

2008 31025 A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法
に関する研究

平成20年度

総括研究報告書
分担研究報告書
(1/2)

研究代表者

八橋 弘

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 八橋 弘
データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究……………1

II. 分担研究報告

1. 石橋 大海
Peg-IFN α 2a/Ribavirin併用療法の治療成績……………22
2. 小林 正和
B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤の長期投与の効果……………25
3. 林 茂樹
C型慢性肝炎肝硬変のIFN難治例に対するニタゾキサニド治療に関する研究……………28
4. 中牟田 誠
C型肝炎における脂質代謝異常とそれに基づく治療戦略……………30
5. 三田 英治
Genotype 2型/高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するPeg-IFN α 2b/リバビリン併用療法の治療成績……………33
6. 矢倉 道泰
C型慢性肝炎に対するIFNのテーラーメイド治療に関する検討……………38
7. 高野 弘嗣
肝癌治療後のIFN療法の検討……………42
8. 脇岡 泰三
インターフェロン併用5-FU動注療法 (FAIT療法) により外科的切除をしえた胆管腫瘍栓を伴う再発肝細胞癌の一例……………44
9. 室 豊吉
C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2b/リバビリン併用療法の性差に関する検討……………49
10. 小松 達司
当院のgenotype1b C型慢性肝疾患に対するPEG-IFN+Ribavirin併用療法の治療成績……………53
11. 正木 尚彦
1b/高ウイルス量群に対するペグインターフェロン α 2b/リバビリン併用療法のウイルス学的効果規定因子……………58

12.	太田 肇	当院におけるC型慢性肝疾患に対するPeg-IFN α 2b+ribavirin併用療法の治療成績	63
13.	佐藤 丈頭	ペグインターフェロン+リバビリン併用療法におけるIFN-AC比、平均リバビリン投与量にもとづくSVR予測式の妥当性の検討	68
14.	米田 俊貴	悪性リンパ腫とB型肝炎ウイルス関連マーカーの関係についての研究	71
15.	中尾 一彦	慢性C型肝炎の肝組織におけるSTATリン酸化の意義について	73
16.	矢野 博久	IFNの投与方法と肝癌細胞に対する抗腫瘍効果に関する検討	81

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊(2/2) 参照

IV. 研究成果の刊行物・別刷

分冊(2/2) 参照

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
総括研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

研究代表者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター治療研究部長

研究要旨 新しい情報解析システムであるデータマイニングを用いて、効果的なC型肝炎に対する治療法を新たに具体的に提案することを目的に解析をおこない、下記の3点を明らかにした。

1. HCV1b型高ウイルス（HCV1H）症例に対するペグインターフェロン（PegIFN）とリバビリン（RBV）併用療法の治療成績には、RBV総投与量/体重の値とAFP値が関与する。RBV総投与量/体重の値3.0以上に設定することが、50%以上の著効率を目指す上で必要である。

2. C型肝炎の自然経過に関して、IFN治療は発ガンリスクを低下させる。AFP値はC型慢性肝炎患者の10年後の発ガンリスクを予測するマーカーになりうる。

3. 肝炎患者が根治治療であるIFN治療に踏み切れない理由は（忙しく入院や通院ができないから）（副作用が心配だから）の2つが主なものであった。今後IFN治療を推進していく上では、従来の治療法に比して治療効果が高く副作用が軽減された画期的な新たな治療法の開発、長期のIFN治療に専念することができる社会環境、職場環境、家庭環境の整備が必要である。

研究分担者

石橋 大海	長崎医療センター
小林 正和	まつもと医療センター 松本病院
林 茂樹	災害医療センター
中牟田 誠	九州医療センター
三田 英治	大阪医療センター
矢倉 道泰	東京病院
高野 弘嗣	呉医療センター
肱岡 泰三	大阪南医療センター
室 豊吉	大分医療センター
小松 達司	横浜医療センター
正木 尚彦	国立国際医療センター 戸山病院
太田 肇	金沢医療センター
佐藤 丈顕	小倉医療センター
米田 俊貴	京都医療センター

中尾 一彦	長崎大学
矢野 博久	久留米大学

研究協力者

大原 行雄	西札幌病院
眞野 浩	仙台医療センター
葛下 典由	大阪医療センター
山下 晴弘	岡山医療センター
万波 智彦	岡山医療センター
林 亨	善通寺病院
本田 浩一	大分医療センター
平田 啓一	災害医療センター
竿代 丈夫	西埼玉中央病院
齋藤 晃	西埼玉中央病院
渡部 幸夫	相模原病院
中村 陽子	相模原病院
島田 昌明	名古屋医療センター

平嶋 昇	名古屋医療センター
古賀 満明	嬉野医療センター
高橋 正彦	東京医療センター
山本 哲夫	米子医療センター
杉 和洋	熊本医療センター
酒井 浩徳	別府医療センター
蒔田富士雄	西群馬病院
竹崎 英一	東広島医療センター
西村 英夫	道北病院
加藤 道夫	南和歌山医療センター
田浦 直太	長崎医療センター
矢野 公士	長崎医療センター
阿比留正剛	長崎医療センター
立山 雅邦	長崎医療センター
橋元 悟	長崎医療センター

A. 研究目的

データマイニング (Data mining ; Dm) とは、過去のデータを解析し、その中から有効な規則性を発見して、重要な意思決定支援を促進する先進的情報解析システムである。従来の統計解析手法は、限られたサンプル数を用いて仮説を検証する方法であることから網羅性、迅速性において難点があるも、Dmでは膨大なデータから網羅的に高速に探索し、精緻な解析が可能である。

一方、C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法の導入によってIFN難治例 (HCV1型高ウイルス症例 : HCV1H) の著効 (SustainedViralResponse:SVR) 率は、10%以下から50~60%にまで改善したが、その一方で、高齢者、女性、肝線維化進展例などでは著効率が低いことが次第に明らかになりつつある。本治療効果には、ウイルス因子 (ウイルス量と型、ウイルス遺伝子変異)、薬剤因子 (種類、投与量、投与期間、総投与量)、宿主因子 (年齢、性、肝線維化の程度、各種サイトカイン) 等の多因子が複雑に関与することから、それぞれの因子を独立ではな

く多因子を複合させながら考察し病態を解明することが必要である。また、2008年4月1日、国および各都道府県による肝炎対策事業としてB型およびC型慢性肝炎患者に対するインターフェロン (以下、IFN) 治療の公的助成制度が開始された。本制度が開始されて以後、本治療を受ける患者の医療費負担、経済的負担は軽減されたが、一方で、当初の予想ほどはIFN治療導入が進んでいないことが指摘されている。

本研究の目的は、1. C型慢性肝炎の標準的治療法であるペグインターフェロン (PegIFN) とリバビリン (RBV) 併用療法に関して、治療効果と副作用、安全性の観点から、本治療法のあり方をDmを用いて具体的に提示すること。2. Dm解析を用いて、C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクを明らかにすること。3. 公的助成制度開始以後も、IFN治療導入の妨げとなっている原因を患者アンケート調査で明らかにすること。以上の3点である。

B. 研究方法

B-1. C型慢性肝炎に対するPegIFN/RBVの治療成績と治療効果予測

解析対象は、2004年12月から2009年3月末までの期間に国立病院機構内の肝疾患専門医療施設28施設に国際医療センターを加えた29施設においてPegIFN/RBV併用療法を受けた患者である。3年間の研究計画は以下のとおりである。

初年度：研究プロトコルの作成、倫理委員会承認後、調査研究に書面同意をえたPegIFN/RBV併用療法を受けた患者の登録、各種背景因子の調査をおこなう。2年度：患者背景因子と治療成績、副作用に関する集計をおこなう。3年度：集計結果を統計解析、Dm解析をおこない、治療指針を作成、提示する。

B-2. C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討

C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクを明らかにする目的で、長崎医療センターにて1992年1月から2003年12月までの期間に、肝生検をおこなった血中HCV-RNA陽性慢性肝疾患患者を対象に、肝がん発生リスクを検討した。肝生検施行時の所見と発ガンリスクの関連を多変量解析、Dm解析を用いて検討した。

B-3. 肝炎患者に対するIFN治療の現状に関する調査

肝炎患者に対するIFN治療の現状を明らかにする目的で、28施設の医療機関に通院しているB型およびC型慢性肝炎患者を対象にアンケート調査を実施した。

Dm解析に関しては、日本IBM（河村佳洋）とブレイン・フォース・システム（山内勉）に委託依頼した。

C. 結果

C-1. C型慢性肝炎、肝硬変に対するPegIFNとリバビリン併用療法治療成績

2004年12月から2009年3月末までの期間に、29施設においてHCV1Hに対するPegIFN/RBV併用療法の導入症例数は1611例であった。PegIFNの種類、導入期間によって、P-A、P-B、P-C1と対象例を3つに区分した（図1）。1611例の男女数、平均年齢、年齢分布、肝生検施行例での所見は、図2に示すとおりである。

P-Bの対象例中、PegIFN総投与量、RBV総投与量、治療前 γ -GTP、治療前AFP値が把握されている603例で治療効果、SVRに関する因子を検討した。ITT解析では603例中240例（39.8%）のSVR率であったが、46週以上の投与例では52%のSVR率であった。172例（28.5%）では、46週未満に治療を中止したが、中止の理由の49%は副作用によるものであった（図3）。

著効に関する因子に関する多変量解析では8つの因子（性、血小板数、AST値、 γ -GTP値、AFP値、PegIFN総投与量、RBV総投与量/体重、慢性肝炎か肝硬変か）が有意な因子として抽出された（図4）。PegIFN総投与量/体重とRBV総投与量/体重の2因子だけで、SVR率の関連を検討したところ、ともに

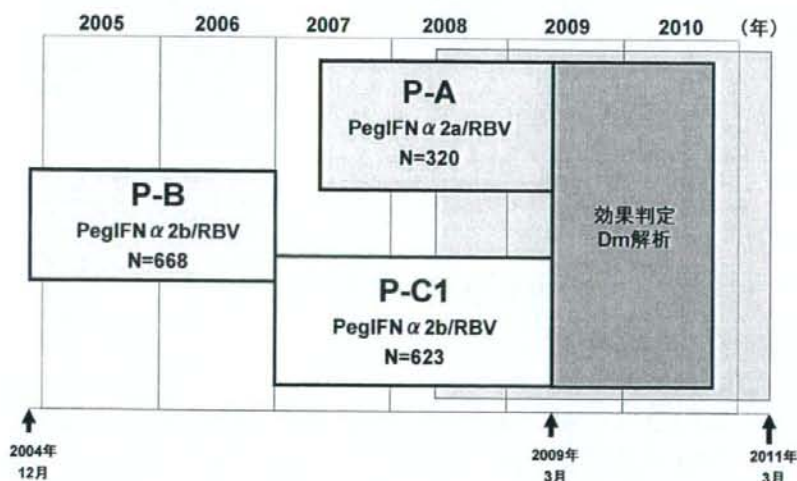


図1. PegIFN/RBV併用療法をおこなったHCV1H症例の登録状況

施設	合計
1 長崎医療	244
2 大阪医療	176
3 九州医療	172
4 京都医療	95
5 兵庫医療	90
6 熊本医療	81
7 小倉医療	72
8 国際医療	69
9 大阪南医療	63
10 横浜医療	62
11 金沢医療	60
12 大分医療	55
13 西埼玉中央病	50
14 東京病	44
15 災害医療	43
16 名古屋医療	43
17 東広島医療	28
18 相模原病	28
19 仙台医療	26
20 岡山医療	18
21 まつもと医療	18
22 別府医療	16
23 姫野医療	16
24 西群馬病	10
25 西札幌病	10
26 米子医療	8
27 道北病	7
28 東京医療	5
29 普通寺病	2
1611	

男性844 (52%) 平均年齢 55.9±11.5 (18-77) F0-2:410, F3-4:227 (36%)

女性767 (48%) 平均年齢 59.0±9.4 (18-81) F0-2:445, F3-4:185 (29%)

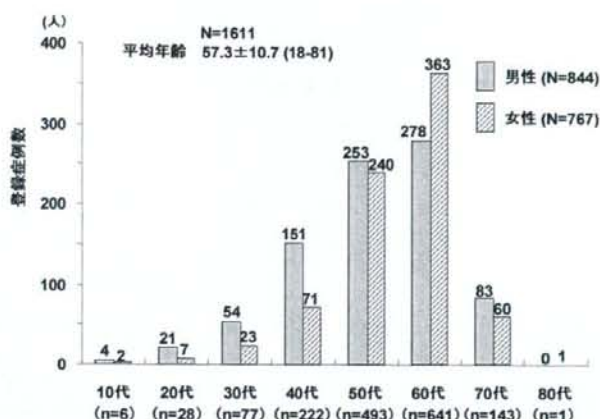


図2.PegIFN/RBV併用療法をおこなったHCV1H型症例の登録状況
男女別、平均年齢、年齢分布 (N=1611)

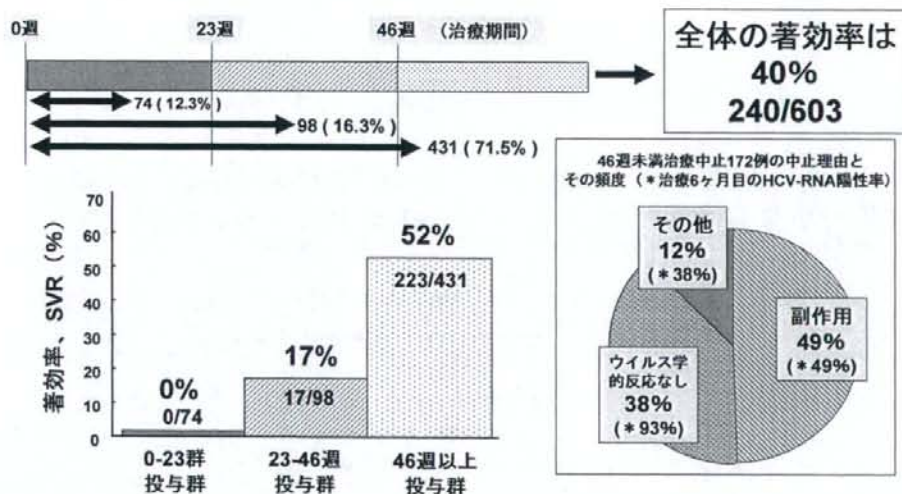


図3.HCV1H、PegIFN α 2b/RBV治療例の治療成績 (n=603)

PegIFN総投与量/体重とRBV総投与量/体重の増加とともにSVR率の上昇が認められた。またこの検討結果からRBV総投与量/体重の値を3.0以上に設定することが、50%以上のSVR率を目指すためには必要と考えられた。

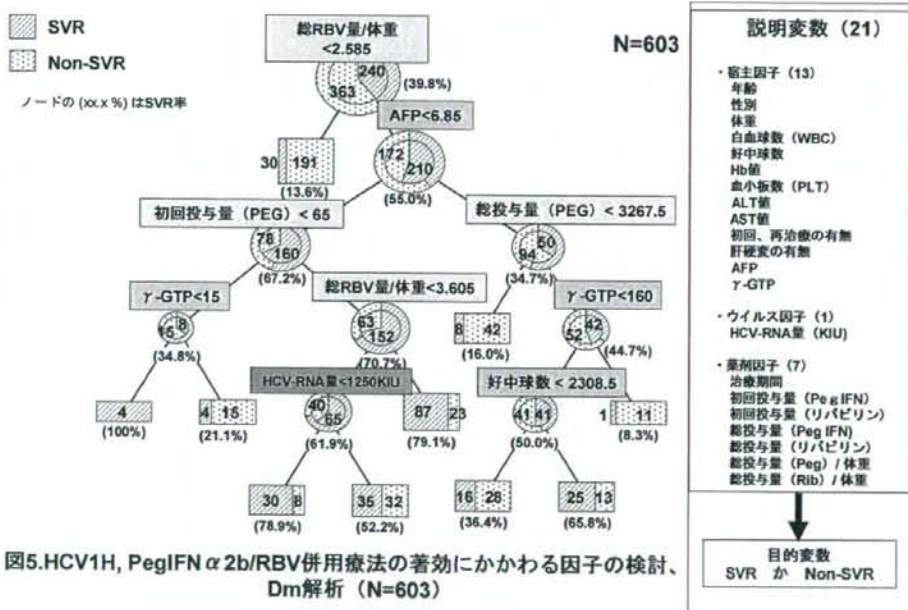
Dm解析では体重あたりのRBV総投与量

が最も重要な因子であり、その値が2.585 (g/kg)により、SVR率40%の集団は、13.8%と55.0%に区分され、さらにSVR率55.0%の集団は、2番目に重要な因子であるAFP値6.85ng/mlによって67.2%と34.7%の集団に区分された (図5)。

変数	P	単変量		多変量	
		P	Relative Risk (95% CI)	P	Relative Risk (95% CI)
年齢 (y.o.)	<.59	0.004*	1.61 (1.16 - 2.24)	0.225	1.28 (0.86 - 1.90)
性	male	0.008*	1.57 (1.12 - 2.18)	0.033*	1.61 (1.04 - 2.48)
体重(kg)	>.60	0.526	1.11 (0.80 - 1.54)		
Hb (g/dl)	>.14.2	0.050	1.39 (1.00 - 1.93)		
好中球数 (/ml)	>.2382	0.003*	1.64 (1.18 - 2.28)	0.598	1.11 (0.75 - 1.66)
血小板数 (10 ⁴ /ml)	>.15	<.0001*	2.63 (1.87 - 3.68)	0.037*	1.56 (1.03 - 2.36)
AST値 (IU/l)	<.55	0.005*	1.60 (1.16 - 2.23)	0.020*	0.60 (0.39 - 0.92)
ALT値 (IU/l)	<.69	0.506	1.12 (0.81 - 1.55)		
r-GTP値 (IU/l)	<.41	<.0001*	2.61 (1.87 - 3.66)	<.0001*	2.62 (1.66 - 2.85)
AFP値 (ng/ml)	<.6	<.0001*	3.43 (2.44 - 4.82)	0.006*	1.84 (1.19 - 2.85)
HCV RNA量 (KIU/ml)	<.1600	0.144	1.28 (0.92 - 1.77)		
Peg IFN 総投与量 (μg)	>.3700	<.0001*	4.53 (3.18 - 6.46)	0.031*	2.04 (1.07 - 3.90)
Peg IFN 総投与量/体重 (μg/kg)	>.61	<.0001*	4.35 (3.06 - 6.19)	0.469	1.27 (0.67 - 2.40)
RBV総投与量 (g)	>.185	<.0001*	4.30 (3.03 - 6.11)	0.453	1.30 (0.66 - 2.55)
RBV総投与量 / 体重 (g/kg)	>.3	<.0001*	4.49 (3.09 - 6.24)	0.007*	2.46 (1.28 - 4.73)
慢性肝炎か肝硬変か	CH	<.0001*	4.31 (2.00 - 9.30)	0.013*	3.04 (1.26 - 7.33)
治療期間(週)	>.50	0.009	1.77 (1.15 - 2.73)	0.919	1.03 (0.61 - 1.72)

95% CI, 95% confidence interval; *Statistically significant.

図4.HCV1H, PegIFN α 2b/RBV併用療法の著効にかかわる因子の検討、単変量、多変量解析 (N=603)



C-2. C型肝炎の自然経過、肝癌発生病リスクに関する検討

長崎医療センターにて1992年1月から2003年12月までの期間に、肝生検をおこなった血中HCV-RNA陽性慢性肝炎患者を対象に、肝癌発生病リスクを検討した。上記対象例832例中、除外基準を満たした125例

を除く707例が解析対象である。707例中平均観察期間8.2年のうちに110例(15.6%)に肝癌の発症がみられた。なお707例中324例においてIFN治療をおこなっている。肝生検施行時の所見と発ガンリスクの関連を多変量解析、Dm解析を用いて検討した(図6)。



図6.C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討の解析対象

707例を対象として、肝発ガンリスクに関して多変量解析をおこなったところ、年齢、血小板数、アルブミン値、AFP値、IFN治療の有無の5因子が抽出された(図7)。IFN治療の有無、治療効果別の累積発ガン率は、図

8に示すとおりであった。AFP値別の10年後の累積発ガン率は、6ng/ml未満では6.0%、6~20ng/mlでは24.6%、20ng/ml以上では48.1%であった(図9)。

		Risk ratio	p値	C.I.
年齢	54.7歳未満	1		
	54.7歳以上	1.814	0.019	1.102-2.985
血小板数	15万/μl以上	1		
	15万未満	1.908	0.012	1.155-3.151
アルブミン値	4.2g/dl以上	1		
	4.2g/dl未満	1.706	0.015	1.107-2.629
AFP (アルファトブ ロテイン)値	6ng/ml未満	1		
	6ng/ml以上 20ng/ml未満	2.672	0.001	1.508-4.735
	20ng/ml以上	5.452	<0.001	2.900-10.250
IFN (インターフェ ロン)治療	治療無し	1		
	著効でない	0.585	0.014	0.382-0.896
	著効	0.081	<0.001	0.025-0.263

10説明変数

年齢
性別
アルコール摂取
AST値
ALT値
T.Bil値
血小板
アルブミン値
AFP値
IFN治療

↓

目的変数
肝発癌の有無

図7.C型慢性肝疾患707例の肝発癌リスクに関する検討、多変量解析

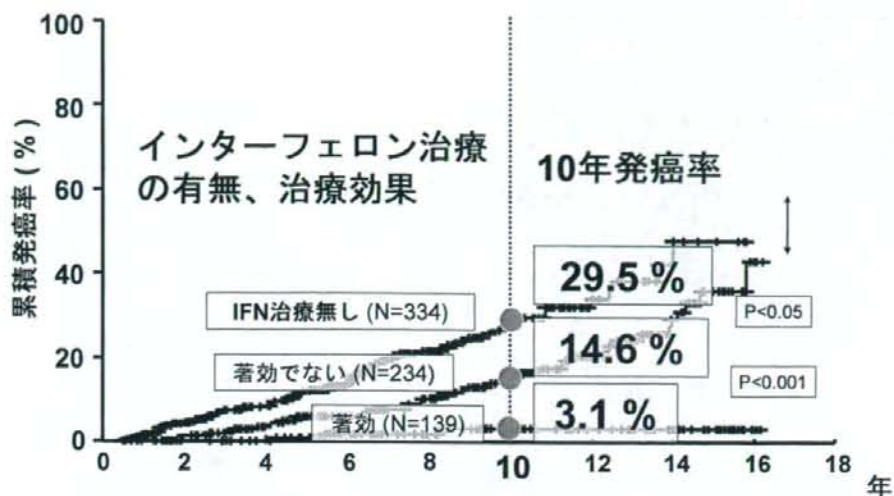


図8.C型慢性肝疾患707例でのIFN治療効果別発癌率（平均観察期間8.2年）

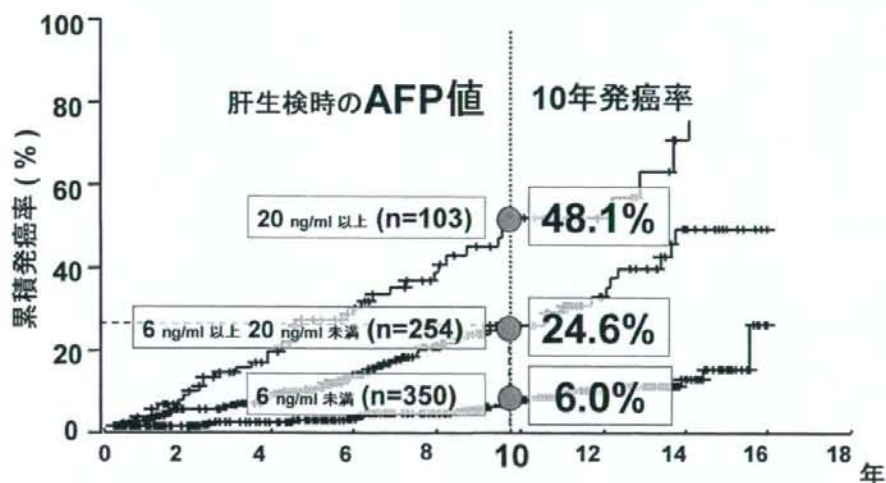


図9.C型慢性肝疾患707例でのAFP値別累積発癌率（平均観察期間8.2年）

Dm解析を用いて肝がん発生リスクを検討したところ、AFP値13.5ng/ml未満では9.7%、それ以上の値では36.6%の肝がん発生リスクの集団に区分された（図10）。

以上、多変量解析、Dm解析結果から、AFP値はC型慢性肝疾患の10年後の肝がん発生を予測するマーカーと考えられた。

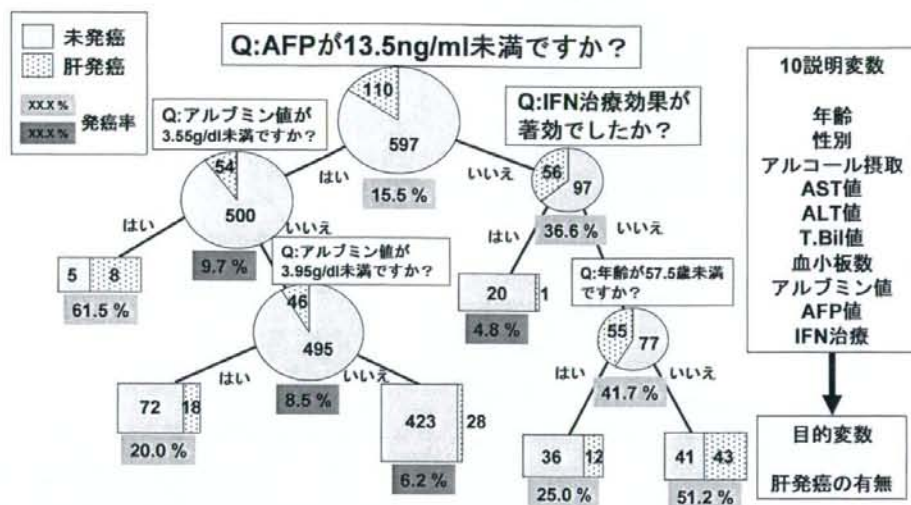


図10.C型慢性肝疾患707例の肝発癌リスクに関する検討、Dm解析

C-3. 肝炎患者に対するIFN治療の現状に関する調査

肝炎患者に対するIFN治療の現状を明らかにする目的で、28施設の医療機関に通院しているB型およびC型慢性肝炎患者を対象にアンケート調査を実施した。895例中、22.7%が現在治療中ないし治療予定者、38.1%が治療既往者、37.7%が治療未経験者であった。治療未経験者で医師から治療を勧められるも断った者を対象とした調査では、(忙しく入院や通院ができないから) 35.1%、(副作用が心配だから) 27.5%、の2つが治療を断った主な理由であった。

C-4. 分担研究者 研究協力者の研究報告

石橋分担研究者 (長崎医療センター) : PegIFN α 2aとリバビリン併用療法の治療効果 (EVR) に関する因子を解析し、特に、HCVコア領域のアミノ酸変異がEVRに関与していることを報告した。

小林分担研究者 (まつもと医療センター) : B型慢性肝炎に対する核酸アナログ製剤投与5年以上投与例の経過を報告した。

林分担研究者 (災害医療センター) : C型慢性肝炎に対するニタゾキサイド (NTZ) 追加治療の4例の経過を報告した。

中牟田分担研究者 (別府医療センター) : C型肝炎における脂質代謝異常の病態解明をおこなうとともに、PegIFNとリバビリン併用療法にスタチンとEPA追加併用すると早期の血中ウイルス消失率の増加がえられることを報告した。

三田分担研究者 (大阪医療センター) : HCV2型に対するPegIFNとリバビリン併用療法の治療成績を報告した。

矢倉分担研究者 (東京病院) : PegIFNとリバビリン併用療法での血中HCV-RNA陰性化時期ごとに、必要な治療期間、薬剤投与量の算出をおこない、テーラーメイド治療の可能性を検討した。

高野分担研究者 (呉医療センター) : 肝癌治療後のIFNの再発抑止効果、肝炎沈静化効果を検討し、肝癌治療後のIFN投与は、予後改善につながる可能性を示唆する報告をおこなった。

脇岡分担研究者 (大阪南医療センター) : IFN

併用5FU動注療法（FAIT療法）により外科的切除をしえた胆管腫瘍栓を伴う再発肝細胞癌の1例を病理所見も含めて報告した。

室分担研究者（大分医療センター）：PegIFN α 2aとリバビリン併用療法の治療効果に関して検討をおこない、女性では早期ウイルス陰性化例でもSVR率が低いことを報告した。小松分担研究者（横浜医療センター）：PegIFNとリバビリン併用療法の治療成績について、PegIFN α 2aとPegIFN α 2bとの比較検討をおこない、その違いを報告した。

正木分担研究者（国際医療センター）：PegIFNとリバビリン併用療法の治療効果に関与する因子を詳細に検討をおこない、治療成績向上のための具体的な提言をおこなった。

太田分担研究者（金沢医療センター）：PegIFNとリバビリン併用療法の治療効果に関与する因子を詳細に検討をおこない、RBV量が治療効果に関与していることを報告した。

佐藤研究協力者（小倉医療センター）：PegIFN + リバビリン併用療法での“accordion theory”から、SVR予測式を新たに作成した。

米田分担研究者（京都医療センター）：悪性リンパ腫とB型肝炎ウイルス関連マーカーの関係を検討し、特にHBV感染とNon-Hodgkin Lymphoma発生の関与を示唆する解析結果を報告した。

中尾分担研究者（長崎大学）：C型慢性肝炎の病態とSTAT3の発現レベルについて免疫組織学的な検討をおこない、P-STAT1はインシュリン抵抗性と相関し、IFN治療効果予測因子になりうることを示した。

矢野分担研究者（久留米大学）：IFNの投与方法と肝癌細胞の抗腫瘍効果に検討をおこない、各種阻害剤とIFN併用は相乗的ではなく相加的あるいは相殺的作用であったことを示すとともに、IFNの新規のDDSの有用性を報告した。

D. 考察・結論

D-1. C型慢性肝炎に対するPegIFN/RBVの治療成績と治療効果予測

HCV1Hに対するC型慢性肝炎に対するPegIFN/RBVの治療成績には、RBV総投与量/体重の値とAFP値が関与した。RBV総投与量/体重の値を3.0以上に設定することが、50%以上のSVR率を目指す上で必要である。しかしながらRBVの一日あたりの服用量には上限があり、また副作用の出現等で1日あたりのRBV量を減量せざるをえない例も少なくない。幸い、2009年4月からHCV1Hに対するPegIFN/RBV併用療法は制度上72週間までの延長投与が可能となった。今後はRBV総投与量/体重の値を指標に延長投与をおこない治癒率の更なる向上を目指すべきである。

D-2. C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクに関する検討

C型肝炎の自然経過、肝癌発生リスクを明らかにする目的で、血中HCV-RNA陽性慢性肝疾患患者を対象に、肝がん発生リスクを検討した。IFN治療によって発ガン率は低下し、特にSVR例では未治療例に比して10分の1以下に発ガンリスクが低下することが確認された。また肝癌腫瘍マーカーであるAFP値は、正常値である20ng/ml以下のレベル、6ng/ml、13.5ng/mlのレベルで10年後の発ガンリスクが異なった。AFP値はC型慢性肝疾患患者の10年後の発ガンリスクを予測するマーカーとなりうると思われた。

D-3. 肝炎患者に対するIFN治療の現状に関する調査

肝炎患者に対するIFN治療の現状を明らかにする目的で、IFN治療助成制度が開始された2008年10月から11月にかけて患者アンケート調査を実施した。治療未経験者で医師から治療を勧められるも患者の意思で断つ

た理由とは(忙しく入院や通院ができないから) 35.1%、(副作用が心配だから) 27.5%、の2つが主なものであった。今後IFN治療を推進していく上では、1) 従来の治療法に比して治療効果が高く、副作用が軽減された画期的な新たな治療法の開発、2) 長期のインターフェロン治療に専念することができる社会環境、職場環境、家庭環境の整備が必要と考えられた。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) M.Tateyama, H.Yatsunami, N.Taura, et al: Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus. (submission)

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）
研究報告書

データマイニング手法を用いた効果的な治療方法に関する研究

肝炎患者に対するインターフェロン治療の現状に関する調査

研究代表者 八橋 弘

国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部長

要約

肝炎患者に対するインターフェロン治療の現状を明らかにする目的で、28施設の医療機関に通院しているB型およびC型慢性肝炎患者を対象にアンケート調査を実施した。895例中、22.7%が現在治療中ないし治療予定者、38.1%が治療既往者、37.7%が治療未経験者であった。治療未経験者で医師から治療を勧められるも断った者を対象とした調査では、（忙しく入院や通院ができないから）35.1%、（副作用が心配だから）27.5%、の2つが治療を断った主な理由であった。

今後インターフェロン治療を推進していく上では、1) 従来の治療法に比して治療効果が高く、副作用が軽減された画期的な新たな治療法の開発、2) 1年間（HCV1b型高ウイルス症例）のインターフェロン治療に専念することができる社会環境、職場環境、家庭環境の整備が必要である。

1.目的 2008年4月1日、国および各都道府県による肝炎対策事業としてB型およびC型慢性肝炎患者に対するインターフェロン（以下、IFN）治療の公的助成制度が開始された。本制度が開始されて以後、本治療を受ける患者の医療費負担、経済的負担は軽減されたが、一方で、当初の予想ほどはIFN治療導入が進んでいないことが指摘されている。公的助成制度開始以後も、IFN治療導入の妨げとなっている原因を明らかにする目的で、肝炎患者を対象にアンケート調査を実施した。

2.調査期間 平成20年10月10日～平成20年12月8日

3.調査対象、方法 上記期間、27の国立病院機構病院および国立国際医療センターを合わせた計28施設に通院している肝疾患患者のうち、IFN保険適応のあるB型およびC型慢性肝炎患者（肝がん症例や非代償性肝硬変症例など明らかにIFN治療の保険適用外の患者は除く）を対象に、無記名で患者アンケート調査を実施した。なお本アンケート調査研究は、国立病院機構長崎医療センターの倫理審査委員会での承認をえたうえで実施した。

4.調査結果

895例でアンケート票の集積、解析が可能であった。

(1) 患者背景に関する調査結果

① 年齢層 (表 1)

10-19 歳	20-29 歳	30-39 歳	40-49 歳	50-59 歳	60-69 歳	70-79 歳	80 歳以上	不明	合計
3 人	14 人	44 人	107 人	213 人	318 人	171 人	13 人	12 人	895 人
0.3%	1.6%	4.9%	21.6%	23.8%	35.5%	19.1%	1.5%	1.3%	100%

② 性別 (表 2)

男性	女性	不明	合計
406 人	478 人	11 人	895 人
45.4%	53.4%	1.2%	100%

③ 職業別 (表 3)

会社員	公務員	主婦	自営業	学生	医療 関係者	無職	その他	不明	合計
173 人	22 人	246 人	126 人	0 人	16 人	222 人	58 人	32 人	895 人
19.3%	2.5%	27.5%	14.1%	0%	1.8%	24.8%	6.5%	3.6%	100%

④ ウイルス種別 (表 4)

B 型	C 型	B+C 型	不明	合計
63 人	810 人	4 人	18 人	895 人
7.0%	90.5%	0.4%	2.0%	100%

(2) IFN 治療の実施状況に関する調査結果

Q1. これまでにインターフェロン治療を受けたことがあるかどうかについて n=895

1.治療を受けたことがある	341 人 (38.1%)
2.治療を受けたことがない	337 人 (37.7%)
3.現在治療中もしくは治療予定がある	204 人 (22.7%)
4.未記入ほか	13 人 (1.3%)

Q2. Q1の回答で治療を受けたことがない方のうち、医師からインターフェロン治療の説明を受け、インターフェロン治療を勧められたことがあるかどうかについて n=337

1.勧められた	209人 (62.0%)
2.勧められたことがない	122人 (36.2%)
3.未記入ほか	6人 (1.8%)

Q3. Q2の回答でインターフェロン治療を勧められた方のうち、勧められたがインターフェロン治療を断ったかどうかについて n=209

1.断った	130人 (62.2%)
2.分からない	50人 (23.9%)
3.未記入ほか	29人 (13.9%)

(3) 医師からIFN治療を勧められるも断った患者を対象とした調査結果

Q4. Q3の回答でインターフェロン治療を断った方のうち、その理由の中で、最も当てはまると思うものについて 有効回答数 n=97

1.忙しく、入院や通院ができないから	34人 (35.1%)
2.副作用が心配だから	27人 (27.5%)
3.高齢だから	8人 (8.2%)
4.自覚症状がなく必要と思わないから	6人 (6.2%)
5.お金がかかるから	5人 (5.2%)
6.その他	5人 (5.2%)
7.他の病気があるから	3人 (3.1%)
8.今行っている他の治療で満足だから	3人 (3.1%)
9.精神的に不安だから	3人 (3.1%)
10.新薬の開発を待っているから	2人 (2.1%)
11.医師からの説明が不十分で内容が伝わらなかったから	1人 (1.0%)

Q5. Q3の回答でインターフェロン治療を断った方のうち、昨年4月からインターフェロン医療費助成制度が始まっていることを知っていたかどうかについて n=130

1.知っていた	94人 (72.3%)
2.知らなかった	33人 (25.4%)
3.未記入ほか	3人 (2.3%)

Q6. Q5 の回答でインターフェロン医療費助成制度が始まっていることを知っていたとした方は、それをどのような方法で知ったのか最も当てはまると思うものについて 有効回答数 n=85

1. 医師や看護師から聞いた	40 人 (47.1%)
2. 新聞や雑誌などの出版物を見て知った	31 人 (36.5%)
3. 政府や自治体のホームページや広報物を見て知った	6 人 (7.1%)
4. 病院のポスターやパンフレットを見て知った	3 人 (3.5%)
5. 友人や知り合いから聞いた	3 人 (3.5%)
6. その他	2 人 (2.4%)

Q7. Q5 の回答でインターフェロン医療費助成制度が始まっていることを知らなかったとした方において、もしこの制度があることを知っていたらインターフェロン治療を受けていたかと思うかどうかについて n=33

1. 思わない	23 人 (69.7%)
2. 未記入ほか	3 人 (9.1%)
3. 思う	7 人 (21.2%)

考察

今回のアンケート調査対象者の背景をまとめると、HCV 感染者が約 90%で、男女比はおおよそ半数ずつであり、年齢分布では 50-69 歳が全体の約 6 割を占めていた。

IFN の治療実施状況に関しては、本調査対象の 22.7%が現在 IFN 治療中もしくは治療予定があるとの回答をえるも、38.1%が治療を受けたことがあり、37.7%が治療の既往がないという結果であった。

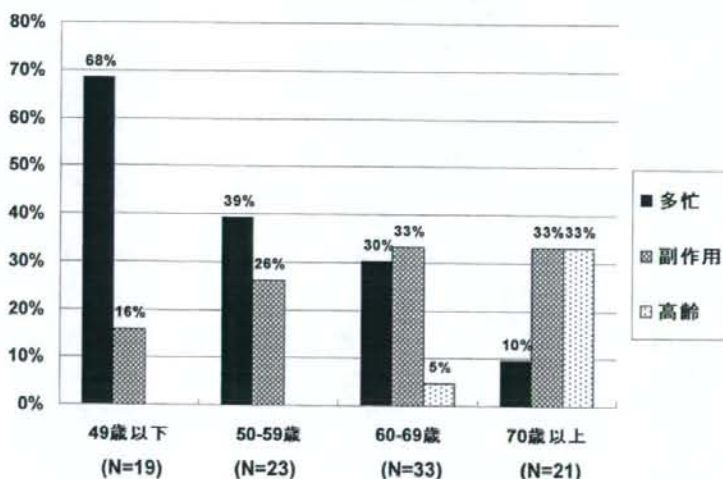
IFN 治療を受けた 38.1%の集団とは、過去において身体的にも精神的にも社会的にも IFN 治療を享受する周辺環境が概ね整っていたと考えられる。この集団の中には、過去の IFN 治療において、1) 治療中の反応は良好でも治療終了後に肝炎再燃した例、2) 治療に全く無反応であった例、3) 治療中の副作用で治療を中断した例などが全て包括される。この集団に対して再度 IFN 治療を導入するためには、過去の治療成績を確実に上回る画期的な新たな治療法、ないし、過去の IFN 治療で発生した副作用を軽減するないし回避した新たな治療法の開発が必要である。

今回のアンケートの目的は、過去に IFN 治療を受けたことがない 37.7%の集団を対象にして、その理由を明らかにすることである。この集団に対して、医師が IFN 治療を勧めたという頻度は 62.0%であり、36.2%は勧められたことがない、という集計結果であった。この 36.2%の集団に対して医師が IFN 治療を勧めていない理由に関しては、今回の調査では設問を用意しなかったことから、それを明確にすることはできない。しかし、この IFN 治療を勧められた 62.0%の集団と、勧められなかった 36.2%の集団の患者背景を比較すると、70 歳以上の頻度が前集団では、18.6% (39/209) 後集団では 42.6% (52/122) と後集団で高齢者が多いこと。また B 型慢性肝炎患者の頻度は、前集団では、3.3% (7/209)、後集団では 26.2% (32/122) と明らかに異なっていた。B 型慢性肝炎に対する IFN 治療効果は、現行の治療法では無治療群に比較して 10-20%の治癒率の上昇しか期待できず、また HBe 抗原陽性でも ALT 値が正常、ないし正常に近い値を示す場合

には、IFN 治療効果が期待できない。過去に IFN 治療を受けたことがない対象者に対して医師が IFN を勧めなかった理由のひとつとして、高齢である、効果が期待できない などといった医学的な総合判断の上、あえて患者に IFN 治療を勧めなかった、提示しなかった場合が含まれていると考えられた。

IFN 治療を医師から勧められるも患者の意思として IFN 治療を断った 130 人を対象とした調査結果では、1.忙しく入院や通院ができないから (35.1%)、2 副作用が心配だから (27.5%)、の 2 つの因子が治療を断った主な理由であった。この 2 つの理由を選択した集団の年齢分布をみると、(副作用が心配だから)を理由に取り上げた集団は、高齢になるほど、頻度が増加する傾向にあり、一方、(忙しく入院や通院ができないから)を理由に取り上げた集団の頻度は、明らかに若年者ほど頻度が多く、50 歳以下の集団では 68%であった。高齢者に対する IFN/RBV 併用治療では、副作用、貧血の程度が強く出現することなどが、明らかとなっているが、患者自身もそのことを理解していることが伺える。一方 50 歳以下の対象者では、個々のインタビューからは、仕事、家庭の仕事を継続しながら 1 年間 (HCV1b 型高ウイルス症例) の治療に専念することが可能なか躊躇している者、ないし社会情勢が厳しい中、今はそのような状況にないと漏らす患者も存在した。IFN 治療を受けていないこれらの若年者の中には、IFN/RBV 併用治療で高い治療効果が期待できるにも係らず、治療を享受する社会環境、職場環境、家庭環境が整っていない者が少なからず存在したことから、まず環境の整備が必要と思われる。

IFN 治療を医師に勧められるも治療を断った主な理由の頻度
年齢層別の比較(N=96)



従来、IFN 治療の導入を妨げる要素、原因として、IFN 医療費の患者負担が大きいことが問題となっていたが、本調査は IFN 治療の公的助成制度が開始されて約半年が経過した時点での調査である。今回の集計で、(お金がかかるから)を、IFN 治療を断わる理由として選択した者の頻度は 5.2%であった。この結果からは、2008 年 4 月から開始された IFN 治療の公的助成制度は、機能しており、経済的な理由で IFN 導入が享受できないといった以前のような状況は、現在では改善されていると考えられた。

IFN 治療の公的助成制度の認知状況、本制度の広報活動状況に関する調査結果に関しては、IFN 治療を医師から勧められるも患者の意思として IFN 治療を断った 130 人を対象とした場合、うち 72.3%がこの制度の存在を認知しており、認知した方法としては、医師や看護婦からが 47.1%、

新聞、雑誌の出版物からが 36.5%と、この2つのルートが大半を占めていた。一方、本対象者 130 人のうち 25.4%は、この制度の存在を知らないという結果であった。認知したものとそうでないものの相違点、その理由に関しては、今回の調査では明らかにすることはできないが、仮に本制度を知っていたとしても、うち 69.7%の者は IFN 治療を受けていたとは思わないという回答であり、別の質問事項である IFN 治療を医師から勧められるも患者の意思として IFN 治療を断った理由からは、1.忙しく入院や通院ができないから (35.1%)、2.副作用が心配だから (27.8%) の 2つの因子が主なものであった。

以上のことから、IFN 治療の公的助成制度の認知状況に関する分析結果も、この結果も、経済的な問題よりも他の要因 (忙しい、仕事や家庭の都合、副作用に対する不安など) が IFN 治療導入を妨げている主な要因であるという前述の考察を支持する、ないし少なくとも矛盾しない結果であった。

2008 年 4 月以後、医療機関、行政機関、医薬品メーカー等が協力して、IFN 治療の公的助成制度の広報活動をおこなった結果、ある程度、浸透し広く知られるようになったと思われるも、周知徹底には至っておらず、今後もさらなる広報活動が必要と思われる。実際、本制度下で IFN 治療を受けている者の頻度は、本調査の全対象者の 2 割前後であった。残りの 8 割の対象者に対しても、IFN 治療によってウイルス駆除することが望ましいと一般的には考えられているが、IFN 治療の医学的適応は、IFN 治療効果と副作用の兼ね合いで、患者と専門医が十分協議、検討した結果、決めるべきものである。患者も医師も一度の治療での完治を目指しており、不確実な状況の中で、いたずらに治療を急ぐよりも、安全にかつ確実に治療効果が期待できる状況下で治療を実施することが望ましい。

IFN 治療を、今後、推進して行くためには、1) 治療歴のある者に対しては、従来の治療法に比して治療効果が高く、副作用が軽減された画期的な新たな治療法の開発が必要であり、2) 治療歴のない者に対しては、副作用が軽減され、副作用の不安のない治療法の開発、および 1 年間 (HCV1b 型高ウイルス症例) の IFN 治療に専念することができる社会環境、職場環境、家庭環境の整備が必要と考えられた。

アンケート調査協力施設 (代表者名、施設名)

八橋 弘	長崎医療センター	室 豊吉	大分医療センター
大原 行雄	西札幌病院	正木 尚彦	国立国際医療センター
眞野 浩	仙台医療センター	林 茂樹	災害医療センター
矢倉 道泰	東京病院	齋藤 晃	西埼玉中央病院
小松 達司	横浜医療センター	渡部 幸夫	相模原病院
小林 正和	まつもと医療センター	島田 昌明	名古屋医療センター
	松本病院	米田 俊貴	京都医療センター
森本日出雄	金沢医療センター	肱岡 泰三	大阪南医療センター
加藤 道夫、三田 英治	大阪医療センター	古賀 満明	嬉野医療センター
	呉医療センター	高橋 正彦	東京医療センター
高野 弘嗣	岡山医療センター	山本 哲夫	米子医療センター
山下 晴弘	善通寺病院	酒井 浩徳	別府医療センター
林 亨	小倉医療センター	蒔田富士雄	西群馬病院
佐藤 文顕	九州医療センター	竹崎 英一	東広島医療センター
中牟田 誠		西村 英夫	道北病院