厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服政策研究事業) 平成30年度 分担研究報告書 肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

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1

研究協力者 滝川康裕 ¹、阿部弘一 ¹、吉田雄一 ¹、鈴木彰子 ¹ 小山富子 ²、佐々木純子 ²、腰山 誠 ²、高橋文枝 ²

- 1 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野
- 2 岩手県予防医学協会

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 45.7%、HBV キャリアの 57.6%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 2018 年度までに 242 名のアドバイザーを養成した。アンケート調査で職種により活動内容に違いがあることが判明したった。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 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。肝がん標準死亡比(SMR)による経年的検討では S 町は減少しているが、M 市ではやや増加傾向にあった。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も報告する。

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治理由を含む)、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 2018 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が可能なM市の医療機関受診状況、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が、本研究では、アドバイザーへアンケート調査を行い、活動状況について解析を行った。

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 2017 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 2017 年度は抗ウイルス治療により著効となった 20.3%を含め 41.4%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2017 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 4.8%を含め 45.7%が来院しなくなっていた。

2002 年度から 2017 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 2017 年度は 31.0%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、2017 年度は 57.6%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 2,120 人 に追跡調査の目的でアンケート調査をおこない (311

施設の医療機関に送付)、1,633 人から回答を得た(回収率 77.0%)。アンケートによる平均観察期間は 7.5 ±6.9 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 322 人 (20.3%)、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 161 人 (9.8%)、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 834 人 (51.1%)であった。

一方、医療機関受診が確認された HBV キャリア 1,218 人に追跡調査の目的でアンンケート調査をおこない(200 施設の医療機関に送付)、1027 人から回答を得た(回収率 84.3%)。アンケートによる平均観察機期間は 3.7±5.2 年であった。抗ウイルス療法を受けたのは 31 人(3.0%)、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 361 人

(34.6%)、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 594 人 (57.8%) であった。HBV キャリアの診断名の変化について検討を行なった結果、平均観察機期間 7.1±5.2 年で 75%が不変であり、このことが通院中断の一因と考えられた。

(3) 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、図9)

HCV 陽性者数は人間ドック 556 人、職域検診 327 人、集団検診 1,703 人、個別検診 346 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 56.3%、職域検診 53.8%、集団検診 65.5%、個別検診 86.1%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 1,673 人、職域検診 1,371 人、集団検診 4,450 人、個別検診 498 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 62.0%、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)。(4) S 町の医療機関受診、治療状況(図 10)

集団検診を行っている岩手県S町の1996年度から2017年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は14,133人でHCV陽性者数は789人(HCV陽性率5.58%)であった。医療機関受診者は188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180人であった(回収率95.7%)。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは33人、医療機関継続受

診しているも IFN・DAAs 未治療は 19 人、医療機関 を受診しなくなったのは 91 人であった。検診後に医療機関未受診者が 601 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 692 人であった。

(5) S 町における HCV キャリアに対する訪問調査 (図 11)

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。

(6) M 市の医療機関受診、治療状況(図 12)

個別検診を行っている岩手県 M 市の 2002 年度から 2017 年度までの肝炎ウイルス検診受診者数は 58,527 人で HCV 陽性者数は 297 人(HCV 陽性率 0.51%)であった。医療機関受診者は 256 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 232 人であった(回収率 90.6%)。その結果、IFN・DAAs 治療を受けたのは 60 人、医療機関継続受診しているも IFN・DAAs 未治療は 39 人、医療機関を受診しなくなったのは 101 人であった。検診後に医療機関未受診者が 41 人であるため医療機関を受診していない HCV キャリアは 142 人であった。

(7) 肝がん死亡率の推移(図13)

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 年から 2016 年は 30 を下回っ ていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 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)

また、肝がん標準化死亡比(SMR)についてこの 2 地域の経年的変化について検討したところ、S 町では、 肝がん SMR が男女ともに 2001-2005 年は 140 以上 であったが、2011-2015 年は男性が 80-120、女性 が 120-140 と男女ともに減少していた。一方、M 市では、男女ともに 2001-2005 年は 60-80 であったが、2011-2015 年は 120-140 へ増加していた。

(8) 地域肝疾患コーディネーター事業(図14、図15)

当県では、2011 年度より 2018 年度まで 242 名の地域肝疾患アドバイザーを養成してきた。2017 年にその活動についてアドバイザーへ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。主な活動は「正しい知識の普及啓発」、「受検勧奨」、「受診勧奨」であった。職種別にみると、看護師は「正しい知識の普及啓発」、保健師は「受検勧奨」、「受診勧奨」が主な活動であった。

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対策を講じてゆく必 要がある。

今年度、S 町、M 市の肝がん死亡率 (人口対 10 万) および肝がん SMR の経年的推移についてみた。肝がん死亡率 (人口対 10 万) の推移は、S 町では地域の取り組みもあり、1999 年から 2013 年までは $30\sim57$ で推移していたが、2014 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。肝がん SMR の経年的変化は、S 町では減少していたが、女性がまだ、

120-140 であったことや M 市でやや増加傾向にあることから、今後も病態および予後についても検討してゆく必要があると考えられた。

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 57.6%が通院を中断していた。診断名の変化で HBV キャリアは不変が多いことが一因として挙げられるが、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る。

当県では 2011 年度から 2018 年度までに 242 名が 地域肝疾患アドバイザーとして認定された。当県で 2017年に行なったアドバイザーへのアンケート調査では約80%のアドバイザーが活動しており、職種により活動内容に違いがあることがわかったが、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。また、認定を受けたアドバイザーは、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。

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 45.7%、HBV キャリアの 57.6%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F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 $30\sim57$ で推移していたが、2014 年から 2016 年は 30 を下回っていた。一方、M 市では 1999 年から 2016 年まで 20 前後で推移していた。Fがん標準死亡比(SMR)による経年的検討では S 町は減少、M 市ではやや増加傾向にあった。
- 7)「地域肝疾患アドバイザー」として 2011 年度から 2018 年度までに 242 名のアドバイザーを養成した。 アンケート調査では、約 80%のアドバイザーが活動 しており、職種による活動内容に違いがあることが わかった。

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
- (1) Miyasaka A, Yoshida Y, Yoshida T, Murakami A, Abe K, Ohuchi K, Kawakami T, Watanebe D, Hoshino T, Sawara K, Takikawa Y. The Real-world Efficacy and Safety of Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir for Hepatitis C genotype 1. Intern Med 57: 2807-2812, 2018.
- (2) Yoshida Y, Yonezawa M, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki A, Suzuki Y, Endo K, Kakisaka K, Oikawa T, Kuroda H, Miyasaka A, Takikawa Y. Occurrence of hepatocellular carcinoma 24 years after successful interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C: a case report. Clin J Gastroenterol. 2018 Oct 19. doi: 10.1007/s12328-018-0915-8. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- (1) 吉田雄一、鈴木彰子、<u>宮坂昭生</u>、滝川康裕. C 型慢性肝疾患に対するグラゾプレビル・エルバ スビル併用療法中の肝障害に関する検討。第104 回日本消化器病学会総会(東京)2018 年 4 月.
- (2) 吉田雄一、米澤美希、鈴木彰子、<u>宮坂昭生</u>、滝川康裕. 北東北における B 型肝炎ウイルス genotype A 感染による肝障害の検討 第54回日本肝臓学会総会(大阪)2018年6月.
- (3) <u>宮坂昭生</u>、黒田英克、柿坂啓介、及川隆喜、吉田雄一、遠藤啓、鈴木悠地、佐藤寛毅、阿部珠美、藤原裕大、岡本卓也、米澤美希、滝川康裕. 当科における肝硬変の成因別実態. 第 54 回日本肝臓学会総会(大阪) 2018 年 6 月.
- (4) 吉田雄一、鈴木彰子、<u>宮坂昭生</u>、滝川康裕. C 型慢性肝疾患に対するグレカプレビル・ピブレ ンタスビル併用療法中の肝障害に関する検討。 第 42 回日本肝臓学会東部会(東京)2018 年 12 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得 特記事項なし。
- 2. 実用新案登録 特記事項なし。
- その他 特記事項なし。





























