

歳以上の高齢者が 72.2%と大部分を占めていた。

今回は岐阜県における人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者を対象として、追跡アンケート調査を実施した。調査に同意された 10 施設における健診者数の総合計は 60623 人である。男性 58.9%、女性 41.1%で、平均年齢はほとんどの施設が 49 歳台であり、前回施行した住民検診後の追跡調査と比較すると、男性の比率が高く、年齢が若い集団である。このためか住民検診に比して、HBs 抗原陽性率は 0.79%とやや低く、また HCV 抗体陽性率は 0.44%とかなり低くなっている。また追跡アンケート調査の対象となる HBs 抗原陽性者や HCV 抗体陽性者は、男性が女性の約 2 倍と多く、平均年齢は HBs 抗原陽性者 43.1~53.3 歳、HCV 抗体陽性者 50.1~66.3 歳であり、HCV 抗体陽性者でやや年齢が高いものの、住民検診後の追跡調査と比較するといずれも年齢は若い。したがって今回の追跡アンケート調査は、前回の住民検診後の追跡調査と比較すると、男性が多く、比較的若い年齢層に対する意識動向調査である。

今回の追跡調査における回答者の平均年齢は 55.9 歳、男性 69.7%、女性 30.3%で、B 型肝炎 67.6%、C 型肝炎 32.4%である。判定後の医療機関受診状況は、陽性者のほとんど

(95.2%) が受診しており、そのうち専門医療機関を受診した人 (62.6%) や、肝臓専門医を受診した人 (74.3%) は比較的高率であった。受診時の診断は、慢性肝炎が 41.9%、肝機能に異常なしが 39.1%、肝機能に若干異常があるが問題なしが 12.8%で、肝硬変症や肝細胞癌は 3.9%と極めて少数であった。次に、通院を継続しているが 80.4%であったが、一方継続していないが 18.4%もあり、その理由は担当医に通院しない方がいいと言われたが 54.5%、肝機能や体調に問題がないが 12.1%、自分から通院をやめたが 9.1%、治療完治が 9.1%、インターフェロン治療終了が 6.1%であった。担当医の指導状況や抗ウイルス治療後の経過観察の観点から問題点があると思われる。B 型肝炎の治療内容は、経過観察で治療なしが 59.8%、核酸アナログ製剤 34.0%、インターフェロン治療 11.3%であり、約半数近くが抗ウイルス治療を受けていた。一方 C 型肝炎の治療内容は、インターフェロン治療 57.7%、経過観察で治療なしが 24.6%、経口剤 (UDCA など) 25.0%、注射剤 (SNMC) 15.4%で、約 6 割の人がインターフ

ェロン治療を受けていた。

通院を継続しているがインターフェロン治療を受けていない理由は、担当医から治療の説明がなかったが 37.0% (B 型肝炎 45.3%、C 型肝炎 4.5%)、担当医から治療をしないでいいと言われたが 29.6% (B 型肝炎 30.2%、C 型肝炎 27.3%)、副作用が心配が 6.5%、肝機能や体調に問題がないためが 3.7%、通院の時間がとれないが 3.7%、効きにくいタイプのためが 1.9%で、経済的理由はわずか 0.9%であった。経済的や時間的な理由はわずかであり、担当医からインターフェロン治療を積極的に勧められていない場合がかなりみられており、今後の課題であろう。

今回の追跡調査ではウイルス肝炎治療に関する最新情報も同時に提供したが、これによる最新治療に対する気持ちの変化をみると、最新治療に対して意欲が向上した人が約 40%にのぼっており、やはり肝炎ウイルス陽性者に対する最新治療の啓蒙は重要と思われる。一方、最新の抗ウイルス治療に消極的ないしよくわからないと回答した人の理由は、肝機能や体調に異常がなく経過観察中である、副作用が心配、担当医に治療判断を任せているなどであり、今後も引き続き医師や肝炎ウイルス陽性者に対する最新治療の啓蒙が必要であろう。

次に、B 型肝炎ウイルス陽性者と、C 型肝炎ウイルス陽性者の間での差異を比較した。専門医療機関受診率は、B 型肝炎 57.9%、C 型肝炎 72.4%であり、C 型肝炎の方が高率であった。受診時の診断は、B 型肝炎では肝機能に異常なしが 58.7%と多く、C 型肝炎では慢性肝炎が 55.2%と多かった。治療なしの経過観察例は、B 型肝炎 59.7%、C 型肝炎 34.6%で、B 型肝炎の方で多かった。インターフェロン治療受療率は、B 型肝炎 11.3%、C 型肝炎 57.7%で、C 型肝炎の方が高率であった。一方、ウイルス肝炎治療に関する最新情報の提供による治療意欲向上率には差がなかった。

さらに、今回の追跡調査結果と、2011 年に施行された住民検診後の肝炎ウイルス陽性者に対する追跡調査結果を比較検討した。平均年齢は前者が 55.9 歳、後者が 60~80 歳である。医療機関受診率、専門医療機関受診率および継続受診率は、いずれも人間ドック・健診施設における調査の方が、住民検診後の調査より高率であった。またインターフェロン治療受療率は、人間ドック・健診施設における調査では B 型肝炎 11.3%、C 型肝炎 57.7%、一方住民検診後の

調査ではB型肝炎0%、C型肝炎48.2%であり、前者で高率であった。そしてB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療受療率は、人間ドック・健診施設における調査で34.0%、住民検診後の調査で12.1%であり、やはり前者で高率であった。この理由としては、抗ウイルス治療の治療成績が著しく向上してきているという背景もあるが、人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者は住民検診後の肝炎ウイルス陽性者に比して、年齢も若く、もとより健康管理意識が高く、健診後には医師の指導を受けていることが多いことなどが考えられる。

## E. 結論

岐阜県における平成20年4月から27年11月にかけてのインターフェロン治療助成件数は2509件（B型肝炎74件、C型肝炎2435件）であった。またC型肝炎については、26年9月から可能となった最新のインターフェロンフリー治療（ダクラタスビル+アスナプレビル、ソフォスブビル+リバビリン、ソフォスブビル+レディパスビル併用治療）の27年11月までの約1年2カ月間の助成件数は1464件であり、インターフェロン治療が主体であった7年間の時期と比較すると、月平均にして約3.6倍のハイペースで治療導入されてきている。また22年4月から開始されたB型肝炎に対する核酸アナログ製剤助成件数は27年11月までに1941件であった。とくにC型肝炎では今後もさらに新たなインターフェロンフリー治療が登場してくる見込みであり、治療患者の背景因子や今後の治療法の変遷を把握するためにも、ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査を継続していくことは重要と思われる。

また平成26年10月に、岐阜県下の人間ドック・健診10施設における肝炎ウイルス陽性者に対して健診後の医療機関受診状況や治療内容と経過を把握する目的で、追跡アンケート調査を実施した。健診者総数は60623人で、調査対象となった肝炎ウイルス陽性者はHBs抗原陽性者478人（陽性率0.79%）、HCV抗体陽性者267人（陽性率0.44%）である。2011年に施行した住民検診後の追跡調査と比較すると、男性が多く、年齢が若い調査対象となっている。健診後の医療機関受診状況は、陽性者のほとんど（95.2%）が受診しており、そのうち専門医療機関受診率（62.6%）、肝臓専門医受診率（74.3%）は比較的高率であった。通院継続率は80.4%であったが、一方継続していな

い人が18.4%みられ、担当医の指導状況や抗ウイルス治療後の経過観察の面で問題点がみられた。また通院を継続しているもののインターフェロン治療を受けていない理由として、担当医からインターフェロン治療を積極的に勧められていない場合がかなりみられ、今後の課題であろう。

岐阜県では今までに県民健康セミナー、市民公開講座、肝臓病個別相談会、各医療機関における肝臓病教室、新聞やラジオ放送などで定期的に肝炎ウイルス検査や抗ウイルス治療の必要性を啓蒙してきている。今回の追跡調査でもウイルス肝炎治療に関する最新情報を提供することにより、最新治療に対して意欲が向上した人が約4割にのぼっており、今後も引き続き肝炎ウイルス陽性者に対する最新治療の啓蒙は重要と思われる。

ウイルス肝炎治療の推進のためには、とくにC型肝炎についてはインターフェロンフリー治療の治療効果が著しく向上してきていることから、今後も各行政機関や医師会などと連携をとりながら、医師や肝炎治療コーディネーターを中心として肝炎ウイルス検査の推進、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への受診や、最新の抗ウイルス治療の受療を勧奨していくこと、および肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップシステムの構築と充実が重要である。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 文献

### 2. 学会発表

#### 1) 第101回日本消化器病学会総会

2015年4月23日

C型慢性肝炎に対するPeg-IFN + Ribavirin +

Simeprevir 3剤併用療法における早期抗ウイルス効果 - Telaprevir 3剤併用療法との比較

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、三田直樹、岩佐悠平、水谷 拓、杉山智彦、山内貴裕、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

#### 2) 第51回日本肝臓学会総会

2015年5月21日

C型慢性肝炎に対するAsunaprevir + Daclatasvir 経口2剤併用療法の早期抗ウイルス効果 -

Telaprevir、Simeprevir 3 剤併用療法との比較－

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、三田直樹、岩佐悠平、水谷 拓、杉山智彦、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

3) 第 57 回日本消化器病学会大会

2015 年 10 月 8 日

C 型慢性肝炎に対する Peg-IFN + Ribavirin + Simeprevir 併用療法の治療成績－Telaprevir 併用療法との比較－

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川広直、三田直樹、岩佐悠平、水谷 拓、杉山智彦、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

4) 第 41 回日本肝臓学会西部会

2015 年 12 月 3 日

ワークショップ「ウイルス肝炎患者の受検・受診率の向上を目指して」人間ドック・健診施設における肝炎ウイルス陽性者の治療状況に関する追跡アンケート調査

杉原潤一、坂宗和明、田中純子

5) 第 41 回日本肝臓学会西部会

2015 年 12 月 4 日

C 型慢性肝炎に対する Asunaprevir + Daclatasvir 2 剤併用療法の治療成績

－Telaprevir、Simeprevir 3 剤併用療法との比較－

杉原潤一、清水省吾、佐藤寛之、市川直広、三田直樹、岩佐悠平、大西雅也、中西孝之、安藤暢洋、岩田圭介、山崎健路、芋瀬基明、天野和雄

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 茨城県における肝炎ウイルス陽性者発掘と 治療受診フォローアップシステムの構築

研究協力者：松崎 靖司 東京医科大学茨城医療センター 消化器内科 教授

### 研究要旨

1) 茨城県地域肝炎治療コーディネーターの養成事業にて、2年間で計265名のコーディネーターを認定した。2) 県内44自治体中、コーディネーター不在の自治体が14であった。3) 昨年度に認定されたコーディネーターを対象に、活動内容などに関するアンケート調査を実施した。4) 実際に活動しているコーディネーターは、約半数で、業種別に活動内容に偏りがみられた。5) 認定コーディネーターを対象としたスキルアップセミナーを実施し、最新の医療情報などについての意見交換を行った。6) コーディネーター養成事業開始15ヶ月間で、開始前の同期間と比較し、肝炎無料検査受検数が約200名増加した。7) 肝炎ウイルス治療助成者数の月別推移が、IFNフリー経口薬の開始により増加した。8) 茨城県にて構築した肝炎ウイルス陽性者フォローアップシステムにより、平成27年2月時点で、陽性者の約85%(172名)をフォローアップ中である。

### 共同研究者

宮崎 照雄

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 講師

池上 正

東京医科大学茨城医療センター消化器内科 准教授

本多 彰

東京医科大学茨城医療センター共同研究センター 教授

### A.研究目的

茨城県では、肝炎ウイルス感染者の掘り起こしやフォローアップの充実化を図るため、これまで、40歳節目検診事業や県内各保健所における匿名・無料肝炎ウイルス検診、肝炎治療費助成制度などを実施してきた。平成26年度からは、地域肝炎治療コーディネーター養成事業や医師に対する肝炎治療費助成金申請書類記入資格制度の導入、肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業(健康増進事業の補助事業)などを開始し、より実践的な肝炎ウイルス感染者の掘り起こし・早期発見するシステム、フォローアップシステムの運用が始まっている。

本研究では、茨城県地域肝炎治療コーディネーター養成事業にて認定されたコーディネーターの県内分布状況と認定後のコーディネーター

の活動状況、コーディネーター養成事業の肝炎ウイルス陽性者掘り起こしに対する効果、さらには、県内自治体における肝炎ウイルス陽性者フォローアップ状況について、検討した。

### B.研究方法

#### B.1.地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

茨城県では、昨年度より「検査の受検勧奨方法や要診療者に対する受診勧奨方法、肝炎に関する既存制度の地域について習得させ、肝炎患者等に対してコーディネーターができる者を養成する」ことを目的として、養成講習会を実施して、茨城県地域肝炎治療コーディネーターの認定を開始した。昨年度は県内3カ所(県北、県中、県南地域)にて実施し、216名のコーディネーターを認定した。今年度は、1回の講習会(平成27年7月26日、水戸市)を実施し、49名を新規に認定した。

#### B.2.地域肝炎治療コーディネーター活動状況アンケート調査

地域肝炎治療コーディネーターの認定後の活動状況を調査することを目的に、平成26年度に認定された216名のコーディネーターを対象に、平成27年11月16日～12月11日の期間、書面によるアンケート調

査を行った。対象のコーディネーターにアンケート調査票を郵送し、アンケート記入後、同封した返信用封筒（料金受取人払郵便）にて返送をお願いした。アンケート調査は、無記名による連結不可能な匿名方式で行った。尚、本アンケート調査は、東京医科大学茨城医療センター臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った（整理番号 15-25）。

### B.3. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成状況

ウイルス性肝炎の治療法は、近年、新規薬剤の開発により、めまぐるしく進歩しており、新規治療法の開始に伴い、ウイルス性肝炎患者の受療状況に変化が見られている。平成23年度よりインターフェロン及びリバビリンにプロテアーゼ阻害剤を加えた3剤併用療法が開始され、平成23年にテラプレビル、平成25年度にシメプレビル、平成26年度にバニプレビルとの併用治療が、茨城県における肝炎ウイルス治療費助成制度の対象に加わった。さらに、平成26年度から、経口薬のみによるインターフェロンフリー治療がはじまり、平成26年度にアスナプレビル（スンペブラ）とダクラタスビル（ダクルインザ）、平成27年度には、ソホスブビル（ソバルディ）とリバビリン、レジパスビル/ソホスブビル配合剤（ハーボニー配合錠）による治療が助成の対象に加わった。そこで、これら新規ウイルス性肝炎治療薬の変貌に伴う肝炎ウイルス治療費助成費の月別受給件数の変化を集計した。

### B.4. 茨城県における肝炎ウイルス患者フォローアップシステムの構築

茨城県では、平成26年4月より、肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業（健康増進事業の補助事業）を開始している。肝炎ウイルス検査により陽性と判定された者について、同意を得た上で医療機関の受診状況等の確認し、フォローアップ参加要件を満たす陽性者を対象に、保健医療機関での初回精密検査、又は、定期検査の費用を助成している。

茨城県内には、肝炎ウイルス陽性者に対し、フォローアップを独自に実施する自治体としない自治体がある（図1）。フォローアップを独自に実施する自治体では、肝炎ウイルス検査実施後（②,③）、検査結果を通知する際（④）に、陽性者に対して精密検査費用助成のお知らせなどを含んだフォローアップの説明書と

フォローアップ参加同意書を送る（⑤）。参加同意の返事（⑥）があった陽性者に対し、年に1回、精密検査や定期検査の受診状況等を確認して（⑦）、⑧）、検査費用を県庁保健予防課に申請し（⑨）、フォローアップ参加陽性者に検査費用を支払う（⑩）システムを構築している。

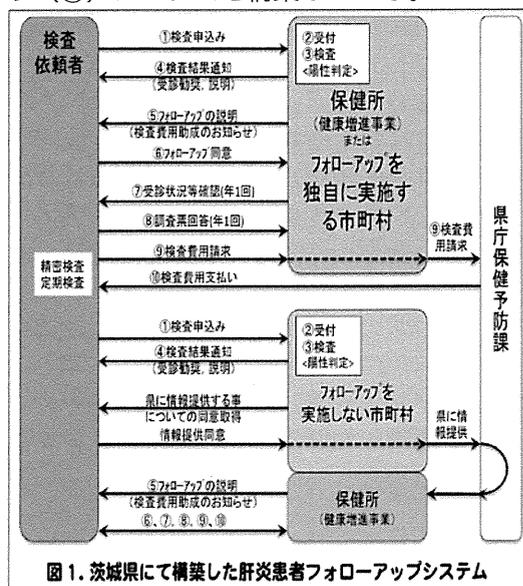


図1. 茨城県にて構築した肝炎患者フォローアップシステム

フォローアップを行わない自治体では、陽性者に対し、肝炎検査結果情報を県に提供する旨の同意取得を行い、情報提供に同意した陽性者の情報を県庁保健予防課に提供する。その後、県は健康増進事業の補助事業として、保健所を通して、フォローアップの説明、同意取得、受診状況調査、検査費用の支払いを行うシステムに則って、フォローアップを行っている。

本研究では、茨城県にて構築されたシステムによるフォローアップ状況について、独自にフォローアップしている自治体と県の健康増進事業の補助事業に委ねている自治体別に、平成27年2月時点の集計を行った。

#### (倫理面への配慮)

アンケート調査は、無記名の匿名方式で行い、返送をもって参加の同意を確認し、個人に関する情報が保護されるように配慮した。

## C. 研究結果

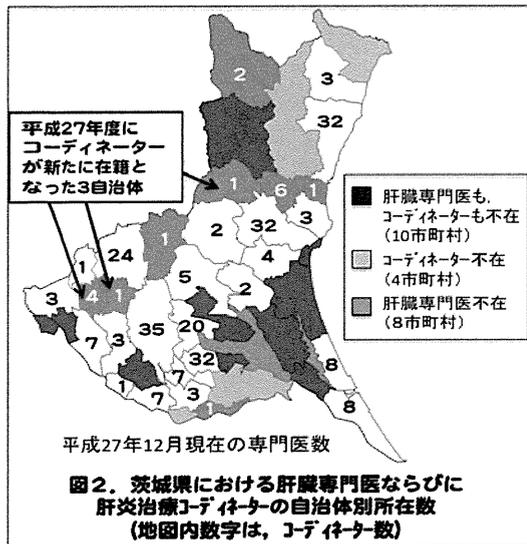
### C.1. 地域肝炎治療コーディネーターの養成事業

昨年度より開始された「地域肝炎治療コーディネーター養成事業」にて、2年間の合計で265名（平成26年度216名、平成2

7年度49名)の地域肝炎治療コーディネーターが認定された。その内訳は、看護師104名、薬剤師65名、保健師30名、病院事務員14名、臨床検査技師13名、診療放射線技師6名、製薬会社社員(MR, 相談窓口)3名、助産師(以下1名ずつ)、ケアマネージャー、社会福祉士、相談員、衛生検査技師、養護教諭、不明(2名)であった。

そのコーディネーターの県内市町村別分布状況を図2に示した。茨城県では、南北に通るJR常磐線に沿って「つくば・土浦地域」、「水戸地域」、「日立地域」の3地域が発展しており、認定されたコーディネーターも、それら市町村に多く存在していた。

また、地域によるコーディネーター数の違いと共に、日本肝臓学会専門医(平成27年12月時点)も偏在しており、専門医もコーディネーターも不在の自治体が10市町村、コーディネーターが不在の自治体が4市町村、専門医が不在の自治体が8市町村、存在する状況である。今年度の養成講習会によって、これまでコーディネーターが不在であった3自治体に新たに認定者が在籍する事になった。



さらに、地域肝炎治療コーディネーター向けスキルアップセミナーを開催(平成27年10月17日、阿見町)し、認定後のコーディネーター45名に対し、研修会を行った。さらに、41名のコーディネーターとグループワークを行い、最新の医療情報などについて、意見交換などを行った。

### C.2.地域肝炎治療コーディネーター活動状況アンケート調査

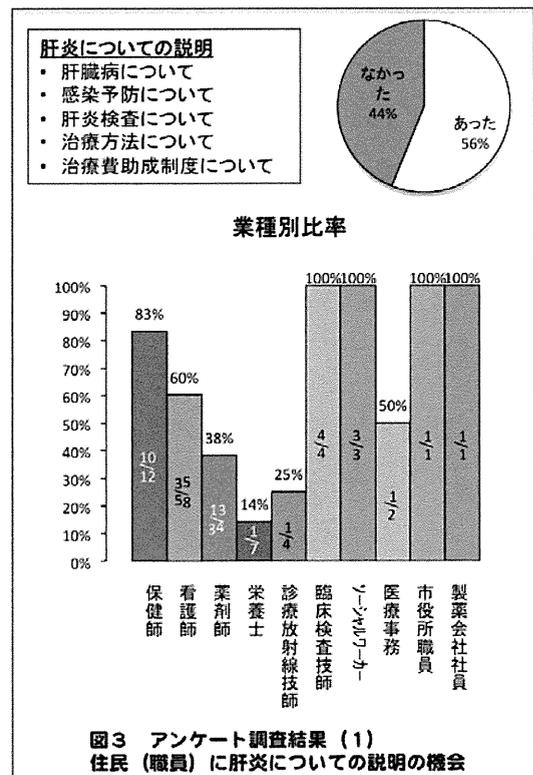
平成26年度に認定された地域肝炎治療コーディネーター216名を対象に、認定後

の活動状況についてのアンケート調査(郵送による無記名回答方式)を行った結果、回答者は127名であった。離職等により5名の郵便返還があったため、回答率は60.2%(127/211名)だった(男女比18%:82%)。

アンケート回答者の職種別内訳は、下記の通りであった。看護師58名(46%)、薬剤師34名(27%)、保健師12名(9%)、栄養士7名(5%)、診療放射線技師4名(3%)、臨床検査技師4名(3%)、ソーシャルワーカー3名(2%)、医療事務員2名(1%)、市役所職員1名(1%)、製薬会社社員1名(1%)、無回答1名(1%)。

アンケート調査結果(1)を図3に示した。「地域肝炎治療コーディネーターに認定後、「肝臓病について」、「肝炎ウイルス完成予防について」、「肝炎検査について」、「肝炎の治療法について」、「肝炎治療費助成制度について」、のいずれかを住民や社員に説明する機会があったか?」の問いに対し、「あった」が56%、「なかった」が44%であり、説明する機会があったコーディネーターの方が、やや多かった結果であった。

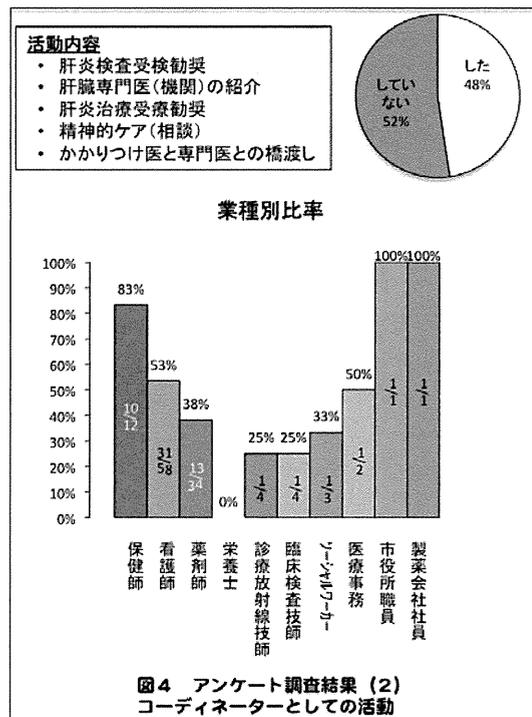
業種別の回答結果(図3)から、薬剤師、栄



養士、診療放射線技師において、説明する機会があったと回答した割合が50%を下回った。また、それぞれの設問に対して「説明し

た」と回答した割合は、「肝臓病について」が36%、「肝炎ウイルス完成予防について」が29%、「肝炎検査について」が32%、「肝炎の治療法について」が45%、「肝炎治療費助成制度について」が41%であった。概ね30-45%の範囲内であったが、肝炎治療や治療費助成制度での説明の機会が高く、患者が治療に対して関心が高いことも関連していると推測される。

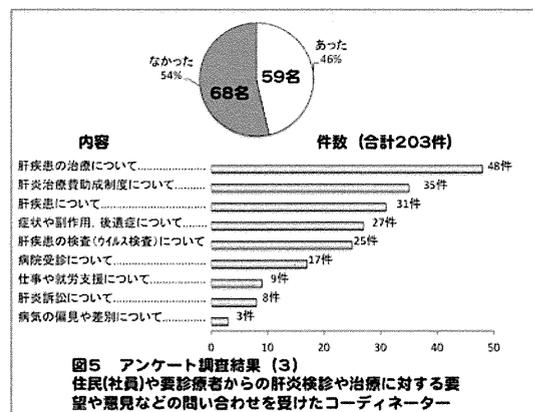
また、コーディネーターとしての活動についてのアンケート結果を図4に示した。「肝炎治療コーディネーター認定後、コーディネーターとして、“住民（社員）への肝炎検査の受検勧奨”、“要受療者への肝臓専門医や専門医療機関の紹介”、“要受療者への治療の受療勧奨”、“要診療者や患者への精神的ケア（相談）”、“かかりつけ医と肝臓専門医療機関の橋渡し”のいずれかについて、活動したか？」の問いに対し、「した」が48%、「しなかった」が52%と、活動しなかったコーディネーターの方が、やや多かった。業種別では（図4）、保健師や市役所職員、製薬会社社員において、全員が質問項目にあった活動を行っており、一方、診療放射線技師や臨床検査技師で低く、栄養士においては、活動したコーディネーターが0%であった。



また、それぞれの設問に対して「活動した」と回答があった割合は、「住民（社員）への肝炎検査の受検勧奨」が32%、「要受療者への

肝臓専門医や専門医療機関の紹介」が22%、「要受療者への治療の受療勧奨」が22%、「要診療者や患者への精神的ケア（相談）」が17%、「かかりつけ医と肝臓専門医療機関の橋渡し」が11%であった。

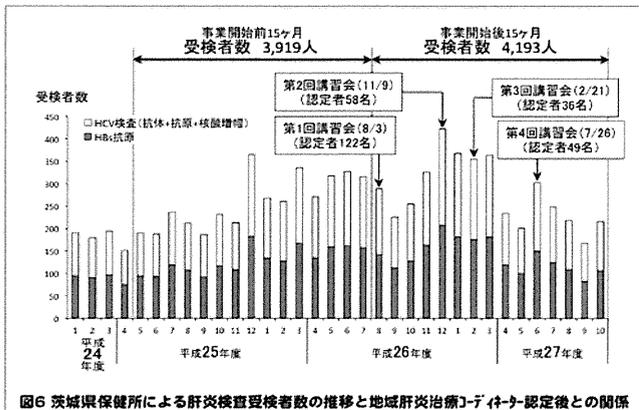
アンケート調査（3）として、「住民（社員）や要診療者からの肝炎検診や治療に対する要望や意見などの問い合わせを受けたか？」との設問に対する結果を、図5に示した。要望や意見、問い合わせを「受けた」と回答したコーディネーターは59名（46%）であり、「受けなかった」と回答したコーディネーター68名（54%）より、やや少なかった。要望や意見、問い合わせの件数は、合計で203件であった。その内容として、「肝疾患の治療について」が最も多く48件で、次いで、「肝炎治療費助成制度について」で35件であった（図5）。



### C.3.地域肝炎治療コーディネーター認定前後の茨城県における保健所での無料肝炎検査受検者数の推移

平成26年度より地域肝炎治療コーディネーター養成事業が茨城県でも開始されたことにより、肝炎ウイルス感染者の掘り起こしへの効果が期待される。そこで、茨城県12保健所にて実施されている無料・匿名による肝炎検査受検者数の推移を、地域肝炎治療コーディネーター養成講習会開催前後で比較検討した。図6に、平成24年1月から平成27年10月までの月別HCV検査（抗体・抗原・核酸増幅検査）とHBs検査の受検者数をそれぞれ示した。平成26年8月に行われた第1回養成講習会実施後、それまで約300名だった月間受検者数が、9月から12月まで受検者数が約400名まで増加し、第2回（平成26年11月）、第3回（平成27年2月）

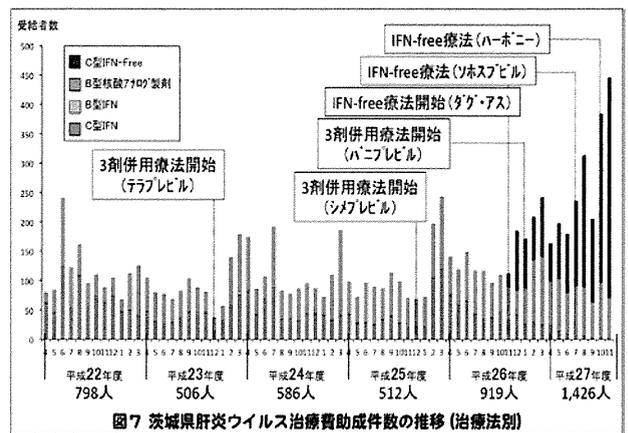
養成講習会が実施されたことに伴い、月間400名前後の受検者数が維持された。その後、受検者数は、減少する傾向にあったが、第4回の養成講習会(平成27年7月)の実施後、再度の増加があった。地域肝炎治療コーディネーター養成事業として講習会が開始された平成26年8月を境に、前後15ヶ月間の肝炎検査受検者数を比較すると、事業開始前は3,919名だったのに対し、開始後は4,193名に



増加した。

#### C.4. 茨城県肝炎ウイルス治療費助成件数の推移

図7に、平成22年4月～平成27年12月までの茨城県における肝炎ウイルス治療費助成制度による治療費受給件数の月別推移を、治療別(C型インターフェロン、B型インターフェロン、B型核酸アナログ製剤、C型インターフェロンフリー)に示した。平成23年11月のテラプレビルによる3剤併用療法と平成25年11月のシメプレビルによる3剤併用療法に対する助成の認可後は、月あたり100件前後だった治療費受給者数が、一次的に約200件に増加した。平成26年11月から経口薬によるインターフェロンフリー療法(アスナプレビルとダクラタスビル)が開始された後は、受給者数が右肩上がりに増加し、平成27年7月からのソホスブビル、平成27年10月からのハーボニー配合錠による治療法の開始毎に、受給者数は増加し、平成27年11月には月間受給者数が450名に達した。インターフェロンフリー療法開始後の治療費受給者数の増加は、インターフェロンフリー療法の受療者の増加によるもので、インターフェロン療法による受給者数は激減した。



#### C.5. 茨城県にて構築した肝炎ウイルス患者フォローアップシステムの運用状況

茨城県では、構築したフォローアップシステム(図1)を平成26年度より運用を開始しており、県内44市町村において、県の健康増進事業の補助事業としてのフォローアップを実施している自治体が14市町村、補助事業としてではなく自治体独自に事業としている自治体が24市町村、フォローアップを保健所に委ねている自治体が6市町村という状況である。平成27年2月末時点で、肝炎ウイルス陽性者203名に対し、保健所と市町村でフォローアップしている陽性者数は、それぞれ44名と128名の合計172名(B型肝炎97名、C型肝炎75名)で、陽性者の84.7%をフォローアップ中である。

#### D. 考察

茨城県の人口10万人あたりの医師数は、全国で2番目に低く、肝臓専門医の数も少ない上に、中核都市部に集中している。そのため、肝炎治療に地域医療格差が生じている。その問題解決策として、肝臓専門医が少ない地域では、非専門医やコメディカルと連携を構築する事で、地域医療格差の解消が期待される。そこで、茨城県においても、昨年度より、地域肝炎治療コーディネーターの養成事業を開始した。昨年度と今年度と合わせて、265名のコーディネーターが認定され、看護師、薬剤師、保健師をはじめ、多業種のコメディカルの参加があった。認定されたコーディネーターの勤務地について市町村別の分布状況を検証した結果、茨城県の中核都市である「つくば・土浦地域」、「水戸地域」、「日立地域」に、集中していた(図2)。これら中核都市部には、大学病院や地域中核病院、日本肝臓学会認定

施設が多く位置している。そのため、コメディカルが多いコーディネーターも、日本肝臓学会専門医等を含めた医師や看護師などの集中と同様に、中核都市を中心に多くなっている。現在まで、茨城県44市町村のうち、コーディネーターが不在の自治体は、18市町村も残っており、さらに、コーディネーターも肝臓専門医も不在である自治体は、12市町村も存在する状況である(図2)。ちなみに、専門医の勤務はあるが、コーディネーターが不在の自治体も、6市町村存在する。そのなかで、今年度の養成講習会によって、3自治体に新たにコーディネーターが認定された。今後は、さらに、コーディネーター不在の自治体を少なくし、茨城県での肝炎専門医不足を補って、肝炎治療地域格差是正に繋げていく必要がある。

また、地域肝炎治療コーディネーターが、認定後に、コーディネーターとして活発に活動できるかが、本事業の成果に繋がる重要な要素である。そこで、昨年度に認定されたコーディネーター216を対象に、コーディネーターとしての活動状況に関するアンケート調査を行った。アンケートに回答された127名(回答率60.2%)中の56%が、「コーディネーター認定後に、肝炎について、住民等に説明する機会があった」との回答があった。また、肝炎検査受診勧奨等の活動を行ったコーディネーターは、48%であった。これらの結果から、認定を受けたコーディネーターの約半数が、認定後の1年間で、何かしらのコーディネーター活動を行っている事が判明した。

また、コーディネーターはコメディカルが多く、多種の業種から参加されているため、コーディネーターとしての活動内容に、業種別偏りが多くみられた。業種によって、患者や住民と接する機会などが異なり、コーディネーターとしての役割は、多様である。特に、栄養士、臨床検査医技師などでは、コーディネーターとしての活動が行えなかったとの回答が多かった(図4)。これら業種では、どの様にコーディネーター活動して良いのか分からない状況にある方が少なくないと推測される。今後、それら業種のコーディネーターに対して、サポート体制の充実化を考慮する必要がある。

今年度は、すでに認定を受けた地域肝炎治療コーディネーターに対するスキルアップセ

ミナーを開催し、研修会、並びに、グループワークを行って、最新の医療情報などについて、意見交換などを行った。今回のアンケート結果を踏まえ、コーディネーターに対して、画一的な情報提供などに偏らずに、各業種に応じた実践的、具体的な研修を行い、コーディネーター活動を充実化させる事が事業の継続性、発展性、肝炎医療地域格差問題の解消に必要である。

また、地域肝炎治療コーディネーター養成事業を開始した平成26年8月を境に、茨城県12保健所にて実施されている無料・匿名による肝炎検査受検者数を検証した結果、事業開始前後15ヶ月間で、約200名の増加があった(図6)。この増加は、コーディネーター養成事業の成果によるものと推測されるが、今後のコーディネーターの活動の充実化によって、より多くの受検者数の増加が期待される。

平成26年度より、茨城県では肝炎ウイルス検査陽性者に対するアップシステムを構築し、フォローアップ事業を開始した(図1)。県内自治体の状況によって、自治体独自事業として、県の事業の一環として、保健所主体として、フォローアップを行うシステムをとり、現在、肝炎ウイルス陽性者の84.7%(127名)をフォローアップしている。今後、これら陽性者のフォローアップの継続に加え、新規陽性者に対するフォローアップの増加が期待される。また、本フォローアップ事業と地域肝炎コーディネーター養成事業との連携を図る事も、肝炎ウイルス陽性者フォローアップの充実化に重要と考えられる。

## E.結論

地域肝炎治療コーディネーター養成事業により、平成26・27年度で、265名のコーディネーターが認定された。認定されたコーディネーターは、地域中核都市に集中しており、本事業の目的の一つである肝炎医療地域格差解消への効果を上げるために、今後、県内各自治体に広くコーディネーターが分布される事が重要である。

アンケート調査により、コーディネーターの約半数が、認定後の1年間で、何かしらのコーディネーター活動を行っているが、職種による活動内容に偏りがある事も判明した。今後は、職種を考慮したコーディネーターに対するサポートの必要性が課題である。コー

ディネーター養成事業開始後、保健所による肝炎検査受検者数が増加しており、さらには、県内各自治体においてフォローアップシステムの運用も始まっている。今後の両事業の充実化により、より一層の肝炎ウイルス陽性者掘り起こし・フォローアップへの効果が期待される。

## F.健康危険情報

特記すべきことなし

## 謝辞

アンケート調査にご協力頂いた茨城県肝炎治療コーディネーターの皆様にご挨拶申し上げます。また、アンケート準備および回収にご尽力下さいました広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御学教室水口裕美氏に、深謝いたします。

## G.研究発表

### 1.論文発表

- 1) Miyazaki T, Honda A, Ikegami T, Iwamoto J, Monma T, Hirayama T, Saito Y, Yamashita K, Matsuzaki Y. Simultaneous quantification of salivary 3-hydroxybutyrate, 3-hydroxyisobutyrate, 3-hydroxy-3-methylbutyrate, and 2-hydroxybutyrate as possible markers of amino acid and fatty acid catabolic pathways by LC-ESI-MS/MS. SpringerPlus. 4:494, 2015.
- 2) Kohjima M, Enjoji M, Yada R, Yoshimoto T, Nakamura T, Fukuizumi K, Fukushima N, Murata Y, Nakashima M, Kato M, Kotoh K, Shirabe, Maehara Y, Nakajima A, Nozaki Y, Honda A, Matsuzaki Y, Nakamura M. Pathophysiological analysis of primary biliary cirrhosis focusing on choline/phospholipid metabolism. Liver Int. 35(3):1095-102, 2015.
- 3) Miyazaki T, Ishikura K, Honda A, Ra SG, Komine S, Miyamoto Y, Ohmori H, Matsuzaki Y. Increased N-acetyltaurine In serum and urine after endurance exercise in human. Adv. Exp. Med. Biol. 803:53-62, 2015.
- 4) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Araki M, Ikegami T, Okubo T, Kondo C, Osada Y, Nakatsuka K, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Iwakiri K, Aizawa Y. Effect of native vitamin D3 supplementation on refractory chronic

hepatitis C patients in simeprevir with pegylated interferon/ribavirin. Hepatol Res. 2015. [Epub ahead of print]

- 5) Atsukawa M, Tsubota A, Shimada N, Yoshizawa K, Abe H, Asano T, Ohkubo Y, Araki M, Ikegami T, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Arai T, Matsushita Y, Nakatsuka K, Furihata T, Chuganji Y, Matsuzaki Y, Aizawa Y, Iwakiri K. Influencing factors on serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in Japanese chronic hepatitis C patients. BMC Infect Dis. 2015. [Epub ahead of print]
- 6) Honda A, Ikegami T, Matsuzaki Y. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies for the prediction of PBC patients with an incomplete biochemical response to UDCA and bezafibrate. Hepatol Res. 45(8):827-8, 2015.
- 7) Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, Sato K, Karino Y, Matsuzaki Y, Kioka K, Setze C, Pilot-Matias T, Patwardhan M, Vilchez RA, Burroughs M, Redman R. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. Hepatology. 62(4):1037-46, 2015.
- 8) 宮崎照雄, 松崎靖司. ウイルス性肝炎患者拾い上げの問題. 日本臨床 73 巻増刊号 9. 674-679. 新ウイルス性肝炎学-最新の基礎・臨床研究情報-2015. 日本臨床社

### 2. 学会発表等

- 1) 宮崎照雄, 宮本和宜, 本多彰, 池上正, 岩本淳一, 松崎靖司. 肝硬変患者における低侵襲的骨格筋β酸化マーカーの有用性. 第7回三大学交流セミナー. 2月16日, 2015年
- 2) 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. 肝代謝代償能を評価する骨格筋分岐鎖アミノ酸異化バイオマーカー. 第51回日本肝臓学会総会(熊本市). 5月21-22日, 2015年.
- 3) 屋良昭一郎, 池上正, 小西直樹, 門馬匡邦, 村上昌, 平山剛, 齋藤吉史, 岩本淳一, 宮崎照雄, 本多彰, 松崎靖司. C型慢性肝炎患者に対するPEG-IFN/RBV療法の効果と新規糖鎖マーカーM2BPGiの関連. 第51回日本肝臓学会総会(熊本市). 5月21-22日, 2015年
- 4) Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Yara S, Matsuzaki Y. Characteristic Features of Serum Bile Acids Profile in Patients with

Non-Alcoholic Steatohepatitis with Hepatocellular Carcinoma. AACR Special Conference-Metabolism and Cancer. June 7-10, 2015. Bellevue, WA. USA.

- 5) 宮崎照雄, 本多彰, 池上正, 松崎靖司. 骨格筋 BCAA 異化状態を反映するバリン中間代謝物 3-ハイドロキシイソ酪酸の評価. 第 70 回日本体力医学会大会 (和歌山市). 9 月 18-20 日 2015 年.
- 6) Yara S, Ikegami T, Honda A, Miyazaki T, Murakami M, Iwamoto J, Matsuzaki. Y Reduction of Hepatic 27-Hydroxycholesterol in Steatohepatitis Model Mice with Insulin Resistance. The Liver Meeting@2015, Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. November 13-17, 2015. San Francisco, CA. USA.
- 7) 本多彰, 宮崎照雄, 平山剛, 宮本和宜, 池上正, 松崎靖司. 齧歯類におけるミュリコール酸合成酵素の探索 (その 1). 第 37 回胆汁酸研究会 (横浜市). 11 月 7 日, 2015 年.

#### H.知的財産権の出願・登録状況

なし

## 石川県における肝炎ウイルス検査拡充と肝炎診療連携の改善に関する取り組み

研究分担者：島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科 助教

### 研究要旨

石川県では、平成14年度から保健師などの行政の担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者の受診状況調査、受診勧奨を行ってきた。さらに平成22年度からは行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院に移管し、同時に年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を肝疾患診療連携拠点病院が行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。今回本連携の現況を解析したところ以下の事が明らかとなった。①平成26年度末で参加同意者は1220名（41.7%）、参加非同意者は392名（13.8%）、参加意思表示のない者は依然として1310名（44.8%）存在した。②本連携参加者の専門医療機関受診率は、平成22年度90.0%、平成23年度62.9%、平成24年度60.4%、平成25年度53.0%と徐々に低下傾向であったが、平成26年度は64.1%まで改善した。また平成25年度から保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査の拡充を行ってきた。その結果検査件数は、平成25年度1158件から平成26年度1966件にまで増加した。さらに平成25年度から無料肝炎ウイルス検査陽性者についても石川県肝炎診療連携への取り込みを図ってきた。平成26年度末までに対象者113名中30名が本連携に参加同意した。また妊婦検診において行われている肝炎ウイルス検査に関して現況を調査した。その結果、石川県では年間約9000人が検査を受診し、HBs抗原陽性率は約0.25%、HCV抗体陽性率は約0.17%であった。これらの妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対する受診勧奨や受診状況調査は行われていなかった。来年度以降も石川県肝炎診療連携の改善、無料肝炎ウイルス検査の拡充、陽性者の石川県肝炎診療連携への取り込みを図っていく。また妊婦検診で指摘された肝炎ウイルス陽性者の受診勧奨や受診状況調査を図っていく。

### A. 研究目的

平成19年に発表された厚生労働省「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」および平成22年施行の肝炎対策基本法では、地方自治体、医師を中心とした医療関係者は、各地域・医療圏の実情に合わせて肝炎診療体制の整備を協力して進めるよう提唱されている。特に少なくとも1年に1回は専門医療機関を受診し、病態および治療方針を確認することの重要性も述べられている。

石川県では、これらの法律、ガイドラインに先んじて、平成14年から県・市町などの行政担当者、医師会担当者、専門医などから構成される石川県肝炎対策協議会で検討の上、保健師を中心とする行政の担当者が、肝炎ウイルス検診陽性者の状況（医療機関受診状況、治療内容）を毎年フォローアップする事業を行ってきた。また肝炎医療補助制度が平成20年より開始されることにあわせ、肝疾患診療連携拠点病院お

よび各医療圏での肝疾患専門医療機関を選定してきた。さらに平成22年からは行政の把握する肝炎ウイルス検診陽性者の情報を肝疾患診療連携拠点病院（金沢大学附属病院）に移管し、同時に年一回の肝疾患専門医療機関への受診勧奨を行う「石川県肝炎診療連携」を開始した。石川県肝炎診療連携は本年度で開始6年目を迎えているが、依然として連携参加率が低いこと、連携に参加しているにもかかわらず、専門医の受診につながっていない症例が散見される。今回、石川県肝炎診療連携の現況を把握し、その問題点・改善点を明らかにした。

また石川県における40歳の節目住民検診における肝炎ウイルス検査受診率は例年約10%と極めて低率であった。そのため平成25年度より提携医療機関・保健所で行っている無料肝炎ウイルス検査拡充の取り組みを行った。同時に平成25年度より無料肝炎ウイルス検査陽性者についても、住民検診陽性者と同様に、石川県肝炎診療

連携への取り込みを開始した。今回無料肝炎ウイルス検査の実施状況、無料肝炎ウイルス検査陽性者の石川県肝炎診療連携取り組み状況についても明らかにした。さらに行政が行う無料肝炎ウイルス検査として妊婦検診があげられる。今回、石川県における妊婦検診での肝炎ウイルス検診の現況についても調査した。

## B. 研究方法

石川県健康推進課の有する平成 14 年度からの石川県の肝炎ウイルス検診陽性者に関するデータベース（匿名化データ）、肝疾患診療連携拠点病院が有する石川県肝炎診療連携のデータベースを利用して同連携への参加率、連携同意者の専門医療機関受診率を検討した。妊婦検診における肝炎ウイルス検査の現況に関しては石川県健康推進課を通じてデータを入手した。

### （倫理面への配慮）

石川県肝炎診療連携は、石川県、各市町が行うべき肝炎ウイルス検診陽性者の経年的なフォローアップ事業を、石川県肝炎対策協議会での協議・承認を得て、肝疾患拠点病院行っているものであり、当院の医学倫理委員会での審査は不要と判断した。

また石川県では平成 14 年度より肝炎ウイルス検診陽性者に対して市町などの行政が経年的なフォローアップを行うことに関して、肝炎ウイルス検診陽性者から同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き市町などの行政がフォローアップを行っている。

また保健所・無料肝炎ウイルス検査受診者に関しても、陽性者に対して管轄の保健所が経年的なフォローアップを行うことに関して同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き保健所がフォローアップを行っている。

## C. 研究結果

### 1)石川県肝炎診療連携に関する検討

本年度も肝炎診療連携参加を呼びかけるリーフレット、連携参加者に年一回の専門医療

機関受診を呼びかけるリーフレット、かかりつけ医用のリーフレットを参加未同意者、連携参加者にそれぞれ郵送した。

石川県では平成 14 年度以降、平成 26 年度末までに肝炎ウイルス検診陽性者が 2922 名存在する。平成 22 年度からこれらの肝炎ウイルス検診陽性者に本連携への参加同意書の発送を行ってきた。また参加意思表示のない陽性者に対しても毎年、参加同意書の発送を継続した。平成 26 年度末で、参加同意者は 1220 名（41.7%）、参加非同意者は 392 名（13.8%）、参加意思表示のない者は 1310 名（44.8%）存在した。

また連携参加同意者には年一回、肝疾患拠点病院より調査票が送付される。患者は、調査票を持参しかかりつけ医あるいは石川県が指定した肝疾患専門医療機関を受診する。この調査票は、複写方式となっており、一枚はかかりつけ医にフィードバックとして、もう一枚はデータベース化のため肝疾患診療連携拠点病院へ送付される。そのため肝疾患診療連携拠点病院では調査票の送付により、患者が専門医療機関を受診したこと確認している。本来であれば、調査票の肝疾患拠点病院への送付率は 100%になるべきと考えられる。しかしながら、調査票の送付率は、平成 22 年度 90.0%、平成 23 年度 62.9%、平成 24 年度 60.4%、平成 25 年度 53.0%と徐々に低下傾向であった。しかしながら、平成 26 年度は 64.1%にまで改善した。

### 2)保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査に関する検討

平成 25 年度より保健所・提携医療機関での無料肝炎ウイルス検査受診を呼びかけるリーフレットを作成、県内の肝疾患専門医療機関、調剤薬局などに配布を行ってきた。検査件数は、平成 24 年度 1262 件、平成 25 年度 1158 件で、平成 26 年度は 1966 件と今年度は大幅な増加を示した。

また平成 20 年から開始された県内提携医療機関で行われている無料緊急肝炎ウイルス検査において、平成 24 年度までに肝炎ウイルス検査陽性者は 80 名存在した。しかしながらこれら陽性者のその後の専門医療機関受診状況は、不明であった。無料緊急肝炎ウイルス検査受検者の個人情報保健所が有していたため、保健所に依頼し

てこれらの過去の肝炎ウイルス検査陽性者に対しても石川県肝炎診療連携参加の同意書を郵送した。平成 26 年末現在、対象者 113 名中 30 名が連携に参加同意し、9 名が不同意、74 名が未回答であった。

### 3) 妊婦検診における肝炎ウイルス検査に関する検討

石川県では、妊婦検診の際、B 型肝炎ウイルス母子感染の予防を目的とした HBs 抗原検査に加えて HCV 抗体検査も行われてきた。今回、その現況を調査した(表 1)。  
表 1

	HBs抗原検査			HCV抗体検査		
	検査件数	陽性者	陽性率	検査件数	陽性者	陽性率
H22年度	9579	32	0.33	9581	32	0.33
H23年度	9593	19	0.2	9609	15	0.16
H24年度	9503	27	0.28	9519	12	0.13
H25年度	9132	16	0.18	9141	7	0.08
計	37807	94	0.25	37850	66	0.17

表 1 に示すように石川県では年間約 9000 人が検査を受診し、HBs 抗原陽性率は約 0.25%、HCV 抗体陽性率は約 0.17%であった。これらの妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対する受診勧奨や受診状況調査は行われていなかった。

## D. 考察

石川県肝炎診療連携の参加同意者の増加を図ってきたが依然として参加の同意・非同意の意思表示のない者(未同意者)が 1310 名存在している。これらの未同意者に対しても市町の保健担当者によるフォローアップは毎年行われており、本年度も、これらの市町の保健担当者の連絡協議会を実施し、年一回のフォローアップを行う際に石川県肝炎診療連携への参加を勧めるように依頼した。市町の保健担当者は肝炎の知識が乏しく、担当者も頻りに交代するためフォローアップを行うことが困難であるとの要望を市町の担当者から受けた。そのため本年度、肝疾患診療連携拠点病院がフォローアップマニュアルを作成し、市町担当者に配布した。来年度以降の参加同意者の増加を期待したい。

また平成 26 年度は、平成 22 年度の石川県肝炎診療連携の開始後初めて本連携参加同意者の専門医療機関受診率が増加した。今後もリーフレットの送付などを通じて、さらなる専門医療機関受診率の改善を図

ていく。

また無料肝炎ウイルス検査に関しても、拡充の取り組み 2 年目にしようやく検査件数の増多を認めた。各種リーフレット、医師会の働きかけが奏功した可能性も考えられるが、製薬会社等による肝炎に関するコマーシャルの影響も無視できないと考えられる。いずれにしても今後も同様の取り組みを継続しつつ、無料肝炎ウイルス検査陽性者に対しても、石川県肝炎診療連携への取り込みを図っていく。

妊婦検診における肝炎ウイルス陽性者に関しては、今後肝炎診療連携への取り込みを図り、受診勧奨や受診状況調査を行っていく予定である。

## E. 結論

開始から 6 年目を迎えた石川県肝炎診療連携システムであるが、引き続き参加同意率、参加者専門医療機関受診率の改善を図っていく。無料肝炎ウイルス検査の件数は平成 26 年度より増加傾向を示した。同検査陽性者に対しても石川県肝炎診療連携への取り込みを図り、フォローアップを行っていく。さらに妊婦検診での肝炎ウイルス陽性者に対しても本連携への取り込みを図っていく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Stross C, Shimakami T, Haselow K, Ahmad MQ, Zeuzem S, Lange CM, Welsch C. Natural HCV variants with increased replicative fitness due to NS3 helicase mutations in the C-terminal helix  $\alpha 18$ . Sci Rep. 2016 Jan 20;6:19526.

### 2. 書籍発表

- 1) 島上哲朗, 金子周一. miR-122 による HCV 複製制御機構. 新ウイルス性肝炎学-最新の基礎・臨床研究情報 日本臨床(日本臨床社, 大阪) 2015 73 巻増刊号 9 160-164
- 2) 島上哲朗, 金子周一. Genotype2 型 C 型慢性肝炎患者に対する Sofosbuvir の特徴, 作用機序 肝胆膵(アークメディア, 東京) 2015 71 巻 4 号 637-649

### 2. 学会発表

松木雅也, 島上哲朗, 金子周一, 石川県にお

ける肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの現況, 第41回日本肝臓学会西部会  
(名古屋) ワークショップ 5-8-1, 口演

#### **G.知的所有権の出願・取得状況**

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
特記事項なし

## 治療導入の促進にかかわるキーファクターの解明

研究分担者：江口 有一郎 佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学 教授

### 研究要旨

C 型肝炎ウイルス陽性者が治療導入に至るまでには様々な促進要因もしくは阻害要因がある。IFN 治療を受けた（治療者）もしくは受けなかった（未治療者）C 型肝炎患者を対象にした研究を行った。未治療者は治療者に比べ、“ウイルスは自然に排除でき”“助成金で医療費が軽減出来ることを知らず”“治療により仕事は休めない”と考えている割合が多く、また、医師からの治療勧奨があった事や IFN 治療に関する説明内容も認知していなかった。治療者と未治療者の合致点としては、副作用に関する不安が多いことが明らかとなった。

### A. 研究目的

C型肝炎患者の受療に至るまでには様々な促進要因や阻害要因がある。その要因を解明することにより、HCV抗体陽性と分かっているにもかかわらず、精密検査を受診をしない者や、治療に至らない者が、精密検査を受診や受療に至る施策を見出すことができると考えられる。そこで、C型肝炎患者の受療に至る契機の解明の為に研究を行った。

### B. 研究方法

調査期間：平成 27 年 5 月～7 月

調査方法：これまで佐賀県内で実施されてきた無料肝炎ウイルス検査で判明し、県、市町が把握する HCV 抗体陽性者のうち平成 22 年から平成 25 年の期間で精密検査を受診し、要医療と診断された IFN 治療費助成申請者（治療者）と未申請者（未治療者）を対象として、県、市町から質問表を佐賀県健康増進課および各市町の健康担当課と協力し、送付および回収し、解析した。

調査内容：インターフェロン（IFN）治療時期、IFN を受けた医療機関（肝臓専門医、非肝臓専門医）、IFN を受けた時の自覚症状、IFN の効果、C 型肝炎の疾患に関する認識、不安や心配、IFN 治療の勧奨を誰にそしていつ受けたか、その説明内容に関しての質問を行った。

（倫理面への配慮）

いずれも年齢、性別のみの個人プロフィールを調査し、その他の個人情報は調査を行わず、質問表による選択肢の形式とした。今回の調査を解析、個人を特定出来ない状態での発表や報告

を行うことに関しては、書面による同意を取得した。

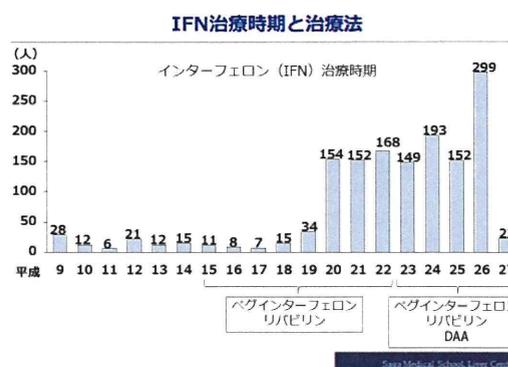
### C. 研究結果

県健康増進課および県内の市町が把握する HCV 抗体陽性者のうち、治療者は 2934 名に送付され、1534 名から回答があった（回答率 52.3%）。また、未治療者に 279 名送付され、101 名から回答があった（回答率 36.2%）。

#### 【IFN 治療時期と治療法】

今回の症例の対象は平成 22 年から 25 年に治療費助成を行った C 型肝炎患者の研究であったが、その治療開始時期は図 1 に示す通りであった。多くの者は、ペグインターフェロン＋リビリン療法に対する治療費助成が始まった平成 20 年以降に治療を行っていた。

（図 1）

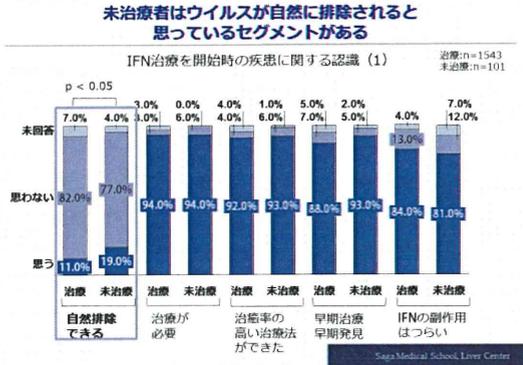


治療者のうち 79.1%は専門医で治療を受け、SVR 率は 69%であった。治療の際し自覚症状が認められていた陽性者は 23.6%であった。

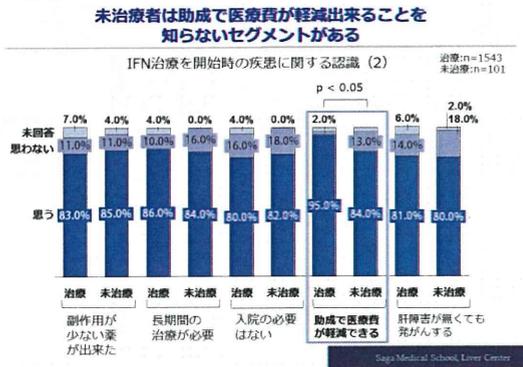
【IFN 治療開始時の疾患に関する認識】

治療者と未治療者の疾患に対する認識度を比べたグラフが図 2、図 3 である。未治療者は治療者と比べると、ウイルスが自然に排除されると考えている割合が有意に多かった。また、助成で医療費が軽減できると知っているものは有意に少なかった。

(図 2)



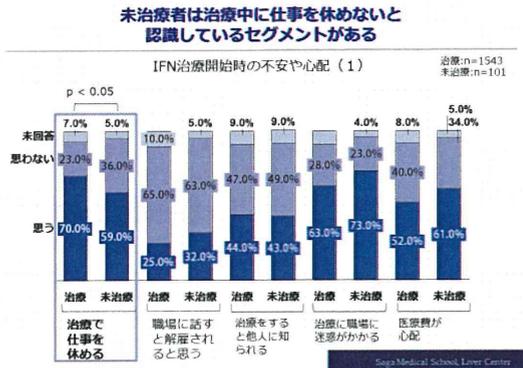
(図 3)



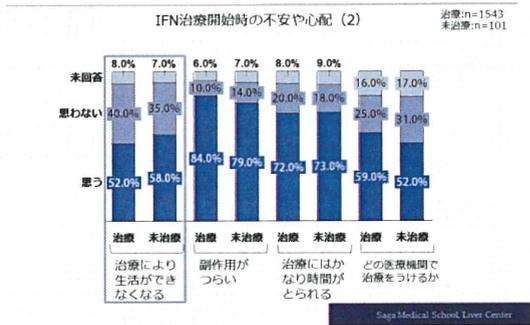
【IFN 治療開始時の不安や心配】

治療者と未治療者の治療に対する不安や心配を比べたグラフが図 4、図 5 である。多くの項目で治療者と未治療者には有意な差は認めなかった。しかしながら、未治療者は治療者に比べ有意に、仕事を休めると思っている人の割合が少ない傾向があった。

(図 4)



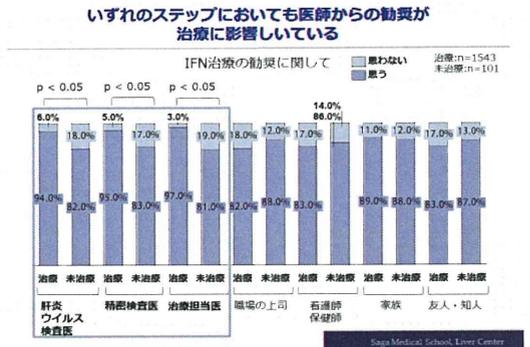
(図 5)



【IFN 治療の勧奨と説明内容に関して】

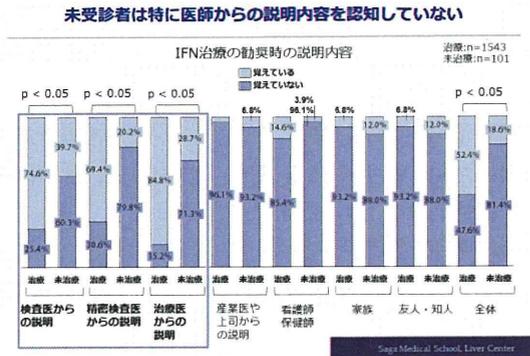
治療者、未治療者が IFN 治療の勧奨を受けた相手は、医師や職場の上司、看護師、家族、友人などが挙げられ、概ね多くの陽性者は様々な勧奨を受けていることが明らかとなった (図 6)。その中でも、治療者は未治療者に比べ、より有意に医師からの勧奨を受けていると感じていた。

(図 6)



また、IFN 治療勧奨時の説明内容は、治療者は未治療者に比べ有意に、特に医師からの説明内容を覚えていることが判明した。また勧奨内容の認知は受検、受診、受療のどのステップの医師からの説明でも治療者の方が有意に覚えていた (図 7)。

(図 7)



## E. 結論

佐賀県において C 型肝炎陽性者のうち未治療者は治療者に比べ、“ウイルスは自然に排除でき”“助成金で医療費が軽減出来ることを知らず”“治療により仕事は休めない”と考えている割合が多いことが判明した。また、未受療者は受療者に比べ、受検、受診、受療のどのステップの医師からの IFN 治療に関する説明も認知していなかった。この点に関しては、医師からの説明がなかったのか、説明があったがその内容を覚えていないだけなのかは今回の研究からは判別は困難であった。また、治療者と未治療者の合致点としては、副作用に関する不安が多いことが明らかとなった。

## F. 健康危険情報

なし

(分担研究報告書に記載せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Lim SG, Amarapurkar DN, Chan HL, Crawford DH, Gane EJ, Han KH, Ahn SH, Jafri W, Jia J, Kao JH, Lesmana LA, Lesmana CR, Mohamed R, Phiet PH, Piratvisuth T, Sarin SK, Sollarno JD, Eguchi Y, Mahtab MA, Lee KH. Reimbursement policies in the Asia-Pacific for chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 9(1) 43-51, 2015
- 2) 鹿毛 政義(久留米大学病院 病理部), 乾 あやの, 江口 有一郎, 久保 隆彦, 田中 靖人, 四柳 宏【小児の B 型肝炎-ワクチン接種の話題-】*肝臓* 56 巻 2 号 39-56 2015
- 3) Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, Araki N, Tanaka K, Yamaguchi M, Matsuda Y, Ide Y, Otsuka T, Ozaki I, Ono N, Eguchi T, Anzai K; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 45(3) 269-78 2015
- 4) 大枝 敏, 岩根 紳治, 前山 恵士郎, 藤井 進, 古川 尚子, 貞永 丈仁, 岩崎 亮二, 江口 有一郎, 安西 慶三佐賀県における HCV 陽性者の高齢化と高齢 C 型慢性肝炎患者に対する経口 2 剤治療のインパクト *肝臓* 56 号 6 号 273-279 2015
- 5) Kamachi S, Mizuta T, Otsuka T, Nakashita S, Ide Y,

Miyoshi A, Kitahara K, Eguchi Y, Ozaki I, Anzai K. Sarcopenia is a risk factor for the recurrence of hepatocellular carcinoma after curative treatment. *Hepatol Res* 2015

- 6) Kawaguchi Y, Iwane S, Kumagai T, Yanagita K, Yasutake T, Ide Y, Otsuka T, Eguchi Y, Ozaki I, Akiyama T, Kawazoe S, Mizuta T. Efficacy and Safety of Telaprevir, Pegylated Interferon  $\alpha$ -2b and Ribavirin Triple Therapy in Japanese Patients Infected with Hepatitis C Virus Genotype 1b. *Intern Med* 54(20) 2551-60 2015
  - 7) Furukawa NE, Yamashita SI, Maeyama K, Oeda S, Iwane S, Hirai K, Ozaki I, Eguchi Y. Clinical course of hepatitis B surface antigen-positive subjects following screening: A retrospective observational study from April 2008 to January 2013. *Hepatol Res* 2015
  - 8) Takahashi H, Ono M, Hyogo H, Tsuji C, Kitajima Y, Ono N, Eguchi T, Fujimoto K, Chayama K, Saibara T, Anzai K, Eguchi Y. Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease. *J Gastroenterol* 50(11) 1114-23 2015
  - 9) Iwane S, Mizuta T, Kawaguchi Y, Takahashi H, Oza N, Oeda S, Nakashita S, Kuwashiro T, Otsuka T, Kawazoe S, Eguchi Y, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K. Impact of Body Weight Reduction via Diet and Exercise on the Anti-Viral Effects of Pegylated Interferon Plus Ribavirin in Chronic Hepatitis C Patients with Insulin Resistance: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Intern Med* 54(24) 3113-9 2015
- ### 2. 学会発表
- 1) 江口 有一郎佐賀県における肝がん粗死亡率ワースト 1 位の汚名返上のための産官学の疾病管理の現状と課題第 25 回日本疫学会学術総会 2015.1.21
  - 2) 江口 有一郎、前山 恵士郎、平井 賢治効果的な肝炎総合対策のためのデータベース構築およびダイバーシティ・マネジメント第 51 回日本肝臓学会総会 2015.5.21

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

### 数理モデルを用いたHCCサーベイランスの有効性評価の試み（多施設共同疫学研究）

研究代表者 田中 純子（広島大学大学院 疫学・疾病制御学 教授）  
研究協力者 熊田 卓（大垣市民病院 副院長）  
研究協力者 相方 浩（広島大学大学院 消化器・代謝内科学 講師）  
研究協力者 秋田 智之（広島大学大学院 疫学・疾病制御学 助教）

#### 研究要旨

本研究では、慢性肝疾患に対する肝臓サーベイランス（HCC サーベイランス）の有効性について検討した。一般的に、HCC サーベイランス発見群と外来発見群の観察期間（生存率）を無補正のまま比較すると、Lead time bias のためサーベイランスの効果を過大評価する傾向にある。そこで、本研究では、はじめに各症例の「肝臓サイズの倍加時間」を算出し、倍加時間を元に Lead time bias を考慮した「修正観察期間」を算出し、サーベイランス群と外来発見群の生存率の比較を行った。

1995～2015 年に大垣市民病院、手稲溪仁会病院、愛媛県立中央病院、済生会新潟第二病院またはその関連病院を受診し、肝臓と診断された 3,902 症例のうち、2 時点以上で肝臓サイズを測定している 255 症例を「肝臓の倍加時間の推定」の対象、肝臓診断時に肝臓サイズを正確に測定している 3,834 症例を「HCC サーベイランスの有効性検討」の対象とした。

肝臓の倍加時間を算出した結果、肝臓倍加時間 DT の平均±SD は 173±181（日）、中央倍加時間は 114.5（日）、倍加時間の幾何平均は 116.3（日）であった。施設毎に倍加時間を算出すると、倍加時間の幾何平均は 109.3～129.7 日であった。

施設毎に HCC サーベイランス発見群と外来発見群の lead time bias を補正した観察期間を比較した結果、4 施設中 3 施設において、HCC サーベイランス発見群の生存率が明らかに高かった。残りの 1 施設についても高い傾向が認められた。

以上のことから、ほぼ全施設で、サーベイランス発見群の生存率が外来発見群よりも高く、HCC サーベイランスの有効性が示唆された。また、本研究の手法は lead time bias を補正し、生存率を評価するうえで、有用な手法であると考えられた。

#### 多施設共同疫学研究

- 大垣市民病院
- 手稲溪仁会病院
- 愛媛県立中央病院
- 済生会新潟第二病院

#### A. 研究目的

慢性肝疾患に対する肝臓サーベイランス（HCC サーベイランス）は、早期発見・早期治療につながり予後の改善が期待されているが、主に倫理的な問題により RCT による死亡率減少効果の検証は困難である。本研究では、HCC サーベイランスの有効性について数理疫学的手法により検討した。一般的に、サーベイランスの効果がなく、サーベイランス群と外来発見群において、同じときにがんができ、同じときに死亡したとしても、

早期発見の分サーベイランス群の観察期間が長くなる（図 1）。そのため、HCC サーベイランス発見群と外来発見群の観察期間（生存率）を無補正のまま比較すると、サーベイランス群の生存率を高く推定する傾向にある。

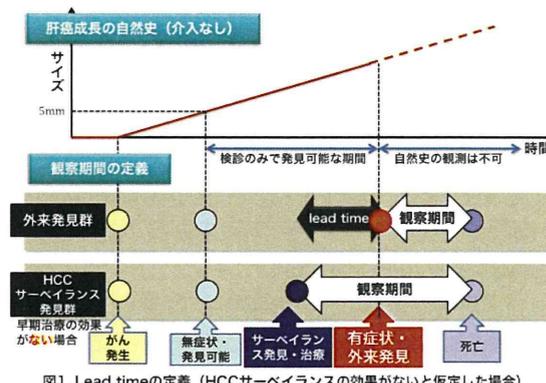


図 1. Lead time の定義（HCC サーベイランスの効果がないと仮定した場合）

一方、サーベイランスの効果がある場合は、Lead time を考慮したとしても、サーベイランス群の観察期間が長くなっている (図2)。

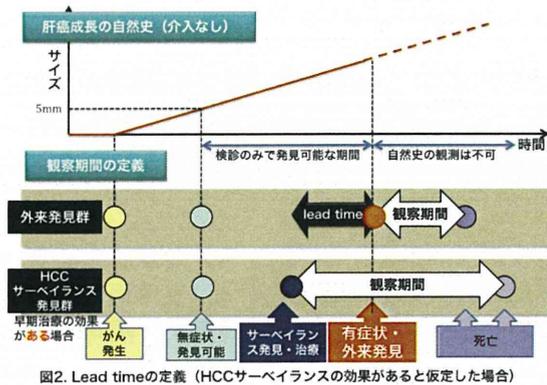


図2. Lead timeの定義 (HCCサーベイランスの効果があると仮定した場合)

そこで、本研究では肝癌サイズの倍加時間 (Doubling time) をもとに、肝癌が「発見可能最小サイズ」に達した時点から死亡までを「修正観察期間」と定義し、外来発見群とサーベイランス群の生存率を比較し、サーベイランスの有効性について検討した (図3)。

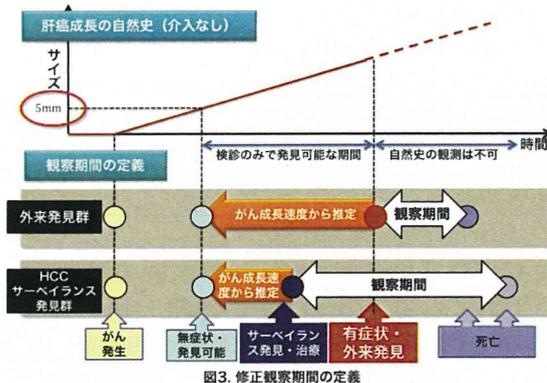


図3. 修正観察期間の定義

## B. 研究方法

### 1. 解析対象

1995～2015年に大垣市民病院、手稲溪仁会病院、愛媛県立中央病院、済生会新潟第二病院またはその関連病院を受診し、肝癌と診断された3,902症例のうち、以下の条件を満たすものを、それぞれ「肝癌の倍加時間の推定」、「HCCサーベイランスの有効性検討」の対象とした (表1)。

1) 【肝癌の倍加時間の推定】肝癌サイズを2時点以上で測定し、かつ肝癌サイズが縮小または無変化でない255症例を対象とし

た

2) 【HCCサーベイランスの有効性検討】肝癌診断時の肝癌サイズを正確に測定している3,834症例を対象とした

表1. 「肝癌の倍加時間の推定」「HCCサーベイランスの有効性検討」の対象

	大垣市民病院	手稲溪仁会病院	愛媛県立中央病院	済生会新潟第二病院	合計
対象症例数	1,697	1,103	958	144	3,902
1) 肝癌の倍加時間の推定の対象	119	61	75	0	255
2) HCCサーベイランスの有効性検討の対象	1,633	1,102	955	144	3,834
サーベイランス発見 (当病院)	671	304	163	56	1,194
(関連病院)	580	0	223	78	881
外来発見	382	798	569	10	1,759

### 2. 解析方法

1) 【肝癌の倍加時間の推定】2時点で肝癌サイズを観測している症例の倍加時間を推定し、各施設別および全体のDTの幾何平均を算出した

$$DT = \frac{\log 2}{c}, c = \frac{1}{t_2 - t_1} \log \frac{(t_1 \text{での腫瘍径})^3}{(t_2 \text{での腫瘍径})^3}$$

2) 【HCCサーベイランスの有効性検討】症例ごとに「補正観察期間」(2通り)を推定し、発見区分別(サーベイランス発見(当病院、関連病院)、外来発見)に生存曲線を推定した。ただし、済生会は全ての症例で1時点での測定であったので、修正観察期間2において、4施設全体のDTを使用した。

修正観察期間 = 観察期間 + 補正項

$$\text{補正項} = \frac{DT}{\log 2} \log \frac{(\text{診断時の腫瘍径})^3}{0.5^3}$$

表2. 修正観察期間1、修正観察期間2の定義

腫瘍のサイズ	補正観察期間1	補正観察期間2
測定回数	で用いたDT	で用いたDT
2回	各症例のDT	各症例のDT
1回	4施設全体のDT	施設毎のDT※

(倫理面への配慮)

集計に用いたデータは、個人を特定できる氏名・生年月日等の属性情報は完全に削除された連結不可能匿名化データ、あるいは政府統計など集約された個人情報を含まない生態学的データである。

### C. 研究結果

1. 【肝癌の倍加時間の推定】今回の症例で肝癌の倍加時間を算出したところ、肝癌倍加