

201240009A (1/2)

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(肝炎関係研究分野)

病態別の患者の実態把握のための調査および
肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成
のための研修プログラム策定に関する研究

平成24年度

総括研究報告書
分担研究報告書
(1/2)

研究代表者

八 橋 弘

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 八橋 弘

病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究…………… 1

(資料：別紙1) 肝臓病患者さんの病態と生活に関するアンケート調査

(資料：別紙2) 患者アンケート集計結果

(資料：別紙3) 医師向けアンケート調査のお願い

(資料：別紙4) 医師向けアンケート集計結果

(資料：別紙5) 本邦のウイルス性急性肝炎の発生状況調査と治療法に関する研究

II. 分担研究報告

1. 小林 正和

HBV再活性化の2例…………… 78

2. 平田 啓一

慢性C型肝炎ジェノタイプ1b型に対するスタチンなどを併用するPEGIFN+RBV療法（アドオン治療）と再燃例（Relapser）に対するPEGIFN少量長期療法の抗ウイルス学的意義…………… 81

3. 中牟田 誠

Peg-IFN+RBV+TVR併用療法時の治療効果に影響する因子に関する研究… 85

4. 三田 英治

Telaprevir/Peg-IFN α 2b/Ribavirin併用療法導入直後の腎機能低下機序に関する検討…………… 87

5. 矢倉 道泰

SVR例におけるHCV抗体価の推移…………… 90

6. 高野 弘嗣

当院におけるtelaprevir+peginterferon+ribavirin 3剤併用療法の現況………… 93

7. 脇岡 泰三

国立病院機構大阪南医療センターにおける肝機能障害による身体障害者手帳の交付状況…………… 97

8. 室 豊吉

当院におけるPEG-IFN α 2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法の現状…………… 101

9. 小松 達司	
当院におけるTVR / Peg-IFN / RBV 3剤併用療法の治療成績	104
10. 正木 尚彦	
肝疾患診療連携拠点病院の肝疾患相談センター相談員の果たすべき役割について	107
11. 太田 肇	
当院における、肝疾患以外の患者に対する肝炎検査の説明に関する意識調査結果	110
12. 佐藤 丈顕	
当院におけるペグインターフェロン α -2b+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法	113
13. 米田 俊貴	
当院におけるHBV genotype A症例について	116
14. 島田 昌明	
当院で経験した非アルコール性非B非C型肝炎肝細胞癌の病理組織学的評価例についての検討	119
15. 杉 和洋	
クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践	121
16. 石田 仁也	
長期観察中の原発性胆汁性肝硬変における自己抗体の推移	124
17. 中尾 一彦	
長崎県におけるC型肝炎慢性肝疾患に対する三剤療法の現状	130
18. 矢野 博久	
種々の環境下の肝細胞癌におけるPIVKA-IIの分泌に関する検討	134

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

分冊（2 / 2）参照

IV. 研究成果の刊行物・別刷

分冊（2 / 2）参照

I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）
総括研究報告書

病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる
相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究

研究代表者 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

本研究班では、B型、C型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がん患者の実態を把握し、その上で可能なものについてはこれらの患者の所得等の水準の実態把握を行い、病態別の患者に行うべき医療内容等を考慮し、各患者固有のニーズにできるだけ即した形で適切にアドバイスできる相談員等を効果的に育成するための研修プログラムを作成することを目的とする。

34施設に通院治療を行っている肝疾患患者9,952名に患者アンケートを配布し6,331名（アンケート回収率63.6%）からアンケートを回収した。若年層で疾患が進行した者で特に肝臓病を患っていることによる悩みやストレスの頻度が高いことが明らかとなり、悩み、ストレスが（あり）を構成する要因として、①病気が仕事や家事に与えた影響の度合い、②肝炎に感染していることで差別を受け、いやな思いをしたことがあるという経験の2因子が重要であると考えられた。

35施設の3,239名の医師を対象に肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査を実施した（有効回答率72.0%）。肝疾患以外の患者に対する肝炎検査で陽性の結果が出た場合に陽性結果を説明していると回答した者の頻度は89%で、陰性結果が出た場合に患者に陰性結果を説明していると回答した者の頻度は34%であった。

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加33施設内での2012年の散发性急性肝炎の発生数（頻度）は、A型が6例（7.4%）、B型が41例（50.6%）、C型が8例（9.9%）、非A非B非C型肝炎が26例（32.1%）であった。1980年から2012年までの過去33年間の登録症例数は4,676例で、うちA型が1,624例（34.7%）、B型が1,363例（29.2%）、C型が406例（8.7%）、非A非B非C型肝炎が1,283例（27.4%）であった。

研究分担者

小林正和 まつもと医療センター松本病院
内科医長
平田啓一 災害医療センター
第一病棟部長/消化器科医長

中牟田誠 九州医療センター
肝臓センター部長
三田英治 大阪医療センター
地域医療連携推進部長

矢倉道泰	東京病院 消化器内科診療部長
高野弘嗣	呉医療センター 消化器内科科長
肱岡泰三	大阪南医療センター 統括診療部長
室 豊吉	大分医療センター 院長
小松達司	横浜医療センター 臨床研究部長
正木尚彦	国立国際医療研究センター 肝炎診療部第三肝疾患室医長/ 肝炎情報センター長
太田 肇	金沢医療センター 消化器科医長
佐藤丈顕	小倉医療センター 肝臓病センター部長
米田俊貴	京都医療センター 消化器内科医師
島田昌明	名古屋医療センター 消化器科医長
杉 和洋	熊本医療センター 消化器内科部長
石田仁也	西埼玉中央病院 消化器科医師
中尾一彦	長崎大学医学部 教授
矢野博久	久留米大学医学部 教授
研究協力者	
大原行雄	北海道医療センター 消化器内科医長
眞野 浩	仙台医療センター 消化器内科医長
山下晴弘	岡山医療センター 消化器科医長
林 亨	善通寺病院 消化器内科医長
渡部幸夫	相模原病院 副院長
古賀満明	嬉野医療センター 院長
高橋正彦	東京医療センター 消化器科医長

山本哲夫	米子医療センター 副院長
酒井浩徳	別府医療センター 副院長
蒔田富士雄	西群馬病院 副院長
竹崎英一	東広島医療センター 院長
西村英夫	旭川医療センター 統括診療部長
加藤道夫	南和歌山医療センター 副院長
高木 均	高崎総合医療センター 臨床研究部長
平嶋 昇	名古屋医療センター 消化器科医長
牧野泰裕	岩国医療センター 副院長
吉澤 要	信州上田医療センター 肝臓内科医長

A. 研究目的

A-1. 肝疾患患者実態調査

B型、C型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者に対しては、患者の病態の状況等を考慮して、QOLの向上を総合的に考慮した治療を受けることが重要であるため、アドバイスする者は上記の観点からのアドバイスが求められているが、相談員が実施すべき内容について標準的なものではなく、アドバイスの質は各相談員の資質に依るところが大きく各医療機関において異なる傾向があり、患者の側からは効果的なアドバイスを受けられない場合がある。

一方で病院についても各相談員の資質の向上のための研修を、手探りで実施せざるを得ず、人材の育成に関して負担が大きいのが現状である。

本研究においては、B型、C型肝炎ウイルス、およびその他の原因（脂肪肝、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症など）に起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がん等の肝疾患患者の実態を把握し、さらに、これらの患者の所得等の水準の実態把握を行い病態別の患者に行うべき医療内容等を考慮し、各患者固有のニーズにできるだけ

即した形で適切にアドバイスできる相談員等育成のための研修プログラムを作成することを目的とする。

A-2. 医師向けアンケート調査

平成23年5月16日に定められた肝炎対策の推進に関する基本的な指針の中に、国は肝炎対策の推進に資することを目的として、医療機関において手術前等に行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明状況等について実態を把握するための研究を行う、ということが明記されている。

上記のことを受けて、本研究班では、国立病院機構施設に国立国際医療研究センターを加えた34施設に勤務する医師（初期研修医を除く）を対象として、肝疾患以外の患者に対する肝炎検査の説明に関する意識調査を実施した。

A-3. 急性肝炎調査

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして急性肝炎の疫学、発生状況を明らかにする目的で調査を行った。

B. 研究方法

B-1. 肝疾患患者実態調査

調査対象は、B型、C型肝炎ウイルス、およびその他の原因（脂肪肝、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変症など）に起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がん患者である。

調査を行った医療施設は、本研究班の分担研究者以外に研究協力者を加えた国立病院機構（National Hospital Organization:NHO）33施設に、国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine:NCGM）を加えた計34施設である。

調査内容は、1. 一般的な生活環境と経済状況、2. 病名、病期の進行度や治療内容、3. 仕事や家庭環境、周囲の理解の程度の3つのカテゴリーに区分し、最後に自由に感想など

を記述していただく形式とした（別紙1）。

具体的なアンケート調査項目は、過去に肝疾患患者団体が実施した患者アンケート内容や国が実施した国民生活基礎調査のアンケート内容も参考にして、A4用紙19枚、設問数72個、調査項目数は212項目を抽出した。事前に、一般市民および肝疾患患者数名によるアンケート内容の妥当性の検討を行うとともに、アンケート調査専門家によるアドバイスを受け、より適正な質問内容への変更を行った。

調査結果の解析には、単純集計、統計学的解析に加えて、データマイニング（Data Mining: DM）解析を加えて、様々の因子の相互関係の解析を行うとともに、患者自由記述内容に関しては、テキストマイニング解析を行う。

倫理面に関して、本調査は無記名アンケート方式として、各施設の主治医から個々の患者に配布したのち、無記名で長崎医療センターに直接郵送する方式とした。疫学研究に関する倫理指針に準じて、具体的な調査方法を確定した後、2011年12月12日に長崎医療センターでの倫理委員会に申請、承認後に実施した。

B-2. 医師向けアンケート調査

肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する医師の意識について明らかにする目的で、調査内容項目を作成した（別紙3）。

本調査を実施した医療施設は、本研究班の分担研究者以外に研究協力者を加えた国立病院機構（National Hospital Organization:NHO）34施設に、国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine:NCGM）を加えた計35施設である。

倫理面に関しては、本調査は無記名アンケート方式として、各施設の研究代表者から対象となる医師に配布した後、回収を行い集計を行った。疫学研究に関する倫理指針に準じて、具体的な調査方法を確定した後、2011

年8月6日に長崎医療センターでの倫理委員会に申請、承認後に実施した。

B-3. 急性肝炎調査

国立病院機構（National Hospital Organization: NHO）34施設に、国立国際医療研究センター（National Center for Global Health and Medicine: NCGM）を加えた計35施設からなる国立病院機構肝疾患ネットワーク参加施設をフィールドとして多施設共同研究として本調査を実施した。各施設に急性肝炎と診断され、入院加療を行った症例の登録を行い、各起因ウイルス別に発生頻度を検討した。

本研究は臨床研究、疫学研究に関する倫理指針に準じて、2011年8月6日に長崎医療センターでの倫理委員会に申請、承認後を経て、患者への研究協力の説明と同意は、書面にて遂行した。

C. 研究結果

C-1. 肝疾患患者実態調査

2012年2月1日～7月31日までの期間、34

施設に通院治療を行っているB型、C型肝炎ウイルスに起因する慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者群およびその患者群の比較対象とする脂肪肝患者群を合わせて9,952名に患者アンケートを配布し、6,331名から郵送でアンケートを回収した。アンケートの回収率は63.6%である。アンケート調査結果をデータベース化し単純集計を行った（別紙2）。

肝疾患の原因の頻度は6,331人中、C型肝炎ウイルス感染3,601人（56.9%）、B型肝炎ウイルス感染1,478人（23.3%）、B/C以外1,252人（19.8%）であった。なお、この頻度はアンケートの全質問事項に対する回答内容を吟味した上で補正した数であることから、患者自身が記入した数とは異なる。

また肝病変の病態の頻度（重複回答者がいることから、母数を6,331人として頻度を算出）は、慢性肝炎3,225人（50.9%）、肝硬変1,043人（16.5%）、肝癌643人（10.2%）、キャリアー626人（9.9%）、脂肪肝483人（7.6%）、その他740人、不明4人、無回答236人であった（表1）。

表1. アンケート回答者(N=6331)の背景因子

C型肝炎	3601(56.9%)
B型肝炎	1478(23.3%)
B/C以外	1252(19.8%)
合計	6331(100%)

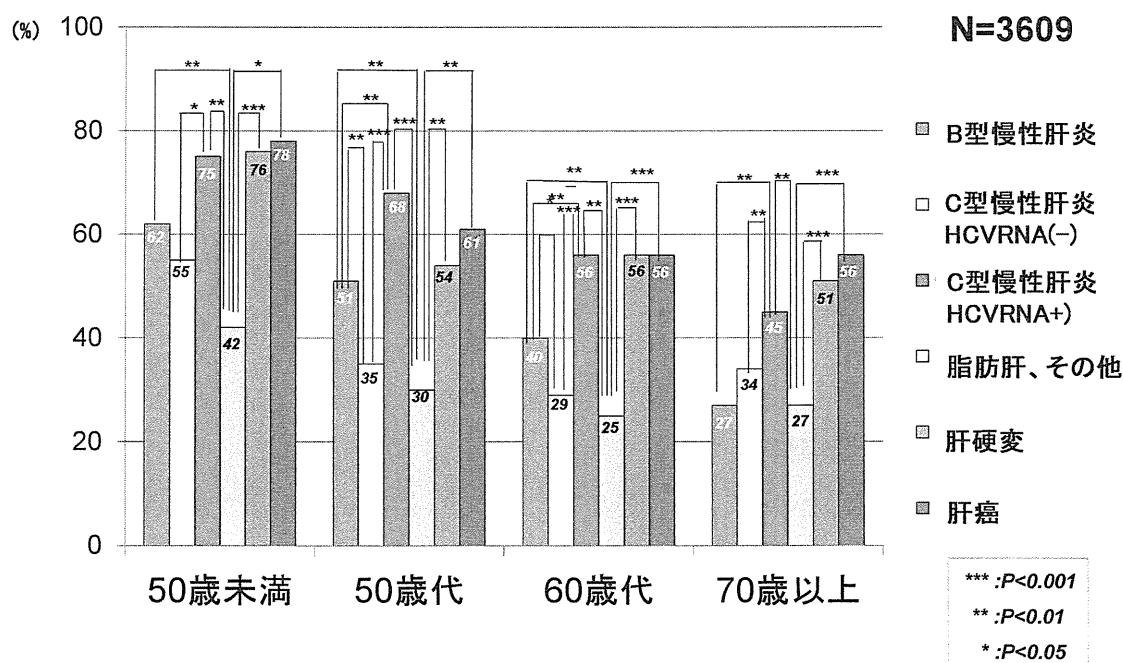
1. 慢性肝炎	3225(50.9%)
2. 肝硬変	1043(16.5%)
3. 肝癌	643(10.2%)
4. キャリアー	626(9.9%)
5. 脂肪肝	483(7.6%)
6. その他	740
不明	4
無回答	236
合計	7000

頻度(%)はN=6331を母数とした数字

日常生活で肝臓病を患っていることによる悩みやストレスはありますかという設問に対して、(あり)を選択した者の頻度を肝疾患の原因別、年齢層別に算出したものが図1である。原因に関係なく、年齢層が若いほど、(あり)と回答した者の頻度は高く、高

齢になるにつれて頻度が低下していた。肝硬変、肝癌患者、C型慢性肝炎でもHCV-RNA(+)者では、頻度が高いも、(脂肪肝、その他)やC型慢性肝炎でもHCV-RNA(-)者では、低い頻度を示した。

図1.日常生活で、肝臓病を患っていることによる悩みやストレスはありますか。という設問に対して“悩み、ストレスあり”を選択した者の頻度



日常生活で肝臓病を患っていることによる悩みやストレスはありますかという設問に対して答えとして(あり)を選択した集団の特徴を明らかにする目的でデータマイニング(決定木法、SPRINTアルゴリズム)解析を行った(図2)。

年齢層が明確な4,994名を対象として、うち2,376名(47.6%)が(あり)と回答した。

悩み、ストレスが(あり)を構成する要因について、アンケートの調査項目212のうち主観変数(患者の思いなど)を除いた客観変数(事実関係に関する変数)110項目を説明変数としてDm解析を行ったところ、

①病気が仕事や家事に与えた影響の度合い、

②肝炎に感染していることで差別を受け、いやな思いをしたことがあるのか、

③-1最近1か月間の医療費、

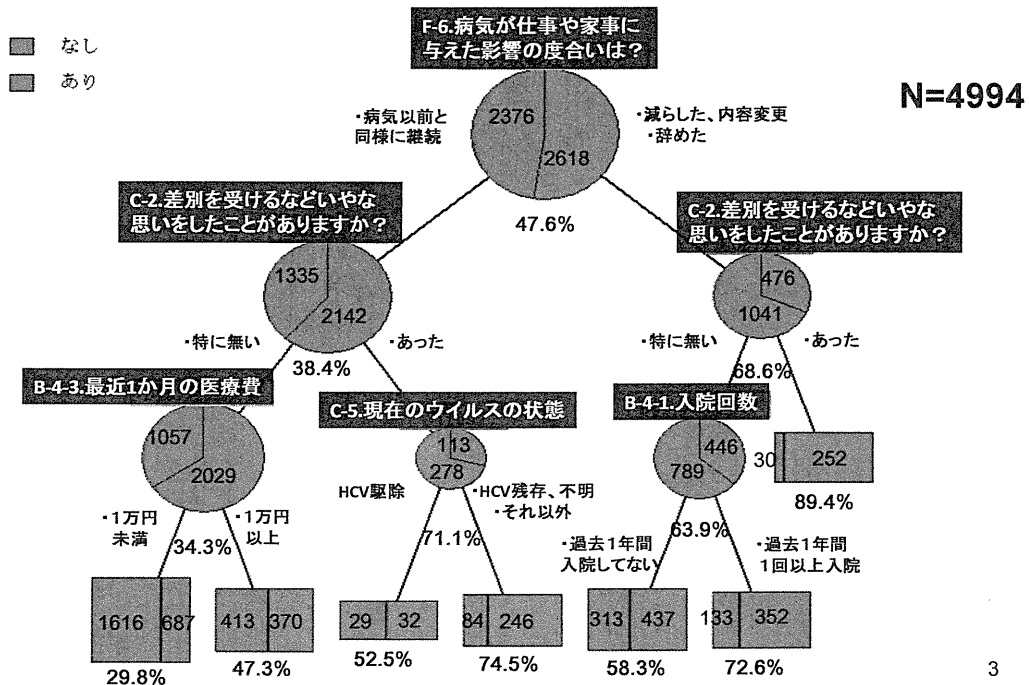
③-2現在の肝炎ウイルスの状態、

③-3過去1年間の入院回数、

等の5因子が関与していた。決定木法、SPRINTアルゴリズム解析からは、①病気が仕事や家事に与えた影響の度合い、②肝炎に感染していることで差別を受け、いやな思いをしたことがあるのかの2因子が特に重要と考えられた。

また、これらの条件の重なりによって、悩みやストレスが(あり)の頻度は、29.8%から89.4%までの7つの集団に区分された。

図2.日常生活で、肝臓病を患っていることによる悩みやストレスはありますか。という設問に対して“悩み、ストレスあり”を選択した者に関するデータマイニング(決定木法、SPRINTアルゴリズム)解析結果



3

C-2. 医師向けアンケート調査

35施設の医師を対象に肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査を実施したところ、2012年12月末までに3,239名の医師に調査用紙を配布し、2,419名(回収率74.7%)から調査用紙が回収された。回収された用紙には空白、記入なしのものが含まれていたため、それらを除いた有効な回答者は2,333名(有効回答率72.0%)であった。別紙4に集計結果を示す。

肝疾患以外の患者に対する肝炎検査を行ったことがあり、なおかつ、肝炎検査で陽性の結果が出た場合に陽性結果を説明しているか、もしくは、していない、のいずれかを選択した1,907名を対象として検討すると、陽性の結果が出た場合に患者に陽性結果を説明していると回答した者は1,692名(89%)で、説明していないと回答した者は215名

(11%)であった。

一方、陰性結果が出た場合に患者に陰性結果を説明していると回答した者は662名(34%)で、説明していないと回答した者は、1,262名(66%)であった(図3)。

C-3. 急性肝炎調査

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加33施設内での2012年の散発性急性肝炎の発生数(頻度)は、A型が6例(7.4%)、B型が41例(50.6%)、C型が8例(9.9%)、非A非B非C型肝炎が26例(32.1%)であった。1980年から2012年までの過去33年間の登録症例数は4,676例で、うちA型が1,624例(34.7%)、B型が1,363例(29.2%)、C型が406例(8.7%)、非A非B非C型肝炎が1,283例(27.4%)であった(表2)。

図3.肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査結果

35施設の医療従事者を対象に肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査を実施した。3239名の医師に調査用紙を配布し2333名から有効な回答があった。有効回答率72.0%。調査結果をデータベース化し集計、解析をおこなった。

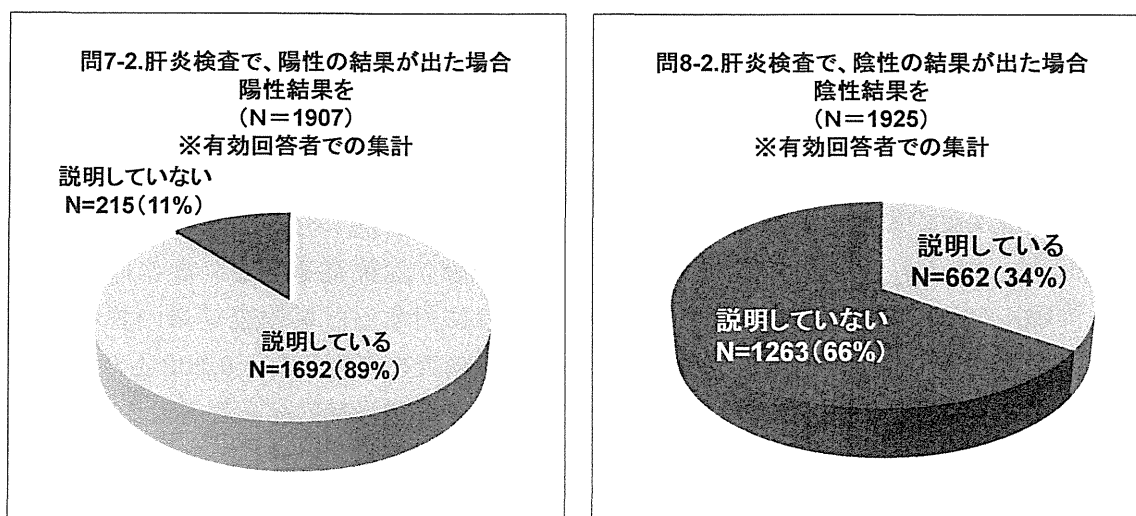


表2. 散発性急性肝炎の型別年次推移 (1980-2012年, 33施設)

年	A型	B型	C型	非ABC型	計	年	A型	B型	C型	非ABC型	計
80	44(30.6)	55(38.2)	16(11.1)	29(20.1)	144	97	49(43.4)	25(22.1)	9(8.0)	30(26.5)	113
81	50(33.4)	42(28.0)	17(11.3)	41(27.3)	150	98	30(21.9)	37(27.0)	7(5.1)	63(46.0)	137
82	37(28.2)	55(42.0)	13(9.9)	26(19.8)	131	99	52(43.3)	27(22.5)	7(5.8)	34(28.3)	120
83	162(57.7)	51(18.1)	16(5.7)	52(18.5)	281	00	15(17.7)	34(39.0)	8(9.2)	30(35.3)	87
84	57(32.8)	66(37.9)	9(5.2)	42(24.1)	174	01	39(30.0)	45(34.6)	17(13.1)	29(22.3)	130
85	33(20.9)	51(32.3)	18(11.4)	56(35.4)	158	02	45(38.5)	29(24.8)	8(6.8)	35(29.9)	117
86	65(33.5)	54(27.8)	21(10.8)	54(27.8)	194	03	23(22.5)	31(30.4)	12(11.8)	36(35.3)	102
87	31(17.9)	62(35.8)	18(10.4)	62(35.8)	173	04	14(11.0)	60(47.2)	11(8.7)	42(33.1)	127
88	86(45.3)	46(24.2)	17(8.9)	41(21.6)	190	05	12(9.8)	39(34.8)	8(7.1)	53(47.3)	112
89	122(51.9)	47(20.0)	16(6.8)	50(21.3)	235	06	19(17.8)	49(45.8)	11(10.3)	28(26.2)	107
90	187(65.8)	39(13.7)	14(4.9)	44(15.5)	284	07	6(5.9)	49(48.0)	7(6.9)	40(39.2)	102
91	115(55.8)	37(18.9)	15(7.3)	37(18.0)	204	08	5(4.6)	45(41.7)	6(5.6)	52(48.1)	108
92	77(54.6)	27(19.1)	9(6.4)	28(19.9)	141	09	8(7.0)	53(46.1)	17(14.8)	37(32.2)	115
93	84(52.8)	27(17.0)	16(10.1)	32(20.1)	159	10	21(19.6)	44(41.1)	11(10.3)	31(29.0)	107
94	64(49.6)	23(17.8)	13(10.1)	29(22.5)	129	11	6(8.6)	27(38.6)	11(15.7)	26(37.1)	70
95	40(33.6)	24(20.2)	17(14.3)	38(31.9)	119	12	6(7.4)	41(50.6)	8(9.9)	26(32.1)	81
96	20(26.7)	22(29.3)	3(4.0)	30(31.9)	75	計	1624 (34.7)	1363 (29.2)	406 (8.7)	1283 (27.4)	4676

D. 考察

D-1. 肝疾患患者実態調査

34施設に通院治療を行っている肝疾患患者9,952名に患者アンケートを配布し、6,331

名から郵送でアンケートを回収することができた。回収率は63.6%であり、他のアンケート調査での回収率に比較して本アンケート調査の回収率は高い率であった。設問数が

多く、また答えにくい設問も多く含まれていたにもかかわらず、多くの患者さん達にご協力いただいたことに深謝したい。

今年度の集計結果の報告様式の基本としては、単純集計に留めたが、その中でも、日常生活で肝臓病を患っていることによる悩みやストレスはありますかという設問に対して、(あり)を選択した者に関しては、肝疾患の原因別、年齢層別に詳細に検討を行うとともに、データマイニング解析を行った。

その結果、肝疾患の原因に関係なく、年齢層が若いほど、(あり)と回答した者の頻度は高く、高齢になるにつれて、その頻度が低下していることが明らかとなった。また肝硬変、肝癌患者、C型慢性肝炎でもHCV-RNA(+)者では、(あり)の頻度が高いも、(脂肪肝、その他)やC型慢性肝炎でもHCV-RNA(-)者では、低い頻度を示していた。

若年層で疾患が進行した者で、肝臓病を患っていることによる悩みやストレスの頻度が高いと理解すべきと考えられる。

また、本設問についてデータマイニング(決定木法、SPRINTアルゴリズム)解析を行ったところ、悩み、ストレスが(あり)を構成する要因として、①病気が仕事や家事に与えた影響の度合い、②肝炎に感染していることで差別を受け、いやな思いをしたことがあるという経験の2因子が特に重要であることが明らかとなった。

自由記載欄に記入された個々の患者のエピソードから、その2因子が抽出された理由を考察すると、①肝疾患患者の中でもB型肝炎、C型肝炎患者は、感染症として他者から感染を受け、また自分が他者に感染させる可能性を有していること、②肝疾患を有していることが判明以後、職場や家庭における患者の周辺環境が変化し、必ずしも身体症状は伴わなくとも、以前のように仕事や家事の継続が困難になっていることなどが悩み、ストレ

スの大きな原因となっていることが示唆された。

興味深い所見としては、C型慢性肝炎患者でもHCV-RNA(+)の患者集団とHCV-RNA(-)の患者集団では、悩みやストレスありの頻度が大きく異なっていた点である。C型慢性肝炎患者では、ウイルスを駆除することが、悩みやストレスの軽減に大きく寄与していたことが示唆された。

D-2. 医師向けアンケート調査

35施設の医療従事者を対象に肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査を実施した。3,239名の医師に調査用紙を配布し有効な回答者は2,333名(有効回答率72.0%)であった。

肝疾患以外の患者に対する肝炎検査で陽性の結果が出た場合に陽性結果を説明していると回答した者の頻度は89%で、説明していないと回答した者の頻度は11%であった。

一方、陰性結果が出た場合に患者に陰性結果を説明していると回答した者の頻度は34%で、説明していないと回答した者の頻度は66%であった。

検査を受けた患者の立場からは、肝炎検査の陽性、陰性の結果に関係なく、全ての医療情報の開示、説明を患者は受けるべきと考える。しかしながら、実際の医療現場では、個々の検査所見に異常がない場合には、包括的に(異常所見がない)とか(問題ない)と患者に説明している状況は多い。また肝疾患以外の患者に対して肝炎検査をおこなう目的についても医者ごとに見識が異なっていることなどが想像され、それらのことが、今回の調査結果に反映されていると考えられた。

現在、B型肝炎、C型肝炎からの肝癌発生が、医学的にも、社会的にも問題となっている我が国では、そのハイリスク者の早期発見、早期治療介入の観点からも、一生に一度は肝

炎検査を受診することが推奨されている。また、仮に検診などで肝炎検査を受診した場合でも、受診者が、その検査結果を正確に理解していない場合も多く、同じ肝炎検査を繰り返し受診している場合も少なくないことが想定される。以上のことから、今後、肝疾患以外の患者に対して実施した肝炎検査結果については、陽性陰性の結果にかかわらず、検査を実施した医療機関において、患者に対して明確に検査結果を説明し、理解いただくことが望ましいと考えられた。

D-3. 急性肝炎調査

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加33施設内での2012年の散発性急性肝炎の発生数（頻度）は、A型が6例（7.4%）、B型が41例（50.6%）、C型が8例（9.9%）、非A非B非C型肝炎が26例（32.1%）であった。2012年の頻度は2000年以後前年の2011年に比して、大きな変化は見られなかった。

E. 結果・まとめ

E-1. 肝疾患患者実態調査

34施設に通院治療を行っている肝疾患患者9,952名に患者アンケートを配布し6,331名（アンケート回収率63.6%）からアンケートを回収した。

若年層で疾患が進行した者で特に肝臓病を患っていることによる悩みやストレスの頻度が高いことが明らかとなり、悩み、ストレスが（あり）を構成する要因として、①病気が仕事や家事に与えた影響の度合い、②肝炎に感染していることで差別を受け、いやな思いをしたことがあるという経験の2因子が重要であると考えられた。

E-2. 医師向けアンケート調査

35施設の3,239名の医師を対象に肝疾患以外の患者に対する肝炎検査結果の説明に関する意識調査を実施した（有効回答率

72.0%）。肝疾患以外の患者に対する肝炎検査で陽性の結果が出た場合に陽性結果を説明していると回答した者の頻度は89%で、陰性結果が出た場合に患者に陰性結果を説明していると回答した者の頻度は34%であった。

E-3. 急性肝炎調査

国立病院機構肝疾患ネットワーク参加33施設内での2012年の散発性急性肝炎の発生数（頻度）は、A型が6例（7.4%）、B型が41例（50.6%）、C型が8例（9.9%）、非A非B非C型肝炎が26例（32.1%）であった。1980年から2012年までの過去33年間の登録症例数は4,676例で、うちA型が1,624例（34.7%）、B型が1,363例（29.2%）、C型が406例（8.7%）、非A非B非C型肝炎が1,283例（27.4%）であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. 18 (12):CR698-705, 2012

2) Watanabe T, Sugauchi F, Tanaka Y, Matsuura K, Yatsushashi H, Murakami S, Iijima S, Iio E, Sugiyama M, Shimada T, Kakuni M, Kohara M, Mizokami M. Hepatitis C virus kinetics by administration of pegylated interferon- α in human and chimeric mice carrying

human hepatocytes with variants of the IL28B gene. *Gut* 2012

3) 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, Yatsuhashi 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

4) Nakamura M, Nishida N, Kawashima M, Aiba Y, Tanaka A, Yasunami M, Nakamura H, Komori A, Nakamuta M, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Onji M, Kaneko S, Honda M, Yamagiwa S, Nakao K, Ichida T, Takikawa H, Seike M, Umemura T, Ueno Y, Sakisaka S, Kikuchi K, Ebinuma H, Yamashiki N, Tamura S, Sugawara Y, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Taketomi A, Arai K, Monoe K, Ichikawa T, Taniai M, Miyake Y, Kumagi T, Abe M, Yoshizawa K, Joshita S, Shimoda S, Honda K, Takahashi H, Hirano K, Takeyama Y, Harada K, Migita K, Ito M, Yatsuhashi H, Fukushima N, Ota H, Komatsu T, Saoshiro T, Ishida J, Kouno H, Kouno H, Yagura M, Kobayashi M, Muro T, Masaki N, Hirata K, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Komeda T, Sugi K, Koga M, Ario K, Takesaki E, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Tsubouchi H, Mizokami M, Nakanuma Y, Tokunaga K, Ishibashi H. Genome-wide Association Study Identifies TNFSF15 and POU2AF1 as Susceptibility Loci for Primary Biliary Cirrhosis in the Japanese Population. *Am J Hum Genet.*

91 (4):721-8, 2012

5) Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazaki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsuhashi H, Izumi N, Kudo M, for the RETRY Study Group. Retreatment with Peginterferon α -2a + Ribavirin in Patients Who Failed Previous Peginterferon α -2b + Ribavirin Combination Therapy. *Dig Dis.* 30 (6):554-60, 2012

6) 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, Yatsuhashi H, Ishibashi H, Yasunami M. HLA-DP gene polymorphisms and hepatitis B infection in the Japanese population. *Transl Res.* 160 (6):443-4, 2012

7) Kani S, Tanaka Y, Matsuura K, Watanabe T, Yatsuhashi H, Orito E, Inose K, Motojuku N, Wakimoto Y, Mizokami M. Development of new IL28B genotyping method using Invader Plus assay. *Microbiol Immunol.* 56 (5):318-23, 2012

8) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Ohta H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamuta M, Abiru S, Komori A, Ito M, Yatsuhashi H, Nakamura M, Ishibashi H; the Japanese NHO-Liver-network study group. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int.* 32 (5):837-44, 2012

9) 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.* 17 (1):35-43, 2012
- 10) 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. *Hepato Res.* 42 (2):139-49, 2012
- 11) Kohjima M, Enjoji M, Yoshimoto T, Yada R, Fujino T, Aoyagi Y, Fukushima N, Fukuizumi K, Harada N, Yada M, Kato M, Kotoh K, Nakashima M, Sakamoto N, Tanaka Y, Nakamuta M. Add-on therapy of pitavastatin and eicosapentaenoic acid improves outcome of peginterferon plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 85 (2):250-60, 2013
- 12) Kotoh K, Fukushima M, Horikawa Y, Yamashita S, Kohjima M, Nakamuta M, Enjoji M. Serum albumin is present at higher levels in alcoholic liver cirrhosis as compared to HCV-related cirrhosis. *Exp Ther Med.* 3 (1):72-5, 2012
- 13) Enjoji M, Kohjima M, Kotoh K, Nakamuta M. Metabolic disorders and steatosis in patients with chronic hepatitis C: metabolic strategies for antiviral treatments. *Int J Hepatol.* 2012
- 14) Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepato Res.* 43 (1):35-43, 2013
- 15) Higashitani K, Kanto T, Kuroda S, Yoshio S, Matsubara T, Kakita N, Oze T, Miyazaki M, Sakakibara M, Hiramatsu N, Mita E, Imai Y, Kasahara A, Okuno A, Takikawa O, Hayashi N, Takehara T. Association of enhanced activity of indoleamine 2,3- dioxygenase in dendritic cells with the induction of regulatory T cells in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol.* 2012
- 16) Harada N, Hiramatsu N, Oze T, Yamada R, Kurokawa M, Miyazaki M, Yakushijin T, Miyagi T, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Oshita M, Mita E, Hagiwara H, Inui Y, Katayama K, Tamura S, Yoshihara H, Imai Y, Inoue A, Hayashi N, Takehara T. Incidence of hepatocellular carcinoma in HCV-infected patients with normal alanine aminotransferase levels categorized by Japanese treatment guidelines. *J Gastroenterol.* 2012
- 17) Nishida N, Sawai H, Matsuura K, Sugiyama M, Ahn SH, Park JY, Hige S, Kang JH, Suzuki K, Kurosaki M, Asahina Y, Mochida S, Watanabe M, Tanaka E, Honda M, Kaneko S, Orito E, Itoh Y, Mita E, Tamori A, Murawaki Y, Hiasa Y, Sakaida I, Korenaga M, Hino K, Ide T, Kawashima M, Mawatari Y, Sageshima M, Ogasawara Y, Koike A, Izumi N, Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association study confirming association of HLA-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean. *PLoS One.* 7 (6):2012
- 18) 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.* 13, 2012
- 19) Toyama T, Ishida H, Ishibashi H, Yatsuhashi 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.* 42 (12):1168-74, 2012
- 20) Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, Miyazaki M, Hosui A, Miyagi T, Yoshida Y, Ishida H, Tatsumi T, Kiso S, Kanto T, Kasahara A, Iio S, Doi Y, Yamada A, Oshita M, Kaneko A, Mochizuki K, Hagiwara H, Mita E, Ito T, Inui Y, Katayama K, Yoshihara H, Imai Y, Hayashi E, Hayashi N, Takehara T. Long-term effect of lamivudine treatment on the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.* 47 (5): 577-85, 2012
- 21) 坂根貞嗣、榊原祐子、由雄敏之、中水流正一、外山 隆、石田 永、三田英治. Telaprevir/Peg-IFN- α 2b/ Ribavirin併用療法導入直後の腎機能低下機序に関する検討. *肝臓* 53 (7) : 434-5, 2012
- 22) Takaguchi K, Moriwaki H, Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, Kang M, Yamada H, Kumada H. Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2012
- 23) 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. *医学のあゆみ.* 240 (12) : 997-9, 2012
- 24) Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, Masaki N, Mizokami M, Shibuya T. Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. *J Infect Chemother.* 19 (1):63-9, 2013
- 25) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res.* 42 (10):958-65, 2012
- 26) Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 56 (4):1448-56, 2012
- 27) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, Masaki N, Mizokami M. Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy. *J Gastroenterol*

Hepatology. 27 (9):1461-6, 2012

28) 都築智之, 岩瀬弘明, 島田昌明, 平嶋昇, 日比野祐介, 龍華庸光, 齋藤雅之, 玉置大, 神谷麻子, 横井美咲, 横幕能行, 藤崎誠一郎, 杉浦 互, 後藤秀実. 当院におけるHIV, HCV重複感染症例に対するペグインターフェロン, リバビリン併用療法の治療成績. 日本消化器病学会雑誌 109 (7) : 1186-96, 2012

29) 杉 和洋. クリティカルパスを活用した肝臓病チーム医療の実践. Medical QOL 26-9 : 2013

30) Matsuzaki T, Ichikawa T, Kondo H, Taura N, Miyaaki H, Isomoto H, Takeshita F, Nakao K. Prevalence of restless legs syndrome in Japanese patients with chronic liver disease. Hepatology Res. 42 (12):1221-6, 2012

31) Miuma S, Ichikawa T, Arima K, Takeshita S, Muraoka T, Matsuzaki T, Ootani M, Shibata H, Akiyama M, Ozawa E, Miyaaki H, Taura N, Takeshita F, Nakao K. Branched-chain amino acid deficiency stabilizes insulin-induced vascular endothelial growth factor mRNA in hepatocellular carcinoma cells. J Cell Biochem. 113 (10):3113-21, 2012

32) Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki T, Ohtani M, Eguchi S, Takatsuki M, Soyama A, Hidaka M, Okudaira S, Usui T, Mori S, Kamihira S, Kanematsu T, Nakao K. Human T-cell leukemia virus type 1 infection worsens prognosis of hepatitis C virus-related living donor liver transplantation. Transpl Int. 25 (4):433-8, 2012

33) Eguchi S, Hidaka M, Soyama A, Takatsuki M, Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Kanematsu T. Is liver-targeted FOXP3 staining beneficial after living-donor liver transplantation? Transpl Infect Dis. 14 (2):156-62, 2012

34) Yamaguchi T, Ichikawa T, Takeshita S, Taura N, Miyaaki H, Muraoka T, Shibata H, Honda T, Hamasaki K, Kato Y, Takeshita F, Nakao K. Anti-hepatitis C virus activity of geranylgeranylacetone treatment in hepatitis C-infected patients. Acta Medica Nagasakiensia. 57 (1):1-4, 2012

35) Takeshita S, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Matsuzaki T, Otani M, Muraoka T, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Ikeda M, Kato N, Isomoto H, Takeshita F, Nakao K. Geranylgeranylacetone has anti-hepatitis C virus activity via activation of mTOR in human hepatoma cells. J Gastroenterol. 47 (2):195-202, 2012

36) Muraoka T, Ichikawa T, Taura N, Miyaaki H, Takeshita S, Akiyama M, Miuma S, Ozawa E, Isomoto H, Takeshita F, Nakao K. Insulin-induced mTOR activity exhibits anti-hepatitis C virus activity. Mol Med Report. 5 (2):331-5, 2012

37) Kamihira S, Usui T, Ichikawa T, Uno N, Morinaga Y, Mori S, Nagai K, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Honda T, Yamada Y, Iwanaga M, Kanematsu T, Nakao K. Paradoxical expression of IL-28B mRNA in peripheral blood in human T-cell leukemia virus type-1 mono-infection and co-infection with hepatitis C virus. Virol J. 9, 2012

38) Otani M, Honda N, Xia PC, Eguchi K, Ichikawa T, Watanabe T, Yamaguchi K, Nakao K, Yamamoto T. Distribution of Two Subgroups of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) in Endemic Japan. Trop Med Health. 40 (2):55-8, 2012

39) Taura N, Fukuda S, Ichikawa T, Miyaaki H, Shibata H, Honda T,

Yamaguchi T, Kubota Y, Uchida S, Kamo Y, Yoshimura E, Isomoto H, Matsumoto T, Takeshima F, Tsutsumi T, Tsuruta S, Nakao K. Relationship of α -fetoprotein levels and development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients with liver cirrhosis. *Exp Ther Med.* 4 (6):972-6, 2012

40) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Kadokawa Y, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Inoue O, Kinoshita N, Ohba K, Kato H, Ohata K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Nakao K. Baseline serum cholesterol is associated with a response to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C genotype 2. *Gastroenterol Res Pract.* 2012

41) Kondo R, Yano H, Nakashima O, Tanikawa K, Nomura Y, Kage M. Accumulation of platelets in the liver may be an important contributory factor to thrombocytopenia and liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2012

42) Torimura T, Ueno T, Taniguchi E, Masuda H, Iwamoto H, Nakamura T, Inoue K, Hashimoto O, Abe M, Koga H, Barresi V, Nakashima E, Yano H, Sata M. Interaction of endothelial progenitor cells expressing cytosine deaminase in tumor tissues and 5-fluorocytosine administration suppresses growth of 5-fluorouracil-sensitive liver cancer in mice. *Cancer Sci.* 103 (3):542-8, 2012

43) Naito Y, Kusano H, Nakashima O, Sadashima E, Hattori S, Taira T, Kawahara A, Okabe Y, Shimamatsu K, Taguchi J, Momosaki S, Irie K, Yamaguchi R, Yokomizo H, Nagamine M, Fukuda S, Sugiyama S, Nishida N, Higaki K, Yoshitomi M, Yasunaga M,

Okuda K, Kinoshita H, Nakayama M, Yasumoto M, Akiba J, Kage M, Yano H. Intraductal neoplasm of the intrahepatic bile duct: clinicopathological study of 24 cases. *World J Gastroenterol.* 18 (28):3673-80, 2012

44) Komuta M, Govaere O, Vandecaveye V, Akiba J, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Pirenne J, Aerts R, Yano H, Nevens F, Topal B, Roskams T. Histological diversity in cholangiocellular carcinoma reflects the different cholangiocyte phenotypes. *Hepatology* 55 (6):1876-88, 2012

45) Inoue K, Torimura T, Nakamura T, Iwamoto H, Masuda H, Abe M, Hashimoto O, Koga H, Ueno T, Yano H, Sata M. Vandetanib, an inhibitor of VEGF receptor-2 and EGF receptor, suppresses tumor development and improves prognosis of liver cancer in mice. *Clin Cancer Res.* 18 (14):3924-33, 2012

46) Abe M, Koga H, Yoshida T, Masuda H, Iwamoto H, Sakata M, Hanada S, Nakamura T, Taniguchi E, Kawaguchi T, Yano H, Torimura T, Ueno T, Sata M. Hepatitis C virus core protein upregulates the expression of vascular endothelial growth factor via the nuclear factor-kappaB/hypoxia-inducible factor-1alpha axis under hypoxic conditions. *Hepatol Res.* 42:591-600, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

あり (矢野博久研究分担者、出願済み)。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

別紙 1

(別紙 1)

～肝臓病患者さんの病態と生活に関するアンケート調査～
より良い毎日のために

『病態別の患者の実態把握の為の調査』
および
『肝炎患者の病態に即した相談に対応できる
相談員育成のための研修プログラム策定』
に関する研究のための
肝臓病患者の病態と生活の調査

厚生労働省 難病がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）

【病態別の患者の実態把握のための調査および肝炎患者の病態に即した相談に対応できる
相談員育成のための研修プログラム策定に関する研究】班 主任研究者 八橋 弘

お問合せ先 担当者：八橋 弘 電話(代表)：0957-52-3121
(国立病院機構長崎医療センター 臨床研究センター 治療研究部)