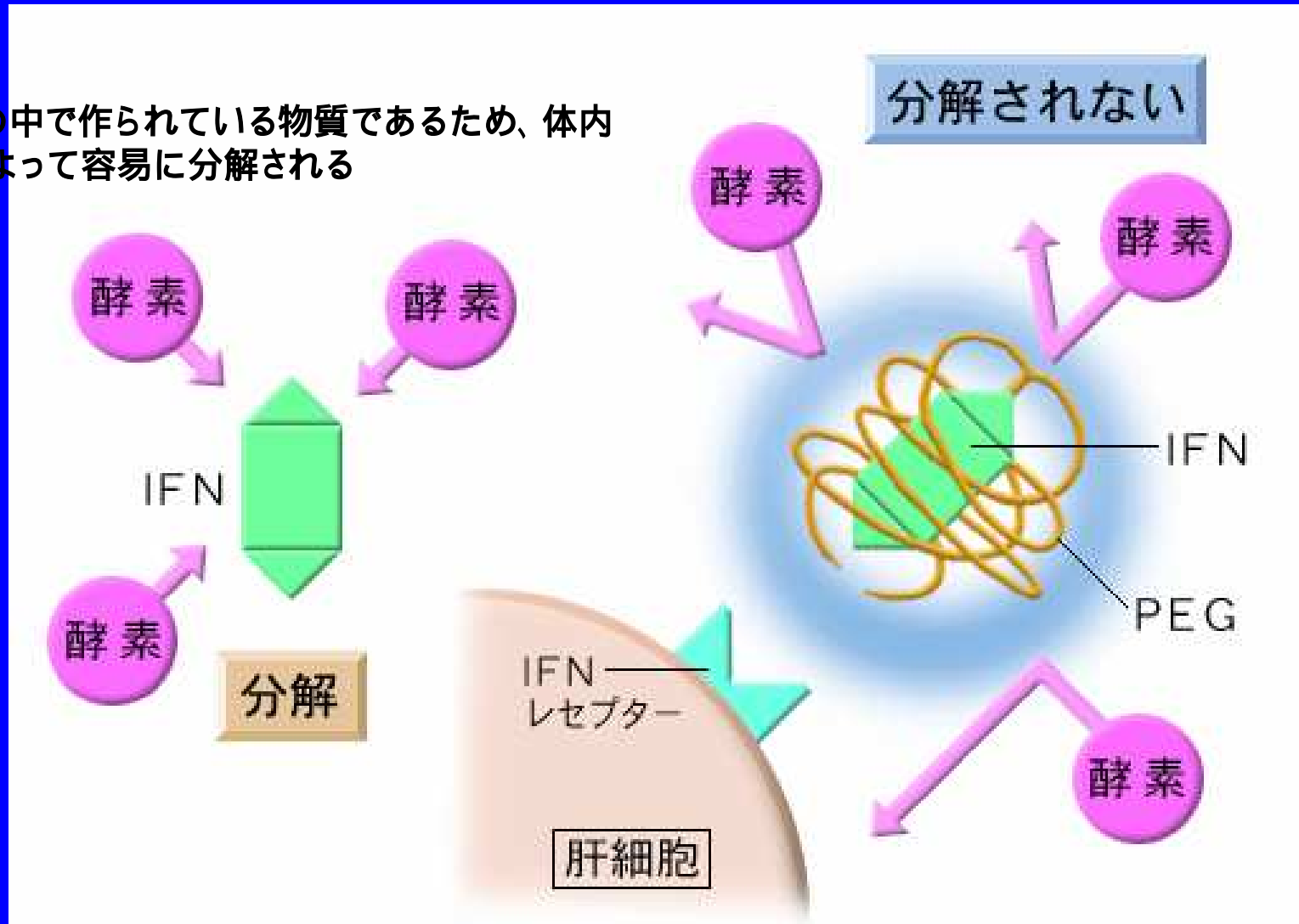


IFNとは・・・



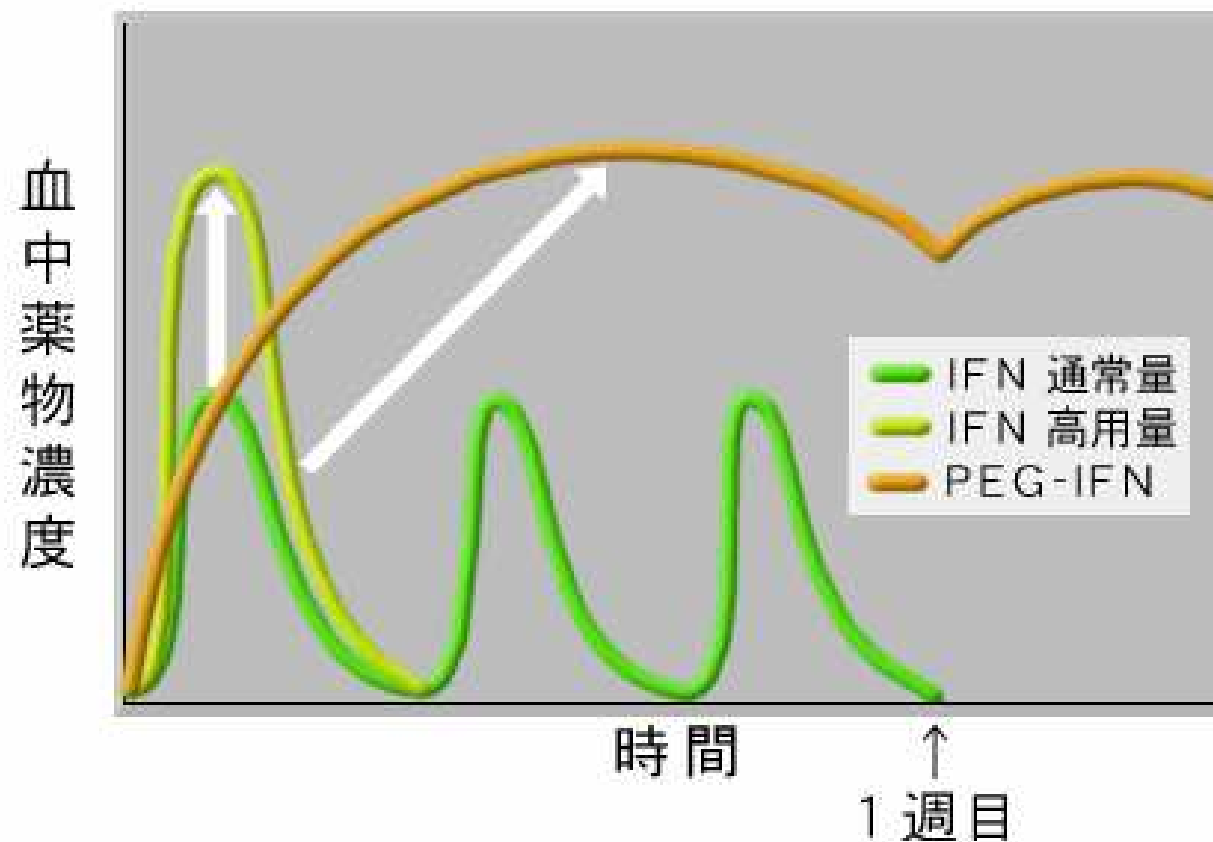
IFNのPEG化

IFNは体の中で作られている物質であるため、体内で酵素によって容易に分解される



PEG-IFN -2aの薬物動態

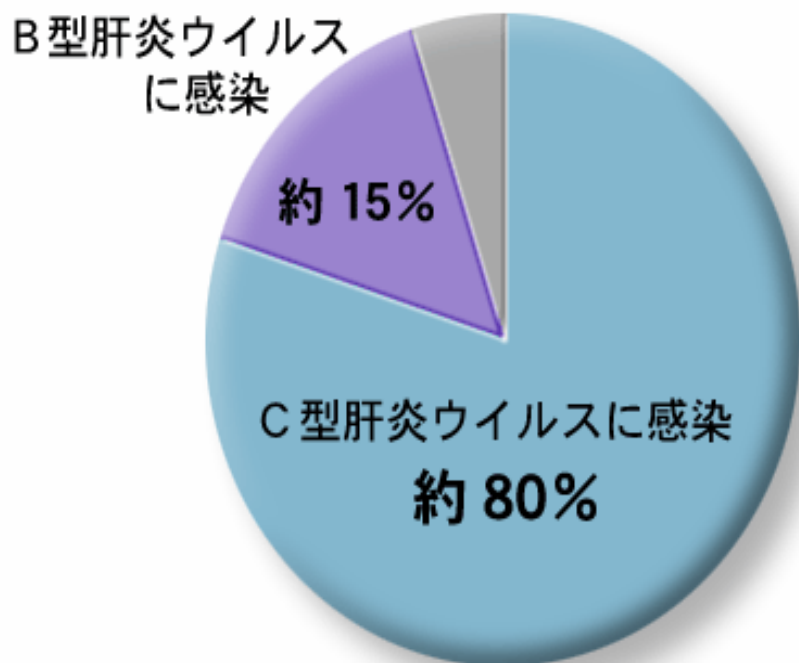
薬物動態の改善：概念図



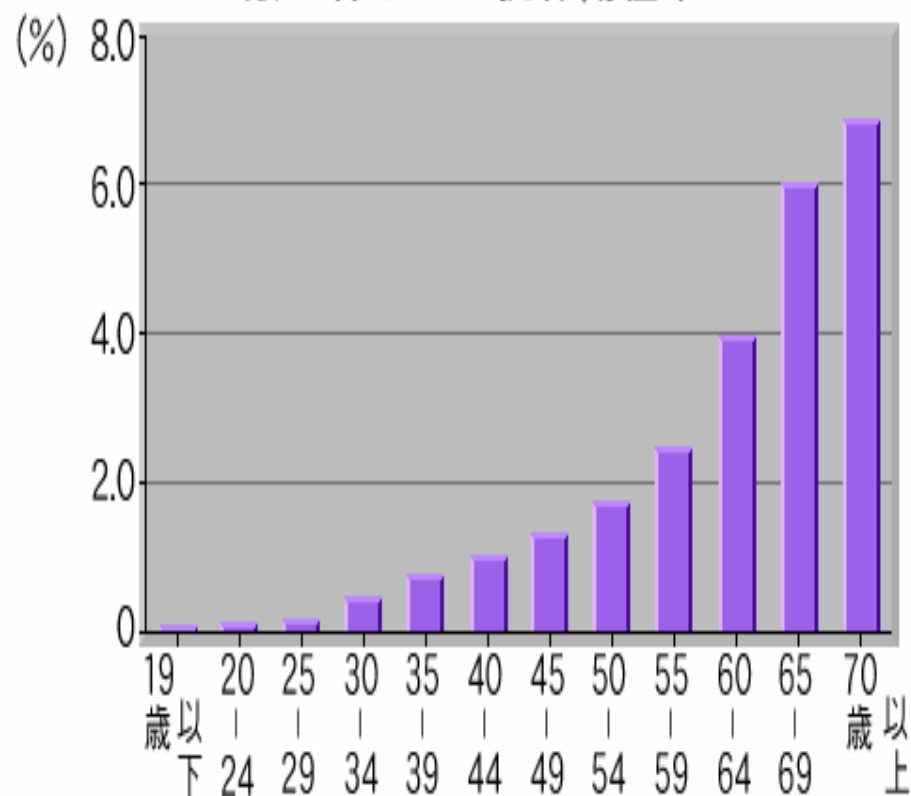
肝癌発生ウイルスとC肝キャリア

日本のC型肝炎ウイルスキャリア:100~200万人

肝癌患者



献血者のHCV抗体陽性率

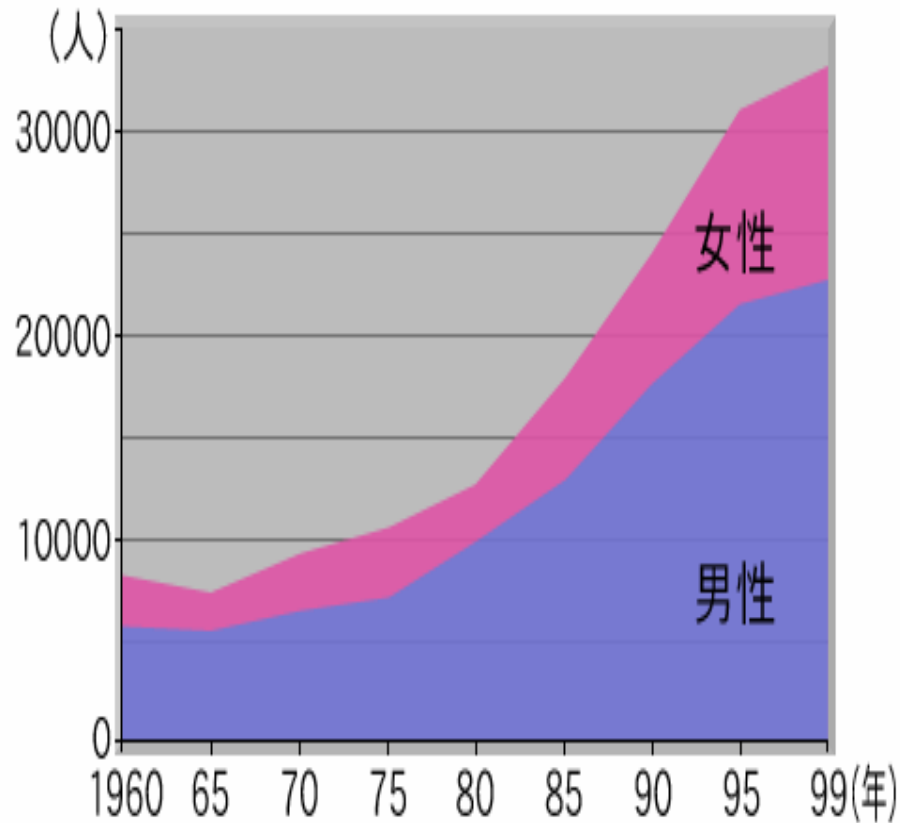


(2000年時点の年齢)

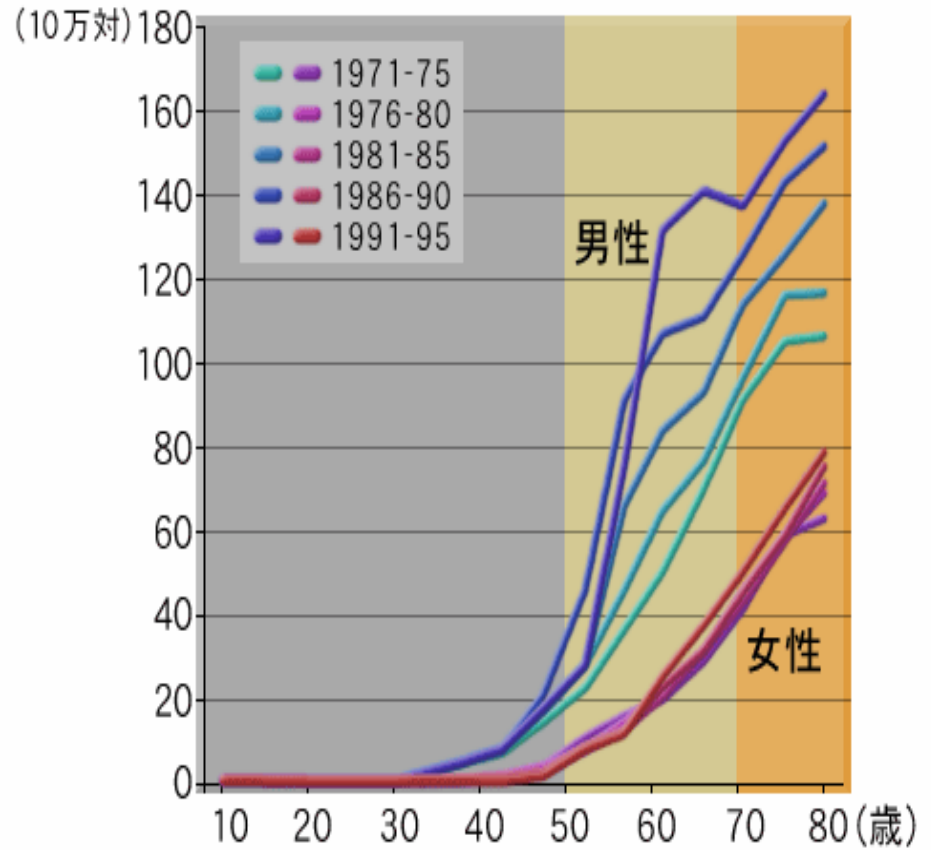
広島県赤十字血液センター 1992.2 ~ 2000.6

肝臓による死亡者

肝臓の死亡数の年次推移



「国民衛生の動向」2001年



C型肝炎緊急総合対策としての健診対象者

40歳以上の6割が対象

厚生労働省は平成十四年度予算概算要求で、課題となっているC型肝炎対策について、現行の各種健康診査体制を活用して、肝炎ウイルス検査を実施するなど、C型肝炎緊急総合対策を推進することを決めた。

【健診】

基本健康診査

老人保健法に基づき、主婦や自営業者ら国民健康保険加入者を主な対象

政府管掌健康保険(政管健保)

社会保険庁による中小企業社員の加入する健診で同様に実施する方針。

【対象】

40歳以上が対象

基本健康診査が約2800万人、政管健保が約1100万人の計約3900万人と、**40歳以上人口の6割**が検査を受けられるようになる。

検査は40歳、45歳、50歳などと5歳刻みの年齢で実施。5年間で、全対象者が一回ずつ検査を受けられるようにする。

HCV抗体検査の受診促進

基本健康診査におけるC型肝炎検査 (HCV抗体検査)

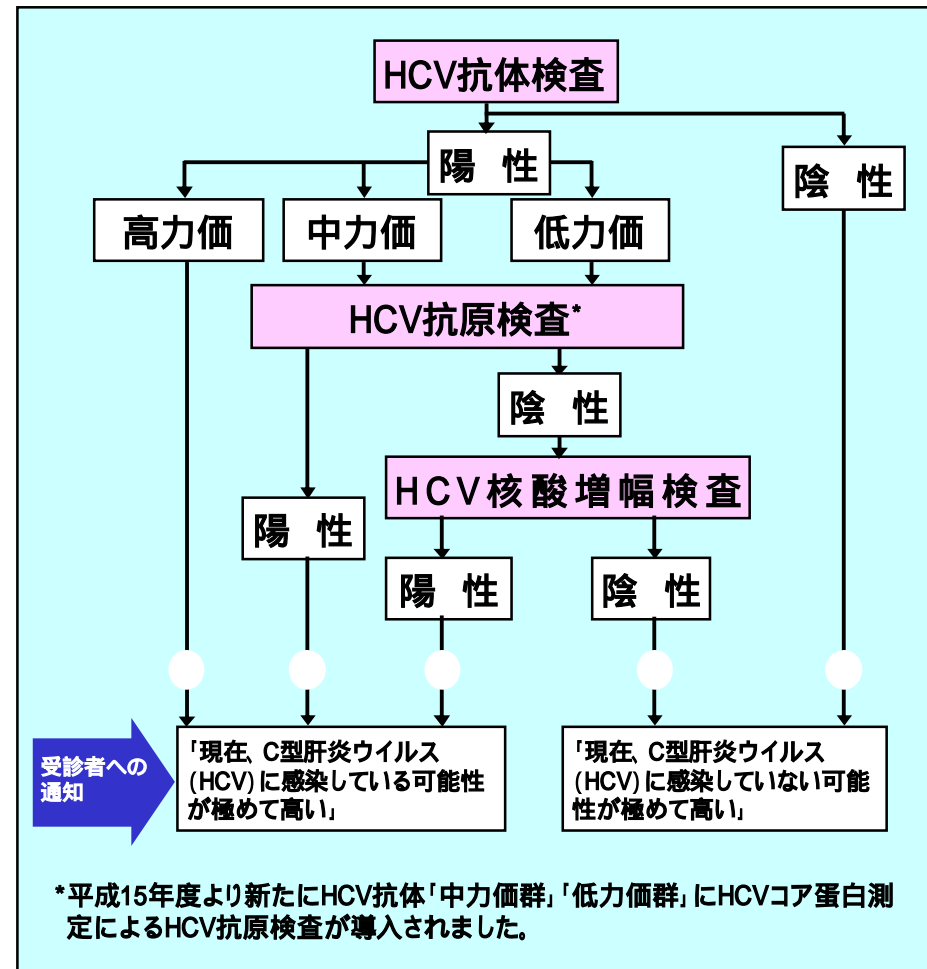
2002年4月より、老人保健法に基づき基本健康診査項目にC型肝炎ウイルス検査を導入

「節目検診」¹と「節目外検診」²を実施

- 1 節目検診; 40～70歳の5歳きざみを対象。
- 2 節目外検診; 「節目検診」の対象者以外の年齢でも過去に肝機能異常と指摘されたことがある方や広範な外科的処置を受けたことがある、妊娠・分娩時に多量に出血したことがある方などで、希望者を対象

5年間で少なくとも13万8000人のHCV感染者が新たに確認される可能性

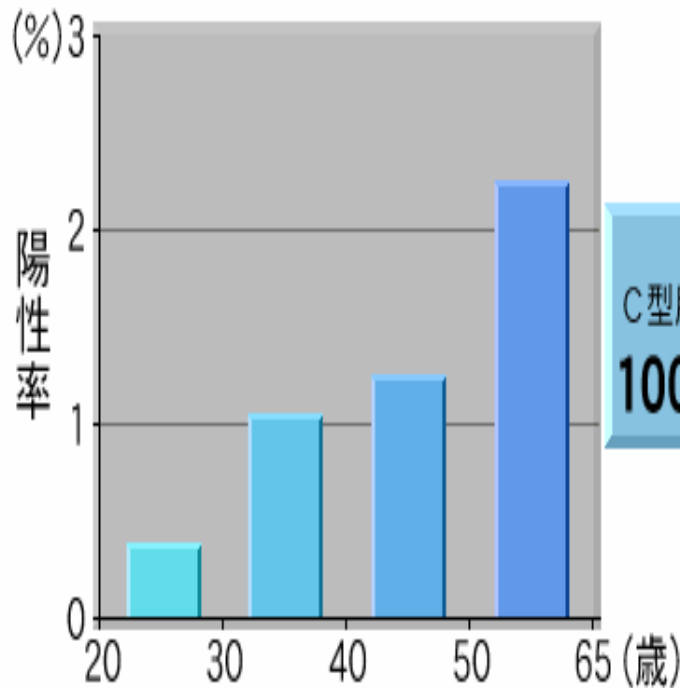
C型肝炎ウイルス検査の指針(2003年度)



C型肝炎 (疫学・感染経路)



献血者のHCV抗体陽性率



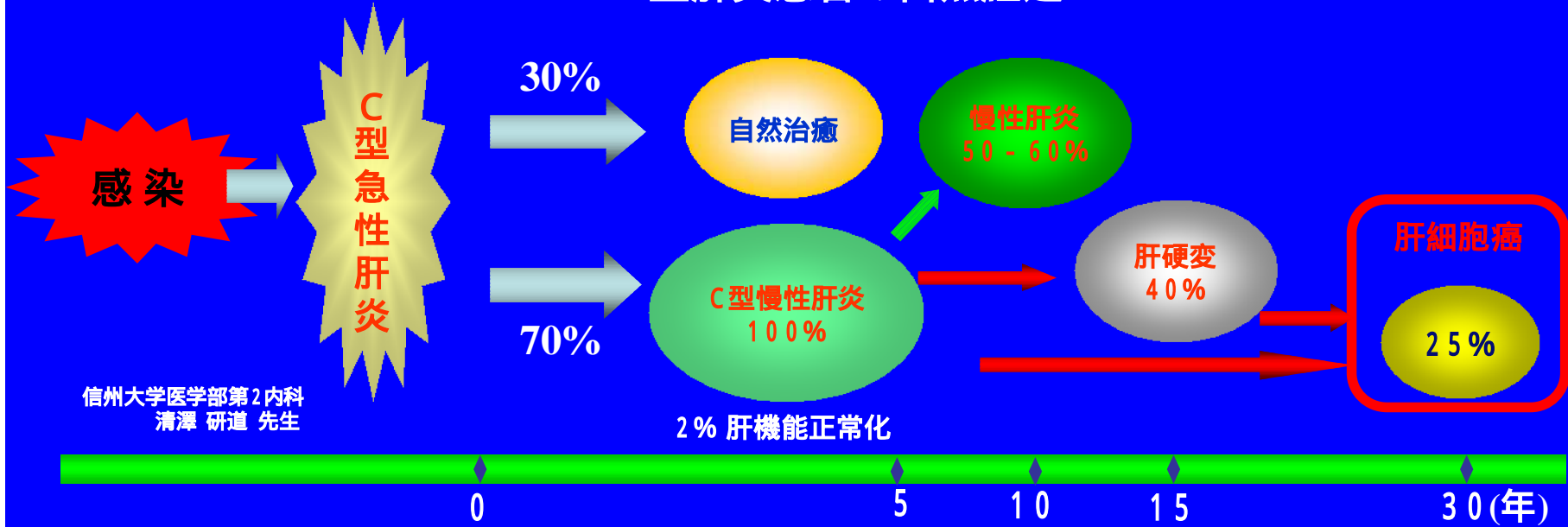
日本の
C型肝炎ウイルスキャリア
100 ~ 200 万人

| | | |
|-----------------------------|--------------|-------------|
| <p>1989年以降のスクリーニングにより激減</p> | | |
| 輸血 | 血液に汚染された医療器具 | 針刺し事故 |
| <p>ごく少ない</p> | | |
| 母子感染 | 針治療 | 薬物乱用者のまわし打ち |
| <p>ごくまれ</p> | | |
| 性行為 | ピアスの穴あけ | 刺青 |

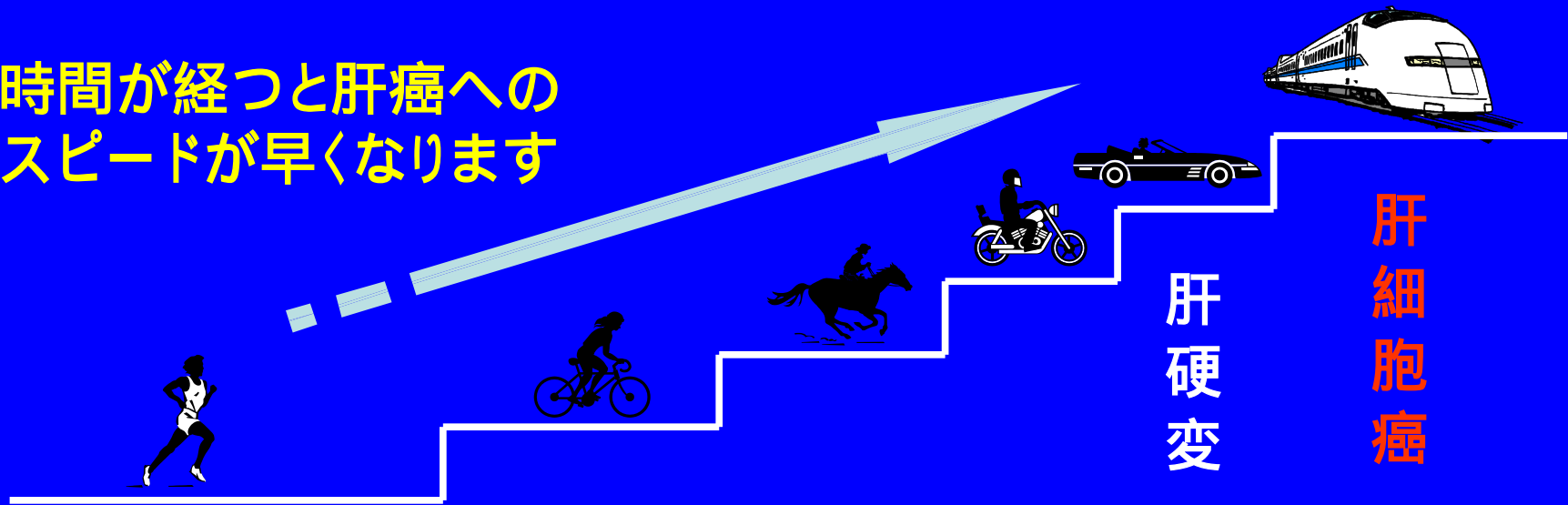
C型慢性肝炎の経過は？

気づかぬうちに、肝細胞癌への階段を上っていませんか？

C型肝炎患者の自然経過



時間が経つと肝癌への
スピードが早くなります



高齢者へのIFN治療の意義

Age at infection and at diagnosis of HCC in 52 patients

Among of 456 Patients with Chronic Hepatitis C with History of Blood Transfusion in Nagasaki Medical Center

Age at infection
(Age at transfusion)

Age at the diagnosis
of HCC

Cancer 2002
H.Hamada, H.Yatsuh
ashi

0 20 40 60 80 years

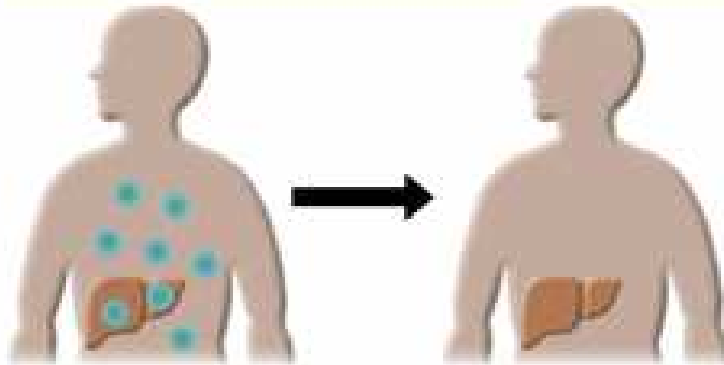
罹病期間に関係なく、
60歳を超えると
発癌してくる。

C型肝炎の治療法は？

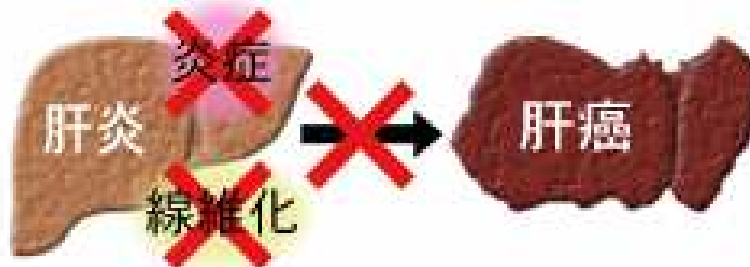
C型肝炎の治療目標

C型肝炎の治療目標

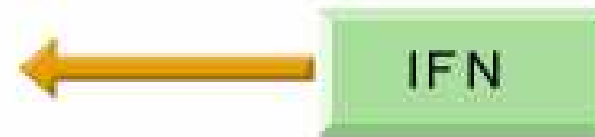
1 C型肝炎ウイルスを排除



2 炎症・線維化を抑え、肝癌への進展抑制



C型肝炎の治療法



C型慢性肝炎の主な治療薬

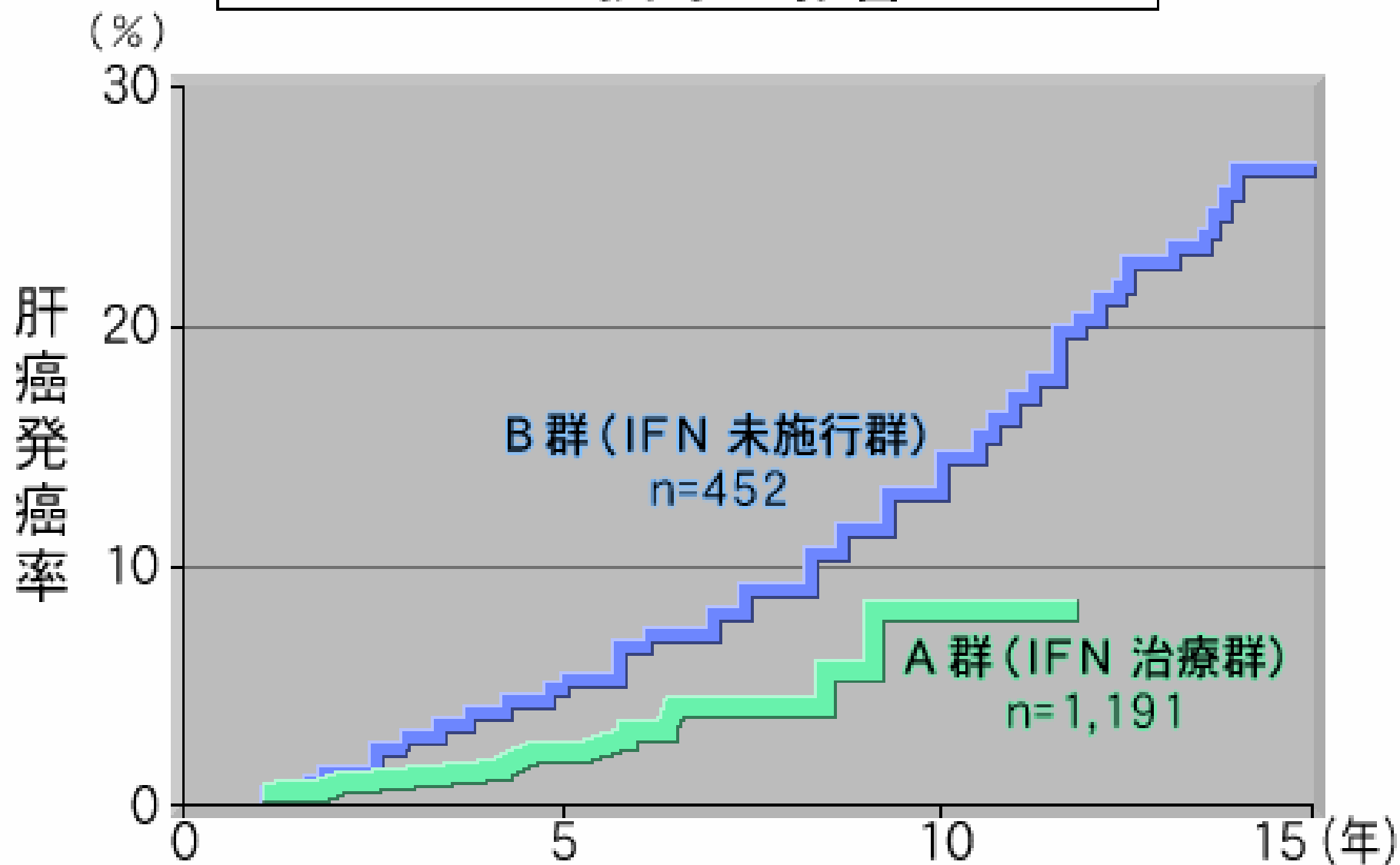
| 薬品名 | ペグインターフェロン ₁ | インターフェロン | | リバビリン ² |
|--------------|-------------------------|------------------------------|-------------------|--------------------|
| | | | | |
| 剤型 | 注射 | 注射 | | カプセル |
| 投与回数 投与方法 | 週1回 皮下注射 | 連日または週3回 筋肉内注射または 皮下注射 | 連日静脈注射 または点滴静注 | 連日1日2回服用 |

1：ペグインターフェロンとは、ポリエチレングリコールをインターフェロンに結合させ、これまでのインターフェロン製剤より体内にとどまっている時間を長くすることにより、投与回数を少なくした製剤です。

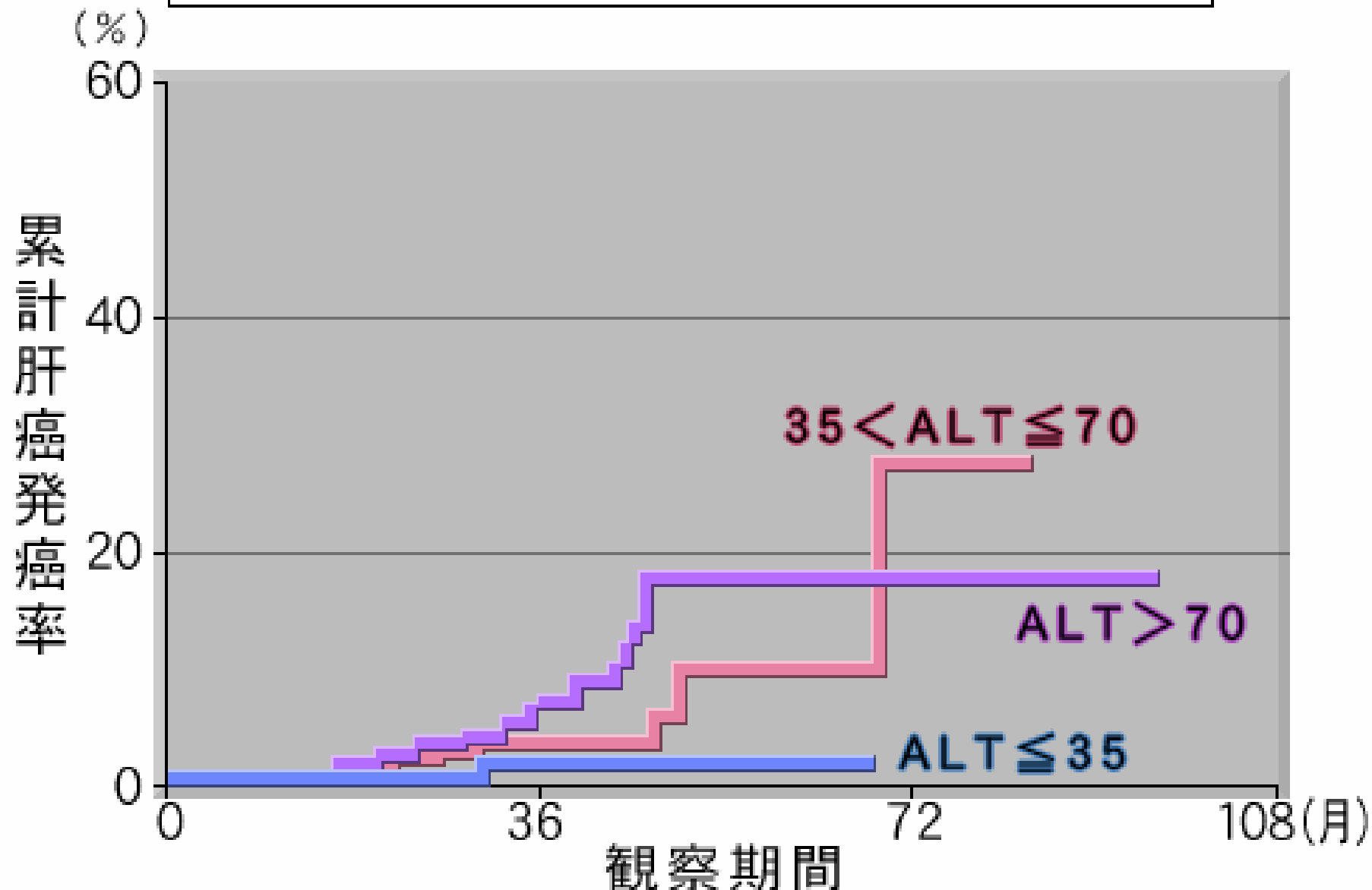
2：インターフェロンと併用すると抗ウイルス作用が強くなることがあります。リバビリンだけでは十分な効果はありません。

| 薬品名 | グリチルリチン | ウルソデオキシコール酸 | 小柴胡湯 |
|--------------|----------------------------|-------------|-----------------------|
| 剤型 | 注射・錠 | 錠 | 顆粒 |
| 投与回数 投与方法 | 注射：週2～5回静脈注射 錠：連日1日3回服用 | 連日1日3回服用 | 連日1日2～3回 食前または食間服用 |

C型慢性肝炎からの発癌に及ぼす IFN投与の影響



IFNの生化学的効果と発癌率



2005 C型肝炎ガイドライン

「経過観察時にALT値が基準内のHCVキャリアにおける10年間の経過」の項目では
ALT値が基準内であっても5年で57%、10年で71%が異常を
発現した。

特にALTが30を越える郡で高率に異常が発現した。
とあります。

またそのコメントで

「ALT30を越える症例ではIFN治療の適応を
考慮すべきと考えられる」と記載されている。

2005 C型肝炎ガイドライン

現状は？)

H15年の検診でINF治療を受けた者はわずか13%であった。

過去のC型肝炎治療の問題点

- 難治症例が不明確で、既存IFNの治療効果は不十分なこともあった。
- 高頻度の副作用発現：発熱・倦怠感、精神神経系副作用等、患者の治療同意が困難
- 患者の高齢化
- 患者の負担（頻回来院、QOLの低下、高治療費）

現在

難治症例の明確化 (1b:highは効き辛い)

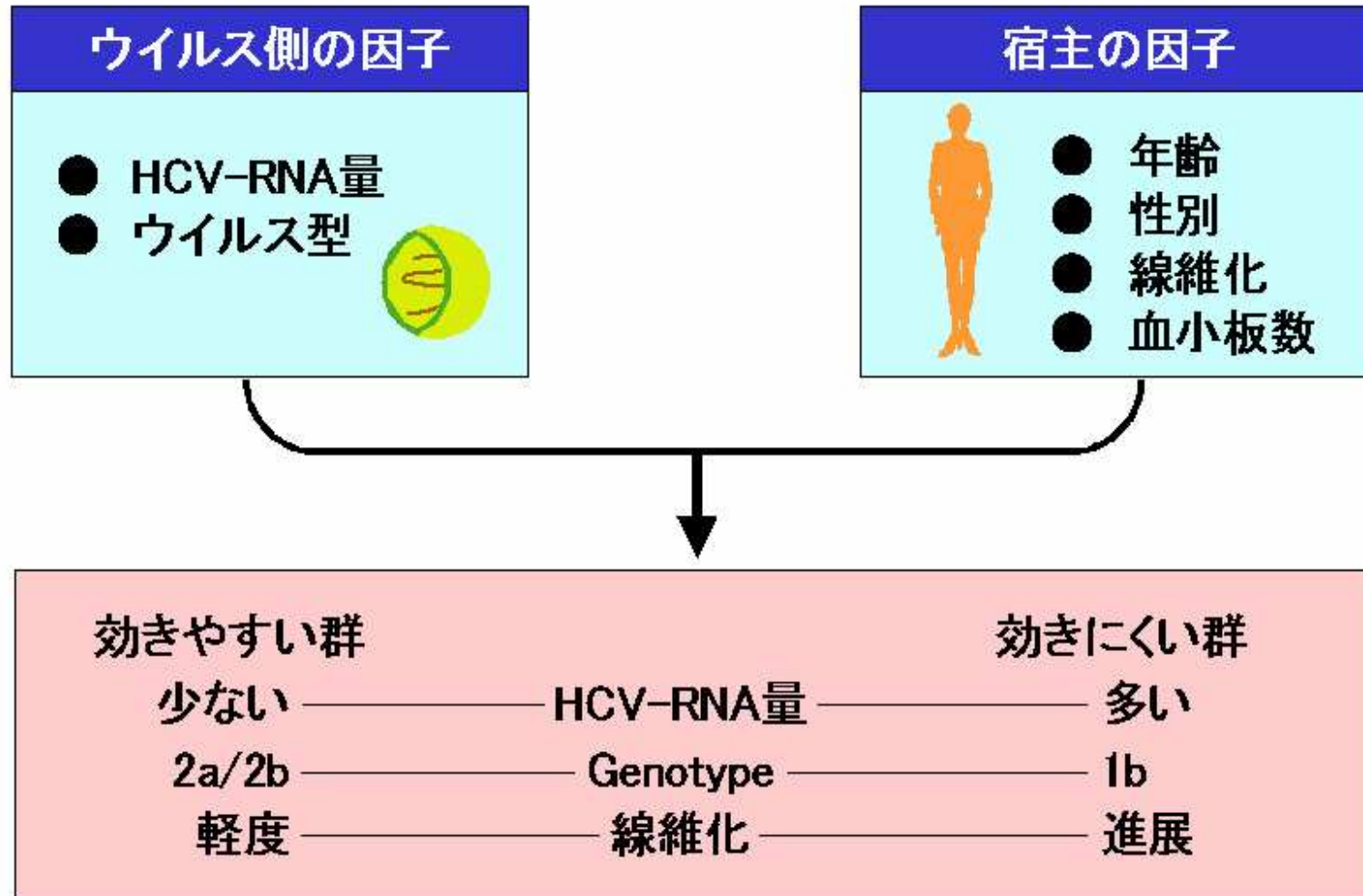
) 投与期間制限も削除。

) リバビリンの薬剤登場

) **ペグ製剤の登場**

(治療効果向上、副作用:発熱・倦怠感の軽減、
患者さんの負担軽減)

IFNの治療効果に影響する因子



2005 C型肝炎ガイドライン

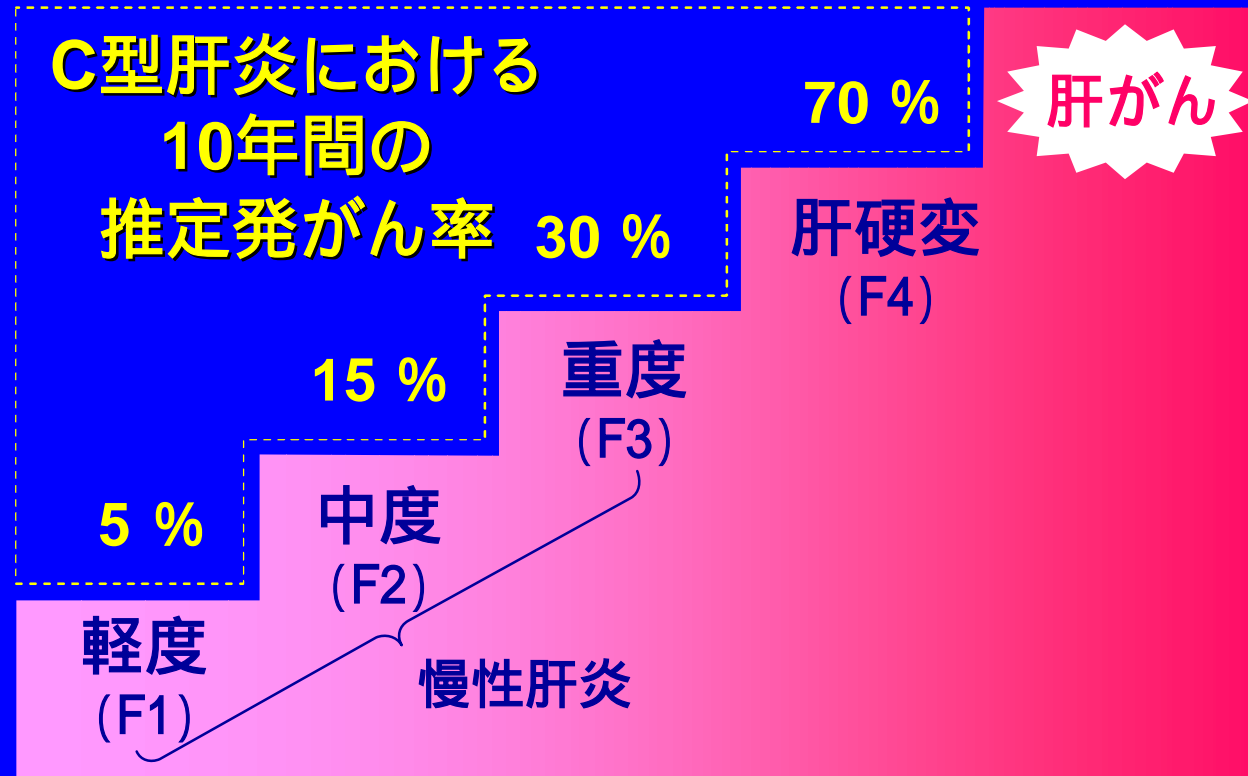
「経過観察時にALT値が基準内のHCVキャリアにおける10年間の経過」の項目ではALT値が基準内であっても5年で57%、10年で71%が異常を発現した。

特にALTが30を越える郡で高率に異常が発現したとあります。

またそのコメントで

「ALT30を越える症例ではIFN治療の適応を考慮すべきと考えられる」と記載されている。

肝線維化 (Fibrosis)



血小板数と病態進展

| | |
|-------|-----------------|
| 正常な肝臓 | : 20万 / μ l |
| 軽度の肝炎 | : 17万 / μ l |
| 中度の肝炎 | : 15万 / μ l |
| 重度の肝炎 | : 13万 / μ l |
| 肝硬変 | : 10万 / μ l |

(東京大学消化器内科 小俣政男)

慢性肝炎は線維化の程度により、軽度、中度、重度、および肝硬変の4段階に分類され、C型慢性肝炎では8～10年かかって1段階上に昇る。C型肝炎は自覚症状がなく、次第に慢性肝炎から肝硬変へと進んでいく。

出典：「C型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して」, 日本肝臓学会発行