

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特に抗ウイルス療法導入状況を中心に解析した。

同連携参加者1557名中、HBs抗原陽性535名、HCV抗体陽性494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3月末時点で、無症候性キャリア384名（71.8%）、慢性肝炎133名（24.9%）、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90名（15.2%）であった。そのうち78名（86.7%）が、少なくとも1回は肝炎治療費助成制度を利用していた。HCV抗体陽性者の平均観察期間は8.2年で、2019年3月末時点で、慢性肝炎は427名（86.4%）、肝硬変67名（13.6%、代償性46名、非代償性21名）であった。また378名（76.5%）が抗ウイルス療法を実施済みで、そのうち239名（63.2%）が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。抗ウイルス療法が実施された患者と、未実施の患者の臨床背景を比較したところ、未実施の患者は、実施された患者に比べて、初診時、有意に高齢、FIB4が高値、血小板数、トランスアミナーゼが低値であった。抗ウイルス療法が実施された378名中270名（71.4%）が、少なくとも1回は肝炎治療費助成制度を利用していた。ウイルス駆除は、340名（68.8%）で達成され、そのうち221名（65%）が直接作用型抗ウイルス薬によるものであった。非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が154名（31.2%）であった。これらの結果は、今後の抗ウイルス療法の効果的な導入および肝炎治療費助成制度の有効利用を促進する上で重要と考えられた。

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3月末までの長期経過を、特に抗ウイルス療法導入状況を中心に解析した。

B. 研究方法

石川県肝炎診療連携参加同意者1557名中、2019年3月末日までに受診状況調査が可能であった1029名（HBs抗原陽性者535名、HCV抗体陽性者494名）を対象にした。

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初診時、最終診察時のデータ、その間の臨床情報を収集した。

石川県肝炎診療連携参加同意者の肝炎治療費助成制度の利用状況に関しては、石川県健康福祉部健康推進課よりデータをえた。

(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、8.2 年であった(表 1)。

表 1

	HBs Ab positive	HCV Ab positive
Total, Male/Female	535, 199/336	494, 129/365
Average age at the first examination (range)	59.5(15-82)	63.0(29-88)
Average observation years (range)	6.4(1-25)	8.2 (1-27)

2) HBs 抗原陽性者の解析

2019 年 3 月末現在無症候性キャリア 384 名(71.8%)、慢性肝炎 133 名(24.9%)、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 90 名(15.2%)であった。

3) HCV 抗体陽性者の解析

494 名の HCV 抗体陽性者は、全員初診時 HCV RNA が陽性であった。2019 年 3 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 427 名(86.4%)であった。378 名(76.5%)が抗ウイルス療法実施済みで、そのうち 239 名(63.2%)が直接作用型抗ウイルス薬による治療であった。抗ウイルス療法が実施された患者と、未実施の患者の臨床背景を比較したところ、未実施の患者は、実施された患者に比べて、初診時、有意に高齢、FIB4 が高値、血小板、トランスアミナーゼが低値であった。最終診察時には、抗ウイルス療法が実

施された患者は、未実施の患者と比べてトランスアミナーゼが有意に低値であった(表 2)。

表 2

	Antiviral Treatment (-)	Antiviral Treatment (+)	
No of cases	116	378	
First examination			
Age	71.0±7.8	60.5±10.2	P<0.001
AST	39.7±23.4	43.7±33.5	N.S.
ALT	34.5±22.7	47.1±47.9	P<0.001
Platelet count	16.3±6.4	18.6±12.0	P<0.05
Albumin	4.01±0.51	4.26±0.37	P<0.001
APRI	1.09±1.10	0.99±1.06	N.S.
FIB-4 Index	3.81±2.99	2.60±1.78	P<0.001
Latest examination			
Observation period	7.14±4.82	8.52±5.19	P<0.05
Age	78.4±6.9	69.1±10.0	P<0.001
AST	64.3±138.1	24.2±16.1	P<0.005
ALT	37.7±80.1	18.2±14.8	P<0.05
Platelet count	15.2±6.7	18.2±6.9	P<0.001
Albumin	3.45±0.89	4.32±2.34	P<0.001
APRI	2.14±5.33	0.55±0.60	P<0.005
FIB-4	7.23±15.0	2.64±1.70	P<0.005

抗ウイルス療法が実施された 378 名中 270 名(71.4%)が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。ウイルス駆除は、340 名(68.8%)で達成され、そのうち 221 名(65%)が直接作用型抗ウイルス薬によるものであった。非ウイルス駆除及びウイルス駆除不明が 154 名(31.2%)であった。

4) 肝炎治療費助成制度利用状況

HBs 抗原が陽性で、核酸アナログ製剤投与中が 90 名(15.2%)であった。そのうち 78 名(86.7%)が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。

また HCV 抗体が陽性で、抗ウイルス療法が実施された 378 名中 270 名(71.4%)が、少なくとも 1 回は肝炎治療費助成制度を利用していた。270 名が受けた助成制度の内訳は、表 3 の通りである。270 名中、191 名が直接作用型抗ウイルス薬の使用に対して助成を受けていた。一人あたりの助成制度の平均利用回数は 1.35 回であった。

表 3

Pattern of subsidy use	numbers
PEG-IFN w/wo RBV	60
PEG-IFN/RBV/PI	10
DAA	152
PEG-IFN w/wo RBV⇒PEG-IFN/RBV/PI	9
PEG-IFN w/wo RBV⇒DAA	35
PEG-IFN/RBV/PI⇒DAA	2
PEG-IFN w/wo RBV⇒PEG-IFN/RBV/PI⇒DAA	2
Tonal numbers	270

PEG-IFN: peginterferon, RBV: ribavirin, PI: protease inhibitor, DAA: direct-acting antiviral, w: with, wo: without

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 抗原陽性者の解析では、経過で 90 名 (16.8%) が、核酸アナログ製剤の投与を受けていた。HBV 感染者に関しては、感染者全員が、核酸アナログ製剤投与の対象とはならない。核酸アナログ製剤投与の対象となることが多いと考えられる慢性肝炎と肝硬変患者数は、今回の解析では、133 名 + 18 名 = 151 名である。これらの 151 名における核酸アナログ製剤利用率は、59.6%となる。この結果は、HBV 感染者の中で本来核酸アナログ製剤の投与の適応があるにもかかわらず投与されていない患者が存在することが示唆された。

HCV 抗体陽性者に関しては、副作用が少なく、極めて抗ウイルス効果が強い、直接作用型抗ウイルス薬の登場により、全ての HCV 感染者が抗ウイルス療法の対象となると考えられる。しかし、今回の解析では抗ウイルス療法の実施率は、全体の 76.5%にとどまっていた。抗ウイルス療法が実施された患者と、未実施の患者の臨床背景を比較したところ、未実施の患者は、実施された患者に比べて、初診時、有意に高齢、FIB4 が高値、血小板、トランスアミナーゼが低値であった。この結果は、初診時に高齢で肝機能が正常な患者は、抗ウイルス療法が実施されない傾向があること、一方、そのような患者でも肝線維化が進行している可能性があることを示唆している。

肝炎治療費助成制度の利用率に関しては、HBV 感染者では 86.7%、HCV 感染者では 71.4%にとどまっていた。肝炎治療費助成制度を用いることが必ずしも自己負担軽減につながるわけではないが、十分な肝炎治療費助成制度利用勧奨が行われてない可能性も示唆された。

E. 結論

今回の解析から、B 型慢性肝炎、C 型慢性患者において、未だに抗ウイルス療法の導入が行われていない、あるいは肝炎治療費助成制度が十分に利用されていない可能性が示唆された。今後の抗ウイルス療法の効果的な導入および肝炎治療費助成制度の有効利用を促進する上で重要と考えられた。

F. 研究発表

論文発表

- (1) 島上哲朗，金子周一，石川県における肝炎ウイルス検診陽性者に対するフォローアップシステム，IASR (国立感染症研究所) Vol.42 p6-8, 2021

学会発表

- (1) 池守佳美，大松由紀子，齊藤理香，越田理恵，村上美代，河上裕美，島上哲朗，金子周一，妊婦健診における肝炎ウイルス検査陽性者への支援体制，第 56 回日本肝臓学会総会，メディカルスタッフセッション (誌上発表) 2020 年 8 月 28 日-29 日
- (2) 越田理恵，島上哲朗，金子周一，肝炎ウイルス陽性妊産婦に対しての啓発用リーフレットの活用及び金沢市の母子保健事業でのフォロー状況，第 23 回日本小児科学会，石川地方会，2020 年 9 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

