

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）

肝炎医療指標・各事業指標の作成・運用・評価：

各事業平成 29 年度に研究班員、外部評価委員（患者代表含む）が指標検討委員会で討議し、デルファイ変法によって合意を得た指標を確定した。平成 30 年度に全指標を有効性、妥当性、継続可能性の観点から評価し、肝炎医療指標（29 指標）、自治体事業指標（19 指標）、拠点病院事業指標（18 指標）を確定した。同年、各指標を調査・評価した。令和元年度は肝炎医療指標（9 指標）・診療連携指標（6 指標）、自治体事業（19 指標）、拠点病院事業（21 指標）を調査・解析した。自治体事業指標の運用法を検討するために、自治体事業担当者を対象にアンケート調査を実施した。肝疾患専門医療機関を対象とした肝炎医療指標パイロット調査を全国 10 都道府県 50 施設を対象に実施した。

2017 年度国民調査と 2018 年度追跡調査の実施・評価：

平成 29 年度ウイルス肝炎受検に関する国民の意識全国調査（国民調査）を実施した。住民基本台帳・選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出により選ばれた 20-85 歳の 30,000 人を対象として標本調査を行なった。同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、平成 30 年度に 10 府県を対象に追加調査を実施し、受検率増減に關与する因子を解析した。

肝硬変移行率指標の検討：

2 回ないし 1 回肝生検を受けてその時点での線維化評価が確定している症例を用いて 3 つのコホートを設定し、多施設共同（全国 11 施設）で高度肝線維化（F3 相当）

から肝硬変（F4）に移行する年数・率の推定を試みた。

（結果）

肝炎医療指標・各事業指標の作成・運用・評価

- ・ 拠点病院では均てん化された肝炎医療が提供されている。
- ・ 拠点病院で電子カルテアラートシステムが導入されていても、対象患者の拾い上げと結果の確認が困難な場合がある。
- ・ 拠点病院・専門医療機関の院内連携・病診連携を推進する方策が必要である。
- ・ 肝炎医療コーディネーターの養成と拠点病院、専門医療機関、保健所への配置は進んでいるが、自治体担当部署への配置をさらに進める必要がある。
- ・ 自治体事業指標は自治体担当者には有用性が理解されており、今後事業計画への反映が期待される

2017 年度国民調査と 2018 年度追跡調査の実施・評価：

- ・ 2011 年度国民調査結果と比較して、2017 年度調査ではトータル受検率は 10% 以上増加した。
- ・ 2018 年度追跡調査では 10 都道府県の受検率変動に関する要因は多様であった。
- ・ 非認識受検率の低下を目指す対策が必要である。

肝硬変移行率指標の検討：

- ・ いずれのコホートでも B 型肝炎は肝硬変診断精度は低く、肝硬変移行率に一定の傾向を認めなかった。
- ・ C 型肝炎では後方視的解析群において APRI、FIB-4 index いずれも約 10 年で進行肝線維化（F2）から肝硬変への移行を認めた。
- ・ 前方視的解析群の無治療群では高度肝線維化（F3）から肝硬変への移行は 2.5-6 年であった。

（結論） 指標調査の結果、肝疾患診療連携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いたが、院内連携・病診連携の改善が必要である。専門医療機関向け肝炎医療指標の全国展開が期待される。国民のウイルス肝炎検査受検意識は向上しているが、受検しない層へは地域の実情や感情に応じたアプローチが必要である。また非認識受検率の低下が必要である。肝硬変移行率評価指標に関しては、C 型肝炎に置いては APRI/FIB-4 の有用性が示されたが、B 型肝炎に対しては別の指標が必要である。

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

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旨とし、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。

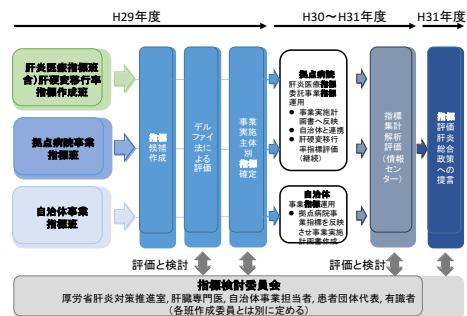
B. 研究方法

肝炎医療指標、事業評価指標の開発と運用：

平成 29 年度：肝炎対策基本指針の見直しにより設定された達成目標（肝硬変、肝がんへの移行者の減少）の実現に資することを旨とし、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（肝炎情報センター事業は肝炎対策推進室での実施有無評価になるため指標案は作成せず）。指標の作成にはデルファイ変法を用いる。作成の過程で、実際に事業実施、医療の対象となる患者団体からの意見も積極的に反映させる。

肝炎医療指標、拠点病院事業指標、自治体事業指標の策定と運用



平成 30 年度：平成 29 年度に確定した指標（肝炎医療（32 指標）、自治体事業（26 指標）、拠点病院事業（21 指標））を各事業主体別に評価した。

平成 31 年度/令和元年度：修正版肝炎医療の一部（9 指標）、診療連携指標（6 指標）、自治体事業（19 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。

事業主体別指標候補（抄）					
項目	分子	分母	機関	対象	評価
肝炎-8	肝線維化指標の使用	日常診療に半胱氨酸肝線維化診断を用いている患者数	通院中・入院中のB型肝炎、C型肝炎患者数	肝炎学会「B型肝炎治療ガイドライン」/「C型肝炎治療ガイドライン」	拠点病院医師
肝炎-9	肝炎ウイルス陽性患者数（電子カルシを用いた肝炎ウイルス陽性者アラートシステムを導入している（導入していない=0、導入していない=1））	定数=1		「予病等」に付される肝炎ウイルス検査の結果の医師について、厚生労働省健康局長府対策科長通知（健発第022号）	拠点病院現況調査
肝炎-10	初回DAA治療開始に該当する2回目以降DAA治療前のRAS検査を実施している	治療開始前（CHVR/RAS検査を実施した人）	C型肝炎（肝硬変）患者でDAA治療を受けた人	肝炎学会「C型肝炎治療ガイドライン」	拠点病院医師
自治体事業-10	郵送検別、肝炎ウイルス検査陽性検出率（特定感染症検査等事業分・検出率）及び肝炎ウイルス陽性者数（特定感染症検査等事業分・検出率）	初回検別検査受診者数（特定感染症検査等事業分・検出率）	HCV抗体陽性者数、HbS抗原陽性者数（特定感染症検査等事業分・検出率）及び肝炎ウイルス陽性者数（特定感染症検査等事業分・検出率）	健康増進事業、特定感染症検査等事業	各都道府県に医師
自治体事業-11	肝炎ウイルス陽性者受診率	肝炎ウイルス陽性者の指定医療機関受診者数	肝炎ウイルス検査陽性者でフォローアップ事業対象者数	健康増進事業、重症化予防推進事業	自治体調査
自治体事業-1	肝炎医療コーディネーター配置状況（配置場所別）	少なくとも1人の肝炎医療コーディネーターが配置されている拠点病院数	肝炎医療連携拠点病院数	肝炎医療コーディネーターの養成及び活用について（2017年10月10日発出）第4号厚生労働省健康局長通知	自治体調査
拠点病院-4	肝炎患者相談センター相談件数	相談件数（総数）	定数=1	肝炎患者等支援対策事業実施要綱	拠点病院現況調査

指標（分子/分母）とは：事業改善のための目印として利用される数値表現。「プロセス」と「アウトカム」を扱う量的なツール

・**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

平成 30 年度: 平成 30 年 4 月-9 月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。

令和元年度: 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。前年度と同様に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。

肝炎等克服政策研究事業「診療連携班」（代表: 金子周一）と連携して、病診連携指標（HBV/HCV 別・計 6 指標）を作成し、肝炎医療指標調査と併せて実施した。

また、肝疾患専門医療機関向け医療指標パイロット調査を実施した。

・**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 施設をめど。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发出した。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）

・**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。
平成 30 年度/令和元年度: 同様に実施。

令和元年度: 自治体事業担当者を対象に自治体事業指標に関するアンケート調査
調査期間: 令和元年 7 月 18 日～8 月 9 日
対象自治体 154（都道府県 47、保健所設置市・特別区 97）
回収自治体 116（都道府県 43、保健所設置市・特別区 73）回収率 75%

・**拠点病院事業指標**: 平成 29 年度時点拠点病院（全 70 施設）、平成 30 年度時点拠点病院（全 71 施設）を対象として実施。
平成 30 年度: 肝炎情報センターが実施した平成 29 年度拠点病院現状調査と併せて、平成 29 年度実績について平成 30 年 6 月-7 月に調査した。

令和元年度: 前年度と同様に平成 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 年度国民調査・2018 年度追跡調査）:

平成 29 年度: 肝炎検査受検状況実態を把握するため、住民基本台帳・選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出により選ばれ

た 20-85 歳の 30,000 人を対象として標本調査を行なった。調査項目は平成 23 年度の国民調査を踏襲しているが、一部修正を行っている。また QOL の検討用に、日本版 EQ-5D(3 段階版)の質問票を追加した。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明らかにする。

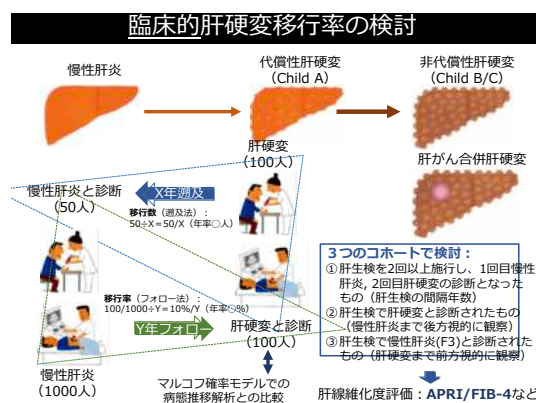
平成 30 年度/令和元年度 : 2017 年国民調査結果より、ウイルス肝炎検査受検率およびその変化には地域差があることが明らかになった。都道府県別にみた肝炎ウイルス検査受検率の変化に寄与する要因を検討するために、追加調査を実施した。対象は受検率が増加あるいは減少している 10 府県(青森、岩手、茨城、神奈川、石川、大阪、広島、愛媛、佐賀、熊本)とし、選挙人名簿に基づく層化二段無作為抽出法により選出された 20-85 歳の 11,000 人とした。平成 31 年 1 月に調査票を配布し、令和元年度に解析を行った。ウイルス肝炎検査に対する国民意識の変化、肝炎施策の認知度の向上等を地域性の観点から明らかにする。

肝硬変移行率評価指標の開発と運用 :

平成29年度 : 武蔵野赤十字病院、国立国際医療研究センター、金沢大学病院においてウイルス肝炎患者コホートを設定する。

- ・コホート①: 肝生検を 2 回以上実施されており、最終的に肝硬変 (F4) と診断された患者
 - ・コホート②: 肝生検により肝硬変 (F4) と診断された患者 (後方視的観察群)
 - ・コホート③: 肝生検により高度線維化 (F3) と診断された患者 (前方視的観察群)
- 上記 3 コホートで、保険診療内検査で算

出可能であり、肝線維化判別能が認められている線維化マーカー (APRI、FIB-4 等) 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。



平成30年度 : 研究参加施設 : 武蔵野赤十字病院、国立国際医療研究センター、金沢大学、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 (全国10施設) からの症例登録を推進し多数例で検討した。

令和元年度 : 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≤)" 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。

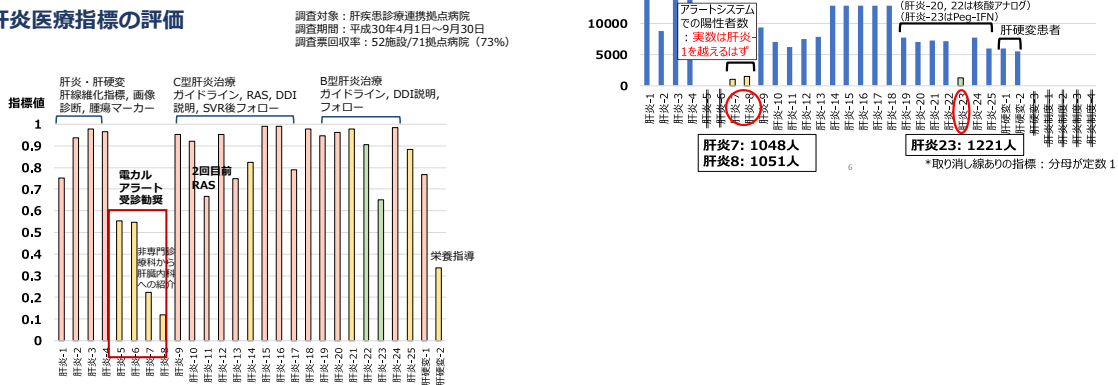
C. 研究結果

肝炎医療指標、自治体事業指標、拠点病院事業指標の評価

平成30年度肝炎医療指標調査(32指標):

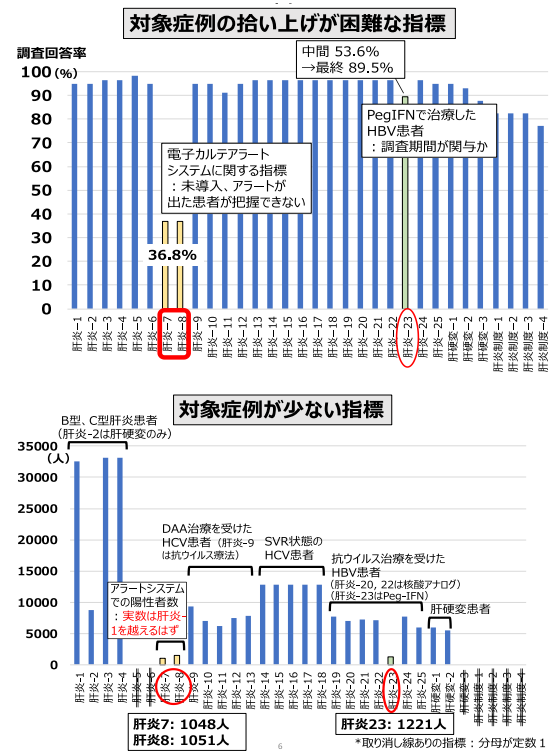
全指標の中央値は0.90であった。重み別の中央値は「重要」指標が0.95、「標準」指標が0.55、「参考」指標が0.78であり、拠点病院では均てん化された肝炎医療が提供されていた。

肝炎医療指標の評価

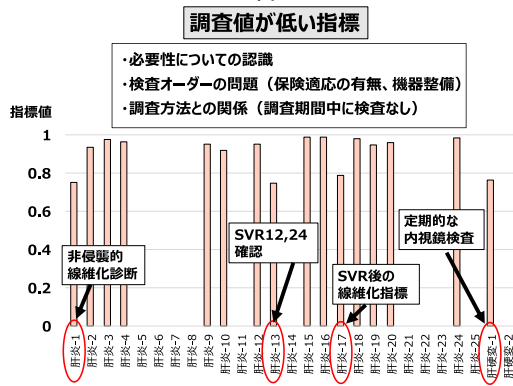


指標の適正度について、1) 対象症例の拾い上げが困難、2) 対象症例が少ない、3) 調査値が低いという3つの観点から検討

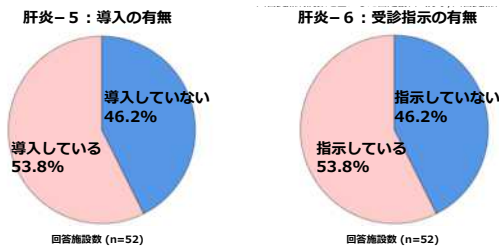
した。各指標の調査回答率を比較すると、電子カルテアラートシステムに関する指標(肝炎-7、肝炎-8)が平均36.8%と低値であった。対象症例数を比較しても、同指標やB型肝炎PEG-IFNα投与例は少数であった。調査値の低い指標に関しては、調査期間(6ヶ月)の影響や必要性の認識の差が影響している可能性が示唆された。これらの指標に関しては、有効性、継続性を再評価し、削除または重みの変更も必要である。



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)

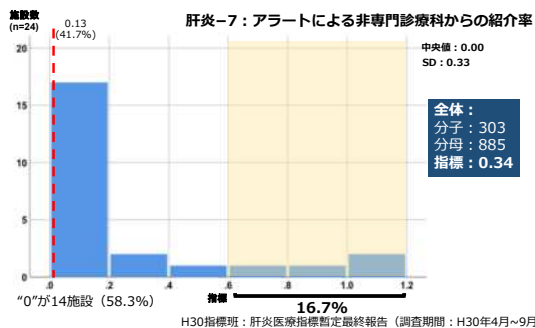


肝炎ウイルス陽性者を適切に専門医に紹介し、必要な医療を提供するためには、電子カルテを用いた陽性者アラートシステムの設置が求められている。拠点病院における陽性者アラートシステムの導入率は50%程度であった。



H30指標班：肝炎医療指標暫定最終報告（調査期間：H30年4月～

特に、非専門診療科からアラートシステムを介して消化器内科、肝臓内科への紹介指標（肝炎-7）は達成度が低く、システムが設置されていても十分に機能していない状況が明らかになった。



H30指標班：肝炎医療指標暫定最終報告（調査期間：H30年4月～9月）

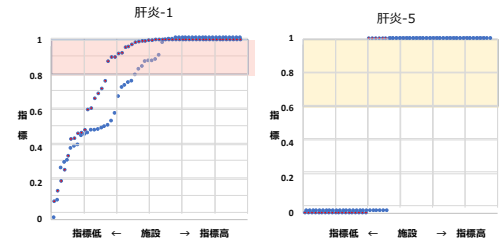
令和元年度拠点病院向け肝炎医療指標（9指標）:

◎ 調査結果

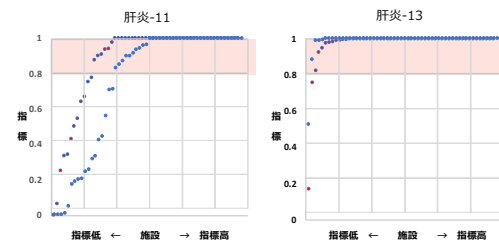
指標	分子	分母	指標値
1. 肝炎- 肝硬変診断	2382	6034	0.395
2. C型肝炎	1151	2312	0.498
3. 肝臓がん	1151	2312	0.498
4. 肝臓がん	1151	2312	0.498
5. 肝臓がん	1151	2312	0.498

- H30
- R1

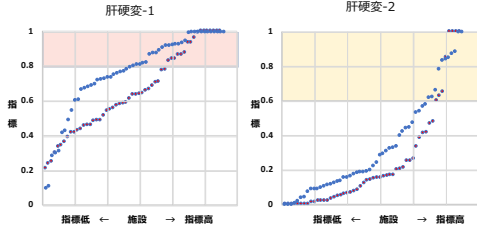
重み	指標番号	項目	分子	分母
絶対	肝炎-1	日常診療に肝線維化指標を用いている	日常診療に非侵襲的肝線維化診断 B型肝炎、C型肝炎患者数	
標準	肝炎-5	肝炎ウイルス陽性者受診勧奨（電子カルテによる陽性者アラートシステム）	電子カルテを用いた肝炎ウイルス陽性者アラートシステムを導入している	導入していない=1



重み	指標番号	項目	分子	分母
絶対	肝炎-11	C型肝炎に対するSVR評価基準を設けている	SVR評価を終了後12週と24週で再評価している（あるいは予定している）人	C型肝炎患者でDAA治療を受けた人
絶対	肝炎-13	C型肝炎SVR後のフォロー方針を設けている	医師からSVR後の定期的通院を指示した人	C型肝炎治療を受けてSVRとなった人



種別	指標番号	項目	分子	分母
絶対	肝硬変-1	肝硬変の合併症の評価基準を設けている	食道・胃静脈瘤の検出目的で上部消化器内視鏡を半年以内に実施した人	肝硬変と診断された患者数
標準	肝硬変-2	肝硬変の合併症の評価基準を設けている	栄養相談・栄養指導を半年以内に実施した患者数	肝硬変と診断された患者数



(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)

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 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。

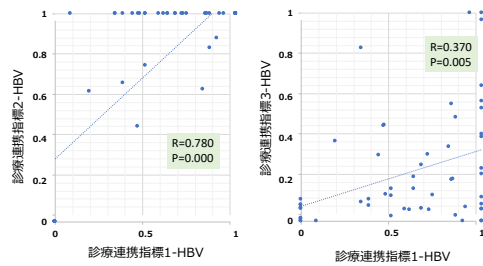
令和元年度診療連携指標の評価

本調査における回収率は 80.2% (57/71 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	北関東圏	関東甲信越	東海北陸	近畿	中国四国	九州	全国
診療連携指標1-HBV	分子	37	150	43	121	206	38
	分母	78	264	62	41	341	48
指標	0.47435897	0.56818182	0.69354839	2.95121395	0.60410557	0.79166667	0.71342926
診療連携指標2-HCV	分子	51	335	49	187	376	22
	分母	68	305	78	110	479	27
指標	0.75	0.66363634	0.62820513	1.7	0.79123173	0.81481481	0.8074151
診療連携指標3-HBV	分子	32	147	46	31	207	38
	分母	39	239	46	31	207	38
指標	0.82051282	0.61506276	1	0.19354839	0.99516988	1	0.99833333
診療連携指標3-HCV	分子	49	328	39	285	375	22
	分母	57	487	40	97	379	22
指標	0.85964912	0.67351129	0.975	2.97938144	0.98944591	1	1.01848426
診療連携指標3-HBV	分子	172	790	61	350	198	174
	分母	1069	2522	550	1368	1744	469
指標	0.16089804	0.31328346	0.11090909	0.28022416	0.1135211	0.37908497	0.22981694
診療連携指標3-HCV	分子	332	1310	51	719	432	217
	分母	1317	3854	410	1647	2332	648
指標	0.25208888	0.33998599	0.12498024	0.43655131	0.18524871	0.36574071	0.3416221

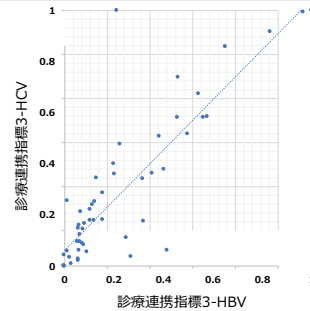
紹介率（診療連携指標 1）と逆紹介率（診療連携指標 3）の関係をみると下図のように強い正の相関を呈していた。

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）



令和元年度専門医療機関向け肝炎医療指標パイロット調査

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）

肝臓専門医療向け肝炎医療指標調査

【調査対象】 令和元年度/令和2年度にHBV/HCVのいずれかの肝炎の診断を受けた患者を調査し、その診療経過をベースとして調査を行う
 詳細は必ずご確認ください
 調査の対象
 ・調査対象は慢性肝炎、急性肝炎、肝硬変、肝がんを問わず
 ・調査対象は慢性肝炎、肝硬変、肝がん、治療を問わず

調査対象
 (1) 肝がん、重症肝炎または肝硬変の診断を受けた患者を調査対象とする
 はい いいえ その他
 (2) 肝炎の診断を受けたか
 一次医療機関 二次医療機関 三次医療機関
 (3) 2018年度の外来のべ患者数(肝疾患を含む全外来患者数)
 名
 (4) 2018年度の入院のべ患者数(肝疾患を含む全入院患者数)
 名
 (5) 常勤の肝臓専門医又は指導医の人数(外来診療のみの従事者も可)
 名
 (6) 非常勤の肝臓専門医又は指導医の人数(外来診療のみの従事者も可)
 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よう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
 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
 名
 (9) 肝炎医療コーディネーターの人数(常勤・非常勤を問わず)
 名
 (10) 重症肝炎における肝臓専門医の診断を受けた患者の受診の状況を調査して下さい
 はい いいえ その他

ウイルス肝炎のべ患者数(外来+入院)
 B型肝炎 名
 C型肝炎 名

ウイルス肝炎治療のべ患者数(自施設実施分)
 インターフェロン 名
 C型肝炎 名
 インターフェロン 名

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

- 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

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年度の入院のべ患者数(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人数(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人数(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よう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人数(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				

拠点病院事業指標 (18 指標)

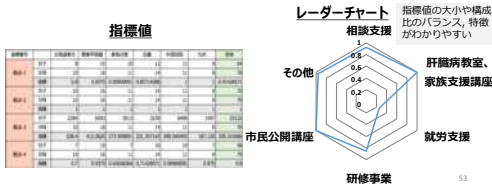
平成30年度/令和元年度: 拠点病院事業指標は拠点病院現状調査と併せて令和元年6-7月に実施した。全71拠点病院から回答が得られた(回収率100%)。各地域ブロックが肝炎医療に関する異なる背景を持つことを考慮し、拠点病院事業の全体像を捉えるためにバランスデータ(レーダーチャート)で評価した。

IV. 肝がん治療のべ患者数 (回答施設 = 24) ※(8)のみ22施設

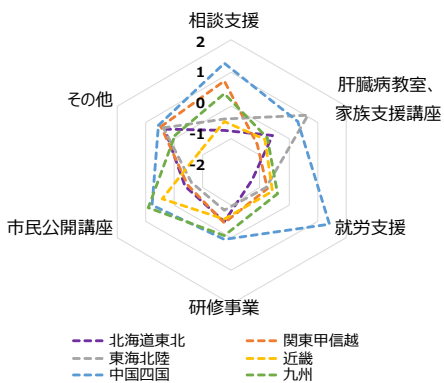
肝切除	9名
局所療法(ラジオ波焼灼療法、エタノール注入療法、マイクロ波凝固療法)	8名
肝動脈塞栓/化学塞栓療法/持続肝動注療法(TAE/TACE/HAIC)	18名
その他(分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害剤など上記以外の治療)	27名
全て平均値	

- (結果のまとめ)
- 二次医療機関からの回答が得られた

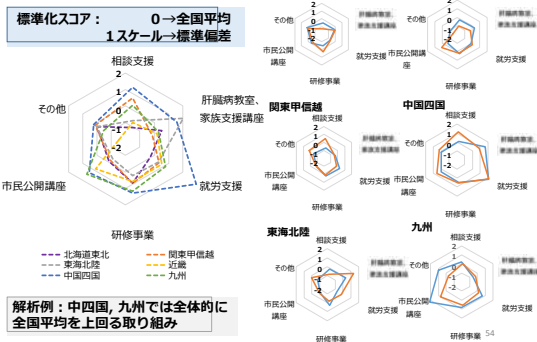
- ◎ 拠点病院事業の柱 * 指標に含まれる事業に色付け
- 1) 患者支援・・・相談支援業務、肝臓病教室、家族支援講座、就労支援、肝炎医療コーディネーター
 - 2) 研修事業・・・連絡協議会、医療従事者研修（肝炎専門、一般）
 - 3) 啓発事業・・・市民公開講座、その他の啓発（セミナー、イベントなど）
 - 4) その他・・・クリニックバス、陽性者アラートシステム他



標準化スコア： 0→全国平均
1スケール→標準偏差



拠点病院事業指標ブロック別レーダーチャート



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

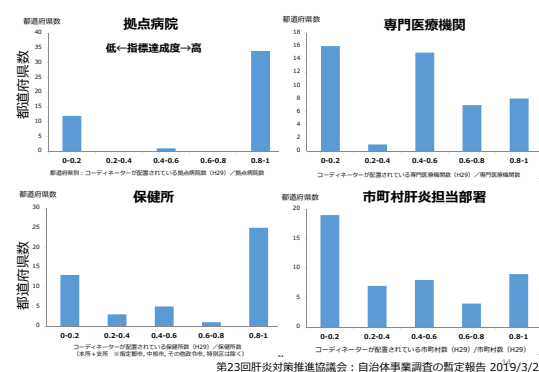
座、中四国ブロックでは就労支援、九州ブロックではシミ向け啓発活動に力を入れていた。

自治体事業 (19 指標)

平成 29 年度/平成 30 年度：自治体事業指標の評価に際して、指標に関する基本的な考え方を整理した (重み付け)。指標とは実施主体の取組状況を全国の中で評価し、実施主体に取り組みの改善を促すものであることから、自治体単位指標として修正した (検診関連 7、フォローアップ関連 3、施策関連 9) (19 指標)。

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が、肝疾患専門医療機関、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-肝炎医療コーディネーター配置状況

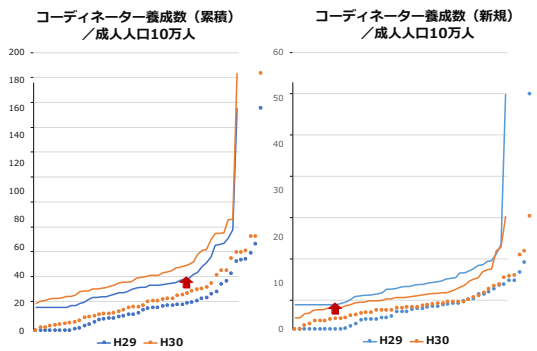


他の自治体事業指標に関しても、実際に都道府県毎に指標値を算出した。各指標から都道府県間における各種肝炎対策の相違が明らかとなった。

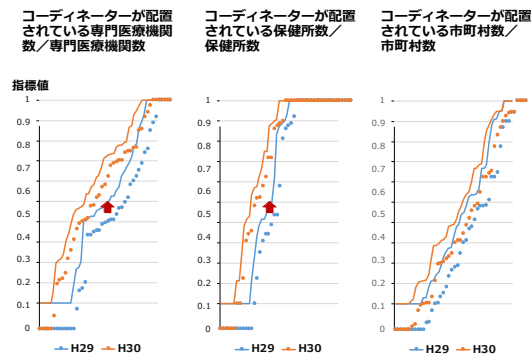
平成 30 年度/令和元年度：前年度と同様に都道府県ごとに指標値を算出した。拠点病院には肝炎 Co はほぼ配置が完了し

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)

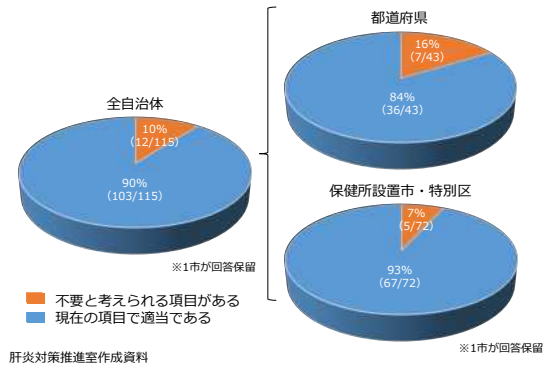


自治体事業指標の評価 (H30/R1) - 肝炎Co配置指標

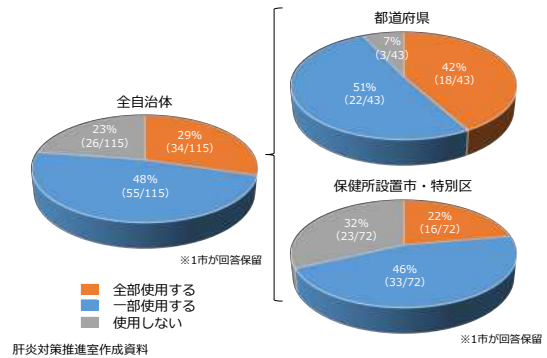


自治体事業指標に関するアンケート調査
調査期間：令和元年7月18日～8月9日
対象自治体 154 (都道府県 47、保健所設置市・特別区 97)
回収自治体 116 (都道府県 43、保健所設置市・特別区 73)
回収率 75%

1 指標の項目について



3-1 指標の利用について



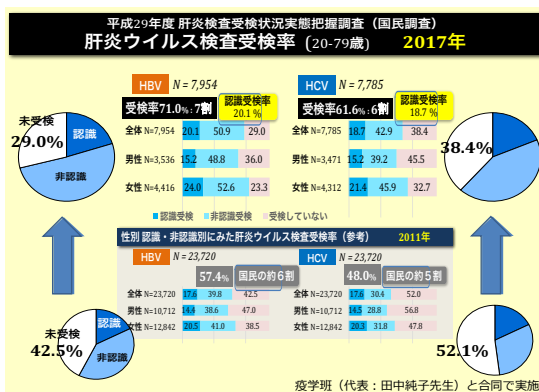
自治体担当者への調査によって、自治体事業の有用性が理解されており、今後の利用が期待される。

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29年度：平成29年12月に調査票・協力依頼状を発送し、平成30年1月末に回収を終了した。回収数は30,000件のうち10,203件、回収率は34.0%であった。H23年調査よりやや高い回収率となった。

1) 受検率については、H23年調査と同様の対象年齢(20歳～79歳)とした場合、B型肝炎ウイルス検査認識受検率20.1%、C型肝炎ウイルス検査認識受検率18.6%となった。これは、H23年調査と比較して2.5ポイント、1ポイントの増加が認められた。

- 2) 一方、非認識受検を含めた受検率についても、B型肝炎ウイルス検査受検率71.0%、C型肝炎ウイルス検査受検率61.6%となり、それぞれH23年調査と比べ、12.6ポイント、13.6ポイントの増加がみられた。
- 3) 未受検率については、性別、年齢別、ブロック別にみるとB型肝炎ウイルス未受検率、C型肝炎ウイルス未受検率いずれも10ポイント以上の減少が認められ、平成23年度からの6年間に於いて、未受検者が減少し、検査が推進したことが明らかとなった。

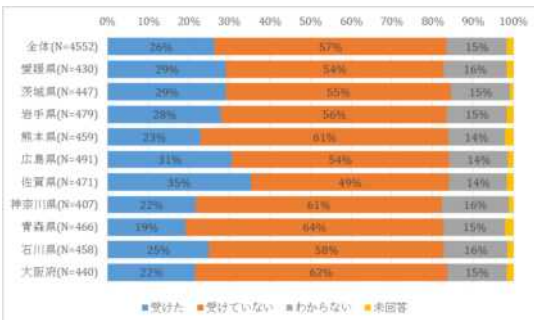
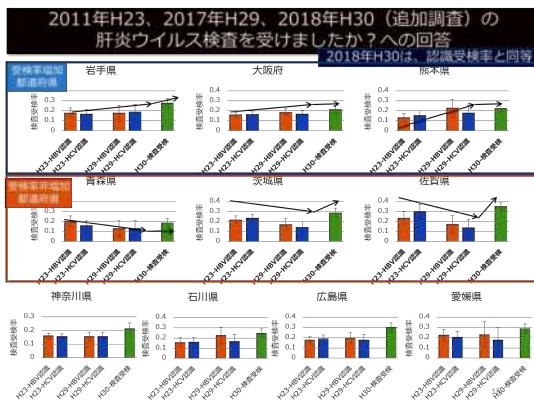


平成30年度/令和元年度:平成23年度及び平成29年度の結果から、6年間で受検率が増加した、あるいは増加しなかった10府県(青森県、岩手県、茨城県、神奈川県、石川県、大阪府、広島県、愛媛県、佐賀県、熊本県)を選択し、各自治体の選挙人名簿から層化二段階無作為抽出法により選ばれた20歳~85歳の日本人11,000件(10地域×110件)を対象とし、郵送による調査票配布及び回収を行った。調査期間は平成31年1月~2月、白票等の無効票を除いた有効回収数は4,585枚(41.7%)であった。調査項目は、B型肝炎・C型肝炎の知識、検査受検の有無、広報活動や公的助成の認知、生活習

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

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 知っている自治他の取り組みは、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。
- 4) 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。

5) 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：

平成 29 年度～令和元年度：

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 とともに、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。

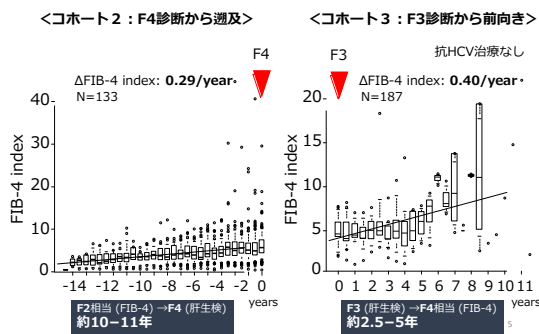
コホート②：B 型肝炎 26 例、C 型肝炎 134 例が検討可能だった。

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、武蔵野赤十字病院、金沢大学病院等七拠点病院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型肝炎患者においては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指標(9指標)、専門医療機関向け肝炎医療指標(16項目)、自治体事業指標(19指標)、拠点病院事業指標(18指標)に整理し調査した。経年的な調査結果の比較により、指標値の改善が認められた指標と、改善が認められない指標が明らかになった。今後は各事業主体別に効果的かつ効率的な指標の運用方法の確立が必要である。専門医療機関向け肝炎医療指標はパイロット調査によって専門医療機関の肝炎医療の状況が把握できることが示されており、次年度以降に全国展開が必要である。

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年版国民調査と2018年度追跡調査を実施した。国民の受検に関する意識は向上しており、国民への啓発に関する肝炎政策の成果が見て

取れた。一方で、いかなる機会を提供しても受検しない集団の存在も明らかになり、地域の実情や国民感情に応じた対策の立案が求められる。また、非認識受検率は低下しておらず、受検結果の周知の方法に課題が残る。

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型肝炎においては、APRI、FIB-4の有用性が示唆されたが、肝硬変進展率を反映する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
 - 7) Oza N, Isoda H, Ono T, Kanto T. Current activities and future directions of comprehensive hepatitis control measures in Japan: The supportive role of the Hepatitis Information Center in building a solid foundation. **Hepatol Res** 47(6): 487-496, 2017.
 - 8) Kanto T, Yoshio S. Hepatitis Action Plan and Changing Trend of Liver Disease in Japan: Viral Hepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Euroasian J Hepato-gastroenterology** 7(1): 60-63, 2017.
 - 9) 瀬戸山博子, 考藤達哉. わが国の肝炎総合対策：厚生労働省と肝炎情報センターの取り組み. 消化器・肝臓内科. 3(3): 277-285, 2018.
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.
- 15) 瀬戸山博子、是永匡紹、考藤達哉. 肝疾患診療連携拠点病院の現状と課題—肝炎情報センターによる拠点病院活動調査結果から. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
- 16) 是永匡紹、井出達也、考藤達哉. 職域肝炎ウイルス検査における「ついで・無料」の効果. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
- 17) 板倉 潤、瀬戸山博子、考藤達哉. ウイルス性慢性肝炎における APRI と FIB-4 index の経年推移—肝硬変移行率・数の実態把握に向けた指標班の取り組み. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
- 18) 田中純子、杉山 文、考藤達哉. 全国の肝炎ウイルス検査受検状況に関する調査研究—平成 29 年度肝炎検査受検状況実態把握全国調査 (国民調査) の結果から. 第 54 回日本肝臓学会総会 2018.6.14~15.
- 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