

検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討

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、佐々木純子¹

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約90%のC型肝炎ウイルス(HCV)キャリアのウイルス排除が可能となった。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通院・治療状況を把握することを目的に検討を行った。岩手県で構築している肝炎ウイルス検診体制の中で、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これまで2001年4月から2018年3月まで年1回行ってきている。これらの結果から、以下のことが明らかとなった。

- 1) 2012～2018年度における肝炎検診後のHCVキャリアの初回医療機関受診状況は60.7%が受診、39.3%が未受診であった。初回未受診者は50～60歳代の男性が多かった。
- 2) 2014～2018年度の肝炎検診後のHCVキャリアの初回受診医療機関は肝疾患ネットワークの受診が88%であった。初年度通院状況は「来院せず」「著効・来院せず」が9%であった。
- 3) HCVキャリア追跡調査での通院状況の検討では年々「来院せず」が増えていた。50歳未満が41.2%と高率であった。また、2017～2018年度にかけての「来院せず」「著効・来院せず」の割合は13.9%であった。
- 4) 通院医療機関別抗ウイルス治療著効群の割合は肝疾患拠点病院>肝疾患専門医療機関>肝炎かかりつけ医>一般医療機関の順で高かった。
- 5) 2012～2018年度における肝炎検診後のHBVキャリアの初回医療機関受診状況は63.2%が「受診」、36.8%が「未受診」であった。初回未受診者は40～60歳代の男性が多かった。
- 6) HBVキャリア追跡調査での通院状況の検討では「来院せず」の割合が2018年度は57.0%であった。50歳未満が83.2%と最も高率であった。2017～2018年度にかけての「来院せず」の割合は21.9%であった。

今後、医療機関未受診者や通院中断者へ受診を促す方法を検討し、アプローチしてゆく必要がある。

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約90%がHCVの排除が可能となり、検診で発見されたHCVキャリアのほとんどに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初回受診状況と肝炎ウイルスキャリアの追跡調査により医療機関への受診・通院・治療状況について検討を行なった。

B. 研究方法

当県で構築している肝炎ウイルス検診体制を図1に示した。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（図2）。

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回行っている。

今年度は、肝炎ウイルス検診後の初回受診状況およびアンケートによる追跡調査から医療機関受診・通院・治療状況とその推移について検討を行った。

C. 研究結果

(1) 肝炎検診後のHCVキャリアの初回医療機関受診状況（図3）

受診はがき回収数から検診後のHCVキャリアの初回医療機関受診状況をみると、2012年度から2018年度までは60.7%が受診、39.3%が未受診であった。年度別にみても30～50%が未受診であった。また、初回HCVキャリア未受診者は50～60歳代の男性で多かった。

(2) 肝炎検診後のHCVキャリアが初回受診した医療機関へのアンケート調査（図4）

2014年度から2018年度の5年間に検診後のHCVキャリアが初回受診した医療機関に対してはアンケート調査を行なった。86名に対してアンケートを行ない、78名から回答（回答率91%）を得た。その結果、初回受診医療機関は肝疾患診療ネットワーク医療機関が88%であった。また、初年度の通院状況については67名中6名（9%）が「来院せず」「著効・来院せず」であった。

(3) HCVキャリアの医療機関受診状況（図5-7）

2002年度から2018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2018年度は抗ウイルス治療により著効となった22.8%を含め41.0%であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2018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6.0%を含め50.1%が来院しなくなっていた。2012年度から2018年度に回答が得られたHCVキャリア717名の年代別受診状況をみると、「来院せず」の割合は50歳未満が41.2%（14/34）と高率であったが、人数でみると、60歳代（34名）、70歳代（53名）、80歳代（62名）が多かった。また、2017年度調査時に医療機関への通院が確認できたHCVキャリア462名の2018年度の通院状況を検討すると、「来院せず」「著効・来院せず」が13.9%であった。

(4) 通院医療機関別抗ウイルス治療著効群の割合（図8）

肝疾患拠点病院＞肝疾患専門医療機関＞肝炎かかりつけ医＞一般医療機関の順で高かった。

(5) 肝炎検診後のHBVキャリアの初回医療機関受診状況（図9）

受診はがき回収数から検診後のHBVキャリアの初回医療機関受診状況をみると、2012年度から2018

年度までは 63.2%が受診、36.8%が未受診であった。年度別にみても 32～43%が未受診であった。また、初回 HBV キャリア未受診者は 40～60 歳代の男性が多かった。

(6) HBV キャリアの医療機関受診状況 (図 10-12)

2002 年度から 2018 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 2018 年度は 32.5%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、2018 年度は 57.0%が来院しなくなっていた。受診状況に回答があった HBV キャリア 1012 名の年代別受診状況をみると、「来院せず」の割合は 50 歳未満が 83.2% (152/191) と高率であったが、人数で見ると、50 歳代 150 名、60 歳代 206 名、70 歳代 88 名であった。また、2017 年度調査時に医療機関への通院が確認できた HBV キャリア 365 名の 2018 年度の通院状況を検討すると、「来院せず」が 21.9%であった。

D. 考察

IFN を用いない経口薬のみの抗ウイルス療法、直接作用型抗ウイルス剤 (direct acting antivirals: DAAs) が C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のみならず、C 型非代償性肝硬変に対しても適応となった。DAAs 治療により HCV の排除率が約 90%となったことから、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。また、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、医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、医療機関未受診や通院を中断した HCV および HBV キャリアへの対策が必要となる。

今回、医療機関未受診者や通院中断者の状況について検討を行なったが、肝炎検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況は、2012 年度から 2018 年度までの期間において 39.3%が未受診であった。HCV キャリアと診断された検診者には、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が添付されているため、肝炎検診後の HCV キャリアが初回受診した医療機関は肝疾患診療ネットワーク医療機関が 88%であったが、肝炎検診後の HCV キャリアが初回受診した医療機関へのアンケート調査では 9%が初年度で「来院せず」「著効・来院せず」となっており、さらに、経年的推移でも来院しなくなる割合

が年々増加している。2017 年度調査時に医療機関への通院が確認できた HCV キャリアの 2018 年度の通院状況を検討すると、「来院せず」「著効・来院せず」が 13.9%であった。また、HCV キャリアが初回受診した医療機関は 12%が肝疾患診療ネットワーク以外の医療機関であったが、肝疾患診療ネットワーク以外の医療機関での抗ウイルス治療著効群の割合は低いため、肝炎検診後の HCV キャリアの初回受診医療機関を肝疾患診療ネットワーク医療機関へ出来るだけ誘導する工夫や肝疾患診療ネットワーク以外の医療機関から肝疾患診療ネットワーク医療機関へ紹介を促す目的で、肝疾患診療ネットワーク以外の医療機関へ啓蒙活動を行う必要がある。

今回、HBV キャリアについても検討を行った。検診後の HBV キャリアの初回医療機関受診状況をみると、2012 年度から 2018 年度までの期間で 36.8%が未受診であった。さらに、HBV キャリアの追跡調査でも 2018 年度は 57.0%が通院を中断しており、2017 年度調査時に医療機関への通院が確認できた HBV キャリアの 2018 年度の通院状況では、「来院せず」が 21.9%であった。

医療機関未受診者や通院中断者への受診勧奨は難しいと考えるが、医療機関未受診者については、当県では、年度末に初回医療機関受診が確認できない HCV および HBV 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。しかし、初年度だけであるため、今後、受診勧奨を毎年行なっていく等の検討が必要であると考えた。

一方、受診中断者への受診勧奨については市町村の広報やリーフレット、メディアの活用などもあるが、肝炎に正しい知識を習得した地域肝疾患コーディネーターからのアプローチや、受診した医療機関からのアプローチを検討するとともにアプローチの方法も検討してゆく必要があると考える。

E. 結論

アンケートによる追跡調査で肝炎検診後の肝炎ウイルスキャリアの医療機関への受診率やその後の通院・治療状況の検討を行った。

医療機関未受診もしくは通院を中断する HCV および HBV キャリアが毎年一定数おり、それが累積しているため、今後、医療機関未受診者や通院中断者へ受

診を促す方法を検討し、アプローチしてゆく必要があると考える。

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, Suzuki A, Ueda H, Morino Y, Takikawa Y. A case of suspected portal-pulmonary hypertension due to hepatitis C virus infection. Clin J Gastroenterol. 2020; 13(1): 90-96.
- (2) Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y. Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. Intern Med. 2019; 58(16): 2349-2355.
- (3) Miyasaka A, Yoshida Y, Wang T, Takikawa Y. Next-generation sequencing analysis of the human T-cell and B-cell receptor repertoire diversity before and after hepatitis B vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2019; 15(11): 2738-2753.
- (4) 宮坂昭生, 黒田英克, 及川隆喜, 柿坂啓介, 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. 肝硬変の成因別実態 2018. P36-37, 医学図書出版, 2019.

2. 学会発表

- (1) 遠藤啓, 佐藤琢郎, 滝川康裕, 鈴木彰子, 吉田雄一, 柿坂啓介, 宮坂昭生. C型肝疾患患者に対する抗ウイルス療法が骨格筋量に与える影響。第105回日本消化器病学会総会（金沢）2019年5月.
- (2) 吉田雄一, 鈴木彰子, 宮坂昭生, 滝川康裕. 岩手県におけるIgG-HEV抗体陽性率の推移に関する検討。第105回日本消化器病学会総会（金沢）2019年5月.
- (3) 吉田雄一, 鈴木彰子, 宮坂昭生, 滝川康裕. インターフェロンフリー治療によるC型肝炎SVR後の肝発癌に関連する肝線維化指標の検討。第55回日本肝臓学会総会（東京）2019年6月.
- (4) 高島みゆき, 滝川康裕, 宮坂昭生, 岩泉康子, 斉藤知子, 遠藤瞳. 当県における地域肝疾患アドバイザーの活動状況と課題。第55回日本肝臓学会総会（東京）2019年6月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

図1. ウイルス肝炎に対する検診・治療体制

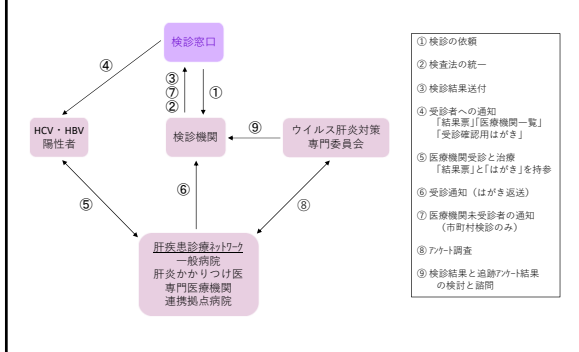


図2. 肝炎ウイルス検診の流れ

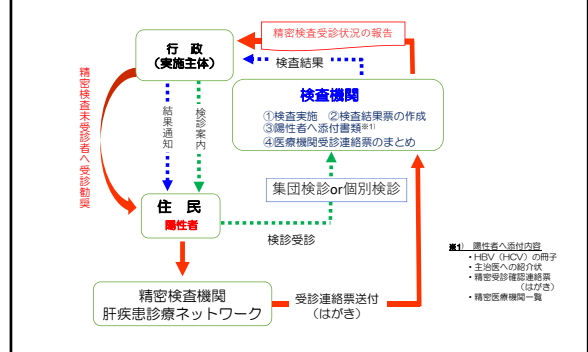


図3. 検診後のHCVキャリアの初回医療機関受診状況

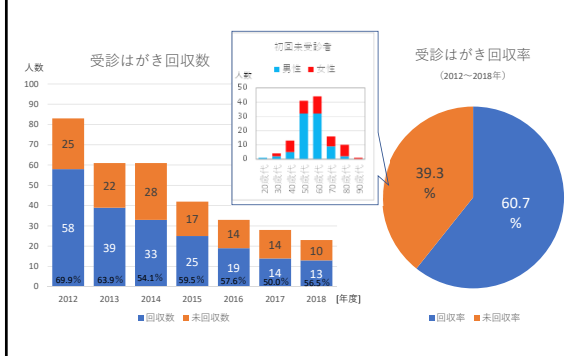


図4. 検診後のHCVキャリアが初回受診した医療機関へのアンケート調査

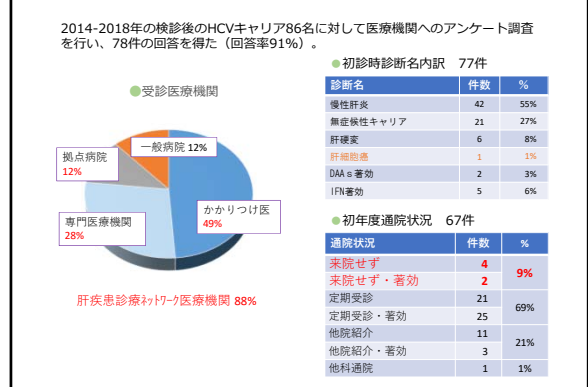


図5. HCVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

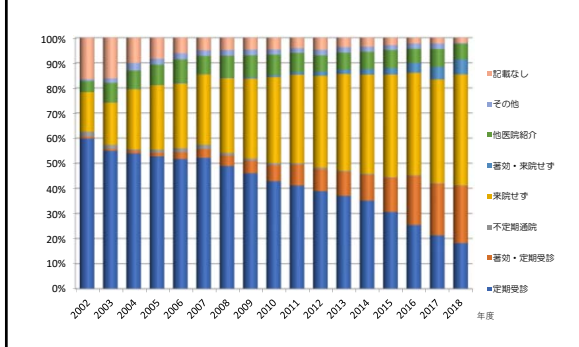


図6. HCVキャリア年代別受診状況

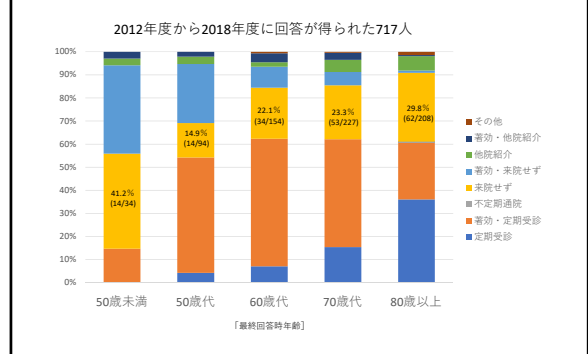


図7. HCVキャリア追跡調査状況 -2018年度調査結果-

前回調査より医療機関への通院が確認できたHCVキャリアについてアンケート調査

通院状況の回答 462件

通院状況	件数	%
定期受診	88	77.5%
定期受診・著効	270	
他院紹介	16	5.8%
他院紹介・著効	11	
不定期受診	1	0.6%
不定期受診・著効	2	
来院せず	32	13.9%
来院せず・著効	32	
死亡	7	1.5%
その他	3	0.6%

図8. 通院医療機関別抗ウイルス治療著効群の割合

通院状況	患者数	抗ウイルス薬治療者数	抗ウイルス薬治療著効
肝疾患診療連携拠点病院	99	74	74.7%
肝疾患専門医療機関	178	121	68.0%
肝炎かかりつけ医	219	132	60.3%
一般医療機関	108	18	16.7%
県外病院	6	4	66.7%
計	610	349	57.4%

図9. 検診後のHBVキャリアの初回医療機関受診状況

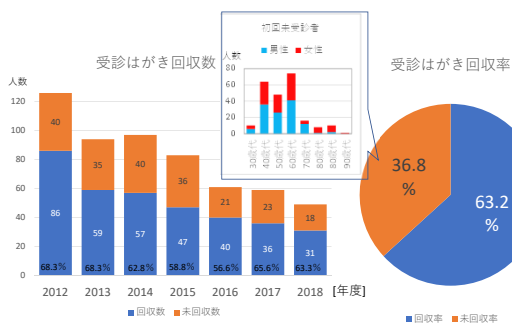


図10. HBVキャリア 医療機関受診状況の推移 (ネットワーク以外医療機関を含む)

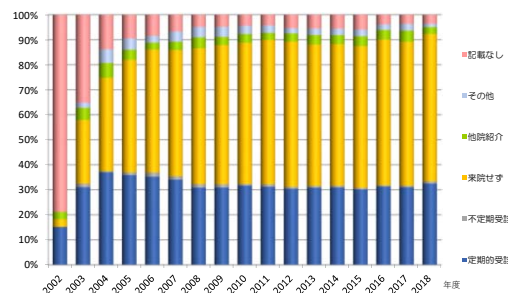


図11. HBVキャリア年代別受診状況

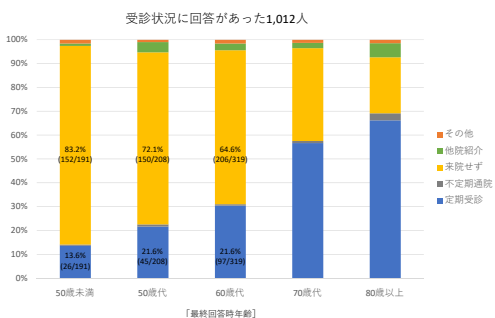


図12. HBVキャリア追跡調査状況 -2018年度調査結果-

前回調査より医療機関への通院が確認できたHBVキャリアについてアンケート調査

通院状況の回答 365件

通院状況	件数	%
定期受診	260	71.2%
他院紹介	8	2.2%
不定期受診	6	1.6%
来院せず	80	21.9%
死亡	3	0.8%
その他	8	2.2%