

Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study. J Gastroenterol 2012 in press.

(2) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. J Hepatol 2012;56:602-8.

(3) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Izumi N. Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. Antivir Ther 2012;17:35-43.

(4) Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Izumi N. Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. Antivir Ther 2012;17:35-43.

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

「長崎県での IFN 医療費助成制度申請状況および治療効果判定について」

分担研究者：八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：長崎県の IFN 医療費助成制度申請状況およびその制度を利用して治療を受けた肝炎患者の治療効果について集計、分析をおこなった。

2008 年 4 月から 2012 年 12 月 12 日までの期間内に、長崎県の IFN 医療費公的助成受給者数は 1398 名で、そのうち平成 20 年度は 455 名、平成 21 年度は 315 名、平成 22 年度は 316 名、平成 23 年度は 168 名、平成 24 年度は 144 名（12 月 12 日現在）であった。

C 型慢性肝炎 IFN 治療成績に関しては、756 名で効果判定可能で、著効率は 59% であった。そのうち難治例と言われるセロタイプ 1 では著効率 51%、IFN 感受性が良いと言われるセロタイプ 2 では著効率 76% であった。

平成 20-22 年度の 3 年間の受給者数 1086 名を母数にした場合の推定の効果判定率は 71.5% であった。この長崎県での推定の効果判定率は、今まで報告されている他の都道府県での効果判定率に比較して高い数値であった。

研究協力者：

山崎 一美	長崎医療センター臨床研究センター
松永 晶子	同上
松永 靖子	同上
内川宏一郎	長崎県福祉保健部医療政策課
永吉由加子	長崎県福祉保健部医療政策課

A. 研究目的

国内最大の感染症である B 型ウイルス性肝炎及び C 型ウイルス性肝炎は、インターフェロン (IFN) 治療が奏功すれば、その後の肝硬変、肝がんといった重篤な病態を防ぐことが可能となっている。しかしながら、この IFN 治療に係る医療費が高額であるため、早期治療の促進の観点から、この IFN 治療に係る医療費を助成し、将来の肝硬変、肝がんの予防及び肝炎ウイルスの感染防止、国民の健康の保持、増進を図ることを目的とした国および各都道府県で実施する IFN 医療費助成事業が 2008 年 4 月から始まった。また、2010 年 4 月からは、新たに B 型肝炎患者に対する核酸アナログ製剤治療医療費助成制度も開始された。

本年度は、長崎県の IFN 医療費助成制度申請状況およびその治療効果判定状況に加えて、推定の治療効果判定率を算出したので報告する。

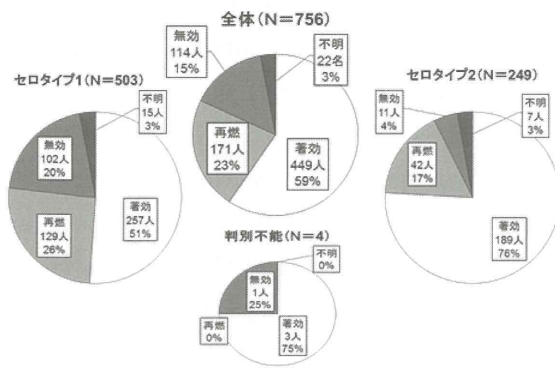
B. 研究方法

治療効果判定様式は図に示した様式を用いた。倫理面への配慮として、交付申請書には、下記のアンダーラインで表記した説明文を記載し、署名をいただく様式としている。

肝炎治療特別促進事業は、早期治療の促進の観点からインターフェロン治療に係る医療費の自己負担分を公費で補助する制度です。本制度においては、今後の肝炎対策の基礎資料とする目的で、インターフェロン治療の終了日から概ね 6 か月を経過した後、県への肝炎インターフェロン治療効果判定報告書（様式第 10）の提出を、診断書を作成した医療機関に対して求めています。

なお、当該報告書の使用にあたっては、プライバシーの保護に十分配慮し、目的以外に使用することは一切ありません。

長崎県IFN治療効果判定報告-2012年12月まで提出分集計
効果判定(N=756)



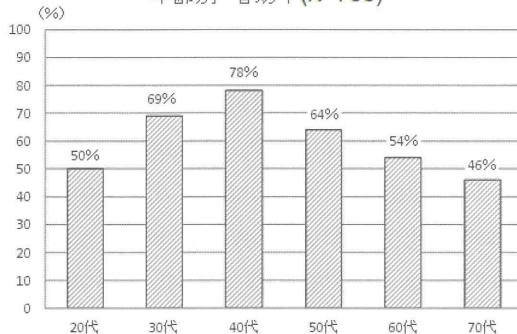
セロタイプ別には、セロタイプ1の患者数は503名(66.5%)、セロタイプ2の患者数は249名(32.9%)、判別不能4名(0.5%)であった。

セロタイプ1の503名のうち、著効257名(51%)、再燃129名(26%)、無効102名(20%)、不明15名(3%)であった。

セロタイプ2の249名のうち、著効189名(76%)、再燃42名(17%)、無効11名(4%)、不明7名(3%)であった。

年齢別著効率は、20代6名中3名(50%)、30代32名中22名(69%)、40代91名中71名(78%)、50代222名中141名(64%)、60代301名中164名(54%)、70代103名中47名(46%)、80代1名中0名(0%)であった。

長崎県IFN治療効果判定報告-平成24年12月まで提出分集計
年齢別 著効率(N=756)



2012年12月までに提出されたIFN治療効果

C-3. 治療効果判定率 (推定)

治療効果判定率についての推定をおこなった。治療効果判定報告者数に関しては、既

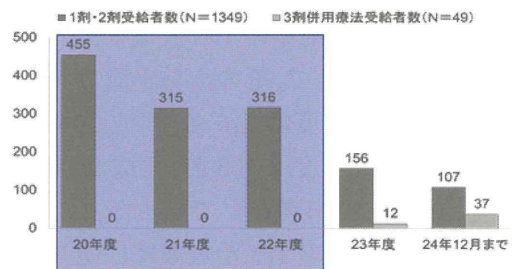
述したようにB型肝炎ウイルスによる慢性肝炎は21名、C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎は756名、合計777名であった。平成20-22年度の受給者数は455+315+1086=1086名であることから、この1083名を母数とした場合には、推定の効果判定率は777/1086=71.5%となった。

(推定)効果判定率

効果判定終了者数: B型肝炎21名+C型肝炎756名=777名

平成20-22年度受給者数: 455+315+316=1086名

効果判定率: 777 / 1086 = 71.5%



D. 考察

長崎県のIFN医療費公的助成受給者数は、2008年4月から2012年12月12日までの期間内で1349名であり、そのうち平成20年度は455名、平成21年度は315名、平成22年度は316名、平成23年度は156名、平成24年度は107名(12月12日現在)であった。

治療効果判定に関しては、C型慢性肝炎では756名で効果判定可能で、総計では著効率59%、そのうち難治例と言われるセロタイプ1の患者503名では著効率51%、IFN感受性が良いと言われるセロタイプ2の患者249名では著効率76%であり、本治療法の開発試験での著効率とほぼ同等の治療成績であった。

今回、平成20-22年度の3年間の受給者数1086名を母数に、2012年12月までに県へ提出された肝炎インターフェロン治療効果判定報告書の数を分子として、治療効果判定効果判定率を計算すると、その率は71.5%であった。

この長崎県での推定の効果判定率は、今まで報告されている他の都道府県での効果判定率に比較して高い数字であった。その理由

のひとつとして、長崎県においては交付申請書作成時に、後日、治療効果判定書を各医療機関が作成して提出することの説明文を記載し、事前に署名して同意を得ていることから、一連の効果判定作業をスムーズ機能しているのではないかと考えられた。

E. 結論

長崎県の IFN 医療費助成制度申請状況およびその制度を利用して治療を受けた肝炎患者の治療効果について集計、分析をおこなった。

2008 年 4 月から 2012 年 12 月 12 日までの期間内に、長崎県の IFN 医療費公的助成受給者数は 1398 名で、そのうち平成 20 年度は 455 名、平成 21 年度は 315 名、平成 22 年度は 316 名、平成 23 年度は 168 名、平成 24 年度は 144 名 (12 月 12 日現在) であった。

C 型慢性肝炎 IFN 治療成績に関しては、756 名で効果判定可能で、著効率は 59% であった。そのうち難治例と言われるセロタイプ 1 では著効率 51%、IFN 感受性が良いと言われるセロタイプ 2 では著効率 76% であった。

平成 20-22 年度の 3 年間の受給者数 1086 名を母数にした場合の推定の効果判定率は 71.5% であった。この長崎県での推定の効果判定率は、今まで報告されている他の都道府県での効果判定率に比較して高い数値であった。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

1) Matsumoto A, Tanaka E, Suzuki Y, Kobayashi M, Tanaka Y, Shinkai N, Hige S, Yatsushashi H, Nagaoka S, Chayama K, Tsuge M, Yokosuka O, Imazeki F, Nishiguchi S, Saito M, Fujiwara K, Torii N, Hiramatsu N, Karino Y, Kumada H. Combination of hepatitis B viral antigens and DNA for prediction of relapse after discontinuation of nucleos(t)ide analogs in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Feb;42(2):139-149

2) 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.* 2012 May;61(5):765-73

3) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsushashi H, Nakamuta M, Shimada M, Ohta H, Satoh T, Kato M, Hijioka T, Takano H, Komeda T, Yagura M, Mano H, Watanabe Y, Kobayashi M, Mita E. Long-term outcomes of add-on adefovir dipivoxil therapy to ongoing lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* 2012 Dec;42(12):1168-1174

4) Migita K, Abiru S, Ohtani M, Jiuchi Y, Maeda Y, Bae SK, Bekki S, Hashimoto S, Yesmembetov K, Nagaoka S, Nakamura M, Komori A, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Yasunami M. HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population. *Transl Res.* 2012 Dec;160(6): 443-4

5) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyoda J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsushima S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Chayama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol.* 2012 Aug 9

6) Bae SK, Yatsushashi H, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Migita K, Nakamura M, Ito M, Miyakawa Y, Ishibashi H. Prediction of

early HBeAg seroconversion by decreased titers of HBeAg in the serum combined with increased grades of lobular inflammation in the liver. Med Sci Monit. 2012 Dec 1;18(12):CR698-705

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

「データベース二次利用システムの構築、費用対効果等の検討」

(C型慢性肝炎に対する interferon 療法の薬物有害反応：Propensity score analysis 用いた検討)

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：C型慢性肝炎に対する peginterferon alfa-2a と alfa-2b (リバビリン併用) の薬物有害反応 (治療中止となるもの) を比較した。個別の有害反応に関して、患者背景を調整した上での alfa-2a と alfa-2b の比較については未実施であった。これを実施するときの問題点として、イベント数の少ない有害反応については患者背景の調整が困難という点がある。このため propensity score (PS) analysis を用い、患者背景を調整した検討を実施した。使用したデータは、正木班により収集された全国規模データベースに登録されたものである。個別の有害反応として、倦怠感、食欲不振、精神神経症状、貧血、血小板減少、網膜症、間質性肺炎、その他、について peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b を比較した。その時それぞれについて、1) 年齢、性別、血小板数、ALT、ウイルス量、Genotype、再治療、を調整した多変量ロジスティック回帰分析、2) PS を用いた解析として、上記の要因で alfa-2a と alfa-2b の使用確率予測値を求め、PS を計算し、層別解析を実施、3) さらに上記で求めた PS を用い、nearest neighbor match within a caliper によるマッチングを実施し conditional logistic regression を行った。全登録患者は 13,062 人、解析対象は 10187 名であった。女性は 5091 名 (50%)、年齢の平均 (標準偏差) は 57.8 (10.6) 歳、血小板 \leq 15 万は 4000 名 (40.0%)、ALT $>$ 60 は 4105 名 (40.6%)、Genotype 1/2/3 はそれぞれ、6845 名 (67.5%) / 3145 名 (31.0%) / 153 名 (1.5%)、高ウイルス量は 9437 名 (93.3%) であった。個別の有害反応による治療中止は alfa-2a、alfa-2b とともに約 4%以内の発生率であった。いずれかの有害反応により中止に至ったのは、peginterferon alfa-2a では 303/2911 (10.4%)、peginterferon alfa-2b では 718/7276 (9.9%) であり、有意な差はなかった ($P=0.412$)。血小板減少は、alfa-2a が alfa-2b より、背景を調整しても有意に多かった。その他の有害事象は alfa-2a と alfa-2b は同様であった。イベント数が多い場合、通常のロジスティック回帰と PS による解析は同様の結果を示した。

A. 研究目的

昨年度までの検討として、C型慢性肝炎に対する peginterferon alfa-2a と alfa-2b (リバビリン併用) の効果と薬物有害反応 (治療中止となるもの) を比較した。「いずれかの有害反応による治療中止」については alfa-2a と alfa-2b で有意な差はなかった。年齢、性別、血小板数、ALT、ウイルス量、Genotype、再治療、を調整後も alfa-2a と alfa-2b で有意差はなかった。

個別の有害反応については、単変量の検討のみを実施したが、血小板減少は alfa-2a で多かった。

しかしながら個別の有害反応に関して、患者背景を調整した上での alfa-2a と alfa-2b

の比較については未実施であった。これを実施するときの問題点として、イベント数の少ない有害反応については患者背景の調整が困難という点があげられる。このためイベント数が少ない有害反応では propensity score (PS) analysis を用い、患者背景を調整した検討を実施することとした。PS analysis では、ステップ1として治療薬の使用と関連のある交絡因子を PS として要約し、ステップ2として PS を調整しつつ治療薬のアウトカムに及ぼす効果を評価することで、上記の問題を回避できる可能性がある。

B. 研究方法

peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b の薬物有害反応（治療中止に至るもの）を比較した。使用したデータは、正木班により収集された全国規模データベースに登録されたものである。このデータベースにはインターフェロン療法の効果や有害反応による中止が記録されている。このデータから、臨床試験では得られない実地臨床上の結果が得られる。

受領したデータセットの「確定データ 20121217」を用いて解析を実施した。このうち対象患者は C 型慢性肝炎で、peginterferon alfa-2a あるいは alfa-2b を使用し、リバビリン併用している患者である。

個別の有害反応として、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、について peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b を比較した。そして、それぞれについて、以下の 1)-3) を実施し、peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b を比較した。

1) 年齢、性別、血小板数、ALT、ウイルス量、Genotype、再治療、を調整した多変量ロジスティック回帰分析。

2) PS を用いた解析として、上記の要因で alfa-2a と alfa-2b の使用確率予測値を求め、PS を計算。そして層別解析を実施した (STATA ver12: pscore を使用)。

3) さらに上記で求めた PS を使い、nearest neighbor match within a caliper によるマッチングを実施 (STATA ver12: psmatch2 を使用) した後、conditional logistic regression を行った。

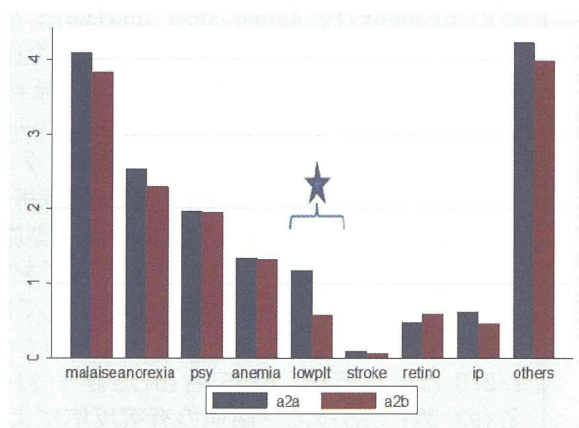
上記の 1)-3) の解析において、網膜症、間質性肺炎については発症例が少ないため、PS を用いた解析結果が主と考えられた。脳出血は 8 件と少数であり 1)-3) は検討しなかった。

C. 研究結果

「確定データ 20121217」の全登録患者は 13,062 人。このうち除外したのは、性別不明 7 人、年齢不明が 45 人、肝硬変あるいは診断不

明が 569 人、C 型以外の肝炎 213 人、peginterferon 以外の interferon 使用 544 人、ribabirin 未使用 1323 名、peginterferon alfa-2a と alfa-2b の両方の使用 174 名であった。このため解析対象は 10187 名であった。

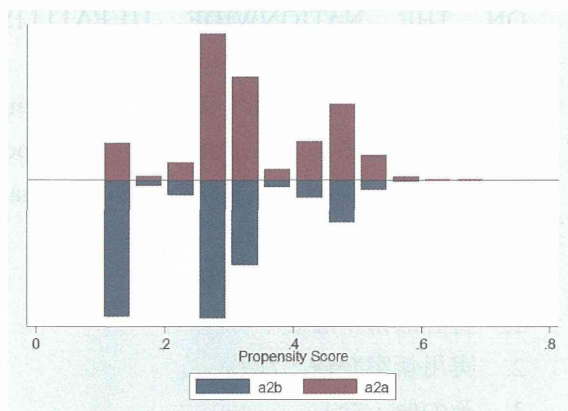
女性は 5091 名 (50%)、年齢の平均 (標準偏差) は 57.8 (10.6) 歳、血小板 ≤ 15 万は 4000 名 (40.0%)、ALT > 60 は 4105 名 (40.6%)、Genotype 1/2/3 はそれぞれ、6845 名 (67.5%) / 3145 名 (31.0%) / 153 名 (1.5%)、高ウイルス量は 9437 名 (93.3%) であった。



(図 1) 薬物有害反応による治療中止発生率

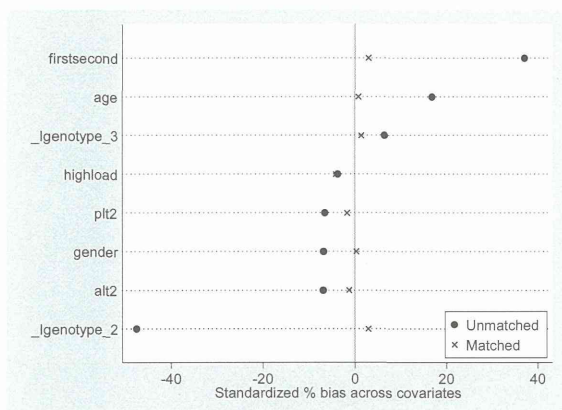
個別の有害反応による治療中止は alfa-2a、alfa-2b とも約 4% 以内の発生率であった。いずれかの有害反応により中止に至ったのは、peginterferon alfa-2a では 303/2911 (10.4%)、peginterferon alfa-2b では 718/7276 (9.9%) であり、有意な差はなかった ($P=0.412$)。

alfa-2a、alfa-2b の使用に関し、PS を作成した。それぞれの薬剤での PS の分布は図 2 のようであった。



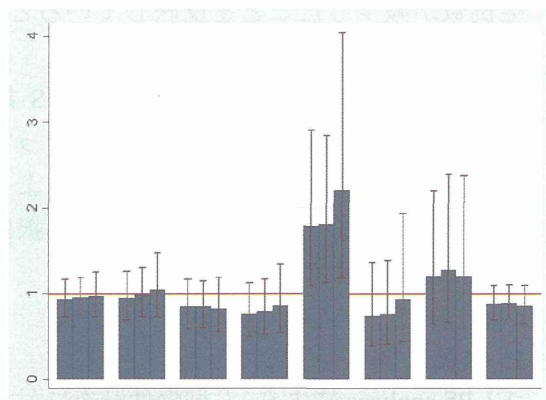
(図 2) Peginterferon alfa-2a と alfa-2b での PS の分布

また PS を用いてマッチングを行った前後の peginterferon alfa-2a と alfa-2b 群での背景因子の差を表示したのが図 3 である。Standardized % bias は多くの変数で改善し、特に、再治療、年齢、Genotype においてマッチング後に両薬剤間で差が縮小した。なおマッチングではマッチさせるために、対象症例数を失い、5544 例 (2772 ペア) での解析となった。



(図 3) PS match 前後の peginterferon alfa-2a と alfa-2b 群での背景因子の差

Peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b の比較において、背景因子の調整のために、通常のリジスティック回帰、PS 層別解析、PS matching を行った結果を図 4 に示した。



(図 4) Peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b を比較し、alfa-2a を使用した場合の薬物有害反応による治療中止のオッズ比と 95% 信頼区間。左から順に、倦怠感、食欲不振、精神神経症状、貧血、血小板減少、網膜症、間質性肺炎、その他、について示している。3 本のバーは、それぞれ順に、通常のリジスティック回帰、PS 層別解析、PS matching による結果を示す。

網膜症は 57 例、間質性肺炎は 52 例と発症数が少なく、調整した変数の数は多くはないが、PS を用いた解析結果を主とすべきかと考えられた。

D. 考察

PS は患者背景を調整する多変量解析の一種であり、イベント数が調整する変数に比べて少ない場合に有益である。

血小板減少は、alfa-2a が alfa-2b より、背景を調整しても有意に多かった。その他の有害事象は alfa-2a と alfa-2b は同様であった。

イベント数が多い場合、今回の検討では倦怠感、食欲不振、その他、の場合なおでは、通常のリジスティック回帰と PS による解析は同様の結果を示した。PS の計算に用いた変数が比較的少数であったということも考慮されるが、PS analysis はこのような場合において、必ずしも有益でないことが示された。

PS matching を行った場合、信頼区間が広くなった。これはマッチングを実施したため、

症例数が減少したことを反映していると考えられた。

また血小板減少や網膜症などでは PS 層別解析と PS matching でオッズ比が異なっていた。PS を作成したその後の解析方法によっても結果が異なる可能性があり、この選択にも留意が必要と考えられた。

E. 結論

1) PS analysis により、C 型慢性肝炎に対する peginterferon alfa-2a と peginterferon alfa-2b を用いた時の、個別の有害事象による治療中止を比較した。

2) 患者背景を調整した上でも、倦怠感、食欲不振、精神神経症状、貧血、網膜症、間質性肺炎、その他、については両薬剤で差はなかった。

3) 血小板減少は、peginterferon alfa-2a が多かった。

4) イベント数が多い場合、通常のロジスティック回帰と PS による解析は同様の結果を示した。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表 : Shimbo T, Miyaki K, Song Y, Masaki N, Study Group Developing Nationwide Database of Hepatitis Japan. THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF COMBINED TREATMENT WITH PEGINTERFERON ALPHA-2A OR ALPHA-2B AND RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: RESULTS BASED ON THE NATIONWIDE HEPATITIS REGISTRY IN JAPAN. *Value in Health* 2012;15(7): A326

2. 学会発表 : Shimbo T, et al. THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF COMBINED TREATMENT WITH PEGINTERFERON ALPHA-2A OR ALPHA-2B AND RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: RESULTS BASED

ON THE NATIONWIDE HEPATITIS REGISTRY IN JAPAN.

International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 15th Annual European Congress 3-7 November, 2012, Berlin, Germany

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

「インターフェロン治療効果判定報告書から見た公費助成制度の有効性」

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：現在の公費助成制度ではインターフェロン（IFN）治療効果判定報告書の提出が行われている。この報告書から実際に投与された IFN 治療の効果判定を行い、結果とその妥当性について検討した。1) 広島県の IFN 効果判定報告書の回収枚数は全国 1 位であったが、回収率は 42.5%であり、まだ十分な回収率とはいえない状況であった。2) IFN の奏功率は全体で 60%、難治例の genotype 1b 高ウイルス量症例で奏功率 48%、それ以外の genotype 2a 2b などの症例では 77%であった。これは同時期に広島県内で検討された約 2000 例の奏功率とほぼ同等であり、公費助成の IFN 効果判定報告書の結果をもって実際の IFN 治療の奏功率と考えることができると思われた。3) IFN 治療効果と県内治療成績：一部医療圏別に著効率の格差を認めていた。その原因の一つとして、著効率が低い地区では、それ以外に地区に比して完遂率、延長投与率が低いことが判明した。今後各地域や病院の抱える問題点が明らかになることにより、著効率の改善や治療水準の均てん化が得られる可能性があると思われた。

A. 研究目的

C 型肝炎患者に対する 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、特に圏内地域の IFN 治療に関する奏功率について検討した。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。平成 20 年以降の 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、その妥当性を広島肝臓スタディグループで独自に算出した IFN 治療の奏功率と比較した。

C. 研究結果

1) IFN 効果判定報告書回収状況：広島県における IFN 効果判定報告書の回収状況は、平成 24 年 12 月の段階で 1439 枚と全国 1 位の回収枚数であった。但し、実際に IFN 治療が行われた症例数は 3465 例であるため、回収率自体は $1439/3465=42.5\%$ であり、必ずしも高い回収率とはいえなかった。

2) 公費助成における IFN 治療効果と公費助成以前の治療効果の比較：公費助成を用いた IFN 治療の奏功率は全体で 60%(856/1438)、難治例の genotype 1b 高ウイルス量(1b/high)症例に限ると奏功率 48%(416/868)、genotype 2a 2b などの 1b/high 以外の症例では 77%(440/570)であった。これは広島肝臓スタディグループで検討した同時期約 2000 例の奏功率とほぼ同等であり、公費助成の IFN 効果判定報告書の結果をもって実際の IFN 治療の奏功率と考えることができると思われた。

また公費助成を用いた IFN 治療における 1b/high の奏功率は、男性で 53%、女性で 43%と男性で約 10%高く、一方で 1b/high 以外の症例では男性 79%、女性 75%とほぼ同等であり、

これまでの報告と同様であった。

さらに年齢別，男女別に見ると，著効率は 1b/high では 40 才未満男女で 84%，100%，40 才代男女で 62%，57%，50 才代男女で 52%，52%，60 才代男女で 54，39%，70 才代男女で 40%，28% であった。また 1b/high 以外では 40 才未満男女で 93%，95%，40 才代男女で 82%，81%，50 才代男女で 79%，80%，60 才代男女で 79，70%，70 才代男女で 71%，70% であった。すなわちこれまでの報告通りに 1b/high の 60 才以上の女性で奏効率が約 35% と明らかに低かった。その一方で 40 才未満の群では，1b/high で男性 82% (n=19)，女性 100%(n=10)，1b/high 以外で男性 93%(n=30)，女性 95%(n=21)，と少数ながらも高率に奏効が得られ，IFN は感染早期の若年齢で治療されることが望ましいと思われた。

また，完遂率は 2008 年までの広島肝臓スタディグループのデータでは 23% であったが，今回の公費助成の成績では 16% と改善を認めた。

3) IFN 治療効果と県内治療成績：広島県の 7 医療圏別の治療成績報告書の回収率は 11%，40%，41%，44%，44%，44%，62% と一部回収率の悪い施設があるが，昨年度に比して全体的に回収率が上昇し，比較的均等な結果が得られた。

広島県の 7 医療圏別に IFN の著効率を検討すると，1b/high で 21%，44%，45%，49%，54%，65%，67% (低い順)，1b/high 以外で 62%，73%，80%，81%，84%，86%，100% (低い順) と医療圏別に差を認めた。原因として考えられたものとして，1b/high では著効率が低い地区では，それ以外に地区に比して完遂率が 33% (他の地区では 70-80%)，延長投与率が 31% (他の地区では 50% 前後) と低い点があった。

D. 考察

平成 20 年度から始まった公費助成制度であるが，その治療効果をフィードバックするために IFN 治療判定報告書の提出が義務づけられている。ただし，報告書の提出にかかる費用については計上されておらず，実際の報告書の提出状況ははかばかしいものではない。

広島県における IFN 効果判定報告書の回収率は 42.5% であり，これをもって全体の数値に換えることができるかは議論の余地があるところだが，前述のごとく，同時期に行われた広島肝臓スタディグループ約 2000 例の結果とほぼ同等であり，今回の IFN 治療判定報告書の結果が信頼できる結果であり，この結果をもって実際の IFN 治療の奏効率と考えることができると思われた。

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 1b/high で 38%，1b/high 以外で 72%，全体で 48% であった。完遂率，著効率ともに今回の公費助成の下での治療成績の方が良かった。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 50-60% 前後の著効率であり，比較的満足できる結果といえる。今回 40 才未満の著効率を計算したところ，1b/high，1b/high 以外とも 80% 以上の高い奏効率を示した。症例数は少ないが，40 才以下の症例では，特に早期の治療開始が望まれる。また 60 才以上の高齢者においては著効率が低く，特に高齢女性において成績が不良であったが，難治症例に対する 72 週間の延長投与の認可により，以前に比して良好な結果が得られていた。

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 42.5% 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，今年度はほとんどの地域が 40% 以上の回収率を認めたため，ある程度信頼の置ける結果となった。著効率は 1b/high で

20-67%, 1b/high 以外で 62%-100%とかなりの開きがあった。その原因の一つとして 1b/high で著効率が低い地区では、それ以外に地区に比して完遂率と延長投与率が低い点が考えられた。担当医の習熟度の違いが、この点に反映されているのかもしれない。しかし他にも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。また IL28SNP の分布が地区によって異なる可能性もあり得る。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。

また新薬として登場したテラプレビルを含んだ 3 剤併用療法についてもこの IFN 治療判定報告書を用いて、その奏功率等を検討していくことが肝要であると思われた。

E. 結論

PegIFN/RBV 療法発売からすでに 8 年以上が経過した今日、広島県内の各医療圏の努力により、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. Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Chayama K. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2012 Oct 5.

2. Kohno T, Tsuge M, Hayes CN, Hatakeyama T, Ohnishi M, Abe H, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Tanaka S, Chayama K. Identification of novel HCV deletion mutants in chronic hepatitis C patients. *Antivir Ther.* 2012;17(8):1551-61.
3. Ohnishi M, Tsuge M, Kohno T, Zhang Y, Abe H, Hyogo H, Kimura Y, Miki D, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Ochi H, Hayes CN, Tanaka S, Arihiro K, Chayama K. IL28B polymorphism is associated with fatty change in the liver of chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol.* 2012 Jul;47(7):834-44.
4. Chayama K, Takahashi S, Toyota J, Karino Y, Ikeda K, Ishikawa H, Watanabe H, McPhee F, Hughes E, Kumada H. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology.* 2012 Mar;55(3):742-8.
5. 学会発表
高橋祥一、田中純子、茶山一彰. 広島県肝炎診療の現状. 第 48 回日本肝臓学会総会、金沢、2012 年 6 月.

G. 財産権の出願・登知的録状況

今回の研究内容については特になし

「肝炎検診データベース解析による県下肝炎診療状況の解析」

分担研究者：酒井明人 富山県立中央病院内科部長

研究要旨：石川県では平成 22 年度から肝炎診療連携事業を開始し、肝炎ウイルス検診陽性者のフォローデータ、肝炎治療費助成制度データおよび年一回の専門医受診調査票データを統合したデータベースが構築された。このデータベースをもとに地域差が事業に与える影響、肝炎治療に対する水準に差が無いか検討した。過去の検診後のフォロー体制の違いにより事業参加状況が異なる可能性があった。C型肝炎に対するインターフェロン施行率は年齢を考慮すると医療機関を受診している肝炎診療連携参加者への治療状況には医療圏で差は無かった。しかしながら地域での病診連携状況が市町ごとの治療状況に影響を与える可能性があった。

A. 研究目的

平成 19 年に出された厚生労働省「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ている。肝炎医療補助制度が平成 20 年より開始されることにあわせ、石川県では肝疾患診療連携拠点病院および各医療圏での肝疾患専門医療機関を選定してきた。

平成 22 年施行の肝炎対策基本法では「肝炎ウイルスの肝炎患者等がその居住する地域にかかわらず等しく適切な肝炎医療を受けることができるようにすること」が責務として示されている。石川県では各医療圏には専門医療機関は選定されているものの、今までの各地域での肝炎ウイルス検診陽性者へのフォローアップ体制もそれぞれで異なっており、地理的背景含め地域差なく等しい肝炎医療が受けることができる状況にあるか検討することは重要である。

平成 22 年度より石川県では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。この事業により過去の肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップデータ、肝炎治療費助成制度データおよび年一

回の専門医受診調査票データを統合したデータベースが構築されつつあり、本研究では統合データベースを用いて肝炎検診後のフォロー体制の地域差が肝炎診療に影響していないか、肝炎医療水準に地域差がないか解析した。

B. 研究方法

平成 14 年からの石川県下肝炎ウイルス検診における精密検査受診率、その後の状況を過去の検診フォローアップデータより解析した。また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、23 年度調査票で得られたデータを統合し、各地域ごとの肝炎診療連携参加状況、および C型肝炎に対するインターフェロン治療状況を解析した。

C. 研究結果

1) フォローアップ体制の違いと医療機関受診状況

平成 14 年度から 18 年度までの石川県肝炎ウイルス検診陽性者の精密検査未受診率は能登北部 14.8%、能登中部 17.5%、石川中央 31.8%、南加賀 40.6%、金沢市 28.1%と能登地方で受診率が高かった（図 1）。



図 1 精密検査受診率とその後の状況

検診後のフォロー体制では金沢市では医師会委託で精密検査受診した症例に関して、その後受診状況を受診した医療機関に尋ねるのみにとどまっているが、その他の地域では保健師が中心に毎年直接患者に状況を確認し、未受診の場合は受診勧奨を行ってきた。このため未受診者のその後の受診率は金沢市以外は60%を越えており、治療にも結びついていた(図1)。

2) フォローアップ体制の違いと肝炎診療連携参加状況

平成22年度より石川県では肝炎診療連携事業を開始している。市町より肝炎ウイルス検診陽性者に直接同意書・調査票を送付し、年一回の専門医療機関受診を勧め、過去を含めたデータを肝炎診療連携協議会で管理していくことを柱にしている。

	予想配布数	同意数	同意 (%)	非同意	非同意 (%)	返事計	返事計 (%)
能登北部	235	105	44.7	23	9.8	128	54.5
能登中部	364	141	38.7	26	7.1	167	45.9
石川中央	565	201	35.6	43	7.6	244	43.2
南加賀	489	190	38.9	45	9.2	235	48.1
金沢市	1196	355	29.7	122	10.2	477	39.9
計	2849	992	34.8	259	9.1	1251	43.9

表 1 地域ごとの肝炎診療連携参加状況

表1に平成22、および23年度の肝炎診療連携への参加状況を示す。検診時の精密検査受診率同様、能登北部地方は肝炎診療連携への同意率が高かった。その他の地方も地域によっては保健師が事業への参加を促したと

ころもあり、同意率は35%を越えているが、金沢市では同意率29.7%、同意・非同意の意思表示を示した症例も40%未満であった。

3) 地域ごとのC型肝炎に対するインターフェロン治療状況

肝炎ウイルス検診で見出されたC型肝炎に対するインターフェロン療法は平成14、15、16、17、18年度それぞれ石川県全体では4.6%、7.9%、23.5%、36.3%、31.0%であった。これを地域別にみると能登北部5.0%、16.7%、0%、16.7%、62.5%、能登中部9.1%、8.7%、33.3%、0%、30.0%、石川中央2.4%、16.7%、27.3%、33.3%、40.0%、南加賀0%、5.0%、25.0%、55.6%、42.9%、金沢市平成14年度データなし、5.5%、18.2%、37.0%、15.3%と年度ごとに差はあるものの平成16年以降ではインターフェロン治療率は良好であった。またインターフェロン助成制度開始年度の申請数をみると全体申請数に対する地域ごとの申請数の割合はその地域の県全体に対する人口割合と一致しておりインターフェロン導入に地域差は少ないと考えられた(図2)。

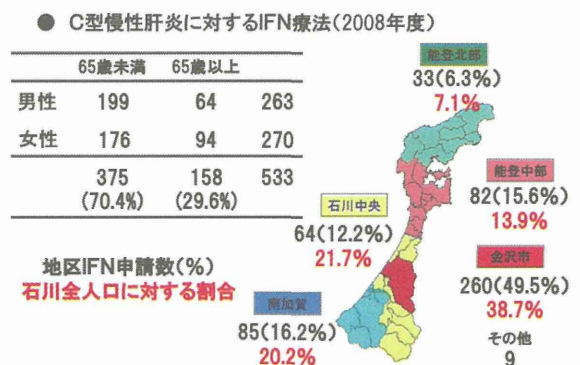


図 2 石川県 IFN 助成制度申請の内訳

肝炎診療連携参加者は以前より医療機関を定期受診していた症例が多く含まれる検診陽性者の集団である。これら医療機関を受診している症例へのインターフェロン療法状況を地域ごとに検討した(表2)。

	患者数	IFN 施行数	IFN 開始数	IFN 総計	IFN 総施行率(%)
能登北部	64	26	2	28	43.8
能登中部	69	24	4	28	40.6
石川中央	39	12	5	17	43.6
南加賀	90	19	4	23	25.6
金沢市	164	52	6	58	35.4
計	426	133	21	154	36.2

表 2 地域ごとの肝炎診療連携参加C型肝炎症例のIFN治療状況

診療連携事業開始前のIFN施行率は能登北部40.6%、能登中部34.8%、石川中央30.8%、南加賀21.1%、金沢市31.7%であった。事業開始後に専門医療機関にてインターフェロン療法が導入され（能登北部2例、能登中部4例、石川中央5例、南加賀4例、金沢市6例）、肝炎診療連携事業開始後のインターフェロン施行率は能登北部43.8%、能登中部40.6%、石川中央43.6%、南加賀25.6%、金沢市35.4%となった。南加賀ではインターフェロン施行率が他の地域にくらべ低い状況にあるが参加同意者の年齢を考慮して検討すると75歳未満症例へのインターフェロン施行率には差がなく、医療機関受診者への治療導入に地域差は無いと考えられた（表3）

	患者数	75歳以上 症例数	75歳以上 症例率	75歳未満IFN 総施行数	75歳未満IFN 総施行率(%)
能登北部	64	28	43.8	26	72.2
能登中部	69	17	24.6	26	50.0
石川中央	39	10	25.6	16	55.2
南加賀	90	46	51.1	22	50.0
金沢市	164	76	46.3	49	55.7
計	426	177	41.5	118	55.8

表 3 地域ごと肝炎診療連携参加C型肝炎症例の年齢分布とIFN治療状況

各医療圏内での各市町別の75歳未満症例へのインターフェロン療法施行状況を図3に示す。

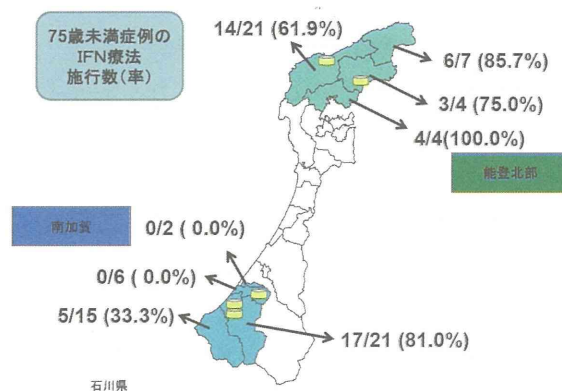


図 3 能登北部と南加賀医療圏の市町ごとIFN施行率

能登北部は各市町での施行率に差は無いが、南加賀では市町ごとに開きがあった。能登北部には専門医療機関が2つ指定されているが、それぞれの医療機関でかかりつけ医と連携をとってIFNをおこなっている割合は47%、33%であったが、南加賀の専門医療機関では11%、7%、0%であり、各医療圏でのかかりつけ医との連携率の差が影響している可能性が示唆された。

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きた。しかしながら保健師数と患者数に地域ごとに差があるためにフォロー体制にも差がある。今回金沢市で肝炎診療連携への参加者が少ないのはこれまでの状況が影響を与えた可能性がある。金沢市以外では以前より保健師が毎年直接患者に受診状況確認を行っており、行政からの肝炎に対するアプローチに比較的応じやすい状況であったと考えられる。

C型肝炎に対するインターフェロン治療状況に対する地域差に関してはIFN補助制度申請状況をみると県全体のC型肝炎症例には地域差無く導入されていると考えられた。今回医療機関を定期受診している症例

が比較的多く、専門医療機関を受診している肝炎診療連携参加同意者で検討すると、南加賀医療圏では低いように見えた。しかしながらインターフェロン導入に大きな影響を与える年齢という要素を考慮すると南加賀では事業参加の高齢者割合が多く、75歳未満でみるとインターフェロン導入に地域差はないと考えられた。

参加者へのインターフェロン施行率の高い能登北部と南加賀の市町ごとに比較してみると能登北部の市町では差がないが南加賀では市町により大きな差があった。医療機関への距離的なアクセスはむしろ能登北部医療圏のほうが困難であるが、かかりつけ医との連携がより良好にされていることが能登北部各市町でインターフェロン施行率が高いことの一因と考えられた。

E. 結論

肝炎ウイルス検診陽性者の経年フォローデータ、助成制度データおよび肝炎診療連携専門医受診データをもとにした統合データベースから地域ごとの肝炎診療連携参加状況と治療状況を検討し、今後の地域ごとの肝炎医療水準に関する課題が見出すことが可能であった。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

1) 1) 酒井明人、石川県の肝癌撲滅戦略. The GI Forefront 7巻 Page119-121、2012.

2. 学会発表

1) 1) 酒井明人、金子周一. 石川県肝炎ウイルス検診フォローアップ事業からみた状況解析と継続した改善. 第48回日本肝臓学会ワークショップ、平成24年6月8日.

2) 酒井明人、金子周一. 県下肝炎ウイルス検診陽性者の検診後病態進展度. JDDW2012 シンポジウム、平成24年10月11日.

3) 酒井明人、金子周一. 肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップ体制から構築された石川県肝炎診療連携. 第39回日本肝臓学会東部会

ワークショップ、平成24年12月6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

「大阪府・市におけるウイルス性肝炎治療の現状に関する研究」

分担研究者：河田 則文 大阪市立大学教授

研究要旨：大阪府・市にはウイルス性肝疾患患者数が多いことが知られている。しかしながら、実際の患者数はもとより、専門診療の実態の詳細は分かっていない。平成 20 年から肝炎治療医療費助成制度が始まり、大阪府で助成を受けた患者についての追跡調査が行われている。平成 24 年度の本研究により、平成 20 年と平成 21 年度の大阪府における追跡調査結果を把握したところ、追跡調査の回収率が非常に低いことが分かった。また、大阪府における肝臓専門医の分布を調査したところ、肝臓専門医の偏在が明らかとなった。以上のことから、大阪府・市におけるウイルス性肝炎治療の現状を明らかにする上での問題点が明らかとなった。

A. 研究目的

大阪府は肝および肝内胆管がんの死亡者数が全国 1 位（平成 23 年度 2697 人、内訳：男性 1,780 人、女性 917 人）であり、特に、大阪市内や大阪府南部の市町村では単位人口あたりの肝臓死亡率は全国平均を大きく上回っている。このことから、大阪府および大阪府にはウイルス性肝疾患患者が多いことが推測されるが、肝炎ウイルス検診の受診を勧奨すべき府民・市民がどの程度存在するか、また、肝炎治療の導入対象となる府民・市民がどの程度存在するかなどは把握されていない。

平成 20 年から肝炎治療医療費助成制度が開始され、B 型ならびに C 型ウイルス性肝炎に対するインターフェロン治療および核酸アナログ治療はそれらの治療費の一部が助成されるようになった。

本年度の研究では、大阪府におけるウイルス性肝炎治療の現状を把握するために、肝炎治療医療費助成制度受付件数および C 型肝炎に対するインターフェロン治療の成績を調査した。また、今後研究を進めていく上での問題点を検討した。

B. 研究方法

大阪府における平成 20 年度および平成 21 年度の肝炎治療医療費助成制度の受付件数および患者背景、治療法、結果などの追跡調査結果の把握を行った。また、大阪府内における肝臓専門医の分布を調査した。

C. 研究結果

大阪府で助成を受けてインターフェロン治療を受けた患者は、平成 20 年度 3686 人、平成 21 年度 1915 人であった。追跡調査の調査票の回収率は、平成 20 年度 23.9%（3686 件中 881 件）、平成 21 年度 18%（1915 件中 354 件）であった。平成 20—21 年度の追跡調査結果を以下に示す。

肝炎治療医療費助成制度のもとに C 型慢性肝炎に対するインターフェロン治療を受けた患者は 1010 名であり、平均年齢は 57.7 歳、男性が 50.4%、セログループ 1・高ウイルス量が 62.8%であった。83.5%の患者がペグインターフェロン・リビリン併用療法を受けており、ウイルス学的著効は 67.9%（ITT 解析で 58.5%）であった。

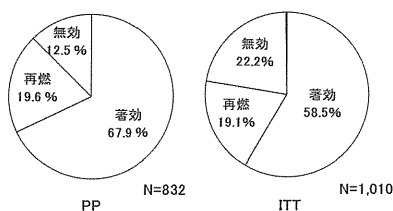


図1 ウイルス学的判定

一方、大阪府の肝臓専門医は481名あった。その殆どが大阪市をはじめとする大阪府の中心部および大学病院周辺に集中していた。しかしながら、肝疾患患者が多数存在すると推測される大阪府南部の市町村には専門医は少なく、肝臓専門医の偏在がみられた。

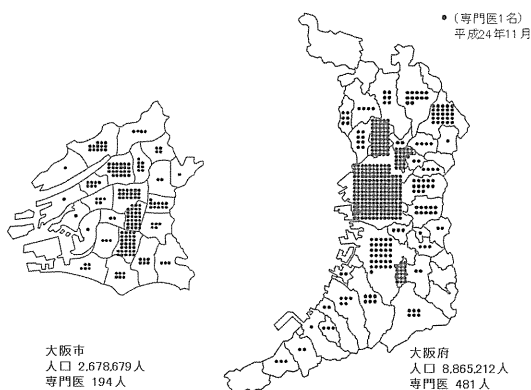


図2 大阪府・大阪市における肝臓専門医分布図

D. 考察

平成20年に肝炎治療医療費助成制度が開始されてから平成23年度までに大阪府（大阪市）ではのべ9208名（2019名）がインターフェロン治療を、5861名（1730名）が核酸アナログ治療を助成下に受けている。大阪府では、インターフェロン治療について、これまでに3回の追跡調査を行っており、平成20年度、平成21年度の治療について解析が行われた。今回、それらの調査結果を検討したが、調査票の回収率は平成20年度23.9%（3686件中881件）、平成21年度18%（1915

件中354件）と極めて低いことが判明した。このため、これらの追跡調査が、助成による治療の全体像を正確に反映しているかどうかは不明である。本調査に対する患者からの同意の取得方法や調査自体の方法などを改めて検討する必要がある。

また、今回の研究から、大阪府における肝臓専門医の偏在が明らかとなった。専門医が偏在することにより、ウイルス性肝疾患をはじめとする肝疾患の専門診療にも地域差があることが推測される。

ところで、大阪府および大阪市は生活保護の保護率が非常に高い（大阪府3.41%、大阪市5.72%）ことが知られている。生活保護を受けている患者は、肝炎治療医療費助成制度の対象とはならないため、助成を受けた患者の追跡調査のみでは大阪府および大阪市におけるB型ならびにC型ウイルス性肝疾患患者の全体像を捉えることはできない。

大阪府・市におけるウイルス性肝炎治療の現状を明らかにするためには、これらの問題点を踏まえた上での調査が必要である。また、肝疾患に対する専門診療の普及には地域差を考慮した対策が必要である。

E. 結論

大阪府における肝炎治療医療費助成制度受給者の追跡調査の調査票回収率は、平成20年度23.9%、平成21年度18%であった。追跡調査の解析で、C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療を受けた患者は1010名であり、平均年齢は57.7歳、男性50.4%、セログループ1・高ウイルス量が62.8%であった。83.5%の患者がペグインターフェロン・リバビリン併用療を受けており、ウイルス学的著効は67.9%（ITT解析で58.5%）であった。

一方、大阪府において肝臓専門医の偏在がみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhashi H, Izumi N. Age and total ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis. *Antivir Ther.* 2012; 17: 35-43.
 2. Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Izumi N. Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2012; 56: 602-608.
 3. Kozuka R, Enomoto M, Hai H, Ogawa T, Nakaya M, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Changes in sequences of core region, interferon sensitivity-determining region and interferon and ribavirin resistance-determining region of hepatitis C virus genotype 1 during interferon-alpha and ribavirin therapy, and efficacy of retreatment. *Hepatology Res.* 2012; 10: 1157-1167.
 4. Tani Y, Aso H, Matsukura H, Tadokoro K, Tamori A, Nishiguchi S, Yoshizawa H, Shibata H. Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections. *JRC NAT Screening Research Group. Vox Sang* 2012; 102: 285-293.
 5. Kawamura E, Enomoto M, Kotani K, Hagihara A, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Kawabe J, Tominaga K, Tamori A, Shiomi S, Kawada N. Effect of mosapride citrate on gastric emptying in interferon-induced gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 1510-1516
 6. Yamaguchi Y, Tamori A, Tanaka Y, Iwai S, Kobayashi S, Fujii H, Morikawa H, Hagihara A, Enomoto M, Kawada N. Response-guided therapy for patients with chronic hepatitis who have high viral loads of hepatitis C virus genotype 2. *Hepatology Res.* 2012; 42: 549-557.
 7. Kozuka R, Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Anti-hepatitis B virus therapy: Tostop, or not to stop: Has the question been solved? *Hepatology Res.* 2012; 42: 946-947.
2. 学会発表
 1. 田守 昭博, 村上 善基, 久保 正二, 河田 則文。肝細胞癌の発症と再発予防を目指した慢性肝炎の治療 C型肝炎ウイルス排除例の肝組織からみたSVR肝癌の特徴。肝臓 2012; 53: Suppl. 1 PageA94
 2. 田守 昭博, 森川 浩安, 榎本 大, 川村 悦史, 萩原 淳司, 小林 佐和子, 藤井 英樹, 岩井 秀司, 河田 則文。B型肝炎再活性化の現状と今後の展開前向き研究からみたB型肝炎ウイルス再活性化の頻度とHBs抗体価の推移。肝臓 2012; 53: Suppl. 1 PageA104
 3. 小林 佐和子, 田守 昭博, 山川 智之, 河田 則文。C型肝炎臨床 透析患者のC型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2a単独 Response-Guided Therapyの検討 EPICH study(第二報)。肝臓 2012; 53: Suppl. 1 PageA371
 4. 田守 昭博, 木岡 清英, 坂口 浩樹, 倉井 修, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 小林 佐和子, 岩井 秀司,