

200500092A

厚生労働科学研究費補助金

厚生労働科学特別研究事業

C型肝炎の診療ガイドライン策定について

平成17年度 総合研究報告書

主任研究者 小俣 政男

平成18(2006)年3月

「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」にあたって

わが国の C 型肝炎患者は、100 万人から 200 万人存在すると推定され、毎年約 3 万 5 千人発生する肝癌死亡の約 80% を C 型肝炎関連が占めるとされています。C 型肝炎の治療、特にウイルス駆除療法が肝細胞癌の発生を予防し、ひいては患者の予後を改善することが、内外の研究で確固たるエビデンスとして確立されています。C 型肝炎に対する診療ガイドラインは、肝臓学会主導のもの、あるいは厚生労働省研究班の研究報告などこれまでも複数発表されておりますが、いずれも最も駆除率の高い治療法であるペグインターフェロン＋リバビリン併用療法が認可される以前に発表されたものであり、現時点での最良の治療法を推奨したものではありませんでした。また海外では、アメリカ肝臓学会（AASLD）、ヨーロッパ肝臓学会（EASL）、アジア太平洋肝臓学会（APASL）からそれぞれ C 型肝炎ガイドラインが発表されていますが、日本の治療指針を世界の常識と比較して、客観的に評価することもあまり行われていませんでした。

本研究班では、まず国の内外の C 型肝炎ガイドラインを詳細に検討し、論点の整理を行い、項目ごとに推奨される方針を示し、内外で治療方針が異なる場合は、その異同を明らかにしました。

本報告書はその研究成果をまとめたものであります。

平成 18 年 3 月

厚生労働科学特別研究事業

「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」

主任研究者 小俣政男

目次

「C 型肝炎の診療ガイドライン策定について」にあたって	1
総合研究報告書	6
第一章 C 型肝炎の自然史	8
第一項 C 型急性肝炎の慢性化率	8
第二項 C 型肝炎の劇症化率	9
第三項 C 型慢性肝炎の線維化進展速度	9
第四項 C 型慢性肝炎の自然寛解率	9
第五項 C 型慢性肝炎の非代償化率	10
第六項 C 型慢性肝炎の癌化率	10
第二章 C 型肝炎の予防・カウンセリング	11
第一項 C 型肝炎と性交渉	11
第二項 出産	12
第三項 授乳	12
第四項 針刺し事故	12
第五項 その他のリスク	13
第六項 静注薬物常用者	13
第七項 刺青師	14
第八項 C 型肝炎感染自然寛解後の再感染	14
第九項 血液製剤	14
第三章 C 型肝炎の検査	15

第一項 HCV感染スクリーニングの対象.....	15
第二項 HCV 抗体検査	16
第三項 HCV RNA 検査.....	16
第四項 HCV抗体陰性例	17
第五項 HCV ジェノタイプ	17
第六項 C 型慢性肝炎患者に対する肝生検.....	17
第七項 C 型慢性肝炎の線維化分類.....	17
第四章 C 型慢性肝炎の治療	19
第一節 インターフェロン治療の適応.....	19
第一項 治療のアルゴリズム.....	19
第二項 治療目標	24
第三項 C 型急性肝炎の治療適応	24
第四項 初回治療の治療適応.....	24
第五項 再治療の治療適応	24
第六項 年齢とインターフェロン治療適応.....	25
第七項 ジェノタイプとインターフェロン治療適応	26
第八項 軽症C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療適応.....	26
第九項 肝硬変患者に対するインターフェロン治療適応.....	26
第一〇項 肝癌患者に対するインターフェロン治療適応.....	27
第一一項 肝以外の疾患を合併する患者に対するインターフェロン治療適応..	27
第一二項 肝臓移植後患者に対するインターフェロン治療適応.....	27

第一三項 他臓器移植後患者に対するインターフェロン治療適応	27
第一四項 自己免疫性肝炎患者に対するインターフェロン治療適応	28
第一五項 インターフェロン治療の絶対的・相対的非適応患者	28
第一六項 リバビリン治療の絶対的・相対的非適応患者	29
第二節 インターフェロンの標準療法	30
第一項 C型急性肝炎患者の標準療法	30
第二項 C型慢性肝炎患者ジェノタイプ・ウイルス量別の標準療法	31
第三項 初回治療患者の標準療法	31
第四項 再治療患者の標準療法	33
第三節 インターフェロン治療の効果判定	34
第一項 インターフェロン治療前の検索項目	34
第二項 インターフェロン治療の効果のモニター	35
第三項 インターフェロン治療の副作用のモニター	35
第四項 インターフェロン非投与例のモニター	36
第五項 インターフェロン治療の効果判定基準	36
第四節 インターフェロンの治療成績	38
第一項 インターフェロン初回治療の成績	38
第二項 インターフェロン再治療の成績	42
第三項 SVRが得られた場合の患者の利益	44
第四項 インターフェロン治療効果予測因子	44
第五節 インターフェロンの副作用	44

第一項 インターフェロン・リバビリン治療の副作用.....	44
第二項 インターフェロン・リバビリン治療の副作用対策	45
第六節 インターフェロン長期投与療法	46
第七節 特殊患者グループに対するインターフェロン治療	47
第一項 HIV感染患者に対するインターフェロン治療.....	47
第二項 腎障害合併・透析患者に対するインターフェロン治療	48
第三項 肝移植待機患者に対するインターフェロン治療.....	49
第四項 他臓器移植待機患者に対するインターフェロン治療	49
第五項 覚醒剤常用患者に対するインターフェロン治療.....	49
第六項 多量飲酒者に対するインターフェロン治療	50
第七項 うつ病患者に対するインターフェロン治療.....	50
第八項 HBV重複感染患者に対するインターフェロン治療	50
第八節 その他のC型慢性肝炎治療	51
第一項 グリチルリチン	51
第二項 ウルソデオキシコール酸	51
第三項 小柴胡湯	51
第四項 瀉血(除鉄)療法	52
第五項 肝移植.....	52
参考文献	54

厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)

総合研究報告書

C型肝炎の診療ガイドライン策定について

主任研究者 小俣政男 東京大学医学部附属病院消化器内科 教授

研究要旨:C型肝炎に対する効果的・効率的な診断・治療指針を確立するために、内外のガイドラインを比較検討し、エビデンスの収集を行い、診療ガイドラインを策定した。検討したガイドラインは、C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する研究報告書、慢性肝炎診療マニュアル、コンセンサス肝疾患治療2004、アメリカ肝臓学会、ヨーロッパ肝臓学会、アジア太平洋肝臓学会の診療ガイドラインである。各ガイドラインを詳細に検討し、項目ごとに推奨される方針を示し、ガイドライン間で異同がある場合は、その論点を整理した。これまで本邦のガイドラインで触られてこなかった項目についても検討し、推奨を行った。

分担研究者:

吉田晴彦:東京大学医学部附属病院消化器内科講師
建石良介:三井記念病院消化器内科医長

研究協力者:

赤松雅俊 東京大学医学部附属病院消化器内科
今村 潤 東京大学医学部附属病院消化器内科
大木隆正 東京大学医学部附属病院消化器内科
加藤直也 東京大学医学部附属病院消化器内科
近藤祐嗣 東京大学医学部附属病院消化器内科
中川勇人 東京大学医学部附属病院消化器内科
吉田英雄 東京大学医学部附属病院消化器内科

A. 研究目的

本研究は、最新の知見とエビデンスに基づいたC型肝炎診療ガイドラインを作成することを目的としている。

B. 研究方法

これまでに発表されている内外のC型肝炎診療ガイドライン(C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する研究報告書、慢性肝炎診療マニュアル、コンセンサス肝疾患治療2004、アメリカ肝臓学会、ヨーロッパ肝臓学会、アジ

ア太平洋肝臓学会の診療ガイドライン)の詳細を検討した。そこから抽出した項目について、比較対象表を作成し、項目ごとに診断・治療指針を示した。

C. 研究結果

各ガイドラインから抽出した67項目について比較対象表を作成し、全体をC型肝炎の自然史、C型肝炎の予防・カウンセリング、C型肝炎の検査、C型慢性肝炎の治療の4章に分け、ガイドラインを作成した。各ガイドラインで触れられて

いるエビデンスについては、出来る限り原典に当たることを原則とし、エビデンスレベルの高い指針となるよう配慮した。

C 型肝炎の自然史においては、肝硬変からの肝癌発生について本邦では7%と高率であるとの認識であるのに対し、欧米では、1-4%と比較的低率であり、内外での病態の違いを示唆していると考えられた。C 型肝炎の予防・カウンセリングにおいては、性交渉・出産等におけるC 型肝炎の感染リスクについて、海外のガイドラインでは詳細に記載されていたのに対し、国内のガイドラインでは、ほとんど触れられていなかった。静注薬物常用者のカウンセリングについても国内のガイドラインでは、触れられていなかった。C 型肝炎の検査においては、スクリーニングの対象者に内外で大きな異同は、なかった。C 型肝炎の治療については、ペグインターフェロン+リバビリンの認可前と認可後に発表されたガイドライン間で標準治療に異同が見られたが、内外の治療成績には、大きな異同はなく、Genotype 1 型及び非1 型においてペグインターフェロン+リバビリン併用療法を標準治療としてよいと考えられた。インターフェロン療法以外の肝庇護療法については、国内のガイドラインでは詳細な記述が見られたが、海外のガイドラインでは、ほとんど触れられていなかった。

D. 考察

国の内外で特に標準治療について異同が見られたが、これはわが国のインターフェロン・ペグインターフェロン療法の保険適応がC 型肝炎患者全体に対してではなく、1b高ウイルス量患者等、断片的に認可されるという経過をたどったために、必ずしも科学的とはいえない治療指針を作るに至ったと考えられる。

E. 結論

国の内外のガイドラインの比較検討及びエビデンスの検討を通じてC 型肝炎の診療ガイドラインを作成した。

F. 健康危険情報:なし

G. 研究発表

1. 論文発表 :なし

2. 学会発表 :なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし

2. 実用新案登録:なし

その他:なし

第一章 C型肝炎の自然史

C型肝炎ウイルス(HCV)感染は、医療行為や薬物濫用による血液感染の機会が増加した比較的最近に、世界的に広がったと考えられている。日本では、第二次世界大戦後の覚醒剤流行期に始まり、売血血液輸血などの医療行為を介して 1950 年～1960 年代前半を中心に一般国民に拡散した。一方、米国等では 1960 年代後半以降広がった麻薬濫用に伴って拡散したと考えられている。現在、日本と米国の HCV 感染率はともに約 1.5%前後であるが、感染者の年齢、罹病期間、感染経路、社会的背景などは大きく異なっている。

第一項 C型急性肝炎の慢性化率

- C型急性肝炎では HCV RNA は1～2週後、HCV 抗体は平均4週後、遅くとも6ヵ月後に陽性となる(APASL)。
- 無治療の場合のC型急性肝炎の慢性化率は 55%～85%とされる(AASLD)。無症状症例は慢性化率が高いといわれるが(AASLD)、そのような症例が医療機関を受診することは稀と考えられ、C型急性肝炎の全体像は明らかでない。
- わが国で行われている肝炎ウイルス検診において、HCV 抗体陽性者中の HCV RNA 陽性率は約 70%であり、HCV 急性感染の慢性化率も同程度と考えられる(診療マニュアル)。
- HCV 汚染針刺し事故による HCV 感染率は1.8%程度であり、急性肝炎が発症した時点でインターフェロン療法の適応となる(診療マニュアル)。

第二項 C型肝炎の劇症化率

- C型肝炎の劇症化は稀であるが、正確な発生率は不明である。逆に劇症肝炎の側から見ると、厚労省難治性肝疾患研究班の集計では、劇症肝炎 698 例中 10 例 (1.4%)で HCV が原因とされている。亜急性型の経過をとることが多い。なお、C型慢性肝炎の経過中に肝炎が急性増悪することも稀である。

第三項 C型慢性肝炎の線維化進展速度

- C型慢性肝炎の線維化進展は緩徐であり、20～25 年で5%～20%が肝硬変に至るとされる(AASLD)。ただし、線維化進展速度は個々の患者で大きく異なる。
- 線維化の進行を早める因子として、1)アルコール多飲、2)HIV 重感染、3)臓器移植後の免疫抑制剤使用があり、また4)男性は女性よりも、5)高齢時感染は若年時感染よりも進行が早い。肥満 (AASLD)、HBV 重感染 (APASL、EASL)などもあげられている。
- 血中ウイルス量やジェノタイプが線維化進展速度と関連するか否かは議論が分かれる。
- HIV・HCV 重感染は米国では特に重要な問題であり、HCV 感染者の 10 分の1が HIV 感染を有し、HIV 感染者の 3 分の1が HCV 感染を有する。

第四項 C型慢性肝炎の自然寛解率

- HCV 急性感染後2～3年たってHCV が自然消失することがあり、特に新生児の垂直感染の場合にみられる。また、間欠的ウイルス血症を示す症例が存在し

(AASLD)、自然消失と紛らわしいことがある。これらを除くと、慢性肝炎成立後のHCV自然消失はきわめて稀である(診療マニュアル)。

第五項 C型慢性肝炎の非代償化率

- HCV感染による代償性肝硬変患者は、10年間で30%程度が非代償化されるといわれる(AASLD)。
- 代償性肝硬変患者の10年生存率が80%であるのに対して、非代償性肝硬変患者では25%である(APASL)。
- わが国のように肝癌発生率が高い場合、肝硬変が非代償化する前に肝癌が発生する可能性の方が大きい。

第六項 C型慢性肝炎の癌化率

- 欧米では、肝硬変に至ったC型慢性肝炎からの肝癌発生率は年1%~4%とされており(EASL)、7%前後の発癌率を示す日本や台湾の状況(APASL)とは大きく異なる。ただし、欧米においても近年肝癌発生数の増加が生じている。
- 発癌率は肝線維化の進展とともに急激に上昇する。
- 肝発癌関連因子として1)肝線維化の進行、2)高年齢、3)男性、4)飲酒、5)血清ALT高値があげられる(コンセンサス2004)。

第二章 C 型肝炎の予防・カウンセリング

世界保健機関(WHO)によると、世界で 1 億 7 千万の人々が C 型肝炎ウイルス(以下 HCV)に罹患しており、アジアにおける有病率はニュージーランドで 0.3%、カンボジアでは 4%、太平洋諸国では、おおよそ約 4.9%の人々が HCV に罹患していると考えられている。また、中東の一部の地域では 12%という高い有病率が報告されている。新規の HCV 感染患者なのか、それとも慢性感染なのかは、医学的に診断するのは困難であり、それぞれの実数を正確に把握することが難しくなっている。国々によっても、主要な感染経路が異なるため、解析には詳細な情報が必要である。

第一項 C 型肝炎と性交渉

- 性交渉で感染したという報告はあるが、その頻度は極めて稀である (AASLD/APASL)。
- 性交渉に伴う HCV 感染の確実な予防方法について言及しているものは無い (APASL)。
- 決まったパートナー同士であれば、異性でも同性であっても感染の危険は低いいため、コンドーム等の予防措置は必須ではない (AASLD/EASL)。
- 複数のパートナーがいる場合は、感染の危険が高くなるため、コンドームの使用が推奨される (EASL)。
- 国内では、性交渉のある夫婦間で、年間約 1%程度の感染が起きていると報告されている。
- 生理中やその直後の性交渉は避けるべきである (診療マニュアル)。

第二項 出産

- 妊娠女性に対する HCV 抗体のスクリーニング検査は、必ずしも必要としない (EASL)。
- HCV に罹患した女性の妊娠は禁忌ではない(EASL)。
- HCV RNA 陽性の母体から出生した子供の約 7%に HCV 感染が認められるが、確実な予防方法は存在しない。
- そのリスクは、HCV のウイルス量が多い場合や、HIV との混合感染がある場合に増大する(APASL)。
- 極めて少ないが、出産後長期を経ての母子感染例も報告されている(APASL)。
- 出産形式(帝王切開、自然分娩)は、感染リスクの増減には関与しない(EASL)。

第三項 授乳

- 授乳と HCV 感染の間に関連は無い(EASL)。

第四項 針刺し事故

- AASLD/APASL/EASL では特に触れられていない。
- 国内では、針刺しをした際には、血液を搾り出し直ちに大量の流水で洗いながし、1 週間以内、1 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月で血液検査を行うことを推奨している。追跡調査では、血液暴露をした医療従事者の HCV 抗体陽性率は、平均 1.8%であり、病院事務職と有意差の無い結果となっている(診療マニュアル)。

第五項 その他のリスク

- 鍼治療等の民間療法は、日本をはじめ東南アジア諸国での感染経路の一つと考えられるが、実数については正確には把握されていない(1)(APASL)。
- ピアスの装用に伴う HCV 感染や、理髪店からの感染報告もある(AASLD)。
- ピアスに関しては、装用部位と HCV 感染のリスクについて特に関連は無い(AASLD)。
- ピアス装用者やこれらの民間療法を受ける患者背景は多様性に富むため、ルーチンの HCV 抗体検査が必要かどうかは結論が出ていない(AASLD)。

第六項 静注薬物常用者

- 現在も静注薬物を常用している、もしくは薬物からの離脱療法を行っている患者でも、抗ウイルス療法は禁忌ではなく、抗ウイルス療法を望み、病院に定期受診できる人は、加療をするべきである(AASLD)。
- 現在も静注薬物を常用している患者は、抗ウイルス療法後に、再感染する危険があるため行うべきではない(EASL)。
- HCV 感染を治療するべきかどうかは、その個人の有益性とリスクをよく検討したうえで判断するべきである(AASLD)。
- 静注薬物常用者に対しては、乱用を止めさせ、精神科的にもきちんとフォローし、将来適切な抗ウイルス療法を受けられるようにサポートするべきである(AASLD)。

第七項 刺青師

- ベトナムやカンボジアの一部の地域では、刺青(特に眉への刺青)が HCV 感染のリスクの一つと考えられる(APASL)。
- 鍼灸師や刺青師に対して、実際の消毒方法や、ディスポーザブルの針の使用を指導することも必要である(APASL)。
- 国内のガイドラインでは特に触れられていない(診療マニュアル)。

第八項 C 型肝炎感染自然寛解後の再感染

- HCV 感染自然寛解後の再感染の報告は存在するが、その場合、人間もチンパンジーの場合も、慢性化することは少ないと報告されている(AASLD)。
- しかしながら、加療によってウイルスが消失した患者の再感染の場合には、再治療の有益性は明らかになっていないため、通常の患者と同じように慎重にフォローする必要がある(AASLD)。

第九項 血液製剤

- 輸血や輸血製剤の使用も HCV 感染のリスクとなっていたが、提供者の血液検査を実施することで、危険な製剤の混入を防ぐことが可能である。アジアの一部地域では、まだそのような検査が実施されておらず、輸血や輸血製剤の使用は HCV 感染の大きなリスクとなっている(APASL)。
- 日本では 1992 年以降、輸血に伴う HCV 感染はほとんど無い(診療マニュアル)。

第三章 C 型肝炎の検査

C型肝炎罹患の可能性の高い対象に、スクリーニング検査としてまず HCV 抗体検査を行う。HCV 抗体陽性であれば、HCV RNA 検査により感染があることを確認する。HCV 抗体陰性であっても感染が疑われる場合は HCV RNA 検査を行う。IFN 治療の際には HCV RNA 定量・ジェノタイプの判定を行い、また必要に応じて肝生検を行う。

第一項 HCV感染スクリーニングの対象

- 1992(平成 4)年以前に輸血を受けた者(出産時を含む)
- 長期に血液透析を受けているもの
- 輸入非加熱血液凝固因子製剤を投与された者
- 上記と同等のリスクを有する非加熱凝固因子製剤を投与された者
- 1994(平成 6)年以前にフィブリノゲン製剤(フィブリン糊としての使用を含む)を投与された者
- 大きな手術を受けた者
- 臓器移植を受けた者
- 薬物濫用者、入れ墨(タトゥー)をしている者
- ボディピアスを施行している者
- 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るにも関わらず、その後肝炎の検査を実施していない者等)

以上、「C型肝炎対策等に関する専門家会議」より

- HCV 陽性の母親からの出生児(AASLD/EASL)

- HIV 感染者(AASLD)
- 針刺し事故を起こした医療従事者(AASLD)
- HCV 陽性者と性生活を営んでいる者(AASLD)

上記以外のスクリーニング検査を受けるべき対象

麻薬・覚醒剤注射の経験者、HCV スクリーニング検査導入以前に凝固因子の輸血を受けた血友病患者あるいは輸血を受けたもしくは臓器移植した人、血液透析の経験者、HCV 陽性の母親からの出生児(2)、HIV 感染者、原因不明のトランスアミナーゼ異常値、後に C 型肝炎と判明した人から輸血を受けた人、HCV 陽性者の血液に触れた、もしくは針刺し事故を起こした医療従事者、HCV 陽性者と性生活を営んでいる人(AASLD)。

第二項 HCV 抗体検査

- C 型肝炎が疑われる場合、まず簡便で安価な HCV 抗体検査を行うべきである。
- 急性期の HCV 感染や免疫抑制状態にある場合、また血液透析患者では HCV による感染があっても抗体検査が陰性となることがある。
- HCV 抗体が検出可能となるまでには感染から 8 週～6 ヶ月間を要する。

第三項 HCV RNA 検査

- HCV 抗体陽性例では HCV 感染を確認するために HCV RNA 定性検査を行う。
IFN 治療を検討している場合は HCV RNA 定量検査を行う。定量検査には比較的高濃度まで定量できる DNA プローブ法と比較的低濃度を測定範囲とする PCR 法

がある。

- HCV RNA は感染後 1～2 週で検出可能となる。
- HCV 抗体陽性で HCV RNA 定性陰性は、HCV 感染の既往を示す。

第四項 HCV抗体陰性例

- HCV 抗体陰性であっても、免疫抑制状態や血液透析を繰り返している肝機能異常例や、急性期の HCV 感染が疑われる例では HCV 感染を否定できないため、HCV RNA 定性検査を行うべきである。

第五項 HCV ジェノタイプ

- ジェノタイプにより治療効果・治療方法に違いがあるため、IFN 治療を行う前に全ての症例で調べるべきである。
- 日本では安価で簡便なセロタイプの決定が行われている。

第六項 C 型慢性肝炎患者に対する肝生検

- 抗ウイルス療法施行を前提としており、線維化程度を他の方法で確定できない場合には、肝生検をすべきである。

第七項 C 型慢性肝炎の線維化分類

- 慢性肝炎の線維化分類には、以下のようなものがある。

Metavir System 0-4 (5 段階)

Ishak System 0-6 (7 段階)

新犬山分類 0-4 (5 段階)

第四章 C型慢性肝炎の治療

C型肝炎の治療の主たる目標は肝炎の沈静化により線維化の進行を抑え、肝硬変・肝癌への進展を防ぐことにある。最も効果的であるのはウイルス駆除であるが、現在唯一ウイルスを駆除できる可能性のある薬剤はインターフェロンである。インターフェロンによるウイルス駆除失敗例に対してはグリチルリチン製剤などを用いた肝庇護療法が行われる。わが国における治療は保険診療で使用できるインターフェロン製剤の種類や、併用療法に用いられるリバビリンの使用法、肝庇護療法において米国をはじめとする海外の治療法と若干異なる部分があり、国内外の治療に対するコンセンサスを比較することにより、C型肝炎治療の世界標準との共通点・相違点を明確にすることができる。

第一節 インターフェロン治療の適応

第一項 治療のアルゴリズム