

肝疾患診療連携拠点病院等の眼科におけるHCV抗体陽性者の受療対象者調査

研究分担者：小塚 立蔵 大阪公立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学

研究要旨：C型肝炎では95%以上の症例でウイルス排除(SVR)が可能な直接作用型抗ウイルス薬(DAA)が普及したことで、非専門医科のHCV抗体陽性者であっても治療対象となる症例は減少し、現状ではその割合も約10%であると我々は報告してきた。一方、非専門医科でのHCV抗体陽性率は低下しているが、眼科や整形外科は検査数・陽性率ともに上位であり、肝炎対策が急務な診療科であることも報告されている。今回、眼科のHCV抗体陽性者を対象に、現状でのDAA治療対象者の割合を肝疾患診療連携拠点病院（拠点病院）等の協力を得て検討した。

1) 全国20施設の拠点病院等における2019～2023年（5年間）の眼科のHCV抗体陽性者のうちDAA治療対象者の経年的な割合を電子カルテ診療録の内容を確認し検討した。さらに、2) 20施設中HCV抗体力価判定が可能だった9施設では抗体力価判定結果も加味し、DAA治療対象者の経年的な割合を検討した。

1) 全20施設におけるHCV抗体陽性者数は、2019→2020→2021→2022→2023年で615→578→530→568→547例であった。陽性者から自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例、SVR・自然消失例、高齢・認知・担癌など原疾患が重篤な場合などを除外すると、DAA治療対象者の割合は44.4→39.4→34.9→39.8→43.0%であった。2) HCV抗体力価判定が可能だった9施設におけるHCV抗体陽性者数は、2019→2020→2021→2022→2023年で309→259→244→237→226例であった。陽性者から、大半がHCV-RNA陰性と考えられる低力価陽性例をまず除外した後、残りの中～高力価陽性例から自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例、SVR・自然消失例、高齢・認知・担癌など原疾患が重篤な場合などを除外すると、DAA治療対象者の割合は28.5→23.6→21.3→22.8→27.0%であった。

電子カルテ診療録から推計した眼科でのDAA治療対象者の割合は30～40%であったが、さらにHCV抗体力価判定を用いることで20～30%まで絞り込まれた。拠点病院における眼科でのHCV抗体陽性者数は経年的に減少しているが、現状でもDAA治療対象者の割合自体は減少しておらず、今後は個別勧奨の強化が必要である。

A. 研究目的

肝炎対策基本指針（令和4年厚生労働省告示第62号）では、「肝炎の完全な克服」を達成することで、肝硬変または肝がんへの移行者を減らすことを目標としている。この目標を達成するために、健康診断や肝炎ウイルス検診等の機会を通じて、全ての国民が少なくとも一生に一回は肝炎ウイルス検査を受検し、陽性が判明すれば確実に病院に受診し、さらに肝臓専門医に紹介され適切に受療するフローが国家プロジェクトとして実施されてきた。しかし、医療機関内で肝炎ウイルス検査を受検した陽性者の中には、専門医科への受診に繋がっていないものがいまだに存在する。

このため、非専門医科の肝炎ウイルス検査陽性者の院内紹介促進のため、電子カルテのアラートシステム導入等が行われ、陽性者を確実に拾い上げ、適切な治療に結び付ける院内連携システムの構築が模索されてきた。このような受診勧奨により、専門医科への紹介者数は一時的には増加するが、しばらくすると減少し、さらにアラートシステム等の受診勧奨に反応しない医師も存在するため、受診勧奨システム構築後も専門医への受診に結び付かない患者が存在する。

一方、95%以上の症例でウイルス排除（SVR）が可能な直接作用型抗ウイルス薬（DAA）が2014年から開始され、全国で幅広く普及した。

このため、非専門医科のHCV抗体陽性者であってもSVR例が多数存在し、DAA治療の対象となる症例はかなり減少し、現状ではその割合も約10%であると我々は報告してきた（小塚ら. 肝臓. 2024）。一方、非専門医科でのHCV抗体陽性者数や陽性率は経年的に低下しているが、眼科や整形外科は検査数・陽性率ともに上位であり、肝炎対策が急務な診療科であることも報告されている。

今回、眼科のHCV抗体陽性者を対象に、現状でのDAA治療対象者の割合を肝疾患診療連携拠点病院（拠点病院）等の協力を得て検討した。

B. 研究方法

1) 全20施設の拠点病院等における検討

全国20施設の拠点病院等における2019～2023年（5年間）での眼科のHCV抗体陽性者のうちDAA治療対象者の経年的な割合を電子カルテ診療録の内容を確認し検討した。

電子カルテ診療録からの確認項目：年齢、性別、自施設または他施設専門医科の通院歴の有無、SVR・自然消失の有無、認知や担癌など原疾患の病状、専門医科への紹介の有無、非紹介要因

調査参加20施設：北海道大学、旭川医科大学、東北大学、埼玉医科大学、東京医科大学・茨城医療センター、群馬大学、高崎総合医療センター、浜松医科大学、名古屋市立大学、金沢大学、大阪公立大学、大阪医科薬科大学、広島大学、山口大学、愛媛大学、高知大学、久留米大学、佐賀大学、宮崎大学、大分大学

2) HCV抗体力価判定可能な9施設における検討

20施設中HCV抗体力価判定が可能だった9施設ではHCV抗体力価判定結果も加味し、DAA治療対象者の経年的な割合を検討した。

HCV抗体検査キット（力価分類あり）：シスメックス HISCL HCV Ab、ルミパルスIIオーソHCV、ルミパルスプレストオーソHCV

C. 研究結果

1) 全20施設の拠点病院等における眼科のHCV抗体陽性者のうちDAA治療対象者の割合

全20施設におけるHCV抗体陽性者数は2019→2020→2021→2022→2023年で615→578→530→568→547例と減少傾向であった。

自施設専門医科通院中以外のHCV抗体陽性者のうち専門医科への紹介率は21.4→20.4→18.3→19.6→18.0%であった（図1）。

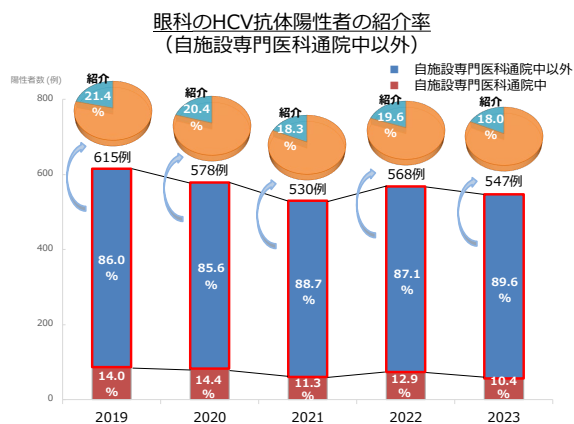


図1 眼科のHCV抗体陽性者の紹介率 (自施設専門医科通院中以外)

陽性者から自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例、SVR・自然消失例、高齢・認知・担癌など原疾患が重篤な場合などを除外すると、DAA治療対象者の割合は44.4→39.4→34.9→39.8→43.0%であった。

さらに自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例のうちSVR・自然消失例は、78→78→79→83→81%であった（図2）。

眼科のHCV抗体陽性者の内訳

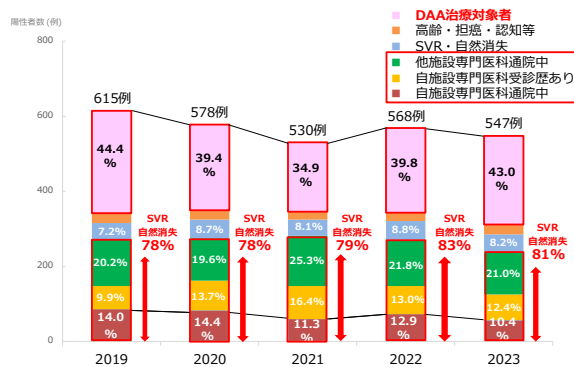


図2 眼科のHCV抗体陽性者の内訳

DAA治療対象者のうち、専門医科への紹介率は29.3→28.9→25.9→32.7→26.8%であった。また、紹介者のうち、DAA導入者数は16→13→6→10→13例であった（図3）。

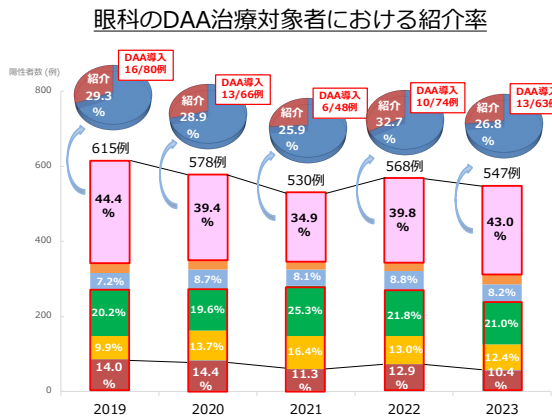


図3 眼科のDAA治療対象者における紹介率

2) HCV抗体力価判定可能な9施設における眼科のHCV抗体陽性者のうちDAA治療対象者の割合

HCV抗体力価判定が可能な9施設におけるHCV抗体陽性者数は2019→2020→2021→2022→2023年で309→259→244→237→226例と減少傾向であった。

自施設専門医科通院中以外のHCV抗体陽性者のうち専門医科への紹介率は16.2→18.3→18.9→17.6→10.7であった(図4)。

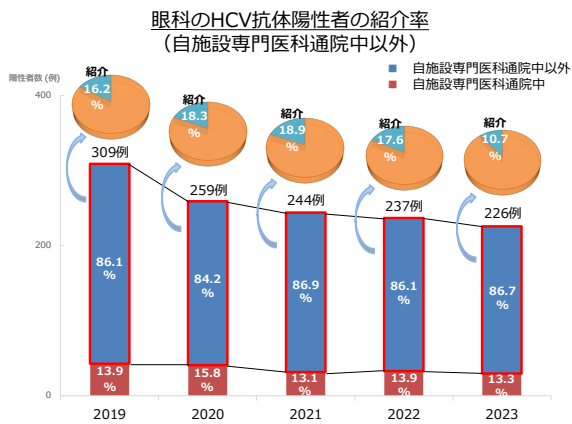


図4 眼科のHCV抗体陽性者の紹介率 (自施設専門医科通院中以外)

陽性者のうち、大半がHCV-RNA陰性と考えられる低力価陽性例の割合は、29.4→25.1→25.0→27.8→32.3と変化はなかった(図5)。

陽性者から低力価陽性例をまず除外した後、残りの中～高力価陽性例から自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例、SVR・自然消失例、高齢・認知・担癌など原疾患が重篤な場合などを除外すると、DAA治療対象者の割合は

28.5→23.6→21.3→22.8→27.0%であった。さらに、自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例のうちSVR・自然消失例は、79→80→83→79→82%であった(図6)。治療対象者のうち、専門医科への紹介率は22.7→23.0→23.1→30.0→9.8であった。紹介者のうち、DAA導入者数は8→4→3→6→3例であった(図7)。

眼科のHCV抗体陽性者数と抗体価の推移

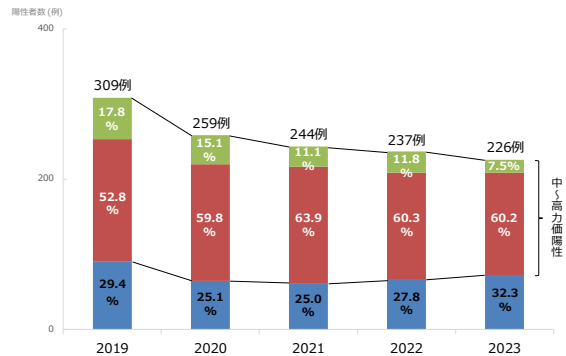


図5 眼科のHCV抗体陽性者数と抗体価の推移

眼科のHCV抗体中～高力価陽性者の内訳

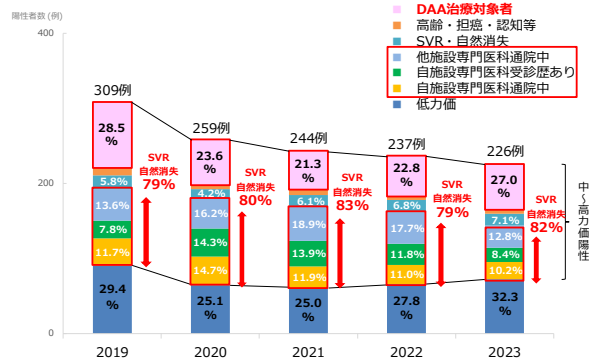


図6 眼科のHCV抗体中～高力価陽性者の内訳

眼科のDAA治療対象者における紹介率

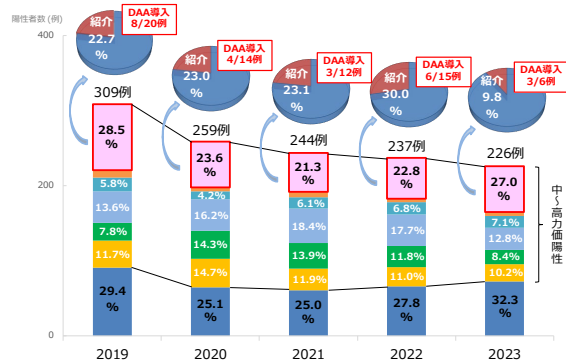


図7 眼科のDAA治療対象者における紹介率

D. 考察

厚生労働省・疫学班の最新の報告では、2020年時点の肝炎ウイルス持続感染者は139～203万人（うちHCV感染者 40～100万人）と推計されており、2000年と比較すると44.5～53.8減少した。また、持続感染者のうち、53～65万人（うちHCV感染者 16～28万人）が患者として病院に受診しているが、感染を知らないまま潜在するキャリアは48万人（うちHCV感染者 21万人）、感染を知っても医療機関を受診していないキャリアは35～88万人（うちHCV感染者 0～49万人）と推計されている。つまり、医療機関で肝炎ウイルス検査を受検した陽性者の中には、専門医科への受診に繋がっていないものがいまだに存在しているとされている（「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」〔令和5年度・研究報告書〕）。

一方、本邦では2014年から開始されたDAAが普及しており、厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課肝炎対策推進室調べによると、インターフェロンフリー治療の肝炎医療費助成の受給者証交付件数の総数は276,8173名（2014～2023年度）と多くの陽性者がDAA治療を受けている。このため、非専門医科のHCV抗体陽性者であっても、既に治療が済んだSVR例が多く含まれており、実際にDAA治療目的で専門医科へ紹介すべき患者数は現状では大幅に減少していることが予想される。

我々の先行研究でも、非専門医科のHCV抗体陽性者のうち専門医科にDAA治療目的で紹介対象となりうる症例の経年的な割合を抗体力価判定結果や電子カルテ診療録の内容を確認することで検討したところ、その割合は経年的に10～20%であり、2022年にはDAA治療対象者は陽性者の約10%しか存在していないことが明らかとなった。また、自施設専門医科通院中または通院歴があった症例、他施設専門医科通院中の症例の9割はSVR・自然消失例で占められていた（小塚ら. 肝臓. 2024）。

また、非専門医科でも検査数や陽性率が異なるため、特に肝炎対策が必要な診療科を推定することは、micro-eliminationを目指す上で重要である。8施設の拠点病院を対象とした2016年から2020年のHCV抗体検査数・陽性率の調査では、非専門医科でのHCV抗体検査数は眼科>産婦人科>整形外科の順で多く、陽性率は消化管外科>整形外科>眼科の順で高かった。このため、非専門医科での陽性率は低下しているが、眼科や整形外科は検査数・陽性率ともに上位であり、肝炎対策が急務な診療科であることが報告されている（廣田ら. 肝臓. 2023）。

今回、検査数・陽性率がともに上位の眼科のHCV抗体陽性者を対象に、現状でのDAA治療対象者の割合を全国20施設の拠点病院等で検討した。まず、全20施設を対象に電子カルテ診療録から眼科でのDAA治療対象者の割合を検討したところ、HCV抗体陽性者数は経年的に減少していたものの、2019→2020→2021→2022→2023年でDAA治療対象者の割合は44.4→39.4→34.9→39.8→43.0%であり、経年的に変化はなかった。さらに、先行研究と同様にHCV抗体力価判定可能な9施設における眼科のDAA治療対象者の割合を、抗体力価判定結果を加味し検討したところ、20～30%であった。つまり、現状でのDAA治療対象者の割合を正確に推計するためには、大半がHCV-RNA陰性と考えられる低力価陽性例を容易に除外できるHCV抗体力価判定可能な検査法を用いることが必要である。

さらに、HCV抗体力価判定結果や電子カルテ診療録の内容からDAA治療対象者の割合について全非専門医科を対象に調査した先行研究と比較すると眼科での割合は高く維持されていた。つまり、拠点病院における眼科でのHCV抗体陽性者数は経年的に減少しているが、現状でもDAA治療対象者の割合自体は減少しておらず、個別勧奨の強化が必要な診療科であることが明らかになった。今後は眼科のDAA治療対象者から紹介することの医療経済的な効果についても検討する予定である。

E. 結論

DAAが普及したことで、非専門医科のHCV抗体陽性者のうちDAA治療目的で専門医科に紹介すべき症例の割合は、陽性者数が減少するとともに減少傾向であるが、その程度は診療科毎に異なるため、今後は眼科など陽性者数やDAA治療目的で専門医科に紹介すべき症例の割合が多い診療科をターゲットとして個別勧奨の強化を行うべきである。

F. 政策提言および実務活動

<政策提言>

なし

<研究活動に関連した実務活動>

上記の研究班の活動に加えて、肝疾患診療連携拠点病院である大阪公立大学医学部附属病院での肝炎に関する総合的な施策の推進活動に携わっている。

G. 研究発表

1. 発表論文

小塚立蔵, 榎本大, 藤井英樹, 打田(小林) 佐和子, 河田則文, 是永匡紹. 肝炎医療コーディネーターと連携した非専門医科のHCV抗体陽性者に対する効率的な個別勧奨. 肝臓65巻11号 551-558 (2024)

2. 学会発表

1. 星野実果, 中井香奈子, 榎本大, 池永寛子, 武藤芳美, 小田桐直志, 小谷晃平, 元山宏行, 小塚立蔵, 川村悦史, 萩原淳司, 藤井英樹, 打田佐和子, 河田則文. 新任肝炎医療コーディネーターによる肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業活用のための患者サポート. 肝臓65巻 Supp1.1 Page A251(2024.04)
2. 中井香奈子, 星野実果, 榎本大, 池永寛子, 武藤芳美, 小田桐直志, 小谷晃平, 元山宏行, 小塚立蔵, 川村悦史, 萩原淳司, 藤井英樹, 打田佐和子, 河田則文. 肝炎医療コーディネーター主導によるポストコロナ参加型肝炎デーイベントの開催. 肝臓65巻 Supp1.1 Page A264(2024.04)

3. その他

啓発活動

1. 小塚立蔵 大阪公立大学医学部附属病院 主催 (後援: 大阪府) Osaka Liver Festa 市民公開講座「B型肝炎・C型肝炎のこれまでとこれから」(2024年7月28日、現地: 159名、11月1日~12月31日までWEB配信)
2. 小塚立蔵 大阪公立大学医学部附属病院 主催 一般医療従事者向け肝疾患研修会「ウイルス性肝炎: eliminationに向けて」(2025年2月16日、現地: 28名、WEB配信予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし