

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 および予後の検討

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

治療法の進歩により C 型肝炎ウイルス(HCV)キャリアの約 90%が治癒可能となった。また、B 型肝炎ウイルス(HBV)キャリアについても持続的に HBV DNA を抑える抗ウイルス療法があるが、医療機関を受診しなくては治療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、肝炎ウイルス検診後の肝炎キャリアに対する追跡調査より医療機関への受診率やその後の治療状況や予後の検討を行い、以下の結果を得た。1)HCV キャリアの 44.5%、HBV キャリアの 58.8%が医療機関受診後通院を中断していた。2)受検機会別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 集団検診(S 町)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。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(IFN)もしくは直接作用型抗ウイルス薬(DAAs)で治療を受けていた。4) HCV 個別検診(M 市)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。5)「地域肝疾患アドバイザー(当県での地域肝炎コーディネーター事業)」として 2011 年度から 2017 年度までに 208 名のアドバイザーを養成した。6) S 町、M 市の肝がん死亡率(人口対 10 万)の推移は、S 町では 1999 年から 2013 年までは 30~57 で推移していたが、2014 年、2015 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2015 年まで 20 前後で推移していた。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についてもさらに検討も必要である。

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%が治癒可能となり、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、予後についても検討を行なった。また、

当県での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、2011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

当県においては 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、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②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、③冊子（財団法人ウイルス肝炎研究財団編）、④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でその結果についても検討した。

そして、今年度はこれら2地域の予後についても検討を行なった。

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、当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2016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2016年度は抗ウイルス治療により著効となった19.0%を含め40.2%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2016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3.9%を含め44.5%が来院しなくなっていた。

2002年度から2016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2016年は30.6%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、2016年度は58.8%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2,109人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこない（325

施設の医療機関に送付)、1,591人から回答を得た(回収率76.4%)。アンケートによる平均観察期間は7.3年±6.7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319人(19.7%)、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は228人(14.7%)、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787人(48.8%)であった。

一方、医療機関受診が確認されたHBVキャリア1,211人に追跡調査の目的でアンケート調査をおこない(181施設の医療機関に送付)983人から回答を得た(回収率81.2%)。アンケートによる平均観察期間は3.6年±5.0年であった。抗ウイルス療法を受けたのは24人(2.4%)、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(28.2%)、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(57.2%)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548人、職域検診326人、集団検診1,701人、個別検診330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55.8%、職域検診54.2%、集団検診65.4%、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1,296人、職域検診1,429人、集団検診4,676人、個別検診475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60.0%、個別検診78.0%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2016年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は13,976人でHCV陽性者数は789人(HCV陽性率5.66%)であった。医療機関受診者は243人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、回答があったのは179人であった(回収率73.7%)。その結果、IFN・DAAs治療を受けたのは32人、医療機関継続受診しているもIFN・DAAs未治療は27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546人であるため医療機関を受診

していないHCVキャリアは632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11)

個別検診を行っている岩手県M市の2002年度から2016年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は55,209人でHCV陽性者数は296人(HCV陽性率0.54%)であった。医療機関受診者は252人で、追跡調査の目的でアンケート調査を行い、回答があったのは228人であった(回収率90.5%)。その結果、IFN・DAAs治療を受けたのは58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94人であった。検診後に医療機関未受診者が44人であるため医療機関を受診していないHCVキャリアは138人であった。

(8) 肝がん死亡率の推移(図12)

S町、M市の肝がん死亡率(人口対10万)の推移は、S町では1999年から2013年までは30~57で推移していたが、2014年、2015年は30を下回っていた。一方、M市では1999年から2015年まで20前後で推移していた。(岩手県保健福祉年報より抜粋)

(9) 地域肝疾患コーディネーター事業(図13)

当県では、2011年度より2017年度まで208名の地域肝疾患アドバイザーを養成してきた。その活動についてアンケート調査を行い、130人より回答を得た(回答率62.5%)。回答したアドバイザーは40歳代が多く、女性が96.9%を占め、保健師が57.7%、看護師が35.4%であった。そして、このアンケートの結果、活動しているアドバイザーは約80%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り、2017年11月より遺伝子型によらない治療が登場し、初回治療の慢性肝炎では治療期間が8週間と短縮された。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年から2016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、医療機関に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。しかし、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ため、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。

今年度は、S町、M市の肝がん死亡率（人口対10万）の推移についてみたが、S町では地域の取り組みもあり、1999年から2013年までは30～57で推移していたが、2014年、2015年は30を下回っていた。一方、M市では1999年から2015年まで20前後で推移していた。

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、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58.8%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疾患アドバイザーの活用が必要であると考えられた。

当県では2011年度から2017年度までに認定を受けた地域肝疾患アドバイザーは208名で、保健師、看護師が中心である。そのため、今後、薬剤師、栄養士、臨床検査医技師、企業など多職種へと裾野を広げてゆく必要があると考えられた。また、当県で今年行なったアドバイザーへのアンケート調査では活動しているアドバイザーは約80%であったが、その一方で、職種や部署によっては活動が行えないアドバイザーもいるため、地域肝疾患アドバイザーの活動についてさらに検討し、支援などをしてゆく必要があると考えられた。

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や予後の検討を行い以下の結果を得た。

- 1) HCVキャリアの44.5%、HBVキャリアの58.8%が医療機関受診後通院を中断していた。
- 2) 受検機会別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集団検診（S町）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) 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で治療を受けていた。

5) HCV個別検診(M市)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) S町、M市の肝がん死亡率(人口対10万)の推移は、S町では1999年から2013年までは30~57で推移していたが、2014年、2015年は30を下回っていた。一方、M市では1999年から2015年まで20前後で推移していた。

7) 「地域肝疾患アドバイザー」として2011年度から2017年度までに208名のアドバイザーを養成した。

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。

さらに、地域肝疾患アドバイザーの活動についてさらに検討し、サポートなどをしてゆく必要があると考えられた。

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, 鈴木彰子, 宮坂昭生, 渡辺大亮, 大内健, 川上格, 星野孝男, 阿部弘一, 村上晶彦, 吉田俊巳, 滝川康裕. C型慢性肝疾患に対するオンビタスビル・パリタプレビル・リトナビル併用療法の現状. 第103回日本消化器病学会総会(東京) 2017年4月.

(2) 吉田雄一, 鈴木彰子, 宮坂昭生, 滝川康裕. C型慢性肝疾患に対するソホスブビル・レジパスビル併用療法の腎機能に及ぼす影響. 第53回日本肝臓学会総会(広島) 2017年6月.

(3) 鈴木彰子, 宮坂昭生, 滝川康裕. Genotype2型C型慢性肝疾患患者に対するソホスブビル・リバビリン併用療法の有効性と安全性に関する多施設共同研究. 第53回日本肝臓学会総会(広島)

2017年6月.

(4) 吉田雄一, 鈴木彰子, 宮坂昭生, 滝川康裕. インターフェロンプリーにおけるC型肝炎SVR症例における治療終了2年後までの肝発癌に関する因子の検討. 第21回日本肝臓学会大会(福岡) 2017年10月.

(5) 宮坂昭生, 吉田雄一, 滝川康裕. 次世代シーケンサーを用いたHBVワクチン接種前後の末梢血中における免疫多様性の検討. 第21回日本ワクチン学会学術集会(福岡) 2017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

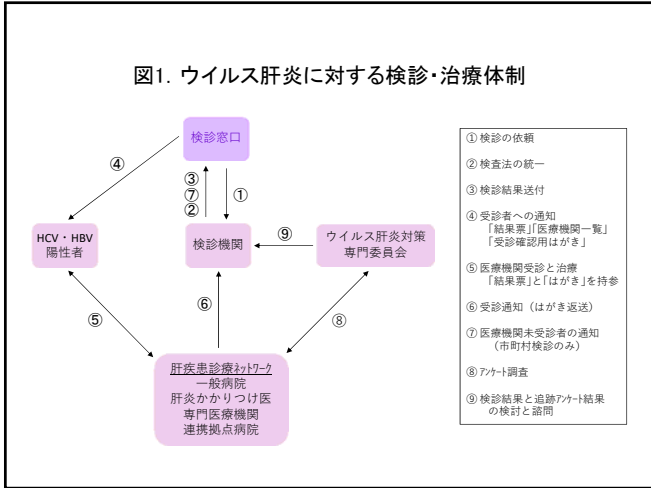


図2. 肝炎ウイルス検診から医療機関受診まで

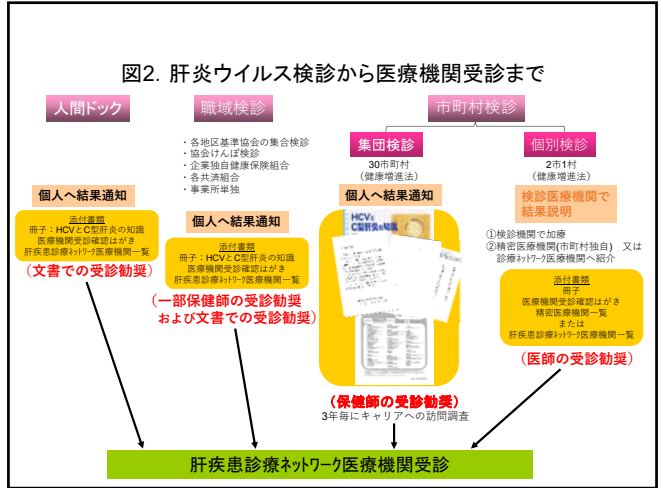


図3. HCVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

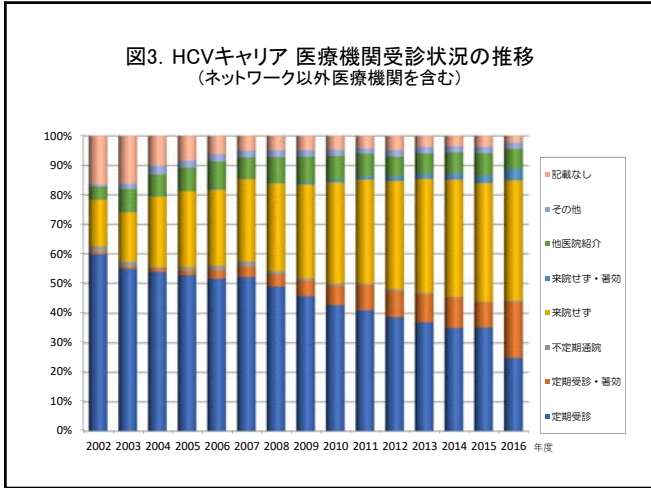


図4. HBVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

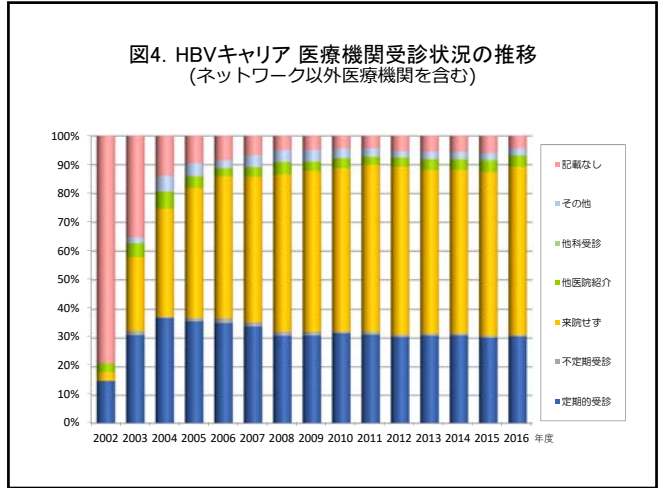


図5. HCVキャリア 通院・治療状況の検討

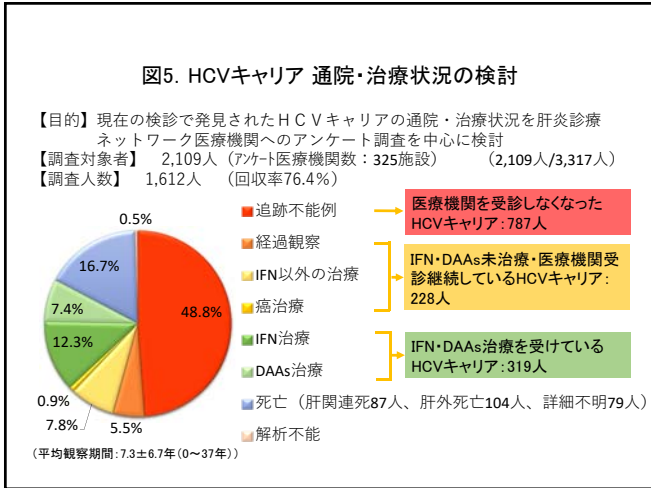


図6. HBVキャリア 通院・治療状況の検討

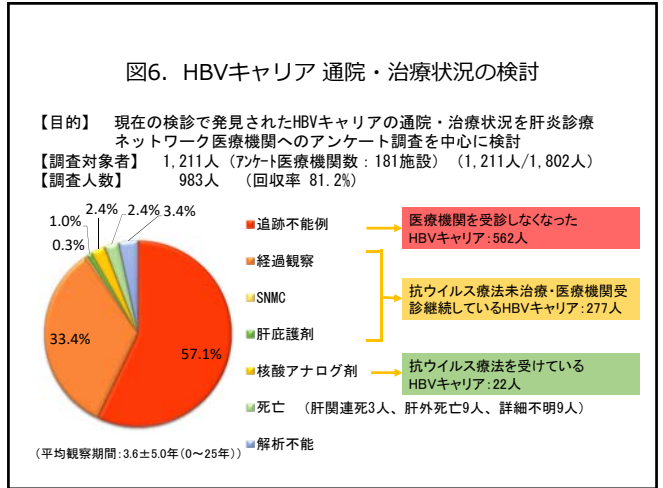
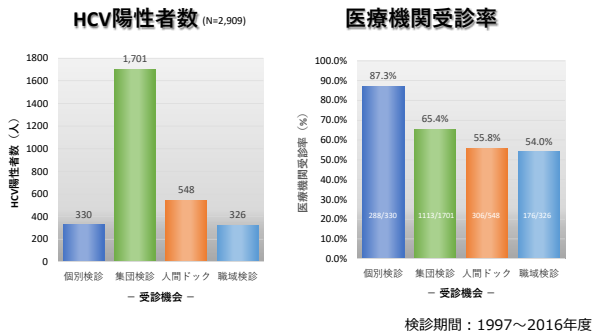
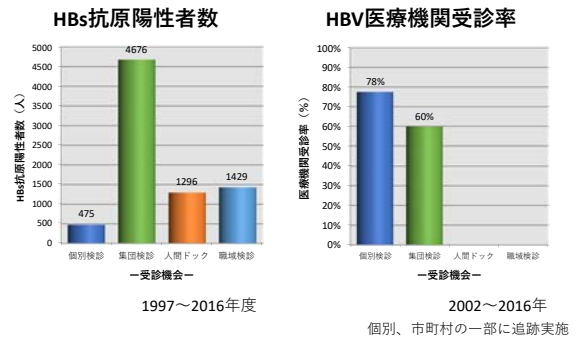


図7. 受診機会別HCV陽性者数と医療機関受診率



検診期間：1997～2016年度

図8. 受診機会別 HBV陽性者数と医療機関受診率



1997～2016年度

2002～2016年

個別、市町村の一部に追跡実施

図9. S町集団検診

1996～2016年8月 検診受診者数：13,936人

HCV陽性者数(率)：789人(5.66%)

医療機関受診者 243人 医療機関未受診者 546人

アンケート回収 179人 アンケート未回収 64人

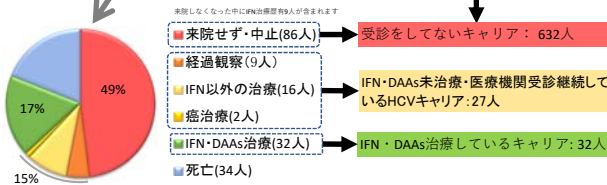
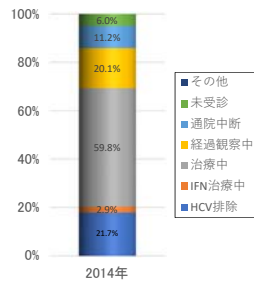


図10. S町におけるHCVキャリアに対するアンケート調査

医療機関受診状況の推移



抗ウイルス療法の治療状況

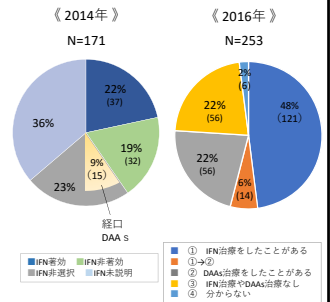


図11. M市個別検診

2002～2016年10月 検診受診者数55,209人

HCV陽性者数(率)：296人(0.54%)

医療機関受診者 252人 医療機関未受診者44人

アンケート回収 228人 アンケート未回収 24人

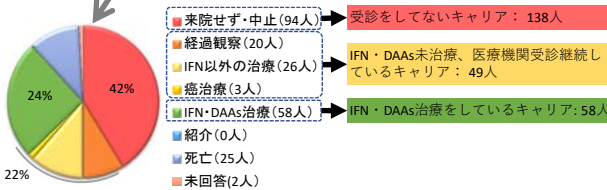
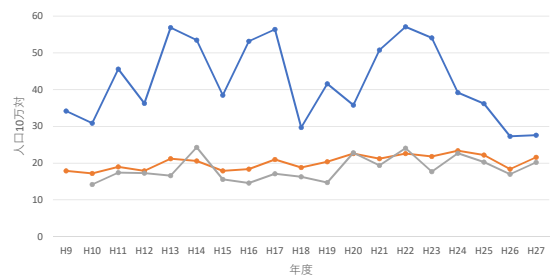
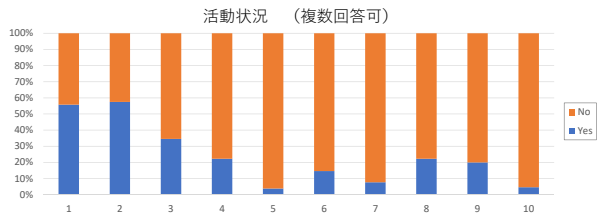


図12. 肝がん死亡率の推移



岩手県保健福祉年報より

図13. 地域肝疾患アドバイザーの活動状況に関するアンケート調査



1. 「肝臓病」「肝炎ウイルス感染予防」「肝炎治療」「医療費助成制度」などについての正しい知識の普及啓発
2. 肝炎ウイルス検査の受診勧奨
3. キャリアへの受診勧奨
4. キャリア・患者への肝臓専門医や専門医療機関の紹介
5. かかりつけ医から肝臓専門医の橋渡し
6. キャリア・患者への治療の受診勧奨
7. フォロアップシステムの説明
8. キャリア・患者・家族への精神的ケアや相談対応
9. 特段に活動なし
10. その他