

200933036A

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

肝炎に関する全国規模のデータベース構築
に関する研究

(H21-肝炎-一般-012)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成22(2010)年3月

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

肝炎に関する全国規模のデータベース構築
に関する研究

(H21-肝炎-一般-012)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告	
1. 肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究	1
2. インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究	11
正木 尚彦	
II. 分担研究報告	
1. インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する患者アンケート調査結果	15
今村 雅俊	
2. C型慢性肝炎に対する検診からIFN治療へ結びつける際の問題点と実際 地域連携パスを用いたC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法の試み	23
泉 並木	
3. 長崎県のIFN医療費助成制度申請状況および治療効果判定のシステムの構築について	27
八橋 弘	
4. がんに関する全国規模のデータベース構築に関する検討	31
祖父江 友孝	
5. 肝炎対策に関わる医療技術の効果予測と費用対効果	33
新保 卓郎	
6. 広島県における肝炎対策事業とデータベース構築に関する研究	37
高橋 祥一	
7. 石川県肝炎ウイルス検診症例のデータベース化の問題点と県肝炎施策への 予想される寄与	41
酒井 明人	
8. 山梨県におけるウイルス肝炎診療ネットワークの構築	45
井上 泰輔	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	53

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）

平成 21 年度総括研究報告書

肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究

研究代表者 正木尚彦 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨：初年度研究ではモデル肝疾患として、「インターフェロン療法に係る公費助成を受けた B 型・C 型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築」に取り組み、37 都府県からのデータ収集システム構築を行なった。本研究事業は都道府県主体の医療費助成事業との連繋が必須であるため、患者個人情報の取り扱い、患者同意の取得方法、さらに、予算措置等に関してさらなる調整が必要である。また、肝炎情報センターでは専用のサーバを設置し、スキャンした画像からチェックボックスの内容を自動的に読み取り、電子化し、エクセルファイルへ変換するシステム構築をほぼ終了した。平成 22 年 2 月 18 日現在、14 府県から 949 例分の治療効果判定報告書が肝炎情報センターへ送付されており、現在データの読み取りを開始しているところである。追加研究として「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する研究」を大学病院 3 施設、一般病院 6 施設、かかりつけ医 5 施設の計 14 施設の協力を得て行なった。ペグインターフェロン治療を終了し治療効果判定可能な 879 例を対象とした後ろ向き研究では、入院導入と外来導入とで、薬剤のアドヒアランスやウイルス学的治療効果に全く有意差のないこと、さらに、有害事象での中止率はむしろ外来導入の方が低い傾向があることが明らかとなった。蓄積されたデータを解析することにより、現行の肝炎対策の妥当性を検証するとともに、全国規模のデータベース構築を通して肝炎対策の均てん化が図れるものと期待される。

研究分担者

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科
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
祖父江友孝 国立がんセンター がん対策情報
センター
新保卓郎 国立国際医療センター研究所
医療情報解析研究部
高橋祥一 広島大学大学院
分子病態制御内科学
酒井明人 金沢大学光学医療診療部
井上泰輔 山梨大学大学院第 1 内科
今村雅俊 国立国際医療センター国府台病院
消化器科

研究協力者

有井滋樹 東京医科歯科大学大学院肝胆膵・
総合外科
石橋大海 国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター

岡 慎一 国立国際医療センターエイズ治
療・研究開発センター

A. 研究の背景と目的

わが国の肝炎ウイルスキャリアは B 型肝炎 110-140 万人、C 型肝炎 150-190 万と推定されている。これらウイルス肝炎患者についてのデータベースとしては、独立行政法人国立病院機構の肝疾患ネットワークを初めとして、比較的少数の専門医療機関の間ではテーマに応じて構築されてきたが、全国規模データベースと言えるものは、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査が挙げられるくらいであり、また、人的・財政的問題から継続的に維持することが困難であった。ところで、肝炎対策については、検査体制の充実、標準化医療の確立とその均てん化による治療水準の向上が重要であることから、国では 2007 年度から各都道府県に肝炎対策協議会、肝疾患診療連携拠点病院の設置等の施

策を推進しており、また、各都道府県においても肝疾患診療連携拠点病院を中心に情報提供および人材育成するシステムの構築が図られているところである。一方、ウイルス性肝炎については、医療技術の進歩に伴い治療法が開発され、治療成績も著しく向上している。さらに、国内外のウイルス性肝炎に関する研究の進歩はめざましく、常に国内外の最新の医療情報に基づく診療を全国津々浦々で均等に享受できるシステムの構築が急務である。これら喫緊の課題に対応するために、申請者らは 2007 年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業として「肝炎診療全国ネットワーク構築とその支援のための情報センターのあり方に係る研究」を遂行し、国の施策の方向性についての提言を行った。その成果を受けて、2008 年 10 月に国立国際医療センター国府台病院内に設置された肝炎・免疫研究センターの情報企画室、研修推進室（肝炎情報センター）を中心に、1) 市民向け、一般医療従事者向け、肝臓専門医向けのホームページ開設による最新情報の提供、2) 肝疾患診療連携拠点病院間における情報共有に対する支援、3) 医療従事者に対する研修の企画・立案・推進に関する諸事業をすでに開始している。従って、今後、各都道府県の肝疾患診療連携拠点病院と肝炎情報センターとの間で双方向的な患者臨床情報のやり取りを円滑に行えるシステムが構築できれば、まさに全国規模の肝炎データベースの設立に寄与することが期待される。

本研究班において取り上げるべき検討課題として、

1. 患者個人情報の取り扱い：インフォームド・コンセントの取得方法、連結可能匿名化の手法など。
2. 各都道府県単位での患者情報収集システムの構築：肝疾患診療連携拠点病院－専門医療機関の間での臨床データのやり取りはどのようにすれば可能となるか。
3. 各都道府県の肝疾患診療連携拠点病院からの臨床データの集約はどのようにすれば可能となるか。

4. 肝炎データベースが対象とすべき肝疾患を決定する。
5. 肝炎データベースを構築しえた場合、それを継続的に維持するために必要とされる人的・財政的資源に関する検討を行う。
6. 肝炎に関する国内外の基礎・臨床研究に関する知見をデータベース化して定期的にアップデートする情報発信システムのあり方についても検討する。

などを想定し、本研究班の目的とした。

B. 研究方法

下記のようなスケジュールで研究分担者、研究協力者ととも開発研究を開始している。

（初年度）

- 1) 情報収集・発信システムの構築
- 2) モデル肝疾患の決定、患者情報収集（研究分担者所属施設に限定）

（2年目）

- 1) 情報収集・発信システムの追加構築
- 2) 患者情報収集（研究分担者所属施設＋地域専門医療機関への順次拡大）

（3年目）

- 1) 各種アウトカム評価
- 2) 全国規模肝炎データベースの雛型を構築

B-1. インターフェロン療法に係る公費助成を受けた B 型・C 型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築に関する研究

特に初年度では、平成 20 年 4 月から全国で開始された B 型・C 型肝炎患者のインターフェロン治療に対する医療費助成制度をより効率的ならしめるためにも、モデル肝疾患の一つとして、わが国でインターフェロン治療を受けている B 型・C 型肝炎患者の年齢、性別、肝病変進行度、ウイルス型、ウイルス量、副作用の出現状況、および最終的治療効果等に関する臨床情報の収集を開始することとした。

・研究の対象：インターフェロン療法に対する医療費助成を平成 20 年 4 月以降に受け、治療効果判定がすでに可能な B 型・C 型肝炎患者

尚、本研究は研究の趣旨に賛同された都道府県から情報提供していただくこととしているが、平成22年1月21日現在、36府県（青森、岩手、宮城、秋田、山形、茨城、栃木、群馬、神奈川、新潟、富山、石川、福井、岐阜、山梨、長野、静岡、滋賀、京都、大阪、奈良、和歌山、鳥取、岡山、広島、山口、島根、徳島、香川、高知、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、沖縄）が参加されることになっている。さらに、独自の集計を先行して行なわれている東京都からは別途情報提供を受けることになっている。

・研究方法：

本研究は後ろ向き研究として行なう。

個人情報の取扱いに係る受給者同意の有無・同意取得方法については、各都道府県において条例等関係法規に照らし、適宜、判断するものとする。

①主治医が肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書（別添：以下、報告書という。）を記載する。

②報告書は原則、各都道府県に提出される。

尚、①と②は医療費助成事業として、③以下は本研究事業として行われる。

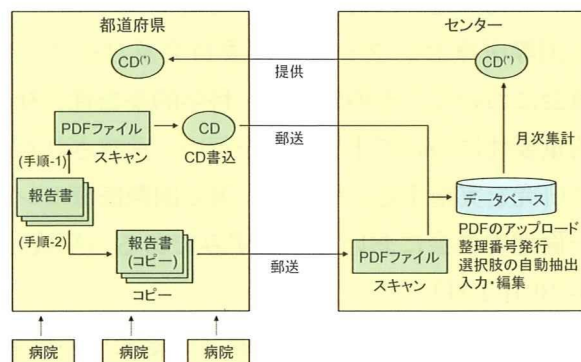
③各都道府県は、スキャナ（都道府県が備品として保持しているもの）により報告書の表面をパソコンに取り込み、この情報をCD-R又は紙媒体（報告書表面のみのコピー）として肝炎情報センターへ郵送する。患者および報告医師に関する個人情報^{オモテ}は肝炎情報センターへは送られない。尚、臨床情報に関する確認作業が後日必要となる場合を想定し、都道府県の行政担当者は連結可能とするための整理番号^{オモテ}を表面に記入する。データ郵送（この際、裏面に記載された個人情報^{ウラ}（住所、氏名等）は都道府県外には出ない）は、随時実施（最低月1回）とする。

④肝炎情報センターでは、CD-Rに保存されたPDFファイル又は紙媒体からスキャナを用いてPDF化したファイルの患者診療情報をサーバにアップロード、電子化し、定期的にDVDファイルを作成し、各都道府県の行政担当者あてデータを送付する。

⑤肝炎情報センターでは下記の評価項目に関して解析し、その結果をホームページ上に順次公開する。

上記の処理に必要なCD-Rの購入・配布、運用マニュアルの作成・配布、CD-R郵送等に要する費用は本厚生労働科学研究費から支出するものとする。

情報の流れ



評価項目：

患者性別、生年月日、インターフェロン治療期間、初回治療・再治療の区別、診断名（肝組織進展度）、使用薬剤、治療開始時・治療終了時・効果判定時におけるB型肝炎ウイルスマーカーないしC型肝炎ウイルスマーカー、血液検査値、ウイルス学的判定（著効、再燃、無効の区別）、インターフェロン治療状況、副作用等の詳細

解析方法：

各種患者背景因子、インターフェロン治療に関する各都道府県別の実態を年度毎に明らかにする。統計学的手法としてはカテゴリ変数と連続変数とは異なるが、基本的な解析方法で十分である。

・予定症例数：厚生労働省健康局疾病対策課資料によると平成20年度の第インターフェロン医療費助成交付者が約4.4万人であった。本公費助成は平成20年度～26年度の7年間継続される予定であることから、最大30万人程度が受給すると推定されるが、参加自治体への事前アンケート調査を下に行なった推定では、10万人規模のデータベースとなる可能性がある。

・研究における倫理的配慮

1) 本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従い実施する。また、参加する各施設（本研究の趣旨に賛同した医療機関ならびに都道府県）は疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）、および臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）に則って本研究を実施するものとする。

2) 研究実施計画書及びその変更については、国立国際医療センターの倫理委員会及びその小委員会において、その倫理性、科学的妥当性、社会的重要性について十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。すでに、国立国際医療センター倫理委員会において承認済みである（平成21年10月1日）。

3) 裏面に担当医師名、患者（受給者）の氏名、住所、電話番号、受給者証番号等の個人情報等が記載された肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書が都道府県へ送られることについては、B型・C型肝炎患者のインターフェロン治療に対する医療費助成が都道府県事業という性格で実施されていることから、特に倫理的問題はないが、個人情報の取扱いに係る受給者同意の有無・同意取得方法については、各都道府県において条例等関係法規に照らし、適宜、判断するものとする。その後、都道府県は肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書（表面）のみをPDFファイル化しCD-Rに保存したもの、又は紙媒体（報告書表面のみのコピー）を肝炎情報センターへ郵送する。従って、患者および担当医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られないため、個人を特定する情報が外部に漏出する可能性は全くない。

B-2. インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究

平成20年度におけるインターフェロン医療費助成交付者が約4.4万人と、当初予定の半分以上に留まった理由の一つとして、「忙しく、入院や通院ができない」が挙げられ、特に59歳以下の働き盛りの年齢層において顕著であったことから、入院期間の短縮、外来での治療導入が有害事象の

発現頻度や著効率に影響を及ぼすことなくC型慢性肝炎患者の診療アクセスを改善しうるかについて、全国14施設の協力を得た後ろ向き調査により検証することとした。

C. 研究結果

C-1. インターフェロン医療費助成における治療効果判定報告書の収集・解析

インターフェロン医療費助成事業が都道府県事業として行なわれていることから、治療効果判定報告書の提出先は患者が住民登録をしている都道府県の肝炎対策担当部署となる。従って、本研究事業は参加を表明された自治体の肝炎対策部署を研究協力者と位置付けることで遂行せざるを得ない。この際、患者個人情報保護をいかに担保するかが課題となった。「研究における倫理的配慮」の項で述べたように、医療費助成事業に際して個人情報が明示されることは許容されうる。しかし、研究事業の場合には少なくとも個人が特定されうる情報は削除しなければならない。この課題を解決するために、本研究事業ではA4サイズ1枚の肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書を作成し、ウラ面に担当医師名、患者（受給者）の氏名、住所、電話番号、受給者証番号等の個人情報を記載することとし（図1）、自治体担当部署からは連結可能匿名化のために整理番号を記入されたオモテ面のみを送付していただくこととした（図2）。自治体によって対応は様々ではあるが、万全を期するために患者自身から同意を取得できるようにウラ面に同意書欄を設けた。しかし、本報告書記載のために新たに患者同意を取得することは現場にとってかなり煩雑で、回収率低下を招くと予想されるため、今後は最初の医療費助成申請の段階で予め患者同意を取得できるように申請書内容を改訂していただくよう自治体へ提案した。また、肝炎情報センターでは専用のサーバを設置し、スキャンした画像からチェックボックスの内容を自動的に読み取り、電子化し、エクセルファイルへ変換するシステム構築をほぼ

終了した。平成22年2月18日現在、14府県から949例分の治療効果判定報告書が肝炎情報センターへ送付されており、現在データの読み取りを開始しているところである。

C-2. インターフェロン治療導入形態が治療効果と有害事象に与えた影響に関する後ろ向き研究

大学病院3施設、一般病院6施設、かかりつけ医5施設の計14施設の協力を得て、ペグインターフェロン治療を終了し治療効果判定可能な879例を対象とした後ろ向き研究を行なったところ、入院導入と外来導入とで、薬剤のアドヒアランス、ウイルス学的治療効果に全く有意差のないこと、さらに、有害事象での中止率はむしろ外来導入の方が低い傾向があることが明らかとなった（詳細は別記）。

C-3. 研究分担者の研究報告

・泉研究分担者（武蔵野赤十字病院）：かかりつけ医と専門医療機関が効率的に連携する際の問題点を把握するためにアンケート調査を行なったところ、かかりつけ医における厚労省ガイドライン遵守率は60%未満であることが判明した。肝疾患診療レベルの標準化のために地域における医療連携パスを5種類作成し、運用している。

・八橋研究分担者（長崎医療センター）：インターフェロン医療費助成申請時に治療後の効果判定に関する患者同意、承諾を得るとともに、診断書を作成した医師に対しては治療効果判定報告書の作成を求めるという一連のシステム、いわゆる長崎県システムを確立し、運用している。治療効果判定可能なC型慢性肝炎患者74例についての解析を行なった。

・祖父江研究分担者（国立がんセンター）：がんに関する全国規模の疾患データベースの現状を、地域がん登録、院内がん登録、臓器がん登録について確認し、問題点を検討した。全国規模のデータベースを構築する際には、目的に応じたデータ収集システム、収集項目を設定することが重要であることを強調した。

・新保研究分担者（国立国際医療センター）：高齢者の慢性C型肝炎患者におけるペグインターフ

ェロン・リバビリン併用療法（PegIFN-RBV）の費用対効果を検討するマルコフ・モデルを作成し、そのモデルの整合性を検証した。概算ではあるが、PegIFN-RBVの費用対効果は良好であり、PegIFN-RBVが望ましいことが推測できた。次年度以降は本研究班で収集した患者データの使用が可能となる。

・高橋研究分担者（広島大学）：広島県においてこれまでに検診で発見されたHCVキャリア数は、推定患者数の35%程度に留まり、潜在するHCVキャリアがまだ多数存在すること、また受診勧奨を受けても専門医受診に至らない患者が約75%存在し、IFN治療に至らないことを確認した。病診連携の充実を図り、潜在患者の掘り起こしをすることが肝炎に関するデータベース構築に繋がると指摘した。

・酒井研究分担者（金沢大学）：石川県が管理している5年間の肝炎ウイルス検診データを用いて、①検診・精密検査受診に関する年齢、性、地域ごとの特性、②保健士などによる受診勧奨・フォローアップ事業の有用性、③インターフェロン治療状況（各医療圏、各市町ごと）について解析し、その結果から肝炎施策への提言を行なった。

・井上研究分担者（山梨大学）：山梨大学を中心とするY-PERSネットワークは全県のインターフェロン治療症例の約7割をカバーしていることから、治療効果や副作用などに関するデータ解析が可能となっている。インターネットを利用した慢性疾患診療支援システムに連携疾患として慢性肝炎も加わり、他医療機関との情報共有化を図っている。

・今村研究分担者（国立国際医療センター国府台病院）：研究代表者が中心に行なった「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究」を補完するための「前向き研究」に協力し、患者アンケート調査の解析を行なった。外来導入患者の79%が満足し、一方、入院導入患者の60%が「入院期間の短縮、もしくは外来導入」を希望したこと、入院導入

患者の90%以上が「土・日入院は希望しない」ものの、通院に関しては、66%の患者が「平日夜間・土・日」外来の導入がインターフェロン診療へのアクセスを改善すると回答した。

D. 考察・結論

D-1. インターフェロン医療費助成における治療効果判定報告書の収集・解析: 初年度研究ではモデル肝疾患として、「インターフェロン療法に係る公費助成を受けたB型・C型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築」に取り組み、37都府県からのデータ収集システム構築が緒に就いたと考えている。患者個人情報の取り扱い、患者同意の取得方法に関しては自治体間でも相違が見られるが、今後は長崎県方式のように、医療費助成のアウトカムに関する調査が行われることに関しての患者同意を最初の医療費助成申請書提出時に取得する方向が望ましいと思われる。研究班としての全体の取り組みをシエマにしたものが、図3である。次年度以降は専用のサーバを利用してデータベース化を図るとともに、現行の肝炎対策から期待される短期的効果や費用対効果を明らかにする予定である。さらに、全国のインターフェロン治療の実態を定期的に肝炎情報センターのホームページ上に公開することにより、医療従事者のみならず国民全体が情報を共有できるようにしたいと考えている。その結果、肝炎に対する関心が高まり、適切な治療を受ける患者数が増加すれば、肝硬変・肝臓癌へのさらなる進展が抑制され、ウイルス肝炎罹患者の予後改善に繋がる。最終的には国民総医療費の節減効果も期待しうる。

D-2. インターフェロン治療導入形態が治療効果と有害事象に与えた影響に関する後ろ向き研究: 平成20年度にインターフェロン医療費助成への交付申請が伸び悩んだ一因として、患者の診療アクセス面での課題が指摘されたため、多施設共同研究を行なったところ、外来導入においても入院導入と同等の薬剤アドヒアランス、ウイルス学的治療効果が担保されており、有害事象による中止

率もむしろ外来導入の方が低い傾向を認めた。従って、現状のペグインターフェロン・リバビリン併用療法は外来導入でも十分施行しうると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 正木尚彦. IFN 治療に対する医療費助成一現状とその利用の仕方一. Medical Practice 27 (1): 99-102, 2010.
- 2) 泉 並木. ウイルス肝炎検診と病診連携のすすめかた. Medical Practice 27(1): 95-98, 2010.
- 3) 祖父江友孝. がん対策としてのがん検診と有効性評価. がん検診・診断学会誌16(3): 30-35, 2009.
- 4) 酒井明人、金子周一. 特集 肝癌撲滅最前線 石川県の肝癌撲滅戦略—モデルケースとして. 内科 104(4): 661-665, 2009.

2. 学会発表

- 1) Masaki N. An appointed task of Hepatitis Information Center. The 15th International Symposium for Viral Hepatitis Research-The Memorial Symposium for Professor Whan Kook Chung-, Seoul, Korea, April 11, 2009.
- 2) 正木尚彦、矢野公士、溝上雅史. 肝疾患診療ネットワーク構築を支援するシステムづくり—肝炎情報センターの果たすべき役割について. ワークショップ7 (肝臓学会)「肝疾患診療連携拠点病院と病診連携—各県における肝疾患診療ネットワークの現状と問題点—」. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、京都、10月、2009年.
- 3) Sobue T., et al. The role of cancer registries in the basic plan to promote cancer control program in Japan. The 31st annual meeting IACR, New Orleans, June, 2009.
- 4) 高橋祥一、田中純子、茶山一彰. 広島県にお

ける肝疾患診療連携拠点病院の役割と病診連携. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、京都、10月、2009年.

5) 酒井明人、金子周一. 肝炎ウイルス検診データベース解析による石川県肝疾患診療ネットワーク構築と問題点. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、京都、10月、2009年.

6) 坂本 穰、井上泰輔、榎本信幸. C型慢性肝炎に対する治療ガイドラインの検証と個別化医療の可能性. シンポジウム2 肝炎ウイルス

治療ガイドラインの検証. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、京都、10月、2009年.

7) 坂本 穰、柏木賢治、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. インターネットを利用した肝疾患診療支援システムの構築. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、京都、10月、2009年.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書

※ 担当医師による記載をお願いします。

<u>知事殿</u>
下記の者に係る治療効果判定について、表面に記載のとおり相違ないので報告いたします。
医療機関名 _____
医師氏名 _____ 印

同意書

※ 受給者による記載をお願いします。

私が、公費負担(肝炎治療特別促進事業)によって受けた肝炎インターフェロン治療に係る治療経過及び結果について、診断書作成医療機関から〇〇(都道府県)に対して報告されることについて同意します。			
フリガナ		住所	
受給者氏名		電話番号	
受給者証番号			
(肝炎インターフェロン治療効果判定報告書の取扱いについて)			
<ul style="list-style-type: none">この報告書に記載された内容は、厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究事業の研究班が取りまとめを行います。この報告書に記載された内容の使用に当たっては、プライバシーの保護に十分配慮し、肝炎総合対策を推進する目的以外に使用することはありません。 また、個人が識別される情報の公表等を行いません。			

図1 肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書(ウラ面)

肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書

平成 年 月 日

※担当医師が必要事項を記載の上、当てはまるボックスにチェックを入れてください。
 ※治療終了時とは、インターフェロン最終投与時を意味します。

整理番号
 (※自治体担当者記載欄)

性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	生年月日	<input type="checkbox"/> 昭和 <input type="checkbox"/> 平成	年 月 日
IFN治療期間	開始日:平成 年 月 日 ~ 終了日:平成 年 月 日			
IFN治療歴	<input type="checkbox"/> 初回治療 <input type="checkbox"/> 再治療			
診断名	<input type="checkbox"/> 慢性肝炎 <input type="checkbox"/> 肝硬変(判明していれば <input type="checkbox"/> F0 <input type="checkbox"/> F1 <input type="checkbox"/> F2 <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> F4)			
使用薬剤	IFN種類	<input type="checkbox"/> IFN α (天然型) <input type="checkbox"/> IFN α 2b <input type="checkbox"/> IFN α コン1	<input type="checkbox"/> IFN β <input type="checkbox"/> PEG IFN α 2a <input type="checkbox"/> PEG IFN α 2b	併用薬剤 <input type="checkbox"/> リバピリン ()
※ 治療開始時、治療終了時、効果判定時(治療終了から概ね6ヶ月後)の結果について B型肝炎は1、3、5を記入、C型肝炎は2、3、4、5を記入してください。				
1 B型肝炎ウイルスマーカー				
治療開始時	(検査日:平成 年 月 日)	HBs抗原 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	HBs抗体 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	
		HBV DNA定量 _____ 単位 _____		
治療終了時	(検査日:平成 年 月 日)	HBs抗原 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	HBs抗体 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	
		HBV DNA定量 _____ 単位 _____		
効果判定時	(検査日:平成 年 月 日)	HBs抗原 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	HBs抗体 <input type="checkbox"/> + <input type="checkbox"/> -	
		HBV DNA定量 _____ 単位 _____		
2 C型肝炎ウイルスマーカー				
Serotype <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 判別不能 (Genotype判明していれば I <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b II <input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> III)				
ウイルス陰性化時期 (検査日:平成 年 月 日)				
治療開始時	(検査日:平成 年 月 日)	HCV RNA定量 _____ 単位 _____	<input type="checkbox"/> LogIU/ml <input type="checkbox"/> KIU/ml	
治療終了時	(検査日:平成 年 月 日)	HCV RNA定量 _____ 単位 _____	<input type="checkbox"/> LogIU/ml <input type="checkbox"/> KIU/ml	
効果判定時	(検査日:平成 年 月 日)	HCV RNA定量 _____ 単位 _____	<input type="checkbox"/> LogIU/ml <input type="checkbox"/> KIU/ml	
3 血液検査				
治療開始時	(検査日:平成 年 月 日)	AST _____ IU/L	ALT _____ IU/L	血小板 _____ 10^4 /ul
治療終了時	(検査日:平成 年 月 日)	AST _____ IU/L	ALT _____ IU/L	
効果判定時	(検査日:平成 年 月 日)	AST _____ IU/L	ALT _____ IU/L	
4 ウイルス学的判定				
<input type="checkbox"/> 著効(投与終了6ヶ月後もHCV RNA陰性を持続)				
<input type="checkbox"/> 再燃(投与終了時はHCV RNA陰性であったがその後再陽性化)				
<input type="checkbox"/> 無効(投与期間を通じてHCV RNAは陰性化しなかった)				
5 インターフェロン治療について				
(※IFNやリバピリンの減量が行われても根治目的の治療が終了した場合は投与完遂、それ以外を投与中止とする)				
<input type="checkbox"/> 投与完遂(予定治療完了) <input type="checkbox"/> 投与中止(予定治療中断) → ① <input type="checkbox"/> 副作用による中止				
② <input type="checkbox"/> 副作用以外による中止				
①の詳細 <input type="checkbox"/> 倦怠感 <input type="checkbox"/> 食欲不振 <input type="checkbox"/> 貧血 <input type="checkbox"/> 精神神経症状 <input type="checkbox"/> 網膜症				
<input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 血小板減少				
<input type="checkbox"/> その他()				
②の詳細 (例:肝がんの発生、骨折、事故、その他(仕事の都合、経済的事情等))				
()				

図2 肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書(オモテ面)

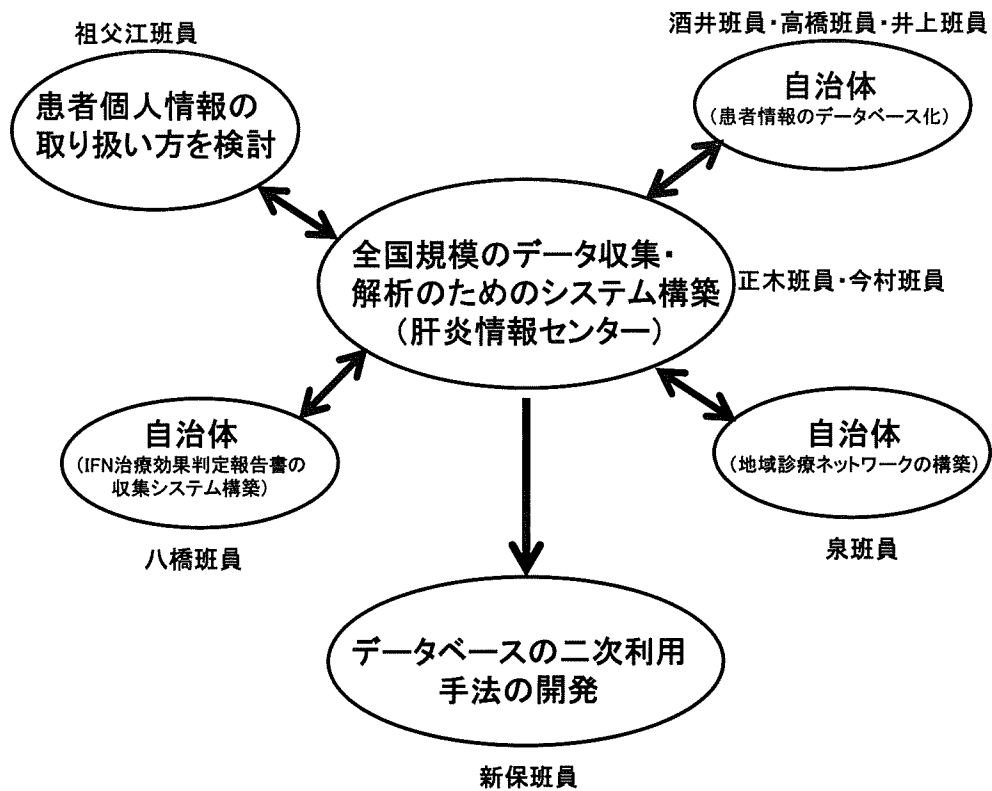


図3 研究成果（初年度）の概要図

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）

平成 21 年度総括研究報告書（追補）

肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究

「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究」

研究代表者 正木尚彦 国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨：インターフェロン治療における診療アクセスを改善する方策として、外来導入の積極的推進が妥当かどうかを明らかにするために、大学病院 3 施設、一般病院 6 施設、かかりつけ医 5 施設の計 14 施設による後ろ向き研究を行なった。ペグインターフェロン治療を終了し治療効果判定可能な 879 例を対象とした検討では、入院導入と外来導入とで、薬剤のアドヒアランスやウイルス学的治療効果に全く有意差のないこと、さらに、有害事象での中止率はむしろ外来導入の方が低い傾向にあることが明らかとなった。現行のペグインターフェロン・リバビリン併用療法は消化器、肝臓の専門医が関与すれば外来導入でも十分安全に施行しうると考えられた。

研究協力者

林 紀夫	国立大学法人大阪大学消化器内科
平松直樹	国立大学法人大阪大学消化器内科
西原利治	国立大学法人高知大学消化器内科
米田政志	愛知医科大学消化器内科
中尾春壽	愛知医科大学消化器内科
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
泉 並木	武蔵野赤十字病院消化器科
金 守良	神戸朝日病院
小松眞史	市立秋田総合病院消化器内科
野村秀幸	共済組合連合会 新小倉病院肝臓 病センター
伊東和樹	焼津市伊東クリニック
宜保行雄	松本市宜保消化器内科クリニック
垣内雅彦	津市みえ消化器内科
川上広育	広島市川上消化器内科クリニック
川上由育	広島市川上消化器内科クリニック
畠山重秋	上越市畠山医院
山田晃弘	国立国際医療センター戸山病院
西村 崇	国立国際医療センター戸山病院
忌部 航	国立国際医療センター戸山病院
今村雅俊	国立国際医療センター国府台病院
溝上雅史	国立国際医療センター国府台病院 肝炎・免疫研究センター

A. 研究の背景と目的

近年、医療技術の進歩に伴いウイルス性慢性肝疾患に対する治療成績は向上してきた。特に、C型慢性肝炎に対するウイルス排除を目的としたインターフェロン治療成績の向上には目覚ましいものがあるが、一方、インターフェロン治療を必要とする患者の受療状況は必ずしも順調とは言えない現実がある。その原因として、肝炎患者に対する啓発活動の不足が従来から指摘されており、国はその対策として、都道府県との協同事業として肝疾患診療連携拠点病院、および二次医療圏毎に専門医療機関を選定することにより、肝炎患者に対する診療体制の整備とともに患者向け・一般医向けの情報発信事業を推進し、また、それらの診療ネットワークを支援するシステムとして、国立国際医療センターに肝炎情報センターを設置し、ホームページの開設、拠点病院を対象とした研修会開催などを行なわせることによりその改善を図っているところである。さらには、平成 20 年 4 月から B 型・C 型肝炎のインターフェロン治療に対する医療費助成を全国規模で展開し、肝炎患者が治療をより受け易くなるよう施策を講じている。しかし、平成 20 年度におけるこのインターフェロン治療受給者証交付件数の推移をみると、当初予

想した年間10万人に対して44,731人に留まっており、かつ、大部分の都道府県において各月毎の申請者数は漸減していることが明らかとなった。その理由を検討する目的で、国立病院機構長崎医療センター臨床研究センターの八橋 弘治療研究部長が中心となり、国立国際医療センターも含めた国立病院機構肝疾患ネットワークにおいて肝炎患者を対象とした緊急アンケート調査が厚生労働科学研究費の補助下に行われた結果、インターフェロン治療を肝臓専門医から勧められたにもかかわらず患者側から断った理由として最も多かったのが、「忙しく、入院や通院ができない」とするものであった。特にその傾向は59歳以下のまさに働き盛りの年齢層において顕著であった。その背景として、治療開始時に約2週間入院が必要であることや、その後の継続注射に週1回ではあるものの48~72回仕事を休んで通院する必要があることなどが治療導入の障壁となっていることが推測される。尚、この点については、多くの肝臓専門医が現状を認識しており、現在の標準的治療法であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の副作用が従来の週3回注射を必要としたインターフェロン製剤に比較してかなり軽減していることなども相俟って、施設によっては入院期間の短縮、外来での治療導入の試みがすでになされつつある。本研究は、入院期間の短縮、外来での治療導入が有害事象の発現頻度や著効率に影響を及ぼすことなくC型慢性肝炎患者の診療アクセスを改善しうるかについて、多施設共同後ろ向き調査により検証することを目的とする。

B. 研究方法

ウイルス排除を目的としたペグインターフェロン（・リバビリン併用）療法を2003年以降にすでに施行され治療効果判定が可能なC型慢性肝炎患者を対象とし、治療導入時の形態（入院導入か外来導入か）によって治療効果、安全性に差があるかを後ろ向きに検討した。本研究には大学病院3施設、一般病院6施設、かかりつけ医5施設の計14

施設が参加し、一定期間に治療を受けた患者を連続的に登録するように周知徹底した。尚、本研究の遂行に関しては国立国際医療センターの倫理委員会において迅速審査を受け、承認を得た（平成21年5月26日付け）。

評価項目：

- ①治療開始時の用量設定における差異（一般的プロトコールの遵守度）
- ②治療開始3か月目までの採血間隔、採血項目、採血以外の検査項目（検尿、ウイルス学的検査、眼底検査等）
- ③検査値の推移（白血球数、好中球数、ヘモグロビン値、血小板数、ALT値など）
- ④何らかの処置を必要とした副作用名と出現時期とその処置
- ⑤ペグインターフェロン、リバビリン両薬剤の減量状況（アドヒアランス：投与開始3ヶ月目までについて計算）
- ⑥最終的なウイルス学的治療効果（著効率）

解析方法：

入院導入か外来導入かによって、①~⑥に関する出現頻度、変化率等に統計学的有意差があるか否かを、主にノンパラメトリック解析を用いて検討する。

研究における倫理的配慮：

本研究は後ろ向き調査であることから、患者への新たな負担が発生せず、かつ、匿名化した臨床データを取り扱うのみであるため、疫学研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）の[第3インフォームド・コンセント等1. 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等]の章の<インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則>に該当すると考えられる。従って、通院中の被験者に関しては可及的に口頭でインフォームド・コンセントを行い他の対象者に対しては研究内容を情報公開することとする。このインフォームド・コンセントの簡略化についてはそれぞれの施設長の許可を得る。また共同研究の他施設が当該倫理審査を行なうか否かに関してはそれぞれ

れの施設長の判断によるものとする。

C. 研究結果

研究に参加した 14 施設から計 954 例の調査票が回収された。ペグインターフェロン治療を終了し治療効果判定が可能な 879 例を解析対象とした。1) 患者背景因子：性別では男性：女性：未記入＝409 例 (46.5%)：456 例 (51.9%)：14 例で、平均年齢は男性 55.1±11.7 歳、女性 57.3±11.0 歳で女性の方が高年齢であった (P=0.012)。初回治療：再治療＝604 例 (68.7%)：272 例、HCV 遺伝子型は 1 型：2 型＝578 例 (65.8%)：270 例 (30.7%) で、肝生検が 458 例 (52.1%) に実施されており、A0/A1/A2/A3＝10 例/171 例/218 例/29 例、F0/F1/F2/F3/F4＝19 例/207 例/115 例/68 例/20 例であった。

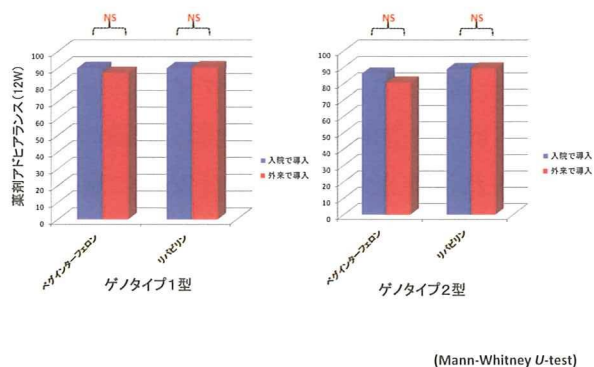
2) 治療薬剤の選択：ペガシス単独、ペグイントロン・レボトール併用、ペガシス・コペガス併用が各々、122 例、589 例 (67.0%)、168 例 (19.1%) であった。

3) インターフェロン治療の導入方法は入院導入が 489 例 (55.6%)、外来導入が 386 例 (43.9%) であった。入院導入 489 例を「平日から 10 日以上」、「平日から 9 日以内」、「土・日から 10 日以上」、「土・日から 9 日以内」の 4 パターンに分けると、各々、433 例 (88.5%)、51 例 (10.4%)、2 例、1 例で、大部分が「平日から 10 日以上」の入院であった。

4) 薬剤のアドヒアランス：併用療法施行 700 例について、投与開始 3 ヶ月目までのアドヒアランスを算出したところ、ペグインターフェロン 89.1±17.2%、リバビリン 90.0±16.4% と両薬剤ともに良好に保たれており、また、施設間での差異もほとんど認めなかった。

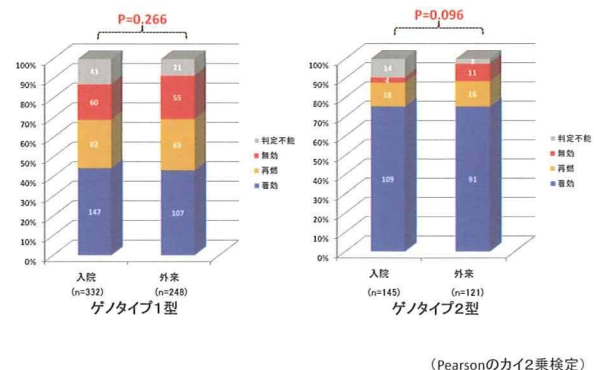
入院導入と外来導入で比較しても、全く有意差を認めなかった (下図参照)。

入院導入と外来導入における薬剤アドヒアランスの比較



5) ウイルス学的治療効果：併用療法を施行した症例における著効率 (ITT 解析) はゲノタイプ 1 型で 45.7% (237/519)、2 型で 76.3% (161/211) と満足すべき成績であったが、入院導入と外来導入で比較しても、全く有意差を認めなかった (下図参照)。

インターフェロン治療導入の形態とウイルス学的治療効果



6) 治療開始区分別にみた治療中止事例 (有害事象ほか) の出現状況：入院導入では 17.6% (86/489)、外来導入では 9.8% (38/386) が有害事象などのために治療中止に至っていた。尚、うつ症状などは外来導入の方でより少ない傾向がみられ (各々 8 例、2 例)、外来導入に積極的に取り組んでいるかかりつけ医の方が入念な精神的ケアを行なっている可能性が示唆された。

D. 考察・結論

平成 20 年度にインターフェロン医療費助成への交付申請が伸び悩んだ一因として、患者の診療アクセス面での課題が指摘されたため、多施設共同研究を行なったところ、外来導入におい

でも入院導入と同等の薬剤アドヒアランス、ウイルス学的治療効果が担保されており、有害事象による中止率もむしろ外来導入の方が低い傾向を認めた。従って、現行のペグインターフェロン・リバビリン併用療法は消化器、肝臓の専門医が関与すれば外来導入でも十分安全に施行しうると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) 正木尚彦. IFN治療に対する医療費助成一現状とその利用の仕方-. Medical Practice 27 (1): 99-102, 2010.

2. 学会発表

1) 正木尚彦、矢野公士、溝上雅史. 肝疾患診療ネットワーク構築を支援するシステムづくりー肝炎情報センターの果たすべき役割について. ワークショップ7 (肝臓学会)「肝疾患診療連携拠点病院と病診連携ー各県における肝疾患診療ネットワークの現状と問題点ー」. 第13回日本肝臓学会大会 (JDDW2009)、京都、10月、2009年.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 治療開始区分別にみた治療中止事例(有害事象ほか)の出現状況

治療開始区分	～2週目	～4週目	～3ヶ月目	～6ヶ月目	～12ヶ月目
入院 86/489 (17.6%)	・皮疹 3例 ・精神症状 1例 ・全身倦怠感 1例 ・好中球減少 1例 ・強制退院 1例	・皮疹 4例 ・うつ症状 3例 ・網膜症 1例 ・間質性肺炎1例 ・下痢 1例 ・飲酒継続 1例	・全身倦怠感 4例 ・食思不振 4例 ・皮疹 3例 ・自己中断 3例 ・うつ症状 2例 ・効果不良 2例 ・網膜症 1例 ・経済的理由 1例 ・飲酒継続 1例 ・理由不明 1例	・効果不良 7例 ・自己中断 3例 ・うつ症状 2例 ・全身倦怠感 2例 ・末梢神経障害 2例 ・甲状腺機能亢進症 2例 ・血小板減少症 1例 ・サルコイドーシス 1例 ・膝炎 1例 ・脳梗塞 1例 ・くも膜下出血 1例 ・胃癌 1例	・効果不良 9例 ・全身倦怠感 3例 ・網膜症 2例 ・皮疹 1例 ・うつ症状 1例 ・甲状腺機能亢進症 1例 ・無汗症 1例 ・サルコイドーシス 1例 ・大動脈解離症 1例 ・経済的理由 1例 ・自己中断 1例
	7例	11例	22例	24例	22例
外来 38/386 (9.8%)	・自己中断 1例	・眼症状 1例 ・精神症状 1例	・効果不良 3例 ・自己中断 2例 ・皮疹 1例 ・網膜症 1例 ・全身倦怠感 1例 ・うつ症状 1例 ・他疾患(詳細不明) 1例	・全身倦怠感 2例 ・皮疹 1例 ・間質性肺炎 1例 ・特発性血小板減少症 1例 ・心不全 1例 ・効果不良 1例 ・経済的理由 1例 ・自己中断 1例	・皮疹 3例 ・全身倦怠感 2例 ・効果不良 2例 ・うつ症状 1例 ・不眠症 1例 ・眼症状(中心静脈閉塞症) 1例 ・ヘモグロビン低下 1例 ・他疾患による死亡 1例 ・背部痛 1例 ・胸水貯留 1例 ・経済的理由 1例 ・夫の介護 1例
	1例	2例	10例	9例	16例

II. 分担研究報告

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）

平成 21 年度分担研究報告書

肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究

「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する患者アンケート調査結果」

研究分担者 今村雅俊 国立国際医療センター国府台病院 消化器科医長

研究要旨：診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究の結果をふまえて、新規にペグインターフェロン・リバビリン併用療法を導入する患者を前向き登録し、治療導入時の形態に関する無記名アンケート調査を行なった。90 例が登録され、治療開始区分では入院：外来が 2：3 と外来導入の患者が多く、次いで平日入院 10 日以上が 25% で、土・日入院はほとんどなかった。入院導入患者の過半数が「入院期間の短縮ないし外来導入を可能」と回答し、かつ、平日入院の患者は土・日入院をほとんど希望しなかった。一方、外来導入に関しては、約 80% の患者が「外来導入でよかった」と回答しており、現状に十分満足していることが確認された。現状では、80% 以上の患者が平日昼間に通院しているが、うち 71% の患者が「それ以外の時間帯（平日の夕方以降、土・日）における通院がインターフェロン治療への診療アクセスを改善する」と回答した。現行のペグインターフェロン・リバビリン併用療法に関しては、診療アクセスの改善を図る余地のあることが示唆された。

研究協力者

林 紀夫 国立大学法人大阪大学消化器内科
平松直樹 国立大学法人大阪大学消化器内科
西原利治 国立大学法人高知大学消化器内科
米田政志 愛知医科大学消化器内科
中尾春壽 愛知医科大学消化器内科
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
泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科
金 守良 神戸朝日病院
小松眞史 市立秋田総合病院消化器内科
野村秀幸 共済組合連合会 新小倉病院肝臓
病センター
伊東和樹 焼津市伊東クリニック
宜保行雄 松本市宜保消化器内科クリニック
垣内雅彦 津市みえ消化器内科
川上広育 広島市川上消化器内科クリニック
川上由育 広島市川上消化器内科クリニック
島山重秋 上越市島山医院
山田晃弘 国立国際医療センター戸山病院
西村 崇 国立国際医療センター戸山病院
忌部 航 国立国際医療センター戸山病院

溝上雅史 国立国際医療センター国府台病院
肝炎・免疫研究センター
正木尚彦 国立国際医療センター国府台病院
肝炎・免疫研究センター

A. 研究の背景と目的

近年、インターフェロン治療を受ける B 型・C 型肝炎患者を取り巻く診療環境は、医療費助成制度を始め、大いに整備されつつあるものの、必ずしもインターフェロン治療を受ける患者数は当初の予想どおりに伸びていない。その一因として、「忙しく、入院や通院ができない」という診療アクセス上の問題点を挙げる患者が多いとの調査結果が報告されたことから、本研究班では全国 14 施設の協力の下に、ペグインターフェロン（＋リバビリン）療法に関する後ろ向き研究を行ない、治療導入時の形態、すなわち、入院で導入するか、外来で導入するかで、薬剤のアドヒアランス、治療効果、および、有害事象による中止率などを比較検討したところ、両者には全く有意差のないことを見出した。そこで本分担研究では、新規にペグインターフェロン・リバビリン併用療法を導入する患者を前向き登録し、治療導入時の形態に関するアンケート