

肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過に関する検討

研究分担者 島上哲朗 金沢大学附属病院地域医療教育センター 特任教授

研究要旨

本邦では平成 14 年度以降、老人保健事業及び健康増進事業等により肝炎ウイルス検診の受検を推奨してきたが、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過は不明である。石川県では、平成 14 年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップを肝疾患診療連携拠点病院である金沢大学附属病院が行ってきた。今回このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」の参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析した。

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会により審査、承認の上実施した。(研究題目：石川県における肝炎ウイルス検診陽性者の経過に関する解析 2018-105 (2871))

その結果、以下のことが明らかとなった。

同連携参加者 1557 名中、HBs 抗原陽性 661 名、HCV 抗体陽性 522 名を対象とした。HBs 抗原陽性者の平均観察期間は 6.4 年であった。

2019 年 4 月末時点で、無症候性キャリア 402 名 (72.7%)、慢性肝炎 133 名 (24.1%)、肝硬変 18 名 (3.3%)、代償性 15 名、非代償性 3 名)、核酸アナログ製剤投与中が 91 名 (15.2%)、経過で肝癌発症が 16 名 (2.7%)、死亡が 5 名 (肝癌死 2 名) であった。

HCV 抗体陽性者の平均観察期間は 8.7 年で、2019 年 4 月末時点で、肝硬変 69 名 (14%、代償性 44 名、非代償性 25 名)、慢性肝炎は 419 名 (84.6%) であった。また 353 名 (71.2%) が抗ウイルス療法を施行済みで、うち 228 名 (64.6%) が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。

ウイルス駆除は、331 名 (67%) で達成されていたが、非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が 163 名 (32.9%) であった。経過で肝癌発症は 50 名 (10.1%)、死亡が 29 名 (肝癌死 7 名、肝不全死 3 名) であった。

さらに HCV 抗体陽性者と HBs 抗原陽性者の肝発症例を比較したところ、HCV 抗体陽性の方が、初診時及び調査時に肝線維化が進展している傾向を認めた。

今回の解析により、以下の肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過が明らかとなった。

1. HCV 抗体陽性者の 67% がウイルス駆除を達成、肝発症率は 10.1% であった。HBs 抗原陽性者の肝発症率は 2.7% であった。
2. HBs 抗原陽性で肝癌を発症した症例と HCV 抗体陽性で肝癌を発症した症例の臨床背景を比較したところ、HCV 抗体陽性の方が HBs 抗原陽性者に比べて肝発症率が高く、初診時及び調査時に肝線維化が進展していた。
3. 石川県肝炎診療連携同意者と、石川県が有する肝炎治療医療費助成制度利用者の突合が可能である。次年度以降、今回解析対象者の中で抗ウイルス療法を行った患者中の肝炎治療医療費助成制度利用率を解析する予定である。

A. 研究目的

本邦では、平成 14 年度以降、老人保健事業及び健康増進事業等により肝炎ウイルス検診の受検を推奨してきたが、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過は不明である。石川県では、平成 14 年度からの老人保健事業及び健康増進事業での肝炎ウイルス検診陽性者に対して、肝疾患診療連携拠点病院（以下拠点病院）である金沢大学附属病院が経年的なフォローアップを行ってきた。このフォローアップシステム「石川県肝炎診療連携」に参加した場合、拠点病院から年 1 回、肝疾患専門医療機関（以下専門医療機関）での診療内容を確認する「調査票」が同意者本人に郵送される。同意者は、調査票を持参し、専門医療機関を受診し、担当医は診療内容を調査票に記載する。調査票は、拠点病院に返送され、拠点病院は受診状況や病態の確認を行っている。

今回、この石川県肝炎診療連携参加同意者を対象に、肝炎ウイルス検診陽性時から 2019 年 4 月までの APRI、FIB-4 の推移、生死、肝硬変・肝癌への進展の有無、抗ウイルス療法導入の有無などを解析した。

B. 研究方法

石川県肝炎診療連携参加同意者 1557 名中、2019 年 4 月末日までに受診状況調査が可能であった 1183 名を対象にした。HBs 抗原陽性者は 661 名、HCV 抗体陽性者は 522 名であった。

拠点病院に返送される調査票データに加えて、2008 年以降少なくとも 1 回は受診が確認されている専門医療機関の担当医への問い合わせにより収集したデータを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会により審査、承認の上実施した（研究題目：石川県における肝炎ウイルス検診陽性者の経過に関する解析 2018-105 (2871)）。

C. 研究結果

1)対象者背景

HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者ともに女性が多かった。肝炎ウイルス検診陽性時（あるいは専門医療機関初診時）の平均年齢は、HBs 抗原陽性者は 59.9 歳、HCV 抗体陽性者は 63.4 歳、平均観察期間は、そ

れぞれ 6.4 年、8.7 年であった（表 1）。

表 1

	HBs抗原陽性	HCV抗体陽性
男/女	239/422	142/380
初診時平均年齢(範囲)	59.9 (15-85)	63.4 (29-88)
平均観察年(範囲)	6.4(1-24)	8.7 (1-27)

2)HBs 抗原陽性者の解析

最終的に 661 名中、553 名に関して解析を行った。2019 年 4 月末現在無症候性キャリア 402 名 (72.7%)、慢性肝炎 133 名 (24.1%)、肝硬変 18 名 (3.3%、代償性 15 名、非代償性 3 名)、核酸アナログ製剤投与中が 91 名 (15.2%)、経過で肝癌発症が 16 名 (2.7%)、死亡が 5 名 (肝癌死 2 名) であった。

3)HCV 抗体陽性者に関する解析

最終的に 522 名中 495 名に関して解析を行った。2019 年 4 月末現在、肝硬変 69 名 (14%、代償性 44 名、非代償性 25 名)、慢性肝炎は 419 名 (84.6%) であった。また 353 名 (71.2%) が抗ウイルス療法を施行済みで、うち 228 名 (64.6%) が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。ウイルス駆除は、331 名 (67%) で達成されていたが、ウイルス駆除未が 110 名 (22.3%) 及びウイルス駆除不明が 53 名 (10.7%) であった。経過で肝癌発症は 50 名 (10.1%)、死亡が 29 名 (肝癌死 7 名、肝不全死 3 名) であった。

4)肝癌症例の比較

HBs 抗原陽性で肝癌を発症した 16 名と HCV 抗体陽性で肝癌を発症した 50 名に関して臨床背景を比較した（表 2）。HCV 抗体陽性者の方が肝発癌率、初診時 APRI、調査時 APRI・FIB-4 が有意に高値であった。これらの結果から経過で肝癌を認めた症例では、HCV 抗体陽性者の方が、HBs 抗原陽性者に比べて初診時及び調査時に肝線維化が進展していると考えられた。

表 2

	HCV抗体陽性	HBs抗原陽性	
症例数(例)	50	16	
性別 男/女	20/30	8/8	P=0.34
発癌率	50/495	16/553	P<0.01
初診時			
APRI	1.77±1.36	1.02±0.75	P<0.05
FIB-4	4.72±2.85	3.40±2.00	P=0.78
FIB-4>3.25/≤3.25	29/16	6/6	P=0.22
調査時			
APRI	2.39±4.19	0.93±0.67	P<0.01
FIB-4	7.17±7.68	4.41±3.19	P<0.01
FIB-4>3.25/≤3.25	36/13	8/8	P=0.08

D. 考察

今回、肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を石川県が行っているフォローアップ事業「石川県肝炎診療連携」参加同意者を対象に実施した。

HBs 抗原陽性者に関しては、検診陽性後平均 6.4 年の経過で、72.7%が依然として無症候性キャリアであり、慢性肝炎は 24.1%、肝硬変は 3.3%、核酸アナログ製剤投与者は 15.2%である。また、経過で肝癌は 2.7%であった。

一方、HCV 抗体陽性者に関しては、肝硬変が 14%、経過で肝癌発症が経過で肝癌は 10.1%であり、HBs 抗原陽性者に比べて予後不良と考えられた。また 353 名(71.2%)が抗ウイルス療法を施行済みで、うち 228 名(64.6%)が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。ウイルス駆除は、331 名(67%)で達成されていたが、ウイルス駆除未が 110 名(22.3%)及びウイルス駆除不明が 53 名(10.7%)であった。今後、ウイルス駆除未であった症例において、抗ウイルス療法の有無、未施行であれば、その理由を含めた詳細な解析を行う予定である。

また、石川県肝炎診療連携同意者と、石川県が有する肝炎治療医療費助成制度利用者の突合が可能である。次年度以降、今回解析対象者の中で抗ウイルス療法を行った患者中の肝炎治療医療費助成制度利用率を解析する。

E. 結論

石川県肝炎診療連携参加同意者を対象にした肝炎ウイルス検診陽性者の長期経過を解析し、以下の事が明らかになった。

1. HCV 抗体陽性者の 67%がウイルス駆除を達成、肝発癌率は 10.1%であった。HBs 抗原陽性者の肝発癌率は 2.7%であった。
2. HBs 抗原陽性で肝癌を発症した症例と HCV 抗体陽性で肝癌を発症した症例の臨床背景を比較したところ、HCV 抗体陽性の方が HBs 抗原陽性者に比べて肝発癌率が高く、初診時及び調査時に肝線維化が進展していた。

F. 研究発表

論文発表

関連するものなし

学会発表

- (1) 石川県における肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップシステムの現況. 島上哲朗, 堀井里和, 金子周一. 第 105 回日本消化器病学会総会, パネルディスカッション 9. 2019 年 5 月 9 日
- (2) 石川県における肝炎医療コーディネーターの実態と今後の展望. 島上哲朗, 堀井里和, 金子周一. 第 55 回日本肝臓学会総会, メディカルスタッフセッション 1. 2019 年 5 月 30 日
- (3) 石川県における肝炎診療連携の現況. 第 43 回日本肝臓学会西部会, 一般演題 16. 松川弘樹, 堀井里和, 島上哲朗, 金子周一. 2019 年 11 月 13 日

G. 知的所有権の出願・取得状況

特記すべきものなし

