

令和元年度 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
分担研究報告書（院内非専門医介入班）

非活動性 B 型肝炎陽性者のフォローアップについて

研究分担者：的野 智光	鳥取大学医学部附属病院 消化器内科 助教
研究協力者：石上 雅敏	名古屋大学医学部附属病院 消化器内科
研究協力者：井上 淳	東北大学病院 消化器内科
研究協力者：井上 貴子	名古屋市立大学病院 中央検査部
研究協力者：井出 達也	久留米大学医学部内科学講座 消化器内科
研究協力者：榎本 大	大阪市立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科
研究協力者：小川 浩司	北海道大学病院 消化器内科
研究協力者：柿崎 暁	群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科
研究協力者：玄田 拓哉	順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科
研究協力者：小林 良正	磐田市立病院 肝臓内科
研究協力者：是永 匡紹	国立国際医療研究センター 肝炎情報センター
研究協力者：近藤 泰輝	仙台厚生病院 消化器センター肝臓内科
研究協力者：酒井 明人	富山県立中央病院 内科
研究協力者：佐藤 秀一	島根大学医学部附属病院 光学診療部
研究協力者：末次 淳	岐阜大学医学部附属病院 第一内科
研究協力者：日高 勲	山口大学大学院医学系研究科 消化器内科学
（あいうえお順）	

研究要旨：平成 28 年度の肝炎対策基本法により、肝硬変・肝癌への移行率を減少させることが目標であり、肝炎ウイルス陽性者の効率的なフォローアップが重要な課題である。B 型肝炎ウイルス感染者の多くを占める HBe 抗原陰性低増殖期 B 型非活動性キャリアは治療対象とならず、そのフォローアップ状況については明らかではない。本研究は、14 肝疾患診療連携拠点病院を含む 16 施設の消化器内科・肝臓内科を受診した初診 B 型肝炎患者 2692 例のうち、HBe 抗原陰性化津 HBV DNA 4.0logcopies/mL 未満の 692 例を対象とし、初診日より 3 年間のフォローアップ状況について調査した。さらに肝発癌率、核酸アナログ投与率、フォローアップ中断者についてその理由を調査した。全体のフォローアップ率は、6 ヶ月後 68%、3 年後 51%、355 例であった。肝癌は 2 例で発症し、核酸アナログの投与は 5 例で開始された。フォローアップ中断者の理由は、自己中断が 122 例と最も多く、次いで他院紹介（専門医紹介 68 例、非専門医紹介 62 例）であった。

A. 研究目的

平成 28 年度の肝炎基本対策法の改定により、肝硬変・肝がんへの移行率を減少させることが目標となり、肝炎ウイルス陽性者を継続受診（フォローアップ）させることは重

要な課題である。わが国に約 100 万人存在する B 型肝炎ウイルス（Hepatitis B Virus; HBV）感染者の多くを占める HBe 抗原陰性低増殖期（low replicative phase, inactive phase）B 型非活動性キャリアは治

療対象とならないため、そのフォローアップの現状は明らかにされていない。本研究の目的は、HBe 抗原陰性低増殖期 HBV 感染者のフォローアップ状況を明らかにすることである。

B. 研究方法

2012 年から 2014 年までの 3 年間に 14 肝疾患診療連携拠点病院を含む 16 施設の消化器・肝臓内科を受診した初診 HBs 抗原陽性 2692 例中、除外基準を満たし、データ欠損のない HBe 抗原陰性かつ HBV DNA 4.0 logcopies/mL 未満の 692 例を対象とした。初診日より 3 年間のフォローアップ率を検討し、非専門医療施設（消化管内科のみ）と比較した。さらに、肝発癌率、核酸アナログ投与率、フォローアップ中断者についてその理由を調査した。

C. 研究結果

1. 年齢中央値は、59 歳（22～85 歳）、男性 333 例（48.1%）、女性 359 例（51.9%）であった。血液検査の中央値（平均値）は、血小板 198（ 207 ± 6.0 ） $\times 10^3/\mu\text{l}$ 、AST 23（ 26.6 ± 18.7 ）U/L、ALT 20（ 27.9 ± 29.1 ）U/L、FIB-4 index 1.39（ 1.63 ± 1.15 ）であった。HBV DNA 2.1log copies/mL 未満が 213 例、2.1log copies/mL 以上が 479 例であった。3 年後のフォローアップは 355 例（51.3%）であった。フォローアップ率は、初診日から 6 ヶ月後 68.1%と低下し、以後は 1 年後 63.7%、1.5 年後 58.4%、2 年後 56.1%、2.5 年後 53.1%、3 年後 51.3%と減少は緩やかとなった。施設毎のフォローアップ率は、肝臓専門医が不在の非専門医療機関 1 施設が 5.3%であり、肝臓専門医の存在する専門医療機関 15 施設は 37%から 80.0%であった（図 1）。初診日より 3 年間の観察期間中の肝発癌は、2 例（0.56%）であり、いずれも 60

歳代の男性であった。発癌までの期間は、それぞれ 841、1015 日で、1 例は観察期間中に HBs 抗原陰性化した後の発癌であった。次いで核酸アナログ投与は、5 例（1.4%）であり、投与開始までの平均期間は 984 日であった。

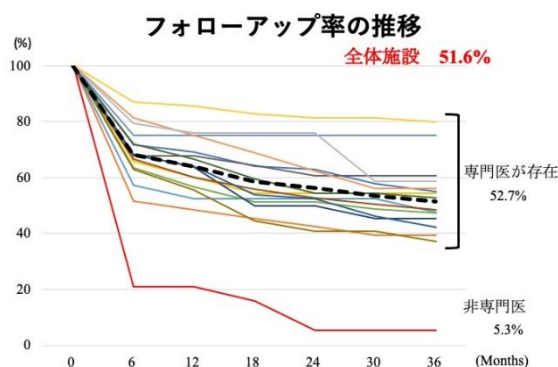


図1

2. フォローアップ 355 例と非フォローアップ 337 例を比較すると、年齢、性別、血小板数、AST、ALT に有意な差はみられなかった。3 年の期間内にフォローアップが中断されたのは 337 例（48.7%）であり、通院中断理由は、自己中断 122 例（36.2%）と最も多く、続いて他院紹介 130 例（38.6%）（専門医に紹介 68 例、非専門医に紹介 62 例）であった（図 2）。他施設を含むフォローアップ率は、70.3%であった。フォローアップ 355 例と自己中断による非フォローアップ例 122 例を比較すると、非フォローアップ例は、年齢中央値（平均値）が 52（ 52 ± 15 ）歳とフォローアップ例と比較して有意に若年であった。

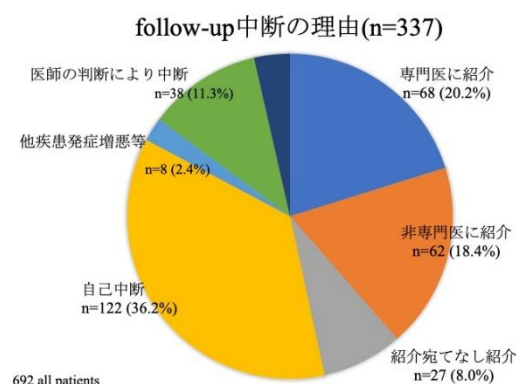


図2

D. 考察

14 肝疾患診療連携拠点病院を含む 16 施設の初診 HBV 感染者のフォローアップ率は、3 年間の期間では施設によって相違はあるものの半数以上が初診時と同じ施設でのフォローアップがなされていた。しかし、低増殖期 B 型非活動性キャリアの非専門医療機関(1 施設は肝臓専門医不在)の 3 年フォローアップ率は、専門医療機関と比較して明らかに低く、専門医によるフォローアップが重要であることが示唆され、今後専門医不在施設における医療機関でのフォローアップ調査が必要と考えられる。

低増殖期 B 型非活動性キャリアの肝発癌率は 3 年間で 0.56%であり、少なからず存在している。さらに核酸アナログ投与開始例は 1.4%であり、その後の治療が必要であったことから、専門医によるフォローアップが改めて重要であることが明らかとなった。

しかし、専門医療機関に受診した HBV 患者の実に半数以上が 6 ヶ月以内に受診を自己中断していることも明らかとされ、効率的にフォローアップを行うには、初診時に定期受診の必要性を説明し、自己中断者の再受診勧奨を行うことが重要であり、つまり少なくとも 6 ヶ月以上は専門医によるフォローアップが必要であることが推察される。

E. 結論

低増殖期 B 型非活動性肝炎感染者のフォローアップは初診から 6 ヶ月が重要である。

F. 政策提言および実務活動

〈政策提言〉

厚生労働科学研究費・肝炎等克服政策研究事業「職域等も含めた肝炎ウイルス検査受検率向上と陽性者の効率的なフォローアップシステムの開発・実用化に向けた研究」分担(H29-R1)、「効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築」分担(H27-28)として研究活動を行い、肝炎ウイルス陽性者を多方面から効率的に拾い上げ、適切な受診に結びつけた。さらに、拠点病院において、治療が必要とされないまでも通院が必要な非活動性 B 型肝炎患者の実態を把握し、そのフォローアップ率を明確にした。

〈研究活動に関連した実務活動〉

上記に研究班活動に加えて、鳥取大学医学部附属病院消化器内科および鳥取県肝疾患相談センター副センター長として、病院内肝疾患サポートチームを立ち上げ、院内での啓発・教育等の活動を促進している。さらに鳥取県健康政策課と連携し、肝炎に関する総合的な施策の推進活動に携わり、鳥取県肝炎対策協議会、鳥取県肝がん対策専門委員会の一員として肝炎・肝がん撲滅の対策に取り組んでいる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- (1) 野智光, 永原蘭、松木由佳子、山根昌史、岡本敏明、三好謙一、杉原誉明、大山賢治、法正恵子、岡野淳一、磯本一. 当院における de novo B型肝炎による再活性化の実態

- 平成 30 年 6 月 15 日大阪市 肝臓 59 suppl(1), A493, 2018, 第 54 回日本肝臓学会総会
- (2) 的野智光, 三好謙一、永原天和、杉原誉明、八島一夫、磯本一、孝田雅彦. B 型肝炎ウイルス関連初発肝細胞癌の臨床的背景因子の検討 シンポジウム「消化器がん検診体制における諸問題と今後の展望」平成 30 年 12 月 8 日鳥取市 第 49 回日本消化器がん検診学会中国四国地方会
- (3) 的野智光、松本彩、川田彩加、三嶋幹子、花田知穂、藤岡麻衣子、瀬崎奈美、堀人法子、近藤仁子、永原天和、岡野淳一、磯本一. 鳥取県肝炎医療コーディネーター養成の開始とその活動「メディカルスタッフセッション1 肝炎医療コーディネーター：各都道府県での実態と課題」令和元年 5 月 30 日東京都新宿区 肝臓 60 suppl(1), A271. 2019, 第 55 回日本肝臓学会総会
- (4) 孝田雅彦、岸本幸廣、的野智光、岡野淳一、村脇義和、渡辺憲、川崎寛中、岡田克夫、植木芳美. 鳥取県における肝炎対策「メディカルスタッフセッション2 肝疾患の医療行政：各都道府県での実態と課題」令和元年 5 月 30 日東京都新宿区 肝臓 59 suppl(1), A290. 2019, 第 55 回日本肝臓学会総会
- (5) Tomomitsu Matono, Takako Inoue, Yasuhito Tanaka, Masatoshi Isigami, Atsushi Suetsugu, Masaru Enomoto, Syuuichi Sato, Akito Sakai, Isao Hidaka, Koji Ogawa, Jun Inoue, Yasuteru Kondo, Tatsuya Ide, Satoru Kakizaki, Yoshimasa Kobayashi, Takuya Genta, Masaaki Korenaga. Do hepatologists follow-up low replicative hepatitis B virus inactive carriers effectively? A multi-center study with 2,640 HBV patients identified at their initial visits. 9th Nov, 2019 Boston, USA, AALSD
- (6) 的野智光、是永匡紹、磯本一. 肝臓専門医は低増殖期 B 型非活動性キャリアを効率的にフォローアップしているか？ワークショップ「消化器がん検診体制における諸問題と今後の展望」肝臓 60 suppl(2), A632. 2019, JDDW, 第 23 回日本肝臓学会大会
- (7) 的野智光、星野由樹、松木由佳子、杉原誉明、永原天和、大山賢治、岡野淳一、磯本一. B 型肝炎ウイルス感染例における定期検査の重要性～HBV 関連肝細胞癌の臨床的背景因子の検討 肝臓 60 suppl(3), A907. 2019, 第 43 回日本肝臓学会西部会
- (8) 長谷川一将、的野智光、島田美樹. 肝疾患診療におけるメディカルスタッフの役割とチーム医療の実践-受検啓発・受診勧奨から肝移植まで-肝細胞癌の分子標的薬治療における薬剤師支援外来の取り組み 肝臓 60 suppl(3), A833. 2019, 第 43 回日本肝臓学会西部会

3. その他 啓発活動

- * 的野智光：基調講演「鳥取県の肝がん発症の現状と肝炎ウイルス検査の必要性」特定健診・保健指導従事者研修会 平成30年6月18日倉吉市 主催：鳥取県・鳥取県保険者協議会
- * 的野智光：講義「B型肝炎」「C型肝炎」「脂肪肝」 第1回鳥取県肝炎医療コーディネーター養成講習会 平成30年9月8日米子市、9日鳥取市 主催：鳥取県
- * 的野智光：基調講演「鳥取県の肝炎対策の現状」 島根県肝炎医療コーディネーター研修会 平成30年10月14日出雲市 主催：島根県

- ＊ 的野智光：基調講演「B型肝炎フォローアップと関連肝がん」
鳥取県肝炎医療従事者研修会
平成31年2月7日鳥取市 主催：鳥取県
- ＊ 的野智光：基調講演「肝炎・肝臓に対する取り組み～市町村と拠点病院から～」
島根県肝炎医療従事者研修会
平成31年2月21日出雲市 主催：島根県
- ＊ 的野智光：基調講演「B型肝炎 ～診断・治療・予防～」
山陰原告団総会医療講演会
令和元年6月2日米子市
主催：全国B型肝炎訴訟山陰訴訟原告団、
全国B型肝炎訴訟山陰訴訟弁護団
- ＊ 的野智光：講演「肝がん～多彩な病因～」
日本消化器病学会中国支部第83回市民公開講座
令和元年6月16日米子市
主催：日本消化器病学会中国支部
- ＊ 的野智光：講義「肝硬変」
令和元年度鳥取県肝炎医療コーディネーター 養成講習会
令和元年9月1日米子市
主催：鳥取県

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