

自治体における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ

研究分担者：相崎 英樹 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究要旨：肝炎ウイルスへの感染を知らずに治療を続けていない人が 50-120 万人も存在すると推定されており、放置すれば肝硬変、肝がんに行進することから、陽性者フォローアップは緊急の課題である。そこで、A 県で自治体訪問して調査したところフォローアップ同意率が非常に低いことが判明した。そのような自治体においても、検査時の同意書に基づくことで、陽性者ほぼ全員に受診受療勧奨を行うことが可能なことが示された。

A. 研究目的

感染を知らずに治療を続けていない人が 50-120 万人も存在すると推定されており、効果の高い治療薬や医療費助成があるにもかかわらず、検査が治療に結びついていない。そこで、肝炎ウイルス検査により見いだされた陽性者を専門医療機関へ導き、その後のフォローアップが必要であると考えられる。しかし、自治体が保有する肝炎ウイルス検査陽性者リストは高度な個人情報であるため、自治体はその扱いに慎重にならざるを得ない状況である。適切な治療を受けなかった場合、肝硬変、肝臓と進行することから肝炎ウイルス検査陽性者リストをその高度な個人情報の保護をしつつ利用することで、肝炎ウイルス検査陽性者を適切な治療に導入することを目的にシステム構築を目指した。

（倫理面への配慮）

肝炎ウイルス陽性者の個人情報については自治体で匿名化後、感染研では感染研での倫理委員会に従い取り扱う。

B. 研究方法

1)自治体聞き取り調査

厚労省の自治体アンケートの結果、フォローアップに興味がある A 県の自治体のうち、肝炎ウイルス検査陽性者が多い 6 区市を訪問し、聞き取り調査を行った。

2) モデル地区でのフォローアップ同意率

B 県 C 市をモデル地区として、検査時のアンケート調査の同意に基づいて、毎年受診受療勧奨を行っており、フォローアップ同意率の継続的な変化を解析した。

C. 結果

1) 自治体聞き取り調査

6 区市で年間約 19000 件の肝炎ウイルス検査を行い、B 型肝炎 135 名、C 型肝炎 106 名の陽性者を見出し、全ての陽性者の個人情報を自治体が把握しているものの、フォローアップしている陽性者は 16 名(7%)にすぎなかった。自治体によってはフォローアップしている陽性者は 0-1 名とほとんどおらず、その原因は陽性者からフォローアップへの同意がないためということが判明した。告知を受けた陽性者側から県または区市町村にアクセスしないといけないというフォローアップの手順が障害となっている可能性が考えられた。

2)モデル地区でのフォローアップ同意率

B 県 C 市の検査時の陽性者の数は 2014-2016 年は B 型肝炎 221-256 名、C 型肝炎 157-159 名であり、全ての陽性者が検査時のアンケート調査の同意の意思を示している。そこでこの検査時の同意書に基づいて毎年一度郵送で受診受療勧奨を行ったところ、同意率は B 型肝炎 2014 年 36%、2015 年 49%、2016 年 58%、C 型肝炎 2014

年 25%、2015 年 45%、2016 年 50%と増加した。A 県 D 区でも同様に検査時の同意書に基づいて調査票（返信率 50%）を送り、13 人が受療、相談件数も 73 件に上がっている。

D. 考察

A 県の 6 つの自治体では自治体が全ての陽性者を把握しているにも関わらず、フォローアップ同意数が大変低かった。原因としては、同意取得が委託医療機関に依存していること、陽性者本人が自治体または A 県に連絡しないといけないことなど、フォローアップ参加手順の複雑さによる。一方、同じ A 県でも D 区や B 県 C 市では、検査時の同意書に基づき、陽性者ほぼ全員に受診受療勧奨を行っており、特に、B 県 C 市では、そのため高いフォローアップ同意率を得ていた。

この度、厚労省から「ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業実施要項」が変更になり、検査時の同意に基づき、フォローアップ可能になった。これにより A 県 D 区や B 県 C 市のように陽性者全員を受診受療勧奨が可能になり、フォローアップの増加が期待できる。しかし、多くの自治体では検査時の同意書は医師会任せになっており、その様式変更は医師会の了解が必要で、自治体の担当者は敷居が高いと感じている。また、自治体の肝炎担当者の多くは兼務で、保健師も少なく、フォローアップ数の増加に伴う対応に不安を抱えている。A 県では 2 つの相談医療機関が登録されているが、いずれも自治体から遠く、実際には自治体窓口への医療相談が集中する可能性があり、この面でも自治体担当者は積極的なフォローアップに二の足を踏んでいる。

E. 結論

この度、検査時の同意書をフォローアップ同意に扱うことが可能となった。これによりフォローアップ率の増加は期待できるもの、医師会および地域の専門医療機関の協力が得られるように、自治体と結ぶつける必要がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iwamoto M, Cai D, Sugiyama M, Suzuki R, Aizaki H, Ryo A, Ohtani N, Tanaka Y, Mizokami M, Wakita T, Guo H, Watashi K. Functional association of cellular microtubules with viral capsid assembly supports efficient hepatitis B virus replication. Sci Rep. 2017 Sep6;7 (1):10620. doi:10.1038/s41598-017-11015-4.

2) Tsutsumi T, Okushin K, Enooku K, Fujinaga H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Aizaki H, Suzuki T, Matsuura Y, Koike K. Nonstructural 5A Protein of Hepatitis C Virus Interferes with Toll-Like Receptor Signaling and Suppresses the Interferon Response in Mouse Liver. PLoS One. 2017 Jan 20;12(1):e0170461. doi:10.1371/journal.pone.0170461. eCollection 2017.

3) Tsukuda S, Watashi K, Hojima T, Isogawa M, Iwamoto M, Omagari K, Suzuki R, Aizaki H, Kojima S, Sugiyama M, Saito A, Tanaka Y, Mizokami M, Sureau C, Wakita T. A new class of hepatitis B and D virus entry inhibitors, proanthocyanidin and its analogs, that directly act on the viral large surface proteins. Hepatology. 2017 Apr;65 (4):1104-1116.

2. 総説発表

1) 相崎英樹、Zheng Xin、脇田隆字、特集ウイルス肝炎のすべて、医学のあゆみ、医歯薬出版社 2017 262(14):1215-1220.

2) 相崎英樹、Zheng Xin、石井孝司、脇田隆字、砂川富正、大石和徳、吉岡健太郎、特集進化する B 型肝炎治療「B 型肝炎疫学の最新状況」、消化器・肝臓内科、2017 1(4):390-397.

3) 相崎英樹、和気健二郎、脇田隆字、ここまでわかった C 型肝炎ウイルスの感染・複製機構、目覚しく治療効果を発揮する C 型肝炎治

療、Mebio、メジカルビュー社、東京、
2017;34(1);4-13.

2. 学会発表

1) 国際学会

1) Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitso, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Acute Hepatitis B in Japan, April 1999 ~ December 2015. 5th JAPAN-TAIWAN-KOREA HBV Research Symposium 2017. Tokyo. April 8th-9th, 2017.

2) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-basagoiti, Zheng Xin, Yu-Ting Kao, Gewaid e. Hossam, Takuma Zaitso, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The 26th Conference of the APASL Annual Meeting. Shanghai. February 15- 19, 2017.

3) Haruyo Aoyagi, Ichiro Itoda, Xin Zheng, Gewaid E. Hossam, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Acute hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men. APASL Single Topic Conference 2017 Mongolia 6th HCV Conference on HCV and CO- INFECTIONS. Ulaanbaatar. June 16~18, 2017.

4) Xin Zheng, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Takuma Zaitso, Francesc Puig-Basagoiti, Yu Ting Kao, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takuri Takahashi, Tomimasa Sunagawa, Kazunori Oishi, Takaji Wakita,

Hideki Aizaki. An Epidemiology Study of Acute Hepatitis B in Japan, April 1999-December 2015. 2017 Molecular Biology of Hepatitis B Viruses. Washington D.C. September 3-7, 2017.

5) Yu Ting Kao, Koji Goto, Haruyo Aoyagi, Gewaid E. Hossam, Xin Zheng, Francesc Puig-Basagoiti, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Satoshi Yamagoe, Naoshi Dohmae, Takehiro Suzuki, Kazuya Okushin, Takeya Tsutsumi, Hiroshi Yotsuyanagi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. NS5A-Associated Membrane Protein, Embryonic Lethal, Abnormal Vision, Drosophila-Like1, involves in Hepatitis C Replication. 24th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses. Boston. 25-28 September 2017.

2) 国内学会

1) Zheng Xin, 青柳東代, Gewaid E. Hossam, 津拓馬, Puig-Basagoiti Francesc, Yu Ting Kao, 渡士幸一, 鈴木亮介, 高橋琢理, 砂川富正, 大石和徳, 脇田隆字, 相崎英樹. 1999年から2015年までの日本におけるB型急性肝炎4273症例の疫学解析. 第五十三回日本肝臓学会総会. 広島. 2017年6月8日-9日.

2) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-Basagoiti, Xin Zheng, Yu-Ting Kao, Gewaid E. Hossam, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Nobuhiro Aizawa, Noritomo Shinmada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal hepatocellular organelles remain to be observed in sustained virological response patients. 第65回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 10月24-26日. 2017.

3) Yu Ting Kao, Koji Goto, Haruyo Aoyagi,

Gewaid E. Hossam, Xin Zheng, Francesc Puig-Basagoiti, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Satoshi Yamagoe, Naoshi Dohmae, Takehiro Suzuki, Kazuya Okushin, Takeya Tsutsumi, Hiroshi Yotsuyanagi, Kyoji Moriya, Kazuhiko Koike, Tetsuro Suzuki, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Membrane protein, embryonic lethal, abnormal vision, drosophila-like 1, interacts with NS5A and involves in hepatitis C virus replication. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 10 月 24-26 日. 2017.

4) Xin Zheng, Takuma Zaitso, Haruyo Aoyagi, Mami Matsuda, Noriyuki Watanabe, Akira Fujimoto, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takasuke Fukuhara, Yoshiharu Matsuura, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Tetsuro Suzuki, Hiroko Iijima, Hirishi Yokoyama, Takahiro Masaki, Tomokazu Matsuura, Koji Tamura, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Human hepatic stellate cells are permissive for hepatitis C virus infection/ replication and play important roles in fibrosis. 第 65 回日本ウイルス学会学術集会. 大阪. 10 月 24-26 日. 2017.

5) Haruyo Aoyagi, Hiroko Iijima, Francesc Puig-Basagoiti, Xin Zheng, Yu Ting Kao, Hossam Gewaid E., Takuma Zaitso, Mami Matsuda, Koichi Watashi, Ryosuke Suzuki, Takahiro Masaki, Nobuhiro Aizawa, Noritomo Shimada, Keizo Kato, Akihito Tsubota, Ayako Mimata, Yuriko Sakamaki, Shizuko Ichinose, Kenjiro Wake, Masamichi Muramatsu, Takaji Wakita, Hideki Aizaki. Abnormal Hepatocellular Organelles Remain to Be Observed in Sustained Virological Response Patients. Viruses 2018 - Breakthroughs in Viral Replication. 2018. Barcelona. February 7-9, 2018.

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
3. その他
なし