

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
令和4-6年度 総合研究報告書
全国規模の肝炎ウイルス感染状況の把握及びウイルス性肝炎 elimination に向けた
方策の確立に資する疫学研究

中核都市の病院受診患者における肝炎ウイルスキャリア・感染既往者診療の実態調査

研究協力者 仁科惣治 川崎医科大学 消化器内科学 教授

研究要旨

【目的】コロナ禍前後の病院受診患者における HCV キャリア率/HBV キャリア率/HBV 感染既往者率の年次推移について不明な点が多いため、当院においてその実態を調査した。また、近年幅広い診療科で使用頻度が増加している免疫抑制・化学療法施行に際して、HBV 感染既往者に対する HBV 再活性化モニタリング状況の年次推移を調査した。さらに当院では、2017 年～肝炎アラートシステムが導入されているが、その後の長期経過で肝臓専門医以外の診療科で HCV 抗体・HBs 抗原陽性患者に対する（肝臓専門医受診勧奨などの）適切な対応がされているか否かを明らかにした。

【方法】

«R4-R5 年度» 当院にて HCV 抗体/HBs 抗原/HBs・HBc 抗体検査を受けた患者における HCV キャリア率/HBV キャリア率/HBV 感染既往者率の年次推移について調査した。

また、当院では HCV 抗体/HBV 抗原陽性症例に対し、電子カルテ及び電話で検査施行医に肝臓内科受診勧奨を促す“肝炎アラートシステム”が導入されている。同システム導入前後の期間に肝臓専門医以外の診療科における HCV 抗体/HBs 抗原測定症例を対象に HCV 抗体/HBs 抗原陽性率を調査し、その後の適切な肝臓専門医受診勧奨状況について調査した。

«R6 年度» 当院にて HBs 抗体/HBc 抗体測定歴のある症例において、① HBs 抗体・HBc 抗体・HBV-DNA 測定数の診療科毎内訳、② HBV 既往感染例に対して免疫抑制・化学療法を行った診療科/使用薬剤の内訳、③ HBV 感染既往者に対する“免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編）”に従った適切な HBV-DNA モニタリングの有無、④ HBV 再活性化例、及びそれに対する適切な核酸アナログ製剤導入状況について明らかにした。

【結果】

«R4-R5 年度» 当院にて肝炎アラートシステム導入後、HCV 抗体・HBs 抗原陽性患者に対する肝臓専門医受診勧奨に関して、コロナ禍以降においても一定の効果が持続していることが明らかとなった。

当院受診患者においてコロナ禍（2020 年）以降、HBs 抗原については、検査件数は漸減傾向／陽性率は 1% 前後で一定であり、HBs/HBc 抗体については、測定件数/HBV 既往感染率のいずれもコロナ禍前後で著変は無かった。

«R6 年度» 当院の各科別 HBV マーカー（HBs/HBc 抗体・HBV-DNA）測定頻度、免疫抑制・化学療法を行う診療科及び使用薬剤の内訳を明らかにした。今回調査した HBV 感染既往患者において、概ね当該ガイドラインに順守した適切な HBV-DNA 測定によるモニタリングもしくは肝臓専門医へのコンサルトをされていることを確認した。

【結語】

当院にて肝炎アラートシステム導入後は、コロナ禍以降においても一定の肝炎患者受診勧奨効果は持続していることが明らかとなり、今後も病院レベルでの上記検査を必要に応じて適切に行っていくことが重要であると考えられた。

また、HBV 感染既往患者に対する免疫抑制・化学療法導入後の B 型肝炎診療ガイドラインに順守した適切な HBV-DNA モニタリングがなされていることを確認した。

A. 研究目的

コロナ禍前後での病院受診患者における HCV キャリア率/HBV キャリア率/HBV 感染既往者率の年次推移について不明な点が多いため、当院におけるその実態を調査した。

一方で、近年 Direct acting antivirals (DAAs) の普及により C 型肝炎ウイルス (HCV) の撲滅が目指せる時代となってきた。厚生労働省から肝炎対策基本法の改正がなされ、医療機関に対し肝炎ウイルス検査結果を患者に適切に説明することが求められている。しかし、院内検査で HCV 抗体陽性が判明した患者がその後適切な検査や治療を受けることなく放置された結果、肝硬変や肝がんを発症した症例が散見されることが問題視された。そこで、2017 年より当院検査科が中心となり院内紹介連携システムを構築し、HCV 抗体および HBs 抗原陽性患者に対する肝臓専門医受診勧奨を開始した。その後の長期経過で肝臓専門医以外の診療科で HCV 抗体・HBs 抗原陽性患者に対する(肝臓専門医受診勧奨などの)適切な対応がされているか否かを明らかにした。

さらには、近年幅広い診療科で使用頻度が増加している免疫抑制・化学療法施行に際して、HBV 感染既往者に対する HBV 再活性化モニタリング状況の年次推移を調査した。

B. 研究方法

(1) 当院における HCV 抗体患者の拾い上げの実態調査（令和 4 年度）

2017 年より当院検査科では HCV 抗体陽性症例に対して、電子カルテおよび直接電話で検査施行医に肝臓内科受診勧奨を促す肝炎アラートシステムを導入した。システム導入前（2016 年）および導入後（2017 年～2021 年）の期間に当院の肝臓内科以外の診療科における HCV 抗体測定症例を対象に HCV 抗体陽性率を調査し、その後の適切な肝臓専門医への紹介の有無等に関する調査も実施した。

(2) 当院における HBV キャリアおよび感染既往者の拾い上げに関する実態調査（令和 5 年度）

当院にて HBs 抗原/HBs・HBc 抗体検査を受けた患者における HBV キャリア率/HBV 感染既往者率の年次推移について調査した(年代別・各診療科別も含めて)。

また、2017 年より当院検査科では HBs 抗原陽性症例に対して、電子カルテおよび直接電話で検査施行医に肝臓内科受診勧奨を促す肝炎アラートシステムを導入した。システム導入後（2017 年、2022 年）の期間に当院の肝臓内科以外の診療科における HBs 抗原測定症例を対象にその後の適切な肝臓専門医への紹介の有無等について調査した。

(3) 免疫抑制・化学療法が実施された HBV 既往感染例に関する実態調査（令和 6 年度）

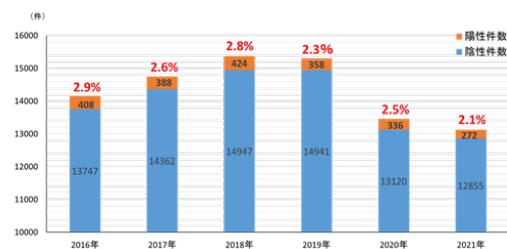
さらに、2020 年 1 月～2022 年 12 月までに当院にて HBs 抗体/HBc 抗体 測定歴のある症例において、① HBs 抗体・HBc 抗体・HBV-DNA 測定数の診療科ごとの内訳、② HBV 既往感染例 (HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体 and/or HBc 抗体陽性例) に対して免疫抑制・化学療法を行った診療科／使用薬剤の内訳、③ HBV 感染既往者に対する“免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン（日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編「B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）」）”に従った適切な HBV-DNA モニタリングの有無、④ HBV 再活性化例およびそれに対する適切な核酸アノログ製剤導入状況について明らかにした。

C. 研究結果

(1) 当院における HCV 抗体患者の拾い上げの実態調査（令和 4 年度）

2016～2021 年に肝炎ウイルス検査を受けた川崎医科大学附属病院における HCV 抗体検査数および HCV 抗体陽性率の年次推移を調査した。2020 年以降のコロナ感染状況下では HCV 抗体検査数は減少したものの、調査期間全体を通じて HCV 抗体陽性率は 2% 台と著変なく、一定の HCV 抗体陽性者の存在が確認された（図 1）。

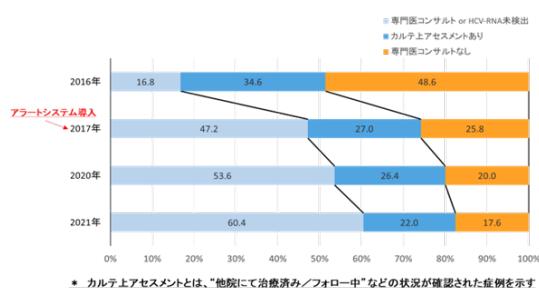
【図1】当院における HCV抗体の依頼件数と陽性率



アラートシステム導入前（2016 年）の時点において、HCV 抗体陽性にもかかわらず専門医紹介等の適切な対応がされなかった症例のうち約 20% に肝線維化／肝発癌高リスク群（ALT 30U/L 以上かつ PLT 15 万未満）を認めた。

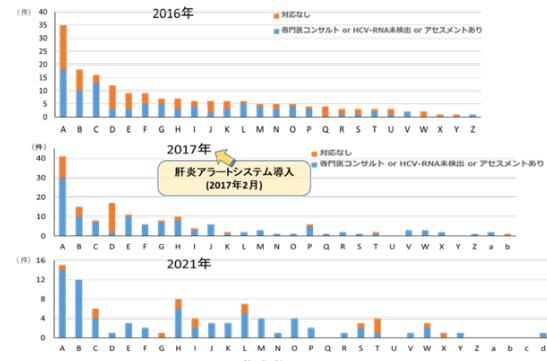
2017 年より川崎医科大学附属病院において、HCV 抗体陽性症例に対して電子カルテ／直接電話で検査施行医に肝臓内科（専門医）受診勧奨を促す肝炎アラートシステムを導入した。HCV 抗体陽性症例に対して適切に肝臓内科への紹介がされなかつた割合は、アラートシステム導入前（2016 年）の 48.6% と比べて、システム導入後の 2017 年は 25.8% とほぼ半減し、それ以降も 2020 年 20%、2021 年 17.6% と増加無く、アラートシステムによる一定の効果が維持されていた（図 2）。

【図2】アラート通知を行った症例における通知後の対応～肝臓専門医へのコンサルト率の年次推移～



また、各科別の肝臓内科紹介率についても、大部分の診療科では明らかに向上していたが、ごく一部の診療科では依然として低率であった（図 3）。

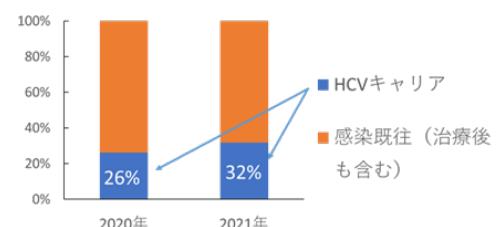
【図3】肝炎アラートシステム導入前後の診療科別 専門医コンサルト状況



肝臓内科へ紹介された症例のうち、HCV-RNA 陽性で抗ウイルス治療適応症例に対しては、自己判断で drop out した症例を除いては全例で DAAs 治療の実施に至った。

尚、2020 年および 2021 年の 2 年間での評価のみではあるが、HCV 抗体陽性者に占める HCV キャリア率は約 30% であり、残りの約 70% は感染既往者〔うち抗ウイルス治療による HCV 排除（SVR）後が大半〕であった（図 4）。

【図4】HCV抗体陽性者における HCVキャリア率



(2) 当院における HBV キャリアおよび感染既往者の拾い上げに関する実態調査（令和 5 年度）

2016～2022 年に肝炎ウイルス検査を受けた当院における HBs 抗原検査数および HBs 抗原陽性率の年次推移を調査した。2020 年以降のコロナ感染状況下では HBs 抗原検査数は減少したものの、調査期間全体を通じて HBs 抗原陽性率は 1% 前後と著変なく、一定の HBs 抗原陽性者の存在が確認された（図 5）。

【図5】HBs抗原の検査件数と陽性率

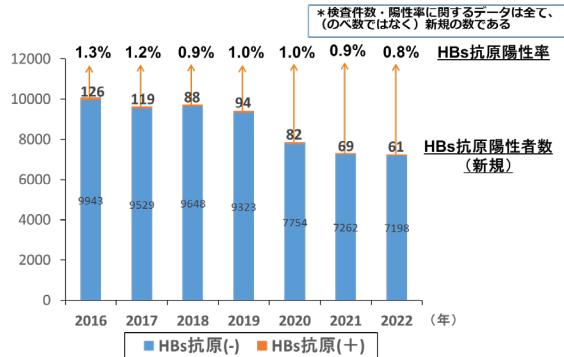
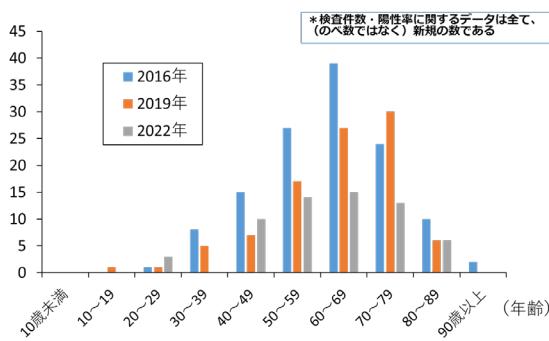


図6に年代別HBs抗原陽性者数の年次推移を示す。2016年、2019年、2022年のコロナ禍前後のいずれの期間においてもHBs抗原陽性者数は60～70歳代中心の高齢者に多い傾向を認めた。

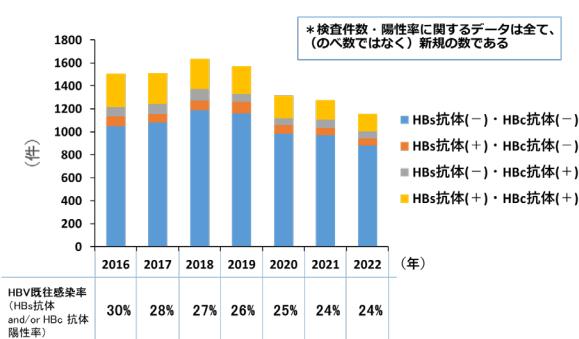
【図6】年代別HBs抗原陽性者数の年次推移



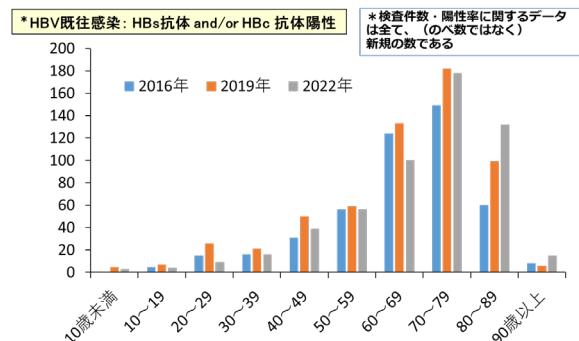
また、HBs/HBc抗体測定件数はコロナ禍前と比べてコロナ禍（2020年）以降で漸減傾向であった（図7）。HBV既往感染率（HBs抗体and/or HBc抗体陽性率）についても同様に、コロナ禍（2020年）以降漸減傾向であった（図3）。

図8に年代別HBV感染既往（HBs抗体and/or HBc抗体陽性）者数の年次推移を示すが、2016年、2019年、2022年のコロナ禍前後のいずれの期間においてもHBs抗原陽性者数は60～80歳代中心の高齢者に多い傾向を認めた。

【図7】HBs/HBc抗体測定件数とHBV既往感染率

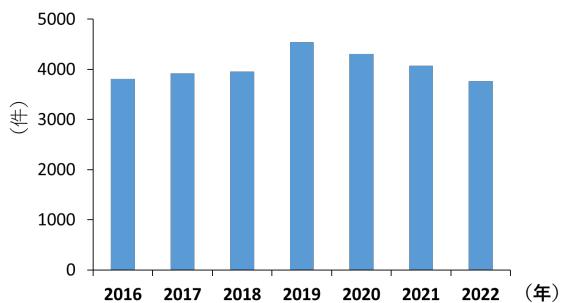


【図8】年代別HBV既往感染者数*の年次推移

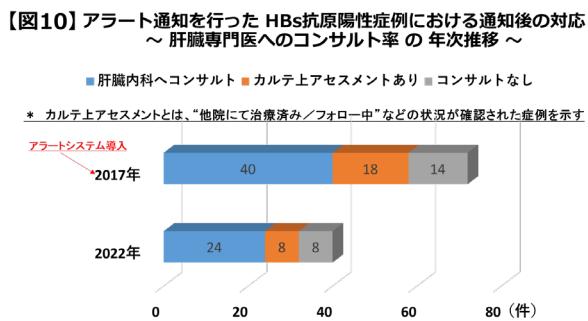


HBV-DNA測定件数（のべ件数）はコロナ禍前後を通じて著変なかった（図9）。

【図9】HBV-DNA測定件数

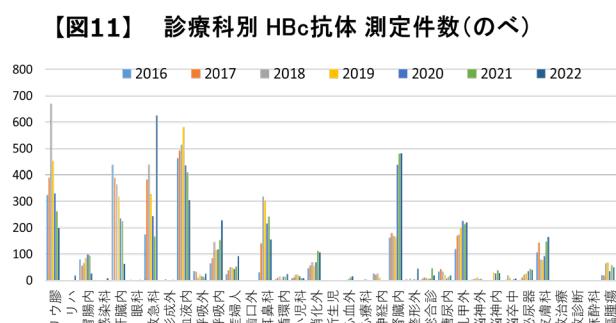


一方、2017年より当院においてHBs抗原陽性患者に対して電子カルテ／直接電話で検査施行医に肝臓内科（専門医）受診勧奨を促す肝炎アラートシステムを導入している。実際当院にてアラート通知を行ったHBs抗原陽性症例に対して、適切に肝臓内科への紹介がされなかった（コンサルトなし）症例の割合は、肝炎アラートシステム導入後の2017年と比べて5年後の2022年にはさらに減少しており、長期的なB型肝炎患者の院内受診勧奨に対する肝炎アラートシステムの有用性が示された（図10）。

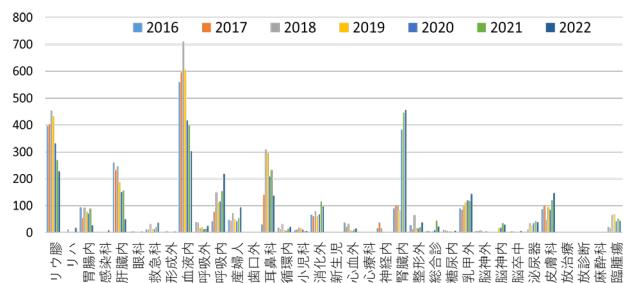


(3) 免疫抑制・化学療法が実施されたHBV既往感染例に関する実態調査（令和6年度）

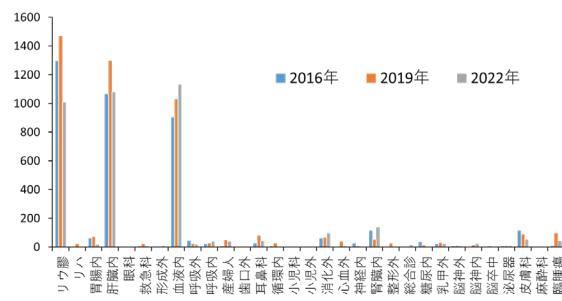
当院において、各科別のHBVマーカーHBs抗体（図11）、HBc抗体（図12）、HBV-DNA（図13）の測定頻度を示す。また、図14にHBV既往感染例に対して免疫抑制・化学療法を行った診療科の内訳を示す。その結果、免疫抑制療法もしくは化学療法を行う頻度の高いリウマチ・膠原病内科、血液内科、消化器内科、腎臓内科が上記HBVマーカー測定の頻度が高かった。



【図12】 診療科別HBc抗体測定件数(のべ)



【図13】 診療科別HBV-DNA測定件数(のべ)



【図14】 HBV既往感染例に対して免疫抑制治療を行った診療科内訳(n=163)

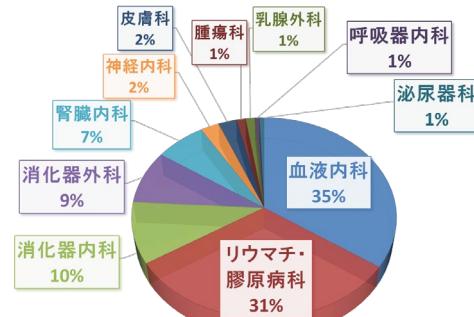
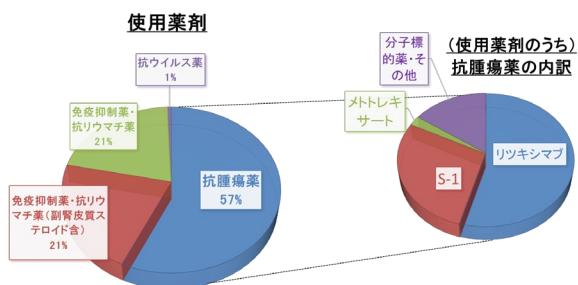


図15に今回の対象症例に対する使用薬剤の内訳を示す。抗腫瘍薬が57%、その他（免疫抑制薬・抗リウマチ薬・C型肝炎に対する直接作用型抗ウイルス薬）が43%を占めていた。

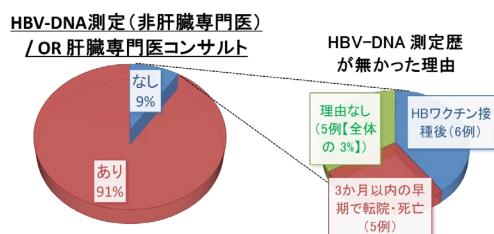
図16Aおよび図16Bに適切なHBV-DNA測定によるモニタリング状況について示す。今回の調査対象全体のうち、91%と大部分が当該ガイドラインに順守した適切なHBV-DNA測定によるモニタリングもしくは肝臓専門医へのコンサルトがなされていた一方、9%の症例はHBV-DNAモニタリングがされていなかったが、そのうち“3か月以内の早期での転院・死亡例(3%)”および“HBワクチン接種後症例(3%)”を除くと、真に当該ガイドラインに順守できていなか

った症例（「理由なし」）は全体の 3%であった（図 16A）。また、今回の調査対象のうち HBV 再活性化を 4 例に認めたが、当該ガイドラインに従った適切な核酸アナログ製剤の投与により肝炎発症は認められなかった。しかし一方で、当該ガイドラインに示されている“免疫抑制・化学療法終了 12か月後までの HBV-DNA 測定継続”がされなかつた症例が 39%と比較的多かった（図 16B）。

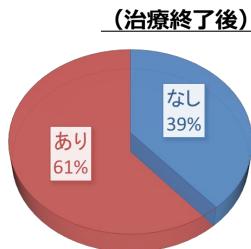
【図15】 HBV既往感染例に対する使用薬剤 の内訳



【図16A】 HBV-DNA測定によるモニタリング状況



【図16B】 HBV-DNA測定によるモニタリング状況



D. 考察

(1) 当院における HCV 抗体患者の拾い上げの実態調査 (令和 4 年度)

2020 年以降のコロナ感染状況下では HCV 抗体検査数は減少したものの、調査期間全体を通じて HCV 抗体陽性率は 2%台と著変なく、一定の HCV 抗体陽性者の存在が確認された。

当肝炎アラートシステム導入前と比べて、システム導入直後～5 年経過した時点に至るまで一定の効果（肝臓内科紹介などの適切な対応）が持続していることが明らかとなり、C 型肝炎患者拾い上げに対する非肝臓専門医の認識の向上が確認された。また、各科別の肝臓内科紹介率についても、大部分の診療科では明らかに向上していたが、ごく一部の診療科では依然として低率であった。そのため、定期的に病院全体のみならず対応不十分な診療科に焦点を絞った個別の啓発活動を行う必要があろうと考えられた。

一方、2020 年および 2021 年において、HCV 抗体陽性者に占める約 70%は感染既往者 {うち抗ウイルス治療による HCV 排除 (SVR) 後が大半} であった。意外にも、HCV 排除後患者のうち、SVR 後肝がんスクリーニング目的の画像 follow up がされていない患者も多く存在することが分かり、本アラートシステムにて HCV キャリアのみならず HCV 感染既往者も拾い上げることは、意義深いことであろうと考えられた。

(2) 当院における HBV キャリアおよび感染既往者の拾い上げに関する実態調査 (令和 5 年度)

コロナ禍以降に当院受診患者において、HBs 抗原および HBs/HBc 抗体検査件数はやや減少したが、HBs 抗原陽性率は減少せず、HBV 感染既往者も未だ約 1/4 の割合で存在していることが判明した。以上より、今後も病院レベルでの上記検査実施体制をしっかりと整備することが重要であると考えられた。また、当院にて肝炎アラートシステム導入後長期経過した時点においても一定の効果は持続していることが明らかとなり、B 型肝炎患者の院内受診勧奨に有用であると考えられた。

(3) 免疫抑制・化学療法が実施された HBV 既往感染例に関する実態調査（令和 6 年度）

コロナ禍以降に当院受診患者において、当該ガイドラインに順守した適切な HBV-DNA 測定によるモニタリングが概ねなされていることを確認した。しかし、最終目標としては当該ガイドライン順守率 100%を達成すべく、真に当該ガイドラインに順守できていなかった少数例（3%）の担当医を対象に再指導を行い、定期的な HBV-DNA モニタリング状況のチェック体制を整備する必要があろうと考えられた。一方で、免疫抑制・化学療法終了 12 カ月後までの HBV-DNA モニタリング継続について、各診療科に周知徹底させることが今後の課題であると考えられた。

E. 結論

コロナ禍以降の現在においても病院レベルで一定の割合で存在する HBV キャリアおよび HBV 感染既往者に対して、HBs 抗原および HBs 抗体・HBc 抗体検査実施体制の構築が重要である。また、肝炎アラートシステムなどを用いた B 型肝炎患者の院内受診勧奨に有用である。

また、コロナ禍以降に当院受診患者において、当該ガイドラインに順守した適切な HBV-DNA 測定によるモニタリングがなされていることを確認した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nishina S, Hino K. CD26/DPP4 as a Therapeutic Target in Nonalcoholic Steatohepatitis Associated Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 754.
- (2) Okamoto S, Miyano K, Choshi T, Sugisawa N, Nishiyama T, Kotouge R, Yamamura M, Sakaguchi M, Kinoshita R, Tomonobu N, Katase N, Sasaki K, Nishina S, Hino K, Kurose K, Oka M, Kubota H, Ueno T, Hirai T, Fujiwara H, Kawai C, Itadani M, Morihara A, Matsushima K, Kanegasaki S, Robert M Hoffman, Yamauchi A, Kuribayashi F. Inhibition of pancreatic cancer-cell growth and metastasis in vivo by a pyrazole compound characterized as a cell-migration inhibitor by an in vitro chemotaxis assay. *Biomed Pharmacother* 2022; 155: 113733.

- (3) Sasaki K, Kawanaka M, Tomiyama Y, Takaki A, Otsuka M, Ikeda F, Yoshioka N, Kaneto H, Wada J, Fukuda T, Hino K, Nishina S. Characteristics of diabetes mellitus patients with nonviral chronic liver disease who developed hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2024. doi: 10.1111/hepr.14124. Online ahead of print.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

