

**平成31年度国際ヘルスケア拠点構築促進事業**  
**（タイにおける日本式肝臓サーベイランス・**  
**診断拠点構築プロジェクト）**  
**報告書**

**2020年2月**

**日本式肝臓サーベイランス・診断拠点構築コンソーシアム**  
**（代表団体：富士フイルム株式会社）**

**平成31年度国際ヘルスケア拠点構築促進事業  
(タイにおける日本式肝臓サーベイランス・診断拠点構築プロジェクト)**

**報告書**

**目次**

第1章	本事業の概要	2
1-1	背景・課題	2
1-2	本事業の目的（将来の事業目的と本年度の実施目標）	5
1-3	実施体制	7
1-4	実施内容の概略	10
1-5	スケジュール	13
第2章	日本式肝臓サーベイランス・診断の優位性訴求、タイ医療機関への技術移転	14
2-1	実証対象病院の見学・意見交換	14
2-2	日本病院におけるサーベイランス・診断現場の見学・関連技術紹介	22
第3章	日本式肝臓サーベイランス・診断の導入	27
3-1	実証対象病院における現状と課題の分析	27
3-2	機器等の導入・研修	30
3-3	日本式肝臓サーベイランス・診断の運用	33
3-4	肝臓サーベイランス・診断支援システムの仕様検討	37
第4章	実証評価	43
4-1	導入効果の検証	43
4-2	事業性の検討	44
第5章	周知広報	47
5-1	セミナーの実施	47
第6章	まとめ	54
6-1	本事業の成果	54
6-2	本事業の課題	55
6-3	今後の展開の方向性	56

## 第1章 本事業の概要

### 1-1. 背景・課題

#### ASEAN 諸国において肝癌の高度サーベイランス・診断の仕組み確立が急務

ASEAN 諸国では肝癌の患者数が多く、例えばベトナム・チョーライ病院の肝臓センターには1日100～150人の患者が訪れており、そのうち約半数は癌と診断されている。また、日本では肝癌の多くが2cm大以下で見つかるのに対し、ASEAN 諸国では肝癌と診断された患者のうち約半数が5cm大以上の進行癌で見つかるため、治療の選択肢として緩和的治療しか行えないことも少なくない。さらに、都市の病院で治療した後、地方に戻る患者については病院への足が遠のくため、再発の発見も容易ではない状況である。そのため、死亡要因に占める肝癌の割合は、タイで4.78%（癌の中で1位）、ベトナムで2.37%（同2位）、フィリピンで1.26%（同4位）となる等、癌の中でも上位を占めており、肝癌診療の対応が国家的課題となっている。

現地では、ア）押し寄せる患者に対応するために正確かつ効率よく診断する仕組みを構築すること、イ）肝癌による死亡率を下げるために早期発見の仕組みを確立すること、に対するニーズが非常に強くみられている。

図表 1 ASEAN 主要国の死亡要因に占める新生物疾患の内訳（2017年）

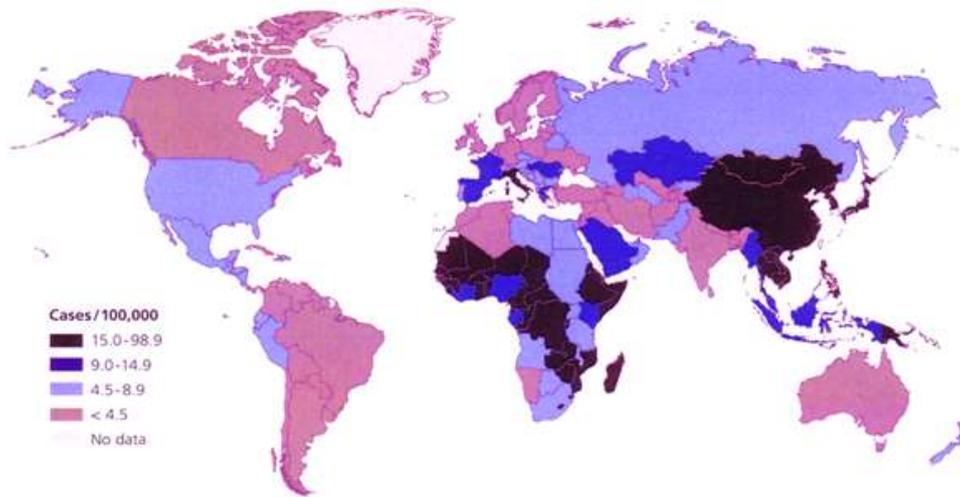
タイ			ベトナム			フィリピン		
順位	疾病名	割合	順位	疾病名	割合	順位	疾病名	割合
1	肝癌	4.78%	1	気管、気管支、肺癌	5.86%	1	気管、気管支、肺癌	1.91%
2	気管、気管支、肺癌	4.17%	2	肝癌	2.37%	2	乳癌	1.49%
3	結直腸・直腸癌	1.81%	3	結直腸・直腸癌	1.99%	3	結直腸・直腸癌	1.35%
4	乳癌	1.21%	4	胃癌	1.33%	4	肝癌	1.26%
5	白血病	1.01%	5	乳癌	0.95%	5	白血病	0.70%

出所：経済産業省「医療国際展開カントリーレポート各国編」

#### 日本の肝癌診断・治療技術は世界的に高水準にある

世界を見渡すと、肝癌は、東アジア（日本・中国等）、東南アジア、アフリカに多く、B型・C型ウイルス肝炎の流行地と強い相関がみられている。これらの地域と比較すると、欧米では肝癌患者数が少なく、とりわけ北米は最も少ない地域となっている（近年、北米でも増加傾向がみられる）。

図表 2 国別、人口 10 万人当たり肝癌症例数



出所：GLOBOCAN 2012

長年、肝癌と闘ってきた日本の医療は国際的に最高水準にあり、5 年生存率は日本で約 45%となっているのに対し、欧米では 10%以下、ASEAN 諸国ではそれ以下となっている (GLOBOCAN 2012)。

日本の肝癌診断・治療の優位性を支える要因の一つとして、早期発見を可能とするサーベイランス・診断技術が挙げられる。肝癌の治療法は、腫瘍因子（腫瘍径、腫瘍数）と肝予備力（肝臓のうち、癌ではない部分がどの程度障害を受けているか）とにより決定される。腫瘍径を例にすると、3 cm 大以下で発見できれば根治的治療（切除、移植、ラジオ波焼灼療法 (RFA)）をとれるが、それ以上だと緩和的治療（肝動脈化学塞栓術 (TACE)、分子標的治療薬）をとらざるを得ないケースが増えてしまう。肝癌患者の生存率を高めるためには癌の早期発見が不可欠であり、それを可能とする日本のサーベイランス・診断技術には大きな期待が寄せられている。

**【備考】日本式肝癌サーベイランス・診断方法の特徴**

**<肝癌サーベイランス・診断方法>**

肝癌は通常、C 型肝炎ウイルス (HCV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、アルコール性肝炎、肝硬変等から移行するため、基礎疾患がある患者を絞り込んで、サーベイランスすることが一般的である。

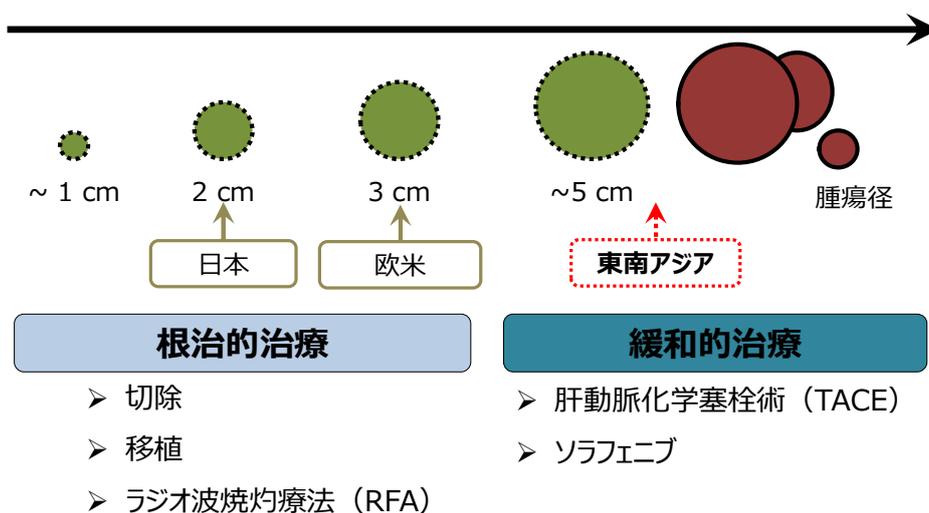
検査方法としては、肝癌マーカーである AFP と超音波検査機器でスクリーニングをし、CT もしくは MRI (以下、「CT/MRI」) で部位を特定することが多い。検査精度を高めるため、複数の肝癌マーカーを用いることも行われている。また、HBV 等からの肝癌への移行を防止するために、ワクチン接種等の予防的措置も重要となる。

肝癌の初期段階（腫瘍径 3 cm 以下）であれば切除や焼灼療法で寛解する。ただし、肝硬変

等肝臓の状態が悪い患者では数年後に新たに癌化（再発）する可能性も高く、ハイリスク患者としてフォローアップすることが重要となる。

図表 3 肝癌早期発見の便益

### 早期発見できれば、肝癌治療の選択肢は広がる



出所：富士フィルム和光純薬資料

#### <日本式肝癌サーベイランス・診断方法の特徴>

日本式肝癌サーベイランス・診断（以下、単に「サーベイランス・診断」と記載する際は「肝癌サーベイランス・診断」のことを指す）は、日本肝臓学会「肝癌診療ガイドライン」に準拠して実施されている。その特徴を要約すると以下等が挙げられる。

#### ○超音波検査とともに、複数の肝癌マーカーを活用する

超音波検査を主体とし、複数の肝癌マーカーを用いたサーベイランスを行う。基本的な癌マーカーである AFP に、腫瘍径の大きさに応じて感度が上がる PIVKA-II、早期発見に適した AFP-L3%の肝癌マーカーを加えた 3 種類のマーカーを用いて、高感度なサーベイランスを行う。

#### ○患者をリスクごとに細分化する

患者をハイリスク群（肝硬変等）とローリスク群（慢性肝炎等）に分類し、ハイリスク患者に対しては、高頻度（3 か月ごと）に検査を実施する等、きめ細かい対応を行う。

#### ○高精度なサーベイランス・診断、早期からの治療を行う

超音波検査で腫瘍が発見された患者に対し、CT/MRI による HCC 診断を実施する。また、腫瘍径 1 cm 以上から治療を開始する（他国・地域では経過観察扱い）。

#### ○フォローアップから早期発見につなげる仕組みが確立されている

肝癌は再発が多いため、治療後も長期間フォロー（モニタリング）し、再発の早期発見・

治療のサイクルを継続的に回す。

図表 4 各地域及び日本の肝臓サーベイランスガイドラインの比較

Organizations	Surveillance Recommendation
<b>AASLD</b> American Association for the Study of Liver Diseases	Ultrasound every 6 months (Currently Added AFP as optional)
<b>EASL</b> European Association for the Study of the Liver	Ultrasound every 6 months (Currently added AFP, AFP-L3 and PIVKA-II as recommendation)
<b>APASL</b> Asian-Pacific Association for the Study of the Liver	AFP + Ultrasound every 6 months
<b>JSH</b> Japan Society of Hepatology	AFP/AFP-L3/PIVKA-II + Ultrasound every 3-6 months (High risk: every 3 months, Low risk: every 6 months)

出所：各国・地域の肝臓診療ガイドライン

## 1-2. 本事業の目的(将来の事業目的と本年度の実施目標)

### (1) 将来の事業目的

日本式サーベイランス・診断方法を、タイをはじめとする ASEAN 諸国に展開し、  
現地の肝臓死亡率の低下に貢献する

本コンソーシアムでは、日本式サーベイランス・診断方法を ASEAN 諸国に導入し、(大規模臨床試験に移行する前の) 予備的な臨床評価を行い、現地の医療機関にその有用性を認識・評価してもらうことで普及への足掛かりを得て、将来的には、ASEAN 諸国における、日本式サーベイランスの特徴でもある肝臓マーカー3種の保険収載、肝臓診療ガイドラインへの日本式サーベイランス・診断方法の採用等を目指す。日本の優れたサーベイランス・診断技術により ASEAN 諸国の肝臓死亡率の低下に貢献するとともに、日本と ASEAN 諸国との技術交流の促進や、日本製品(検査・診断機器のみならず、治療・予防に関する機器・薬剤・消耗品等)の普及拡大に結びつける。

### 3段階ステップにより、ASEAN 諸国展開を目指す

#### ○ステップ1：2019年度(本年度実証事業対象)

本事業を活用し、マヒドン大学医学部附属シリラート病院に、日本式サーベイランス・診断を導入し、タイにおけるモデル病院(拠点)を確立する。

#### ○ステップ2：2020年度～2023年度

上記拠点にて、日本式サーベイランス・診断を本格的に導入し、サーベイランス・診断実績を増やす。併せて、エビデンスデータ(後ろ向き研究)を確立し、保健省への働きかけにより保険収載を図る。この時期には、都市部大病院への普及とともに、地方中核病院

への展開を図る。

### ○ステップ3：2023年度～2025年度

さらに、エビデンスデータ（前向き研究）の確立に努め、肝臓学会への働きかけにより肝臓診療ガイドラインへの掲載を図る。この時期には、タイでの実績を用いて、他のASEAN諸国への展開を図る。

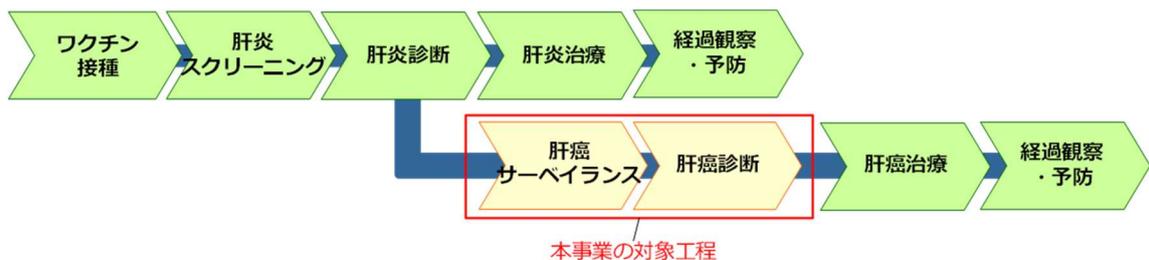
## (2)本年度の実施目標

本年度事業においては、ASEAN諸国の中でも肝臓を死亡要因とする率が高いタイ国を対象に、国内でも影響力のある大病院（マヒドン大学医学部附属シリラート病院）に日本式サーベイランス・診断方法を導入し、その効果検証を行い、関係者（他病院、診療ガイドライン作成者、政策担当者等）への周知広報へとつなげることを目標とする。

### 【備考】タイの肝臓疾患対策における本事業の位置づけ

既述の通り、本事業は、肝炎・肝硬変等基礎疾患がある患者を対象に行う「肝臓サーベイランス・診断」を対象としている。肝臓疾患対策全体に目を向けると、本工程の前には肝炎スクリーニング・診断等の工程があり、本工程の後には肝臓治療や経過観察・予防等の工程がある。これらの工程との密な連携なしに、肝臓サーベイランス・診断のみ導入が進むことはあり得ないため、タイにおける肝炎スクリーニングへの動向・取組、早期肝臓治療技術の水準・技術移転ニーズ等に関する情報を収集し、連携の可能性を模索しながら、本事業を進める。

図表 5 肝臓疾患対策における本事業の位置づけ



出所：コンソーシアム作成

## 1-3. 実施体制

### (1)実施体制と役割分担

ASEAN 諸国において日本式サーベイランス・診断を確立するためには、日本肝臓学会「肝癌診療ガイドライン」が推奨する 3 種の肝癌マーカー（富士フィルム和光純薬）や、組織の硬さを画像化するエラストグラフィ機能を有する超音波機器等の高品質な製品（日立製作所）、医師の診断支援のためのデータ管理等ソフト面のノウハウ（富士フィルム）、日本式サーベイランス・診断により高い医療水準を実現している国内の医療機関（東京大学医学部附属病院消化器内科建石特任講師）等の総合力が必要である。

#### 【備考】本事業の構成要素と主要プレイヤー

##### <超音波検査機器>

肝癌サーベイランス・診断において超音波検査・診断は世界標準と言える。日立製作所の超音波検査機器は早期発見に向けて、肝硬変患者等を早期発見できるエラストグラフィ・“Shear Wave Measurement (SWM)”機能（組織の硬さを画像化することが可能）等を搭載している。

##### <3 種類の肝癌マーカー>

日本式サーベイランス・診断の特徴の一つとして、複数の肝癌マーカーを用いることが挙げられる。富士フィルム和光純薬は、大きい腫瘍に対して感度の高い PIVKA-II と、AFP および早期発見に適した AFP-L3%（同時に AFP 検査結果も得られる）の 3 種類の肝癌マーカーを所有しており、検査装置と組み合わせることにより、迅速且つ簡便なサーベイランスを提供する。

※AFP、PIVKA-II、AFP-L3%の 3 種類の肝癌マーカーの特徴については、p.28 を参照。

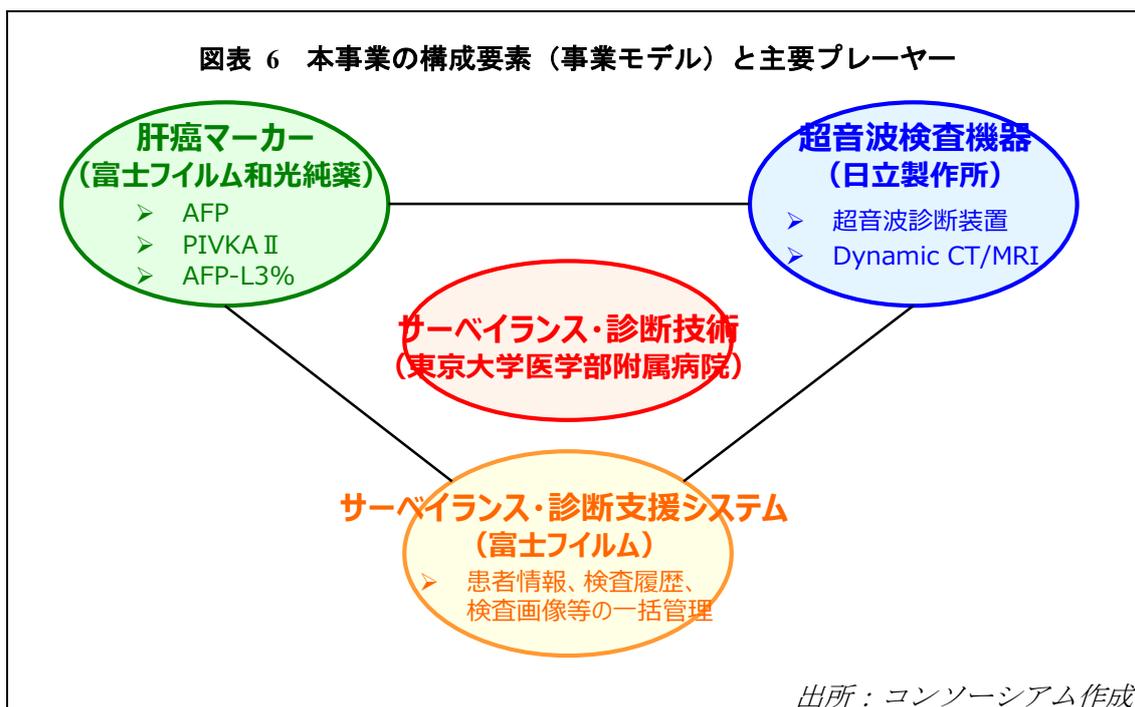
##### <肝癌サーベイランス・診断支援システム>

日本式サーベイランス・診断の特徴の一つとして、患者をリスクレベル等により分類してサーベイランスを行うことが挙げられる。現状 ASEAN 諸国では関連情報が紙媒体等で管理されており、検査・診療履歴情報等の参照が十分に行われていないが、この状況の改善に向け、超音波検査機器から得られた検査画像、肝癌マーカーによる検査結果、患者情報（電子カルテ情報等）を紐づけることで、患者ごとにきめ細かい対応を可能とする支援システムの開発に向けた検討を行う。

##### <サーベイランス・診断技術>

タイ医療機関及び日本医療機関での見学・意見交換、日・タイ等の医療関係者が参加するセミナー等の実施により、日本式サーベイランス・診断の技術移転を行う。

図表 6 本事業の構成要素（事業モデル）と主要プレイヤー



また、本年度事業でのタイにおける日本式サーベイランス・診断導入に向けては、積極的に導入を考えており、かつモデルケースとして相応しいタイの病院（マヒドン大学医学部附属シリラート病院）の参画、現地病院へのサポート体制（DKSH 等各社代理店）等も欠かすことができない。（マヒドン大学医学部附属シリラート病院の選定については後述）

上記背景から、日・タイの企業・医療機関の連携体制の下、本年度事業の目的達成に向けて取り組むこととする。

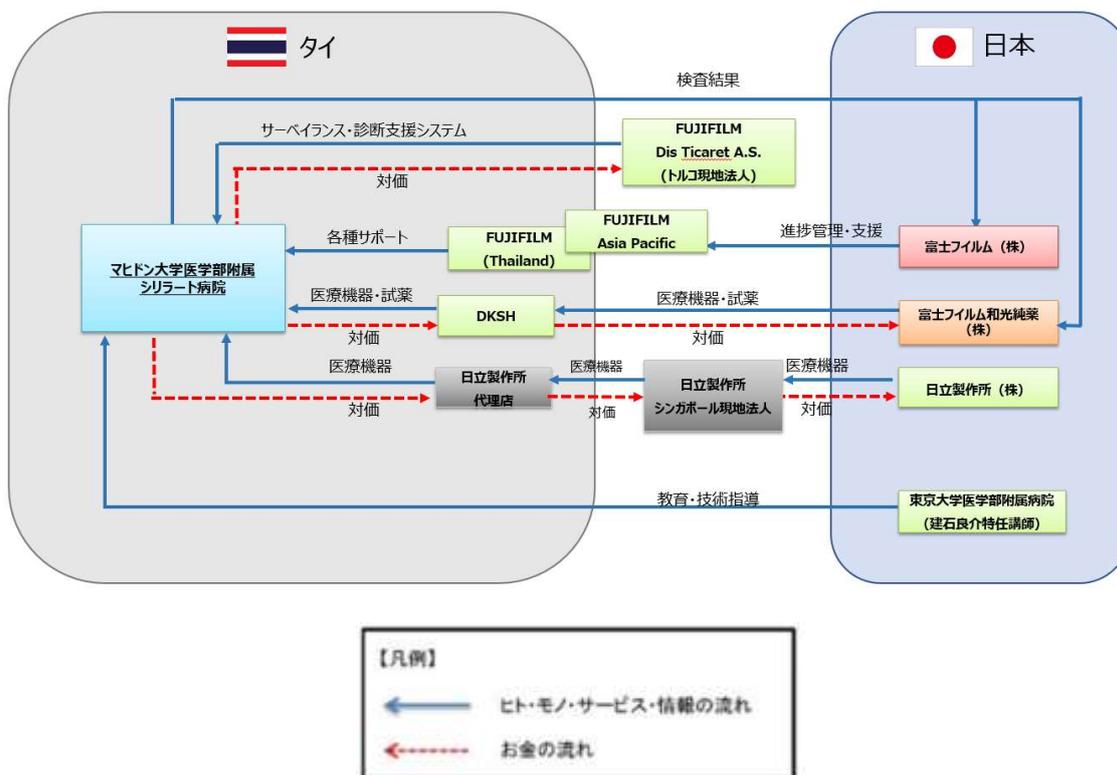
図表 7 本年度事業の実施体制

関係事業者		実施内容・役割
代表団体	富士フイルム(株)	全体統括、事業計画策定 等
参加団体	富士フイルム和光純薬(株)	検査機器・試薬導入サポート、医療機関との調整 等
協力団体	マヒドン大学医学部附属シリラート病院	日本式肝癌スクリーニング実証評価
協力団体	東京大学医学部附属病院	現地での技術指導、日本での招聘研修 等
協力団体	FUJIFILM Dis Ticaret A.S.	診断支援ソフトの現地語化・導入等
協力団体	DKSH (Thailand) Limited.	検査機器・試薬導入サポート
協力団体	日立製作所(株)	超音波診断機器導入・設置サポート
協力団体	(株)リベルタス・コンサルティング	実証評価支援、事業戦略策定支援 等

## (2)事業スキーム

関係各者の役割・協力体制等を本年度事業スキームとして下記に示す。

図表 8 本年度事業スキーム



## (3)実証事業実施病院(マヒドン大学附属病院シリラート病院)の選定

本実証事業の目標は、タイにおいて日本式サーベイランス・診断の導入に向けて取り組むモデル病院(拠点)を構築し、効果を検証し、医療界に提示することにあるため、実証事業の対象となる病院は、タイ国内で影響力を有する公立病院がふさわしいと認識する。

タイの王立マヒドン大学の附属病院であるシリラート病院は、1988年に創立された国内最大にして最古の病院である。1世紀以上の歴史を持つ同院は、国内医療界に多くの医師及び医療関係者を輩出してきており、同国医療界での大きな影響力を持つ病院の一つである。

診療科25科からなり、病床数は3,000床。年間280万人の外来患者、8万人の入院患者が同院を訪れている。富士フイルム和光純薬、富士フイルム、日立製作所の製品のユーザーでもあり、高感度、高特異度で使い勝手のよいサーベイランス・診断方法に関する問題意識が高く、本事業に対して前向きな協力が得られる環境が整っている。

1917年に設立され、シリラート病院同様に古い歴史を持ち、権威ある国立大学であるチュラロンコン大学病院<sup>1</sup>等とともに、日本式サーベイランス・診断の導入に向け、その中核

<sup>1</sup>シリラート病院と並ぶタイ最大の公立病院。病床数は約3,000床。所在地はバンコク。

的役割を担う病院になりうる。これらを総合的に判断し、実証対象病院として選定した。



出所：Faculty of Medicine, Siriraj Hospital ホームページ

#### 1-4. 実施内容の概略

タイにおいて日本式サーベイランス・診断方法を普及促進するためには、下記の課題を克服する必要がある。

- A) 日本式サーベイランス・診断方法の優位性を理解する医療関係者のネットワークを拡大し、普及促進に向けた環境を整備する。
- B) 日本式サーベイランス・診断機器の有効性を体験・実証する拠点（フラッグシップとなる導入病院）を構築する。
- C) 日本式サーベイランス・診断や臨床評価を効率的・効果的に行うことができる環境を整備する。
- D) 日本式サーベイランス・診断の有効性を広報・議論する場を増大する。

これらの課題克服に向け、本年度事業では、サーベイランス・診断に関わる医療機関（医師）、検査機器・試薬メーカーが連携して取り組むことにより、下記を達成することを目指す。

- 1) 日本式肝癌サーベイランス・診断の優位性訴求、タイ医療機関への技術移転（上記課題Aに対応）
- 2) 日本式肝癌サーベイランス・診断の導入（上記課題Bに対応）
- 3) 実証評価（上記課題Cに対応）
- 4) 周知広報（上記課題Dに対応）

## **(1) 日本式肝癌サーベイランス・診断の優位性訴求、タイ医療機関への技術移転**

タイの医師に対して、日本式サーベイランス・診断への認識向上を図るとともに、サーベイランス・診断方法に関する技術移転を行う。これにより、日本式サーベイランス・診断の優位性を理解する医療関係者を増やし、タイ病院において日本式サーベイランス・診断が導入されやすい環境を醸成する。

詳細は第2章にて記述する。

### **ア. 実証対象病院の見学・意見交換**

日本の医師が、実証対象病院（＝マヒドン大学医学部附属シリラート病院）を訪問し、現地のサーベイランス・診断の現状を把握し、課題等を提起する。また、意見交換会を開催し、日本式サーベイランス・診断方法、その強み等について発表するとともに、タイでの導入可能性等について議論を行う。

### **イ. 日本病院におけるサーベイランス・診断現場の見学等**

実証対象病院等のキーマン（例：肝臓医、消化器内科医、検査室技師等）を日本に招聘し、日本の病院におけるサーベイランス・診断の運用状況・効果等を見学いただく。同時に、サーベイランス・診断技術や機器の最新情報・ノウハウ等を伝える研修を実施する。

## **(2) 日本式肝癌サーベイランス・診断の導入・運用**

実証対象病院に対し、日本式サーベイランス・診断機器及び方法を導入する。実証対象病院に日本式サーベイランス・診断の有効性を体験・実証する拠点（モデル病院）を構築し、現地関係者による見学や議論の促進に結びつける。

詳細は第3章にて記述する。

### **ア. 実証対象病院における現状と課題の分析**

日本式サーベイランス・診断の導入に結びつけるために、日本医師による実証対象病院の見学や、コンソーシアムによる現地調査に基づき、実証対象病院におけるサーベイランス・診断の現状と課題を分析する。

### **イ. 機器等の導入・研修**

肝癌マーカー及び検査機器、腹部超音波診断機器を実証対象病院に導入し、使用方法等に関する研修を実施する。

## ウ. 日本式肝臓サーベイランス・診断の運用

日本肝臓学会「肝臓診療ガイドライン」を紹介し、それに準拠したサーベイランス・診断の運用を図る。

## エ. 肝臓サーベイランス・診断支援システムの仕様検討

サーベイランス・診断の効率を上げ、臨床評価等の研究が行いやすい環境を構築するために、肝臓マーカー検査機器や超音波診断機器をつなぎ、患者・検査データの一元管理・参照等を容易にするシステムを将来的に構築するために、システム仕様を検討する。

### (3)実証評価

日本式サーベイランス・診断導入の効果検証を行う。具体的効果を明示し、後述の周知広報活動に結びつけることで、導入を検討する病院、臨床評価を行う医師等の増加に結びつける。

詳細は第4章にて記述する。

## ア. 導入効果の検証

サーベイランス・診断件数等の利用実績、早期発見数等の効果評価、医師による有効性評価等、定量・定性両面から日本式サーベイランス・診断の導入効果を検証する。

## イ. 事業性の検討

実証対象病院をはじめとする現地関係者からの意見を収集し、コンソーシアム事業として採算性を確保できるかの収益分析を行う。

### (4)周知広報

本年度事業の内容・成果に関する周知広報を行う。これにより、日本式サーベイランス・診断の導入に向けた実証機会の拡大・横展開や、臨床評価研究の開始へと結びつける。また、将来のガイドラインへの掲載につなげる。

詳細は第5章にて記述する。

## ア. セミナーの実施

タイ国内の肝臓医・消化器内科医・技師等を対象として、日本式サーベイランス・診断の有用性・効果を紹介するセミナーを開催する。主なプログラム内容としては、ア) タイ国内のサーベイランス・診断の現状及び問題点、イ) 実証事業成果報告、ウ) パネルディスカッション等。参加者規模は30-60名程度を目指す。

## 1-5. スケジュール

本年度事業は、下記のスケジュールで実施した。

図表 9 スケジュール

実施内容								
		8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月
<b>1. 日本式肝癌サーベイランス・診断の優位性訴求、タイ医療機関への技術移転</b>								
a	実証対象病院の見学・意見交換	■						
b	日本病院におけるサーベイランス・診断現場の見学・研修			■				
<b>2. 日本式肝癌サーベイランス・診断の導入・運用</b>								
a	実証対象病院における現状と課題の分析	■						
b	機器等の導入・研修	■	■	■				
c	日本式肝癌サーベイランス・診断の導入			■	■	■	■	
d	サーベイランス・診断支援システムの仕様検討			■	■	■	■	
<b>3. 実証評価</b>								
a	導入効果の検証						■	■
b	事業性の検討						■	■
<b>4. 周知広報</b>								
a	セミナーの実施							■
<b>5. 報告書作成</b>								
a	報告書作成						■	■

出所) コンソーシアム作成



## ア. 肝臓病クリニック(Hepatitis Clinic)

肝臓病の患者を専門としたクリニック。シリラート病院では、患者数が多い肝臓病に特化したクリニックを設置している。図表 9 の地図上の①に該当。本クリニックは、外来病棟の 1 フロアを占めており、待合スペースとコンサルテーションルーム約 20 部屋から構成されている。比較的风险レベルの低い、慢性肝炎の外来患者を中心に、内科医及び消化器内科医が診察している。



本クリニックにおいて、肝炎患者の登録、検査を進めるための同意取得、検査後の結果のフィードバック等を行っていることから、当初は本実証評価には本クリニックが参加することを検討したが、見過ごされている肝癌患者を確実に検出したいというシリラート病院の意向及び本実証評価の主旨から、リスクレベルの高い肝臓病患者を診療している消化器内科が中心的な役割を担うこととした。

一方、次年度以降においては、慢性肝炎の患者を対象に、より早期段階の肝癌発見を目的としたスクリーニング（健診レベルのスクリーニング）の実現に向け、本クリニックの参加も検討していくことで合意した。

## イ. 放射線科(Dept. of Radiology)

放射線科棟 1 階の 1 区画が超音波診断のゾーンになっている。図表 9 の地図上の②に該当。

超音波検査室は 12 部屋。GE、フィリップス、東芝等のプレミアムグレードの超音波検査機器が導入されており、日立製作所製の超音波診断機器はここに導入されることとなった。



科内の放射線科医数は 50 名<sup>2</sup>。8~10 名/日で超音波、CT、MRI 等の検査に対応している（腹部超音波検査を行う人員はさらに少なくなる）。超音波検査数は 1 日 100 症例を超え、1 症例当たり平均 5~10 分、時に 15 分をかけている。患者の超音波検査待ちは従来約 3 か月であったが、新建屋の設置でこの期間は短くなった。必要とされる超音波検査数に対して腹部超音波検査を実施する放射線科医は不足している。



この状況を受け、同科では超音波検査の実施を担い得る放射線技師の育成に向けた取組を

<sup>2</sup> フェロー、メディカルスチューデントを含む。メディカルスチューデントは超音波検査に際して放射線科医のサポートが必要である。

開始している<sup>3</sup>。

## ウ. 消化器内科(Dept. of Gastroenterology)

肝臓病クリニックが比較的リスクレベルの低い肝炎患者を対象としているのに対し、消化器内科では、肝硬変等、リスクレベルの高い肝臓病患者が多い特徴がある。図表9の地図上の③に該当。

肝臓病クリニックと同様に、消化器内科でも患者情報の登録、超音波検査や腫瘍マーカー（AFP）検査の指示、患者への検査結果の説明及び次のアクション（経過観察⇒次回の検査内容、CT/MRI検査）

に対する指示が行われる。また、CT/MRI検査が行われた場合、その検査結果報告を受けた確定診断が行われている。血液の採取と保管等も同科で行われている。

消化器内科医は計12名（うち肝臓専門のHepatologistは5名）、肝臓病患者数、検査数の増大に伴い、同科でも医師不足が顕在化してきている。手技レベルの影響等を受けやすい超音波検査に対し、肝癌マーカーは数値で結果が現れることから、肝癌マーカー導入が医師の負担軽減に貢献することが期待されている。本実証評価においては、消化器内科が中心的な役割を担うことで合意した。



## エ. 医療研究センター

### (Siriraj Medical Research Center)

シリラート病院内において各種の医療研究を行う機関。タイ語の通称はSIMR。図表9の地図上の⑥に該当。

通常、腫瘍マーカーによる検査は検査室で行われているが、同院で本実証評価が学術研究に位置付けられたことから、医療研究センターにて、肝癌マーカーによる検査が実施されることとなり、4名の研究員（同センターで働くスタッフは、医師ではなく研究員である）が本実証評価を担当することとなった。

病院側との協議の結果、富士フイルム和光純薬の肝癌マーカー測定装置「μTASWako i30」はここに設置されることとなった。



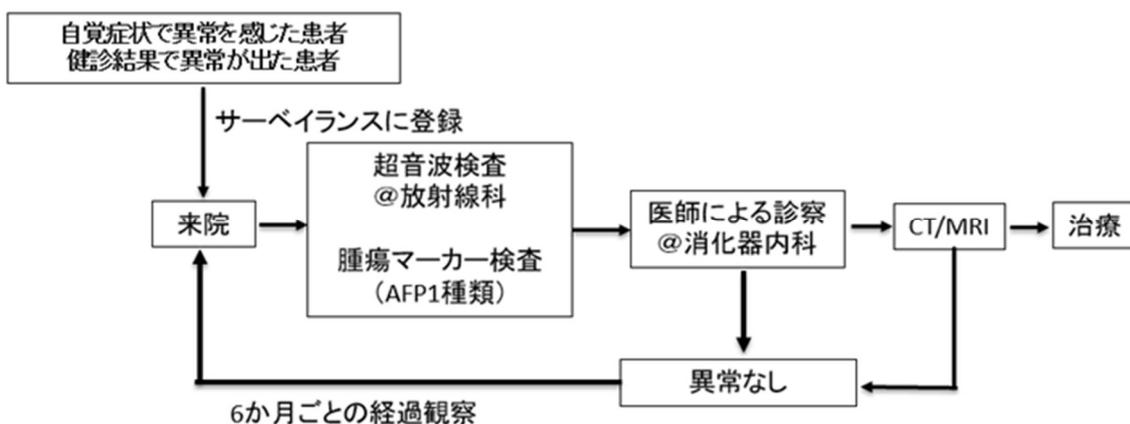
<sup>3</sup> ただし、技師なので超音波検査後の診断はできない。

## オ. 肝癌サーベイランスのフロー

シリラート病院におけるサーベイランスが必要な患者に対する検査フローは下記の通り。今回の実証事業に関係し、リスクレベルの高い肝臓病患者等を扱う消化器内科医を中心とした検査フローとなっているが、リスクレベルの低い慢性肝炎患者等を扱う肝炎クリニックの場合も、基本的に同様のフローをとる。

- 肝臓に異常を感じた方（皮膚や目が黄色くなる（黄疸）、尿の色が濃くなる、体がだるい、食欲がない、吐き気がする等の症状を感じた方）、健診結果で異常がみられた方が通院し、消化器内科等での診察を通して、サーベイランスに回される（この際に、患者情報が登録される）。
- 放射線科の超音波検査室を患者が訪れ、超音波検査を受診する（超音波検査データはPACSにて閲覧可能となり、消化器内科医等がそのデータを確認する）。
- 消化器内科で採血、血清分離、保存が行われる。採取された検体は検査室（本実証事業では医療研究センター）に運ばれ、肝癌マーカー検査が行われる（肝癌マーカーの結果はシステム上で管理され、消化器内科医師が確認する）。
- 超音波検査及び肝癌マーカーの結果を基に消化器内科医師が診断を行い、肝癌の疑いのある患者はCT/MRI検査へと進む。
- CT/MRIの検査結果をもって確定診断がなされ、陽性の場合、今後の治療方針を決める。

図表 11 シリラート病院における肝癌サーベイランスのフロー（現状）



出所) コンソーシアム作成

## (2)講演会・意見交換会

日本医師（東大病院建石特任講師）とシリラート病院の主要医師の参加による講演会と意見交換会を実施した。

### ア. 実施概要

日本医師より、日本におけるサーベイランス（ターゲット層、サーベイランス方法、診断プロセス等）、肝癌治療（治療プロセス、ラジオ波を用いた焼灼療法、治療の評価における肝癌マーカーの役割等）についての講演を行った後に、日タイの医師による Q&A セッションを通じて意見交換が行われた。

その実施概要は下記の通り。

- ・ 日 時：2019年9月5日（月）
- ・ 会 場：シリラート病院会議室
- ・ 目 的：日本式サーベイランス及び肝癌治療の最新情報を提供することにより、日本式サーベイランス・診断の有用性及び本プロジェクトの意義に関するタイ医師の理解促進を図る。
- ・ 参加メンバー：
  - 【日本医師】
    - ・ 建石良介医師（東京大学医学部附属病院 消化器内科 特任講師）
  - 【タイ（シリラート病院）医師】
    - ・ Dr. Vitoon Chinswangwatanakul（癌センター長）
    - ・ Dr. Tawesak Tanwandee（消化器内科 部長）
    - ・ Dr. Supot Nimanong（消化器内科 本事業の主査）
    - ・ ほかに計 25 名（研修医を含む）
- ・ スケジュール：

時間	プログラム	話者等
12:30	開場	
13:00	開会挨拶 (タイ医師による日本医師の紹介等の導入)	Dr. Tawesak
13:10-	<講演①：日本における肝癌サーベイランスについて> ○イントロダクション(C型肝炎患者や肝癌患者増加の推移等) ○サーベイランスのターゲット層(肝硬変やウイルス性肝炎等の状態によるリスク群の分類等) ○サーベイランスの方法(超音波、肝癌マーカーの役割やAFP-L3%の有用性、CT/MRIとの関係性等) ○診断プロセス(診断アルゴリズム等)	建石 特任講師

14:15-	休憩	
14:30-	<p>&lt;講演②：日本における肝癌治療について&gt;</p> <p>○治療プロセス（日本における治療アルゴリズム、部分切除・焼灼等様々な治療法の紹介）</p> <p>○ラジオ波を用いた焼却療法（実際の症例画像を用いての解説）</p> <p>○治療の評価における肝癌マーカーの役割</p>	建石 特任講師
15:15-	<Q&A セッション（意見交換会）>	全員
15:20-	閉会挨拶	Dr. Vitoon

出所) コンソーシアム作成

## イ. 日本医師による講演の概要

開催場所となった会議室内が満席となるほど多くの医師が出席した。その中で実施された日本医師による講演内容は下記の通り。

### 建石特任講師の講演のポイント

#### <講演①：日本における肝癌サーベイランスについて>

- ・ 日本は、C 型肝炎の広まりが米国等他国と比較しても早く、肝臓分野においては世界でも先んじて取組が進み、それが豊富な経験を有する要因である。
- ・ 1980 年頃から、急速な肝癌患者の増加や生存期間中央値の短さ（患者の 50%が亡くなられるまでの期間のことで、1985 年で 4 か月であった）に注目が集まり、サーベイランスシステムの整備が進んだ。
- ・ サーベイランスが普及してからは、2cm-3cm 以下での小さな肝癌の検出率が向上した。また、それにより早期での低侵襲な治療が可能となり、術後生存率も向上している。
- ・ 日本肝臓学会「肝癌診療ガイドライン」では、肝硬変患者をハイリスク患者群、慢性肝炎患者をローリスク患者群と分類し、ハイリスク患者群には 3-4 か月ごとの検査、ローリスク患者群は半年ごとの検査を推奨している。検査内容は超音波と複数の肝癌マーカーでの検査である。
- ・ 超音波検査の精度は患者の状態（肥満等）、機器の性能、技師の技量に大きく左右される。したがって超音波検査で十分な結果が得られにくい国においては、特に複数の肝癌マーカーの貢献度は高く、検出率は格段に向上する。

#### <講演②：日本における肝癌治療について>

- ・ 治療においても日本肝臓学会が推奨しているガイドラインがあり、Child-Pugh 分類（肝硬変の重症度を示すグレード：A～C）、転移の有無、腫瘍の数や大きさにより治療方針を決定する。
- ・ 日本においては切除、RFA（ラジオ波焼灼）、TACE（肝動脈化学塞栓療法）の 3 つが主

要な治療方法で、これらが9割を占める。

- ・ 早期に小さな腫瘍を発見できれば RFA のような比較的 low 侵襲な治療方法を選択することができる。
- ・ 新規造影剤や Fusion Imaging 技術を使用した超音波検査により、肝癌検出の精度が向上している。
- ・ 3 種類目の肝癌マーカーである AFP-L3% は、サーベイランスだけでなく、治療効果の評価にも有効である。

## ウ. タイ医師の反応

日本医師による講演中、多くのタイ医師がメモを取ったり、スライドを iPad で撮影したりする等、日本のサーベイランス・治療への高い関心とその理解への積極的姿勢がうかがえた。参加者からは多くの質問・意見が述べられ、想定時間を大幅に超える活発な議論がなされた。講演会終了後にも、一部の参加者が日本医師のもとへ質問に訪れる光景も見られた。

タイにおけるサーベイランス・診断の課題として、超音波診断の質を懸念する参加者もみられ、それを補完し得る肝癌マーカーへの期待が表明された。また、タイではサーベイランスが保険でカバーされていない現状が言及される等、保険収載の必要性への指摘も見受けられた。

### 【参考】意見交換会における議論（抜粋）

意見交換会では、下記等の質疑・意見交換が行われた。

- ・ 肥満患者への超音波診断についてどのように考えるか（タイ医師）。  
→日本でもこの30年で肥満患者は大幅に増加しているが、肥満患者に対してはどうしても超音波診断のクオリティーが落ちる。そのために複数の肝癌マーカーを追加したサーベイランスの重要性も増している（日本医師）。
- ・ 超音波と3種の肝癌マーカーを組み合わせるサーベイランスがHCCスクリーニングに有効であることは理解したが、コスト的にはどうか（タイ医師）。  
→日本では保険でカバーされている。政府と肝炎患者で訴訟問題が起きたという政治的な理由から導入が進んだ側面もあるが、保険適用されていることはコスト面において非常に重要である（日本医師）。
- ・ タイ政府は費用対効果に注目しており、それを証明する定量的なエビデンスデータが求められる。そのためには多くの症例を集める必要があるが、良好なエビデンスデータが揃えば予算もつきやすくなる（タイ医師）。  
→今回のプロジェクトは、エビデンス構築に向けての施策の1つである。サーベイランスは、各国の医療事情により多少のローカライズは必要にしても、どの国においても公衆衛生政策に盛り込まれるべき活動である（日本医師）。

図表 12 講演会・意見交換会の様子

日本医師による講演



メモや写真を撮りながら熱心に講演を聞く参加者 終了後も通訳を介しながら質問をする参加者



出所) コンソーシアム撮影

## 2-2. 日本病院におけるサーベイランス・診断現場の見学・関連技術紹介

日本式サーベイランス・診断の実証導入・運用に先駆けて、シリラート病院や肝癌学会の意志決定に影響を及ぼすキーオピニオンリーダーであるタイ医師を日本に招聘し、日本の病院におけるサーベイランス・診断の運用状況・効果等を見学いただいた。同時に、サーベイランス・診断技術や機器の最新情報を紹介する技術紹介セミナーを実施した。

本研修の実施概要は下記の通り。

- ・ 日時：2019年10月23日（水）～26日（土）
- ・ 目的：日本の医療機関のサーベイランス・診断の実施状況とその関連技術等の詳細情報を提供し、導入・運用状況を体感・理解していただくことで、実証事業の円滑な実施に向けた協力（シリラート病院での実証導入を先導いただく、あるいは実証効果をタイ病院関係者に発信いただく等）を得る。
- ・ 訪日メンバー：
  - ・ Dr. Supot Nimanong（シリラート病院消化器内科 本事業の主査）
  - ・ Dr. Wattana Sukeepaisarnjaroen（コンケン大学医学部附属シーナカリン病院消化器内科部長、前タイ肝臓学会会長）
- ・ スケジュール：

日程	時間	スケジュール
2019年 10/23（水）		日本入国（バンコク→羽田）
10/24（木）	9:45-15:00	東京大学医学部附属病院 見学 （日本式サーベイランス・治療の見学） 9:45-12:30 ラジオ波焼灼療法（RFA）の症例見学 13:30-14:00 超音波検査の見学 14:00-15:00 検体検査室の見学
10/25（金）	9:25-12:00	富士フイルム 技術紹介セミナー 9:30-10:30 体外診断キット（IVD） 10:30-11:00 内視鏡システム 11:00-12:00 3D 医療画像システム
	13:00-13:30	経済産業省ヘルスケア産業課表敬訪問
	14:15-16:30	肝癌スクリーニング・診断支援システムの要求仕様に関するヒアリング
10/26（土）		日本出国（羽田→バンコク）

出所) コンソーシアム作成

## **(1)病院見学**

日本式サーベイランス・診断を先導的に導入している東京大学医学部附属病院を訪問し、医療現場からみた日本式サーベイランス・診断の運用の現状と効果等について視察と意見交換を行った。

### **ア. ラジオ波焼灼療法(RFA)の症例見学**

建石特任講師によるラジオ波焼灼療法 (RFA) の 2 症例を見学した。いずれの症例も腫瘍径は 2cm 以下、珍しい位置に存在し、治療が難しい症例であった。タイ医師は、日本医師による手技レベルの高さを評価し、早期段階の治療実績が比較的少ないタイにおいても、今後 RFA のような治療技術の向上が必要であるとの認識が示された。また、タイ医師からは、タイでは患者問診、超音波検査、RFA 治療等の診療ごとに担当医が分かれているが、日本では消化器内科医や肝臓医が肝癌リスク患者のサーベイランス、肝癌診断、診断後の治療を行う等、1 人の患者を 1 人の医師が時系列でみることも珍しくない点が大きな違いであるとの指摘がなされた。

### **イ. 超音波検査の見学**

生理検査室において、建石特任講師による超音波検査を見学した。タイ医師によると、設置している超音波機材の性能に差はないこと、検査実施者の習熟度により取得できる画像が異なる状況も同じであることが指摘された。

### **ウ. 検体検査室の見学**

検体検査室において、肝癌マーカー検査に主眼を置きつつ、外来・入院患者の血液検体採取から検査までのフローを見学した。タイ医師からは、外来患者の検体採取から解析までを一つのフロアで実施していること（検体をハンドキャリアで運搬する必要がないこと）、受付から結果が出るまでの平均時間が短いこと（日本：約 1 時間、タイ：2 時間以上）、システム化が図られており検体の再検が容易かつ迅速にできること、自動化が進んでおり検体取り間違い等のヒューマンエラーが生じる余地が少ないこと、血清・血漿分離が自動であること等、タイと異なる点が多く、非常に安全でヒューマンエラーがなく、効率的であるとの意見がみられた。

## **(2)技術紹介セミナー・意見交換会**

富士フイルム本社において、肝癌スクリーニング・診断に関連する技術を主に、日本技術を紹介するセミナー及び意見交換会を実施した。セミナー・意見交換会の概要は下記の通り。

図表 13 技術紹介セミナー・意見交換会の概要

プログラム	セミナー・意見交換概要
体外診断機器 (IVD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 富士フィルムの体外診断キット（結核診断キット）を紹介するとともに、肝炎迅速診断機器に関するヒアリングを行った。</li> <li>・ 肝炎迅速診断機器については、タイでは B 型・C 型肝炎の RDT（Rapid Diagnostic Test）へのニーズが高く、特にスクリーニング用途では、①感度（中国や韓国製の RDT 機器も出てきており、高感度（&gt;90%）が求められる）、②コスト（B 型では約 25 パーツ、C 型では 40 パーツ以下が目安）、③簡便性（全血を一滴落とせば誰でも検査できる）ことが重要である。</li> </ul>
内視鏡システム	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最新の内視鏡システムとその機能（画像協調技術、ダブルバルーン機能、ウルTRASリム内視鏡、BLI/LCI）を紹介した。また、東南アジア各地でワークショップを開催し、技術移転を行っていることを紹介した。</li> <li>・ タイ医師からは、最先端の画像強調技術を搭載した内視鏡や、経鼻内視鏡に関するデモ使用を希望された。また、経鼻内視鏡においては、施術方法の医師派遣等を通じた技術移転を要請された。</li> </ul>
3D 医療画像システム (PACS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 3D による医療画像システム（PACS: Picture Archiving and Communication System）を外科手術計画策定に使用している事例を紹介。</li> <li>・ タイ医師からは、医師自身でのアセスメント、治療後の経過観察の比較、医学生への教育・トレーニング等様々な用途で非常に効果的との評価を受けた。また、超音波に AI 機能を持たせてそのデータイメージも追加できるとなおよいの意見を受けた（タイにおいては超音波検査での検出率が 60%程度であるため、超音波検査を実施する人員の不足の解消と超音波検査の精度向上への期待が大きい）。</li> </ul>

出所) コンソーシアム作成

図表 14 技術紹介セミナー・意見交換会の様子

【体外診断機器】



【内視鏡システム】



【3D 医療画像システム】



出所) コンソーシアム撮影

### (3) 経済産業省への表敬訪問

経済産業省ヘルスケア産業課に対し、本事業の推進に向けた問題意識の共有と意見交換を目的に、表敬訪問を行った。

冒頭に、コンソーシアム側から本事業の進捗報告がなされ、併せてタイ医師からタイのサーベイランス・治療に関する現状と課題（Dr. Wattana）、東京大学医学部附属病院見学時の感想（Dr. Supot）等についての説明をいただいた。

続いて、経済産業省ヘルスケア産業課西川課長から、政府の構想（アジア健康構想等）と本補助事業の位置づけが説明され、その中で本プロジェクトに寄せる期待が表明された。

図表 15 経済産業省表敬訪問の様子



出所) コンソーシアム撮影

### 第3章 日本式肝癌サーベイランス・診断の導入

実証対象病院（＝マヒドン大学医学部附属シリラート病院）に対し、日本式サーベイランス・診断機器及び方法を導入し、日本式サーベイランス・診断の有効性を体験・実証する拠点（モデル病院）を構築した。

#### 3-1. 実証対象病院における現状と課題の分析

シリラート病院の関連施設見学、現地医師との意見交換会から、タイの肝臓サーベイランス・診断の課題と対策を下記のように設定した。

##### (1)課題

##### ア. 腹部超音波検査を行う放射線科医の不足

タイでは、放射線科医が超音波検査を行う（肝臓医や消化器内科医が肝臓エコーを行うわけではない）が、放射線科の患者数に対し放射線科医が不足しており、検査需要に十分に対応することが困難となっている。これはシリラート病院のみならず全国の病院で共通の課題となっており、サーベイランスを受ける必要がある患者全体の約 2 割にしか腹部超音波検査を実施できていないとする意見もある（Dr. Wattana（前タイ肝臓学会会長）の談）。

シリラート病院に代表される都市部大病院においては、超音波検査に関する機器・手技については日本と大きな差はないとする意見があるが、多くの肝癌が進行がんで発見されている現状からも、超音波検査の実施能力に差があると考えられる。

##### イ. 超音波検査＋腫瘍マーカー1種(AFP)で実施

シリラート病院も準拠している APASL（Asian-Pacific Association for the Study of the Liver）のガイドラインでは、超音波検査の実施及び基本的な腫瘍マーカーである AFP の使用のみが推奨されており、多くの病院がこのガイドラインに準拠している。AFP のみの使用だと腫瘍径の小さな癌の早期発見は容易ではなく、超音波検査の実施能力のひっ迫と併せて、肝癌が進行がんで発見される一因となっている。

##### ウ. 患者のリスク分類、過去の検査結果を活用した診断、適切な頻度でのフォローアップが不十分

タイにおける現行のガイドラインでは日本のようにリスク分類はされておらず、すべての患者に対し 6 か月ごとのフォローアップ検査が行われている。タイでも日本のようなリスク群ごとのフォローアップ（特にハイリスク患者を高頻度で検査すること）により、早期発見・早期治療がなされ、肝癌死亡率の低下に繋がることが期待されている。

また、タイにおいては膨大な量の過去の検査結果（経時的に取得された超音波画像、腫瘍マーカーの検査値等）を閲覧できるシステムの整備も進んでいない病院が多い。そのような病院においては、患者が病院を訪問した際の検査結果と過去の検査結果との比較が難しく、患者の病態変化（肝癌リスクの上昇）を正確に把握することができない。

## (2)対策

### ア. 測定が容易な肝臓マーカーと超音波検査の併用による肝臓検査受診率の拡大

検査を必要としている患者数に対して、超音波検査を実施する医師が不足しているため、適切なタイミングで検査が実施できず、早期発見の阻害要因となっている。超音波検査を受診できない患者に対し、測定が容易な肝臓マーカー検査を実施することによって肝臓検査の受診率を上げ、早期発見に結びつける。

### イ. 3種の肝臓マーカーによる、高感度なサーベイランスの実施

基本的な腫瘍マーカーである AFP に加え、PIVKA-II (腫瘍径の大きさに応じ感度が向上)、AFP-L3% (早期発見に適する) の肝臓マーカーを用いて、高感度なサーベイランスを実施する。

#### 【参考】肝臓マーカーの種類と特徴

肝臓マーカーには、基本的マーカーである AFP、腫瘍径の大きさに応じて感度が向上する PIVKA-II、腫瘍径が小さい癌に感度が高く早期発見に有用性の高い AFP-L3% の 3 種がある。日本肝臓学会「肝臓診療ガイドライン」はこの 3 種を利用することを推奨しているほか、英国の Dr. Philip Johnson と共同で開発され、米国の Mayo Clinic やドイツの Essen 大学病院で使用されている肝臓診断用モデル「GALAD スコア」でも 3 種マーカーの利用を求め等、感度の向上からは 3 種マーカーの利用が望ましいことについて異論は少ない。

図表 16 肝臓マーカーの種類と特徴

マーカー種類	特徴
AFP	最も基本的な腫瘍マーカー。
PIVKA-II	腫瘍径の大きさに応じて感度が上がる特徴を持つ。そのため進行癌が多い東南アジアで有効性が高い。
AFP-L3%	早期段階でのスクリーニングに有効。

出所) コンソーシアム作成

### ウ. 肝臓サーベイランス・診断支援システムによる、患者データの蓄積・管理・活用・分析の一元化

より精度の高いサーベイランス・診断を実現するために、過去の検査結果を参照できるサーベイランス・診断支援システムを導入し、患者データの蓄積・管理・活用・分析を一元化し、肝臓診断の精度向上に寄与する。

以上の課題と対策から、肝癌マーカーと画像診断の連携を重視する、日本式サーベイランス・診断方法を導入し、タイ医師の検査業務負担の軽減に貢献しながら、肝癌患者の早期発見に結び付ける取組をシリラート病院側に提案し、その同意を得て実証を実施することとなった。

図表 17 本事業が目指す方向性（肝癌マーカーと画像診断の連携強化による肝癌の早期発見）



出所) コンソーシアム作成

## 3-2. 機器等の導入・研修

肝臓マーカー及び検査機器、腹部超音波診断機器を実証対象病院に導入し、使用方法等に関する研修を実施した。

### (1) 肝臓マーカー及び検査機器の導入・研修

富士フイルム和光純薬製の肝臓マーカー用装置「 $\mu$ TASWako i30」を医療研究センターに導入した（臨床病理検査室：責任者 Pariyada 研究員）。導入は、富士フイルム和光純薬の現地代理店である DKSH と上記の Pariyada 研究員との連携の下で準備・実行した。

#### 【参考】肝臓マーカー用装置「 $\mu$ TASWako（ミュータスワコー） i30」

AFP、PIVKA-II、AFP-L3%の3種のマーカー検査が実施できる。迅速（サンプリングから結果報告まで9分）、低検体量（必要検体量は4 $\mu$ L）、高感度（LBA-EATA法）、簡便（卓上型、全自動）な検体測定が実現可能。



- アッセイメニュー：
  - 肝がん; AFP-L3%, AFP, PIVKA II, (The US FDA, J-FDA, CFDA取得)
  - 細菌感染; プロカルシトニン
- スループット: 25 テスト/時
- アッセイタイム: 9分
- サイズ: 52.0 x 59.5 x 54.6 cm
- 重量: 71 kg
- アッセイ原理: 液相結合アッセイ(LBA)及び蛍光検出向け電気泳動

最初に、担当となる4名の医療研究センターの研究員と実証事業の概要や装置の使用方法を説明した。

導入時には基礎的な操作方法やメンテナンス・管理方法を説明し、操作方法を示す簡易マニュアルを提供した。また、研究員らが肝臓マーカーの臨床的有用性に大きな関心を示したため、事後に、詳細な導入研修・勉強会（各肝臓マーカーの特徴、その有用性、測定値の意味・解釈等）を行った。

その後も定期的に研究員とは連絡を取り合い、電子メール、電話等による質疑応答を経ながら、肝臓マーカー検査が遅滞なく実施されている状況を確認した。

図表 18 肝癌マーカー及び検査機器の導入・研修の様子

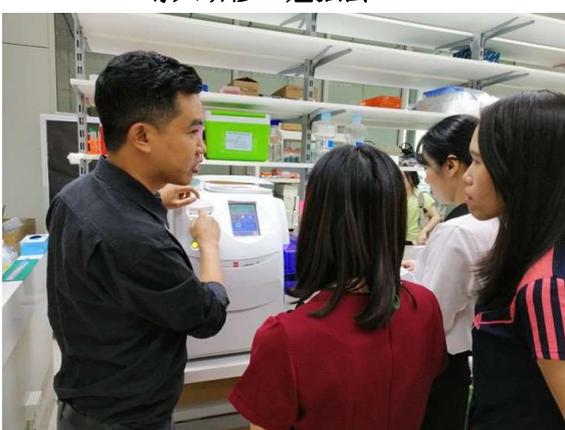
導入された  $\mu$ TAS Wako i30



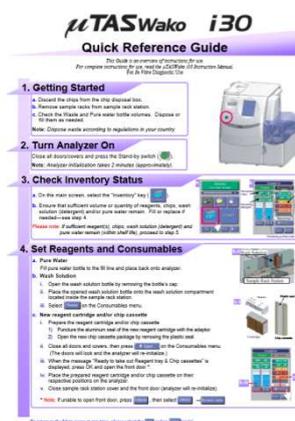
操作方法の説明



導入研修・勉強会



簡易マニュアル



出所) コンソーシアム撮影

## (2)超音波診断機器の導入・研修

日立製作所製の超音波診断機器「ARIETTA65」を放射線科に導入した（放射線科：責任者 Piyabohn 先生）。導入は、日立製作所の現地代理店である BJH と上記の Piyabohn 先生との連携の下で準備・実行した。

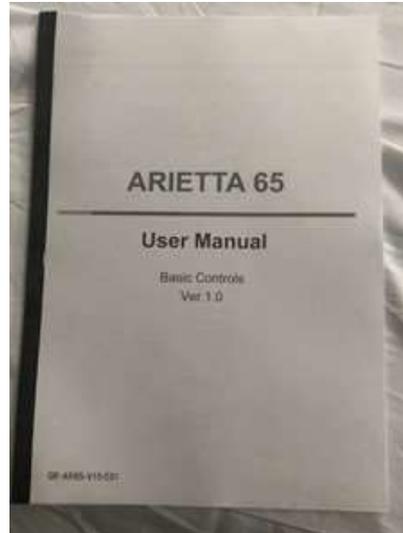
担当となる放射線科医・技師に対して実証事業の概要を説明した上で、機材設置場所を協議した。装置の使用方法等については、操作マニュアルを提供し、導入時研修を実施したが、放射線科医・技師は機器の操作には精通しており、短時間での研修でも特段支障は生じなかった。

図表 19 超音波診断機器の導入・研修の様子

導入された ARIETTA65



操作マニュアル



出所) コンソーシアム撮影

### **3-3. 日本式肝癌サーベイランス・診断の運用**

シリラート病院に対し、日本肝臓学会「肝癌診療ガイドライン」を紹介し、それを参考にしたサーベイランス・診断の運用を行った。

#### **(1)日本式肝癌サーベイランス・診断導入の決定**

日本式サーベイランス・診断の特徴として下記事項等を紹介・協議した。

#### **ア. 超音波検査とともに、複数の肝癌マーカーを活用する**

超音波検査を主体とし、複数の肝癌マーカーを用いたサーベイランスを行う。基本的な癌マーカーである AFP に肝癌マーカーを加え、腫瘍径の大きさに応じて感度が上がる PIVKA-II、早期発見に適した AFP-L3%の3種類のマーカーを用いて、高感度なサーベイランスを行う。

#### **イ. 患者をリスクごとに細分化する**

患者をハイリスク患者（肝硬変等）とローリスク患者（慢性肝炎）に分類し、ハイリスク患者に対しては、高頻度（3か月ごと）に検査を実施する等、きめ細かい対応を行う。

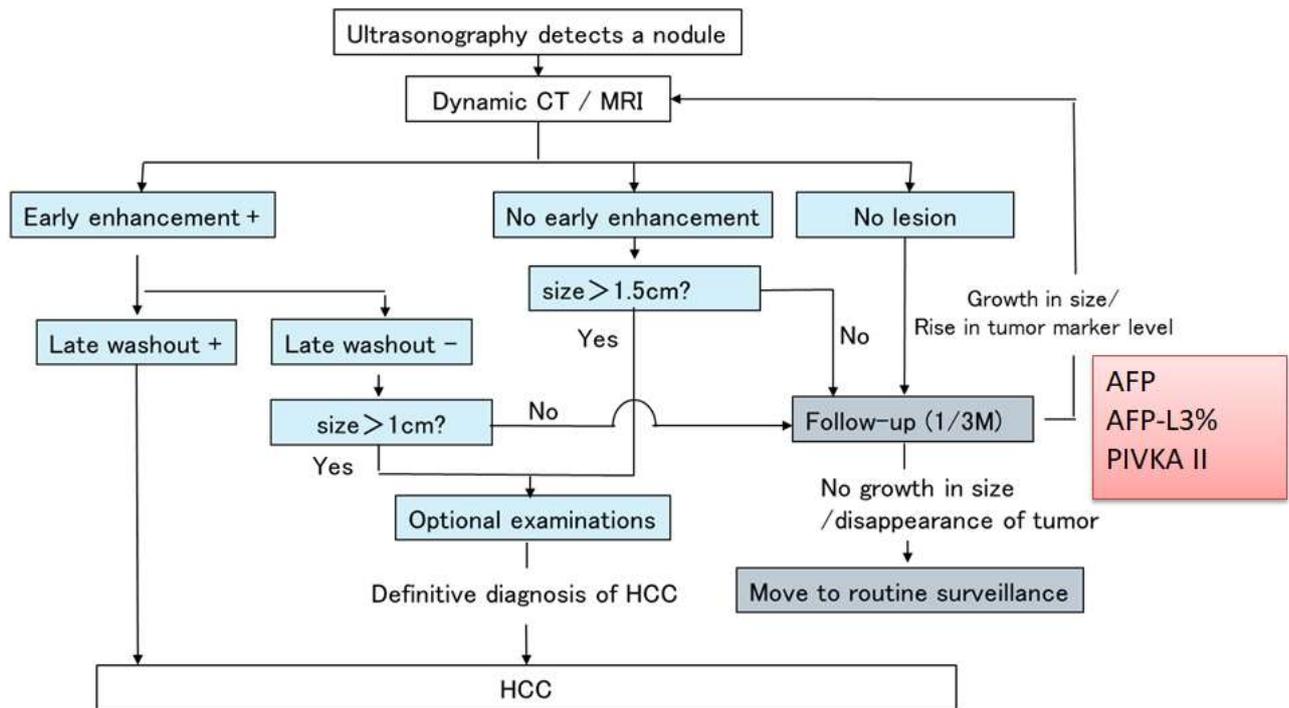
#### **ウ. 高精度なサーベイランス・診断、早期からの治療を行う**

超音波検査で腫瘍が発見された患者に対し、CT/MRI による肝細胞癌診断（HCC 診断）を実施する。また、腫瘍径 1 cm 以上から治療を開始する（他国・地域では経過観察扱い）。

#### **エ. フォローアップから早期発見につなげる仕組みが確立されている**

肝癌は再発が多いため、治療後も長期間フォロー（モニタリング）し、再発の早期発見・治療のサイクルを継続的に回す。

図表 20 日本式肝癌サーベイランス・診断のプロトコル



出所) 日本肝臓学会「肝癌診療ガイドライン」

上記の協議及び前章で記載したシリラート病院における意見交換会、東京大学医学部附属病院の見学を経て、シリラート病院からは、肝癌患者の早期発見に向け、日本式サーベイランス・診断が有効であることへの期待が寄せられ、まずはサーベイランス部分に限定して、その実証導入・運用をすることへの合意が得られた。

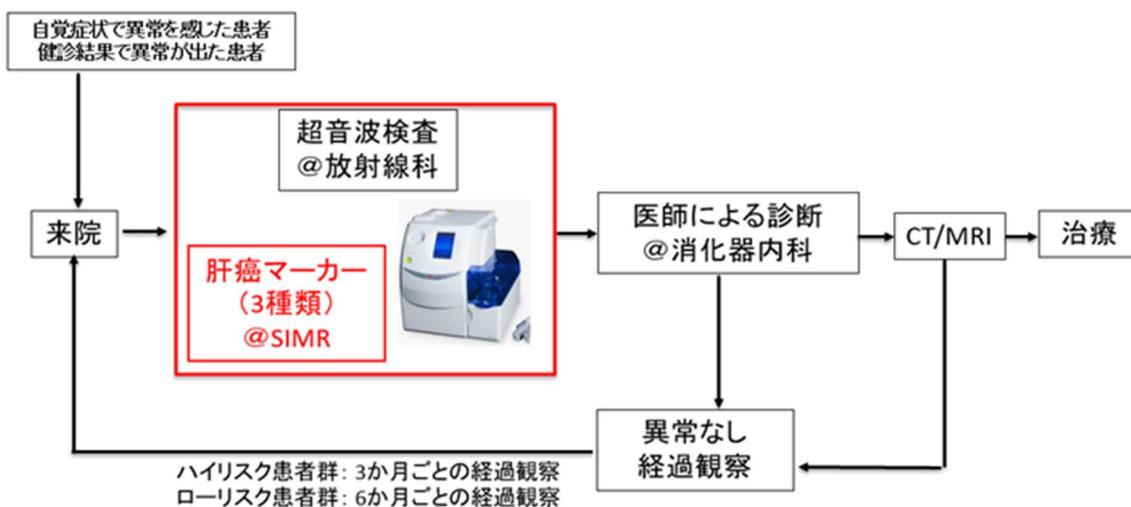
## (2) 病院内審査委員会による承認の取得

実証事業に取り組むに際して、シリラート病院内の審査委員会（Institutional Review Board: IRB）に必要資料（プロトコル、Informed Consent Form等）を提出し、承認を得た。承認の取得は11月下旬となり、約2カ月を要すこととなった。

## (3) 日本式肝癌サーベイランス・診断の実運用

下記のプロトコルに沿って、日本式サーベイランス・診断を実運用した。シリラート病院に導入したサーベイランス・診断フローは下図の通り。運用に際しては、放射線科、消化器内科、医療研究センターからなる検討チームを形成してもらい、情報を共有しながら、実証を進めていただいた。

図表 21 シリラート病院における日本式サーベイランス・診断の導入



出所) コンソーシアム作成

## ア. 患者の登録

ハイリスク群の患者から肝癌を発見することを重視する本事業の方針に基づき、ハイリスク患者（高年齢 HBV 患者、HCV 肝硬変患者等）、スーパーハイリスク患者（HBV 肝硬変患者、超音波検査で肝癌の疑いが強い患者等）を優先的に登録した。

## イ. 超音波検査の実施および診断結果レポートの作成・蓄積

新規に導入した日立製作所製の超音波検査機器に加え、既に導入されている機器を含めたすべての機器を使用して、超音波検査を実施した。撮影した超音波診断画像及び放射線科医による結果レポートはシステム上に保存・管理され、消化器内科医師による閲覧が可能とした。

## ウ. 検体採取・測定

消化器内科で登録された患者に対し、インフォームドコンセントを得た上で、検体（肝癌マーカー用血液）を採取した。医療研究センターでは、消化器内科より送られた検体を随時、 $\mu$ TASWako i30 システムを用いて測定した。

## エ. 確定診断

放射線科より送られる超音波検査の結果画像と、医療研究センターより送られる検査結果をもとに、消化器内科医師が診断を行い、ここで肝癌の疑いのある患者はCT/MRIの検査に進んだ。CT/MRIの検査画像を下に、確定診断が行われた。



### 3-4. 肝癌サーベイランス・診断支援システムの仕様検討

肝癌マーカー検査機器、超音波診断機器をつなぎ、患者・検査データの一元管理・参照等を容易にするシステムを将来的に構築するために、システム仕様を検討する。本システムは、サーベイランス・診断の効率を上げるとともに、臨床評価等の研究が行いやすい環境の構築に寄与する。

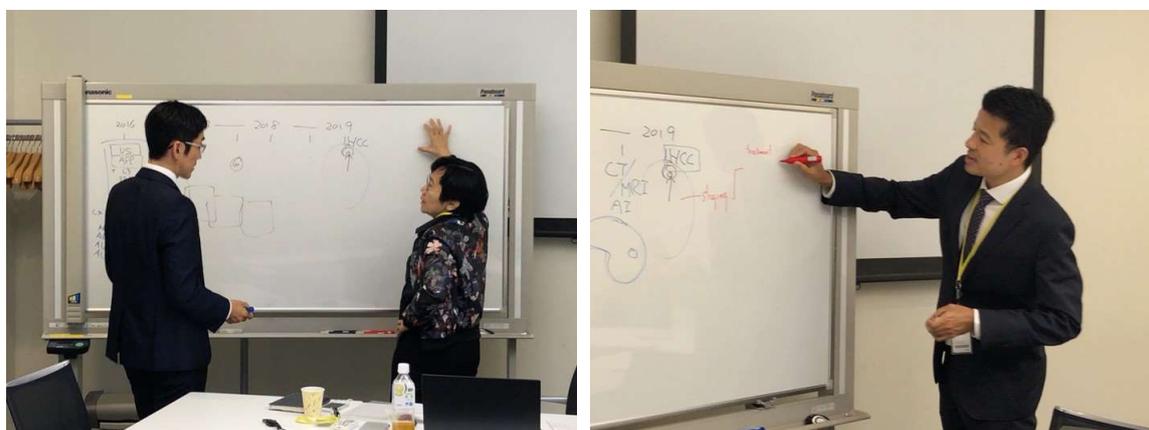
#### (1) 肝癌サーベイランス・診断支援システムの要求仕様に関するヒアリング

肝癌スクリーニング・診断支援システムの要求仕様の検討に向け、タイ医師とコンソーシアムメンバーによるヒアリング討議を行った。

タイ医師からは、現在、関連情報が複数の異なるシステム上で（一部は紙媒体で）管理されており、これらを統合することで、患者のリスクレベルや患者ごとにきめ細かい対応を可能とすることの重要性が提起され、支援システムへの期待が寄せられた。

続いて、タイ医師とコンソーシアムメンバーの協議により、サーベイランス・診断支援システム導入に際して必要となるデータ／情報を特定した。また、データ／情報やその分析結果を表示するインターフェースの在り方について議論した。これらから、当初の想定よりも、多くの検査データを収集する必要があること、得られた経時的データを1つの画面で示す必要があること等、より複雑なシステムの構築が要望されていることがわかった。

図表 22 肝癌サーベイランス・診断支援システムに関する検討の様子



出所) コンソーシアム撮影

#### (2) システムの在り方に関する検討

富士フイルムトルコ法人（RUNLEK という乳癌スクリーニングにおいて患者登録から、受診予約、検診結果管理等を一元的にクラウド上で管理するシステムを有する）、富士フイルム IT ソリューション部（複数科の医用情報・画像情報等を単独で管理する統合アーカイブである VNA (Vendor Neutral Archive) システムや院内の各診療科でまとめられている診療データを1つのプラットフォームに集約して、医師による診療を支援する CITA システム等

を有する)、IVD イノベーション部 (本事業代表団体) 及び富士フイルム和光純薬 (3 種の肝臓マーカーを有する) の連携により、サーベイランス・診断支援システムの要求仕様に関する検討を行った。

### **(3)システム仕様の提案**

上記のヒアリング、検討の結果、肝臓スクリーニング・診断支援システムの要求仕様として、下記を提案する。

#### **ア. 目的**

日本式サーベイランスの実施を支援する仕組みとして、患者情報、超音波検査結果、肝臓マーカー検査結果、CT/MRI 検査結果を組み合わせることで診断ができる環境を構築する。併せて、過去の診断情報も同時に表示できる仕組みを用意し、医師が効率よく診断を行うことができるようにする。

#### **イ. 取扱情報項目**

取扱情報項目としては、サーベイランス・診断の工程別に、サーベイランス開始時の基本情報、サーベイランス時に必要な情報、治療方針決定/治療後のフォローアップに必要な情報がそれぞれ必要となる。

#### **ウ. 表示画面**

表示画面としては、消化器内科の医師がサーベイランス・診断時に、下記の 3 パートの情報を過去の履歴も含め同画面上で確認できることが重要である。また、消化器内科のみでの使用を想定するが、科内の複数の医師がそれぞれの端末から参照できることが必要である。

#### **(ア)電子カルテ情報パート**

原因や今後の治療方針決定の参考にするため、年齢や性別、病因、既往歴等の基本的情報が必要である。通常これらの情報は院内の HIS (病院情報システム : Hospital Information System) 内のサーバに電子カルテとして記録されている。

#### **(イ)画像情報パート**

サーベイランスにおいて行われる検査のうちの一つである超音波検査が行われる。またサーベイランスにより肝臓の疑いが強い場合は CT/MRI の画像をもとに確定診断が行われる。それらの画像は通常 PACS (医療用画像管理システム : Picture Archiving and Communication Systems) 上で保管・管理されており、それらの情報も表示される必要がある。

る。

### (ウ)診断情報パート

肝臓マーカーの解析結果は LIS（臨床検査情報システム：Laboratory Information System）内で管理されている。都度、どのようなマーカーを用いた検査で、どのような結果が出たかを医師は把握し、(イ)の画像情報を参照しながら診断を行う。

## エ. システム構成

肝臓スクリーニング・診断支援システムには、患者の定期的な経過観察を行うことが求められるが、通常、シラート病院内では、電子カルテ、超音波等の画像情報、肝臓マーカー診断結果等の情報は独立したシステムで運用されており、過去の受診歴や画像等を同時に表示させることが容易でない場合も多い。医師の診断を効率よく行うべく、過去の診断情報も同時に表示できる仕組みを構築するためには、院内の複数システムから情報を集約する必要がある。これを実現するためのシステム構成案をいくつか考案した。以下にそれを示す。

### (ア)案1:データ保管サーバ直接参照案

今回コンソーシアムで検討しているシステムは、システムのセキュリティや個人情報保護の観点から、「データを閲覧するだけのもの」として検討を進めてきた。そのため案1では新たに構築した診断支援システムから、それぞれのデータが保管されている HIS、PACS、LIS に直接参照することを想定している。

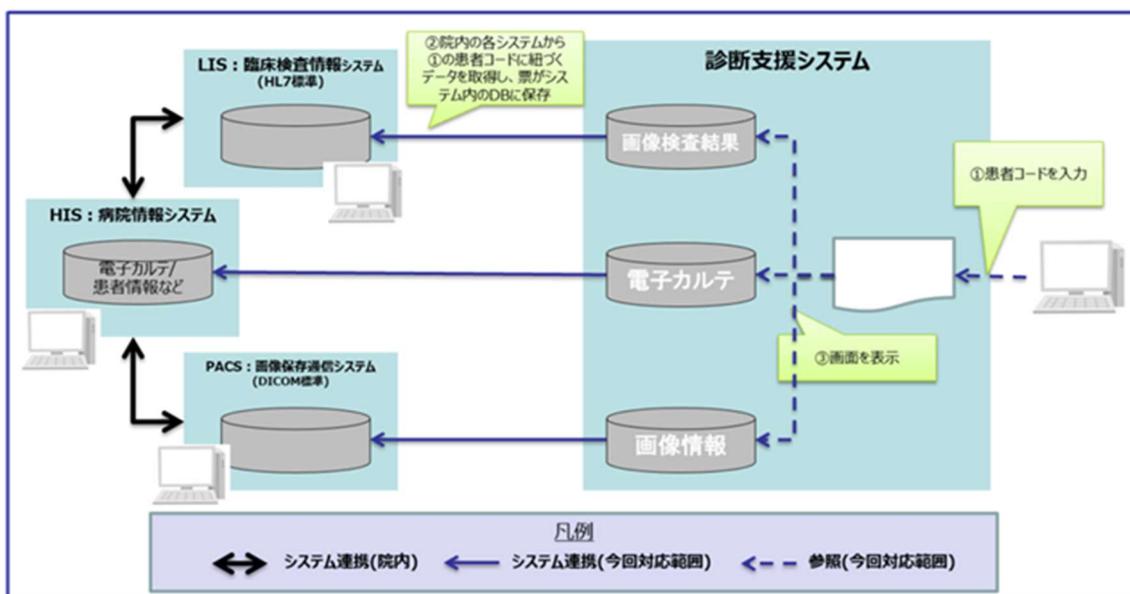
都度、必要なデータのみを診断支援システム内にコピーし、システムログアウト時にはデータを削除することで、診断支援システム内には極力データを持たない。ただし、当該病院の院内システムとダイレクトにリアルタイムで接続することになるため、病院側からアクセス許可が付与されるか、複数端末での参照が問題なく行えるか、診断支援システムとして異なるシステムをデータソースとすることができるのか等、実現においては懸念点が残る。

図表 23 データ保管サーバ直接参照案 システム要旨

項目	システム要旨
方針	ネットワークは院内に限定。診断支援システム実行時に、該当患者のデータを都度院内システムから診断支援システム DB ヘデータをコピーし、画面に表示する。システムログアウト時に診断支援システム内のデータは削除される。
データ更新頻度	画面実行都度
メリット	・診断支援システム内には個人情報を持たない。

	<ul style="list-style-type: none"> <li>取得したデータを診断支援システム内のDBに一時保存する。</li> <li>院内システムの仕様変更時のメンテナンスが最小で済む。</li> </ul>
留意点	<ul style="list-style-type: none"> <li>都度システム連携するため、レスポンスやセキュリティ等のインフラ面での実現性評価が必要。</li> <li>リアルタイムに院内システムへのアクセスが許可されるのか要確認。</li> <li>複数ユーザーが同時に実行した場合の処理等についての考慮が必要。</li> </ul>

図表 24 データ保管サーバ直接参照案 システム構成案



出所) コンソーシアム作成

### (イ)案2:IF(インターフェース)構築案

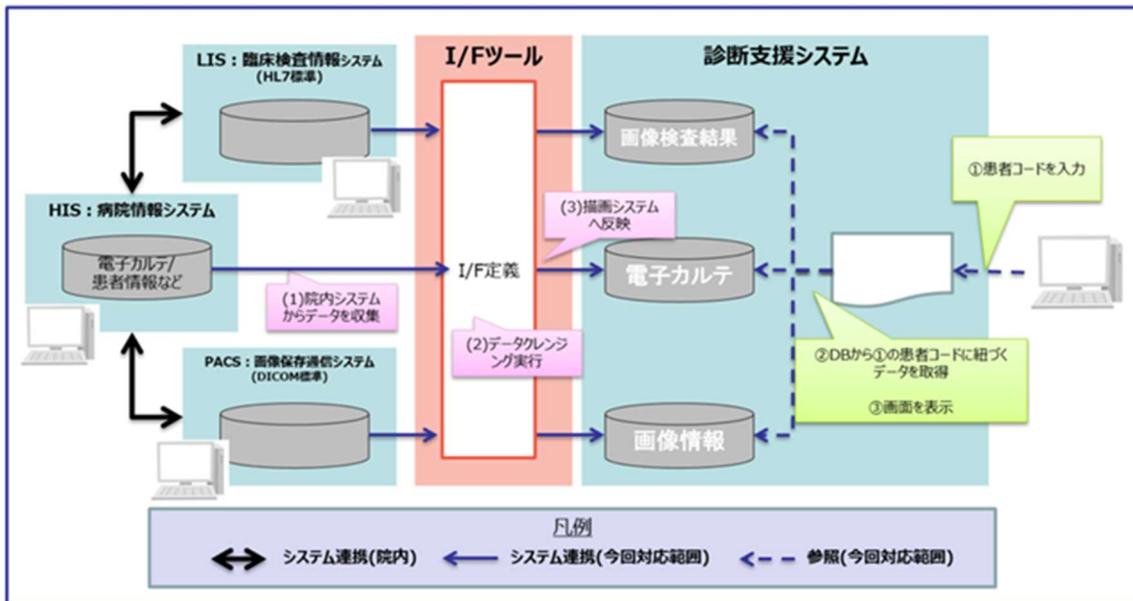
案2ではHIS、PACS、LISなどの院内基幹システムとIF連携をして、診断支援システム内に院内基幹システムと同等のデータを保持する仕様である。IFの設計においては病院側と協議が必要ではあるが、データ抽出等の処理が診断支援システム内で完結するためシステム構成上は実現性が高くなり、IF時にデータクレンジング処理を追加することで、院内基幹システムのデータ形式に依存しない形でのデータ管理も可能となる。診断支援システムの中にHIS、PACS、LISのデータを保持することになるため、データ容量やパフォーマンスについては十分検討する必要がある。

またこの案についても、診断支援システムからのデータの更新は行わない前提とする。

図表 25 IF構築案 システム要旨

項目	システム要旨
方針	ネットワークは院内に限定。インターフェース処理を介して、院内システムから診断支援システムDBへデータを収集・保存する。診断支援システム実行時は、都度各システムからデータを取得し描画する。診断支援システム自体にトランザクションデータは保持しない。
データ更新頻度	毎時もしくは4回/時を想定
メリット	<ul style="list-style-type: none"><li>・診断支援システム内にデータを保持するので、診断支援システムとしては簡潔な構成になる。</li><li>・インターフェース時にデータクレンジング処理の追加も検討できるため、診断支援システムの都合に合わせたデータを用意できる。</li></ul>
留意点	<ul style="list-style-type: none"><li>・インターフェース方法の選定と設計が必要。特に、連携頻度やデータ取得方法等で、院内システムとの調整が重要になる。</li><li>・全データを診断支援システム内に持つため、データ容量等の考慮が必要。</li></ul>

図表 26 IF 構築案 システム構成案



出所) コンソーシアム作成

#### (4)今後の課題

今後、日本式サーベイランスを導入する病院ごとに、下記の条件等を調査し、開発につなげることが必要である。

- 上記2案は、ネットワークを院内に限定し、診断支援システムを含め、外部とはつなげない想定とすることが妥当か、それともクラウド型システムの導入・運用が可能かの決定。
- システム開発の難易度を設定するために、院内にデータがどの程度あるか（容量）、データ構成がどのようになっているか等の基本的情報を収集・確認。

## **第4章 実証評価**

日本式サーベイランス・診断導入の効果検証を、医学的観点（導入効果の検証）及び経済的観点（事業性の検証）から行った。

### **4-1. 導入効果の検証**

日本式サーベイランス・診断件数等の利用実績、早期発見数等の効果評価、医師による有効性評価等、定量・定性両面から日本式サーベイランス・診断の導入効果を検証した。

以下、実証評価結果は非公開とする。

肝癌マーカーの測定を実施した医療研究センター研究者らのコメントとして、「装置の使用が容易である」、「測定結果が迅速に得られる」、「測定結果の解釈が容易である」等のコメントを得られている。

## 4-2. 事業性の検討

実証対象病院をはじめとする現地関係者から意見を収集し、コンソーシアム事業として採算性を確保できるかの収益分析を行った。

以下に、日本式サーベイランスを導入する拠点数、コンソーシアムの収入および支出に関するシナリオを提示し、収支予測を実施した。

### (1)日本式肝癌サーベイランスを導入する拠点数に関するシナリオ

日本式サーベイランスを導入する拠点数及びそこで実施される肝癌マーカー検査数については、下記のように想定した。

#### ア. 拠点数

本年度事業によりシリラート病院に日本式サーベイランス導入拠点を開設した。後述のように、来年度は、既に $\mu$ TASWako i30 システムが試験的に導入されているチュラロンコン大学病院等の2拠点を加えた3拠点において継続的な評価を行う計画である。

また、富士フイルム和光純薬が2015年から進出を開始したベトナムでは約3年間で15病院（拠点）への導入を実現しており、タイでも同様に、3年後となる2022年度に15拠点を実現する目標を設定した。

3～5年後でのガイドライン／保険収載されることを目指し活動を継続するため、2022年度以降は拠点数がさらに拡大、2024年度では30拠点への導入を想定している<sup>4</sup>。

### (2)収入に関するシナリオ

コンソーシアムの収入としては、超音波検査機器の売上、肝癌マーカー検査装置の売上、肝癌マーカー試薬の売上が主となる。

#### ア. 超音波検査機器

本事業の調査によって、シリラート病院等の大病院では既に超音波検査機器が導入されていることがわかった。タイ国内の多くの病院においても、同様に超音波検査機器が既に導入されていることが想定される。2020年度から5年間累計での超音波検査機器の売上は90,000千円と見込んだ。

#### イ. 肝癌マーカー検査装置( $\mu$ TASWako i30 システム)及び試薬

装置については、2020年度から5年間累計での売上を239,400千円と見込んだ。

---

<sup>4</sup> ベトナムでは2016年11月28日付けでガイドラインへの収載がなされ（画像診断で何らかのNoduleが見え、かつAFPが400ng/mL以下の患者に対して適用する）、その後導入病院の増加が加速化されている。

3種の肝臓マーカー試薬においては、2020年度から5年間累計での売上を787,500千円と見込んだ。

#### **ウ. 肝臓サーベイランス・診断支援システム**

本システムは新たな開発を要するが、日本式サーベイランス・診断の導入を支援するシステムとして、競争力ある価格で提供することが望ましい。本システムの売上は5年間累計で120,000千円と見込んだ。

### **(3) 支出に関するシナリオ**

コンソーシアムの支出としては、保守サービス費、販売費及び一般管理費が主となる。

#### **ア. 保守サービス費**

保守サービス費用とは具体的には検査機器やシステムの故障時、修理対応の交換部品や修理対応スタッフの人件費を想定している。5年間累計では150,000千円と見込んだ。

#### **イ. システム開発費**

第3章、3-4. 記載の通り、サーベイランス・診断支援システムの仕様検討を行った。検査機器、試薬と併せて診断支援システムも販売を検討しているため、現地ITベンダの協力を得ながらシステム開発を行う必要がある。

#### **ウ. 販売費及び一般管理費**

営業に要する一般経費や、日本式サーベイランスの有用性訴求のため学会参加費用等、個別にかかる販促費用として5年間累計で331,594千円を見込んだ。

### **(4) 収支分析結果**

(2)の収入において、アの超音波機器とイの肝臓マーカー検査装置及び試薬、ウの肝臓サーベイランス・診断支援システムを合算し、コンソーシアムとしての5年間累計の収入は1,236,900千円と見込む。

また、(3)の支出において、5年間累計の支出は481,594千円となる。

これより、5年間累計でのコンソーシアムの収支は751,306千円と算出される。超音波検査機器は既に導入済の病院も多く、拠点数拡大に比例した収入拡大は見込めないが、肝臓マーカー検査装置、特に試薬は拠点数拡大に応じて検査数も増え、収入拡大に繋がる。また、3種の肝臓マーカーの有用性訴求等を通して、1拠点当たりの検査数を増やすことでさらなる収入増加も見込むことができる。

## **(5)本事業の特性**

このように、本事業は、タイにおいて日本式サーベイランスの導入を促進することで、超音波機器及び肝癌マーカー検査装置の販売拡大も伴いながら、主に肝癌マーカー試薬の売上を拡大していくビジネスモデルとなる。収入額は、当初2年は数千万円／年程度にとどまるが、普及の拡大に伴い4～5年目には数億円／年規模に到達する見込みである。日立製作所及び富士フイルム和光純薬は既に超音波機器、肝癌マーカー検査装置及び試薬を開発済みであり、日本式サーベイランスの需要拡大にもさほど大きな開発費・保守費等を要さずに対応することが可能である（ベトナムでの日本サーベイランス導入拡大過程での経験に基づく）。

また、日本式サーベイランスの普及は、現在 PIVKA-II や AFP-L3% の開発に取り組む日本企業、及び後述のように肝癌の早期発見により適用可能な治療方法分野での関連機器を開発・提供するメーカー等にも新たな市場機会をもたらすものと期待している。

## **(6)周辺市場への波及効果**

上記の現コンソーシアムメンバーへの収益計上に加え、今後日本式サーベイランスが普及する際には周辺市場への波及効果も考えられる。

日本式肝癌サーベイランスの普及により、腫瘍径の小さな肝癌の早期発見率向上が期待される。タイのように、進行癌で発見されることが多い国の場合、治療法も限られてくるが、早期発見により治療の選択肢も広がる。具体的には RFA（ラジオ波焼灼療法）、TACE（肝動脈化学塞栓術）等の治療が行われるようになることが予想され、ラジオ波発生装置やカテーテル等を取り扱う企業にも、タイにおける市場機会・参入機会が増大する環境が創出される可能性が高い。

## 第5章 周知広報

本年度事業の内容・成果に関する周知広報を行った。これにより、日本式サーベイランス・診断の導入に向けた実証機会の拡大・横展開や、臨床評価研究の開始へと結びつけた。

### 5-1. セミナーの実施

タイ国内の肝臓医・消化器内科医・技師等を対象として、日本式サーベイランス・診断の有用性・効果を紹介するセミナーを開催した

#### (1)実施概要

タイにおいて日本式サーベイランスを導入する意義・効果をコンソーシアムメンバーから説明した後に、シリラート病院での実証結果を報告。日本式サーベイランスの普及拡大に向けて関係者が今後とるべき方策（3種の肝臓マーカーのガイドライン収載等を含む）について議論するパネルディスカッションを実施した。

実施概要は下記の通り。

- ・ 日 時：2020年2月21日（金）14～16時
- ・ 会 場：ホテルランドマークバンコク（THE LANDMARK BANGKOK）  
Room Sukhumvit 1-3
- ・ 目 的：シリラート病院における日本式サーベイランスの導入結果を報告し、その有用性・効果に関係者間で共有するとともに、タイの今後の肝臓対策における日本式サーベイランスの役割を明確にし、その導入に向けた具体的取組を検討する。
- ・ 参加メンバー：

#### 【タイ側】

- ・ Dr. Tawesak Tanwandee（シリラート病院消化器内科 部長）
- ・ Dr. Supot Nimanong（シリラート病院消化器内科、本事業の主査）
- ・ Dr. Wattana Sukeepaisarnjaroen（コンケン大学医学部附属スリナカンド病院消化器内科、前タイ肝臓学会会長）
- ・ Dr. Pisit Tungkitwanich（チュラロンコン大学病院消化器内科、現タイ肝臓学会研究部門長）
- ・ Dr. Soroj Anuchpreeda（タイ国立がんセンター）
- ・ Dr. Ketsarin Yingcharoen（チュラポーン病院）
- ・ Dr. Sakkarin Chirapongsathorn（Phramongkutklao 軍人病院）
- ・ Dr. Soonthorn Chonprasertsuk（タマサート大学病院）
- ・ Dr. Nopavut Geratikornsupuk（チュラロンコン大学病院）
- ・ Mr. K'Montri（バンコク病院 N-Health 検査センター）
- ・ シリラート医療研究センター研究員 2名
- ・ ほかに、計約 20名

【日本側】

- 山崎直也 氏 (Medical Excellence JAPAN 支援・広報グループ課長)

・ スケジュール :

時間	プログラム	話者等
14:00	開会挨拶	増田勤(富士フイルム和光純薬 臨床検査薬営業本部海外営業部長)
14:05-	経済産業省/MEJ からの期待	山崎直也氏 (MEJ 支援・広報グループ課長)
14:15-	日本式肝臓サーベイランス実証事業の概要	山田浩之 (富士フイルム和光純薬 臨床検査薬営業本部海外営業部係長)
14:30-	シリラート病院における実証結果の報告	Dr. Supot (シリラート病院消化器内科)
15:00-	休憩	
15:10-	パネルディスカッション ○タイにおける日本式肝臓サーベイランスの普及拡大に向けて ○肝臓マーカーの保険収載に向けて ○肝臓マーカーのガイドライン収載に向けて ○まとめ	下記「パネルディスカッション」欄参照
16:00-	閉会挨拶	高橋映夫 (富士フイルムメディカルシステム事業部 IVD イノベーション部マネージャー)

出所) コンソーシアム作成

## (2)セミナー内容

セミナーにおける講演内容の要旨を下記に示す。

### ア. 経済産業省／MEJからの期待

MEJの山崎課長から、MEJの設立の目的や活動の紹介（とりわけタイにおける官民ミッション等の事業紹介）、国際ヘルスケア拠点構築促進事業に関する説明がなされた。また、日本における3種の肝臓がんマーカーを活用したサーベイランスの有効性について触れ、本事業がタイの肝臓がん早期発見及び死亡率低下に貢献することへの期待が述べられた。また、本セミナーにおいて、コンソーシアムが目標としているガイドライン／保険収載に向けた議論が深まることへの期待が示された。



### イ. 日本式肝臓がんサーベイランス実証事業の概要

富士フイルム和光純薬の山田から、肝臓がんの腫瘍径により取りうる治療方法の差異（早期発見の重要性）、各国・地域のサーベイランスガイドラインの比較、日本式サーベイランス・診断方法の概要と効果（生存率向上への有効性）、その実現を可能とする要素（手技レベル、サーベイランス・診断方法、画像技術等）等についての説明がなされた。

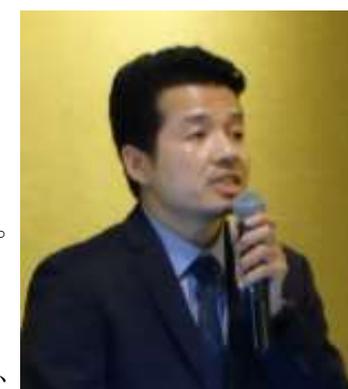


### ウ. シリラート病院における実証結果の報告

本事業の主査であるシリラート病院消化器内科のDr. Supot Nimanongから、「Utility of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II for Hepatocellular Carcinoma Surveillance（肝細胞がんサーベイランスにおけるAFP、AFP-L3及びPIVKA-IIの有用性）」というタイトルにて、シリラート病院における実証結果の報告がなされた。

また、結語として、下記が提起された。

- 3種マーカーにより、高い感度と特異性が実現できる。
- 超音波検査単独と比べて、肝臓がんマーカー検査の追加により、感度を高めることができる。
- 超音波検査と3種マーカーによる検査を組み合わせることで、最も高い検出率が実現される。



本報告に対して、活発な質疑応答が行われた。その内容は、ア) 肝臓がんマーカー2種類からAFP-L3%を追加した3種類にした場合の検出率の差とその費用を比較した費用対効果につ

いて、イ) 3種マーカーが有効とする他国の研究成果の有無、ウ) 癌特性（腫瘍のサイズと悪性度等）と各マーカーの精度（感度および特異性）との関係、エ) タイ患者における最適なカットオフ値、オ) 3種類の肝癌マーカーを使用する日本式サーベイランスの運用上の課題（特に費用面）、カ) 肝癌マーカー値を経時的に確認すること（前回値、前々回値との比較等）の重要性等についてであった。

## エ. パネルディスカッション

パネルディスカッションは、下記のメンバーの参加により実施した。

### 【参加者】

- ・ Dr. Tawesak Tanwandee（シリラート病院消化器内科部長）
- ・ Dr. Wattana Sukepaisarnjaroen（コンケン大学医学部附属スリナガリンド病院消化器内科）
- ・ Dr. Pisit Thungkitwanich（チュラロンコン大学病院消化器内科）
- ・ Dr. Supot Nimanong（シリラート病院消化器内科）
- ・ Dr. Soonthorn Chonprasertsuk（タマサート大学病院消化器内科）
- ・ Dr. Soroj Anuchpreeda（タイ国立がんセンター）
- ・ Dr. Ketsarin Yingcharoen（チュラポーン病院消化器内科）
- ・ Dr. Nopavut Geratikornsupuk（チュラロンコン大学病院）

パネルディスカッションでは、下記テーマ等に関する討議が行われた。

### (ア)実証結果について

- ・ 短期間（3ヵ月）の実証評価であったが、多くの患者を登録し、3種の肝癌マーカーを含む日本式サーベイランスの有用性を確認することができた。測定が簡易な肝癌マーカーが使用できるようになることは非常に意義深い。現在、超音波検査では初期ステージのHCCを発見することが難しいことや肝癌リスクのない健常者においてAFP陽性例が確認されているため、本実証結果に非常に興味を持っている。
- ・ 本実証評価である程度のデータは得られたが、確定診断に至っていない患者もあり、全てのデータが揃った後、再解析を行う必要がある。これまでの結果で、肝癌マーカーを追加することによる検出感度の上昇、高い特異性やNPV値が確認されており、最終の結果に期待ができる。
- ・ 3種の肝癌マーカーを使用する日本式サーベイランスの評価として、非常によいスタートを切ることができた。タイにおいて、多数の患者に腫瘍マーカーを適用した臨床研究は少ない。今日、本評価をスタート地点とし、今後の保険／ガイドライン収載に向けての方針を議論できることは意義深い。
- ・ 今後の研究においては、肝癌マーカーの経時的な使用による早期肝癌検出の有用性検討、タイ国内における最適なカットオフ値の設定検討等が重要である。

### **(イ)多施設研究への展開について**

- ・ 保険・ガイドライン収載に向け、政府等に働きかけていくためには、さらに多くのデータが必要である。そのためにも複数センターの参加によるマルチセンタースタディ（多施設研究）を設置することが望ましい。
- ・ タイ肝臓学会（THASL）を中心に、データを収集し、タイ全土にかけてデータを収集することが望ましい。
- ・ 多施設より入手した多数のデータが揃えば、エビデンス力の高いデータとなり、今後のガイドライン／保険収載を提案していくために有用である。
- ・ 多施設研究のために、大学・医療機関から収集したデータを保存するデータバンキングが必要になる（全てのデータを1ヶ所に集める）。参加する施設が共通のプロトコルを共有し、研究を進めることが重要になる（より強固なデータが揃うことになる）。
- ・ 多施設研究は、タイ肝臓学会主導によることが好ましい。それにより、多数の機関の参加、最大限の検体が得られるようになり、多様性と協力体制が実現され、大きな原動力につながる。結果の広報も迅速にかつ効率的に行うことが可能になる。

### **(ウ)3種肝癌マーカーのガイドライン／保険収載について**

- ・ 医学的な観点からは、感度等様々な面での性能が改善されるため、複数マーカーの使用は当然有用である。一方で、コストは上昇する。保険収載に向けては、経時的に採取したデータを用い、費用対効果を計算することが必要である。
- ・ 現状、B型・C型肝炎スクリーニングさえも十分に行われていない状況から、国全体の医療現場に日本式サーベイランスを導入していくにはハードルが非常に高い（まずは肝炎スクリーニング検査の実施・普及が優先）。保険収載は、時間をかけて取り組むべき課題である。
- ・ 上記のように、政府（保険に関連する組織）の説得には時間を要するため、その間にエビデンスデータの収集・蓄積を継続し、政府への説得力が高い評価結果を構築する必要がある。

### **(エ)3種の肝癌マーカーを使用した肝癌サーベイランス・診断の導入に向けて**

- ・ 超音波検査と比較して血液検査は簡便であり、専門技術を有する人材の必要性も低く、ヒューマンエラーの可能性も少ないことから、3種の腫瘍マーカーを肝癌サーベイランスに追加することはよいアイデアである。
- ・ しかしながら、超音波と3種肝癌マーカーの併用はコストの上昇をもたらす。一方で、超音波検査の代わりに肝癌マーカーを使用することも考えられるが、根拠データがない（臨床研究の実施に対し、制約があり、実施できていない）。
- ・ リスク患者をハイリスクとローリスクに分類し、ローリスク患者には超音波検査の代わりに肝癌マーカーを使用することが考えられる（超音波検査の未実施に関する反論も考えられる）。

### (オ)まとめ

- ・ タイ国内のキーオピニオンリーダーを含むタイ肝臓学会及び日本側コンソーシアムで今後実施していくべき方針・事項をまとめる。
- ・ 今回の実証評価により、日本式サーベイランス・診断が、肝臓早期発見に高い効果を有することが示され、今後、タイ国内の肝臓医、消化器内科医及びリスク患者と結果を共有していくことが可能である。
- ・ タイ肝臓学会が中心となり多施設研究を行うことにより、タイ全土からより多くの検体を収集し、タイ人に特異的なカットオフ値を使用した場合の感度・特異性等、信頼性の高いエビデンスを整備することができる。
- ・ これらの研究成果を基に学会発表や論文発表が可能である。結果を得るまでに1~2年を要するかもしれないが、これらの論文化したエビデンスにより、タイ政府機関に対する日本式サーベイランス・診断適用の有用性、また費用対効果を説得し、3種の肝臓マーカーを用いた日本式サーベイランスの適用が可能になる。

図表 27 パネルディスカッションの様子





出所) コンソーシアム撮影

## 第6章 まとめ

本年度事業の成果と課題を医療面、事業面の双方からまとめるとともに、次年度以降の展開の方向性を記す。

### 6-1. 本事業の成果

#### (1)医療面における成果

##### ア. 肝癌患者の検出率の向上

4-1 節に詳細を示したように、シリラート病院に日本式サーベイランス（超音波検査＋マーカー3種（AFP、PIVKA-II、AFP-L3%）を導入し、現行のタイの肝癌サーベイランス（超音波検査＋腫瘍マーカーAFP1種）では検出できなかった患者を新たに検出することができた。

##### イ. サーベイランス実施能力向上の可能性

複数の肝癌マーカーを使用する日本式サーベイランスの導入により、肝癌の検出感度を上昇できるだけでなく、高い無病正診率を維持していることがわかった。よって、放射線科医の不足により、肝癌サーベイランスを必要とする高リスク患者に対し、超音波検査が十分実施できない状況にあるタイにおいて、3種の肝癌マーカーを使用する方法が示唆された。

##### ウ. 医師等ネットワークの形成

本事業では、タイ国内で影響力を有するシリラート病院を拠点病院とし、消化器内科の Dr.Tawesak（消化器内科部長、本実証責任者）及び Dr.Supot（本実証主査）に協力いただいたこと、タイ肝臓学会前会長である Dr. Wattana に日本招聘ほか、多方面において参加・貴重な意見をいただいたこと等を通じて、情報発信力が高まり、実証報告の場となるセミナーにおいては、現タイ肝臓学会の臨床試験部門長である Dr.Pisit、タイ国立がんセンターの Dr.Soroj、タイ最大の検査センターであるバンコク病院 N-Health の K'Montri 事業開発部長等、幅広い医療関係者の参加を得て、日本式サーベイランス・診断導入に向けた機運の醸成と、医師等ネットワークの形成に結びつけることができた。

また、シリラート病院の Dr.Tawesak は、2021 年度にアジア太平洋肝臓学会（APASL）の会長就任が決まっており、今後の ASEAN レベルでのネットワーク拡大にもつながることが期待される。

#### (2)事業面における成果

##### ア. 日本式サーベイランス拠点の確立

本事業を通じて、シリラート病院を日本式サーベイランス・診断導入のモデル病院（拠点）として確立し、消化器内科、放射線科、医療研究センター等に実施方法の技術移転が

できた。

## **イ. 事業採算性の確保、関連市場への波及の可能性**

日本式サーベイランスの普及により、直近 5 年間程度においては、本コンソーシアムの採算性を確保できる試算結果が得られた。また、PIVKA-II、AFP-L3%の開発に取り組む日本企業にも市場機会をもたらすことが期待できる。

さらに、日本が得意とする早期の肝臓治療に適した外科切除や低侵襲な治療法（RFA（ラジオ波焼灼療法）、TACE（冠動脈化学塞栓療法））等の医療技術の移転に対する現地病院のニーズが確認できた。これらの治療法の関連機器販売等にもつながり得る。

## **6-2. 本事業の課題**

### **(1)医療面における課題**

#### **ア. 超音波、肝癌マーカーの性能再評価**

本事業終了時において、CT/MRIの結果が未だ得られていなかった超音波及び/もしくは 3 種の肝癌マーカーが陽性であった症例の確定診断結果を含め、最終肝癌症例数及び非肝癌症例数を使用し、同様の評価（感度、特異性、PPV 及び NPV）を再度実施する。また、各肝癌マーカーの最適なカットオフ値を再検討する。

### **イ. 肝炎スクリーニング事業との連携**

本事業は、肝癌リスクを有する患者を対象としたサーベイランス・診断に対象範囲を定めている。一方で、より広範な視野で肝癌対策を考える上で、本事業範囲の前段階において、肝癌リスクを有する患者を抽出するための肝炎スクリーニング（ウイルス対策を含む）を確立することが重要となる。

本コンソーシアムは、タイの医師らとの連携を図り、肝炎スクリーニングから肝癌サーベイランス・診断への一体的・連続的な実施により、肝癌患者の早期発見、肝癌による死亡率減少の拡大へと働きかけていく。

### **(2)事業面における課題**

#### **ア. タイ・日本の学会・医師の協力体制の構築**

タイにおける日本式サーベイランス・診断の導入・普及という目標達成に向けては、検査・診断実績の拡大、本格的な効果検証、ガイドラインや保険収載に向けた手続等が必要となり、タイ・日の肝臓学会や医師等の協力が不可欠である。

今後は、タイの肝臓学会や主要病院を中心としたプロジェクトへと発展させていくことが重要であり、その過程においては、日本の肝臓学会や医師等による現地医療・政府関係者への情報提供や意見交換が必須となる。肝癌早期発見後の治療方法の技術移転を確実に

進めていくことも重要な課題である。

コンソーシアムでは上記のタイ・日の学会・医師の協力体制の構築に向けて支援活動に注力していく。

#### **イ. 競合動向の注視と参入障壁の構築**

現在、世界において3種類の肝臓マーカーを提供できる事業者は、AFP-L3%を有する本コンソーシアム（富士フイルム和光純薬）のみである<sup>5</sup>。欧米の競合他社はAFPとPIVKA-IIの2種のマーカーしか持たないため、3種の肝臓マーカーを推奨する日本式サーベイランス・診断の普及は、日本企業の競争優位を高めることとなる。欧米勢も、ASEAN諸国のガイドラインに「2種マーカー（AFPとPIVKA-II）利用」を掲載することを目指しているため、この動きの機先を制することが重要である。

AFP-L3%を含む3種の肝臓マーカーや、3種の肝臓マーカーに肝臓のリスク因子である性別（男性がハイリスク）と年齢（高齢者はハイリスク）を加えたスコアであるGALADの臨床的有用性が世界中で報告され、AFP-L3%の市場が拡大するにつれ、マーカーの製品化に取り組む企業も多くなることが見込まれるため、いち早く市場浸透率を高めるとともに、より多くの臨床的エビデンスを確立する必要がある。また、日本式サーベイランス・診断というパッケージの下、検査機器・試薬だけでなく、多くのデータを基に患者を診療する必要がある医師の負担を軽減する肝臓サーベイランス・診断支援システムを含め、ハード・ソフトを一体化したソリューションを提示することで付加価値を高めることが重要と認識している。

#### **ウ. 保険収載に向けた寄与度の評価**

保険収載に向けては、臨床的な有用性だけでは不十分であり、寄与度（費用効果）の評価が必要となる。すなわち、日本式サーベイランス・診断を導入することの費用対効果の分析が必要である。特に、肝臓マーカー2種類（AFP+PIVKA-II）と3種類（AFP+PIVKA-II+AFP-L3%）の使用時の費用対効果については、十分な分析評価が必要である。

本コンソーシアムでは、拠点病院を拡張し、肝臓学会の協力を得て、寄与度の評価を進めていく。

### **6-3. 今後の展開の方向性**

本年度事業では、日本式サーベイランス・診断がタイにおける肝臓患者の早期発見に有効となる可能性を検証し、その導入モデル病院（拠点）を形成することができた。

一方、日本式サーベイランス・診断の普及促進に向けては、施設数及び対象患者群を増

---

<sup>5</sup> さらに他の日本企業がAFP-L3%を開発中。また、中国企業が開発したAFP-L3%があるが、性能に劣る面があり、中国国内でしか薬事登録されていない。

やし、経時的にリスク患者の診療を行う更なるサーベイランス実績の拡大、ガイドラインや保険収載に向けての取組が必要である。

今後の展開としては、「1-2 (1) 将来の事業目的」に記載の通り、下記の取組に注力していく。

### **(1)日本式サーベイランス導入病院の拡大**

本事業成果を踏まえ、多施設での臨床評価（特に、経時的にデータを取得し、3種の肝癌マーカーを使用することによる肝癌の早期検出における有用性の確立）が必要であることが明らかになった。そこで、タイ医療界において影響力のある病院への導入をステップに、2023年を目途に、首都バンコク及び地方中核都市の大規模病院を中心に20病院に対して、日本式サーベイランスを普及させていく。

### **(2)サーベイランス・診断実績の拡大**

本年度は、シリラート病院における約3ヶ月の実証事業を行った。2020年度は、肝臓学会と連携した多施設研究により、後述のガイドライン／保険収載に必要なエビデンスデータの収集やプロセスの確定を進めていく。

### **(3)肝臓学会との連携によるガイドライン／保険収載への取組**

タイのガイドライン／保険への収載に向け、タイ肝臓学会と連携し、日本式サーベイランスの導入を促進するワーキンググループ（WG）を学会内に設立することを目指す。この過程においては、日本の医師・肝臓学会の協力を得て現地への専門家派遣・交流等を行い、タイ肝臓学会関係者に対して複数の肝癌マーカー使用の有用性や日本での運用例・費用効果を示すとともにその概要を移転していただくことを試みる。

保険収載には、上記のように、公務員医療給付制度を運営するタイ保健省（MOPH）、民間被用者社会保障制度を運営する社会保障事務局（SSO）、国民医療保障制度を運営する国民医療保障事務局（NHSO）の3種の保険システムの承認が必要になる。タイ肝臓学会と連携し、各保険機関との関係構築を行っていくとともに、多施設研究によって得られた結果を基に、各機関への働きかけを進めていく。

ガイドライン収載には、複数の肝癌マーカーの有用性を示すエビデンスデータが必要となる。申請時に必要となるデータ要件、書類、またどのようなプロセスで進めていくか等の必要な情報を、外部専門家の協力を仰ぎながら早急に調査し、明確にした上で、エビデンスデータの収集を行っていく。

上記等の取組により、2022年度を目途に保険収載、2025年を目途に肝臓学会ガイドラインへの収載を目指す。

