

石川県における肝炎ウイルス検査陽性者に対する
効果的な診療連携体制の確立に関する研究

研究代表者：金子 周一 金沢大学医薬保健研究域医学系 教授

研究要旨：B型・C型肝炎ウイルス（以下HBV・HCV）に対する抗ウイルス療法は近年劇的に進歩し、肝硬変および肝がんへの進展阻止が有効に行われている。また、画像診断を中心とする肝がんのサーベイランスが行われている。こうした状況にもかかわらず、肝炎ウイルス陽性者が肝臓専門医（以下専門医）へ紹介されない、非肝臓専門医（かかりつけ医）から専門医への紹介がなされないといったことによって、せっかくの抗ウイルス療法が導入されない、あるいは肝がんのサーベイランスが実施されていないことが生じている。今回、肝炎ウイルス陽性者が適切に専門医へ紹介される仕組みを構築することを目的に、石川県で以下の研究を実施した。1）778の県医師会加入全医療機関を対象に、肝炎ウイルス陽性者のかかりつけ医から専門医への紹介に関するアンケートを実施し、730の医療機関から回答をえた。その結果、患者サイドの拒否が、専門医へ陽性者を紹介しない最多の理由であった。さらに陽性者が紹介を断る理由として、高齢、無症状、面倒、通院困難等が挙げられた。担当医が肝炎ウイルスに感染しているにもかかわらず治療が不要と判断する理由として高齢、認知症・難治性疾患の存在、肝機能正常が挙げられた。2）県内の二つの医療機関において肝炎ウイルス検査陽性者が適切に専門医へ紹介されているかどうかを調査した。その結果、高齢、内科以外で肝炎ウイルス検査が実施された場合に専門医への紹介がなされない傾向を認めた。また病院間で専門医への紹介率に差異を認めた。3）妊婦健診で判明した肝炎ウイルス陽性者を専門医に対して受診勧奨を行うシステムを全県下で構築し、運用を開始した。4）肝炎ウイルス陽性者の診療情報を、ICTを用いることで拠点病院－肝疾患専門医療機関間で共有し、拠点病院との共同診療、拠点病院による診療支援を行うシステムを構築し、運用を開始した。

A. 研究目的

B型・C型肝炎ウイルス（HBV・HCV）に対する抗ウイルス療法は近年劇的に進歩し、肝硬変および肝細胞がん（肝がん）への進展阻止が有効に行われている。また、画像

診断を中心とする肝がんのサーベイランスが行われている。我が国では肝炎対策基本法、それに基づく肝炎対策指針、また、肝炎研究10カ年戦略など、ウイルス性肝炎への対策が示されている。

こうした状況にもかかわらず、肝炎ウイルス陽性者が肝臓専門医へ紹介されない、非肝臓専門医（かかりつけ医）から肝臓専門医（以下専門医）への紹介がなされないといったことによって、せつかくの抗ウイルス療法が導入されない、あるいはサーベイランスが実施されていないことが生じている。また、肝炎対策には居住地域による取り組みの違いがみられ、より良い対応を行うためには、地域の特性に応じた対策の構築が必要である。具体的には、それぞれの地域に適した肝疾患診療連携拠点病院（以下拠点病院）、肝疾患専門医療機関、非肝臓専門医、行政機関や検診機関、医師会が一体となった連携体制の確立が必要である。

今回、肝炎ウイルス陽性者が適切に肝臓専門医へ紹介される仕組みを構築することを目的に、石川県で以下の研究を実施した。

1. 県医師会加入全医療機関を対象に、アンケートを実施し、肝炎ウイルス陽性者のかかりつけ医から専門医への紹介における問題点の解明を行った。
2. 県内の二つの医療機関において肝炎ウイルス検査陽性者が適切に専門医へ紹介されているかどうかを調査した。
3. 妊婦健診で判明した肝炎ウイルス陽性者を専門医へ受診勧奨するシステムを全県下で構築し、運用を開始した。
4. 肝炎ウイルス陽性者の診療情報を、ICTを用いることで拠点病院－肝疾患専門医療機関間で共有し、拠点病院との共同診療、拠点病院による診療支援を行うシステムを構築し、運用を開始した。

B. 研究方法

1. 医療機関アンケート調査：2017年11月～2018年7月にかけて、石川県医師会に加入する778の全医療機関に対して、肝炎ウイルス陽性者の専門医療機関への紹介に関するアンケート調査（記名方式）を実施した。アンケート未回答の医療機関には石川県医師会が繰り返しリマインドを行うことで、最終的に730（93.6%）の医療機関から回答をえた。
2. 2 医療機関における肝炎ウイルス検査陽性者の調査：石川県内の2つの私立医療機関で、2013年11月1日～2018年7月31日までの間に院内で実施された肝炎ウイルス検査でHCV抗体陽性であった158名を対象として、その後専門医の紹介されなかった陽性者と称された陽性者に関してその臨床背景を比較した。
3. 妊婦健診陽性者に関する研究：石川県・金沢市などの行政、石川県産婦人科医会の協力をえて、妊婦健診で判明した肝炎ウイルス陽性者を肝臓専門医に対して受診勧奨を行うシステムを全県下で構築した。金沢市に関しては、受診勧奨を行った妊婦のフォローアップデータを収集した。
4. ICTを用いた拠点病院-肝疾患専門医療機関間診療情報共有：石川県及び石川県医師会が県内で運用しているIDリンクシステムを用いて、拠点病院-肝疾患専門医療機関間診療情報共有開始した。対象者は、拠点病院によるフォ

ローアップ事業である「石川県肝炎診療連携」に参加同意した者とした。また、石川県、石川県医師会、専門医療機関と合意形成・運用法調整を行い、2018年11月末から運用を開始した。

「いしかわ診療情報共有ネットワーク」を使用した診療情報共有に関しては、「いしかわ診療情報共有ネットワーク同意書」を用いて同意を取得した。(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会により審査、承認の上実施した。(研究題目：石川県における肝炎ウイルス検診陽性者の経過に関する解析 2018-105 (2871) 及び市中病院における肝炎ウイルス陽性患者の経過追跡調査 2018-106 (28712))

C. 研究結果

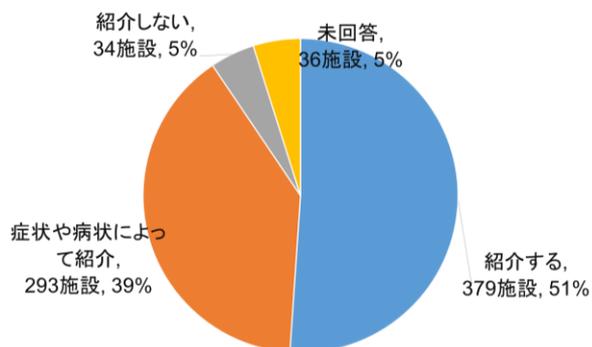
1. 医療機関アンケート調査：

アンケート調査は記名方式として、未回答の医療機関には繰り返しリマインドを行うことでアンケート回収率は93.6%と高率であった。アンケート結果は以下のとおりである。

1. 肝炎ウイルス陽性者を肝臓専門医へ紹介するかどうか (図1)

図1

肝臓専門医への紹介



2. 診療科別紹介の有無 (表1)

診療科を、肝臓専門医、内科(消化器)、内科(消化器以外—その他)、外科(消化器)、その他に分けて肝炎ウイルス陽性者を専門医へ紹介するかどうかを解析した。

表1

専門病院へ紹介するか否か

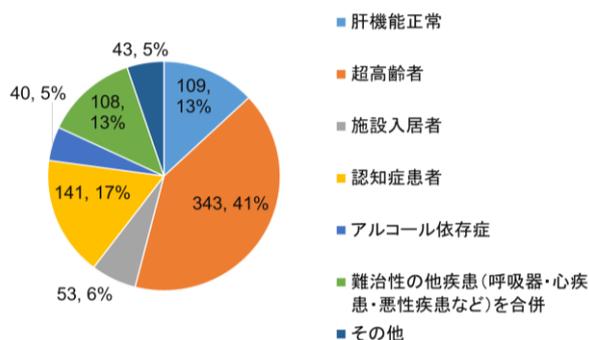
	肝臓専門医	内科(消化器)	内科(消化器以外)	外科(消化器)	その他
全例行う	6	24	106	22	22
%	13.0	46.2	56.4	59.5	12.0
状況によって行う	29	26	80	15	143
%	63.0	50.0	42.6	40.5	77.7
行わない	11	2	2	0	19
%	24.0	3.8	1.0	0	10.3

尚、その他の診療科で紹介を行わないと回答した医療機関の内訳は以下の通り。眼科7施設、耳鼻咽喉科3施設、皮膚科3施設、形成外科2施設、整形外科2施設、小児科1施設。

3. 担当医が専門医への紹介を不要と考える病態 (図2)

図2

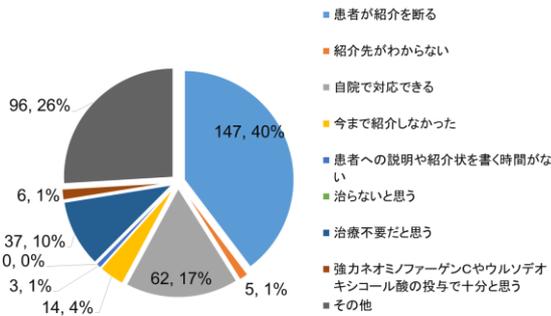
担当医が紹介不要と考える理由



4. 担当医が専門医へ紹介しない理由 (図3)

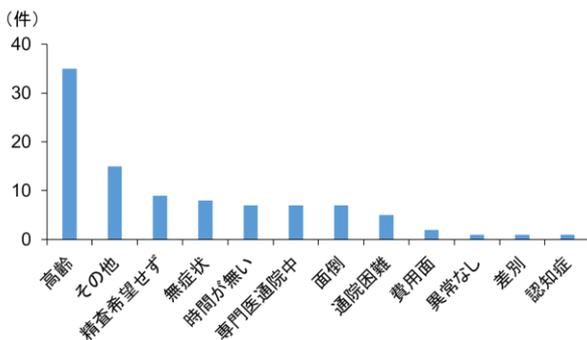
図 3

肝炎ウイルスに感染しているにもかかわらず紹介しない理由



5. 患者に専門医への紹介を勧めても紹介を断る理由 (図 4)

図 4



2. 2 医療機関における肝炎ウイルス検査陽性者の調査：

今回調査を行った 2 つの私立医療機関の内訳は以下の通り。

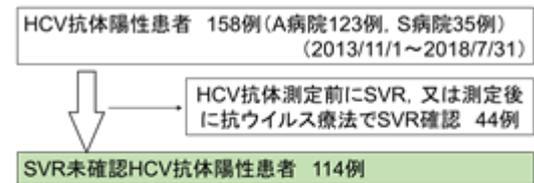
A 病院：主な診療科—内科（透析もあり）、外科、整形外科、泌尿器科、皮膚科、140 床、肝臓専門医非常勤 2 名、電子カルテ導入あり（ただし肝炎ウイルス陽性者のリマインドシステムなし）。

B 病院：主な診療科—内科、外科、整形外科、小児科、60 床、肝臓専門医非常勤 2 名（2017 年度までは常勤 1 名）、電子カルテ導入あり、肝炎ウイルス陽性者のリマ

インドシステムなし（ただし肝炎ウイルス陽性者のリマインドシステムなし）。

対象期間に HCV 抗体陽性であった 158 名中、SVR が確認されていた 44 名を除外した 114 名に関して、その後の肝臓専門医への受診の有無、HCV RNA 測定の有無、検査診療科、検査目的を調査した（表 2）

表 2



- ✓ 専門医の受診: あり 24例 (21%), なし 90例 (79%)
- ✓ HCV-RNAの測定: あり 31例, なし 83例
(専門医20/24例 (83.3%), 非専門医11/90例 (12.2%))
- ✓ 検査診療科: 内科40, 内科以外76
(整形32, 外科22, 泌尿器10, 検診7, 産婦/皮膚/不明各1)
- ✓ 検査目的: 初診・入院・術前ルーチン108, 精査4, 不明2

次に専門医への紹介がある群とない群に分けてその臨床背景を比較した（表 3）。

表 3（赤字は有意差を認めた項目）

	紹介なし (n=90)	紹介あり (n=24)
年齢, 中央値	73.5 (25-97)	64.5 (34-85)
性別, 男性/女性	38:52	18:6
AST (IU/L), 中央値	25 (10-245)	38 (16-845)
ALT (IU/L), 中央値	19 (3-161)	40.5 (12-1785)
血小板数 (万/μL), 中央値	19.1 (5.7-60.1)	17.35 (6.4-35.4)
FIB-4 index, 中央値	2.29 (0.27-17.8)	2.56 (0.71-11.85)
FIB-4 index, ≥3.25	31/88 (35.2%)	9/24 (37.5%)
病院, A病院	67/87 (77.0%)	20
病院, B病院	23/27 (85.2%)	4
診療科, 内科	25/40 (62.5%)	15
診療科, 内科以外	65/74 (87.8%)	9

紹介なし群は、紹介あり群に比べて有意に高齢で、女性・B 病院・内科以外での肝炎ウイルス検査の実施が多かった。

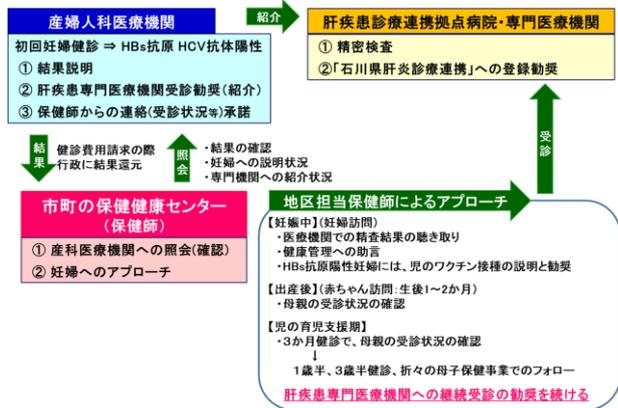
3. 妊婦健診陽性者に関する研究：

各市町が主体となって実施している妊婦を対象とした肝炎ウイルス検査陽性者への

専門医療機関への受診状況の確認、受診勧奨といったフォローアップは行われてこなかった。平成30年度から全県下で妊婦健診における肝炎ウイルス検査陽性者に対して、妊娠中から出産後も継続的に専門医療機関への受診状況確認、未受診者への受診勧奨を行うシステムを構築し、運用を開始した。

具体的には、妊娠中は、市町の保健師が妊婦健診での肝炎ウイルス検査陽性者の検査を行った産婦人科医療機関への結果の確認及び陽性者本人に対する保健指導、専門医療機関への受診勧奨を行う。さらに出産後も、乳幼児健診の際に、市町の保健師が乳幼児健診の際に専門医療機関への受診状況確認、未受診者への受診勧奨を行う（表4）

表4



また保健師が、妊婦健診での肝炎ウイルス検査陽性者の保健指導に用いるためのリーフレット (A4 サイズ及び母子手帳サイズ) をそれぞれ HCV 抗体陽性者、HBs 抗原陽性者別に作成した。

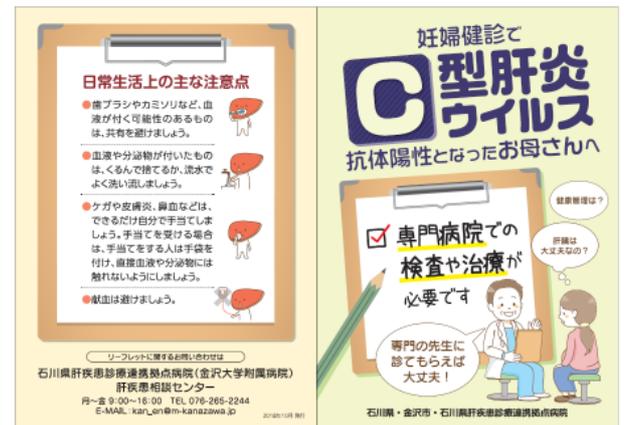
A4 サイズ、HCV 抗体陽性者向け



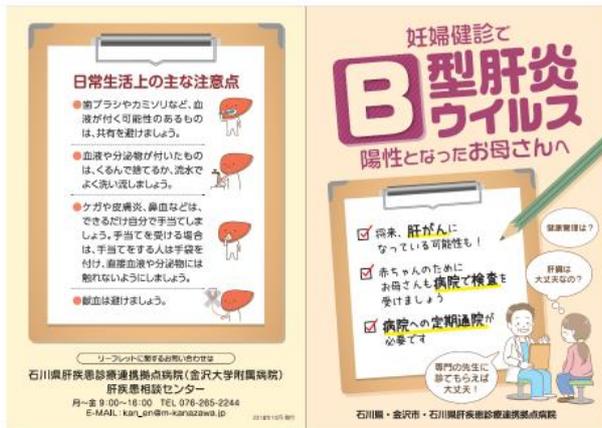
A4 サイズ HBs 抗原陽性者向け



母子手帳サイズ、HCV 抗体陽性者向け



母子手帳サイズ HBs 抗原陽性者向け



金沢市に関しては平成 30 年度 12 月末までに 3 名が HCV 抗体陽性、4 名が HBs 抗原が陽性であった。これら 7 名に関して、保健師が、妊娠中からの支援を行った。HCV 抗体陽性者 3 名中 2 名は精査の結果 HCV RNA は陰性であり、1 名は専門医受診が確認され、出産後の治療が予定されている。HBs 抗原陽性者に関しては、4 名中 3 名が妊娠中の専門医受診が確認され、残り 1 名に関しても今後妊娠中の支援を行う予定である。これら 7 名に対しては、出産後もフォローアップを継続する。

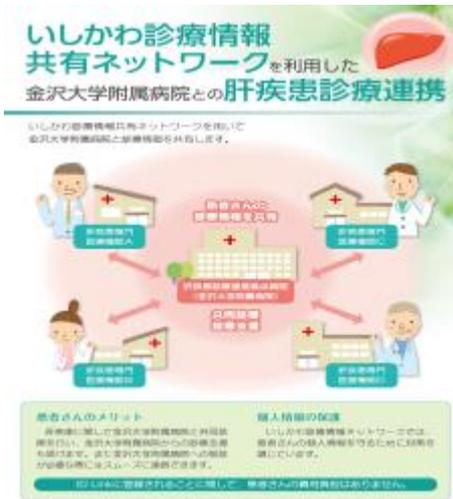
4. ICT を用いた拠点病院-肝疾患専門医療機関間診療情報共有：

石川県では、肝炎ウイルス陽性者に対して、拠点病院が経年的なフォローアップ行う「石川県肝炎診療連携」を平成 22 年度より実施してきた。石川県肝炎診療連携への参加同意者には年一回の肝疾患専門医療機関への受診を促すリーフレットと調査票が拠点病院から郵送される。同意者は調査票を持参して肝疾患専門医療機関を受診し、肝疾患専門医療機関の肝臓専門医は、診察結果を調査票に記載して拠点病院へ返送す

る。拠点病院は返送される調査票で同意者の専門医及び肝疾患専門医療機関受診を確認することができる。調査票の拠点病院への返送率（＝肝疾患専門医療機関受診率は）平成 22 年度は 100%であったが、その後低下し、近年では 50%前後にとどまっている。その一因として、肝疾患専門医療機関を受診したにもかかわらず調査票を拠点病院へ送付していないケースが相当数存在すると推測される。

今回、肝疾患専門医療機関一拠点病院間の診療状況共有による共同診療及び拠点病院による診療支援の促進を目的に ICT の一つである ID リンクシステムを利用することとした。石川県では県内医療機関間の診療情報の共有による共同診療の促進を目指して、ID リンクシステムを利用した診療情報共有ネットワークシステム「いしかわ診療情報共有ネットワーク」を積極的に運用してきた。県内には計 19 の肝疾患専門医療機関が存在するが、これら全ての医療機関がいしかわ診療情報共有ネットワークに加入し、診療情報を他院へ提供可能なサーバー設置施設である。

今年度、石川県肝炎診療連携参加同意者を対象に、肝疾患専門医療機関一拠点病院間での診療情報共有を可能にするためにいしかわ診療情報共有ネットワークの同意を取得した。また同意取得時には下記のリーフレットを用いた。平成 31 年度 3 月末現在計 72 名に関して拠点病院-11 の肝疾患専門医療機関間で同意取得を行い、拠点病院から肝疾患専門医療機関の診療情報を直接閲覧可能とした。



D. 考察

1. **医療機関アンケート調査**：今回のアンケート調査から、肝炎ウイルス陽性にもかかわらず専門医へ患者を紹介しない理由として最も多いのが、患者サイドの拒否であった。患者が紹介を断る理由として、高齢であるためが多かった。その他の理由として、無症状、面倒、通院困難、時間がない等が挙げられ、担当医の患者への説明不足も存在すると考えられた。担当医が肝炎ウイルスに感染しているにもかかわらず治療が不要と判断する理由として高齢、認知症・難治性疾患の存在、肝機能正常が挙げられた。C型肝炎、B型肝炎共に高齢、肝機能正常であっても定期的な肝臓専門医による診療は必須であるため、今後そのような情報提供を行うことでかかりつけ医から専門医への紹介が促進される可能性が考えられた。また、認知症患者や超高齢者に対する対応に関するコンセンサスの作成も必要と考えられた。
2. **医療機関における肝炎ウイルス検査陽**

性者の調査：今回調査した2病院は、ともに非常勤の肝臓専門医が存在するにもかかわらず、HCV抗体陽性者であっても肝臓専門医への紹介が行われていない症例が約80%存在した。特に内科以外の診療科で肝炎ウイルス検査がオーダーされた場合に肝臓専門医への紹介が行われていない傾向を認めた。また病院間で紹介の頻度に差異を認めた。病院内で肝炎ウイルス検査陽性者をもれなく肝臓専門医へ紹介する体制（電子カルテを利用したシステムなど）を構築することが重要と考えられた。

3. **妊婦健診陽性者に関する研究**：今年度から妊婦健診での肝炎ウイルス検査陽性者を妊娠中から出産後までフォローアップを行うシステムを構築し、全県下でその運用を開始した。現在のプロトコールでは、乳幼児の3歳半検診まで市町保健師がフォローアップを行うことになっている。しかし、それ以降に関してのフォローアップをどのように行うかは決定に至らなかった。現状では、3歳半検診までに、拠点病院が実施しているフォローアップ事業「石川県肝炎診療連携」に参加同意いただくことが、継続的なフォローアップを行うための解決法であると考えられた。
4. **ICTを用いた拠点病院-肝疾患専門医療機関間診療情報共有**：今年度からIDリンクシステムを利用して、石川県肝炎診療連携参加同意者を対象に、拠点病院と肝疾患専門医療機関の診療情報共有を開始した。拠点病院が他病院

通院中の患者の診療情報の閲覧を行うことが可能となるため、開始前、石川県庁、石川県医師会、専門医療機関との合意形成・運用法調整に時間を要した。平成 30 年度末で 72 名に関して拠点病院-肝疾患専門医療機関間での診療情報共有が可能となった。今後は、対象者をできる限り増加させるとともに、このような診療情報共有の有用性の検証を行う予定である。

E. 結論

1. 石川県医師会加入全医療機関を対象に、アンケートを実施し、肝炎ウイルス陽性者のかかりつけ医から専門医への紹介における問題点の解明を行った。
2. 県内の二つの医療機関において肝炎ウイルス検査陽性者が適切に肝臓専門医へ紹介されているかどうかを調査した。
3. 妊婦健診で判明した肝炎ウイルス検査陽性者を肝臓専門医に対して受診勧奨を行うシステムを全県下で構築し、運用を開始した。
4. 肝炎ウイルス感染者の診療情報を、ICT を用いることで拠点病院-肝疾患専門医療機関間で共有し、拠点病院との共同診療、拠点病院による診療支援を行うシステムを構築し、運用を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Z Wang, K Kawaguchi, M Honda, S Hashimoto, T Shirasaki, H Okada, N Orita, T Shimakami, T Yamashita, Y Sakai, E

- Mizukoshi, S Murakami, S Kaneko. Notch signaling facilitates hepatitis B virus covalently closed circular DNA transcription via cAMP response element-binding protein with E3 ubiquitin ligase-modulation. *Sci Rep* 9(1):1621, 2019.
- 2) Y Inada, E Mizukoshi, T Seike, T Tamai, N Iida, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, K Fushimi, T Yamashita, M Honda, S Kaneko. Characteristics of Immune Response to Tumor - Associated Antigens and Immune Cell Profile in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 69(2):653-665, 2019.
 - 3) N Orita, T Shimakami, H Sunagozaka, R Horii, K Nio, T Terashima, N Iida, M Kitahara, H Takatori, K Kawaguchi, K Kitamura, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Three renal failure cases successfully treated with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for genotype 1b hepatitis C virus reinfection after liver transplantation. *Clin J Gastroenterol* 12(1):63-70, 2019.
 - 4) T Terashima, T Yamashita, H Sunagozaka, K Arai, K Kawaguchi, K Kitamura, T Yamashita, Y Sakai, E Mizukoshi, M Honda, S Kaneko. Analysis of the liver functional reserve of patients with advanced hepatocellular carcinoma undergoing sorafenib treatment: prospects for regorafenib therapy. *Hepatol Res* 48(12):956-966, 2018.

- 5) T Shirasaki, M Honda, T Yamashita, K Nio, T Shimakami, R Shimizu, S Nakasyo, K Murai, N Shirasaki, H Okada, Y Sakai, T Sato, T Suzuki, K Yoshioka, S Kaneko. The osteopontin-CD44 axis in hepatic cancer stem cells regulates IFN signaling and HCV replication. *Sci Rep* 8(1):13143, 2018.
- 6) M Kumagai, E Mizukoshi, T Tamai, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, T Terashima, N Iida, K Fushimi, S Kaneko. Immune response to human telomerase reverse transcriptase-derived helper T cell epitopes in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int* 38(9):1635-1645, 2018.
- 7) Z Wang, K Kawaguchi, M Honda, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, S Kaneko. Distinct notch signaling expression patterns between nucleoside and nucleotide analogues treatment for hepatitis B virus infection. *Biochem Biophys Res Commun* 501(3):682-687, 2018.
- 8) K Murai, T Shimakami, C Welsch, T Shirasaki, F Liu, J Kitabayashi, S Tanaka, M Funaki, H Omura, T Nishikawa, A Suminyadorj, M Honda, S Kaneko. Unexpected Replication Boost by Simeprevir for Simeprevir-resistant Variants in Genotype 1a Hepatitis C Virus. *Antimicrob Agents Chemother* 62(7). pii: e02601-17, 2018.
- 9) K Kawaguchi, M Honda, H Ohta, T Terashima, T Shimakami, K Arai, T Yamashita, Y Sakai, T Yamashita, E Mizukoshi, T Komura, M Unoura, S Kaneko. Serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein predicts hepatocellular carcinoma incidence and recurrence in nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 53(6):740-751, 2018.
- 10) D Yamamiya, E Mizukoshi, K Kaji, T Terashima, M Kitahara, T Yamashita, K Arai, K Fushimi, M Honda, S Kaneko. Immune responses of human T lymphocytes to novel hepatitis B virus-derived peptides. *PLoS One* 13(6):e0198264, 2018.
2. 学会発表
- 1) 堀井里和、島上哲朗、金子周一「石川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の現況」第54回日本肝臓学会総会、PD2-9、平成30年6月大阪
- 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
特になし