

氏名	たかた かずひで 高田 和英		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第 1741 号		
学位授与の日付	平成 30 年 10 月 4 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学位論文題目	The Rate of Referral of Hepatitis Virus Carriers to Hepatologists and the Factors Contributing to Referral （ウイルス性肝炎患者の肝臓専門医への紹介率と紹介にかかわ る因子の検討）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	植木 敏晴
	（副査） 福岡大学	教授	廣松 賢治
	福岡大学	講師	戸川 温

内 容 の 要 旨

【目的】

ウイルス性肝炎診療の進歩は目覚ましいが、その恩恵を受けている患者は一部に留まる。院内で肝炎ウイルス検査が陽性になっても、肝臓専門医への紹介がなされず、結果として適切な治療機会を逃している患者が存在すると考えられているが、その実態は明らかではない。今回は院内で行われた肝炎ウイルス検査の陽性率と肝臓専門医への紹介率を明らかにし、さらに肝臓専門医への紹介にかかわる因子を調査した。

【対象と方法】

白十字病院において、2008 年 1 月から 2012 年 12 月までの 5 年間に肝臓内科以外の診療科で HBs 抗原検査と HCV 抗体検査を受けた患者を対象とした。

検査のいずれかが陽性となった患者を、肝臓内科へ紹介された紹介群と紹介されなかった非紹介群の 2 群に分けた。これらの患者の背景因子を電子カルテ記録より後方視的に 12 項目にわたって収集した。患者背景の 12 項目は、患者の性別、検査時の年齢、検査を行った診療科、検査を行った担当医の医師経験年数、かかりつけ医の有無、ウイルスマーカー、血小板値、プロトロンビン時間（%）、AST 値、ALT 値、GGT 値、総ビリルビン値とした。検査を行った診療科は、糖尿病内科・脳血管内科・消化器内科・腎臓内科・循環器内科・血液内科・内分泌内科からなる内科系診療科と外科・乳腺外科・整形外科・形成外科・脳外科・泌尿器科・眼科・歯科口腔外科・リハビリテーション科からなる非内科系診療科の 2 群とした。かかりつけ医の有無は電子カルテ記録から他院での

肝疾患の診療が確認できた場合に有とし、記載がなく確認できなかった症例は無とした。血液データはウイルス検査直近の採血所見を用いた。

さらに肝臓内科紹介にかかわる背景因子について、データマイニング分析を用いて決定木を作成し、肝臓内科紹介の理由を明らかにした。

【結果】

対象期間に HBs 抗原が測定された 11,823 例のうち陽性者は 163 例 (1.4%) で、HCV 抗体が測定された 11,320 例のうち陽性者は 584 例 (5.2%) であった。HBs 抗原と HCV 抗体の両者が陽性となったのは 10 例であり、HBs 抗原もしくは HCV 抗体が陽性となったのは 727 例であった。

これらの患者の肝臓内科への紹介率は 14.7% (107/727) であった。ウイルス別にみると HBs 抗原陽性症例の紹介率は 20.9% (32/153)、HCV 抗体陽性症例の紹介率は 13.1%

(75/574) であった。肝臓内科に紹介された HCV 抗体陽性症例のうち、抗ウイルス治療適応の可能性があると考えられた 47 例に PCR 法による HCV RNA 検査が行われ、32 例

(68.1%) で C 型肝炎ウイルスが検出された。そのうち 18 例 (68.1%) が HCV serotype 2 であり、本邦における報告 (30%程度) より高かった。

単変量解析では紹介群は非紹介群に比べて若年で内科系診療科からの紹介が多く、HCV 抗体陽性者よりも HBs 抗原陽性者で紹介されやすい傾向があった。また AST 値、ALT 値、GGT 値が高く、血小板数が低い症例で紹介されやすい傾向があった。多変量解析では、① ALT31 IU/L 以上 (odds ratio [OR], 3.24; 95% confidence interval [CI], 2.10-5.03; $p < 0.001$)、②内科系診療科 (OR, 2.79; 95% CI, 1.80-4.38; $p < 0.001$)、③HBs 抗原陽性症 (OR, 2.22; 95% CI, 1.35-3.61; $p = 0.002$) において、肝臓内科に紹介されやすい傾向があった。

データマイニング分析をおこなったところ、ALT 高値は肝臓内科への紹介に最も影響のある因子であり、ALT31 IU/L 以上は 31 IU/L 未満に比べて紹介率が高かった (25.7% vs. 9.9%, $p < 0.001$)。ALT31 IU/L 以上の症例のうち、内科系診療科で検査を受けた症例は非内科系診療科で検査を受けた症例に比べて紹介率が高く (38.5% vs. 12.8%, $p < 0.001$)、ALT31 IU/L 未満の症例のうち、HBs 抗原陽性症例は HCV 抗体陽性症例に比べて紹介率が高かった (17.8% vs. 7.5%, $p = 0.001$)。

【結論】

対象病院において、肝炎ウイルス検査陽性者の肝臓内科への紹介率は 14.7%と低値に留まっていた。紹介率の向上のためには、非内科系診療科医師を重点対象に、たとえ ALT 値が基準範囲であっても、ウイルスのタイプにかかわらず肝臓内科への紹介の必要性を啓蒙することが重要と思われた

審査の結果の要旨

本論文は、病院内における B 型肝炎ウイルス (HBV)・C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者の専門医連携の現状と専門医紹介にかかわる因子について評価を行った研究である。対象となった病院内では、HBs 抗原陽性率 1.4%、HCV 抗体陽性率 5.2% (推定 HCV 感染率 3.5%) であり、いずれも本邦における感染率より高かった。それにもかかわらず、肝臓専門医への紹介率は 14.7%と低いものであった。背景因子においては、ALT 31 IU/L の患者、内科系診療科の患者、HBs 抗原陽性患者においてより紹介されやすい傾向があった。今後の肝炎ウイルスの院内連携の向上にむけて、これらの背景因子を念頭に置いた対策が望まれる。

1. 斬新さ

ウイルス性肝炎診療において、肝臓専門医と非専門医との連携が重要であるが、院内における連携の現状を報告した報告は殆ど見られなかった。今回の報告では、ウイルス性肝炎患者の院内における不十分な連携が明らかにされた点と紹介にかかわる因子が明らかになった点に斬新さがある。

2. 重要性

近年、肝炎ウイルスの治療は急速に進歩しているが、すべての患者に治療がいきわたっているとは言えない状況である。厚生労働省の通達や肝炎対策基本法の改正など社会の流れからもウイルス性肝疾患の院内連携の重要性の度合いは高まっており、学会でもウイルス性肝炎患者の掘り起しが重要テーマとして議論されている。本研究が明らかにした点は今後の院内における肝臓専門医への紹介率の向上に向けた対策を行う際に念頭に置く必要があり、意義のある報告である。

3. 研究方法の正確性

本研究は、単一施設で行われた後ろ向き研究である。過去 5 年間に行われた検査を元に HBs 抗原、HCV 抗体が陽性となった 727 例の患者情報や 12 項目におよぶ背景因子は正確に収集され、統計解析も認められた方法で適切に行われている。結果についても過去の報告を元にそれぞれの因子について詳細に考察されており、正確性を有すると考えられる。また本研究論文はすでに Internal Medicine に掲載されている。

4. 表現の明確さ

本研究の目的、方法、結果は明確に表現されている。結果として示された専門医への紹介にかかわる 3 つも因子もそれぞれが詳細に考察されており、理解できるものであった。さらにこれらの因子はデータマイニングを用いた決定木でも評価されており、明確さを有していた。

5. 主な質疑応答

Q1：肝炎ウイルスの治療を肝臓専門医が診療することで、非専門医が行う場合と比べて治療効果にどの程度のメリットがあるのか。

A1：過去には、専門医との連携がC型肝炎ウイルス治療の質を改善すると報告があるが、治療成績に関する報告はない。本邦では、抗ウイルス治療の助成金の申請に専門医の資格が必要であることから現実的に非専門医が治療を行うことは困難であり、治療効果の違いを検討することは困難である。しかし、治療導入時の薬剤選択を含めて継続して連携していくことは可能である。

Q2：HCV抗体陽性患者が肝臓専門医に紹介された場合、HCVRNA検査の適応はどのように決めていたのか。

A2：今回の研究は後ろ向き研究であり、HCVRNA検査を行った患者は抗ウイルス治療の適応患者に限られている。対象となった2018年から2012年当時の抗ウイルス治療は、多くの患者が抗ウイルス治療の適応となるDAAではなく、インターフェロン治療が主体であり、その対象は肝細胞癌のない慢性肝炎患者に限られていた。従ってHCVRNA検査はHCV抗体が陽性となった専門医紹介患者75例中、47例にしか行われていない。現在であれば、より多くの患者がHCVRNA検査の対象となり、より実態に近いデータが得られるかもしれない。

Q3：専門医への紹介にHCVの力価は関与していなかったのか。

A3：今回の検討では、HCVの力価については検討していない。同施設で行った非専門医へのアンケート調査では、HCVの力価をみて肝臓専門医への紹介を検討するという回答は57名中8名）と低く、紹介の有無に対するHCV力価の関与は低いと予想される。今後はHCV力価についても検討し、非専門医への情報提供に役立てる必要がある。

Q4：紹介されなかった患者の中に著明な肝障害を有する患者がいるが、その理由は何か。

A4：主に外科診療科において、胆道感染症などの著明な肝障害を来した患者が含まれていたためである。初診時の検査で肝障害を認めたが、原疾患の治療を行いそのまま退院になった症例である。このような患者の肝胆道系酵素は本来のウイルス性肝炎の状態を反映していない可能性がある。

Q5：HBV感染において、感染時期の違いから感染後の経過が異なるのはなぜか。

A5：出生時や乳幼児時は免疫能が発達していないため、HBV感染後に持続感染となる。一方、免疫能の発達した成人においては、HBV感染後にウイルスの排除が起こり、一過性感染となることが多いとされている。

Q6：院内の症例において肝炎ウイルス患者が多かった理由として、覚醒剤使用歴や刺青の入った人の多い地域性と報告していたが、実際にそれらの患者は多かったのか。

A6：臨床においては、紹介されたウイルス性肝炎患者は全例覚醒剤使用歴と刺青の有無は確認しており、電子カルテ上に記録しているが、今回検討された背景因子には入っていない。

Q7：院内の症例において肝炎ウイルス患者が多かった理由として、病院を受診した患者は高齢者が多いためと報告していたが、本邦における年齢別のウイルス感染率と比較しても今回の陽性率は高いのか。

A7：広島大学の田中らの報告では本邦における HCV 感染率は年齢とともに上昇するが、当院の推定 HCV 感染率である 3.5%を超えていない。年齢で調整しても今回の病院内における HCV 感染率は高いといえる。

Q8：紹介の有無に影響する ALT を 31 IU/mL でカットしているが、連続変数ではどのような結果になるのか。

A8：ALT 31 IU/mL という基準値上限を超える値で最も有意な結果となった。今回は ALT 値を連続変数としては検討していない。

Q9：白十字病院および福岡大学病院での院内連携対策は現在どのようになっているのか。

A9：白十字病院では、すべての医師に周知した上で検査部より肝炎ウイルス検査陽性者リストを入手し、電子カルテへの受診勧奨の書き込みを行っている。福岡大学病院では、麻酔科の協力の元で、術前の周術期管理センターを受診する患者に麻酔科医師よりウイルス性肝炎検査を文書で告知し、陽性患者に対して、当該科より肝臓内科を受診するよう勧めて頂いている。両者の病院の規模が異なることから、院内連携対策は異なった方法をとっている。

Q10：肝臓内科に紹介された患者のうち、すでに肝癌を発症していた患者の割合はどのくらいか。

A10：本研究の対象患者では紹介時点での肝癌有病率は検討していないが、その後の対策を行っている紹介患者で検討したところ、9%がすでに肝癌を発症していた。

Q11：HCV が原因となる肝細胞癌の割合はどれくらいか。

A11：現在はその割合は徐々に減少しており、6割程度とされている。

Q12：HCV に対する DAA 治療前に耐性検査は行っているのか。

A12：当院では、一般的な耐性検査は全例に行っている。現在、最も新しい DAA であるマヴィレット（グレカプレビル／ピブレンタスビル）では P32 欠損は効果が落ちるため、以

前に DAA 治療を行われ、HCV が陰性化しなかった症例に限って検査を行っている。

本論文は内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および各質問に対する的確な回答を踏まえ、主査および副査による審査と協議の結果、学位論文に値すると評価された。