

検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの医療機関受診と治療導入の検討

研究分担者	宮坂昭生	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
研究協力者	滝川康裕	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	阿部弘一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	吉田雄一	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	鈴木彰子	岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
	小山富子	岩手県予防医学協会医療技術部
	佐々木純子	岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

治療法の飛躍的な進歩により C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) キャリアの 80~90% が治療可能となった。また、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) キャリアについても慢性肝炎、肝硬変例に対して持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法がある。しかし、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や通院中断の肝炎ウイルスキャリアへの対策が必要となる。今回、肝炎キャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い、以下の結果を得た。1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7% が通院を中断していた。2) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。3) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。4) 2014 年 9 月から経口のみ直接作用型抗ウイルス薬 (Direct acting antivirals: DAAs) が使用可能となったことより、2015 年から 2016 年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76% がインターフェロン (Interferon: IFN) もしくは DAAs 治療を受けていた。5) HCV の個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルスキャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに病態および予後の検討も必要である。

A . 研究目的

治療法の飛躍的な進歩により C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) の遺伝子型にかかわらず 80~90% が治療可能となり、検診で発見された HCV キャリアのほとんどに肝炎の沈静化治療あるいは抗ウイルス療法を提供できるようになっている。一方、肝炎ウイルス検診施行により、無症状の HCV キャリアを発見するという目的は達成されつつあるが、発見された HCV キャリアの医療機関受診率は低く、治療に結びついていない例が多く認められる。また、医療機関を受診しても、通院を中断して有効な治療を受けない HCV キャリアや通院を継続していても抗ウイルス療法を受けていない HCV キャリアも存在する。さらに、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV) キャリアにおいても慢性肝炎、肝硬変例に対して持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法があるが、HCV キャリアと同様に検診で発見されても医療機関を受診しない HBV キャリアや、受診しても通院を中断してしまう HBV キャリアも存在する。そこで今年度は、肝炎ウイルス検診後の肝炎キャリ

アの追跡調査により医療機関への受診状況や治療状況の検討を行うとともに、岩手県で肝炎ウイルスキャリアのフォローアップの充実を図るため、平成 23 年度より開始された地域肝疾患アドバイザー事業の現状調査について報告する。

B . 研究方法

岩手県においては HCV および HBV キャリアの検診と医療機関受診確認、その後の病態、治療内容についてのアンケート調査を行う肝炎ウイルス検診体制を構築している (図 1)。その体制とは市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予防医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV および HBV キャリアを診断 (岩手県予防医学協会実施) し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV および HBV キャリアと診断された検診者には、医療機関への受診の勧奨のはがき、肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書、冊子 (財団法人ウイルス肝炎研究財団編) 医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた肝炎ウイ

ルスキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏洩がないように十分配慮してある。

また、年度末には医療機関受診が確認できないHCVキャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。

このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCVおよびHBVキャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容（抗ウイルス薬未治療治療理由を含む）、血液検査値、画像所見等の項目である。これらの内容によるアンケートは2001年4月から2015年3月まで年1回行い、医療機関受診状況の推移と通院・治療状況の検討を行った。

また、現在、肝炎ウイルス検診の受検機会は人間ドック、職域検診と健康増進法に基づく市町村検診があり、市町村検診はさらに集団検診と個別検診に分けられ、岩手県では30市町村が集団検診を、2市1村が個別検診を行っている。そして、人間ドックでは文書、職場検診では文書と一部保健師、市町村検診のうち集団検診では保健師、個別検診では医師による医療機関への受診勧奨を行っている（図2）。今回、受検機会別HCV陽性者数およびHBs抗原陽性者数と医療機関受診率を検討するとともに、HCVキャリアについては集団検診を行い、その後、保健師が直接面談を行い医療機関受診状況の確認が可能なS町および個別検診を行い、その後、直接一次検査施行医療機関に受診状況の問い合わせの可能なM市について医療機関受診状況、通院・治療状況について検討を行った。なお、S町ではHCVキャリアの個別面談を3-4年毎に行っており、その際に医療機関受診状況、治療状況についてもアンケート調査を行っているのもその結果についても検討した。

さらに、肝炎ウイルス感染者の掘り起こしやフォローアップの充実を図るため、岩手県では地域肝疾患コーディネーター事業の名称を「地域肝疾患アドバイザー」として2011年度より毎年アドバイザーを養成し、3年毎に更新の講習会を行っている。本研究では、アンケートを行い、養成されたアドバイザーの活動状況について調査を行った。

C. 研究結果

(1) 医療機関受診状況の経年的推移（図3、図4）

2002年度から2015年度までのHCVキャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が減少傾向にあり2015年度は抗ウイルス治療により著効となっ

た6.1%を含め42.3%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2015年度は抗ウイルス治療により著効となり来院しなくなった2.6%を含め43.6%が来院しなくなっていた。

2002年度から2015年度までのHBVキャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が2015年は30.1%であった。一方、来院しなくなる割合は2008年度よりほぼ横ばいで、2015年度は56.7%が来院しなくなっていた。

(2) 通院・治療状況についての検討（医療機関へのアンケートによる追跡調査）（図5、図6）

医療機関受診が確認されたHCVキャリア2,080人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこなって（333施設の医療機関に送付）1,591例のアンケートの回答が得られた（回収率76.5%）。アンケートによる平均観察期間は7.2年±6.5年であった。インターフェロン（Interferon: IFN）・直接作用型抗ウイルス薬（Direct acting antivirals: DAAs）治療を受けたのは274人（17.3%）、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は255人（16.1%）、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは790人（49.7%）であった。

一方、医療機関受診が確認されたHBVキャリア1,171人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこなって（181施設の医療機関に送付）942例のアンケートの回答が得られた（回収率80.4%）。アンケートによる平均観察期間は3.4年±4.7年であった。抗ウイルス療法を受けたのは22人（2.3%）、医療機関継続受診しているも抗ウイルス療法を受けていないのは277人（29.3%）、通院中断等により、追跡不能となり医療機関を受診しなくなったのは562人（59.7%）であった。

(4) 受検機会別HCVおよびHBs抗原陽性者数と医療機関受診率（図7、図8）

HCV陽性者数は人間ドック538人、職域検診317人、集団検診1,697人、個別検診324人であった。これらのHCVキャリアの受検機会別の医療機関受診率は人間ドック55.9%、職域検診54.3%、集団検診65.5%、個別検診87.3%と個別検診、集団検診、職域検診人間ドックの順で医療機関受診率が高かった。

HBs抗原陽性者数は人間ドック1,767人、職域検診2,214人、集団検診4,710人、個別検診366人であった。これらのHBVキャリアの受検機会別の医療機関受診率は集団検診61.1%、個別検診84.5%であった（人間ドック、職域検診については未集計）。

(5) S町の医療機関受診、治療状況（図9）

集団検診を行っている岩手県S町の1996年度から2015年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は13,732人でHCV陽性者数は789人（HCV陽性率5.84%）であった。医療機関受診者は242人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、177例の回答を得た（回収率73.1%）。その結果、IFN・DAAs治療を受けたのは30人、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治

療は 24 人、医療機関を受診しなくなったのは 86 人であった。検診後に医療機関未受診者が 547 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 633 人であった。

(6) S 町における HCV キャリアに対する訪問調査(図 10)

S 町でのアンケート調査は 2014 年に 80 歳未満の HCV キャリアに対して行われ、171 名が回答している。21.7%が IFN 治療により HCV が排除され、IFN 治療を受けている HCV キャリアは 2.9%、IFN 未治療・医療機関継続受診している HCV キャリアは 79.9%であったが、未受診および通院中断している HCV キャリアは 17.2%であった。

また、2014 年までに IFN 治療を受けたことがある HCV キャリアは 41%であったが、2014 年 9 月より IFN フリー治療の DAAs 治療が適応となり、2014 年は 9%が DAAs 治療を受けていた。さらに、2015 年から 2016 年にかけて、90 歳未満の HCV キャリア 354 名を対象にアンケート調査を行い、253 例の回答(回収率 71.1%)を得、76%が IFN・DAAs 治療を受けていた。

(7) M 市の医療機関受診、治療状況(図 10)

個別検診を行っている岩手県 M 市の 2002 年度から 2015 年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は 51,086 人で HCV 陽性者数は 290 人(HCV 陽性率 0.58%)であった。医療機関受診者は 246 人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、222 例の回答を得ている(回収率 90.2%)。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは 53 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 49 人、医療機関を受診しなくなったのは 93 人であった。検診後に医療機関未受診者が 31 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 137 人であった。

(8) 地域肝炎患コーディネーター事業(図 11)

岩手県では、2011 年度より 2016 年度まで 199 名の地域肝炎患アドバイザーを養成してきた。その活動について 32 名にアンケート調査を行った。その結果、実際に活動しているアドバイザーは約 2/3 であった。

D. 考察

2014 年 9 月より IFN を用いない経口薬のみでの抗ウイルス療法、DAAs 治療が遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変で高齢者を含めた IFN 治療不適格例、IFN 治療不耐例、IFN 治療で効果が不十分であった例に、2015 年 3 月よりすべての遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変に対して使用可能となった。また、2015 年 5 月から遺伝子型 2 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の DAAs 治療が上市された。そして、2015 年 9 月より遺伝子型 1 型 C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のすべてに対して 12 週間の治療も可能となった。経口の DAAs 治療により、IFN 未治療の理由として上位に挙げられていた高齢、合併症等で今まで IFN 治療ができなかった HCV キャリアも治療が可能となり、70 歳代から 80 歳代も十分抗

ウイルス療法の治療対象となり得、DAAs 治療による抗ウイルス療法を受ける HCV キャリアが明らかに増えていることが、2015 年の S 町のアンケート調査でも示されていた。このことから、今後、HCV キャリアの病態は大きく改善すると考えられる。また、副作用の面や医療機関への通院回数の減少が期待されるため労働の中心となる 30 歳代から 50 歳代でも治療可能である。IFN・DAAs 未治療で通院を継続している HCV キャリアやこれからの肝炎ウイルス検診で発見される HCV キャリアのほとんどが原因療法の対象者となると考えられる。

一方、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関への未受診や受診中断の HCV キャリアの対策が必要となるが、医療機関未受診者や受診中断例の追跡調査は難しい。県内で HCV キャリア率の最も高い S 町では保健師による医療機関受診確認が高率に実行されており、3~4 年に一回保健師による個別面談でのアンケート調査を HCV キャリアに実施している。HCV キャリア側からの視点での問題点の検討が可能である。

また、県内で最も人口が多く検診受診者数も多い M 市では医療機関における個別検診を実施しており、肝炎ウイルス検診受診者が一度は医療機関を受診して結果の説明を受けている。そのため、医療機関へのアンケート調査により受診状況の把握ができるとともに、医師からの視点での問題点の検討が可能である。

今後もこれらの地域でさらに詳しく検討を行い、肝炎ウイルス検診で発見された HCV キャリアの多くが適切な治療を受けられるような対策を検討するとともに病態および予後についても検討をくわえてゆきたい。

また、今回、HBV キャリアの追跡調査についても検討を行ったが、HBV キャリアは 56.7%が通院を中断していたため、今後、肝炎キャリアの受診勧奨やフォローアップに関して、肝炎に正しい知識を習得した地域肝炎患アドバイザーの活用も必要であると考えられた。

E. 結論

肝炎ウイルスキャリアにおいて肝炎ウイルス検診後の追跡調査により医療機関への受診率やその後の治療状況の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) 医療機関を受診した HCV キャリアの 42.3%、HBV キャリアの 56.7%が通院を中断していた。
- 2) 受検機会別の医療機関受診率は個別検診、集団検診、職域検診、人間ドックの順に高かった。
- 3) HCV の集団検診において、医療機関へのアンケート調査で不明であった点が保健師によるアンケート調査で補われ、さらに実態が明らかとなった。
- 4) 2014 年 9 月から経口のみでの DAAs が使用可能となったことより、2015 年から 2016 年の保健師によるアンケート調査では HCV キャリアの 76%が IFN もしくは

DAAs 治療を受けていた。

5) HCV の個別検診においては医療機関へのアンケート調査で受診状況の正確な把握が可能であった。

6) 岩手県では地域肝炎コーディネーター事業の名称を「地域肝炎アドバイザー」として 2011 年度から 2016 年度までに 199 名のアドバイザーを養成してきた。

今後、医療機関受診が確認されていない肝炎ウイルスキャリアに対する調査方法や受診を促す方法を検討するとともに病態および予後の検討も必要であると考えられた。

F．健康危険情報

特記事項なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

- (1) 吉田雄一，宮坂昭生，小野寺美緒，肥田憲彦，近藤公亮，星野孝男，三浦達也，八木千栄，渡辺大亮，小岡文志，滝川康裕．C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法による肝障害の検討．第 102 回日本消化器病学会総会（東京）2016 年 4 月．
- (2) 吉田雄一，宮坂昭生，渡辺大亮，小野寺美緒，近藤公亮，星野孝男，三浦達也，滝川康裕．C 型慢性肝疾患に対するダクラタスビル・アスナプレビル併用療法の現状．第 25 回日本肝臓学会総会（東京）2016 年 5 月．
- (3) 吉田雄一，岡田洋平，宮坂昭生，滝川康裕．高齢 C 型慢性肝疾患患者に対するインターフェロンフリー治療の現況．第 19 回日本高齢消化器病学会（東京）2016 年 7 月．
- (4) 吉田雄一，阿部珠美，黒田英克，宮坂昭生，滝川康裕．C 型慢性肝疾患における 2D shear wave elastography を含む非侵襲的肝線維化指標の有用性についての検討．第 19 回日本肝臓学会大会（神戸）2016 年 11 月．
- (5) 吉田雄一，宮坂昭生，滝川康裕．C 型肝炎未受診者の受療に向けた透析施設との連携の取り組み．第 41 回日本肝臓学会東部会（東京）2016 年 12 月．

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

特記事項なし。

2．実用新案登録

特記事項なし。

3．その他

特記事項なし。

図1. ウイルス肝炎に対する検診・治療体制

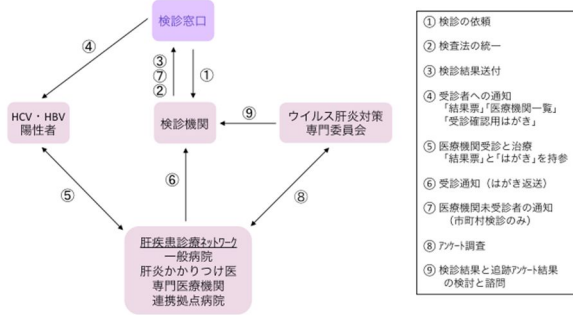


図4. HBVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

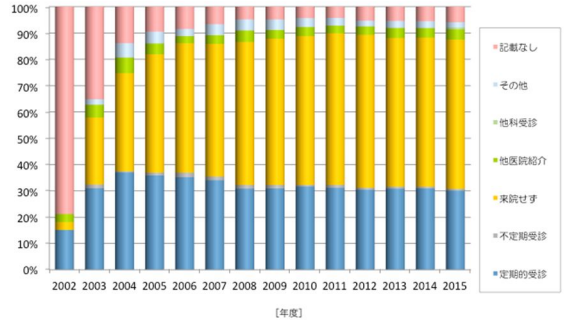


図2. 肝炎ウイルス検診から医療機関受診まで

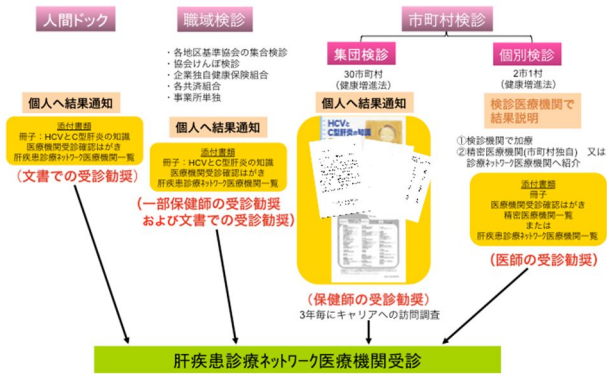


図5. HCVキャリア 通院・治療状況の検討

【目的】 現在の検診で発見されたHCVキャリアの通院・治療状況を肝炎診療ネットワーク医療機関へのアンケート調査を中心に検討
 【調査対象者】 2,080人 (アンケート医療機関数: 333施設) (2,080人/3,248人)
 【調査人数】 1,591人 (回収率76.5%)

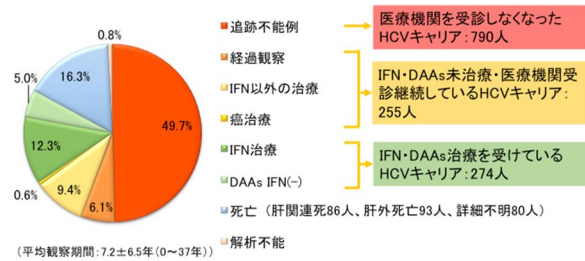


図3. HCVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

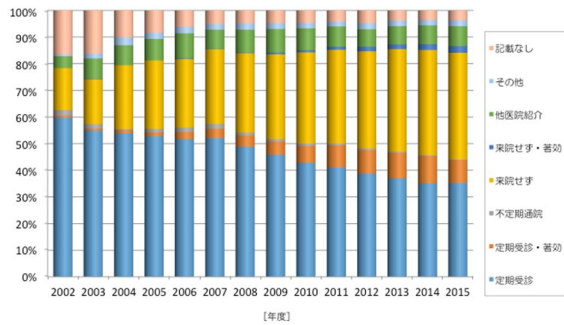


図6. HBVキャリア 通院・治療状況の検討

【目的】 現在の検診で発見されたHBVキャリアの通院・治療状況を肝炎診療ネットワーク医療機関へのアンケート調査を中心に検討
 【調査対象者】 1,171人 (アンケート医療機関数: 181施設) (1,171人/1,756人)
 【調査人数】 942人 (回収率80.4%)

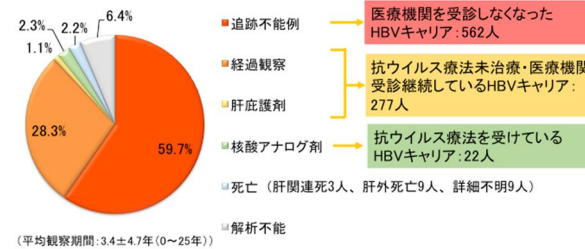


図7. 受診機会別HCV陽性者数と医療機関受診率

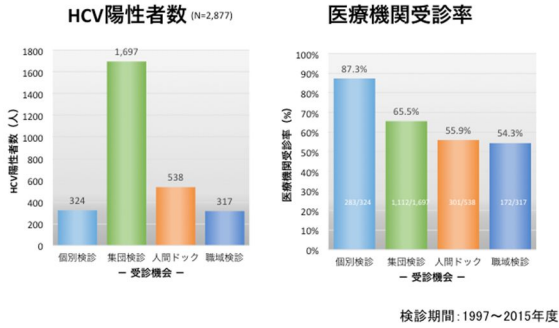


図10. S町におけるHCVキャリアに対するアンケート調査

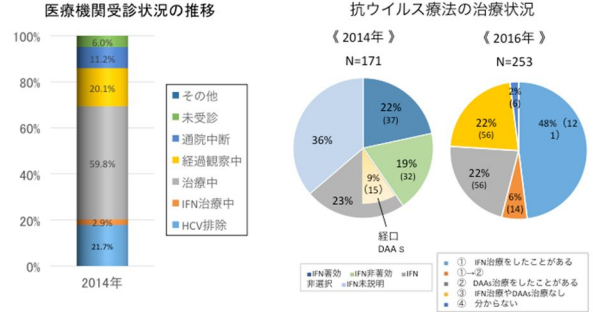


図8. 受診機会別 HBV陽性者数と医療機関受診率

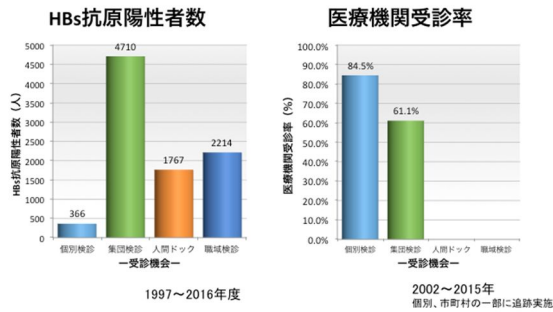


図11. M市個別検診

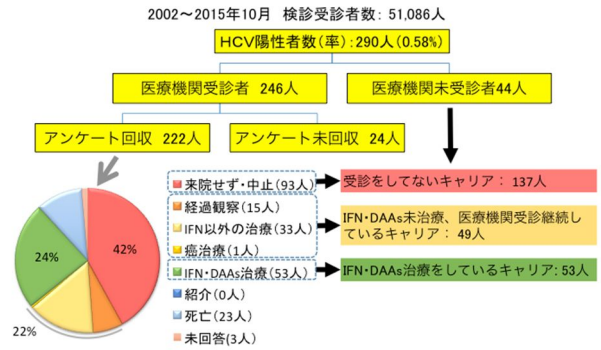


図9. S町集団検診

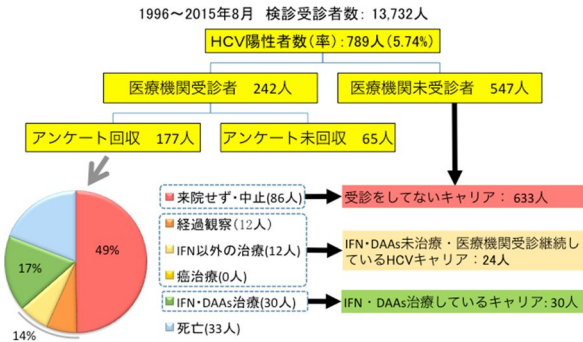


図12. 地域肝疾患アドバイザー事業

