

201030023A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成23(2011)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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成23(2011)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 「インターフェロン療法に係わ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」 正木 尚彦	1
II. 分担研究報告	9
1. 公的医療費助成拡充によるインターフェロンや核酸アナログ治療受給効果の検証 泉 並木	9
2. 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 八橋 弘	13
3. 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 祖父江 友孝	19
4. 情報システム構築とデータ解析手法の開発：高齢者慢性C型肝炎における インターフェロン療法の費用対効果 新保 卓郎	21
5. IFN 治療判定報告書の回収率の低迷に関する問題点の拾い上げとその改善 に関する研究 高橋 祥一	25
6. 石川県肝炎ウイルス検診症例のデータベース化の解析と構築における問題点 酒井 明人	29
7. 山梨県におけるウイルス肝炎診療ネットワークの構築 井上 泰輔	35
8. 「インターフェロン療法に係わ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」についての自治体向けアンケート調査 今村雅俊	39
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

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）

「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」

平成 22 年度総括研究報告書

「インターフェロン療法に係わ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」

研究代表者 正木尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨：初年度に引き続いて、モデル肝疾患として、「インターフェロン療法に係わ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。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平成 22 年 2 月に完了した。平成 22 年 12 月末までに 27 府県から 4,968 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、解析したデータを 2 ヶ月毎に各自治体へ送付するシステムが稼働している。研究班ではさらにデータベース二次利用手法の開発、本治療法の費用対効果・地域差等に関する検討なども行っており、示唆に富む知見を得ている。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。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しうるとともに、全国規模のデータベース構築を通して肝炎対策の均霑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 国立がん研究センター がん対策
情報センター
新保卓郎 国立国際医療研究センター 国際
臨床研究センター 医療情報解析
研究部
高橋祥一 広島大学病院 消化器・代謝内科
酒井明人 金沢大学附属病院光学医療診療部
井上泰輔 山梨大学医学部第一内科
今村雅俊 国立国際医療研究センター国府台
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 国立国際医療研究センター 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 190-230 万人と推定されている。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、2008年10月に国立国際医療センター（現独立行政法人国立国際医療研究センター）国府台病院内に設置された肝炎・免疫研究センターの肝炎情報センター（情報企画室[現肝疾患医療情報室]および研修推進室[現肝疾患研修室]）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。

本研究では、平成20年4月から全国で展開されている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事業をより効率的ならしめるためにも、上記ネットワークの将来的な活用も視野に入れて、全国の自治体肝炎対策部署から手上げ方式による研究参加を募り、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。

B. 研究方法

・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自治体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）、および間接的参加の東京都を含めて37都府県の協力で開始したが、その後、兵庫、北海道、愛媛、愛知の参加も得られることになり、計41都道府県のご協力の下進めているところである。

・研究方法：

本研究は後ろ向き研究として行なう。

個人情報へ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。

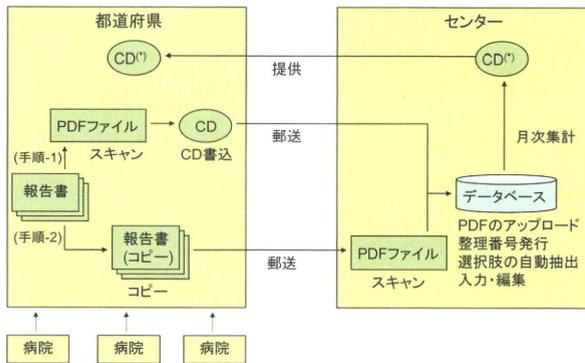
③各都道府県は、スキャナ（都道府県が備品として保持しているもの）により報告書の表面をパソコンに取り込み、この情報をCD-R又は紙媒体（報告書表面のみのコピー）として肝炎情報センターへ郵送する。患者および報告医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られない。尚、臨床情報に関する確認作業が後日必要となる場合を想定し、都道府県の行政担当者は連結可能匿名化のための整理番号を表面に記入する。データ郵送（この際、裏面に記載された個人情報（住所、氏名等）は都道府県外には出ない）は、随時実施（最低月1回）とする。

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CD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。

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ー変数と連続変数とでは異なるが、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、21 年度のインターフェロン医療費助成交付者が 44,731 人、26,594 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、約 20 万人程度が受給すると推定されるが、本研究への参加自治体数、回収率などを勘案すると約 4～5 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（現国立国際医療研究センター）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。平成 22 年 4 月以降は、医療機関の手間を減らすために、最初の医療費助成申請の際に、「IFN 公費助成のアウトカムを把握することは医療行政上もきわめて重要ですので、厚生労働省研究班が IFN 治療効果判定報告書の収集・解析を行うことになっています。報告書は患者様の個人情報を自治体担当部署において削除した後に厚生労働省研究班へ送付しますので、全くご心配はありません」のような文言を入れて治療開始前に同意取得を得る様式を採用する自治体が増えつつある（少なくとも 13 県以上）。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

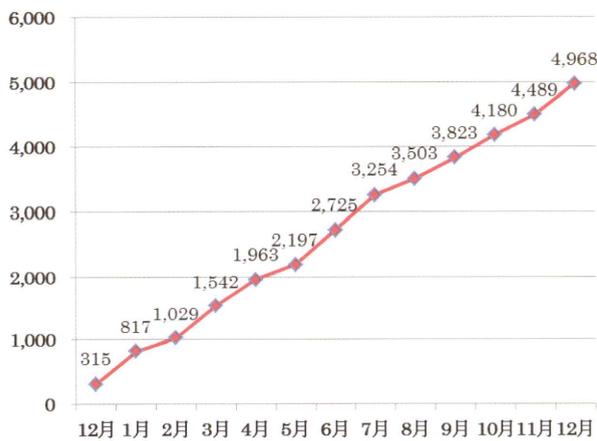
ため、個人を特定する情報が外部に漏出する可能性は全くない。

4) 肝炎情報センターではB型肝疾患の報告数が全体の1.6%に過ぎないため、現時点ではC型肝炎疾患についてのみ解析を行っている。全体分と当該自治体分の解析結果を2ヶ月毎に肝炎対策部署あてにCD-Rに焼いて送付している。

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

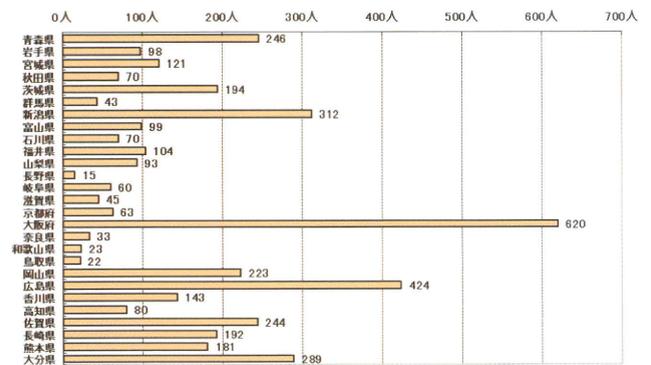
平成22年12月までに27府県から総計4,968人(B型79人、C型4,822人、B+C型8人)の報告書が肝炎情報センターあてに送付された。



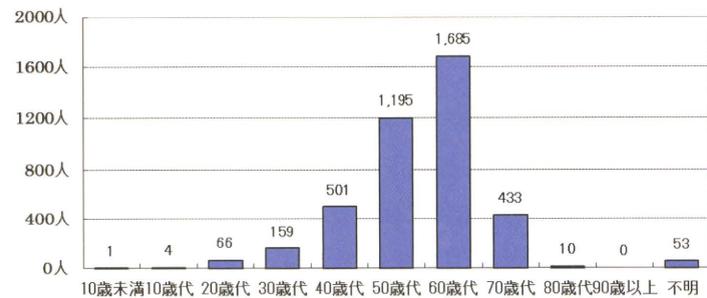
ほぼ右肩上がりに増加していることが分かる。治療効果判定時から報告書提出までのタイムラグがさまざまであり、1型と2型とで治療期間も異なることから正確には評価出来ないが、1型で48週間治療完遂の場合平成21年3月までに治療開始、すなわち平成20年度内に受給者証の交付を受けた患者が対象となる。厚生労働省資料によると27府県における当該件数は19,960人であるため、約25%に相当するものと推定している。

B型肝炎疾患は症例数が少ないため、現時点ではC型、B+C型を合算した症例のみを解析対象としている。本報告書では平成22年11月までに収集された症例のうち、治療効果判定不能例、問い合わせ必要例などを除いたC型肝炎症例4,107例についての解析結果を示す。

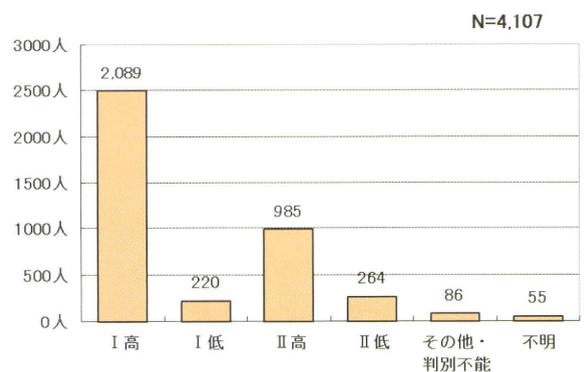
1) 自治体別報告件数：27府県からの登録数を下図に示す。



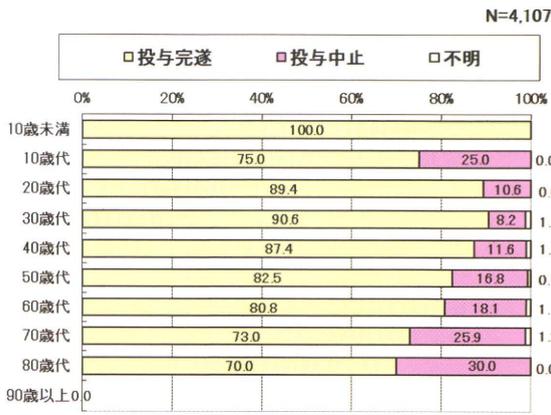
2) 患者背景因子：4,107例の内訳は、男性：女性：不明=2,061人(50.2%)：2,043人：3人、I/F/N治療歴は初回治療例：再治療例：不明=2,852例(69.4%)：1,153例：102例。年齢分布を下図に示すように、60歳代がピークであった。



3) ウイルス型・ウイルス量の内訳：下図に示すように、I型高ウイルス量が50.9%、II型高ウイルス量が24.0%を占めていた。



4) 治療状況：投与完遂81.6%、投与中止17.4%、不明1.0%で、投与完遂率は高齢者になるにつれて低下していた(下図参照)。

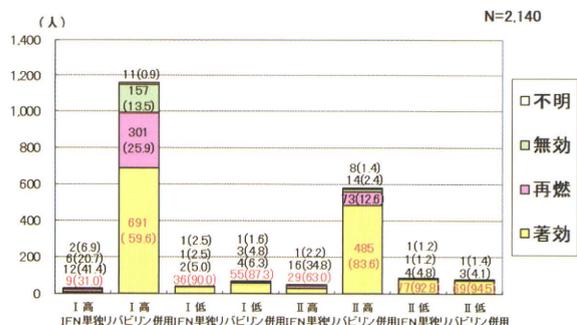


5) ウイルス学的効果判定：投与完遂した 3,353 例において、著効：再燃：無効：不明＝65.3%：21.7%：11.7%：1.3%であった。やはり高齢者になるにつれて著効率は低下していた（下図参照）。



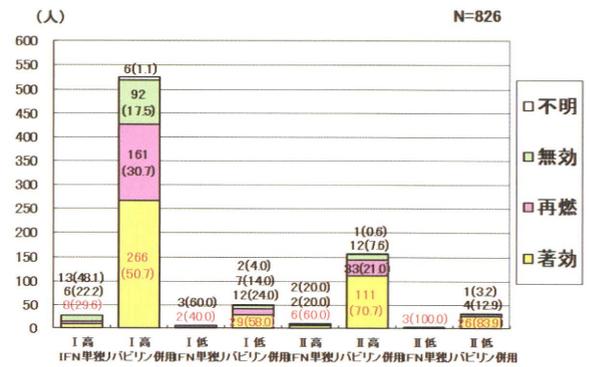
さらに、ウイルス型・ウイルス量および、治療方法（IFN単独、リバビリン併用）、治療歴で層別化してウイルス学的判定結果を検討した。

i) 初回治療例 (2,140 例)：I 型・高ウイルス量、II 型・高ウイルス量例における著効率は完遂例については 59.6%、83.6%と満足すべき成績であった。

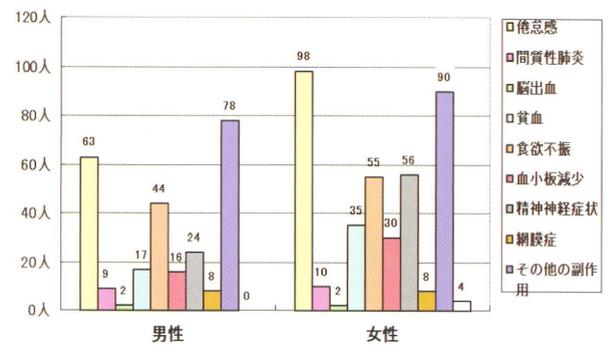


ii) 再治療例 (826 例)：初回治療例と同様に、I 型・高ウイルス量、II 型・高ウイルス量例にお

ける著効率は完遂例については 50.7%、70.7%と満足すべき成績であった。



6) 中止例についての検討：副作用による中止の場合、倦怠感、食欲不振、貧血、精神神経症状、網膜症、脳出血、間質性肺炎、血小板減少、その他に分けて詳細を調査した。副作用による中止を男性 166 例、女性 255 例で、副作用以外の中止を男性 170 例、女性 142 例に認めた（一部重複あり）。中止症例数のピークは 60 歳代であった。副作用の性別詳細を示したものが下図である。また、副作用以外の中止例についても情報収集したところ、効果不良（無効もしくは投与中に再燃）が最も多く、肝細胞癌の発症、仕事の都合、経済的理由、自己中断などであった。



7) また、研究班ではさらにデータベース二次利用手法の開発、本治療法のコスト対効果・地域差等に関する検討なども行っている。患者の治療開始時年齢（中央値）には 56.6～64.5 歳と有意な地域差を認めており、また、再治療例の占める比率、ウイルス型の分布にも地域差が存在することが判明した。尚、投与完遂率、著効率は他要因の調整後には全く有意差はなかった

ことから、治療水準は全国で均霑化されていると考えられた。

C-2. 分担研究者の研究報告

・泉分担研究者（武蔵野赤十字病院）：2009年度以降のIFN・B型肝炎核酸アナログ製剤への医療費助成制度拡充の効果について、所属施設における患者を対象に調査した。2008年から2010年の間にB型・C型ウイルス性肝炎で医療費助成を受けて治療した症例が1,997例あり、2008年と2009年はC型肝炎が162例と139例で多かったのに対し、2010年はB型肝炎の割合が約半数に増加した。IFN治療を受けたC型肝炎症例における医療費助成受給率は2008年の67%（162/240例）から2010年の81%（70/86例）に上昇していた。2010年には自己負担額が低い例の比率が38%から62%に上昇し、医療費助成制度拡充による治療促進効果が確認された。

・八橋分担研究者（長崎医療センター）：長崎県のIFN医療費助成制度申請状況およびその制度を利用して治療を受けた肝炎患者の治療効果、ならびにB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成制度申請状況について、長崎県システムを用いた詳細な集計を行った。特に、核酸アナログ製剤投与中止の指標を検討するために、①HBs抗原定量値、②HBVコア関連抗原値の2項目を独自に追加した効果判定を開始した。

・祖父江分担研究者（国立がん研究センター）：がんについては全国規模の疾患データベースとして、地域がん登録、院内がん登録、臓器がん登録が存在する。近年、地域がん登録（全国人口の60%をカバーしうると期待）・院内がん登録（がん全罹患数の58%をカバーすると推定）については、標準化、個別データ収集、実務担当者研修、実施状況調査を通じて、中央機関と地域との間で双方向の情報の流れが確立しつつある。質の高いデータを収集するためには、双方向の情報の流れを構築し、維持することが重要であることを強調した。

・新保分担研究者（国立国際医療研究センター）：高齢者（65歳以上）C型慢性肝炎802例における

IFN療法の費用対効果を検討した。年齢中央値は68歳（IQR 66-70）、男性377例/女性425例、初回治療532例/再治療246例、HCV1型565例/2型219例、高ウイルス量725例/低ウイルス量69例、血小板数<10万/ μ l 177例、10万-14.9万/ μ l 327例、15万/ μ l以上378例であった。治療完遂645例/中断152例、治療効果：無効198例（24.7%）、再燃222例（27.7%）、著効382例（47.6%）であった。増分の費用対効果比は121万円/QALY（95%信頼区間：107-134万円/QALY）であり、費用対効果は良好と考えられた。

・高橋分担研究者（広島大学）：IFN治療効果判定報告書の回収率の低迷に関する問題点を拾い上げるためにアンケート調査を行った。回収率の低下要因として、①患者の同意取得が困難であること、②申請書作成時に記述した項目の再記載が煩雑であること、の2点が主であったことから、報告書様式の改善と本研究事業の有用性に関する啓発の重要性を提言した。

・酒井分担研究者（金沢大学）：行政が保有するこれまでの検診症例フォローアップデータを肝炎診療体制に関する施策決定へ有効に反映させるために、拠点病院と専門医療機関で構成する石川県肝炎診療連携協議会へのデータ移管を開始した。さらに、年1回の専門医受診を柱とした石川県肝炎診療連携を平成22年度から開始し、専門医が記入した調査票を拠点病院へ集約しデータベース化するシステムを構築した。

・井上分担研究者（山梨大学）：山梨県におけるウイルス肝炎診療ネットワーク（Y-PERS；全県症例の7割をカバー）の検討項目に宿主遺伝子IL28Bやファイブロスキャンでの肝硬度測定を加え、広くネットワーク参加施設症例で測定可能とした。インターネットを介した慢性疾患診療支援システムに慢性肝炎患者が約100名登録されており、診療や医療連携、アウトカム解析への利便性が期待できる。

・今村分担研究者（国立国際医療研究センター 国府台病院）：全国規模データベースのモデル肝疾患として行っている「インターフェロン療法

に係わ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」についての問題点を把握する目的でアンケート調査を実施し、22 自治体から回答を得た。今回の実態調査の結果、本研究事業の重要性は十分周知されているものの、予算措置を求める意見が多いこと、解析結果をいかに効率的に公開することも重要な課題であることが判明した。

D. 考察・結論

初年度に引き続き、モデル肝炎として、「インターフェロン療法に係わ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」に取り組んでいるが、累積報告数はすでに 5,000 例を超えており、データ収集システム構築が軌道に乗ったと考えている。その後、研究事業への参加を表明される自治体も徐々に増えており、本研究事業の重要性がさらに広く全国的に認知されてきたと自負している。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、長崎県方式のように、厚生労働省研究班によるアウトカム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併せて取得する様式を採用する自治体が着実に増加している。

さて、今回の検討では、IFN 治療を受けた患者年齢の中央値は 60 歳と、既報に較べてさらに高齢化していた。興味深いことに、自治体毎の年齢中央値、あるいは 65 歳以上の占める割合には地域差の存在することが判明した。これは、高齢者 C 型肝炎患者の分布にそもそも偏りのある可能性の他、肝臓学会専門医数に地域差が存在するなどの理由で「いかに高齢者まで治療対象にするか」についての対応が異なっている可能性も想定された。幸いにも、ウイルス学的効果については統計学的に地域差がなかったことから、治療水準は全国で均質化されていると考えている。しかし、これはあくまで治療完遂例を対象とした解析結果であるため、効果不良などの理由で治療を中止した症例も含めた intention-to-treat 解析を行

う予定である。

最終年度には肝炎情報センターに設置した専用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も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。

E. 研究発表（論文発表のみ）

- 1) 正木尚彦、ほか. ペグインターフェロン治療における診療アクセスの改善策に関する多施設共同研究～前向き研究と後ろ向き研究からの考察～. 肝臓 51(7): 348-360, 2010.
- 2) 正木尚彦. 肝炎対策基本法をめぐる話題. 特集 肝炎対策基本法, 医学情報誌シュネラー 75, 11-17, 2010.
- 3) 正木尚彦. 肝炎診療連携拠点病院のミッション. 肝胆膵 61(増刊号):20-27, 2010.
- 4) 正木尚彦. 肝炎情報センターの役割. 特集 肝炎の地域医療連携, 肝胆膵 61(5):721-729, 2010.
- 5) Asahina Y, Izumi N, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 52:518-27, 2010.
- 6) Kurosaki M, Izumi N, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated- interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. J Hepatol 54(3): 439-448, 2011.
- 7) Kurosaki M, Izumi N, et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to

- interferon therapy. *Hepatol Res* 40:870-7, 2010.
- 8) 八橋 弘、松本武浩. 特集 肝疾患の地域連携医療—肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用—長崎県での医療連携—IFN 手帳とあじさいネット—. *肝胆膵* 61(5):819-827, 2010.
 - 9) Sobue T, Inoue M, Tanaka H. Cancer Registry and Epidemiological Study Working Group report. *Jpn J Clin Oncol* 40 Suppl 1:i76-81, 2010.
 - 10) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 41(1):139-47, 2011.
 - 11) Matsuda T, Ajiki W, Marugame T, Ioka A, Tsukuma H, Sobue T; Research Group of Population-Based Cancer Registries of Japan. Population-based survival of cancer patients diagnosed between 1993 and 1999 in Japan: a chronological and international comparative study. *Jpn J Clin Oncol* 41(1):40-51, 2011.
 - 12) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2004: based on data from 14 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 40(12):1192-200, 2010.
 - 13) Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, Sobue T. Do the Japanese feel more suspicious about cancer registration than the British? *Cancer Epidemiol* 34(2):122-30, 2010.
 - 14) 祖父江友孝. がん登録の進歩. *腫瘍内科* 7(1):56-61, 2011.
 - 15) 祖父江友孝. 臨床家にとっての地域がん登録の意義、今後の展望. *外科治療* 102:346-352, 2010.
 - 16) 東尚弘、祖父江友孝、西本寛. 臓器がん登録の現状—臓器がん登録の実態についての調査報告—*外科治療* 104:169-176, 2011.
 - 17) 新保卓郎. 「医学知識」の生存期間. *日本医師会雑誌* 139(6):1256, 2010.
 - 18) 新保卓郎. IV. 診療ガイドライン 3. 有効性. *日内会誌* 99:3042-3046, 2010.
 - 19) 高橋祥一、茶山一彰. 広島県におけるC型肝炎の診療体制作り. *肝胆膵* 61(5):773-9, 2010.
 - 20) 酒井明人、金子周一. 特集 肝疾患の地域連携医療—肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用—石川県の取り組み. *肝胆膵* 61(5):753-761, 2010.
- F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅱ. 分担研究報告

「公的医療費助成拡充によるインターフェロンや核酸アナログ治療受給効果の検証」

分担研究者：泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長

研究要旨:平成 20 年より C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療に対する医療費助成が開始され、平成 21 年と 22 年に拡充された。とくに平成 22 年の拡充では、自己負担の軽減と B 型慢性肝炎や肝硬変に対して医療助成が開始された。この対策による効果を、当院を受診している患者の受給状況より解析した。2008 年より 2010 年の間に当院で B 型・C 型ウイルス性肝炎で医療費助成を受けて治療した症例が 1,997 例であり、2008 年と 2009 年は C 型肝炎が 162 例と 139 例で多かったのに対し、2010 年は B 型肝炎の割合が約半数に増加していた。インターフェロン治療を受けた C 型肝炎症例は 2008 年は 240 例であったが、医療費助成を受けたのが 162 例であったのに対し、2010 年では 86 例中助成制度利用者が 70 例と、助成を受けた率が上昇していた。再治療での利用が 7 例、72 週間の延長治療の助成を受けた例が 2008 年に 63 例に達していた。2010 年には自己負担額が低い例の比率が増加し、医療費助成で治療が推進されていた。

A. 研究目的

ウイルス性肝炎から肝癌を発症する症例が依然として多いのが我が国の特徴である。これを抑制するために、ウイルスを排除することが最も有用であるが、2008 年より国の医療費助成制度が開始された。2009 年には、72 週間の期間延長に対して助成が行われ、2010 年には前治療再燃例に対して 2 回目の治療を受ける際に助成が受けられることと、B 型肝炎に対して核酸アナログ内服による治療の助成が開始された。さらに、自己負担額の引き下げなどの拡充が行われた。そこで、これらの対策がどの程度有効に活用されているのかについて、当院での実態を調査した。また、東京都で医療費助成を受けてペグインターフェロン (PEGIFN) α とリバビリン (RBV) 併用療法を受けた症例を集計して、その outcome を解析した。

B. 研究方法

(1) 平成 14 年から 19 年度に施行されたウイルス肝炎検診の実態を調査するため、ウイル

ス肝炎検診施行医療機関の医師にアンケート調査を行い、さらに医師会で集計して事後対応を解析した。ここから、ウイルス肝炎検診の問題点と改善課題を把握した。

(2) 当院で IFN 治療を受けた症例について、医療費助成の受給について集計した。東京都では平成 19 年度より医療費助成を開始している。また、平成 21 年度と 22 年度の改訂・拡充の効果について解析を行った。

(3) 東京都で医療費助成を受けて PEGIFN α と RBV 併用治療を受けた症例の治療のアウトカムの評価を行うため、医療費助成を申請した専門医に対して調査票の記入を依頼した。これを集計して、東京都における医療費助成の実態と効果の検証を行った。

C. 研究結果

(1) 平成 14 年から 19 年度の 5 年間に行われたウイルス肝炎検診では、初年度は検診受診率が 30%、B 型肝炎キャリアが 1.4%、C 型肝炎感染者が 1.2%に発見された。その後 4 年間は次第に検診受診率が低下し、毎年 20%前後であった。とくに働き盛りの 40、50 代の男性で低いことが判明した。B 型肝炎

炎キャリアの率は、次第に低下し1.0%となり、C型肝炎感染者は、当初1.0%であったが、次第に低下して平成19年度には0.8%となった。検診施行医療機関へのアンケート調査では、発見されたウイルス肝炎感染者に対して専門医療機関を紹介する比率を調査したところ、B型肝炎では13%、C型肝炎では27%であった。IFN治療をすすめる率は30%程度であった。IFN治療を勧めるための基準として、ALTの値を80 IU/L以上とする率が40%みられ、ガイドラインどおり31 IU/L以上と回答された率は40%であった。IFN治療を勧めない理由を質問したところ、高齢であることと、費用が高いこと、副作用が心配であることをあげる医師が多かった。

(2) 当院でIFN治療を受けている患者の中で公的医療費助成の受給率を調べた。平成19年度は228例がIFN治療をうけ、163例が公的助成制度を利用していた。平成20年度にはIFN治療を受けた症例は240例に増加し、医療費助成は162人が利用していた。平成21年度は172例がIFN治療を受け、139例が助成制度を利用し、22年度は180例がIFN治療を受け137例が公的助成制度を活用していた。この間、IFN治療を受けた患者の比率は55%から78%に上昇した。また、平成21年度の拡充で72週間の延長治療の助成が行なわれたが、64例の患者が延長助成を受けていた。平成22年度の改訂によってB型肝炎に対する核酸アナログ製剤の助成が開始され、162人がこの制度を活用していた。医療費助成制度を利用する人の年齢分布を調査すると、40歳、50歳、60歳代での助成制度を利用する率が上昇していた。また、自己負担額が平成22年度から引き下げられたが、この拡充によって自己負担が1万円の人が38%から62%に上昇し、医療費助成の拡充の成果が認められた。

(3) 東京都で医療費助成を受けてPEGIFN α とRBV併用治療を受けた1522例について、治療抗効果の評価を行った。平均年齢は男性54.8歳、女性58.6歳、ウイルス型は1型70.7%、2型が27.5%であった。肝炎ウイルス陽性が判明した契機は住民検診が334例、職場検診が313例であった。肝生検は約半数の症例で施行されており、F1が

22.4%、F2が13.3%、F3が8.2%、F4が2.3%であった。持続的ウイルス排除(sustained virological response; SVR)は初回治療で62.7%、再治療で47.7%にみられた。セロタイプ1型で高HCVRNA量例中PEGIFN α とRBVいずれも80%以上の投与量が確保できた場合には、SVR率は68.7%にみられたが、PEGIFN α が80%以下の場合にはSVRは43.3%、RBVが80%以下になった場合には29.8%に低下し、両剤とも80%以下だと23.8%に低下していた。中断率は男性で高く、とくに30歳、40歳代で高かった。

D. 考察

平成14年から19年度の5年間に行われたウイルス肝炎検診では、B型・C型とも経年的に陽性率が低下していたが、初年度に感染リスクの高い人が検診を受診していたことが影響している。また、若年者ほど感染率が低いことも関係していると考えられた。検診を行っている医療機関に対するアンケート調査では、専門医へ紹介する率が低く、この原因としてALT 31 IU/L以上が治療適応であるとの情報提供が充分でないことが考えられる。さらに、IFN治療に対する副作用の心配や治療適応年齢のことを十分情報発信していくことが重要と考えられた。

医療費助成は一定の効果がみられ、この制度を活用して治療を受ける患者が多いことが認められた。さらに平成21年度と22年度の拡充によって治療を受ける人が増加し、とくに若い年代での治療機会の拡大につながっていると考えられた。B型肝炎に対する核酸アナログの医療費助成を、多くの患者が利用していた。自己負担の軽減などの拡充が、一定の効果をあげていると考えられる。

東京都での医療費助成の成果を検証するため、申請した専門医へのアンケート調査を行った。1500例を超える治療成績が集計され、SVR率が難治例でも60%を超えていることが判明した。医療費助成を行って治療を推進することによって、将来的に肝癌患者を減少させることにつながると期待され

る。

E. 結論

ウイルス肝炎検診では、治療適応に関する情報提供をさらに推進する必要がある。医療費助成は一定の効果がみられ、特に自己負担軽減が有効であった。東京都での集計によると、ウイルス排除が難治例で 60% を超えており、これらの対策が将来的な肝癌患者を減少させるのに有効であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1)Asahina Y, Izumi N.et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2010;52:518-27.

(2)Kurosaki M, Izumi N, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. J Hepatol 2010 in press.

(3) Kurosaki M, Izumi N. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C is a significant risk factor for developing hepatocellular carcinoma independent of age, sex, obesity, fibrosis stage and response to interferon therapy. Hepatol Res 2010;40:870-7.

2. 学会発表

1. 朝比奈靖浩他. 第 46 回日本肝臓学会総会シンポジウム、平成 22 年 5 月 27 日、山形.

2. 黒崎雅之他. 第 46 回日本肝臓学会総会ワークショップ、平成 22 年 5 月、山形.

3. 朝比奈靖浩他. 第 14 回日本肝臓学会大会パネルディスカッション、平成 22 年 10 月 15 日、横浜.

4. 黒崎雅之他. 第 14 回日本肝臓学会大会、平成 22 年 10 月 14 日、横浜.

5. 加藤知爾他. 第 37 回日本肝臓学会東部会シンポジウム、平成 22 年 12 月 4 日、東京.

G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究については予定なし。

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
「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」
平成 22 年度 分担研究報告書

「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」

分担研究者：八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 治療研究部長

研究要旨：長崎県の IFN 医療費助成制度申請状況およびその制度を利用して治療を受けた肝炎患者の治療効果、ならびに B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成制度申請状況について長崎県システムを用いて判定集計した。

2008 年 4 月から 2010 年 12 月 8 日までの期間内に、長崎県の IFN 医療費公的助成受給者数は 1033 名、そのうち平成 20 年度は 455 名、平成 21 年度は 315 名、平成 22 年度は 263 名（12 月 8 日現在）であった。

C 型慢性肝炎 IFN 治療成績に関しては、285 名で効果判定可能で、著効率は 58% であった。そのうち難治例と言われるセロタイプ 1 では著効率 48%、IFN 感受性が良いと言われるセロタイプ 2 では著効率 76% であった。

2010 年 4 月から同年 12 月 8 日までの期間内に B 型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成受給者は 723 名であった。

長崎県では、独自の核酸アナログ製剤の効果判定の方法として、毎年申請の更新時に提出する診断書の中の記載項目 1) HBe 抗原の陰性化、2) HBs 抗原の陰性化、3) 薬剤中止の有無の確認、の 3 項目に加えて、薬剤中止の指標となる 4) HBs 抗原定量値、5) HBV コア関連抗原値の 2 項目を加えた 5 項目を評価する方法を採用した。

研究協力者：

本吉 康英 長崎医療センター肝臓内科
松永 晶子 長崎医療センター肝疾患センター
眞崎哲太郎 長崎県福祉保健部医療政策課
永吉由加子 長崎県福祉保健部医療政策課

B 型肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成制度も開始された。

本年度は、長崎県の IFN 医療費助成制度申請状況およびその治療効果判定の中間集計結果に加えて核酸アナログ製剤治療医療費助成申請状況について報告する。

A. 研究目的

国内最大の感染症である B 型ウイルス性肝炎及び C 型ウイルス性肝炎は、インターフェロン (IFN) 治療が奏功すれば、その後の肝硬変、肝がんといった重篤な病態を防ぐことが可能となっている。しかしながら、この IFN 治療に係る医療費が高額であるため、早期治療の促進の観点から、この IFN 治療に係る医療費を助成し、将来の肝硬変、肝がんの予防及び肝炎ウイルスの感染防止、国民の健康の保持、増進を図ることを目的とした国および各都道府県で実施する IFN 医療費助成事業が 2008 年 4 月から始まった。また、2010 年 4 月からは、新たに

B. 研究方法

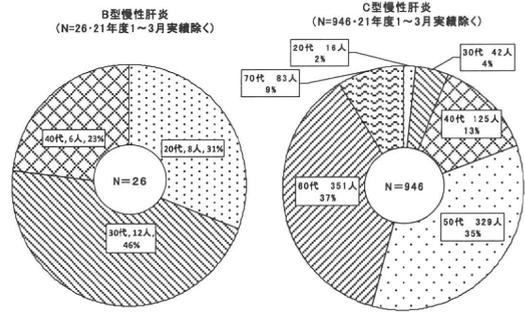
効果判定様式は図に示した様式を用いた。倫理面への配慮として、交付申請書には、下記のアンダーラインで表記した説明文を記載し、署名をいただく様式としている。

肝炎治療特別促進事業は、早期治療の促進の観点からインターフェロン治療に係る医療費の自己負担分を公費で補助する制度です。本制度においては、今後の肝炎対策の基礎資料とする目的で、インターフェロン治療の終了日から概ね 6 か月を経過した後、県への肝炎インターフェロン治療効果判定報告書(様式第 10)の

提出を、診断書を作成した医療機関に対して求めています。

なお、当該報告書の使用にあたっては、プライバシーの保護に十分配慮し、目的以外に使用することは一切ありません。

長崎県IFN医療費公的助成受給者数のウィルス別年齢分布
2008年4月～2010年12月8日 (N=972: 21年度1～3月実績除く)



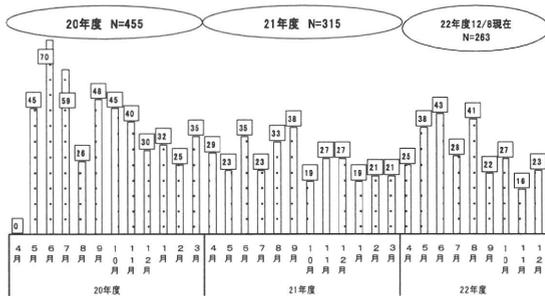
C型慢性肝炎994名のHCVセロタイプ分布は、セロタイプ1は690名(69%)、セロタイプ2は299名(30%)、その他11名(1%)、判別不能5名(0%)であった。

C. 研究結果

C-1. 長崎県のIFN医療費助成制度申請状況

長崎県のIFN医療費公的助成受給者数は2008年4月から2010年12月8日までの期間内で1033名であり、そのうち、平成20年度は455名、平成21年度は315名、平成22年度は263名(12月8日現在)であった。

長崎県IFN医療費公的助成受給者数の月別推移(階層別)
2008年4月～2010年12月8日 (N=1033)



ウイルス別では、B型慢性肝炎26名(2.7%)、C型慢性肝炎946名(97.3%)であり、年齢分布はB型慢性肝炎のうち20代8名(31%)、30代12名(46%)、40代6名(23%)、C型慢性肝炎のうち20代16名(2%)、30代42名(4%)、40代125名(13%)、50代329名(35%)、60代351名(37%)、70代83名(9%)であった。

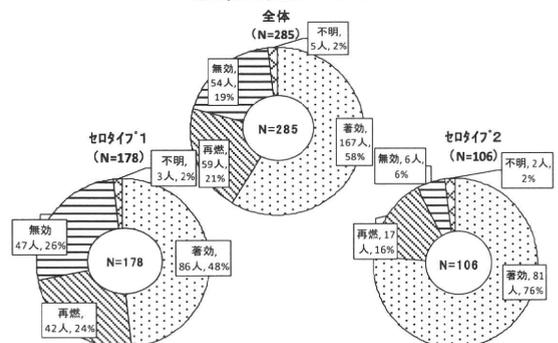
C-2. 治療効果判定の中間集計結果

2010年12月までに提出されたIFN治療効果判定報告書数に関しては、B型肝炎ウイルスによる慢性肝炎は12名、C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎は286名であった。

C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎286名のうち、投与完遂例は234名(81.8%)、投与中止例は52名(18.2%)であった。投与中止52名のうち副作用による中止が29名(55.8%)、副作用以外による中止は23名(44.2%)であった。

また、C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎285名でのウイルス学的判定は、著効167名(58%)、再燃59名(21%)、無効54名(19%)、不明5名(2%)であった。

長崎県IFN治療効果判定報告-2010年12月まで提出分集計
効果判定(N=285)



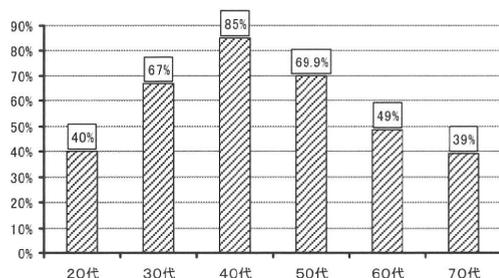
セロタイプ別には、セロタイプ1の患者数は178名(62.5%)、セロタイプ2の患者数は106名(37.2%)、判別不能1名(0.4%)であった。

セロタイプ1の178名のうち、著効86名(48%)、再燃42名(24%)、無効47名(26%)、不明3名(2%)であった。

セロタイプ2の106名のうち、著効81名(76%)、再燃17名(16%)、無効6名(6%)、不明2名(2%)であった。

年齢別著効率は、20代5名中2名(40%)、30代15名中10名(67%)、40代34名中29名(85%)、50代83名中58名(69.9%)、60代115名中56名(49%)、70代33名中13名(39%)であった。

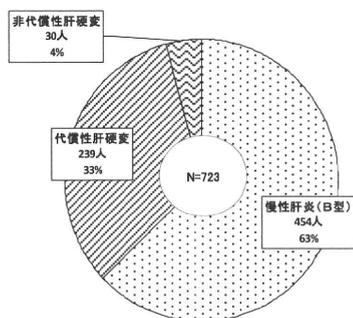
長崎県IFN治療効果判定報告-2010年12月まで提出分集計
年齢別 著効率(N=285)



C-3. 長崎県の核酸アナログ製剤治療医療費助成制度申請状況

核酸アナログ製剤治療医療費公的助成受給者723名の疾患分布は、B型肝炎ウイルスによる慢性肝炎454名(63%)、代償性肝硬変239名(33%)、非代償性肝硬変30名(4%)であった。

長崎県核酸アナログ製剤治療医療費公的助成受給者の疾患分布
2010年4月～12月8日(N=723)

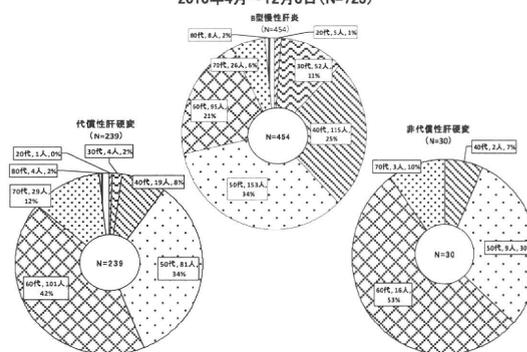


年齢別には、B型肝炎ウイルスによる慢性肝炎454名のうち、20代5名(1%)、30代52名(11%)、40代115名(25%)、50代153名(34%)、60代95名(21%)、70代26名(6%)、80代8名(2%)であった。

代償性肝硬変239名のうち、20代1名(0%)、30代4名(2%)、40代19名(8%)、50代81名(34%)、60代101名(42%)、70代29名(12%)、80代4名(2%)であった。

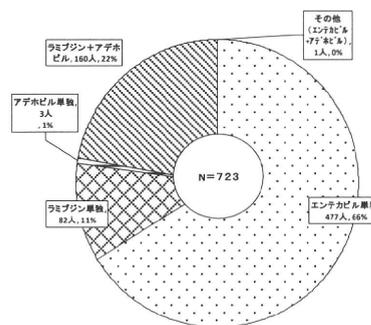
非代償性肝硬変30名のうち、30代以下0名(0%)、40代2名(7%)、50代9名(30%)、60代16名(53%)、70代3名(10%)であった。

長崎県核酸アナログ製剤治療医療費公的助成受給者の年齢分布
2010年4月～12月8日(N=723)



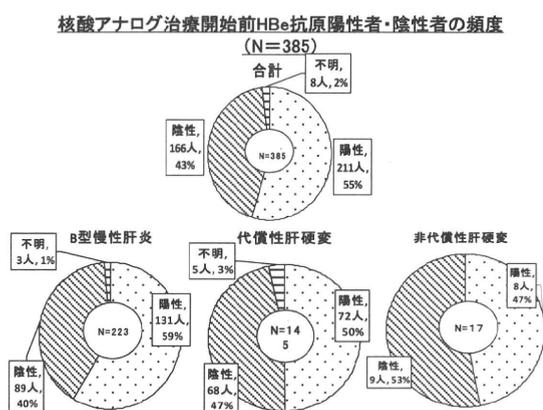
薬剤別頻度は723名のうち、エンテカビル単独477名(66%)、ラミブジン単独82名(11%)、アデホビル単独3名(1%)、ラミブジン+アデホビル併用160名(22%)、その他(エンテカビル+アデホビル併用)1名(0%)であった。

長崎県核酸アナログ製剤治療医療費公的助成受給者での頻度
2010年4月～12月8日(N=723)



核酸アナログ治療開始前 HBe 抗原陽性者・陰性者の頻度は、385名のうち、陽性211名(55%)、陰性166名(43%)、不明8名(2%)であった。

慢性肝炎では223名中、HBe 抗原陽性131名(59%)、陰性89名(40%)、不明3名(1%)であった。代償性肝硬変145名のうち、HBe 抗原陽性72名(50%)、陰性68名(47%)、不明5名(3%)であった。非代償性肝硬変17名のうち、HBe 抗原陽性8名(47%)、陰性9名(53%)であった。



C-4. 長崎県での核酸アナログ製剤効果判定

長崎県では、独自の核酸アナログ製剤の効果判定の方法として、毎年申請の更新時に提出する診断書の中の記載項目 1) HBe 抗原の陰性化、2) HBs 抗原の陰性化、3) 薬剤中止の有無の確認、の3項目に加えて、薬剤中止の指標となる 4) HBs 抗原定量値、5) HBV コア関連抗原値の2項目を加えた5項目を評価する方法を採用した。

D. 考察

長崎県の IFN 医療費公的助成受給者数は、2008年4月から2010年12月8日までの期間内で1033名であり、そのうち平成20年度は455名、平成21年度は315名、平成22年度は263名(12月8日現在)であった。

長崎県の人口は、日本の人口の約1%に相当する。日本全体での IFN 医療費公的助成受給者数は、現時点では集計報告されていないものの、

後日、この3年間の全国平均と比較することにより、長崎県の IFN 医療費公的助成申請状況を評価することが可能である。

治療効果判定に関しては、C型慢性肝炎では285名で効果判定可能で、総計では著効率58%、そのうち難治例と言われるセロタイプ1の患者178名では著効率48%、IFN 感受性が良いと言われるセロタイプ2の患者106名では著効率76%であり、本治療法の開発試験での著効率とほぼ同等の治療成績であった。

長崎県での核酸アナログ製剤治療医療費公的助成受給者数は、2010年4月から12月8日までの約8ヶ月の期間で723名であった。核酸アナログ製剤は、2000年に承認、使用が可能となったが、原則、一度服用を開始した例では、数年間に渡る長期服用が必要な薬剤である。HBV キャリア数が全国平均よりも多い長崎県では、この10年間に、多くのB型肝炎患者に対して核酸アナログ製剤による治療がおこなわれ、それらの患者の多くが、この期間にこの助成制度を利用したと推定される。

核酸アナログ製剤が投与された患者の約9割で、治療開始1年以内にALT値の正常化、血中HBVDNAの低下、検出感度以下となるも、これらの数値を指標にして核酸アナログ製剤を中止した場合、高率に肝炎が再燃化、時に肝炎が重症化することが知られている。核酸アナログ製剤の中止の指標としては、ウイルス増殖の鋳型と言われる肝細胞内CCCHBDNAを反映すると言われるHBV コア関連抗原値やB型肝炎感染の診断の基本となるHBs抗原の定量値が有用であることが、別の厚生労働省肝炎対策研究班(田中班)で報告されている。

長崎県では独自の核酸アナログ製剤の効果判定の方法として、毎年申請の更新時に提出する診断書の中の記載項目 1) HBe 抗原の陰性化、2) HBs 抗原の陰性化、3) 薬剤中止の有無の確認、の3項目に加えて、薬剤中止の指標となる 4) HBs 抗原定量値、5) HBV コア関連抗原値の2項目を加えた5項目を評価する方法を採用した。