

肝炎ウイルス新規受療患者の行動変容についての研究

—北関東多施設における HCV 感染患者の現況についての疫学調査—

研究協力者 池上 正 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授

研究要旨

(1) HCV 感染者の DAA 治療受療状況の把握を目的として、北関東エリア三県（茨城県、栃木県、群馬県）の 24 医療機関にて DAA 治療を受けた HCV 患者 2,911 名の背景について、DAA 治療が導入された時期（開始期）と治療が普及した時期（普及期）で比較した。(2) DAA 治療開始年齢が、60 歳以上は高齢化高率地域で多く、40 歳未満では高齢化低率地域で多い傾向が女性で強く、男性では、地域や高齢化率に影響を受けない事が明らかとなった。(3) 開始期と比べ普及期において HCV 治療歴無しの割合が高く、普及期での新規 HCV 治療導入が進んでいる事が明らかとなった。(4) 普及期における DAA 治療に至る経路の割合が、「自院他科からの紹介」が「他院からの紹介」に次いで多く、院内連携が進んでいる事が推測された。(5) HCV 感染の認知機会は、他疾患の治療に関わる検査での発覚が多く、以前として、検診等での認知からの治療への導入が低い事が、いずれの地域でも同様である事が再認識された。(6) HCV 感染から治療に至るまでの期間は、開始期に比べて普及期で短くなっており、認知から治療まで 2 年以内の割合が、普及期でより顕著であった。(7) 以上の解析により、DAA 開始年齢や新規 DAA 受療率など、北関東エリア内で地域差があり、高齢化率や性別などの特徴が明らかとなった。

共同研究者

宮崎 照雄

東京医科大学茨城医療センター 共同研究センター
准教授

本多 彰

東京医科大学茨城医療センター 共同研究センター
教授

炎ウイルス治療の普及状況を把握するため、肝炎治療費助成金受給状況と推定 HCV 陽性者数を年齢別に比較したところ、高齢者層を除き、概ね治療の普及が進んでいる事が明らかとなった。

また、DAAs が開始された 2014 年以後、HCV 治療受療率が飛躍的に増加したものの、それ以後、現在まで、抗ウイルス治療のための助成金を受給する患者数は年々減少傾向にある。DAA 治療が導入された当初は、それ以前から、医療機関に通院していた患者で、インターフェロンなどの既存治療からの治療法から移行したものが大半を占めていたため、これらの患者に対する治療は既に行き渡っている事が考えられるが、一方で、その後に DAA 治療がある程度普及した時期においては、それまでに感染を自覚していなかったものや、感染を知らながらも治療を受けていないもの（Diagnosed but untreated: DUB）が多くを占めるものと推測される。この傾向は、これまで本研究班にて茨城県での調査で得られた結果であるが、他の地域でも同様の傾向にあるのかは、

A. 研究目的

日本における慢性肝疾患の主たる原因である C 型肝炎に対して、2008 年の肝炎基本対策法に基づき、様々な施策が行われてきた。肝炎ウイルス検査の普及や感染者の受診・受療のための診療ネットワークの構築、患者の経済的負担の軽減を目的とした制度によって、C 型肝炎検査の受検率や治療受療率等の向上に繋がっている。特に、近年、インターフェロンフリー治療（direct acting antivirals: DAAs）が普及したことにより、未治療者数が減少していると推測される。昨年の本研究の調査で、茨城県内の C 型肝炎

不明である。

本研究では、患者の社会的背景や受診契機、感染認知機会や感染認知から受療に至るまでの期間などの項目について、既存治療からのDAA治療への変更した患者が多かったDAA治療が導入された時期とDAA治療を初めてHCV治療として受療する患者が多いDAA治療の普及が進んだ時期との比較を、北関東エリア三県（茨城県、栃木県、群馬県）別、ならびに、研究成果地域高齢化率（医療クラス）別に行い、治療の現況を把握するとともに今後eliminationの指標とすべく解析した。

B. 研究方法

B1. 研究の対象と研究期間

平成27年4月から平成29年3月までの期間に、対象となる医療機関でC型肝炎のDAA治療を行った患者コホートをDAA治療開始期群（開始期群）、DAA治療の普及が進んでいる時期である平成31年1月から令和2年12月までに、同様に、DAA治療を行った患者コホートを、DAA治療普及期群（普及期群）とした。

B2. 調査参加機関

本調査では北関東の三県（茨城県、栃木県、群馬県）における下記の医療機関が参加した（図1）。

茨城県（8施設、8診療グループ）：

東京医科大学茨城医療センター 消化器内科（東医大茨城、稲敷郡阿見町；肝疾患連携拠点病院）、日立総合病院 消化器内科（日立総合、日立市；肝疾患連携拠点病院）、茨城県立中央病院 消化器内科（県立中央、笠間市）、筑波大学附属病院 消化器内科（筑波大学、つくば市）、JAとりで総合医療センター（JAとりで、取手市）、龍ヶ崎済生会病院 消化器内科（龍ヶ崎済生会、龍ヶ崎市）、小山記念病院 消化器内科（小山記念、鹿嶋市）、友愛記念病院 消化器内科（友愛記念、古河市）

栃木県（12施設、12診療グループ）：

自治医科大学附属病院 消化器内科（自治医大、下野市；肝疾患連携拠点病院）、獨協医科大学病院 消化器内科（獨協医大、下都賀郡壬生町；肝疾患連携拠点病院）、那須南病院 内科（那須南、那須烏山市）、済生会宇都宮病院 消化器内科（済生会宇都宮、宇都宮市）、国立病院機構栃木医療センター 消化器内科

（NHO 栃木、宇都宮市）、上都賀総合病院 内科（上都賀総合、鹿沼市）、芳賀赤十字病院 消化器内科（芳賀日赤、真岡市）、新小山市民病院 消化器内科（新小山市民、小山市）、とちぎメディカルセンターしもつが 消化器内科（TMCしもつが、栃木市）、国際医療福祉大学病院 消化器内科（国際医福大、那須塩原市）、足利赤十字病院 消化器内科（足利日赤、足利市）、那須赤十字病院 消化器内科（那須日赤、大田原市）

群馬県（4施設、5診療グループ）：

群馬大学附属病院 消化器・肝臓内科（群馬大学、前橋市；肝疾患連携拠点病院）、群馬県済生会前橋病院 消化器内科（済生会前橋、前橋市）、国立病院機構高崎医療センター 臨床研究部、消化器内科（高崎医療、高崎市）、くすの木病院 消化器内科・肝臓内科（くすの木、藤岡市）

上記、参加医療機関の内、茨城県の5施設（日立総合、筑波大学、JAとりで、友愛記念、小山記念）と栃木県の6施設（国際医福大、那須南、NHO 栃木、芳賀日赤、獨協医大、足利日赤）は、普及期のみの調査を行った（図1）。

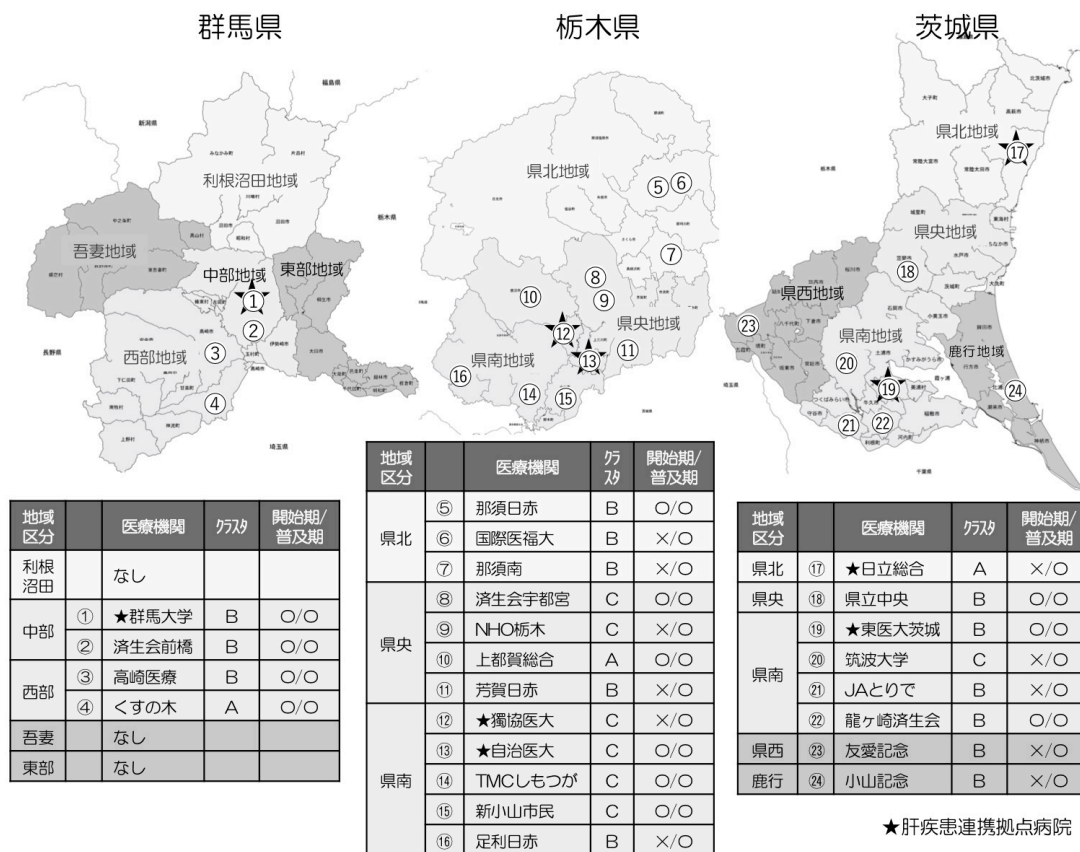


図 1 調査参加医療機関の所在地と地域区分、医療圏クラスタ分類

参加医療機関の所在地から、各県庁が定める地域区分を用いて分類した。茨城県 5 区分全ての地域で医療機関の参加があった（県北、県東、県西、鹿行の 4 地域ではそれぞれ 1 医療機関、県南地域では 4 医療機関）。栃木県でも、3 区分全ての地域で医療機関の参加があり、県北地域 3 機関、県東地域 4 機関、県南地域 5 機関と、参加機関が、各地域で均等に分かれていた。群馬県では、5 地域区分のうち、中部地区と西部地区でそれぞれ 2 医療機関が参加したが、利根沼田地区と吾妻地区、東部地区からの参加はなく、群馬県においては、地域の偏りがあった。

また、各県の二次医療圏について、人口減少率と 65 歳以上人口の割合の二つの要素をパラメータにして高齢化率を算出した（図 2）。高齢化率を Ward 法で医療圏を 3 つ（A: 高齢化率-高, B: 高齢化率-中, C: 高齢化率-低）にクラスティングし（図 2）、各参加医療機関を所在地から、該当する医療圏クラスタに分

類した（図 1）。参加医療機関のうち、茨城県では、クラスタ A が 1 施設、クラスタ B が 6 施設、クラスタ C が 1 施設で、クラスタ B が多かった。栃木県でも、クラスタ A が 1 施設のみで、クラスタ B と C がそれぞれ、5 施設と 6 施設で、クラスタ C が多かった。一方、群馬県では、クラスタ C はなく、クラスタ A が 1 施設、クラスタ B が 3 施設であった。

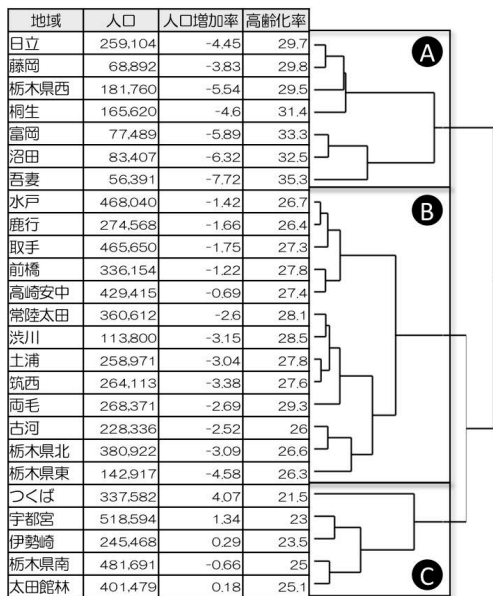


図2 北関東三県における医療圏クラスタリング
医療圏の人口と人口増加率から高齢化率を算出し、Ward法でA：高齢化-高率地域、B：高齢化-中率地域、C：高齢化-低率地域にクラスタリングした。(日本医師会 地域医療情報システムデータより)

B3. 評価項目

各医療機関にて、患者の性別、DAA治療時年齢、受診経路、HCV感染認知機会、感染の認知から治療までの期間、推定される感染経路の違い等について、収集した。

B4. 解析方法

各共同研究機関で収集し匿名化されたデータを東京医科大学茨城医療センターに集約し、解析した。

C. 結果

C1. 本調査参加人数

北関東エリア三県の24医療機関における調査により、2,911名(男性1,649名、女性1,262名)の患者データを収集した。その内、茨城県では900名(開始期550名、普及期350名)、栃木県1,053名(開始期573名、普及期480名)、群馬県958名(開始期683名、普及期275名)であった。三県とも、患者数は1,000名前後で、男性の方が女性よりも多かった。また、各県とも、開始期が、普及期よりも患者数が多かった。

C2. DAA治療時期の違いによるDAA治療開始年齢(三県比較)

DAA治療開始年齢は、開始期で63.9±0.4歳(平均値±標準偏差)、普及期64.2±0.3歳で、二つのDAA治療時期の間に有意な差はなかった。また、男性の開始期(茨城63.6±0.6歳、栃木62.8±0.6歳、群馬63.1±0.6歳)、男性の普及期(茨城63.6±0.8歳、栃木62.0±0.7歳、群馬64.5±0.9歳)、女性の開始期(茨城66.0±0.7歳、栃木66.5±0.7歳、群馬64.8±0.6歳)においても、三県間にDAA開始年齢に有意な差はなかった(図3)。しかし、女性の普及期においては、他2県に比べ群馬県での開始年齢が有意に高かった(茨城64.1±1.3歳、栃木62.7±1.1歳、群馬69.0±1.1歳)。また、三県の開始期と普及期の全てにおいて、DAA開始年齢は、女性の方が高かった。

DAA治療開始年齢における40歳未満が占める割合は、開始期と普及期を比較すると、茨城県では1.6%と4.3%($P<0.05$)、栃木県では2.8%と5.2%($P<0.05$)、群馬県では2.5%と2.5%で、茨城県と栃木県では普及期で40歳未満が占める割合が有意に高く、一方、群馬県では開始期と普及期に差はなかった。

さらに、男女別にみると、男性では栃木県において、開始期と普及期双方において、40歳未満が占める割合が他の二県よりも高く、さらに、開始期よりも普及期の方が高かった(図4下段)。茨城県でも、普及期の方の割合が高かったが、群馬県では普及期の割合が低かった。いずれにおいても、有意差はなかった。女性においては、開始期における三県間に違いは見られなかった。一方、開始期と比較し普及期では、茨城県と栃木県の割合が有意に高かった(図4下段)。群馬県では、開始期と普及期に間に有意な差はなかった。

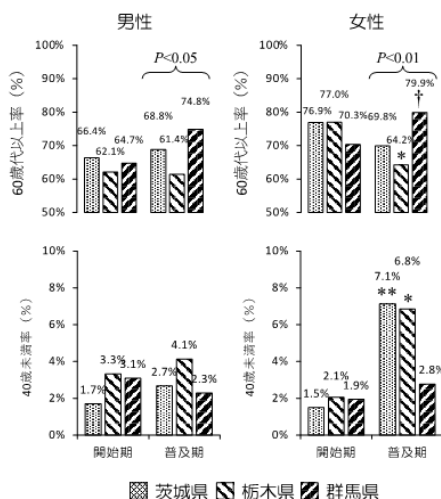


図4 DAA治療開始年齢における40歳以下(下段)と60歳以上(上段)が占める割合の開始期と普及期の三県間比較(男女別)。各県間と開始期と普及期間の比較は、 χ^2 乗検定にて解析した。
* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 各々の県における開始期との比較。

一方、DAA治療開始年齢における60歳以上が占める割合は、開始期と普及期を比較すると、茨城県では61.2%と38.8%、栃木県では56.7%と43.3%、群馬県では68.4%と31.6%で、三県共に普及期の方が低く、群馬県ではその差が有意であった($P<0.001$)。さらに、男女別にみると、男性では、開始期、普及期共に、栃木県での60歳以上が占める割合が他二県と比べて少なかった(図4上段)。特に、普及期では三県間の違いが有意であった($P<0.05$)。また、茨城県と栃木県において、開始期と普及期の間の違いはなかったが、群馬県では開始期に比べ普及期の60歳以上が占める割合が多かった。

女性では、茨城県と栃木県において、開始期よりも普及期の60歳以上が占める割合が少なく、栃木県では特に有意であった($P<0.05$) (図4上段)。反対に、群馬県では男性同様に、開始期よりも普及期の60歳以上が占める割合が有意に多かった($P<0.001$)。

C3. DAA治療時期の違いによるDAA治療開始年齢(医療圏クラスタ比較)

三県のDAA治療開始年齢を医療圏クラスタ別に集計すると、開始期では、クラスタAが68.1 \pm 1.4歳[N=58]、クラスタBが64.1 \pm 1.3歳[N=1,198]、クラ

スタCが64.3 \pm 0.5歳[N=550]で、クラスタAが他2クラスタより有意に高かった($P<0.05$)。普及期では、クラスタAが66.9 \pm 1.4歳[N=84]、クラスタBが64.2 \pm 0.5歳[N=676]、クラスタCが62.5 \pm 0.7歳[N=345]で、クラスタCと比較してクラスタAが有意に高かった($P<0.05$)。

また、男女別での解析において、男性の開始期(クラスタA 67.3 \pm 2.0歳、クラスタB 63.3 \pm 0.4歳、クラスタC 62.8 \pm 0.7歳)、男性の普及期(A 63.7 \pm 1.5歳、B 63.1 \pm 0.6歳、C 62.8 \pm 0.9歳)、女性の開始期(A 68.0 \pm 1.7歳、B 65.1 \pm 0.5歳、C 66.3 \pm 0.7歳)においても、三県間にDAA開始年齢に有意な差はなかった(図5)。女性の普及期のクラスタAとCにおいて、それぞれ72.8 \pm 1.8歳と62.1 \pm 1.3歳と、本分類の中で最も高値と低値であった。また、女性普及期のクラスタB(65.6 \pm 0.8歳)と比較して、有意な差が認められた。

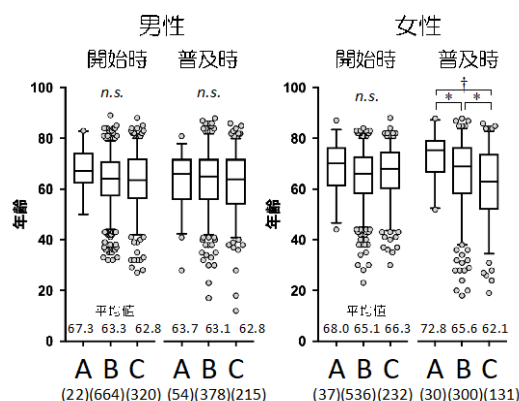


図5 開始期と普及期のDAA治療開始年齢の三県比較(医療圏クラスタ別)。箱ひげ図にて、5%点、25%点、中央値、75%点、95%点を示す。
* $P<0.05$, † $P<0.001$ by one-way ANOVA host hoc Tukey's multiple comparison test

DAA治療開始年齢における40歳未満が占める割合の医療圏クラスタ間の比較では、クラスタAでは開始期0%、普及期1.2%、クラスタBでは開始期2.2%、普及期4.1% ($P<0.05$)、クラスタCでは開始期2.9%、普及期5.2%であった。各医療圏クラスタにおいて、普及期の方が40歳未満が占める割合が多かった。

男女別では、男性の開始期の40歳未満の割合は、クラスタAでは0%であったが、クラスタBとCでは、それぞれ2.4%と3.4%と増加した(図6下段)。

普及期でも、クラスタ A で 1.9%と低く、クラスタ B と C では、それぞれ 3.2%と 3.7%と増加した。しかし、いずれにおいても、有意差は見られなかった。女性では、開始期と普及期ともに、クラスタ A での 40 歳未満の割合は 0%であった (図 6 下段)。男性と同様に、開始期と普及期共に、クラスタ B とクラスタ C で 40 歳未満の割合が増加した。さらに、開始期よりも普及期の 40 歳未満が占める割合が高く、クラスタ B とクラスタ C の双方において、有意であった。

一方、60 歳以上が占める割合は、男性ではクラスタ A が 77.3%と最も高く、クラスタ B と C では、60%前後であった (図 6 上段)。普及期では、クラスタ間の 60 歳以上が占める割合に差は見られなかった。女性でも、開始期と普及期共に、クラスタ A での 60 歳が占める割合が最も高く、それぞれ 83.3%と 86.7%であった。開始期におけるクラスタ B と C の間に、大きな差はなかった。普及期では、クラスタ C で 57.3%と最も低く、クラスタ A に対し、有意な差が認められた。また、女性普及期において、クラスタ間で有意差が確認された。

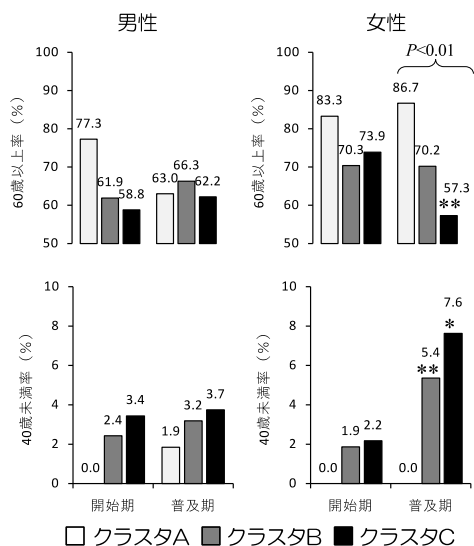


図 6 DAA 治療開始年齢における 40 歳未満 (下段) と 60 歳代以上 (上段) が占める割合の開始期と普及期の医療圏クラスタ比較 (男女別)。各県間と開始期と普及期間の比較は、 χ^2 乗検定にて解析した。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 各々の県における開始期との比較。

C4. HCV 治療歴の違い

HCV 治療歴が無い患者の割合は、三県合算で開始

期 72.2% : 普及期 87.8%と、開始期よりも普及期で有意に高かった ($P<0.0001$)。

地域間の比較では、三県いずれにおいても、男性で、HCV 治療歴なしの割合は普及期の方が開始期に比べて有意に多かった (図 7 上段)。一方、開始期、普及期ともに、三県間における違いはなかった。女性では、開始期に比べ、普及期の HCV 治療歴なしの割合は、三県ともに高かったが、茨城県と群馬県で有意差が確認された (図 7 上段)。また、開始期、普及期ともに、三県間で有意な違いがあり、開始期では茨城県が、普及期では栃木県で最も多かった。

医療圏クラスタ間の比較でも、男性女性の双方において、開始期よりも普及期で HCV 治療歴なしの割合が高く、女性の群馬県を除いて、有意な差が認められた (図 7 下段)。また、開始期と普及期間では、男女とも有意な違いはみられなかった。

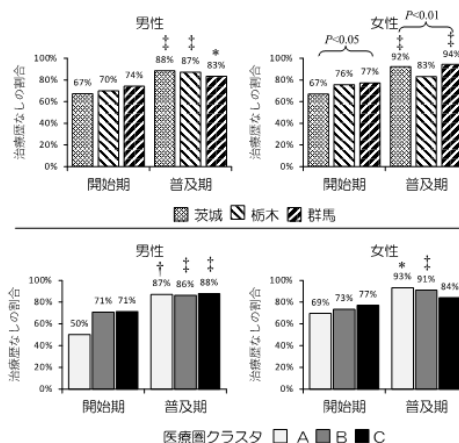


図 7 DAA 治療開始時における HCV 治療歴なしの割合 (男女別) の三県比較 (上段) と医療圏クラスタ比較 (下段)。各県間と医療クラスタ間の比較は、 χ^2 検定にて解析した。* $P<0.05$, † $P<0.001$, ‡ $P<0.0001$ vs. 開始期との比較。

C5. DAA 治療開始に至る受診経路

HCV 治療歴の違いによる DAA 受療に至る理由の内訳の割合は、HCV 治療歴の有無の間で有意に異なっていた (図 8 上段, $P<0.0001$)。受診経路のうち、両 HCV 治療歴ともに、「他院からの紹介」が最も多く、治療歴あり群で 59.6%、治療歴なし群で 61.3%であった。次いで、治療歴あり群では「もともと自院自科に通院中」が、治療歴なし群で「自院他科からの紹介」が多く、それぞれ、22.4%、19.9%で、上位 3 つはいずれも医療機関からの紹介であった。

紹介以外として、「検診の精密検査依頼」が、治療歴あり群となし群で、それぞれ 2.7%と 4.1%と、5%に満たなかった。また、「本人希望による受診」は、治療歴あり群となし群で、3.1%と 3.3%と差はなかった。

また、DAA 治療開始時期の違いによる DAA 受療に至る理由の内訳の割合は、開始期と普及期の間で有意に異なっていた (図 8 下段, $P<0.0001$)。開始期と普及期ともに、最も多い理由は「他院からの紹介」で共に約 61%であった。つぎの多い理由は、開始期では「もともと自院自科に通院中」で 16.7%であり、次いで「自院他科からの紹介」で 13.7%であった。普及期の次点は、「自院他科からの紹介」で 23.6%であった。

「検診の精密検査依頼」は、開始期で 2.7%、普及期で 5.6%、「本人希望による受診」は、開始期で 3.5%、普及期で 2.8%であった。

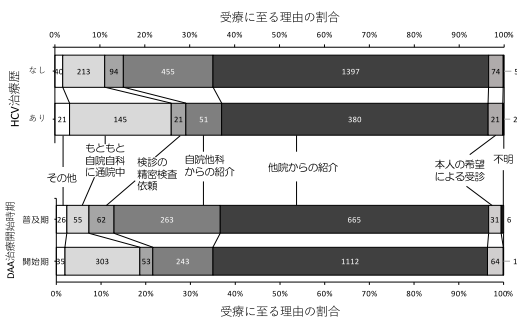


図 8 DAA 受療開始に至る受診経路の割合 (上段: HCV 治療歴の違い、下段: DAA 治療開始時期の違い)。カラム内の数値は、患者数を示す。HCV 治療歴、DAA 治療開始時期において有意差あり ($P<0.0001$ by χ^2 検定)

地域別の DAA 受療に至る理由の内訳の割合の違いとして、北関東エリア三県の間では、理由内訳の割合に有意な差がみられた (図 9 上段, $P<0.0001$)。いずれの県においても「他院からの紹介」が最も多く、茨城県 46.4%、栃木県 67.0%、群馬県 68.0%で、栃木県と群馬県では約 7 割を占めた。茨城県では、「もともと自院自科に通院中」が多く 21.2%であり、栃木県では、5.1%と低かった。「本人の希望による受診」は、茨城県 4.8%、栃木県 2.1%、群馬県 3.0%と少なかった。「検診の精密検査依頼」は、茨城県と群馬県ではそれぞれ 5.2%と 5.4%であったが、栃木県では 0.7%と少なかった。

医療圏クラスタでの分類でも、クラスタ間の理由

内訳の割合に有意な差があった (図 9 下段, $P<0.0001$)。いずれのクラスタにおいても、「他院からの紹介」と「自院他科からの紹介」の順で多く、それぞれ、クラスタ A では 73.2%と 9.2%、クラスタ B では 56.1%と 18.4%、クラスタ C でも 69.1%と 16.9%であった。紹介以外として、「本人希望による受診」は、クラスタ A で最も高く 5.6%であり、次いでクラスタ B が 3.7%、クラスタ C では 1.9%であり、高齢者率が高い程、「本人希望による受診」が多い傾向であった。

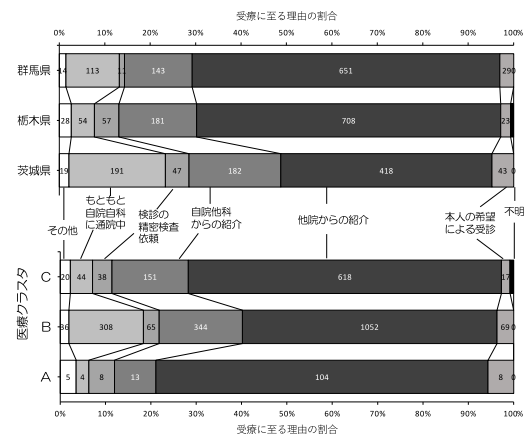


図 9 地域別の DAA 受療開始に至る受診経路の割合 (上段: 北関東三県の違い、下段: 医療圏クラスタ別の違い)。カラム内の数値は、患者数を示す。北関東三県間、医療圏クラスタ間において有意差あり ($P<0.0001$ by χ^2 検定)

C6. HCV 感染の認知機会

HCV 感染の認知機会について、北関東三県での DAA 治療開始時期毎の比較では、開始期において、「その他」や「不詳 (不明)」を除き、いずれの県においても、最も多い認知機会は、「術前・検査前検査」で、次いで「自治体検診」、「職域検診」であった (図 10 下)。普及期でも、三県での認知機会の割合が高い順序は同じであったが、「術前・検査前検査」が占める割合が、開始期よりも高かった (図 10 上)。

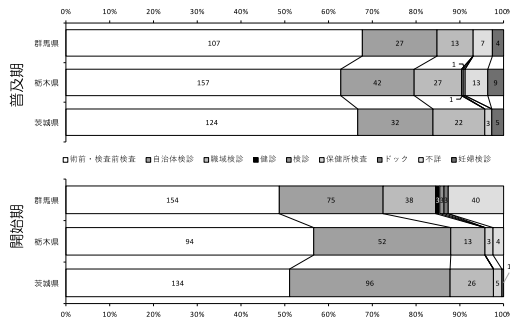


図 10 HCV 感染の認知機会の北関東エリア三県の違い (DAA 治療時期別)。カラム内の数字は患者数。

また、全ての医療圏クラスタ間の比較でも、すべて開始期における認知機会は、「術前・検査前検査」、「自治体検診」、「職域検診」の順が多かったが、クラスター B において、「自治体検診」が占める割合が多かった (図 11 下)。また、それらの認知機会が占める割合は、普及期でも同様の傾向があった (図 11 上)。

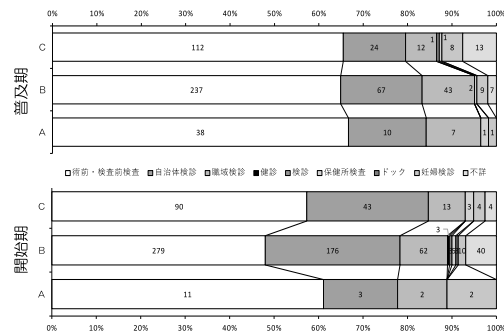


図 11 HCV 感染の認知機会の医療圏クラスター間の違い (DAA 治療時期別)。カラム内の数字は患者数。

C7. HCV 感染認知から DAA 治療開始までの期間

HCV 感染を認知してから、DAA 治療を開始するまでの期間について、北関東エリア三県別、医療圏クラスター別に、DAA 治療期間の違いの間で比較した。北関東エリア三県での比較では、開始期において、茨城県では 10.2 ± 0.4 年 (平均 \pm 標準偏差)、栃木県 8.8 ± 0.4 年、群馬県 10.7 ± 0.4 年で、他二県と比較し、栃木県において有意に短かった (図 12 左)。普及期では、茨城県 8.3 ± 0.5 年、栃木県 7.6 ± 0.5 年、群馬県 8.7 ± 0.6 年で、三県間で差は見られず、開始期と比較して、いずれの県においても、期間が有意に短かった (図 12 左)。

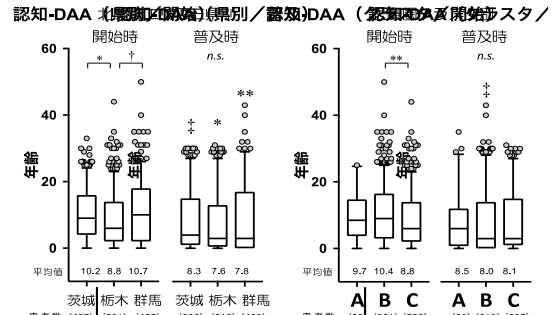


図 12 HCV 感染の認知から DAA 治療開始までの期間の地域間の比較 (DAA 治療時期別)。カラム内の数は患者数。箱ひげ図にて、5%点、25%点、中央値、75%点、95%点を示す。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, † $P < 0.001$ by one-way ANOVA host hoc Tukey's multiple comparison test. 箱ひげ上のマークは、それぞれの開始時との比較 (Student's t-test)。

医療圏クラスタ間での比較では、開始期において、クラスター A で 9.7 ± 0.4 年、クラスター B で 10.4 ± 0.4 年、クラスター C で 8.8 ± 0.4 年であった (図 12 右)。クラスター B と比較し、クラスター C での期間が有意に短かった。普及期では、クラスター A で 8.5 ± 1.2 年、クラスター B で 8.0 ± 0.4 年、クラスター C で 8.1 ± 0.5 年と、医療圏クラスタ間での違いはなく、開始期と比較し、いずれの医療クラスターにおいても、期間が短く、クラスター B で有意であった。

さらに、HCV 感染を認知してから、DAA 治療までの期間が 2 年以内の割合について算出した結果、北関東エリア三県においては、開始期にはいずれの県においても、20%~30%であり、違いはなかった (図 13 左)。普及期には、45%~49%と、いずれの県においても、2 年に以内の割合が有意に多くなった。三県間での違いはなかった。

同様に、いずれの医療クラスターにおいても、開始期では 19%~25%であったが、普及期には、44%~48%と上昇した (図 13 右)。開始期、普及期ともに、医療クラスタ間での DAA 治療開始 2 年以内の割合に違いはみられなかった。

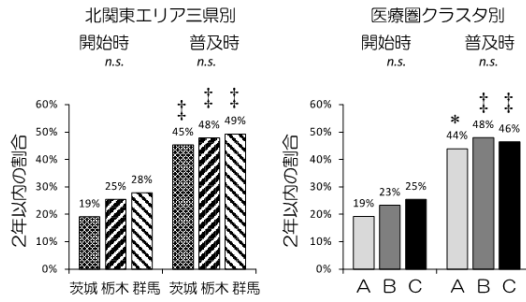


図 13 HCV 感染の認知から DAA 治療開始まで 2 年以内の割合の地域間の比較 (DAA 治療時期別). 各県間とクラスタ間の比較は、 χ^2 検定にて解析した。
* $P < 0.05$, † $P < 0.0001$ vs. 開始期との比較。

C8. 推定される HCV 感染経路

HCV 感染の推定される経路について、北関東エリア三県間と医療圏クラスタ間とで、DAA 治療時期別に比較した。北関東エリア三県において、開始期、普及期共に、感染経路不明が最も多かった (開始期: 茨城県 74.9%, 栃木県 77.9%, 群馬県 67.6%; 普及期: 茨城県 57.4%, 栃木県 68.1%, 群馬県 71.4%)。「経路不明」を除いて、感染経路の内訳を、北関東エリア三県間と医療圏クラスタ間で比較した。北関東エリア三県全てにおいて、開始期、普及期共に、「輸血・血液製剤の使用」が最も多く、特に、開始期では、50%以上であった (図 14)。開始期において、茨城県では「注射の回し打ち」が多く、「パートナー間感染」が少なく、「母子感染」がなかった (図 14 下)。普及期でも、茨城県における「注射の回し打ち」の割合が他県に比べて多かった (図 14 上)。

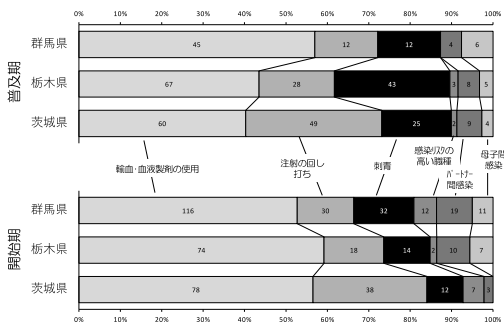


図 14 推定される感染経路の北関東エリア三県間の比較 (DAA 治療期間別). 経路不明を除いた割合. カラム内の値は、実数。

医療圏クラスタ間での比較では、開始期、普及期共に、クラスタ A での患者数が特に少なかったため、他の 2 つクラスタとの間に違いが見られた (図 15)。

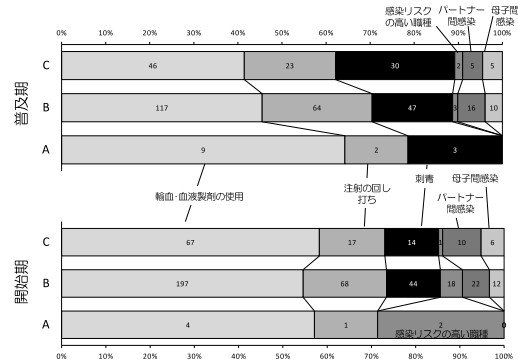


図 15 推定される感染経路の医療クラスタ間の比較 (DAA 治療期間別). 経路不明を除いた割合. カラム内の値は、実数。

北関東エリア三県間での比較と同様に、医療クラスタ間においても、開始期、普及期共に、「輸血・血液製剤の使用」が最も多い感染経路であった。クラスタ A では、開始期に、「刺青」、「パートナー間感染」、「母子間感染」がなく、一方、普及期では、「刺青」があり、「感染リスクが高い職種」がなかった。クラスタ B と C には、開始期、普及期共に、推定感染経路の割合に大きな違いはみられなかった。

D. 考察

本研究では、北関東エリア三県 (茨城県、栃木県、群馬県) の 24 医療機関が参加し、HCV 治療受療に関わる患者因子における DAA 開始期 (平成 27 年 4 月～平成 29 年 3 月) と普及期 (平成 31 年 1 月～令和 2 年 12 月) の違いを地域別に比較した。解析に収集した患者数は、三県ともに 1,000 名で大きな違いはなかったが、データ収集に参加した医療機関は、茨城県と栃木県では、県内の全ての地域に所在地があったが、群馬県においては、中部地域と西部地域のみ所在地がある 4 医療機関からのデータを集積した。また、医療クラスタも、群馬県では、クラスタ C (高齢化率-低) がないため、他に二県に比べ、群馬県では地域バイアスがあると考えられる。DAA 治療の受療年齢の平均値は、三県共に、開始期と普及期の間に、全体でも、男女別の解析でも、違いは見られなかった (図 3)。平均値にあたる 60 歳前半は、それより若い年代に比べて様々な疾患で医療機関へアクセスする機会が増える世代であ

り、手術・検査前のウイルス肝炎検査も含め、医療機関へのアクセスの機会が受療のきっかけとなっていることを示している。また、DAA 治療開始年齢が 60 歳以上の割合は、男女共に、開始期では、三県間で違いはなかったが、普及期で有意な違いがあり、60 歳以上の割合が栃木県で少なく、群馬県で多かった(図 4)。これは、群馬県では、医療クラス C (高齢化率が低い地域) に該当する医療機関の参加がなく、高齢化が他の二県よりも高い事が影響していると考えられる。医療クラス別と比較した結果、男性の開始期、普及期や女性の開始期で、DAA 治療開始年齢の平均値に違いはなかったが、女性の普及期で高齢化率に依存して、受療年齢が高かった(図 5)。医療クラス別において、DAA 治療開始年齢で 60 歳以上が占める割合でも、クラス A (高齢化率が高い地域) で多く、特に、女性の普及期では、有意に高齢化率に依存した高い割合がみられた(図 6)。これらの傾向は、高齢化が進んでいる地域では、DAA 治療開始年齢が高くなるのは当然であるが、普及期の女性で地域差があるのが特徴的であった。

一方で、DAA 治療開始年齢の分布を示す箱ひげ図にて、三県間(図 3)、医療クラス間(図 5)での比較において、特に、普及期の若年層の患者が多い傾向にあった。そこで、DAA 受療開始年齢の 40 歳未満が占める割合をみると、男女の開始期、普及期において、三県の間には違いは見られなかった(図 4)。しかし、女性において、茨城県と栃木県では、開始期よりも普及期における 40 歳未満の割合が有意に多かった。同様に、医療クラス別でも、開始期、普及期毎の三県間の違いは、男性女性ともに見られなかったが、開始期と普及期間の比較においては、女性にて、開始期と比べ普及期の割合が、クラス B とクラス C で有意に多かった(図 6)。以上をまとめると、女性では、開始期と比べて普及期で、DAA 治療開始年齢に高齢化の影響を受けていた。この傾向は、男性では見られず、高齢化率の低い地域の女性は、男性よりも DAA 治療を積極的に受療する傾向があると考えられ、男性は、年齢や地域などに影響されにくい事が明らかであった。これらの影響は各県の体制の違いというよりは、人口動態などによって影響を受けていることが示唆された。

DAA 治療受療者の HCV 治療歴なしの割合については、普及期の方が開始期と比べて多かった。これ

は、普及期においては今まで治療の機会がなかった患者に治療が普及していることを示している。地域別の比較では、男性では三県間に違いは見られなかったが、女性では、開始期、普及期共に、有意な違いがあり、開始期では茨城県が、普及期では栃木県が低かった。しかし、男女とも、開始期、普及期における医療圏クラス間での違いはなく、三県間での地域バイアスが影響しているのかもしれない。また、男女間での比較では、特に、普及期において、男性よりも女性において HCV 治療歴がない割合が高かった(図 7)。医療圏クラス別での比較で、クラス A とクラス B が、クラス C よりも、有意に治療歴なしの割合が高く、9 割を超えていることから、普及期では、高齢化率が高い地域の女性で、新規に DAA 治療を受療している患者が多かった事を示している。

HCV 治療歴の有無が、DAA 治療開始に至る経路の違いに大きく関係していた。HCV 治療歴の有無に関わらず、「他院からの紹介」が最も多い受療に至る理由で最も多かったが、治療歴なし群では、「自院他科からの紹介」の割合が高く、院内連携の成果によるものだと推測される。DAA 治療時期間の比較においても、開始期と比べて、普及期での「自院他科からの紹介」の割合が高かった事は、DAA 治療が進むに従って、院内連携が確立している事を示していると推測される。

HCV 認知機会は、地域や DAA 開始時期に関わりなく、「術前・検査前検査」の割合が最も多く、次いで、検診(「自治体検診」、「職域検診」)であった。検診で感染が発覚した患者が HCV 治療を受療している割合がある程度あるが、現状では、他の疾患における受療の際に発覚する「術前・検査前検査」が多い事は、DAA 治療が普及した現在においても、健康診断や検診で発覚しても、受療に至らない陽性者がまだ多い事を示していると推測される。

HCV 感染認知から DAA 治療開始までの期間は、開始期において、三県間の比較で、栃木県で他の県よりも有意に短く、医療圏クラス間での比較において、クラス C がクラス B よりも有意に短かったが、普及期では、地域間の違いは見られなかった。しかし、三県間と医療圏クラス間での両比較において、開始期よりも普及期の感染認知から治療に至るまでの期間が短く、特に、感染認知から 2 年以

内に DAA 治療を受療した割合が、いずれの比較においても、有意に多かったのは、開始期よりも普及期では、DAA 治療に関する情報が、患者により行き届いているためと推測される。

感染経路については、カルテ上の記載のないものは直接患者から聞き取りができたもの以外は「不明」とされた症例が多いと考えられる為正確な評価とは言い難いが、感染経路が判明している中で、北関東エリア三県全てにおいて、「輸血・血液製剤の使用」が最も多く、地域間での違いはなかったが、茨城県では「注射のまわし打ち」が開始期、普及期共に多かった。また、栃木県では、普及期で「刺青」の割合が多く、地域での特徴があった。医療圏クラスター間での比較では、開始期と比較し、普及期において、クラスター B とクラスター C において、「注射の回し打ち」と「刺青」の割合が高い傾向にあり、医療感染以外による経路に、地域差や高齢化率で異なる傾向が見られた。現在治療を受けている患者層は欧米のようにリスクの高い行動様式から感染に至ったものが増加している可能性があり、今後我が国が elimination goal に到達するためにも、これらの患者層の実態の把握が必要である。

E. 結論

HCV 感染者の DAA 治療受療率向上に関わる地域や高齢者率の影響について、北関東エリア三県（茨城県、栃木県、群馬県）の医療機関で、DAA 治療を受療した HCV 陽性者の因子を解析した。

DAA 開始年齢や新規 DAA 受療率など、地域間での違いがみられ、特に、地域高齢化率や性別などの因子の影響が確認された。HCV 感染認知の機会には、特に地域差はなかったが、他の疾患についての受診過程での発覚に比べ、検診等での発覚の割合が少なく、DAA 治療の普及が進んでいるにも関わらず、HCV 陽性者の治療導入が未だ進んでいない現状が明らかとなった。HCV 感染認知から DAA 治療に至るまでの期間は、DAA 治療普及期の方が短く、DAA 治療に関する情報提供がそれぞれの地域で進んでいると推測された。推定される HCV 感染経路に、地域別に多少の違いがあったが、感染経路が全ての患者で明らかでなかったため、今後も検討を続ける必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 謝辞

本調査にご協力頂いた下記の各医療機関の担当者に感謝申し上げます。

自治医科大学附属病院消化器内科 森本直樹先生、津久井舞末子先生、獨協医科大学病院消化器内科 飯島誠先生、那須南病院内科 深谷幸祐先生、済生会宇都宮病院消化器内科田原利行先生、独立行政法人国立病院機構栃木医療センター消化器内科上原慶太先生、上都賀総合病院内科吉住博明先生、芳賀赤十字病院消化器内科 横山健介先生、新小山市市民病院消化器内科 田野茂夫先生、とちぎメディカルセンターしもつが消化器内科 倉田秀一先生、国際医療福祉大学病院消化器内科 大竹孝明先生、足利赤十字病院消化器内科 室久利光先生、那須赤十字病院消化器内科 佐藤隆先生、群馬大学附属病院消化器・肝臓内科 佐藤賢先生、群馬県済生会前橋病院消化器内科 畑中健先生、国立病院機構高崎医療センター臨床研究部 柿崎暁先生、国立病院機構高崎医療センター消化器内科長沼篤先生、くすのき病院消化器内科・肝臓内科 高草木智史先生、日立総合病院消化器内科 鴨志田敏郎先生、龍ヶ崎済生会病院消化器内科部長 佐藤巳喜夫先生、筑波大学附属病院消化器内科長谷川直之先生、JAとりで総合医療センター消化器内科 河村貴弘先生、茨城県立中央病院消化器内科 荒木真裕先生、小山記念病院消化器内科 池田和穂先生、友愛記念病院消化器内科 飯島誠先生、東京医科大学茨城医療センター消化器内科 平山剛先生、
會田恵美子先生。

H. 研究発表

1. 著書

なし

2. 論文発表

1. Takaoka Y, Miura K, Morimoto N, Ikegami T, Kakizaki S, Sato K, Ueno T, Naganuma A, Kosone T, Arai H, Hatanaka T, Tahara T, Tano S, Ohtake T, Murohisa T, Namikawa M, Asano T, Kamoshida T, Horiuchi K, Nihei T, Soeda A, Kurata H, Fujieda T, Ohtake T, Fukaya Y, Iijima M, Watanabe S, Isoda N, Yamamoto H; Liver Investigators in the Northern Kanto Study (LINKS) group. Real-world efficacy and safety of 12-week sofosbuvir/velpatasvir treatment for patients with decompensated liver cirrhosis caused by hepatitis C virus infection. *Hepatol Res.* 51(1):51-61, 2021
2. 榎本大, 日高勲, 井上泰輔, 磯田広史, 井出達也, 荒生祥尚, 内田義人, 井上貴子, 池上正, 柿崎暁, 瀬戸山博子, 島上哲朗, 小川浩司, 末次淳, 井上淳, 遠藤美月, 永田賢治, 是永匡紹. 肝疾患診療連携拠点病院における肝炎医療コーディネーターの現状. *肝臓.* 62(2): 96-98, 2021
3. Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Taniai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K; LUCID study investigators (Ikegami T). Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. *J Gastroenterol.* 56(3):261-273, 2021

3. 学会発表など

1. 宮崎照雄, 佐々木誠一, 豊田淳, 白井睦, 森下由紀雄, 池上正, 本多彰. タウリン欠乏ネコの組織学的評価 第7回国際タウリン研究会日本部会 (オンライン開催). 2021年2月27~28日
2. 池上正. 肝硬変診療ガイドライン改訂のポイント. 茨城県肝不全治療を考える会 (オンライン開催). 2021年3月24日
3. 沼尻大地, 上田元, 森山由貴, 中川俊一郎, 玉虫惇, 門馬匡邦, 小西直樹, 屋良昭一郎, 平山剛, 岩本淳一, 本多彰, 池上正, 森下由紀雄. HBV 既往感染患者に認めた急性肝不全の一例. 日本消化器病学会関東支部第364回例会 (オンライン開催). 2021年4月24日

4. 柿崎文郎, 岩本淳一, 森山由貴, 中川俊一郎, 玉虫惇, 上田元, 門馬匡邦, 小西直樹, 屋良昭一郎, 平山剛, 本多彰, 池上正, 森下由紀雄. 腸管スピロヘータが検出された潰瘍性大腸炎症例の検討. 日本消化器病学会関東支部第364回例会 (オンライン開催). 2021年4月24日
5. 中川俊一郎, 玉虫惇, 森山由貴, 柿崎文郎, 上田元, 門馬匡邦, 小西直樹, 屋良昭一郎, 平山剛, 岩本淳一, 本多彰, 池上正. 肝細胞癌術後10年目に新たな多血性病変を認めたB型慢性肝炎の1例 日本消化器病学会関東支部第364回例会 (オンライン開催). 2021年4月24日
6. 上田元, 本多彰, 宮崎照雄, 池上正. ヒト型の胆汁酸組成を有するマウスモデルにおけるウルソデオキシコール酸の影響. 第57回日本肝臓学会総会 (札幌市). 2021年6月17-18日
7. 池上正. 茨城県におけるB型肝炎診療の現状. 茨城県B型肝炎治療講演会 (つくば市). 2021年10月13日
8. 岩本淳一, 本多彰, 宮崎照雄, 門馬匡邦, 上田元, 池上正. 西欧食による腸内細菌叢と胆汁酸代謝の変化: 胆汁酸ヒト化マウスを用いた検討. 第42回胆汁酸研究会 (広島市). 2021年11月27日

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし