

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に約2.1倍のペースで治療導入されてきている。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、また医療スタッフや肝炎医療コーディネーターが連携しながら、肝炎ウイルス検査を推進し、検査により新たに見出された陽性者を含めた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積極的に勧奨していく対策が重要となる。さらに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30年9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いる。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、また医療スタッフや肝炎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にいる肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診の勧奨、③すでに通院している肝炎ウイルス陽性者に対する最新の抗ウイルス治療（受療）の勧奨を目的とする。またさらに抗ウイルス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、腫瘍マーカーなどの推移や肝癌発生状況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30年9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、診断名など）、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「岐阜県の人間ドク

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30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」（30年6月）
- ・岐阜新聞紙上座談会「めざせ肝がん撲滅」記事やリーフレットなどを県内の全調剤薬局に配置（30年7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（30年11月）
- ・新聞チラシ「C型肝炎ウイルスを放置していませんか」の配布（岐阜医療圏）（30年12月）
- ・「県民健康セミナー ウイルス肝炎の撲滅を目指して」（岐阜地区、31年1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員全員に対する「マニュアル」配布
- ・医師を対象とした「ウイルス肝炎講習会」（30年1月）
- ・医療従事者を対象とした「ウイルス肝炎講習会」（30年6月）
- ・講演会「岐阜県肝疾患セミナー」（30年9月）
- ・講演会「岐阜肝炎フォーラム」（30年11月）
- ・その他多くの「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（30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」（30年6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（30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型肝炎に対して抗ウイルス治療を導入した症例は、ペグインターフェロン単独治療が58例、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療が328例、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA(テラプレビル/シメプレビル)3剤併用治療が71例、インターフェロンフリー治療が428例である。これらの抗ウイルス治療症例のうちで、ペグインターフェロン+リバビリン併用治療304例、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA(テラプレビル/シメプレビル)3剤併用治療71例、インターフェロンフリー治療348例（ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療112例、ソフォスブビル+リバビリン併用療法111例、ソフォスブビル+レディパスビル併用療法55例、オムビタスビル+パリタプレビル併用療法70例）を対象として、1)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、2)腹部超音波検査における肝硬度の推移、3)腫瘍マーカー（AFP、PIVKA II）の推移、4)肝癌の発生状況などについて検討した。

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

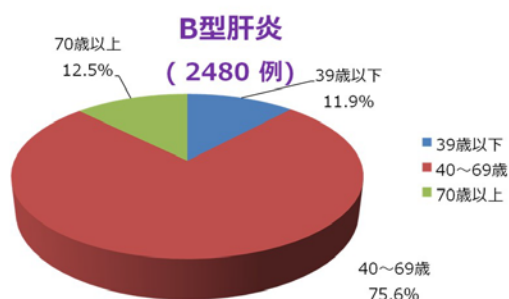
平成20年4月から30年9月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2526件（B型肝炎90件、C型肝炎2436件）であり、21年4月から開始されたC型肝炎に対するペグインターフェロン治療のうち、72週延長治療件数は276件、副作用中断による延長治療件数は49件、さらに22年4月から開始されたC型肝炎に対するペグインターフェロン再治療件数は74件であった。このなかでペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル3剤併用治療件数は217件、ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル3剤併用治療件数は196件、ペグインターフェロン+リバビリン+パニプレビル3剤併用治療件数は17件であった。一方22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新規助成件数は30年9月までに2480件であり、30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。

1) B 型肝炎に対する抗ウイルス治療

インターフェロン治療（90 件）は男性 65 件、女性 25 件で、年齢は 39 歳以下 78.9%、40 歳以上 21.1%であった。また核酸アナログ製剤治療（2480 件）については、男性 1566 件、女性 914 件、年齢は 39 歳以下 11.9%、40 歳以上 88.1%であり（図 1）、病型は慢性肝炎 85.6%、代償性肝硬変症 12.2%、非代償性肝硬変症 2.2%であった。

図 1 B型肝炎における核酸アナログ治療医療費助成例の年齢
岐阜県 平成22年4月～30年9月



2) C 型肝炎に対する抗ウイルス治療（インターフェロンフリー治療）

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、26 年 9 月から可能となったダクラタスビル+アスナプレビル併用治療件数は 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。さらに 27 年 9 月から可能となったソフォスブビル+レディパスビル併用治療の件数は 810 件で、性別は男性 355 件、女性 455 件、年齢は 59 歳以下 20.7%、60～69 歳 31.6%、70～79 歳 37.3%、80 歳以上 10.4%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。また 27 年 12 月から開始されたオムビタスビル+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。さらにエルバスビル+グラゾプレビル併用治療の件数は 106 件で、性別は男性 49 件、女性 57 件、年齢は 59 歳以下 18.9%、60～69 歳 28.3%、70～79

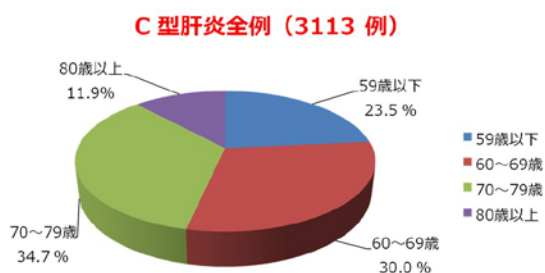
歳 31.1%、80 歳以上 21.7%であり、病型は慢性肝炎 87.7%、代償性肝硬変症 12.3%であった。ダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラプレビル併用治療の件数は 14 件で、性別は男性 9 件、女性 5 件、年齢は 59 歳以下 7.1%、60～69 歳 50.0%、70～79 歳 28.6%、80 歳以上 14.3%であり、病型は慢性肝炎 78.6%、代償性肝硬変症 21.4%であった。さらに最新の治療法であるピブレンタスビル+グレカプレビル併用治療の件数は 178 件であった。従ってセロタイプグループ 1 に対するインターフェロンフリー治療の合計件数は 2178 件で、性別は男性 1018 件、女性 1160 件、年齢は 59 歳以下 18.2%、60～69 歳 32.1%、70～79 歳 37.9%、80 歳以上 11.8%、病型は慢性肝炎 83.2%、代償性肝硬変症 16.8%であり、前治療歴をみると初回治療例 67.4%、インターフェロン再燃例 7.0%、インターフェロン無効例 13.9%、インターフェロン中止例 8.7%、インターフェロンフリー治療非治癒例 1.7%、その他 1.2%であった。

一方セロタイプグループ 2、3 に対する治療については、27 年 6 月から開始されたソフォスブビル+リバビリン併用治療の件数は 768 件で、性別は男性 412 件、女性 356 件、年齢は 59 歳以下 33.5%、60～69 歳 25.1%、70～79 歳 29.4%、80 歳以上 12.0%であり、病型は慢性肝炎 89.6%、代償性肝硬変症 10.4%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。さらに最新の治療法であるピブレンタスビル+グレカプレビル併用治療の件数は 138 件であった。従ってセロタイプグループ 2、3 に対するインターフェロンフリー治療の合計件数は 935 件で、性別は男性 499 件、女性 436 件、年齢は 59 歳以下 35.7%、60～69 歳 25.0%、70～79 歳 27.3%、80 歳以上 12.0%、病型は慢性肝炎 88.4%、代償性肝硬変症 11.6%であり、前治療歴をみると初回治療例 79.4%、インターフェロン再燃例 7.1%、インターフェロン無効例 4.1%、インターフェロン中止例 7.9%、インターフェロンフリー治療非治癒例 0.7%、その他 0.9%であった。

最終的にインターフェロンフリー治療（ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+レディ

パスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル、ダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラブビル、ソフォスブビル+リバビリン、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、ピブレンタスビル+グレカプレビル併用治療)全体の総合計件数は3113件で、性別は男性1517件、女性1596件、年齢は59歳以下23.5%、60～69歳30.0%、70～79歳34.7%、80歳以上11.9%であり(図2)、病型は慢性肝炎84.8%、代償性肝硬変症15.2%であり、前治療歴をみると初回治療例71.0%、インターフェロン再燃例7.2%、インターフェロン無効例11.0%、インターフェロン中止例8.4%、インターフェロンフリー治療非治癒例2.3%であった。

図2 C型肝炎における
インターフェロンフリー治療医療費助成例の年齢
岐阜県 平成26年10月～30年9月



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+DAA3剤併用治療)が主体であった約6.5年間の総件数は2436件であり、月平均約31件が治療導入されたことになる。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(ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル、ダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラブビル、ソフォスブビル+リバビリン、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、ピブレンタスビル+グレカプレビル併用治療)の約4年間の総件数は3113件で、月平均約65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に比較すると約2.1倍のペースで治療導入されてきている(表1)。

表1 C型肝炎における
抗ウイルス治療医療費助成例の件数

岐阜県 平成20年4月～30年9月

	iFN	iFN free
iFN, Peg-iFN + RBV	2006	-
Peg-iFN+RBV + DAA	430	-
治療件数	2436	3113
治療期間	約6.5年	約4年
治療件数/月	31	65

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、28年度8960人、29年度11165人、合計で107411人であり、28年度を除くと23年度以降は12000人前後で推移している。この事業によりHBV感染者689人(陽性率0.64%)、HCV感染者317人(陽性率0.30%)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390人、23年度353人、24年度300人、25年度589人、26年度1039人、27年度893人、28年度788人、29年度769人、合計で5121人であり、27年度以降やや減少傾向となっている。これによりHBV感染者77人(陽性率1.50%)、HCV感染者63人(陽性率1.23%)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より高率となっている。これらの検診結果を合計すると、これまでにHBV感染者が2620人、HCV感染者が3170人、合計で5790人の肝炎ウイルス陽性者が見出されている。

昨年度は11月5日に岐阜市で開催された「第38回ぎふ市民健康まつり」に、今年度も11月4日に開催された「第39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）

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、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 年度は 26 件、29 年度は 18 件となっている。また定期検査費用助成件数は平成 27 年度 1 件、28 年度 19 件、29 年度 71 件で増加傾向となっている。

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の到来、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」を配布し説明する機会を得ることができた。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も、「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。「動く県医」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 回程度「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 30 年 1 月までに 390 人の医療従事者が講習を受けており、その職種は看護師 41.5%、保健師 27.7%、MSW 11.3%、医療クラーク 3.1%の順となっている。さらに、平成

30 年 6 月の時点までに受講者のうち 153 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。昨年度に引き続き今年度も昨年 11 月 4 日に開催された「第 39 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、さらに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) ペグインターフェロン+リバビリン併用治療例における肝細胞癌の発生状況

ペグインターフェロン+リバビリン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（治療終了から平均 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 例では有意な差でないものの肝発癌率が高率であった。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 AST 値、ALT 値であった。

2) ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における各種検査値の推移と肝細胞癌の発生状況

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 47 例、ペグインターフェロン+リバビリン+シメプレビル 3 剤併用治療例 24 例の合計 71 例が対象で、男性 37 例、女性 34 例であり、平均年齢は 64.1 歳である。ウイルス陰性化率はテラプレビル群 87.2%（41/47）、シメプレビル群 79.2%（19/24）、両治療群合計では 84.5%（60/71）であった。治療前および治療終了 12 カ月後、24 カ月後の平均値の変動をみると、ALT 値（IU/L）は 43→20→19 と正常化し、血小板数（ $\times 10/\mu\text{L}$ ）は 14.6→16.9→18.1、血清アルブミン濃度（g/dl）は 4.1→4.4→4.4、プロトロンビン時間（%）は 82→90→90 と増加傾向となり、また肝線維化マーカーである Fib 4 index は 3.38→2.94→2.59、腫瘍マーカーである AFP 濃度

(ng/ml) は 7.9→4.2→4.0 と低下傾向を示した (図 3)。一方、初発肝細胞癌の発生率は治療終了 3 年後で 3.3%、5 年後で 7.0%であった (図 6)。

さらに背景にある慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較検討すると、慢性肝炎例では治療終了 3 年後で 0%、5 年後で 2.4%であったのに比べて、肝硬変症例では治療終了 3 年後で 14.4%、5 年後で 22.2%といずれも有意に高率であった。

3) インターフェロンフリー治療例における各種検査値の推移と肝細胞癌の発生状況

ダクラタスビル+アスナプレビル併用治療 112 例 (平均年齢 72.0 歳)、ソフォスブビル+レディパスビル併用治療 55 例 (平均年齢 72.0 歳)、オムビタスビル+パリタプレビル併用治療 70 例 (平均年齢 72.5 歳)、ソフォスブビル+リバビリン併用治療 111 例 (平均年齢 67.0 歳)の合計 348 例について検討した。これらの治療症例全体のウイルス陰性化率 (PP) は 98.4%と極めて高率であった。治療前および治療終了 12 カ月後、24 カ月後の平均値の変動をみると、ALT 値 (IU/L) は 52→17→18 と正常化し、血小板数 (×10/ μ L) は 16.3→17.4→17.2、血清アルブミン濃度 (g/dl) は 4.1→4.2→4.3、プロトロンビン時間 (%) は 91→93→93 と上昇傾向を示しており、また肝線維化マーカーである Fib 4 index は 3.89→2.99→3.01、M2BPGi は 2.67→1.32→1.29、腫瘍マーカーである AFP 濃度 (ng/ml) は 9.3→3.6→3.5 と低下傾向が認められた (図 3、図 4)。とくに Fib 4index および AFP 濃度の改善の程度は、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における改善度をやや上回っていた (図 3)。さらにダクラタスビル+アスナプレビル併用治療例 (111 例) について、腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度 (m/sec) の平均値の推移をみると、治療前の 1.77 に比して治療終了 12 カ月後は 1.48 と有意に低下がみられた (図 5)。

一方、初発肝細胞癌の発生率は治療終了 3 年後では 3.4%であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における発生率 (3.3%) に比較して全く差がみられていない (図 6)。さらに背景にある慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較検討すると、慢性肝炎例では治療終了 3 年後で 1.7%であったのに比べて、肝硬変症例では治療終了 3 年後で 14.0%と有意に高率であった。

図 3 C型肝炎における抗ウイルス治療後の腫瘍マーカーの推移

岐阜県総合医療センター

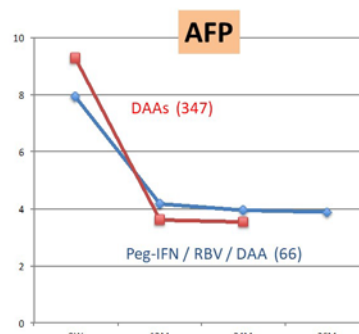


図 4 C型肝炎における抗ウイルス治療後の肝線維化マーカーの推移

岐阜県総合医療センター

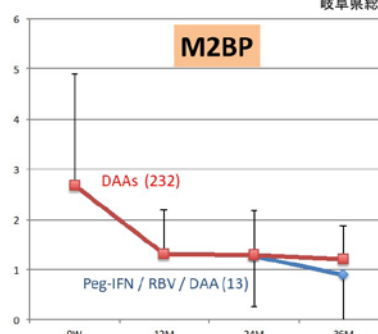


図 5 C型肝炎における抗ウイルス治療後のUS肝硬度の推移

岐阜県総合医療センター

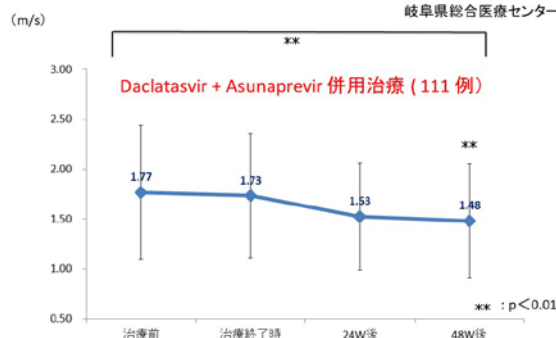
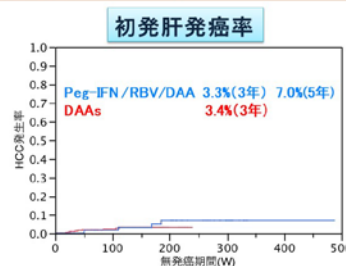


図 6 C型肝炎における抗ウイルス治療後の初発肝発癌率

岐阜県総合医療センター

	Peg-IFN / RBV / DAA (71)	DAAs (346)
初発肝発癌	6.3% (4/64)	2.8% (9/326)



D. 考察

平成20年4月から30年9月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2526件(B型肝炎90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30年9月までに2480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78.9%を占めており、一方核酸アナログ製剤治療は40歳以上が88.1%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、セロタイプグループ1に対する治療の合計件数は2178件で、性別は男性1018件、女性1160件、年齢は69歳以下50.3%、70歳以上49.7%であり、前治療歴は初回治療例67.4%、再治療例31.3%であった。またセロタイプグループ2、3に対する治療の合計件数は935件で、性別は男性499件、女性436件、年齢は69歳以下60.7%、70歳以上39.3%であり、前治療歴は初回治療例79.4%、再治療例19.8%であった。従ってセロタイプグループ2、3の治療例はセロタイプグループ1の治療例に比して、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(ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+レディパスビル、オムビタスビル+パリタプレビル、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、エルバスビル+グラゾプレビル、ダクラタスビル+アスナプレビル+ベクラブビル、ソフォスブビル+リバビリン、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、ピブレンタスビル+グレカプレビル併用治療)全体の合計件数は3113件で、年齢は70~79歳34.7%、80歳以上11.9%と、70歳以上の高齢者が46.6%と約半数を占めており、また病型は慢性肝炎84.8%、代償性肝硬変症15.2%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6.5年間の総件数は2436件で、月平均にすると約31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全治療の約4年間の総件数は3113件で、すでにインターフェロンを用いた治療件数を上回っており、また月平均に

すると約65件が導入され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約2.1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peg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が主体であった約6.5年間の総件数は829件(月平均約11件)であったのに対し、インターフェロンフリー治療(ソフォスブビル+リバビリン、オムビタスビル+パリタプレビル+リバビリン、ピブレンタスビル+グレカプレビル併用治療)の約3年3カ月間の総件数は935件(月平均約24件)であり、約2.3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が重要と考えられる。一方で、以前に施行した肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査において通院継続している肝炎ウイルス陽性者が抗ウイルス治療を受けていない理由としては、担当医に治療判断を任せているや治療を積極的に勧められていないとの回答もみられており、医師をはじめとした医療従事者に対しても最新の抗ウイルス治療情報を提供していくことも重要であろう。

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29年度までに合計107411人に達しており、この事業によりHBV感染者689人(陽性率0.64%)、HCV感染者317人(陽性率0.30%)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、24年度までは保健所での検査のみのためか年300人程度であったが、25年度は検査が医療機関でも可能となり年589人に増加した。平成26年12月には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、26年度と27年度はさらに年900～1000人に増加した。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。平成28年は、3月に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年度の受検者数は788人とやや減少傾向であった。これまでの受検者数は合計で5121人であり、健康増進事業による肝炎ウイルス検査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77人（陽性率1.50%）、HCV感染者63人（陽性率1.23%）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受検者はハイリスクの人が多く可能性があり、肝炎ウイルスキャリアを新たに見出すためには、今後さらに特定感染症事業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。これらの検診結果を合計すると、岐阜県ではこれまでにHBV感染者が2620人、HCV感染者が3170人、合計5790人の肝炎ウイルス陽性者が見出されている。

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26件、29年度は18件となっており、また定期検査費用助成件数も平成28年度19件、29年度71件で増加傾向となっている。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ろう。

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。そして平成27年9月から10月にか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。この後の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。今後も引き続き医師に対して、種々の講習会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。

以前に県下の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）は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「肝炎治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、平成30年1月までに計390名の受講者があり、30年6月の時点までに153名が岐阜県の「肝炎医療コーディネーター」に登録されているが、職種は看護師や保健師が多くを占めている。昨年度に続き今年度も昨年11月に開催された「第39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。また肝疾患治療コ

ーディネーターの現在の活動状況に関するアンケート調査も必要であろう。

また 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）の追跡を行った。ペグインターフェロン+リバビリン併用治療症例においては、SVR 例で 2.0%に発癌がみられたが、非 SVR 例では 4.9%に発癌がみられ、非 SVR 例では有意な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 AST 値、ALT 値であった。次にペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例においては、SVR 率は 84.5%であり、治療前と比較すると治療終了 12 カ月後、24 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 濃度は有意に低下した。また治療終了 3 年後の初発肝細胞癌の発生率は 3.3%であった。さらにインターフェロンフリー治療例においては、平均年齢はインターフェロン治療例に比してかなり高齢であるが、SVR 率は 98.4%と極めて高率である。治療前と比較すると治療終了後では、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は有意に増加し、肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi は有意に低下し、また AFP 濃度も有意に低下した。インターフェロンフリー治療例では高齢であるためか治療前の Fib 4index および AFP 濃度は高値であったが、治療終了 12 カ月後、24 カ月後の時点における改善の程度はペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における改善の程度を上回っていた。また腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度の平均値においても治療前に比して治療終了 12 か月後は有意な改善がみられた。このようにインターフェロンフリー治療をはじめとした抗ウイルス治療後には、肝細胞障害の改善とともに、肝線維化も血液マーカーだけでなく肝画像診断においてもしだいに改善していくことが認められ、さらには AFP 濃度も有意に低下を示したことから肝発癌のポテンシャルも低下してきている可能性も示唆された。

また現時点における抗ウイルス治療終了後の初発肝発癌率については、インターフェロンフリー治療例では治療終了 3 年後の時点で 1.8%であり、ペグイ

ンターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における治療終了 3 年後の発癌率（3.3%）と比較すると全く差がみられていない。しかしながらまだ抗ウイルス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、今後引き続き各種インターフェロンフリー治療終了例を加えて検討を継続していく必要がある。また SVR 例と非 SVR 例間の初発肝発癌率、および肝細胞癌の既往がある例と既往がない例における肝発癌率の検討も必要であろう。

E. 結論

岐阜県における平成 20 年 4 月から 30 年 9 月にかけてのインターフェロン治療助成件数は 2526 件（B 型肝炎 90 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助成件数は 30 年 9 月までに 2480 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 30 年 9 月までの約 4 年の助成件数は 3113 件であり、インターフェロン治療が主体であった時期と比較すると、月平均にして約 2.1 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さらに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、治療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が啓蒙されてきている。とくに C 型肝炎について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肝炎ウイルスに対する抗ウイルス治療の推進が極めて重要である。この抗ウイルス治療の推進のためには、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師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奨、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、またすでに県内で開始されている「肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステム」の充実および活用が重要である。

ペグインターフェロン+リバビリン併用治療症例

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 AST 値、ALT 値が肝発癌に関与していた。またペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例においては、治療終了 12 カ月後、24 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 濃度の有意な改善が認められたが、治療終了 3 年後および 5 年後の初発肝細胞癌の発生率はそれぞれ 3.3%、7.0%であった。さらにインターフェロンフリー治療例では、SVR 率が 98.4%と極めて高率で、治療終了 12 カ月後、24 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、肝線維化マーカーである Fib 4Index と M2BPGi、AFP 濃度は有意に改善した。とくに治療終了後における Fib 4index や AFP 濃度の改善の程度は、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例をやや上回っていた。また腹部超音波検査を用いて測定した肝硬度の平均値も、治療前に比して治療終了 12 か月後には有意な改善が認められている。このようにインターフェロンフリー治療をはじめとした抗ウイルス治療後には、肝細胞障害の改善とともに、肝線維化も血液マーカーだけでなく肝画像診断においてもしだいに改善していくことが認められ、さらには AFP 濃度も有意に低下を示したことから肝発癌のポテンシャルも低下してきている可能性も示唆された。

さらにインターフェロンフリー治療後の初発肝細胞癌の発生率については、治療終了 3 年後の時点で 3.4%であり、ペグインターフェロン+リバビリン+DAA3 剤併用治療例における治療終了 3 年後の時点での発生率 (3.3%) と比較して全く差がみられていない。また背景の慢性肝疾患の病期別に初発肝細胞癌の発生率を比較すると、慢性肝炎例に比して、肝硬変症例では有意に高率であった。しかしながら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、今後新たに登場してくる各種インターフェロンフリー治療例も加え、多数例において経過観察を継続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における肝発癌率についての比較検討も必要であろう。

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, J.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.
- 3) 早期胃癌研究会症例 微小癌が併存し内反性発育した孤在性十二指腸 Peutz-Jeghers 型ポリープの 1 例
山崎健路, 山内貴裕, 九嶋亮治, 岩田仁, 中西孝之, 永野淳二, 安藤暢洋, 杉原潤一, 荒木寛司, 清水雅仁.
胃と腸 2017 年; 52 巻: 1610-1619.
- 4) A case of liver hilar tuberculous lymphadenitis complicated by biliary stricture diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration
Nobuhiro Ando, Keisuke Iwata, Kenji Yamazaki, Shogo Shimizu, Junichi Sugihara, Masaki Katayama, Hitoshi Iwata, Takuji Iwashita, Masahito Shimizu
Clinical J of Gastroenterology 2018
- 5) 化学療法の経過中に血小板減少を伴う E 型肝炎を発症し、肝炎治癒後の Nivolumab 治療により重篤な血小板減少症を併発した進行胃癌の 1 例
清水省吾, 山下晃司, 杉原潤一, 中野達徳, 高橋雅春, 長嶋茂雄, 岡本宏明
肝臓 59 (9) 497 - 500 ; 2018
- 6) 黒色便を契機に診断された胃ランタン沈着症の 1 例

山崎健路, 山下晃司, 九嶋亮治, 岩田仁, 中西孝之, 永野淳二, 安藤暢洋, 杉原潤一, 清水雅仁.

Gastroenterological Endoscopy 2018 年;60 巻:
215-222.

- 7) 孤発例でありながら、HEV 遺伝子解析により感染源が同一と推測された中部地方発生の E 型肝炎の 3 組 6 症例

中野達徳、岡野 宏、西垣洋一、鈴木祐介、富田栄一、小林 真、山脇 真、清水省吾、山下晃司、杉原潤一、高橋和明、新井雅裕、高橋雅春、長嶋茂雄、岡本宏明

肝臓 59 (12) 700 - 703 ; 2018

2. 学会発表

- 1) 第 41 回日本肝臓学会西部会

2015 年 12 月 3 日

ワークショップ「ウイルス肝炎患者の受検・受診率の向上を目指して」

人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者の治療状況に関する追跡アンケート調査

杉原潤一、坂宗和明、田中純子

- 2) 第 41 回日本肝臓学会西部会

2015 年 12 月 4 日

C 型慢性肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 2 剤併用療法の治療成績—Telaprevir、

Simeprevir 3 剤併用療法との比較—

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、岩佐悠平、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

- 3) 第 102 回日本消化器病学会総会

2016 年 4 月 21 日

C 型慢性肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 併用療法の治療成績—薬剤耐性変異およびウイルス陰性化時期の面から—

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、岩佐悠平、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

- 4) 第 52 回日本肝臓学会総会 2016 年 5 月 20 日

C 型肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 併用療法の治療成績—薬剤耐性変異およびウイルス陰性化時期の面から—

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三

田直樹、佐竹智行、大西雅也、中西孝之、永野淳二、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

- 5) 第 20 回日本肝臓学会大会 (JDDW 2016)

2016 年 11 月 4 日

C 型肝炎に対する Sofosbuvir + Ribavirin 併用療法の治療成績—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、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、佐竹智行、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

- 6) 第 103 回日本消化器病学会総会

2017 年 4 月 22 日

C 型肝炎に対する Ombitasvir + Paritaprevir 併用療法の成績—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

- 7) 第 53 回日本肝臓学会総会

2017 年 6 月 8 日

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

- 8) 第 21 回日本肝臓学会大会 (JDDW2017)

2017 年 10 月 12 日

C 型肝炎に対する Sofosbuvir + Ribavirin 併用療法の成績 —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

- 9) 第 42 回日本肝臓学会西部会

2017 年 11 月 30 日

C 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

10) 第 104 回日本消化器病学会総会

2018 年 4 月 21 日

C 型肝炎に対する Ombitasvir + Paritaprevir 治療
および Elbasvir + Grazoprevir 治療の成績

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、入谷壮一、林
完成、山下晃司、小島健太郎、中西孝之、寺倉
大志、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、天野和
雄

11) 第 54 回日本肝臓学会総会 2018 年 6 月 14 日

C 型肝炎（セロタイプ 1）に対する Interferon free
治療の成績－薬剤耐性変異および安全性の面か
ら－

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、入谷壮一、山下
晃司、吉田泰之、小島健太郎、寺倉大志、安藤暢
洋、岩田圭介、天野和雄

12) 第 22 回日本肝臓学会大会（JDDW 2018）

2018 年 11 月 2 日

C 型肝炎（セロタイプ 2）に対する Sofosbuvir +
Ribavirin 併用治療の成績および再燃に関連する
因子

杉原潤一、清水省吾、永野淳二、入谷壮一、山下
晃司、吉田泰之、小島健太郎、安藤暢洋、岩田圭
介、天野和雄

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし