

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）

肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究

平成 24 年度 分担研究報告書

肝炎ウイルスキャリアの囲い込みフォローアップが肝細胞癌発症後の予後に及ぼす

影響についての検討

研究分担者 日野啓輔 川崎医科大学 肝胆膵内科学 教授

研究協力者 富山恭行 川崎医科大学 肝胆膵内科学

研究要旨：われわれは本研究班において岡山県における肝炎ウイルス検診で発見された肝炎ウイルス陽性者のその後の医療機関受診などについて調査を行い、肝炎ウイルスキャリアに対して肝臓専門医へ受診するように啓発を行ってきた。その啓発活動に資する目的で肝炎ウイルスキャリアが専門医療機関とそれ以外の医療機関で肝細胞癌（HCC）が発見された場合にその後の予後がどの程度異なるかについて調査を行った。対象は 2001 年 1 月から 2008 年 8 月の間に川崎医科大学肝胆膵内科において C 型肝炎ウイルス（HCV）陽性で初発の HCC と診断された 148 例のうち、治療を行い 6 ヶ月以上のフォローアップが可能であった 80 例であり、専門医のフォローアップの有無別に予後を比較した。専門医でフォローアップされて発見された HCC は最大腫瘍径、多発の割合が小さく、進行度（stage）はより早期であり、根治治療を行える割合が高かった。これにより専門医のフォローアップを受けていた初発 HCC の生存期間は非専門医のフォローアップあるいはフォローアップ無しで発見された初発 HCC に比較して有意に長期であった。肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップは初発 HCC の予後を有意に改善することが明らかとなり、肝炎ウイルスキャリアの予後改善のためには肝臓専門医を含めた病診連携の重要性が確認された。

A. 研究目的

われわれは本研究班の 1 年目の分担研究として、平成 14 年から 18 年までの 5 年間に岡山県において行われた節目検診、節目外検診によって肝炎ウイルス陽性と判明したキャリアについてその後の医療機関への受診等について追跡調査を行った。その結果 B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア、C 型肝炎ウイルスキャリア（HCV）の医療機関受診率はそれぞれ 38.4%、49.4%であった。また、医療機関受診者のその後の通院継続率は HBV が 53.1%、C 型が 73.4%であり、肝炎ウイルス陽性であることが判明して医療機関に受診しても、HBV では約半分、HCV では約 4 分の 1 のキャリアが通院を中断している実態が明らかとなった。

これらの結果を受けて岡山県では肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップをより浸透させるための啓発活動を行っているが、

効果的な啓発活動を行うためには、専門医によるフォローアップが肝細胞癌（HCC）の発見やその後の予後にどのような効果をもたらすのか具体的なデータとして示す必要性が考えられた。そこで今年度は肝臓専門医によるフォローアップ中に発見される HCC は非専門医によるフォローアップやフォローアップなしで偶然発見された HCC に比べて腫瘍因子、腫瘍マーカー、治療法、予後などがどのように異なるか比較検討した。

B. 研究方法

2001 年 1 月から 2008 年 8 月の間に当科で HCV 陽性初発 HCC と診断された 148 例のうち、無治療例、常習飲酒家、HBV 重複感染例、フォローアップ期間が 6 ヶ月未満の症例、HCC 診断までのフォローアップ経過が不明確な症例を除いた 80 例を対象とした。これらの症例を当科フォローで発見された HCC、他

院フォローで発見された HCC、フォロー無しで偶然発見された HCC の 3 群、あるいは肝臓専門医のフォローアップ中に発見された HCC、非専門医のフォローアップ中あるいはフォローアップなしで発見された HCC の 2 群に分けて HCC の腫瘍因子や治療法、予後について比較検討した。

C. 研究結果

フォローアップの内訳は当科フォローアップが 20 例、他院フォローアップが 39 例、フォローアップなしが 21 例であった。肝臓専門医によるフォローアップの内訳は、当科では肝臓診療ガイドラインのアルゴリズムに準じて肝臓専門医がフォローアップを行い、他院フォローアップは肝臓専門医が常勤する総合病院が 8 例、肝臓専門医が診療にあたるクリニックが 5 例であった。

当科、他院、フォローアップなしの 3 群の臨床背景は表 1 に示す通りで、臨床背景に差はなかった。

表 1

	当科	他院	フォロー なし	P 値
患者数	20	39	21	
年齢	70±8	70±10	69±7	0.92
性差	14/6	25/14	16/5	0.44
BMI	22.3±2.7	23.3±3.5	22.1±3.6	0.35
DM (+/-)	5/15	12/27	5/16	0.61
高脂血症(+/-)	2/18	0/39	0/21	0.52
高血圧(+/-)	8/12	17/22	11/10	0.47
血小板数	11.7±6.0	11.2±4.6	13.5±5.9	0.28
総ビリルビン	1.1±0.7	0.9±0.6	0.9±0.6	0.47
PT 時間 (%)	84±13	83±15	81±16	0.79
アルブミン	3.8±0.5	3.7±0.5	3.6±0.6	0.44
AST	67±44	54±42	46±24	0.23
ALT	71±37	59±35	58±29	0.40
Child-Pugh score	18/2	30/9	13/8	0.19

当科、他院、フォローアップなし 3 群の初発 HCC に関する腫瘍因子、腫瘍マーカー、治療法の比較は表 2 に示す通りで、最大腫瘍径、腫瘍個数 (単発/多発)、進行度 (TNM 分類) および治療法は

フォローアップの違いにより有意な差を認めた。肝臓診療ガイドラインのアルゴリズムに準じたフォローアップを行うことでより早期の HCC を診断することが可能であり、根治的治療を行える割合が高かった。

表 2

	当科	他院	フォロー なし	P 値
患者数	20	39	21	
最大腫瘍径	2.1±1.1	3.0±1.4	4.4±2.4	<.001
腫瘍個数 (単 発/多発)	16/4	30/9	8/13	.001
門脈浸潤 (+/-)	1/19	4/35	3/18	.44
TNM 分類 (1/2/3/4A)	9/9/2/0	7/21/11/0	2/6/10/3	.02
AFP (ng/mL)	44±52	884± 3228	1638± 4684	.31
DCP (mAU/mL)	829± 3207	3371± 14559	4387± 6248	.39
根治/非根治 療法	19/1	24/5	7/14	<.001

このように肝臓専門医が肝臓診療ガイドラインのアルゴリズムに準じてフォローアップを行った場合と、肝臓専門医あるいは非専門医によるフォローアップが行われる医療機関、さらにはフォローアップなしで発見された HCC では発見された時点での腫瘍因子が大きく異なり、これにより手術やラジオ波焼灼療法などの根治療法が行える割合が大きく異なることが明らかとなった。そこで肝臓専門医によるフォローアップが行われた場合と非専門医のフォローアップあるいはフォローアップなしで診断された場合の 2 群に分類し更に検討を行った。先の検討と同様に肝臓専門医によるフォローアップが行われた場合には、最大腫瘍径が有意に小さく、腫瘍個数は単発のものが多く、進行度 (TNM 分類) においても有意に早期の腫瘍の占める割合が多く、AFP 値は有意に低かった。初発 HCC に対する治療は、肝臓専門医のフォローアップ中に発見された

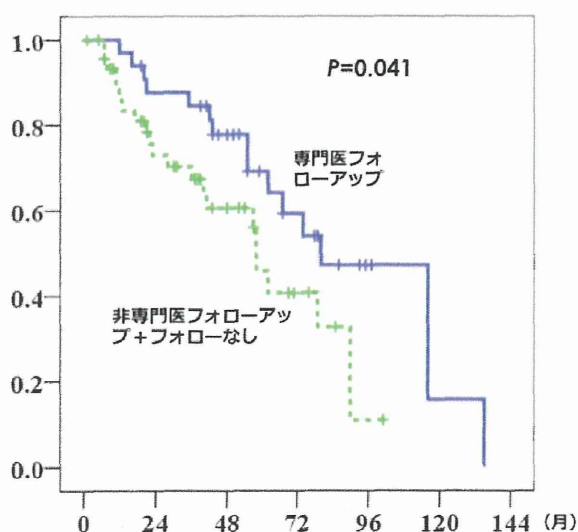
HCC の場合は 33 例中 31 例 (94%) において根治的治療が行われていた (表 3)。

表 3

	専門医	非専門医+フ ォローなし	P 値
患者数	33	47	
最大腫瘍径	2.2±1.1	3.7±2.0	<.001
腫瘍個数 (単発/ 多発)	26/7	28/19	.04
門脈浸潤 (+/-)	2/31	6/41	.28
TNM 分類 (1/2/3/4A)	13/14/6/0	5/22/17/3	.01
AFP (ng/mL)	74±155	1432±4234	.03
DCP (mAU/mL)	1157±4248	4298±13514	.20
根治/非根治療法	31/2	19/28	<.001

肝臓専門医によるフォローアップで発見された HCC は早期のものが多く、根治的治療が行われる場合が多いため、その後の予後にどのような影響を与えるかを明らかにするために、肝臓専門医によるフォローアップが行われた場合と非専門医のフォローアップあるいはフォローアップなしで診断された場合の初発 HCC の生存曲線を比較検討した (図 1)。

図 1



肝臓専門医のフォローアップ中に発見された HCC はより早期で根治的治療を行える割合が高いため、その後の生存期間も非専門医のフォローアップ

あるいはフォローアップなしの場合に比べて有意に長期であることが明らかとなった。

初発 HCC80 例の予後因子について Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を行うと、表 4 に示されるように、プロトロンビン時間、アルブミン値、Child-Pugh 分類 (A/B)、最大腫瘍径、腫瘍個数、進行度、根治的治療の有無に加えて肝臓専門医によるフォローアップの有無が有意な因子として抽出され、専門医のフォローアップは Hazard ratio を約半分に低下させた。

表 4

		Hazard ratio	95% CI	P 値
プロトロンビン時間 (%)		0.98	0.96-0.99	.039
アルブミン値 (g/dL)		0.25	0.13-0.50	<.001
Child -Pugh 分類	A	1		
	B	2.77	1.37-5.63	.005
最大腫瘍径 (cm)		1.43	1.18-1.74	<.001
腫瘍個数	単発	1		
	多発	2.75	1.42-5.35	.003
TNM 分類	1	1		
	2	1.45	0.53-4.00	.47
	3	2.95	1.06-8.23	.038
	4	47.99	8.47-272.05	<.001
治療	TAE/HAIC	1		
	RFA/手術	0.17	0.08-0.63	<.001
非専門医+フォローなし		1		
専門医フォロー		0.49	0.25-0.99	.047

D. 考察

肝炎ウイルス検診において感染を初めて指摘されたキャリアの追跡調査から、未だ肝臓専門医によるフォローアップ率は満足のいく結果でないことが明らかにされている。予想される結果ではあったが、今回の検討からやはり肝臓専門医が肝炎ウイルスキャリアをフォローアップして HCC を発見した場合は、早期発見とそれによる根治的治療により有意に生存率を延長させることが明らかとなった。こうした事実を肝炎ウイルスキャリアに広く啓発を行って行くと同時に、かかりつけ医と肝臓専門医の病診連携を機能的なものにし

ていく努力が必要であると考えられる。

E. 結論

肝臓専門医による肝炎ウイルスキャリアのフォローアップは初発HCCの予後を有意に改善させた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Sawai H, Nishida N, Mbarek H, Matsuda K, Mawatari Y, Yamaoka M, Hige S, Kang JH, Abe K, Mochida S, Watanabe M, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Honda M, Kaneko S, Tanaka E, Matsuura K, Itoh Y, Mita E, Korenaga M, Hino K, Murawaki Y, Hiasa Y, Ide T, Ito K, Sugiyama M, Ahn SH, Han KH, Park JY, Yuen MF, Nakamura Y, Tanaka Y, Mizokami M, Tokunaga K. No association for Chinese HBV-related hepatocellular carcinoma susceptibility SNP in other East Asian populations. BMC Med Genet 2012;13:47 10.1186/1471-2350-13-47.
2. Hino K, Nishina S, Hara Y. Iron metabolic disorder in chronic hepatitis C: insights from recent evidence. Clin J Gastroenterol 2012;5:251-6.
3. 仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔 岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査 肝臓 2013 : 54(1) : 84-86

H. 知的財産権の出願・登録状況

C型慢性肝炎治療効果予測のための検査方法及び検査用キット 特許5070552号 加藤宣之、池田正徳、是永匡紹、日野啓輔

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策事業研究事業）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成 24 年度 分担研究報告書

HCV キャリアにおける HCVRNA の変動—reference change value (RCV) による解析—

研究協力者 熊田 卓 大垣市民病院 消化器内科 副院長

研究要旨：2007年12月から2011年12月までの間に経験し、3年以上経過観察されたC型肝炎ウイルス（HCV）キャリアのうち、検討1として1)経過観察中にALTが常に40IU/L以下、2)抗ウイルス療法未施行、3)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA（HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System）をを満たす無症候性キャリア119例から2段階枝分かれ分散分析法（2-level nested ANOVA）を用いて、個体内変動、個体間変動、分析時変動を求めた。検討2として1)抗ウイルス療法未施行、2)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA（HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System）を測定を満たす無症候性HCVキャリア+症候性HCVキャリアから基準変化値（RCV：reference change value）の手法を用いて異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。検討1：分析時変動（CV_A）は2.35%、個体内変動（CV_I）は10.96%、個体間変動（CV_G）は86.70%でRCV（95%）は31.0%であった。検討2：変化率（%）（検査値A-検査値B）/検査値A×100で求め、RCV（95%）の31.0%と比較したところ異常変動率は21.1%（71/336）であった。低HCVRNA、遺伝子型2型、ALT高値、AST高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用が異常変動に有意に関連していた。ALT値等に比して血中のHCVRNAの変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

共同研究者

豊田秀徳 大垣市民病院消化器科 医長
多田俊史 大垣市民病院消化器科 医長
高口浩一 香川県立中央病院肝臓内科 部長

動につき検討した。

B. 研究方法

対象は2007年12月から2011年11月までの間に経験した3年以上経過観察されたHCVキャリアのうち、

（検討1）

無症候性HCVキャリアとして、

1)経過観察中にALTが常に40IU/L以下

2)抗ウイルス療法未施行

3)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA（HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System）を測定

を満たす119例を抽出し、2段階枝分かれ分散分析法（2-level nested ANOVA）を用いて、個体内変動、個体内変動、分析時変動を求めた。

なお、血中HCVRNAは対数正規分布を示したため、対数変換した値を用いて検討した

（検討2）

無症候性HCVキャリア+症候性HCVキャリアとして、

1)抗ウイルス療法未施行

2)3カ月毎もしくは6カ月ごとにHCVRNA（HCV Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan System）を測定

を満たす336例を抽出し、検討1で求めたRCV（95%）を用いて、異常変動の頻度、異常変動に関与する因子について検討した。

C. 研究結果

1)検討1

①背景因子

女性82例、男性37例、年齢は72歳（31～84）、血中HCVRNA 6.3 log copies/mL（3.0～7.4）、遺伝子型1B 81例、2A 27例、2B 11例、個々の測定回数12回（6～17）、合計1392回、平均測定間隔3.4カ月（2.6～7.4）、ALT 22IU/mL（9～39）であった。

②RCVの測定

2段階枝分かれ分散分析法（2-level nested ANOVA）を用いて計算すると分析時変動（CV_A）は2.35%、個体内変動（CV_I）は10.96%、個体間変動（CV_G）は86.70%

A. 研究目的

数値として得られる臨床検査値を判断する指標には①健常と考えられる集団の測定分布を示す基準値（従来は「正常値」と呼ばれていたが、あたかも健康状態の指標であるかのような誤解を与えるこの言葉に替えて「基準値」、「基準範囲」が用いられるようになった）と②特定の病態に対する識別指標であるカットオフ値（病態識別値）の2つがある。前者には多くの生化学検査値が含まれ、後者には腫瘍マーカーやウイルスマーカーなどが含まれている。しかし実際に使用する時は両者を混在して使用していることが多い。

一方、基準範囲として利用される検査値の多くが、生理的変動による影響が大きい検査のため基準値として解釈するには限界があることもわかってきた。各々の検査値には生理的個性があり、その構成成分には分析時変動（CV_A）、個体内変動（CV_I、年齢、食事、飲酒、運動、体位、日内変動、生活様式などに基づく生理的な変動）と個体間変動（CV_G、性差、個体差などに基づく生理的な変動）がある。個体内変動はほとんどの検査項目において個体間変動より小さい。臨床検査値に変動が観察された際に、これが生理的変動なのか、あるいは何らかの原因で生じた異常変動なのかを判断する必要がある。特に個性指数が低い検査値では、たとえ基準値内の変化であっても安易にこれが異常変動ではないと判断することは危険である。理想的には「個人の基準範囲」をあらかじめ求めておくことができれば良いが現実的には困難である。

そこで臨床検査の分野では分析時変動（CV_A）、個体内変動（CV_I）から計算される基準変化値（RCV：reference change value）から異常の変動を生じているかどうかを判断することが提唱されている。今回われわれはRCVの手法を用いてとして血中HCVRNAの変

であった。これらをもとにRCVを計算すると、 $RCV = Z_a \times 2^{1/2} \times ([\text{個体内変動}]^2 + [\text{分析時変動}]^2)^{1/2}$ 。ZaはZスコア（標準正規偏差、standard normal deviates）で信頼度95%に対するスコアは1.96、信頼度99%に対するスコアは2.58で今回は1.96を使用した。同様にAST、ALT、 γ -GTP、血小板の内変動（CV_I）、個体間変動（CV_G）、分析時変動（CV_A）、基準変化値（RCV）を求め表1に示した。

表1、変動と個体性指数と基準変化値

	CV _I	CV _G	CV _A	個体性指数	RCV(95%)
AST	11.9	17.9	6.0	0.66	41.8
ALT	18.0	42.0	9.0	0.43	55.8
γ -GTP	13.8	41.0	6.9	0.34	42.8
血小板	9.1	21.9	4.6	0.42	28.3
HCV RNA	11.0	86.7	2.4	0.13	31.0

2) 検討2

①背景因子

女性198例、男性138例、年齢は71歳（19～88）、血中HCV RNA 6.4 log copies/mL（2.6～7.6）、遺伝子型 1A 2例、1B 240例、2A 67例、2B 27例、個々の測定回数13回（6～27）、合計4075回、平均測定間隔3.3カ月（1.5～7.5）、ALT 31IU/mL（9～549）、ウルソデオキシコール酸使用（有り/なし）194例/142例、強力ミノファゲンC使用（有り/なし）46例/290例であった。

②RCVから見た異常変動の頻度と異常変動に関与する因子

変化率(%)を(検査値A-検査値B)/検査値A×100で求め、RCV(95%)の31.0%と比較したところ異常変動率は21.1%(71/336)であった。

異常変動に関与する因子を表2に示すが、低HCV RNA、遺伝子型2型、ALT高値、AST高値、血小板低値、ウルソデオキシコール酸服用であった。

表2、異常変動に関与する因子

	異常変動無し(n=265)	異常変動有り(n=71)	P
年齢(年)	70(19-84)	72(46-88)	0.2589
性(女/男)	189/183	9/5	0.6750
HCV RNA (log copies/mL)	6.5(3.9-7.5)	5.0(2.1-6.8)	<0.0001
遺伝子型(1/2)	214/51	29/42	<0.0001
AST(IU/L)	37.9(12.5-114.1)	46.6(24.2-116.1)	0.0003
ALT(IU/L)	31.3(9.0-103.0)	39.6(13.9-160.8)	0.0043
γ -GTP(IU/L)	26.6(6.3-219.7)	27.8(9.7-277.0)	0.4928
血小板(10 ⁴ /mm ³)	17.0(3.3-5-48.7)	13.8(2.8-30.6)	0.0032
SNMC*(有/無)	31/234	15/56	0.0512
ウルソ***(有/無)	140/125	54/17	0.0003

*: 強力ミノファゲンC、***: ウルソデオキシコール酸

E. 結論

血中のHCV RNAの変動をRCVの手法を用いて検討し以下の結果を得た。

①抗ウイルス療法の介入のないHCVキャリアのHCV RNAの異常変動は71例(21.1%)に認められた。

②異常変動はHCV RNA低値例、遺伝子型2型、AST高値例、ALT高値例、血小板低値例で多く認められた。

以上からALT値等に比して血中のHCV RNAの変動幅は少なく、治療開始のタイミングを得るために、ウイルス量の減少を期待して経過観察するのは現実的でないと考えた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

G. 研究発表

1. 論文発表

- Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Murakami Y. Higher hepatic gene expression and serum levels of matrix metalloproteinase-2 are associated with steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Biomarkers*. 2013 Feb;18(1):82-7. doi: 10.3109/1354750X.2012.738249. Epub 2012 Nov 9. PubMed PMID: 23136827.
- Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Tanaka J. Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28(2):357-64. doi: 10.1111/jgh.12057. PubMed PMID: 23190084.
- Honda T, Katano Y, Kuzuya T, Hayashi K, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Toyoda H, Kumada T, Yamamoto K, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J, Goto H. Comparison of the efficacy of ribavirin plus peginterferon alfa-2b for chronic hepatitis C infection in patients with and without coagulation disorders. *J Med Virol*. 2013 Feb;85(2):228-34. doi: 10.1002/jmv.23444. Epub 2012 Nov 14. PubMed PMID: 23160930.
- Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Non-hypervascular Hypointense Nodules Detected by

- Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is a Risk Factor for Recurrence of HCC after Hepatectomy. *J Hepatol.* 2013 Jan 29. doi:prii: S0168-8278(13)00077-9. 10.1016/j.jhep.2013.01.030. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23376360.
5. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study. *J Med Virol.* 2013 Jan;85(1):65-70. doi: 10.1002/jmv.23428. PubMed PMID: 23154876.
 6. Toyoda H, Kumada T, Tada T. Lower incidence of hepatocellular carcinoma in patients with transient virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy: Is it really the effect of the therapy? *J Hepatol.* 2012 Dec 1. doi:prii: S0168-8278(12)00904-X. 10.1016/j.jhep.2012.11.034. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23207142.
 7. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Niinomi T, Ito T, Kaneoka Y, Maeda A. Prognostic significance of a combination of pre- and post-treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy. *J Hepatol.* 2012 Dec;57(6):1251-7. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.018. Epub 2012 Jul 20. PubMed PMID: 22824818.
 8. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Placement of a sodium hyaluronate solution onto the liver surface as a supportive procedure for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas located on the liver surface: a preliminary report. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Dec;23(12):1639-1645.e1. doi: 10.1016/j.jvir.2012.08.024. PubMed PMID: 23177110.
 9. Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N. Significance of a reduction in HCV RNA levels at 4 and 12 weeks in patients infected with HCV genotype 1b for the prediction of the outcome of combination therapy with peginterferon and ribavirin. *BMC Infect Dis.* 2012 Nov 27;12(1):324. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23181537.
 10. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Niinomi T, Yasuda S, Andou Y, Yamamoto K, Tanaka J. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: A propensity score analysis. *J Hepatol.* 2012 Oct 30. doi:prii: S0168-8278(12)00826-4. 10.1016/j.jhep.2012.10.025. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23123221.
 11. Hayashi K, Katano Y, Masuda H, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Nakano I, Ishikawa T, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Pegylated interferon monotherapy in patients with chronic hepatitis C with low viremia and its relationship to mutations in the NS5A region and the single nucleotide polymorphism of interleukin-28B. *Hepatol Res.* 2012 Oct 18. doi: 10.1111/hepr.12005. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23356752.
 12. Toyoda H, Kumada T, Katano Y, Goto H. Week 4 viral response to peginterferon and ribavirin: how should it be used in combination with a baseline predictive factor? *J Hepatol.* 2012 Oct;57(4):927-8. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.032. Epub 2012 Jun 23. PubMed PMID: 22727528.
 13. Arai T, Ueshima K, Matsumoto K, Nagai T, Kimura H, Hagiwara S, Sakurai T, Haji S, Kanazawa A, Hidaka H, Iso Y, Kubota K, Shimada M, Utsunomiya T, Hirooka M, Hiasa Y, Toyoki Y, Hakamada K,

- Yasui K, Kumada T, Toyoda H, Sato S, Hisai H, Kuzuya T, Tsuchiya K, Izumi N, Arii S, Nishio K, Kudo M. FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastases in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2012 Aug 13. doi: 10.1002/hep.25956. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 22890726.
14. Toyoda H, Kumada T. Incidence of hepatocellular carcinoma and response to interferon therapy in HCV-infected patients: effect of factors associated with the therapeutic response and incidence of HCC. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):1029-31. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02763.x. Epub 2012 Feb 8. PubMed PMID: 22314231.
15. Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, Tada T, Kaneoka Y, Maeda A. Novel method to measure serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in patients taking warfarin: a preliminary report. *Cancer Sci*. 2012 May;103(5):921-5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02232.x. Epub 2012 Mar 8. PubMed PMID: 22320249.
16. Kanke F, Kumada T, Toyoda H, Satomura S. Reference change values for lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med*. 2012 Mar 6;50(5):957-60. doi: 10.1515/cclm-2011-0912. PubMed PMID: 22628340.
17. Toyoda H, Kumada T. Favorable association between genetic polymorphisms near the IL28B gene and hepatic steatosis: direct or indirect? *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):738-9; author reply 739. doi: 10.1016/j.jhep.2011.07.030. PubMed PMID: 22340673.
18. Hayashi K, Katano Y, Kuzuya T, Tachi Y, Honda T, Ishigami M, Itoh A, Hirooka Y, Ishikawa T, Nakano I, Urano F, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H. Prevalence of hepatitis C virus genotype 1a in Japan and correlation of mutations in the NS5A region and single-nucleotide polymorphism of interleukin-28B with the response to combination therapy with pegylated-interferon-alpha 2b and ribavirin. *J Med Virol*. 2012 Mar;84(3):438-44. doi: 10.1002/jmv.23207. PubMed PMID: 22246829.
19. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Fujimori M. Transarterial chemoembolization for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma: improved survival after concomitant treatment with nucleoside analogues. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Mar;23(3):317-22. e1. doi: 10.1016/j.jvir.2011.11.012. Epub 2012 Jan 21. PubMed PMID: 22265248.
20. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Hayashi K, Honda T, Katano Y, Goto H, Kawaguchi T, Murakami Y, Matsuda F. Predictive value of early viral dynamics during peginterferon and ribavirin combination therapy based on genetic polymorphisms near the IL28B gene in patients infected with HCV genotype 1b. *J Med Virol*. 2012 Jan;84(1):61-70. doi: 10.1002/jmv.22272. PubMed PMID: 22095536.
21. Murakami Y, Toyoda H, Tanahashi T, Tanaka J, Kumada T, Yoshioka Y, Kosaka N, Ochiya T, Taguchi YH. Comprehensive miRNA expression analysis in peripheral blood can diagnose liver disease. *PLoS One*. 2012;7(10):e48366. doi:10.1371/journal.pone.0048366. Epub 2012 Oct 31. PubMed PMID: 23152743; PubMed Central PMCID: PMC3485241.
22. 多田 俊史, 熊田 卓, 桐山 勢生, 谷川 誠, 豊田 秀徳, 久永 康宏, 金森 明, 新家 卓郎, 安東 直人, 坂井 圭介, 安田 諭, 木村 純, 安藤 祐資, 山本 健太:【B型肝炎の抗ウイルス療法の進歩と耐性】 B型肝炎に対する核酸アナロ

- グ投与例の長期予後、消化器内科(1884-2895)54
巻5号 Page608-613(2012.05)
23. 貴田岡 正史, 熊田 卓, 松田 康雄, 飯島 尋
子, 小川 眞広, 工藤 信樹, 小原 和史, 紺野
啓, 高倉 玲奈, 西田 睦, 南 康範, 森 秀明,
山田 昌彦、日本超音波医学会用語・診断基準委
員会：肝腫瘍の超音波診断基準、超音波医学
(1346-1176)39巻3号 Page317-326(2012.05)
24. 熊田 卓, 豊田 秀徳, 多田 俊史, 金森 明,
竹島 賢治, 乙部 克彦：【肝癌の造影超音波検
査】 造影超音波診断(症例編) 肝細胞癌以外の
肝腫瘍典型例、Medical Technology(0389-1887)
別冊超音波エキスパート 13 Page43-58(2012.06)
25. 熊田 卓：肝機能性画像の肝細胞癌診断におけ
る役割、肝臓フォーラム記録集(1340-976X)2011
巻 Page205-217(2012.03)
26. 熊田 卓：肝細胞癌の診断、治療、予防の最前
線 肝細胞癌発生の最近の動向、肝臓フォーラム
記録集(1340-976X)2011巻 Page26-34(2012.03)
27. 多田 俊史, 熊田 卓, 桐山 勢生, 谷川 誠,
豊田 秀徳, 久永 康宏, 金森 明, 曾根 康博,
小川 定信：【早期肝細胞癌の画像診断 update】
大垣市民病院における EOB-MRI の肝細胞相で検
出される乏血性結節の自然経過、肝胆膵画像
(1882-5087)14巻4号 Page345-350(2012.06)
28. 多田 俊史, 熊田 卓, 豊田 秀徳：【見逃して
はいけない消化器疾患-消化器救急疾患・消化器
癌を中心に-】 消化器癌の見逃しを防ぐ 早期
発見・適切な治療のための診断の実際 肝臓癌、
消化器の臨床(1344-3070)15巻1号
Page75-81(2012.02)

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）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成 24 年度 分担研究報告書

肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの受診行動の実態と今後の課題

研究分担者 阿部 弘一 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野

研究協力者 鈴木一幸 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野

熊谷一郎 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野

宮坂昭生 岩手医科大学内科学講座消化器・肝臓分野

石川和克 岩手県立大学看護学部

小山富子 岩手県予防医学協会医療技術部

佐々木純子 岩手県予防医学協会医療技術部臨床検査課

研究要旨

現行の肝炎ウイルス検診から肝疾患診療ネットワークの体制下における HCV キャリアの受診行動の実態を検討して現在の体制の有効性を検証した。対象は HCV キャリア 1675 例(男：女=692 例：983 例、平均年齢 62.3±10.97 歳)で検診後受診が確認できた医療機関 285 施設（肝疾患診療連携拠点病院 1 施設、肝疾患専門医療機関 15 施設、肝炎かかりつけ医 64 施設、一般診療所 205 施設)に対してアンケート調査を行った。

肝炎ウイルス検診別医療機関受診率は個別検診(89.7%)>集団検診(64.4%)>人間ドック(58.2%)>職域検診(50%)の順で高かった。文書だけの検診結果通知がほとんどの職域検診より医師や保健師の勧奨のある個別検診、集団検診が医療機関受診率が高かったことから肝炎コーディネーター養成と市町村や職域への配置が必要と考えられた。医療機関に受診してからの HCV キャリアの動向からは定期受診者が減少し、来院しなくなる HCV キャリアが増加しており、この傾向は担当医の転勤、退職のある専門医療機関で最も顕著であった。HCV キャリアは専門性の高い同一の担当医に通院を継続する傾向があり、今後の診療体制の改善を検討する場合の一助となると考えられた。

A. 研究目的

平成 14 年から始まった肝炎ウイルス検診、平成 20 年から始まった肝疾患診療ネットワークと IFN 治療助成制度の体制が整ってそれぞれ 11 年、5 年が経過した。この制度がどのように利用されているかを検討するため HCV

キャリアの診断から医療機関に受診して IFN 治療に至るまでの受診行動の実態を検討した。

B. 研究方法

平成 20 年度からの HCV キャリアの肝炎ウイルス検診体制（図 1）におい

ては岩手県の市町村検診対象住民の集団検診あるいは個別検診、県の保健所の肝炎検診全てと岩手県予防医学協会に依頼された職域検診、人間ドックを統一された検査方法で HCV キャリアを診断(岩手県予防医学協会実施)し、検査結果を受診者に通知する。その際に HCV キャリアと診断された検診者には、1) 医療機関への受診の勧奨のはがき、2) 肝疾患診療ネットワークに属している医療機関の紹介書(かかりつけ医のない場合の受診先: 肝疾患診療連携拠点病院である岩手医科大学付属病院、15 の肝疾患専門医療機関と 64 の肝炎かかりつけ医を記載)、3) 「HCV と C 型肝炎の知識」(財団法人ウイルス肝炎研究財団編)、4) 医療機関受診時の返信用はがきの郵送を行う。通知を受けた HCV 陽性者はこれらの郵送された書類を持参して医療機関を受診するようになっている。

医療機関を受診した際には医療機関受診時の返信用はがきを医療機関から郵送していただき、医療機関受診を確認する。なお、返信用はがきに受診者名を記載しないなど個人情報の漏れがないように十分配慮してある。

このような肝炎ウイルス検診体制下において HCV キャリアが受診したことが確認できた医療機関に対してアンケートによる追跡調査を行っている。アンケートの内容は最初の診断機会の時期、臨床診断名、来院間隔、受診の状態(定期受診、不定期受診、受診せず等)、治療内容、インターフェロン治療について(インターフェロン

未投与理由を含む)、血液検査値(HCV 抗体、HCV-RNA量、HCV serogroup AST、ALT、 γ -GTP、血小板、AFP、PIVKA II)、画像所見(US or CT or MRI)等の項目である。これらの内容によるアンケートは平成13年4月から平成22年3月まで年1回行った。

今回の検討では HCV キャリア 1675 例(男:女=692例:983例、平均年齢 62.3 ± 10.97 歳)を対象とした(岩手県予防医学協会と同期間に行った職域検診、人間ドックの HCV キャリアを含む)。

また、アンケートを送付した医療機関別に肝疾患診療拠点病院(1施設)、肝疾患専門医療機関(15施設)、肝炎かかりつけ医(64施設)、一般診療所(205施設)の HCV キャリアに分けた。

この体制下における検診受診者や HCV キャリアの動向を検討した。

C. 研究結果

1) 検診窓口別体制の検証(図2)

現在肝炎ウイルス検診は市町村検診、職域検診、それ以外に随時、個人の希望者が受けられる無料検診で受けられるようになっている。

市町村検診は岩手県の 33 市町村中 30 市町村で集合検診が健康増進法のもとに行われており、検診結果は肝炎についての説明の冊子と肝疾患診療ネットワーク医療機関を記載した資料と受診確認用はがきを個人へ通知している。そして医療機関への保健師の受診勧奨が行われる。33 市町村中 3 市町村では個別検診が行われており、

検診を受けた医療機関で結果説明が行われ、一般医療機関から HCV キャリアは専門医療機関へ紹介される。

職域検診では各地区基準協会の集合検診、協会けんぽ検診、企業独自健康保険組合、各共済組合、事業所単独等の検診で行われる。そして結果は個人への結果通知で行われ、一部の職域では検診担当者から医療機関の受診勧奨が行われる。

そして前述の検診の対象にならない人や検診以外の時期に肝炎検診を希望する場合には保健所が随時行っている肝炎検診や県から委託された肝疾患診療ネットワークの専門医療機関や肝炎かかりつけ医で行われている肝炎ウイルス検診があり、それぞれの施設で結果説明（一部は結果の郵送のみ）が行われている。なお、岩手県予防医学協会の人間ドックでも検診と同様の肝疾患診療ネットワークへの受診勧奨を文書の郵送で行っている。

既に 315,635 人がこれらの肝炎検診を受診しており、2615 人が HCV キャリアと診断されている。陽性率は 0.82%であった。

2) 受診機会別 HCV 陽性者数と医療機関受診率 (図 3)

検診で HCV キャリアと診断された 2615 人の検診毎の内訳は多い順に集団検診 1591 人、人間ドック 512 人、職域検診 270 人、個別検診 242 人であった。さらに検診別医療機関受診率は個別検診 (89.7%) > 集団検診 (64.4%) > 人間ドック (58.2%) > 職域

検診(50%)の順で高かった。

HCV キャリアと診断された検診受診者の医療機関へ受診の勧奨を個別検診は医師、集団検診は文書と保健師、人間ドックは文書と一部は医師、職域検診は文書と一部は保健師で行っている。

医師、保健師による受診勧奨が医療機関受診率向上に寄与すると考えられた。

3) 肝疾患ネットワーク医療機関受診状況の推移 (図 4)

医療機関受診後の HCV キャリアの受診状況について検討すると経年的推移は定期的受診が減少傾向にあり、来院しなくなる割合が増加している。この傾向は肝疾患診療連携拠点病院、肝疾患専門医療機関、肝炎かかりつけ医、一般診療所のなかで専門医療機関が最も著明であった (図 5)。

この結果により各医療機関への HCV キャリアの通院割合は専門医療機関の割合が最も減少し、肝炎かかりつけ医の割合が最も増加していた (図 6)。各医療機関間の HCV キャリアの受診先の動向を検討すると肝疾患診療連携拠点病院、肝炎かかりつけ医は受診者が増加しており、肝疾患専門医療機関、一般病院は受診者が減少していた。肝疾患専門医療機関から肝炎かかりつけ医への受診先の移動が 66 名で最も多かった (図 7)。

5) 肝疾患診療ネットワークの IFN 治療についての検討 (図 8)

肝疾患診療ネットワークの IFN 治療について検討した。岩手の肝疾患診

療ネットワークは肝炎拠点病院と県立病院を中心とした専門医療機関 15 病院と専門医療機関をサポートする肝炎かかりつけ医 64 診療所から構成されている。

HCV キャリアに対するインターフェロン (IFN) 治療を検討すると IFN 実施率は肝疾患診療連携拠点病院 (37.1%)>肝炎かかりつけ医 (21.5%)>肝疾患専門医療機関 (19.5%)>一般病院 (8.1%) の順で高かった。

なお、IFN 投与は全ての医療機関で可能としているが IFN 治療助成費の診断書作成は肝疾患診療ネットワークに属している医療機関のみが可能としており、IFN 治療において専門医療機関に一般医療機関から紹介を促すようにしている。

D. 考察

肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの受診行動の実態を検診から医療機関受診、通院状況、IFN 治療について検討した。

検診で HCV キャリアと診断された後の肝疾患診療ネットワーク医療機関受診率は個別検診で検診結果を医師より説明された場合が最も高かった。ほとんどの場合は個別検診実施の医療機関から肝疾患診療ネットワークの医療機関への紹介状が作成されるため、医師からの説明で動機づけられ、紹介状で具体的な医療機関への受診の敷居が下がる効果が考えられる。他の検診でも HCV 陽性者には医療機関受診のための紹介状や肝疾患診療

ネットワークの所属医療機関を知らせる書類は郵送されるが直接の説明がないと動機づけがやや弱いことや具体的な受診医療機関選択する段階で医療機関への受診に敷居をあげていることが考えられる。実際、ほとんどが郵送での通知のみとなる職域検診が最も医療機関受診率が低いことから前述の理由が裏付けられると思われる。

肝炎ウイルス検診の中で集合検診が最も多い HCV キャリアを診断していることを考えると個別検診で有効と考えられた肝疾患診療ネットワーク医療機関受診動機づけと受診し易さ (受診の敷居を下げる) を担うのは市町村の保健師による受診勧奨と考えられる。保健師による受診勧奨をよりきめ細かく推進することが肝炎検診全体の医療機関受診率を増加させる有効な対策と考えられる。

また職域においても文書による通知だけでなく産業医や検診担当者の肝疾患診療ネットワーク医療機関受診勧奨を実施することが望ましいと考えられる。

やはり、診断されても肝疾患診療ネットワーク医療機関に受診しない肝炎ウイルスキャリアをなくすためには市町村の保健師や職域の検診担当者を中心とした肝炎コーディネーター養成が対策の一つと考えられる。

肝疾患診療ネットワーク構築後の医療機関に受診してからの HCV キャリアの動向からは定期受診者が減少し、来院しなくなる HCV キャリアが

増加しており、この傾向は担当医の転勤、退職のある専門医療機関で最も顕著であった。一方で専門医療機関の担当医の転勤、退職を補う目的で設置された肝炎かかりつけ医はその目的どおりに HCV キャリアを最も専門医療機関から引き受けていた。担当医（主治医）がほとんど変わらない肝炎かかりつけ医は定期通院者の割合の低下が最も低いことから同じ担当医が継続して診療できることも定期通院には有効な対策と考えられる。

IFN 治療は実際の治療例は専門医療機関が最も多いが肝疾患診療拠点病院の IFN 治療実施率が最も高いのは当然としても肝炎かかりつけ医が実施率では肝疾患診療拠点病院に次いで高く、その積極的な治療に今後の IFN 治療の増加へ貢献が期待される。

HCV キャリアは専門性の高い同一の担当医に通院を継続する傾向があった。肝疾患診療ネットワークの医療機関における定期通院率を改善するために専門医療機関で診療体制の見直しが必要と考えられた。

E. 結論

HCV キャリアの診断から医療機関に受診して IFN 治療に至るまでの受診行動の実態を検討した。

1) 診断されても肝疾患診療ネットワーク医療機関に受診しない肝炎ウイルスキャリアをなくすためには市町村の保健師や職域の検診担当者を中心とした肝炎コーディネーター養成が有効と考えられた。

2) HCV キャリアは専門性の高い同一の担当医に通院を継続する傾向があり、今後の診療体制の改善を検討する場合の一助となると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 阿部弘一、小山富子、佐々木純子、熊谷一郎、宮坂昭生、鈴木一幸：肝疾患診療ネットワーク構築後の HCV キャリアの受診行動の実態と今後の課題
第 54 回 日本消化器病学会大会、2012.10.10（神戸）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

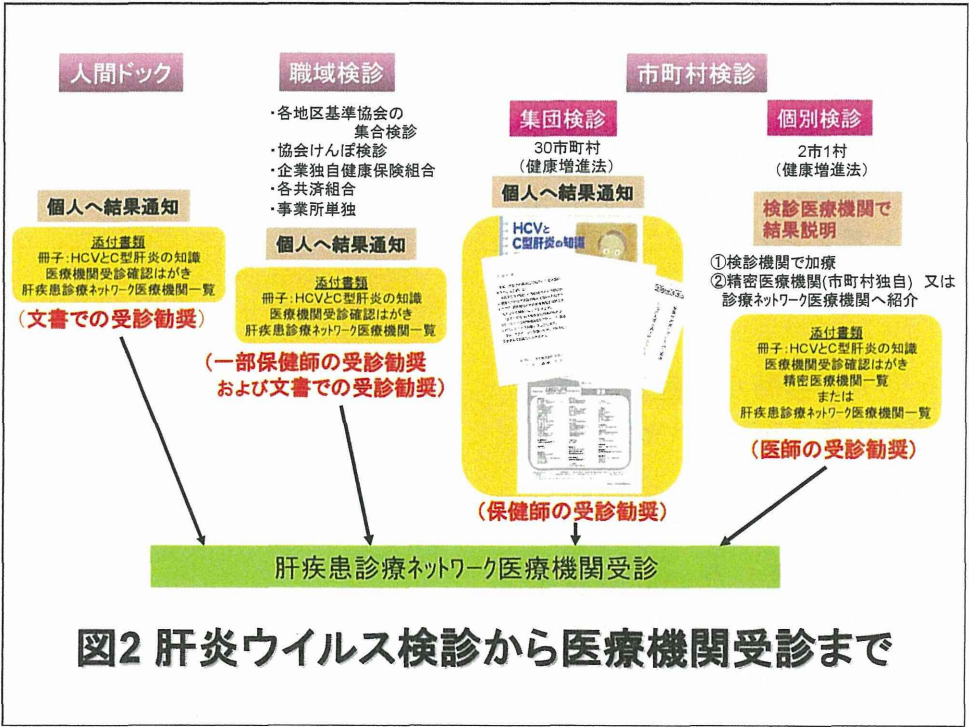
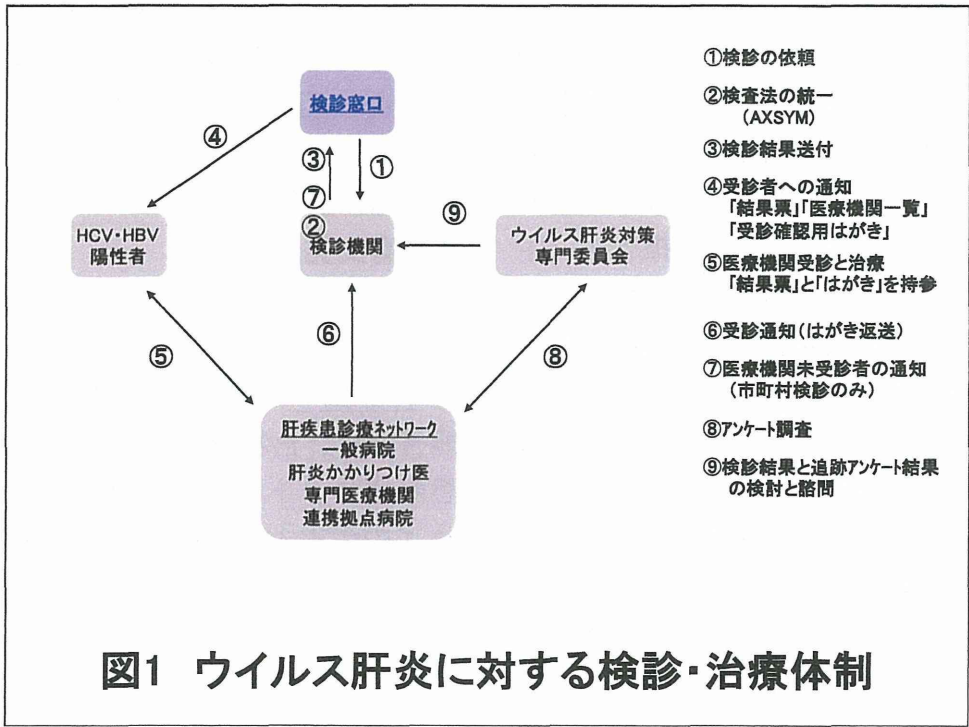
特記事項なし。

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。



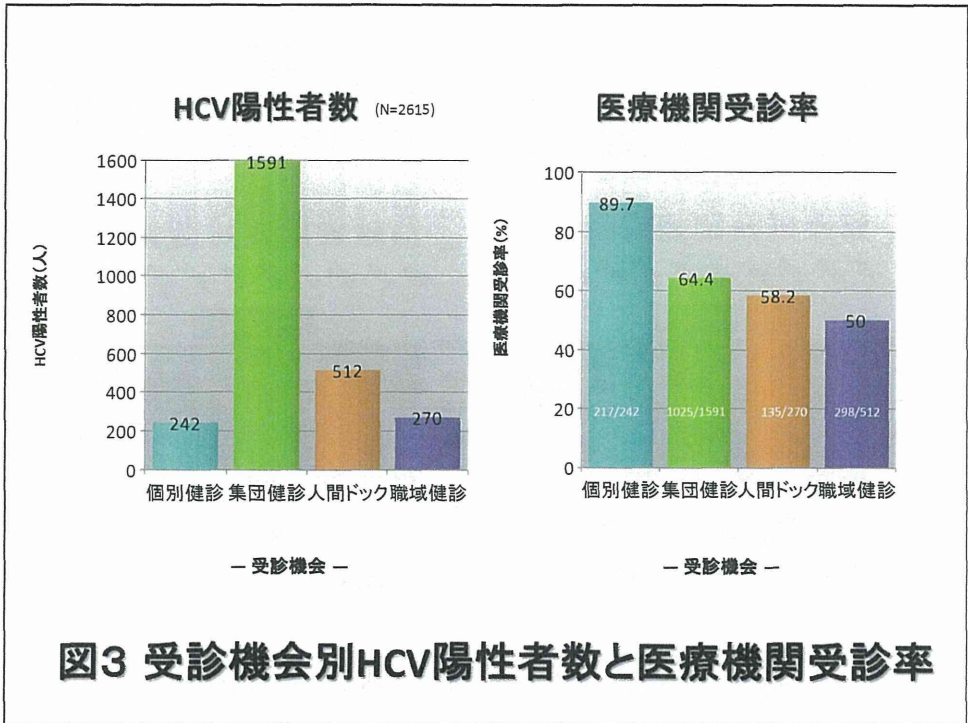


図3 受診機会別HCV陽性者数と医療機関受診率

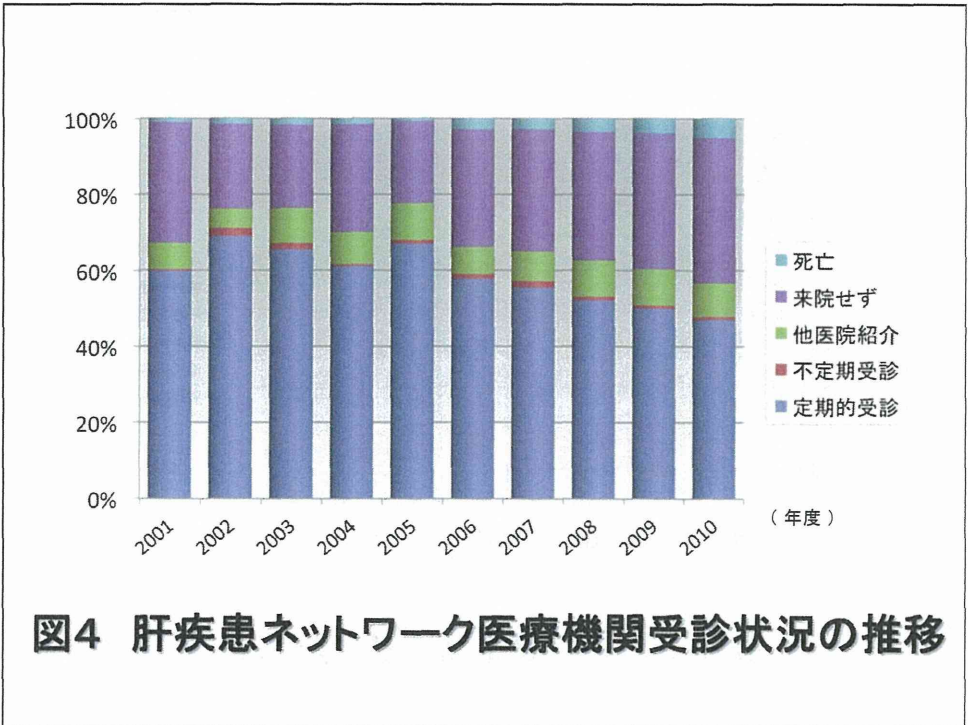


図4 肝疾患ネットワーク医療機関受診状況の推移

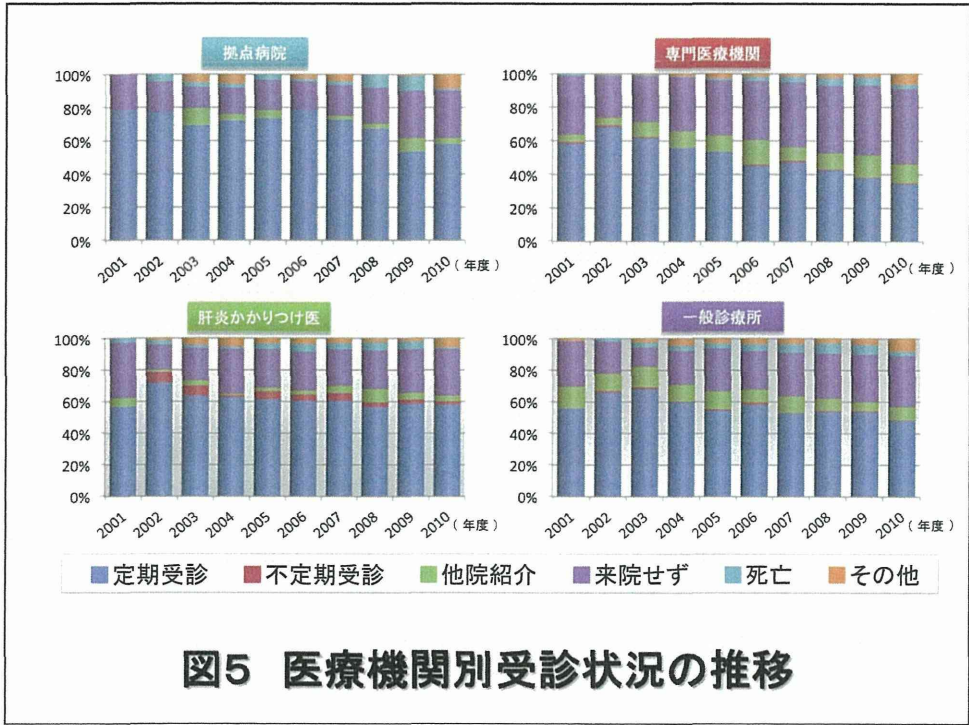


図5 医療機関別受診状況の推移

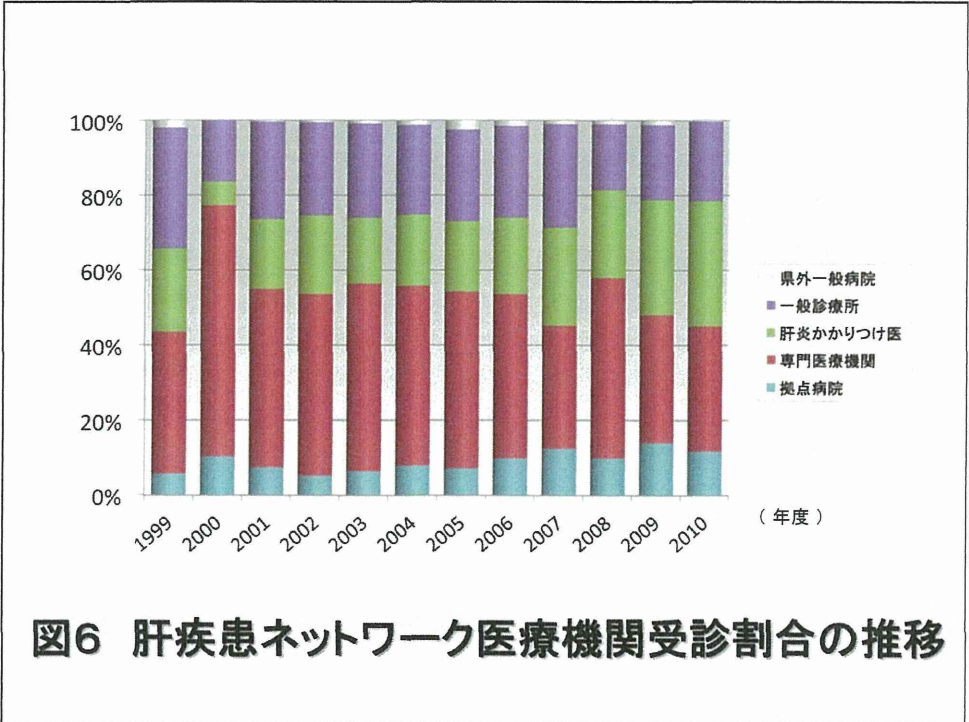


図6 肝疾患ネットワーク医療機関受診割合の推移

2年以上経過観察した669例の受診動向

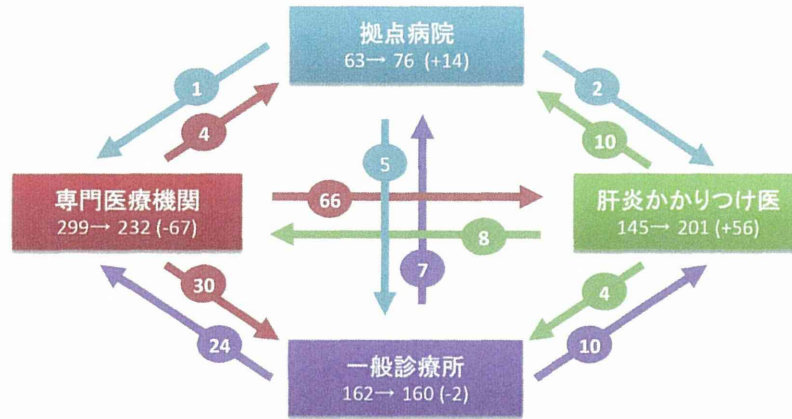


図7 HCVキャリアの受診動向の検討

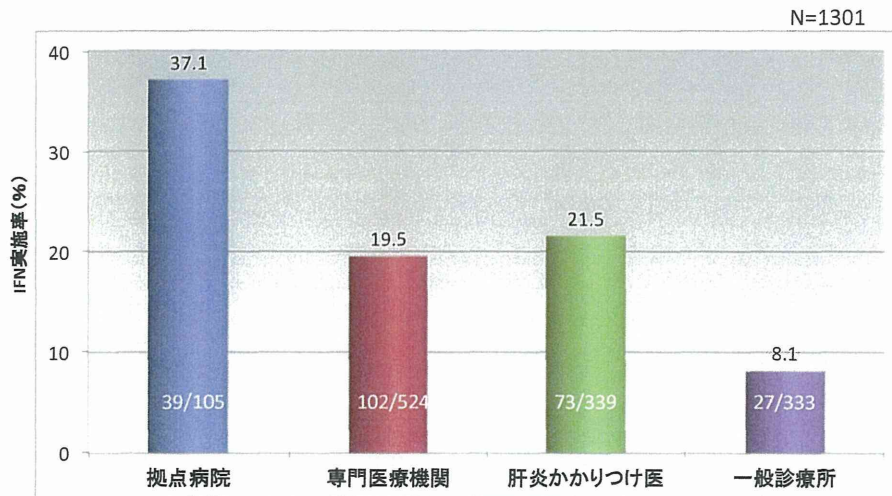


図8 医療機関別IFN実施状況

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）
肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究
平成 24 年度 分担研究報告書

岐阜県におけるウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査
および肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査

研究分担者 杉原潤一 岐阜県総合医療センター 副院長

研究要旨：平成 20 年 4 月から開始となっているウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 24 年 11 月までの岐阜県における B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や、患者の背景因子、治療内容などについて調査した。さらに県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会の協力を得ることができたため、各市町村に依頼して、肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査を施行した。今後は追跡調査結果をもとに、県健康福祉部保健医療課、各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス検診陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立をめざしていく必要がある。

A. 研究目的

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、岐阜県における平成 24 年 11 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や、患者の背景因子、治療内容などの実態を把握する目的で調査した。さらに肝炎ウイルス検診陽性者の検診後の治療経過を把握する目的で、県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会の協力を得て、各市町村に依頼し、肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査を施行した。今後は追跡調査結

果をもとに各市町村、医師会、保健所などと連携をとりながら、肝炎ウイルス検診陽性者の専門医療機関への受診や抗ウイルス治療を勧奨していく体制の確立を目的としている。

B. 研究方法

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

平成 20 年 4 月から開始されたウイルス肝炎治療医療費助成制度について、平成 24 年 11 月までの B 型肝炎および C 型肝炎患者の利用状況（申請件数）の推移や、患者の背景因子（年

齢、性別、診断名など)、ウイルス側因子、治療内容などについて調査した。

2. 肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査

肝炎ウイルス検診陽性者の検診後の治療経過を把握する目的で、県健康福祉部保健医療課、県医師会、県肝炎対策協議会などの協力を得て、各市町村に依頼して、肝炎ウイルス検診陽性者に対する追跡調査を施行した。追跡調査内容は、1) 年齢、性別、2) 医療機関(1次医療機関、専門医療機関)受診の有無、3) 医療機関を受診しない理由、4) 医療機関を受診した際の診断名、5) 医療機関への通院・治療継続の有無、6) B型肝炎に対する治療内容(経口薬、SNMC、インターフェロン治療、抗ウイルス薬など)、7) C型肝炎に対する治療内容(経口薬、SNMC、インターフェロン単独治療、ペグインターフェロンとリバビリン併用治療など)、8) インターフェロン治療を受けていない理由などである。

C. 研究結果

1. ウイルス肝炎治療医療費助成制度の利用状況調査

平成20年4月から24年11月にかけてのインターフェロン治療医療費助成申請件数は2039件(B型肝炎50件、C型肝炎1989件)であり、21年4月から開始されたC型肝炎に対する72週延長治療申請件数は268件、副作用中断による延長治療申請件

数は48件、さらに22年4月から開始されたC型肝炎に対する再治療申請件数は64件であった。21年度の申請件数は月平均約35件であったが、自己負担限度額が大幅に軽減された22年度の申請件数は月平均約33件、23年度の申請件数は月平均約25件と減少傾向を示していたが、24年度(11月まで)の申請件数は月平均約28件と増加傾向となった。また23年12月から可能となった最も新しい抗ウイルス療法であるペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法での申請件数は、24年11月までで165件であった。一方22年4月から開始されたB型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成新規申請件数は24年11月までに合計1225件であり、24年度の新規申請件数は月平均約25件で推移している。

B型肝炎に対する抗ウイルス療法をみると、インターフェロン治療(50件)は男性32件、女性18件で、39歳以下が86.0%、40歳以上が14.0%であった。また核酸アナログ製剤治療(1225件)については、男性793件、女性432件、年齢は39歳以下が12.0%、40歳以上が88.0%であり、診断名は慢性肝炎が83.6%、代償性肝硬変症14.0%、非代償性肝硬変症2.4%であった。治療内容をみるとエンテカビル単独が79.7%、ラミブジンとアデフォビルの併用が10.0%、