

## 岐阜県におけるウイルス肝炎に対する抗ウイルス治療の状況・取り組み

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、2008年（平成20年）よりウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況について調査を継続している。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るが、2020年の新規申請件数は前年までと比較し低下していた（2019年 16.1件/月、2020年 7.6件/月）。C型肝炎に対するインターフェロンフリー治療（DAA）の助成件数も2020年は低下していたが（2019年 21.8件/月、2020年 10.2件/月）、その原因としてはCOVID-19の影響もあると考えられた。2014年10月から2020年9月までにDAA治療助成が行われたC型肝炎3610例の病型は、慢性肝炎が83.9%、代償性肝硬変が15.4%、非代償性肝硬変が0.7%であった。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28例（2020年9月まで）であり、投与例の病型は非代償性肝硬変が89.3%（25例）、DAA非治療再治療が10.7%（3例）であった。また2018年12月から2020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7件（予想件数：114件）であった。

### 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）は排除可能となり、特にHCVに関しては、非代償性肝硬変においてもsustained virological response（SVR）が期待できる時代になった。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、2008年（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、岐阜県（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・実態調査を行うことで、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

- ①2008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、2020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。
- ②2018年12月から2020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

2008年4月から2020年9月にかけてのインターフェロン（IFN）治療助成件数は2535件（B型肝炎99件、C型肝炎2436件）であった。B型肝炎に関しては、2019年10月から2020年9月までの1年間で3件の新規申請があったが（前年度は6件）、C型肝炎は0件であった（前年度も0件）。

B型肝炎のIFN助成症例の77.8%は39歳以下であった。

2010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、2020年9月までに2837件（慢性肝炎86.3%、代償肝硬変11.8%、非代償肝硬変2.0%）であり、高齢者も含め全ての年代で投与されていた（39歳以下11.8%、40～69歳74.9%、70歳以上13.3%）。直近3年間の新規助成件数は、2017年15.6件/月、2018年15.8件/月、2019年16.1件/月であったが、2021年は7.6件/月に減少していた。新規助成申請の約40%は再活性化予防目的であった。

2014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、2020年9月までに3610件あり、IFNの助成件数（2008年4月から2020年9月までで2436件）を越えているが、新規の申請件数は2015年の126.8件/月をピークに年々低下傾向であり（2016年49.2件/月、2017年33.6件/月、2018年27.3件/月、2019年21.8件/月）、特に2020年度の9月までの件数は10.2件/月と大きく減少していた。DAA治療を受けた年齢は、70～79歳が33.9%、80歳以上が12.2%を占めており、高齢者でも多く投与されていた。DAA治療を受けたC型肝炎の病型は、83.9%が慢性肝炎、15.4%が代償性肝硬変、0.7%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、73.2%が初回例、6.7%がIFN再燃例、9.9%がIFN無効例、7.5%がIFN中止例、1.4%がDAA非治療例であり、初回例がやや増加傾向であった。

ソフォスビル+ベルパタスビル（SOF/VEL）併用治療の申請件数は28件（2020年9月まで）であり、25例（89.3%）が非代償性肝硬変に、3例（10.7%）がDAA非治療再治療に用いられていた。

## ②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2020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7件（2018年3件、2019年3件、2020年1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6.1%であった。

## D. 考察

2020年のB型肝炎に対する核酸アナログ製剤の新規申請件数は前年度比の47.2%、C型肝炎に対するDAA製剤の新規申請件数は前年度比の46.8%と大きく減少していた。これに関しては、COVID-19による受診控えや検診機会の減少が関連していると考えられるが、申請件数の推移に関しては引き続き調査の継続が必要である。

B型肝炎、C型肝炎とも治療はガイドライン通りに適切に行われており、対象年齢や病型の割合も大きな変化は見られないが、医療の高度化を考えると、B型肝炎に関しては再活性化予防を目的とした新規核酸アナログ製剤開始症例が増える可能性がある。またC型肝炎におけるDAA治療症例に関しては、初回例が占める割合がますます増加すると思われる。

SOF/VEL治療を施行した非代償性肝硬変は25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を行う必要がある。

岐阜県では、令和2年度に特定感染症検査等事業（委託医療機関）で用いる肝炎ウイルス検査の問診票を改訂し、フォローアップ事業への同意欄を設けた。これにより、陽性者のフォローアップ事業への同意件数の増加が見込まれる。今後は毎年の受診状況調査の結果を解析し、初回精密検査や定期検査の未受診者等への適切なアプローチについて検討していく。

医療従事者側への活動として、岐阜県病院協会に協力を依頼し、県内医療機関を対象にした「感染対策講習会」、「医療安全講習会」にて講演を行い、医療機関受診者における肝炎ウイルス陽性者の拾い上げについて強化した。本活動の成果についても解析を行っていく。

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。現行制度の見直しに伴い、本制度の実態調査も継続して行っていく。

## E. 結論

岐阜県（地域）においてウイルス肝炎治療は順調に行われてきたが、COVID-19 は患者の受診・検診行動を変化させ HBV/HCV の「local elimination」に影響を及ぼす可能性がある。引き続き、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を行い、肝炎ウイルスの検査および治療状況、さらには受検・受診・受療の経路を明らかにする必要がある。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miwa T, Hanai T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shiraki M, Katsumura N, Shimizu M. Zinc deficiency predicts overt hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatol Res* 2020; Online ahead of print
- 2) Tahata Y, Hikita H, Mochida S, Kawada N, Enomoto N, Ido A, Yoshiji H, Miki D, Hiasa Y, Takikawa Y, Sakamori R, Kurosaki M, Yatsushashi H, Tateishi R, Ueno Y, Itoh Y, Yamashita T, Kanto T, Suda G, Nakamoto Y, Kato N, Asahina Y, Matsuura K, Terai S, Nakao K, Shimizu M, Takami T, Akuta N, Yamada R, Kodama T, Tatsumi T, Yamada T, Takehara T. Sofosbuvir plus velpatasvir treatment for hepatitis C virus in patients with decompensated cirrhosis: a Japanese real-world multicenter study. *J Gastroenterol*. 2021; 56: 67-77
- 3) Takahashi H, Nakahara T, Kogiso T, Imajo K, Kessoku T, Kawaguchi T, Ide T, Kawanaka M, Hyogo H, Fujii H, Ono M, Kamada Y, Sumida Y, Anzai K, Shimizu M, Torimura T, Nakajima A, Tokushige K. Eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals improves glycemic control in diabetes: A multicenter study. *JGH Open*. 2020; 5: 228-234
- 4) Imai K, Takai K, Miwa T, Taguchi D, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Rapid depletion of subcutaneous adipose tissue during sorafenib treatment predicts poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020; 12: 1795
- 5) Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Late evening snack with branched-chain amino acids supplementation improves survival in patients with cirrhosis. *J Clin Med*. 2020; 9: 1013

- 6) Imai K, Takai K, Hanai T, Suetsugu A, Shiraki M, Shimizu M. Sustained virological response by direct-acting antivirals reduces the recurrence risk of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Mol Clin Oncol*. 2020; 12: 111-116

### 2. 学会発表

- 1) JDDW2019  
2019年11月23日 神戸  
パネルディスカッション  
Factors associated with vitamin D deficiency in chronic liver disease  
Hanai T, Shiraki M, Shimizu M
- 2) JDDW2019  
2019年11月21日 神戸  
C型肝炎に対するDAA治療例における肝発癌と肝予備能の検討  
清水省吾, 入谷壮一, 永野淳二, 杉原潤一, 内木隆文, 鈴木裕介, 林秀樹, 西垣洋一, 富田栄一, 末次淳, 白木亮, 清水雅仁
- 3) 第43回日本肝臓学会西部会  
2019年12月12日 下関  
シンポジウム  
肝性脳症に対するリファキシミンの有効性・安全性の検討  
白木亮, 華井竜徳, 清水雅仁
- 4) 第43回日本肝臓学会西部会  
2019年12月13日 下関  
パネルディスカッション  
レンバチニブの減量投与の治療成績（ソラフェニブと比較して）  
高井光治, 今井健二, 華井竜徳, 田口大輔, 美濃輪大介, 末次淳, 白木亮, 清水雅仁
- 5) 第21回日本肝がん分子標的治療研究会  
2020年1月11日 東京  
当院におけるレンバチニブ減量導入の成績  
高井光治, 今井健二, 華井竜徳, 田口大輔, 美濃輪大介, 末次淳, 白木亮, 清水雅仁
- 6) 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会  
2020年2月28日 京都  
シンポジウム  
サルコペニアとその予測因子—SGA、RFH-GAを用いて—  
西村佳代子, 華井竜徳, 石原正志, 白木亮, 清水雅仁

- 7) 第 56 回日本肝臓学会総会  
2020 年 8 月 28 日 大阪  
パネルディスカッション  
肝硬変における握力と予後の関連について：  
性層別解析  
華井竜徳, 白木 亮, 清水雅仁
- 8) 第 56 回日本肝臓学会総会  
2020 年 8 月 28 日 大阪  
C 型肝炎に対するソホスブビル+ベルパタスビル療法  
の早期治療効果および安全性に関する検討  
(多施設共同研究)  
清水省吾, 永野淳二, 内木隆文, 鈴木裕介,  
西垣洋一, 富田栄一, 末次 淳, 白木 亮,  
清水雅仁, 白子順子
- 9) 第 56 回日本肝臓学会総会  
2020 年 8 月 28 日 大阪  
肝硬変症例における DAAs 治療後の肝予備能の  
検討  
内木隆文, 鈴木裕介, 林 秀樹, 西垣洋一,  
清水省吾, 永野淳二, 末次 淳, 清水雅仁,  
大洞昭博, 小島孝雄, 杉原潤一, 富田栄一
- 10) 第 56 回日本肝臓学会総会  
2020 年 8 月 28 日 大阪  
体組成の推移に着目した分子標的薬の治療戦略  
今井健二, 高井光治, 華井竜徳, 末次 淳,  
白木 亮, 清水雅仁
- 11) 第 10 回肥満と消化器疾患研究会  
2020 年 9 月 12 日 WEB  
肥満を有する肝細胞癌患者の臨床的特徴と生存・  
再発期間に関する検討  
今井健二, 高井光治, 華井竜徳, 末次 淳,  
白木 亮, 清水雅仁
- 12) 第 27 回日本門脈圧亢進症学会総会  
2020 年 10 月 28 日 WEB  
ワークショップ  
肝硬変患者のサルコペニアと予後についての  
検討  
白木 亮, 華井竜徳, 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