

令和元年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
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
分担研究報告書（総合）

肝炎医療評価指標、拠点病院事業指標の作成と評価、指標運用方法の検討

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

研究分担者：瀬戸山博子 熊本労災病院 消化器内科 部長

研究要旨：(背景) 2016年に見直された肝炎対策基本指針では、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。

(目的) 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。肝疾患診療連携拠点病院は地域肝炎医療ネットワークの中心であり、肝炎医療の提供のみならず、啓発活動、相談支援活動など拠点病院事業を展開している。

本分担研究では、肝炎医療指標、拠点病院事業指標、自治体事業指標を作成・運用する。指標調査を解析し、その妥当性、有用性、継続可能性を検証し、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。

(方法・結果) 平成29年度に指標検討委員会での討議を経て作成した指標を平成30年度に調査・評価した（肝炎医療（32指標）、自治体事業（26指標）、拠点病院事業（21指標））。肝炎医療指標については達成目標の設定と指標妥当性の検証を行った。達成目標は重み付け別に評価し、「絶対」指標については0.8以上、「標準」指標については0.6以上が妥当と考えられた。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（18指標）、診療連携指標（6指標）を調査・評価した。肝炎医療指標調査の一部の指標は前回調査時と著変なく低値であり対策が必要と考えられた。拠点病院事業指標については、レーダーチャートを用いた評価で、事業達成度に地域差が存在することが示唆された。診療連携指標においては紹介率が高い施設は逆紹介率も高いことが示された。全国自治体肝炎担当部署を対象とした自治体事業指標に関するアンケート調査によって、自治体事業指標項目の妥当性が示され、今後も事業計画への運用に前向きな結果が得られた。

(考察) 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ることが明らかになったが、電子カルテアラートシステム導入・整備、院内連携・病診連携は改善が必要である。拠点病院事業に関しては概ね達成度は高いが、就労支援事業など地域ブロック間で達成度に差を認める事業もあった。自治体事業指標は地域の実情に応じた運用方法の提案が必要である。

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。

本分担研究では、肝炎医療提供の程度と質を評価する肝炎医療指標、肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院）事業指標を作成・運用する。また、自治体事業指標の運用方法を検討する。調査結果から指標の妥当性、有用性を検証し、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30年度は平成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/令和元年度は修正版肝炎医療の一部（**9指標**）、診療連携指標（**3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。

・**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。

・**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。

・**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。

（倫理面への配慮）

本分担研究は、事業調査によって収集されたデータに基づく解析研究であり、個人情報を取り扱うことはない。したがって厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年12月22日）を遵守すべき研究には該当しない。

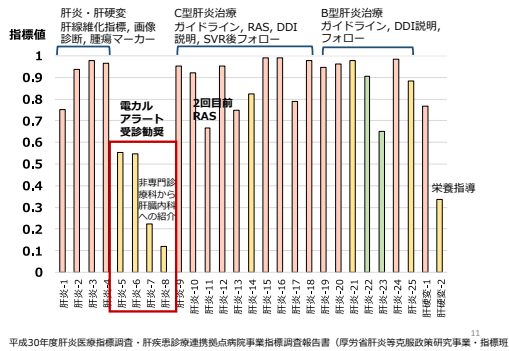
C. 研究結果

肝炎医療指標、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。

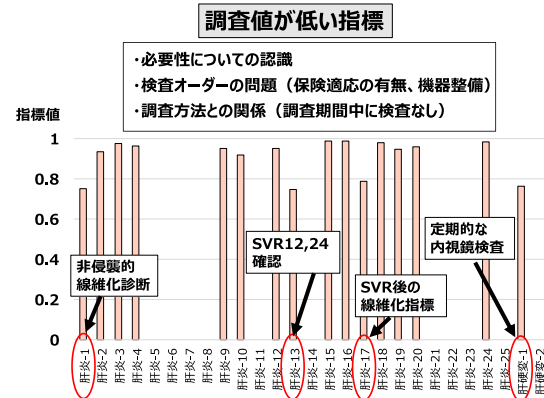
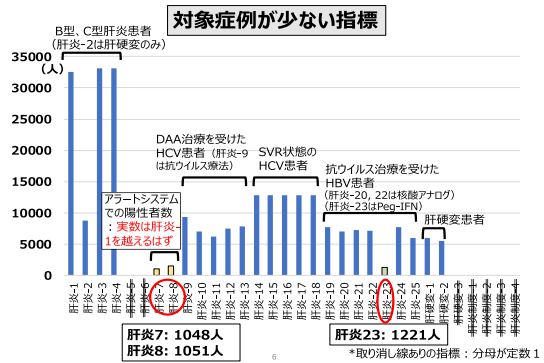
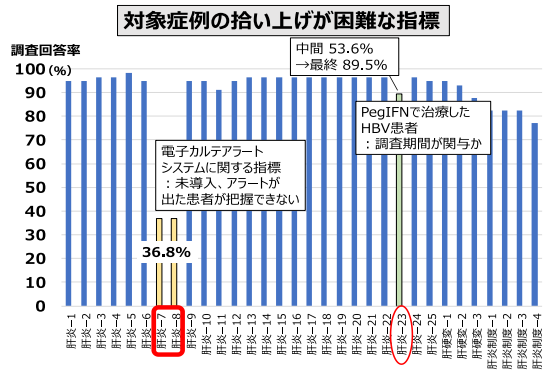
肝炎医療指標の評価

調査対象：肝炎診療連携拠点病院
調査期間：平成30年4月1日～9月30日
調査票回収率：52施設/71拠点病院(73%)

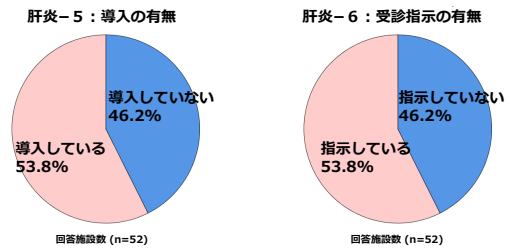


指標の適正度について、1) 対象症例の拾い上げが困難、2) 対象症例が少ない、3) 調査値が低いという3つの観点から検討した。

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。



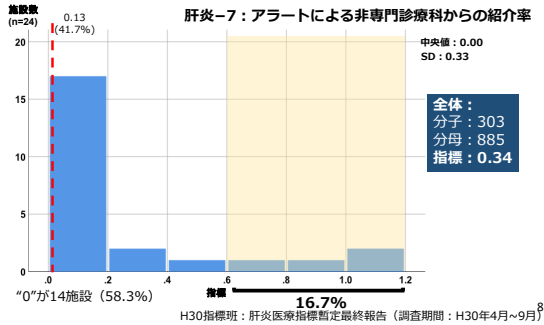
肝炎ウイルス陽性者を適切に専門医に紹介し、必要な医療を提供するためには、電子カルテを用いた陽性者アラートシステムの設置が求められている。拠点病院における陽性者アラートシステムの導入率は50%程度であった。



H30指標班：肝炎医療指標暫定最終報告(調査期間：H30年4月～9月)

特に、非専門診療科からアラートシステム

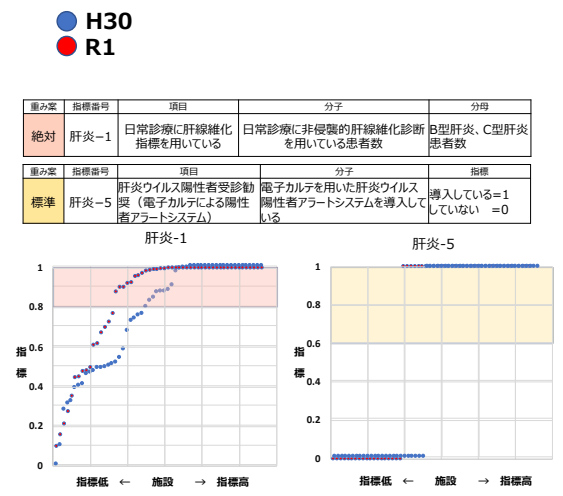
を介して消化器内科、肝臓内科への紹介指標（肝炎-7）は達成度が低く、システムが設置されていても十分に機能していない状況が明らかになった。



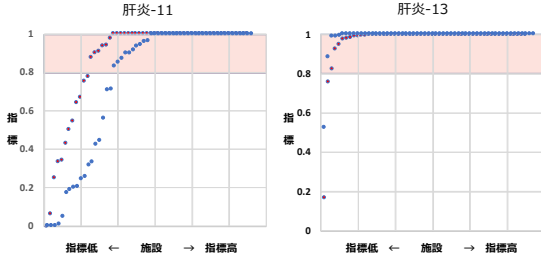
令和元年度肝炎医療指標調査（9指標）：71施設中57施設から回答が得られた（回収率：80.2%）。（結果下図）

◎調査結果

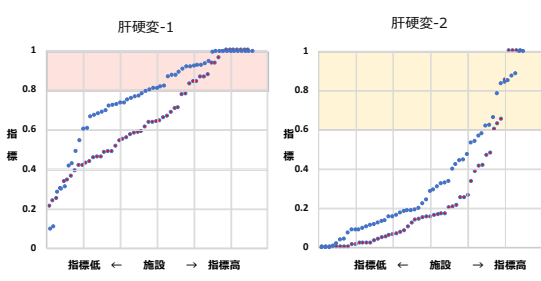
指標	項目	分子	分母	指標
1. 肝炎-7	分子	1999	6094	0.328
	分母	2386	6094	0.391
2. C型肝炎	分子	0.92010094	0.77507694	0.80000000
	分母	10	14	0.71428571
3. SVR確認	分子	0.45454545	0.57428571	0.79166667
	分母	10	14	0.71428571
4. 定期的内視鏡	分子	0.4	7	0.57142857
	分母	10	14	0.71428571
5. 栄養指導	分子	0.4375	0.45454545	0.96250000
	分母	10	14	0.71428571
6. 肝がん、重度肝硬変支援事業	分子	0.74647887	0.11912222	0.62666667
	分母	119	474	0.25105485
7. RAS検査	分子	0.80	513	0.15594542
	分母	1151	331.2	0.34746831
8. 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	分子	0.99913119	0.97884472	0.98000000
	分母	240	240	1.00000000
9. 非侵襲的肝線維化診断	分子	0.56330202	0.84146341	0.66954545
	分母	148	222	0.66666667



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週で実施している（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
重み	指標番号	項目	分子	分母
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



重み	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・胃静脈瘤の検査目的で上部消化管内視鏡を一年以内に実施した人	肝硬変と診断された患者数
重み	指標番号	項目	分子	分母
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

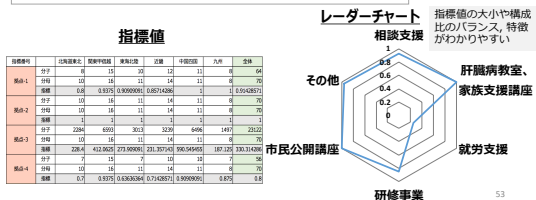


- (指標値の変化)
- 指標が増加（改善）：肝炎 1, 11, 肝炎制度 4
 - 指標が変化なし：肝炎 5, 6, 13, 肝硬変 1, 2
 - 指標が減少（悪化）：肝炎 9
- (結果のまとめ)
- 非侵襲的肝線維化およびSVR確認に関する指標は、設問を分かりやすくすることで改善した。
 - 肝がん・重度肝硬変治療研究促進事業に関する指標は改善し、制度の認知が進んでいることが示唆された。
 - HCV RAS 検査については指標が有意に減少した。パンジェノタイプ型DAA製剤普及との関連が考えられた。

拠点病院事業指標（18指標）

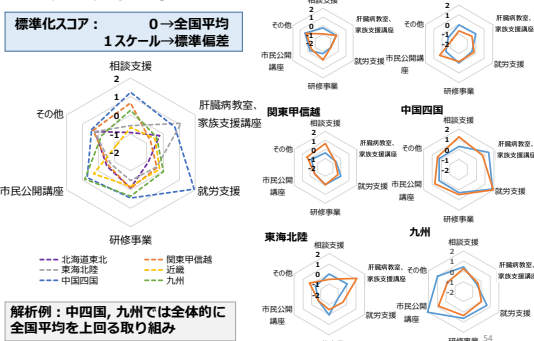
拠点病院事業指標は拠点病院現状調査と併せて平成30年6-7月、令和元年6-7月に実施した。全71拠点病院から回答が得られた（回収率100%）。各地域ブロックが肝炎医療に関する異なる背景を持つことを考慮し、拠点病院事業の全体像を捉えるためにバランスデータ（レーダーチャート）で評価した。

- 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（※カ、イノなど）
 - 4)その他・・・クリニカルパス、陽性者アラートシステム他



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。

拠点病院事業指標ブロック別レーダーチャート

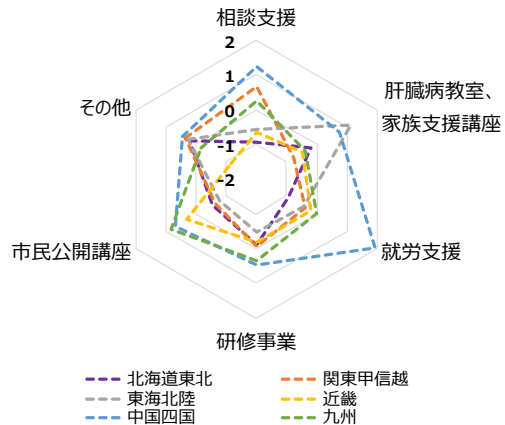


（結果のまとめ）

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。

標準化スコア：0→全国平均
1スケール→標準偏差

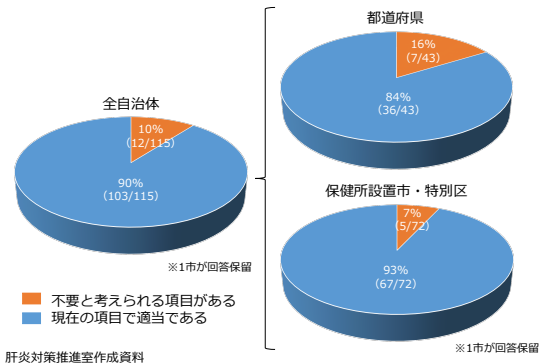


自治体事業指標に関するアンケート調査

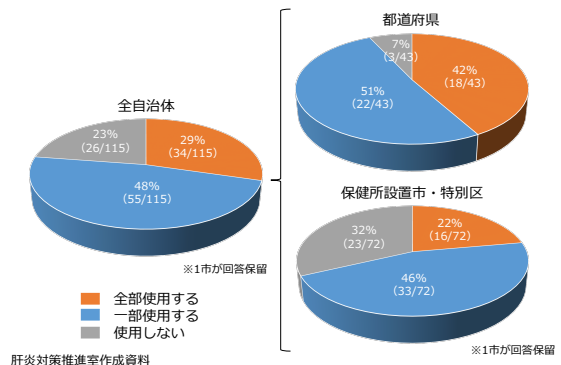
調査期間：令和元年7月18日～8月9日
対象自治体154（都道府県47、保健所設置市・特別区97）

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。

D. 考察

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おり、前年度から改善した指標が認められた、電子カルテアラートシステムの導入と内容の整備、肝炎ウイルス陽性者アラートシステムの設置状況、非専門診療科からの紹介（院内連携）、病診連携はまだ十分とは言えない。拠点病院事業に関しては概ね達成度は高いが、地域ブロック間で達成度に差を認める事業もあり、今後の取組が必要である。自治体事業指標は有用性が認められており、今後の積極的な運用が期待される。

E. 結論

肝炎医療指標、拠点病院事業指標を調査・解析した。自治体事業指標に関する、自治体担当者の意識調査を実施した。各事業主体別に効果的に運用する方法を提案する必要がある。

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 dis-

ease 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) Doi H, Yoshio S, Yoneyama K, Kawai H, Sakamoto Y, Shimagaki T, Aoki Y, Osawa Y, Yoshida H, **Kanto T**. Immune Determinants in the Acquisition and Maintenance of Anti-HBs in Adults After First-Time Hepatitis B Vaccination. *Hepatology Communications* 2019, in press.
- 5) Yoshio S, Mano Y, Doi H, Shoji H, Shimagaki T, Sakamoto Y, Kawai H, Matsuda M, Mori T, Osawa Y, Korenaga M, Sugiyama M, Mizokami M, Mita E, Katayama K, Tanaka J, **Kanto T**. Cytokine and chemokine signatures associated with hepatitis B surface antigen loss in hepatitis B patients. *JCI Insight*. 2018 Oct 18;3(20). pii: 122268. doi: 10.1172 /jci.insight.122268.
- 6) Ruzicka DJ, Tetsuka J, Fujimoto G, **Kanto T**. Comorbidities and co-medications in populations with and without chronic hepatitis C virus infection in Japan between 2015 and 2016. *BMC Infect Dis*. 2018 May 24;18(1):237. doi: 10.1186/s12879-018-3148-z.
- 7) Hoshino K, Sugiyama M, Date T, Maruwaka S, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Hokama A, Sakugawa H, **Kanto T**, Fujita J, Mizokami M. Phylogenetic and phylodynamic analyses of hepatitis C virus subtype 1a in Okinawa, Japan. *J Viral Hepatitis*. 2018 Mar 25. doi: 10.1111/jvh.12898.

- 8) 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.
- 9) Kanto T, Yoshio S. Hepatitis Action Plan and Changing Trend of Liver Disease in Japan: Viral Hepatitis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Euroasean J Hepato-gastroenterology* 7(1): 60-63, 2017.
- 10) 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

2. 知的財産権の出願・登録状況