

き、社会の視点からの検討を行った。本研究班で構築された大規模データベースから、各個人の年齢、性別、治療期間、治療成績を利用した。65才以上の高齢者慢性C型慢性肝炎の男女を対象とした。除外したのは、肝硬変、ペグインターフェロン以外のインターフェロン製剤の使用患者である。データベースに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算定した。

費用を評価するために、性別・治療期間に応じてペグインターフェロン・リバビリンの治療費用を計算した。治療後の費用として、SVRの患者では、通院経過観察費用を考慮した。SVR以外の患者では慢性肝炎外来費用を考慮した。感度分析のために治療後の費用については±50%の均一分布を考慮した。生産性費用は高齢者のため考慮しなかった。

効果の評価として、SVRの患者では効用値1、SVR以外の患者では0.7-0.9の均一分布を考慮した。治療後の生存は平均余命に従うとし、肝硬変・肝細胞癌への進展は今回考慮しなかった。これは保守的な評価であり、インターフェロン・リバビリン併用療法にとっては不利となる仮説の設定である。

割引率は3%とした。その他の入力データは以下のものであった。

ペグインターフェロン 29,550 円/週  
リバビリン 男性 3,068 円/日、女性 2,301 円/日  
通院経過観察費用 100,000 円/年  
慢性肝炎外来費用 180,000 円/年

信頼区間の算定にはブートストラップ法(1000回反復)を用い、仮定を設定した不確実な変数の影響については probabilistic sensitivity analysis を実施した。

解析は STATA SE ver. 11 にてプログラムを作成し実施した。

平成 23 年度の研究は以下のように実施さ

れた。

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) 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。

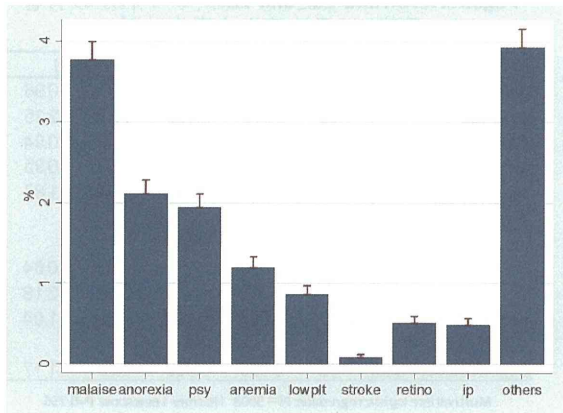
## C. 研究結果

21年度～22年度の研究結果では、増分の費用対効果比は 121 万円/QALY (95%信頼区間、107-134 万円/QALY)であった。Probabilistic sensitivity analysis では、モンテカルロ法により得られた ICER はほぼすべて threshold line (400 万円/QALY) の下方であり、費用対効果は良好と考えられた。

費用の内訳について、インターフェロン・リバビリン併用療法では治療費用が必要だが、長期の治療費用の節約があり、全体として費用は高くなるが、これは得られた効果に見合うものと考えられた。

23年度の研究に際し、2011年12月15日にデータを受領した。この研究での解析対象は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。

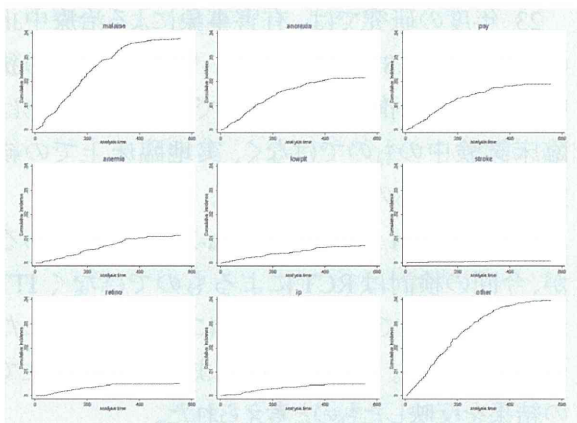


(図1) 薬物有害反応による治療中止発生率  
\*エラーバーは標準誤差

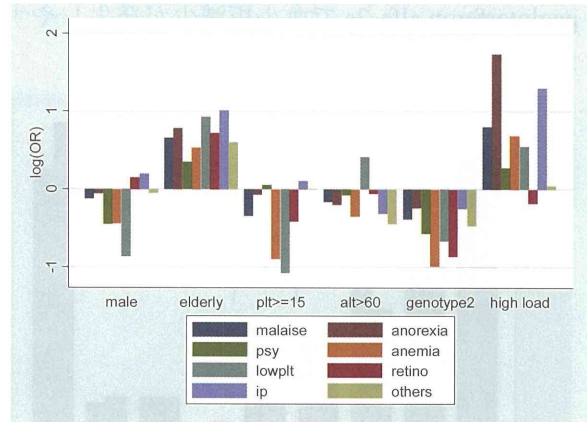
薬物有害反応による治療中止発生率は図1のようであった。個別の有害反応による治療中止は4%以内の発生率であった。いずれかの有害反応による中止は9.8% (95%CI: 9.1-10.5%)であった。

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。

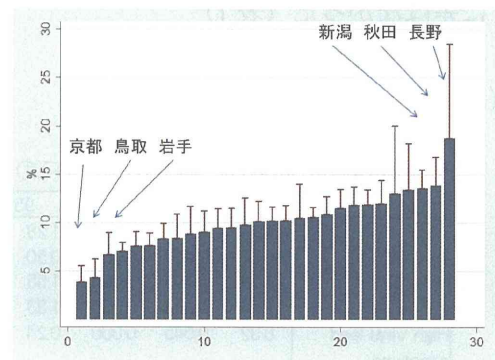


(図2) 薬物有害反応の累積罹患率



(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。

いずれかの薬物有害反応による地域(県)別の中止率は図4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)

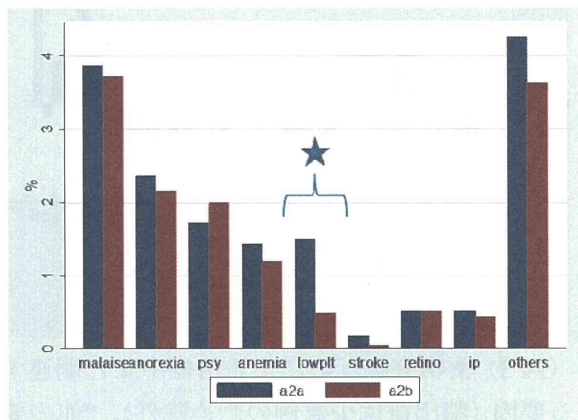


(図4) 県別の薬剤有害反応による中止率  
\*エラーバーは標準誤差、P=0.079

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薬物有害反応の発生率を見ると、両者で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 5)。



(図 5) 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

21 年度~22 年度の研究では、慢性肝炎インターフェロン療法の大規模データベースに基づき real world setting での費用対効果の評価を志向した。

65 才以上の高齢者でも増分の費用対効果比は 121 万円/QALY であり、これは他の通常受け入れられている医療技術と同様と考えられた。また保守的な前提、感度分析でも頑健な結果であった。

この検討の制約として次のものが考えられる。1) 治療期間中のすべての費用は捕捉されていない。2) インターフェロン・リバビリン併用療法患者と未治療者との直接比較ではない。

23 年度の研究では、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 の使用方法の違いなども考慮される。

#### E. 結論

高齢者 C 型慢性肝炎患者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。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。

また C 型慢性肝炎患者での peginterferon 療法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。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

- 1) 新保卓郎. 「医学知識」の生存期間. 日本医師会雑誌 139(6):1256, 2010.
- 2) 新保卓郎. 診療ガイドライン 有効性. 日内会誌 99:3042-3046, 2010.
- 3) 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
2. 実用新案登録
3. その他

## 「広島県における肝炎対策事業に関する研究」

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型肝炎ウイルス感染者は全国で 150-200 万人いるとされ、肝炎撲滅のための対策が急務といわれて久しい。2008 年度から開始された C 型肝炎に対する公費助成制度は、治療費が高額で導入をためらっていた患者にとって福音となったが、その治療効果の判定と今後の治療方針の再検討といった feedback のシステムが欠如している。今回全国規模のデータベース構築を行うにあたり、広島県における肝炎対策事業の現況とデータベース構築を行う場合の問題点を検討した。

### B. 研究方法

広島県の肝炎診療を検証するため以下の調査を行った。

①広島県における HCV の推定キャリア数と実際に発見されたキャリア実数を、平成 14～18 年に行われた住民検診、平成 4～13 年に広島県で独自に行った HCV 検診、献血時のスクリーニングの HCV 検査を用いて検討した。

②肝炎ウイルス検査の受診状況を調べるため、一般住民に対する聞き取り調査を行った。

③HCV キャリアと判明した患者に対して健康管理手帳を配布した。添付の医療機関受診報告用はがきを用いて、医療機関受診者数、専門医療機関受診者数、肝炎治療者数、IFN 治療者数を検討した。また 2011 年に再度パイロット研究として、HCV 陽性者が専門医療機関の受診しているかは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。

④ 広島大学病院は広島県の肝疾患診療連携拠点病院の指定を受けており、その活動状況からデータベース構築に関する貢献ができるかを検討した。また 2011 年度はペグインターフェロン/リバビリン併用療法 (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。

⑤ IFN 治療効果判定報告書の問題点については、県内で指定された 33 の専門医療機関に対して、質問票を送付し、現在の IFN 治療判定報告書のどの部分に問題があるかについて検討した。

### C. 研究結果

広島県における肝炎対策事業について以下の結果を得た。①平成 14～18 年における住民



検診対象者は約 32 万人であったが、検診受診者に対する HCV キャリアの割合は 1.5%で、広島県の 40-74 才の人口約 128 万人から推定されるキャリア数は約 19,000 人であった。一方で平成 4-18 年に発見された HCV キャリア数は献血で偶然発見された人を含めても約 7,000 人で推定患者数に対する発見率は約 35%であり、約 1 万人は未発見であることが判明した。また検診受診者は平成 4-18 年で約 16 万人が受診していたが、約 5 割は未受診であった。

③ウイルス検診等で HCV キャリアと判明した人に対しては、広島県独自の健康管理手帳を配布し、その後の医療機関受診状況を追跡した。平成 14-18 年の住民検診で HCV キャリアと判明した 1,397 人のうち、医療機関受診が確認できたのは 850 人、60.8%で、このうち専門機関受診したのは 370 人、26.5%であった。すなわち専門医療機関を受診していない人が約 75%いることが判明した。さらに IFN 治療をうけたのは、67 人、4.8%にすぎなかった。しかしその後パイロット的に平成 21 年までのウイルス検診後に 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。

④広島大学およびその関連病院 24 病医院で構成された広島肝臓スタディグループにおいて 2004 年 12 月から 2009 年 6 月までにペグインターフェロン/リバビリン併用療法を施行された治療効果判定が可能であったものは 1636 例であった(公費助成が開始される前の症例も含む)。全症例における完全著効率(SVR 率)は 47.4%、genotype 1b/高ウイルス症例では 38.1%、その他の genotype では 72.1%であった。Genotype 1b/高ウイルス量症例では、60 才以上の高齢女性の SVR 率が 48 週の標準投与では

16-26%と低率であったが、72 週の長期投与では標準投与に比べて 10 ポイントの改善を見た。さらに 2011 年度にはその後公費助成で IFN 治療が行われた患者の SVR 率について IFN 治療成績報告書を用いて検討した。

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。

平成 22 年 12 月末までの広島県における IFN 治療判定報告書の送付数 1587 件に対する報告数は 563 件で回収率は 35.5%であった。肝炎情報センターからの報告によると、広島県の報告数は大阪府に次いで第 2 位とのことであったが、これは広島が多いと言うよりも、他都道府県の報告数が少ないためと思われる。本来広島県の回収率がもっと高ければ、報告件数はもっと多いはずであったが、おそらく他の都道府県においても同様の状況であったことは想像に難くない。この IFN 治療判定報告書の回収率をいかに上げるかによって、肝炎情報センターに集まるデータ数が改善されると思われる。

IFN 治療判定報告書の問題点は大きく 2 点に集約されると思われる。一つに本人の同意について、もう一つが記入データの重複である。本人の同意については、IFN 終了半年後の効果判定以降の同意書の取得になるが、現在も肝炎

の治療を継続しているケースは、承諾書を得るのは容易であるが、すでに完全著効(SVR)が得られた症例は半年に1度程度しか受診しないためなかなか承諾が得られない、などが問題である。この点については平成22年度からは、IFN助成の申請書時にIFN治療効果のデータを、肝炎情報センターに送付することに関して、承諾、不承諾を申請書の裏面に書く欄を設けた。これによりH22年度分からは承諾書は必要なくなった。これにより回収率の回線が見込まれる。

一方、申請時との重複事項項目に対する対応は難しく、現在のところ解決策を持たない。このIFN助成に関する申請書や治療判定報告書が、完全に電子化された場合は、容易に前データを呼び出せるが、そうではない場合のことは今後の検討課題である。

#### D. 考察

住民検診から推定された広島県の推定HCVキャリア数と比較して、種々の検診で発見された実キャリア数は明らかに少ないことが判明した。この大きな原因として、ひとつは検診を受ける機会のなかった40-74才の女性が多いことが判明した。平成14-18年に行われたいわゆる節目検診、節目外検診の主な対象者は国民健康保険加入者で、その検診受診率が3割程度であったことが問題であるが、そのほかに健保組合員家族の人たちに対する検診体制の不備が、特に女性における「検診を受ける機会なし」につながったものと思われる。またHCVキャリアと判明した人に対して、受診状況を追跡したところ、医療機関受診率が60%程度とあまり高くなく、また専門機関受診率も25%程度であった。これを改善するためには、まず患者自身のC型肝炎に関する啓発活動が不可欠である。放置すれば肝硬変、肝細胞癌に至る事実に関して、患者向け講演会やマスコミ等を通じて広く広報する必要がある。またかかりつけ医などの一次医療機関に受診しながらも、専門医に受診しなかった患者も全体の約1/3に見られる。こ

れは患者への啓発活動と同時に非肝臓専門医に対する情報提供も必要と考えられる。肝疾患診療連携拠点病院を中心とした一般医に対する研修会等を通じ、C型肝炎患者、HCVの健康保菌者の専門医へのコンサルトの必要性などを呼びかけること、また病診連携の必要性を肝臓専門医にも呼びかけ、適切な病診連携の下にC型肝炎診療を行う必要があることを広く説いていくことが重要である。このことにより、多くのC型肝炎患者のIFN導入が行われ、データベース構築もより進行すると考えられる。実際に2011年度の検討では、以前の調査ではわずか5%程度の受療率であったHCVキャリアが今回25%の割合で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。

## 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.Mori N, Imamura M, Kawakami Y, Kawaoka T, Saneto H, Takaki S, Aikata H, Takahashi S, Chayama K; Hiroshima Liver Study Group. Randomized Trial of High-Dose Interferon- $\alpha$ -2b Combined With Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C:Correlation Between Amino Acid Substitutions in the Core/NS5A Region and Virological Response to Interferon Therapy. *Journal of Medical Virology* 2009;81:640-9
- 2.Kawaoka T, Kawakami Y, Tsuji K, Ito H, Kitamoto M, Aimitsu S, Kawakami H, Jeong SC, Imamura M, Aikata H, Takahashi S, Chayama K. Dose comparison study of pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 2: a randomized clinical trial. *J Gastroenterol.* 2009;24:366-71.
- 3.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.* 2010 Sep;53(3):439-43.
- 4.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.* 2010 Dec;45(12):1488-96.
- 5.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.
- 6.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 Feb 4.
- 7.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.* 2010;15(8):1087-97.
- 8.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.
- 9.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.

10. 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

① 高橋祥一、川上由育、茶山一彰. C型慢性肝炎に対する PegIFN/Ribavirin 併用療法の長期投与症例の検討—広島肝臓 study group による多施設共同研究より—. 第13回日本肝臓学会大会、京都、2009年10月14日.

② 高橋祥一、田中純子、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病診連携. 第13回日本肝臓学会大会、京都、2009年10月14日.

③ 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

今回は特になし

## 「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」

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。

### A. 研究目的

平成 14 年より肝炎ウイルス検診が老人保健法にもとづいて実施されてきた。石川県では検診初年度より肝炎協議会を設置し、県健康福祉部・医師会・保健所・検査センター・学術経験者が一体となって協力した検診体制を確立し、協議会を通じてその問題点、改善点を明らかにし、有効性を検証してきた。特に経過観察の重要性を考慮し、年 1 回のフォローアップ事業を行い、精密検査未受診者・脱落症例への受診勧奨と同時に肝炎ウイルス検診陽性者の経時的状況を明らかにしてきた。しかしながら把握された状況の解析、施策への反映が十分になされているとは言えない。このデータを肝疾患診療連携拠点病院ならびに専門医療機関を中心とする医療機関側に移行し、フォローアップと同時に解析、対策立案に生かしたいが、データ移管には個人情報など様々な問題点が存在する。点から当県のみならず、どの地域においてもアクセスに制限があり、肝炎対策への問題点・改善方法を有効に提示していると言い難い状況にある。

望ましい肝炎患者の診療連携として平成 19 年にはすでに厚生労働省の「肝炎検診後の診療体制に関するガイドライン」で年 1 回の専門医療機関への受診を推奨している。そこで石川県

では行政フォローアップデータ、肝炎治療費助成データを医療機関側に移管し、同時に年一回の専門医療機関受診を推奨する「石川県肝炎診療連携」を平成 21 年度に計画検討し、平成 22 年度には開始し、平成 23 年度には統合データベースを解析した。

本研究では「石川県肝炎診療連携」開始およびデータベース構築まで経緯、解析結果について述べる。

### B. 研究方法

平成 21 年度は行政データの解析有用性を示すために個人情報を除いた 5 年間の肝炎ウイルス検診データを解析した。また肝炎診療連携、データ移管に向けての協議を肝炎協議会で 1 回、各市町担当と 1 回行い問題点を検討した。平成 22 年度は石川県肝炎診療連携を開始し肝炎ウイルス検診陽性者の行政データを得るための同意をいただいた。調査票はかかりつけ医および受診した専門医療機関にて記入され、肝疾患診療連携拠点病院に送付されデータベース化した。拠点病院専門医療機関連絡協議会（兼石川県肝炎診療連携協議会）において今後の運営にあたっての問題点を討議した。平成 23 年度は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

一タと平成 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) 検診・精密検査受診に関する年齢、性、地域ごとの特性

肝炎ウイルス検診陽性者の精密検査受診状況を性、年齢、地域（保健所管轄でわけた能登北部、能登中部、金沢市、石川中央、南加賀の 5 ヶ所）で検討した。5 年間の精密検査受診状況は男性 67.6%、女性 75.0%、年齢では若年（65 歳未満）66.1%、高齢（65 歳以上）74.7%であった（図 1）。

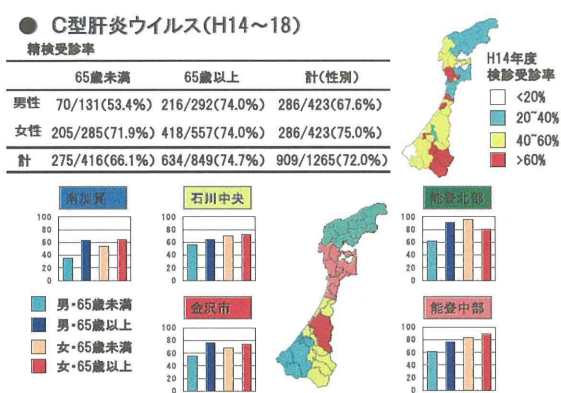


図 1 石川県肝炎ウイルス検診の地区状況

能登地方ではどの女性および高齢男性の受診率が高く、金沢市を含む中央では性年齢の受診率の差が小さくなった。南加賀では全体に受診率が低く、年齢・性に加えて地域的な受診率の差が認められた。

#### 2) 受診勧奨の有用性

初年度精密検査未受診に受診勧奨を行った結果未受診者のうち能登北部 66.7%、能登中部 53.1%、金沢市 26.5%、石川中央 63.4%、南加賀 59.1%がその後に精検受診し、さらに受診者のうち能登北部 25.0%、能登中部 11.8%、金沢市 5.1%、石川中央 15.6%、南加賀 19.2%がインターフェロン療法を行った（図 2）。

#### 要精検者全体のフォローアップ状況

	医療機関受診					状況不明				
	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後	1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
H14	54.8	52.5	56.7	57.5	63.2	31.0	39.1	32.2	28.0	16.9
H15	63.7	56.9	55.8	48.7		32.2	39.5	38.3	45.7	
H16	51.9	46.4	51.1			42.1	45.5	39.5		
H17	56.7	54.1				35.0	36.3			
H18	53.2					42.1				

	初年度未受診	医療機関受診	IFN療法/受診者
能登北部	18(14.8%)	12(66.7%)	3(25.0%)
能登中部	32(17.5%)	17(53.1%)	2(11.8%)
石川中央	71(31.8%)	45(63.4%)	7(15.6%)
南加賀	88(40.6%)	52(59.1%)	10(19.2%)
金沢市	147(28.1%)	39(26.5%)	2( 5.1%)
計	356(28.1%)	165(46.3%)	24(14.5%)

図 2 受診勧奨の成果

#### 3) 石川県肝炎診療連携への協議

年 1 回の専門医受診を柱とする石川県肝炎診療連携を立案した。基礎となる検診データを行政よりの移管を依頼したが、個人情報保護の観点の問題があり、行政・各市町と協議した結果、現在フォローしている症例よりこの連携に参加する再同意をとり、同意の得られた症例を順次データ移管することとなった。拠点病院と専門医療機関で新たに「連携協議会」を発足させ、データ管理・診療連携の運営を行っていくこととした。

#### 4) 石川県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。

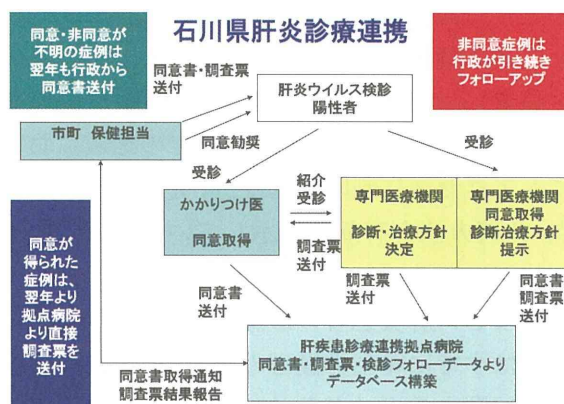


図 3 石川県肝炎診療連携のフローチャート

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)。初年度でもあり各自治体によりすぐ検診陽性症例に同意書・調査票を送付してくれるところと、すぐに動かない自治体があり、県あるいは医師会肝炎担当から各自治体担当へ再説明などがなされ、最終的に全ての自治体から同意書・調査票が送付された。

#### 5) 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 53 (83%)	無症候性キャリア 44 慢性肝炎 9 <small>内核酸アナログ5例</small>
慢性肝炎 9 (14%)	慢性肝炎 4 肝がん 1 無症候性キャリア 4
肝硬変 2 (3%)	肝硬変 1 肝がん 1

図 4 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 例が病態の進行したと考えられる症例であった (図 4)。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 5)。

#### 6) 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ャ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

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

図 5 C型肝炎診断名の経過

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 n=34	無症候性キャリア 2 (6%) 慢性肝炎 30 (88%) 肝硬変 2 (6%)
↓ 平成 23 年までに医療機関受診 n=32 (94%)	
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 6 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 6)。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。

#### 7) 治療状況

専門医受診前後を含めた治療状況を図 7 に示す。

	HBs抗原陽性 n=270	HCV抗体陽性 n=324
IFN 過去にあり	0	98 (著効34例:35%)
現在投与中		14
投与開始		23 (内過去に治療あり4例) (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 7 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例ですすでに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

平成21年度は個人情報伏せ行政データを

解析し、石川県の肝炎患者の性年齢、地域特性を明らかにし、フォローアップ事業、受診勧奨の有用性を示した。これら医療者による行政データの解析結果は県下肝炎対策の立案に有用であると考えられた。データ移管に関しては県、市町それぞれで個人情報保護の規定があり、協議を経てデータ移管に関して患者より直接同意が得られればよいと結論された。データ移管までは非常に手間のかかる事務作業になるが個人情報保護をクリアするためには必要なことであった。

平成22年度には市町担当、医師会、専門医療機関に周知を行い、「石川県肝炎診療連携」を開始した。初年度は約30%で同意を得たが、過去の検診陽性者からのアンケートなどの経験からは予想される状況と考えられた。

平成23年には同意を得た症例のデータ移管を行政の間で順次行い、行政フォローデータ、肝炎治療費補助データ、専門医受診時調査票データからなる統合データベースを構築、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型肝炎症例は特に無症候性キャリアで、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、専門医受診などの契機が必要であると考えられ、本県の「肝炎診療連携」システムは有効であるか今後検証が必要である。

#### E. 結論

協議を重ね個人情報保護をクリアした形で肝炎ウイルス症例の行政データを移管し、統

合データベースを構築した。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 19巻 Page334-341, 2011.
- 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 141: 128-140, 2011.
- 3) 酒井明人、金子周一. 特集 肝疾患の地域連携医療－肝疾患診療連携拠点病院、公費助成制度、治療計画の運用－ 石川県の取り組み. 肝胆膵 2010;61(5):753-761.
- 4) 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 2010;13(3):310-314.
- 5) 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 2010;139:499-509.

6) 酒井明人、金子周一. C型肝炎におけるVRADの有用性. 医学のあゆみ 2010;234(13):1197-1201.

7) 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 2010;106(5):825-829.

8) 酒井明人、金子周一. 特集 HCV検査と治療の最前線 HCVの最新療法—DFPP療法を中心に—. 医学と薬学 2009;62(3):404-409.

9) 酒井明人、金子周一. 特集 肝臓撲滅最前線 石川県の肝臓撲滅戦略—モデルケースとして—. 内科 2009;104(4):661-665.

10) 酒井明人、金子周一. 特集 個別化医療 C型肝炎治療と遺伝子情報. 治療学 2009;43(3):295-298.

##### 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、2011年10月.
- 2) 酒井明人. 慢性肝炎における病診連携～石川県の取り組み～ 第64回国立病院総合医学会ランチョンセミナー. 福岡、2010年11月.
- 3) 酒井明人、金子周一. 肝炎ウイルス検診データベース解析による石川県肝疾患診療ネットワーク構築と問題点. 第13回日本肝臓学会大会、2009年10月.

#### 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、コンピューター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疾患コーディネーター養成講習会を開催している。

### 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、山梨県においてウイルス肝炎診療ネットワークを構築することを分担研究の目的とした。

### B. 研究方法

(1) 山梨県においてウイルス肝炎治療をおこなっている肝疾患専門医療機関を参加施設、連携して診療に当たる、かかりつけ医療機関をネットワーク参加施設として肝疾患診療ネットワーク（山梨肝疾患フォーラムおよび Yamanashi-PEG-IFN  $\alpha$  2b+Ribavirin Study : Y-PERS) を組織した。平成 16 年 12 月の開設時より HCV genotype と ISDR 変異数を、平成 19 年 11 月にコアアミノ酸変異を、平成 22 年 10 月からは Y-PERS-GF と進化し IRRDR 変異数と宿主遺伝子 IL28B 変異、ファイブロスキャンによる肝硬度を検討項目に加えている。これら保険

適用外検査を大学病院通院患者のみならず広く全県のネットワーク参加施設通院患者でも測定可能とするため、大学のサポート外来を 1 度受診して同意書取得の元検査を行い、検査結果を紹介もとへ送付している。治療適応の判断や実際の治療は各病院で行うことが可能で、治療例のデータはネットワーク事務局へ匿名で送付されアウトカム解析に用いられる。

(2) 平成 20 年度からのウイルス肝炎に対する医療費助成受給者における本ネットワーク参加施設症例の集計を行い、県全体の症例中のアウトカム解析可能例の割合を検討した。

(3) インターネットを利用してコンピューター画面上で診療情報を共有可能とするシステム構築のため、山梨大学と県内の参加医療機関を中心として構成される慢性疾患診療支援システム研究会を発足させた。同研究会へは慢性肝炎のほか複数疾患の患者へ参加を募り、複数診療機関、診療科のデータを統合して管理し、重要データを図表表示し、コンピューター画面上

での閲覧を可能とすべく進めている。

(4) 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、Y-PERS データの還元等を行っている。また、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、肝臓、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、肝臓の外科的治療、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。

### C. 研究結果

(1)Y-PERS-GF ネットワークを専門医療機関17施設と参加かかりつけ医67施設、合計84施設、126名の医師で構築した。

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

本ネットワークへ登録されIFN+リビリン併用療法を受けたC型慢性肝炎症例は、平成23年末までで累計1005例であった。このうち山梨大学症例は41%であり、過半数の51%はネットワーク参加関連施設症例であった。

このうち治療効果と詳細な遺伝子データが解析可能な460名では、SVR率は1型50%(156/311)、2a型86%(76/88)、2b型82%(50/62)であった。1型症例におけるISDR、IRRDR、IL28BとSVRの関連を検討すると、ISDR変異数0か1個で42%、2個以上では86%、IRRDR変異数3個以下で26%、4個以上では71%、IL28B major allele(T/T)で63%、minor allele(T/G or 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)山梨県全体におけるC型肝炎に対するIFN治療への公費助成申請者中Y-PERSネットワーク症例は、平成20年度72.9%(285/391)、平成21年度71.8%(117/163)、平成22年度80%(148/185)、平成23年度9月まで75.5%(75.5%)、合計74.5%(590/792)であった。同様にB型肝炎に対する核酸アナログ製剤への申請者においては、平成22年4月から平成23年9月で77.3%(214/277)であった。

(3)慢性疾患診療支援システムへは、これまでに25医療機関と22社の法人会員、124名の正会員(医師74名、薬剤師5名、事務員20名他)、1500名以上の患者(うち慢性肝炎患者は約100名)が参加している。対象疾患は慢性肝炎のほか、緑内障、糖尿病、慢性腎不全、難聴、発達障害である。登録された医療従事者や患者は、IDとパスワードによりインターネットにアクセスし、図表化され認識しやすくされた診療記録が、全国どこにいても閲覧可能となる。情報漏洩に対する安全性対策は、二重の暗号化によるインターネット商取引と同様の個人情報保護システムを採用している。

(4)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。

#### 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患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。

ウイルス肝炎に対する医療費助成受給者数はほぼ全県での肝炎治療者数と考えられ、ネットワーク参加施設症例が 7 割強を占めることから、現時点で全県症例の 7 割以上の症例のアウトカムが解析可能である。今後遺伝子情報と肝硬度を加えたアウトカムの解析がネットワーク登録症例から蓄積されていくと期待される。

インターネットを介した慢性疾患診療支援システムには、データ閲覧の利便性、多施設・複数診療科での連携の強化、検査・投薬の欠落や重複の防止、患者への診療継続のモチベーション維持等さまざまな利点が挙げられる。今後、行政関係者の参入により、公費受給者のアウトカム解析を本システムを介してインターネット上で行う等の利用法も検討可能と考えられる。

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。

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、全県患者で、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。

現在 Y-PERS-GF ネットワークで全県症例の 7 割強をカバーしている。

インターネットを介した診療情報共有システムの構築により、診療連携、アウトカム解析への利便性が期待できる。

肝疾患コーディネーター養成講習会による専門知識を持つコメディカルスタッフの育成は、受講者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.

## 2. 学会発表

(1) 坂本 穰、井上泰輔、榎本信幸. C 型慢性肝炎に対する治療ガイドラインの検証と個別化医療の可能性 シンポジウム 2 肝炎ウイルス治療ガイドラインの検証. 第 13 回日本肝臓学会大会、京都、2009 年.

(2) 坂本 穰、柏木賢治、三浦美香、雨宮史武、北村敬利、井上泰輔、前川伸哉、岡田俊一、榎本信幸. インターネットを利用した肝疾患診療支援システムの構築. 第 13 回日本肝臓学会大会、京都、2009 年.

(3) 進藤邦明、井上泰輔、榎本信幸. 山梨県における日本住血吸虫症の現状と慢性肝疾患に与える影響. ワークショップ 9 地域集積、特殊性からみた肝胆道系疾患. 第 14 回日本肝臓学会大会、横浜、2010 年.

(4) 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. ワークショップ 5 肝炎ウイルス検診と医療連携および公的医療費助成の現状と問題点. 第 38 回日本肝臓学会東部会、東京、2010 年.

(5) 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.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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.

(9) 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

3. その他

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表