

検診で発見された肝炎ウイルスキャリアの長期経過に関する検討

研究分担者 宮坂昭生¹

研究協力者 滝川康裕¹、阿部弘一¹、吉田雄一¹、佐々木純子¹

腰山 誠²、高橋文枝²

1 岩手医科大学内科学講座消化器内科肝臓分野

2 岩手県予防医学協会

研究要旨

治療法の進歩により抗ウイルス療法が提供されたC型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）キャリアのほとんどの症例でHCVの排除が可能となったが、医療機関を受診しなくては治療が受けられないため、医療機関を受診してもらう必要がある。そこで、今回、当県におけるHCV eliminationの現状を把握し、さらなるeliminationに向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題について検討を行い、その課題についてアプローチを試みた。まず、当県におけるHCV eliminationの状況についてみると、1) HCV陽性率は2010年0.74%、2019年0.58%であった。2) 40～74歳の年齢調整HCVキャリア率および推定HCVキャリア数は2009年に比較して2019年は9医療圏すべてで減少していた。県全体でも40～74歳の年齢調整HCVキャリア率は2009年0.76%、2019年0.33%であった。また、推定HCVキャリア数は2009年4,735人、2019年2,227人であった。2009年度から2019年度までに抗ウイルス療法を行いHCVが排除された40～74歳のHCVキャリア数は2,313人と推定された。3) S町におけるアンケート調査で、抗ウイルス療法を受けたHCVキャリアは増加していた。また、S町が新40歳に対して無料で行なっているHCV検査の陽性率の推移は年々減少しており、さらに、肝がん死亡率の推移は対人口10万人あたりの死亡率、標準化死亡比ともに減少傾向にあった。さらなるeliminationに向けた、現状と課題についての検討では、1) 40～74歳のHCV抗体検査未受検率は42%で、2) 2012～2018年度における肝炎検診後のHCVキャリアの初回医療機関受診状況は39.3%が未受診であった。3) HCVキャリア追跡調査での通院状況の検討では年々「来院せず」が増えていた。そこで、通院中断者へアプローチを試みたが、通院中断者への受診勧奨は困難な面もあった。当県におけるHCV eliminationは進みつつあるが、通院中断者へ受診を促す方法をさらに検討してゆく必要がある。

A. 研究目的

近年、治療法の進歩により、抗ウイルス療法が提供されたC型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）キャリアにおいては、ほとんどの症例でHCVの排除が可能となり、病態の進展を防止できるようになってきた。その一方で、肝炎ウイルス検診施行により、無症状のHCVキャリアを発見するという目的は達成されつつあるが、発見されたHCVキャリアが医療機関を受診せず、治療に結びついていない例も認められる。また、医療機関を受診しても、通院を中断して有効な治療を受けないHCVキャリアや通院を継続

していても抗ウイルス療法を受けていないHCVキャリアも存在する。

そこで、岩手県における（1）HCV eliminationの現状と、（2）さらなるeliminationに向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題について検討を行い、（3）その課題についてアプローチし、検診で発見されたHCVキャリアの長期経過および予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 当県における HCV elimination の現状については、①2010 年と 2019 年の HCV 陽性率について比較検討するとともに、②2009 年と 2019 年の 40～74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数について比較検討を行い、さらに、③県内の S 町の HCV 治療状況、HCV 抗体陽性率および肝がん死亡率の推移について検討した。

(2) また、さらなる elimination に向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題について検討するため、当県での検診状況を検証するとともに、当県で構築している肝炎ウイルス検診体制（図 1）下で、HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対して行っているアンケート（最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状況、治療内容、血液検査値、画像所見等）による追跡調査を解析した。

当県の肝炎ウイルス検診体制とは、市町村が検診対象住民の集団検診あるいは個別検診を岩手県予医学協会に依頼し、統一された検査方法で HCV キャリアを診断（岩手県予医学協会実施）し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、①医療機関への受診の勧奨のはがき、②肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の一覧、③HCV の冊子（財団法人ウイルス肝炎研究財団編）、④医療機関受診時の返信用はがき、の郵送を行う。通知を受けた肝炎ウイルスキャリアはこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏洩がないように十分配慮してある。

また、年度末には医療機関受診が確認できない HCV キャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている（図 2）。

そして、このような肝炎ウイルス検診体制下において、HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対して 2001 年 4 月から 2020 年 3 月まで年 1 回アンケートによる追跡調査を行っている。

(3) さらに、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における課題を抽出後、主な課題につ

いてアプローチを試みた。

C. 研究結果

(1)-① 岩手県の年代別 HCV 陽性率の推移（図 3）
岩手県の HCV 陽性率は 2010 年 0.74%、2019 年 0.58%であった。年代別にみても 2010 年に比較して 2019 年は減少していた。

(1)-② 医療圏別、年齢調整 HCV キャリア率および推定 HCV キャリア数の推移—40～74 歳—
40～74 歳の岩手県の年齢調整 HCV キャリア率（図 4）は 2009 年 0.76%、2019 年 0.33%であった。県内のすべての医療圏で 2009 年に比べて 2019 年の年齢調整 HCV キャリア率は低率となっていた。

また、40～74 歳の医療圏別、推定 HCV キャリア数（図 5）は、県内の 9 医療圏すべてで 2009 年に比べて 2019 年の推定 HCV キャリア数は低下していた。県全体でも 2009 年 4,735 人、2019 年 2,227 人と 2009 年に比べて 2019 年の推定 HCV キャリア数は 2,508 人低下していた。ここで、2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い、HCV が排除された 40～74 歳の HCV キャリア数を推測することとした。岩手県医療費助成制度の交付件数はインターフェロン（interferon: IFN）ベース治療が 1,001 件、IFN フリー治療が 1,893 件であり、1 人 1 データとした時、最終治療で HCV が排除されたと仮定すると、最終治療が IFN ベース治療であったのは 530 名、IFN フリー治療であったのは 1,763 名であった（図 6）。IFN 治療を受けた HCV キャリアはほとんどが 40～74 歳であったが、IFN フリー治療は高齢でも治療可能であることより、40～74 歳で IFN フリー治療を受けた人数を推測するため、当科において IFN フリー治療を受けた 198 名の医療費の内訳と年齢分布（図 7）を参考とした。医療費助成制度を利用者のなかでみると 87%が 40～74 歳であり（ $1,763 \text{ 名} \times 0.87 = 1,534 \text{ 名}$ ）、年齢別にみると 40～74 歳で医療費助成制度を利用したのが 86%であった（ $1,534 \text{ 名} / 0.86 = 1,783 \text{ 名}$ ）ことより、40～74 歳で IFN フリー治療を受けたのは 1,783 名と推定される。よって、2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い HCV が排除された 40～74 歳の HCV キャリア数は 2,313 人（1,783 人 + 530 人）と推定された。

(1)-③ 県内の S 町の HCV 治療状況、HCV 陽性率および肝がん死亡率の推移についての検討

S 町では HCV キャリアの個別面談を 3~4 年毎に行っており、その際に治療状況についてもアンケート調査を行っているのでその結果について検討した。2014 年は 50%、2016 年は 76%、2019 年は 73% (未記入を除くと 85%) が抗ウイルス療法を受けていた (図 8)。また、S 町が新 40 歳に対して無料で行っている HCV 検査の陽性率の推移は年々減少しており (図 9)、さらに、肝がん死亡率の推移は対人口 10 万人あたりの死亡率、標準化死亡比において減少傾向にあった (図 10)。

(2)-① 当県における HCV 検査受検率 (図 11)

当県における 40~79 歳の HCV 検査受検率は 58% であり、42% が未受検の状態であった。

(2)-② 肝炎検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況 (図 12)

受診はがき回収数から検診後の HCV キャリアの初回医療機関受診状況をみると、2012 年度から 2018 年度までは 60.7% が受診、39.3% が未受診であった。

(2)-③ HCV キャリアの医療機関受診状況

2002 年度から 2020 年度までの HCV キャリアの医療機関受診状況の経年的推移は定期的受診が減少傾向にあり 2020 年度は抗ウイルス治療により著効となった 22.4% を含め 38.9% であった。一方、来院しなくなる割合が年々増加し、2020 年度は抗ウイルス治療により著効となり来院しなくなった 7.5% を含め 51.6% が来院しなくなっていた (図 13)。

2017 年度調査時に医療機関への通院が確認できた HCV キャリア 462 名の 2018 年度の通院状況を検討すると、「来院せず」「著効・来院せず」が 13.9% であった (図 14)。

(3) 通院中断者へのアプローチ (図 15)

通院中断者が「受療」への障壁であると考え、通院中断者へのアプローチを試みることにした。そこで、検診で発見され、当院を受診したが、その後、通院を中断した HCV キャリア 45 名について、(A) 検診で HCV 感染を知り、当科受診後来院しなかったが、IFN フリー治療を受けるために再受診した 12 名、(B) 当科は中断しているが、他科への受診歴のある 11 名、(C) 当科中断および他科受診歴のない 14 名、(D) 他院通院中とされる 8 名に分け、アプローチを試みた。

(3)-(A) 検診で HCV 感染を知り、当科受診後来院しなくなり、今回、再受診して IFN フリー治療を受けた 9 名にアンケートを行った結果、受療のきっかけは「医療従事者からの勧め」が 4 名、「紹介された病院の主治医に話しを聞いて」が 3 名、「知人や家族からの勧め」1 名、「メディアを通じて」が 1 名であった (図 16)。

(3)-(B) 当科は中断しているが、他科への受診歴のある 11 名については、1 名が死亡、2 名は重症で転院となり、3 名が他院紹介となり、そのうち 2 名が他院受診中であった。1 名は他科に問い合わせ当科受診となり DAA 治療で SVR となった。残る 5 名中 2 名は 90 歳以上であるため、3 名が現在、消息不明である。

(3)-(C) 当科中断および他科受診歴のない 14 名においては、1 名の死亡が確認され、5 名は 90 歳以上であった。8 名について電話連絡を試みたが、連絡が付かなかった。

(3)-(D) 他院通院中とされる 8 名については、他院へ問い合わせ、5 名が現在、他院通院中、3 名が死亡であることが判明した。

D. 考察

IFN を用いない経口薬のみの抗ウイルス療法、直接作用型抗ウイルス剤 (direct acting antivirals: DAAs) が C 型慢性肝炎・代償性肝硬変のみならず、C 型非代償性肝硬変に対しても適応となり、DAAs 療法が提供された HCV キャリアのほとんどの症例で HCV の排除が可能となった。そこで、岩手県における HCV elimination の状況について検討を行った結果、2009 年に比較して 2019 年では HCV 陽性率、40~74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数は低下していた。特に、40~74 歳の推定 HCV キャリア数は 2009 年 4,735 人から 2019 年 2,227 人と減少していた。そして、2009 年度から 2019 年度までに抗ウイルス療法を行い HCV が排除された 40~74 歳の HCV キャリア数は 2,313 人 (1,783 人+530 人) と推定され、このなかで、医療費助成制度を利用して HCV 排除した人数も 2,064 人と推定されたことより、医療費助成制度は有効利用されていると考えられた。また、すべての医療圏で 40~74 歳の年齢調整 HCV キャリア率、推定 HCV キャリア数も 2019 年は 2009 年に比べ低下していた。県内の S 町でのアンケート

調査の結果より、抗ウイルス療法を受ける人が増えていると考えられた。そして、S 町が新 40 歳に対して無料で行なっている HCV 検査の陽性率の推移は年々減少しており、肝がんの対人口 10 万人あたりの死亡率、標準化死亡比は減少傾向にあった。

以上より、岩手県における HCV elimination はすすみつつあるが、引き続き、動向をみてゆく必要がある。

今回、さらなる elimination に向けて、「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における現状と課題についても検討を行った。「受検」については、当県における 40～79 歳の HCV 検査受検率は 42% が未受検の状態であるため、職域も含め、さらに、受検を推進する必要があると考えられた。「受診」については、検診後医療機関未受診者が 39.3% 認められたが、当県では、年度末に初回医療機関受診が確認できない HCV および HBV キャリアについては市町村に対して医療機関未受診者のリストを送付して市町村からの受診確認や受診勧奨を行っている。しかし、初年度だけであるため、今後、受診勧奨を毎年行ってゆく等の検討が必要であると考えられた。さらに、経年的推移でも来院しなくなる割合が年々増加している。医療機関を受診しなくては抗ウイルス療法が受けられないため、通院を中断した HCV キャリアへの対策が必要となる。そこで、今回、検診で発見された HCV キャリアで当科への通院を中断した者を層別化して、アプローチを試みた。検診で HCV 感染を知り、当科受診後來院しなくなり、再受診して IFN フリー治療を受けた 9 名へのアンケートでは、市町村の広報やリーフレット、メディアの活用などもあるが、知人、家族、医療従事者といった他者からの勧めが受療のきっかけになっていたことより、肝炎に正しい知識を習得した地域肝疾患コーディネーターからのアプローチや、受診した医療機関からのアプローチなどを検討する必要がある。また、他院や他科への問い合わせでは、比較的容易に通院状況を把握できたが、当科中断および他科への受診歴のない方へのアプローチは困難であった。その理由として、電話にでないといったことや、中断からアプローチが長くなるほど、高齢化がすすむ、転居しているなどで困難となっていくと考えられた。現在の状況を把握する方法を模索する必要があり、そのためには、行政や保健師など様々な職種との協力が

必要となる。また、フォローアップについて事前に同意を得ておくことも必要であると考えられた。

「受療」については一般かかりつけ医での DAAs 導入率が低いといった問題、「フォローアップ」においては「著効・来院せず」が徐々に増えているといった問題もあり、今後の検討課題であると考えられた。

E. 結論

・40～74 歳の岩手県の年齢調整 HCV キャリア数は 2009 年 4,735 人、2019 年 2,227 人と 2009 年に比較して 2019 年は明らかに減少していたが、引き続き、岩手県における elimination の状況についてみてゆく必要がある。

・「受検」「受診」「受療」「フォローアップ」の各段階における課題があるが、特に、受診後來院しなくなる HCV キャリアが増えていといった問題がある。

・通院中断者への受診勧奨は難しいと考えるが、再受診に向かわせる方策をさらに検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 宮坂昭生, 黒田英克, 及川隆喜, 柿坂啓介, 吉田雄一, 遠藤啓, 鈴木悠地, 佐藤寛毅, 阿部珠美, 藤原裕大, 岡本卓也, 米澤美希, 滝川康裕. 当科における肝硬変の成因別実態. 肝硬変の成因別実態 2018. P36-37, 医学図書出版, 2019.
- (2) Yoshida Y, Yonezawa M, Okamoto T, Fujiwara Y, Suzuki A, Suzuki Y, Endo K, Kakisaka K, Oikawa T, Kuoda H, Miyasaka A, Takikawa Y. Occurrence of hepatocellular carcinoma 24 years after successful interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C: a case report. Clin J Gastroenterol. 2019; 12(1): 120-127.
- (3) Miyasaka A, Yoshida Y, Suzuki A, Ueda H, Morino Y, Takikawa Y. A case of suspected portal-pulmonary hypertension due to hepatitis C virus infection. Clin J Gastroenterol. 2020; 13(1): 90-96.
- (4) Kakisaka K, Sakai A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takahashi F, Sumazaki R, Takikawa Y. Hepatitis B Surface Antibody Titers at One and Two Years after Hepatitis B Virus Vaccination in Healthy Young Japanese Adults. Intern Med. 2019; 58(16): 2349-2355.

- (5) Miyasaka A, Yoshida Y, Wang T, Takikawa Y. Next-generation sequencing analysis of the human T-cell and B-cell receptor repertoire diversity before and after hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15(11): 2738-2753.
- (6) Miyasaka A, Kumagai I, Masuda T, Takikawa Y. A 51-Year-Old Woman Drug-induced Hypersensitivity Syndrome Associated with Carbamazepine, Reactivation of Human Herpesvirus 6, and Acute Liver Failure: A case report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e928587
- (7) Miyasaka A, Yoshida Y, Suzuki A, Masuda T, Okamoto H, Takikawa Y. Hepatitis B reactivation after successful treatment of hepatitis C virus with sofosbuvir and ribavirin: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99: e22650.
- (8) Kumagi I, Suzuki K, Kitada K, Kondo K, Kato A, Yoshida Y, Miyasaka A, Takikawa Y, Kaneko Y, Takahashi M, Okamoto H. A Male Patient with Acute Hepatitis E Showing Asymptomatic and Transient Hyperthyroidism Due To Autoimmune Thyroiditis. *Japanese Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2020; 4: 1-6.
- (9) Endo K, Sato T, Suzuki A, Yoshida Y, Kakisaka K, Miyasaka A, Takikawa Y. Sustained virologic response by direct-acting antivirals suppresses skeletal muscle loss in hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35: 1602-1609.
- (10) Miyasaka A, Sato S, Masuda T, Takikawa Y. A 55-Year-Old Japanese Man with Multiple Sclerosis Diagnosed with Disseminated Tuberculosis Identified by Liver Function Abnormalities: A Case Report. *Am J Case Rep.* 2021; 22: e931369.
- (11) Miyasaka A, Yoshida Y, Suzuki A, Sawara K, Takikawa Y. A Novel Standard for Hepatocellular Carcinoma Screening Intensity After Hepatitis C Elimination. *International Journal of General Medicine.* 2021; 14: 9845-9854.
- (12) Miyasaka A, Yoshida Y, Suzuki A, Takikawa Y. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based treatment at 1-year post-sustained virological response. *Qual Life Res.* 2021; 30: 3501-3509.
- (13) Miyasaka A, Yoshida Y, Murakami A, Hoshino T, Sawara K, Numao H, Takikawa Y. Safety and efficacy of glecaprevir and pibrentasvir in north Tohoku Japanese patients with genotype 1/2 hepatitis C virus infection. *Health Sci Rep.* 2022; 5: e458.
2. 学会発表
- (1) 遠藤啓、佐藤琢郎、滝川康裕、鈴木彰子、吉田雄一、柿坂啓介、宮坂昭生. C型肝疾患患者に対する抗ウイルス療法が骨格筋量に与える影響。第105回日本消化器病学会総会（金沢）2019年5月。
- (2) 吉田雄一、鈴木彰子、宮坂昭生、滝川康裕。岩手県におけるIgG-HEV抗体陽性率の推移に関する検討。第105回日本消化器病学会総会（金沢）2019年5月。
- (3) 吉田雄一、鈴木彰子、宮坂昭生、滝川康裕。インターフェロンフリー治療によるC型肝炎SVR後の肝発癌に関連する肝線維化指標の検討。第55回日本肝臓学会総会（東京）2019年6月。
- (4) 高島みゆき、滝川康裕、宮坂昭生、岩泉康子、斉藤知子、遠藤瞳。当県における地域肝疾患アドバイザーの活動状況と課題。第55回日本肝臓学会総会（東京）2019年6月。
- (5) 宮坂昭生、吉田雄一、鈴木彰子、滝川康裕。DAAs治療によるC型肝炎SVR後の肝発癌に関連する因子の検討。第106回日本消化器病学会総会（広島）2020年8月。
- (6) 宮坂昭生、吉田雄一、滝川康裕。当科におけるC型非代償性肝硬変に対するベルパタスビル/ソホスブビル治療の検討。第62回日本消化器病学大会（神戸）2020年11月。
- (7) 吉田雄一、鈴木彰子、宮坂昭生、滝川康裕。岩手県におけるHEV新規感染率に関する検討。第24回日本肝臓学会大会（神戸）2020年11月。
- (8) 吉田雄一、宮坂昭生、滝川康裕。HEV新規感染した地域住民とE型肝炎患者の性別・年齢の検討。第43回日本肝臓学会東部会（盛岡）2020年12月。
- (9) 岩泉康子、三浦幸枝、宮坂昭生、滝川康裕。肝疾患拠点病院としての肝炎医療コーディネーターの活動と今後の課題。第107回日本消化器病学会総会（東京）2021年4月。
- (10) 吉田雄一、鈴木彰子、宮坂昭生、滝川康裕。C型肝炎DAAs治療によるSVR後肝発癌に関する因子の検討。第107回日本消化器病学会総会（東京）2021年4月。

- (11) 吉田雄一、宮坂昭生、鈴木彰子、滝川康裕. C型非代償性肝硬変 DAAs 治療後の肝予備能の推移. 第 25 回日本肝臓学会大会（神戸）2021 年 11 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

特記事項なし。

2.実用新案登録

特記事項なし。

3.その他

特記事項なし。

図1. ウイルス肝炎に対する検診・治療体制

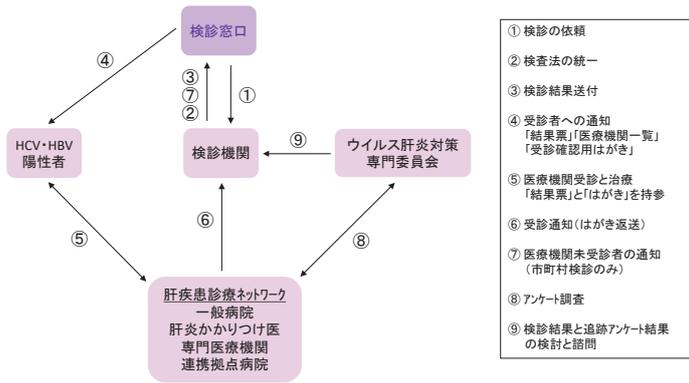


図4. 医療圏別、年齢調整HCVキャリア率の推移 - 40~74歳 -

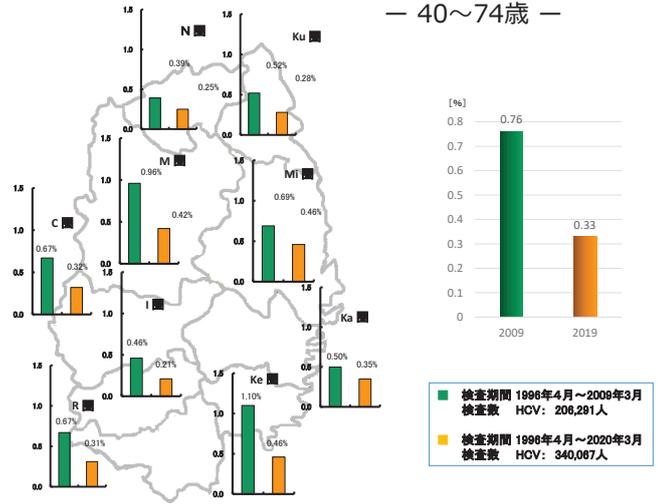


図2. 肝炎ウイルス検診の流れ

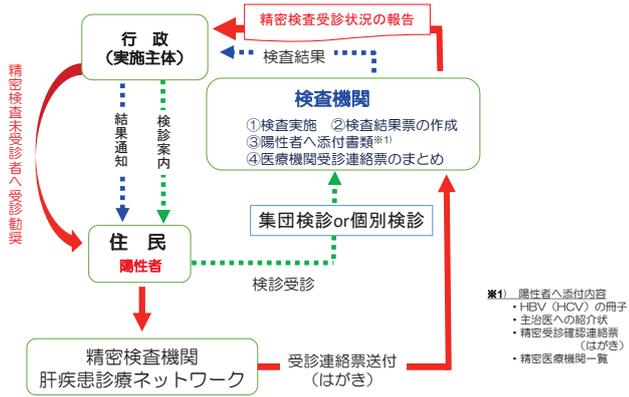


図5. 医療圏別、推定HCVキャリア数の推移 -40~74歳-

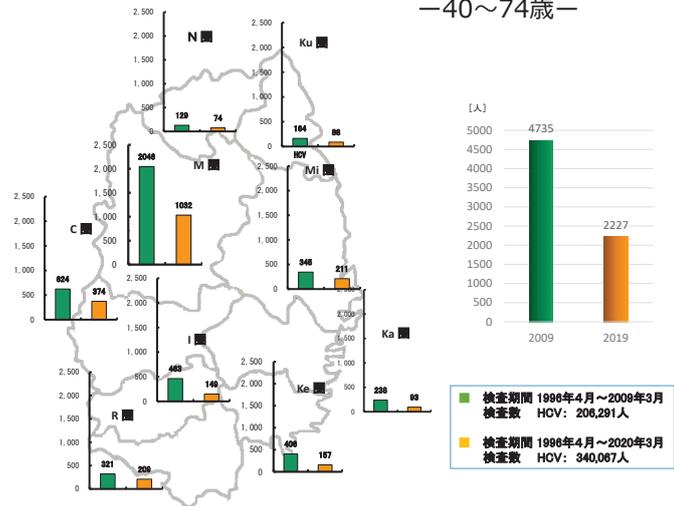


図3. 岩手県の年代別HCV陽性率の推移

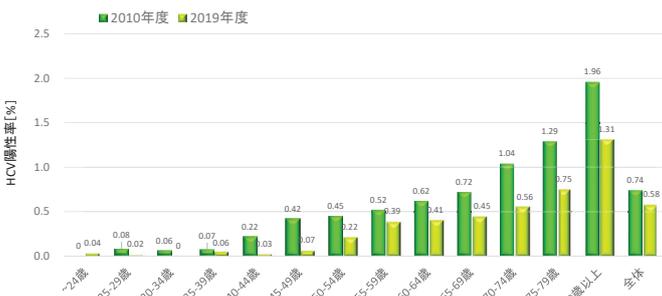


図6. 岩手県医療費助成制度の受給者数 - 2009年度~2019年度 -

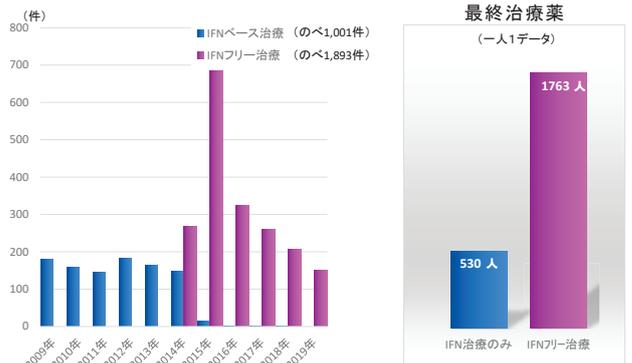


図7. 当院での医療費の内訳と年齢分布

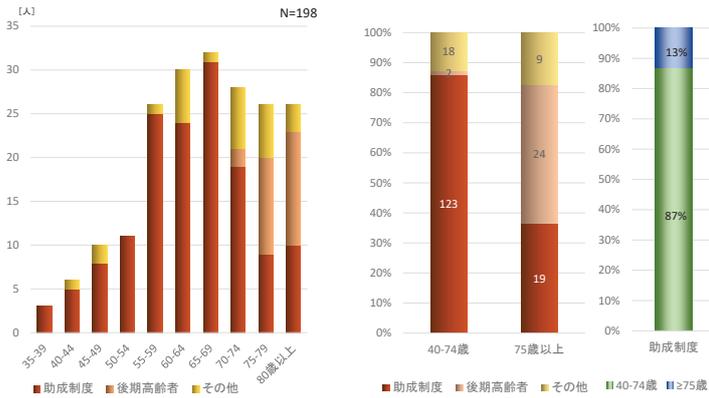


図10. 肝がん死亡率の推移

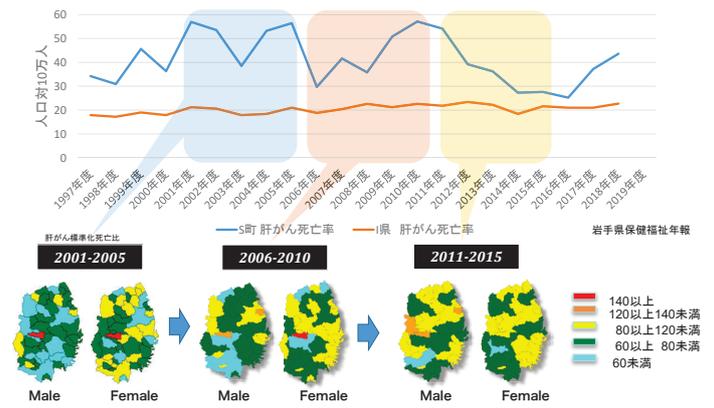


図8. S町における抗ウイルス療法の実施状況

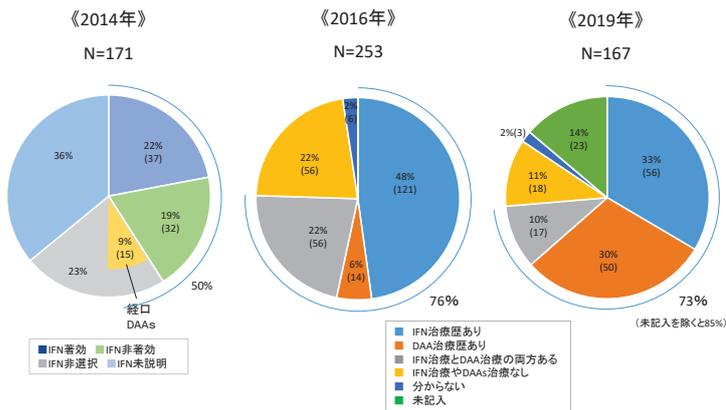


図11. 岩手県の医療圏別受検率 - HCV -

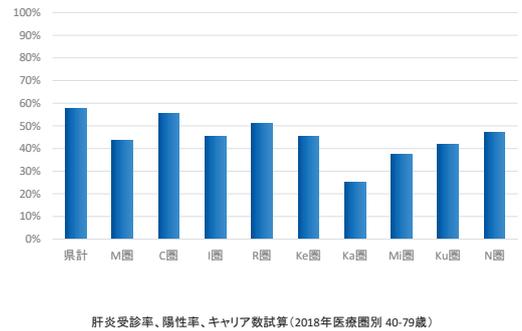


図9. S町のHCV陽性率の推移

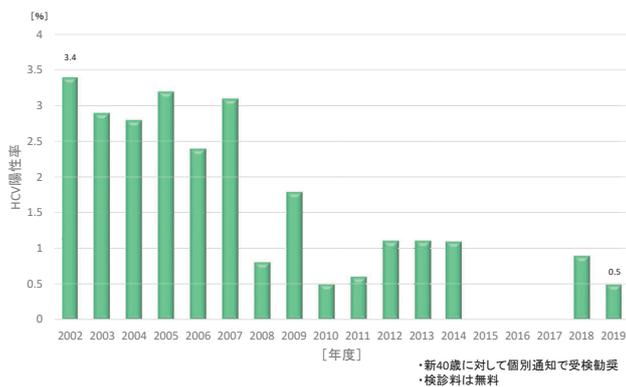


図12. 初回HCVキャリア医療機関受診状況

