

## 愛媛県における効率的な肝炎フォローアップシステム構築にむけての検討

研究分担者：日浅 陽一 愛媛大学大学院消化器 内分泌 代謝内科学 教授

**研究要旨：**愛媛県は肝炎検査受診率が低だけでなく、75 歳未満年齢調整肝がん死亡率が極めて高い。我々は、潜在する肝疾患患者を肝炎ウイルス検査の受診から、適切な医療機関への受診、治療へと誘導可能な多角的な肝炎フォローアップシステムを愛媛県において構築することを目的として対策を進めている。潜在する陽性者の掘り起こしを目的として市街地での肝炎ウイルス検査を行い、同時に陽性率の検討を行った。また、社会保険労務士による就労支援を行うことで、受診、受療を妨げる要因となる就労上の問題点を年齢や性別に応じて抽出することで解決を図っている。さらに地域における検診受診者の増加や適切な医療機関受診につなげるために肝疾患コーディネーターの養成を開始した。愛媛県における肝炎検査陽性者のフォローアップ事業が開始となり、利用状況と受診率を評価することで、より効果的なフォローアップの体制について検討を進めていく。

共同研究者：徳本 良雄

(愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学、講師)

### A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の慢性感染は高率に肝硬変に進展するとともに、肝細胞癌を合併することでウイルス肝炎患者の生命予後を短縮させる。B 型肝炎、C 型肝炎は共に適切な治療により、肝線維化進展および肝細胞癌発生を抑制できることが知られているが、通院しているウイルス肝炎患者は全体の 1/3 程度と予測されており、肝炎であることを知らない、もしくは検診で陽性であるが受診していない人が 2/3 を占める。特に愛媛県は年齢調整の肝がん死亡率が極めて高く、潜在するウイルス肝炎患者を効率的に肝炎検査に誘導し、なおかつ肝疾患専門の医療機関への受療から治療へとつなげる肝炎フォローアップシステムの構築が喫緊の問題としてあげられる。そこで、愛媛県における肝炎フォローアップシステムの構築に向けての取り組みと問題点を検証することを目的とする。

### B. 研究方法

①肝炎検査受診率向上に向けた無料肝炎検査、②就労支援による就労上の制限を理由に受診していない患者の拾い上げ、③肝疾患コーディネーター養成、④愛媛県下でのウイルス肝炎検査陽性者のフォローアップ体制の検討を行った。

### C. 研究結果

#### ①無料肝炎検査

無料肝炎検査の需要を調査する目的で、愛媛県松山市の市街地において無料肝炎検査を施行した。街頭での呼びかけにより、3 時間で 81 名が肝炎ウイルス検査を受け、HBs 抗原陽性 1 名、HCV 抗体陽性 0 名であり、1.2% の陽性率であった。

#### ②就労支援

愛媛大学医学部附属病院内で肝疾患に関する就労相談窓口を開設した。1 年間で 33 回開催し、72 名の肝疾患患者が相談を受けた。性差はなく、年齢は 50～60 歳台で約半数を占めた。職種に応じて相談内容が異なり、非正規雇用では就労時の肝炎告知、雇い止めに対する相談が多かった。一方、正規雇用であっても医療職や専門職では代替の人材不足のため、通院、治療の時間が確保しにくい場合があった。

### ③肝疾患コーディネーター養成

愛媛県は肝炎ウイルス検査受検率が低く、受検率を改善するために、地域住民に対する啓発を行うコーディネーターの養成を開始した。平成27年度は38名が講習会を受講した。

### ④フォローアップ体制

平成27年9月より、愛媛県においても肝炎フォローアップ事業が開始となった。自治体により陽性者数が異なることから、今年度は愛媛県全体の陽性者数、フォローアップへの参加者の数を把握することとした。現在、集計中である。今回の結果を基に、自治体へのサポート耐性について、提供資材の種類やコーディネーターの活用などの提言を行っていく予定である。

## D. 考察

市街地で無料肝炎検査を行うことで、短時間のうちに青年層を含めた多くの住民が肝炎検査を行うことが可能であった。無料肝炎検査の場を定期的に設けることで、受診率向上が期待できる。今後、陽性率を明らかにし、陽性者が適切な医療機関を受診して受療につながっているか検証することで、費用対効果を示すことが今後必要となる。

一方、適切なフォローアップを行うためには、就労上の制限のある患者を受診、受療につなげる必要がある。就労支援を継続し、同時に、雇用側に対して肝炎の啓発活動を行うことで、患者が就労しながら治療をうけやすい環境の整備を継続して行っていきたい。

愛媛県でも肝炎フォローアップ事業が開始となった。しかし、自治体により陽性率が異なることが予想され、一律のサポートよりも、陽性率や自治体の規模に応じたフォローアップシステムを確立することが望ましい。そのため、今後は、自治体別の陽性率及び受診率、治療導入率などを明らかにすることで問題点の抽出を行う予定である。

## E. 結論

肝がんを含めた肝関連死を抑制するため、肝炎検査受診率向上、受診勧奨による陽性者受診率改善を含めた包括的な肝炎フォローアップシステムを愛媛県においても早急に構築する必要がある。

## F. 研究発表（本研究に関わるもの）

### 1. 論文発表

- 1) 高田泰次, 藤山泰二, 小川晃平, 中村太郎, 高井昭洋, 井上仁, 水本哲也, 伊藤英太郎, 田村圭, 泉俊男, 佐藤創, 上野義智, 徳本良雄, 日浅陽一, 坂本ゆり. 四国で唯一の脳死肝移植施設の特徴と今後の登録症例増加への考え. 肝胆膵 72: 475-479, 2016.
- 2) 徳本良雄, 日浅陽一. B 型急性肝炎の動向概論. 日本臨牀 73: 330-335, 2015.
- 3) Hirooka M, Koizumi Y, Imai Y, Miyake T, Watanabe T, Yoshida O, Takeshita E, Tokumoto Y, Abe M, Hiasa Y. PLoS One. 11: e0148298, 2016.
- 4) Koizumi Y, Hirooka M, Ochi H, Tokumoto Y, Takechi M, Hiraoka A, Ikeda Y, Kumagi T, Matsuura B, Abe M, Hiasa Y. Characterization of the biliary tract by virtual ultrasonography constructed by gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging. J Med Ultrason (2001). 42: 185-193, 2015.
- 5) Imai Y, Hirooka M, Ochi H, Koizumi Y, Ohno Y, Watanabe T, Tokumoto Y, Kumagi T, Abe M, Hiasa Y. A case of hepatocellular carcinoma treated by radiofrequency ablation confirming the adjacent major bile duct under hybrid contrast mode through a biliary drainage catheter. Clin J Gastroenterol. 8: 318-322, 2015.

- 6) Watanabe T, Tokumoto Y, Joko K, Michitaka K, Mashiba T, Hiraoka A, Ochi H, Koizumi Y, Tada F, Hirooka M, Yoshida O, Imai Y, Abe M, Hiasa Y. Effects of long-term entecavir treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int*. 10: 320-327, 2016.
  - 7) 三宅映己, 日浅陽一. 非アルコール性脂肪肝炎の診断の実際と期待される薬物療法. *新薬と臨床* 64: 892-896, 2015.
  - 8) Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, Tada F, Watanabe T, Tokumoto Y, Tanaka H, Mochizuki T, Abe M, Hiasa Y. Clear visualization of extravasation on angiography using carbon dioxide in a case of hepatocellular carcinoma rupture with unclear visualization using iodine contrast agent. *Intern Med*. 54: 407-410, 2015.
  - 9) 渡辺崇夫, 日浅陽一. ペグインターフェロン、リバビリン、NS3 プロテアーゼ阻害薬 3 剤併用治療の現状. *肝臓クリニカルアップデート* 1: 7-13, 2015.
  - 10) Watanabe T, Abe M, Tada F, Aritomo K, Ochi H, Koizumi Y, Tokumoto Y, Hirooka M, Kumagi T, Ikeda Y, Matsuura B, Hiasa Y. Drug-induced liver injury with serious multiform exudative erythema following the use of an over-the-counter medication containing ibuprofen. *Intern Med*. 54: 395-399, 2015.
  - 11) Kuroda T, Hirooka M, Koizumi M, Ochi H, Hisano Y, Bando K, Matsuura B, Kumagi T, Hiasa Y. Pancreatic congestion in liver cirrhosis correlates with impaired insulin secretion. *J Gastroenterol*. 50: 683-693, 2015.
  - 12) Miyake T, Kumagi T, Furukawa S, Hirooka M, Kawasaki K, Koizumi M, Todo Y, Yamamoto S, Tokumoto Y, Ikeda Y, Abe M, Kitai K, Matsuura B, Hiasa Y. Short sleep duration reduces the risk of nonalcoholic fatty liver disease onset in men: a community-based longitudinal cohort study. *J Gastroenterol*. 50: 583-599, 2015.
- ## 2. 学会発表
- 1) Tokumoto Y, Watanabe T, Joko K, Michitaka K, Seike H, Kisaka Y, Horiike N, Nakanishi S, Tanaka Y, Nakamura Y, Imai Y, Ishihara T, Koizumi Y, Yoshida O, Hirooka M, Abe M, Hiasa Y. Efficacy and Safety of Asunaprevir and Daclatasvir Therapy for Chronic Hepatitis C Patients. *Asian Pacific association of the study of the liver (Tokyo) 2016 年 2 月 21 日*
  - 2) 徳本良雄, 高田泰次, 日浅陽一. 当院における劇症肝炎、遅発性肝不全に対する肝移植の適応と問題点. 第 41 回日本肝臓学会西部会 (名古屋) 2015 年 12 月 4 日
  - 3) 徳本良雄, 渡辺崇夫, 吉田理, 廣岡昌史, 阿部雅則, 中村太郎, 小川晃平, 渡邊常太, 藤山泰二, 高田泰次, 日浅陽一. 当施設における肝移植後 C 型肝炎に対する抗ウイルス治療の現状. 第 51 回日本移植学会総会 (熊本) 2015 年 10 月 2 日
  - 4) 徳本良雄, 高田泰次, 日浅陽一. 肝がん撲滅に向けた当県における肝疾患啓と連携の現状. 第 51 回日本肝臓学会総会 (熊本) 2015 年 5 月 22 日
  - 5) 徳本良雄, 阿部雅則, 日浅陽一. 急性肝炎像を呈する自己免疫性肝炎の臨床像と予後. 第 101 回日本消化器病学会総会 (仙台) 2015 年 4 月 25 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 札幌地区における肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップに関する研究

研究分担者：小川 浩司 北海道大学病院 消化器内科 助教

**研究要旨：**肝炎ウイルス検査陽性者へのフォローアップシステムを構築することにより、陽性者を早期治療へと結びつけることを目的として本研究を開始した。我々は、札幌市で行っている肝炎ウイルス検査の陽性者に対してフォローアップ事業に同意いただき、同意を得た陽性者に対して調査票を送付し、その後の診療状況を解析することを開始した。2014 年度の解析を行ったが、肝炎ウイルス陽性者の多くは非肝臓専門医を受診し、抗ウイルス療法を施行せずに経過観察となっていることが多かった。今後も本研究を継続することにより、肝炎ウイルス検査陽性者の受診動向を把握し、受療に結びつく肝炎ウイルス検診対策への貴重な資料になると考えられた。

### A. 研究目的

肝炎ウイルス検診陽性者において肝臓専門医療機関の受診は B 型肝炎（HBV）58%、C 型肝炎（HCV）76%と低く、さらに受診した HCV 陽性者のうち 34%しかインターフェロン治療を受けていないことが判明している。HBV 感染にはエンテカビルやテノホビルなどの核酸アナログ製剤が導入され、HCV 感染に対しても直接的抗ウイルス薬によるインターフェロンフリー治療が導入され、適切な治療を受ければ完治も可能になりつつある。

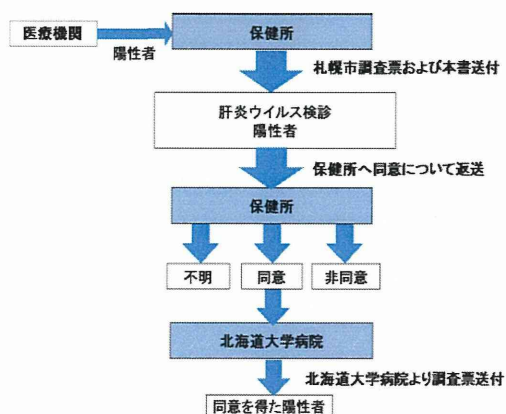
厚生労働省では平成 26 年度より、肝炎ウイルス陽性者を早期に発見するとともに、相談やフォローアップにより陽性者を早期治療につなげることを目的とした「ウイルス肝炎検査等の重症化予防推進事業」を行っている。それと同時に、厚生労働省肝炎等克服政策研究事業として「効率的な肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップシステムの構築のための研究」を開始した。以上の背景から、肝炎ウイルス検査陽性者の追跡システムを構築し、適切な治療に導くことを目的として本研究を行うこととした。

### B. 研究方法

研究対象：2014 年 6 月から 2017 年 3 月までに札幌市が行う肝炎ウイルス検診にて、本研究への情報提供に同意した B 型および C 型肝炎ウイルス検査陽性者。

研究・調査項目：「肝炎ウイルス検査陽性者フォローアップ事業へのご協力をお願い」、のパンフレットを研究代表者から札幌市保健所に郵送する。保健所から、肝炎ウイルス陽性者へ、「札幌市の医療機関の受診状況に関する調査票」と共にパンフレットを郵送してもらう。パンフレットにはウイルス性肝炎という病気の説明、本研究の趣旨、問い合わせ先の情報が記載されており、それにより専門医療機関への受診勧奨を行う。

肝炎ウイルス陽性者には、調査票に同意の有無を記入の上保健所に返送してもらう。同意を得た陽性者の情報を札幌市保健所から北海道大学消化器内科に提供していただく。その後、同意を得た陽性者に対して、北海道大学から調査票を送付する。その調査票に受診状況、さらに治療状況を記入後返送してもらいその情報を解析する。



## C. 研究結果

2014 年 9 月 30 日北海道大学の倫理審査を通過し、札幌市肝炎ウイルス検査陽性者に対して調査票の送付を開始した。2014 年 12 月までの受験者数は 23377 人で、HBV 陽性が 172 人 (0.75%)、HCV 陽性が 45 人 (0.19%) であった。札幌市からの調査票への回答者は 80 人 (36.9%) で、特に若年者の回答率は低い傾向にあった。更に本研究への同意を得た 54 人に対して北海道大学より調査票を送付し 40 人 (18.4%) から回答を得た (図 2)。

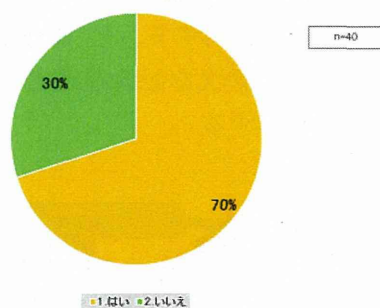
回収したアンケートの結果は以下のとおりであった。



### 1) 肝炎検査陽性後、病院を受診したか？

|     |     |
|-----|-----|
| はい  | 70% |
| いいえ | 30% |

Q1. 肝炎検査陽性後、病院を受診したか？



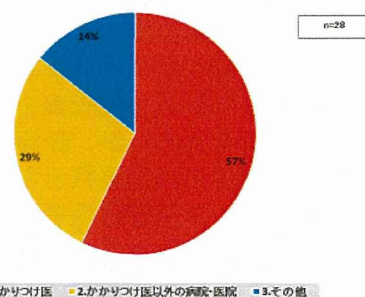
### 2) Q1 で「いいえ」の方に、受診していないのはなぜか？

|                |     |
|----------------|-----|
| 行く必要がないと思っていた  | 23% |
| 行く機会がなかった      | 23% |
| どこに行けばよいかわからない | 15% |
| その他            | 39% |

### 3) Q1 で「はい」の方に、受診先はどこか？

|             |     |
|-------------|-----|
| かかりつけ医      | 57% |
| かかりつけ医以外の病院 | 29% |
| その他         | 14% |

Q3①. Q1で「はい」の方に、受診先はどこか？



### 受診したのは肝疾患専門医療機関か？

|       |     |
|-------|-----|
| はい    | 28% |
| いいえ   | 55% |
| わからない | 17% |

### 診てもらったのは肝臓専門医か？

|       |     |
|-------|-----|
| はい    | 25% |
| いいえ   | 46% |
| わからない | 29% |

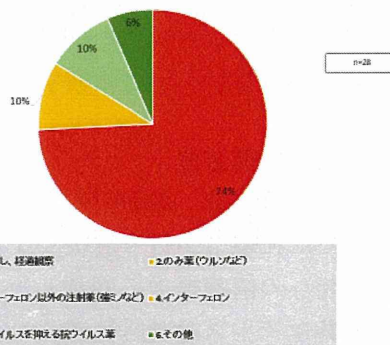
### 受診先の病院での診断は？

|                |     |
|----------------|-----|
| 肝機能は異常なし       | 63% |
| 肝機能若干以上あるが問題なし | 7%  |
| 慢性肝炎           | 17% |
| 肝硬変            | 3%  |
| その他            | 10% |

### 治療はどれか？

|               |     |
|---------------|-----|
| 治療なし、経過観察     | 74% |
| ウルソなどの飲み薬     | 10% |
| インターフェロン以外の注射 | 10% |
| 核酸アナログ製剤      | 10% |
| その他           | 6%  |

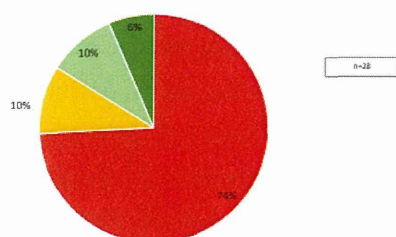
Q3⑤. 治療はどれか？



- 4) 現在治療や経過観察のため通院しているか？

はい 53%  
いいえ 47%

Q3⑤. 治療はどれか？

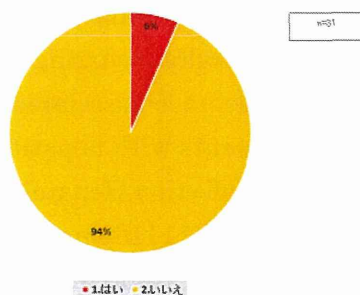


- 5) Q4で「いいえ」の方に、理由は  
医師に必要なと言われた 43%  
自分から通院をやめた 7%  
その他 50%

- 6) Q4で「はい」の方に、治療はどれか  
治療なし、経過観察 58%  
ウルソなどの飲み薬 16%  
インターフェロン 5%  
核酸アナログ製剤 16%  
その他 5%

- 7) 今までIFNを受けたことは？  
はい 6%  
いいえ 94%

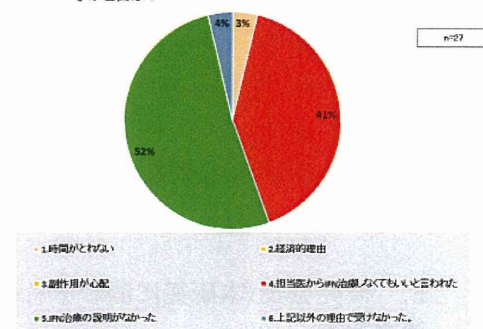
Q7. 今までIFNを受けたことは？



- 8) IFNを受けたことはない方に、その理由は？

時間が取れない 3%  
経済的理由 0%  
副作用が心配 0%  
担当医から不要といわれた 41%  
IFNの説明がなかった 52%  
その他 4%

Q8. IFNを受けたことはない方に、その理由は？



- 9) Q8で治療不要といわれた理由は？

肝機能正常だから 73%  
理由はわからない 27%

## D. 考察

肝炎ウイルス検診陽性者に対して追跡調査を実施することにより、その後の診療状況について検討した。肝炎ウイルス検診陽性者の70%は医療機関を受診していたが、その多くは非肝臓専門医であるかかりつけ医を受診していた。さらに、その後抗ウイルス治療を受けている症例は少なく、最終的に74%の症例は経過観察となっていた。しかし半数は定期通院をしていなく、その理由を見ると医師から必要ないと言われていることも多かった。背景としてHBV陽性がHCV陽性の3倍以上であり、HBVの非活動性キャリアが多数いることが推測されるが、最終的に抗ウイルス療法に結びついていない結果であった。

今後陽性者に対する受療、定期的な経過観察を促進するためには、陽性者の動向把握だけではなく、陽性通知に肝臓専門医への受診を推奨するリーフレット等の活用、かかりつけ医をはじめとする非肝臓専門医への積極的な啓蒙活動が必要と考えられた。

今後も札幌市の肝炎ウイルス陽性者の動向を解析することにより、肝炎ウイルス検診への貴重な資料となり、結果として、治療介入の必要な肝炎ウイルス陽性者を早期治療へと結びつける可能性が考えられた。

## E. 結論

札幌市における肝炎ウイルス検査陽性者に対するフォローアップシステムに関する研究を開始した。今後もアンケートの解析を継続することにより、肝炎ウイルス検査陽性者に対する受療を促進する貴重な資料となると考えられた。

## F. 研究発表(本研究に関わるもの)

### 論文発表

- 1) Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R, Taniguchi M, Nakagawa M, Asahina Y, Sakamoto N : Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatol Res.* 2015 Aug;40(6):837-45
- 2) Tsunematsu S, Chuma M, Kamiyama T, Miyamoto N, Yabusaki S, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Kamachi H, Yokoo H, Kakisaka T, Tsuruga Y, Orimo T, Wakayama K, Ito J, Sato F, Terashita K, Nakai M, Tsukuda Y, Sho T, Suda G, Morikawa K, Natsuizaka M, Nakanishi M, Ogawa K, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N : Intratumoral artery on contrast-enhanced computed tomography imaging: differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from poorly differentiated hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging.* 2015 Aug; 40(6): 1492-9
- 3) Maehara O, Sato F, Natsuizaka M, Asano A, Kubota Y, Itoh J, Tsunematsu S, Terashita K, Tsukuda Y, Nakai M, Sho T, Suda G, Morikawa K, Ogawa K, Chuma M, Nakagawa K, Ohnishi S, Komatsu Y, Whelan KA, Nakagawa H, Takeda H, Sakamoto N: A pivotal role of Kruppel-like factor 5 in regulation of cancer stem-like cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2015 Oct; 16(10): 1453-61.
- 4) Terashita K, Chuma M, Hatanaka Y, Hatanaka K, Mitsuhashi T, Yokoo H, Ohmura T, Ishizu H, Muraoka S, Nagasaka A, Tsuji T, Yamamoto Y, Kurauchi N, Shimoyama N, Toyoda H, Kumada T, Kaneoka Y, Maeda A, Ogawa K, Natsuizaka M, Kamachi H, Kakisaka T, Kamiyama T, Taketomi A, Matsuno Y, Sakamoto N: ZEB1 expression is associated with prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2015 Dec 15. pii: jclinpath-2015-203115.
- 5) Ito J, Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kumagai K, Kikuchi H, Miyagishima T, Kobayashi T, Kimura M, Yamasaki K, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Tsukuda Y, Terashita K, Nakai M, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N; NORTE Study Group. Prevalence and characteristics of naturally occurring sofosbuvir resistance-associated variants in patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. *Hepatol Res.* 2016 Feb 20. doi: 10.1111/hepr.12685.
- 6) Suda G, Kudo M, Nagasaka A, Furuya K, Yamamoto Y, Kobayashi T, Shinada K, Tateyama M, Konno J, Tsukuda Y, Yamasaki K, Kimura M, Umemura M, Izumi T, Tsunematsu S, Sato F, Terashita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Morikawa K, Ogawa K, Sakamoto N. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir

combination therapy in chronic hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Gastroenterol. 2016 Jan 14.

#### 学会発表

- 1) 小川浩司, 中馬誠, 坂本直哉. C型肝炎合併慢性腎不全透析患者に対する Daclatasvir/Asunaprevir 併用療法の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 22 日
- 2) 小川浩司, 中馬誠, 坂本直哉. B 型慢性肝疾患における核酸アナログ治療中の肝発癌因子の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 21 日
- 3) 小川浩司, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤淳, 中井正人, 荘拓也, 須田剛生, 森川賢一, 堀本啓大, 山本義也, 坂本直哉. 肝内に限局した進行肝細胞癌に対する肝動注化学療法の治療効果. 第 51 回日本肝癌研究会. 2015 年 7 月 24 日
- 4) 小川浩司, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 荘拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉. 肝硬変患者に対するカルニチン製剤の有用性の検討. 第 117 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2015 年 8 月 29 日
- 5) 小川浩司, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 荘拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉. B 型慢性肝疾患に対するエンテカビル投与後の HBs 抗原、HB コア関連抗原の検討. 第 19 回日本肝臓学会大会. 2015 年 10 月 9 日
- 6) 小川浩司, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 荘拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉. 当院における院内肝炎ウイルス陽性者の動向調査. 第 19 回日本肝臓学会大会. 2015 年 10 月 9 日
- 7) 小川浩司, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 荘拓也, 須

田剛生, 森川賢一, 坂本直哉, 嶋村剛. 肝移植後 C 型肝炎患者に対するダクラタスビル、アスナプレビル併用療法の検討. 第 41 回日本肝臓学会西部会. 2015 年 12 月 3 日

- 8) 小川浩司, 梅村真知子, 出水孝章, 伊藤淳, 常松聖司, 佐藤史幸, 中井正人, 荘拓也, 須田剛生, 森川賢一, 坂本直哉. B 型慢性肝疾患に対するラミブジン投与後の長期経過. 第 118 回日本消化器病学会北海道支部例会. 2016 年 3 月 6 日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

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

## 佐賀県で確立されたダイレクトメール・VPN を利用した 新規の follow up system 拡充 に関する研究

研究分担者：江口 有一郎 佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学講座 教授

### 研究要旨：

【背景】ダイレクトメール・VPN を利用した新規の follow up system の更新と全国展開を目指す。【方法】(i) データベースを活用した地域全体の受療モニタリング（以下、DB）、と (ii) 受療勧奨メッセージを行政からのダイレクトメールとして送付し、介入効果の検証（以下、DM）。【結果】(i) DB：佐賀県、高知県、静岡県でも地域の事情に合わせてデータを解析し、地域のモニタリングに利用した。(ii) C 型肝炎について DM 介入群では 14.4% (n=181) と、高い効果が得られていることを確認した。B 型肝炎に特化した陽性者フォローアップシステムとして、定期受診者は「できるだけ早いうちに」治療したほうがいいと考えている割合が有意に高かったことから、C 型肝炎受診勧奨と異なる勧奨資材を開発している。【結語】今後も C 型肝炎ウイルス陽性者の Follow up system の構築を継続し、受診勧奨を勧めていく。B 型肝炎に関しては、勧奨資材の展開および効果測定を行う。

### A. 研究目的

肝炎ウイルス検査で陽性指摘後のフォローアップと適切な受療の向上を目的として、平成 26 年度に佐賀県にて実施された、ダイレクトメール・VPN を利用したデータベースおよび行動科学とソーシャルマーケティング手法を応用して開発した啓発資材の自治体からの個別送付による新規の follow up system の開発と全国展開を目指す。つまり (i) 肝炎ウイルス陽性者を個人情報保護に配慮し、匿名化の状態で突合したデータベースを活用した地域全体の受療モニタリング（以下、DB）、(ii) 陽性者の深層心理に基づいて作成された受療勧奨メッセージを行政からのダイレクトメールとして送付し、その介入効果の検証（以下、DM）を行い、共に、各地の事情に合わせた全国への展開を目指す。

### B. 研究方法

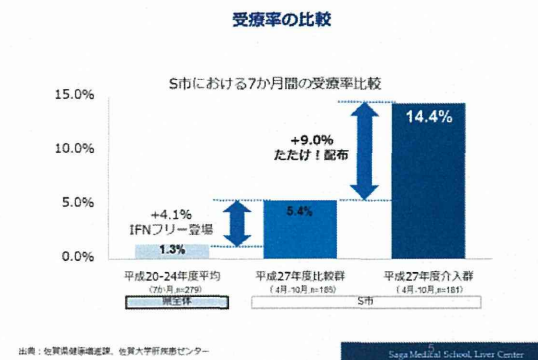
(i) DB：県への治療に関する助成金申請時に同意を取得し、連結可能匿名化の状態で市町村における陽性者データとの突合をサーバ上で行うことにより受療率を算出した。他地域への拡大：佐賀県での効果検証結果を踏まえ、全国から介入研究への参加自治体を募った。(ii) DM：介入に用いる資材は地域ごとに肝疾患診療連携拠点病院と各自治体の名称を記載するようなアレンジを行う。資材開発・郵送費は研究班が負担する。

### C. 研究結果

(i) DB：佐賀県では H26 年度までの陽性者および助成受給者データを突合し、受療率を求め、拠点病院からの地域の医療機関や自治体への情報提供に活用している。また、高知県、静岡県でも地域の事情に合わせてデータを解析し、地域のモニタリン

グに利用した。

(ii) DM : S 市における 7 か月 (平成 27 年 4 月～10 月) 間の受療率は、比較群 5.4% (n=185) に対し、介入群では 14.4% (n=181) と、高い効果が得られていることを確認した。



**他地域への拡大**：平成 27 年 11 月末時点で 26 都道府県・155 自治体・5,350 医療機関・1 事業所への展開が予定される。

#### 「たたけ！肝炎ウイルス」全国展開状況

| 都道府県 | 医療機関         | 状況  | 配布予定医療機関数 | 都道府県 | 医療機関         | 状況  | 配布予定医療機関数 |
|------|--------------|-----|-----------|------|--------------|-----|-----------|
| 佐賀   | 佐賀大学肝臓センター   | 実施中 | 75        | 大分   | 大分市立総合医療センター | 進行中 | 1000      |
| 熊本   | 熊本県立総合医療センター | 進行中 | 1         | 宮崎   | 宮崎県立総合医療センター | 進行中 | 200       |
| 群馬   | 群馬県立総合医療センター | 進行中 | 1         | 高知   | 高知大学医学部附属病院  | 進行中 | 200       |
| 千葉   | 千葉県立総合医療センター | 進行中 | 1         | 鳥取   | 鳥取県立総合医療センター | 進行中 | 200       |
| 東京   | 東京都立総合医療センター | 進行中 | 10        | 岡山   | 岡山大学医学部附属病院  | 進行中 | 1         |
| 新潟   | 新潟県立総合医療センター | 進行中 | 2         | 山口   | 山口大学医学部附属病院  | 進行中 | 1         |
| 新潟   | 新潟県立総合医療センター | 進行中 | 4         | 香川   | 香川県立中央病院     | 進行中 | 5         |
| 山梨   | 山梨県立総合医療センター | 進行中 | 5         | 愛媛   | 愛媛県立総合医療センター | 進行中 | 30        |
| 山梨   | 山梨県立総合医療センター | 進行中 | 200       | 徳島   | 徳島大学医学部附属病院  | 進行中 | 4         |
| 長野   | 長野県立総合医療センター | 進行中 | 10        | 大分   | 大分大学医学部附属病院  | 進行中 | 3         |
| 岐阜   | 岐阜県立総合医療センター | 進行中 | 10        | 大分   | 大分大学医学部附属病院  | 進行中 | 37        |
| 岐阜   | 岐阜県立総合医療センター | 進行中 | 20        | 大分   | 大分大学医学部附属病院  | 進行中 | 4         |
| 愛知   | 愛知県立総合医療センター | 進行中 | 4         | 大分   | 大分大学医学部附属病院  | 進行中 | 400       |

全国展開予定  
都道府県 自治体 医療機関 事業所  
26 155 5,350 1

佐賀大学肝臓センター

資料：C 型肝炎陽性者向け受療勧奨ダイレクトメール展開状況

## (2)ダイレクトメール・VPN を利用した B 型肝炎陽性者 follow up system の構築

【目的】前述の通り、C 型肝炎において高い効果をあげたダイレクトメール・VPN を利用した新規の follow up system であるが、B 型肝炎においては目指すべき行動変容も異なり (C 型肝炎においては抗ウイルス治療の“受療”であったが、B 型肝炎においては少なくとも“年 1 回の精密検査受診”となる)、また陽性者の深層心理も異なることが予想されるため、B 型肝炎に特化した

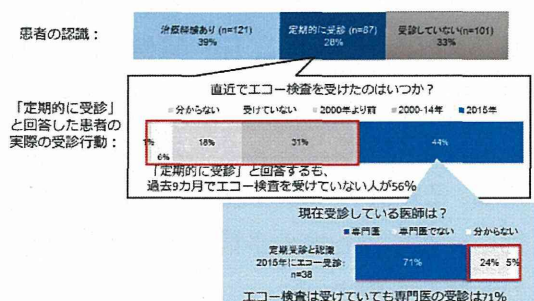
陽性者フォローアップシステムを構築し、その導入および検証を行う。

【方法】**IT 活利用**：C 型肝炎と同様に、肝炎ウイルス陽性者を個人情報保護に配慮し、匿名化の状態ですぐに、各自自治体・地区における対策に活用する。**社会行動医学的アプローチ**：ソーシャル・マーケティング手法を用いて、B 型肝炎陽性者の精密検査受診の促進要因・阻害要因を定性的・定量的に検証し、深層心理に基づく勧奨メッセージを開発する。

【成果】インタビュー調査及び肝炎陽性者を対象としたインターネット調査を通して、以下のような陽性者の深層心理が明らかになった。今後、これらの深層心理に基づき、勧奨メッセージの開発を進める。

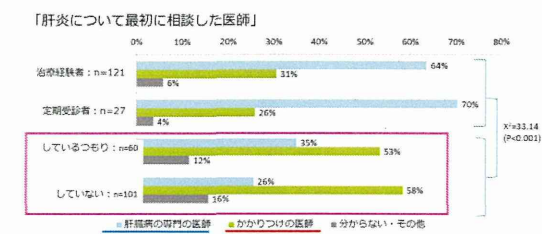
1) B 型肝炎陽性者においては、本人が“定期的に受診している”と認識していても、そのうち過去 9 カ月以内にエコー検査を受診したものはわずか 44%であった (n=309)。

“定期受診”に関する患者の認識と実際の受診行動には大きなギャップが存在し、不定期受診者には、本人も定期受診していないと認識している層 (以下、“していない層”とする) と、本人は定期受診しているつもりだが適切な検査を受けていない層 (以下、“しているつもり層”とする) が存在することが明らかになった。



資料：肝炎陽性者を対象としたインターネット調査 分析①

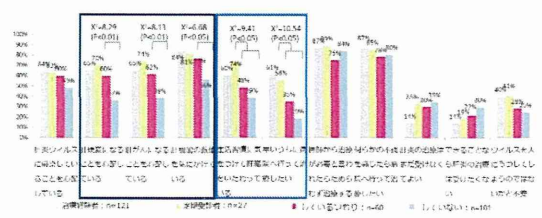
2) 不定期受診者は、“しているつもり層”・“していない層” いずれも、肝炎について最初に相談した医師が専門医でなく、かかりつけ医である割合が治療経験者・定期受診者に比較して有意に高かった。精密検査の継続受診には、専門医による確固たる動機付けが必要であることが明らかになった。



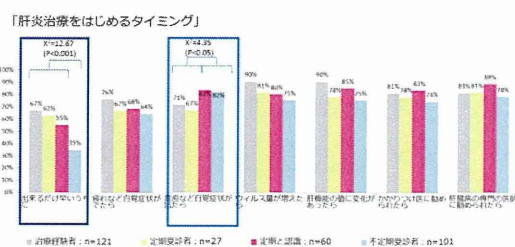
資料：肝炎陽性者を対象としたインターネット調査 分析②

3) 不定期受診者は定期受診者に比べて、肝臓をいたわる・早期に治療したいなどの予防行動につながる意欲が低いことが明らかになった。一方で、肝硬変や肝がんへの不安など、不定期受診者においても、“しているつもり層”と“していない層”で意識が異なることも分かった。(肝炎陽性者を対象としたインターネット調査 分析③)

また、治療を始めるタイミングについても、不定期受診者は定期受診者に比べて、「黄疸などの自覚症状」に頼る割合が有意に高いことが分かった。一方で、不定期受診者においても、“しているつもり層”は定期受診者と同程度、「できるだけ早いうちに」治療したほうが良いと考えている割合が高く、“していない層”と有意差があることが明らかになった。(肝炎陽性者を対象としたインターネット調査 分析④)



資料：肝炎陽性者を対象としたインターネット調査 分析③



資料：肝炎陽性者を対象としたインターネット調査 分析④

## D. 考察

本研究では肝炎ウイルス陽性者 Follow up system 構築を行っている。班研究で作成した佐賀県の C 型肝炎ウイルス陽性者へのリーフレットは受診に効果が認められた。現在、研究協力者の他県を含め、全国展開を行っており、効果検証が必要である。

B 型肝炎ウイルス陽性者の深層心理の解明を行い、今後の行動変容に有効な対策を行う予定である。

## E. 結論

佐賀県により、肝炎ウイルス陽性者の Follow up system 構築を行い、ダイレクトメールを使用した受診勧奨により効果が認められている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Furukawa NE, Yamashita S, 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 Oct 22. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

- 1) 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 江口有一郎; 肝 臓 56 巻 suppl.1 A182
- 2) 佐賀県におけるウイルス性肝疾患対策への取り組み 岩根紳治、江口有一郎、吉原大介; 肝 臓 56 巻 suppl.3 A901

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 静岡県における肝炎ウイルス検診陽性者フォローアップに関する研究

研究分担者：玄田 拓哉 順天堂大学医学部附属静岡病院 消化器内科 先任准教授

**研究要旨：**静岡県内各市町において郵便番号情報を基にしてウイルス検診陽性者と肝炎治療費助成状況を突合した。その結果、医療費助成を受けていない検診陽性者の存在、すなわち受療に至っていない陽性者の存在が抽出された。このような問題点を市町の担当者と共有して受診勧奨リーフレット活用を呼び掛けたところ 35 市町のうち 26 市町（74.2%）で参加の同意が得られたため、現在過去の検診陽性者に対して受診勧奨を展開している。

### A. 研究目的

静岡県内各市町における未受診陽性者の存在を明らかにして各市町担当者と問題点を共有し、効果的受診勧奨に結びつける。

### B. 研究方法

郵便番号を基に静岡県内各市町におけるウイルス検診陽性者と肝炎治療費助成状況を突合した。

### C. 研究結果

2010 年から 2012 年の 3 年間に静岡県内ではのべ 122,146 件の C 型肝炎ウイルス検診が行われ、742 名が陽性となった（陽性率 0.6%）。一方、2012 年から 2013 年の期間の C 型肝炎治療助成金は静岡県内でのべ 4420 件の給付が行われた。給付金の受給者の地域分布では静岡市、富士市、富士宮市、沼津市で多い傾向があった（図 1）。御殿場市、伊豆の国市、伊豆市の協力で、郵便番号を基にして各市町で把握している検診陽性者と肝炎治療助成金受給者を突合したところ、肝炎治療助成を受けていない検診陽性者、すなわち治療に至らなかった検診陽性者の存在が明らかとなった（図 2・4）。このようなデータを基にして、ソーシャルマーケティング手法を用いた受診勧奨リーフレット（「たたけ肝炎」）の発送を静岡県内各市町に呼びかけたところ、県内 35 市町のうち 26 市町で参加の同意が得られた（図 5）。（その

後、静岡市からも参加同意が得られたため 2016 年 3 月現在 27/35 市町が参加している。）現在参加市町において受診勧奨リーフレットが発送されている。

図 1

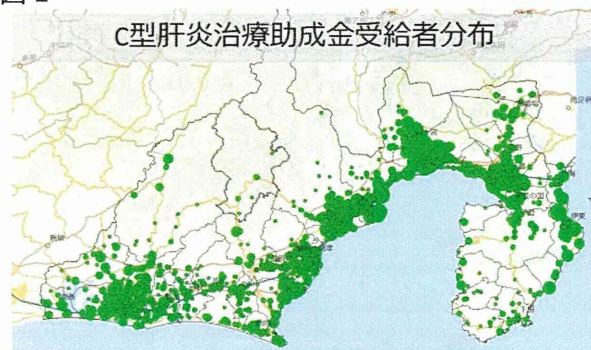


図 2

御殿場市における助成金受給者と検診陽性者の分布



図 3

伊豆の国市における助成金受給者と  
検診陽性者の分布



図 4

伊豆市における助成金受給者と検  
診陽性者の分布



図 5



#### D. 考察

今回データ供出の協力が得られた市町は、比較的検診受検率が低く、陽性者の見つかる数が少ない市町であったが、肝炎治療費助成状況の突合から未受診陽性者の存在が抽出された。検診受検率の高い市町で同様の調査を行うことで、更に多数の未受診陽性者の把握が可能になることが示唆された。また、具体的な未受診陽性者の把握は各市町担当者との問題意識の共有に有用と考えられ、受診勧奨リーフレット活用に多数の市町の協力が得られた。

#### E. 結論

静岡県内には未受診陽性者が存在し、この集団に対する積極的な受診勧奨展開を計画している。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 佐藤俊輔, 玄田拓哉, 他. ウイルス性肝疾患における肝発癌予測マーカー: アルドース還元酵素 AKR1B10. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 21 日, 熊本.
- 2) 佐藤俊輔, 玄田拓哉, 他. 当院における DAA 三剤併用療法の成績と治療効果規定因子の検討. 第 51 回日本肝臓学会総会. 2015 年 5 月 21 日, 熊本.
- 3) 甘楽裕徳, 玄田拓哉, 他. C 型肝炎患者発癌リスク評価における WFA+M2BP と肝弾性値との比較. 第 19 回日本肝臓学会大会. 2015 年 10 月 8 日, 東京.
- 4) 村田礼人, 玄田拓哉, 他. C 型肝炎における SVR 後 AFP 持続高値に対する生活習慣病の関与. 第 19 回日本肝臓学会大会. 2015 年 10 月 8 日, 東京.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 効率的な follow up system に関する研究 一大分県における取り組み

分担研究者：本田 浩一 大分大学医学部消化器内科 助教

**研究要旨：**大分県の主要都市（大分市、別府市、中津市）において肝炎検診陽性者・肝炎治療助成費受給者 MAP を作成。陽性者と受給者の分布はよく似ており、肝炎治療における地域差はほとんどないと考えられた。次に大学病院において経口抗ウイルス薬治療を受けた患者に対しアンケート調査を行った。医師に勧められて治療を導入した患者が多く、かかりつけ医の役割が重要であると考えられた。大分県では検診陽性者への受診勧奨リーフレットの送付、診療所への患者説明用リーフレットの配布、薬剤手帳添付用肝炎シールの配布などを進めており、今後、受療増進のための有効な手段となり得るか検証する予定である。

### A. 研究目的

B型・C型慢性肝炎は放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行する疾患である。平成 22 年に肝炎対策基本法が制定され、肝炎ウイルス無料検査や治療助成制度が始められたが、検診を受ける者が少ないことや、ウイルス検査が陽性であっても適切な治療に結びついていないことが問題となっている。佐賀県で確立された follow up system を参考とし、検診でウイルス検査が陽性であったものが適切な治療を受けるようになるよう、大分県でも follow up system を進めているところである。現時点での研究成果について総括し、問題点について明らかにする。

### B. 研究方法

佐賀県で導入されている肝炎ウイルス検診受検者と肝炎治療助成費受給者を匿名化後連結させる VPN 回線を利用した follow up system については、大分県での導入は困難であった。そのため、大分県の主要都市である大分市、別府市、中津市（3 市の人口総数は大分県全体の 57%を占める）における肝炎検診陽性者と肝炎治療助成費受給者居住地の郵便番号のみを抽出し、肝炎検

診陽性者・肝炎治療助成費受給者 MAP を作成し、肝炎治療の地域差について検討を行った。また、2014 年よりインターフェロンフリーの直接作用型抗ウイルス薬による治療が開始され、極めて高率に C 型肝炎ウイルスを排除することが可能となったが、まだ、治療に至っていない患者が多数存在すると推測されている。そのため、2015 年 11 月 24 日～12 月 9 日までに大分大学医学部附属病院を受診した、経口抗ウイルス薬治療患者 44 名に対しアンケート調査を行い、治療を普及させるために有効な手段について考察した。

#### アンケート項目

- Q-1 飲み薬による治療についてどのようにして知りましたか（複数回答可）
- Q-2 経口治療薬による治療を受けるきっかけはどれですか
- Q-3 治療を受ける前の治療に対する印象はいかがでしたか
- Q-4 治療開始してからの体の調子はいかがでしたか

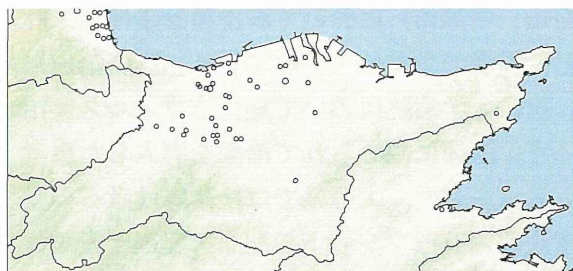
## C. 研究結果

### 1. 肝炎検診陽性者・肝炎治療助成費受給者

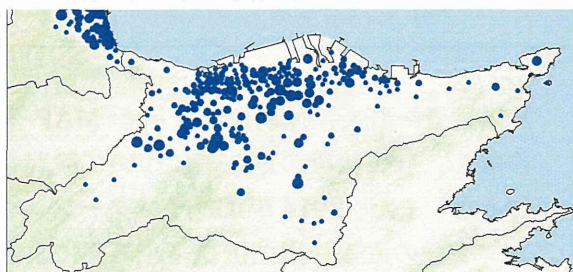
#### MAP

#### ①大分市

HCV 抗体陽性者

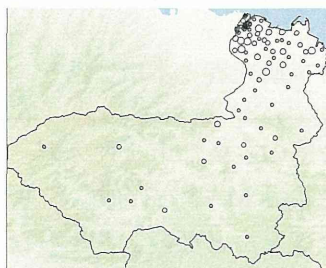


C 型肝炎治療助成費受給者

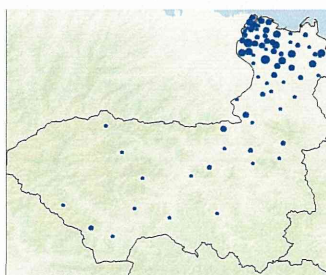


#### ③中津市

HCV 抗体陽性者



C 型肝炎治療助成費受給者



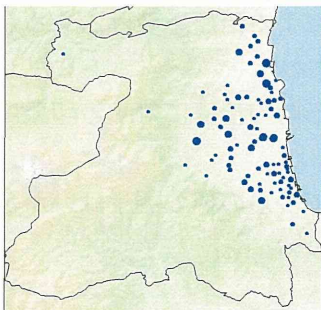
大分市、別府市、中津市の HCV 抗体陽性者と C 型肝炎治療助成費受給者の分布はよく似ていた。B 型肝炎についても同様の結果が得られた。

#### ②別府市

HCV 抗体陽性者



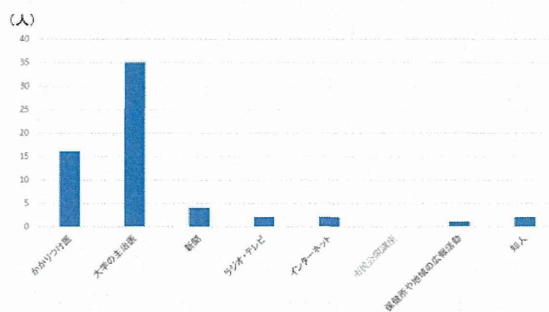
C 型肝炎治療助成費受給者



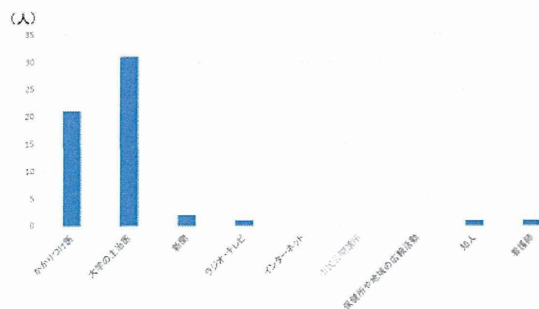
### 2. 経口抗ウイルス薬治療者へのアンケート調査

- ・ダクラタスビル+アスナプレビル  
8 名 18.2 %
- ・ソホスブビル+リバビリン  
7 名 15.9 %
- ・ソホスブビル+レディパスビル  
29 名 65.9 %

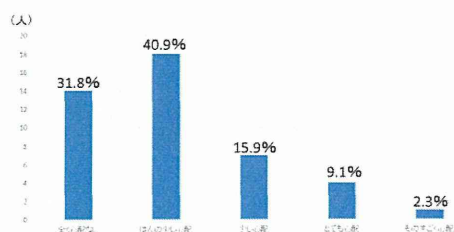
Q1. 飲み薬による治療についてどのようにして知りましたか(複数回答可)



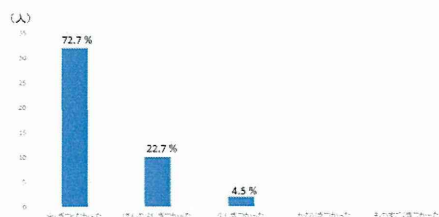
Q2. 経口抗ウイルス薬による治療を受けるきっかけはどれですか(複数回答可)



Q3. 治療を受ける前の治療に対する印象はいかがでしたか



Q4. 治療開始からの体の調子はいかがでしたか



大学病院で治療を受けた患者のほとんどは、かかりつけ医あるいは大学病院の主治医から経口抗ウイルス薬に関する情報を得て治療が導入されていることが明らかとなった。また、治療前には約3人に2人は治療に不安を感じていたが、治療後の調査では、約7割の患者は身体的苦痛を全く感じておらず、さらに、高度の身体的苦痛を感じた患者は一人もいなかった。

#### D. 考察

肝炎検査陽性者が適切な治療に結びつかない理由として、肝臓病専門医や肝疾患専門医療機関の偏在、かかりつけ医と専門医

療機関との病診連携不足などが原因である可能性があるが、今回の調査の結果では、大分県の主要都市においては肝炎治療の地域差はほとんどないと考えられた。

経口抗ウイルス薬治療者へのアンケート調査から、大学病院で治療を受けた患者の多くは、かかりつけ医あるいは大学の主治医から情報を得て、治療が導入されているという状況が明らかとなった。実際に治療を受けてみると、ほとんどの患者は身体的な苦痛をほとんど感じていなかったが、医師から治療についての説明を受けたにもかかわらず、治療前に不安を感じている患者が多いということも明らかとなった。これらのことより、肝炎患者が適切な治療を受けるためには、患者が肝炎に関する情報を得るだけでなく、医療機関を受診し医師から治療に関する説明を受けることが重要と考えられた。

現在、大分県では大分市、別府市、中津市においてC型肝炎抗体検査陽性者に対し、「たたけ！肝炎」リーフレットを郵送し、医療機関への受診や肝疾患相談センターへの相談を呼びかけている。また、治療が必要な患者が適切な治療を受けることができるよう、大分県内の全ての診療所にC型肝炎治療患者説明用「たたけ！肝炎」リーフレットを配付した。



肝炎検査を受けたことがあっても、自身の肝炎検査の結果について知らない人が多いことも、大きな問題点と考えられる。そのため、大分県では薬剤手帳添付用肝炎シ

ールを作成し、今後、薬剤師会と連携して患者に配布していく予定としている。

| 肝炎ウイルス検査                       |         |
|--------------------------------|---------|
| 年 月 日                          |         |
| HBs<br>抗原                      | ( + - ) |
| HCV<br>抗体                      | ( + - ) |
| 大分大学 肝疾患相談センター<br>097-586-5504 |         |

#### E. 結論

大分県の主要都市においては肝炎検査陽性者と受給者の分布はよく似ており、肝炎治療の地域差はほとんどないと考えられた。また、受療についてはかかりつけ医の役割が重要であり、かかりつけ医へのアプローチが必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### 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

特になし

## 高知県における肝炎対策の課題と独自の取り組みについて

分担研究者：小野 正文 高知大学医学部附属病院光学医療診療部 准教授

**研究要旨：**高知県において、肝炎検診陽性者および肝炎患者に関する情報の佐賀大学サーバーへの提供による佐賀方式フォローアップシステムの導入が可能かどうかを検討した。その結果、高知県個人情報保護審制度委員会による個人情報への倫理審査を通過した場合には、個人情報の観点からも佐賀方式への MAP 化に向けたデータ構築は特に問題となる点はなく可能であった。また、初回精密検査助成および定期検査助成受給者数を増加させる施策として、パンフレットの作成配布を行ったが、配布のみでは受給者数を増加させることが出来ず、患者個人々人への丁寧なアプローチが重要であることが明らかとなった。高知県住民における肝炎の認知度は平成 23 年度以降高い状態が持続しており、テレビなどの報道による啓発が重要であることが改めて明らかとなった。しかし、ウイルス肝炎検査受診率はまだ高いとは言えず、今後は無関心層へのアプローチも含めた啓発活動が重要であると考えられた。

### A. 研究目的

B 型・C 型慢性肝炎ウイルスに現在感染している者は、全国で合計 300-370 万人と推計されており、国内最大級の感染症である。感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行する。我が国の肝がんによる死者数の約 9 割が B 型・C 型肝炎ウイルスに起因すると報告されている。平成 22 年に肝炎対策基本法が制定され、肝炎ウイルス無料検査や治療助成制度が始められたが、検診を受ける者が少ないことや、ウイルス検査が陽性であっても適切な治療に結びついていないことが問題となっている。そこで高知県でも佐賀県で確立された virtual private network (VPN) 回線を利用した follow up system (「佐賀方式」) の導入により、高知県の肝炎検診陽性者および肝炎患者に関する情報の佐賀大学のサー

バーへの提供における高知県における問題点と困難な点、さらに佐賀県との相違点について検討し、受診および治療向上への施策による有用性を検証する。また、高知県独自の取り組みについての有用性の検証についても本研究の目的とした。

### B. 研究方法

1) 高知県における MAP 化に向けたデータ構築および MAP ソフトへのデータ読み込みおよび展開における問題点と佐賀県との相違点

高知県の肝炎検診陽性者および肝炎患者に関する下記の情報の佐賀大学のサーバーへの提供における高知県における問題点と困難な点、さらに佐賀県との相違点について検討する。また、高知県個人情報保護審制度委員会での同研究の承認に関わる問題