

肝炎の病態評価指標の開発と肝炎対策への応用に関する研究

研究代表者：考藤達哉 国立研究開発法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 研究センター長

研究要旨：(背景) 肝炎対策基本指針の見直しにおいて、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことが目標と設定された。現在、肝炎政策スキームの各ステップ（受検、受診、受療、治療後フォロー）において、各実施主体の達成数値目標が統一されておらず、事業と肝炎医療の向上を推進するための改善策を提示しにくい状況である。肝硬変への移行者の減少を政策目標に設定する場合、慢性肝疾患の病状変化を把握する指標が必要であるが、現在使用されている線維化判別式（FIB-4 等）の妥当性評価や新規指標の探索が必要である。

(目的) 本研究班では、①肝炎政策に係る各事業、医療実施主体別に事業実施、医療提供の程度と質を評価する指標を作成する。指標の妥当性、有用性を、自治体、拠点病院、厚生労働省、肝炎情報センターの4者で評価・検証し、総合的な肝炎政策の推進に向けた具体的な取り組みの提言を行う。②ウイルス肝炎検査に関する全国調査（国民調査）を実施し、2011年国民調査と比較することで、ウイルス肝炎検査に対する国民意識の変化、肝炎施策の認知度の向上等を明らかにする。③臨床的肝硬変移行率を推計する指標、方策を確立し、疫学的病態推移（マルコフモデル）と比較することで有効性・妥当性を評価する。

(方法) ①各事業主体別指標調査：平成30年度調査指標を重み付け・省力化・継続可能性の観点から整理した。肝炎医療指標（拠点病院向け9、専門医療機関向け16）、病診連携指標（6）、自治体事業指標（19）、拠点病院事業指標（18）を調査・解析した。②2017国民調査・2018追跡調査：2017年国民調査により、ウイルス肝炎検査受検率およびその変化には地域差があることが明らかになったため、都道府県別に肝炎ウイルス検査受検率の変化に寄与する要因を明らかにするために、10府県を対象に追加調査を実施した。③肝硬変移行率指標研究：肝線維化判別能が認められている指標（APRI、FIB-4）の経時的推移を検討する。非肝硬変から肝硬変に至る年数、線維化 Stage の進行速度、移行者年率などを推計する。抗ウイルス療法による肝硬変進展率（速度）の抑制効果も評価する。

(結果) ①拠点病院においては、均てん化された肝炎医療が提供されており、平成30年度調査と比較して、肝線維化指標、SVR 指標には改善が認められた。電子カルテアラートシステムの導入、院内連携には更に取組が必要である。専門医療機関においても一定の肝炎医療が提供されていた。自治体事業指標に関しては肝炎医療コーディネーターの配置は拠点病院、専門医療機関、保健所では進んでいるが、自治体担当部署では進んでいないことが明らかになった。拠点病院事業指標では事業別に進展の地域差が存在することが明らかになった。②2018追跡調査の結果から、肝炎ウイルス検査を受検したもの（認識受検）は、回答者全体では26%、都道府県別にみると19~35%であった。行政施策の認知度は、10府県全体で知って肝炎プロジェクト19.7%、無料肝炎ウイルス検査11.1%、初回精密検査・定期検査公費補助9.0%、抗

ウイルス療法医療費助成 12.2%、肝炎コーディネーター2.9%であった。未受検者の理由には地域差が認められた。③C型肝炎の後方視的解析群ではAPRI上昇率 0.09/年、FIB-4 index 上昇率 0.29/年で、いずれも約 10 年で進行肝線維化から肝硬変への移行を認めた。C型肝炎の前方視的解析群ではAPRI 上昇率 0.14/年、FIB-4 index 上昇率 0.40/年で、5 年後に肝硬変相当となる基準値はAPRI 1.3、FIB-4 index 2.23 であった。C型肝炎においては、肝硬変への進展を反映する指標として、APRI、FIB-4 の有用性が示唆された。

(考察) 肝炎医療指標、肝炎政策関連事業指標の調査と評価を行った。指標の継続調査によって、肝炎医療の均てん化や肝炎政策事業の進展が評価できることが示唆された。今後は肝疾患専門医療機関を対象にした全国調査が必要である。2017 年国民調査・2018 年追跡調査によって、受検率の向上が確認されたが、非認識受検率や地域別の未受検理由など課題も明らかになった。APRI/FIB-4 による肝線維化病態推移の評価はB型肝炎では困難であった。C型肝炎(特に無治療例)では有用性が示唆されたが、新たな評価指標の探索が必要である。

研究分担者：

是永匡紹・国立国際医療研究センター・室長

田中純子・広島大学・教授

板倉 潤・武蔵野赤十字病院・副部長
大座紀子・国立国際医療研究センター・客員研究員

島上哲朗・金沢大学医学部附属病院・特任教授

瀬戸山博子・熊本労災病院・部長

研究協力者：

黒崎雅之・武蔵野赤十字病院・部長

スキームの実施現状調査によると、受検率、肝炎ウイルス陽性者のフォローアップ、肝炎医療コーディネーターの養成と適正配置など、十分ではない課題が指摘されている。

肝炎ウイルス陽性者のうち非肝臓専門医に受診した患者が、そのまま専門医療機関、拠点病院へ紹介されず経過観察されている事例も多い。各自治体において病診連携を推進し、適切で良質な医療が提供できる体制を構築する必要がある。また肝臓専門医の偏在、医療機関での診療格差、自治体間で医療体制格差も存在しており、「良質な肝炎診療」を評価する指標も必要である。肝炎政策の達成目標を肝硬変への移行者の減少に設定する場合、複数年の病状変化を再現性良く診断する指標が必要であるが、現在臨床で使用されている線維化指標(FIB-4 など)の妥当性の評価や新規指標の探索なども必要である。

本研究班では、肝硬変、肝がんへの移行者の減少に資することを目指し、各事業、

A. 研究目的

2016 年、肝炎対策基本指針の見直しが行われた。同指針では、肝炎ウイルス検査の受検、肝炎ウイルス陽性者の受診・受療、専門医療機関・肝炎診療連携拠点病院等(以下、拠点病院)による適切かつ良質な肝炎医療の提供というスキームの中で、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことが目標と設定されている。しかし上記

医療実施主体別に事業実施、医療提供の程度と質を評価する指標を作成する。指標の妥当性、有用性を、自治体、拠点病院、厚生労働省、肝炎情報センターと外部委員（患者団体等含む）で検証し、総合的な肝炎政策の推進に向けた具体的な取り組みの提言を行う。

B. 研究方法

肝炎医療指標、事業評価指標の開発と運用：

平成 31 年度/令和元年度に修正版肝炎医療の一部（9 指標）、拠点病院事業（21 指標）、診療連携指標（6 指標）を調査・評価した。

調査方法は下記の通りである。

・**肝炎医療指標**：肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院、全国 71 施設）を対象に実施

令和元年 9 月 1 日～11 月 30 日に受診した肝疾患患者について診察医の診療方針を調査した。対象となる診察医は主な診療担当医より各施設で選定することとした（平成 30 年度と同様の方針）。

・**診療連携指標の策定と検討、評価**

今年度新規に作成した紹介率、逆紹介率、診療連携に関わる 6 指標について拠点病院（全国 71 施設）を対象に調査を実施した。令和元年 9 月-11 月に受診した肝疾患患者について診察医の診療連携の現状を調査した。対象となる診察医は主な診療担当医より各施設で選定することとした。

・**肝疾患専門医療機関向け肝炎医療指標**：基本方針：(1)専門医療機関の条件を自治体が把握するために使用可能なものとする、(2)拠点病院向け肝炎医療指標の項目

のうち基本的なものを反映する、(3)病診連携指標を含める、(4)肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業の指定医療機関認定の有無も含めて調査する、(5)肝炎医療コーディネーターの有無も含めて調査する、調査方針：(1)全国各ブロックから10の自治体を選定、(2)各自治体あたり5施設への調査依頼を想定。計50施設をめぐり。施設選定は各自治体に一任する、(3)振り返り調査とする（2019年4月～6月の実績調査）、(4)医事課担当者が記入可能な内容にする、(5)レセプト病名ベースでの判断とする。

複数の自治体にパイロット調査実施：

2019年10月30日に肝炎対策推進室より10の自治体に作業依頼を発出した。全国8ブロックから1～2つの自治体を選定した。作業期間は約2か月。診療連携指標調査も併せて実施した。

・**自治体事業指標**：全都道府県を対象として、肝炎対策推進室が毎年 6 月-9 月に実施している自治体事業調査結果から、自治体事業指標該当項目を抽出し評価した。

・**拠点病院事業指標**：平成 30 年度時点拠点病院（全 71 施設）を対象として実施。肝炎情報センターが実施する平成 30 年度拠点病院現状調査と併せて、平成 29-30 年度実績について令和元年 6 月-7 月に調査した。

ウイルス肝炎検査受検に関する国民調査（2017 年度版国民調査・追跡調査）：

2017 年国民調査結果より、ウイルス肝炎検査受検率およびその変化には地域差があることが明らかになった。都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検率の変化に寄与する要因を検討するために、追加調

査を実施した。対象は受検率が増加あるいは減少している 10 府県（青森、岩手、茨城、神奈川、石川、大阪、広島、愛媛、佐賀、熊本）とし、選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出法により選出された 20-85 歳の 11,000 人とした。平成 31 年 1 月に調査票を配布し、令和元年度に解析を行った。ウイルス肝炎検査に対する国民意識の変化、肝炎施策の認知度の向上等を地域性の観点から明らかにする。

肝硬変移行率評価指標の開発と運用：

本研究では武蔵野赤十字病院で肝生検を行った、B 型および C 型慢性肝炎症例を用いて、advanced fibrosis(組織学的 F3 相当)および肝硬変を示す APRI score および FIB-4 index のカットオフ値を決定した。これを用いて、これまでの 3 コホートのうち APRI score、FIB-4 index を検討しないコホート①を除いて、以下の 2 コホートを対象として検討を行った。

コホート②：肝生検で肝硬変と診断された症例群を対象とし、APRI、Fib-4 で“significant fibrosis (F2 \leq)”と判定された時期から“cirrhosis”判定または生検診断までの期間 (0.5 年単位) を検討した。

コホート③：肝生検で F3 と診断された症例群を対象とし、“cirrhosis”判定までの期間 (0.5 年単位) を検討した。データは武蔵野赤十字病院、国立国際医療研究センター、金沢大学および、広島大学、久留米大学、熊本大学、山梨大学、大阪市立大学、兵庫医科大学、北海道大学より集積し、匿名化の上、網羅的に解析を行った。

APRI score、FIB-4 index 以外の線維化評価法として ELF score による経時的な検

討を行った。以前当院では ELF score の検討を行ったことがあり、該当症例の現在の ELF score を測定することで、2 時点間の経時的な変化を検討した。

C. 研究結果

肝炎医療指標、自治体事業指標、拠点病院事業指標の評価

拠点病院向け肝炎医療指標 (9 指標)：

71 施設中 57 施設から回答が得られた (回収率：80.2%)。(結果下図)

◎ 調査結果

| 指標 | 指標名 | 青森 | 岩手 | 茨城 | 神奈川 | 石川 | 大阪 | 広島 | 愛媛 | 佐賀 | 熊本 |
|----------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1. 肝炎検査率 | 分子 | 1959 | 5696 | 817 | 1669 | 2696 | 968 | 1512 | 2107 | 1521 | 2107 |
| | 分母 | 2384 | 6034 | 1053 | 3247 | 4098 | 1014 | 1768 | 2852 | 2852 | 2852 |
| | 指標 | 0.821766 | 0.943802 | 0.775834 | 0.514013 | 0.657933 | 0.955621 | 0.855147 | 0.743685 | 0.533333 | 0.737029 |
| アラートシステム | 分子 | 4 | 6 | 5 | 4 | 8 | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 |
| | 分母 | 10 | 16 | 11 | 14 | 11 | 11 | 8 | 7 | 7 | 7 |
| | 指標 | 0.4 | 0.375 | 0.454545 | 0.285714 | 0.727273 | 0.363636 | 0.375 | 0.285714 | 0.428571 | 0.285714 |
| RAS検査 | 分子 | 58 | 152 | 35 | 51 | 21 | 34 | 26 | 26 | 26 | 26 |
| | 分母 | 71 | 1276 | 43 | 35 | 35 | 34 | 195 | 498 | 498 | 498 |
| | 指標 | 0.746479 | 0.119122 | 0.813953 | 1.451429 | 0.600000 | 0.944444 | 0.132653 | 0.052205 | 0.052205 | 0.052205 |
| 2. C型肝炎 | 分子 | 119 | 476 | 68 | 316 | 174 | 101 | 125 | 101 | 125 | 101 |
| | 分母 | 149 | 510 | 143 | 223 | 277 | 124 | 324 | 324 | 324 | 324 |
| | 指標 | 0.798658 | 0.933333 | 0.482490 | 1.412556 | 0.628159 | 0.814516 | 0.385806 | 0.311732 | 0.385806 | 0.311732 |
| SVR確認 | 分子 | 1151 | 2542 | 266 | 1343 | 2107 | 507 | 897 | 1004 | 1004 | 1004 |
| | 分母 | 1151 | 2542 | 266 | 1343 | 2107 | 507 | 897 | 1004 | 1004 | 1004 |
| | 指標 | 0.999131 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 | 0.999999 |
| 定期的内視鏡 | 分子 | 240 | 966 | 125 | 713 | 359 | 163 | 266 | 266 | 266 | 266 |
| | 分母 | 420 | 1148 | 187 | 511 | 838 | 294 | 262 | 262 | 262 | 262 |
| | 指標 | 0.571429 | 0.842105 | 0.673797 | 1.395303 | 0.428571 | 0.554762 | 0.709542 | 0.709542 | 0.709542 | 0.709542 |
| 栄養指導 | 分子 | 434 | 1148 | 183 | 511 | 838 | 294 | 311 | 311 | 311 | 311 |
| | 分母 | 434 | 1148 | 183 | 511 | 838 | 294 | 311 | 311 | 311 | 311 |
| | 指標 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 | 0.947478 |
| 5. 肝炎治療 | 分子 | 11 | 17 | 8 | 11 | 14 | 7 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | 分母 | 10 | 18 | 11 | 14 | 11 | 11 | 7 | 7 | 7 | 7 |
| | 指標 | 1.1 | 0.944444 | 0.727273 | 0.785714 | 1.272727 | 0.636364 | 0.857143 | 0.857143 | 0.857143 | 0.857143 |

(指標値の変化)

- 指標が増加 (改善)：肝炎 1, 11, 肝炎制度 4
- 指標が変化なし：肝炎 5, 6, 13, 肝硬変 1, 2
- 指標が減少 (悪化)：肝炎 9

(結果のまとめ)

- 非侵襲的肝線維化および SVR 確認に関する指標は、設問を分かりやすくすることで改善した。
- 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に関する指標は改善し、制度の認知が進んでいることが示唆された。
- HCV RAS 検査については指標が

有意に減少した。パンジェノタイプ型 DAA 製剤普及との関連が考えられた。

診療連携指標の策定と検討、評価

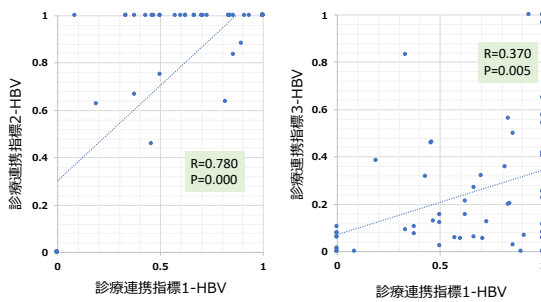
本調査における回収率は80.2% (57施設)であった。本調査においては無効な回答が散見され、設問方法について再検討が必要と考えられた。

ブロック別および全国の平均調査値を示す。

| ブロック | 北海道東北 | 関東甲信越 | 東海北陸 | 近畿 | 中国四国 | 九州 | 全体 | |
|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| 診療連携指標1-HBV | 分子 | 37 | 150 | 43 | 121 | 206 | 38 | 995 |
| | 分母 | 78 | 264 | 62 | 41 | 341 | 48 | 834 |
| 指標 | 0.47435897 | 0.56818182 | 0.69354839 | 2.95121951 | 0.60410557 | 0.79166667 | 0.71342926 | |
| 診療連携指標1-HCV | 分子 | 51 | 335 | 49 | 187 | 379 | 22 | 1023 |
| | 分母 | 68 | 505 | 78 | 110 | 479 | 27 | 1263 |
| 指標 | 0.75 | 0.66336634 | 0.62820513 | 1.7 | 0.79123173 | 0.81481481 | 0.8074191 | |
| 診療連携指標2-HBV | 分子 | 32 | 147 | 46 | 130 | 206 | 38 | 999 |
| | 分母 | 39 | 239 | 46 | 31 | 207 | 38 | 600 |
| 指標 | 0.82051282 | 0.61506276 | 1 | 4.19354839 | 0.99516908 | 1 | 0.99833333 | |
| 診療連携指標2-HCV | 分子 | 49 | 328 | 39 | 289 | 375 | 22 | 1102 |
| | 分母 | 57 | 487 | 40 | 97 | 379 | 22 | 1082 |
| 指標 | 0.85964912 | 0.67351129 | 0.975 | 2.97928144 | 0.9894991 | 1 | 1.01849429 | |
| 診療連携指標3-HBV | 分子 | 172 | 790 | 51 | 350 | 198 | 174 | 1745 |
| | 分母 | 1069 | 2522 | 520 | 1249 | 1744 | 459 | 7993 |
| 指標 | 0.16089804 | 0.31324346 | 0.11090909 | 0.28022418 | 0.11353211 | 0.37908497 | 0.22981694 | |
| 診療連携指標3-HCV | 分子 | 332 | 1310 | 51 | 719 | 432 | 237 | 3081 |
| | 分母 | 1317 | 3854 | 410 | 1647 | 2332 | 648 | 10208 |
| 指標 | 0.25208808 | 0.33990659 | 0.12439024 | 0.43655131 | 0.18524871 | 0.36574074 | 0.3018222 | |

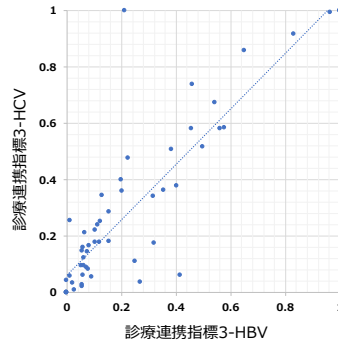
紹介率（診療連携指標1）と逆紹介率（診療連携指標3）の関係をみると下図のように強い正の相関を呈していた。

紹介率と逆紹介率は強い正の相関を呈する



また HBV で診療連携の頻度が高い施設は HCV でも同様に実施されていた。

HBVで診療連携の頻度が高い施設はHCVでも同様に実施されている（逆も）



専門医療機関向け肝炎医療指標

対象自治体：10

回答自治体：5（回答率 50%）

回答施設数：24（令和2年1月時点）

肝炎医療専門機関向け肝炎医療指標調査

調査実施期間：2019年4月～8月31日 調査対象は令和2年度の調査となります
 シェア外ホームページにて掲載いたします
 詳細な点は添付で掲載です
 掲載上の注意
 ※調査結果は業務連絡ネットワーク、関係府県、研経委、研が人へ共有
 ※調査結果は機密保持、研経委、研が人、添付後を参照

位置づけ：
 ・都道府県が専門医療機関の施設要件を確認するための情報も調査
 →都道府県にとって必要な情報を調査することで協力を得る
 ・病院事務職員で回答可能な内容に絞る
 →担当医の負担を軽減
 ・診療連携指標調査を含む
 →拠点病院との比較が可能

調査方針
 10自治体にパイロット調査（計50施設）
 各自治体に専門医療機関の選定は任せる
 調査対象期間：2019年4月～9月
 結果解析中

I. 施設要件等

- (回答施設 = 24) ※(8)のみ22施設
- (3) 2018年度の外来のべ患者数（肝疾患を含む全外来患者数） **190,259名**
 - (4) 2018年度入院のべ患者数（肝疾患を含む全入院患者数） **110,455名**
 - (5) 常勤の肝臓専門医又は指導医の数（外来診療のみの従事者も可） **3名**
 - (6) 非常勤の肝臓専門医又は指導医の数（外来診療のみの従事者も可） **1名**
 - (7) 日本消化器病学会消化器病専門医、専門医療機関の条件に合致する研修等受講のいずれかを満たす医師数（常勤・非常勤を問わない）（外来診療のみの従事者も可） ((5), (6)との重複可) **7名**
 - (8) 腹部エコー検査を実施したB型・C型肝炎のべ患者数 **451名**
 - (9) 肝炎医療コーディネーターの数（常勤・非常勤を問わず） **6名**
- 全て平均値

| II. ウイルス肝炎のべ患者数（外来+入院） | | (回答施設 = 23) | | |
|----------------------------|--------|-------------|--------|------|
| B型肝炎 | 1,794名 | | | |
| C型肝炎 | 1,232名 | | | |
| 全て平均値 | | | | |
| III. ウイルス肝炎治療のべ患者数（自施設実施分） | | | | |
| (回答施設 = 23) | | | | |
| B型肝炎 | IFN | 2名 | 核酸アナログ | 171名 |
| C型肝炎 | IFN | 49名 | DAA | 61名 |
| 全て平均値 | | | | |

| IV. 肝がん治療のべ患者数 | | (回答施設 = 24) ※その他のみ22施設 | |
|-------------------------------------|--|---------------------------|-----|
| 肝切除 | | | 9名 |
| 局所療法（ラジオ波焼灼療法、エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法） | | | 8名 |
| 肝動脈塞栓/化学塞栓療法/持続肝動注療法（TAE/TACE/HAIC） | | | 18名 |
| その他（分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤など上記以外の治療） | | | 27名 |
| 全て平均値 | | | |

(結果のまとめ)

- 二次医療機関からの回答が得られた
- 二次医療機関と三次医療機関の割合は半々だった
- 一次医療機関からの回答は得られなかった
- 常勤ないし非常勤の肝炎医療コーディネーターが従事していた
- 外来+入院ののべ患者数はHBV 1,794名、HCV 1,232名であった(平均値)
- 専門医療機関で抗ウイルス治療を実施していた
- 専門医療機関の要件「肝がんの高危険群の同定と早期診断」のみならず、肝がん治療そのものも実施していた
- 過半数の施設で、院内に肝炎ウイルス検査陽性者の消化器・肝臓専門医への紹介システム等はなかった
- 専門医療機関とかかりつけ医との連

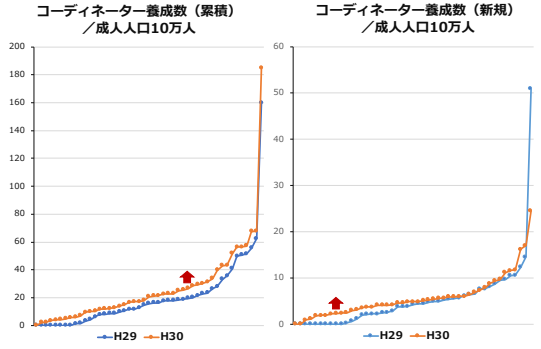
携が確認された。一方で、拠点病院との連携は確認されなかった

- 過半数の施設がセカンドオピニオン外来を実施していた
- 専門医療機関から他医療機関にセカンドオピニオン目的に紹介したのは平均0.5名であった

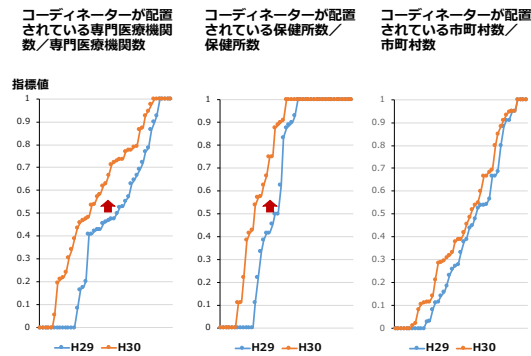
自治体事業指標（19 指標）

平成 29 年度、自治体事業指標素案を 26 個作成したが、平成 30 年度は、平成 29 年度作成した素案を改定し、最終的に計 19 個の自治体事業指標(検診関連 7、フォローアップ関連 3、施策関連 9)を作成した。さらに、これらの 19 個の自治体事業指標に関して実際に都道府県毎に指標値を算出した。各指標から都道府県間における各種肝炎対策の相違が明らかとなった。今年度は平成 30 年度に引き続き指標の算出を行った。肝炎政策の推進に重要な肝炎医療コーディネーター（以下、肝炎 Co）の養成と配置は、自治体事業の重要な柱である。拠点病院には肝炎 Co はほぼ配置が完了している。前年度からの比較で、肝疾患専門医療機関、保健所には肝炎 Co の設置が進んでいるが、市町村担当部署には十分でない状況が明らかになった。

自治体事業指標の評価（H30/R1） 調査対象：全都道府県
調査期間：平成30年/令和元年
調査票回収率：47/47都道府県（100%）

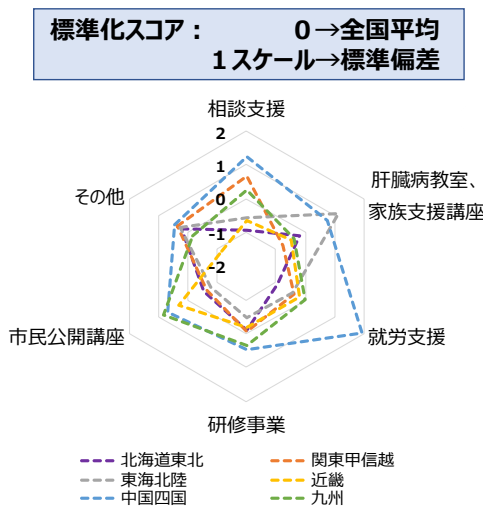


自治体事業指標の評価 (H30/R1) - 肝炎Co配置指標



拠点病院事業指標 (18 指標)

拠点病院事業指標は拠点病院現状調査と併せて令和元年6-7月に実施した。全71拠点病院から回答が得られた(回収率100%)。各地域ブロックが肝炎医療に関する異なる背景を持つことを考慮し、拠点病院事業の全体像を捉えるためにバランスデータ(レーダーチャート)で評価した。



全国6ブロック別にレーダーチャートで比較すると、中四国ブロック、九州ブロックでは全体的に全国平均を上回る取り組みがされていることが明らかになった。

(結果のまとめ)

いずれのブロックでも平均-SD以下を認

めず、全国的に均てん化した拠点病院事業が行われていた。

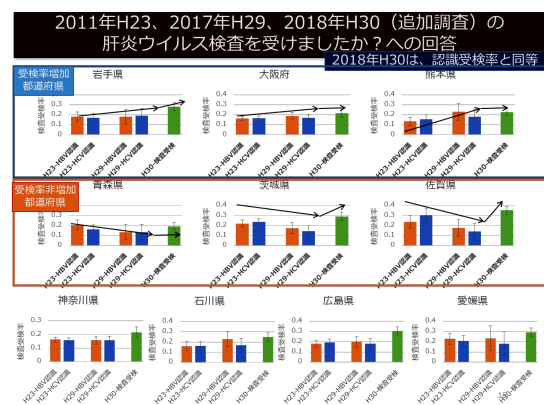
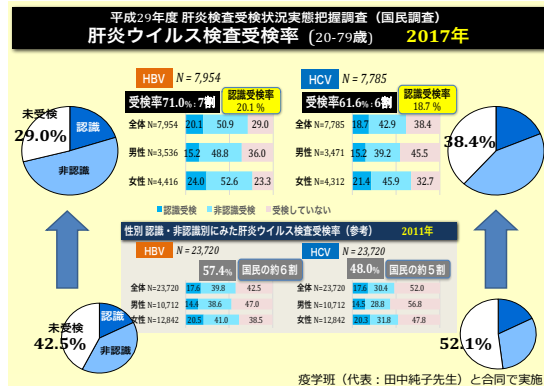
東海北陸ブロックでは患者・家族向け講座、中四国ブロックでは就労支援、九州ブロックではシミ向け啓発活動に力を入れていた。

ウイルス肝炎検査受検に関する国民調査・追跡調査実施

平成23年度及び平成29年度の結果から、6年間で受検率が増加した、あるいは増加しなかった10府県(青森県、岩手県、茨城県、神奈川県、石川県、大阪府、広島県、愛媛県、佐賀県、熊本県)を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた20歳~85歳の日本人11,000件(10地域x110件)を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。調査期間は平成31年1月~2月、白票等の無効票を除いた有効回収数は4,585枚(41.7%)であった。調査項目は、B型肝炎・C型肝炎の知識、検査受検の有無、広報活動や公的助成の認知、生活習慣・QOLに関する全25項目である。その結果、以下のことが明らかになった。

- 10府県の肝炎ウイルス検査受検率は19~35%で、全体では26%であった。佐賀県、茨城県は平成23年度と平成29年度の調査により、認識受検率が増加しなかった県とされたが、平成30年度の認識受検率は増加していた。
- 両県では、大々的に肝炎検査普及活動を行ったため、平成23年度の認識受検率が高かったため、相対的に平成29年度の認識受検率が増加しなかったと考えられた。

- 行政施策の認知度は、10 府県全体で知って肝炎プロジェクト 19.7%、無料肝炎ウイルス検査 11.1%、初回精密検査・定期検査公費補助 9.0%、抗ウイルス療法医療費助成 12.2%、肝炎コーディネーター2.9%であり、10 府県の中で佐賀県が最も高かった。
- 知っている自治体の取り組みは、10 府県全体でテレビ広報 25%、広報誌（肝炎ウイルス検査）12%、医療機関へのチラシ・ポスター12%などであり、10 府県の中で佐賀県ではテレビ広報 49%、広報誌 21%、医療機関へのチラシ・ポスター18%などいずれも高値であった。
- 肝炎ウイルス検査受検者の受検機会・場所については、10 府県全体では勤務先や健保組合の検診と答えたものが 44%で最も高かった。府県ごとにみると、府県により受検機会は様々であり、岩手や佐賀のように住民検診と同等あるいは住民検診の方が高い府県もあった。
- 一方、肝炎ウイルス検査未受検者の未受検理由は、10 府県全体では定期検診のメニューにないから 42%、きっかけがなかった 37%、自分は感染していないと思うから 32%がいずれの府県でも高かった。



肝硬変移行率指標研究

APRI score, FIB-4 index の診断精度：
B型肝炎 207例、C型肝炎 641例を用いて APRI score および FIB-4 index と組織学的線維化診断との整合性を検討した。組織学的線維化程度と APRI score、FIB-4 index はよい相関を示した。advanced fibrosis(F3 相当)、肝硬変を end point とする ROC 解析では C型肝炎では B型肝炎より比較的良い相関を示した。(C型肝炎の AUROC:F3 診断、APRI score 0.781、FIB-4 index 0.796。肝硬変診断、APRI score 0.824、FIB-4 index 0.852。B型肝炎の AUROC:F3 診断、APRI score 0.651、FIB-4 index 0.752。肝硬変診断 APRI score 0.689、FIB-4 index 0.754)。正診率は B型肝炎、C型肝炎いずれにおいても、

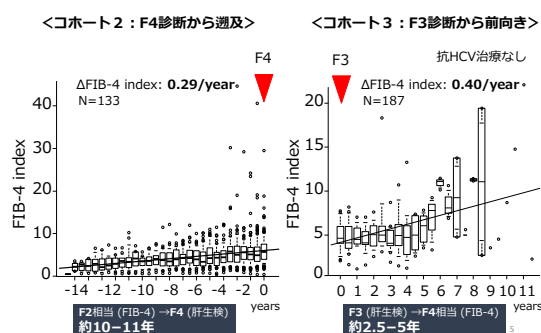
また APRI score、FIB-4 index とも、特異度 80%となるカットオフ値を用いた場合に正診率が最大となり、カットオフ値は B 型肝炎 F3 診断 APRI score 1.10、FIB-4 index 2.06、肝硬変診断 APRI score 1.13、FIB-4 index 2.32、C 型肝炎 F3 診断 APRI score 1.14、FIB-4 index 3.47、肝硬変診断 APRI score 1.49、FIB-4 index 4.23 であった。

コホート②：B 型肝炎 26 例、C 型肝炎 134 例が検討可能だった。

C 型肝炎症例群における年率変化値は APRI=0.09/year、FIB-4 index =0.29/year であった。APRI score では F2 (カットオフ値 0.5) から F4 (1.49) に至るまでの年数は 11 年、F3 (1.14) から F4 に至るまでの年数は 3.8 年であった。また FIB-4 index では F3 (3.47) から F4 (4.23) までの年数は 2.6 年であった。B 型肝炎症例群では一定の傾向を認めなかった。

コホート③：B 型肝炎 145 例 (検討期間中治療あり 136 例、治療なし 9 例)、C 型肝炎 187 例 (検討期間中治療あり 159 例、治療なし 28 例) が検討可能であった。

C型肝炎患者におけるFIB-4を用いた肝線維化進展の評価
共同研究：NCGM国府台病院、真光野赤十字病院、金沢大学病院等含む拠点病院10施設



C 型肝炎未治療症例で APRI score、FIB-4 index の漸増傾向を認めた。年増加速度は APRI 0.14/year、FIB-4 index 0.40/year

であった。B 型肝炎では治療の有無にかかわらず APRI、FIB-4 index とも明らかな傾向を認めなかった。

D. 考察

平成 29 年度に確定した指標を平成 30 年度、平成 31 年度/令和元年度に調査し、結果を解析した。指標結果を各施設、都道府県の担当者で共有し、課題を明らかにすることで、医療・事業改善の契機となることが期待される。

各事業主体別指標の効果的な運用には継続調査が必要であるが、調査に伴う作業負担は小さくないため、簡略化した医療指標の作成、他の事業調査への組み込みなど、指標運用の工夫も必要である。

今年度は肝疾患専門医療機関を対象とした簡易版肝炎医療指標のパイロット調査を 10 都府県を対象に実施し、その結果を解析中である。次年度以降に全国展開するためには、設問内容、調査依頼方法、結果回収方法の検討が必要である。

2017 国民調査結果に関しては、2011 年調査の結果との比較から認識受検者より以上に非認識受検者の割合が増えていることが明らかとなった。また都道府県により受検率の変動に差が大きいことも明らかになった。2018 年度追跡調査の解析により、受検率の増減に影響する地域要因が明らかになった。

肝硬変移行率評価指標に関しては、C 型肝炎疾患においては APRI、FIB-4 が病態推移をある程度反映するマーカーとして有望であることが示された。しかし B 型肝炎の病態推移を評価するには、APRI、FIB-4 では不十分であり、ELF やエラストグラフィなど新たな Biomarker や画像評

価との組み合わせなど、更に検討が必要である。

E. 結論

肝炎医療指標、肝炎政策関連事業指標の調査と評価を行った。指標の有効性、妥当性、継続可能性から検討を行い、拠点病院向け肝炎医療（9 指標）、専門医療機関向け（16 項目）、自治体事業（19 指標）、拠点病院事業（18 指標）に整理し調査した。ウイルス肝炎受検に関する国民の意識を明らかにするために、2017 年版国民調査を実施した。2011 年版国民調査と比較して受検率の増減が顕著な 10 都道府県を対象に、追跡調査を実施した（20-85 歳の 11,000 人を対象）。受検率に寄与する因子を解析した。多施設共同で、ウイルス肝炎において APRI および FIB-4 の病態推移評価指標としての可能性を検討した。B 型肝炎では APRI/FIB-4 での評価は困難であった。C 型肝炎で治療を行わなかった症例群の検討によると、年増加速度は APRI 0.14/year、FIB-4 index 0.40/year であった。C 型肝炎においては、APRI, FIB-4 の有用性が示唆されたが、B 型肝炎を含めて新たな評価指標の探索が必要である。

F. 健康危険情報 無

G. 研究発表

1. 発表論文

- 1) Kitayama Y, Korenaga M, Setoyama H, Kanto T*. Efficient and practical dissemination of information on viral hepatitis in Japan: an effort by the Hepatitis

Information Center, National Center for Global Health and Medicine. *Global Health and Medicine*. 2019; 1(1): 20-22.

- 2) Setoyama H, Korenaga M, Kitayama Y, Oza N, Masaki N, Kanto T. Nationwide survey on activities of regional core center for the management of liver disease in Japan: Cumulative analyses by the Hepatitis Information Center 2009-2017. *Hepatology Research* 2020 Feb;50(2):165-173. Doi: 10.1111/hepr.13458. Epub 2019 Dec 18.
- 3) 瀬戸山博子、考藤達哉 ウイルス性肝炎に対する国の総合対策. 日本医師会雑誌 2020年2月1日 148(11) 2190-2194
- 4) 田中純子: 肝炎ウイルスキャリアと患者数の動向,内科,123(5):1047-1051,2019
- 5) 田中純子: B型肝炎の疫学- 肝炎ウイルスキャリアと患者数の動向-, *Progress in Medicine*,39(4) :369-374, 2019
- 6) 田中純子: HBV感染最新の疫学,肝胆膵 78(6):877-884, 2019

2. 学会発表

- 1) Setoyama H, Nishida N, Tanaka J, Mizokami M, Sasaki Y, Kanto T. Development of a dried blood spot-based host genome analysis method for hepatitis B-related genes and its clinical application in Cambodia. AASLD The Liver Meeting 2019.11.8~12.
- 2) 是永匡紹, 井出達也, 考藤達哉 肝炎ウイルス陽性者はどこにいるのか? ~職域における陽性率と受診行動~ 第23回日本肝臓大会 ワークショップ 神戸

2019年11月22日

- 3) **Masaaki Korenaga**, Chieko Ohe, Mrs. Keiko Kamimura, Jun Fukuyoshi, Tatsuya Ide, Hideaki Okada, Fumiyasu Kato, Satoshi Mochida, Takako Inoue. Isao Hidaka, Takemi Akahane and **Tatsuya Kanto** TAILORED MESSAGE INTERVENTIONS USING SOCIAL MARKETING APPROACH INCREASE THE NUMBER OF PARTICIPANTS IN VIRAL HEPATITIS SCREENING FOR JAPANESE WORKERS - MULTICENTER TRIAL OF 880,000 GENERAL CHECKUP APPLICANTS. AASLD2019 (アメリカ肝臓病学会 2019) Poster Boston 2019 年 11 月 8 日
- 4) **Masaaki Korenaga**, Chieko Ohe , Keiko Kamimura , Keiko Korenaga , Tatsuya Ide , Takako Inoue , Jun Fukuyoshi **Tatsuya Kanto** Tailored Message Interventions Using Social Marketing Approach Versus Traditional Message for Increasing Participation in Viral Hepatitis Screening for Japanese Workers International Liver Congress™ 2019 (国際肝臓学会 2019) Poster Wien 2019 年 4 月 11 日
- 5) 三野恵実、源内智子、西田ルリコ、應和卓治、**田中純子**、ひろしま肝疾患コーディネーターの現状と新たな取組, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.30.
- 6) 三野恵実、源内智子、西田ルリコ、應和卓治、**田中純子**、ひろしま肝疾患コーディネーターの現状と新たな取組, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.30.
- 7) **田中純子**、秋田智之, 男女共同参画・キャリア支援委員会特別企画「肝臓学・キャリア支援講座」Part1.医学統計, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.30.
- 8) 三野恵実、源内智子、岡崎宏美、西田ルリコ、應和卓治、**田中純子**、広島県における肝疾患対策-広島県肝疾患患者フォローアップシステムの運用と課題-, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.31.
- 9) 杉山文、三野恵実、源内智子、西田ルリコ、應和卓治、**田中純子**、広島県肝疾患患者フォローアップシステム登録者に関する集計解析結果, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.31.
- 10) 三野恵実、源内智子、岡崎宏美、西田ルリコ、應和卓治、**田中純子**、広島県における肝疾患対策-広島県肝疾患患者フォローアップシステムの運用と課題-, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.31.
- 11) 杉山文、三野恵実、源内智子、西田ルリコ、應和卓治、**田中純子**、広島県肝疾患患者フォローアップシステム登録者に関する集計解析結果, 第 55 回日本肝臓学会総会, 東京, 2019.05.31.
- 12) **Tanaka J**, Sugiyama A, Ko K, Yamamoto C, Epidemiological Assessment of the interventions for elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in Japan, AASLD The Liver Meeting 2019, アメリカ (ボストン) , 2019.09.11.
- 13) **板倉 潤**、黒崎雅之、**考藤達哉**、泉並木. ウイルス性慢性肝疾患における非侵襲的肝硬変診断の有用性と限界第 55 回日本肝臓学会総会 2019.5.30~31.
- 14) **板倉 潤**、**考藤達哉**、泉並木. 非侵襲的診断によるウイルス性慢性肝疾患の線維化

進展速度の検討. 第 23 回日本肝臓学会
大会 (JDDW 2019) 2019.11.21~22.

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況