

201125012B

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎に関する全国規模のデータベース構築
に関する研究

(H21-肝炎-一般-012)

平成21～23年度 総合研究報告書

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21～23年度 総合研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成24(2012)年3月

まえがき

わが国には、肝炎ウイルス感染者（キャリア）が約 350 万人存在し、その内訳はB型肝炎 110～140 万人、C型肝炎 190～230 万人と推定されている。これらのキャリアのうち、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌を発症している患者はその一部ではあるものの、治療適応のある患者に対して適切な抗ウイルス療法を実施し慢性肝障害の進展を抑止することは、肝炎対策における喫緊の課題の一つである。これを推進するために、国と自治体は平成 20 年度からB型・C型慢性肝疾患のインターフェロン治療に対して、さらに、平成 22 年度からはB型肝炎の核酸アナログ製剤治療に対する公的な医療費助成を開始し、インターフェロン治療に関しては平成 22 年度までの 3 年間に約 10 万人、核酸アナログ製剤治療に関しては平成 22 年度単年で約 3.8 万人が受給したと報告されている。患者を取り巻く診療環境の整備の一つとして、国際的にも評価されるべき施策であろう。その一方で、本医療費助成事業に対して多額の税金が投入されている以上、そのアウトカムに関しての厳密な検証がなされるべきであることは言うまでもない。

さて、わが国の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始めとして、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評価しうるものは、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る。昨今重要視される個人情報保護の問題に加えて、人的・財政的基盤の問題で継続的に維持することが困難であったこともその一因であろう。平成 21 年度から開始させていただいた本厚生労働科学研究では、自治体主体で遂行されているインターフェロン医療費助成事業に連結する方式で、「肝炎に関する全国規模のデータベース構築」を目指すこととした。幸いにも、平成 23 年 3 月の時点で全国 41 都道府県の自治体にご協力いただき、これまでに約 8,500 例の治療効果判定報告書を収集することが出来た。日々発展途上にある本データベースを用いた解析結果、ならびに、各研究分担者の 3 年間の研究成果を纏めた総合研究報告書をお手元にお届けする。ご高覧いただければ幸いである。

最後に、本厚生労働科学研究にご貢献いただいた研究分担者の先生方、快く研究協力者をお引き受けいただいた自治体肝炎対策部署の方々、ならびに、お忙しい日常診療の合間に治療効果判定報告書をご記入下さった全国の先生方に、心より御礼申し上げる次第である。

平成 24 年 3 月

研究代表者 正木尚彦

独立行政法人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

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
正木 尚彦	
II. 分担研究報告	
1. B型・C型慢性肝炎の公的医療費助成の効果	21
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	25
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	31
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	35
1) 高齢者C型慢性肝炎におけるインターフェロン療法の費用対効果	
2) C型慢性肝炎に対する interferon 療法の薬物有害反応	
新保 卓郎	
5. 広島県における肝炎対策事業に関する研究	41
高橋 祥一	
6. 石川県肝炎ウイルス検診統合データベースの構築と解析	47
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	53
井上 泰輔	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	59

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」
平成 21～23 年度 総合研究報告書

「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」

研究代表者：正木尚彦 国立国際医療研究センター 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 41 自治体の協力を得て、インターフェロン医療費助成を受けた B 型・C 型肝炎患者の治療効果判定報告書の収集・解析を行うシステムを構築した。平成 23 年 12 月までにデータを確定した 8,417 人の内訳は、B 型 124 人、C 型 8,281 人、B+C 型 12 人で、投与完遂と判断された初回治療 4,220 人、再治療 1,476 人における治療効果はきわめて良好で、特に、難治例とされる 1 型・高ウイルス量群に対するリバビリン併用療法による著効率は各々 60.1%、49.4%であった。ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果には有意な地域差を認めなかったが、年齢中央値、高齢者比率、再治療比率、投与完遂率などの患者受療状況に関しては、地域差の存在することが判明した。当該地域における肝炎患者の実態を考慮に入れることにより、地域の特性に応じた肝炎対策の推進が可能となる。

研究分担者

泉 並木 武蔵野赤十字病院消化器科
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター
祖父江友孝 国立がん研究センター
がん対策情報センター
新保卓郎 国立国際医療研究センター
研究所 医療情報解析研究部
高橋祥一 広島大学大学院
分子病態制御内科学
酒井明人 金沢大学光学医療診療部
井上泰輔 山梨大学大学院第 1 内科
今村雅俊 国立国際医療研究センター
国府台病院消化器科

研究協力者

有井滋樹 東京医科歯科大学大学院
肝胆膵・総合外科
石橋大海 国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター
岡 慎一 国立国際医療研究センター
エイズ治療・研究開発センター

A. 研究目的

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始めとして、比較的少数の専門医療機関の間ではテーマに応じて構築されてきたが、全国規模データベースと言えるものは、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査が挙げられるくらいであり、また、人的・財政的問題から継続的に維持することが困難であった。ところで、肝炎対策については、検査体制の充実、標準化医療の確立とその均てん化による治療水準の向上が重要であることから、国では 2007 年度から各都道府県に肝炎対策協議会、肝疾患診療連携拠点病院の設置等の施策を推進しており、また、各都道府県においても肝疾患診療連携拠点病院を中心に情報提供および人材育成するシステムの構築が図られているところである。一方、ウイルス性肝炎については、医療技術の進歩に伴い治療法が開発され、治療成績も著しく向上している。さらに、国内外のウイルス性肝炎に関する研究の進歩はめざましく、常に国内外の最新の医療情報に基

づく診療を全国津々浦々で均等に享受できるシステムの構築が急務である。これら喫緊の課題に対応するために、2008年10月に国立国際医療センター（現独立行政法人国立国際医療研究センター）国府台病院内に設置された肝炎・免疫研究センターの肝炎情報センター（情報企画室[現肝疾患医療情報室]および研修推進室[現肝疾患研修室]）を中心に、1) 市民向け、一般医療従事者向け、肝臓専門医向けのホームページ開設による最新情報の提供、2) 肝疾患診療連携拠点病院間における情報共有に対する支援、3) 医療従事者に対する研修の企画・立案・推進に関する諸事業をすでに開始している。従って、今後、各都道府県の肝疾患診療連携拠点病院と肝炎情報センターとの間で双方向的な患者臨床情報のやり取りを円滑に行えるシステムが構築できれば、まさに全国規模の肝炎データベースの設立に寄与することが期待される。

本厚生労働科学研究では、主研究として、平成20年4月から全国で展開されているB型・C型肝炎のインターフェロン治療に対する医療費助成事業をより効率的ならしめるためにも、上記ネットワークの将来的な活用も視野に入れて、全国の自治体肝炎対策部署から手上げ方式による研究参加を募り、モデル肝疾患の一つとして、わが国でインターフェロン治療を受けているB型・C型肝炎患者の年齢、性別、肝病変進行度、ウイルス型、ウイルス量、副作用の出現状況、および最終的治療効果等に関する臨床情報の収集を開始することとした。さらに、副研究として、インターフェロン治療における診療アクセスを改善する方策として、外来導入の積極的推進が妥当かどうかを明らかにするために、①「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究」、ならびに、これに付随して、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前向き登録し、②「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する患者アンケート

調査」を、最後に、本研究事業についての問題点を把握する目的で、③「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」を行うこととした。

B. 研究方法

1. 主研究「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順次情報提供していただくこととしており、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。

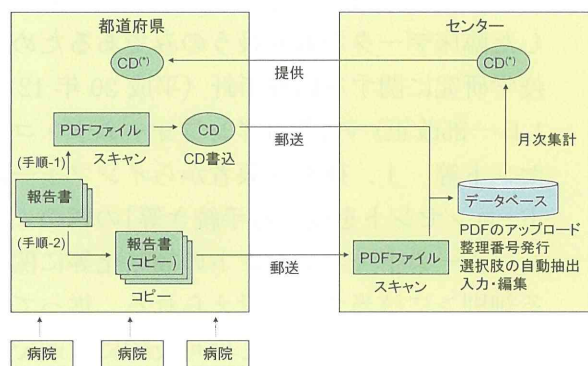
③各都道府県は、スキャナ（都道府県が備品として保持しているもの）により報告書のオモテ面をパソコンに取り込み、この情報をCD-R又は紙媒体（報告書オモテ面のみのコピー）として肝炎情報センターへ郵送する。患

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

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

3) 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炎患者インターフェロン治療効果判定報告書が都道府県へ送られることについては、B型・C型肝炎患者のインターフェロン治療に対する医療費助成が都道府県事業という性格で実施されていることから、特に倫理的問題はないが、個人情報の取扱いに係る受給者同意の有無・同意取得方法については、各都道府県において条例等関係法規に照らし、適宜、判断するものとする。平成22年4月以降は、医療機関の手間を減らすために、最初の医療費助成申請の際に、「IFN

公費助成のアウトカムを把握することは医療行政上もきわめて重要ですので、厚生労働省研究班がIFN治療効果判定報告書の収集・解析を行うことになっています。報告書は患者様の個人情報を自治体担当部署において削除した後に厚生労働省研究班へ送付しますので、「全くご心配はありません」のような文言を入れて治療開始前に同意取得を得る様式を採用する自治体が増えつつある（少なくとも13県以上）。その後、都道府県は肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書（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型肝炎患者の報告数が全体の1.5%に過ぎないため、現時点ではC型肝炎患者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。

2. 副研究①インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究

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年以降にすでに施行され治療効果判定が可能なC型慢性肝炎患者を対象とし、治療導入時の形態（入院導入か外来導入か）によって治療効果、安全性に差があるかを後ろ向きに検討した。本研究には大学病院3施設、一般病院6施設、かかりつけ医5施設の計14施設が参加し、一定期間に治療を受けた患者を連続的に登録するように周知徹底した。尚、本研究の遂行に関しては国立国際医療センター（現国立国際医療研究センター）の倫理委員会において迅速審査を受け、承認を得た（平成21年5月26日付け）。

・評価項目：

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

・解析方法：

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

・研究における倫理的配慮：

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

3. 副研究②「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する患者アンケート調査」

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おこなった。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 ヶ月目に行なうよう、研究協力者に依頼した。本前向き研究には大学病院 3 施設、一般病院 6 施設、かかりつけ医 5 施設の計 14 施設が参加し、一定期間に治療を受けた患者を連続的に登録するように周知徹底した。

- ・アンケート評価項目：（紙面の都合で省略）
- ・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する。また、本研究の遂行に関し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）の倫理委員会において審査を受け、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する。

4. 副研究③「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」

本研究事業は平成 22 年 1 月 21 日の時点における協力自治体 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た 37 都府県の肝炎対策担当部署を対象に、メールによるアンケート調査を実施した（調査期間：2010 年 11 月 16 日～12 月 10 日）。

- ・調査項目：

後述する研究結果に列挙した 11 項目であ

る。

C. 研究結果

1. 主研究「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」

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（7,696 人）について、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＋レベトールが 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+レベトール 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。

2. 副研究①インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する後ろ向き研究

研究に参加した 14 施設から計 954 例の調査票が回収された。ペグインターフェロン治療を終了し治療効果判定が可能な 879 例を解析対象とした。

1) 患者背景因子：性別では男性：女性：未記入=409 例 (46.5%)：456 例 (51.9%)：14

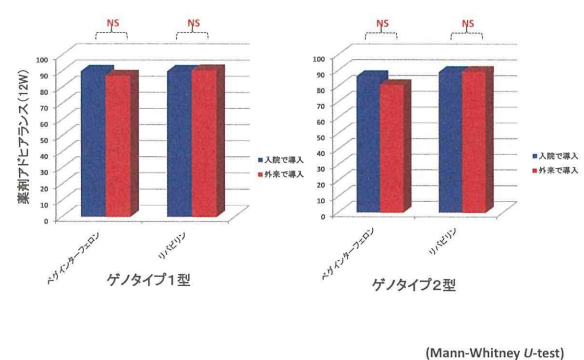
例で、平均年齢は男性 55.1±11.7 歳、女性 57.3±11.0 歳で女性の方が高年齢であった ($P = 0.012$)。初回治療：再治療 = 604 例 (68.7%)：272 例、HCV 遺伝子型は 1 型：2 型 = 578 例 (65.8%)：270 例 (30.7%) で、肝生検が 458 例 (52.1%) に実施されており、A0/A1/A2/A3 = 10 例/171 例/218 例/29 例、F0/F1/F2/F3/F4 = 19 例/207 例/115 例/68 例/20 例であった。

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

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

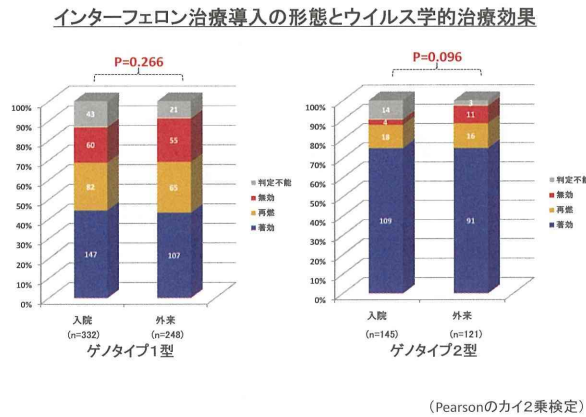
4) 薬剤のアドヒアランス：併用療法施行 700 例について、投与開始 3 ヶ月目までのアドヒアランスを算出したところ、ペグインターフェロン 89.1±17.2%、リバビリン 90.0±16.4%と両薬剤ともに良好に保たれており、また、施設間での差異もほとんど認めなかった。入院導入と外来導入で比較しても、全く有意差を認めなかった (下図参照)。

入院導入と外来導入における薬剤アドヒアランスの比較



5) ウイルス学的治療効果：併用療法を施行

した症例における著効率（ITT 解析）はゲノタイプ1型で45.7% (237/519)、2型で76.3% (161/211)と満足すべき成績であったが、入院導入と外来導入で比較しても、全く有意差を認めなかった（下図参照）。



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

3. 副研究②「インターフェロン治療における診療アクセス改善策に関する患者アンケート調査」

研究に参加した14施設から計90例のアンケート調査票が回収された。

1) 患者背景因子：性別では男性：女性=46例：44例、年齢分布は20歳代：30歳代：40歳代：50歳代：60歳代：70歳代=3例：4例：21例：28例：21例：12例で50歳代が最も多かった。職業は会社員：公務員：主婦：自営業：学生：医療関係者：無職：その他=23例：1例：18例：7例：0例：1例：24例：14例で、無職+その他で全体の43%を占めた。36例が過去のIFN治療歴を有していたが（週3回IFN製剤22例、ペグインターフェロン製剤

16例、重複あり）、54例（60%）が初回治療例であった。

2) これまでにインターフェロン治療を受けなかった理由（初回治療例のみを対象）：重複回答での結果を図1に示した。「自覚症状がない」が24例で最も多く、次いで、「仕事・勉強が忙しい」と「副作用が心配」が20例ずつ、「お金がかかる」12例の順であった。尚、単一回答を求めた結果では、「自覚症状がない」が11例で最も多く、次に「仕事・勉強が忙しい」が10例、「副作用が心配」と「その他」が各8例の順であった。尚、「高齢だから」を挙げた患者は一人もいなかった。

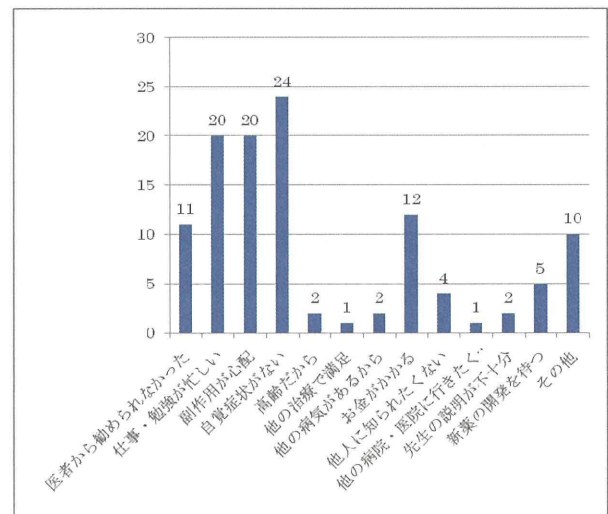


図1 これまでインターフェロン治療を受けなかった理由（初回治療例を対象、重複回答可）

3) 治療開始状況（図2）：治療導入が入院か外来か、入院の場合には平日からか、土・日からか、さらに、入院期間が10日以上か9日未満かで分類すると、外来導入が53例（60%）と最も多く、次いで、平日入院10日以上が22例（25%）を占めた。土・日入院は計6例ときわめて少数であった。

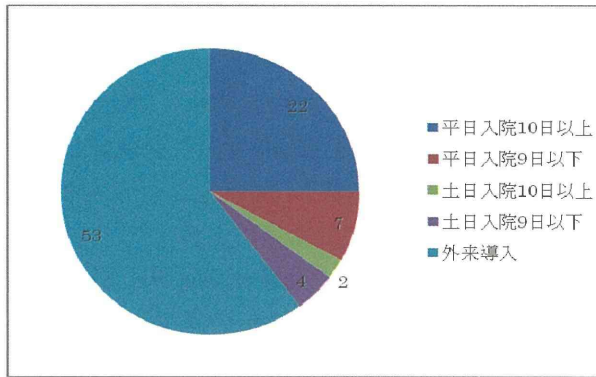


図2 治療開始状況

4) 入院で開始した患者に対する質問：まず、「入院期間についての印象」を聞いたところ、「ちょうど良かった」は11例(30%)に留まり、一方、「もっと短くても良かった」と「外来導入でも良かった」を併せると、約60%の患者が入院期間の短縮あるいは外来での導入が可能と考えていることが明らかとなった(図3)。平日入院の患者29例に対して「土・日からの入院」を希望するかを質問したところ、「希望する」はわずか2例のみで、27例(93%)は「希望しない」と回答した。

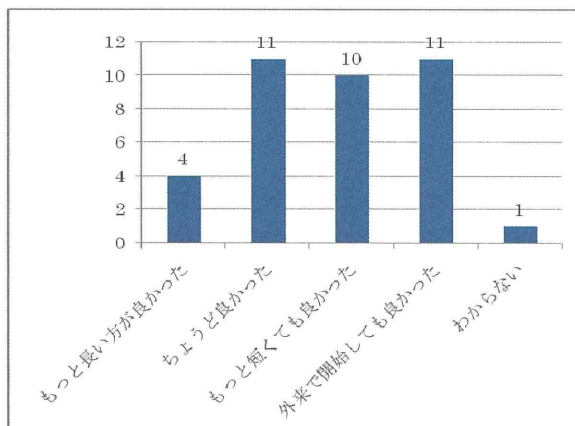


図3 入院導入に対する満足度調査

5) 外来で開始した患者に対する質問(図4): 外来導入に対する印象を質問したところ、「入院で開始したかった」はわずか2例のみで、その理由は、「体調がおもわしくなかった」、「なんとなく入院が安心」が各1例で、比較的消極的な内容であった。一方、42例(79%)は「外来開始でよかった」と回答し、

現状に十分満足していることが判明した。

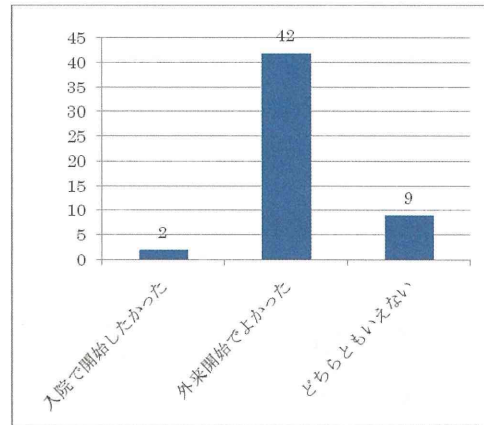


図4 外来導入に対する満足度調査

6) 外来での通院状況：病院・クリニックにどのような時間帯に通院しながら治療を継続しているかについて質問したところ、平日昼間が約80%と最も多く、平日の夕方、ないし土・日の通院は少数であった(図5)。

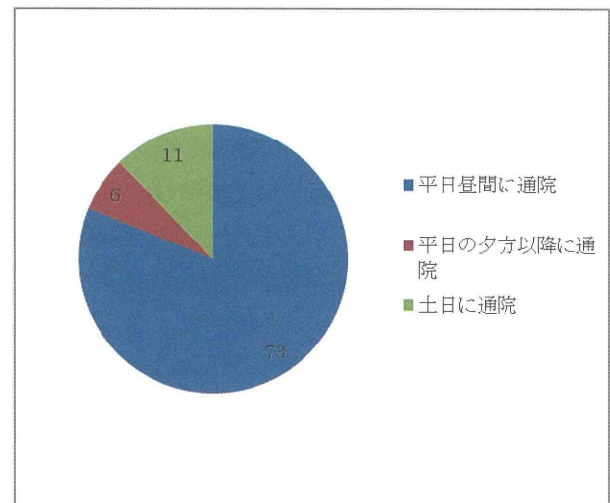


図5 外来での通院状況

平日昼間に通院している患者73例に対し、それ以外の時間帯(平日の夕方以降、土・日)における通院がインターフェロン治療への診療アクセスを改善するかを質問したところ、52例(71%)が「そう思う」と回答した(図6)。

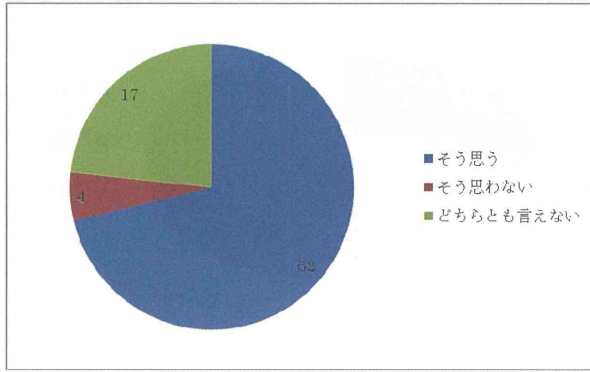
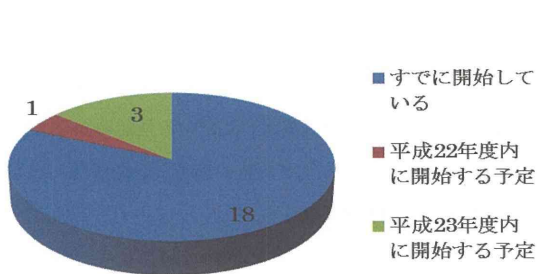


図6 平日昼間以外の時間帯（平日の夕方以降、土・日）における通院がインターフェロン治療への診療アクセスを改善するか

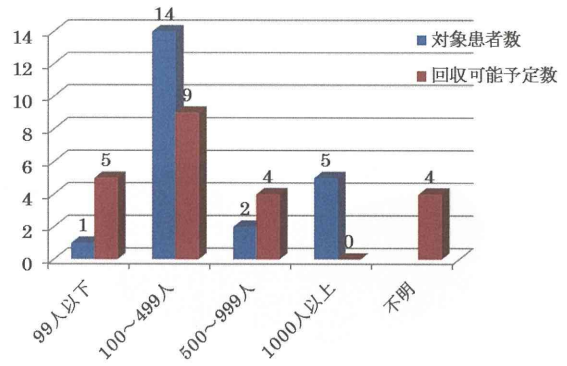
4. 副研究③「インターフェロン療法に係わる公費助成を受けた、B型・C型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築についての自治体向けアンケート調査」

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？

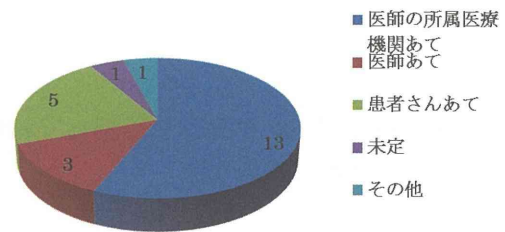


2) インターフェロン治療効果判定報告書の対象となる患者様は1年間（平成22年度内）で凡そ何名くらいでしょうか？（1型では平成20年10月から平成21年9月まで、2型では平成21年4月から平成22年3月までに導入した症例が基本対象となります）

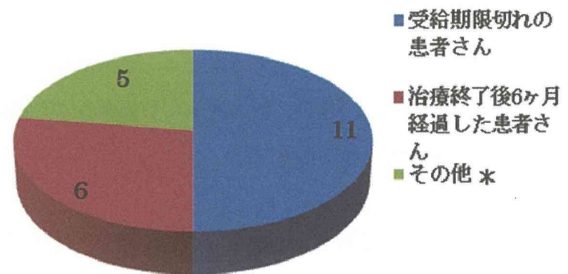


3) そのうち、実際にインターフェロン治療効果判定報告書が回収可能な患者様は1年間（平成22年度内）で凡そ何名くらいでしょうか？対象患者総数は14,035人と算定され、回収可能予定総数は4,517人（32%）と見積もられた。

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）

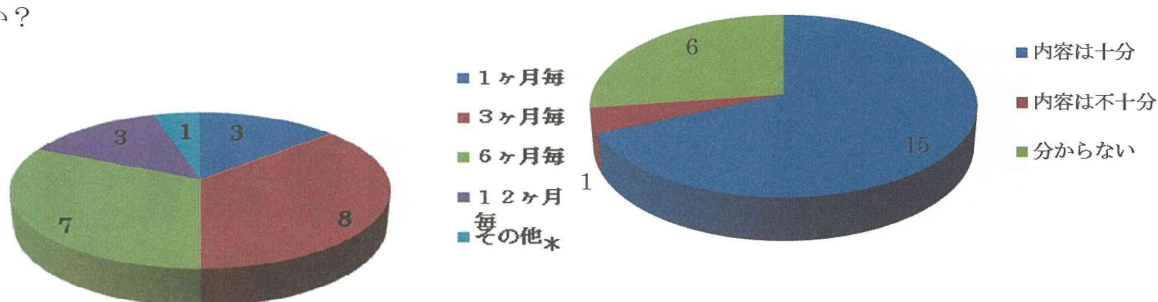


5) インターフェロン治療効果判定報告書の配布時期はどのようにお決めでしょうか？



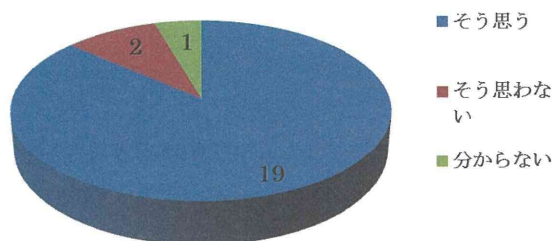
その他：H22.4月に対象患者あて一斉送付；契約締結時および事業実施通知送付時；1年度分を一括送付（12月）；年度初めに拠点・専門医療機関等へ配布

6) 事務作業上どれくらいの間隔が適切でしょうか？

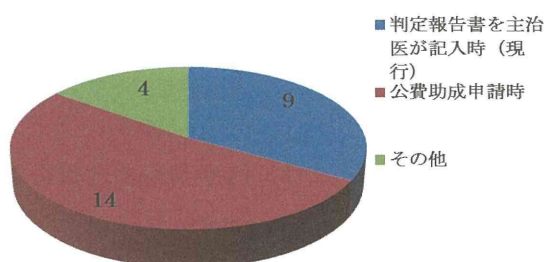


*：1年分を一括して送付（12月）

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 だいたいのものが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。

尚、上記の副研究①、②の内容は、日本肝臓学会機関誌に原著論文として掲載済みである (正木尚彦ほか. 肝臓 51(7):348-360, 2010)。

5. 研究分担者からの報告

本研究事業では、各自治体で肝疾患診療連携拠点病院に指定されている施設の事業担当者および疫学専門家に研究分担者をお願いした。すなわち、泉 並木班員 (東京都 武蔵野赤十字病院)、八橋 弘班員 (長崎県 国立病院機構長崎医療センター)、祖父江友孝班員 (国立がん研究センター)、新保卓郎班員 (国立国際医療研究センター)、高橋祥一班員 (広島県 広島大学)、酒井明人班員 (石川県 金沢大学)、および、井上泰輔班員 (山梨県 山梨大学) である。今村雅俊班員 (国立国際医療研究センター) は、研究代表者の補佐として上記の副研究②、③を遂行した。泉班員、八橋班員、高橋班員、酒井班員、井上班員は各自自治体におけるインターフェロン・核酸アナログ医療費助成事業に係わる諸問題をさまざまな観点から検討し、祖父江班員はがん領域におけるデータベース構築に携わっている豊富な経験から各種提言を行った。新保班員は、今回のインターフェロン治療効果判定報告書収集・解析に用いた生データを二次利用し、インターフェロン治療の費用対効果や有害事象発現に係わる諸因子に関しての検討を行った。その詳細については、各研究分担者による 3 年間の分担研究報告書に述べられているので、研究要旨を引用するに留める。

・泉研究分担者 (東京都 武蔵野赤十字病院)

「B 型・C 型慢性肝炎の公的医療費助成の効果」: わが国では依然として肝癌による死亡者数が年間 3 万人を超え、これを防止する対策が急務である。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。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。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。検診から専門医療に結び付ける際の問題点を把握し、対策を講じることが重要な課題である。また専門医とかかりつけ医が協力して治療を行うシステムの一環として地域で共通の医療連携パスを作成し、医師会と一緒に運営する試みを開始した。

・八橋研究分担者 (長崎県 国立病院機構長崎医療センター) 「長崎県の IFN 医療費助成制度申請状況および治療効果判定のシステムの構築について」: 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。

・祖父江研究分担者 (国立がん研究センター)

「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」: (1) 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。(2) 全国規模のデータベースを構築するには、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。(3) 全国規模のデータベースを構築するには、双方向の情報の流れを構築し、維持することが、質の高いデータを収集するために重要である。(4) 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。(5) 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。

・新保研究分担者 (国立国際医療研究センター) 「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. 1) 高齢者 C 型慢性肝炎におけるインターフェロン療法の費用対効果 2) C 型慢性肝炎に対する interferon 療法の薬物有害反応」: 平成 21 年度から 22 年度にかけて、65 歳以上の高齢者 C 型慢性肝炎にペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行った時の費用対効果を、大規模データベースで得られた個別患者の治療成績に基づき検討した。登録されている対象患者は実際にはすべて治療を受けているが、もし治療を受けない場合は慢性肝炎が継続すると仮定し、この

場合との増分の費用対効果を検討した。この研究での解析対象は、802 人であった。年齢の中央値は 68 才 (IQR66-70, 範囲 65-82)、男性 377 人、女性 425 人。初回治療は 532 人、再治療は 246 人。HCV1 型 565 人、2 型 219 人。高ウイルス量 725 人、低ウイルス量 69 人。血小板 < 10 万 mm³ は 77 人、10 万-14.9 万 mm³ は 327 人、15 万 mm³ 以上は 378 人であった。治療完遂 645 人、中断 152 人、治療効果は無効 198 人 (24.7%)、再燃 222 人 (27.7%)、著効 382 人 (47.6%) であった。増分の費用対効果比は 121 万円/QALY (95%信頼区間、107-134 万円/QALY) であり、費用対効果は良好と考えられた。平成 23 年度は、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 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 ≥ 15 万は 4,077 (59.0%)、ALT > 60 は 2,820 (40.3%)、Genotype 1/2/3 はそれぞれ、4,683 (66.7%) / 2247 (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。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。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。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。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。

・高橋研究分担者 (広島県 広島大学) 「広島県における肝炎対策事業に関する研究」: 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、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 治療を行っていたのは 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。

・酒井研究分担者 (石川県 金沢大学)「石川県肝炎ウイルス検診統合データベースの構築と解析」：石川県では肝炎ウイルス検診初年度より行政が症例のフォローアップ事業を行ってきたがそのデータを十分に解析できず対策立案に生かされていない。そこで石川県では専門医療機関で構成される肝炎診療連携協議会への行政データ移管と年一回の専門医療機関受診勧奨を行う「石川県肝炎診療連携」を立案、開始した。開始までには県、市町、医師会、専門医療機関と協議を重ね、個人情報保護をクリアするために患者より同意をとりデータ移管を行った。行政フォローデータ、肝炎治療費助成データ、専門に受診時データからなる統合データベースは検診症例の状況把握、問題点の抽出、対策の立案に有用であると考えられた。

・井上研究分担者 (山梨県 山梨大学)「山梨県におけるウイルス肝炎診療ネットワークの構築」：ウイルス肝炎に関する全国規模のデータベース構築のためのデータ集積法のモデルケースとして、また実際のデータ集積のため、診療ネットワークを組織している。全県のネットワーク施設通院患者で各種遺伝子変異や

ファイブロスキャンでの肝硬度を測定することにより、詳細な治療効果予測と発癌危険度を考慮した治療適応の判断が可能であり、治療症例のアウトカムを多数例で解析可能となる。本ネットワーク参加施設症例は、全県の抗ウイルス治療例中 7 割強を占めている。

インターネットを利用し、コンピュータ画面上でウイルス肝炎診療情報を図表化し、患者、かかりつけ医、専門医、薬局等で共有可能となるシステムを構築している。これにより患者の通院継続モチベーションの維持や、検査・投薬の重複・欠落の確認、医療連携の充実等の利点の実現可能となる。また診療データベース構築への応用も期待される。

専門医の持つ最新の情報を共有し連携するため、患者向けに市民講座や患者会との連携、一般医のために学術講演会やネットワークを生かした診療連携、専門知識を持つコメディカルスタッフ養成のため肝炎患者コーディネーター養成講習会を開催している。

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。

特に、平成 24 年度以降の検討課題として、以下の 3 点を挙げておきたい。

- 1) B 型肝炎核酸アナログ製剤投与例に関してもデータベース化を図り、患者実態を明らかにする。
- 2) C 型肝炎のインターフェロン治療に対する受療状況の地域差（高齢者や再燃・無効例への取り組み）の原因を明らかにし、地域特性に応じた肝炎対策のあり方を検討する。
- 3) すでに構築した C 型肝炎インターフェロン治療効果判定報告書に関するデータベース、および、その解析結果を肝炎情報センターホームページ上に公開する手順について検討する。

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軌道に乗っており、全国的には満足すべきほぼ同等の治療成績を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、その地域における患者実態に即した指標を考慮に入れた上で、より詳細な解析を行う必要がある。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) 正木尚彦、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、泉 並木、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 2010;51(7):348-360.

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

3) 正木尚彦. 肝疾患診療連携拠点病院のミッション. 肝胆膵 2010;61(増刊号):20-27.

4) 正木尚彦. 肝炎情報センターの役割. 特集 肝疾患の地域医療連携. 肝胆膵 2010;61(5):721-729.

5) 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.

6) 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, Yatsunashi 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 2010;49(5):1853-60.

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

8) 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.

9) 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.

10) 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)

11) 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

12) 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.

13) 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.

14) 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.

15) 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.

16) 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.

17) 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.

18) 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.

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

20) Sobue T, Inoue M, Tanaka H. Cancer Registry and Epidemiological Study Working Group report. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Sep;40 Suppl 1:76-81.

21) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, Katanoda K, Ajiki W, Sobue T; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2004: based on data from 14 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40(12):1192-200.

22) Matsuda T, Marugame T, Ajiki W, Sobue T. Do the Japanese feel more suspicious about can-