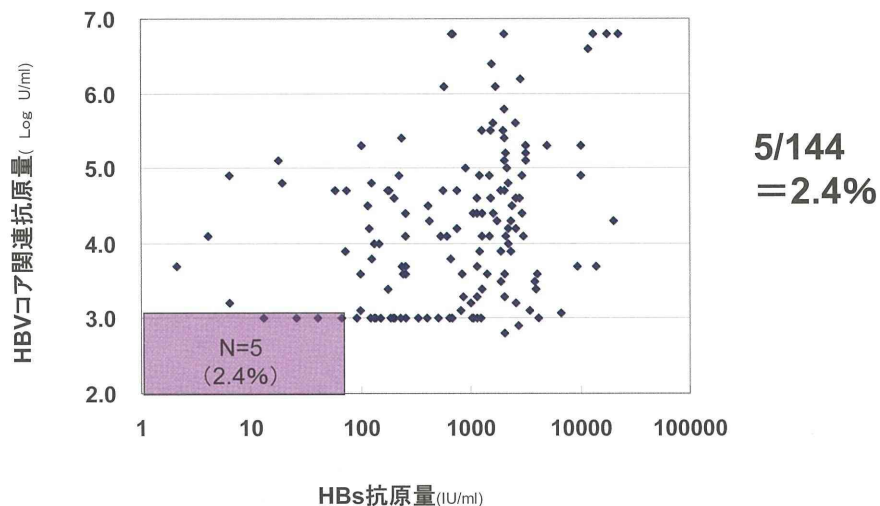


図4.「核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避のための指針 2012」  
に基づいて算出した再燃リスク 低リスク群の頻度

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=144)



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2010年の秋から導入した。

今回、更新時診断書に記載されているHBs抗原定量値とHBVコア関連抗原値の分析をすることで、年齢層ごとのこれらの値の分布や核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避の為に設定された薬剤中止基準を満たす症例の頻度について検討をおこない、上記のような結果をえた。

HBs抗原定量値は、感染時からの期間が、長くなるにつれて、高齢になるにつれて、低下することが知られているが、今回の検討結果もそれに矛盾しない結果であり、またHBVコア関連抗原値もHBs抗原定量値も同様に傾向を示していた。

我が国では、2000年にラミブジン、2004年にアデホビル、2006年に薬剤耐性の出現頻度の低

いエンテカビルが市販化され、現在では日本のB型慢性肝炎患者7万人以上に、これらの薬剤が投与されている。2001年前後にラミブジンを導入され現在まで継続投与がおこなわれている患者では、2012年の時点で10年以上が経過していることになる。長崎県での核酸アナログ製剤治療医療費助成制度更新申請者を対象として、核酸アナログ薬中止に伴うリスク回避の為に設定された薬剤中止基準を満たす症例の頻度を求めたところ2.4%と低い頻度であった。今後も核酸アナログ製剤を用いての治療期間が長期になるに従って、この頻度が高まるのが期待されるが、実際にはどうなのか、その点については、次年度以後も検討をおこないたい。

#### E. 結論

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2010年から核酸アナログ治療交付申請書（更新版）の中に、HBs抗原量とHBVコア関連抗原量を記入する項目を新たに作成した。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を多数例で判定できる効果的な判定法となりうる。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

(1) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta 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)

(2) Miyaaki H, Ichikawa T, Yatsushashi H, Taura N, Miuma 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

(3) Kawaguchi T, Kakuma T, Yatsushashi H, Watanabe H, Saitsu H, Nakao K, Taketomi A, Ohta S, Tabaru A, Takenaka K, Mizuta T, Nagata K, Komorizonon 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.

(4) 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.

(5) 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.

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

なし

## 「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」

分担研究者：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がん統計研究部

研究要旨：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。

### A. 研究目的

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することを目的とする。

### B. 研究方法

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、小児がん登録などについて確認し、問題点を検討する。

（倫理面への配慮）

がん登録の現状などに関する情報収集においては、公表された文書等のみを対象とするため、個人情報を含むデータの取り扱いが発生しない。

### C. 研究結果

地域がん登録については、2012年1月現在、45道府県1市で実施されており、2003年から12県増加した。厚労省研究班が主体となって、匿名化された個別データを道府県の地域がん登録から収集し、2006年罹患データを33県より収集した。そのうち、一定の登録精度規準をクリアした15県（日本人総人口の33%）のデータを用いて、全国罹患数を推定した（664,000例）。また、標準データベースシステム（研究

班で開発し、国がんに譲渡）を29県に導入した。院内がん登録については、388拠点病院にて指定要件として整備され、2007年診断例より全国集計として国立がん研究センターがデータ収集している。2008年診断例データ（429,286例）については、357施設より収集し、施設別集計を施設名付きで公表した。院内がん登録用標準ソフトとしてHos-CanRを国立がん研究センターより無償配布しており、200施設以上で利用されている。また、がん登録実務者初級者研修を2007年より提供しており、2011年7月までに2993名が修了した（初級研修を終了した院内がん登録専任実務担当者を置くことが拠点病院の指定要件となっている）。

地域がん登録の課題としては、登録精度の向上（把握漏れをなくす）、標準化の推進（比較できるデータを提供する）、データ利用の促進（指標を計算して使う、外部ファイルと照合して使う）がある。院内がん登録の課題としては、登録項目の整理と地域がん登録との共通項目化（作業の効率化）、がん登録担当者の質の向上、（地域がん登録への電子データ提供の前提）、診療の質評価指標の測定（均てん化達成度の確認）がある。また、臓器がん登録・小児がん登録の課題としては、他のがん登録との連携促進（無駄を省きつつ自由度を確保）がある。一方、各種がん登録の共通の課題として、予後

調査の効率化・円滑化（電子化された個人情報付き既存情報の有効活用）、国際連携（諸外国の好事例に学ぶ、比較できるデータを提供する）がある。

#### D. 考察

今後の体制作りの基本的考え方としては、無駄を省く、既存データの活用、重複作業の回避、項目の共通化、電子データ化・IT化が前提となる。また、全体を通じて一定レベルの質を確保する（主に、データを集める段階）ために、資源の乏しい県に対する支援、精度を保つための仕組み（標準の決定、研修、データによる検証）が必要となる、さらに、先進的な取り組みをサポートするために（主に、データを使う段階）、研究的活動の支援（マイクロデータ使用権限、研究費）が必要となる。

#### E. 結論

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。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 論文発表

1. 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.
2. 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.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 祖父江友孝. がん登録の進歩. *腫瘍内科* 2011; 7(1); 56-61.

##### 学会発表

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

#### 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：なし

「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」  
(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)

分担研究者：新保卓郎 国立国際医療研究センター医療情報解析研究部

研究要旨：今年度はこの班研究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 7053 名であった。女性は 3529 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 2820 (40.3%)、Genotype 1/2/3 はそれぞれ、4683 (66.7%) / 2247 (32.0%) / 89 (1.3%)、高ウイルス量は 6217 (88.9%)、ribavirin 併用は 6329 (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。

#### A. 研究目的

従来 C 型慢性肝炎に対する peginterferon 療法の有害反応の報告は、小規模の臨床試験に基づいたものであり、実地臨床上の多数例による精度の高い報告はなかった。班研究で作成された全国規模データベースでは多数例のデータが蓄積されており、インターフェロン療法の効果と薬物有害反応による中止が登録されている。そのため臨床試験では得られない実地臨床上の結果が観察される。本研究では、C 型慢性肝炎に対する peginterferon 療法での薬物有害反応による治療中止の発生率を、高い精度で推定する。

また peginterferon alfa-2a と alfa-2b の比較は、大規模 RCT、メタ分析、大規模観察研究の結果が効果に関しては一致していなかった。このデータベースを用いて peginterferon alfa-2a と alfa-2b の効果と有害反応を比較した。

#### B. 研究方法

1) データベースに基づいて、C 型慢性肝炎に対して peginterferon 療法を実施した場合の

薬物有害反応による予定された治療の中止率、中止の累積罹患曲線を求めた。

検討した有害反応は、倦怠感、食欲不振、精神神経症状、貧血、血小板減少、脳出血、網膜症、間質性肺炎、その他であった。

2) 薬物有害反応による治療中止と関連のある要因を検討した。検討した要因は性別、年齢、血小板数、ALT、Genotype、ウイルス量、地域 (県) であった。

3) 薬物有害反応による治療中止とウイルス学的効果との関連の検討した。

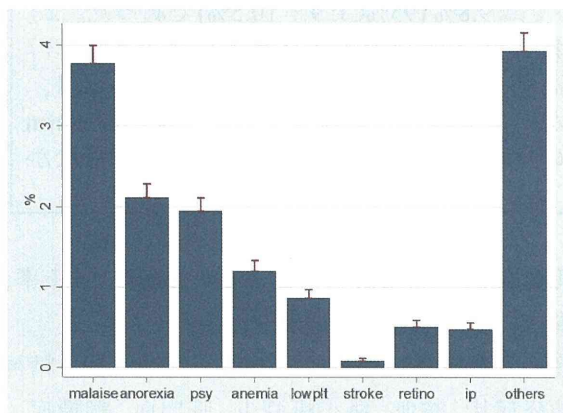
4) peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b の効果と薬物有害反応を比較した。いずれも ribavirin 併用の患者のみである。このとき多変量ロジスティック回帰で、性別、年齢、血小板数、ALT、ウイルス量、ジェノタイプ、再治療か否か、を調整した。

#### C. 研究結果

2011 年 12 月 15 日に受領したデータでは全登録患者は 7,820 人。このうち除外は、性別不明 6 人、年齢不明が 40 人、肝硬変あるいは診断不明が 337 人、C 型以外の肝炎 132 人、

peginterferon 以外の interferon 使用 252 人であり、解析対象は 7053 名であった。また peginterferon alfa-2a と alfa-b2 の比較では、さらに ribabirin 未使用 724 名、peginterferon alfa-2a と alfa-b2 の両方の使用 97 名を除外し 6232 名を対象とした。

女性は 3529 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 2820 (40.3%)、Genotype 1/2/3 はそれぞれ、4683 (66.7%) / 2247 (32.0%) / 89 (1.3%)、高ウイルス量は 6217 (88.9%)、ribavirin 併用は 6329 (89.7%) であった。



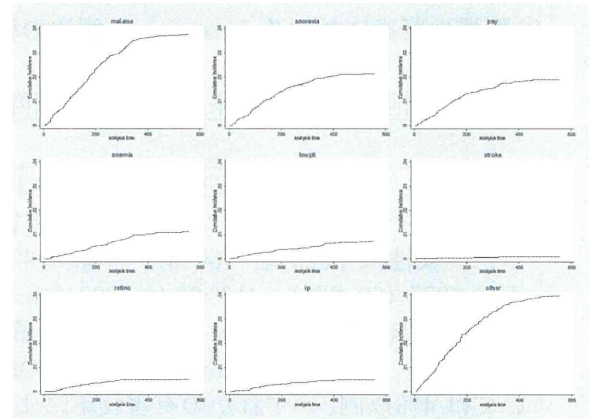
(図 1) 薬物有害反応による治療中止発生率  
\*エラーバーは標準誤差

薬物有害反応による治療中止発生率は図 1 のようであった。個別の有害反応による治療中止は 4% 以内の発生率であった。いずれかの有害反応による中止は 9.8% (95%CI: 9.1-10.5%) であった。「その他」の薬物有害反応による中止の内訳は、337 例中皮疹・脱毛・掻痒感など皮膚症状 78 (23.1%)、甲状腺機能低下症・亢進症 31 (9.2%)、白血球減少 29 (8.6%) であった。

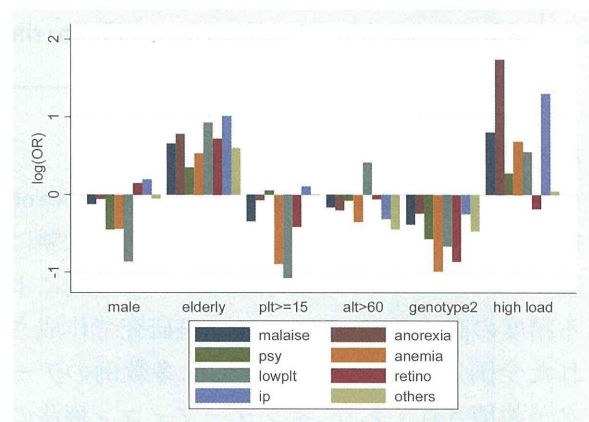
薬物有害反応の累積罹患率は図 2 の通りであった。全ての種類の有害事象において概ね 1 年までは一様に累積罹患率は増加するが、それ以降はあまり増加しないようにみえた。

薬物有害反応による治療中止と関連する要因は図 3 の通りである。男性は有害反応がおしなべて少なく、高齢者は多い。また血小板 15

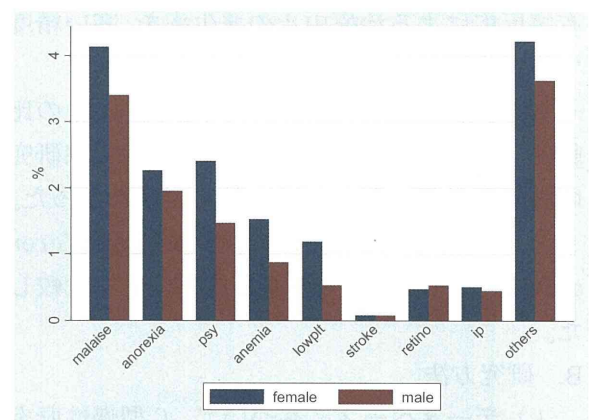
万以上では少なく genotype 2 型では少なく、高ウイルス量では多かった。性別・年齢による薬物有害反応による中止発生率は図 4a の通りであった。



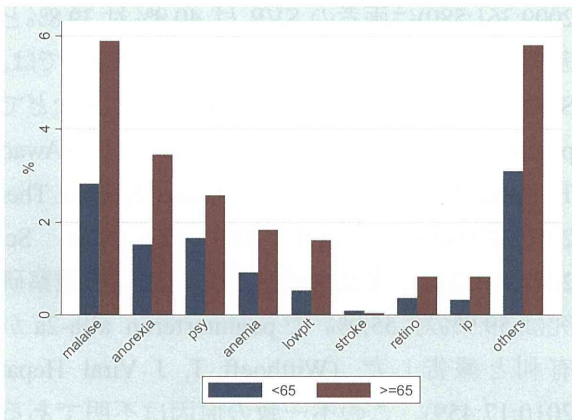
(図 2) 薬物有害反応の累積罹患率



(図 3) 薬物有害反応による治療中止と関連する要因 (脳出血は少数例のため除外)。\*他の要因で調整したロジスティック回帰による。

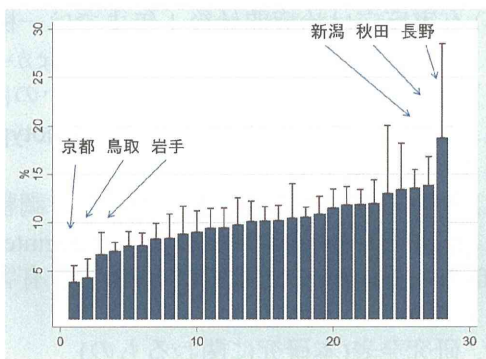


(図 4a) 性別ごとの薬物有害反応による治療中止発生率



(図4b) 年齢 65 歳未満・以上の薬物有害反応による治療中止発生率

いずれかの薬物有害反応による地域(県)別の中止率は図5の通りであった。県により違いがある可能性も考えられた (P=0.079)



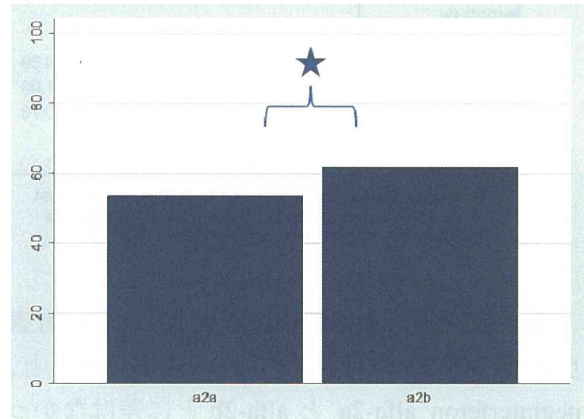
(図5) 県別の薬剤有害反応による中止率  
\*エラーバーは標準誤差、P=0.079

薬物有害反応による治療中止とウイルス学的反応をみると、中止になっても SVR となるものは 22.5%であった。これは治療完遂した患者での 63.9%よりは小さいが、なお SVR となる患者がいることを示している。

Peginterferon alfa-2a と alfa-2b の効果と薬物有害反応の比較の対照となったのは 6232 例であった。このうち peginterferon alfa-2a+ribavirin は 1737 例、peginterferon alfa-2b+ribavirin は 4495 例であった。女性は 3131 (50.2%)、年齢の平均(標準偏差)は 58.1 (10.4)歳、血小板  $\geq$  15 万は 3608 (59.0%)、ALT>60は 2503 (40.5%)、Genotype 1/2/3は 4291 (69.2%) / 1838 (29.6%) /

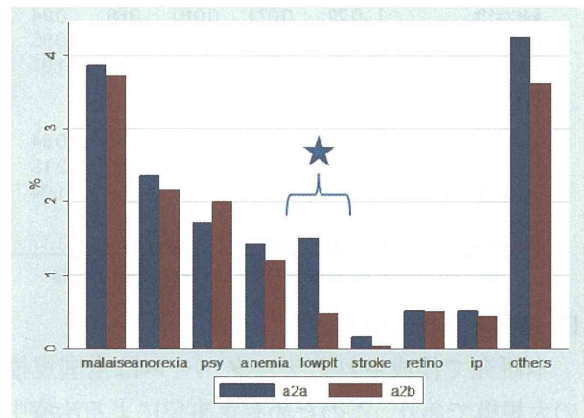
76 (1.2%)、高ウイルス量は 5765(93.2%)であった。

まず単変量の検討ではわずかに peginterferon alfa-2b+ribavirin のほうが SVR は高かった (p<0.05) (図6)。



(図6) peginterferon alfa-2a と alfa-2b の SVR の単変量での比較。

また有害反応は両者ではほぼ同様であったが、peginterferon alfa-2a で血小板減少が発生しやすかった(図7)。



(図7) peginterferon alfa-2a と alfa-2b の有害反応の単変量での比較

多変量で多くの要因を調整しつつ、SVR との関連をみると peginterferon alfa-2a と alfa-2b とに差はなかった(表1)

(表1)

### Peginterferon alfa-2aとalfa-2bのSVRの比較

|                   | OR   | se    | P     | 95%CI |      |
|-------------------|------|-------|-------|-------|------|
| male              | 1.44 | 0.085 | 0.000 | 1.28  | 1.62 |
| age>=65           | 0.57 | 0.036 | 0.000 | 0.50  | 0.64 |
| plt>=15           | 1.74 | 0.105 | 0.000 | 1.55  | 1.96 |
| alt>60            | 1.50 | 0.092 | 0.000 | 1.33  | 1.69 |
| High viral load   | 0.32 | 0.045 | 0.000 | 0.24  | 0.42 |
| genotype          |      |       |       |       |      |
| 1                 | 1    |       | 0.000 |       |      |
| 2                 | 4.06 | 0.298 |       | 3.52  | 4.69 |
| 3                 | 1.20 | 0.299 |       | 0.74  | 1.96 |
| second trial      | 0.67 | 0.044 | 0.000 | 0.59  | 0.76 |
| peginterferon-a2a | 0.97 | 0.063 | 0.659 | 0.86  | 1.10 |

Multivariate logistic regression: N=5786 Hosmer-Lemeshow P=0.354  
No significant interactions with peginterferon-a2a and other factors  
The similar results for high viral load and genotype 1 population.

また多変量で多くの要因を調整しつつ、有害反応(いずれかの有害反応)との関連をみると、peginterferon alfa-2a と alfa-2b とに差はなかった(表2)

(表2)

### Peginterferon alfa-2aとalfa-2bの、いずれかの有害反応による治療中止率の比較

|                   | OR   | se    | P     | 95%CI |      |
|-------------------|------|-------|-------|-------|------|
| male              | 0.80 | 0.073 | 0.014 | 0.67  | 0.96 |
| age>=65           | 1.88 | 0.172 | 0.000 | 1.57  | 2.25 |
| plt>=15           | 0.79 | 0.073 | 0.010 | 0.66  | 0.94 |
| alt>60            | 0.79 | 0.076 | 0.014 | 0.66  | 0.95 |
| High viral load   | 1.25 | 0.257 | 0.268 | 0.84  | 1.87 |
| genotype          |      |       |       |       |      |
| 1                 | 1    |       | 0.000 |       |      |
| 2                 | 0.51 | 0.059 |       | 0.40  | 0.64 |
| 3                 | 1.07 | 0.389 |       | 0.52  | 2.18 |
| second trial      | 0.85 | 0.088 | 0.112 | 0.69  | 1.04 |
| peginterferon-a2a | 0.96 | 0.096 | 0.665 | 0.79  | 1.17 |

Multivariate logistic regression: N=5908 Hosmer-Lemeshow P=0.756

### D. 考察

本研究で作成されたデータベースは全国規模の大規模であり、このため有害事象による治療中止の発生率を、9.8% (95%CI: 9.1-10.5%)とかなり狭い信頼区間で推定することができた。またこれは臨床試験中のものではなく、実地臨床での結果を反映したものと考えられた。

peginterferon alfa-2a と alfa-2b の比較であるが、今回の検討はRCTによるものではなくITTによる解析もできない。厳密に薬効を評価したものではない。しかしこれもまた実地臨床での結果を反映したものと考えられた。

この比較に関して従来の報告は一致していない。大規模RCT (McHutchison JG, N Engl J Med

2009;361:580)は両者のSVRは40.9%対39.8%と差がないと報告した。しかし3件のメタ分析では、SVRのオッズ比は1.36 (95%CI: 1.07-1.73)などで、peginterferon alfa-2aが有利と報告された(Awad T, Hepatology 2010;51:1176), (Zhao S, Clin Ther 2010;32:1565), (Singal AK, Dig Dis Sci 2011;56:2221)。またドイツからの大規模観察研究は59.9%対55.9%でpeginterferon alfa-2aが有利と報告した(Witthoef T, J Viral Hepat 2010;17:459)。この不一致の原因は不明であるが、併用されたribavirinの使用法の違いなども考慮される。

### E. 結論

- 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については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。

### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表: 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.

2. 学会発表: 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.

### 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: なし



## 「広島県における C 型肝炎インターフェロン治療の現況」

分担研究者：高橋祥一 広島大学病院消化器・代謝内科

研究要旨：今回広島県内の 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%、genotype 2 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、地域間の格差の原因究明が、さらなる C 型肝炎医療の向上のために必要である。

### A. 研究目的

C 型肝炎患者に対するインターフェロン (IFN) 治療において、広島県内で十分な効果を得るためには、潜在する C 型肝炎患者の拾い上げ、HCV 陽性患者の受診勧奨、適切な IFN 治療とその正確な効果判定、そして県内地域格差の解消・均てん化のいずれもが重要である。今回広島県内の C 型肝炎対策事業として、上記の点について、特に公費助成が開始された平成 20 年度以降について検討した。

### B. 研究方法

広島県内は 23 市町、7 医療圏に分けられるため、これを単位として広島県内の状況を検討した。C 型肝炎患者の受診勧奨については、以前から本県で作成した健康管理手帳を保健師が配布して、受診勧奨を行っているのでその利用状況と併せて、受診勧奨の状況を確認した。また、実際に HCV 陽性者が専門医療機関を受診しているかはパイロット研究として肝炎ウイルス検診で HCV 陽性と判明した 630 人の医療機関受診状況を検討した。PegIFN/RBV の治療効果は公費助成を利用した患者に対する IFN 治療効果判定報告書を元に算出した。

### C. 研究結果

1) C 型肝炎患者の受診勧奨：広島県内 23 市町にのうち、20 市町では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っていた。配布の方法は、訪問 15 市町、郵送+電話 4 市町、郵送 3 市町などであった (複数回答あり)。HCV 陽性者に保健指導している市町が 22、していない市町も 1 つ存在した。指導方法は訪問 16 市町、電話 7 市町、その他 3 市町であった (複数回答あり)。その後の医療機関受診を把握している市町が 17、把握していないのは 6 市町であった。把握の方法は、はがき 10、電話 8、訪問指導 9、その他 4 市町であった (複数回答あり)。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。また 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。

2) HCV 陽性患者の専門医受診状況：パイロット的にウイルス検診後に HCV キャリアと判明した 630 人の医療機関受診状況を検討した。回答者 439 人回収率 69.7%で医療機関に受診中または以前受診した人は 408 人、93%、また未受

診者は 31 人、7%であった。また医療機関を受診した 408 人中 IFN 治療を受けた人は 101 人、25%であった。IFN 治療を受けた年は、平成 16 年以前が 25 人、平成 17-19 年が 21 人、平成 20、21 年が 42 人と増加していた。

3) IFN 治療効果と県内治療成績：回収できた IFN 治療成績報告書は 971 枚で、回収率は 37%であった。これを用いて効果判定を解析すると、IFN 公費助成が始まった平成 20 年度からの 3 年間で IFN 治療の著効率は、genotype1 型で 51%、genotype2 型で 81%、全体で 61%であった。年齢別、男女別に見ると、著効率は 50 才未満男女で 60%、65%、50 才代男女で 59%、58%、60 才代男女で 54%、43%、70 才代男女で 34%、25%であった。

広島県の 7 医療圏別に IFN の著効率を検討すると、genotype 1 で 23%、44%、49%、51%、57%、63%、67%(低い順)、genotype2 で 58%、77%、83%、86%、91%、100%、100%(低い順)と医療圏別に差を認めた。但し、治療成績報告書の回収率は県全体で 37%、医療圏別では 12%、17%、37%、37%、39%、42%、57%と大きな差があり、必ずしも正しい著効率が算出されていないことに留意が必要である。

#### D. 考察

C 型肝炎患者に対する IFN 治療を行うに当たり、まずは検診による潜在する C 型肝炎患者の拾い上げが重要である。広島県では以前の調査によりおよそ 19,000 人の HCV キャリアが存在すると考えられているが、種々の検診で約 7000 人の HCV キャリアが発見されている。これはすなわち未だに約 10,000 人の HCV キャリアが潜在している計算になる。これらの人たちの発掘は行政機関、医療機関合同で、肝炎ウイルス検診をさらに推進し、ウイルス検診未受検者へ受検勧奨がまずは重要である。

その上で HCV キャリアと判明した人に対する医療機関受診勧奨が重要となる。この業務は主に行政機関と保健師が主な役割を担うが、前述したように、その地域により取り組み方の温度差が明らかであった。専門医療機関への受診勧

奨が盛んで、戸別に訪問して勧める地域があれば、その一方で健康管理手帳の配布さえ行っていない地域もあった。昨今、各行政機関における健康対策業務の量は膨大であり、肝炎ウイルス検診に割ける予算や人員は限られているが、個々の行政機関の熱意の差が、そのまま HCV キャリアの医療機関受診率、IFN 治療の受療率、ひいては HCV キャリアの予後の違いに結びつく可能性があるため、HCV 陽性患者への受診勧奨は非常に重要な業務であると思われる。

また HCV キャリアと判明した 630 人のうち、医療機関受診したのは 93%と高率であったが、これはアンケートが回収できた中での割合である。仮にアンケートに回答しなかった人を全員医療機関を受診しなかったと仮定すると、医療機関受診者は 65%となる。やはり受診勧奨の重要性が強調される。

このうちの IFN 治療受療者であるが、以前の調査ではわずか 5%程度の受療率であったが、今回 25%の HCV キャリアが IFN 治療を受けていることがわかった。特に公費助成制度が開始された平成 20 年度以降に IFN 治療を受けた人が多く、経済的な問題を抱えた人が公費助成によって IFN 治療を受療できたものと思われる。

IFN の治療効果であるが、以前我々が関連施設との共同研究で広島肝臓スタディグループとして平成 16 年から平成 20 年までの PegIFN/RBV の著効率は genotype1 型で 38%、genotype2 型で 72%、全体で 48%であった。広島県では IFN 治療の公費助成申請は肝臓学会専門医あるいは消化器病学会専門医のみ可能であるため、治療技術の劣っていたわけではない。おそらく PegIFN/RBV の上市以来 4 年が経過して、診療医一人ひとりが経験を積み重ねた上での著効率を改善であると思われた。

著効率の改善を年齢、男女別に細かく見てみると、60 才未満の男女においては男女とも 60%前後の著効率であり、比較的満足できる結果といえる。また 60 才以上の高齢者においても、前述の 2004-2008 年の調査では、60 才代男女で 41%、26%、70 才以上の男女で 31%、16%と低値で有り、特に高齢女性において著明な著効率の

改善を認めた。おそらくこれは難治症例に対する 72 週間の延長投与の認可も大きく関係していると思われる。

一方で、県内の医療圏別の著効率であるが、これは医療圏毎に、ある程度差があることが判明した。そもそもこの IFN 治療成績報告書の回収率自体が、全体で 37%であり、地域によっては 10 数%のところもあるため、どれだけ正しい結果を反映しているかは難しいところであるが、報告された奏効率は地域毎にかなりのばらつきがある。回収率のあまりに低いところを除いても、著効率は genotype1 で 44%~63%、genotype2 で 58%~91%とかなりの開きがあった。もちろん著効率が低い理由はいくつもあり、例えば肝がん根治後に IFN 治療を積極的に行えば、治療期間中に肝がんが再発して治療中断を余儀なくされる症例も少なからず出てくる。このように一概に著効率の低い地域、病院が必ずしも医療技術の低い地域、病院とはいえないが、一つ一つの症例を再検討することにより、地域や病院の抱える問題点が明らかになり、著効率の改善や治療水準の均てん化が得られるのではないだろうか。今後さらに詳細な検討を行って、この点について明らかにしたい。

#### E. 結論

広島県内の各医療圏の努力により、HCV キャリアの医療機関への受診、IFN 治療の受療状況は以前に比して改善していると考えられた。また PegIFN/RBV 療法発売からすでに 7 年以上が経過し、著効率も改善していた。しかしある程度の地域格差は存在しており、この原因究明が今後の IFN 治療の治療効果の改善に重要であると思われた。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

##### 2. 学会発表

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.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし

## 「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」

分担研究者：酒井明人 金沢大学附属病院消化器内科准教授

研究要旨：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行う傾向であった。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。

### A. 研究目的

平成 19 年に出た厚生労働省「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」では、各地域での肝炎診療体制の整備について述べられ、さらに「少なくとも年 1 回は専門医療機関を受診することが望ましい」と示している。石川県ではこれに基づいて平成 22 年度より過去の肝炎ウイルス検診陽性者を対象に年 1 回の肝疾患専門医療機関受診を柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始している。

「肝炎診療連携」は年一回の専門医受診を勧め、専門医による診断、治療方針提示を行いより適切な肝炎医療の提供を目指すものだが、これに加え平成 14 年の肝炎ウイルス検診開始以来石川県で保健師を中心とした行政が肝炎ウイルス検診陽性者をフォローアップしてきたデータベース、肝炎治療費助成制度データと年一回の専門医受診調査票データとを統合したデータベースを構築し、患者動向、治療状況を把握し、県下の肝炎対策に生かすことも目的としている。

本研究では「石川県肝炎診療連携」平成 22 年度のデータをもとに構築された統合データベースを作成し、患者動向を解析した。

### B. 研究方法

石川県肝炎診療連携に同意された症例の過去の行政データ、肝炎治療費助成制度データと平成 22 年度調査票で得られたデータを統合し、診断名、治療状況を解析した。

### C. 研究結果

#### 1) 肝炎診療連携参加状況

平成 22 年度は 2570 人の肝炎ウイルス検診陽性者に市町から同意書・調査票を送付し、814 人 (31.6%) が回答した。参加同意が 693 人、非同意が 121 人であった。

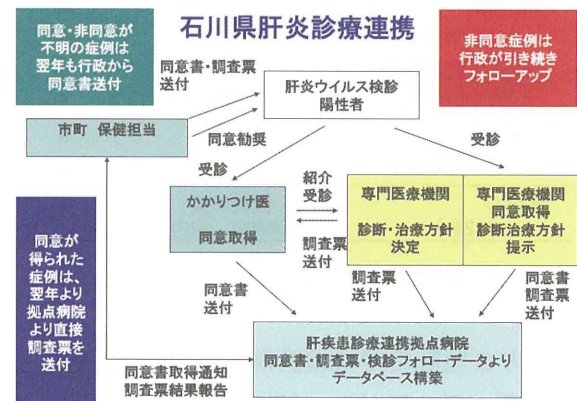


図 1 石川県肝炎診療連携のフローチャート  
未回答の症例には平成 23 年度も再度同様の同意書・調査票を送付し、未回答症例、非同意

症例は従来の行政フォローアップが行われる（図1）。

2) 肝炎ウイルス検診陽性者の病態進展状況

フォローデータの形式が他市町と異なるK市は現在統合作業を継続中であり、これを除いた平成14～16年の検診陽性症例（B型肝炎64例、C型肝炎62例）で診療連携データの統合を行い、診断名の経過を解析した。

| 精密検査時診断 (n=64)      | H23診断                              |
|---------------------|------------------------------------|
| 無症候性キャリア<br>53(83%) | 無症候性キャリア 44<br>慢性肝炎 9<br>内核酸アナログ5例 |
| 慢性肝炎<br>9(14%)      | 慢性肝炎 4<br>肝がん 1<br>無症候性キャリア 4      |
| 肝硬変<br>2(3%)        | 肝硬変 1<br>肝がん 1                     |

図2 B型肝炎診断名の経過

検診時より6～8年が経過しているがB型肝炎では検診時慢性肝炎から経過で肝がん発症した1例と肝硬変から肝がんを発症した1例が病態が進行したと考えられる症例であった（図2）。

| 精密検査時診断 (n=62)      | H23診断                                   |
|---------------------|---|
| 無症候性キャリア<br>16(26%) | 無症候性キャリア 2<br>慢性肝炎 14                   |
| 慢性肝炎<br>41(67%)     | 慢性肝炎 29<br>肝硬変 6<br>肝がん 4<br>無症候性キャリア 2 |
| 肝硬変<br>4(5%)        | 肝硬変 3<br>肝がん 1                          |
| 肝がん<br>1(2%)        | 慢性肝炎 (再発なし、SVR) 1                       |

6～8年で24%で病態が進展

図3 C型肝炎診断名の経過

一方C型肝炎では検診時慢性肝炎41例から肝硬変6例、肝がん4例の計10例（24%）で病態が進行したと考えられた（図3）。

3) 検診時診断名とその後の受診状況

C型肝炎では検診時診断名が無症候性キ

リアであった症例はその後12%が定期受診から脱落していたが、B型肝炎では検診時診断名が無症候性キャリアであった症例はその後実に37%が定期受診から脱落していた。一方慢性肝炎、肝硬変症例は肝炎ウイルスの種類にかかわらず、90～100%の症例が定期受診を行っていた。

4) 検診年度精密検査未受診例のその後の動向

肝炎ウイルス検診ではウイルス陽性であることが判明しても精密検査受診をしない症例が存在することが問題となっている。今回の診療連携に参加した症例ではC型肝炎で34例が検診年度時に精密検査は未受診であった。

| 受診状態                        | H23年診断         |
|-----------------------------|----------------|
| 検診年度精密検査未受診<br>n=34         | 無症候性キャリア 2(6%) |
| ↓                           | 慢性肝炎 30(88%)   |
| 平成23年までに医療機関受診<br>n=32(94%) | 肝硬変 2(6%)      |
| 定期 30(94%)                  |                |
| 脱落 2(6%)                    |                |

精密検査未受診者34例中  
受診勧奨などにより32例が受診し、内5例でIFN施行  
未だ未受診だった2例は「診療連携」をきっかけに  
専門医療機関受診し、2例ともIFN療法開始

図4 精密検査未受診症例のその後の動向（C型肝炎）

このうち32例（94%）は翌年以降に医療機関を受診しており94%が定期受診を継続していた（図4）。これら症例には慢性肝炎30例（88%）、肝硬変2例（6%）が含まれていた。今回の連携で初めて専門医を受診した2症例はいずれもインターフェロン療法が導入された。B型肝炎では16例で検診年度時に精密検査は未受診であったが全例翌年以降に医療機関を受診していた。しかしながら無症候性キャリアは脱落する傾向が高く、定期受診は69%にとどまった。これら症例には慢性肝炎4例（25%）、肝がん2例（12%）が含まれていた。

5) 治療状況

専門医受診前後を含めた治療状況を図5に示

す。

|           | HBs抗原陽性<br>n=270 | HCV抗体陽性<br>n=324                              |
|-----------|------------------|---|
| IFN 過去にあり | 0                | 98<br>(著効34例:35%)                             |
| 現在投与中     |                  | 14  |
| 投与開始      |                  | 23<br>(内過去に治療あり4例)<br>(H22.8-H23.3:助成利用者の15%) |
| IFN 投与あり  |                  | 135(42%)                                      |
| 核酸アナログ    | 36(13%)          |   |

図 5 ウイルス検診陽性症例の治療状況

検診対象者は元々40歳以上であり、B型肝炎ではインターフェロン治療が行われた症例は無く、36例(13%)で核酸アナログ療法がおこなわれていた。C型肝炎に対するインターフェロン療法は98例ですで行われており著効が34例(35%)であった。肝炎診療連携にて専門医を受診し、今回インターフェロン導入となった症例は23例であり、同時期の肝炎医療費助成利用者の15%であった。C型肝炎は75歳以上も含めた対象で42%に一度はインターフェロン療法が行われていた。

また過去のインターフェロン導入までの経緯をみると受診時からインターフェロン導入まで期間は初年度が最も多かったが、2~4年かかって導入される症例も58%も存在した。4年以降になってインターフェロン導入される症例は非常に少なくなるが、6年後に導入された6例中5例は肝炎医療費助成が開始された年度にあたり、助成制度がインターフェロン導入の契機になったことが示唆された。

#### D. 考察

石川県では保健師を中心とした行政が肝炎ウイルス検診症例のフォローアップ事業を行っており、検診症例の把握に努めている。これまでのフォローアップデータを生かすため、年1回は専門医療機関を受診すべきという厚生労働省からのガイドラインを結びつけた「肝炎診療連携」を開始している。本研究ではこれら

の統合データベースから患者動向を解析した。

無症候性キャリアが多いB型肝炎に比べ、C型肝炎症例は経年で病態が進行しており、症状のなく比較的ALT値も低いとされる検診症例においても早期の治療介入が必要と考えられた。一方B型肝炎症例は無症候性キャリアが「大丈夫」「問題ない」などと言われている可能性が高く、定期受診から脱落する傾向にあり、肝がんスクリーニングの観点から懸念がある。B型肝炎無症候性キャリアにはわかりやすいパンフレットなどを用いて定期受診の重要性を説明するなど対策が必要であると考えられた。また精密検査未受診症例で慢性肝炎、肝硬変症例は受診者と同等に存在しており受診勧奨の重要性があらためて確認された。

C型肝炎治療導入には助成制度がひとつの契機になったことが確認された。長期間抗ウイルス療法を導入されていない症例は、専門医受診、あるいは効果の高い新薬の登場などの契機が必要でありテラプレビル併用療法は一つの契機となる可能性がある。

#### E. 結論

検診陽性者の経年フォローをもとにした統合データベースから患者受診動向、治療介入を含めた自然史、抗ウイルス療法導入の契機など様々な肝炎対策に生かせる解析が可能であった。

#### F. 健康危険情報

今回の研究内容については特になし

#### G. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.

## 2. 学会発表

### 1) 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし

## 「山梨県におけるウイルス肝炎診療ネットワークの構築」

分担研究者：井上泰輔 山梨大学医学部第一内科・肝疾患地域先端医療システム学 講師

研究協力者：坂本 穰 山梨大学医学部第一内科・肝疾患センター 准教授  
榎本信幸 山梨大学医学部第一内科 教授

### 研究要旨：

ウイルス肝炎診療ネットワーク Y-PERS-GF を山梨県内 84 施設、126 名の医師で組織し、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、治療時期の検討をおこない、治療例でのアウトカム解析を続けている。

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。

### A. 研究目的

ウイルス肝炎診療に関する全国規模のデータベースの構築に寄与するデータ集積法の検討および実際のデータ集積のために、山梨県におけるウイルス肝炎診療ネットワークの構築を進めている。本年度は、昨年度後半に宿主遺伝子情報や肝硬度測定を追加した Y-PERS-GF ネットワークの現状評価と、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を目的とした。

### B. 研究方法

(1) 平成 16 年 12 月に始めた Yamanashi-PEG-IFN  $\alpha$  2b + Ribavirin Study (Y-PERS) へ平成 22 年 10 月に宿主ゲノム (G) とファイブロスキャン (F) の検討を追加し、Y-PERS-GF と名付け、山梨県内 84 施設、126 名の医師で診療連携を行っている。現在のところ、HCV genotype、ISDR 変異数、コアアミノ酸変異、IRRDR 変異数、IL28B 変異、ファイブロスキャンでの肝硬度測定を通常の保険適応内検査に加えている。大学病院通院患者以外のすべてのネットワーク施設通院患者で各種

保険適応外検査を可能とするため、大学病院に開設したサポート外来を一度のみ受診して同意書取得の元各種検査を行っている。検査結果は紹介医へ報告され、治療適応の判断や実際の治療は紹介医で行うことが可能である。治療例のデータは後に匿名でネットワーク事務局へ送られアウトカム解析に用いられる。

(2) 山梨県の協力の元、山梨大学医学部附属病院と肝疾患センターの主催で、肝疾患コーディネーター養成講習会を開催し、専門知識を持つコメディカルスタッフの育成を行っている。C 型肝炎、B 型肝炎、肝硬変、肝癌、その他の肝疾患（アルコール性・自己免疫性肝疾患・脂肪肝・NASH）、肝炎患者の精神的ケア、肝癌の外科的治療、肝炎治療に関する公的助成制度の計 8 講義を受講し、修了試験に合格した者へ大学からの修了証と県知事からの認定証を発行している。

### 倫理面への配慮

Y-PERS-GF は平成 22 年度 9 月に山梨大学倫理委員会 遺伝子解析研究に関する専門委員会の承認を受け、参加患者へは文書による説明



を行い、同意書を得ている。

### C. 研究結果

(1) 山梨大学消化器内科に開設したサポート外来である Y-PERS-GF 外来へは、平成 22 年 10 月以来平成 24 年 1 月までのところ 75 名がネットワーク関連施設から紹介されて受診している。

平成 23 年にネットワークへ登録されたインターフェロン新規導入症例数は大学症例 18 例、ネットワーク施設症例 41 例の合計 59 例のみであり、昨年度までの登録数と比較し減少した。平成 16 年からの累積登録症例は 1005 例となり、うち 41% が大学症例、59% がネットワーク症例であった。このうち遺伝子情報を含めた詳細な検討が可能であった 460 名の解析では、SVR 率は 1 型 50% (156/311)、2a 型 86% (76/88)、2b 型 82% (50/61) であった。また 1 型において ISDR 変異数 1 個以下での SVR 率は 42%、2 個以上では 86%、IRRDR 変異数 3 個以下では 26%、4 個以上では 71%、IL28B major allele (T/T) で 63%、minor allele (T/G または G/G) では 15% であり、それぞれに統計学的有意差を認めた。さらに、他の臨床的因子を加え多変量解析を行うと、PEG-IFN+リバビリン療法の独立した治療効果規定因子は年齢<60 歳、ISDR 変異数 1 個以上、IRRDR 変異数 4 個以上、IL28B major allele であった。

(2) 肝疾患コーディネーター養成講習会は、平成 21 年度 40 名、22 年度 46 名、23 年度 67 名、合計 153 名が受講し、各年度に 23 名、32 名、57 名、合計 112 名が認定コーディネーター試験に合格した。受講者の職種は、保健所所属の医師、獣医師、保健師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、栄養士、ケアマネージャー、県庁職員、町役場職員であった。

山梨大学医学部附属病院肝疾患センター相談窓口に認定コーディネーター 1 名を配置しており、平成 22 年度には延べ 959 件、平成 23 年度 (10 月まで) に 456 件の問い合わせがあったが、合計 1415 件の総問い合わせ件数中、

医師の対応を必要としたものはわずか 10 件 (0.7%) のみであった。

認定コーディネーターの継続した最新知識の習得と、コーディネーター同士の情報交換のため、スキルアップ講座とコーディネーターネットワーク集会を平成 23 年 11 月に開催した。32 名の認定コーディネーターが参加し、新規抗ウイルス治療薬や B 型肝炎訴訟など近年の話題についての講義を受けた。今後も定期的な開催が予定されている。

### D. 考察

Y-PERS-GF 外来により県内全域のネットワーク参加施設受診者が、インターフェロン治療効果予測に有用と考えられるウイルス側および宿主側遺伝子検索と、ファイブロスキャンでの肝硬度の測定が受けられる体制となっている。これにより、現行の治療選択のうちどの治療法でどの程度の著効率が期待できるか予測が立ち、また肝硬度によりどの程度発癌リスクがあるのか、肝硬変へ近づいているのか推測可能となり、治療時期を急ぐ必要があるのか、しばらく待つという選択肢もあるのかとの検討ができる。近年 C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療薬は進歩を続けており、今後数年でさらなる新規治療薬の導入も期待されている。こうした背景で各種遺伝子検索や肝硬度測定が、ごく少数の専門研究施設受診者のみならず多くの一般医療施設受診者で受けられるよう全国的な制度の拡大が望まれる。そのためには各種検査の健康保険適用が一つの解決策であるが、現状での一案として本県での診療連携は有効と考える。

本年度の新規インターフェロン治療導入例は、近年で最少数であった。この背景には、遺伝子検索により難治と判断され、プロテアーゼインヒビターの導入を待つ症例や、さらなる新規治療を待つ症例がいること、肝硬度測定により治療を急ぐ必要がないと判断される、あるいは年齢を加味すると治療不要と考えられる症例も存在するためと考えられる。こうした治療適応を、Y-PERS-GF 外来受診者で実際にどの検査結果を元に、どのように

判断されているのか追跡することが今後の課題であり、それにより実質的な治療適応症例数の検討や、現在行っている検討項目中、どの検査が治療適応判断に最も有用であるか、または不要であるか等の検証が可能となる。

ウイルス肝炎治療に関連する検査法、治療法の進歩や公的助成、訴訟関連等の情報が急速に増えてきており、肝炎診療連携を進める上で専門的な知識を持つコメディカルスタッフの育成は不可欠と考えられる。本県で平成21年度から開設している肝疾患コーディネーター育成講習会へは年々受講者数が増え、医療従事者のウイルス肝炎への強い関心がうかがえる。本県で現在行っている全8講義中、内科医師が5講義、外科医師が1講義を担当している他、肝炎患者の精神的ケアを研究している看護学部教官と、県庁の公的助成担当員がそれぞれ1講義を担当しているのが特色である。

実際に山梨大学附属病院肝疾患センター相談窓口では認定コーディネーターを配置したことにより、ほとんどの相談を医師へのコンサルトなしに対応可能となっており、肝臓専門医の負担をへらすとともに、認定コーディネーター自身も大きなモチベーションを持ち業務にあたっている。

#### E. 結論

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と考えられる。

#### F. 研究発表(本研究に関わるもの)

##### 1. 論文発表

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 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

3. その他  
なし

## 2. 学会発表

- (1) 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.
- (2) 進藤邦明、小松信俊、雨宮史武、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝癌リスク群の囲い込み. 第 15 回日本肝臓学会、福岡、2011 年.
- (3) 坂本穰、中山康弘、小松信俊、進藤邦明、雨宮史武、井上泰輔、前川伸哉、榎本信幸. C 型慢性肝炎の IFN 治療後に発癌した肝癌の疫学的・ウイルス学的特徴. ワークショップ 第 47 回日本肝癌研究会、静岡、2011 年.
- (4) 雨宮史武、辰巳明久、小松信俊、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、前川伸哉、坂本穰、本杉宇太郎、佐野勝廣、荒木力、榎本信幸. 肝硬度を用いた肝細胞癌発癌リスクの評価. 第 47 回日本肝臓学会総会、東京、2011 年.
- (5) 坂本穰、前川伸哉、小松信俊、雨宮史武、進藤邦明、中山康弘、井上泰輔、榎本信幸. ウイルス変異と宿主ゲノムからみた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療効果と将来像. 第 97 回日本消化器病学会総会、東京、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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表