

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、肝発がんを中心に解析した。

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)、16 名 (3%) に肝発がんを認め、死亡が 5 名 (肝がん死 2 名) であった。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)、48 名 (9.7%) に肝発がんを認め、死亡が 29 名 (肝がん死 7 名、肝不全死 3 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、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。また HBs 抗原陽性からの肝発がん症例と HCV 抗体陽性からの肝発がん症例の比較では、HCV 抗体陽性例の方が、HBs 抗原陽性例に比べて肝発がん率が有意に高値であった。HCV 抗体陽性の肝発がん症例の方が、HBs 抗原陽性の肝発がん症例に比べて、有意に初診時 APRI が高値、最終診断時の APRI、FIB4 が高値であった。HBs 抗原陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、経過で核酸アナログ製剤の投与あり、初診時および最終診察時 FIB4 高値 (3.25 以上) の症例で有意に肝発がんが多かった。HCV 抗体陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、男性、ウイルス駆除未達成 (未 SVR)、初診時および最終診察時 FIB4 高値) の症例で有意に肝発がんが多かった。さらに多変量解析では、HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性ともに初診時 FIB4 高値が肝発がんに関わる因子として抽出された。検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例、つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝癌スクリーニングが必要と思われた。

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、肝発がんを中心に解析した。

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。

2) HBs 抗原陽性者の経過

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。また 16 名 (3%) に肝発がんを認め、死亡が 5 名 (うち肝がん

死 2 名) 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。また 48 名 (9.7%) に肝発がんを認め、死亡が 29 名 (うち肝がん死 7 名、肝不全死 3 名) 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、FIB4、APRI、トランスアミナーゼが有意に低値であった (表 1)。

表 1 抗ウイルス療法あり、なし症例の比較

| | 抗ウイルス療法 なし | 抗ウイルス療法 あり | |
|-------|---------------|---------------|---------|
| 症例数 | 116 | 378 | |
| 初診時 | | | |
| Age | 71.0±7.8 | 60.5±10.2 | P<0.001 |
| ALT | 34.5±22.7 | 47.1±47.9 | P<0.001 |
| Plt | 16.3±6.4 | 18.6±12.0 | P<0.05 |
| Alb | 4.01±0.51 | 4.26±0.37 | P<0.001 |
| FIB-4 | 3.81±2.99 | 2.60±1.78 | P<0.001 |
| 最終診察時 | | | |
| 観察期間 | 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 |
| Plt | 15.2±6.7 | 18.2±6.9 | P<0.001 |
| Alb | 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 2 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 2 抗 HCV 療法公費助成制度利用の内訳

| 助成申請パターン | 人数 |
|-------------------------------------|-----|
| 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 |
| 合計 | 270 |

5) 肝発がん症例と非肝発がん症例の比較

HBs 抗原陽性者の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較では、初診時、肝発がん症例の方が、非肝発がん症例に比べて、有意に血小板数が低く、APRI、FIB4 が高値であった。また最終診断時では、肝発がん症例の方が、非肝発がん症例に比べて、有意にアルブミン値が低値で、APRI、FIB4 が高値であった (表 5)。

表 5 HBs 抗原陽性例の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較

| | 経過で肝がんあり | 経過で肝がんなし | |
|-------|------------|------------|---------|
| 症例数 | 16 | 519 | |
| 初診時 | | | |
| Plt | 13.27±5.28 | 21.02±5.61 | P<0.001 |
| Alb | 4.08±0.78 | 4.35±0.35 | P=0.30 |
| APRI | 1.02±0.75 | 0.45±0.34 | P<0.05 |
| FIB-4 | 3.40±2.00 | 1.66±0.83 | P<0.05 |
| 最終診察時 | | | |
| Plt | 16.2±10.9 | 20.7±10.9 | P=0.12 |
| Alb | 3.65±0.85 | 4.26±0.41 | P<0.05 |
| APRI | 0.93±0.67 | 0.43±0.39 | P<0.01 |
| FIB-4 | 4.41±3.19 | 1.95±1.09 | P<0.01 |

HCV 抗体陽性例の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較では、初診時、最終診察時、共に、肝発がん症例の方が、非肝発がん症例に比べて、有意に APRI、FIB4 が高値であった (表 6)。

表 6 HCV 抗体陽性例の肝発がん症例と非肝発がん症例の比較

| | 経過で肝がんあり | 経過で肝がんなし | |
|-------|-----------|-----------|--------|
| 症例数 | 48 | 446 | |
| 初診時 | | | |
| APRI | 1.77±1.38 | 0.93±1.00 | P<0.01 |
| FIB-4 | 4.69±2.87 | 2.71±2.08 | P<0.01 |
| 最新診察時 | | | |
| APRI | 2.39±4.19 | 0.77±2.46 | P<0.05 |
| FIB-4 | 7.17±7.68 | 3.37±7.61 | P<0.01 |

6) HBs 抗原陽性からの肝発がん症例と HCV 抗体陽性からの肝発がん症例の比較

HCV 抗体陽性例の方が、HBs 抗原陽性例に比べて肝発がん率が有意に高値であった。また HCV 抗体陽性の肝発がん症例の方が、HBs 抗原陽性の肝発がん症例に比べて、有意に初診時 APRI が高値、最終診断時の APRI、FIB4 が高値であった (表 7)。

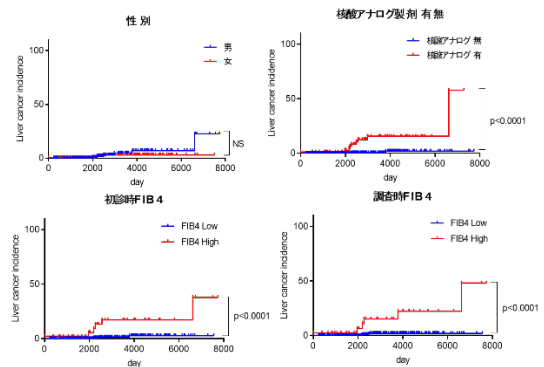
表 7 HBs 抗原陽性からの肝発がん症例と HCV 抗体陽性からの肝発がん症例の比較

| | HCV抗体陽性 | HBs抗原陽性 | |
|------------------|-----------|-----------|--------|
| 症例数 | 49 | 16 | |
| 性別 男/女 | 19/30 | 8/8 | P=0.42 |
| 発がん/非発がん | 49/495 | 16/535 | P<0.01 |
| 初診時 | | | |
| APRI | 1.77±1.38 | 1.02±0.75 | P<0.05 |
| FIB-4 | 4.69±2.87 | 3.40±2.00 | P=0.78 |
| FIB-4>3.25/≤3.25 | 28/16 | 6/6 | P=0.22 |
| 最終診察時 | | | |
| APRI | 2.39±4.19 | 0.93±0.67 | P<0.01 |
| FIB-4 | 7.17±7.68 | 4.41±3.19 | P<0.01 |
| FIB-4>3.25/≤3.25 | 36/13 | 8/8 | P=0.08 |

7) 肝発がんに関わる因子の解析

HBs 抗原陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、経過で核酸アナログ製剤の投与あり、初診時および最終診察時 FIB4 高値 (3.25 以上) の症例で有意に肝発がんが多かった (表 8)。

表 8 HBs 抗原陽性例の肝発がんに関わる因子



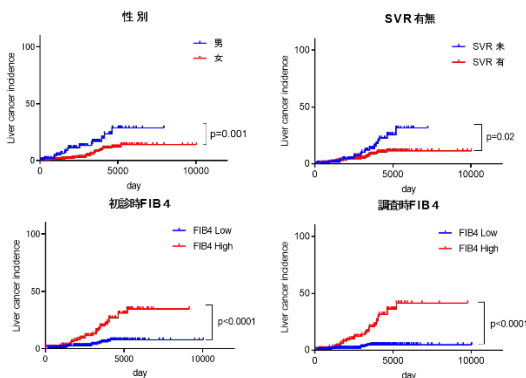
また多変量解析では、アルブミン低値、初診時 FIB4 高値が肝発がんに関わる因子として抽出された (表 9)。

表 9 HBs 陽性例の肝発がんに関わる因子 (多変量解析、データはいずれも初診時)

| 因子 | 単変量解析 | | | | COX比例ハザード解析 | | | |
|-------------|-------|----------|----------|---------|-------------|----------|----------|---------|
| | ハザード比 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | P値 | ハザード比 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | P値 |
| 初診時年齢 | 1.05 | 0.98 | 1.12 | P=0.17 | | | | |
| 性別(男) | 1.27 | 0.42 | 3.82 | P=0.67 | | | | |
| 核酸アナログ製剤の使用 | 13.36 | 3.67 | 48.64 | P<0.001 | | | | |
| AST | 1.01 | 0.99 | 1.03 | P=0.30 | | | | |
| ALT | 1 | 0.98 | 1.02 | P=0.99 | | | | |
| Plt | 0.72 | 0.63 | 0.82 | P<0.001 | | | | |
| Alb | 0.23 | 0.07 | 0.77 | P<0.05 | 0.55 | 0.17 | 1.81 | P=0.33 |
| APRI | 2.87 | 1.69 | 4.86 | P<0.001 | | | | |
| FIB4 | 2.06 | 1.62 | 2.62 | P<0.001 | 1.97 | 1.47 | 2.63 | P<0.001 |
| FIB4 3.25以上 | 19.11 | 6.15 | 59.45 | P<0.001 | | | | |
| T-Bil | 2.62 | 0.7 | 9.9 | P=0.15 | | | | |

HCV 抗体陽性例に関して肝発がんに関わる因子を解析したところ、男性、ウイルス駆除未達成 (未 SVR)、初診時および最終診察時 FIB4 高値 (3.25 以上) の症例で有意に肝発がんが多かった (表 10)。

表 10 HCV 抗体陽性例の肝発がんに関わる因子



また多変量解析では、男性、初診時 FIB4 高値が肝発がんに関わる因子として抽出された (表 11)。

表 11 HCV 抗体陽性例の肝発がんに関わる因子 (多変量解析データはいずれも初診時)

| 因子 | 単変量解析 | | | | COX比例ハザード解析 | | | |
|-------------|-------|----------|----------|---------|-------------|----------|----------|---------|
| | ハザード比 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | P値 | ハザード比 | 95%CI 下限 | 95%CI 上限 | P値 |
| 初診時年齢 | 1.09 | 1.05 | 1.13 | P<0.001 | | | | |
| 性別(男) | 2.87 | 1.6 | 5.15 | P<0.001 | 3.18 | 1.73 | 5.85 | P<0.001 |
| SVR達成 | 0.53 | 0.29 | 0.96 | P<0.05 | | | | |
| AST | 1.01 | 1 | 1.01 | P<0.01 | | | | |
| ALT | 1.01 | 1 | 1.01 | P<0.05 | | | | |
| Plt | 0.87 | 0.82 | 0.92 | P<0.001 | | | | |
| Alb | 0.47 | 0.3 | 0.74 | P<0.01 | | | | |
| APRI | 1.36 | 1.17 | 1.59 | P<0.001 | | | | |
| FIB4 | 1.22 | 1.13 | 1.31 | P<0.001 | 1.12 | 1.15 | 1.34 | P<0.001 |
| FIB4 3.25以上 | 4.38 | 2.39 | 8.03 | P<0.001 | | | | |
| T-Bil | 1.43 | 0.73 | 2.78 | P=0.29 | | | | |

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。

経過で肝発がんを認めた症例は、HCV 抗体陽性者 9.7%、HBs 抗原陽性者 3.0%で、有意に HCV 抗体陽性者からの肝発がんが多かった。肝発がんに関わる因子を解析したところ、HCV 抗体陽性者、HBs 抗原陽性者共に、初診時および最終診察時の FIB4 高値 (3.25 以上) の症例で有意に肝発がんが多かった。今回は、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を対象にした解析だが、検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例つまり肝線維化が進展

した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝癌スクリーニングが必要と思われた。

HCV 抗体陽性例では、経過で SVR を達成した症例は、未 SVR 症例に比べて肝発がん率が低く、ウイルス駆除の肝発がん抑制効果が示された。一方、HBs 抗原陽性例では、経過で核酸アナログ製剤を投与された症例の肝発がん率は高値であった。これは、肝がん治療後に、核酸アナログ製剤の投与が開始された症例が多いためと考えられた。

E. 結論

肝炎ウイルス検診での肝炎ウイルス検査陽性者を対象とした今回の解析から、HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者共に共に、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。

また HBs 抗原陽性者、HCV 抗体陽性者共に、初診時の FIB4 高値が、その後の肝発がんの危険因子として抽出された。検診での陽性判明時に FIB4 高値の症例つまり肝線維化が進展した症例は、その後の肝発がんのリスクが高いため、より重点的な肝がんスクリーニングが必要と思われた。

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
- (2) 瀬戸山博子, 島上哲朗, 考藤達哉. 日本における肝炎総合対策 Medical Science Digest 47(14) 6(708)-9(711), 2021 ニューサイエンス社、東京都
- (3) Shimakami T, Kaneko S. Use of information and communication technology in the support of viral hepatitis patients in Japan. Glob Health Med. 2021. 31;3(5):314-320.

学会発表

- (1) 石川県における肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップシステムの現況. 島上哲朗, 堀井里和, 金子周一. 第 105 回日本消化器病学会総会, パネルディスカッション 9. 2019 年 5 月 9 日

- (2) 石川県における肝炎医療コーディネーターの実態と今後の展望. 島上哲朗, 堀井里和, 金子周一. 第 55 回日本肝臓学会総会, メディカルスタッフセッション 1. 2019 年 5 月 30 日
- (3) 石川県における肝炎診療連携の現況. 第 43 回日本肝臓学会西部会, 一般演題 16. 松川弘樹, 堀井里和, 島上哲朗, 金子周一. 2019 年 11 月 13 日
- (4) 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
- (5) 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する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
- (6) 島上哲朗, 越田理恵, 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 57 回日本肝臓学会総会, 特別企画 2-1 「メディカルスタッフセッション 1」 2021 年 6 月 17 日-18 日

G. 知的所有権の出願・取得状況

特記すべきものなし

