

福岡医発第 522 号 (総)

平成 19 年 6 月 25 日



各 医 師 会 長 殿

福 岡 県 医 師 会
会 長 横 倉 義 武
(公印省略)

「社会保障制度調査会・医療委員会」資料の送付について

標記について、衆議院議員 原田義昭 先生より別紙のとおり委員会の資料が
送られてまいりましたので、ご参考までにお送りいたします。

小郡三井医師会より

担当理事 蒲池 壽



社会保障制度調査会医療委員会
肝炎対策に関するプロジェクトチーム次第

平成19年6月19日(火)

8時 党本部702号室

一、開会の挨拶 石 崎 岳 座長

一、「ウイルス肝炎の病態と治療」について

講師 東京大学大学院医学系研究科

生体防御感染症学教授 小 池 和 彦 氏

「ウイルス肝炎の最近の抗ウイルス療法」について

講師 大阪大学大学院 医学系研究科

消化器内科学教授 林 紀 夫 氏

(意見交換)

一、閉会

肝炎対策に関するプロジェクトチーム会議資料

資料 1

- ・ ウイルス肝炎の病態と治療 ・ ・ ・ ・ ・ 1

東京大学医学部感染症内科教授 小池 和彦

資料 2

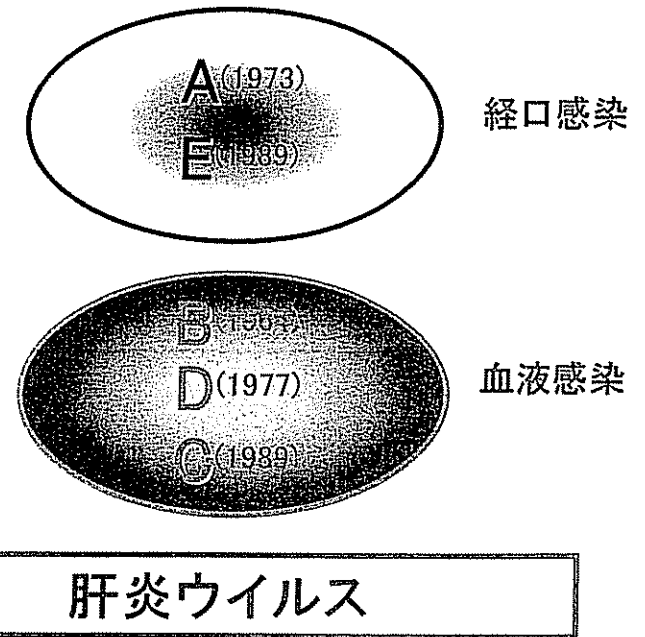
- ・ ウイルス性肝炎の抗ウイルス療法 ・ ・ ・ ・ ・ 25

大阪大学附属病院院長 林 紀夫

平成 1 9 年 6 月 1 9 日（火）

ウイルス肝炎の病態と治療

東京大学医学部
感染症内科 教授
小池和彦



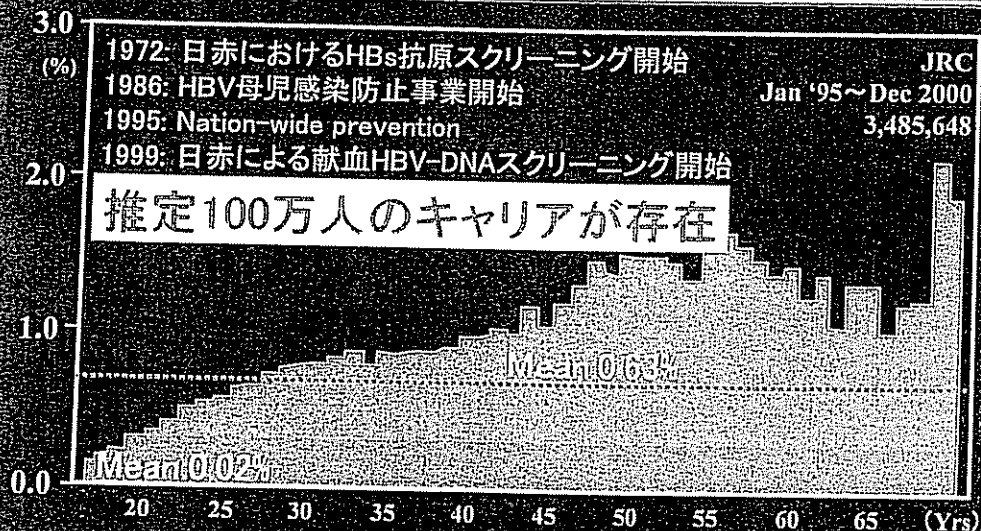
B型肝炎ウイルス(HBV)

- 二本鎖DNAウイルス
- 逆転写酵素(RT)を利用して増える(エイズウイルスに似ている)
- 変異が多い(薬剤耐性がやすい)
- やたらに量が多い(血液 1 mlに 10^{8-9} 個)
- 急性感染と慢性感染(キャリアと呼ぶ)を起こす

B型肝炎ウイルス(HBV)の感染ルート

	感染ルート	転帰
3歳未満の子供 (主に新生児)	母児感染	持続感染(キャリア化)
成人	主に性行為(STI) (昔の輸血) Window period早期に行 なわれた献血→稀だがあ り	一過性感染(急性肝炎) 時に持続感染を起こす

日本におけるHBs抗原陽性者 年齢別分布



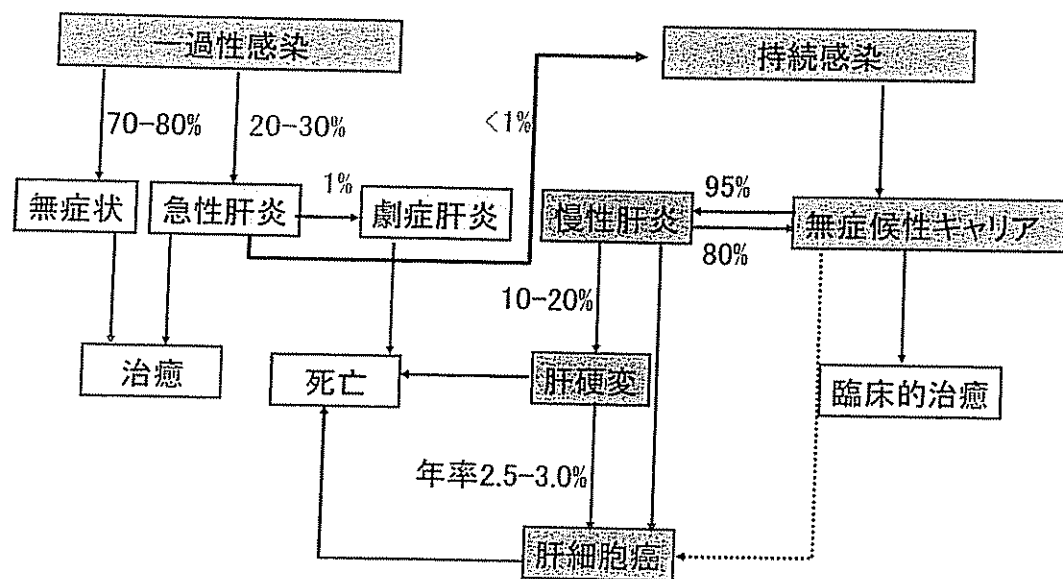
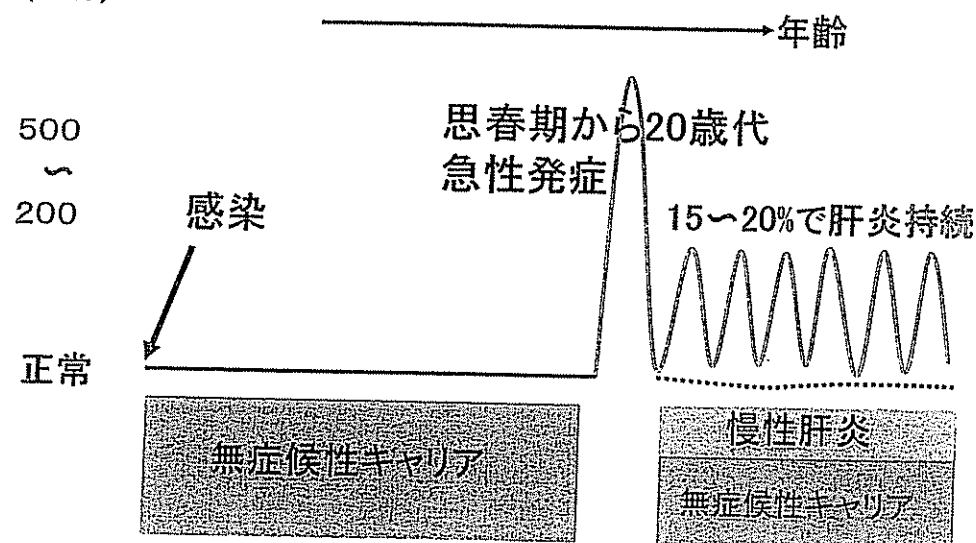
(厚生労働省肝炎疫学班報告書2006)

B型肝炎の経過

GPT
(ALT)

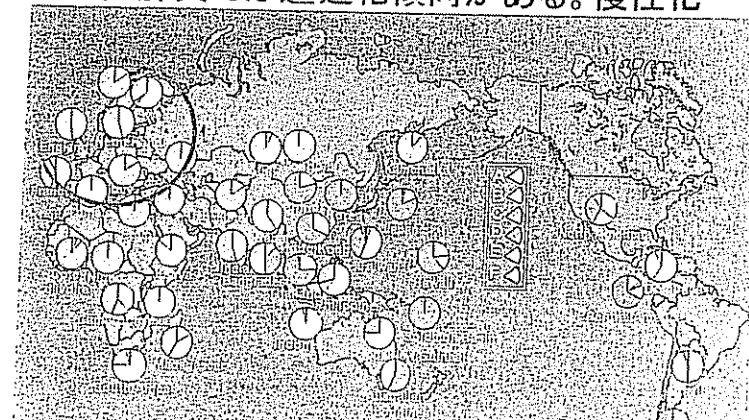
ウイルス量多い

ウイルス量少ない

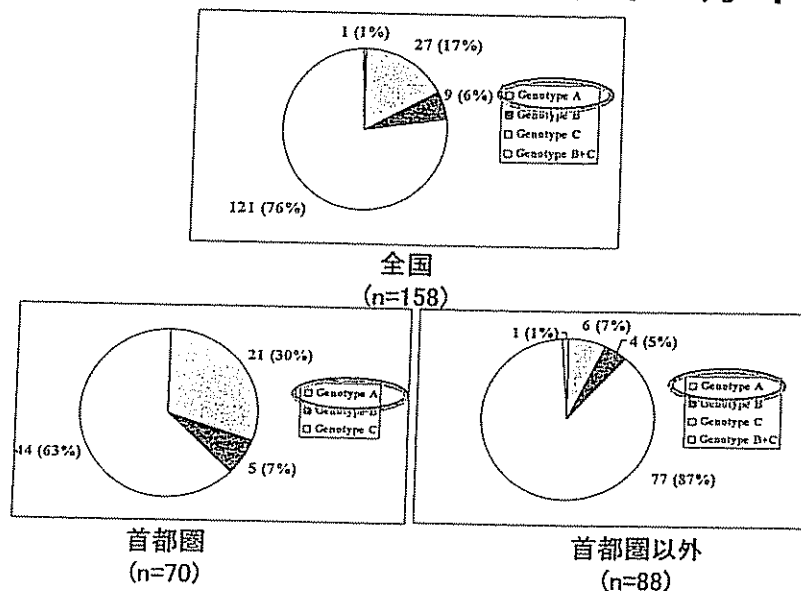


日本のB型肝炎が変わってきている

- 従来日本に無かった遺伝子型(ゲノタイプ)AのB型急性肝炎(ヨーロッパ型)が増えている。
- 遺伝子型A例の急性肝炎では遷延化傾向がある。慢性化もある。



B型急性肝炎患者のゲノタイプ分布



東京大学+聖マリアンナ医大

-9-

B型慢性肝炎の治療

(現在日本で保険診療で可以使用のもの)

インターフェロン療法 Interferon (α , β)
ラミブジン(ゼフィックス®) Lamivudine
アデフォビル(ヘプセラ®) Adefovir dipivoxyl
エンテカビル(バラクルード®) Entecavir

Tenofovir、ペグ・インターフェロンなどの適応外薬

-10-

B型慢性肝炎の治療

(厚生労働省研究班のGLに準ずる)

- 35歳未満の場合
 - ✓ 進行が軽度であれば、自然にウイルスが減少するのを待つ
 - ✓ 進行性の場合、インターフェロン長期間投与(効果は15~20%程度)
- 35歳以上の場合:
 - ✓ エンテカビル(逆転写酵素阻害剤)投与: 1錠1058.10円(年間38.6万円)
 - ✓ ウイルス量が多い場合、インターフェロン治療を長期間投与の考慮

C型肝炎ウイルス(HCV)

・肝炎ウイルスとしては最後に発見された(1989年)。

・一本鎖RNAウイルス

・HBVより量が少ない(血液 1 ml に 10^6 ~ 10^7 個)

・急性感染後に慢性感染(キャリアと呼ぶ)を起こしやすい

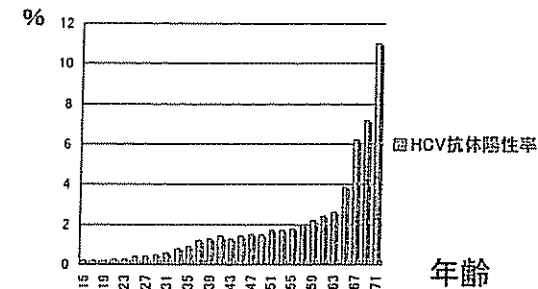
C型肝炎ウイルスの感染経路

①輸血	1992年以前
②血液凝固の投与 (第Ⅳ因子、第Ⅲ因子)	1988年以前
③フィブリノゲン製剤の投与	1994年以前
④注射針、注射器の共用	薬物常習者など
⑤入れ墨、ピアスの穴あけ、脱毛処理	
⑥針刺し事故	肝炎発症リスク平均1.8%(0~7%) (HBVの6~30%より低い)
⑦性行為	夫婦間感染率0~0.6%/年(HBV、HIVより低い)
⑧母子感染	母親が抗体陽性で1.7%、RNA陽性で4.3%

-13-

日本におけるHCV感染者数(推定)

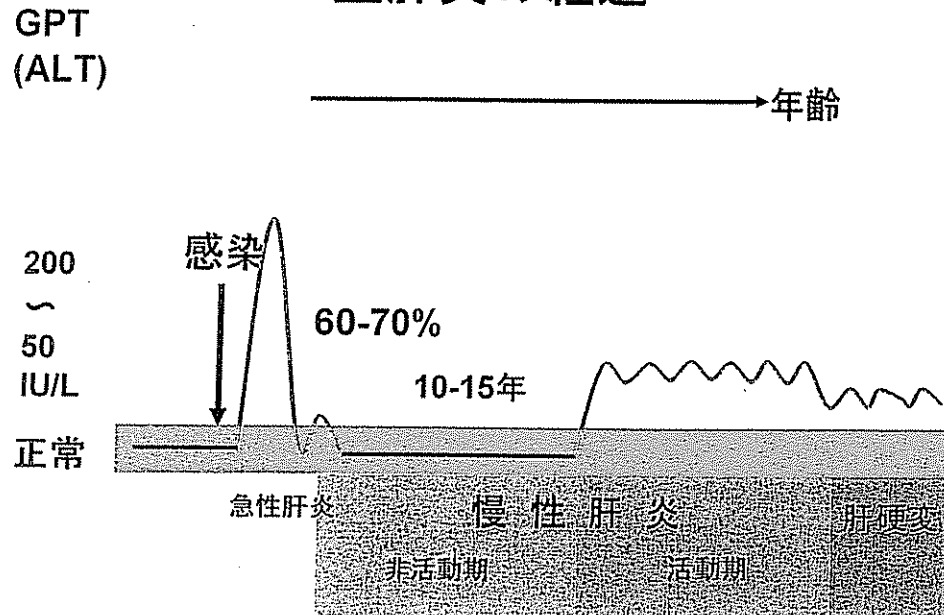
- 年齢毎の献血での陽性率に、それぞれの年齢集団の人口を乗じると約90万人
- 70歳以上(1500万人)でのHCV陽性率を3%と仮定すると約45万人
- 70歳未満でC型慢性肝炎で通院していて献血に出来ない人60万人
- 合計約200万人



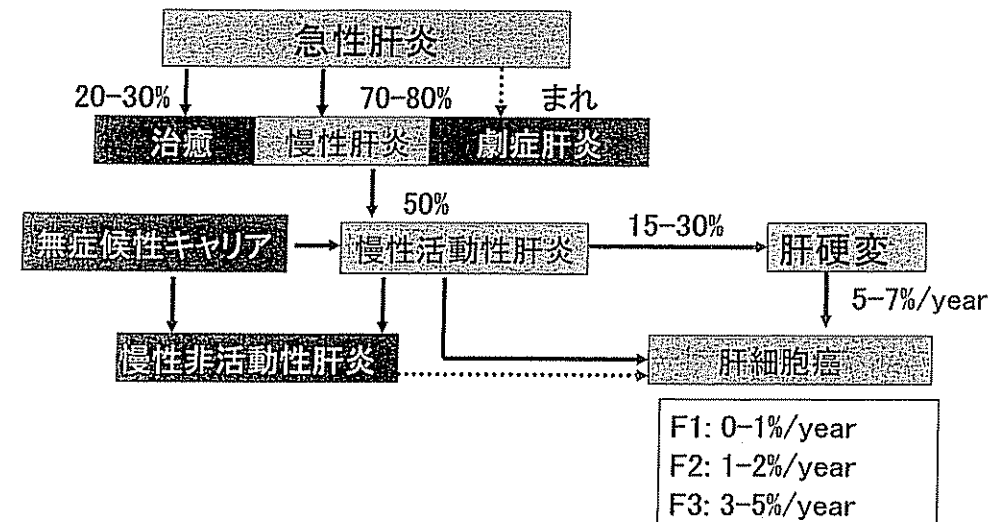
厚生労働省 C型肝炎疫学研究班2003
日赤血液センター 初回献血者 1995.1~2000.12
3,485,648人 2000年の時点の年齢に換算

-14-

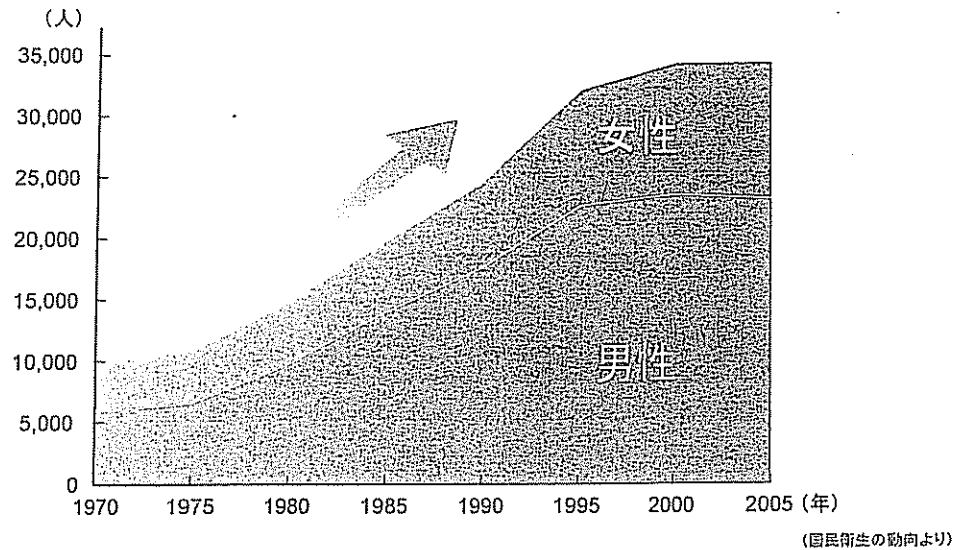
C型肝炎の経過



C型肝炎の自然経過

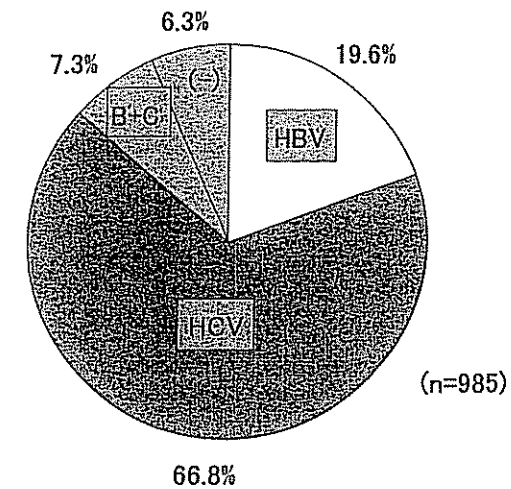


肝がんによる死亡者数



-17-

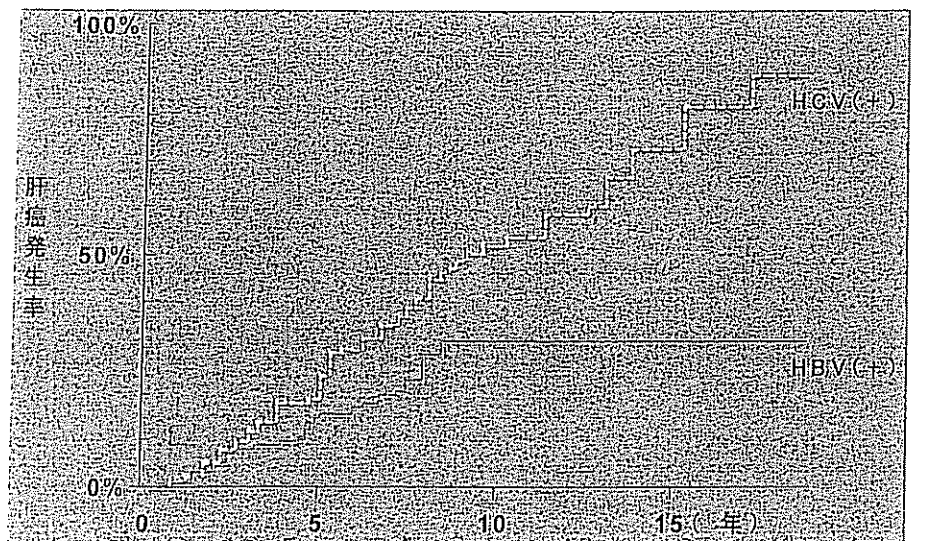
肝細胞癌とウイルス肝炎



(旧東大第一内科)

-18-

B型肝炎硬変とC型肝炎硬変からの肝癌発生率



Ikeda K, et al.

C型慢性肝炎の治療

・インターフェロン療法

インターフェロン単独

リバビリン併用インターフェロン

ペグ・インターフェロン

リバビリン併用ペグ・インターフェロン

・肝底護療法

・瀉血療法

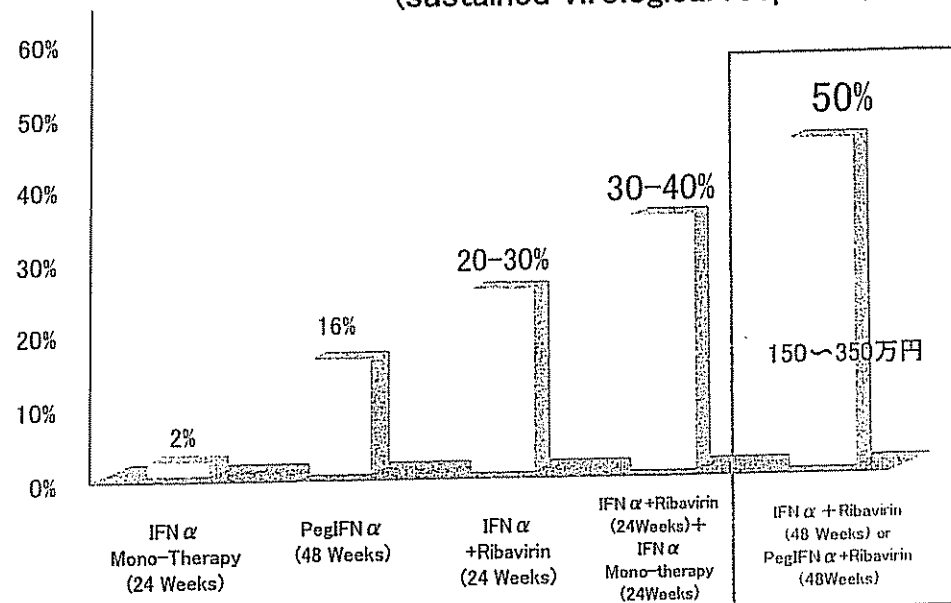
C型慢性肝炎の治療ガイドライン2007

(H19.2 厚生労働省肝炎等緊急対策研究班)

初回投与	低ウイルス量 (1 Meq/ml, 100 KIU/ml 未満)	高ウイルス量 (1 Meq/ml, 100 KIU/ml 以上)
遺伝子型 (セログループ) 1	インターフェロン単独(24週間) ペグ・インターフェロン α -2a(24~48週間)	ペグ・インターフェロン α -2b+リバビリン(48週間) ペグ・インターフェロン α -2a+リバビリン(48週間)
遺伝子型 (セログループ) 2	インターフェロン単独(8~24週間) ペグ・インターフェロン α -2a(24~48週間)	ペグ・インターフェロン α -2b+リバビリン(24週間) ペグ・インターフェロン α -2a(48週間)

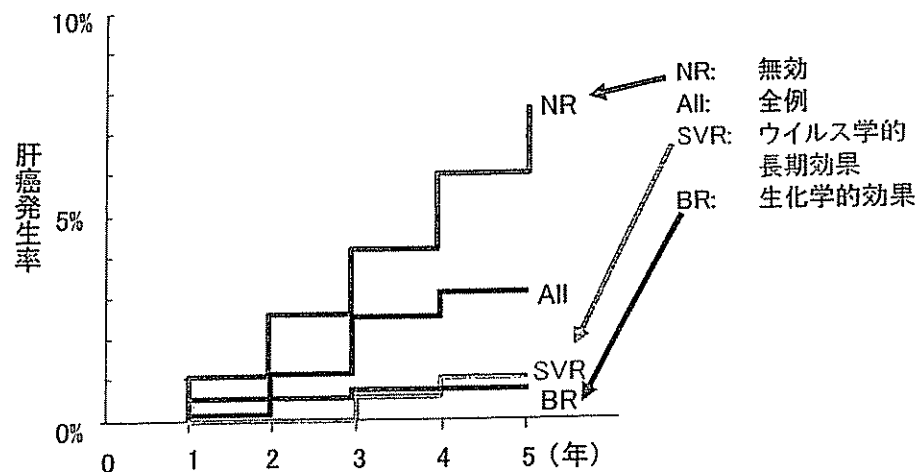
-21-

遺伝子型1bかつ高ウイルス量C型肝炎に対するSVR率 (sustained virological response)

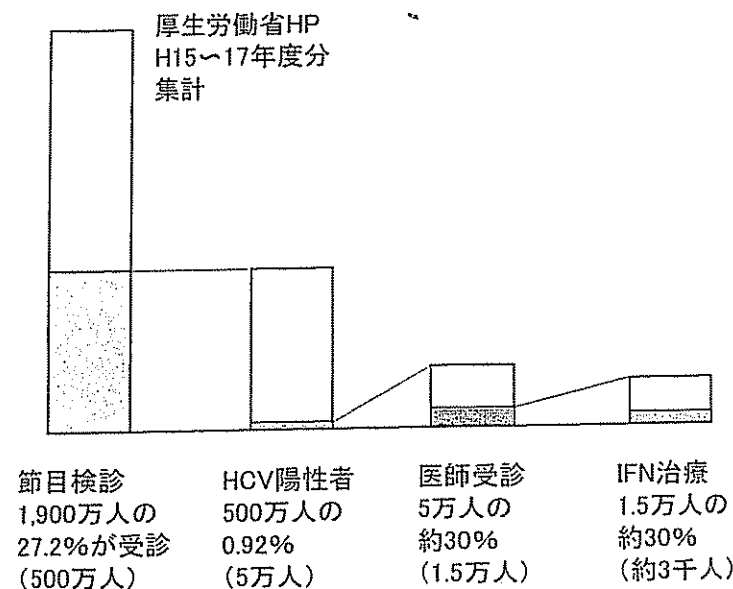


-22-

インターフェロン治療後の慢性肝炎患者における肝臓癌発生率 (厚生省肝炎研究班)



肝炎等克服緊急対策



ウイルス性肝炎の抗ウイルス治療

大阪大学附属病院院長
林 紀夫



ウイルス性肝炎の抗ウイルス治療

大阪大学附属病院院長
林 紀夫

-25-

ウイルス性肝炎から肝臓への進展

The diagram illustrates the progression of viral hepatitis to liver cancer, divided into two main categories: C-type hepatitis and B-type hepatitis.

C-type hepatitis progression:

- 感染(輸血, 刺青など)** (Infection via blood transfusion, tattoo, etc.)
- 慢性肝炎** (Chronic hepatitis)
- 肝硬変** (Liver cirrhosis)
- 肝癌** (Liver cancer)

B-type hepatitis progression:

- 母子感染** (Mother-to-child infection)
- 慢性肝炎** (Chronic hepatitis)
- 肝硬変** (Liver cirrhosis)
- 肝癌** (Liver cancer)

Timeline (Age): 10, 20, 30, 40, 50, 60 歳

-26

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

C型肝炎ウイルスが肝臓に感染すると？

ウイルス排除 (約30%)

急性肝炎
6ヶ月

慢性肝炎
20~30年

ウイルス排除 (ほぼ 0%)

肝硬変

無症状
あるいは
倦怠感、黄疸

無症状

腹水
黄疸
肝性脳症
吐血

日本における原発性肝癌死亡者数の推移

The chart displays the annual number of deaths from primary liver cancer in Japan from 1960 to 2000. The y-axis represents the number of deaths, ranging from 0 to 35,000 in increments of 5,000. The x-axis shows the years in 5-year intervals. The bars are stacked by age group, with the following categories from bottom to top: 55-59 (white), 60-64 (horizontal lines), 65-69 (vertical lines), 70-74 (diagonal lines), and 75+ (solid black). The total number of deaths shows a significant upward trend, starting around 8,000 in 1960 and reaching approximately 34,000 by 2000. The 60-64 age group consistently represents the largest portion of the total deaths.

Year	75+	70-74	65-69	60-64	55-59	Total
1960	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1965	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1970	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1975	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	10,000
1980	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	15,000
1985	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	20,000
1990	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	26,000
1995	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	32,000
2000	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	34,000

日本における原発性肝癌死亡者数の推移

The chart displays the annual number of deaths from primary liver cancer in Japan from 1960 to 2000. The y-axis represents the number of deaths, ranging from 0 to 35,000 in increments of 5,000. The x-axis shows the years in 5-year intervals. The bars are stacked by age group, with the following categories from bottom to top: 55-59 (white), 60-64 (horizontal lines), 65-69 (vertical lines), 70-74 (diagonal lines), and 75+ (solid black). The total number of deaths shows a significant upward trend, starting around 8,000 in 1960 and reaching approximately 34,000 by 2000. The 60-64 age group consistently represents the largest portion of the total deaths.

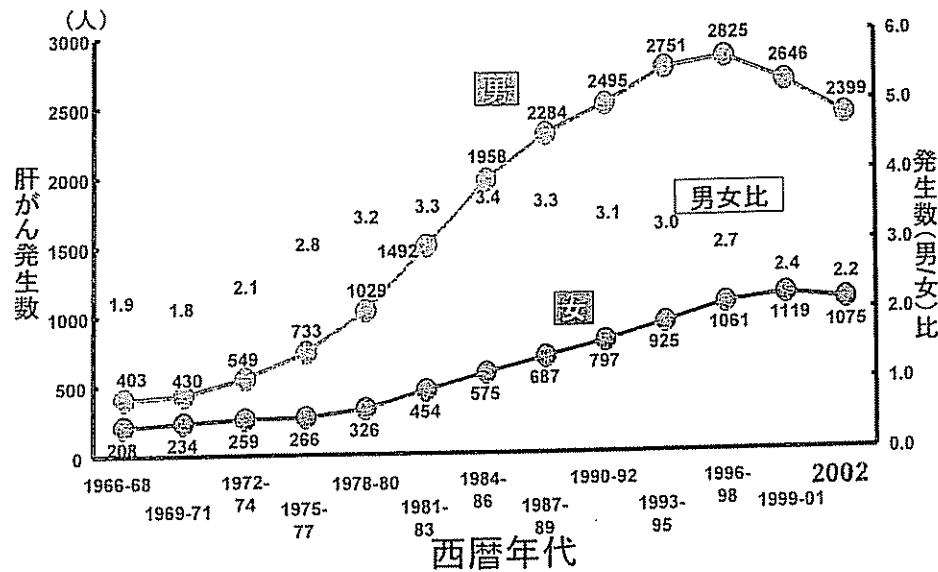
Year	75+	70-74	65-69	60-64	55-59	Total
1960	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1965	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1970	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1975	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	10,000
1980	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	15,000
1985	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	20,000
1990	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	26,000
1995	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	32,000
2000	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	34,000

日本における原発性肝癌死亡者数の推移

The chart displays the annual number of deaths from primary liver cancer in Japan from 1960 to 2000. The y-axis represents the number of deaths, ranging from 0 to 35,000 in increments of 5,000. The x-axis shows the years in 5-year intervals. The bars are stacked by age group, with the following categories from bottom to top: 55-59 (white), 60-64 (horizontal lines), 65-69 (vertical lines), 70-74 (diagonal lines), and 75+ (solid black). The total number of deaths shows a significant upward trend, starting around 8,000 in 1960 and reaching approximately 34,000 by 2000. The 60-64 age group consistently represents the largest portion of the total deaths.

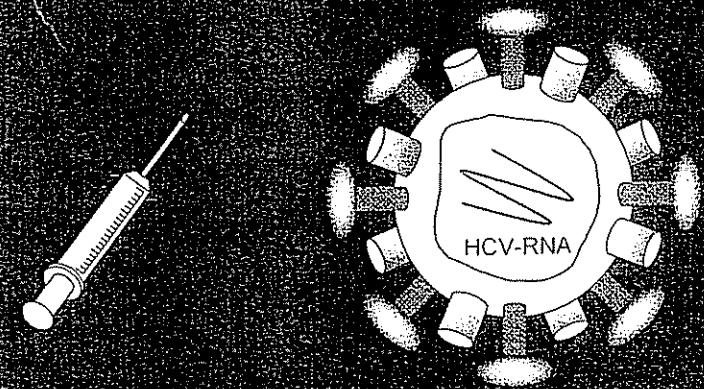
Year	75+	70-74	65-69	60-64	55-59	Total
1960	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1965	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1970	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	8,000
1975	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	10,000
1980	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	15,000
1985	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	20,000
1990	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	26,000
1995	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	32,000
2000	1,000	1,000	1,000	3,000	2,000	34,000

原発性肝がん発生数の年次推移と男女比 (年平均、大阪府がん登録資料)



-29-

インターフェロンでC型肝炎ウイルスを排除する



-30-

C型慢性肝炎治療の進歩

投与方法の工夫

- インターフェロンの長期投与
(2002年2月から)
- インターフェロンの自己注射
(2005年4月から)

新薬の開発

- ペグインターフェロン
(2003年12月から)
- コンセンサスインターフェロン
(2001年12月から)

他剤との併用

- 従来型IFN + リバビリン
(2001年12月から)
- PEG-IFN + リバビリン
(2004年12月から)

新薬の開発

ペグインターフェロンとは？

PEGとは？

合成高分子ポリエチレングリコールの略

PEG化のメリット

- 抗原性の低下
- 体内停滞時間の延長
- 薬効の増強



IFNα2b

PEG

他剤との併用

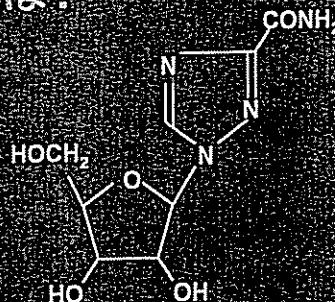
リバビリンとは？

1972年に開発された合成核酸アナログ

経口薬

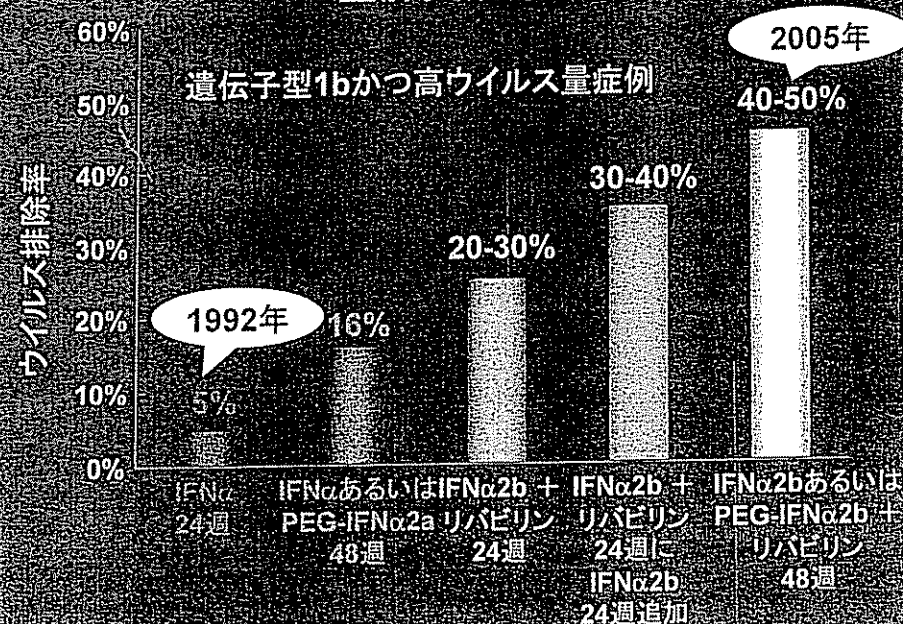
種々のRNA、DNAウイルスに対して
抗ウイルス作用を有する

日本では認可されていないが
外国ではインフルエンザを含む呼吸器感染症、
ヘルペス、ラッサ熱などに使用されている

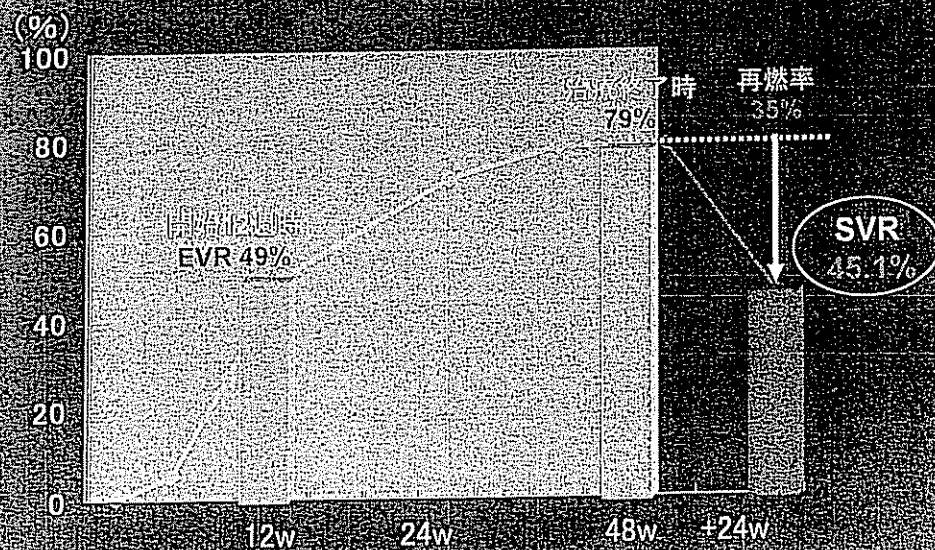


C型肝炎に対しては単剤での抗ウイルス効果は認められなかった

C型肝炎治療の進歩



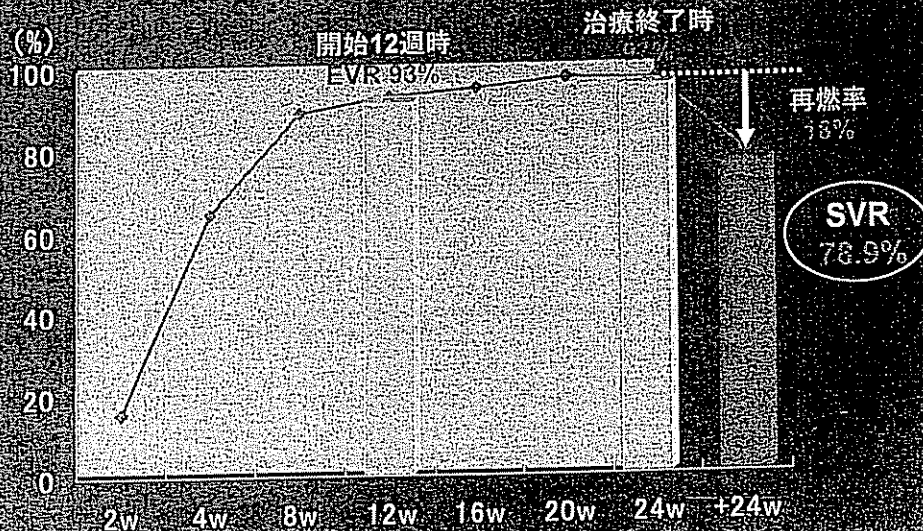
経時的HCV-RNA陰性化率(PPS) (標準)



性別・年齢別のSVR (標準)

	男性	女性	p value
65歳未満	47.9% (116/242)	46.9% (61/130)	0.91
65歳以上	39.1% (18/46)	30.6% (15/49)	0.40
p value	0.33	0.049	

経時的HCV-RNA陰性化率、著効率 (1型高ウイルス量以外)(PPS)



-37-

ペグインターフェロン・リバビリン併用療法 の薬剤費

体重60kg以下

1カ月 191,737円
3割負担 57,521円 X 12ヶ月
690,252円

体重60kg

1カ月 314,310円
3割負担 64,293円 X 12ヶ月
771,516円

-38-

インターフェロンの副作用

初期 (最初の1週間)	インフルエンザ様症状 (発熱, 頭痛, 筋肉痛, 倦怠感)
中期 (1~12週)	微熱, 易疲労感, 食欲不振, 不整脈, 皮膚症状, 月経異常
後期 (3ヶ月以降)	脱毛, 甲状腺機能異常, 間質性肺炎, 糖尿病, 精神症状
その他	眼底出血, 出血傾向, 白血球・血小板の減少, 蛋白尿

リバビリンの副作用

溶血性貧血

投与開始1~4週頃ヘモグロビンが低下
ヘモグロビン10mg/dL未満で減量・中止
貧血患者, 虚血性心疾患患者には注意

催奇形性

妊娠女性, 妊娠女性のパートナーは禁
孕児希望の男女では投与中および投与
終了後6ヶ月間の避妊が必要

新たなC型肝炎治療薬の開発

抗ウイルス作用の増強

✓新しいIFN製剤

Albupheron

✓新しいリバビリン様製剤

Viramidine

✓HCV選択的抗ウイルス剤

プロテアーゼ阻害剤

VX-950, SCH 503034

ポリメラーゼ阻害剤

NM-283

HCV感染阻害剤

免疫賦活作用の増強

✓サイトカイン

✓免疫修飾剤

✓DCワクチン

✓TLRアゴニスト

Isatoribine

-41-

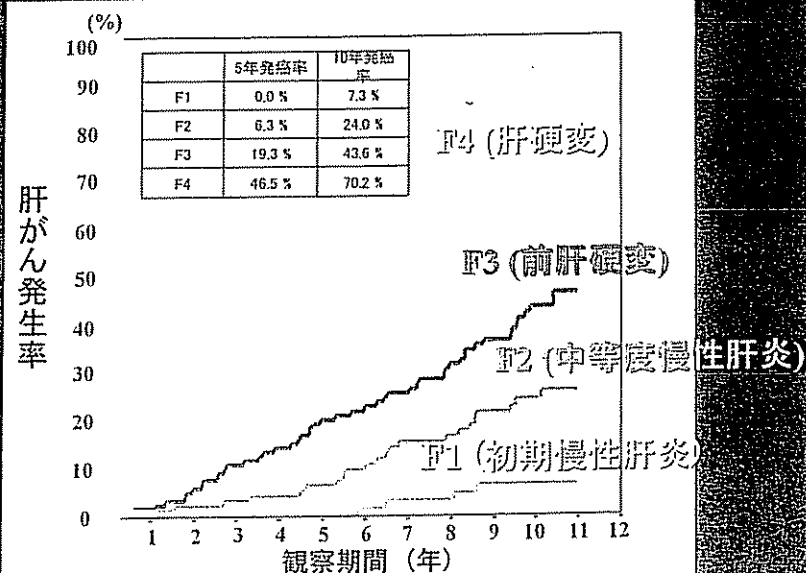
C型肝炎に対するインターフェロン治療の 本当の目的

肝癌の発生と肝疾患関連死
を防止すること

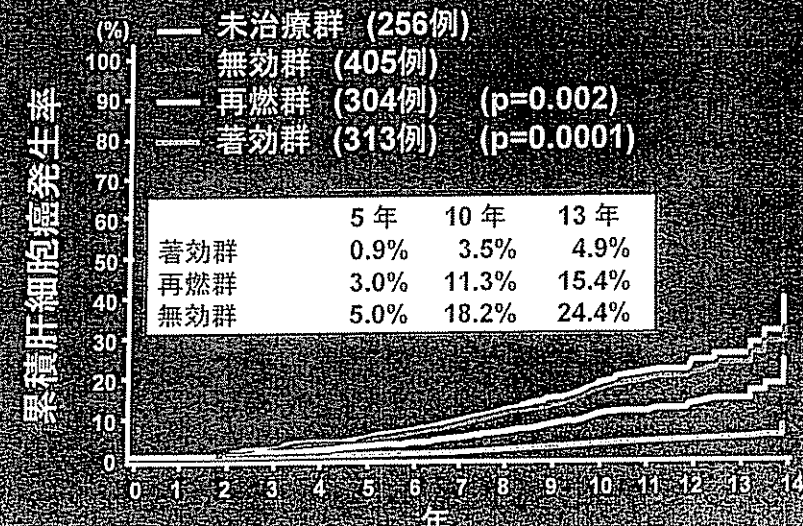
ウイルスが消失しても経過観察は怠らない
ウイルスが消えなくても肝発癌は抑制される
炎症の鎮静化治療も重要

-42-

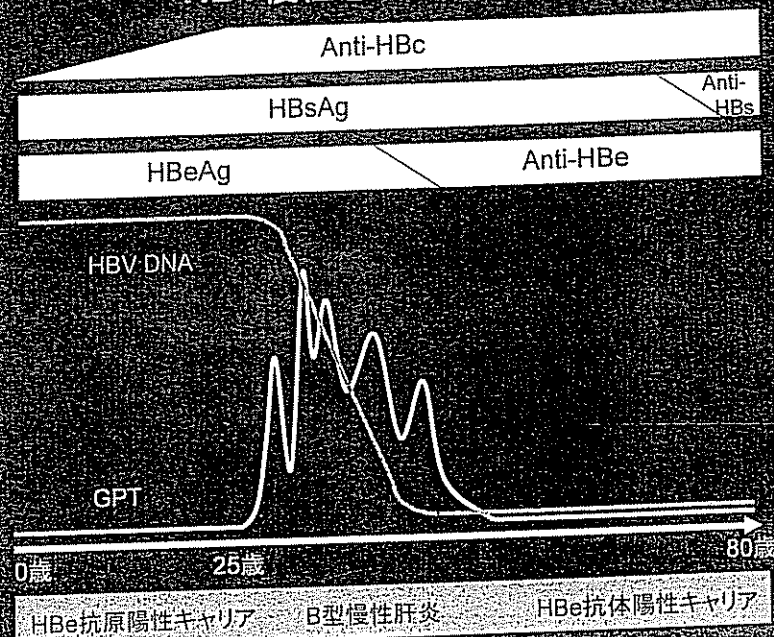
インターフェロン未治療C型肝炎にお ける肝線維化別にみた肝がん発生率



インターフェロン治療効果と累積肝細胞癌発生率



HBV慢性感染の自然経過



B型肝炎患者に対する抗ウイルス治療の目標

肝内の炎症の沈静化
(ALTの正常化)
B型肝炎ウイルスの増殖抑制
(HBV DNA低下、HBe抗原
セロコンバージョン)



肝病態進展抑制
(肝硬変、肝臓への進展抑制)

B型肝炎における抗ウイルス療法

1) インターフェロン

- インターフェロン α 、インターフェロン β 6ヶ月投与
- ペグインターフェロン $\alpha 2a$ 1年間投与 (臨床試験予定)

2) HVB逆転写酵素阻害剤

- ラミブジン (lamivudine) (2000年9月)
- アデフォビル (adefovir dipivoxil) (2004年10月)
- エンテカビル (entecavir) (2006年7月)
- テノフォビル (Tenofovir) 他

3) インターフェロン、逆転写酵素阻害剤併用療法

線維化進展例に対する長期ラミブジン投与の 発癌抑制効果

