

岐阜県におけるウイルス肝炎治療の実態に関する検討

研究協力者：清水 雅仁 岐阜大学大学院消化器内科学 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。2021年のB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療の新規申請件数は11.2件/月であった（参考：2019年16.1件/月、2020年9.5件/月）。また2021年の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10.2件/月であった（参考：2019年21.8件/月、2020年14.8件/月）。2021年にDAA治療の助成を受けた症例の92.4%は初回治療例、6.5%がインターフェロン不応例であった。2014年10月から2021年9月までにDAA治療助成が行われたC型肝炎3788例の病型は、慢性肝炎が83.4%、代償性肝硬変が15.7%、非代償性肝硬変が0.8%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34例（2021年9月まで）であり、投与例の病型は非代償性肝硬変が91.2%（31例）、DAA非治療再治療が8.8%（3例）であった。

A. 研究目的

B型肝炎ウイルス（HBV）は制御可能、C型肝炎ウイルス（HCV）は排除可能となった現在、受検、受診、受療を効率よく確実に行うことが、ウイルス肝炎の診療において重要になっている。またその際には、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など、肝炎診療に対する包括的な支援制度を活用する必要がある。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」の現状および過程を明らかにすることである。

B. 研究方法

2008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、2021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。

C. 研究結果

2008年4月から2021年9月にかけてのインターフェロン（IFN）治療助成件数は、2536件（B型肝炎100件、C型肝炎2436件）であった。2020年10月から2021年9月までの1年間における新規の申請は、B型肝炎が1件（前々年は6件、前年は3件）、C型肝炎が0件（前々年、前年とも0件）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、2021年9月までに2984件（慢性肝炎86.4%、代償肝硬変11.6%、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11.7%、40～69歳74.6%、70歳以上13.7%、背景肝および年代に大きな変化なし）。直近4年間の新規助成件数は、2018年が15.8件/月、2019年が16.1件/月、2020年が9.5件/月、2021年が11.2件/月であり、2020年、2021年において減少していた。

2014年10月から開始されたC型肝炎に対するIFNフリー（DAA）治療の累積助成件数は、2021

年 9 月までに 3788 件あり、IFN の助成件数（2008 年 4 月から 2020 年 9 月までで 2436 件）を越えていた。一方、DAA 治療の新規申請件数は、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、2020 年 14.8 件/月）、特に 2021 年度の 9 月までの件数は 10.2 件/月とさらに減少していた。DAA 治療を受けた年齢は、70～79 歳が 33.3%、80 歳以上が 12.5%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 型肝炎の前治療歴は、74.0%が初回例、23.3%が IFN failure であったが、その年次推移をみると、2014 年は 45.3%が初回例、54.7%が IFN failure であったのに対し、2021 年はそれぞれ 92.4%、6.5%と大きく変化していた。ソフォスブビル+ベルパタスビル（SOF/VEL）併用治療の申請件数は 34 件（2021 年 9 月まで）であり、31 例（91.2%）が非代償性肝硬変に、3 例（8.8%）が DAA 非治癒再治療に用いられていた。

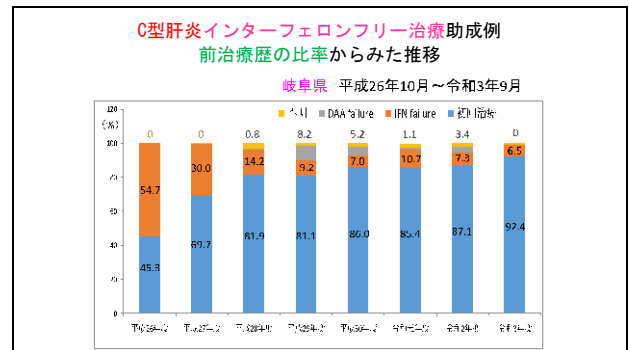
2018 年 12 月から 2021 年 12 月までにおける、岐阜県の肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の助成件数は 34 件（2019 年 5 件、2020 年 3 件、2021 年 26 件）であり、2021 年 4 月の助成要件の緩和によって、同年の申請件数は大きく増加した。

D. 考察

2019 年と比較し、B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤の新規申請件数は、2020 年は 41%、2021 年は 30%の減少を認めた。また C 型肝炎に対する DAA 製剤の新規申請件数も、前年度比の 68.9%まで減少していた。これらの理由としては、COVID-19 の蔓延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たが、DAA 治療の申請件数については長期的な減少傾向を明らかに示しており、今後も治療対象となる HCV 陽性者は、減少していくことが予想される。

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 2021 年の C 型肝炎 DAA 治療症例の背景をみると、IFN failure の症例は 6.5%まで低下する一方、

初回例が 92.4%まで増加していたことより、DAA の登場まで待機していた IFN failure の治療は、現在までにほぼ終了していることが明らかになった。今後は、初回治療例（新規治療対象者）を掘り起こし確実に治療に繋げていくことが、ますます重要になると考えられた（下図）。



以下に、初回治療例の掘り起こしに向けた活動・研究成果を示す。

① 特定感染症検査等事業に対する取り組み

岐阜県では、2020 年 7 月より特定感染症検査等事業で用いる肝炎ウイルス委託検査申込（問診）票兼結果票を変更し、問診票に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。実際、2022 年 11 月に施行したアンケート調査にて、同意取得率が 94.7%（214/226 件）であることが明らかになっており、今回の変更の有用性が示唆された。また同アンケート調査の結果より、受診動機としては医療機関における情報入手が最も高いことも明らかになった。今後は受診状況調査結果の解析をすすめ、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さらに検討していく（おそらく、医療機関への働きかけが最も有効であると考えられる）。

② 医療機関・医療従事者に対する取り組み

医療機関・医療従事者への活動として、岐阜県病院協会に協力を依頼し「令和 2 年度医療事故等防止対策に関する研修会」にて講演を行い、県内医療機関に対して感染対策、医療安全の側面から啓発活動を行った。講演後、アンケート調査（24 施設から回答）を施行し

たところ、「肝臓専門医非在中施設においては、肝炎検査陽性患者に対する対応が主治医任せになりがちであること」、「肝臓専門医在中施設においても、対応は主治医任せの施設（5/12 施設=42%）、病院として把握・管理ができていない施設（7/12 施設=58%）があること」が明らかになった。初回治療例の掘り起こしを推進するためには、陽性者をスルーせず確実に精査・治療に繋げるシステムの構築や、消化器・肝臓専門医が不在である医療施設へのきめ細やかなサポートが必要である現状が明らかになった。

E. 結論

岐阜県（地域）においてウイルス肝炎治療は適切に行われてきたが、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。特定感染症検査等事業において、フォローアップ事業への同意に関する取り組みの有用性が示されたため、今後は健康増進事業における応用を検討する必要がある。引き続き行政と連携し、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とともに、医師会や病院協会等と協力することで、医療機関への啓発活動を継続していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai K, Takai K, Miwa T, Maeda T, Hanai T, Shiraki M, Suetsugu A, Shimizu M. Increased visceral adipose tissue and hyperinsulinemia raise the risk for recurrence of Non-B Non-C hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Cancers* 2021;13:1542.
- 2) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Usefulness of the stroop test in diagnosing minimal hepatic encephalopathy and predicting overt hepatic encephalopathy. *Hepatol Commun.* 2021;5:1518-1526.
- 3) Hanai T, Hiraoka A, Shiraki M, Sugimoto R, Taniki N, Hiramatsu A, Nakamoto N, Iwasa M, Chayama, Shimizu M. Utility of the SARC-F questionnaire for sarcopenia screening in patients with chronic liver disease: A multicenter cross-sectional study in Japan. *J Clin Med* 2021;10:3448.
- 4) Hanai T, Nishimura K, Miwa T, Maeda T, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Usefulness of nutritional therapy recommended in the Japanese Society of Gastroenterology/Japan Society of Hepatology evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *J Gastroenterol* 2021;56:928-937.
- 5) Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ogiso Y, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M. Nutritional assessment tool for predicting sarcopenia in chronic liver disease. *JCSM Rapid Commun* 2021;4:150-158.
- 6) Miwa T, Hanai T, Toshihide M, 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* 2021;51:662-673.
- 7) Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Tani M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56:593-619.
- 8) Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, Kawaguchi T, Kurosaki M, Sakaida I, Shimizu M, Tani M, Terai S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hidaka H, Miwa H, Chayama K, Enomoto N, Shimosegawa T, Takehara T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatol Res.* 2021;51:725-749.
- 9) 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.

2. 学会発表

- 1) 第 27 回日本門脈圧亢進症学会総会
2020 年 10 月 28 日-11 月 18 日 WEB
ワークショップ「門脈圧亢進症におけるサルコペニアの実際と対策」
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
- 2) 第 107 回日本消化器病学会総会
2021 年 4 月 16 日 東京
ワークショップ 16「肝癌のハイリスク患者 地域, 職域, 院内での拾い上げ」
肥満関連因子からみた根治治療後肝癌再発高リスク群の拾い上げ
今井健二, 高井光治, 清水雅仁
- 3) 第 107 回日本消化器病学会総会
2021 年 4 月 17 日 東京
シンポジウム 11「肝硬変:新ガイドラインの評価と集学的治療の最前線」
肝硬変診療ガイドライン 2020 栄養療法フローチャートの有用性に関する検討
華井竜徳, 三輪貴生, 清水雅仁
- 4) 第 57 回日本肝臓学会総会
2021 年 6 月 17 日 札幌
パネルディスカッション 1「肝疾患におけるサルコペニアの診断と治療」
肝硬変患者におけるサルコペニア合併は顕性肝性脳症を予測する—競合リスクモデルおよび傾向スコアマッチング法を用いた検討
三輪貴生, 華井竜徳, 清水雅仁
- 5) 第 57 回日本肝臓学会総会
2021 年 6 月 18 日 札幌
シンポジウム 4「肝硬変のトータルマネジメント—QOL 改善と予後延長を目指して」
Late evening snack は肝硬変患者の予後を改善するか? —傾向スコアマッチングおよび傾向スコア逆確率による重み付け解析による検討
華井竜徳, 清水雅仁
- 6) 第 57 回日本肝臓学会総会
2021 年 6 月 18 日 札幌
パネルディスカッション 7「門脈圧亢進症の診断と治療の進歩」

不顕性肝性脳症患者における亜鉛欠乏症は顕性脳症発症および予後予測因子である—競合リスクモデルを用いた検討

三輪貴生, 華井竜徳, 清水雅仁

- 7) 第 36 回日本臨床栄養代謝学会学術集会
2021 年 7 月 21 日 神戸 (WEB)
パネルディスカッション 7「重要臓器機能低下を踏まえた栄養管理の工夫:肝・腎・心・肺機能障害に着目して」
肝硬変におけるサルコペニアは骨粗鬆症と関連する
華井竜徳, 白木 亮, 清水雅仁

G. 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