

「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

分担研究者 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医長

研究協力者 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：**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」は、37 都府県肝炎対策部署の協力を得て順調に治療効果判定報告書の収集・解析を行っているところであるが、本研究事業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かも重要な課題であることが判明した。

### A. 研究の背景と目的

本研究班で取り組んでいるインターフェロン（IFN）公費助成のアウトカムに関するデータベース構築は平成 22 年 12 月の時点で約 5,000 例に達しており、比較的順調な滑り出しであると評価しうる。しかし、IFN 公費助成が自治体主体の医療費助成事業であるため、治療効果判定報告書のながれは、「医療機関」から「自治体肝炎対策部署」をいったん経由し、その後「肝炎情報センター」へ送付されることになる。前半が医療費助成事業、後半が研究事業という 2 層構造になっている訳である。収集作業に要する労力、郵便代などのコストをどこが負担するか、などに加えて、患者個人情報をどのように担保するかなど、さまざまな課題を抱えていることはすでに指摘のあるところである。そこで、本研究事業をより円滑に遂行するためには何が必要であるかを把握する目的で、協力自治体の肝炎対策部署を対象としたアンケート調査を実施した。

### B. 研究方法

本研究事業は平成 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ことから、これら自治体の肝炎対策担当部署を対象に以下のアンケート調査をメールを用いて実施した（調査期間：2010 年 11 月 16 日～12 月 10 日）。

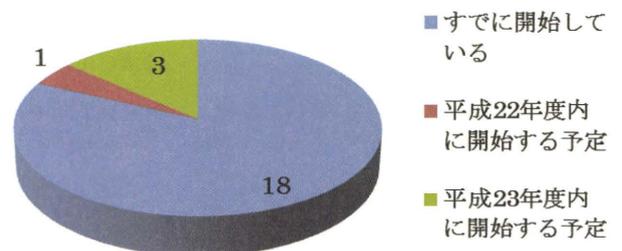
#### 調査項目

以下の研究結果に列挙した 11 項目である。

### C. 研究結果

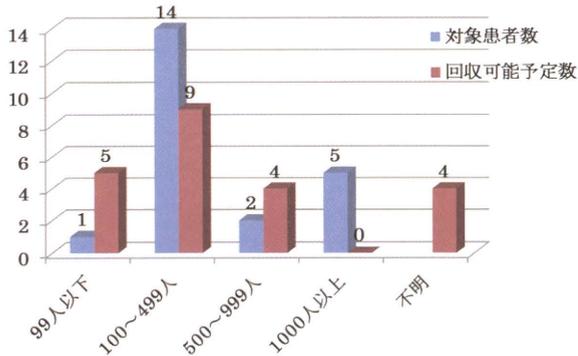
22 自治体から回答を得た。

1) すでにインターフェロン治療効果判定報告書の収集作業を開始されていますか？



2) インターフェロン治療効果判定報告書の対象

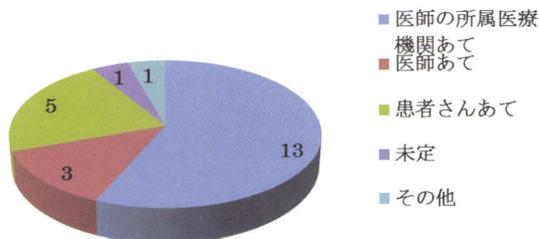
となる患者様は1年間（平成22年度内）で凡そ何名くらいでしょうか？（1型では平成20年10月から平成21年9月まで、2型では平成21年4月から平成22年3月までに導入した症例が基本対象となります）



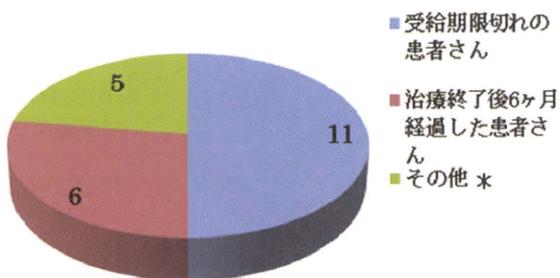
3) そのうち、実際にインターフェロン治療効果判定報告書が回収可能な患者様は1年間（平成22年度内）で凡そ何名くらいでしょうか？

対象患者総数は14,035人と算定され、回収可能予定総数は4,517人（32%）と見積もられた。

4) インターフェロン治療効果判定報告書の配布先は次のいずれでしょうか？（複数回答あり）

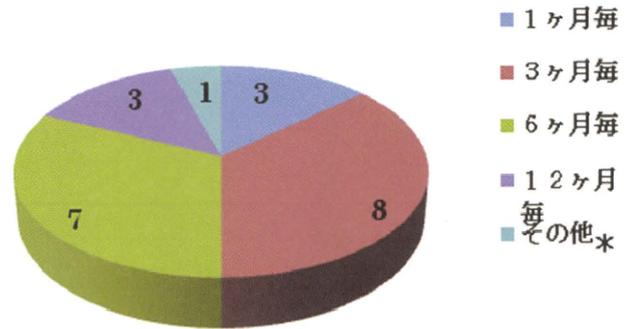


5) インターフェロン治療効果判定報告書の配布時期はどのようにお決めでしょうか？



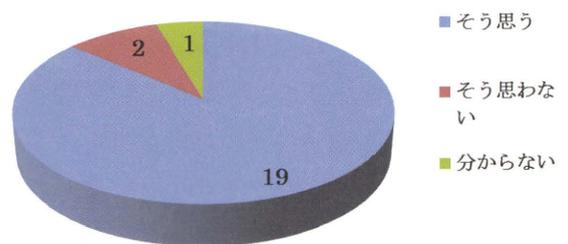
その他：H22.4月に対象患者あて一斉送付；契約締結時および事業実施通知送付時；1年度分を一括送付（12月）；年度初めに拠点・専門医療機関等へ配布

6) 事務作業上どれくらいの間隔が適切でしょうか？

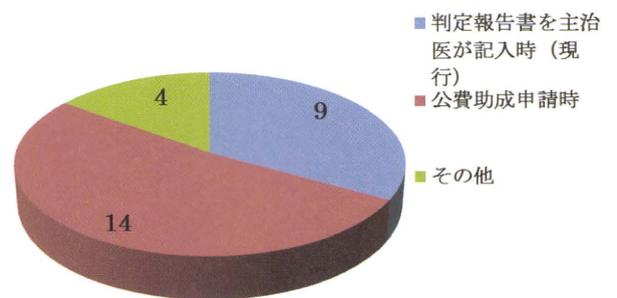


\*：1年分を一括して送付（12月）

7) 貴自治体では患者様からの同意取得は必須であるとお考えでしょうか？

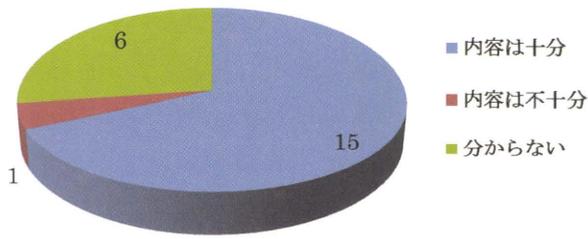


8) 同意取得をどのタイミングで行っておられますか？（複数回答あり）



その他：治療が終了した患者さんについて一定期間分をまとめて取っている；別途、担当課から対象者あて文書にて同意についての依頼を送付 など

9) 本研究の解析結果を2ヶ月ごとに返送する現行のシステムは十分でしょうか？



10) 9) で「不十分である」とお答えになった方にその理由をお尋ねします。

- ・「男女 x 年代」、「男女 x ウイルスのタイプ別」治療効果などの情報が欲しい
- ・副作用以外の中止理由の統計も欲しい など。

11) ご意見、ご要望について：

- ・当県では 100 施設以上の医療機関から御協力をいただいているので、情報のフィードバック方法を検討しています。良い事例がございましたら、是非ご教示いただけましたらと思います。
- ・肝臓専門家医の数が十分でなく、地域性からと特定の機関に集中するため専門医療機関の医師の負担が増すばかりであり、医師の善意に期待した運営では、件数が増加すれば破綻しかねず、医師（病院）に報いる仕組みが望まれる。
- ・効果判定報告書の郵送費（県→患者、医療機関→県）等、事務費の予算措置をお願いしたい。
- ・〇県は「調査に協力」としているが、調査に協力を申し出た医療機関の患者のみを対象とし、かつ本人同意を必要としていることから、調査票の回収はなかなか進まない状況にある。また、一部の医療機関からは、無償での協力は困難との意見もある。
- ・報告書の提出は任意であることから回収できる数に限度がある。
- ・厚生労働省から、医療機関等へさらなる協力依頼をしていただきますよう、お願いします。
- ・都道府県にとっては負担増しかないので、国が実施するほうがよい。
- ・専門の先生方からは、非常に興味深いという御意見もいただいているところです。医療費助成による費用対効果を推察する一助ともなるかと存じます。肝炎情報センターHPでのデータ公表等により（今後掲載予定とのことですが）、各医師がタイムリーに、とりまとめ結果を見ることができれば、より回収率も上がるのではないかと期待しています。（紙ベースでの結果は送付させていただきましたが…）

- ・解析結果を途中経過の概要でいいので、簡単にまとめたものであれば医療機関等へ、配布もしやすいと思われます。
- ・研究の解析結果が CD 媒体で送付されますが、協力いただいた医療機関が複数あるため、データを CD に複製して配布することは困難である。ダイジェスト版のような結果報告書を書面又はファイル（A4 版 1～2 枚程度）でいただけると配布しやすい。

#### D. 考察・結論

本研究事業には、患者、担当医（医療機関）、自治体肝炎対策部署（行政）、そして肝炎情報センター（研究代表者）が関与しており、その円滑な遂行のためには情報収集、解析、フィードバックの各過程における問題点を明らかにし、その解決点を見出す努力をする必要がある。その手始めとして、この情報の流れの要に位置する自治体肝炎対策部署を対象としたアンケート調査を行った。まず、本研究事業において収集可能と期待しうる治療効果判定報告書数については、当該自治体における交付件数のほぼ 1/3 程度と見積もることが出来た。この数字はほぼ満足すべきものであり、ご協力いただいている行政、医療関係者の各位には心より御礼申し上げたい。治療効果判定報告書の配布先、配布時期（間隔）は回収率に影響するきわめて重要なポイントとなるが、現時点では、①交付証の受給期限が切れた患者分を一定期間分まとめる、②一定期間として 3～6 ヶ月毎が適切、③送付先は交付証申請時に診断書を記載した医師の所属機関あて、とする自治体が過半数であった。尚、平成 23 年 1 月 21 日に開催した本研究事業に関する事例検討会でもこの点についての意見交換が行われたが、交付証の受給を受けた患者に直接送付する方が回収率は良好であるとのコメントも得られており、今後の検討に値する方法と考えている。

さて、本研究事業計画時から課題となっていた点に「患者同意取得の必要性の有無、同意取得方法」がある。通例として、医療費助成事業の場合には医療機関から自治体肝炎対策部署へ

患者個人情報提供されることには特に問題はないとされている。本研究事業では、自治体から肝炎情報センターへ送付される治療効果判定報告書オモテ面には患者個人情報が記載されない様式になっており、患者個人情報は完全に保護されると考えている。しかし、本アンケート調査の結果、86%の自治体が患者からの同意取得が必須であると回答している。万全を期しての方針ではあるが、担当医（医療機関）の作業をなるべく軽減するために、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も着実に増加しており（13/22 自治体＝約 60%）、きわめて合理的な対応であると思われる。

さて、肝炎情報センターでは収集した治療効果判定報告書をデータクリーニング後に順次蓄積し、解析した結果を2ヶ月毎に自治体肝炎対策部署へフィードバックするシステムを構築しているが、その内容については一応の評価が得られているものと考えている。しかし、さらに踏み込んだ解析手法に関する要望も寄せられており、今後積極的に採り入れて行く方針である。本研究事業の重要性が関係者に周知されつつあることはアンケート調査からも十分うかがうことが出来るが、その継続的な遂行のためには予算的処置を求める意見も多くみられた。本研究事業はインター

フェロン医療費助成事業が平成20年度から7年間の予定で開始されたことを受けて、平成26年度までの症例を対象とすることとした。従って、厚生労働科学研究費補助金の継続、もしくはしるべき公的資金への引き継ぎが必要であると考えている。さらに、解析結果をいかに効率的に担当者（医療機関）へフィードバックするか、公費助成のアウトカムをどのように一般国民へ公開するかも喫緊の課題と位置づけている。研究代表者らの検討では、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の存在することが判明している。尚、投与完遂率、著効率には他要因の調整後には全く有意差はなかったことから、インターフェロン治療水準は全国で均霑化されていることが示唆されたが、これらの解析結果の公開に際しては、協力自治体肝炎対策部署との十分なコンセンサスを得る必要があると考えている。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
黒崎雅之、 <u>泉並木</u>	B型肝炎に対する抗ウイルス治療	林紀夫、日比紀文、上西紀夫	Annual Review 消化器	中外医学社	東京	2011	137-45
田中智大、 <u>泉並木</u>	肝臓癌	佐藤千史、井上智子	人体の構造と機能からみた病態生理	金原出版	東京	2010	93-100
工藤正俊、 <u>泉並木</u>	序文	工藤正俊、 <u>泉並木</u>	ウイルス肝炎の治療戦略	診断と治療社	東京	2010	vi-vii

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>正木尚彦</u> 、西村 崇、忌部航、山田晃弘、柳瀬幹雄、矢野公士、伊藤清顕、今村雅俊、伊東和樹、宜保行雄、垣内雅彦、川上由育、川上広育、畠山重秋、小松眞史、金 守良、八橋 弘、 <u>泉並木</u> 、野村秀幸、西原利治、中尾春壽、米田政志、平松直樹、林 紀夫、溝上雅史	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
<u>正木尚彦</u>	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
<u>正木尚彦</u>	肝疾患診療連携拠点病院のミッション	肝胆膵	61(増刊号)	20-27	2010
<u>正木尚彦</u>	肝炎情報センターの役割	肝胆膵	61(5)	721-729	2010
<u>泉並木</u>	ペグインターフェロン・リビリン併用療法とその効果予測	Current Therapy	28	25-29	2010
<u>泉並木</u>	ウイルス性慢性肝炎の最近の治療	日本医事新報	4500	59-64	2010
<u>泉並木</u>	データマイニングによる病態解析	最新医学	65	1901-6	2010
<u>泉並木</u>	肝疾患の地域連携計画	肝胆膵	61	847-52	2010

Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M.	Predictions of virological response to a combination therapy with pegylated interferon plus ribavirin including virus and host factors.	Hepat Res Treat press	In		2011
Izumi N.	Recent advances of radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma.	J Gastroenterol Hepatol	26S	115-22	2011
Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N.	Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection.	Hepatology	52	518-27	2010
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Honda M, Sugiyama M, Matsuura K, Sugauchi F, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Sakai A, Kaneko S, Ito K, Masaki N, Tokunaga K, Izumi N, Mizokami M.	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
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Tamori A, Nakagawa M, Izumi N.	Sequences in the interferon sensitivity-determining region and core region of hepatitis C virus impact pretreatment prediction of response to PEG-interferon plus ribavirin: Dta maining analysis.	J Med Virol	83(3)	445-452	2011

Izumi N.	Diagnosis and treatment algorithm of the Japanese society of Hepatology: a consensus-based practice guideline.	Oncology	78	78-86	2010
Kurosaki M, Hosokawa T, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Ueda K, Tsuchiya K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, Izumi N.	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
Yokosuka O, Kurosaki M, Imazeki F, Arase Y, Tanaka Y, Chayama K, Tanaka E, Kumada H, Izumi N, Mizokami M, Kudo M.	Management of hepatitis B: consensus of the Japan Society of Hepatology 2009.	Hepatol Res	41	1-21	2011
Chayama K, Hayes CN, Yoshida K, Moriwaki H, Okanoue T, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Toyota J, Izumi N, Hiasa Y, Matsumoto A, Nomura H, Seike M, Ueno Y, Yotsuyanagi H, Kumada H.	Accumulation of refractory factors for pegylated interferon plus ribavirin therapy in older female patients with chronic hepatitis C.	Hepatol Res	40	1155-67	2010
Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Hiramatsu N, Sugauchi F, Yatsuhashi H, Izumi N.	Pretreatment prediction of response to peginterferon plus ribavirin therapy in genotype 1 chronic hepatitis C using data mining analysis.	J Gastroenterol press	In		2010

<p>Karino Y, Toyota J, Kumada H, Katano Y, <u>Izumi N</u>, Kobashi H, Sata M, Moriyama M, Imazeki F, Kage M, Ishikawa H, Masaki N, Seriu T, Omata M.</p>	<p>Efficacy and resistance of entecavir following 3 years of treatment of Japanese patients with lamivudine-refractory chronic hepatitis B.</p>	<p>Hepatol Int</p>	<p>4</p>	<p>414-22</p>	<p>2010</p>
<p><u>Namiki I</u>, Nishiguchi S, Hino K, Suzuki F, Kumada H, Itoh Y, Asahina Y, Tamori A, Hiramatsu N, Hayashi N, Kudo M.</p>	<p>Management of hepatitis C; report of the consensus meeting at the 45<sup>th</sup> annual meeting of the Japan Society of Hepatology (2009).</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>40</p>	<p>347-68</p>	<p>2010</p>
<p>Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, <u>Izumi N</u>, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.</p>	<p>Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>40</p>	<p>1-7</p>	<p>2010</p>
<p>Kumada H, Okanoue T, Onji M, Moriwaki H, <u>Izumi N</u>, Tanaka E, Chayama K, Sakisaka S, Takehara T, Oketani M, Suzuki F, Toyota J, Nomura H, Yoshioka K, Seike M, Yotsuyanagi H, Ueno Y ; The Study Group for the Standardization of Treatment of Viral Hepatitis including Cirrhosis, Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.</p>	<p>Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis B virus infection for the fiscal year 2008 in Japan.</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>40(1)</p>	<p>8-13</p>	<p>2010</p>

Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Tamaki N, Hosokawa T, Ueda K, Tuchiya K, Nakanishi H, Ikeda H, Itakura J, Takahashi Y, Asahina Y, Enomoto N, <u>Izumi N</u> .	A predictive model of response to peginterferon ribavirin in chronic hepatitis C using classification and regression tree analysis.	Hepatol Res	40	251-60	2010
Watanabe S, Enomoto N, Koike K, <u>Izumi N</u> , Takikawa H, Hashimoto E, Moriyasu F, Kumada H, Imawari M; PERFECT study group.	Prolonged treatment with pegylated interferon alpha2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan.	Hepatol Res	40	135-44	2010
Itakura J, Kurosaki M, Itakura Y, Maekawa S, Asahina Y, <u>Izumi N</u> , Enomoto N.	Reproducibility and usability of chronic virus infection model using agent-based simulation; comparing with a mathematical model.	Biosystems	99	70-8	2010
<u>祖父江友孝</u>	がん登録の進歩	腫瘍内科	7 (1)	56-61	2011
<u>祖父江友孝</u>	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
東尚弘 <u>祖父江友孝</u> 本寛	西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
Sobue T, Inoue M, Tanaka H.	Cancer Registry and Epidemiological Study Working Group report.	Jpn J Clin Oncol	Suppl 1	176-81	2010
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

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
Matsuda T, Marugame T, Kato 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
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
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
Abe H, Ochi H, Maekawa T, Hayes CN, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ohishi W, Arihiro K, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K.	Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients.	J Hepatol	53(3)	439-43	2010
Kawaoka T, Hiraga N, Takahashi S, Takaki S, Mitsui F, Tsuge M, Nagaoki Y, Kimura Y, Hashimoto Y, Katamura Y, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Aikata H, Tashiro H, Ohdan H, Chayama K.	Prolongation of interferon therapy for recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation: analysis of predictive factors of sustained virological response, including amino acid sequence of the core and NS5A regions of hepatitis C virus	Scand J Gastroenterol	45(12)	488-96	2010
Kawaoka T, Hayes CN, Ohishi W, Ochi H, Maekawa T, Abe H, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kumada H, Chayama K.	Predictive value of the IL28B polymorphism on the effect of interferon therapy in chronic hepatitis C patients with genotypes 2a and 2b.	J Hepatol	54(3)	408-14	2011

Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K.	IL28 variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy.	J Hepatol	Feb 4	Epub ahead of print	2011
Kitamura S, Tsuge M, Hatakeyama T, Abe H, Imamura M, Mori N, Saneto H, Kawaoka T, Mitsui F, Hiraga N, Takaki S, Kawakami Y, Aikata H, Takahashi S, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Chayama K.	Amino acid substitutions in core and NS5A regions of the HCV genome can predict virological decrease with pegylated interferon plus ribavirin therapy.	Antivir Ther	15(8)	1087-97	2010
酒井明人, 金子周一	肝疾患の地域医療連携 各地域の取り組み 石川県の取り組み	肝胆膵	61	753-761	2010
酒井明人, 金子周一	インターフェロン+DFPP 併用療法	消化器の臨床	13	310-314	2010
酒井明人, 金子周一	C型肝炎におけるVRADの有効性	医学のあゆみ	234	1197-1201	2010
酒井明人, 金子周一	よく見かける感染症 診断・治療の最新事情 ウイルス肝炎の現状撲滅への取り組み	内科	106	825-829	2010
Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shirasaki T, Horimoto K, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group	Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C	Gastroenterology	139	499-509	2010
新保卓郎	「医学知識」の生存期間	日本医師会雑誌	139(6)	1256	2010
新保卓郎	IV. 診療ガイドライン 3. 有効性	日内会誌	99(12)	3042-3046	2010
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

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

&lt;原 著&gt;

## 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～

正木 尚彦<sup>1)\*</sup> 西村 崇<sup>2)</sup> 忌部 航<sup>2)</sup> 山田 晃弘<sup>2)</sup> 柳瀬 幹雄<sup>2)</sup>  
 矢野 公士<sup>1)</sup> 伊藤 清顕<sup>1)</sup> 今村 雅俊<sup>1)</sup> 伊東 和樹<sup>3)</sup> 宜保 行雄<sup>4)</sup>  
 垣内 雅彦<sup>5)</sup> 川上 由育<sup>6)</sup> 川上 広育<sup>6)</sup> 畠山 重秋<sup>7)</sup> 小松 眞史<sup>8)</sup>  
 金 守良<sup>9)</sup> 八橋 弘<sup>10)</sup> 泉 並木<sup>11)</sup> 野村 秀幸<sup>12)</sup> 西原 利治<sup>13)</sup>  
 中尾 春壽<sup>14)</sup> 米田 政志<sup>14)</sup> 平松 直樹<sup>15)</sup> 林 紀夫<sup>15)</sup> 溝上 雅史<sup>1)</sup>

要旨：ペグインターフェロン治療における診療アクセス改善策としての外来導入推進の是非を明らかにするために、全国 14 施設による臨床研究を行なった。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 例を対象とした後ろ向き研究では、入院導入と外来導入とで薬剤アドヒアランスやウイルス学的治療効果に有意差はなく、かつ、有害事象等での中止率はむしろ後者の方が低い傾向にあることが明らかとなった。さらに、前向き研究として、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対象とした無記名アンケート調査を行なったところ（111 例、入院：外来＝1：2）、入院導入患者の約 60% が「入院期間の短縮ないし外来導入」を希望し、外来導入患者の約 80% が「外来導入でよかった」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。

索引用語： C型慢性肝炎 ペグインターフェロン リバビリン 外来導入  
入院導入

### はじめに

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<sup>1)</sup>、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（現国立国際医療研究センター）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

- 1) 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター
- 2) 国立国際医療研究センター病院消化器科
- 3) 焼津市伊東クリニック
- 4) 松本市宜保消化器内科クリニック
- 5) 津市みえ消化器内科
- 6) 広島市川上消化器内科クリニック
- 7) 上越市畠山医院
- 8) 市立秋田総合病院消化器・代謝内科
- 9) 神戸朝日病院肝臓内科
- 10) 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター
- 11) 武蔵野赤十字病院消化器科
- 12) 新小倉病院肝臓病センター
- 13) 国立大学法人高知大学医学部消化器内科
- 14) 愛知医科大学医学部消化器内科
- 15) 国立大学法人大阪大学医学部消化器内科

\*Corresponding author: nmasaki@hospk.ncgm.go.jp

<受付日2010年5月11日><採択日2010年6月7日>

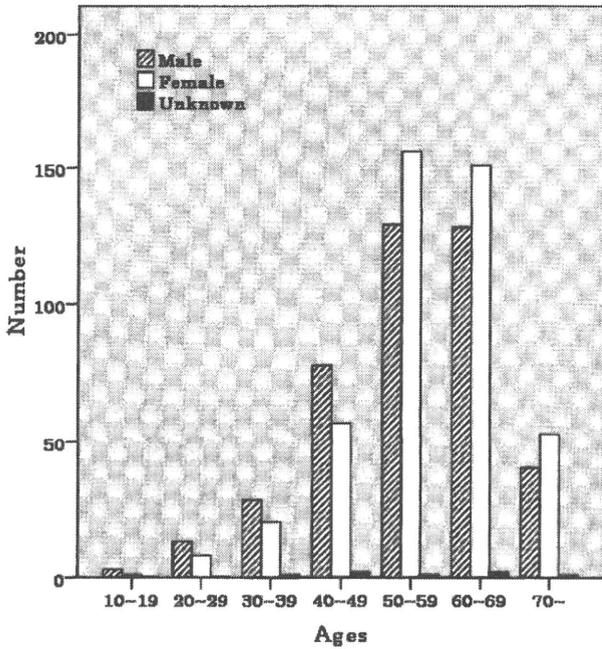


Fig. 1 Age distributions of the patients enrolled in the retrospective study. The peaks of age were 50 to 69 years old in this study, and numbers of the female patients were more than those of the male patients, especially in older than sixth decades.

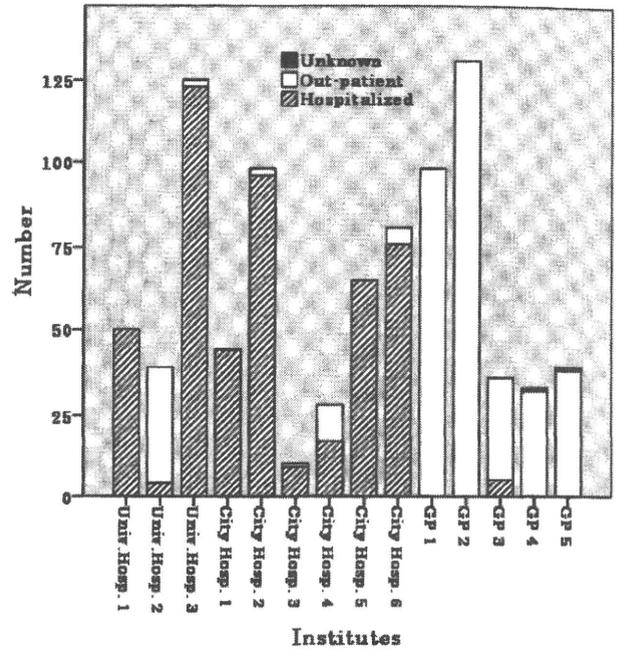


Fig. 2 Numbers of the patients in each institute. The numbers of patients who started up peginterferon therapy at hospitalization and at out-patient clinic were shown as hatched column and open column, respectively. GP, general physician.

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きた。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<sup>2)</sup>。その理由を検討する目的で、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<sup>3)</sup>。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。本研究の目的は、ペグインターフェロン治療における外来導入が、治療効果や有害事象の発現頻度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ことについて、多施設共同研究により検証することである。

## 方 法

### I. 後ろ向き研究

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年以降に施行されすでに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、安全性に差異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医療機関が参加し、一定期間内に治療を受けた患者を連続的に登録するよう周知徹底した。尚、本研究の遂行に関しては国立国際医療センター倫理委員会において承認を得た(平成21年5月26日付け)。

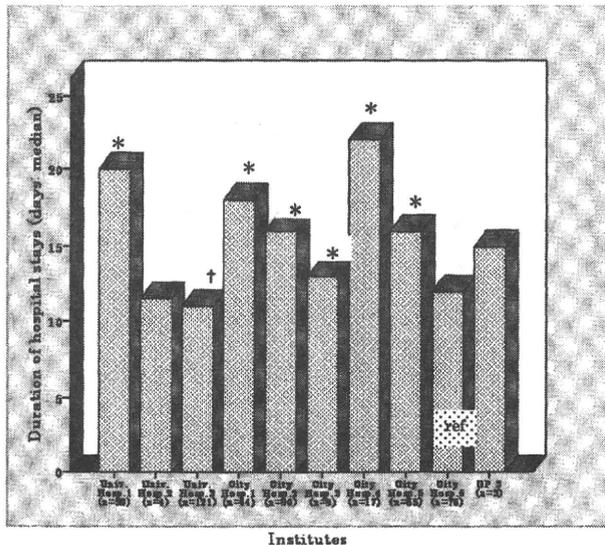


Fig. 3 Median duration of hospital stays in each institute. As compared with City Hosp. 6 (National Center for Global Health and Medicine Hospital), in most of the hospitals, the lengths of hospital stay were significantly longer, except for Univ. Hospital 3. \*  $p < 0.01$ , †  $p < 0.01$ , by Mann-Whitney *U*-test.

#### 評価項目

①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)

②何らかの処置を必要とした有害事象名, 出現時期とその処置

③ペグインターフェロン, リバビリン両薬剤の減量状況 (投与開始後 3 カ月目までの薬剤アドヒアランスを計算)

④最終的なウイルス学的治療効果 (著効率)

#### 統計学的解析

入院導入か外来導入かによって, ①~④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 SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc.) を用いて検討した.

#### 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の施設長の判断によるものとした.

## II. 前向き研究

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) 療法を新規に開始する 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等) に関する無記名アンケート調査を行なった. 調査時期はさまざまな副反応が一段落すると考えられる開始 3 カ月目に行なうよう, 研究協力者に依頼した. 本前向き研究には後ろ向き研究と同様に計 14 医療機関が参加し, 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.

#### アンケート調査における評価項目

(後掲)

#### 研究における倫理的配慮

本研究への参加に際しては, 研究内容につき担当医は十分な説明をし, 患者本人の十分な理解に基づいた自由意思による文書同意を得ることを原則とした. また, 本研究の遂行に関しては国立国際医療センター倫理委員会において承認を得た (平成 21 年 6 月 8 日付け). 尚, 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の施設長の判断によるものとした.

## 結 果

### I. 後ろ向き研究

2009 年 7 月から 9 月までの 3 カ月間に 14 医療機関から計 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, 効果判定可能な 879 例を解析対象とした.

1) 患者背景因子: 性別は男性/女性/不明 = 421 例/446 例/12 例で, 10 歳刻みの年齢階層区分で見ると 50~69 歳に患者数のピークがみられ, 特に女性の高齢化が目立った (Fig. 1). 治療開始時の平均年齢は男性  $54.9 \pm 11.9$  歳, 女性  $57.5 \pm 10.8$  歳で女性の方がより高年齢であった ( $P = 0.005$ , Mann-Whitney *U* 検定). 初回治療/再治療/不明 = 604 例 (68.7%)/272 例 (30.9%)/3 例, HCV 遺伝子型は 1 型/2 型/3 型/不明 = 582 例 (66.2%)/270 例 (30.7%)/3 例/24 例で, 肝生検が 450 例に施行されており, A0/A1/A2/A3 = 8 例/169 例/226 例/30 例, F0/F1/F2/F3/F4 = 17 例/206 例/120 例/69 例/22 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・

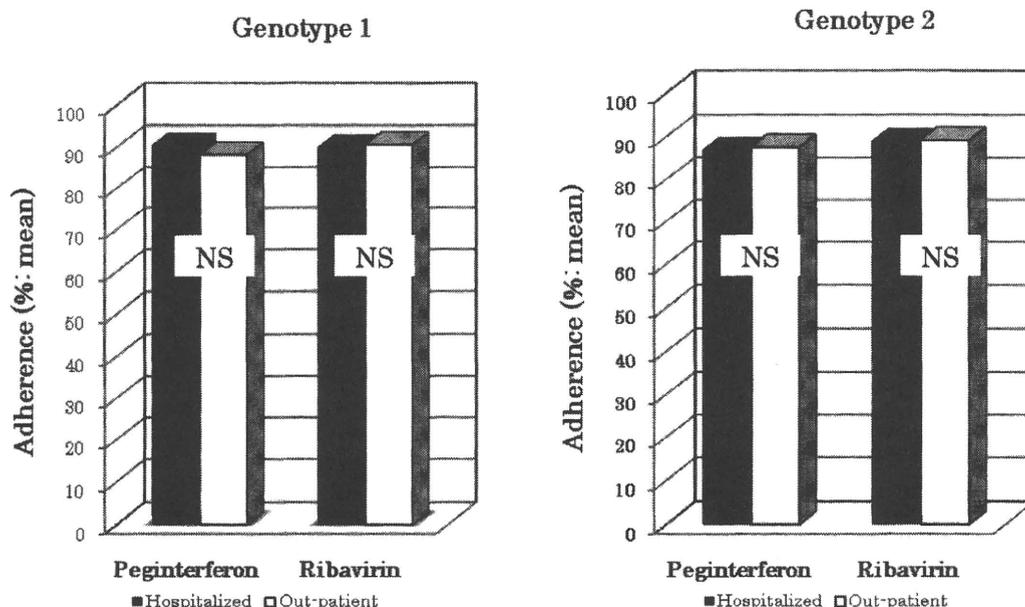


Fig. 4 Adherence of peginterferon and ribavirin. Mean values of patients who started up peginterferon therapy at hospitalization and at out-patient clinic were shown as closed column and open column, respectively. NS by Mann-Whitney *U*-test.

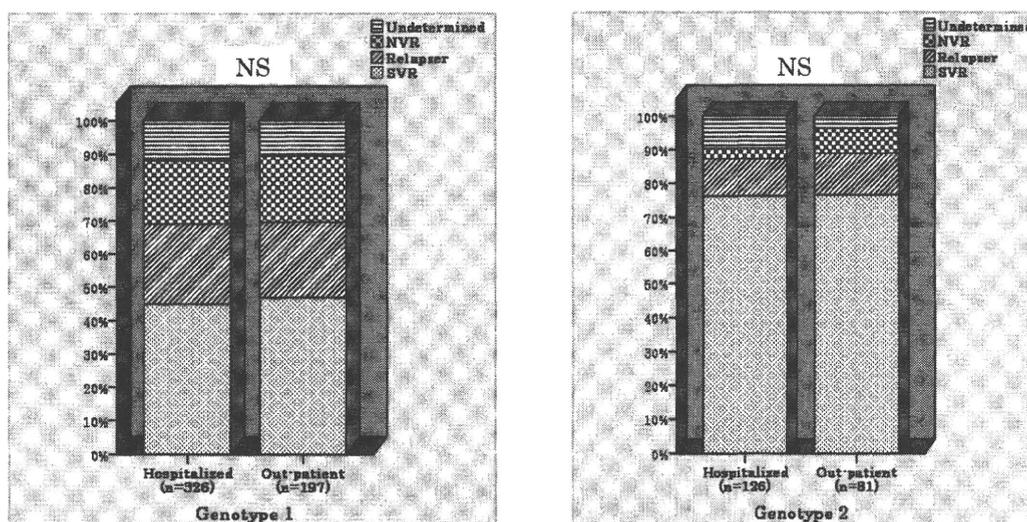


Fig. 5 Virological response (intention-to-treat analysis). There was no significant difference between the patients who started up peginterferon therapy at hospitalization and those at out-patient clinic (Pearson's  $\chi^2$  test).

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開始時形態: 入院導入 489例 (55.6%), 外来導入 386例 (43.9%)であった。入院導入した489例について, 「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パターンに分類すると, 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」の入院形態であった。

4) 医療機関別の治療開始時形態: Fig. 2に各医療機関毎の外来導入, 入院導入の患者数を棒グラフで示した。病院では圧倒的に入院導入が多く, 一方, かかり

**Table 1** Lists of causes leading to interruption of peginterferon therapy in each mode of start-up

Modes of start-up	~ 2 weeks	~ 4 weeks	~ 12 weeks	~ 24 weeks	~ 48 weeks	
Hospitalization 86/489 (17.6%)	skin eruptions 3	skin eruptions 4	general mal-aise 4	poor response 7	poor response 9	
	psychosis 1	depression 3	anorexia 4	self discontinuation 3	general mal-aise 3	
	general mal-aise 1	retinopathy 1	skin eruptions 3	depression 2	retinopathy 2	
	neutropenia 1	interstitial pneumonia 1	self discontinuation 3	general mal-aise 2	skin eruptions 1	
	compulsory discharge 1	diarrhea 1	depression 2	peripheral neuropathy 2	depression 1	
		alcohol abuse 1	poor response 2	hyperthyroidism 2	hyperthyroidism 1	
			retinopathy 1	hyperthyroidism 2	anhidrosis 1	
			alcohol abuse 1	thrombocytopenia 1	sarcoidosis 1	
			unknown 1	sarcoidosis 1	aortic dissection 1	
				pancreatitis 1	finances 1	
				cerebral infarction 1	self discontinuation 1	
				subdural hemorrhage 1		
				gastric cancer 1		
		subtotal= 7	subtotal= 11	subtotal= 22	subtotal= 24	subtotal= 22
	Out-patient 38/386 (9.8%)	self discontinuation 1	ocular symptoms 1	poor response 3	general mal-aise 2	skin eruptions 3
		psychosis 1	self discontinuation 2	skin eruptions 1	general mal-aise 2	
			skin eruptions 1	interstitial pneumonia 1	poor response 2	
			retinopathy 1	ITP 1	depression 1	
			general mal-aise 1	cardiac failure 1	ocular symptoms 1	
			depression 1	poor response 1	anemia 1	
			unknown 1	finances 1	death of other disease 1	
				self discontinuation 1	insomnia 1	
					back pain 1	
					pleural effusion 1	
					finances 1	
					elderly care 1	
		subtotal= 1	subtotal= 2	subtotal= 10	subtotal= 9	subtotal= 16

つけ医では外来導入で治療が開始されていた。積極的に外来導入を図っている大学病院も 1 施設みられた。

5) 各医療機関における入院期間の比較: Fig. 3 にペグインターフェロン療法を入院で導入した医療機関毎の入院期間 (中央値) を棒グラフで示した。一般病院 6 (国立国際医療研究センター病院) の入院期間中央値 (11.9 日) と比較して、大部分の医療機関では有意に入院期間が長く (\*P<0.01), 20 日以上 of 医療機関が 2 施設みられた。唯一大学病院 3 のみが有意に短かった

(†P<0.01).

6) 薬剤のアドヒアランス: 併用療法を施行し、投与開始 3 カ月目までのアドヒアランスが算出可能であった 700 例において、ペグインターフェロンのアドヒアランスは 89±17%, リバビリンのアドヒアランスは 90±16% と良好に保たれており、また、医療機関間での差異もほとんど認められなかった。ゲノタイプ別に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 (Fig. 4).

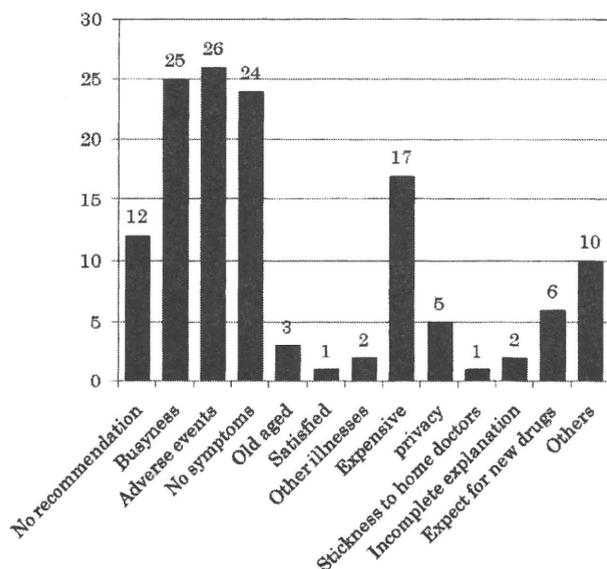


Fig. 6 The lists of the reasons why the patients had not accepted interferon therapy before. Multiple choice was allowed in patients with naive treatment. Anxiety for adverse events, busyness and no symptoms were the most frequent reasons.

7) 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 (Fig. 5).

8) 治療開始時形態別にみた治療中止事例(有害事象ほか)の出現状況 (Table 1)：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、うつ症状を含む精神症状による中止例は全体で13例(1.5%)にみられたが、入院導入で9例(1.8%), 外来導入で4例(1.0%)と後者の方がむしろ少なかった。

II. 前向き研究

2009年11月から2010年3月までの4カ月間に14医療機関から計111例のアンケート調査票が回収された。

1) 患者背景因子：性別は男性/女性=57例/54例で、10歳刻みの年齢階層区分でみると50歳代に患者数のピークがみられた。初回治療/再治療=62例(55.9%)/49例(44.1%)で、再治療例にはインターフェロン単独既治療例が26例、ペグインターフェロン既治療例が25例(2例で重複あり)含まれていた。患者の職種は会社員/公務員/主婦/自営業/学生/医療関係者/無職/その他=

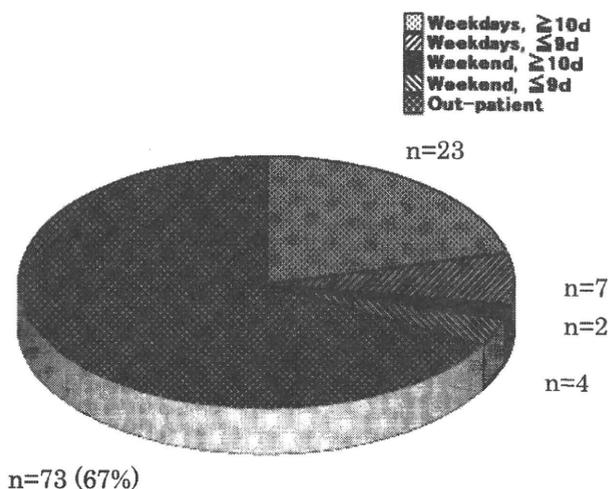


Fig. 7 Distribution of start-up modes of peginterferon therapy in the prospective study. The patients were categorized according to start-up modes: hospitalization or out-patient clinic; the day of admission (weekdays or weekend); the lengths of hospital stay. Two thirds of the enrolled patients started up peginterferon therapy at out-patient clinic.

28例/1例/22例/10例/0例/1例/29例/18例で、比較的時間を融通出来る職種が過半数を占めていた。初回治療例について、インターフェロン治療をこれまで受けなかった理由を尋ねたところ、Fig. 6に示すように、「副作用が心配」に次いで、「仕事・勉強が忙しい」、「自覚症状がない」の順であった。さらに、同じ質問に対して単一回答を求めると、「仕事・勉強が忙しい」が最も多く、「副作用が心配」、「自覚症状がない」の順であった。70歳以上の患者が2割を占めていたが、「高齢だから」を挙げた患者は皆無であった。前向き研究に参加した患者の治療開始時形態は、入院導入：外来導入=1：2であった(Fig. 7)。尚、平日に入院した30例を対象に、「土・日入院を希望するか」を尋ねたが、9割は「希望しない」と回答した。入院導入に対する満足度を調査する目的で、入院導入した38例に対して印象を尋ねたところ、22例(58%)の患者は「もっと短くて良かった」あるいは「外来で開始しても良かった」と回答した(Fig. 8)。一方、外来導入に対する満足度を調査する目的で、外来導入した73例に対して印象を尋ねたところ、「入院で開始したかった」はわずか3例(4%)に過ぎず、59例(81%)は「外来開始で良かった」と回答した (Fig. 9)。尚、「外来での通院状況」では「平日昼間に通院」、「平日の夕方以降に通院」、「土・日に

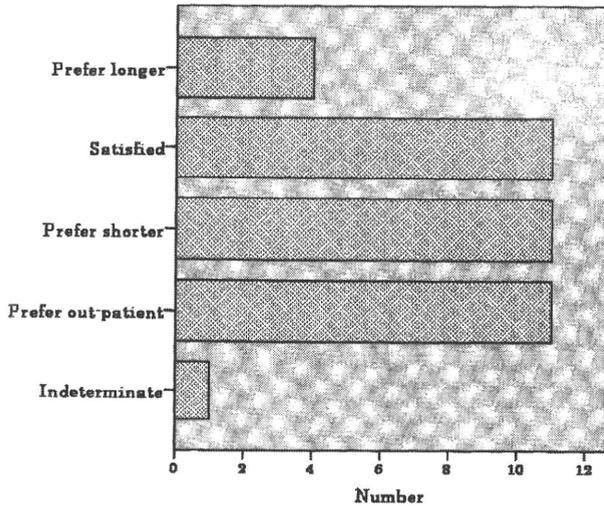


Fig. 8 The extents of satisfaction in patients who started up peginterferon therapy at hospitalization. Twenty-two out of 38 patients (58%) preferred shorter hospital stays or start-up at out-patient clinic.

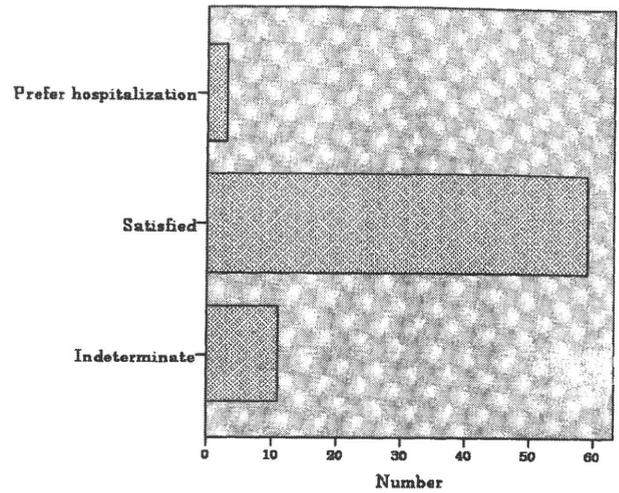


Fig. 9 The extents of satisfaction in patients who started up peginterferon therapy at out-patient clinic. Fifty-nine out of 73 patients (81%) were completely satisfied with their start-up mode.

通院」が各々 92 例 (83%), 7 例, 12 例 (11%) で、「平日昼間に通院」が圧倒的に多かったが、これらの患者に「平日昼間に通院が可能ならインターフェロン診療アクセスは改善するか」と尋ねたところ、69 例 (76%) が「そう思う」と回答した。

### 考 察

C 型慢性肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法は、ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量例(いわゆる難治群)においても著効率が約 50% に達することから、現在の標準的治療法としてわが国に普及している。しかし、平成 20 年度において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、当該治療に対する患者の診療アクセス面での課題が指摘されたため、全国 14 医療機関の協力の下に多施設共同研究を行なった。まず、後ろ向き研究の結果では、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、およびウイルス学的治療効果が確保されており、かつ、有害事象等に起因する治療中止率もむしろ外来導入において低い傾向を認めた (Fig. 4-5, Table 1)。尚、Fontanges らも外来導入 197 例における有害事象、治療効果を文献的報告と比較することにより同様の結果を導き出している<sup>4)</sup>。もちろん、外来導入を積極的に導入しているかかりつけ医におけるバイアス、すなわち比較的条件的の良い患者を潜在的に選択している可能

性は否定できない。しかし、治療開始時の年齢および血液検査値(白血球数、ヘモグロビン値、血小板数)を病院症例とかかりつけ医症例、あるいは入院導入症例と外来導入症例とで比較すると、むしろ、かかりつけ医症例や外来導入症例の方が有意に高齢で、血液検査値も低値であったことから(結果省略)、客観的な指標で判断する限り、その可能性は小さいものと考えられた。多くの中止時期は治療開始 4 週以降の外来通院中であり、導入形態の差異自体が中止事象と直接関連する可能性は少ないものと考えられるが、今回の検討では、4 週以内の治療中止率は入院導入症例において高率であった (3.7% [18/489] 対 0.8% [3/386])。しかし、その内訳をみると、入院導入症例において皮疹による中止 11 例中 7 例がたまたま 4 週以内に生じていることが影響したものと推定している。皮疹は自覚症状として認識され易いことから、中止に至るような程度の皮疹であれば導入形態に依らず発見されうると考えられる。一方、うつ症状を含む精神症状による中止例は、外来導入症例において少なかった。これについては、たとえば、本研究に参加したかかりつけ医がインターフェロン治療の専門家であり、かつ、長年の診療経験により患者とのコミュニケーション形成能力や診察能力に長けている、などの理由が想定されるものの、推測の域を超えるものではない。

前向き研究として行なったアンケート調査では、初