

佐賀県C型肝炎循環型診療連携モデル

佐賀県は、かかりつけ医と専門医間の、紹介および逆紹介によるC型肝炎の循環型診療連携の確立を目指します。

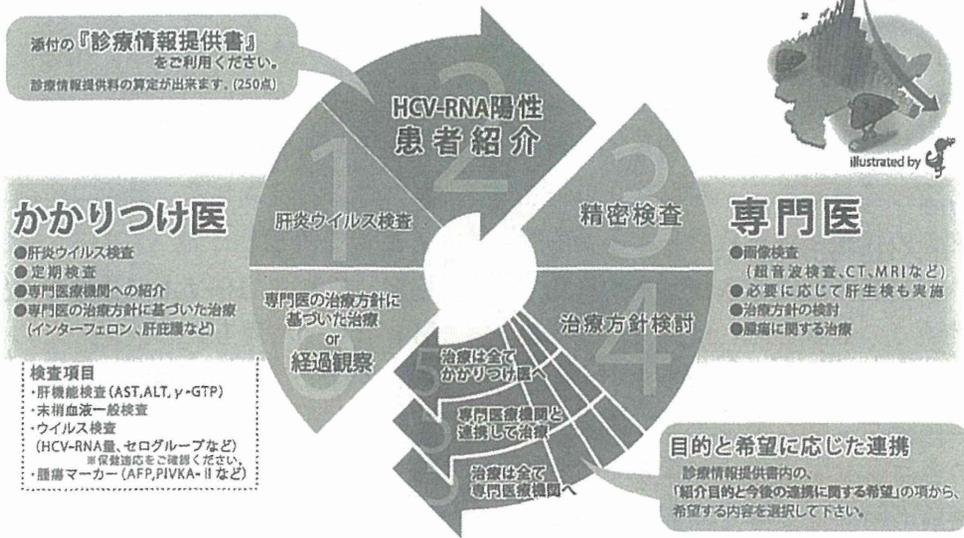


図1 循環型診療連携モデル

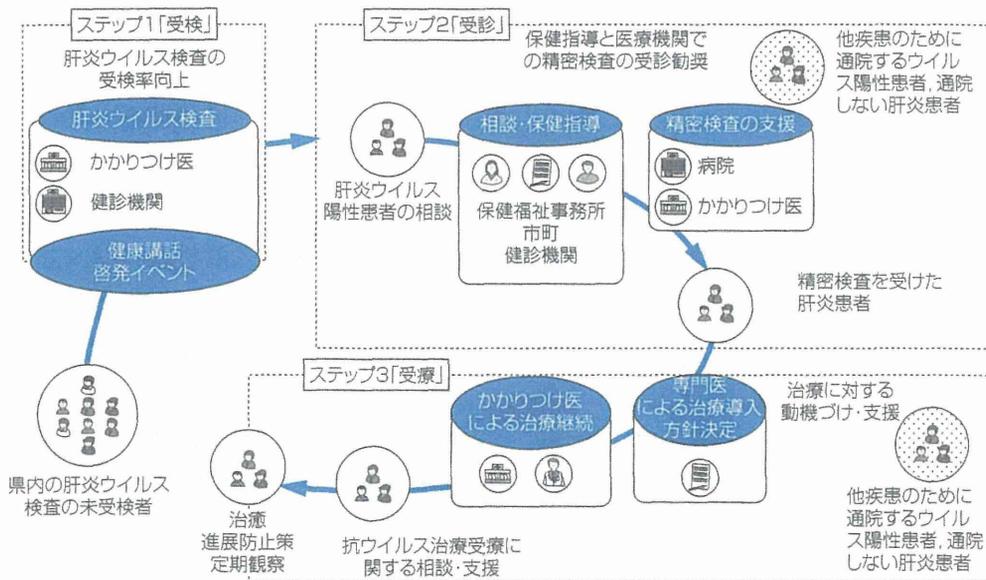


図2 肝疾患連携エコシステム：“受検” “受診” “受療” の3ステップ

肝硬変や肝がんへの移行を回避し、社会復帰を遂げることが可能となる。

しかし、現実にはこのエコシステムが円滑には進んでいるとは言えず、各ステップの手前や周囲に滞る集団があり、それぞれに様々な阻害要因の存在が想定されるので、それらの課題を明らかにして、解決させていかねば

ならない。

ウイルス性肝疾患の拾い上げの現状

1. 健診からかかりつけ医（自治体健診、職域健診の現状）

一般的に肝炎ウイルス検査の受検は、市町村で実施される住民健診や人間ドックで併せ

て実施されることが多い。胃がんや乳がんなどのがん検診等と併せて、集団健診でオプション選択として同時受検可能な場合と、集団健診とは別に個別に受検する方法などがある。佐賀県内で実施した肝炎ウイルス検査の認知に関するアンケートでは、肝炎ウイルス検査が健診で受検できることを知っている人は、30%に達しておらず、一般に対する肝炎ウイルス検査の存在と意義のさらなる情報発信の仕組みが必要であることが明らかになった。また職域での健診であれば、労働安全衛生法（安衛法）で行われる職場健診で、生活習慣病検診を併せて行う事業所で、肝炎ウイルス検査のオプション選択で受検が可能であり、健康保険の種別によっては数百円程度の自己負担が発生するものもある。各地で受検率は異なるが、20～50歳代の受検率が不十分である。

2. 院内のスクリーニング検査から各主治医

肝炎ウイルス検査として、健診以外では、入院時スクリーニング検査や手術前のスクリーニング検査でHBs抗原、HCV抗体検査が実施される。妊娠し、産科受診時にも初期に測定される。これらはいわゆる“セット採血”や“ルーチン採血”として実施されており、陽性が指摘されても例えば術前術後の感染予防対策に活用されているが、この結果を患者の次なる精密検査へとつなげるための十分な情報提供がされていない可能性がある。当院の入院時のスクリーニング検査6,608件で指摘された487例（陽性率7.8%）のHCV抗体陽性者を対象とした検討では、252例（51.7%）が十分な説明が行われていなかった可能性が危惧された。ここ数年、ようやく全国の各医療機関でスクリーニング検査における肝炎ウイルス陽性者に対する説明、指導の徹底に関して注目されてきたところである。

かかりつけ医での精密検査

1. HBs抗原陽性の場合

a) 通常（肝炎あり）

HBs抗原陽性の場合、HBe抗原・抗体に加え、HBV DNA量が測定可能となり、ガイドラインにおいては、ウイルス量によって治療方針が決定される。最近、新しい性感染症としての遺伝子型AのHBV陽性の症例も増加しており、HBV遺伝子型の測定も保険適用となり、治療方針の決定のための情報となる。日常診療では、HBV DNA量が測定され、専門医に紹介されることが多い。

b) 肝機能基準値内

HBVにおいて問題となるのは、肝機能が基準値内を示している症例である。多くの症例はHBs抗原が陽性であっても肝炎は発症しておらず、いわゆる無症候性キャリアの状態である。しかし、そのなかには潜在的に肝炎が進行しており、肝硬変などの高度な線維化進展に至っている症例があり注意が必要であり、個々の症例で十分に検討されなければならない。ウイルス陽性者には、水平感染を予防する生活指導が必要であるばかりでなく、定期的な採血や腹部エコー検査の必要性を理解してもらう必要がある。理想的には、HBs抗原陽性が初めて指摘された場合には、一度は専門医への受診と管理指導を受けるよう勧めるべきである。

2. HCVの場合

a) 通常（肝炎あり）

精密検査としてHCV RNA量、セロタイプが測定され、また進展度や肝がんの合併の除外のために腹部エコー検査や腹部CT検査が実施される。その後、抗ウイルス治療の適応検討および導入のために専門医へ紹介される。高齢者に抗ウイルス治療を勧めるかどうかの判断については慎重であるべきで、例えばセロタイプが2型の場合は、短期で副作用

が少ない抗ウイルス治療によって高い抗ウイルス効果が期待されるので、やはりウイルス学的な詳細な検査が必要であり、場合によっては専門医への紹介が望まれる。

b) 肝機能基準値内

HCV抗体陽性で血中にHCV RNAが存在する場合でも、肝機能が基準値の症例についても慎重な判断が必要であり、専門医への紹介が必要である。OkanoueらのALT基準値内の129例の血清ALT基準値内のHCV陽性者を長期観察した報告によれば、平均8.5年の観察によって30%の症例が線維化の進行を認めるなど、積極的な抗ウイルス治療を要したことから肝機能が基準値以内の症例の管理には慎重であるべきということ述べている³⁾。一度きりの検査によっての方針決定はせず、長期間の肝機能のフォローアップが必須である。またその後の経過で通院の自己中断が懸念されるので十分な指導が必要であり、次回検査の具体的な予定と受診ができなかった際の連絡方法などの聴取なども行うことが必要である。

3. スクリーニング検査としての腹部エコー検査のポイント

a) 肝疾患治療コーディネーターの受診支援

2011年度の厚生労働省による肝炎対策の推進にかかる予算措置で、各都道府県で肝炎治療コーディネーターの養成についても明記されている。2013年3月現在で約20都道府県で養成が進められており、今後も増加する見込みである。肝炎治療コーディネーターの役割としては、前述の“受検”“受診”“受療”のエコシステムを円滑に進めるための潤滑油と期待されている。肝炎治療コーディネーターが配置されている行政機関や医療機関においては、精密検査の受診や定期検査の必要性をわかりやすく説明して、患者に自己管理の重要性の理解を促すことが必要である。特に肝炎ウイルス検査の受検を勧奨する際や初

めて肝炎ウイルスが陽性であることが判明した際には、十分な説明が行われるべきである。前者の場合は、受検者は「自分はきっと違う」と思って受検する場合がほとんどであり、また後者の場合は、受検者本人は予想していなかった結果であり、さらにほとんどが無症状であることから次のステップである“受診”や“受療”への意欲は自発的には感じない場合も多く、効果的な動機づけが必要である。

筆者らの関連施設において実施した調査によれば、肝炎ウイルス検査を受けない理由としては、「自分は大丈夫だろう」という認識や「治療に伴う経済的な負担」への心配が背景にあることが多く、さらにそれらは個別の意義の説明によって受検の意欲が向上することが明らかになった⁴⁾。

専門医療機関での管理と病診連携

1. 円滑な診療連携のための工夫

肝疾患の診療連携を行う際に、紹介を受けた専門医が個々の症例において診療のどのレベルまで役割を担うべきか悩むことがある。病診連携を円滑に行うために、佐賀県での取り組みを紹介する。ウイルス性肝疾患診療情報提供書(図3)であり、紹介医はできるだけ簡単にチェックボックスを選択して紹介の目的を示すことができるようにして、さらに紹介後の患者の管理についての希望を明示していただく方式とした。紹介を受けた専門医は、この欄に沿って紹介医の意向に沿った診療連携を提供することが可能となった。

2. 逆紹介の重要性、ツールとしての手帳、パス

専門医や専門医療機関では、個々の症例に最適な診療が実施され、その後の疾病管理の方針が決定する。定期的な専門的な血液検査や画像検査が行われる症例や例えばHCVに対するペグインターフェロン(pegylated inter-

診療情報提供書 (B型肝炎・C型肝炎診療連携用)

紹介先医療機関名

_____ 病院 _____ 科 _____ 先生

紹介元医療機関の所在地および名称

平成 年 月 日

医療機関名

住所

電話番号

医師氏名

印

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、下記の患者様が、貴院での肝疾患の専門的診療を希望されておりますので御高診の程よろしくお願いいたします。

患者氏名	性別 男・女
住所	
電話番号	
生年月日	西暦・大正・昭和・平成 年 月 日 (才) 職業
傷病名	B型肝炎 ・ C型肝炎
既往歴・家族歴・併発症など	
検査結果 (その他の検査結果があれば別紙添付します)	
【B型肝炎について】(検査日 年 月 日)	【C型肝炎について】(検査日 年 月 日)
<input type="checkbox"/> HBs抗原 陽性・陰性	<input type="checkbox"/> HCV抗体 陽性・陰性
<input type="checkbox"/> HBe抗原 陽性・陰性	<input type="checkbox"/> HCV-RNA _____ Log IU/mL・陰性
<input type="checkbox"/> HBe抗体 陽性・陰性	<input type="checkbox"/> HCVコア抗原 _____ fmol/L・陰性
<input type="checkbox"/> HBV-DNA _____ Log copies/mL・陰性	(検査済の項目に☑を入れてください)
症状経過および治療経過、現在の処方	
紹介目的と今後の連携に関する希望	
<input type="checkbox"/> 精密検査+治療方針決定まで (治療はすべて自院で行う) <input type="checkbox"/> 精密検査+初期治療導入まで (継続治療は自院で行う) <input type="checkbox"/> 精密検査+初期治療+専門医療機関に定期通院 (継続治療は自院で行う) <input type="checkbox"/> 精密検査+初期治療+専門医療機関で継続治療 (診療連携は希望する) <input type="checkbox"/> 全て専門医療機関でお願いしたい (自院への通院は不要) <input type="checkbox"/> その他 ()	
連携手段の希望	
<input type="checkbox"/> 診療情報提供書 <input type="checkbox"/> 電話・FAX () - <input type="checkbox"/> E-mail (@) <input type="checkbox"/> Picapicaリンク (希望される場合 患者同意 あり・なし) <input type="checkbox"/> その他 ()	
備考	

図3 ウイルス性肝疾患診療情報提供書

feron; PEG-IFN) + リバビリン (ribavirin; RBV) + テラプレビル (telaprevir; TPV) 3剤併用療法などの専門医のなかでも高次の専門医療機関での施行が望まれる特殊治療など診療連携のスタイルも個々の症例で異なる「テーラーメイド医療」が行われる。その際に円滑に、また重複検査など極力減らすためにも肝炎連携手帳やクリティカルパス（連携パス）が用いられている。また服薬管理においては「お薬手帳」が薬局から交付され、服薬指導に役立てられるようになってきた。診療連携においてそれらを患者が携行する場合には、持参の忘れなどが起こらないように十分に指導する必要があるが、また医療者もパスや手帳での疾病管理には「慣れ」が必要であるが、かかりつけ医と専門医の役割を明確に分担してシームレスな診療を行う際には非常に有用である。

病診連携における課題

病診連携においてまだ解決すべき課題も多い。例えば症例の長期的な継続診療におけるドロップアウトのフォローアップである。言うまでもなく無症候性キャリアの状態の症例のみならず、慢性肝疾患であってもほとんどの症例は無症状であり、定期検査への意義の理解と意欲が減少し定期受診を怠ってしまう症例も少なくはない。これには、かかりつけ

医と専門医それぞれがドロップアウトしたかどうかかわからず、確認の方法が不明確である。この回避には前述の連携パスやかかりつけ医-専門医間での定期的な情報交換やドロップアウト時の対策の方法などの事前の打合せが必要となる。また患者は、専門医療機関を定期診療の場として理解して、診療施設が移行してしまう懸念がある。慢性肝疾患の疾病管理は地域において循環型診療連携によって行われるべきであり、患者に対してかかりつけ医と専門医療機関の役割分担を病診連携が行われることを最初の診療の際に十分にインフォームド・コンセントを行うことが欠かせない。

おわりに

ウイルス性肝疾患における病診連携について現状と課題を概説した。ウイルス性肝疾患から肝硬変、肝がんによる死亡をひとりでも多く減らすためには、“受検”“受診”“受療”のエコシステムが機能的に回ることが不可欠であり、専門医はその一部を担うだけであり、多くのパートはかかりつけ医の協力なくして成り立たない。そのためにも各地域におけるかかりつけ医-専門医のより密な顔が見える診療連携が行われるための取り組みが不可欠である。

- 文献**
- 1) 正木尚彦：ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた。Medical Practice 28:1453-1457, 2011
 - 2) 玄田拓哉, 他：拠点病院からの視点。肝・胆・膵61:737-742, 2010
 - 3) Okanoue T et al.: A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. J Hepatol 43:599-605, 2005
 - 4) 堀江弘子, 他：肝炎ウイルス検査受診率向上には医療者による個別の意義の説明が有効である。肝臓 53:591-601, 2012

著者連絡先 (〒849-8501) 佐賀県佐賀市鍋島5丁目1番1号
佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学 江口有一郎

日本臨牀 73巻 増刊号1 (2015年1月20日発行) 別刷

最新肝癌学

—基礎と臨床の最新研究動向—

XV 特 論

C型肝炎・肝硬変患者，キャリアのフォローアップ
戦略とエビデンス

島上哲朗 酒井明人 金子周一

C型肝炎・肝硬変患者，キャリアのフォローアップ戦略とエビデンス

Strategy and evidence for the follow-up for the patients with HCV-related liver diseases

島上哲朗¹ 酒井明人² 金子周一¹

Key words : C型肝炎ウイルス, C型慢性肝炎, C型肝炎硬変, 肝癌,

はじめに

C型慢性肝疾患患者のフォローアップの目的は主に2点と考えられる。1点目は、患者個々の年齢や肝線維化を考慮した発癌リスク、合併症、社会的背景、年々進歩する抗ウイルス薬の承認状況などを総合的に判断して適切な時期に適切な抗ウイルス療法を導入することである。2点目は、C型慢性肝疾患患者は肝癌の高リスク群であり、肝癌の早期発見を念頭に置いたサーベイランスである。また今後、C型慢性肝疾患に対する複数の経口抗ウイルス薬の登場によりウイルス排除率は90%以上となることが予測され、ウイルス排除後のフォローアップの方法も議論されるべきである。

本稿では、抗ウイルス療法導入を念頭に置いたC型慢性肝疾患患者のフォローアップ、肝発癌を念頭に置いたフォローアップ、また石川県で行っているC型慢性肝疾患患者のフォローアップシステム、およびウイルス排除後のフォローアップに関する戦略とエビデンスを概説する。

1 抗ウイルス療法導入を念頭に置いたC型慢性肝疾患患者のフォローアップ

1) 抗ウイルス療法導入時期の再検討

近年、C型慢性肝炎の治療は大きく変化しつつある。従来の標準的治療法であったペグインターフェロンとリバビリン併用療法における我が国での蔓延型である遺伝子型1型のC型肝炎ウイルス(HCV)のウイルス排除率(SVR)は約50%にとどまっていた。しかしながら、HCVの複製に必須なウイルスタンパクの機能を直接抑制するdirect-acting antiviral agents(DAAs)の登場によりSVRは劇的に改善しつつある。テラプレビルやシメプレビルなどのプロテアーゼ阻害薬を従来のペグインターフェロンとリバビリン療法に加えた3剤併用療法により、約70-80%のSVRが得られるようになった。さらに今後早期に経口DAAs製剤のみによる、インターフェロン製剤を利用しない複数の治療レジメが我が国においても保険承認が得られる予定であり、SVRは90%以上にまで改善することが予想される。

従来の標準治療であったインターフェロン製剤をベースとした治療法は、超高齢者、うつ病

¹Tetsuro Shimakami, ²Akito Sakai, ¹Shuichi Kaneko: ¹Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital 金沢大学附属病院 消化器内科 ²Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital 富山県立中央病院 内科

などの重度の精神神経疾患，間質性肺炎の合併を認めた症例には禁忌であった。またインターフェロン製剤による治療を以前に施行されたが，SVRを得られず，肝庇護療法および肝発癌サーベイランスを目的に定期通院している症例も多く存在する。さらにインターフェロン製剤に対する副作用を危惧するため，あるいは職場や家庭環境からインターフェロン製剤投与のための定期通院が困難なため，インターフェロン治療を受けられない症例も散見される。今後，C型慢性肝炎治療に対する標準治療となりうるインターフェロン製剤を利用しないDAA製剤による経口の抗ウイルス療法は，このような多くのインターフェロン治療困難例や無効例に対する良い適応と考えられる。

2013年のC型肝炎治療ガイドライン第2版（日本肝臓学会）でも，遺伝子型1型のC型慢性肝炎患者の治療に関して，高齢者や線維化進行例に対してはプロテアーゼ阻害薬を併用したペグインターフェロンとリバビリンによる3剤併用療法を推奨しているが，非高齢者で線維化軽度例では，待機可能としている。そのため現在通院中のC型慢性肝炎患者に関して，血小板数，各種線維化マーカー，フィブロスキャン，可能であれば肝生検を行い，現時点における肝線維化の程度を正確に評価して，個々の患者における抗ウイルス療法導入の時期を検討すべきと考えられる。

2) ALT正常例への対応

まずC型，B型慢性肝炎患者におけるALTの基準値に関して留意する必要がある。ALTの基準値上限を40IU/Lとしている施設が散見されるが，ウイルス性肝炎患者におけるALTの基準値上限は30IU/Lであり，31-40IU/Lは異常値であることを認識すべきである。実際ALT値が比較的lowく，血小板数が正常でも肝生検をしてみると比較的進行した症例も存在する。当科での検討であるが，肝生検時ALT 50IU/L以下，血小板17万以上であった44症例の肝生検では，40%以上がF2以上の慢性肝炎であった²⁾。したがって，ALTが基準値症例の中にも線維化進行例が存在することを念頭に置くべきで，

‘問題ない’や‘通院の必要なし’との説明は不適切と考えられる。2013年のC型肝炎治療ガイドライン第2版では，血小板数を肝線維化の指標とし，ALT値と血小板数により治療適応を決定することを提案している。すなわちALT 30IU/L以内の症例でも，血小板数15万/ μ L未満であれば抗ウイルス療法の対象とすることを推奨し，一方，ALT 30IU/L以内かつ血小板数15万/ μ L以上の症例については，すぐに抗ウイルス療法を施行せずに経過観察することを推奨している。しかしながらC型慢性肝炎においては，経過中にALTが上昇する可能性もあるため，2-4カ月に1回の頻度で定期的に採血を行い，ALTが異常値を呈した時点で抗ウイルス療法を考慮すべきと考えられる。

3) 抗ウイルス療法が困難なALT高値例への対応

様々な理由で抗ウイルス療法が不可能な症例に関しては，肝炎を沈静化し肝組織の線維化進展を抑えることを目的とした肝庇護療法が必要である。肝庇護療法の実際として，ウルソデオキシコール酸，強力ネオミノファーゲンシー，瀉血療法，さらにこれらの治療の組み合わせが挙げられる。肝庇護療法中の患者に関しても2-4カ月に1回の頻度で定期的に採血を行い肝機能のチェックを行うべきと考えられる。

2 肝発癌を念頭に置いたC型慢性肝炎患者のフォローアップ

HCVの持続感染は，B型肝炎ウイルス(HBV)感染と並んで最も重要な肝発癌リスクの一つである。C型肝炎を背景とした肝発癌の特徴は，そのほとんどが肝硬変を背景に発癌を認める点であり，F4すなわち肝硬変からの年間肝発癌率は8%とされている。しかしながら非肝硬変からも発癌することが知られており，F1でも0.5%，F2で1.5%，F3で5%と報告されている。さらにHCV，HBV持続感染に加えて肝発癌の危険因子として，男性，高齢，アルコール摂取，喫煙，肥満，糖尿病なども挙げられており，これらの因子を含めて患者個々における肝



発癌リスクを総合的に判断して、肝臓サーベイランスの頻度を決定すべきと考えられる。

2013年度肝臓診療ガイドラインでは、B型慢性肝炎、C型慢性肝炎患者を高危険群、B型肝硬変、C型肝硬変患者を超高危険群に分類し、それぞれの群に対するサーベイランスアルゴリズムを提唱している²⁾。すなわち、高危険群に対しては6カ月ごとの超音波検査、および腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II, AFP-L3)の測定を、また超高危険群に対しては、3-4カ月ごとの超音波検査、腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II, AFP-L3)の測定、オプションとして6-12カ月ごとのCT・MRI検査を推奨している。

3 HCV排除後の肝発癌を念頭に置いたフォローアップ

今後経口DAA製剤の導入によりSVRは90%を超えることが予想され、従来以上にHCV排除後の患者が存在するようになる。これまでの多くの検討からHCV排除により肝発癌のリスクが低下することは明らかにされているが、HCV排除後も少数例ながら肝発癌症例が存在することが報告されている。HCV排除後の発癌症例の特徴として、HCV排除時に既に肝線維化が高度であること、血小板数が低値であること、AFPが高値であること、などが報告されている³⁻⁵⁾。しかしながら、HCV排除後のフォローアップの期間、方法などに関する検討はなされていないため、現時点ではHCV排除後においても、肝発癌を念頭に置いた定期的なフォローアップは必須と考えられる。同時に、今後増加するHCV排除後の症例を蓄積して、肝発癌を念頭に置いたHCV排除後症例のフォローアップに関するエビデンスを蓄積する必要があると考えられる。

4 肝炎診療における専門医との連携

上述してきたように、HCV感染が判明した患者は、2-4カ月に1回の肝機能検査のための採血、さらに肝線維化の程度に応じた肝画像検

査、および腫瘍マーカー測定のための採血が必要である。さらにC型慢性肝炎治療の劇的な進歩を受けて、日本肝臓学会および厚生労働省研究班から発表されるC型慢性肝炎に対するガイドラインは近年頻繁に改訂されている。消化器病学会専門医や、肝臓病学会専門医が最新のガイドラインを熟知することは当然と思われるが、専門外のかかりつけ医がこれらのガイドラインを熟知することは困難と考えられる。平成19年厚生労働省は‘都道府県における肝炎検査後肝疾患診療体制に関するガイドライン：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakku-kansenshou09/03.html>’を発表し、肝炎ウイルス検査陽性者の診療におけるかかりつけ医と専門医療機関との連携の必要性を述べている。

石川県では、行政および医師会の協力のもと、肝炎ウイルス検査陽性者が、年1回石川県が選定した専門医療機関を受診し、肝臓専門医の診察、肝画像検査を受けることを目的とした‘石川県肝炎診療連携’を平成22年度より開始した。石川県肝炎診療連携の概要は、平成14年から行政が肝炎ウイルス検査陽性者に対して行っていた毎年の受診勧奨、受診状況調査などのフォローアップを、肝疾患診療連携拠点病院(石川県の場合、金沢大学附属病院)が中心となっており、肝炎ウイルス検査陽性者に対して直接、フォローアップを行っていくシステムある(図1)。個人情報保護のため市町の有する氏名、住所などの個人情報を拠点病院に移管できないことが問題となったが、この連携に参加し個人情報を拠点病院に移管することに関する同意書を、市町を介してすべての肝炎ウイルス検査陽性者に発送した。その結果、同意を得られた個人に関しては、拠点病院も個人情報を有するため拠点病院が直接肝炎ウイルス検査陽性者にアクセスすることが可能となった。

さらに連携参加同意者には、年1回石川県が選定した石川県肝疾患専門医療機関の受診を勧めるリーフレットと、専門医療機関での診察内容を記載する調査票を送付している。調査票には、専門医療機関で施行した画像検査の結果と、今後の望ましい検査方針・治療方針を記載する

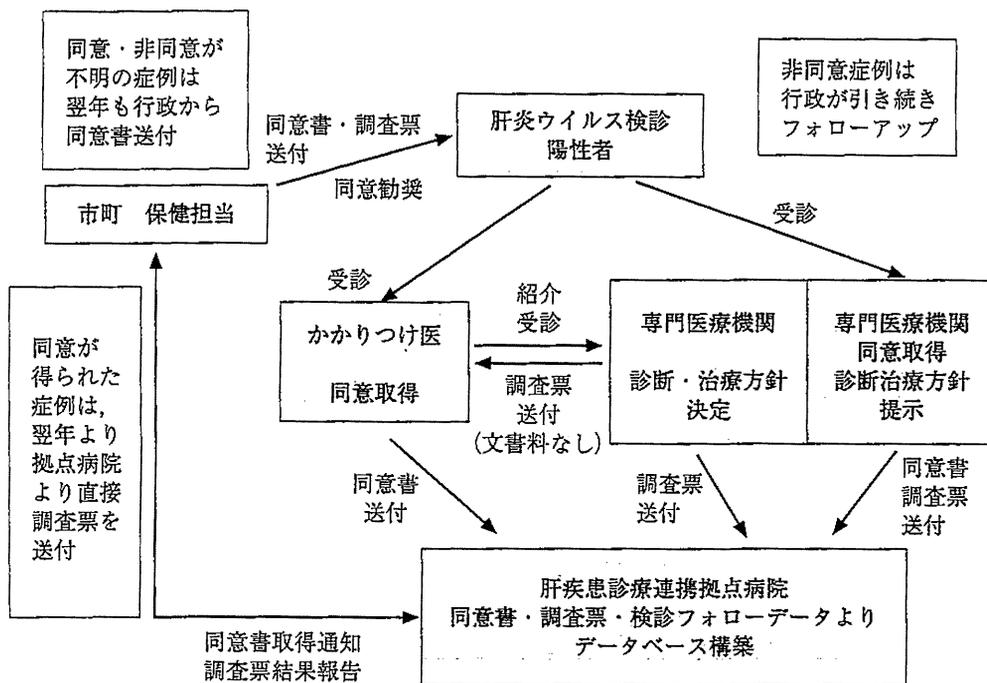


図1 石川県肝炎診療連携

こととなっている(図2)。そのため連携参加者は、年に1回の画像検査を受けることができると同時に、その時点で適切な治療方針を聞くことができる。もし同意者がかかりつけ医を受診した場合は、調査票を紹介状の代わりとして、専門医療機関を受診することとした。専門医療機関における診察結果は、複写式の調査票に記載され、かかりつけ医と拠点病院に送付される。かかりつけ医には専門医療機関での診察結果が調査票を介してフィードバックされ、拠点病院では調査票を用いて受診状況や治療内容などをデータベース化している。また連携参加に同意を得られなかったり、意思表示のなかったりした陽性者に関しては、従来どおり行政側でフォローアップを続けている。平成25年度末時点で2,840人の肝炎ウイルス検診陽性者のうち、参加同意者は1,166人(41%)、残りの1,674人のうち、参加非同意者が368人(13%)、意思表示のない参加未同意者が1,306人(46%)である。この意思表示のない1,306人に対しては、連携参加を呼びかけるリーフレットとともに同意書を送付し続けている。肝炎ウイルス検査陽性にもかかわらず自己判断で通院を中止したが、こ

の連携に入ったことでかかりつけ医を介して専門医療機関を受診し、肝臓癌を発見できた事例や、この連携に入ったことで専門医療機関を受診し、専門医の指導によりインターフェロン治療まで結びついた事例も多く存在する。この連携への参加により、肝炎ウイルス検診陽性者は、受診忘れなどによるフォローアップからの脱落を予防できるだけでなく、年に1回専門医療機関を受診を介して、肝画像検査を受け、専門医から最新の治療情報を得られるため、極めて有用なシステムと考えられる。

おわりに

C型慢性肝疾患患者においては、肝線維化の程度を正しく評価し、高度線維化例においては早期の抗ウイルス療法の導入を図ることが重要であり、逆にALTが正常値で軽度線維化例に関しては、経過観察も可能と考えられる。同時に、個々の症例において肝発癌リスクを総合的に判断して、画像検査および腫瘍マーカー測定による肝癌サーベイランスの頻度を決定すべきである。今後、経口DAA製剤の登場によりSVRは90%以上となることが予測されるが、SVR後



石川県肝炎診療連携 専門医療機関受診調査票	
氏名: _____ 性: _____ 生年月日: _____ 生 住所: _____	紹介医療機関名: _____ 紹介医名: _____
石川県肝炎診療連携で診断・画像検査・治療方針について御高診お願いします。 HCV抗体陽性 HBS抗原陽性 ALT値(_____ IU/L) 血小板値(_____ / μ L)	
コメント	
<専門医療機関記入欄> 検査施行日: 腹部超音波検査(_____ 年 月 日) 腹部造影CT(_____ 年 月 日) 腹部造影MRI(_____ 年 月 日) 肝生検(_____ 年 月 日)	
診断結果: 1.慢性肝炎 2.肝硬変 3.肝がん 4.無症候性キャリア 5.その他(_____)	
今後の望ましい検査方針: 腹部超音波検査(_____ 年 月頃) 腹部造影CT(_____ 年 月頃) 腹部造影MRI(_____ 年 月頃)	
今後の望ましい治療方針: 1.インターフェロン療法 2.経口抗ウイルス薬 3.他の注射・内服薬・ _____ 4.経過観察	
コメント	
専門医療機関名: _____ 担当医名: _____	
紹介医(かかりつけ医)保存用 <紹介医への返書>	

かかりつけ医

上段記載後, 専門医受診勧奨

↓ ↑

肝疾患専門医療機関

下段記載後,
かかりつけ医, 拠点病院へ送付

↓

拠点病院

図2 石川県肝炎診療連携調査票とその取り扱い

も肝発癌が認められることも念頭に置いてウイルス排除後も経過観察を行う必要がある。また近年C型慢性肝疾患に対する治療戦略は、めまぐるしく変化しており、C型慢性肝疾患患者が、

少なくとも年に1回は肝臓病・消化器病専門医の診察を受け、最新の治療情報を得られるような連携システムの構築も重要と考えられる。

文献

- 1) 酒井明人, 金子周一: ウイルス性慢性肝炎の自然経過とチェックポイント. 診断と治療 96(3): 429-434, 2008.
- 2) 日本肝臓学会(編): 第2章 診断およびサーベイランス. 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2013年版, p27-72, 金原出版, 2013.
- 3) Asahina Y, et al: α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatology 58(4): 1253-1262, 2013.
- 4) Dohmen K, et al: The incidence and risk factors for the development of hepatocellular carcinoma after peginterferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Hepatogastroenterology 60(128): 2034-2038, 2013.
- 5) Chang KC, et al: Clinical-guide risk prediction of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients after interferon-based therapy. Br J Cancer 109(9): 2481-2488, 2013.

【雜 誌】

Original Article

Estimated numbers of patients with liver disease related to hepatitis B or C virus infection based on the database reconstructed from medical claims from 2008 to 2010 in Japan

Masayuki Ohisa,¹ Yuji Kimura,¹ Junko Matsuo,¹ Tomoyuki Akita,¹ Tomoki Sato,¹ Toshihiko Matsuoka,¹ Kazuaki Sakamune,¹ Keiko Katayama,¹ Son Huy Do,¹ Yuzo Miyakawa² and Junko Tanaka¹

¹Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan, and ²Miyakawa Memorial Research Foundation, Tokyo, Japan

Aim: To estimate the number of patients with liver-related diseases classified by hepatitis viruses (HBV, HCV) based on the information from re-coded medical claims including several diagnosed diseases.

Methods: We analyzed reimbursement data provided by health insurance societies for 2.1 million individuals during 2008–2010. Database information of employees and their families aged under 65 years employees with hepatitis-related disease was extracted, the 1-year period prevalence was calculated, and then number of patients with liver disease related to HBV and HCV by sex and age groups, respectively, was estimated.

Results: The estimated number of patients were almost equivalent during 2008–2010. As for HBV and HCV, the estimated numbers of patients with chronic hepatitis (CH) in a year ranged 192 641–226 601 and 282 438–306 877, respectively.

Conclusion: In the 2008 Patient Survey in Japan, the number of patients was estimated by the main disease in one patient, even though the patient was diagnosed with several diseases. Based on the database with hepatitis-related diseases after evaluating several diagnosed diseases from medical claims, the estimation method and protocol may minimize the disadvantage of medical claim analysis, and is useful for patients, especially asymptomatic carriers and those with CH which had been underestimated in the 2008 Patient Survey.

INTRODUCTION

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC), from which more than 30 000 individuals die annually, has become the fourth leading cause of death due to cancers in Japan.¹ The main etiology of HCC is persistent infection with hepatitis C virus (HCV) or hepatitis B virus (HBV). Natural courses of hepatitis virus carriers consist of asymptomatic carrier state (AC), chronic hepatitis (CH), liver cirrhosis (LC) and HCC. Thus, it is necessary to estimate the number of patients in each stage from the

view of refining public health and improving the medical economy through cost-effectiveness analysis.

Some attempts have been made for estimating the numbers of patients with liver disease. Tanaka *et al.*² estimated the numbers of HBV and HCV carriers who were not aware of their infection to be 903 000 and 808 000, respectively, in Japan as of 2005. On the other hand, the 2008 Patient Survey³ estimated the number of emergency patients with hepatic disease (HBV, HCV, neoplasms of liver and intrahepatic bile duct, CH [alcoholic disease excluded], and LC [alcoholic disease excluded]) to be 511 000.

“Patient survey” is one of the methods used in Japan to estimate the number of patients for all diseases. However, the number of patients by patient survey may be considered to be underestimated. Even though patients may be diagnosed with several diseases, by patient survey the estimation is calculated by one main disease in each patient. Moreover, the number of patients with chronic liver-related diseases may be underestimated because in patient

Correspondence: Professor Junko Tanaka, Department of Epidemiology, Infectious Disease Control and Prevention, Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan. Email: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp
Received 15 August 2014; revision 1 January 2015; accepted 20 January 2015.

Conflict of interest: None.

surveys the number of patients estimated are those whose interval visit is under 30 days,

In Japan, the National Health Insurance Act was launched in 1958, and the National Health Service was started in 1961. Thus, practically all Japanese participate in some sort of insurance system and part of their medical payment is refunded if and when they get sick or injured. The examination for remuneration is executed by the committee's medical experts, based on the Health Insurance Act, ordinance for medical treatment, a list of medical treatment fees and various other notifications. Therefore, the medical claims from insurance policies are regarded as a powerful tool with sufficient reliability for estimating the number of patients with any specific disease, in case the tentative diagnosis only for the clinical laboratory examination was excluded completely or the discrepancy between diagnosed disease on medical claim and International Classification of Diseases (ICD) classification were adjusted properly.

In the case of estimating patients with liver disease, it is necessary to look upon both disease categories (e.g. acute hepatitis, CH, LC) and etiologies of hepatitis viruses (i.e. HBV and HCV). However, one liver disease does not always correspond to one specific disease name in the medical claims. Therefore, it is difficult to estimate the numbers of patient with hepatic disease using medical claims alone.

In this study, we estimated the number of patients with liver-related diseases based on the information of re-coded medical claims including several diagnosed diseases.

METHODS

STUDY SUBJECTS WERE medical claims from employees, as well as their family members, who belonged to 20 business institutions with nationwide branches throughout Japan and subscribed to

occupational health insurance societies. In this study, the data was obtained from a database company (The Japan Medical Data Center: JMDC) and already consolidated anonymously. The target period was 3 years, from January 2008 to December 2010, and the numbers of individuals were 582 922 in 2008, 757 051 in 2009 and 787 075 in 2010. The ages of the individuals surveyed ranged 0–99 years (before March 2008) and 0–74 years as of April 2008 when the medical insurance system for the elderly aged 75 or over was started. Age distributions of study subjects and Japanese population are shown in Figure 1.

The number of patients was estimated as follows:

- 1 In one medical claim for one patient per 1 month in each hospital/clinic, several diagnosed diseases are described. We extracted all medical claims in which hepatitis-related diseases (listed in Table 1) are described among several diagnosed diseases and we set the database with ID codes without personal identification.
- 2 We extract all medical claims from those aged under 65 years.
- 3 We excluded all medical claims with suspect diagnoses, including those cases diagnosed by laboratory examination on the basis of documented information of the treatment and the prescribed medicine.
- 4 All medical claims were sorted by consulting date in each patient for 3 years.
- 5 We re-coded only liver-related disease of listed diseases (Table 2) for every year in each patient considering the transition of disease, treatment and prescription of medicine.
- 6 We calculated 1-year prevalence classified by liver-related diseases, sex and age group.

The flowchart for estimating the number of patients is showed in Figure 2.

We also excluded cases of fatty liver, primary biliary cirrhosis, drug-induced hepatitis and liver injury, alcoholic

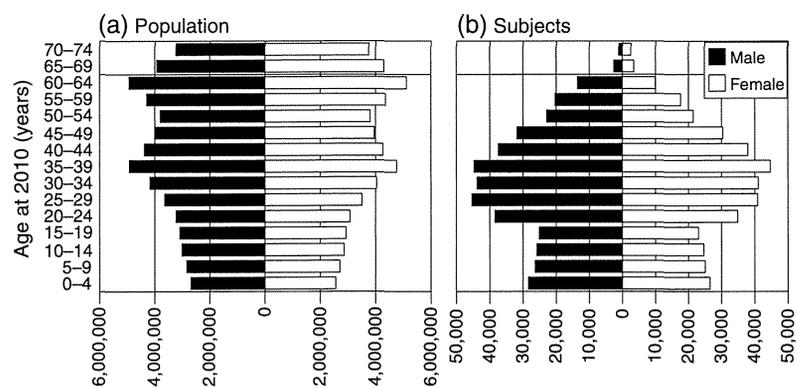


Figure 1 Age distributions of the Japanese population and study subjects. Sex-specific age distributions of the Japanese population and study subjects at 2010 are shown. (a) Japanese population. (b) Subjects.

Table 1 International Classification of Diseases (ICD)-10 classification that target extracts in this study

ICD-10 code	Disease
B15	Acute hepatitis A
B16	Acute hepatitis B
B17	Other acute viral hepatitis
B18	Chronic viral hepatitis
B19	Unspecified viral hepatitis
C22	Malignant neoplasm of liver and intrahepatic bile ducts
K70	Alcoholic liver disease
K71	Toxic liver disease
K72	Hepatic failure, not classified elsewhere
K73	Chronic hepatitis, not classified elsewhere
K74	Fibrosis and cirrhosis of liver
K75	Other inflammatory liver diseases
K76	Other diseases of liver
K77	Liver disorders in diseases classified elsewhere
Z22.5	Carrier of infectious disease

hepatitis and liver injury, autoimmune hepatitis and cirrhosis, and liver cancer aside from HCC.

We tallied patient numbers of each disease listed in Table 2, and calculated sex- and age-specific 1-year period prevalence using the number of the patients divided by the number of subscribers under 65 years as follows: let X_{ij} be a number of patients and N_{ij} be a sample size of population in (i, j) -th group, where i is index of age group ($i = 1$ for 0–9 years, $i = 2$ for 10–19 years, ..., $i = 7$ for 60–64), j is index of sex ($j = 1$ for male and $j = 2$ for female); then, estimated prevalence becomes:

$$r_{ij} = \frac{X_{ij}}{N_{ij}}$$

If $X_{ij} = 0$, the 95% confidence interval can be obtained as follows:

$$\left[0, \frac{\chi_2^2(0.025)}{2N_{ij}} \right]$$

where $\chi_2^2(0.025)$ is upper 2.5% point of χ^2 -test distribution with degrees of freedom 2. Otherwise, the 95% confidence interval can be obtained as:

$$r_{ij} \pm 1.96 \sqrt{\frac{r_{ij}(1 - r_{ij})}{N_{ij}}}$$

Then, we estimated the numbers of patients in Japan by means of multiplying the 1-year period prevalence estimated based on the information of re-coded medical

Table 2 Reclassified disease

Reclassified disease	
Subjects in this study	HBV-related asymptomatic carrier state
	HCV-related symptomatic carrier state
	HBV- and HCV-related asymptomatic carrier state
	Other asymptomatic carrier states
	HBV-related chronic hepatitis
	HCV-related chronic hepatitis
	HBV- and HCV-related chronic hepatitis
	Other chronic hepatitis
	HBV-related liver cirrhosis
	HCV-related liver cirrhosis
	HBV- and HCV-related liver cirrhosis
	Other liver cirrhosis
	HBV-related hepatocellular carcinoma
	HCV-related hepatocellular carcinoma
	HBV- and HCV-related hepatocellular carcinoma
	Other related hepatocellular carcinoma
	HBV-related acute hepatitis
HCV-related acute hepatitis	
HBV- and HCV-related acute hepatitis	
HAV-related acute hepatitis	
HEV-related acute hepatitis	
Other acute hepatitis	
Excluded diseases	Fatty liver
	Primary biliary cirrhosis
	Drug-induced hepatitis and liver injury
	Alcoholic hepatitis and liver injury
	Autoimmune hepatitis and liver cirrhosis
	Liver cancer other than HCC

HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HCV, hepatitis C virus; HEV, hepatitis E virus.

claims by corresponding sex and age in the Japanese population, with the formula:

$$\sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^7 r_{ij} \times p_{ij}$$

where r_{ij} is 1-year prevalence of AC, CH, LC and HCC, and p_{ij} is population. Let $[l_{ij}, u_{ij}]$ be each 95% confidence interval of prevalence of (i, j) -th group. We simply calculated the 95% confidence interval of number of patients by sum product of upper or lower confidence limit and population, that is:

$$\left[\sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^7 l_{ij} \times p_{ij}, \sum_{j=1}^2 \sum_{i=1}^7 u_{ij} \times p_{ij} \right]$$

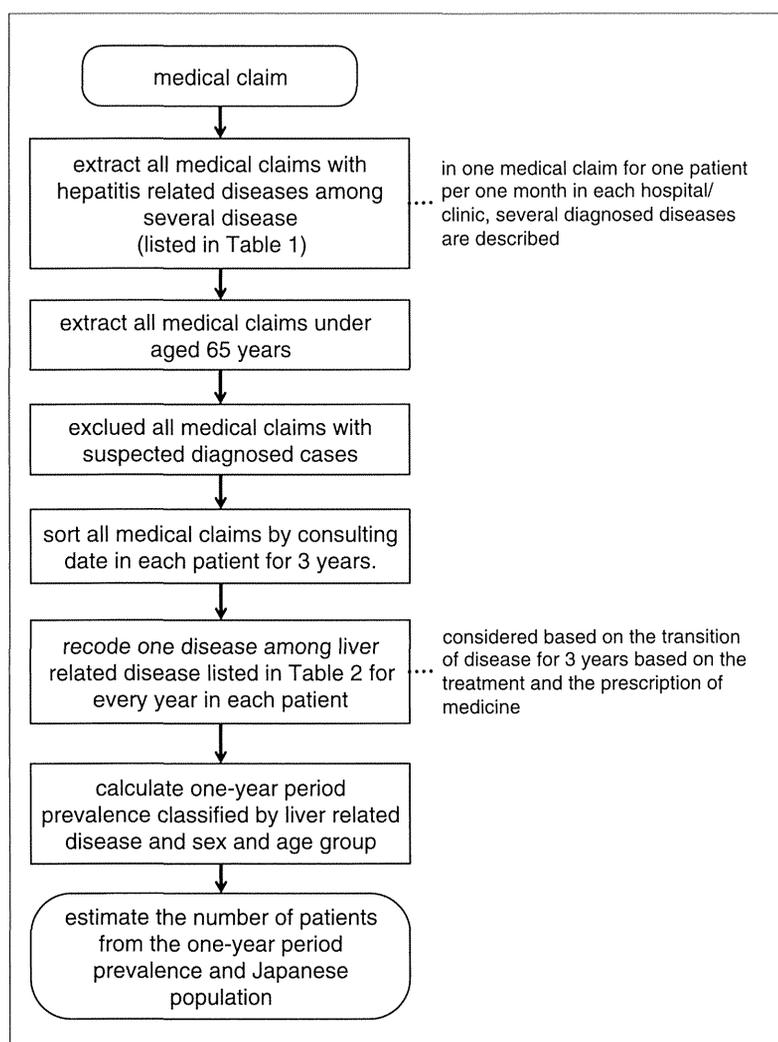


Figure 2 Flowchart of outline to estimate the number of patients.

In this study, the data is obtained from a database company (JMDC) with consolidated anonymity. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Medical claims for patients with liver disease

OF STUDY SUBJECTS, there were 34 998 medical claims for 10 277 patients with liver disease among 4 126 951 medical claims for 575 658 patients in total (aged 0–64 years) from January to December 2008; 55 144 medical claims for 15 605 patients with liver

disease among 5 982 748 medical claims for 756 494 patients in total (aged 0–64 years) from January to December 2009; and 56 848 medical claims for 16 336 patients with liver disease among 6 174 598 medical claims for 777 417 patients in total (aged 0–64 years) from January to December 2010 (Table 3). The numbers of medical claims excepting suspected diagnosis were 27 602 medical claims for 5190 patients from January to December 2008; 43 770 medical claims for 8016 patients from January to December 2009; and 44 260 medical claims for 7930 patients from January to December 2010. The numbers of target patients in 2008, 2009 and 2010 were 4206, 6514 and 6255 by

Table 3 Medical records for estimating number of patients with liver disease

	2008		2009		2010		2008–2010	
	No. of patients	No. of receipts	No. of patients	No. of receipts	No. of patients	No. of receipts	Total no. of patients	Total no. of receipts
Subscriber	582 922	4 282 666	757 051	6 175 319	787 075	6 370 144	2 127 048	16 828 129
Subscriber aged under 65 years	575 658	4 126 951	756 494	5 982 748	777 417	6 174 598	2 109 569	16 284 297
With liver disease [†]	10 277	34 998	15 605	55 144	16 336	56 848	42 218	146 990
Except for suspected diagnosis	5190	27 602	8016	43 770	7930	44 260	21 136	115 632
Reclassified [‡]	4206		6514		6255		16 975	

[†]With International Classification of Diseases (ICD) codes listed in Table 1.

[‡]Patients with reclassified disease.

reclassification on 27 602, 43 770 and 44 260 medical claims, respectively.

One-year period prevalence

The age-specific 1-year period prevalence (in cases/100 000) of AC, patients with CH, LC and HCC were calculated for patients infected with HBV or HCV (Figs 3,4). Additionally, the age-specific 1-year period prevalence of AH was estimated for patients infected with hepatitis A virus (HAV), HBV or HCV (Fig. 5).

HBV

In comparison, no significant difference was observed in the 1-year period prevalence of each clinical entity among all age groups across 3 years, except for women aged 20–29 years with HBV-related CH (Fig. 3). In comparing the age groups in males, we found that the 1-year period prevalence of CH, LC and HCC increased with age. Likewise, for females, the 1-year period prevalence of CH and LC also increased in parallel with age. In both men and women, the 1-year period prevalence of AC among those aged 0–9 years was higher than those aged 10–19 years and 20–29 years; they ranged 7.5–16.3/100 000 persons in males and 7.8–22.3/100 000 persons in females during the 3 years of survey.

HCV

In comparison of the 1-year period prevalence of each disease entity across 3 years, no significant difference was observed among all age groups, except for patients with HCV-related CH in men aged 40–49 years. The 1-year period prevalence of AC among each age group was low at 0–11.8/100 000 persons. In contrast, the 1-year period prevalence of CH, LC and HCC increased with age.

Acute hepatitis

In comparing the 1-year period prevalence of acute hepatitis, there was no difference in HAV, HBV and HCV patients across the age groups and throughout the 3 years. Particularly, the 1-year period prevalence of acute hepatitis C was low at 0–2.1/100 000 persons.

Estimated number of patients

Based on the age- and sex-specific 1-year prevalence of liver disease and the Japanese population during the 3 years from 2008 to 2010, the numbers of persons aged under 65 years with AC, patients with CH, LC, HCC as well as AH were estimated (Fig. 6, Table 4).

Persistent HBV infection

The estimated number of patients with persistent HBV infection was 248 229–287 350. Of these, 29 086–29 950 were AC; 192 641–226,601 had CH, 9498–12 485 had LC and 14 569–19 155 had HCC. Among patients with persistent HBV infections, those with CH accounted for 77.6–79.1%. Stratified by sex and age, the estimated numbers of patients aged 30–39 years and over, both in males and females, were greater than 10 000 (Fig. 5). Particularly, the estimated numbers of patients with HCC remained constant at zero in both men and women aged under 29 years; and over 4000 among males aged above 50 years.

Persistent HCV infection

The estimated number of patients with persistent HCV infection ranged 318 900–343 798 over the 3 years. Of those, 2006–2635 were AC, 282 438–306 877 had CH, 14 830–17,511 had LC and 14 775–19,528 had HCC. Among patients with persistent HCV infections, chronic hepatitis accounted for 88.6–90.3%. Stratified by sex and age, the

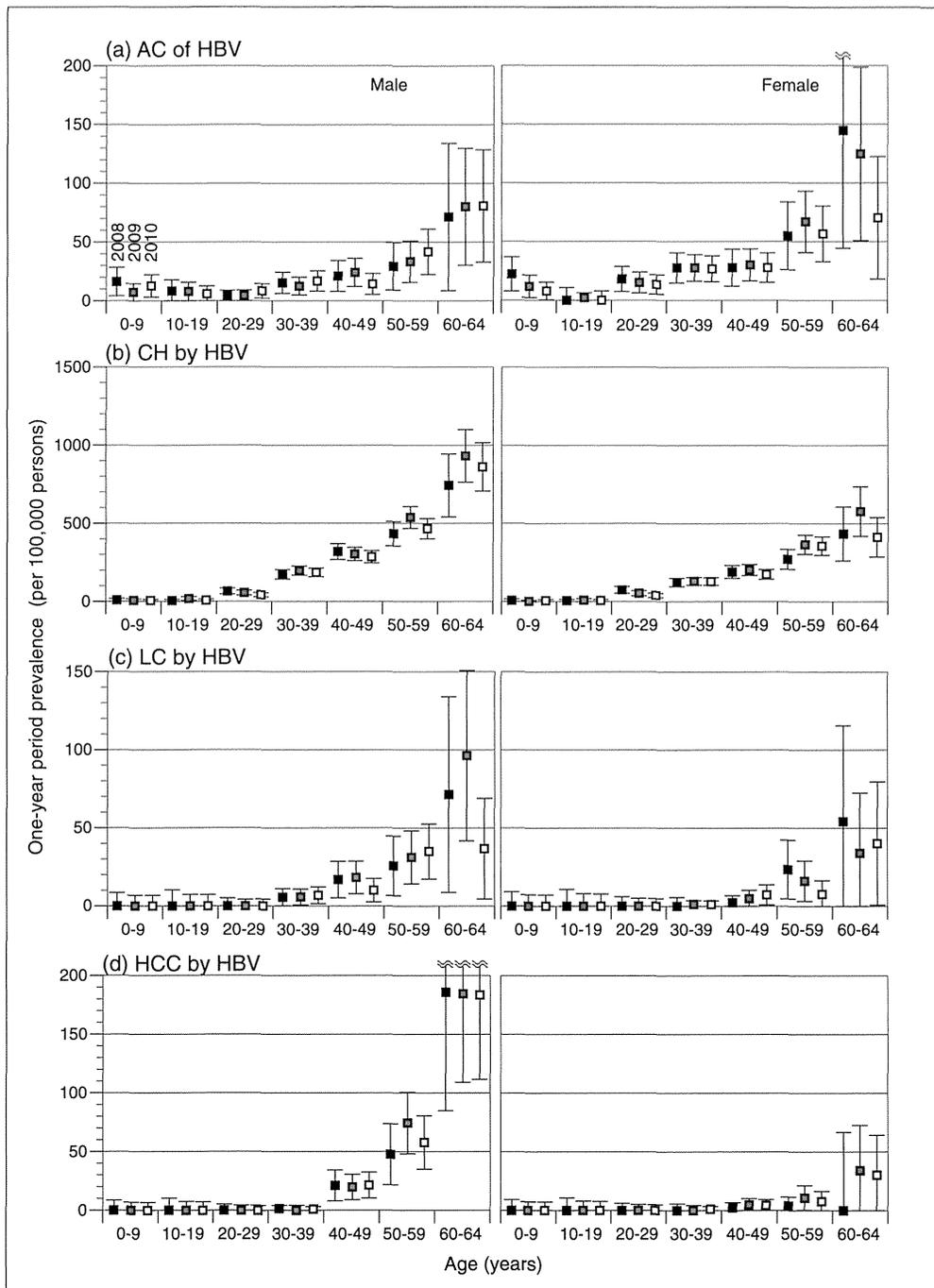


Figure 3 Prevalence of liver diseases associated with hepatitis B virus (HBV) infection. Sex- and age-specific prevalence (per 100 000 persons) of liver diseases at 2008, 2009 and 2010 are shown. Each square and bar represent an estimator of prevalence and its 95% confidence interval. (a) Asymptomatic carriers (AC). (b) Chronic hepatitis (CH). (c) Liver cirrhosis (LC). (d) Hepatocellular carcinoma (HCC).

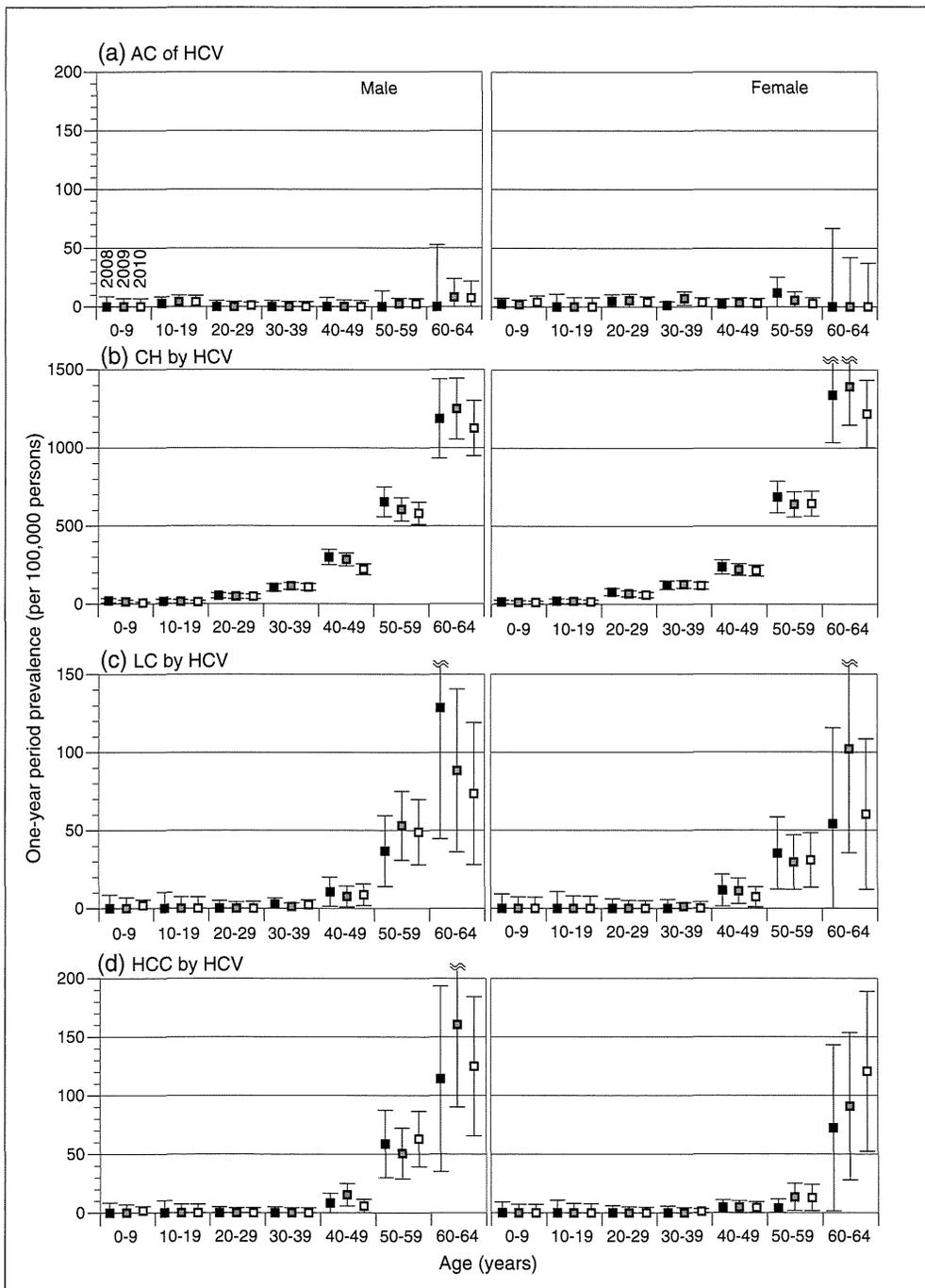


Figure 4 Prevalence of liver diseases associated with HCV infection. Sex- and age-specific prevalence of liver diseases at 2008, 2009 and 2010 are shown. Each square and bar represent an estimator of prevalence and its 95% confidence interval. (a) Asymptomatic carriers (AC). (b) Chronic hepatitis (CH). (c) Liver cirrhosis (LC). (d) Hepatocellular carcinoma (HCC).

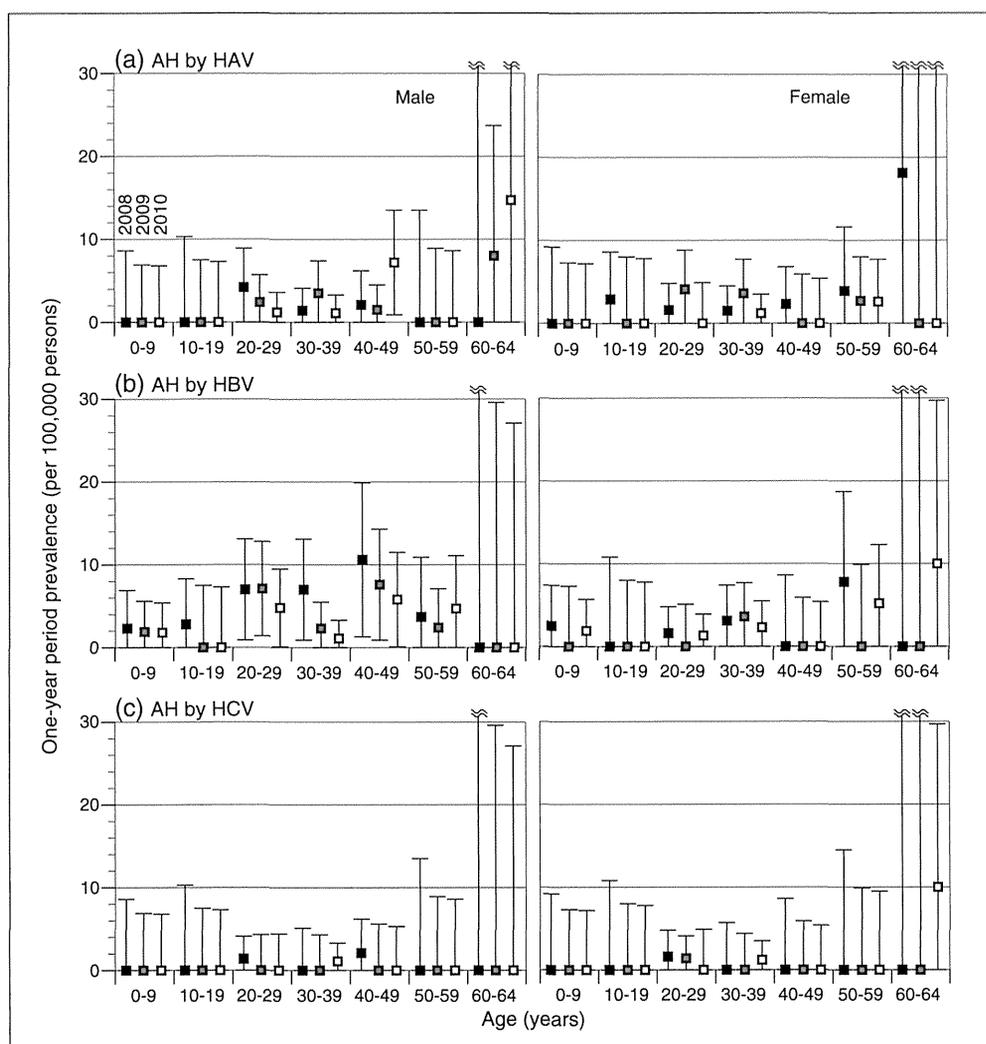


Figure 5 Prevalence of acute hepatitis. Sex- and age-specific prevalence of acute hepatitis at 2008, 2009 and 2010 are shown. Each square and bar represent an estimator of prevalence and its 95% confidence interval. (a) Acute hepatitis by HAV. (b) Acute hepatitis by HBV. (c) Acute hepatitis by HCV.

estimated number of patients aged 30–39 years and over, both in males and females, was more than 10 000 (Fig. 6). Particularly, the estimated numbers of patients with HCC stayed constant at zero in both men and women among those aged under 29 years, and over 2000 among males aged above 50 years.

Persistent HBV or HCV infections, or other etiologies

The estimated total number of patients with persistent HBV or HCV infection, as well as those of unknown etiologies,

was 1 123 846–1,262,022 (Table 4). Of them, 27 966–31 635 were AC, 997 442–1 117 944 had CH, 52 659–60 815 had LC and 37 773–51 610 had HCC. Among persistent HBV or HCV infections, CH accounted for 88.6–89.0%.

Patients with AH

The estimated number of acute hepatitis A, acute hepatitis B and acute hepatitis C cases was 1800–2397, 1961–3837 and 93–720, respectively (Table 4).