

201125012A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成24(2012)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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成24(2012)年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
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
「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	
II. 分担研究報告	
1. B型・C型慢性肝炎患者に対する医療費助成の効果についての検討	11
泉 並木	
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	15
八橋 弘	
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	21
祖父江 友孝	
4. 情報システム構築とデータ解析手法の開発に関する研究	23
(C型慢性肝炎に対するinterferon療法の薬物有害反応:研究班データベースに基づく検討)	
新保 卓郎	
5. 広島県におけるC型肝炎インターフェロン治療の現況	27
高橋 祥一	
6. 統合肝炎診療連携検診データベースからみる肝炎ウイルス検診陽性症例の動向	31
酒井 明人	
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	35
井上 泰輔	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49

# I. 総括研究報告

## 「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」

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：平成 21 年度から開始した B 型・C 型肝炎患者に対するインターフェロン医療費助成事業のアウトカム調査を継続的に遂行した。28 自治体から収集した 8,000 人以上の治療効果判定報告書のうち、データクリーニングを行った C 型肝炎患者 7,696 人についての検討では、初回治療例、再治療例ともに満足すべき著効率を上げており、標準的治療が均霑化されていることが確認された。しかし、患者の受療状況、すなわち、患者年齢の中央値、65 歳以上の高齢者比率、インターフェロン再治療率、および、治療完遂率などの指標に関して、少なからず地域差の存在することが判明した。今後の課題として、これらの地域差の生ずる原因を明らかにせねばならず、そのためには行政側の把握している患者情報を追加して検討する必要がある。

### 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の構築できれば、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 型肝炎患者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23年3月現在、41都道府県（北海道、青森、岩手、宮城、秋田、山形、茨城、栃木、群馬、東京、神奈川、新潟、富山、石川、福井、岐阜、山梨、長野、静岡、愛知、滋賀、京都、大阪、兵庫、奈良、和歌山、鳥取、岡山、広島、山口、島根、徳島、香川、愛媛、高知、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、沖縄）が参加されている。

・**データ収集方法**：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。

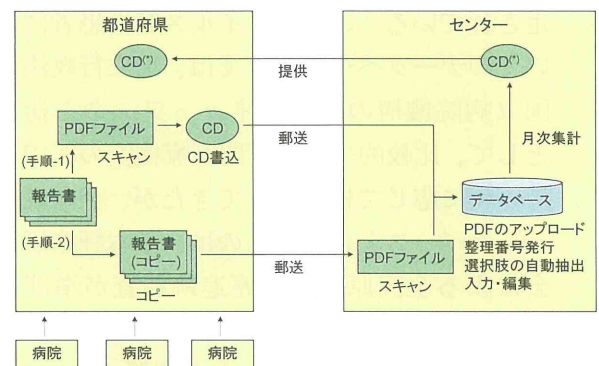
③各都道府県は、スキャナ（都道府県が備品として保持しているもの）により報告書のオモテ面をパソコンに取り込み、この情報をCD-R又は紙媒体（報告書オモテ面のみのコピー）として肝炎情報センターへ郵送する。患者および報告医師に関する個人情報は肝炎

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オモテ面に記入する。データ郵送（この際、ウラ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、ならびに下記の評価項目に関する解析結果を送付する。

⑤肝炎情報センターでは、本研究事業の解析結果を原著論文として発表するとともに、肝炎情報センターホームページ上へ順次公開する予定である。

## 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、22 年度のインターフェロン医療費助成交付件数が 43,536 人、26,595 人、28,797 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 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) 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

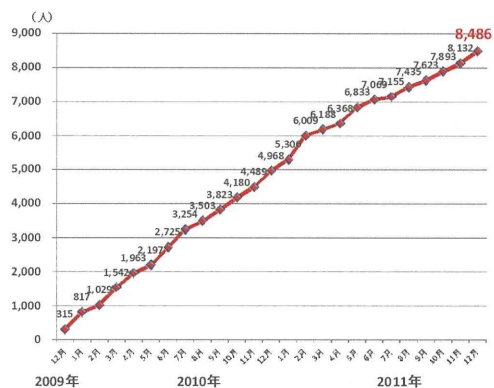
ので、厚生労働省研究班が IFN 治療効果判定報告書の収集・解析を行うことになっています。報告書は患者様の個人情報を自治体担当部署において削除した後に厚生労働省研究班へ送付しますので、全くご心配はありません」のような文言を入れて治療開始前に同意取得を得る様式を採用する自治体が増えつつある（少なくとも 13 県以上）。その後、都道府県は肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書（オモテ面）のみを PDF ファイル化し CD-R に保存したもの、又は紙媒体（報告書オモテ面のみのコピー）を肝炎情報センターへ郵送する。従って、患者および担当医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られないため、個人を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 型肝炎の報告数が全体の 1.5%に過ぎないため、現時点では C 型肝炎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 23 年 12 月までに 28 府県から総計 8,486 人の報告書が肝炎情報センターあてに送付された。



データクリーニングのため問い合わせ中の 36 人、および、治療継続中やデータ不完全等の理由で解析から除外した 33 人を除く 8,417

人の内訳は B 型 124 人、C 型 8,281 人、B+C 型 12 人であった。平成 24 年 10 月までに解析の終了した症例のうち、C 型 7,696 例についての検討結果は平成 22 年度総括研究報告書に記載した内容とほぼ同様であり、概略のみ記載する。

1) 性別：男性 3,840 人、女性 3,850 人、不明 6 人で男女ほぼ同数であった。

2) 年齢分布：20 歳代 120 人、30 歳代 320 人、40 歳代 941 人、50 歳代 2,289 人(29.7%)、60 歳代 3,089 人 (40.1%)、70 歳代 876 人 (11.4%)、80 歳代 14 人で 60 歳代が最も多かった。

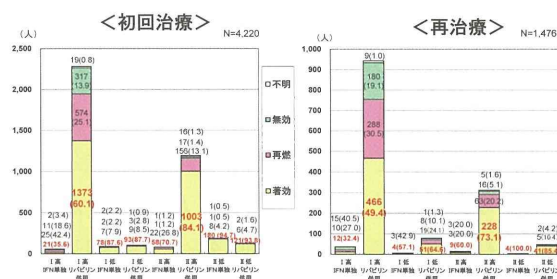
3) 治療歴：初回治療 5,498 人 (71.4%)、再治療 2,017 人、不明 181 人

4) 治療状況：投与完遂 82.6%、投与中止 16.8%、不明 0.6%で、投与完遂率は 20 歳代の 90.0%から、年齢が高齢化するに並行して 60 歳代 81.2%、70 歳代 73.7%、80 歳代 71.4%へ低下した。

5) ウイルス学的判定：投与完遂した 6,355 例における治療効果は著効 66.2%、再燃 21.4%、無効 11.2%、不明 1.2%であった。著効率は 20 歳代の 87.0%から、年齢が高齢化するに並行して 50 歳代 67.6%、60 歳代 60.0%、70 歳代 58.0%へ低下した。

6) ウイルス型・量の内訳は 1 型・高ウイルス量が 4,669 人 (60.7%)、次いで 2 型・高ウイルス量が 1,944 人 (25.3%)であった。治療薬剤はペグイントロン+レボトールが 4,631 人 (61.8%) と最も多く、次いで、ペガシス+コペガス 1,787 人 (23.8%)、ペガシス単独 603 人、その他インターフェロン単独 308 人、イントロン+レボトール 131 人の順であった。

7) ウイルス学的治療効果：投与完遂と主治医が判断した症例（初回治療例 4,220 人、再治療例 1,476 人）における著効率はいずれも満足すべき成績であった。難治例とされる 1 型・高ウイルス量に対するリバビリン併用療法による著効率は初回治療 60.1%、再治療 49.4%であった。



8) 地域差に関する検討：ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を受けた 6,617 例を対象として、非著効に關与する因子を多変量解析で検討したところ、女性、65 歳以上、1 型、高ウイルス量、再治療、開始前 ALT 低値、開始前血小板数低値が選択された（いずれも  $p<0.001$ ）が、有意な地域差は認められなかった。一方、C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン受療状況には地域差のあることが判明した。まず、患者年齢の中央値であるが、全体では 60 歳 (IQR 53~66 歳) となっているが、地域毎でみると 57~64 歳 ( $p<0.001$ ) と有意差があり、高齢者 (65 歳以上) 比率も 18.6~41.1%と有意差を認めた ( $p<0.001$ )。再治療例の占める比率にも地域差があり、さらに、投与中止率に關与する因子をペグインターフェロン・リバビリン併用療法を受けた 6,606 例を対象に多変量解析で検討したところ、女性 ( $p=0.04$ )、65 歳以上 ( $p<0.001$ )、1 型 ( $p<0.001$ )、開始前血小板数低値 ( $p<0.001$ )、および地域差 ( $p=0.027$ ) が抽出された。

## 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）：インターフェロン治療や核酸アナログ製剤治療に対する医療費助成の効果を、所属施設を受診している患者の受給状況から解析した。2006 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 1,351 例であり、B 型肝炎が 213 人、C 型肝炎が 1,138 人であった。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 例であった。2010 年に B 型肝炎の核酸アナログ治療の助成によって受給者が増加した。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促進されていた。助成受給者は男女とも年代別に差はなかった。

・八橋分担研究者（長崎医療センター）：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 項目で評価している。2010 年から 2011 年にかけて、更新申請をおこなった 685 例中、233 例（34.0%）において HBs 抗原量が、195 例（28.4%）において HBV コア関連抗原量が記入されていた。核酸アナログ治療中止の指標とされる HBs 抗原量 100 IU/ml 未満の者は、233 例中 41 例（17.5%）であった。本システムは、核酸アナログ製剤に対する医療費助成交付申請書（更新用）を作成する際に、継続治療の可否を判定する一助となりうる。

・祖父江分担研究者（国立がん研究センター）：がんに関する全国規模の疾患データベースの現状と問題点を検討することで、肝炎に関する全国規模のデータベース構築を検討する際の基礎資料を提供した。全国規模のデータベースを構築する際には、目的を関係者間の合意を得た形で明確化したうえで、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。質の高いデータベースを維持し、即時性を向上するためには、電子化された既存情報（レセプトなど）を利用すること望ましいが、個人情報保護との調整が必要となる。また、データベースの利用を促進するためには、研究的な取り組みを支

援する仕組み（研究費、データ利用承認）が必要である。

・新保分担研究者（国立国際医療研究センター）：本研究班で作成された全国規模データベースに基づき、C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の薬物有害反応について検討した。解析対象は 7,053 名であった。女性は 3,529 名（50%）、年齢の平均（標準偏差）は 58.2（10.5）歳、血小板  $\geq 15$  万は 4077（59.0%）、ALT  $> 60$  は 2,820（40.3%）、Genotype 1/2/3 はそれぞれ、4,683（66.7%）/ 2,247（32.0%）/ 89（1.3%）、高ウイルス量は 6,217（88.9%）、ribavirin 併用は 6,329（89.7%）であった。1）peginterferon 療法での薬物有害反応による治療中止は、個別の有害反応については 4%以内、いずれかの有害反応によるものでは 9.8%（95%CI: 9.1-10.5%）であった。2）有害反応は治療開始後 1 年までは一様に認められるが、1 年を過ぎると増加しなかった。3）有害反応による中止に至りやすいのは、女性、高齢者、血小板数 15 万未満、Genotype 1、高ウイルス量であった。4）観察研究ではあるが、多くの要因を調整すると、peginterferon alfa-2a+ribavirin と peginterferon alfa-2b+ribavirin の比較では SVR 率、有害反応とも差がなかった。

・高橋分担研究者（広島大学）：広島県内の C 型肝炎対策事業として、以下の 3 点について再検討した。1）C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリアへの受診勧奨：広島県内の大部分の市町が、本県で作成した健康管理手帳により住民検診の HCV 陽性者に対して受診勧奨を行い、受診状況を把握していたが、一部の市町では行われていなかった。2）HCV 陽性患者の専門医受診状況：HCV 陽性者のうち少なくとも 65%は医療機関を受診しており、IFN 治療を行われていたのは HCV 陽性者の 25%であったが、平成 20 年度以降、IFN 治療を受療する患者数が増えていた。3）IFN 治療効果と県内治療成績：ペグインターフェロン/リバビリン併用療法（PegIFN/RBV）の著効率は、genotype1 が 51%、genotype2 で 81%で

あり、平成 20 年までの調査に比して改善を認めた。しかしながら、一部医療圏（病院）別に著効率の格差を認めていた。HCV キャリアへの受診勧奨を含め、地域間格差の原因究明がさらなる C 型肝炎医療の向上のために必要である。

・酒井分担研究者（金沢大学）：石川県では平成 22 年度より肝炎ウイルス検診陽性者を対象に、年一回の専門医受診を柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始した。本研究では専門医受診時データと過去の行政フォローアップデータ、肝炎治療費助成データを統合したデータベースを構築し、肝炎ウイルス検診陽性者の動向を解析した。検診症例を母集団としても、C型肝炎では病態が進行する症例がB型肝炎に比して多かったが、医療機関への定期受診は継続する傾向を示した。一方、B型肝炎は脱落する傾向であった。精密検査を受けていない症例の中にも慢性肝炎、肝硬変症例が同等に存在しており、未受診者への受診勧奨の重要性が示唆された。

・井上分担研究者（山梨大学）：ウイルス肝炎診療ネットワーク Y-PERS-GF の構築により、広く全県の患者において、各種遺伝子情報による治療効果予測と肝硬度による発がんリスクを考慮した治療適応、治療法選択、治療時期の検討が可能となり、多施設での治療例のアウトカム解析を行える。肝炎診療連携を進める上で不可欠と考えられる専門的な知識を持つコメディカルスタッフの育成のため、肝疾患コーディネーター養成講習会を開設しており、3年間で153名が受講、112名が認定されている。コメディカルスタッフのモチベーションの向上、肝臓専門医の負担の軽減、肝炎診療全体の質の向上に繋がることが期待される。

#### D. 考察

厚生労働省資料によると、B型・C型肝炎患者に対するインターフェロン医療費助成を受けた患者数は平成 20 年度 43,536 人、21 年度 26,595 人、22 年度 28,797 人で推移し、こ

の3年間の総計は98,955人と報告されている。当初の予測をかなり下回っているものの、この3年間多額の公費助成が行われてきたわけで、そのアウトカムを正確に把握することは、きわめて重要である。本研究班で構築した肝炎データベースはいまだ発展途上にあるが、協力自治体数も41都道府県まで増えており、平成 24 年度以降には治療効果判定報告書収集数の一層の増加が見込まれる。平成 23 年 12 月までに収集したC型肝炎患者 8,000 例以上の解析結果では、インターフェロン治療による著効率は非常に満足すべき成績であった。しかし、患者の受療状況、すなわち、患者年齢の中央値、65 歳以上の高齢者比率、インターフェロン再治療率、および、治療完遂率などの指標に関して、少なからず地域差の存在することが判明した。例えば、高齢者比率が地域によって異なっている原因について検討したところ、その地域の老年人口割合とは全く相関しておらず、肝臓学会専門医数、厚労省による年間推定患者数、人口との相関も認められなかった。さらに、投与完遂率に関しても地域差の存在することが明らかとなったが、当該自治体における肝臓専門医数や老年人口比率との相関は認められなかった。今後、医療費助成受給申請書に記載された患者背景因子に関する情報収集を各自治体に依頼することにより、患者実態をさらに明らかにする必要があると考えている。

#### E. 結論

C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療効果に関するデータベース構築はほぼ軌道に乗っており、ほぼ満足すべき成績を全国的に上げていることが確認された。しかし、患者の受療状況には少なからず地域差の存在する可能性が示唆されており、今後、患者実態に即した指標も取り込んだ詳細な解析が必要と考えられた。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

1) 正木尚彦. ウイルス肝炎検診と病診連携の

- 重要性と進めかた. *Medical Practice* 2011;28(8):1453-1457.
- 2) Asahina Y, Izumi N. et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. *Hepatology* 2011 in press.
- 3) Kurosaki M, Izumi N, et al. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther* 2011;16:685-94.
- 4) 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* 2010;2010: Article ID 703602.
- 5) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamura M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Muro T, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. *Gut*. 2011 Nov 7. (in press)
- 6) Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miura S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Tanaka Y, Mizokami M, Nakao K. Suppressor of cytokine signal 3 and IL28 genetic variation predict the viral response to peginterferon and ribavirin. *Hepatol Res*. 2011 Dec;41(12):1216-1222
- 7) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizono Y, Fukuizumi K, Seike M, Matsumoto S, Maeshiro T, Tsubouchi H, Muro T, Inoue O, Akahoshi M, Sata M. Data mining reveals complex interactions of risk factors and clinical feature profiling associated with the staging of non-hepatitis B virus/non-hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2011 Jun;41(6):564-571.
- 8) Ozawa E, Abiru S, Nagaoka S, Yano K, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Taura N, Ichikawa T, Ishibashi H, Nakao K. Ferritin/alanine aminotransferase ratio as a possible marker for predicting the prognosis of acute liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;26(8):1326-32.
- 9) Ito K, Higami K, Masaki N, Sugiyama M, Mukaide M, Saito H, Aoki Y, Sato Y, Imamura M, Murata K, Nomura H, Hige S, Adachi H, Hino K, Yatsushashi H, Orito E, Kani S, Tanaka Y, Mizokami M. The rs8099917 Polymorphism, Determined by a Suitable Genotyping Method, is a Better Predictor for Response to Pegylated Interferon- $\alpha$ /Ribavirin Therapy in Japanese Patients than Other SNPs Associated with IL28B. *J Clin Microbiol*. 2011 May;49(5):1853-60.
- 10) Matsuda T, Marugame T, Kamo KI, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2006: Based on Data from 15 Population-based Cancer Registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*. 2012; 42(2): 139-147.
- 11) Katanoda K, Ajiki W, Matsuda T, Nishino Y, Shibata A, Fujita M, Tsukuma H, Ioka A, Soda M, Sobue T. Trend analysis of cancer incidence in Japan using data from selected population-based cancer registries. *Cancer Sci*. 2012; 103(2): 360-368.
- 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 2005: based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41(1): 139-47.
- 13) 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*. 2011; 41(1): 40-51.
- 14) 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* 2011; 104(2); 169-176.
- 15) 祖父江友孝. がん登録の進歩. *腫瘍内科* 2011; 7(1); 56-61.
- 16) Shimbo T, et al. Cost-effectiveness of peginterferon and ribavirin for elderly patients with chronic hepatitis C: Results based on the nationwide hepatitis registration in Japan. *Value in Health* 2011;14(7): A395.
- 17) 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*. 2011 Mar; 54(3):408-14.
- 18) 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*. 2011 Jun;54(6):1094-101.
- 19) Hashimoto Y, Ochi H, Abe H, Hayashida Y, Tsuge M, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Nelson Hayes C, Ohishi W, Kubo M, Tsunoda T, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Prediction of response to peginterferon-alfa-2b plus ribavirin therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol*. 2011 Jun;83(6):981-8.
- 20) Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Tsuge M, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol*. 2011 Jun;83(6):1048-57.
- 21) Hiraga N, Abe H, Imamura M, Tsuge M, Takahashi S, Hayes CN, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Impact of viral amino acid substitutions and host interleukin-28b polymorphism on replication and susceptibility to interferon of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):764-71.
- 22) 酒井明人、荒井邦明、金子周一. 肝臓癌の予防とサーベイランス. *G.I.Research* 2011;19:334-341.
- 23) Honda M, Takehana K, Sakai A, Tagata Y, Shirasaki T, Nishitani S, Muramatsu T, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, Yamashita T, Nakamura M, Shimakami T, Yi M, Lemon SM, Suzuki T, Wakita T, Kaneko S; Hokuriku Liver Study Group. Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;141:128-140.
- 24) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of hepatitis C virus in genotype 2a infection reveals critical sites influencing the response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatol Int*. 2011 Sep;5(3):789-99.
- 25) Kadokura M, Maekawa S, Sueki R, Miura M, Komase K, Shindo H, Amemiya F, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Nakagawa M, Sakamoto N, Watanabe M, Enomoto N. Analysis of the complete open reading frame of genotype 2b hepatitis C virus in association with the response to peginterferon and ribavirin therapy. *PLoS One*. 2011;6(9):e24514.Epub 2011 Sep 15.
- 26) Shindo H, Maekawa S, Komase K, Sueki R, Miura M, Kadokura M, Shindo K, Amemiya F, Kitamura T, Nakayama Y, Inoue T, Sakamoto M,

Okada SI, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Enomoto N. Characterization of naturally occurring protease inhibitor-resistance mutations in genotype 1b hepatitis C virus patients. *Hepatol Int.* 2011 Aug 18. Epub ahead of print.

27) Miura M, Maekawa S, Kadokura M, Sueki R, Komase K, Shindo H, Ohmori T, Kanayama A, Shindo K, Amemiya F, Nakayama Y, Kitamura T, Uetake T, Inoue T, Sakamoto M, Okada S, Enomoto N. Analysis of viral amino acids sequences and the IL28B SNP influencing the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatol Int.* 2011 Aug 17. Epub ahead of print.

28) 三浦美香、前川伸哉、門倉信、末木良太、小馬瀬一樹、進藤浩子、進藤邦明、雨宮史武、中山康弘、植竹智義、井上泰輔、坂本穰、榎本信幸. 肝発癌に関連する C 型肝炎ウイルス遺伝子領域と IL28B SNP の解析. 分子消化器病研究会 第 18 回浜名湖シンポジウム記録集 消化器疾患と幹細胞 ; その基礎と臨床. アークメディア 171-177, 2011.

## 2. 学会発表

1) 正木尚彦、今村雅俊、泉 並木、八橋 弘、祖父江友孝、新保卓郎、高橋祥一、酒井明人、井上泰輔、齊藤紘昭、青木孝彦、樋上勝也、伊藤清頭、村田一素、27 自治体肝炎対策担当部署、溝上雅史. B 型・C 型肝炎疾患に対するインターフェロン医療費公費助成のアウトカムに関する検討. 第 47 回日本肝臓学会総会、東京、2011.6.3.

2) 泉並木、第 15 回日本肝臓学会大会シンポジウム 2. C 型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子. 特別発言、2011.

3) 泉並木、山田剛太郎、熊田博光. 第 15 回日本肝臓学会大会シンポジウム 10. C 型肝炎治療の新たな展開. C 型肝炎症例における PEG-IFN  $\alpha$  2a 少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討 : 全国多施設共同研究、2011.

4) 黒崎雅之、泉並木. 第 15 回日本肝臓学会

大会シンポジウム 2. C 型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子. データマイニング解析に基づく C 型肝炎の個別化医療、2011.

5) Sobue T, Saika K. Estimation of cancer incidence in Fukushima, Japan before nuclear accidents. International Association of Cancer Registries, Annual Meeting, Mauritius, Oct 11-13, 2011.

6) Shimbo. T, et al. Cost-Effectiveness of Peginterferon and Ribavirin for Elderly Patients with Chronic Hepatitis C: Results Based on the Nationwide Hepatitis Registration in Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 14th Annual European Congress, Madrid, Spain, 5-8 November, 2011.

7) 高橋祥一、河岡友和、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診療均てん化の課題. 第 15 回日本肝臓学会大会、福岡、2011 年 10 月 20-21 日.

8) 酒井明人、金子周一. 年 1 回の専門医療機関受診を柱とした石川県肝炎診療連携の構築と状況. JDDW2011 パネルディスカッション 5、福岡、平成 23 年 10 月 20 日.

9) 井上泰輔、坂本 穰、榎本信幸. ウイルス肝炎診療ネットワークの構築と診療均てん化への取り組み. パネルディスカッション 5 肝拠点病院網と肝診療均てん化の現状課題. 第 15 回日本肝臓学会大会、福岡、2011 年.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

## II. 分担研究報告

## 「B 型・C 型慢性肝炎患者に対する医療費助成の効果についての検討」

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 年より慢性肝炎から肝臓に進行するのを防止する対策として、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 年に拡充された。平成 22 年には、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。2006 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 1,351 例であり、B 型肝炎が 213 人、C 型肝炎が 1,138 人であった。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 例であった。2010 年に B 型肝炎の核酸アナログ治療の助成によって受給者が増加した。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。助成受給者は男女とも年代別に差はなかった。

### A. 研究目的

わが国では B 型や C 型肝炎ウイルス感染から肝臓を発症する症例が依然として多い。肝臓発生や肝硬変への進行を防止するために、肝臓からウイルスを排除することが最も有用である。わが国で 2008 年より C 型慢性肝炎に対して根治を目的としたインターフェロン治療を行う場合に、国の医療費助成制度が開始された。2009 年には、条件を満たした場合に 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、さらに 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。また、自己負担額の引き下げなどの拡充が行われた。この制度によってどの世代が受給者が多いのかや男女、自己負担率の変化について解析することは、今後の指針をたてるのに重要と思われる。これらの拡充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。

### B. 研究方法

- (1) 2002 から 2007 に施行されたウイルス肝炎検診では、大都市での検診受診率が低いことや、キャリアと判明しても専門医に紹介されていない例があることなどの問題が指定された。インターフェロン治療を受けない理由の中で費用が高いことをあげる患者もみられた。
- (2) 当院でインターフェロン治療や核酸アナログ治療を受けた症例について、医療費助成の受給について解析した。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検討した。
- (3) 医療費助成を受けた患者の比率や年齢、性別の割合、治療内容、自己負担率などの集計を行い、助成制度の改訂や拡充の効果について経年的変化を含めて解析した。

### C. 研究結果

(1) 2002年から2007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%であり、B型肝炎キャリアが1.4%、C型肝炎感染者が1.2%の発見率であった。その後5年間の間に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型肝炎キャリアの率は、次第に低下し1.4%から1.0%になり、C型肝炎感染者は、当初1.0%であったが、次第に低下して2007度には0.8%となった。検診を実施している医療機関へのアンケート調査をおこなったところ、新たに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は、B型肝炎では13%、C型肝炎では27%であった。インターフェロン治療をすすめる率は30%程度であった。インターフェロン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。インターフェロン治療を勧めない理由を質問したところ、60歳あるいは65歳以上の高齢であること、費用が高いこと、副作用が心配であることをあげる医療機関が多かった。

(2) 当院でC型慢性肝炎に対してインターフェロン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。2006年度には医療費助成制度が入院のみ対象であったが、2007年度は東京都独自で医療費助成を開始し、228例がインターフェロン治療を受け、163例が公的助成制度を利用していた。2008度にはインターフェロン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。2009年度は172例がインターフェロン治療を受け、139例が助成制度を利用し、2010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、インターフェロン治療を受けた患者の比率は55%から78%に上昇した。また、2009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。2010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。B型肝炎では2009年度まではインターフェロンによる治療が医療費助成の対象であったが、実際には1年間で10例以下であったが、核酸アナログが対象になったことから医療費助成受給者が急増した。

(3) 医療費助成制度を利用する人の経年的変化をみると、2007年には75%が助成を受給し、2008年以降毎年70~79%の人が助成制度を利用してインターフェロン治療を受けていた。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高かったが、もともと自己負担率が低い70歳以上ではやや医療費助成の申請者が少なかった。

(4) 治療内容を解析すると、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法を受けている患者で医療費助成の受給率が高かったが、インターフェロン $\alpha$ の単独療法では医療費助成の受給率が低く、根治をめざした治療でない場合が多いことを反映していると考えられた。2010年より $\beta$ 型インターフェロンとリバビリン併用療法が保険適応となり、医療費助成の対象となったため、症例数が増加した。

(5) 年次別と年令別の医療費受給者数の推移を解析したところ、60歳代と70歳代では2008年年以降増加したが2010年以降は減少し、すでに一度助成を受けた人が多いと考えられる。しかし、40歳代や50歳代の働き盛りの世代では、むしろ医療費助成を受ける患者が増加し、制度を拡充したことによって治療が受けやすくなったと考えられた。

(6) 2010年の改訂前には、自己負担が月5万円の人が27%、3万円の人が30%を占めていたが、2010年で拡充した後は自己負担



が2万円の人が15%と減少し、1万円の人が61%となり医療費助成が使いやすくなったと考えられる。

#### D. 考察

2002年から2007年度の5年間に行われた節目検診を主体としたウイルス肝炎検診では、一定の割合でB型・C型ウイルス肝炎キャリアが発見されていた。しかし、その後に専門医へ受診する率が低く、治療に結びつかない例が有る点などの問題が指摘されていた。また、インターフェロン治療を受ける場合に、費用が高いことが支障となる例がみられた。

2008年にインターフェロン治療の医療費助成制度が始まると、制度を利用して治療を受ける患者が増加した。2009年と2010年の制度の拡充によって、治療を受ける人が増加し、とくに40歳代や50歳代の働き盛りの人が増加傾向にある。これは、自己負担率の引き下げの効果が大きいと考えられる。

さらに、B型肝炎の核酸アナログが医療費助成の対象になったことから、受給者が増加した。また、 $\beta$ 型インターフェロンとリバビリン併用が健康保険と医療費助成の対象になったことから、従来ではインターフェロンが困難であった例が治療を受けていることが判明した。

しかし、インターフェロン単独で治療を受けている患者では医療費助成を受けている人の割合が少なく、これは根治を目的とした治療が医療費助成の対象となっていないことによると考えられる。

#### E. 結論

B型・C型ウイルス性慢性肝炎では、医療費助成制度の施行によって治療を受ける人が増加した。とくに自己負担の軽減によって男女ともに若年者での医療費助成を受けて治療機会を増やす効果があると考えられ

た。また、核酸アナログや $\beta$ 型インターフェロンとリバビリン併用が助成対象となったため、新たに助成制度受給者が増え肝硬変や肝癌の発症を防ぐのに役立っていると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1)Asahina Y, Izumi N.et al. Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in IL28B with antiviral response. Hepatology 2011 in press.

(2)Kurosaki M, Izumi N, et al. Relationship between polymorphisms of the inosine triphosphate gene and anemia or outcome after treatment with pegylated interferon and ribavirin. Antivir Ther 2011;16:685-94.

(3) 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 2010;2010:703602.

##### 2. 学会発表

1. 泉並木、第15回日本肝臓学会大会シンポジウム 2. C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子. 特別発言、2011.

2.泉並木、山田剛太郎、熊田博光. 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム 10. C型肝炎治療の新たな展開. C型肝炎症例におけるPEG-IFN $\alpha$ 2a少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討：全国多施設共同研究、2011.

3. 黒崎雅之、泉並木. 第15回日本肝臓学会大会シンポジウム 2. C型肝炎個別化医療のための宿主因子・ウイルス因子. データマイニング解析に基づくC型肝炎の個別化医療、2011.

#### 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。

## 「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：**長崎県におけるB型肝炎核酸アナログ治療法の治療効果判定法について検討をおこなった。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ている。

2010年から2011年にかけて、更新申請をおこなった685例中、233例(34.0%)においてHBs抗原量が、195例(28.4%)においてHBVコア関連抗原量が記入されていた。核酸アナログ治療中止の指標とされるHBs抗原量100 IU/ml未満の者は、233例中41例(17.5%)であった。本システムは、核酸アナログ治療交付申請書(更新版)を作成する際に、核酸アナログ治療の治療効果も同時に判定できる効果的な判定法となりうる。

### 研究協力者：

松永 晶子 長崎医療センター肝疾患センター  
内川宏一郎 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

### A. 研究目的

2010年4月から、B型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成制度が開始された。2011年4月以後も本助成制度を継続する者は、期限が切れる前に、助成制度の更新手続きをおこなう必要がある。一方、C型慢性肝炎に対するIFN治療の効果判定は、治療終了後24週目の血中HCVRNAの有無によって著効か、そうでないことが容易に判定されるも、B型肝炎に対する核酸アナログ製剤の治療効果判定の方法として確立したものはない。唯一、核酸アナログ製剤から離脱できた者を評価する効果判定法も考えられるが、通常、そこに至るまでに10年以上の治療期間が必要と考えられている。

最近、HBs抗原量の正確な測定が可能となり、HBs抗原量を指標とした核酸アナログ製剤の治療中止基準が検討されるようになった。HBs抗原量やHBVコア関連抗原量は、肝細胞内のB

型肝炎ウイルスのcccDNAを反映するHBV増殖マーカーと考えられている。

長崎県では、核酸アナログ製剤の医療費助成制度の更新の際に、その治療効果を判定する独自の方法として、毎年申請の更新時に提出する診断書の中の記載項目である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抗原量、5) HBVコア関連抗原量の2項目を加えた5項目を評価する方法を2010年の秋から導入した。

今回、核酸アナログ製剤治療医療費助成更新者でのHBs抗原量とHBVコア関連抗原量を検討した。

### B. 研究方法

長崎県において、2010年から2011年にかけて、B型慢性肝疾患患者に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成制度の更新申請をおこなった685例を解析対象とした。

なお、長崎県で採用している核酸アナログ製剤治療医療費助成制度の更新申請書式は、図1である。

図1.長崎県での核酸アナログ製剤治療の交付申請に係わる診断書(更新)

(様式第2-4)

肝炎治療受給者証(核酸アナログ製剤治療)の交付申請に係る診断書(更新)

フリガナ	性別		生年月日(年齢)	
患者氏名	男・女	明昭 大平	年 月 日生(満 歳)	
住所	(〒 - ) (電話 )			
診断年月	昭和・平成 年 月	前医(あれば 記載する)	医療機関名 医師氏名	
検査所見	前回申請時データ (検査日:平成 年 月 日) (該当する方を○で囲む。)		更新時直近データ (検査日:平成 年 月 日) (該当する方を○で囲む。)	
	1. B型肝炎ウイルスマーカー (1)HBs抗原 ( + ・ - ) HBe抗原 ( + ・ - ) HBe抗体 ( + ・ - ) (2)HBV-DNA定量 (単位: 測定法 ) (3)測定可能な場合に記入 HBs抗原量 IU/ml HBV-D7関連抗原量 logU/ml 2. 血液検査 AST IU/l (施設の基準値: ~ ~ ) ALT IU/l (施設の基準値: ~ ~ ) 血小板数 /μl (施設の基準値: ~ ~ )		HBs抗原量 IU/ml HBV-D7関連抗原量 logU/ml HBs抗原量 IU/ml HBV-D7関連抗原量 logU/ml (検査日:平成 年 月 日) IU/l (施設の基準値: ~ ~ ) IU/l (施設の基準値: ~ ~ ) /μl (施設の基準値: ~ ~ )	

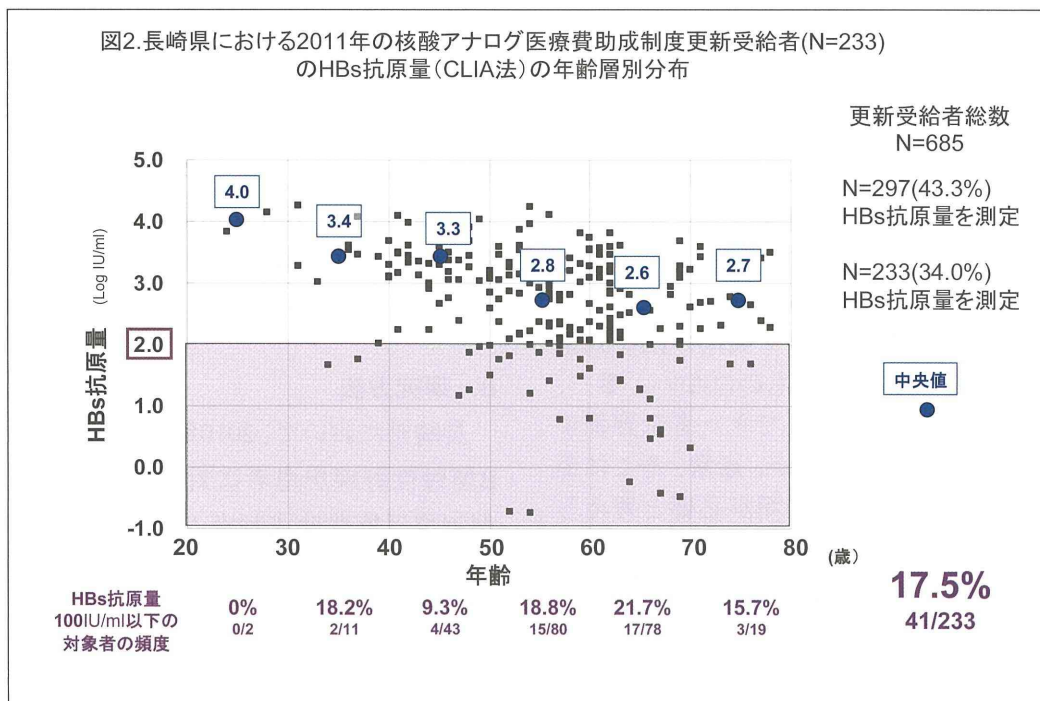
C. 研究結果

C-1. HBs抗原量の検討

更新申請をおこなった685例中297例(43.3%)の申請書でHBs抗原量の記載がみられた。記載方法から、最終定量値ではないと考えられた43例を除く233例(34.0%)でHBs抗原量の評価が可能と考えられた。233例でのHBs

抗原量と更新申請をおこなった年齢との関係を検討したものが図2である。50歳代、60歳代の年齢層でHBs抗原量の中央値の低下が認められ、またHB抗原量100 IU/ml以下の対象者の頻度は、50歳代で18.8%、60歳代で21.7%、全体では17.5% (41/233)であった。

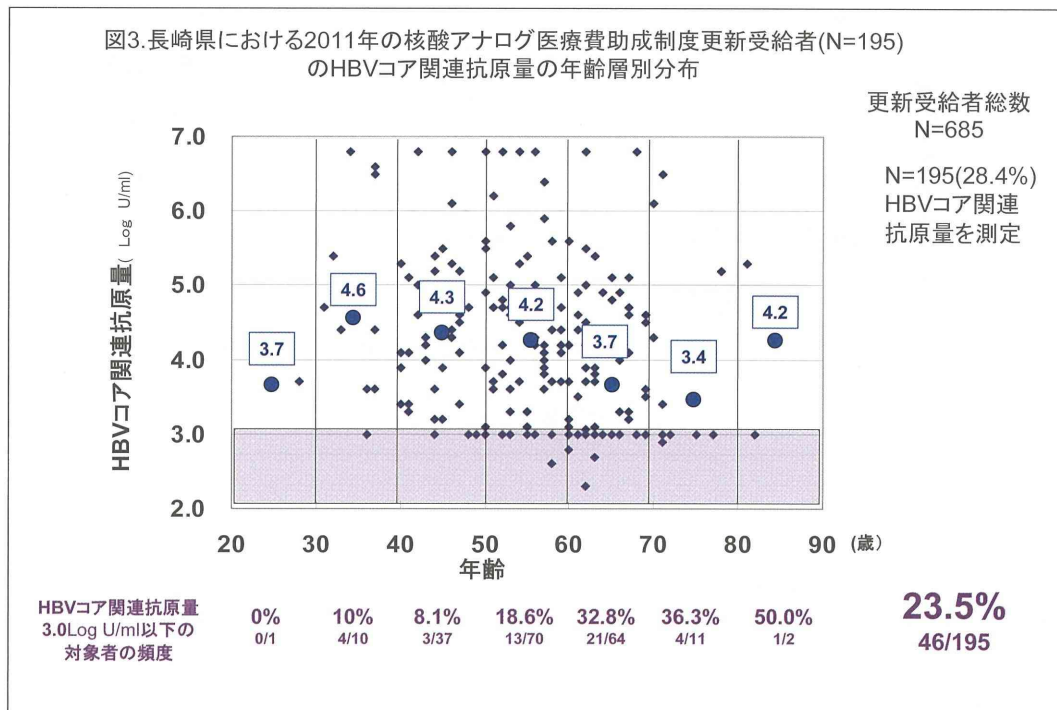
図2.長崎県における2011年の核酸アナログ医療費助成制度更新受給者(N=233)のHBs抗原量(CLIA法)の年齢層別分布



### C-2. HBVコア関連抗原量の検討

更新申請をおこなった685例中195例(28.4%)の申請書でHBVコア関連抗原量の記載がみられた。195例でのHBVコア関連抗原量と更新申請をおこなった年齢との関係を検討

したものが図3である。60歳代、70歳代の年齢層でHBVコア関連抗原量の中央値の低下が認められた。またHBVコア関連抗原量3.0 U/ml以下の対象者の頻度は、60歳代で32.8%、70歳代で36.3%、全体では23.5% (46/195)であった。



### C-3. HBs抗原量とHBVコア関連抗原量の検討

厚生労働省研究班「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究；主任研究者、田中榮司」の平成23年度の報告の中で、(核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針2012)が報告されている。その指針によると核酸アナログ製剤中止時のHBs抗原量80 IU/ml未満かつHBVコア関連抗原量3.0 U/ml未満の者では中止後の非再燃率は80-90%であると報告されている。今回、長崎県で核酸アナログ製剤治療医療費助成制度の更新申請をおこない、HBs抗原量とHBVコア関連抗原量がともに記載されていた144例で、上記中止基準に準じる者(HBs抗原量80 IU/ml未満かつHBVコア関連抗原量3.0 U/ml以下)の頻度を求めたところ、2.4% (5/144)であった。

### D. 考察

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HBVcccDNAを反映すると考えられているHBVコア関連抗原値やB型肝炎感染の診断の基本でもあるHBs抗原の定量値が有用であることが、厚生労働省研究班「B型肝炎の核酸アナログ薬治療における治療中止基準の作成と治療中止を目指したインターフェロン治療の有用性に関する研究；主任研究者、田中榮司」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。