

ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の岐阜県の現況および C型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡

研究分担者 杉原潤一 岐阜県総合医療センター副院長

研究要旨

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握することを目的として、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査を継続している。B型肝炎は核酸アナログ製剤によるウイルス量の制御、C型肝炎はインターフェロンフリー治療によるウイルス排除により、その治療成績は飛躍的に向上してきている。とくにC型肝炎に対するインターフェロンフリー治療は、インターフェロン治療が主体であった時期に比較すると現在までのところ約2.5倍のペースで治療導入されてきている。従って今後は行政機関や医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、人間ドック・健診施設や医療機関、さらには医療スタッフや肝炎医療コーディネーターなどが連携しながら、肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者に対する専門医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療を勧奨していく対策が重要となる。またC型肝炎の治療成績（ウイルス排除率、SVR率）は飛躍的に向上してきているが、抗ウイルス治療（インターフェロン治療およびインターフェロンフリー治療）後の肝癌発生を含めた病態（肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカーの推移など）の経過についても追跡を開始している。

A. 研究目的

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態を把握する目的で、平成20年4月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成29年11月までのB型肝炎およびC型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査を継続している。ウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の進歩、とくにC型肝炎ではインターフェロンフリー治療の登場により、その治療成績は飛躍的に向上してきており、今後は行政機関、医師会、肝疾患診療拠点病院や肝疾患専門医療機関、人間ドック・健診施設や医療機関、さらには医療スタッフや肝疾患治療コーディネーターなどが連携しながら、①感染を知らずに潜在しているキャリア発見のための肝炎ウイルス検査（受検）の促進、②継続的な受診をしないままの肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診、③すでに通院している肝炎ウイルス陽性者に対して最新の抗ウイルス治療（受療）を勧奨していくことを目的とする。さらに治療成績が飛躍的に向上してきたC型肝炎において、抗ウイルス治療後の肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカー

の推移や肝癌発生状況などをはじめとした病態の経過を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 肝炎治療医療費助成制度利用からみたウイルス肝炎の治療状況

平成20年4月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成29年11月までのB型肝炎およびC型肝炎患者の利用状況の推移や、患者の背景因子（年齢、性別、病型など）、ウイルス側因子、治療内容などについて調査を継続した。

2. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やテレビ・ラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性を啓蒙してきている。平成26年に施行した「岐阜県の人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者を対象とした追跡調査」でも、ウイルス肝炎治療に関

する最新情報を提供することにより、最新治療に対して意欲が向上した人が約 4 割にのぼっており、今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対する最新抗ウイルス治療の啓蒙は重要と思われる。平成 29 年も岐阜県、県医師会、肝疾患診療拠点病院（肝疾患診療支援センター）、肝疾患専門医療機関を中心に、一般住民、医師をはじめとした医療従事者に対して多くの啓蒙活動や情報提供を行った。

1) 一般住民に対する肝炎ウイルス検査および受診・受療の啓蒙活動

- ・「肝臓病医療講演会および個別相談会」（平成 29 年 5 月）
- ・日本消化器病学会東海支部市民公開講座（平成 29 年 6 月）
- ・日本肝臓学会市民公開講座（平成 29 年 7 月）
- ・岐阜新聞紙上座談会「めざせ肝がん撲滅」（平成 29 年 10 月）
- ・「ぎふ市民健康まつり」での肝炎コーナーにおける啓蒙活動（平成 29 年 11 月）
- ・「県民健康セミナー ウイルス肝炎の撲滅を目指して」（飛騨地区、平成 29 年 11 月）

2) 医師に対するウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報提供

- ・「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」（平成 27 年 9 月～10 月）
「動く県医（5 医療圏）」における講演および県医師会全員に対する「マニュアル」配布
- ・医師を対象とした「ウイルス肝炎講習会」（平成 29 年 2 月）
- ・講演会「臨床内科フォーラム：C 型肝炎治療」（平成 29 年 4 月）
- ・医療従事者を対象とした「ウイルス肝炎講習会」（平成 29 年 5 月）
- ・C 型肝炎疾病啓発ビデオメッセージ（平成 29 年 9 月）
- ・多くの「ウイルス肝炎」に関する講演会やセミナー

3) 医療従事者に対するウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報提供

- ・肝炎医療コーディネーター養成講習会（平成 29 年 1 月、5 月）
- ・医療従事者を対象とした「ウイルス肝炎講習会」

（平成 29 年 5 月）

- 4) 肝炎医療コーディネーターの養成
・肝炎医療コーディネーター養成講習会（平成 29 年 1 月、5 月）

3. C 型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡

現在までの C 型肝炎に対する抗ウイルス治療症例は、Peg-IFN 単独治療が 58 例、Peg-IFN+RBV 併用治療が 328 例、Peg-IFN+RBV+DAA(TVR、SMV)併用治療が 71 例、IFN free 治療 381 例である。これらの症例を対象として、1) 肝予備能（血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間）、2) 肝線維化マーカー（ヒアルロン酸、IV型コラーゲン、M2BPGi、Fib 4 index、APRI）の推移、3) 腹部 US 肝硬度の推移、4) 腫瘍マーカー（AFP、PIVKA II）の推移、5) 肝癌の発生状況などについて追跡検討した。

C. 研究結果

1. 肝炎治療医療費助成制度の利用からみたウイルス肝炎の治療状況

1) B 型肝炎に対する抗ウイルス治療

平成 20 年 4 月から 29 年 11 月にかけてのインターフェロン治療件数は 86 件であり、性別は男性 61 件、女性 25 件で、年齢は 39 歳以下 79.1%、40 歳以上 20.9%であった。また 22 年 4 月から助成が開始された核酸アナログ製剤治療件数は 2329 件であり、29 年度の新規件数は月平均約 16 件で推移しており大きな変動はみられていない。性別は男性 1468 件、女性 861 件、年齢は 39 歳以下 11.9%、40 歳以上 88.2%であり、病型は慢性肝炎 85.4%、代償性肝硬変症 12.3%、非代償性肝硬変症 2.3%であった。

2) C 型肝炎に対する抗ウイルス治療

平成 20 年 4 月から 29 年 11 月にかけてのインターフェロン治療件数は 2436 件であり、このなかでペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル 3 剤併用治療件数は 217 件、ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル 3 剤併用治療件数は 196 件、ペグインターフェロン+リバビリン+パニプレビル 3 剤併用治療件数は 17 件であった。

そして 26 年 9 月からは、インターフェロン治療にかわって待望されていたインターフェロンフリー治療が開始となった。

セロタイプグループ 1 に対するインターフェロン

フリー治療では、ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療件数（約3年2カ月間）は816件で、性別は男性393件、女性423件、年齢は59歳以下13.4%、60～69歳33.8%、70～79歳41.8%、80歳以上11.0%であり、病型は慢性肝炎80.6%、代償性肝硬変症19.4%であった。次に治療が可能となったソフォスビル+レディパスビル併用治療の件数は794件で、性別は男性348件、女性446件、年齢は59歳以下20.8%、60～69歳31.9%、70～79歳36.9%、80歳以上10.5%であり、病型は慢性肝炎85.1%、代償性肝硬変症14.9%であった。次に登場したオムビタスビル+パリタプレビル併用治療の件数は260件で、性別は男性126件、女性134件、年齢は59歳以下24.6%、60～69歳30.0%、70～79歳33.1%、80歳以上12.3%であり、病型は慢性肝炎90.8%、代償性肝硬変症9.2%であった。さらに登場したエルバスビル+グラゾプレビル併用治療の件数は89件で、性別は男性43件、女性46件、年齢は59歳以下21.3%、60～69歳30.3%、70～79歳30.3%、80歳以上18.0%であり、病型は慢性肝炎91.0%、代償性肝硬変症9.0%であった。またダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラブビル併用治療の件数は14件で、性別は男性9件、女性5件、年齢は59歳以下7.1%、60～69歳50.0%、70～79歳28.6%、80歳以上14.3%であり、病型は慢性肝炎78.6%、代償性肝硬変症21.4%であった。セロタイプグループ1に対するインターフェロンフリー治療の合計件数は1973件で、性別は男性919件、女性1054件、年齢は59歳以下18.1%、60～69歳32.5%、70～79歳38.1%、80歳以上11.3%、病型は慢性肝炎84.2%、代償性肝硬変症15.8%であり、前治療歴は初回治療例66.4%、IFN再燃例7.9%、IFN無効例15.2%、IFN中止例9.4%、不明1.1%であった。

一方セロタイプグループ2に対する治療については、ソフォスビル+リバビリン併用治療の件数は762件で、性別は男性409件、女性353件、年齢は59歳以下33.5%、60～69歳25.2%、70～79歳29.7%、80歳以上11.7%であり、病型は慢性肝炎89.5%、代償性肝硬変症10.5%であった。次に登場したオムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン併用治療の件数は24件で、性別は男性17件、女性7件、年齢は59歳以下50.0%、60～69歳20.8%、70～79歳16.7%、80歳以上12.5%であり、病型は慢性

肝炎100.0%、代償性肝硬変症0%であった。セロタイプグループ2に対するインターフェロンフリー治療の合計件数は786件で、性別は男性426件、女性360件、年齢は59歳以下34.0%、60～69歳25.1%、70～79歳29.3%、80歳以上11.7%、病型は慢性肝炎89.8%、代償性肝硬変症10.2%であり、前治療歴をみると初回治療例78.5%、IFN再燃例7.8%、IFN無効例4.7%、IFN中止例8.1%、不明0.9%であった。

従ってセロタイプグループ1とグループ2を合計したインターフェロンフリー治療全体の件数は2759件で、性別は男性1345件、女性1414件、年齢は59歳以下22.7%、60～69歳30.4%、70～79歳35.6%、80歳以上11.4%であり、病型は慢性肝炎85.8%、代償性肝硬変症14.2%であり、前治療歴は初回治療例69.9%、IFN再燃例7.9%、IFN無効例12.2%、IFN中止例9.0%、不明1.0%であった。

表1に示すごとく、インターフェロンを用いた治療（インターフェロン単独治療、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療、ペグインターフェロン+リバビリン+Protease inhibitor 3剤併用治療）が主体であった約7年間の総件数は2436件であり、月平均にして約29件が治療導入されていたことになる。一方、26年9月から開始されたインターフェロンフリー治療の約3年2カ月間の総件数は2759件で、月平均にして約73件が治療導入されてきており、インターフェロンを用いた治療が主体であった時期と比較すると現在までのところ約2.5倍のペースで治療導入されてきている。

表1 C型肝炎における
抗ウイルス治療医療費助成件数
岐阜県 平成20年4月～29年11月

	IFN	IFN free
IFN, Peg-IFN + RBV	2006	-
Peg-IFN+RBV + DAA	430	-
治療件数	2436	2759
治療期間	約7年	約3年2カ月
治療件数 / 月	29	73

2. 肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の啓蒙・推進対策

1) 肝炎ウイルス検査受検者数の年度別推移および見出された肝炎ウイルス陽性者数

岐阜県においては、平成14年～18年にかけて施行された住民検診（節目検診、節目外検診）において、すでにHBV感染者1854人（陽性率0.96%）、HCV感染者2790人（陽性率1.48%）が見い出されている。その後継続されている老人保健法・健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数は、平成20年度10063人、21年度8687人、22年度6378人、23年度11094人、24年度13032人、25年度13463人、26年度12204人、27年度12365人、合計で87286人であり、23年度以降はおおむね増加傾向となっている。この事業によりHBV感染者590人（陽性率0.68%）、HCV感染者287人（陽性率0.33%）が見出されている。一方、特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数は、22年度226人、23年度219人、24年度184人、25年度477人、26年度701人、27年度605人、28年度481人、合計で2893人であり、27年度以降はやや減少傾向となっている。これによりHBV感染者42人（陽性率1.45%）、HCV感染者29人（陽性率1.01%）が見出されており、その感染陽性率は健康増進事業より高率となっている。これらの検診結果を合計すると、岐阜県においてはこれまでにHBV感染者が2486人、HCV感染者が3106人、合計で5592人の肝炎ウイルス陽性者が見出されている。肝炎ウイルス検診の促進を目的として、28年度は11月6日に岐阜市で開催された「第37回ぎふ市民健康まつり」に、29年度も11月5日に開催された「第38回ぎふ市民健康まつり」に参加して、「B型・C型肝炎コーナー」を設け、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の医師や肝炎医療コーディネーターが肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けた。

2) 肝炎ウイルス陽性者フォローアップ事業助成件数の推移

岐阜県においては、平成26年11月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、すでに38市町村で実施されている。初回精密検査費用助成件数は、平成26年度14件であったが、

27年度は30件、28年度（～29年2月）は24件と増加傾向となっており、また定期検査費用助成件数は平成28年1月までに64件となっている。

3) 医師に対するウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報提供

平成27年に県ウイルス肝炎対策研究部会と県医師会との共同で、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を作成した。このマニュアルからのメッセージとしては、潜在肝炎ウイルスキャリアの存在（一生に一度は肝炎ウイルス検査）、C型肝炎の最新治療は驚くべき進歩を遂げ全治癒時代が到来、肝発癌リスクを踏まえた病診連携である。そして平成27年9月から10月にかけて県医師会が5つの2次医療圏でそれぞれ開催した「動く県医」において、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を配布し説明した。5医療圏における「動く県医」参加合計医師数は1312名にのぼり、全県医師会員の約半数に達した。「動く県医」に参加できなかった医師に対しては、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」が送付されている。この後に岐阜県総合医療センター消化器内科における初診患者の内訳をみると、平成27年10月から12月にかけて、かかりつけ医からのウイルス肝炎初診紹介患者数が増加傾向となった。

4) 肝炎医療コーディネーターの養成

岐阜県と肝疾患診療支援センターの共催で、平成24年度から年1～2回「肝炎医療コーディネーター養成講習会」が開催されている。平成29年までに315人の医療従事者が講習を受けており、その職種は看護師40.6%、保健師32.1%、MSW9.5%、医療クラーク3.2%の順となっている。さらに、平成29年末までに受講者のうち106人が岐阜県における「肝炎医療コーディネーター」に登録されている。28年度に引き続き29年度も11月5日に開催された「第38回ぎふ市民健康まつり」に、「B型・C型肝炎コーナー」を設け、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の肝炎医療コーディネーターも多数参加して肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けたり、コーナーのポスターでウイルス肝炎や肝疾患診療に対する各種支援制度などについて説明を行った。

3. C型肝炎における抗ウイルス治療後の病態追跡
1) Peg-IFN+RBV 併用治療例における肝細胞癌の発生状況

Peg-IFN+RBV 併用治療が施行された 304 例（平均年齢 63.8 歳、男性 149 例、女性 155 例、観察期間 1～7 年）においては、9 例（3.0%）に肝細胞癌の発生（IFN 終了から平均 32.4 カ月後：2～86 カ月後）がみられた。SVR 例（201 例）では 4 例（2.0%）に発癌がみられたが、非 SVR 例（103 例）では 5 例（4.9%）に発癌がみられ、非 SVR 例においては有意差でないもの高率であった。肝発癌に関与している因子は、治療開始時の年齢、肝生検組織所見（A 因子、F 因子）、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP 値、さらには治療終了時における血清アルブミン濃度やトランスアミナーゼ値であった。

2) Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療例における検査成績の推移と肝細胞癌の発生状況

Peg-IFN+RBV+TVR（テラプレビル）併用治療 47 例、Peg-IFN+RBV+SMV（シメプレビル）併用治療例 24 例の合計 71 例で、性別は男性が 37 例、女性が 34 例であり、平均年齢は 64.1 歳である。

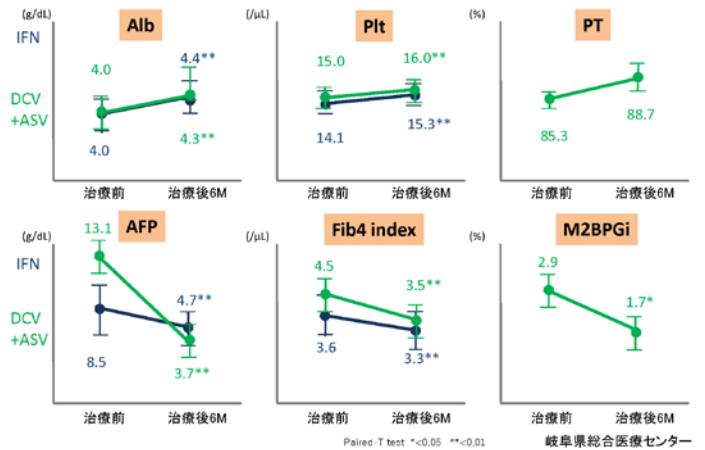
SVR 率は TVR 群 87.2%（41/47）、SMV 群 79.2%（19/24）、全体では 84.1%（60/71）であった。図 1 に示すごとく、治療前と治療終了 6 カ月後の変動を比較すると、血小板数は 14.1→15.3、血清アルブミン濃度は 4.0→4.4g/dl、Fib 4 index は 3.62→3.27、AFP 値は 8.5→4.7ng/ml であった。また治療終了 3 年後の肝細胞癌の発生率は 8.9%であった。

3) IFN free（DCV+ASV:ダクラタスビル+アスナプレビル）併用治療における検査成績の推移と肝細胞癌の発生状況

DCV+ASV 併用治療例は 111 例で、男性が 64 例、女性 47 例であり、平均年齢は 70.7 歳で、SVR 率は 97.3%（107/110）である。図 1 に示すごとく、治療前と治療終了 6 カ月後の変動を比較すると、血小板数は 15.0→16.0、血清アルブミン濃度は 4.0→4.3g/dl、プロトロンビン時間（PT）は 85→89%と上昇しており、また Fib 4 index は 4.47→3.45、M2BPGi は 2.94→1.66、AFP 値は 13.1→3.7ng/ml と低下している。治療前に比し治療終了 6 カ月後には血小板数の増加は軽度にとどまっているものの、血清アルブミン濃度およびプロトロンビン時間は改善し、肝線維化マ

ーカーである Fib 4Index と M2BPGi は低下し、腫瘍マーカーである AFP 値は低下した。また Fib 4index および AFP 値の改善の程度は、Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療のそれを上回っていた。さらに DCV+ASV 併用治療終了 3 年後の肝細胞癌の発生率は現在までのところ 1.8%（2 例発癌でいずれも SVR 例）である。

図1 抗ウイルス治療前後の各種検査値の推移



D. 考察

平成 20 年 4 月から 29 年 11 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2522 件（B 型肝炎 86 件、C 型肝炎 2436 件）、また 22 年 4 月から開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療助成件数は 29 年 11 月までに 2329 件であった。B 型肝炎治療においては、インターフェロン治療は 39 歳以下が 79.1% を占めており、一方核酸アナログ製剤治療は 40 歳以上が 88.2% を占めており、いずれも「治療ガイドライン」に沿って治療されている。

さらに、C 型肝炎に対して 26 年 9 月から治療が可能となったインターフェロンフリー治療のうちで、セロタイプグループ 1 に対する治療件数は 1973 件で、性別は男性 919 件、女性 1054 件、年齢は 69 歳以下 50.6%、70 歳以上 49.4% であり、前治療歴は初回治療例 66.4%、再治療例 32.5% であった。またセロタイプグループ 2 に対する治療件数は 786 件で、性別は男性 426 件、女性 360 件、年齢は 69 歳以下 59.1%、70 歳以上 40.9% であり、前治療歴は初回治療例 78.5%、再治療例 20.6% であった。セロタイプグループ 2 の治療例はセロタイプグループ 1 の治療例に比較して、男性が多く、年齢は若く、初回治療例が多くを占めている。

そしてインターフェロンフリー治療全体の治療件

数は 2759 件で、年齢は 70～79 歳 35.6%、80 歳以上 11.4%と、70 歳以上の高齢者が 47.0%と約半数を占めており、また病型は慢性肝炎 85.8%、代償性肝硬変症 14.2%であり、代償性肝硬変症の占める比率も高くなっている。

C型肝炎に対する抗ウイルス治療については、インターフェロンを用いた治療が主体であった約 7 年間の総件数は 2436 件で、月平均にすると約 29 件が治療導入されていたことになるが、一方 26 年 9 月から開始されたインターフェロンフリー治療の約 3 年 2 カ月間の総件数はすでにインターフェロン治療件数を上回る 2759 件で、月平均にして約 73 件が導入されてきており、インターフェロン治療の時期に比較すると約 2.5 倍のペースで治療導入されている。そのなかでセロタイプ 2 型では、最近まで長い間主たる治療法がペグインターフェロン+リバビリン併用治療のみであったこともあり、インターフェロン治療の約 7 年間における総件数は 829 件(月平均約 10 件)であったのに対し、インターフェロンフリー治療の約 2 年 5 カ月間の総件数は 786 件(月平均約 27 件)で、約 2.7 倍のペースで治療導入されており、セロタイプグループ 1 の治療例に比較して、男性が多く、年齢は若く、初回治療例が多くを占めている。

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関での肝臓病教室、新聞やテレビ・ラジオ放送などを通じて定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の重要性を啓蒙してきている。今後も引き続き肝炎ウイルス検査の重要性や肝炎ウイルス陽性者に対して最新の抗ウイルス治療の啓蒙を継続していくことは重要である。

肝炎ウイルス検査は、平成 14 年～18 年にかけて施行された住民検診（節目検診、節目外検診）により、岐阜県ではすでに HBV 感染者 1854 人（陽性率 0.96%）、HCV 感染者 2790 人（陽性率 1.48%）が見出されている。その後継続されている健康増進事業による肝炎ウイルス検査受検者数は、23 年度以降はおおむね増加傾向で 27 年度までに合計 87286 人に達しており、この事業により HBV 感染者 590 人（陽性率 0.68%）、HCV 感染者 287 人（陽性率 0.33%）が見出されている。一方、特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数については、26 年 12 月に県内のほとんどの調剤薬局やコンビニに肝炎ウイル

ス検査推奨チラシを配布して 26 年度と 27 年度は年 600～700 人に増加しており、調剤薬局やコンビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布することは、検査件数の増加をめざす上で有効と考えられる。28 年 3 月にも再度県内のほとんどの調剤薬局やコンビニに肝炎ウイルス検査推奨チラシを配布し、6 月～8 月には「C型肝炎受診・受療啓蒙番組」が岐阜県内で TV 放送され、さらに 11 月には岐阜市で開催された「第 37 回ぎふ市民健康まつり」に、「B 型・C 型肝炎コーナー」を初出展し、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の医師や肝炎医療コーディネーターが肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けた。しかしながら 28 年度の実検者数は 481 人とやや減少傾向であった。これまでの特定感染症事業等による受検者数は合計で 2891 人で、健康増進事業による受検者数と比較するとはるかに少数ではあるが、HBV 感染者 42 人（陽性率 1.45%）、HCV 感染者 29 人（陽性率 1.01%）が見出されており、その感染陽性率は健康増進事業における陽性率と比較するとかなり高率となっている。特定感染症事業による肝炎ウイルス検査の実検者はハイリスクの人が多くあり、肝炎ウイルス陽性者を見出すためには、今後さらに特定感染症事業等による肝炎ウイルス検査受検者数を増やしていくことも重要と思われる。

岐阜県においては、平成 26 年 11 月から肝炎ウイルス陽性者等の重症化予防推進事業すなわち初回精密検査費用助成事業と定期検査費用助成事業が開始され、すでに 38 市町村で実施されている。初回精密検査費用助成件数は、平成 26 年度 14 件であったが、27 年度は 30 件、28 年度（～29 年 2 月）は 24 件と増加傾向となっており、また定期検査費用助成件数も平成 28 年 1 月までに 64 件となっている。しかしながら、このフォローアップ事業は肝炎ウイルス陽性者や医療従事者にいまだ十分に周知されているとは言い難く、今後もパンフレットの配布、さらに県民セミナーや市民公開講座、医療従事者に対する講習会などの機会をとらえて情報の提供が必要である。

医師に対してウイルス肝炎の病態理解と最新の抗ウイルス治療の情報を提供する目的で、平成 27 年に県ウイルス肝炎対策研究部会と県医師会との共同で、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を作成した。そして 27 年 9 月から 10 月に向け

て県医師会が県内 5 つの 2 次医療圏でそれぞれ開催した「動く県医」において、「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」を配布して説明した。この「動く県医」に出席した医師数は全県医師会員の約半数に達し、さらに出席できなかった会員に対しては「かかりつけ医のためのウイルス肝炎対策マニュアル」が送付されており、県医師会員である多くの医師に対してウイルス肝炎の病態と最新治療の情報を広く提供できたものと考えている。この後いくつかの肝疾患専門医療機関において 10 月から 12 月にかけて、かかりつけ医からのウイルス肝炎初診紹介患者数が増加傾向となった。今後も引き続き医師に対しても、種々の講演会やセミナーなどを通じて最新の治療情報を提供していくことが重要である。

以前に施行した県下 42 市町村に対する調査結果では、ほとんどの市町村 (34~38 市町村) が肝炎ウイルス検診陽性者に対して医療機関への受診を勧奨しており、その受診勧奨担当者は保健師が大部分であった。地域の保健師には、住民に対する肝炎ウイルス検診の促進および、肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療受療の推奨などの活動が期待される。岐阜県では、平成 24 年度から「肝炎医療コーディネーター養成講習会」が定期的に開催されており、29 年までに計 315 名の受講者があり、29 年末までに 106 名が岐阜県の「肝炎医療コーディネーター」に登録されている。28 年度に続き 29 年度も「第 38 回ぎふ市民健康まつり」に、「B 型・C 型肝炎コーナー」を設け、肝疾患診療支援センターおよび肝疾患専門医療機関の肝炎医療コーディネーターも多数参加し、肝炎ウイルス検査の重要性を呼び掛けるとともに、ウイルス肝炎の病態や最新治療について説明を行った。今後も肝炎医療コーディネーターをさらに養成するとともに、コーディネーターには肝炎ウイルス検査の促進および、肝炎ウイルス陽性者に対する医療機関への受診や最新の抗ウイルス治療受療の推奨などの活動が期待される。

C 型肝炎における各種抗ウイルス治療後の病態(肝予備能、肝線維化マーカー、腫瘍マーカー、肝癌発生状況など)の追跡を開始している。Peg-IFN+RBV 併用治療症例においては、SVR 例で 2.0%に発癌が、非 SVR 例では 4.9%に発癌がみられ、非 SVR 例では有意差ではないものの高率であった。肝発癌に関与

している因子は、治療開始時の年齢、肝生検組織所見 (A 因子、F 因子)、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP 値、さらに治療終了時における血清アルブミン濃度やトランスアミナーゼ値であった。次に Peg-IFN+RBV+DAA (TVR あるいは SMV) 併用治療例においては、SVR 率は 84.1%であり、治療前と比較すると治療終了 6 カ月後の時点において、血小板数と血清アルブミン濃度は有意に増加し、Fib 4 index と AFP 値は有意に低下した。また治療終了 3 年後の肝細胞癌の発生率は 8.9%であった。さらにインターフェロンフリー治療である DCV+ASV 併用治療例においては、平均年齢は 70.7 歳とインターフェロン治療に比してかなり高齢であるが、SVR 率は 97.3%と極めて高率である。治療前と比較すると治療終了 6 カ月後の時点において、血小板数、血清アルブミン濃度およびプロトロンビン時間 (PT) は有意に上昇し、肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi は有意に低下し、腫瘍マーカーである AFP 値も有意に低下した。DCV+ASV 併用治療例では、高齢であるためか治療前の Fib 4index および AFP 値は高値であったが、治療終了 6 カ月後の時点における改善の程度は、Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療例における改善の程度を上回っていた。DCV+ASV 併用治療後の肝細胞癌発生率については、3 年後の現時点で 1.8%であり、Peg-IFN+RBV 併用治療や Peg-IFN+RBV+DAA (TVR あるいは SMV) 併用治療と比較して低率に見えるが、まだ治療終了後の観察期間が短く症例数も限られているため、今後引き続き登場してきた各種インターフェロンフリー治療終了例も加えて多数例で検討していく必要がある。また SVR 例と非 SVR 例間の肝発癌率、および肝細胞癌の既往がある例と既往がない例間の肝発癌率についても検討が必要であろう。

E. 結論

岐阜県における平成 20 年 4 月から 29 年 11 月までのインターフェロン治療件数は 2522 件 (B 型肝炎 86 件、C 型肝炎 2436 件) であった。また 22 年 4 月から助成が開始された B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療件数は 2329 件であった。C 型肝炎に対して 26 年 9 月から可能となったインターフェロンフリー治療の約 3 年 2 カ月間における治療件数は 2759 件であり、インターフェロン治療の時期と比較すると、これまで約 2.5 倍のペースで治療が導入されて

きている。C型肝炎については今後も新たなインターフェロンフリー治療が登場してくるため、患者の背景因子や今後の治療薬剤の変遷を把握するためにも、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を継続していくことは重要と思われる。

岐阜県では今までも県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などにより定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性が啓蒙されてきている。とくにC型肝炎はインターフェロンフリー治療の登場で治療成績が著しく向上してきており、ウイルス肝炎撲滅のためには抗ウイルス治療の推奨が極めて重要である。今後も各行政機関や地元医師会などと連携をとりながら、医療スタッフや肝炎医療コーディネーターを中心として肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や、最新の抗ウイルス治療の受療を勧奨していくこと、またすでに運用されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の周知およびさらなる活用が重要である。

Peg-IFN+RBV 併用治療例では、SVR 例で 2.0%、非 SVR 例では 4.9%に肝発癌がみられ、治療開始時の年齢、肝生検組織所見、血清アルブミン濃度、血小板数、AFP 値、さらに治療終了時の血清アルブミン濃度やトランスアミナーゼ値が肝発癌に関与していた。また Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療例では、治療終了 6 カ月後には血小板数、血清アルブミン濃度、Fib 4 index および AFP 値の有意な改善が認められたが、治療終了 3 年後の肝細胞癌の発生率は 8.9%であった。さらにインターフェロンフリー治療である DCV+ASV 併用治療例では、SVR 率が 97.3%と極めて高率で、治療終了 6 カ月後には、血小板数、血清アルブミン濃度、プロトロンビン時間 (PT) および肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi、腫瘍マーカーである AFP 値は有意に改善した。とくに Fib 4index および AFP 値の改善の程度は、Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療例を上回っていた。DCV+ASV 併用治療後の肝細胞癌の発生率については、3 年後の現時点では 1.8%であり、Peg-IFN+RBV 併用治療や Peg-IFN+RBV+DAA 併用治療と比較して低率にみえるが、まだ治療終了後の観察期間が短く症例数も限られているため、今後引き続き登場してきた各種インターフェロンフリー治療終了例も加えて多数例で検討していく必要が

あろう。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 文献

- 1) Genome-wide association study identifies a TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus
K.Matsuura, H.Sawai, K.Ikeo, S.Ogawa, E.Iio, M.Isogawa, N.Shimada, A.Komori, H.Toyoda, T.Kumada, T.Namisaki, H.Yoshiji, N.Sakamoto, M.Nakagawa, Y.Asahina, M.Kurosaki, N.Izumi, N.Enomoto, A.Kusakabe, E.Kajiwara, Y.Itoh, T.Ide, A.Tamori, M.Matsubara, N.Kawada, K.Shirabe, E.Tomita, M.Honda, S.Kaneko, S.Nishina, A.Suetsugu, Y.Hiasa, H.Watanabe, T.Genda, I.Sakaida, S.Nishiguchi, K.Takaguchi, E.Tanaka, I.Sugihara, M.Shimada, Y.Kondo, Y.Kawai, K.Kojima, M.Nagasaki, K.Tokunaga, Y.Tanaka
Gastroenterology 152:1383-1394, 2017
- 2) Late Reactivation of Hepatitis B Virus after Chemotherapies for Hematological Malignancies: A Case Report and Review of the Literature.
Yamada T, Nannya Y, Suetsugu A, Shimizu S, Sugihara J, Shimizu M, Seishima M, Tsurumi H
Intern Med. 2017;56(1):115-118.

2. 学会発表

- 1) 第 103 回日本消化器病学会総会
2017 年 4 月 22 日 東京
C型肝炎に対する Ombitasvir + Paritaprevir 併用治療の成績—年齢、肝線維化指標やウイルス陰性化時期の面から—
杉原潤一、清水省吾、永野淳二、山下晃司、市川広直、三田直樹、佐竹智行、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄
- 2) 第 53 回日本肝臓学会総会
2017 年 6 月 8 日 広島
C型肝炎 (セロタイプ 1) に対する Interferon free 治療の成績—とくに薬剤耐性変異および安全性の観点から—
杉原潤一、清水省吾、永野淳二、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、芋瀬基明、天野和雄

3) 第 21 回日本肝臓学会大会 (JDDW2017)

2017 年 10 月 12 日 福岡

C型肝炎に対する Sofosbuvir + Ribavirin 併用治療
の成績 –とくに治療後再燃に関連する因子につ
いて–

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、山下晃司、市川
広直、佐竹智行、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、
芋瀬基明、天野和雄

4) 第 42 回日本肝臓学会西部会

2017 年 11 月 30 日 福岡

型肝炎 (セロタイプ 1) に対する Interferon free 治
療の成績と安全性

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、林 完成、山下
晃司、小島健太郎、入谷壮一、中西孝之、安藤暢
洋、岩田圭介、芋瀬基明、天野和雄

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

