青木 智子, 西口 修平, 飯島 尋子. VTQを用いた肝疾患診療のこころみ.（ワークショップ）日本超音波医学会第 88 回学術集会 2015.5　東京

青木 智子, 飯島 尋子, 西口 修平. 肝硬度測定は肝生検に匹敵する線維化情報を与える.（パネルディスカッション）第19 回日本肝臓学会(JDDW2015) 2015.10 東京

青木 智子, 飯島 尋子, 西口 修平.SVR症例の肝線維化診断と発癌リスクの解析. 第 41 回日本肝臓学会西部会 2015.12 名古屋

G. 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
   なし

肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築に関する研究

分担研究者：坂本　穣　山梨大学医学部附属病院肝疾患センター　准教授

研究要旨：肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップシステム構築のために、山梨県における実態を把握し、現在行っている診療ネットワークの構築、肝疾患コーディネーターの養成、就労支援相談会の開催、電子カルテを利用した肝炎ウイルス検査陽性者受診勧奨システムの構築の現状把握と問題点を検討した。これによれば、肝炎ウイルス検査陽性者のフォローアップ事業により受診勧奨受診をうけた者の同意率は未だ低い水準であることが明らかになった。今後この理由を検討し改善する必要があると思われた。一方、肝炎診療ネットワークや相談会からは、まだまだ潜在的なウイルス肝炎要治療者が存在していることも明らかになり、今後肝疾患コーディネーターを有効活用することや、マスメディアを利用した啓発活動も重要であることが明らかになった。とくに、これまでに養成してきた市町村・検診機関・診療所等々に所属する「肝疾患コーディネーター」は、肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップにおいても、職種や勤務部署に応じて重要な役割を担うと考えられ、さらなる有効活用を検討することが必要であると考えられた。

A. 研究目的

肝炎ウイルス検査陽性者のフォローアップシステム構築のために、現在行っている「ウイルス性肝炎患者等の重症化予防事業」、診療ネットワーク、肝疾患コーディネーター養成、相談会、電子カルテを利用した肝炎ウイルス検査陽性者受診勧奨システムの構築についての現状を把握し、今後の問題点につき検討することを目的とした。とくに、これまで養成してきた「肝疾患コーディネーター」今後、フォローアップ事業のなかで果たすべき役割と、活用法とその可能性につき検証することを目的とした。

B. 研究方法

1）山梨県における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップの現状

山梨県では、県の事業として「ウイルス性肝炎患者等の重症化予防事業」を行っている。この現状につき検討した。

2）診療ネットワークと「肝炎サポート外来（Y-PERS[GF]）の現状

診療ネットワークの維持には、単なる病診連携のみならず、意義ある診療情報の共有が重要である。そこで、われわれは、特に急速に進歩するC型肝炎診療に対応するため、肝炎サポート（Y-PERS[GF]）外来を開設してきた。これはおもにネットワークに参加している医師からの紹介患者を中心に、肝発癌リスクの評価を非侵襲的なFibroscanを用いて評価し、ウイルス遺伝子検査（ISDR/IRRDR、コアアミノ酸変異）と宿主遺伝子変異（IL28B）、直接作用型抗HCV薬（direct acting antivirals: DAA）に対する自然獲得薬剤耐性変異をdirect sequencing法で測定した。

3）肝疾患コーディネーターの養成

これまで、肝臓専門医や消化器専門医が少ない山梨県では、検診結果の解釈や肝疾患に関する十分な知識を持った人材が不足しており、これらが、肝炎ウイルス検査陽性者を適切な医療に繋げられないとの指摘があった。一方、市町村からは、肝疾患全般に携わる人材への総合的・体系的研修会の要望があり、平成21年度から「肝疾患コーディネーター」養成事業を開始している。

4）就労支援相談会の開催と肝疾患コーディネーターの活用

「肝炎患者の就労に関する総合支援モデル事業」の一環で、就労支援相談会を開催し、相談者としてこれまで養成してきた「肝疾患コーディネーター」を相談者として活用した。

5）電子カルテを利用した肝炎ウイルス検査陽性者受診勧奨システムの構築

手術や検査前に測定した肝炎ウイルス検査陽性者受診勧奨システムを、電子カルテ内に構築した。

（倫理面への配慮）

検診の実施状況調査は、県および市町村が保有する個人が特定できない行政上のデータのみを扱った。

C. 研究結果

1）平成 26 年 9 月から開始した事業では、肝炎ウイルス検査陽性者に対し、受診勧奨を行うとともに、陽性者の初回精密検査費用及びウイルス性肝炎を原因とする慢性肝炎・肝硬変・肝がん患者の定期検査費用を助成するものである。山梨県では 27 市町村すべてでこの事業が開始された。平成 26 年度（9 月から）は 12,630 人が受験し、陽性者は 118 人（陽性率 0.93%）、受診勧奨した陽性者は 115 人（97%）、うち本事業の同意者は 31 人（27%）で、実際の制度利用者は 12 人（39%）であった。しかし残りの 19 名も制度利用予定とのことであった。また、平成 27 年度（12 月まで）では、受験者、陽性者（率）、受診勧奨者（率）、同意者（率）、制度利用者（率）はそれぞれ、10,973 人、123 人（1.12%）、110 人（89%）、29 人（26%）、14 人（48%）であった。受診勧奨は、ほとんどの市町村で保健師が対面で行っているが、フォローアップ事業の同意者が低率であった。

2）診療ネットワークと「肝炎サポート外来（Y-PERS[GF]）」の現状

肝炎ネットワークには 82 施設 94 名が参加し講演会・市民公開講座、相談会などの開催情報をネットワーク参加者および肝疾患コーディネーターに通知することで病診連携に利用した。また、肝炎サポート外来受診者（紹介者）は、平成 26 年度は 75 例であったのに対し、平成 27 年度は 56 例であった。

3）本年度は、40 名を加え合計 277 名の「肝疾患コーディネーター」が養成された。また、知識の再確認のため「スキルアップ講座」を開催し、最新情報の提供と、知識の再確認を行うとともに、コーディネーター間の情報交換と交流を深めることで活動の推進を図ることとした。スキルアップ講座では、①まだ肝炎検診をうけていない方々への対応は?、②肝炎とわかっていてもまだ治療されていない方々への対応は?、③肝炎炎患者さんに必要なサポートは?、の 3 テーマにつき、グループワークを行い、意見を出しあうことと、肝疾患コーディネーターの役割につき再認識することとした。また提案された内容については今後の、肝疾患診療連携拠点病院事業に反映させることとした。

4）就労支援相談会の実施

① 市民公開講座での併設・同時開催

当センターで行っている、一般市民対象の日本肝臓学会主催の「肝癌撲滅運動市民公開講座」開催時に「肝炎医療・おしごと相談コーナー」を併設した。相談対応者は、弁護士 2 名、社会保険労務士 2 名で、4 件の相談に対応した。

②就労支援相談会の開催

院内で、「社会保険労務士と肝疾患コーディネーターによる無料相談会」として全 5 回開催した。相談対応者は、社会保険労務士に各回

異なる職種の肝疾患コーディネーターを配置した。

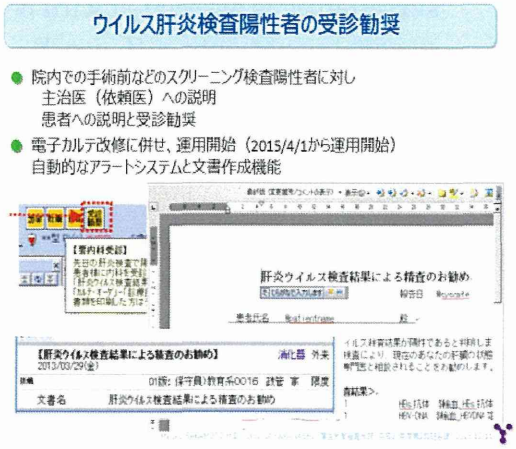
③肝臓なんでも相談会の開催

広く一般住民を対象に、「肝臓なんでも相談会」を院外会場で開催した。開催場所は県内の中心部に位置する講演会・結婚式などを開催する会場とした。

第1回目は医師（肝臓専門医）に加え、保健師、臨床検査技師、栄養士各1名、社会保険労務士2名、弁護士2名で対応し、第2回目は医師（肝臓専門医3名）、保健師、臨床検査技師、MSW各1名、社会保険労務士2名、弁護士2名で対応した。第1回目は、周知・広報が不十分であったため、第2回目は地域誌に企画記事を掲載したところ、のべ47名の相談者が来場した。

5）電子カルテを利用した肝炎ウイルス検査陽性者受診勧奨システムの構築

手術や検査前に測定した肝炎ウイルス検査陽性者受診勧奨システムを、電子カルテ内に構築した。受診者数や内容については今後検証予定である。



D. 考察

本県のウイルス肝炎陽性者フォローアップ体制は、過去に、市町村保健指導推進モデル事業実施した自治体や、肝炎ウイルス高浸淫地区では、住民や市町村担当者の意識が高く比較的良好に実施されていたが、フォローアップ事業の同意率が低く、この原因については今後調査・検討する必要があると考えられた。また、診療ネットワークは十分機能していることが推測されたが、肝炎サポート外来紹介者は減少した。これは、従前のインターフェロンを主体とした治療では、インターフェロンの感受性を決める宿主遺伝子や、ウイルス変異が重要であり、わが国で初めて認可された、ダクラタスビル＋アスナプレビル治療では、HCVの薬剤耐性変異が、治療方針決定のためには重要であった。さらに、治療の優先度を判断するためFibroScanによる肝硬度測定も有意義であった。しかし平成27年から開始された、2型に対するソホスブビル（＋リバビリン）や1型に対する、ソホスブビル＋レジパスビル治療では、上記いずれも治療方針決定には大きくかかわらないことから、紹介数が減少したものと思われた。

また、相談会は、院内での開催では相談者は多くはないものの、ひろくマスメディアを使って周知すると、多くの相談者が来場することが明らかになった。また、相談内容も疾患や治療に関する内容が多く、相談需要はいまだ多く、肝炎検診受診や治療法なども啓発する必要があると考えられた。一方、肝疾患コーディネーター資格取得者（少なくともスキルアップ講座参加者）は、肝炎に対する意識が高く、精検受診率やフォローアップ同意率は低い地域に配置することや、同地域の担当者を肝疾患コーディネーターとして養成・教育することも重要であると考えられた。

E. 結論

肝炎ウイルス陽性者フォローアップ体制構築のためには、各自治体の現状を詳細に把握し、問題点を抽出することが重要であると考えられた。また、各市町村担当者や、医師

を含む肝臓を専門としない一般医療者との診療ネットワーク維持とともに、肝疾患コーディネーターを有効に活用することや、マスメディアを利用した啓発活動も重要であることが明らかになった。とくに、これまでに養成してきた市町村・検診機関・診療所等々に所属する「肝疾患コーディネーター」は、肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップにおいても、職種や勤務部署に応じて重要な役割を担うと考えられ、さらなる有効活用を検討することが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 坂本穣、榎本信幸　C型肝炎治療における宿主因子とウイルス因子、日本臨床 73 (2)、208-212、2015

(2) 坂本穣、HBV 薬剤耐性変異とその対応、medicina　52 (2)、286-289、2015

(3) 坂本穣、榎本信幸、HCV : DAA 時代における IFN 治療の意義、Medical Practice、32 (3)、501-504、2015

(4) 坂本穣、榎本信幸、【C 型肝炎】治療反応性、薬剤耐性変異と肝発癌リスクを考慮した治療法選択、消化器の臨床、18 (1)、80-85、2015

(5) 坂本穣、榎本信幸、Direct Acting Antivirals (DAA) に対する薬剤耐性変異の問題と対策、最新医学、70 (9)、1829-1835、2015

(6) 坂本穣、榎本信幸、C 型肝炎の治療と肝発癌抑止、化学療法の領域、31 (4)、74-79、2015

(7) 小松信俊、坂本穣、榎本信幸、肝臓の浮腫・うっ血の病態と治療法、Flruid Management Renaissance、5 (2) 21-29、2015

(8) 坂本穣、榎本信幸、発癌リスクと薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎治療、日本臨床 73 (9)、165-170、2015

(9) Sato M, Maekawa S, Komatsu N, Tatsumi A, Miura M, Muraoka M, Suzuki Y, Amemiya F, Takano S, Fukasawa M, Nakayama Y, Yamaguchi T, Uetake T, Inoue T, Sato T, Sakamoto M, Yamashita A, Moriishi K, Enomoto N. 2015. Deep sequencing and phylogenetic analysis of variants resistant to interferon-based protease inhibitor therapy in chronic hepatitis induced by genotype 1b hepatitis C virus. J Virol 89:6105-6116.

(10) Tatsumi A, Maekawa S, Sato M, Komatsu N, Miura M, Amemiya F, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M, Enomoto N. Liver stiffness measurement for risk assessment of hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 45:523-532.

(11) Shindo K, Maekawa S, Komatsu N, Tatsumi A, Miura M, Sato M, Suzuki Y, Matsuda S, Muraoka M, Amemiya F, Fukasawa M, Yamaguchi T, Nakayama Y, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Sato T, Enomoto N. 2015. Semiannual imaging surveillance is associated with better survival in patients with non-B, non-C hepatocellular carcinoma. Mediators of Inflammation (in press)

2. 学会発表

(1) 坂本穣、前川伸哉、榎本信幸.　薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎の治療法選択とウイルス排除による発癌抑制、第 101 回日本消化器病学会総会 (パネルディスカッション)、2015/4/23、仙台

(2) 鈴木雄一朗、坂本穣、榎本信幸、HBV 発癌時背景からみた B 型肝炎治療の問題点、第 101 回日本消化器病学会総会 (シンポジウム)、2015/4/23、仙台

(3) 前川伸哉、坂本穣、榎本信幸、肝病態における C 型肝炎ウイルスゲノムの多様

性の意義について、第 101 回日本消化器病学会総会（Basic Research Workshop）、2015/4/23、仙台

(4) 佐藤光明、前川伸哉、鈴木雄一朗、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穣、榎本信幸、Telaprevir 耐性変異の発生と Quasispecies の動態の解析、第 101 回日本消化器病学会総会、2015/4/23、仙台

(5) 村岡優、鈴木雄一朗、小松信俊、佐藤光明、辰巳明久、三浦美香、雨宮史武、中山康弘、前川伸哉、坂本穣、榎本信幸、HCC における糖尿病関与の FibroScan を用いた検討、第 101 回日本消化器病学会総会、2015/4/23、仙台

(6) 坂本穣、前川伸哉、榎本信幸、宿主ウイルス因子、薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎の治療法選択とウイルス排除による発癌抑制、第 51 回日本肝臓学会総会（シンポジウム）、2015/5/22、熊本

(7) 鈴木雄一朗、坂本穣、榎本信幸、HBCrAg からみた B 型肝炎の疾患進展、第 51 回日本肝臓学会総会（シンポジウム）、2015/5/22、熊本

(8) 前川伸哉、坂本穣、榎本信幸、DAA 耐性変異の検出と臨床的意義の検討、第 51 回日本肝臓学会総会（パネルディスカッション）、2015/5/22、熊本

(9) 村岡優、坂本穣、榎本信幸、肝線維化・脂肪化からみたアルコール性肝障害・NAFLD の HCC 寄与因子、第 51 回日本肝臓学会総会（パネルディスカッション）、2015/5/22、熊本

(10) 井上泰輔、坂本穣、榎本信幸、非 B 非 C 型肝疾患の肝細胞癌合併に寄与する因子の検討、第 51 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2015/5/22、熊本

(11) 中山康弘、坂本穣、榎本信幸、肝炎ウイルス検診の現状と診療レベルの高度均てん化を目指した取り組み－FibroScan 検診、肝炎サポート外来と肝疾患コーディネーター、第 51 回日本肝臓学会総会（ワークショップ）、2015/5/22、熊本

(12) 佐藤光明、前川伸哉、村岡優、鈴木雄一朗、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、坂本穣、榎本信幸、次世代シークエンサーによるシメプレビル耐性変異の解析、第 51 回日本肝臓学会総会、2015/5/22、熊本

(13) 坂本穣、鈴木雄一朗、佐藤光明、小松信俊、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸、治療反応性、薬剤耐性変異からみた 1b 型 C 型肝炎の治療選択、第 19 回日本肝臓学会大会（JDDW2015）、2015/10/8、東京都品川区

(14) S. Maekawa, N. Komatsu, Y. Suzuki, M. Sato, T.Inoue, M. Sakamoto, N. Enomoto. The role of preS region in liver disease progression and hepatocarcinogenesis in chronic HBV infection analyszed by ultradeep sequencing. 第 19 回日本肝臓学会大会（JDDW2015）、2015/10/8、東京都品川区

(15) 佐藤光明、村岡優、鈴木雄一朗、小松信俊、辰巳明久、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穣、榎本信幸、ディープシークエンサーによる DAA 耐性変異の解析、第 19 回日本肝臓学会大会（JDDW2015）、2015/10/8、東京都品川区

(16) 村岡優、坂本穣、榎本信幸、慢性肝疾患の肝線維化評価における FibroSacn と M2BPGi の有用性、第 41 回日本肝臓学会西部会（パネルディスカッション）、2015/12/3、名古屋

H. 知的所得権の出願・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

知って、肝炎

知っ得！肝臓病のイロハ…

あす昭和で山梨大附属病院が無料相談会

原因の8割 ウイルス感染
治療法進化、飲み薬も登場

相談会

就労、医療費、食事、検査、訴訟…

コーディネーターら丁寧に対応

長野県における肝炎ウイルス検査陽性者フォローの現状とフォローアップシステムの構築
―実施初年度の実績―

研究分担者：吉澤　要　　信州大学消化器内科特任教授

研究要旨：長野県においては、県健康福祉部の主導で、市町村健診における肝炎ウイルス検診、保健所での肝炎検査を行ってきたが、検診陽性者への追跡は不十分だった。このため、県と共同で、検査陽性者を適切な医療に導くためのフォローアップシステムの構築を目的とした。本年度は、県内の全 77 市町村に本研究への協力依頼を行い、37 市町村の協力が得られ、陽性者アンケートを行った。39 名に送付し、17 名の回収であった。このうち 2 名は自主判断で受診せず。11 名は専門医療機関を受診し、5 名が最新治療に結びついた。しかし、肝障害のない方については通院の必要がないといわれ、医療機関側の認識不足も認めた。今後、本研究の主旨を市町村担当者に再度説明し協力自治体を増やし、また、市町村担当者や医療機関の認識不足に対して、特に肝がんの早期発見に関する講習などを充実させていく必要がある。

共同研究者
田中 榮司　信州大学消化器内科教授
梅村 武司　信州大学消化器内科准教授
松本 晶博　信州大学肝疾患相談センター准教授

A. 研究目的

長野県においては、県健康福祉部保健・疾病対策課の指導のもと、市町村健診における肝炎ウイルス検診における肝炎ウイルス検査などを行ってきたが、検診陽性者には医療機関を受診するようにとの通知のみで、その後の追跡は不十分であった。本研究では、肝炎ウイルス検診陽性者数などの現状を把握し、肝炎ウイルス検査陽性者のフォローアップシステムを構築し、肝炎ウイルス検査陽性者を適切な医療に導くことを目的とした。

B. 研究方法

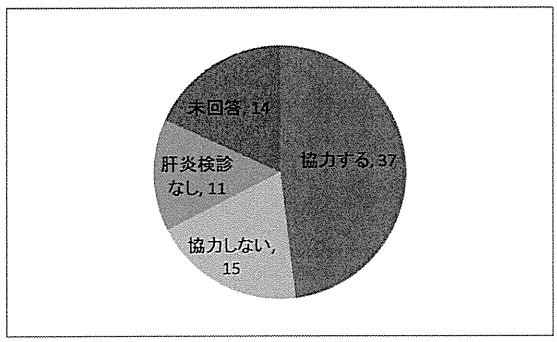
長野県内の全 77 市町村に協力を依頼した。協力市町村において、肝炎ウイルス陽性者に対して、市町村担当者から、通知文、B 型・C 型肝炎調査票および肝炎パンフレットを送付した。陽性者は、任意に調査票に記入して、無記名(同意書不要*) で市町村に返送することとした。この時、市町村では個人を特定し、指導は可能であったが、信州大学医学部附属病院肝疾患相談センターには個人が特定できない無記名のアンケート用紙のみを送付していただいた。なお、本研究を行うに当たり研究方法等を信州大学倫理委員会に申請し、2014 年 11 月 4 日に承認された。

（倫理面への配慮）

患者へのアンケートは、市町村から対象者に無記名で送られ、研究者には匿名性が保たれるため個人情報が漏れることはない。

C. 研究結果

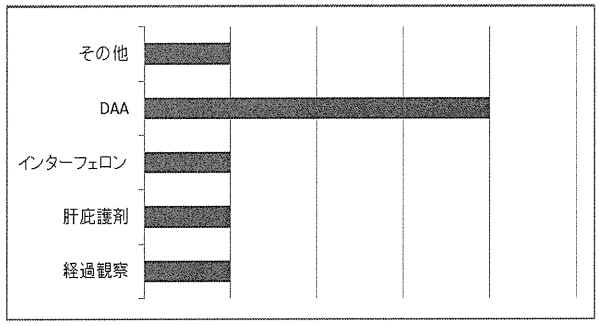
県内全 77 市町村に協力を依頼したが協力するは 37 (48%)であり、肝炎検診自体を行っていない自治体も 11 あった。



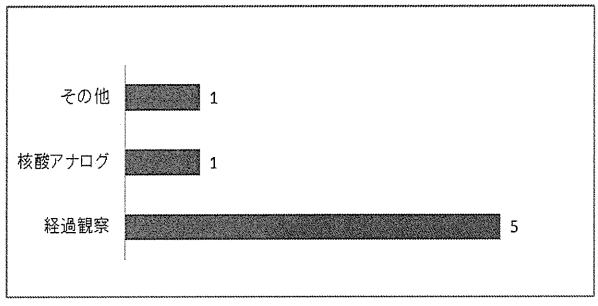
協力しない理由は、実態を把握している、個人情報、人手不足などであった。

県内全体での2014年度の陽性者は92名であったが、協力自治体分 37 名にアンケートを送付、17名から回答があった。このうちB型2名は自己判断で受診せず。C型8名中5名が最新治療を受けることになった。しかし1 名はインターフェロンで治癒しているが今後受診が必要ないと言われた。B型7名中核酸アナログ製剤治療は1名であった。しかし4名は通院しておらず、このうち2名は医師に通院は必要ないと言われた。

C型肝炎



B型肝炎



D. 考察

長野県を通して、全市町村に本研究への協力を依頼したが、協力自治体は48%であり、協力しない理由のうち、実態を把握しているに関しては具体的に確認が必要と思われた。陽性者アンケートの結果では 17名中6名が最新の肝炎治療に結びついたが、特に肝機能正常者やウイルス排除後における肝がんの発症とその早期発見に対しては医療機関側の認識不足があると思われた。

E. 結論

今後、本年度の結果を県、市町村、検診陽性者に還元し、本研究の主旨を市町村担当者に再度説明し協力自治体を増やし、また、市町村担当者や医療機関の認識不足に対して、特に肝がんの早期発見の重要性に関する講習などを充実させていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Migita K, Jiuchi Y, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Yasunami M, Kozuru H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Yoshizawa K, Shimada M, Kouno H, Kamitsukasa H, Komatsu T, Hijioka T, Nakamuta M, Naganuma A, Yamashita H, Nishimura H, Ohta H, Nakamura Y, Ario K, Oohara Y, Sugi K, Tomizawa M, Sato T, Takahashi H, Muro T, Makita F, Mita E, Sakai H, Yatsuhashi H. Lack of association between the CARD10 rs6000782 polymorphism and type 1 autoimmune hepatitis in a Japanese

population. BMC Res Notes. 2015 Dec 12;8(1):777.

2) Migita K, Komori A, Kozuru H, Jiuchi Y, Nakamura M, Yasunami M, Furukawa H, Abiru S, Yamasaki K, Nagaoka S, Hashimoto S, Bekki S, Kamitsukasa H, Nakamura Y, Ohta H, Shimada M, Takahashi H, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Kouno H, Nakamuta M, Ario K, Muro T, Sakai H, Sugi K, Nishimura H, Yoshizawa K, Sato T, Naganuma A, Komatsu T, Oohara Y, Makita F, Tomizawa M, Yatsuhashi H. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis. PLoS One. 2015 Nov 17;10(11):e0136908

3) 森田 進、吉澤 要、内山 夏紀、藤森 一也、 滋野 俊、岡本 宏明 同一地区内で発症した遺伝子配列の異なるE型肝炎ウイルス株による急性肝炎の2例 肝臓 2015;56:625-27.

2. 学会発表

1) 吉澤 要、森田 進、藤森 一也、滋野 俊、手島 優子、上原 静枝、遠山 千絵美、牛山 祐子、田中 清美 肝疾患診療における地域中核病院の役割とクリニカルパスを用いた病診連携 第65回日本病院学会 軽井沢 2015.6.19

2) 吉澤 要、森田 進、大野 和幸、福澤 慎哉、藤森 一也、滋野 俊、手島 優子、上原 静江、遠山 千絵美、牛山 祐子、田中 清美 C型肝炎最新治療における地域連携 第69回国立病院総合医学会 札幌 2015.10.2

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
なし

効率的な肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップシステムの構築のための研究

研究分担者：持田　智　　埼玉医科大学　消化器内科・肝臓内科　教授
研究協力者：中山　伸朗　埼玉医科大学　消化器内科・肝臓内科　准教授
同　　：内田　義人　埼玉医科大学　消化器内科・肝臓内科　助教

研究要旨：埼玉県は平成27年度より「ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業」が施行された。1月末までに県委託緊急検査は1,178例が受検し，B型陽性15例とC型陽性16例が発見され，全例がフォローアップに同意した。一方，県保健所検診はB型1,004件，C型994件実施され，B型陽性8例とC型陽性9例が認められたが，フォローアップに同意したのは8例であった。このため埼玉医科大学病院の肝臓病相談センターでは現在39例のアウトカムを追っている。1例は事後に同意を撤回し，3例は2月末で未だ返信期限に達していない。期間内に返信があったのは11例で，24例に電話による受診勧奨を行っている。6例は連絡不通，11例は返信があり，7例は返信待ちである。これらから初回精密検査費用助成に繋がったのは9例で，同意者の23.8%であった。うちB型1例，C型1例の計2例が肝炎治療特別促進事業の医療費助成を申請した。埼玉県では市町村も肝炎検査を実施しており，これらから27例が初回精密検査費用を，8例が肝炎治療費用の助成を申請した。県管轄以外の肝炎ウイルス検査での重症化予防推進事業の実態を明らかにし，県の事業成果と比較することが，今後の課題である。

A. 研究目的

埼玉県ではさいたま市が政令指定都市，川越市と越谷市が中核市で，夫々が市内の保健所を管轄している。また，これら3市と，その他60市町村のうち56自治体は，委託医療機関における肝炎ウイルス検診を実施している。従って，県が管轄する肝炎ウイルス検診は，県委託医療機関における緊急検査と，上記3市以外にある13保健所における検査である。

埼玉県は平成27年度より「ウイルス性肝炎患者等の重症化予防推進事業」を施行した。県管轄の緊急検査と保健所の検査に関しては，フォローアップ同意者を対象に，埼玉医科大学病院の肝臓病相談センターが，その後の経過を観察し，受診勧奨を行っている。

本研究では，同事業に参加した症例を対象に，その後の経過を解析し，県管轄外の症例との比較することで，肝臓病相談センターが実施している受診勧奨の意義を検討した。

B. 方法

2015年4月1日から2016年1月31日に，埼玉県が管轄する委託医療機関ないし保健所で，肝炎ウイルス検診を受診した症例を対象とした。フォローアップ事業への同意と調査票返信の状況，その後の専門医療危険への受診状況を調査し，肝臓病相談センターによる受診勧奨の有効性を評価した。

C. 成績

県委託医療機関における緊急肝炎ウイルス検査は1,178人が受検し，B型肝炎ウイルス（HBV）キャリア15例（1.3%）とC型肝炎ウイルス(HCV)陽性16例(1.4%)が発見された。また，県管轄保健所では，HBV検査は1,004例，HCV検査は994例

が受検し，陽性者は何れも 9 例（0.9%）であった。従って，フォローアップ事業の対象は，緊急検査が計 31 例で全例（100%）が事業に同意したが，保健所の検査で同意したのは B 型，C 型とも 4 例の計 8 例（44.4%）であった。

従って，計 39 例が肝臓病相談センターにおける管理対象であったが，うち 1 例は事後に同意を撤回した。38 例中 3 例は調査票の返信期限に達していないが，その他の 35 例中 11 例（31.4%）から返信があった。返信のない 24 例に電話による受診勧奨を行った。6 例は電話が不通であったが，11 例は連絡後に返信があり，7 例は返信待ちである。現在まで 22 例（62.9%）の受診状況が判明している。これらのうち初回精密検査費用の助成件数は B 型 4 例，C 型 5 例で，夫々ウイルス陽性者の 16.7%，20.0%に相当した。また，肝炎治療特別促進事業による医療費助成は，B 型，C 型とも各 1 例が申請し，陽性者における比率はそれぞれ 4.2%と 4.0%であった。

なお，HBV 陽性の 1 例は県管轄外の保健所で肝炎ウイルス検査を受検したが，県管轄保健所の市町村に居住しており，上記の陽性者に加えた。

D. 考案

平成 27 年 4 月~平成 28 年 1 月には，県管轄以外の保健所では，B 型は 674 名，C 型は 672 名がウイルス検査を受検し，うち陽性者は県管轄保健所の市町村居住の 1 例を除くと，何れも 2 例（0.3%）であった。陽性率は県管轄の保健所での検査（何れも 0,9%）に比して低率であった。また，これらにはフォローアップ事業への同意者はなく，初回精密検査費用と肝炎特別促進事業の医療費助成の申請者は発生していない。

一方，市町村の肝炎ウイルス検査では，同期間に B 型 16 例，C 型 11 例の計 27 例が初回精密検査費用を，1 例と 7 例の計 8 例が肝炎特別促進事業の医療費を申請している。平成 26 年度の実績では，市町村における肝炎ウイルス検査を，B 型は 48,205 人，C 型は 48,202 人が受検した。一方，県管轄保健所と緊急検査の受検者は，B 型が計 3,222 人，C 型が計 3,224 人である。従って，県管轄以外の肝炎ウイルス検査受検者数は，県管轄の約 15 倍であった。平成 27 年度の中間実績では，初回精密検査費用の助成申請数は，県管轄以外が県管轄の 3 倍（27/9）である。同様に肝炎治療特別促進事業における医療費の助成申請数の比率を算出すると 4 倍（8/2）であった。肝炎ウイルス検診受検者に対するこれらの申請数からは，肝臓病相談センターによる受診勧奨は，有効であると考えられた。

E. 結語

埼玉医科大学病院の肝臓病相談センターによるフォローアップ事業における受診勧奨は，初回精密検査費用と肝炎治療特別促進事業の助成申請者数を増加させる目的で有効である。しかし，埼玉県では県管轄外の肝炎ウイルス検査の受検者数が多く，これらにおけるフォローアップの実態が不明であるため，その実態を明らかにすることが，今後の課題である。

F. 引用論文

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Sugawara K,et al.Multicenter prospective study to optimize the efficacy of triple therapy with telaprevir in patients with genotype 1b HCV infection according to an algorithm based on the drug adherence, IL28B gene allele and viral response: the AG & RGT Trial. Hepatol Res 2015; 45 (11): 1091-1099.

(2) Ohmori-Mizuno Y, et al, Prospective randomized study comparing enhancement of the antiviral efficacy between vitamin D3 (cholecalciferol) and 1α(OH) D3 (alfacalcidol) in combination with pegylated interferon plus ribavirin for patients with chronic hepatitis C. J GastroenterolHepatol 2015; 30 (9): 1384-1390.

(3) Uchida Y,et al. Significance of variants associated with resistance to NS5A inhibitors in Japanese patients with genotype 1b hepatitis C virus infection as evaluated using cycling-probe real-time PCR com-

bined with direct sequencing. J Gastroenterol2016; 51 (3): 260-270.

(4) Fujii Y,et al.Reply to the letter entitled "Severe hepatotoxicity associated with asunaprevir anddaclatasvir in chronic hepatitis C".Hepatology 2015 Aug 6. doi: 10.1002/hep.28114. [Epub ahead of print].

(5) Uchida Y,et al.Development of rare RAVs that are extremely tolerant against NS5A inhibitors during daclatasvir/asunaprevirtherapy via a two-hit mechanism. Hepatol Res 2016 Feb 1 [Epub ahead of print.].

2. 学会発表

(1) Uchida Y,et al.Frequent emergences of rare RAVs showing extreme resistance to NS5A inhibitors during dual oral therapy with daclatasvir plus asunaprevir in patients previously receiving triple therapy with simeprevir. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.

(2) Fujii Y, et al. The significance of immunoallegicadverse events developing during dual oral therapy with daclatasvir plus asunaprevir in patients with genotype 1b HCV infection. The Liver Meeting, AASLD, 2015 Nov, St Francisco.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
   特願 2013-255748：C 型肝炎ウイルスの NS5A タンパク質の 93 番目アミノ酸変異の検出方法とキット
2. 実用新案登録
   なし
3. その他
   なし

効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築のための研究

研究分担者：下田　和哉　　宮崎大学　教授

研究要旨：宮崎県における肝炎ウイルス検査の現状把握と陽性者の追跡調査を行うためのシステムを構築する

A. 研究目的

ウイルス肝炎検診における陽性者をフォローアップし、適切な治療につなげることで肝炎を治療し肝癌の発症および死亡者数を抑制することが期待される。

宮崎県における肝炎ウイルス検査の現状を把握し、陽性者の追跡調査を行うためのシステムを構築する。

B. 研究方法

宮崎県における肝炎ウイルス検査の現状把握のため、平成19年より実施されている肝炎ウイルス検査について調査した。肝炎ウイルス陽性者の追跡調査について陽性者に対するアンケート調査によるフォローアップシステムを構築した。

（倫理面への配慮）

肝炎ウイルス陽性者の調査に関しては調査計画について宮崎大学医の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

宮崎県内で肝炎ウイルス検診事業を実施している市町村のうち、研究協力の得られた6市1町において肝炎検診陽性者フォローアップ研究を開始した。総受検者数は7,952名であり、陽性者数はそれぞれ80名（1.01%）、であった。このうち研究対象者に限ると、受検者数は2,576名であり、陽性者は27名（1.05%）であった。これらの陽性者に対して各自治体検診担当部署を経由してアンケートを含めた受診勧奨の手紙を送付した。送付した27名中10名（37.0%）からアンケートの回答を得た。内訳はB型肝炎 7名、C型肝炎 3名、男性7名、女性3名であり、年齢中央値は60.5歳（40-74）であった。回答のあった10名のうち、肝臓専門医を受診したのは6例（60%）であった。また3例は医療機関を全く受診していなかった。

D. 考察

宮崎県における肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップシステムを6市1町で開始した。検診受検者数は7,952名であり、陽性者数は1.01%であった。アンケート調査については37%の回収を得た。検診陽性者をフォローアップして早期治療につなげることができれば肝癌死亡者数を抑制できる可能性があり、全国の自治体に応用され、肝炎対策をより充実させる可能性がある。

E. 結論

ウイルス肝炎検診陽性者を早期治療につなげるための適切な受診勧奨が肝癌死亡抑制に重要であり、検診実施自治体と協力したフォローアップシステムの構築および運用が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

Yamada Y, Ozono Y, Tsuchimochi M, Nakamura K, Kusumoto K, Iwakiri H, Sueta M, Hasuike S, Nagata K, Akasu I, Ochiai T, Hirono S, Shimoda K:
The Combination Therapy of Daclatasvir and Asunaprevir for Chronic HCV genotype 1b Infection. 25st Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2016.2.20-24(Tokyo,Japan)

山田 優里、蓮池 悟、大園 芳範、土持 舞衣、岩切 久芳、末田 光恵、永田 賢治、下田 和哉：当院におけるHBV 再活性化対策. 第 51 回日本肝臓学会総会、2015 年 5 月（熊本市）

土持 舞衣、蓮池 悟、末田 光恵、山田 優里、大園 芳範、中村 憲一、三池 忠、楠元 寿典、岩切 久芳、田原 良博、山本 章二朗、永田 賢治、下田 和哉：当院における HCV 抗体測定者スクリーニングの実態. 第 19 回日本肝臓学会大会、2015 年 10 月（東京都）

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

山形県におけるウイルス肝炎の医療供給体制に関する研究

研究分担者：上野　義之　国立大学法人山形大学医学部内科学第二講座　教授

研究要旨：平成 26 年度より導入が始まったインターフェロンを用いない HCV 治療（IFN フリー療法）はその高い有効性と安全性により HCV 治療の第一選択となるが、肝臓専門医が少ない山形県で個々の感染者にとって最適な治療を選択することができる医療供給体制をいかに構築するかが問題となる。本研究では、肝疾患拠点病院を軸に山形県肝炎診療ネットワークを基幹病院と共に構築し、その成果と問題点を検討した。このネットワークによりより有効な治療法が選択されていることが明らかになったがまだ未治療の感染者は多く残されており、今後より有効な体制を構築することが求められる。

A. 研究目的

平成26年より開始されたIFNフリー治療はその高い有効性と安全性のためにHCVの第一選択の治療法となるが、個々の患者に対して適切な治療を供給するためのネットワークが必要である。本研究では県内の適切な肝炎治療のネットワークを拠点病院のもとに効果的に構築することを目的とした。

B. 研究方法

山形県の肝疾患拠点病院である山形大学医学部附属病院を中心に各二次医療圏に存在する拠点病院と共に山形県肝炎診療ネットワークを構築し、HCVの薬剤耐性変異を測ることを開始して、より適切な医療が供給できているかについて検討した。

（倫理面への配慮）

山形大学医学部での倫理審査を得た上で各HCV感染者からの同意を得て実施した。

C. 研究結果

山形県では HCV 感染者は推計で 4800 人前後存在すると見込まれているが、今会の検討ではその 10%以上に相当する 629 名の感染者が経口剤による治療を希望し調査研究に同意した。その内 22.9%（144 名）に治療に影響を与える変異が検出された。

また山形肝炎診療ネットワークでは既に1000例以上の患者に新しい経口剤での治療を供給しており、これまでにない数の患者が医療供給を受けていると考えられた。

D. 考察

感染者に対して適切な医療を供給するための調査体制を構築することから始めたネットワークは有効に機能していたが、未だ数千人規模のみ治療者がおり、さらに有効な体制をいかに構築するかさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論

全県の感染者の推計数から山形県では感染者の20％程度は既にIFNフリー治療を受けている可能性が高い。しかし、未治療者に最適な医療を供給する体制を早期に構築することは重要であるため、さらに詳細な調査を行なうことが必要である

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combinationwith and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepat it is C. Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53.

2. 学会発表

1. 2015年第51回日本肝臓学会総会
   渡辺 久剛 他一編

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
   なし

神奈川県川崎市における肝炎無料検診後フォローアップシステムの立ち上げ

研究分担者：渡邊　綱正　聖マリアンナ医科大学　消化器・肝臓内科　講師

研究要旨：神奈川県川崎市における肝炎無料検診の受診勧奨と陽性者追跡システム体制の構築について検討した。川崎市では肝炎無料検診受検者数は人口増加分を下回っており、肝炎対策として検診受診者数を増やす必要がある。今年度の肝炎検診受検者数の推移から、各種受検勧奨は一定の効果を上げていると考えられた。この肝炎検診により今年度はこれまでにB型で41人(0.7%)、C型で32人(0.5%)の陽性者が判明した。このうち、検診受診時にフォローアップ事業への参加希望があったのはB型肝炎で34人(82.9%)、C型肝炎で25人(78.1%)であった。これまでに59名中57名の陽性者に対し、1回目の案内が送付され、現在までに16名(18%)の返信を得ている。内容の詳細は今後検討予定である。

A. 研究目的

神奈川県川崎市の平成27年6月時点の人口は1,471,853人で、年間約13,000人の人口増加が認められている。川崎市では市民の肝炎無料検診を行っているが、受検者の実績は平成26年度の肝炎無料検診におけるB型肝炎C型肝炎の受診者数はそれぞれ11,238名，10,290名で人口増加分を下回っている。したがって、肝炎対策としてこの数を増加させる必要がある。

また、平成26年度の肝炎無料検診で、B型104名、C型66名の陽性者が新たに発見された。しかし、これらの方々がその後に肝臓専門医に受診したかどうかは、これまで調べることができなかった。これは受検時に記載された個人情報を本人の承諾なしに用いて、陽性者にアクセスすることができないからである。

今回我々は、肝炎検査の普及啓蒙活動による受検者増加と、陽性者フォローアップシステムの立ち上げについて検討した。

B. 研究方法

神奈川県川崎市の肝炎対策状況をもとに、無料肝炎検査数を把握し、その啓蒙普及活動と受検者数の推移を比較した。これらをもとに川崎市に最も適した肝炎無料検診後フォローアップシステムの立ち上げを模索した。

（倫理面の配慮）

本研究で参考としたアンケート調査情報は全て匿名化し、集計解析のみ行った。情報公開の際も個人を識別できる情報は排除した。

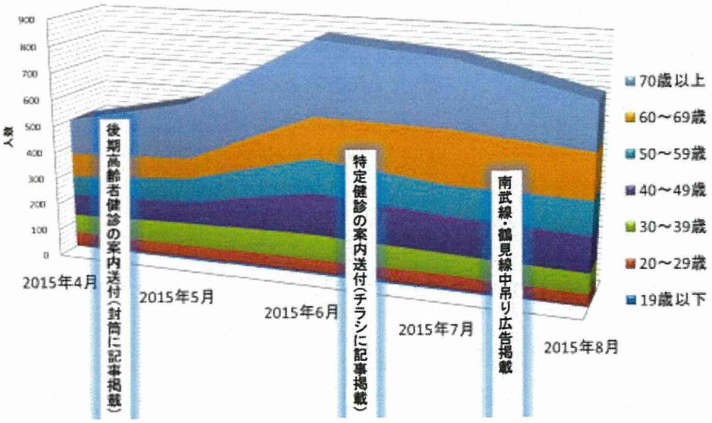
C. 研究結果

川崎市における肝炎検診受診勧奨、今年度の啓蒙は下記のごとき活動を通じて行われていた。

- 4月15日　川崎市後期高齢者健康診査個別通知のための封筒に受検勧奨記事掲載。
- 6月23日　川崎市特定保健指導個別通知検診案内パンフレットに受検勧奨記事掲載
- 7月16日～30日　川崎区、麻生区、多摩区庁内掲示板に肝炎ウイルス検査受検勧奨ポスター掲出
- 7月27日～8月2日　JR南武線鶴見線中吊り広告にポスター掲出
- 11月15日川崎国際多摩川マラソンにて普及啓発グッズ及びチラシ配布
- 11月26日知って肝炎プロジェクトEXILE松本利夫氏、川崎市長表敬訪問
- 1月11日　成人の日のつどいにおいて、普及啓発グッズ及びチラシ配布、当日配布パンフレットへの受検勧奨記事掲載

集計結果の判明している平成27年4月から11月までの8ヶ月間で無料検診受検者数はB型肝炎で5772人、C型肝炎で6087人で

あった。
時期別の受検者数の推移は下図の如くであった。
平成 27 年 4 月から 11 月までの 8 ヶ月間の肝炎検診受検者のうち陽性者数は B 型で 41



人(0.7%)、C 型で 32 人(0.5%)であった。
このうち、検診受診時にフォローアップ事業への参加希望があったのは B 型肝炎で 34 人(82.9%)、C 型肝炎で 25 人(78.1%)であった。
合計 59 名の検診結果陽性者のフォローアップは下記の如く行われている。
(1 回目)検査結果把握 2 ヵ月後、陽性者に対し受診案内・検査費用助成案内を送付する
(2 回目) 陽性者に対し、1 年に 1 回、調査票を送付する。これにより、医療機関の受診状況や診療状況を確認。未受診の場合には受診を勧奨する。
これまでに 59 名中 57 名の陽性者に対し、1 回目の案内が送付され、現在までに 16 名(18%)の返信を得ている。内容の詳細は今後検討予定である。
また、平成27年11月に聖マリアンナ医科大学病院医療圏の開業医師を対象に聖マリアンナ消化器ケアネットワークを立ち上げた。これにより、最新のガイドライン情報などの啓蒙活動を開始した。

D. 考察

これまで川崎市では年間約 1 万人が肝炎無料検査を受検し、毎年 100 人前後受検者で肝炎ウイルス検査陽性が指摘されてきた。しかしこれらの受検者がさらなる精密検査や適切な治療に結びついているかは不明であった。このため、今回我々は、肝炎ウイルス検査を推進し、さらには肝疾患専門医療機関受診のためのフォローアップシステムの試みを開始した。

肝炎ウイルス検査受診勧奨について、今年度の受検者数の推移を検討すると、後期高齢者検診の案内送付後には 70 歳以上の受検者数が増加し、特定健診の案内送付後に 60 歳代の受検者数の増加が認められており、受検勧奨は一定の効果を上げていると思われた。
また、川崎市後期高齢者健康診査個別通知のための封筒への受検勧奨記事掲載では担当者名を記載したところ、担当者宛の問い合わせ電話が急増した。このことから、関心の高い集団へのアプローチとして、陽性者が相談できる敷居の低い窓口が必要と考えられた。

今回、フォローアップ事業への参加は B 型肝炎、C 型肝炎ともに 80%前後の高い比率で同意を得ることができた。第 1 回のアンケート調査では返信率は現在までのところ約 18%で、これらの割合を上げるための検討が今後必要となると思われる。川崎市の肝炎検診の 90%以上が地域の医療機関で行われていることから、方策の一つとして地域の医療機関との連携緊密化と啓蒙が挙げられる。そのためには、平成 27 年 11 月に発足した聖マリアンナ消化器ケアネットワークなどのような病診連携を緊密にすることを通して実地医家を啓蒙することが、患者の啓蒙、専門医療機関受診につながると考えられる。

E. 結論

神奈川県川崎市における検診陽性者フォローアップシステムの試みを開始した。様々なメディアを通し、一般市民の目に触れることに加え、問い合わせやすい環境を整え、啓蒙

活動をしていくことにより、陽性者自らが専門医療にアクセスできる環境を構築できると考えた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Watanabe T*, Tsuzuki Y*, Iio E,Fujisaki S, Ibe S, Kani S, Hamada-Tsutsumi S, Yokomaku Y, Iwatani Y, Sugiura W, Okuse C, Okumura A, Sato Y, Tanaka Y. Virological characteristics of hepatitis B genotype G/A2 recombination virus in Japan. Hepatol Res. 2015 Oct 31. doi: 10.1111/hepr.12612. (* equal contributiors)
2) Hirashima N, Iwase H, Shimada M, Imamura J, Sugiura W, Yokomaku Y, Watanabe T. An Hepatitis C Virus (HCV)/HIV Co-Infected Patient who Developed Severe Hepatitis during Chronic HCV Infection: Sustained Viral Response with Simeprevir Plus Peginterferon-Alpha and Ribavirin. Intern Med. 2015;54(17):2173-7.
3) Watanabe T, Hamada-Tsutsumi S, Yokomaku Y, Imamura J, Sugiura W, Tanaka Y. Postexposure Prophylactic Effect of Hepatitis B Virus (HBV)-Active Antiretroviral Therapy against HBV Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(2):1292-8.
4) Michikawa Y, Ikeda H, Okuse C, Okano M, Shigefuku R, Hattori N, Hatsugai M, Takahashi H, Matsunaga K, Watanabe T, Matsumoto N, Yotsuyanagi H, Suzuki M, Itoh F. Development of de novo hepatitis B in patient during follow-up of liver-graft-versus-host disease associated with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Case Rep Inter Med. 3; 16-20, 2016.
5) 渡邊綱正, 急性肝炎（ウイルス性・薬剤性）編集. 臨床検査のガイドライン JSLM2015（日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会）, p272-276, 日本臨床検査医学会, 2015（分担執筆）

2. 学会発表

1) Matsumoto N, Ikeda H, Tamura T, Noguchi Y, Shigefuku R, Hattori N, Watanabe T, Matsunaga K, Ishii T, Okuse C, Sato A, Suzuki M, Itoh F. Hemoglobin Decrease with Iron Deficiency Induced by DCV/ASV Therapy for Chronic Hepatitis C. The 25th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver Feb.20-24,2016. Tokyo.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得
   該当事項なし
2. 実用新案登録
   該当事項なし
3. その他
   該当事項なし