



新Osaka Liver Festa  
あべのハルカス会議室25階  
2023.8.5

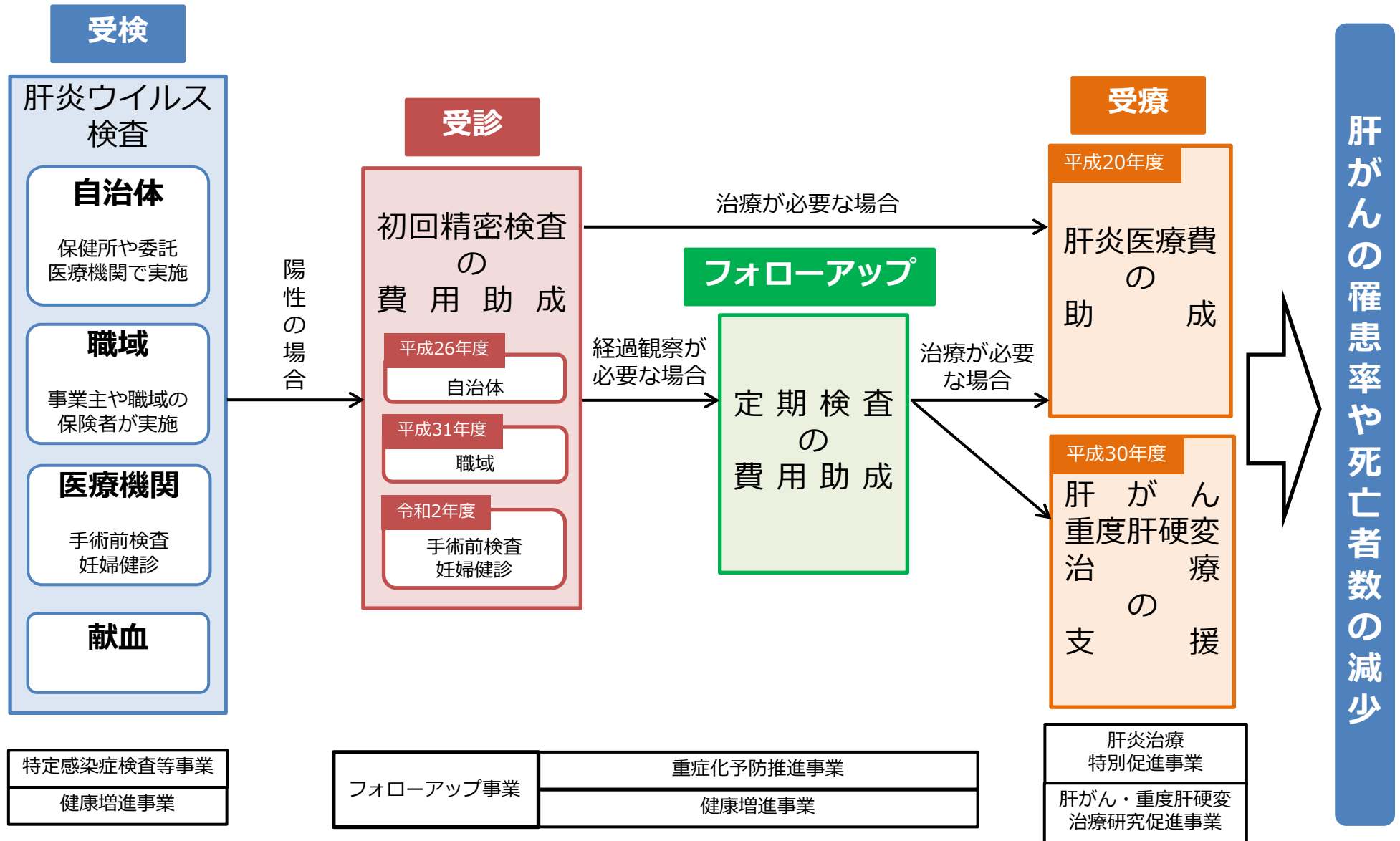
# ウイルス性肝炎の現状と今後



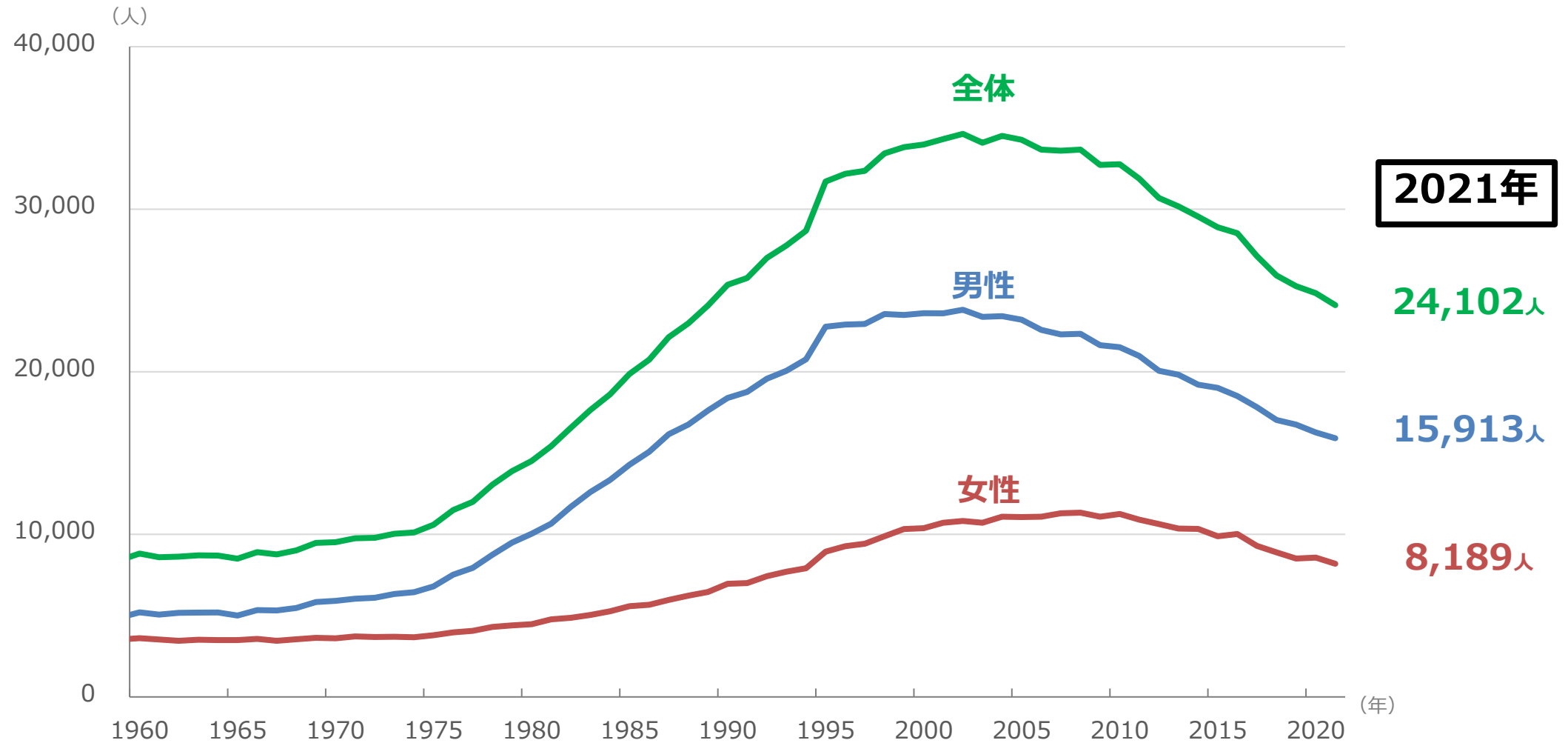
大阪公立大学大学院  
医学研究科  
肝胆膵病態内科学

小塚立蔵

# 肝炎対策のステップ



# 肝がん（肝及び肝内胆管の悪性新生物）による死亡者数の推移



# 肝がん（肝及び肝内胆管の悪性新生物）による死亡者数の多い都道府県

東京：14.2（47位）

1996~2021

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1位	大阪 3224	大阪 3207	大阪 3373	大阪 3249	大阪 3316	大阪 3284	大阪 3219	大阪 3263	大阪 3080	大阪 3129	大阪 3014	大阪 3060	大阪 2990	大阪 2847	大阪 2811	大阪 2697	大阪 2597	東京 2514	大阪 2473	大阪 2386	大阪 2365	大阪 2236	大阪 2101	大阪 2118	大阪 2035	東京 1916
2位	東京 2754	東京 2811	東京 2751	東京 2892	東京 2853	東京 2930	東京 2876	東京 2759	東京 2938	東京 2836	東京 2851	東京 2704	東京 2889	東京 2767	東京 2710	東京 2676	東京 2485	大阪 2488	東京 2386	東京 2339	東京 2202	東京 2139	東京 2052	東京 2081	大阪 1982	大阪 1906
3位	福岡 1904	福岡 2049	福岡 2130	福岡 2057	福岡 2020	福岡 1991	福岡 2074	福岡 2158	福岡 2017	福岡 2079	福岡 2024	福岡 2017	福岡 2009	福岡 1872	福岡 1852	神奈川 1791	福岡 1777	神奈川 1715	神奈川 1676	福岡 1620	神奈川 1581	神奈川 1508	神奈川 1531	神奈川 1454	神奈川 1476	神奈川 1409
4位	兵庫 1811	兵庫 1860	兵庫 1945	兵庫 1866	兵庫 1923	兵庫 1949	兵庫 1931	兵庫 1931	兵庫 1870	兵庫 1911	兵庫 1857	兵庫 1914	神奈川 1863	兵庫 1768	神奈川 1774	福岡 1767	神奈川 1739	福岡 1675	福岡 1661	神奈川 1601	福岡 1572	福岡 1483	福岡 1394	福岡 1337	福岡 1326	福岡 1267
5位	神奈川 1669	神奈川 1687	神奈川 1781	神奈川 1745	神奈川 1793	神奈川 1838	神奈川 1863	神奈川 1816	神奈川 1827	神奈川 1888	神奈川 1782	神奈川 1816	兵庫 1731	神奈川 1755	兵庫 1664	兵庫 1727	兵庫 1616	兵庫 1538	兵庫 1488	兵庫 1519	兵庫 1474	兵庫 1415	兵庫 1284	埼玉 1267	北海道 1201	愛知 1194
6位	愛知 1453	愛知 1370	愛知 1509	愛知 1537	愛知 1447	愛知 1524	愛知 1520	愛知 1491	愛知 1503	愛知 1542	埼玉 1479	愛知 1507	愛知 1573	愛知 1438	愛知 1516	愛知 1459	愛知 1468	愛知 1398	愛知 1317	愛知 1321	愛知 1363	愛知 1296	愛知 1274	兵庫 1254	兵庫 1183	兵庫 1183
7位	埼玉 1250	北海道 1239	埼玉 1237	埼玉 1302	埼玉 1344	埼玉 1353	埼玉 1413	埼玉 1363	埼玉 1420	埼玉 1443	愛知 1479	埼玉 1381	埼玉 1392	埼玉 1375	埼玉 1457	埼玉 1416	埼玉 1388	埼玉 1302	北海道 1309	埼玉 1294	埼玉 1299	北海道 1280	北海道 1230	愛知 1194	愛知 1182	北海道 1172
8位	千葉 1197	埼玉 1184	北海道 1227	千葉 1232	北海道 1297	北海道 1288	千葉 1340	千葉 1306	北海道 1366	千葉 1367	北海道 1335	北海道 1265	北海道 1386	北海道 1346	北海道 1358	北海道 1376	北海道 1258	北海道 1298	埼玉 1303	北海道 1256	北海道 1243	埼玉 1262	埼玉 1192	北海道 1147	埼玉 1181	埼玉 1166
9位	北海道 1152	千葉 1174	千葉 1209	北海道 1221	千葉 1167	千葉 1287	北海道 1241	北海道 1294	千葉 1338	北海道 1328	千葉 1303	千葉 1254	千葉 1301	千葉 1320	千葉 1309	千葉 1258	千葉 1205	千葉 1231	千葉 1240	千葉 1224	千葉 1171	千葉 1193	千葉 1115	千葉 1089	千葉 1068	千葉 990
10位	広島 1140	広島 1129	広島 1155	広島 1142	広島 1119	広島 1132	広島 1140	広島 1072	広島 1139	広島 1086	広島 1072	広島 1086	広島 1046	静岡 954	広島 1086	広島 1000	広島 941	広島 916	広島 882	静岡 855	広島 813	広島 762	広島 743	静岡 703	静岡 721	静岡 666
合計	32,175	32,359	33,433	33,816	33,981	34,311	34,637	34,089	34,510	32,268	33,662	33,599	33,665	32,725	32,765	31,875	30,690	30,175	29,543	28,889	28,528	27,114	25,925	25,264	24,839	24,102

1995年～：ICD10

# 肝がん（肝及び肝内胆管の悪性新生物）による粗死亡率（人口10万人対）の高い都道府県

大阪：22.3（21位）

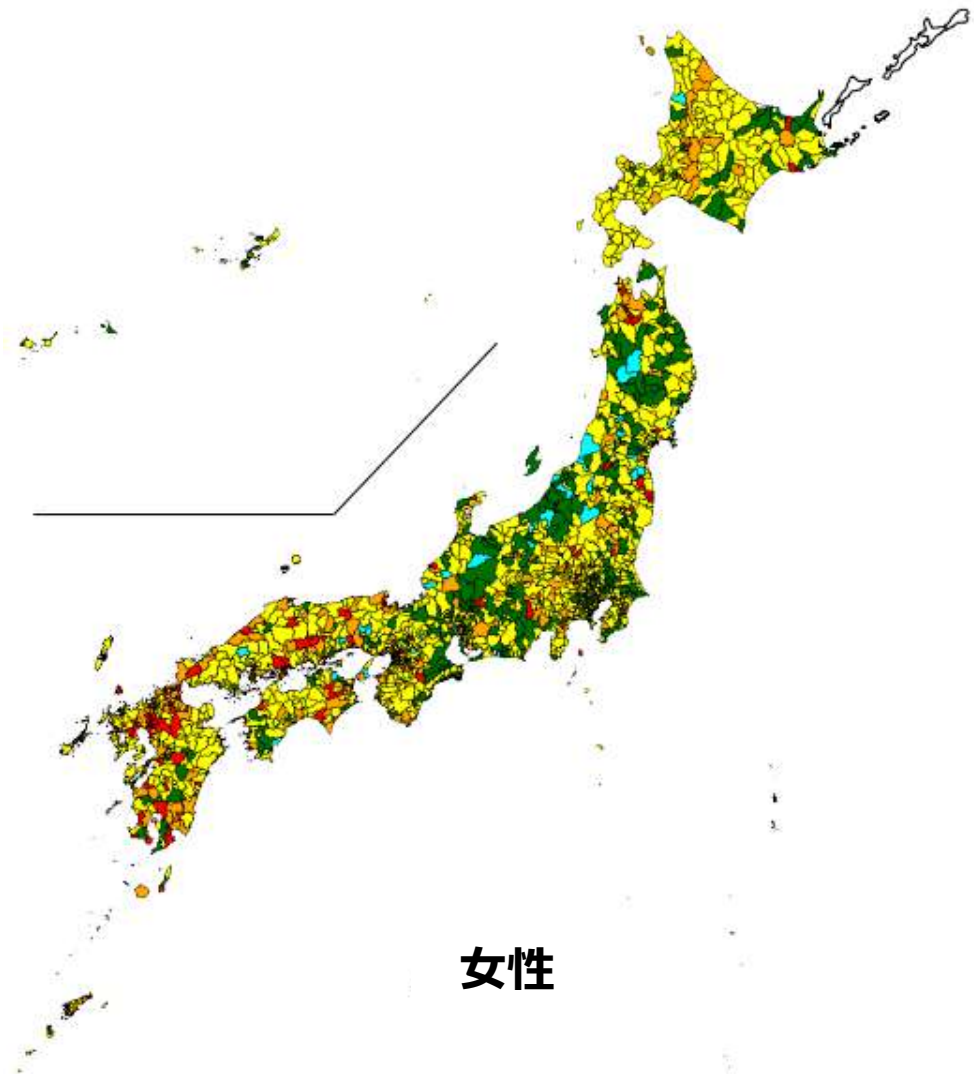
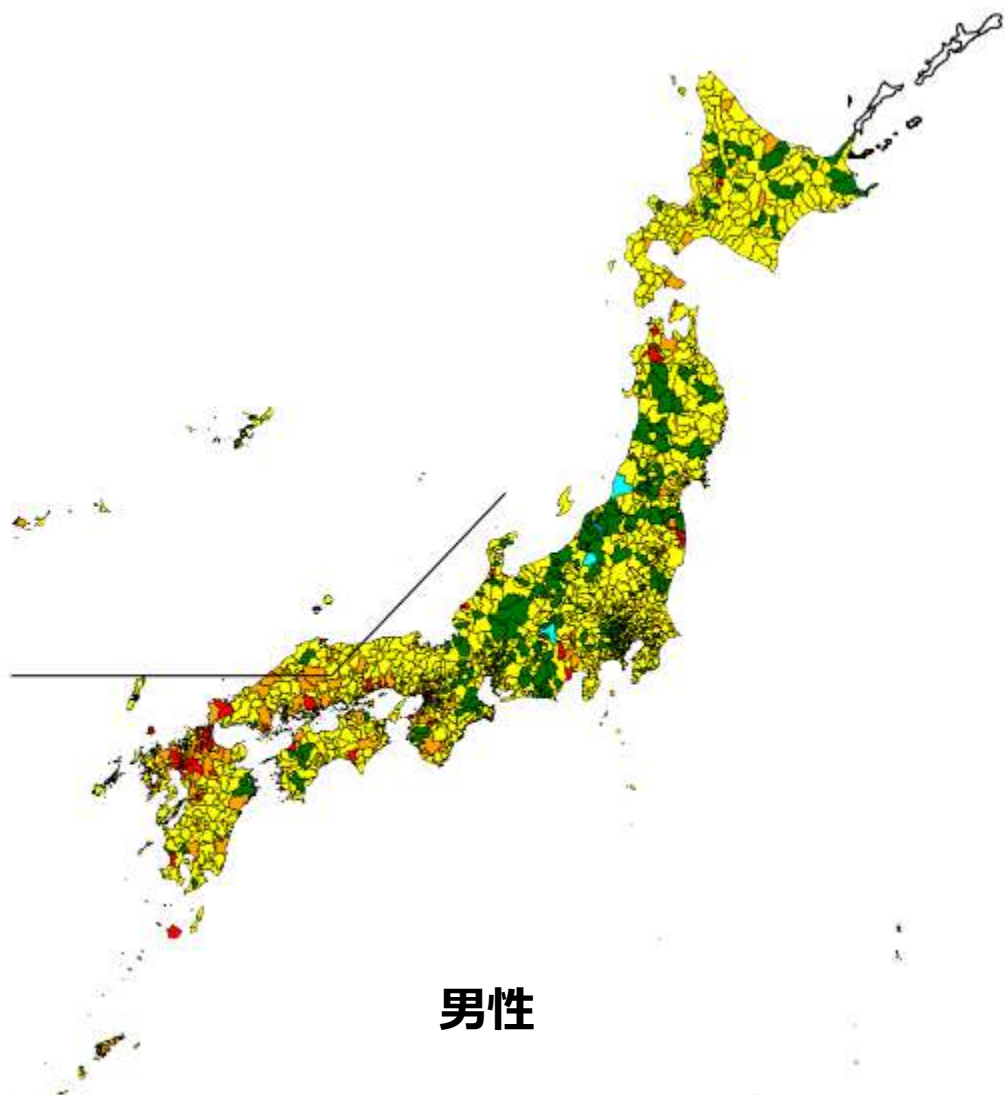
1993～2021

	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
1位	佐賀 37.3	福岡 38.3	佐賀 42.4	和歌山 41.8	佐賀 43.3	福岡 42.9	佐賀 41.7	佐賀 44.3	佐賀 43.1	佐賀 47.5	佐賀 45.0	佐賀 49.8	佐賀 46.9	佐賀 47.6	佐賀 46.1	佐賀 45.9	佐賀 45.7	佐賀 41.1	佐賀 44.0	佐賀 39.4	佐賀 35.4	佐賀 35.9	佐賀 35.6	佐賀 37.6	佐賀 35.4	和歌山 32.0	徳島 30.4	島根 31.3	山口 28.7
2位	福岡 35.6	佐賀 37.4	福岡 41.0	佐賀 39.9	福岡 41.4	佐賀 41.4	福岡 41.4	島根 40.6	和歌山 42.6	和歌山 41.6	和歌山 43.9	和歌山 41.7	福岡 41.5	福岡 40.4	和歌山 41.2	福岡 40.1	和歌山 39.3	和歌山 38.4	和歌山 36.8	和歌山 36.8	山口 35.3	高知 35.0	和歌山 35.0	高知 34.0	和歌山 32.9	佐賀 31.4	山口 28.8	佐賀 30.1	佐賀 28.6
3位	大阪 34.2	広島 33.8	広島 38.0	広島 39.8	和歌山 40.5	和歌山 40.6	広島 39.9	福岡 40.5	徳島 40.3	山口 41.6	福岡 43.0	福岡 40.1	山口 41.4	徳島 39.8	福岡 40.2	愛媛 37.7	高知 38.1	和歌山 37.1	広島 35.4	愛媛 36.4	島根 35.3	長崎 34.6	鳥取 34.2	島根 33.8	山口 32.4	高知 29.6	愛媛 28.7	鳥取 28.8	徳島 28.0
4位	和歌山 33.8	大阪 33.2	大阪 37.8	福岡 38.7	徳島 39.5	広島 40.3	和歌山 39.6	広島 39.2	福岡 39.8	福岡 41.4	山口 38.3	広島 39.9	和歌山 39.9	山口 39.4	広島 38.2	長崎 37.1	長崎 37.5	愛媛 37.0	福岡 35.1	福岡 35.2	愛媛 34.6	島根 34.5	山口 32.2	和歌山 32.8	島根 31.0	山梨 28.7	島根 28.0	高知 28.7	高知 27.5
5位	広島 33.0	和歌山 32.3	和歌山 36.6	島根 38.5	広島 39.4	大阪 39.0	山口 38.4	愛媛 38.9	広島 39.6	広島 39.9	大阪 37.7	山口 39.7	山梨 38.2	広島 37.7	鳥取 37.2	広島 36.9	福岡 37.3	福岡 36.8	愛媛 34.9	島根 34.6	福岡 33.2	和歌山 33.9	福岡 32.1	鹿児島 31.8	鹿児島 29.9	徳島 28.6	和歌山 27.9	鹿児島 28.6	熊本 27.1
6位	徳島 31.4	鳥取 31.6	山口 36.3	大阪 37.4	大阪 37.1	徳島 37.9	大阪 37.6	山口 38.9	愛媛 38.8	長崎 38.9	広島 37.6	奈良 39.4	島根 38.1	和歌山 37.6	大分 36.9	島根 36.8	愛媛 36.7	島根 36.6	山口 34.4	徳島 33.9	広島 32.6	愛媛 32.9	長崎 31.7	徳島 31.6	熊本 29.6	愛媛 27.9	宮崎 27.5	徳島 27.9	和歌山 26.9
7位	高知 30.6	愛媛 31.6	長崎 35.4	山口 36.6	島根 35.7	愛媛 37.8	大分 37.3	大阪 38.4	大阪 38.0	愛媛 37.9	山梨 37.1	鳥取 38.9	広島 38.1	高知 36.2	島根 36.2	和歌山 35.9	山口 36.1	大分 36.6	大分 34.2	高知 33.9	大分 32.5	福岡 32.9	愛媛 31.6	熊本 31.2	愛媛 29.4	福岡 27.6	福岡 27.3	山口 27.8	大分 26.7
8位	鳥取 30.5	山口 31.2	兵庫 34.5	徳島 35.7	山口 35.7	兵庫 36.1	愛媛 36.8	徳島 37.9	高知 36.4	高知 37.7	徳島 36.4	徳島 37.7	愛媛 37.4	大阪 34.9	徳島 36.2	高知 35.5	徳島 35.9	高知 35.6	長崎 34.0	山口 33.7	鳥取 32.1	熊本 31.5	高知 31.6	福岡 31.1	福岡 29.4	熊本 27.2	長崎 27.2	和歌山 27.1	長崎 26.6
9位	山口 30.4	兵庫 31.2	山梨 33.9	高知 35.7	兵庫 34.7	島根 36.0	山梨 36.4	和歌山 35.8	山口 35.8	大阪 37.2	大分 36.3	大分 37.7	徳島 37.0	愛媛 34.8	高知 35.8	山口 34.8	島根 35.1	鳥取 35.0	島根 33.9	広島 33.4	和歌山 31.7	広島 31.5	大分 31.5	長崎 31.1	山梨 28.1	鹿児島 27.1	青森 27.0	愛媛 26.6	鹿児島 26.1
10位	兵庫 29.6	山梨 30.7	岡山 33.6	兵庫 34.0	大分 33.3	山口 34.8	島根 36.2	大分 35.6	兵庫 35.5	徳島 36.6	高知 35.9	山梨 37.1	熊本 36.7	島根 34.6	山口 35.7	大阪 34.6	大分 33.8	長崎 33.5	高知 33.8	山梨 32.9	鹿児島 31.4	大分 31.5	徳島 31.4	愛媛 30.2	大分 27.5	鳥取 26.8	鳥取 26.3	福岡 26.2	宮崎 26.0

～1994年：ICD9、1995年～：ICD10

2016-2020

# 全国市町村別の肝がん標準化死亡率

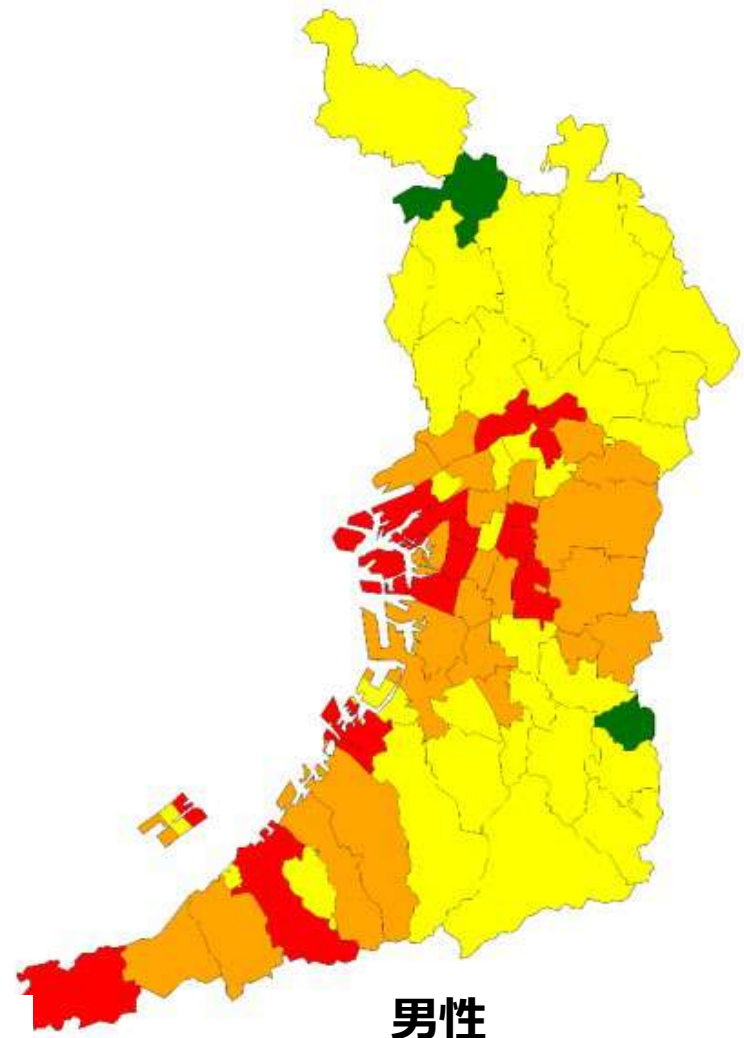
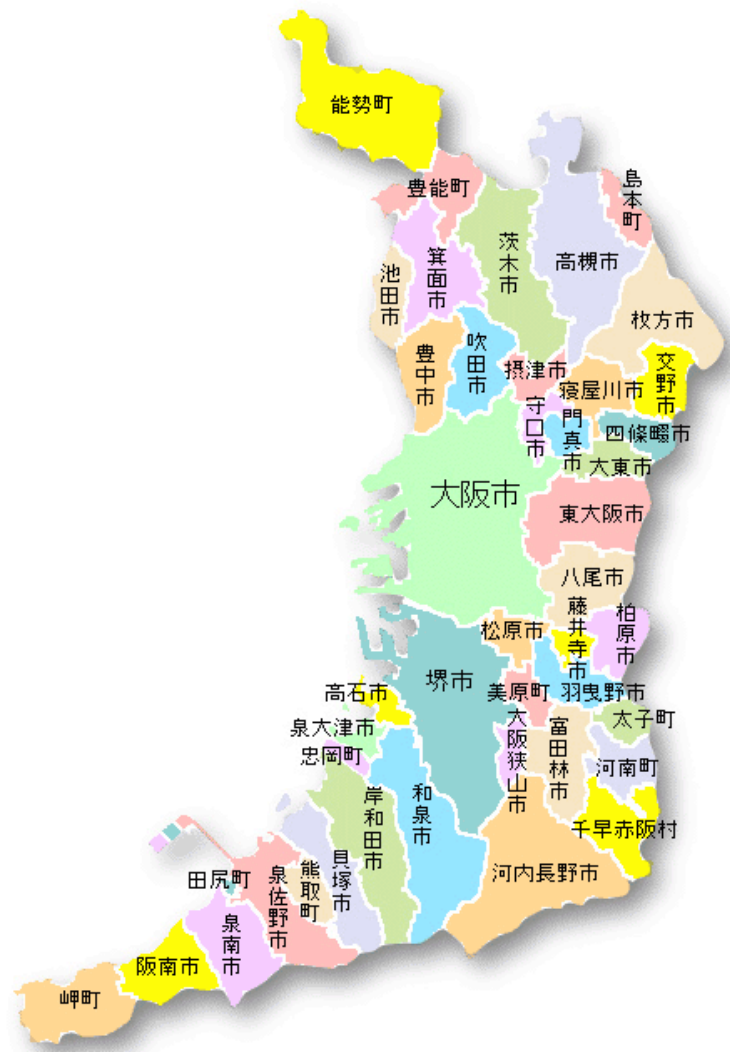


0-60 60-80 80-120 120-140 over 140

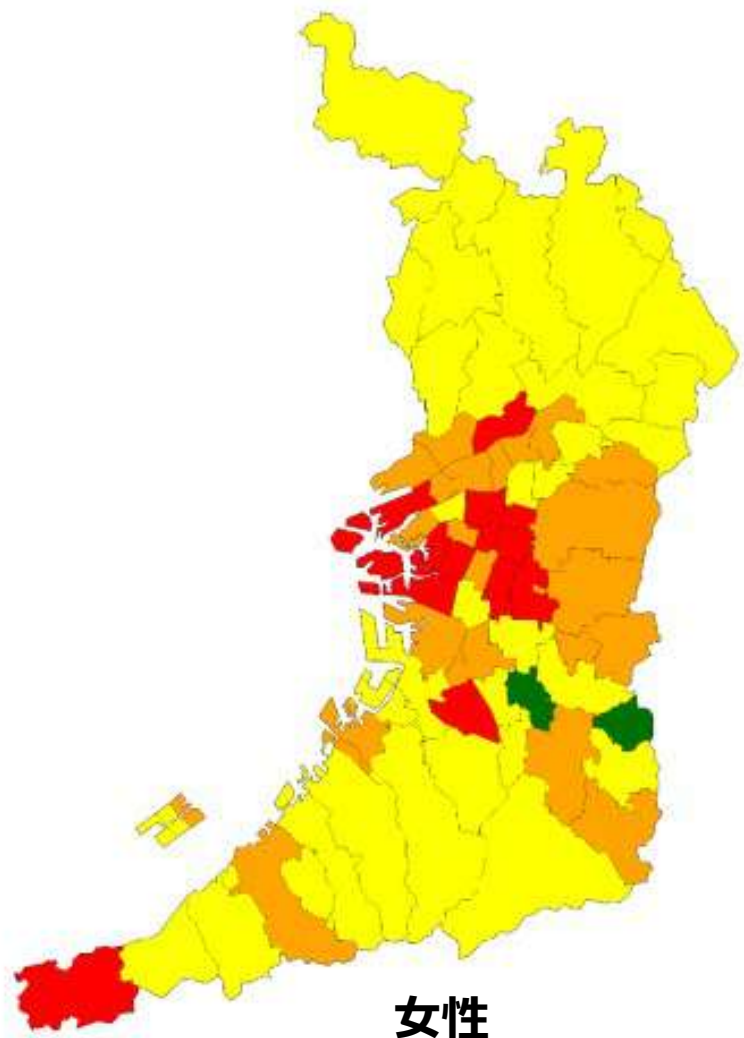
「肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」  
厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）（2021年度・田中班）

2016-2020

# 大阪府の肝がん標準化死亡率



男性

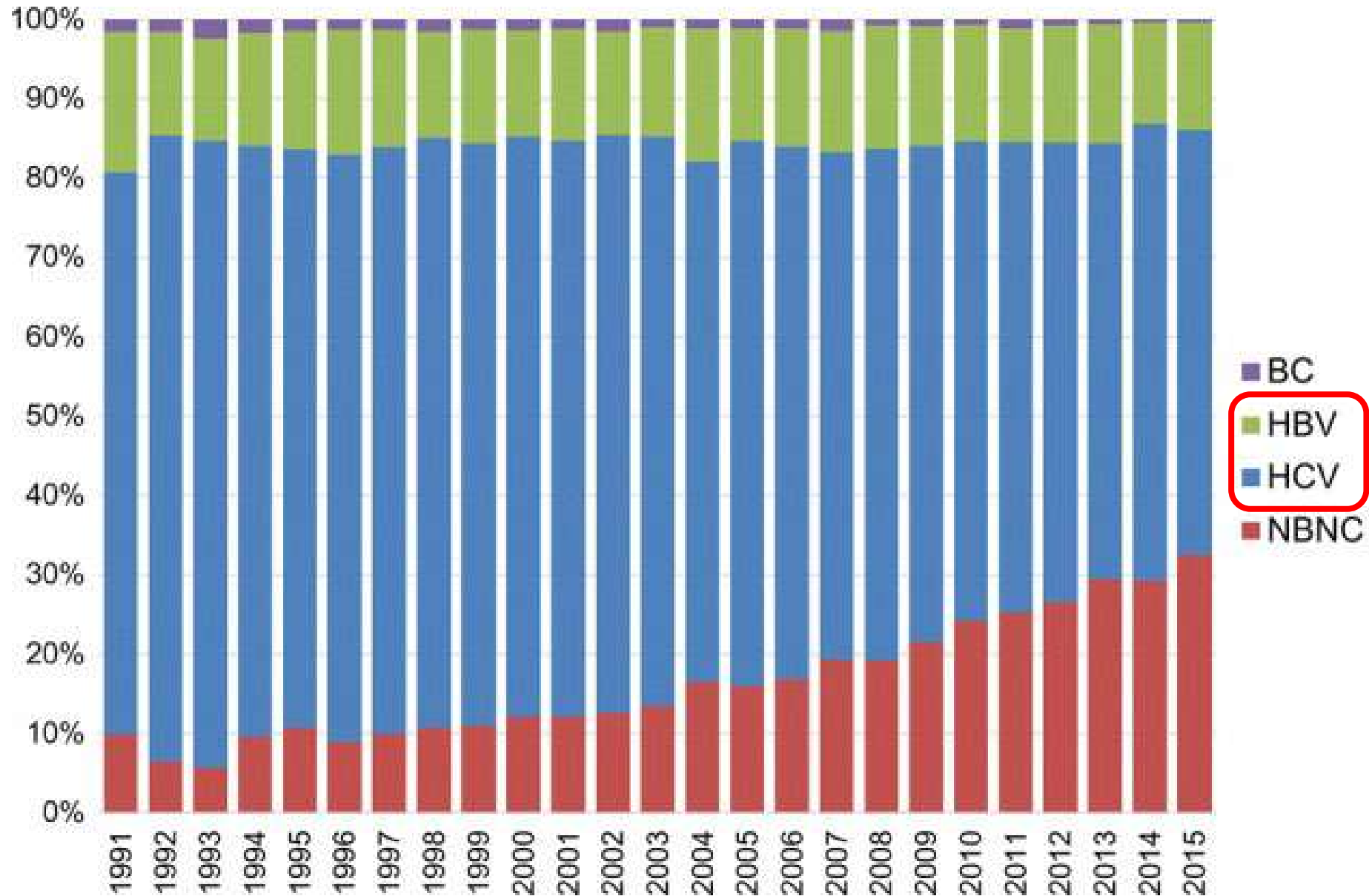


女性



「肝炎ウイルス感染状況の把握及び肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究」  
 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）（2021年度・田中班）

# 本邦における肝がんの原因

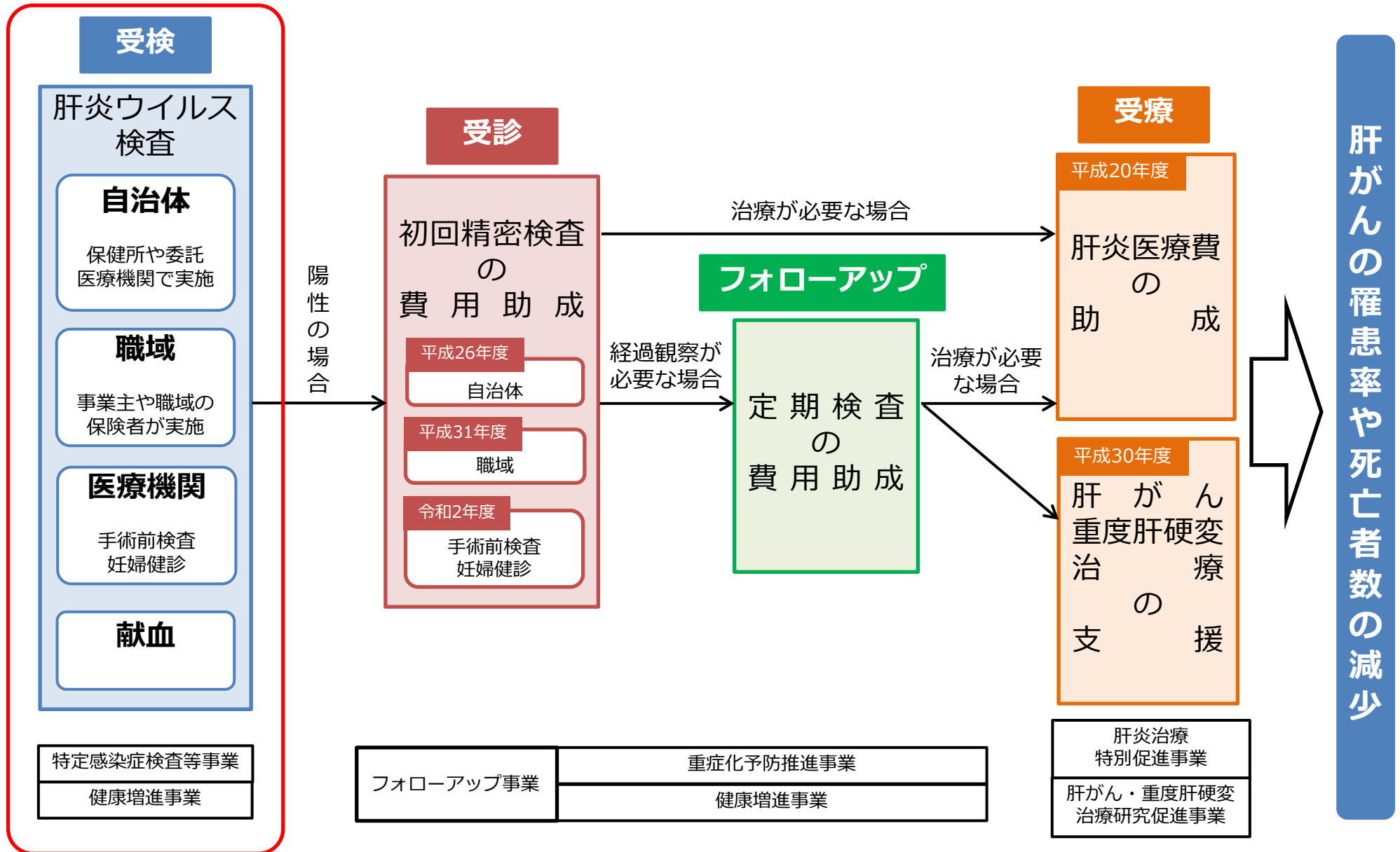




# 本日のトピックス

- ✓ B型・C型肝炎ウイルス感染者の現状
- ✓ B型肝炎の治療
- ✓ C型肝炎の治療

# 肝炎対策のステップ



# 肝炎ウイルス検査受検率調査（国民調査）

## 2011年度国民調査

### ○調査期間

2012年1月6日～2012年1月30日

### ○調査対象

- ・ 20～79歳の**74,000人**
- ・ 住民基本台帳より地域・市町村における性別・年代別人口構成比に基づく層化二段無作為抽出による標本調査
  - ウイルス性肝炎の認知
  - 肝炎ウイルス検査の受検経験
  - 未受検の理由と今後の意向
  - 肝炎対策、受検勧奨取組みの認知状況

回収率：23,720/74,000（32.1%）

肝炎検査受検状況実態把握調査（2011年度・田中班）

## 2017年度国民調査

### ○調査期間

2017年12月5日～2018年1月15日

### ○調査対象

- ・ 20～85歳の**30,000人**
- ・ 住民基本台帳・選挙人名簿を用いた性別・年代別人口構成比に基づく層化二段無作為抽出による標本調査
  - ウイルス性肝炎の認知
  - 肝炎ウイルス検査の受検経験
  - 未受検の理由と今後の意向
  - 肝炎対策、受検勧奨取組みの認知状況
  - QOL調査

回収率：10,203/30,000（34.0%）

肝炎検査受検状況実態把握調査（2017年度・田中班）

## 2020年度国民調査

### ○調査期間

2021年3月3日～2021年3月31日

### ○調査対象

- ・ 20～85歳の**20,000人**
- ・ 住民基本台帳・選挙人名簿を用いた性別・年代別人口構成比に基づく層化二段無作為抽出による標本調査
  - 肝炎ウイルス検査受検状況
  - 認識受検・非認識受検者の特徴
  - かかりつけ医から専門医への紹介
  - 陽性者のその後の肝臓専門医受診状況

回収率：8,810/20,000（44.1%）

肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査（2021年度・田中班）

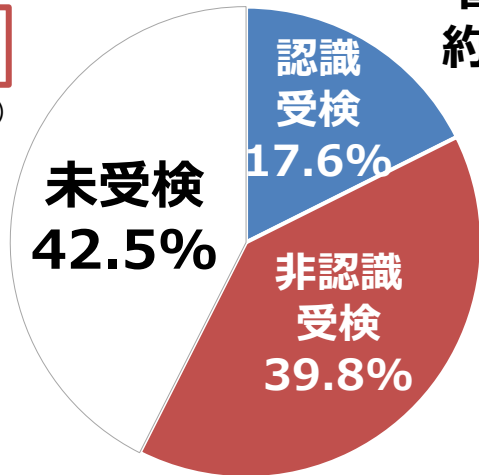
# 肝炎ウイルス検査受検率調査（国民調査）

## 2011年度国民調査

**HBV**

(n=23,720)

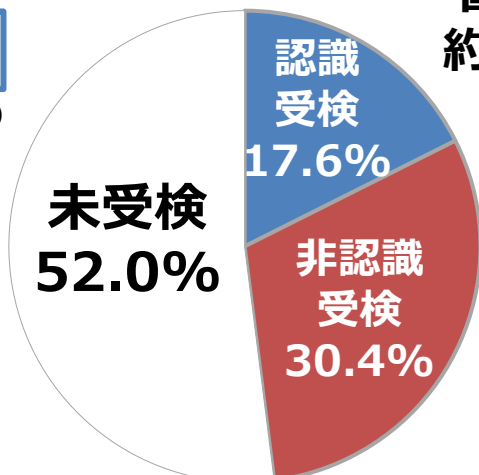
国民  
約6割



**HCV**

(n=23,720)

国民  
約5割



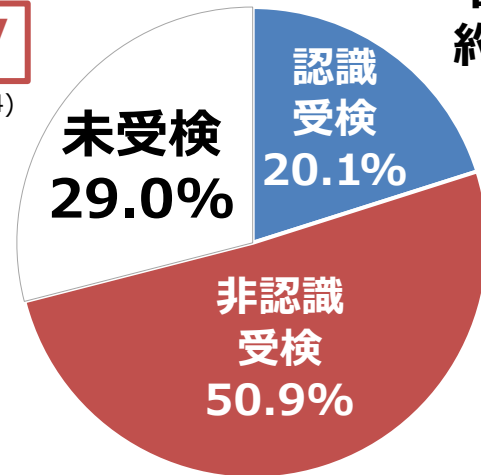
肝炎検査受検状況実態把握調査（2011年度・田中班）

## 2017年度国民調査

**HBV**

(n=7,954)

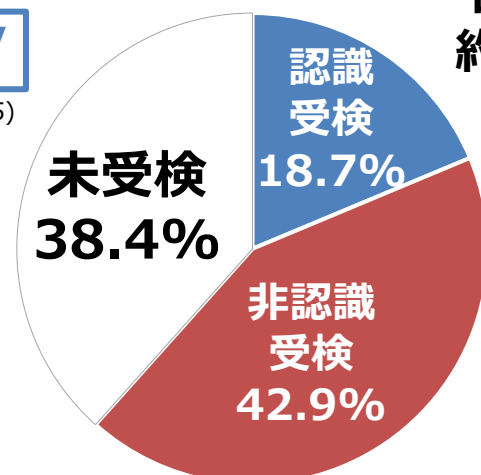
国民  
約7割



**HCV**

(n=7,785)

国民  
約6割



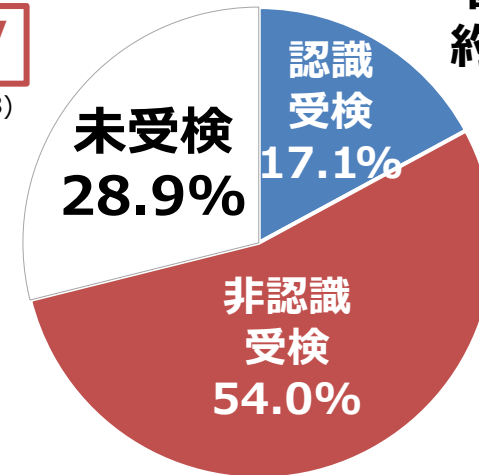
肝炎検査受検状況実態把握調査（2017年度・田中班）

## 2020年度国民調査

**HBV**

(n=7,158)

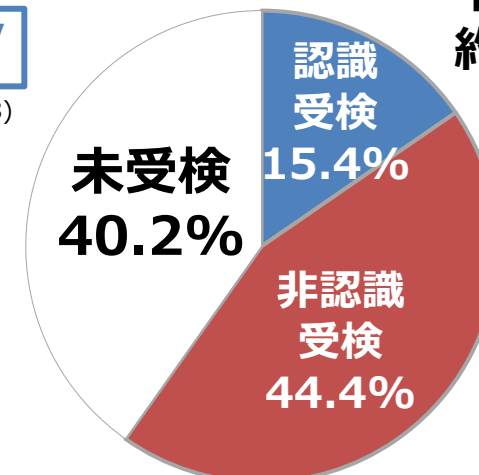
国民  
約7割



**HCV**

(n=6,898)

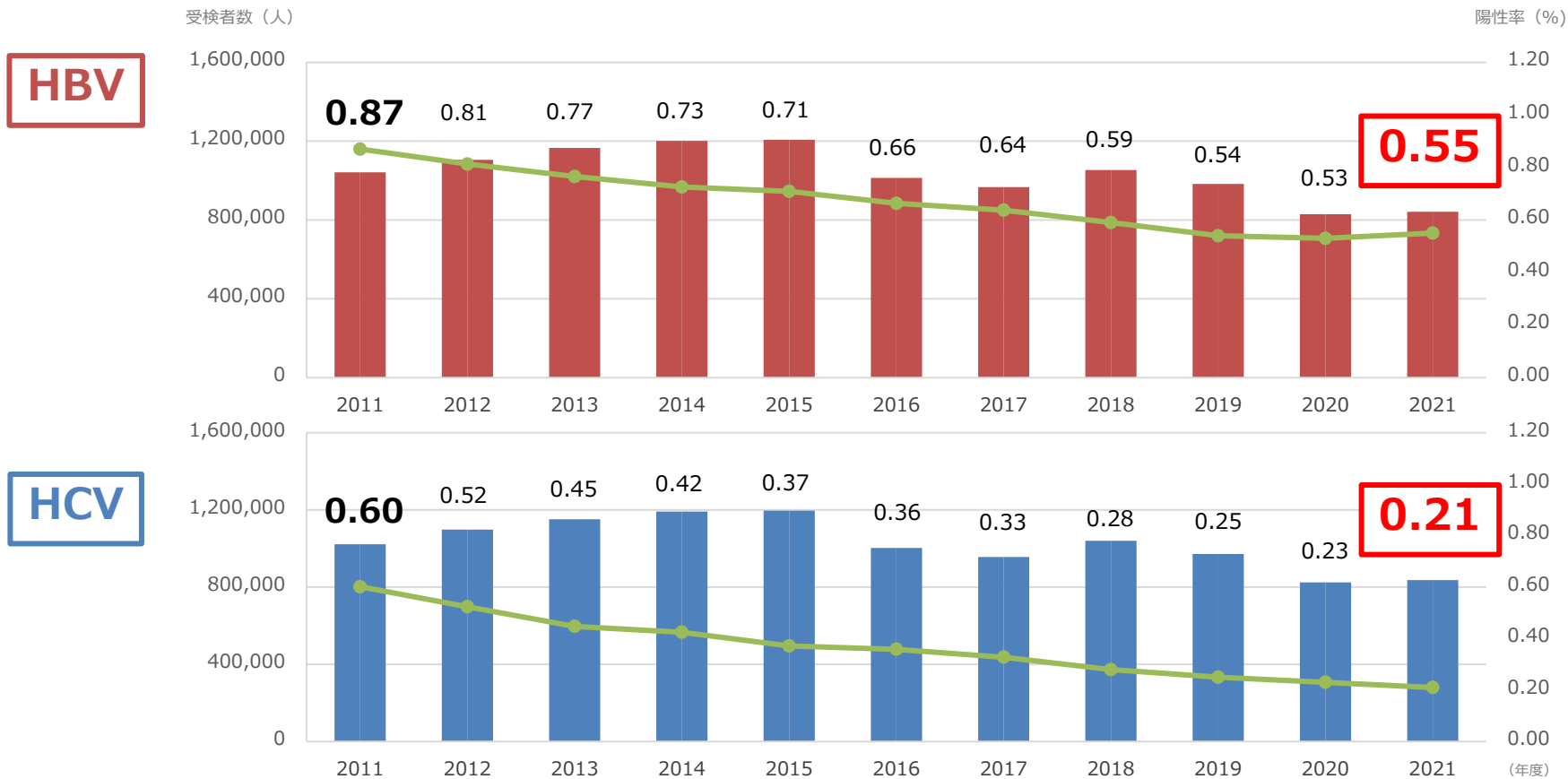
国民  
約6割



肝炎ウイルス検査受検状況等実態把握調査（2021年度・田中班）

# 自治体の肝炎ウイルス検査の受検者数・陽性率の推移

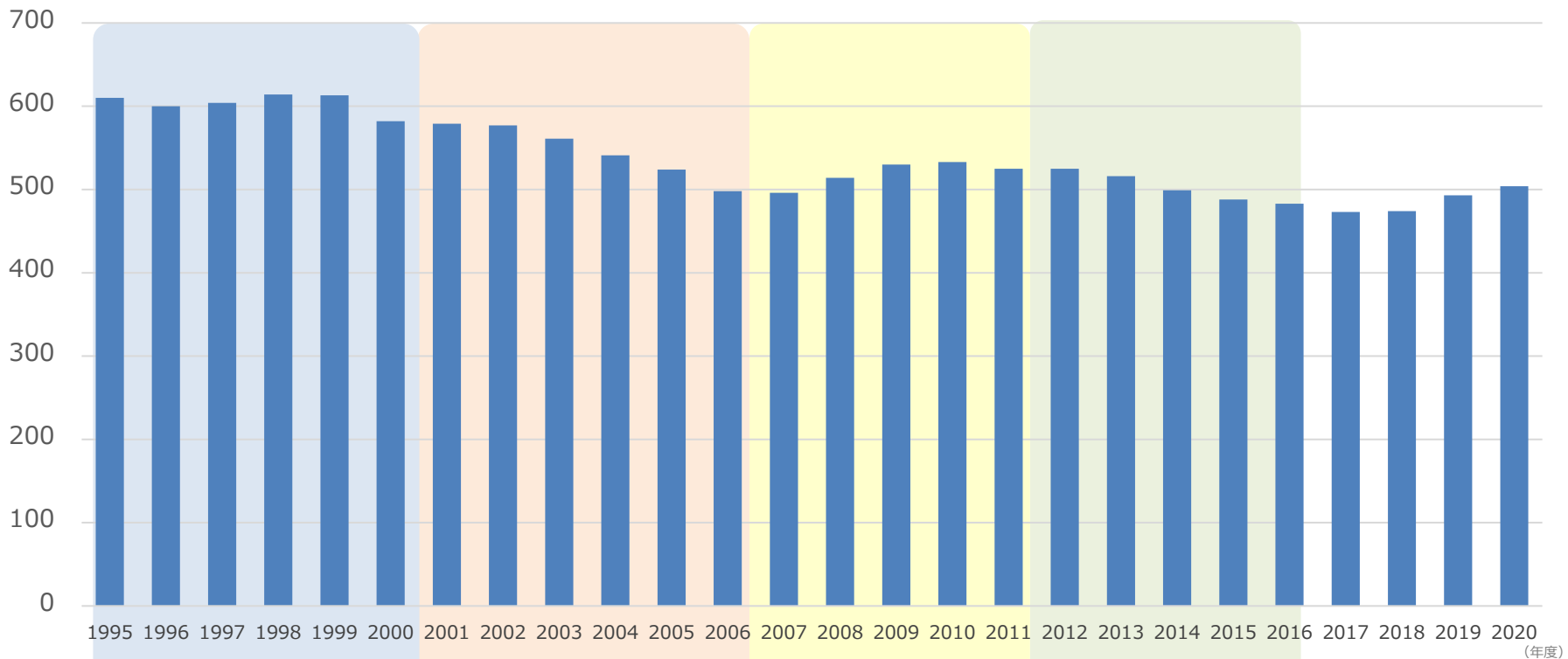
実施主体	事業名	受検可能な場所	対象者	2021年度実績
都道府県 保健所設置市 特別区	特定感染症検査等事業	保健所 委託医療機関	全年齢	B型: 232,697人 C型: 226,765人
市町村	健康増進事業	委託医療機関	40歳以上	B型: 608,912人 C型: 609,316人



2017年度までは、「特定感染症検査等事業、健康増進事業実績報告」（厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課 肝炎対策推進室調べ）。  
2018年度以降は、健康増進事業は、「地域保健・健康増進事業報告（健康増進編）」（政府統計）、特定感染症検査等事業は、「特定感染症検査等事業実績報告」（厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課 肝炎対策推進室調べ）による。

# 献血における肝炎ウイルス検査の陽性率の推移

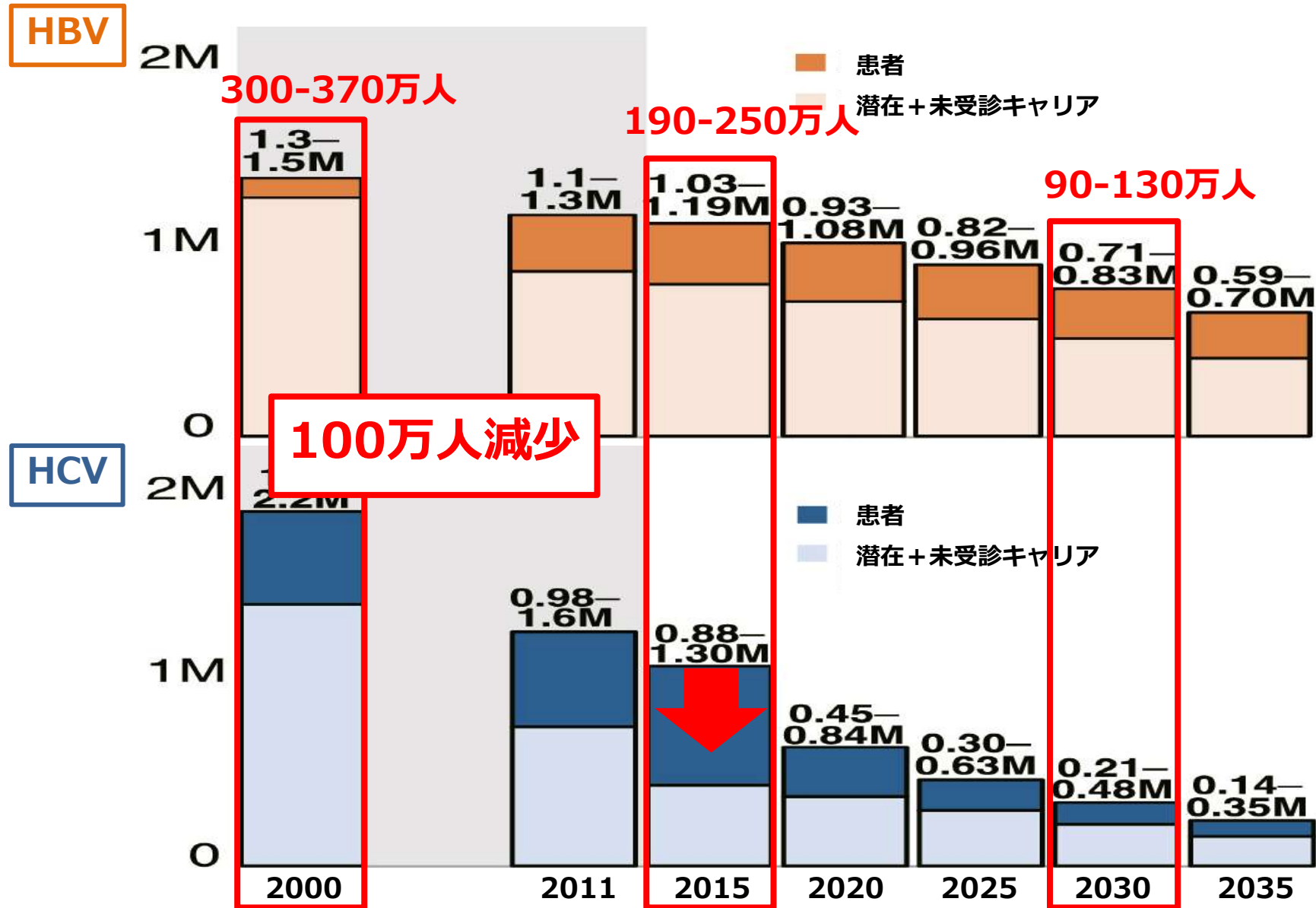
献血者数（万人）



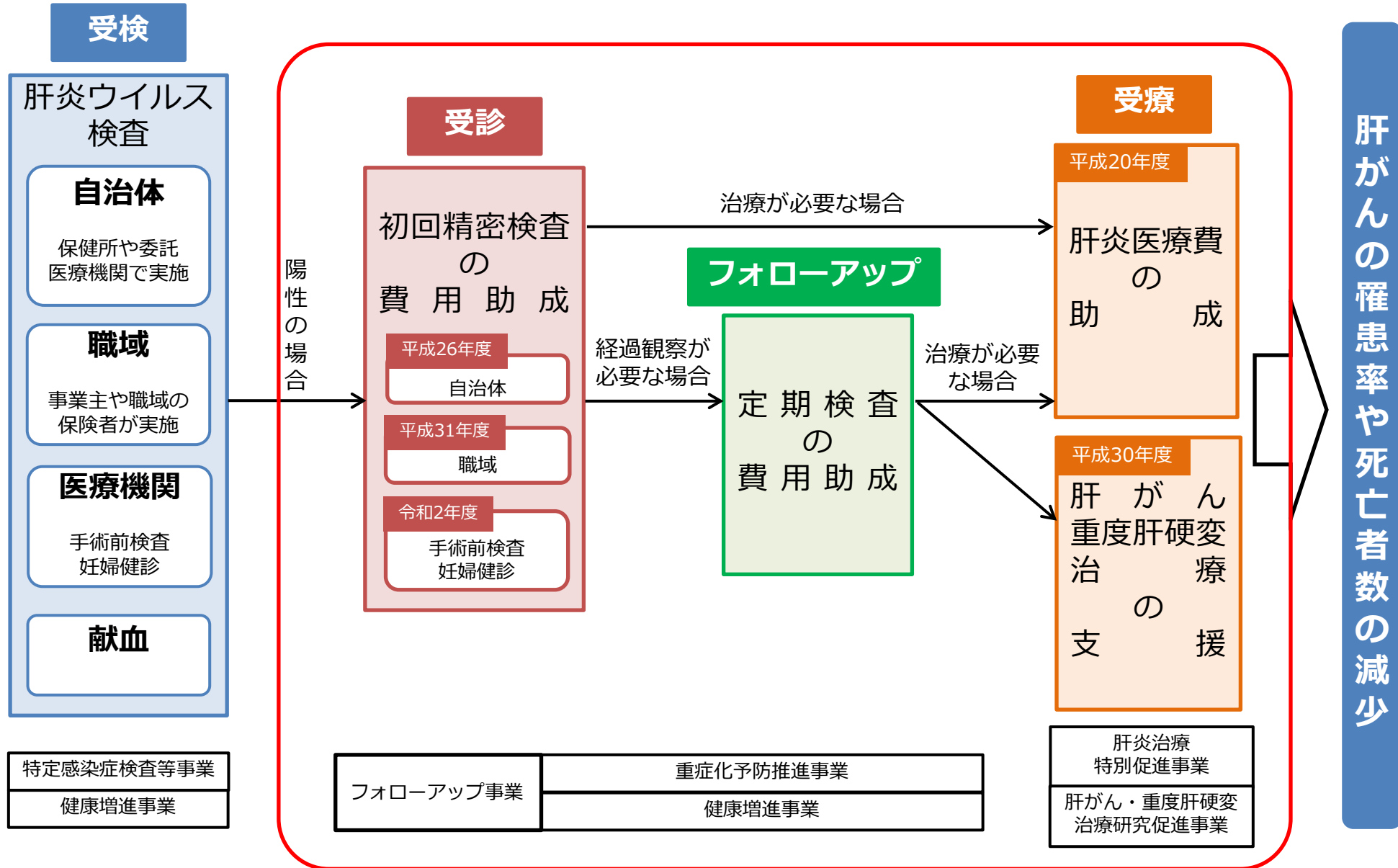
日本赤十字社調べ

	1995-2000	2001-2006	2007-2011	2012-2016	2015年 国勢調査人口における 標準化陽性率
初回献血者数	3,485,648	3,748,422	2,720,727	2,054,566	
HBs抗原 陽性率（%）	0.63	0.31	0.20	<b>0.18</b> → <b>0.37</b>	
HCV抗体 陽性率（%）	0.49	0.26	0.16	<b>0.13</b> → <b>0.28</b>	

# B型・C型肝炎ウイルス感染者数の推計



# 肝炎対策のステップ

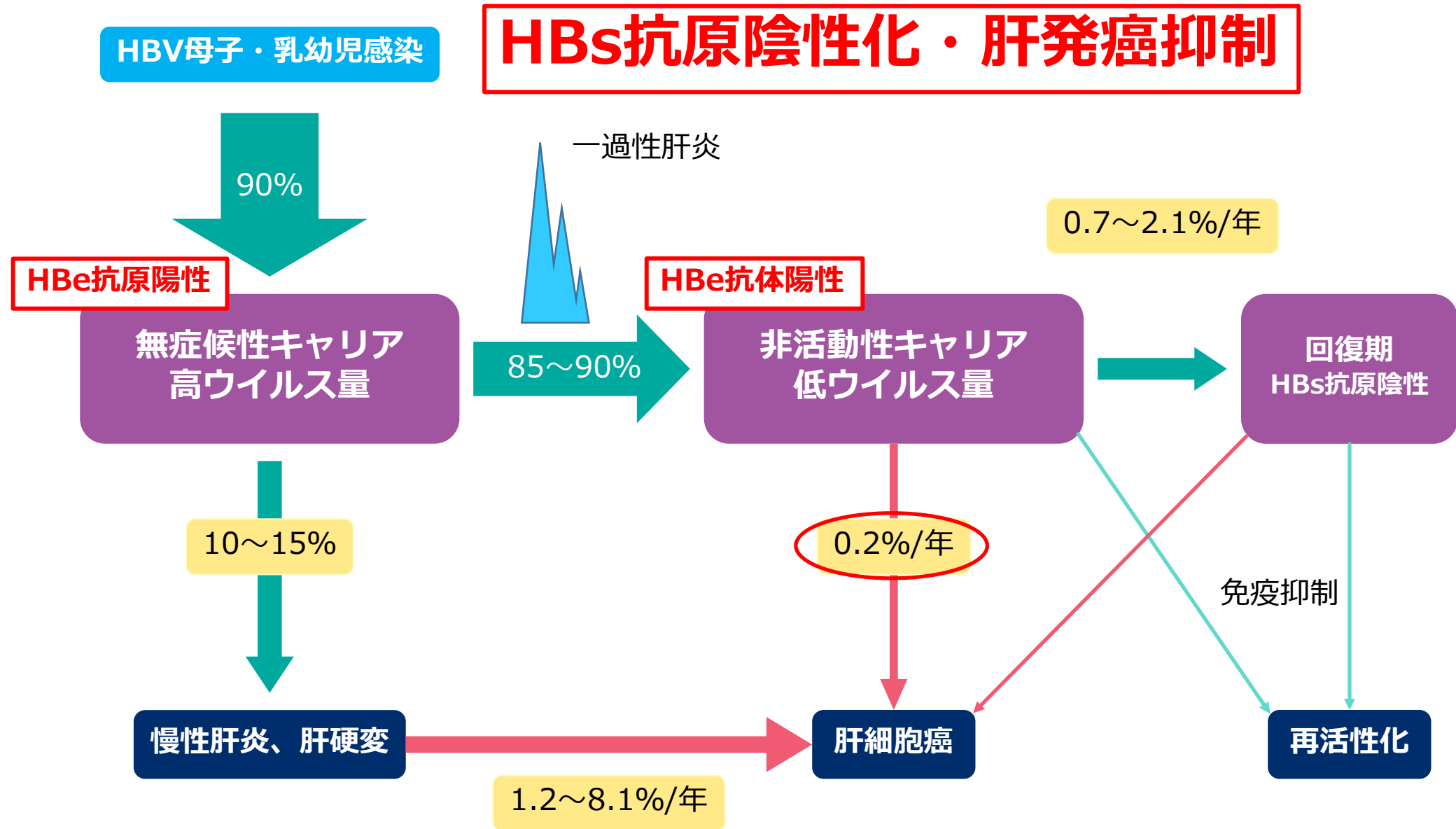




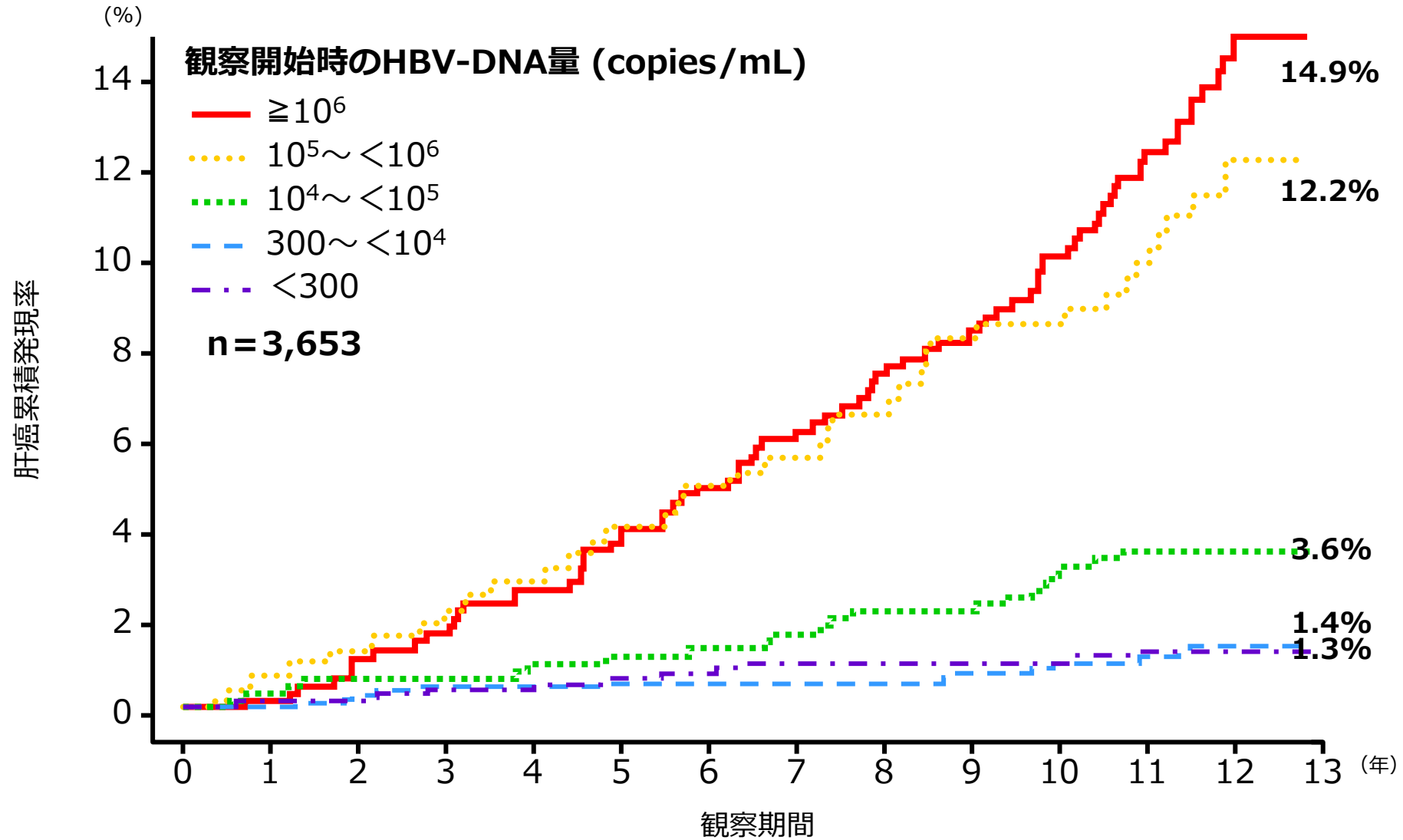
# 本日のトピックス

- ✓ B型・C型肝炎ウイルス感染者の現状
- ✓ **B型肝炎の治療**
- ✓ C型肝炎の治療

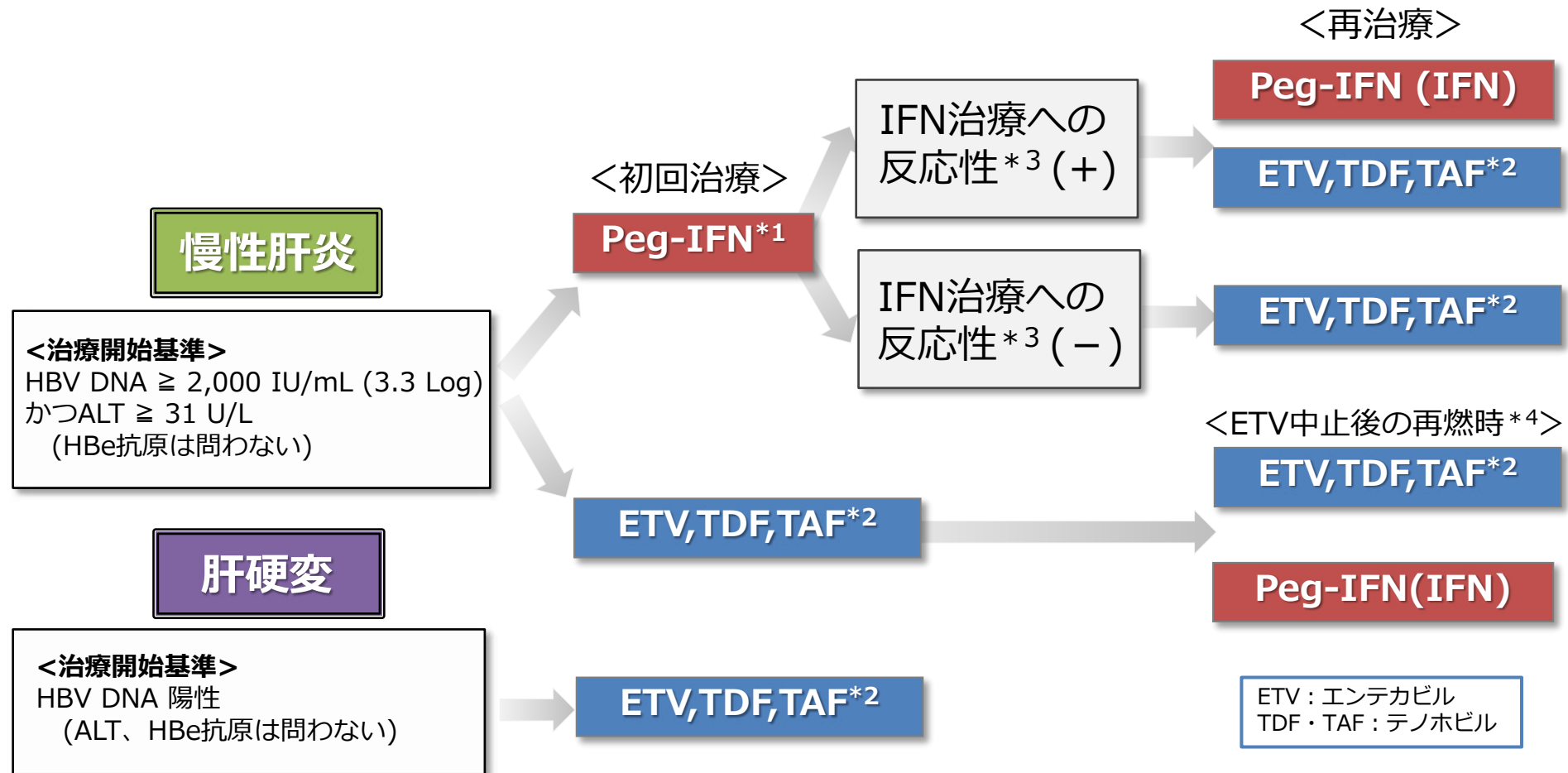
# B型肝炎ウイルス感染の自然経過



# B型肝炎ウイルス量と肝発癌率



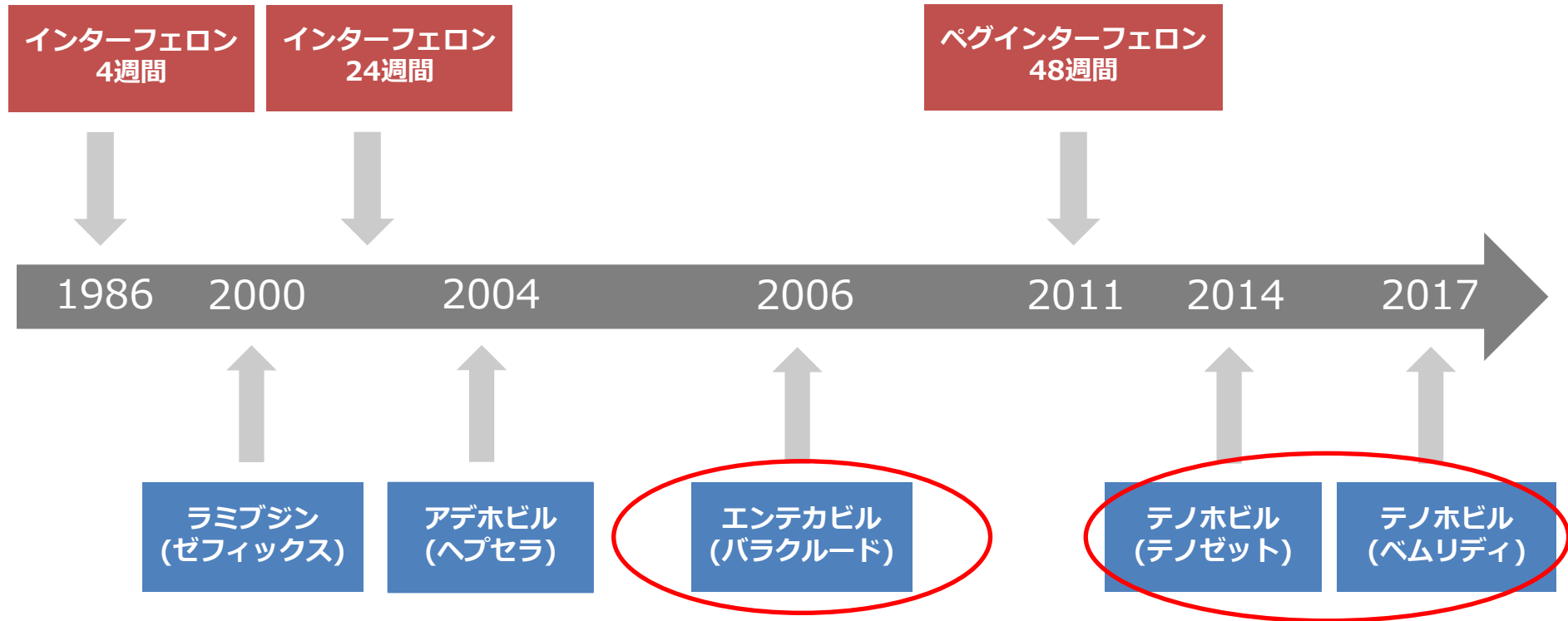
# B型肝炎治療フローチャート



- \*1 : HBe抗原セロコンバージョン率やHBV DNA陰性化率が必ずしも高くはないこと、個々の症例における治療前の効果予測が困難であること、予想される副反応などを十分に説明すること。
- \*2 : 挙児希望がないことを確認した上で、長期継続投与が必要なこと、耐性変異のリスクがあることを十分に説明すること。
- \*3 : ALT正常化、HBV DNA量低下(HBs抗原量低下)、さらにHBe抗原陽性例ではHBe抗原陰性化を参考とし、治療終了後24~48週時点で判定する。
- \*4 : ETV中止後再燃時の再治療基準:HBV DNA 100,000 IU/mL (5.0 Log IU/mL)以上、またはALT 80 U/L以上。

# B型肝炎治療の変遷

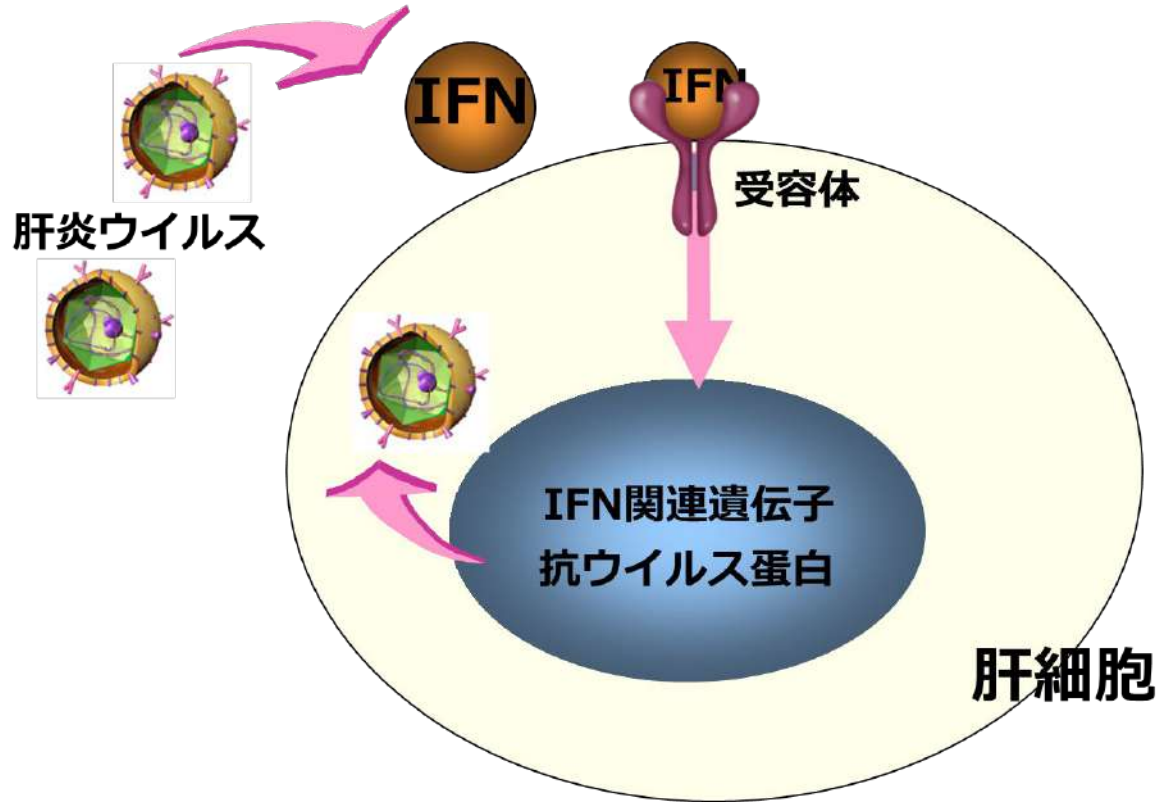
## インターフェロン



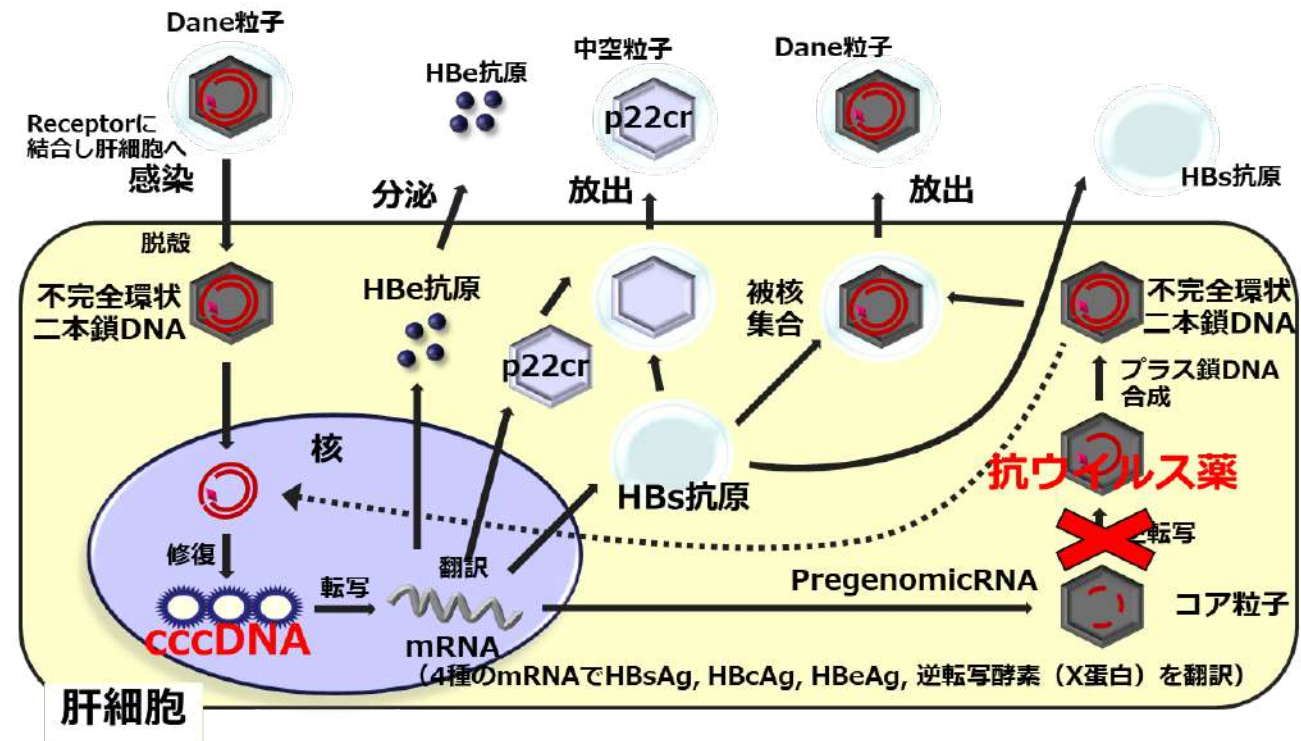
## 核酸アナログ

# インターフェロン、核酸アナログの働き

## インターフェロン



## 核酸アナログ

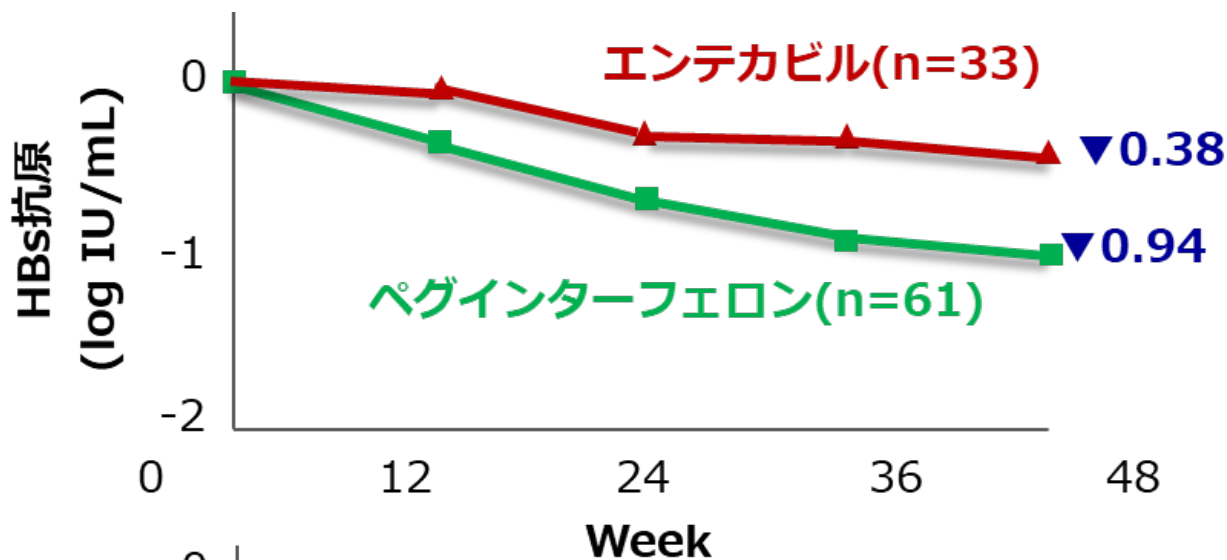


# インターフェロンと核酸アナログの比較

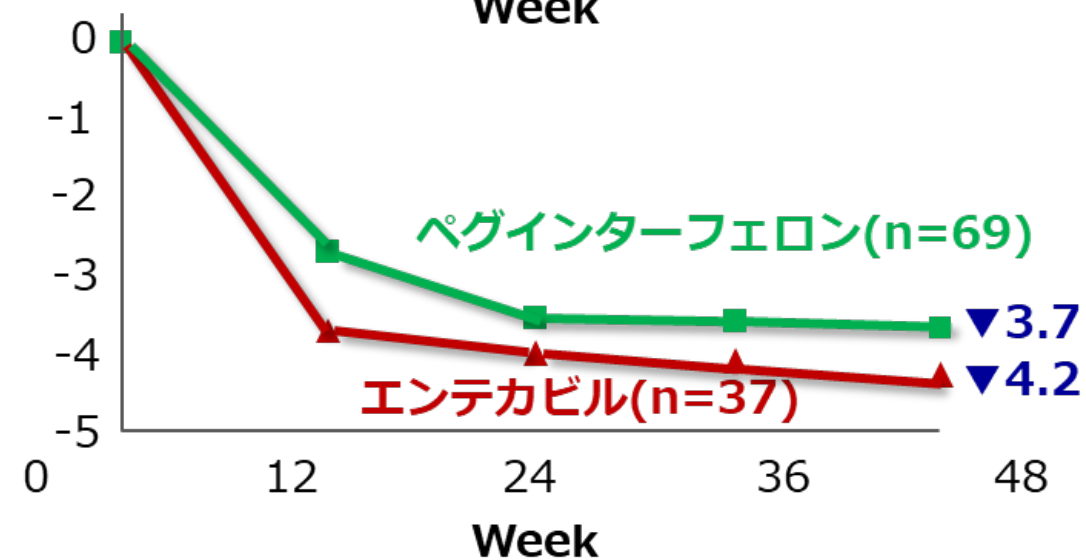
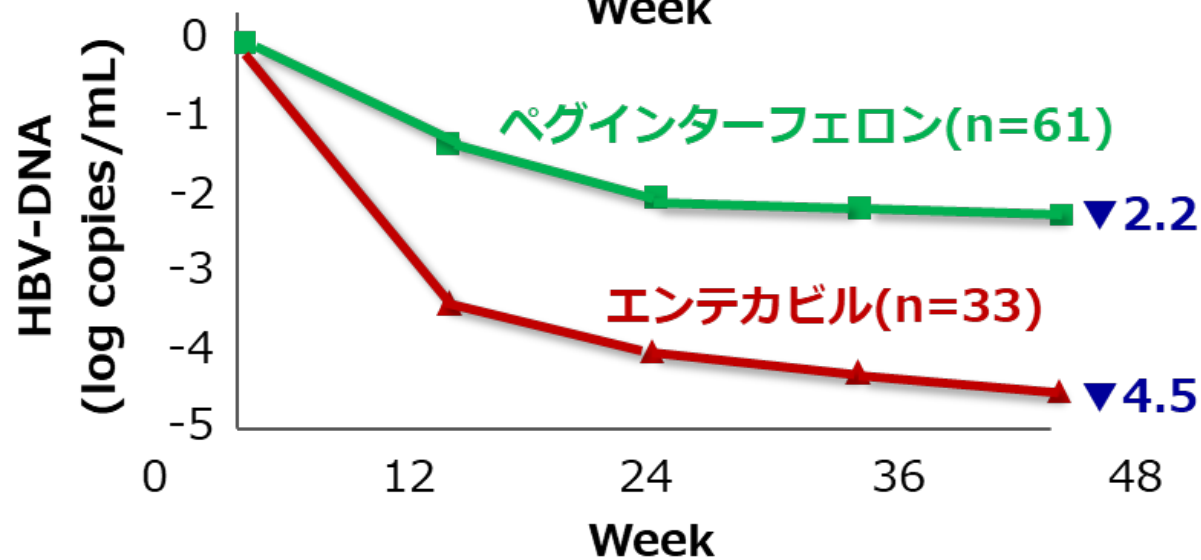
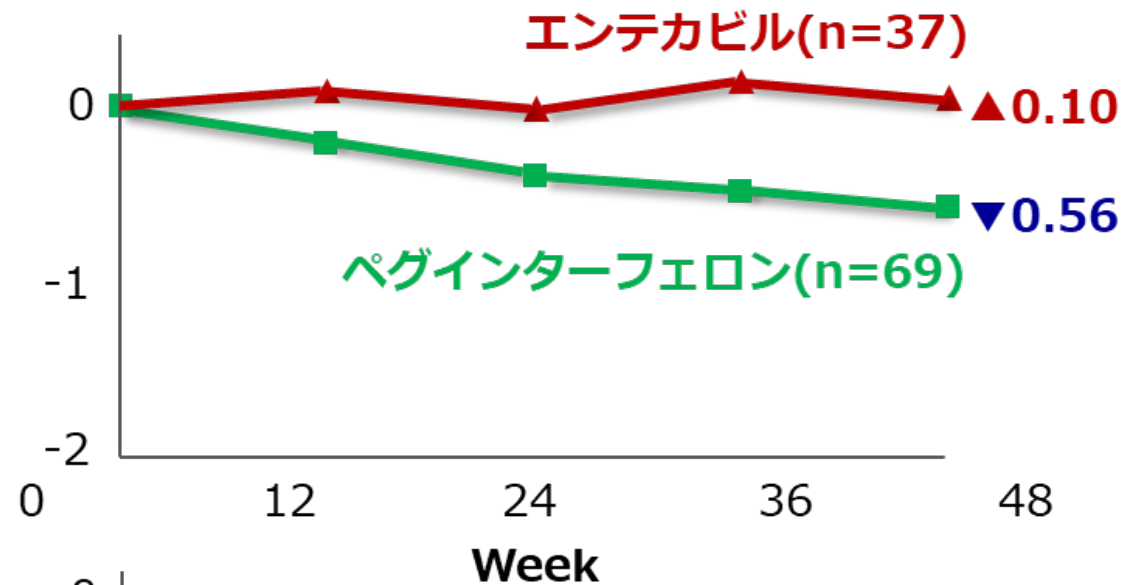
	インターフェロン	核酸アナログ
投与経路	注射	経口
副作用	多	少
価格	++	+
ウイルス学的効果	低率 (~20%)	高率 (70%~)
投与終了後の再燃	低	高
投与期間	短期 (~1年)	長期 (1年~)
耐性	-	+

# インターフェロンと核酸アナログの比較

## HBe抗原陽性例



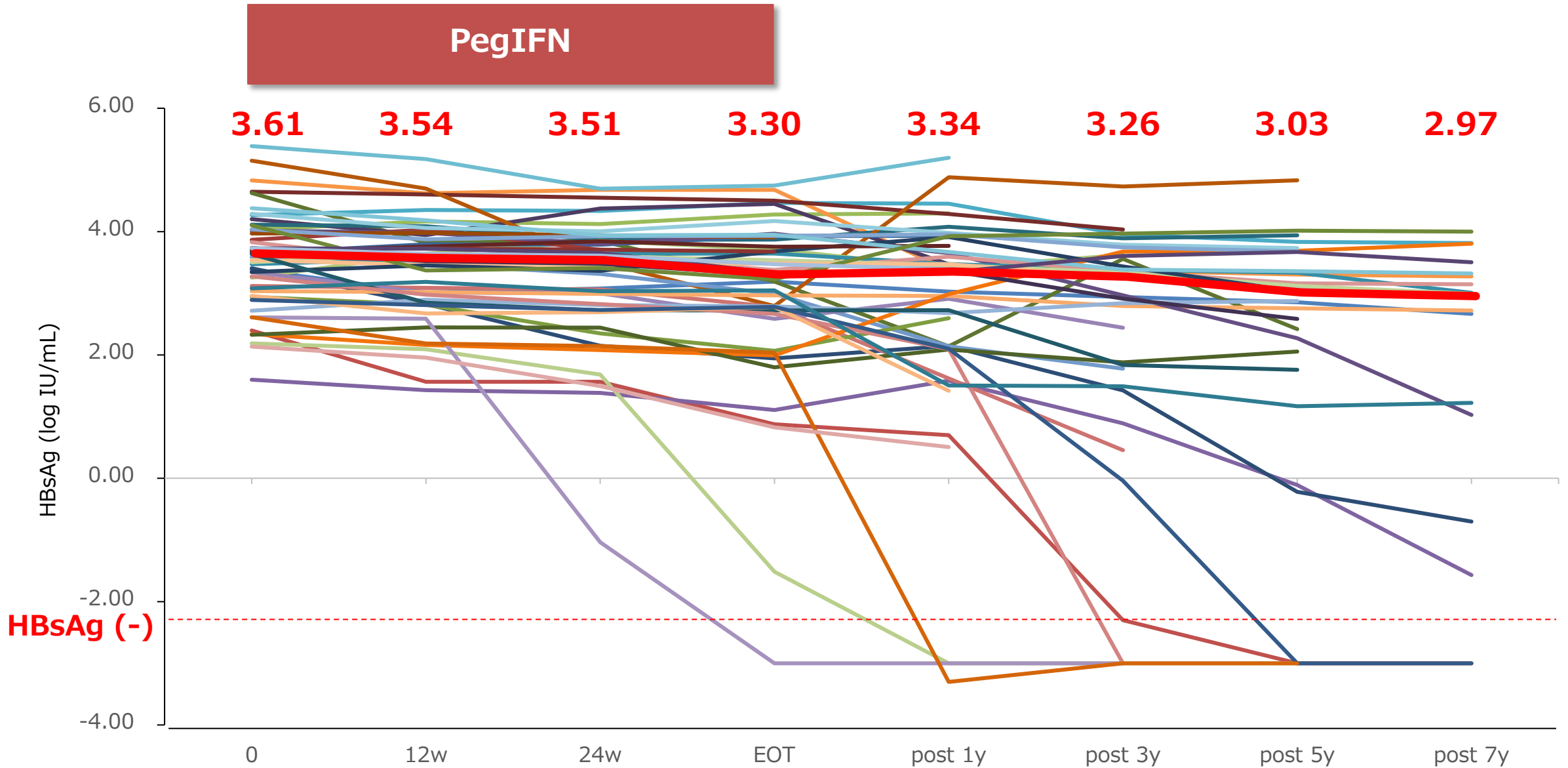
## HBe抗原陰性例



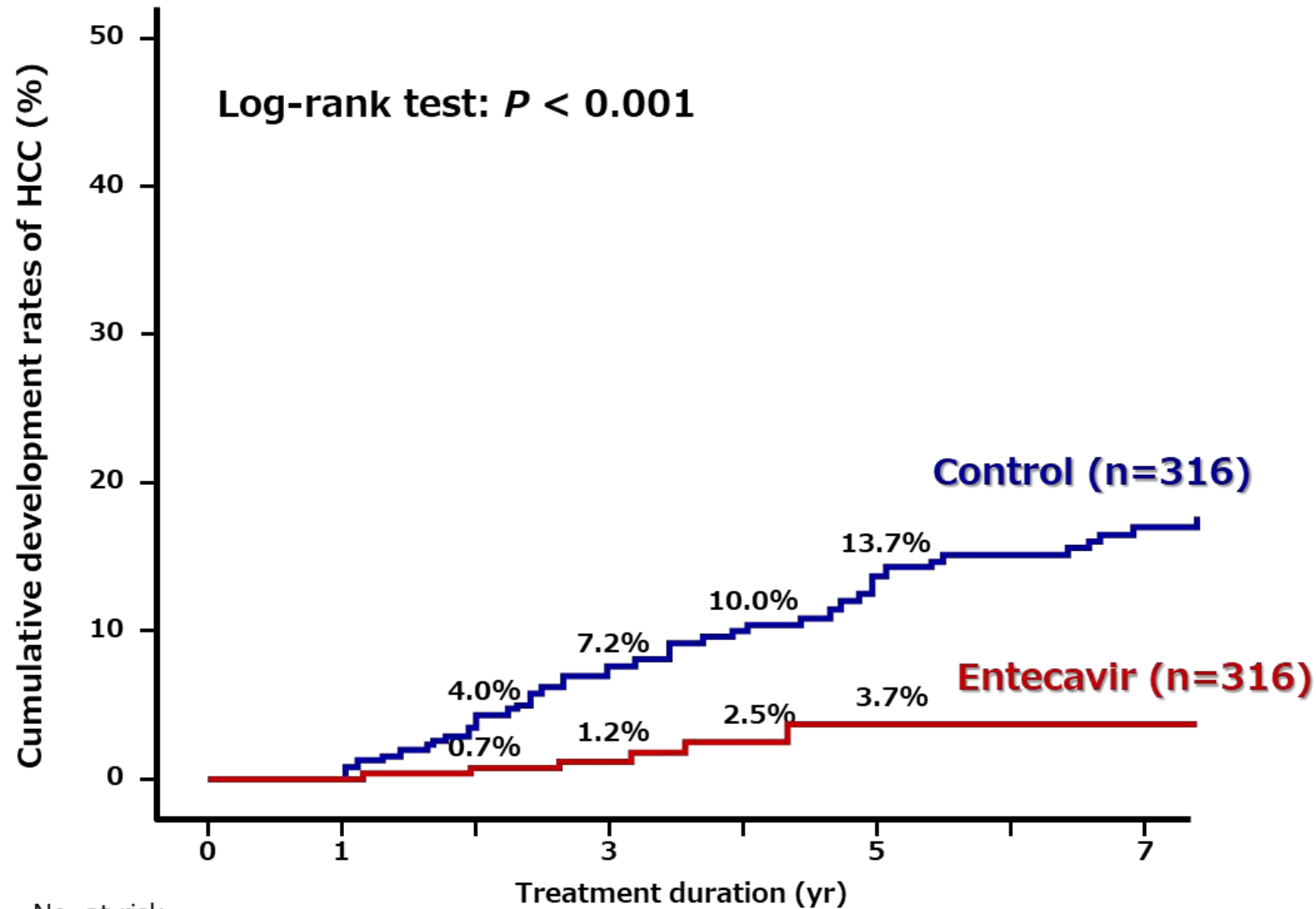


# インターフェロン治療後の長期経過におけるHBs抗原量

大阪公立大学病院のデータによる



# 核酸アナログ治療による肝発癌抑制効果

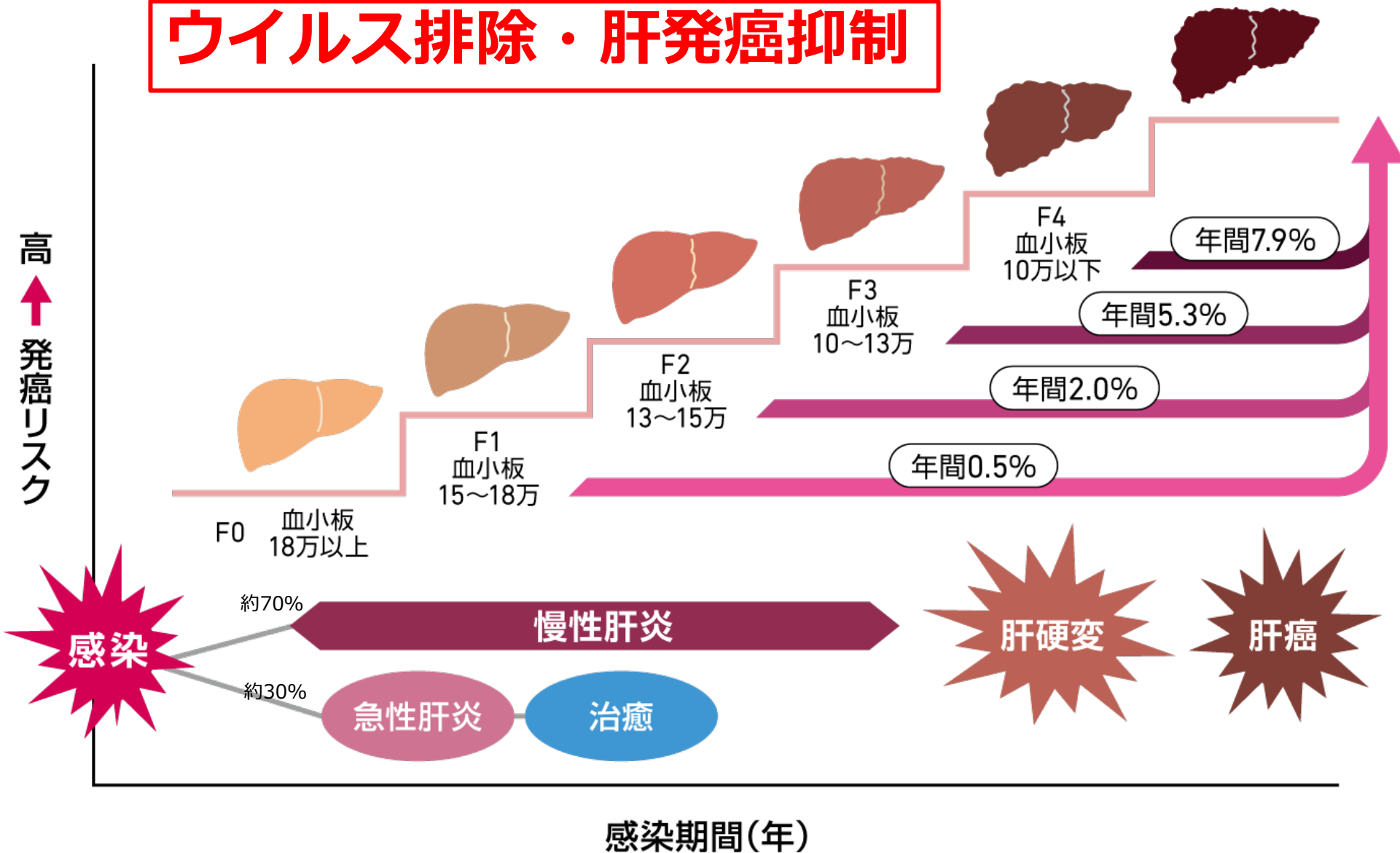


No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7
Entecavir	316	316	264	185	101	44	2	2
Control	316	316	277	246	223	200	187	170

# 本日のトピックス

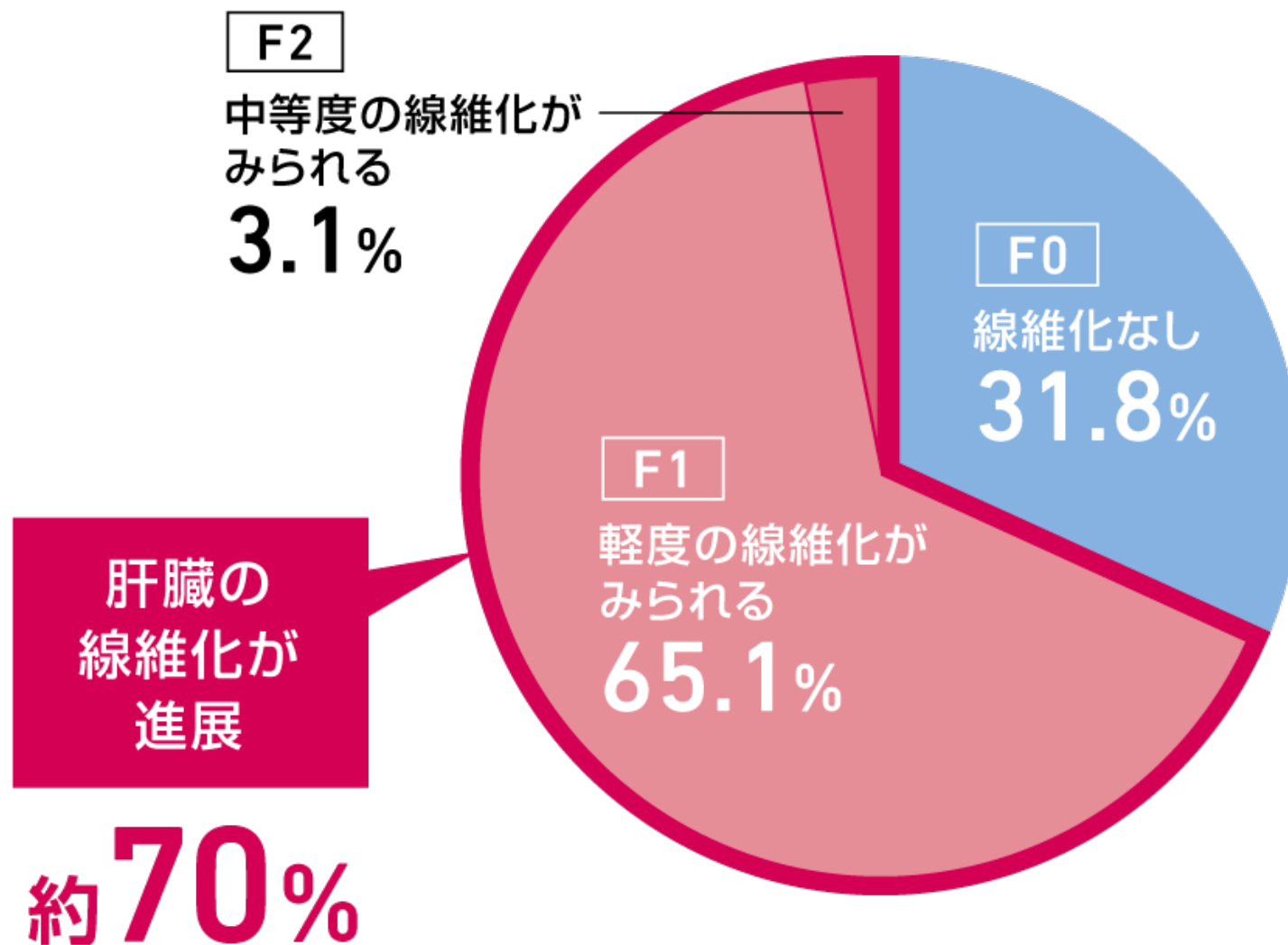
- ✓ B型・C型肝炎ウイルス感染者の現状
- ✓ B型肝炎の治療
- ✓ **C型肝炎の治療**

# C型肝炎ウイルス感染の自然経過



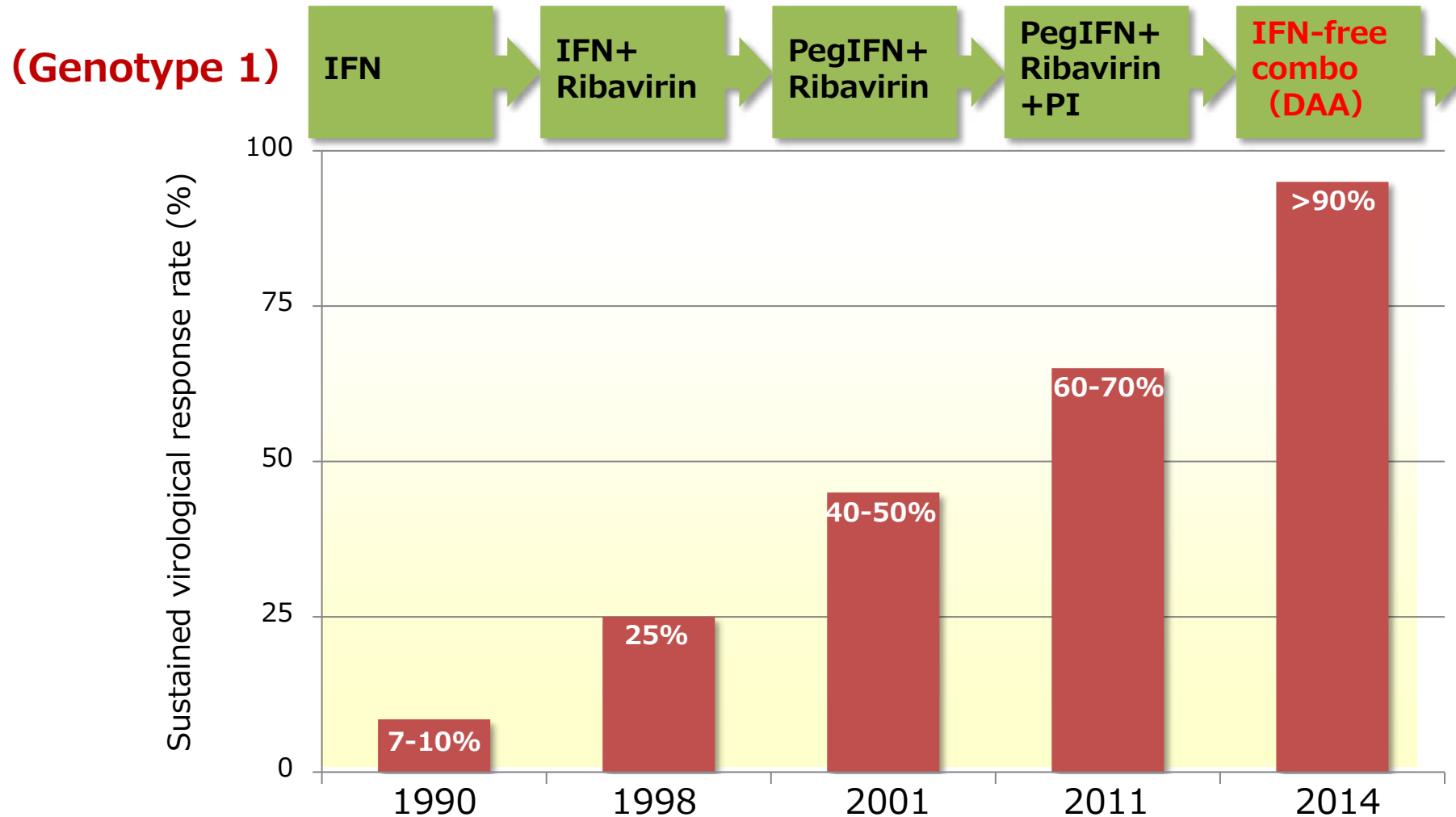
# ALT 30 U/L以下のHCVキャリアにおける肝線維化

血小板数**15万**/ $\mu$ L以上で肝生検を実施した  
肝機能持続正常（ALT 30 U/L以下）のHCVキャリア129例



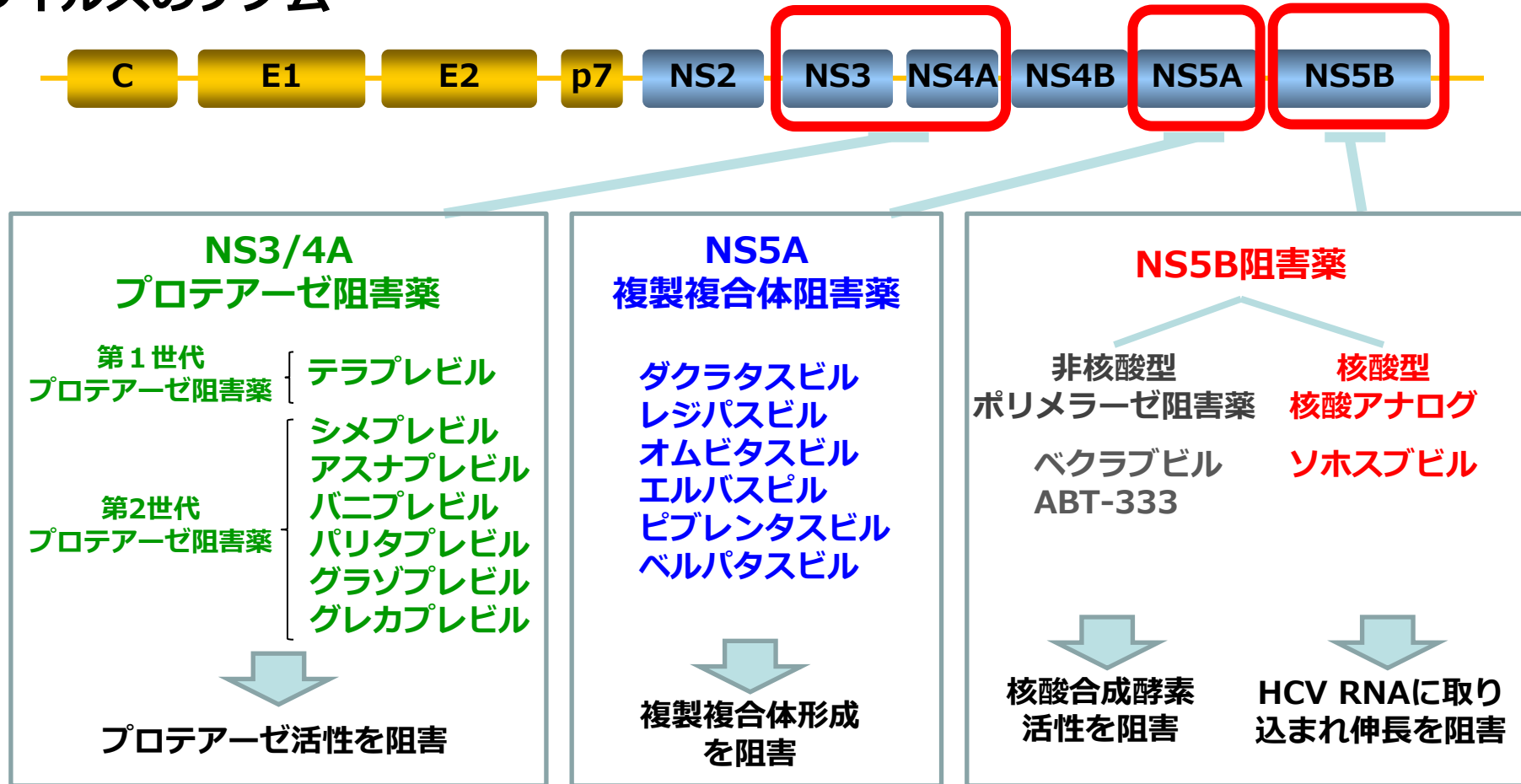
# C型慢性肝炎の治療成績の変遷

Sustained virological response rate (SVR) : ウイルス排除率

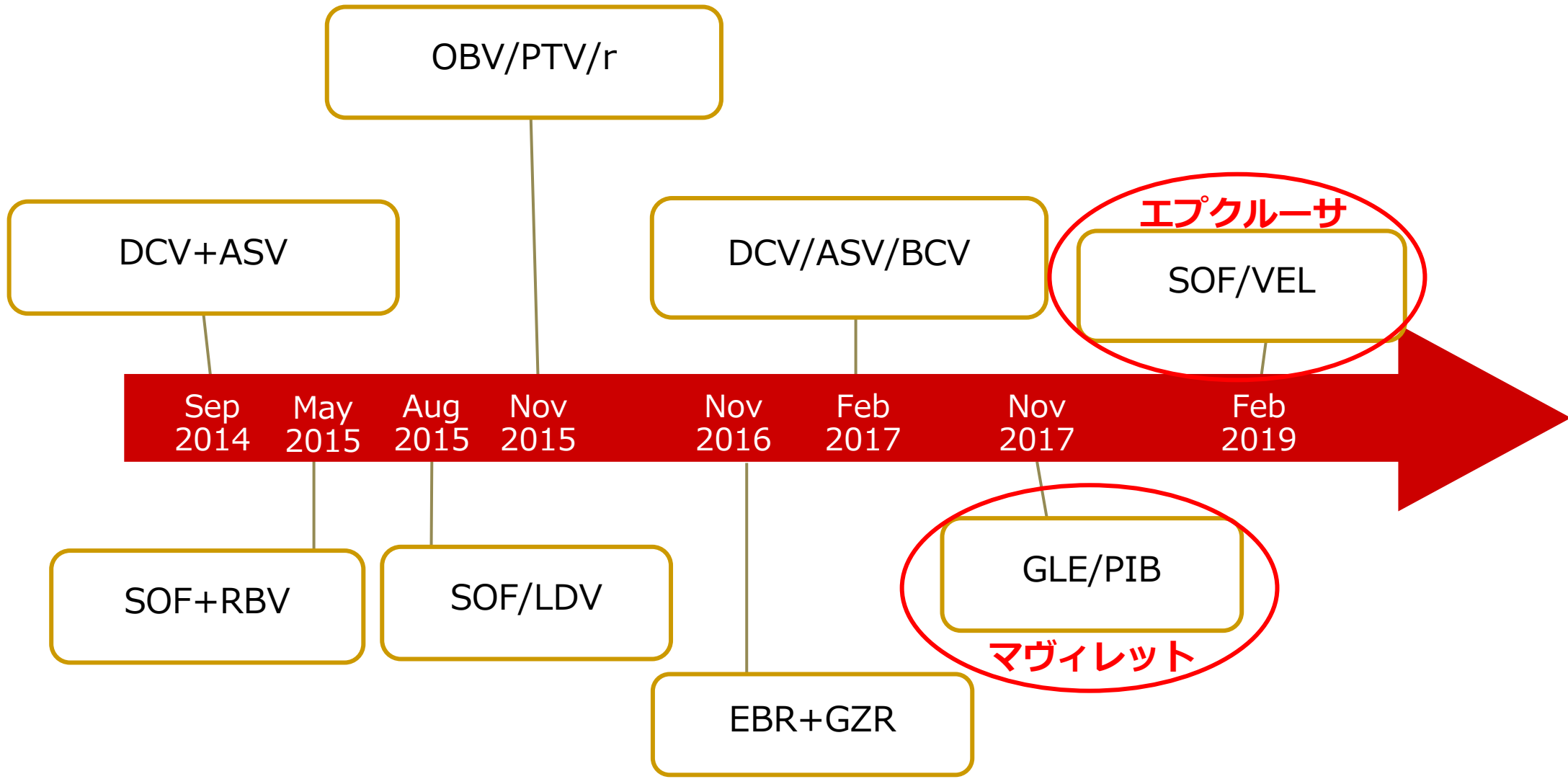


# 直接作動型抗ウイルス薬（DAA）の分類と作用機序

## C型肝炎ウイルスのゲノム



# DAA治療の変遷

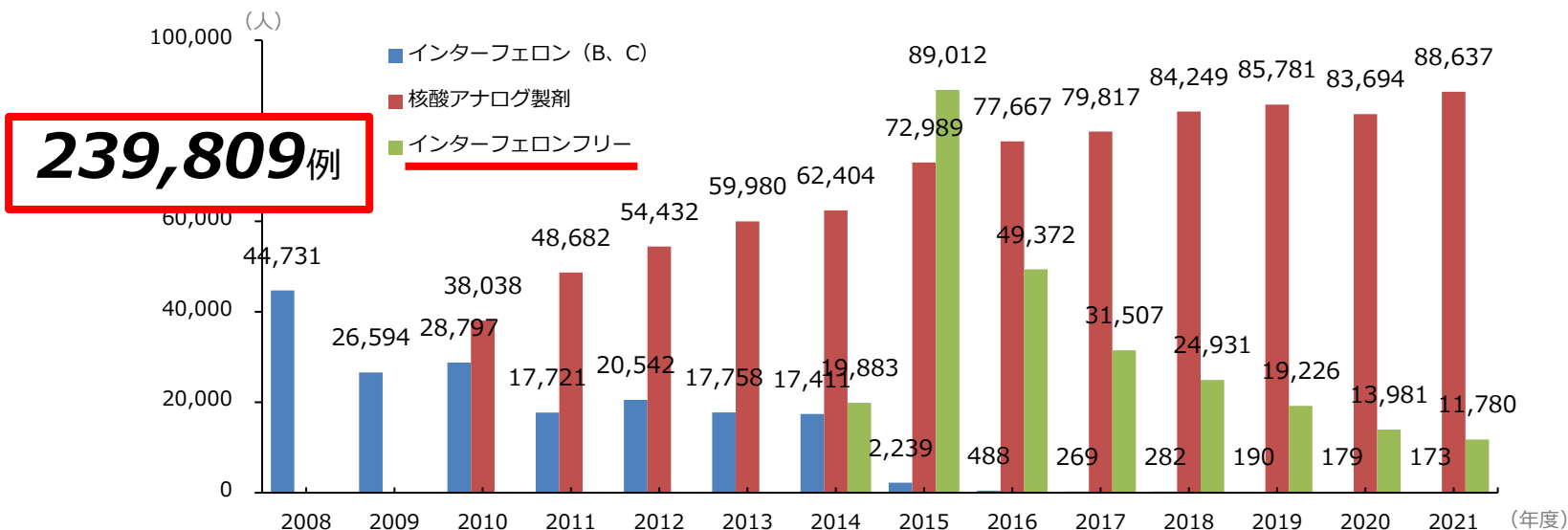


※1 月年表示は各薬剤の薬価収載日  
※2 各薬剤のインタビューフォームより



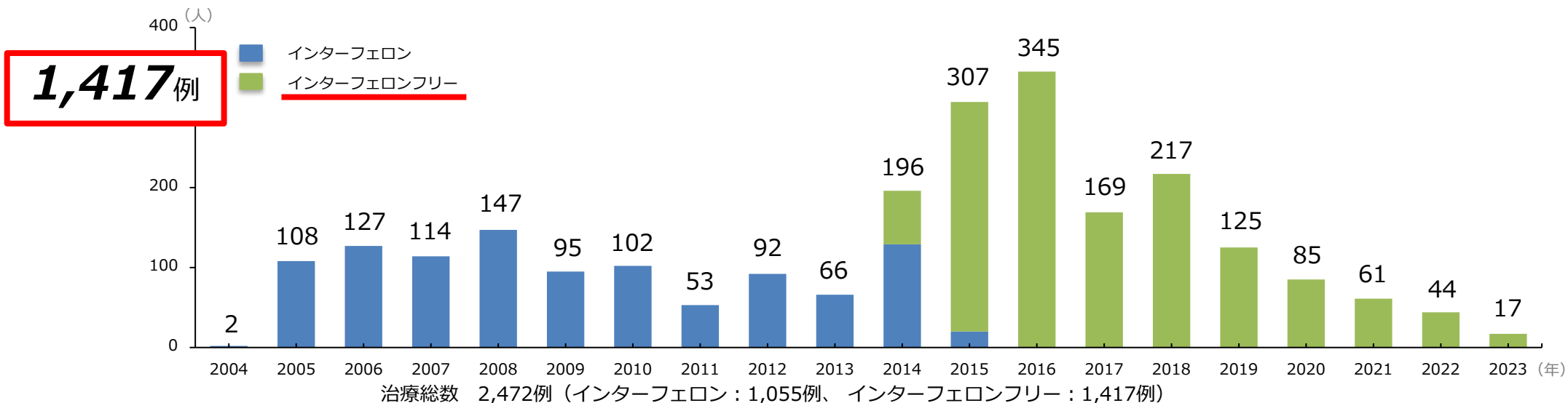
# 大阪公立大学医学部附属病院の抗HCV治療導入数（肝炎医療費助成受給者数との比較）

肝炎医療費助成・受給者証交付件数（各年度末）



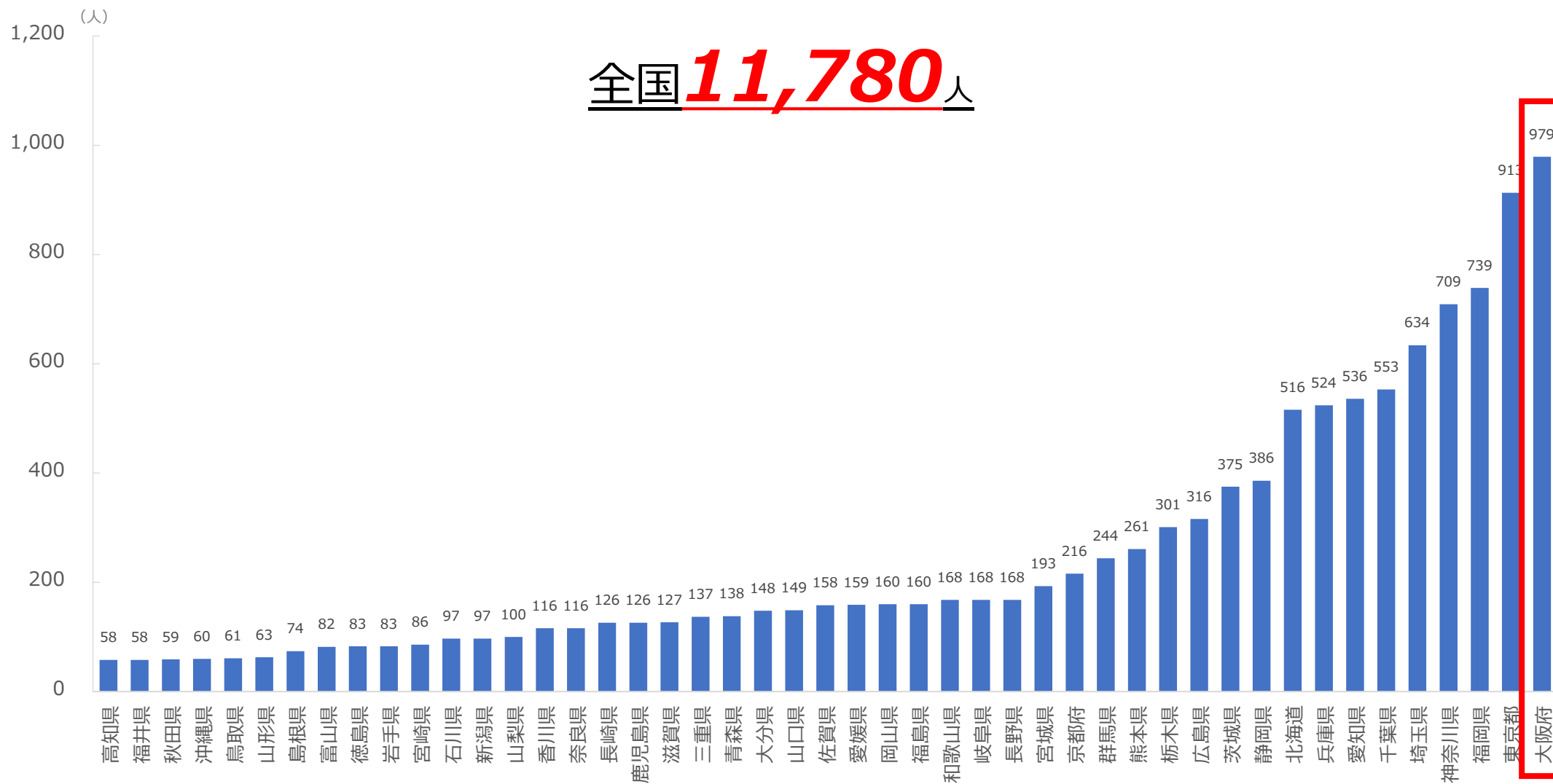
大阪公立大学医学部附属病院における抗HCV治療導入数（～2023年6月）

第30回・肝炎対策推進協議会

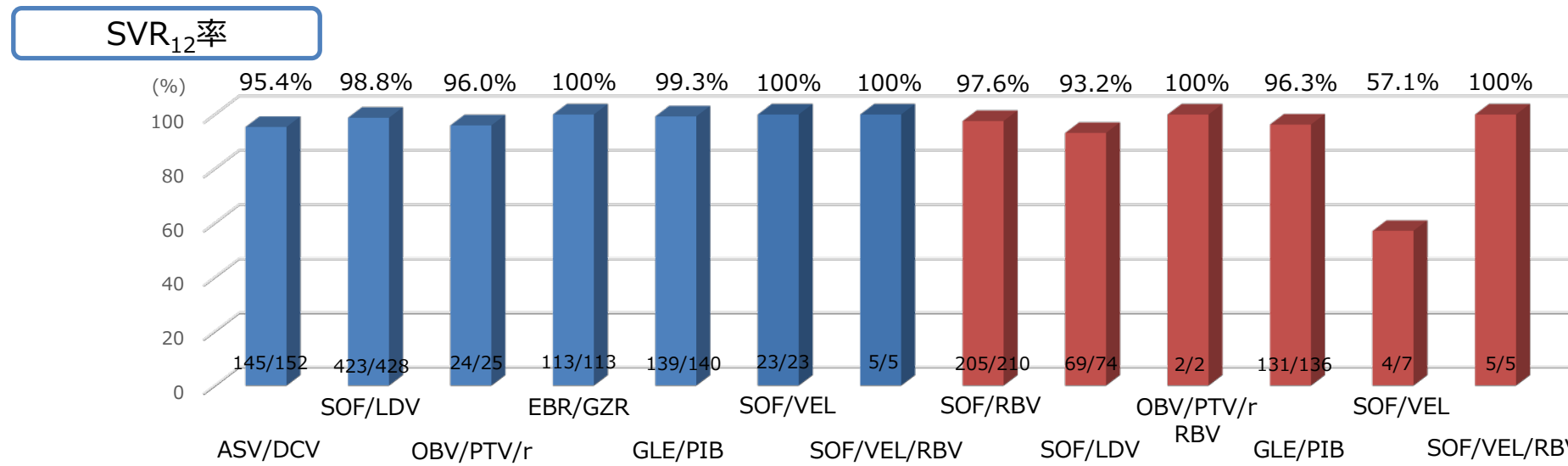
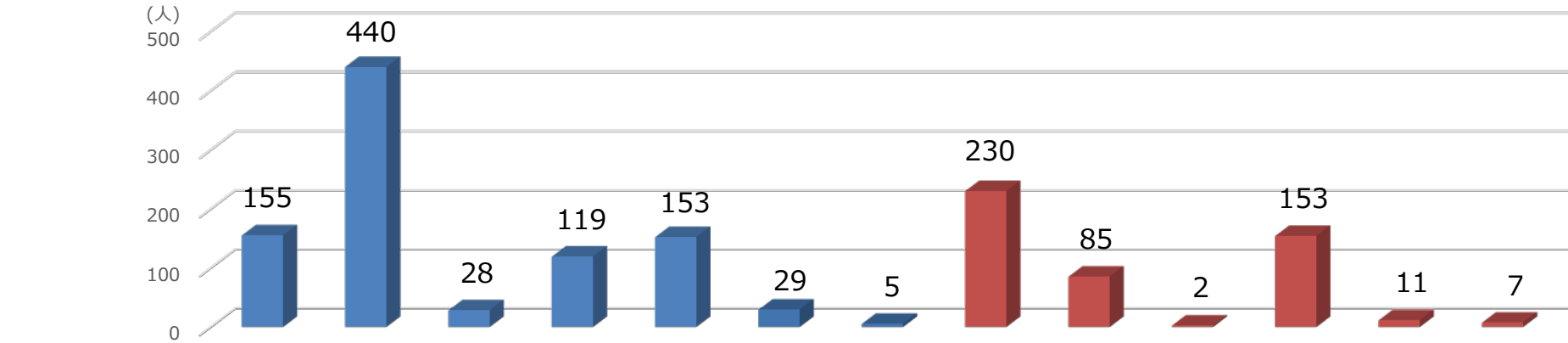


2021

# 都道府県別、肝炎医療費助成・受給者証交付件数（DAA治療者数）



# 大阪公立大学医学部附属病院のDAA治療導入数と治療成績



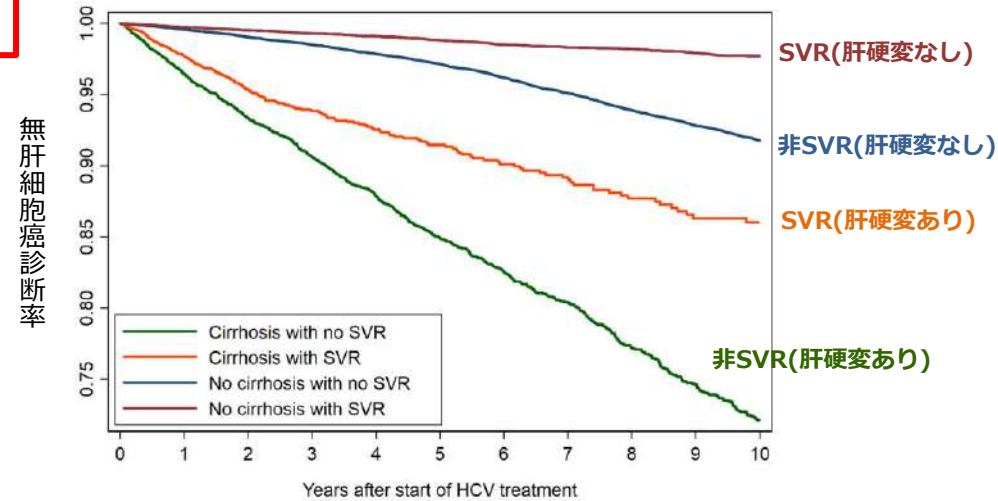
※ASV/DCV、OBV/PTV/r、EBR/GZR：製造・販売中止

# DAA治療後SVR例における肝発癌率の低下

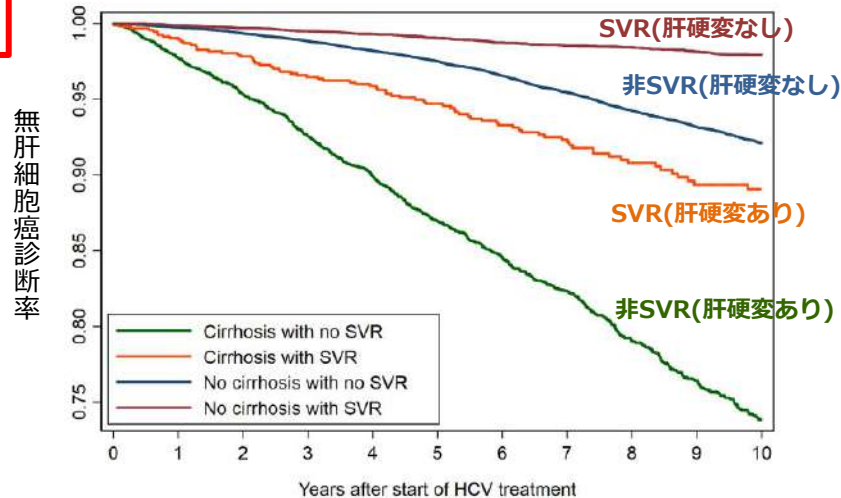
初回の抗ウイルス療法を受けた肝細胞癌の既往のないC型慢性疾患患者62,354例

(DAA治療21,948例)

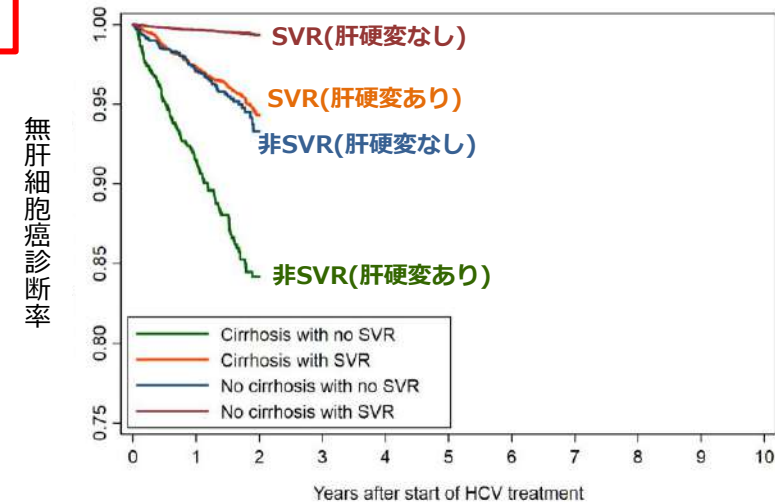
全例



IFN

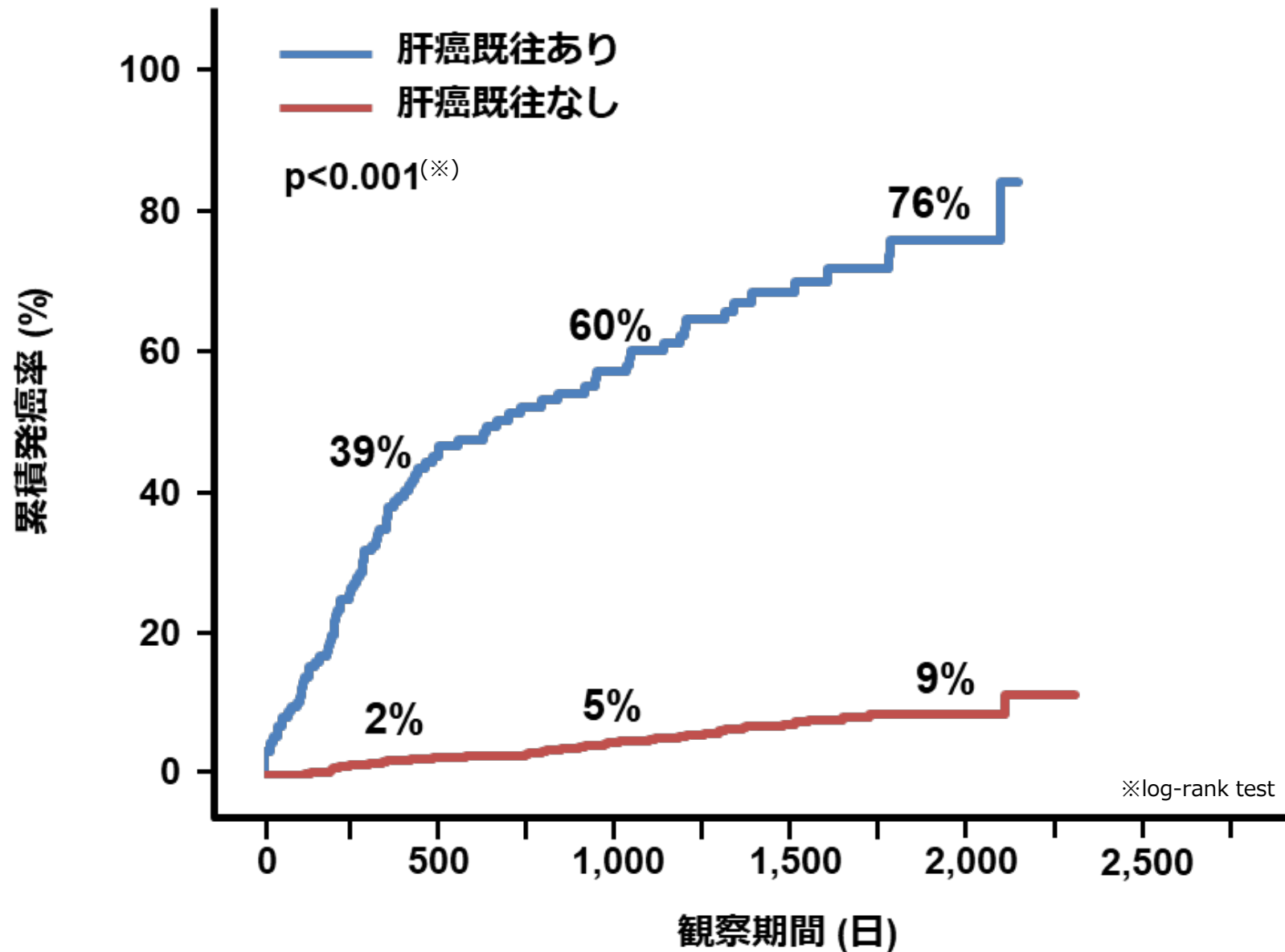


DAA



# DAA治療によるSVR後の肝発癌率（肝癌既往有無別）

大阪公立大学病院のデータによる



# FibroScan

振動波が物質を伝わる際に、その硬度により伝播速度が異なる  
原理を利用して、肝臓の弾性度を測定する。

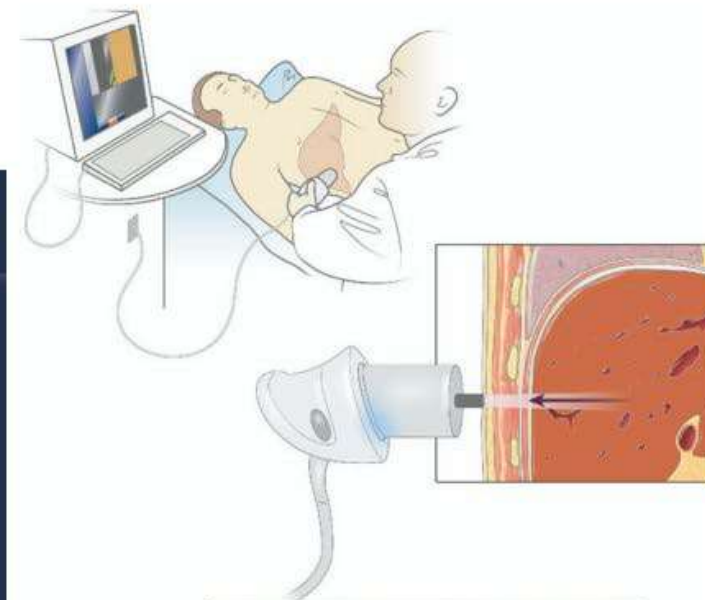
速度  $V_s = \delta z / \delta t$

硬度  $E = 3\rho V_s^2 (\text{kPa})$

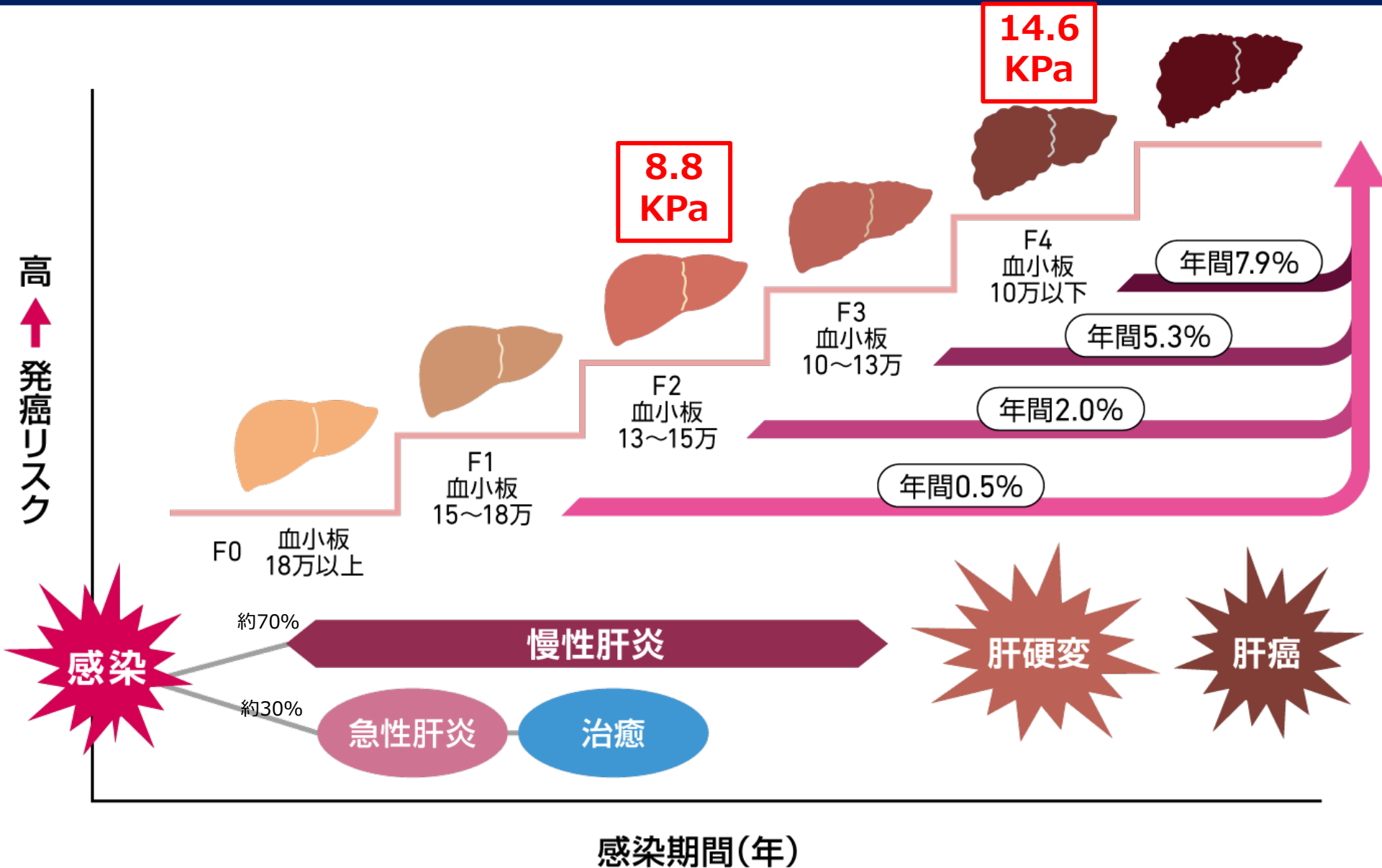


CAP  
脂肪の量

E  
硬さ

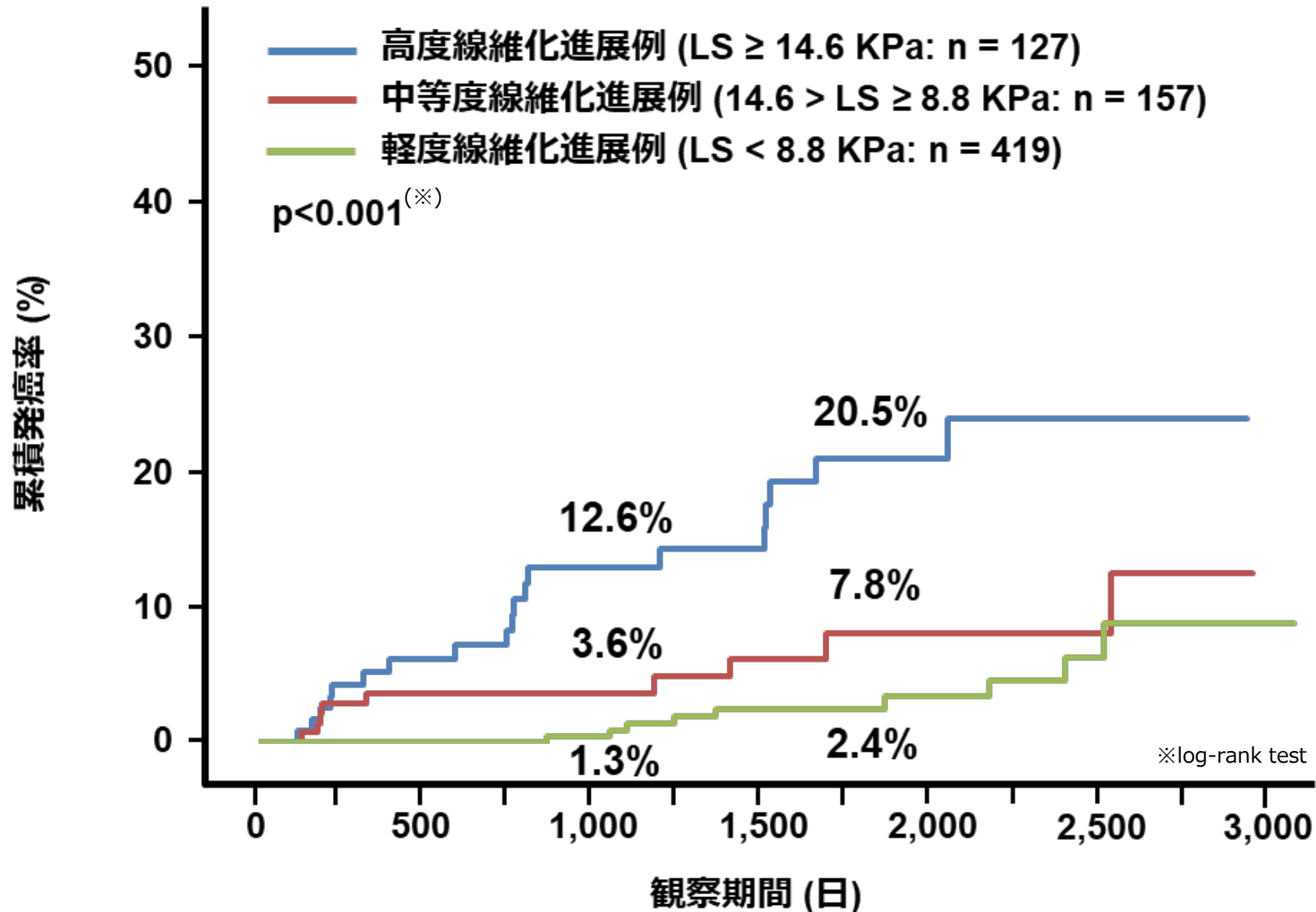


# C型肝炎ウイルス感染の自然経過



# FibroScanによる線維化進展度別の肝発癌率（肝癌既往なし）

大阪公立大学病院のデータによる





# 本日のまとめ

- ✓ 本邦の肝炎総合対策により、肝炎ウイルス検査陽性率は順調に低下し、肝炎ウイルス感染者数も減少している。
- ✓ B型肝炎ウイルスは完全には排除できないため、インターフェロンや核酸アナログ治療によりコントロールすることが重要である。
- ✓ C型肝炎ウイルスの排除により肝発癌率が低下するが、ウイルス排除後も一定数は発癌するため定期的な経過観察が必要である。