

岐阜県におけるウイルス肝炎・肝硬変・肝がんに対する治療状況

研究分担者：清水雅仁 岐阜大学大学院消化器病態学 教授
杉原潤一 松波総合病院 顧問・消化器病センター長

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について検討を継続して行っている。本研究の目的は、地域における B 型肝炎および C 型肝炎患者の制度利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などに関する詳細な検討・実態調査を行い、HBV/HCV の「local elimination」の過程を明らかにすることである。

B 型肝炎に関しては、治療ガイドラインに基づいた核酸アナログ製剤投与を主とする治療が全世代で行われていた。

核酸アナログ製剤の新規助成のうち約 40%は再活性化予防であった。C 型肝炎に対するインターフェロンフリー治療（DAA）の助成件数は平均 20～25 件/月であり、初回投与例（72%）を中心に行われていた。

DAA 新規導入症例の背景（岐阜市民病院：202 症例）を解析したところ、病診連携、病病連携と比較し、院内他科紹介の症例は若年、ALT 高値、AFP 低値の症例が多かった。

非代償性肝硬変に対するソフォスブビル・ベルパタスビルの助成申請は岐阜県全体で 11 例（2019 年 12 月まで）であった。

また 2018 年 12 月から 2019 年 11 月までにおける岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は 5 件（予想件数：114 件）であった。

以上により

- B 型肝炎の治療（IFN、核酸アナログ製剤）は、治療ガイドライン通りに適切に行われていると考えられた。新規核酸アナログ製剤開始症例における再活性化予防の割合は約 40%であったが、今後さらに増加する可能性がある。
- C 型肝炎に対する IFN フリー治療の助成件数は横ばいであるが、初回投与例が増えている。SOF/VEL 治療が対象となる非代償性肝硬変は 11 例であり、事前に岐阜大学医学部第一内科関連病院間を対象に行ったアンケート調査の予測数値（3 年で 50 症例）より少なかった。本件に関しては、非代償性肝硬変の実態調査も含め再検討・調査する必要がある。
- 新規紹介 C 型肝炎患者の背景をみると、病診連携も大事であるが、病病連携や院内連携も重要であると考えられた。特に、中核病院の内科以外の診療科に、若い HCV キャリアがいる可能性があり、さらなる連携や院内アラートシステムの構築・工夫が求められる。
- 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数が予想より少なかった理由としては、制度・システムの運用に加え、周知方法や指定医療機関の数などの問題があげられる。肝がん・肝硬変診療の実態についても関連病院間で調査し、事業の促進に繋げたい。

A. 研究目的

抗ウイルス療法の進歩によって、B型肝炎ウイルス（HBV）は制御可能、C型肝炎ウイルス（HCV）は排除可能な時代を迎えた。また肝炎ウイルスの精密検査や抗ウイルス治療、肝がん・重度肝硬変に対する各種助成制度も整備され、肝炎診療に対する包括的な支援制度も構築されてきた。我々はこれまでに、岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態把握を目的として、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関する継続調査を行ってきた。本研究の目的は、地域におけるB型肝炎およびC型肝炎患者の制度利用状況の推移や、患者の背景因子、治療内容などに関する詳細な検討・実態調査を行い、HBV/HCVの「local elimination」の過程を明らかにすることである。

B. 研究方法

- ①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、令和元年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継続調査を行った。
- ②岐阜市民病院に新規紹介されたC型肝炎患者202症例の背景について検討した。
- ③2018年12月から2019年11月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数を調査した。

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月から令和元年9月にかけてのインターフェロン（IFN）治療助成件数は2532件（B型肝炎96件、C型肝炎2436件）であった。B型肝炎に関しては、平成30年10月から令和元年9月までの1年間で6件の新規申請があったが、C型肝炎は0件であった。B型肝炎のIFN助成症例の78.1%は39歳以下であった。

平成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の新規助成件数は、令和元年9月までに2670件（うち慢性肝炎が85.8%）であり、高齢者も含め全ての年代で投与されていた。新規助成件数は平均月15～20件であり、その約40%

は再活性化予防目的であった。

平成26年10月から開始されたC型肝炎に対するIFNフリー（DAA）治療の助成件数は、令和元年9月までに3382件であり、IFNの助成件数（平成20年4月から令和元年9月までで2436件）を越えているが、新規の件数は平均月20～25件程度と横ばいであった。DAA治療を受けたC型肝炎の病型は、84.5%が慢性肝炎、15.2%が代償性肝硬変、0.3%が非代償性肝硬変であった。DAA治療を受けたC型肝炎の前治療歴は、72.4%が初回例、6.9%がIFN再燃例、10.4%がIFN無効例、7.8%がIFN中止例、1.3%がDAA非治療例であり、初回例が増加傾向であった。

最新の治療法であるソフォスブビル＋ベルパタスビル（SOF/VEL）併用治療の件数は12件であり（平成26年10月～令和元年9月）、11例（91.7%）が非代償性肝硬変に、1例（8.3%）がDAA非治療再治療に用いられていた。

②新規紹介C型肝炎患者の背景

平成26年10月から令和元年9月までに、岐阜市民病院消化器内科に新規紹介されたC型肝炎患者202症例の背景について、紹介元別に検討した。202症例のうち病診連携が118例、病病連携が62例、院内他科からの紹介が22例であった。院内紹介例は比較的若く（58.4歳、病診連携66.2歳、病病連携69.9歳、 $p=0.0024$ ）、ALTが高値（病診連携56.1 IU/L、病病連携42.5 IU/L、院内紹介68.5 IU/L）、AFPが低値（病診連携22.3 ng/mL、病病連携10.6 ng/mL、院内紹介11.2 ng/mL）の傾向を示した（協力：岐阜市民病院 内木 隆文医師）

③岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の現状

2018年12月から2019年11月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は5件であった。国の試算による岐阜県の予想事業対象者数は114件であり、予想の4.4%であった。

D. 考察

B型肝炎の治療（IFN、核酸アナログ製剤）は、治療ガイドライン通りに適切に行われていると考えられた。新規核酸アナログ製剤開始症例における再活性化予防の割合は約40%であったが、医療の高

度化を考えると、今後さらに増加する可能性がある。C型肝炎に対するIFNフリー治療の助成件数は横ばいであるが、前治療歴をみると初回投与例が増えてきている。SOF/VEL治療が対象となる非代償性肝硬変は11例であり、事前に岐阜大学医学部第一内科関連病院間を対象に行ったアンケート調査の予測数値（3年で50症例）より少なかった。本件に関しては、非代償性肝硬変の実態調査も含め再検討・調査する必要がある。

新規紹介C型肝炎患者の背景をみると、病診連携も大事であるが、病病連携や院内連携も重要であると考えられた。特に、中核病院の内科以外の診療科に、若いHCVキャリアがいる可能性があり、さらなる連携や院内アラートシステムの構築・工夫が求められる。

肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数が予想より少なかった理由としては、制度・システムの運用に加え、周知方法や指定医療機関の数などの問題があげられる。肝がん・肝硬変診療の実態についても関連病院間で調査し、事業の促進に繋げたい。

E. 結論

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、肝炎ウイルスの検査および治療状況、特に基幹施設へ紹介されたウイルス肝炎患者の「受検・受診・受療」の経路を明らかにすることで、HBV/HCVの「local elimination」を検証する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Rapid depletions of subcutaneous fat mass and skeletal muscle mass predict worse survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Cancers (Basel)* 2019;11:1206.
- 2) Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Homeostatic model assessment of insulin resistance for predicting the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20:E605.
- 3) Hanai T, Shiraki M, Miwa T, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Effect of loop diuretics on skeletal muscle

depletion in patients with liver cirrhosis.

- 4) Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: A propensity score-matching analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:1809-1816.

2. 学会発表

- 1) 第105回日本消化器病学会総会
2019年5月11日 金沢
C型肝炎に対するElbasvir + Grazoprevir治療およびPibrentasvir + Glecaprevir治療の成績
杉原潤一, 清水省吾, 永野淳二, 入谷壮一, 嶋田貴仁, 吉田泰之, 小島健太郎, 丸田明範, 寺倉大志, 安藤暢洋, 岩田圭介, 山崎健路, 天野和雄
- 2) 第55回日本肝臓学会総会
2019年5月30日 東京
C型肝炎に対するIFN治療およびIFNフリー治療後における初発肝発癌の比較検討
清水省吾, 永野淳二, 杉原潤一, 内木隆文, 林秀樹, 鈴木裕介, 西垣洋一, 富田栄一, 末次淳, 清水雅仁
- 3) 第55回日本肝臓学会総会
2019年5月31日 東京
グレカプレビル+ピブレンタスビル併用療法の治療効果および安全性に関する検討（多施設共同研究）
鈴木裕介, 林秀樹, 西垣洋一, 富田栄一, 内木隆文, 清水省吾, 杉原潤一, 末次淳, 白木亮, 清水雅仁, 大洞昭博, 小島孝雄
- 4) 第55回日本肝臓学会総会
2019年5月31日 東京
C型肝炎に対する抗ウイルス治療後の病態の推移—Peg-IFN+RBV+PI 3剤併用治療およびIFN free治療の比較—
永野淳二, 杉原潤一, 吉田泰之, 入谷壮一, 丸田明範, 安藤暢洋, 岩田圭介, 清水省吾
- 5) 第55回日本肝臓学会総会
2019年5月30日 東京
ワークショップ2「DAA治療不成功例：ウイルス側と宿主側要因の解析」
C型慢性肝炎・代償性肝硬変に対するDAA失

敗例の再治療・再々治療の検討

末次 淳, 内木隆文, 清水雅仁

6) 第 55 回日本肝臓学会総会

2019 年 5 月 30 日 東京

ワークショップ 9「肝疾患とサルコペニア・栄養異常～現状と展望～」

肝疾患サルコペニア判定における歩行速度の有用性について

華井竜徳, 白木 亮, 清水雅仁

7) 第 26 回日本門脈圧亢進症学会総会

2019 年 9 月 12 日 山口

シンポジウム

Stroop-test によるミニマル肝性脳症のスクリーニングについての検討

華井竜徳, 白木 亮, 清水雅仁

H. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし