

Beumont M, REALIZE Study Team: **Telaprevir for retreatment of HCV infection.** *N Engl J Med* 2011, **364**:2417–2428.

26. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP: **SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection.** *N Engl J Med* 2011, **364**:1195–1206.

27. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R: **HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection.** *N Engl J Med* 2011, **364**:1207–1217.

28. Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, Martorell C, Everson GT, Ghalib R, Reindollar R, Rustgi V, McPhee F, Wind-Rotolo M, Persson A, Zhu K, Dimitrova DI, Eley T, Guo T, Grasela DM, Pasquinelli C: **Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1.** *N Engl J Med* 2012, **366**:216–224.

29. Colucci G, Ferguson J, Harkleroad C, Lee S, Romo D, Soviero S, Thompson J, Velez M, Wang A, Miyahara Y, Young S, Sarrazin C: **Improved COBAS TaqMan hepatitis C virus test (version 2.0) for use with the High Pure system: enhanced genotype inclusivity and performance characteristics in a multisite study.** *J Clin Microbiol* 2007, **45**:3595–3600.

30. Pittaluga F, Alice T, Abate ML, Ciancio A, Cerutti F, Varetto S, Colucci G, Smedile A, Ghisetti V: **Clinical evaluation of the COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan for HCV RNA quantitation in comparison with the branched-DNA assay.** *J Med Virol* 2008, **80**:254–260.

31. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB: **Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update.** *Hepatology* 2009, **49**:1335–1374.

32. Kato N, Hijikata M, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K: **Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, **87**:9524–9528.

33. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Tokunaga K, Mizokami M:  **$\lambda$ -interferons and the single nucleotide polymorphisms: a milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C.** *Hepatol Res* 2010, **40**:449–460.

Patients with chronic hepatitis infected with HCV genotype 1b and pretreatment HCV RNA levels  $\geq 5.0 \log_{10}$  IU/mL who underwent antiviral therapy with peginterferon alpha and ribavirin between December 2004 and January 2010. (N=808)

Use of PEG-IFN alpha-2a. (N=126)

72 week treatment despite complete EVR. (N=53)

72 week treatment despite detectable HCV RNA at week 24. (N=22)

48 week treatment despite slow virologic response. (N=75)

treatment failure prior to 48 week (N=75)

Figure 1 Study patients. (N=516)

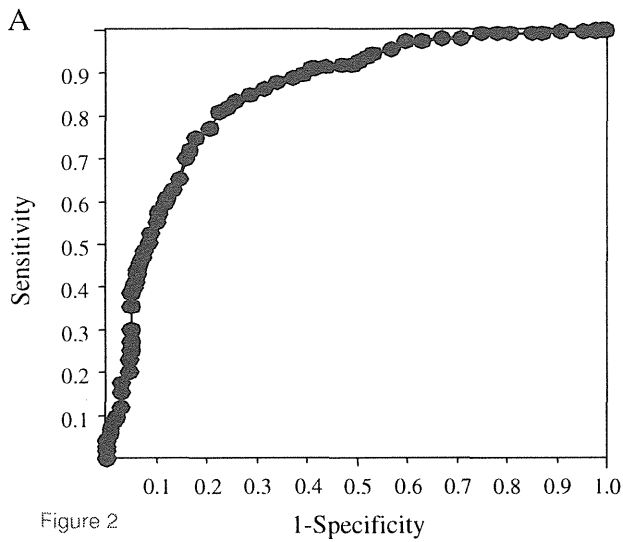


Figure 2

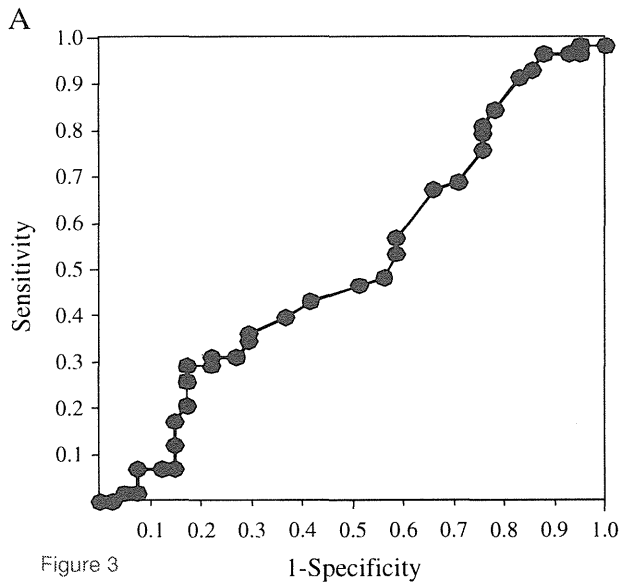
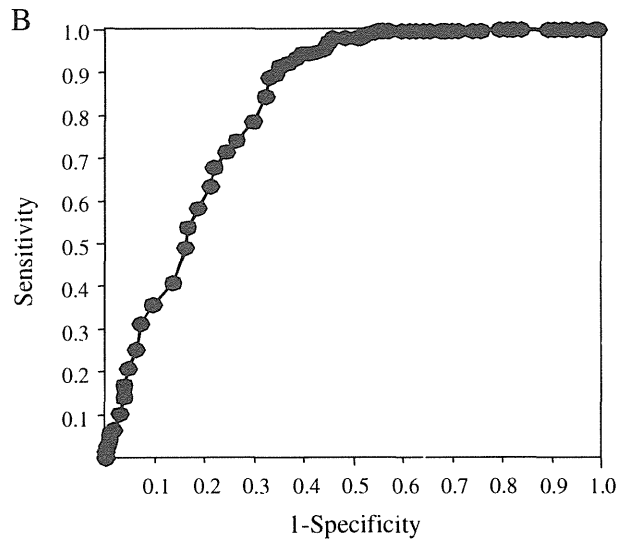
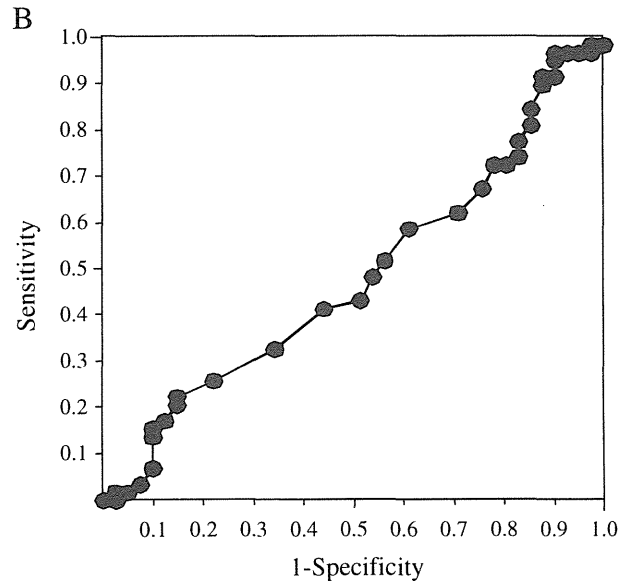


Figure 3



# 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

Hidegori Toyoda,<sup>1</sup> Takashi Kumada,<sup>1\*</sup> Noritomo Shimada,<sup>2</sup> Koichi Takaguchi,<sup>3</sup> Tatsuya Ide,<sup>4</sup> Michio Sata,<sup>4</sup> Hiroyuki Ginba,<sup>5</sup> Kazuhiro Matsuyama,<sup>5</sup> and Namiki Izumi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan

<sup>2</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Shinmatsudo Central General Hospital, Matsudo, Japan

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Kagawa Prefectural Central Hospital, Takamatsu, Japan

<sup>4</sup>Department of Digestive Disease Information and Research, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

<sup>5</sup>Department of Life Cycle Management, Roche Diagnostics Japan K.K., Tokyo, Japan

<sup>6</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology, Musashino Red Cross Hospital, Musashino, Japan

Both baseline predictive factors and viral response at week 4 of therapy are reported to have high predictive ability for sustained virologic response to peginterferon and ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1. However, it is not clear how these baseline variables and week 4 response should be combined to predict sustained virologic response. In this multicenter study, the authors investigated the impact of baseline predictive factors on the predictive value of week 4 viral response. Receiver-operating characteristic curve analyses were performed to evaluate the ability of week 4 reduction in HCV RNA levels to predict sustained virologic response in 293 Japanese patients infected with HCV genotype 1b. Analyses were performed in all patients and in patient subgroups stratified according to baseline variables. Overall, week 4 viral reduction demonstrates a high predictive ability for sustained virologic response. The sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value, and accuracy were higher than those of viral reduction at week 12. However, the best cut-off levels differ depending on the baseline factors and they were lower in patients with unfavorable baseline predictors. When patients had the TG/GG rs8099917 genotype, the best cut-off was markedly low with low PPV. Week 4 viral response can be a predictor of sustained virologic response in patients with HCV genotype 1 and is better than week 12 viral response. However, the cut-off

levels should be modified based on the baseline predictive variables. *J. Med. Virol.* **85:65–70, 2013.** © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

**KEY WORDS:** chronic hepatitis C; peginterferon and ribavirin; week 4 viral response; baseline predictive factors, genetic polymorphism near the *IL28B* gene

## INTRODUCTION

Although the combination antiviral therapy with peginterferon (PEG-IFN) and ribavirin has increased markedly the rate of patients with a sustained virologic response, that is, the eradication of hepatitis C virus (HCV), only 50% of patients infected with HCV genotype 1 had achieved a sustained virologic response, approximately. Several studies reported that early HCV viral dynamics during therapy have a high

This study was supported by Roche Diagnostics Japan, K.K. There is no competing interest on this study. The employment status of H. Ginba and K. Matsuyama did not influence the data and the interpretation of the study.

\*Correspondence to: Takashi Kumada, Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, 4-86 Minaminokawa, Ogaki, Gifu 503-8502, Japan.

E-mail: takashi.kumada@gmail.com

Accepted 30 July 2012

DOI 10.1002/jmv.23428

Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

predictive value for a sustained virologic response in HCV genotype 1-infected patients. Previous studies reported that the response of HCV during combination therapy, that is, the changes in serum HCV RNA levels after starting therapy, has been shown to be an important predictor of the treatment outcome [Zeuzem et al., 2001; Buti et al., 2002; Berg et al., 2006]. Several recent reports have emphasized the importance of evaluating the viral dynamics at 4 weeks after starting therapy to predict a sustained virologic response. A rapid virologic response, in which serum HCV RNA is undetectable at 4 weeks after starting therapy, has been a strong predictive factor of a sustained virologic response reportedly [Martinez-Bauer et al., 2006; Poordad et al., 2008; Martinot-Peignoux et al., 2009; de Segadas-Soares et al., 2009]. In addition to a rapid virologic response, reduced serum HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy has also been reported to have a strong predictive value for the likelihood of achieving sustained virologic response to PEG-IFN and ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1 [Yu et al., 2007; Huang et al., 2010; Toyoda et al., 2011; Marcellin et al., 2012]. These studies suggested that a reduction in HCV RNA levels at week 4 is closely associated with the probability of achieving sustained virologic response.

Aside from early viral response to therapy, several baseline host and viral factors are associated with treatment outcome. Genetic polymorphism near the *IL28B* gene (rs12979860 or rs8099917) is the strongest baseline factor associated with treatment outcome in patients with HCV genotype 1 reportedly [Ge et al., 2009; Suppiah et al., 2009; Tanaka et al., 2009; McCarthy et al., 2010; Rauch et al., 2010]. In addition, studies from Japan have reported that amino acid substitutions at residue 70 of the HCV core region and amino acids 2,209–2,248 of the NS5A region of HCV (i.e., interferon sensitivity-determining region, ISDR) are viral factors associated with treatment outcome in patients with HCV genotype 1b [Enomoto et al., 1996; Akuta et al., 2005, 2007a; Donlin et al., 2007; Maekawa and Enomoto, 2009; Hayes et al., 2011]. Given these various predictors for a sustained virologic response, that is, week 4 viral response and baseline variables, how should they be combined to predict treatment outcome more precisely? In the present study, the authors investigated how to incorporate week 4 viral response to PEG-IFN and ribavirin combination therapy with baseline predictive factors to predict a sustained virologic response.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients and Analyses

In this multicenter study, 682 patients who underwent PEG-IFN alpha-2b and ribavirin combination therapy in a standard treatment regimen at one of the participating institutions, (Musashino Red Cross Hospital, Kurume University Hospital, Shin-Matsudo

Central General Hospital, Kagawa Prefectural Central Hospital, and Ogaki Municipal Hospital) between December 2004 and January 2010 were initially included into the retrospective analyses. All patients were infected with HCV genotype 1b; patients with HCV genotype 1a are usually not found in the Japanese general population. Pretreatment HCV RNA levels were  $\geq 5.0 \log_{10}$  IU/ml, based on a quantitative real-time PCR-based method (COBAS Ampli-Prep/COBAS TaqMan HCV Test; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA; lower limit of quantification,  $1.7 \log_{10}$  IU/ml; lower limit of detection,  $1.0 \log_{10}$  IU/ml) [Colucci et al., 2007; Pittaluga et al., 2008], because the use of ribavirin along with PEG-IFN is not approved by Japanese National Medical Insurance System for patients with pretreatment HCV RNA levels  $< 5.0 \log_{10}$  IU/ml. No patients had co-infection with hepatitis B virus or human immunodeficiency virus. All patients had 100% medication adherence for both PEG-IFN and ribavirin during the initial 4 weeks of therapy and 80% or more throughout the treatment period. Among these 682 patients, three baseline factors, genetic polymorphism near the *IL28B* gene, amino acid substitution at residue 70 of the HCV core region, and ISDR sequence had been measured prior to treatment in 405 patients. We excluded 112 of these 405 patients with extended treatment duration up to 72 weeks because the extension of treatment duration might influence outcomes, leaving 293 patients who underwent 48-week standard regimen included in the final sample (Fig. 1).

Receiver-operating characteristic (ROC) analyses were performed to evaluate the value of week 4 reduction in HCV RNA levels in predicting sustained virologic response and an area under the ROC curve (AUROC) was generated. Best cut-off levels were determined based on the sensitivity and specificity. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and accuracy were also calculated using these cut-off levels. Analyses were performed for all patients and subgroups according to baseline variables. The same analyses were performed on the reduction in HCV RNA levels at week 12 after starting therapy.

The study protocol was in compliance with the Helsinki Declaration and was approved by the ethics committee of each participating institution.

### Measurements of Serum HCV RNA Levels, Amino Acid Substitution at Residue 70 in the HCV Core, Amino Acid Sequence of ISDR, and Genetic Polymorphism Near the *IL28B* Gene

After each patient gave informed consent, serum samples were obtained during the patient's regular hospital visits just prior to beginning treatment, every 4 weeks during the treatment period, and during the 24-week follow-up period after treatment. Serum samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until they were analyzed. HCV RNA levels were measured using a quantitative

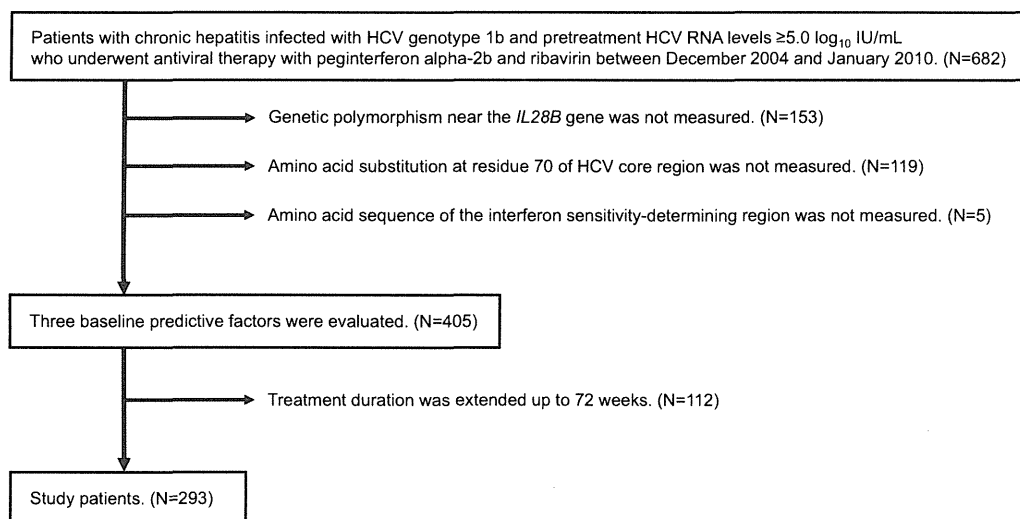


Fig. 1. Schematic representation of the study patients.

real-time PCR-based method (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test). The reductions in HCV RNA 4 and 12 weeks after starting therapy were calculated based on the pretreatment HCV RNA levels. When calculating the reduction in HCV RNA levels, HCV RNA concentration was defined as zero when HCV RNA was undetectable (i.e., rapid virologic response at week 4 and complete early virologic response at week 12).

Amino acid 70 of the HCV core region and the amino acid sequence of the ISDR were analyzed by direct nucleotide sequencing of each region as described previously [Enomoto et al., 1996; Akuta et al., 2007b]. The following PCR primer pairs were used for direct sequencing of the HCV core region:

5'-GCCATAGTGGTCTGCGGAAC-3' (outer, sense primer), 5'-GGAGCAGTCCTTCGTGACATG-3' (outer, antisense primer), 5'-GCTAGCCGAGTAGTGTT-3' (inner, sense primer), and 5'-GGAGCAGTCCTTCGTGACATG-3' (inner, antisense primer). The following PCR primers were used for direct sequencing of ISDR: 5'-TTCCACTACGTGACGGGCAT-3' (outer, sense primer), 5'-CCCCTCCATGTGTAGGACAT-3' (outer, antisense primer), 5'-GGGTCACAGCTCCCTGTGAGCC-3' (inner, sense primer), and 5'-GAGGGTTGTAATCCGGCGTGC-3' (inner, antisense primer). When evaluating the ISDR, HCV was defined as wild-type when there were zero or one amino acid substitutions in residues 2,209–2,248 as compared with the HCV-J strain [Kato et al., 1990], and as non-wild-type when there was more than one substitution.

Genotyping of rs8099917 polymorphisms near the *IL28B* gene was performed using the TaqMan SNP assay (Applied Biosystems, Carlsbad, CA) according to the manufacturer's guidelines. A pre-designed and functionally tested probe was used for rs8099917 (C\_11710096\_10, Applied Biosystems). Genetic polymorphism of rs8099917 reportedly corresponds to

rs12979860 in more than 99% of individuals of Japanese ethnicity [Tanaka et al., 2010]. The TT genotype of rs8099917 corresponds to the CC genotype of rs12979860, the GG genotype of rs8099917 corresponds to the TT genotype of rs12979860, and the TG heterozygous genotype of rs8099917 corresponds to the CT of rs12979860.

## RESULTS

### Patients Characteristics and Baseline Variables

Table I summarizes patient characteristics. The polymorphism of rs8099917 was TT genotype in 204 patients (69.6%). Amino acid substitution at residue 70 was arginine in 200 patients (68.3%). HCV-ISDR was non-wild-type in 78 patients (26.6%). All these variables (TT genotype of rs8099917, arginine at residue 70, and non-wild-type ISDR) were reportedly associated with favorable response to therapy.

As a final outcome, 113 patients (38.6%) achieved sustained virologic response. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy were 97%, 48%, 54%, 97%, and 67%, respectively, according to genotypes of rs8099917 near the *IL28B* gene. They were 85%, 42%, 48%, 82%, and 59%, respectively, according to amino acid substitutions at residue 70 in the HCV core region, and 43%, 84%, 63%, 70%, and 78%, respectively, according to ISDR of HCV NS5A region.

### Association Between Week 4 Viral Reduction and Treatment Outcome Based on Baseline Predictive Factors

Table II shows the predictive value of a reduction in serum HCV RNA levels at week 4 of therapy in all patients and based on each baseline predictive variable. Week 4 viral reduction demonstrates a high predictive ability for a sustained virologic response with

TABLE I. Characteristics of Study Patients

Age (years), median (range)	60 (20–80)
Sex (male/female) (%)	150 (51.2)/143 (48.8)
BMI, median (range)	22.6 (15.8–33.3)
Prior treatment for HCV (no/yes) (%)	201 (68.6)/92 (31.4)
Initial dose of PEG-IFN ( $\mu\text{g}$ ), median (range)	80.0 (40.0–150.0)
Initial dose of ribavirin (mg), median (range)	600 (200–1,000)
Pretreatment HCV RNA levels ( $\log_{10}$ IU/ml), median (range)	6.1 (5.0–7.4)
Platelet count ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	159 (43–373)
Hemoglobin (g/dl)	13.9 (8.6–18.1)
Neutrophil count ( $\mu\text{l}^{-1}$ )	2,430 (4,670–7,480)
Alanine aminotransferase (IU/L)	49 (10–485)
Genetic polymorphisms of rs8099917 (TT/TG or GG) (%)	204 (69.6)/89 (30.4)
Amino acid at residue 70 of HCV core (arginine/glutamine or histidine) (%)	200 (68.3)/93 (31.7)
Amino acid sequence of ISDR (non-wild-type/wild-type) (%)	78 (26.6)/215 (73.4)

(N = 293).

BMI, body mass index; HCV, hepatitis C virus; PEG-IFN, peginterferon; ISDR, interferon sensitivity-determining region.

a high AUROC in all patients, in which sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy were more than 80%. The best cut-off for the prediction was 3.1- $\log_{10}$  reduction. When patients were stratified according to baseline predictive factors, AUROC remained above 0.85, indicating retention of high predictive ability. However, the best cut-off levels differ depending on baseline factors, and they were lower in patients with unfavorable baseline predictors (TG/GG genotype of rs8099917 near the *IL28B* gene, glutamine/histidine at residue 70 of the HCV core region, and wild-type of ISDR). Especially, when patients had the TG/GG rs8099917 genotype, the calculated best cut-off level was markedly lower than that of patients with the TT genotype. Sensitivity, specificity, PPV, NPV, and accuracy were more than 70% in all patient subgroups, except for patients with the TG/GG genotype in whom PPV was only 10%.

#### Association Between Week 12 Viral Reduction and Treatment Outcome Based on Baseline Predictive Factors

Table III shows the predictive value of a reduction in serum HCV RNA levels at week 12 of therapy in all patients and based on each baseline predictive variable. The predictive ability of week 12 viral reduction

for sustained virologic response was decreased in comparison to that of week 4 with a low AUROC in all patients. The specificity, PPV, and accuracy of the prediction at week 12 were also lower than those at week 4. The best cut-off levels increased to 5.0- $\log_{10}$  reduction. When patients were stratified according to the genetic polymorphisms of rs8099917 near the *IL28B* gene and according to amino acid substitutions at residue 70 of the HCV core region, the differences of the best cut-off levels based on these baseline factors were less marked than those at week 4, although the best cut-off levels remained lower in patients with unfavorable baseline predictors. The difference of best cut-off levels between patients with TT genotype and with TG/GG genotype of rs8099917 also decreased, but PPV in patients with TG/GG genotype remained low (21%). In contrast, the difference in the best cut-off levels increased when patients were stratified according to amino acid sequences in ISDR. The best cut-off level of the reduction in HCV RNA levels at week 12 for predicting sustained virologic response was higher in patients with HCV of wild-type ISDR, an unfavorable baseline variable, than in patients with HCV of favorable non-wild-type ISDR, which was inverse to the evaluation with week 4 viral reduction in which the cut-off level was higher in patients with HCV of non-wild-type ISDR.

TABLE II. AUROC, Best Cut-Off Level, Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, and Accuracy of the Reduction in Serum HCV RNA Levels 4 Weeks After Starting PEG-IFN and Ribavirin Combination Therapy From Pretreatment Levels for Predicting Sustained Virologic Response

	N	AUROC	Best cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Overall	293	0.92746	3.1 $\log_{10}$	88	87	81	92	87
<i>IL28B</i> -TT	204	0.88353	3.2 $\log_{10}$	87	78	82	84	83
<i>IL28B</i> -TG or GG	89	0.84302	1.1 $\log_{10}$	100	69	10	100	70
Core 70-R	200	0.91023	3.2 $\log_{10}$	86	83	82	87	85
Core 70-Q or H	93	0.94350	2.8 $\log_{10}$	88	93	75	97	92
ISDR-non-wild type	78	0.93455	3.0 $\log_{10}$	90	90	94	84	90
ISDR-wild type	215	0.92654	2.9 $\log_{10}$	92	84	71	96	87

AUROC, area under the receiver-operating characteristics curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; HCV, hepatitis C virus; PEG-IFN, peginterferon; R, arginine; Q, glutamine; H, histidine; ISDR, interferon sensitivity-determining region.

TABLE III. AUROC, Best Cut-Off Level, Sensitivity, Specificity, PPV, NPV, and Accuracy of the Reduction in Serum HCV RNA Levels 12 Weeks After Starting PEG-IFN and Ribavirin Combination Therapy From Pretreatment Levels for Predicting Sustained Virologic Response

	N	AUROC	Best cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)
Overall	293	0.86907	5.0 log <sub>10</sub>	88	73	67	91	79
<i>IL28B</i> -TT	204	0.79216	5.11 log <sub>10</sub>	81	61	70	73	71
<i>IL28B</i> -TG or GG	89	0.92829	4.6 log <sub>10</sub>	100	87	21	100	88
Core 70-R	200	0.81791	5.0 log <sub>10</sub>	88	63	69	86	75
Core 70-Q or H	93	0.94272	4.9 log <sub>10</sub>	100	84	59	100	87
ISDR-non-wild type	78	0.87298	5.0 log <sub>10</sub>	88	79	88	79	85
ISDR-wild type	215	0.89572	5.4 log <sub>10</sub>	84	79	63	92	81

AUROC, area under the receiver-operating characteristics curve; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; HCV, hepatitis C virus; PEG-IFN, peginterferon; R, arginine; Q, glutamine; H, histidine; ISDR, interferon sensitivity-determining region.

## DISCUSSION

This study was conducted to confirm the predictive value of week 4 viral dynamics of HCV for predicting sustained virologic response to the combination therapy with PEG-IFN and ribavirin in patients infected with HCV genotype 1 and with pretreatment HCV RNA levels of  $\geq 5.0$  log<sub>10</sub> IU/ml in a large multicenter study of Japan. The comparison of the predictability for sustained virologic response between week 4 and week 12 viral reductions revealed the higher predictive ability of week 4 viral response. In a recent study, Marcellin et al., [2012] suggested that a  $\geq 3$  log<sub>10</sub> reduction in HCV RNA levels at week 4 of PEG-IFN and ribavirin combination therapy is a reliable factor for predicting sustained virologic response in patients with HCV genotype 1. Our current results are consistent with their analysis for patients with HCV genotype 1b and those with pretreatment HCV RNA levels  $\geq 5.0$  log<sub>10</sub> IU/ml overall. The reduction in HCV RNA levels at week 4 appears to be a good and reliable predictor for a sustained virologic response. Although week 12 viral response (i.e., early virologic response) has been used as a pivotal decision criterion to extend treatment duration or to discontinue treatment, the predictive value is lower when the reduction in HCV RNA levels is compared to week 4 viral response.

When patients were stratified based on baseline predictive factors, however, the best cut-off levels for sustained virologic response were not constant. The cut-off levels decreased in patients with unfavorable baseline factors, that is, TG/GG genotype of rs8099917, glutamine/histidine at residue 70 of the HCV core region, and wild-type sequence of ISDR, indicating that the reduction in HCV RNA occurs slowly in patients with these unfavorable baseline variables. Conversely and paradoxically, the results may indicate that one can expect sustained virologic response in patients with a smaller reduction in HCV RNA levels at week 4 if they have unfavorable baseline variables.

When predictive value was evaluated using week 12 viral reduction, the best cut-off levels remained lower in patients with unfavorable TG/GG rs8099917 genotype and patients with HCV of unfavorable

glutamine/histidine at residue 70 of the HCV core region. In contrast, the best cut-off level was higher in patients with HCV of unfavorable wild-type ISDR. Previous studies reported the association between the genetic polymorphisms near the *IL28B* gene (rs12979860 and rs8099917) and amino acid substitution at residue 70 of HCV core region [Abe et al., 2010; Kobayashi et al., 2010], whereas no associations were reported between these two variables and ISDR mutation. This might explain the difference in the relationship of early viral response during therapy between with two baseline predictive factors, *IL28B* genetic polymorphisms and amino acid substitution of HCV core region and with ISDR mutation.

The calculated PPV was markedly low in patients with the unfavorable TG/GG genotype of rs8099917 (CT/TT genotype of rs12979860) both by the evaluations at weeks 4 and 12 viral responses. Therefore, it appears to be difficult to identify patients in this subgroup who are likely to achieve a sustained virologic response by their week 4 viral response, although week 4 viral response can be a factor used to identify patients with a high likelihood of achieving sustained virologic response in other subgroups.

In conclusion, week 4 viral response can be a predictor of sustained virologic response in patients with HCV genotype 1. However, the cut-off levels should be modified based on baseline host and viral predictive variables. In addition, week 4 viral response is not predictive in patients with unfavorable genotype of genetic polymorphism near the *IL28B* gene.

## REFERENCES

- 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. 2010. Common variation of *IL28B* affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients. *J Hepatol* 53: 439–443.
- Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Watahiki S, Sato J, Matsuda M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. 2005. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 48:372–380.
- Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K,

- Kumada H. 2007a. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: Amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 46:403–410.
- Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, Hosaka T, Kobayashi M, Kobayashi M, Arase Y, Ikeda K, Miyakawa Y, Kumada H. 2007b. Prediction of response to pegylated interferon and ribavirin in hepatitis C by polymorphisms in the viral core protein and very early dynamics of viremia. *Intervirology* 50:361–368.
- Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, Zeuzem S. 2006. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130:1086–1097.
- Buti M, Sanchez-Avila F, Lurie Y, Stalgis C, Valdes A, Martell M, Esteban R. 2002. Viral kinetics in genotype 1 chronic hepatitis C patients during therapy with 2 different doses of peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *Hepatology* 35:930–936.
- Colucci G, Ferguson J, Harkleroad C, Lee S, Romo D, Soviero S, Thompson J, Velez M, Wang A, Miyahara Y, Young S, Sarrazin C. 2007. Improved COBAS TaqMan hepatitis C virus test (version 2.0) for use with the High Pure system: Enhanced genotype inclusivity and performance characteristics in a multisite study. *J Clin Microbiol* 45:3595–3600.
- de Segadas-Soares JA, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Nabuco LC, Brandao-Mello CE, Coelho HSM. 2009. Is the rapid virologic response a positive predictive factor of sustained virologic response in all pretreatment status genotype 1 hepatitis C patients treated with peginterferon- $\alpha$ 2b and ribavirin? *J Clin Gastroenterol* 43:362–366.
- Donlin MJ, Cannon NA, Yao E, Li J, Wahed A, Taylor MW, Belle SH, Di Bisceglie AM, Aurora R, Tavis JE, Virahep-C Study Group. 2007. Pretreatment sequence diversity differences in the full-length hepatitis C virus open reading frame correlate with early response to therapy. *J Virol* 2007; 81:8211–8224.
- Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, Ogura Y, Izumi N, Marumo F, Sato C. 1996. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 334:77–81.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. 2009. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 461:399–401.
- Hayes NC, Kobayashi M, Akuta N, Suzuki F, Kumada H, Abe H, Miki D, Imamura M, Ochi H, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. 2011. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 60:261–267.
- Huang CF, Yang JF, Huang JF, Dai CY, Chiu CF, Hou NJ, Hsieh MY, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. 2010. Early identification of achieving a sustained virological response in chronic hepatitis C patients without a rapid virological response. *J Gastroenterol Hepatol* 25:758–765.
- Kato N, Hijikata M, Otsuyama Y, Nakagawa M, Ohkoshi S, Sugimura T, Shimotohno K. 1990. Molecular cloning of the human hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:9524–9528.
- Kobayashi M, Suzuki F, Akuta N, Suzuki Y, Sezaki H, Yatsuji H, Hosaka T, Kobayashi M, Kawamura Y, Hirakawa M, Arase Y, Ikeda K, Mineta R, Iwasaki S, Watahiki S, Nakamura Y, Chayama K, Kumada H. 2010. Relationship between SNPs in the IL28B region and amino acid substitutions in HCV core region in Japanese patients with chronic hepatitis C. *Kanzo* 51:322–323; [in Japanese with English abstract].
- Maekawa S, Enomoto N. 2009. Viral factors influencing the response to the combination therapy of peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 44:1009–1015.
- Marcellin P, Reau N, Ferenci P, Hadziyannis S, Messinger D, Tatsch F, Jensen D. 2012. Refined prediction of week 12 response and SVR based on week 4 response in HCV genotype 1 patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. *J Hepatol* 56:1276–1282.
- Martinez-Bauer E, Crespo J, Romero-Gomez M, Moreno-Otero R, Sola R, Tesse N, Pons F, Forns X, Sanchez-Tapias JM. 2006. Development and validation of two models for early prediction of response to therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 43:72–80.
- Martinot-Peignoux M, Maylin S, Moucari R, Ripault M-P, Boyer N, Cardoso A-C, Giuily M, Castelnaud C, Pouteau M, Stern C, Auperin A, Bedossa P, Asselah T, Marcellin P. 2009. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Antivir Ther* 14:501–511.
- McCarthy JJ, Li JH, Thompson A, Suchindran S, Lao XQ, Patel K, Tillmann HL, Muir AJ, McHutchison JG. 2010. Replicated association between an IL28B gene variant and a sustained response to pegylated interferon and ribavirin. *Gastroenterology* 138:2307–2314.
- Pittaluga F, Alice T, Abate ML, Ciancio A, Cerutti F, Varetto S, Colucci G, Smedile A, Ghisetti V. 2008. Clinical evaluation of the COBAS Ampliprep/COBAS TaqMan for HCV RNA quantitation in comparison with the branched-DNA assay. *J Med Virol* 80:254–260.
- Poordad F, Reddy KR, Martin P. 2008. Rapid virologic response: A new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 46:78–84.
- Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J, Colombo S, Cerny A, Dufour JF, Furrer H, Günthard HF, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Witteck A, Beckmann JS, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud PY, Swiss Hepatitis C Cohort Study; Swiss HIV Cohort Study. 2010. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: A genome-wide association study. *Gastroenterology* 138:1338–1345.
- Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, Bassendine M, Spengler U, Dore GJ, Powell E, Riordan S, Sheridan D, Smedile A, Fragomeli V, Müller T, Bahlo M, Stewart GJ, Booth DR, George J. 2009. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet* 41:1100–1104.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. 2009. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 41:1105–1109.
- Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Tokunaga K, Mizokami M. 2010.  $\lambda$ -interferons and the single nucleotide polymorphisms: A milestone to tailor-made therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 40:449–460.
- Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, Tanikawa M, Hisanaga Y, Kanamori A, Tada T, Arakawa T, Fujimori M, Niinomi T, Ando N, Yasuda S, Sakai K, Kimura J. 2011. High ability to predict the treatment outcome of peginterferon and ribavirin combination therapy based on the reduction in HCV RNA levels at 4 weeks after starting therapy and amino acid substitutions in hepatitis C virus in patients infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol* 46:501–509.
- Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. 2007. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 22:832–836.
- Zeuzem S, Herrmann E, Lee JH, Fricke J, Neumann AU, Modi M, Colucci G, Roth WK. 2001. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a. *Gastroenterology* 120:1438–1447.



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
泉 並木		泉 並木	肝臓病診療ゴールドデンハンドブック	南江堂	東京	2012	
土谷薫、泉並木	肝臓の画像診断	林紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹	Annual Review 消化器 2013	中外医学社	東京	2013	148-157
泉 並木	ペグインターフェロン・リバビリン併用療法効果を予測する方法はありますか？	泉並木、黒崎雅之	すべての内科医に役立つ肝疾患なるほど Q&A	羊土社	東京	2011	83-87
泉 並木		泉 並木	肝臓病の最新治療	主婦の友社	東京	2012	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, Matsuda S, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Nakata T, Nishimura T, Suzuki S, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Izumi N.	Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy.	World J Gastroenterol	19	249-57	2013
Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H,	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN $\alpha$ -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study.	J gastroenterol		In press	2013

katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsushashi H, Oketani M, Kumada H.					
Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, <u>Izumi N.</u> , 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.	Hepatol Res	43	35-43	2013
Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, <u>Izumi N.</u>	Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C.	J Viral Hepat	20	72-6	2013
Ueda T, Tsuchiya K, Hashimoto S, Inoue T, Enomoto N, Inao M, Tanaka A, Kaito M, Imazeki F, Nishiguchi S, Mochida S, Yokosuka O, Yatsushashi H, <u>Izumi N.</u> , Kudo M.	Retreatment with peginterferon $\alpha$ -2a + ribavirin in patients who failed previous peginterferon $\alpha$ -2b + ribavirin combination therapy.	Dig Dis	30	554-60	2012
Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, <u>Izumi N.</u>	Significance of a reduction in HCVRNA 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	12	324	2012
Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, <u>Izumi N.</u> , Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepatol	In press		2013
Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, <u>Izumi N.</u>	Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and	J Med Virol	85	65-70	2013

	ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study.				
Ikeda K, <u>Izumi N</u> , Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H.	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B.	Hepatol Res	In press		2013
Osaki Y, Ikeda K, <u>Izumi N</u> , Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K.	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancer.	J Gastroenterol	In press		2013
Arao 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, <u>Izumi N</u> , Arii S, Nishio K, Kudo M.	FGF3/FGF4 amplification and multiple lung metastasis in responders to sorafenib in hepatocellular carcinoma	Hepatology	In press		2012
Kudo M, Tateishi R, Yamashita T, Ikeda M, Furuse J, Ikeda K, Kokudo N, <u>Izumi N</u> , Matsui O.	Current status of hepatocellular carcinoma treatment in Japan: case study and discussion-voting system.	Clin Drug Investig	32	37-51	2012
Akiba T, Hora K, Imawari M, Sato C, Tanaka E, <u>Izumi N</u> , Harada T, Ando R, Kikuchi K, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T.	2011 Japanese society for dialysis therapy guidelines for the treatment of hepatitis C virus infection in dialysis patients.	Ther Apher Dial	16	289-310	2012
Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto	A model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with	J Med Virol	85	449-58	2013

M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, <u>Izumi N</u> .	pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.				
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, <u>Izumi N</u> , Han KH, Tanaka Y, Tokunaga K, Mizokami M.	Genome-wide association study confirming association of HLS-DP with protection against chronic hepatitis B and viral clearance in Japanese and Korean.	PLoS One	7	E39175	2012
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, <u>Izumi N</u> , 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	47	2012
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, <u>Izumi N</u> , Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H,	Lec-Hepa, a glycol-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Hepatology	56	1448-56	2012

Mizokami M.					
Asahina Y, Tsuchiya K, Muraoka M, Tanaka K, Suzuki Y, Tamaki N, Hoshioka Y, Yasui Y, Katoh T, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nitta S, Sakamoto N, <u>Izumi N.</u>	Association of gene expression involving innate immunity and genetic variation in interleukin 28B with antiviral response.	Hepatology	55	20-9	2012
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, <u>Izumi N.</u>	Data mining model using simple and readily available factors could identify patients at high risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C.	J Hepatol	56	602-8	2012
Kurosaki M, Hiramatsu N, Sakamoto M, Suzuki Y, Iwasaki M, Tamori A, Matsuura K, Kakinuma S, Sugauchi F, Sakamoto N, Nakagawa M, Yatsuhasgi H, <u>Izumi N.</u>	Age and ribavirin dose are independent predictors of relapse after interferon therapy in chronic hepatitis C revealed by data mining analysis.	Antivir Ther	17	35-43	2012
<u>Izumi N.</u>	Prediction and prevention of intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma.	Hepatol Res	42	226-32	2012
<u>中西 裕之</u> <u>黒崎 雅之</u> <u>泉 並木</u>	B型慢性肝疾患に対する核酸アナログの耐性例の検討	消化器内科	54	597-600	2012
<u>泉 並木</u>	ウイルス性肝炎の治療の進歩	日本内科学会	101	2681-2689	2012

<u>並木</u>	肝細胞がんの局所療法	日本医師会雑誌	141	142-143	2012
<u>並木</u>	C型慢性肝炎の治療法を 理解しよう —新薬テラプレビルの 治療法も押さえる	消化器最新看護	17	20-24	2012
<u>田 徹</u> <u>並木</u>	肝疾患の診断の進め方	臨床と研究	90	135-142	2013
<u>並木</u> <u>松 久</u>	消化器病診断における 糖鎖バイオマーカーの 可能性	Frontiers in Gastroenterology	17	297-305	2012

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)

平成 24 年度 慢性肝炎・肝硬変・肝癌の病態解明と各病態および都市形態別で求められる医療を考慮したクリティカルパスモデルの開発のための研究

班長研究報告書

—連携パス導入前の都市形態別調査集計結果—

主任研究者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨;慢性肝炎・肝硬変・肝癌に対して医療連携を構築することが、肝疾患に対する対策として重要であるが、都市形態別に医療事情が異なるため、これを勘案して連携パスに反映させることが必要となる。昨年、都市形態別の B 型や C 型慢性肝炎に対する診療の実態調査を行ったが、本年度は具体的に都市形態別に肝疾患に対する連携パスを導入し、その前後で連携を組むかかりつけ医の意識が変化したか否かについて、アンケート調査を行った。都市形態別に医療資源の乏しい I 群から、地方の中心となる II 群、県庁所在地である III 群、大都市の IV 群に分類した。I 群の代表として原町赤十字病院、II 群の代表として高槻赤十字病院、III 群の代表として旭川赤十字病院、IV 群の代表として横浜みなと赤十字病院を選定し、かかりつけ医を推薦してもらい、連携パス導入前のアンケート調査を行った。全体の発送数は 220 で回答率 75%であった。IIBs 抗原陽性であった場合に、次に行う検査の内容を聞いたところ、I 群では IIBVDNA という回答が低く IV 群では腹部エコーという回答が多かった。全体として IIBe 抗原抗体という回答が 75~90%を占めていたが、IIBVDNA という回答は II~IV 群で 50%前後であった。専門医を紹介する比率の調査では III IV 群の都市形態で低く 39%以下という回答が多かった。C 型肝炎に対する調査では、HICVRNA を測定するという回答は I II 群で低く、血小板という回答も I II 群で低かった。これは肝疾患診療に関する情報提供が充分でない可能性を反映していると考えられた。腹部エコーを行うという回答が大都市で多かった。一方 C 型肝炎を全例紹介するというのはいずれの都市形態でも低率で I 群と IV 群で専門医への紹介が 0%の比率が高かった。専門医へ紹介するめやすとして HICVRNA があげられていたのは、いずれも 60%前後であり、血小板数は 40%にすぎなかった。どの都市形態でも肝底療法が行われる率が高く、インターフェロンなど専門的治療が行われるのは都市形態 I と II で低かった。都市形態 I では連携パスがなく、専門医にまかせるという回答がいずれも半数近くみられた。しかし、どの都市形態でも連携パスがあれば使用したいという回答が 70~90%であり、導入を行っていく必要があると考えられた。

実態調査協力施設

旭川赤十字病院消化器内科部長 長谷部千登美  
日赤医療センター消化器内科部長 中田 良  
長野赤十字病院消化器内科部長 和田秀一  
名古屋第二赤十字病院消化器科部長 折戸悦朗  
高槻赤十字病院消化器科部長 玉田 尚  
大阪赤十字病院消化器内科部長 大崎往夫  
松山赤十字病院肝胆膵内科部長 上甲康二  
東京医科歯科大学消化器内科教授 朝比奈靖浩  
武蔵野赤十字病院消化器科部長 黒崎雅之、板倉潤

会問題となっている。国の肝炎対策の推進に関する基本的な指針には「地域における診療連携体制を強化するため、地域における連携の推進に資する研究を行う」ことが明記されており、診療連携体制の充実が求められている。しかし、必要とされる診療体制は各病態や治療及び都市形態毎に異なるため、それぞれに則したクリティカルパスと診療体制を整備する必要がある。一方、ウイルス肝炎・肝癌の病態および治療経過には大きな多様性が認められ、この多様性が診療体制を確立し疾患を制御して肝癌の発生を完全に抑制することを困難にしている。

A. 研究目的

肝疾患診療の都市形態別の実態調査を昨年の研究班で行った。肝炎ウイルスの持続感染は、高率に肝硬変、肝癌に進展し、国民の死亡原因として大きな社

昨年の調査研究では、医療資源が乏しい都市形態 I や II では、専門医療機関の数が少なく距離が遠いため、専門医への紹介率が低く肝疾患の医療連携パ

スの作成がすすんでおらず、肝疾患に関する勉強会の開催が行われていないなどの問題点があきらかとなった。また、肝疾患において、それぞれ多様な病態に関するウイルス因子や宿主因子を明らかとし、ウイルス肝炎・肝臓に対する新規治療におけるこれらの関与を解明することは、病態の多様性や新規治療に応じたクリティカルパスの開発や高リスク症例の囲い込みなど効率的医療を確立する上で不可欠である。

## B. 研究方法

全国の日本赤十字社病院に班員ならびに班長協力者を依頼し、都市形態別に区分してウイルス肝炎検診を行っている医療機関（医師会員）に対して、ウイルス肝炎検診や肝疾患の診療におけるアンケート調査を実施した。各都市形態毎に区分けして集計し、それぞれの解決すべき点を解析した。都市形態の区分は医療資源について、4つに分け集計した。すなわち、①医療資源の極端に少ない地域形態、②1つの強力な地域中核病院をもつ地域形態、③多くの県庁所在地などの中核都市で認められる②と次に述べる④との中間的都市形態、④大都市ならびにその周辺地域に見られる豊富な医療資源があり自由なアクセスが可能な地域形態である。

区分①として、浦河、栗山、伊達、八戸、原町、津久井、沖縄赤十字病院、区分②として、北見、釧路、石巻、足利、大田原、さいたま、深谷、成田、秦野、長岡、長浜、伊勢、高槻、姫路、唐津赤十字病院、区分③として旭川、盛岡、秋田、前橋、長野、静岡、岐阜、富山、大津、和歌山、岡山、鳥取、松江、広島、高松、松江、大分、長崎原爆、長崎原爆諫早赤十字病院、④として日赤医療センター、武蔵野、大森、横浜みなと、名古屋第一、名古屋第二、京都第一、京都第二、大阪、神戸、福岡赤十字病院とした。今年度は、とくに肝疾患の医療連携パス導入による前後の評価のため、各都市形態別に代表となる医療機関を選定して、肝疾患医療連携パスを導入し、連携を組むかかりつけ医の意識が変化したか否かについて前後での評価を行うことを目的とした。I群の代表として原町赤十字病院、II群の代表として高槻赤十字病院、III群の代表として旭川赤十字病院、IV

群の代表として横浜みなと赤十字病院を選定し、かかりつけ医を推薦してもらい、連携パス導入前のアンケート調査を行った。

## （倫理面への配慮）

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した（新GCPに遵守）。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

## C. 研究結果

### 都市形態別医療機関の背景

各都市形態別のアンケート先の背景を比較した。都市形態①では1日100人以上の患者を診療する医療機関が36%と多く、次いで都市形態②では24%であり、大都市程100名以上の症例が受診する施設が少なかった。一方、1日の外来患者が49人以下の施設は、都市形態①で6%であり、②の22%、③の32%、④の30%と県庁所在地や大都市では受診患者数が少ない施設がウイルス肝炎検診を行っていた。基幹病院数を尋ねたところ、1か所のみという施設は、都市形態①で26%、②で13%であり、③は4%、④は5%と大都市で2か所以上の基幹病院が確保されていた。基幹病院までの車での通院時間を調査したところ、30分以上要すると回答した施設の割合が①では20%、②では29%であったのに対して、③では15%、④では10%と、医療資源が都市形態毎に異なっている実態が明らかになった。

### 医療連携における役割分担

診療所と専門医療機関の役割分担に関する調査を行った。専門医療機関への期待が高かったのは、インターフェロン投与の導入や治療効果の判定、あるいは副作用の管理であり、都市形態ごとの差はみられなかった。専門医療機関への希望では、インターフェロン導入が50%前後でどの都市形態でも差はなく、効果判定や副作用の管理を専門医療機関で行ってほしいとの希望が多数を占めていた。併存疾患の管理を期待するという意見は10%以下の少数であった。一方、自院の役割については、自院でインターフェロンを行うと回答した施設が、い



いずれの都市形態においても 40～50%と低く、副作用の管理を行うという回答が 40～50%であり、併存疾患の治療のみとする施設が 60～70%と高かった(図 1)。

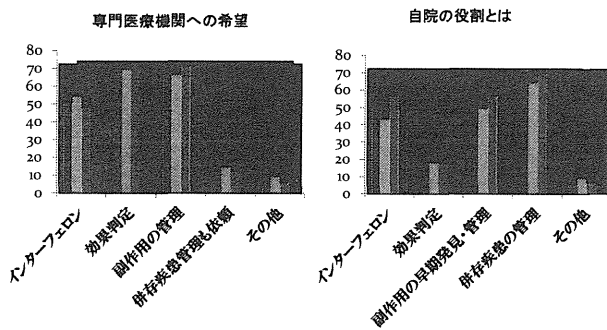


図 1. 肝疾患連携において期待されている役割

インターフェロンをすすめるALTの値を調査したところ、80 IU/L 以上でインターフェロンをすすめるという回答はどの都市形態でも 10%前後を占め、ALT が正常値でもインターフェロンを勧めるという回答が、どの都市形態でも 20%以下で、とくに都市形態①で低かった。一方インターフェロンの適応決定のために、全例専門医を紹介とした施設は、都市形態①で 50%と最も高かった。インターフェロンをすすめない理由について調査したところ、70歳以上の年齢をあげる施設は 25～35%で、登sh字形態毎に差はなかったが、高額であることをあげるのが都市形態①が最も高く、②が次であった。専門医までの距離が遠いことが理由になった都市形態はみられなかった。

### HBs 抗原陽性者に対して次に行う検査

調査の対象となったかかりつけ医は主としてウイルス肝炎検診を担当している医療機関であるため、次に HBs 抗原陽性であった場合に行う検査内容を調査した。次に行う検査が HBe 抗原・HBe 抗体であるという回答がどの都市形態でも 75～95%を占め最も多かった。HBVDNA という回答は 15～60%であったが、都市形態ⅢⅣで高く大都市では医療情報が行きわたっていることを反映していると思われた。しかし都市形態Ⅰでは 20%以下と極めて低かった。また、腹部エコーは、都市形態Ⅳの大都市では、HBs 抗原陽性者の次の検査として行われていたが、他の都市形態では半数に過ぎなかった(図 2)。

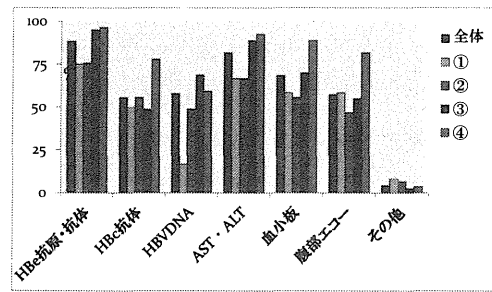


図 2. HBs 抗原陽性者に対して次に行う検査の都市形態別比較

都市形態別に専門医に紹介する割合を調査したところ、全例専門医へ紹介するのが都市形態Ⅱで高く、ⅢやⅣでは低かった。全体に専門医への紹介が 0%のかかりつけ医が 30～40%みられ、都市形態別に明らかな相違はみられなかった(図 3)。

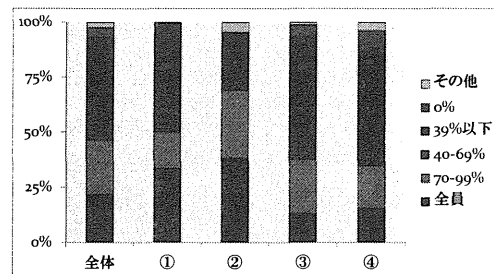


図 3. HBs 抗原陽性者を専門医へ紹介する割合の都市形態別分析

### HBs 抗原陽性者に対して専門医に紹介する目安

HBs 抗原陽性者を専門医へ紹介する際の目安となる検査についてアンケート調査を行った。すべての都市形態で HBe 抗原・HBe 抗体という回答が 40%前後であったが、HBVDNA という回答が都市形態Ⅰで 25%と低く、都市形態ではⅡ群で 50%、Ⅲ群で 55%、Ⅳ群で 65%と都市形態別に相違がみられた。また、血小板をめやすに紹介を決めている率が、都市形態ⅢとⅣで低く、腹部エコーの所見を参考にして専門医へ紹介するというのが都

市形態Ⅱ群で低かった(図4)。

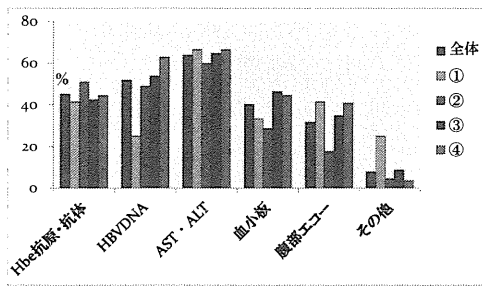


図4. HBs 抗原陽性者に対して専門医を紹介する検査の目安

**HBs 抗原陽性者に対して自院で行う治療**

HBs 抗原陽性者に対して、かかりつけ医が自院で行う治療について調査した。いずれの都市形態でも強力皆ファージェンの静注などの肝庇護療法が75%以上を占め、多数であった。核酸アナログ内服やインターフェロンを行うのは、都市形態ⅠとⅡで少なく、ⅢとⅣで20%前後にみられた。肝疾患の医療連携を行うことによって、核酸アナログ内服やインターフェロン治療が推進されると考えられる(図4)。

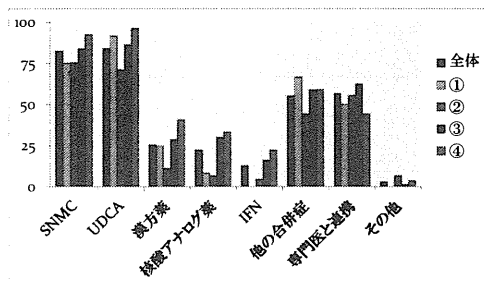


図4. HBs 陽性者に対して連携先のかかりつけ医が自院で行う治療

**HCV 抗体陽性者に対して次に行う検査**

HCV 抗体陽性者に対して、次に行う検査についての調査を行った。HCVRNA を測定するという回答は都市形態ⅠとⅡで60%前後と低く、都市形態ⅢとⅣでは80～

90%が行っていた。セロタイプについては、同様に都市形態ⅠとⅡで低く、肝疾患に対する情報提供を普及させていく必要があると考えられた。また、血小板数を測定するのは都市形態ⅠとⅡでは50%前後と低かったのに対して、都市形態Ⅳでは90%と高かった。また都市形態Ⅳでは、腹部エコーを行うという回答が90%以上みられたのに対して、その他の都市形態では、半数以下の頻度であった(図5)。

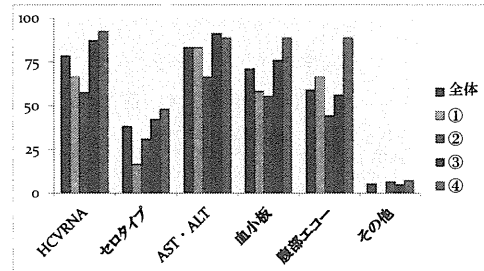


図5. HCV 抗体陽性者に対して次に行う検査の都市形態別比較

HCV 抗体陽性者に対して、専門医を紹介する割合を調査した。都市形態Ⅰでは全例専門医を紹介する割合が低く、また都市形態ⅠとⅣでは専門医を紹介するのが半数以下であった(図6)。

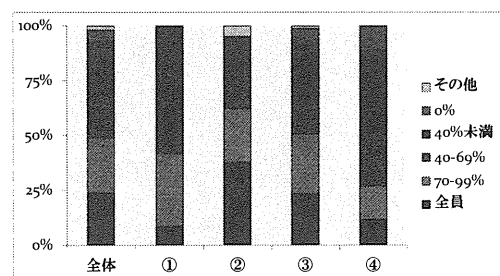


図6. HCV 抗体陽性者を専門医に紹介する割合の都市形態別比較

### HCV 抗体陽性者に対して専門医に紹介する目安

HCV 抗体陽性者を専門医に紹介する際の目安について都市形態別に比較検討した。HCVRNA という回答がいずれの都市形態においても 60%前後であり、改善の余地があると考えられた。また、都市形態Ⅱでは腹部エコーによって専門医を紹介する率が低く、C 型肝炎が高率に肝癌を併発するという情報をさらに普及させる必要がある(図 7)。

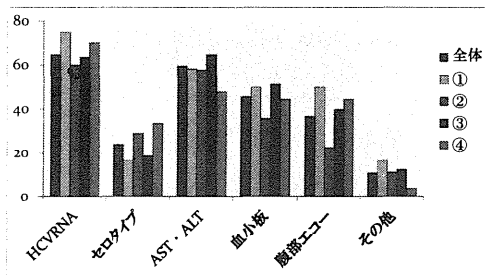


図7. HCV 抗体陽性者に対して専門医を紹介する目安の都市形態別比較

### HCV 抗体陽性者に対して自院で行う治療

HCV 抗体陽性者に対して、かかりつけ医が自院で行う治療について調査した。強力ミノファゲンなどの肝底保護療法が多くの施設で行われていたが、インターフェロンは都市形態Ⅰではまったく行われておらず、Ⅱのかかりつけ医でも行う施設は少なかった。しかし、ⅢやⅣ群のかかりつけ医では 40%前後が施行しているため、肝疾

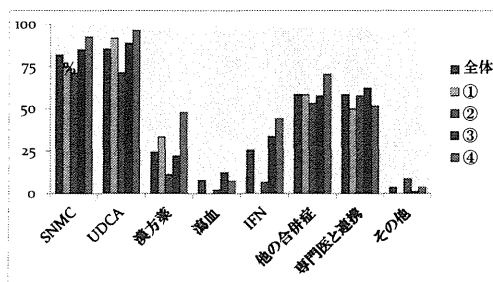


図 8. HCV 抗体陽性患者に対して自院で行う治療

考えられた。他の合併症の治療を行うという回答が半数患連携パスを普及させていくとインターフェロンが進むとを占め、専門医との連携を希望するかかりつけ医はどの都市形態においても半数にみられた(図 8)。

### 肝疾患連携パスの現状と希望

B 型 C 型ウイルス肝炎の治療に関する連携パスの使用状況について都市形態別の調査を行った。肝疾患の連携パスを用いて治療しているという回答は、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ群でわずかにみられたが、多くはパスなしで治療しているか、専門医にまかせるという回答であった。とくに都市形態Ⅰにおいて、肝疾患連携パスを導入する必要がある(図 9)。

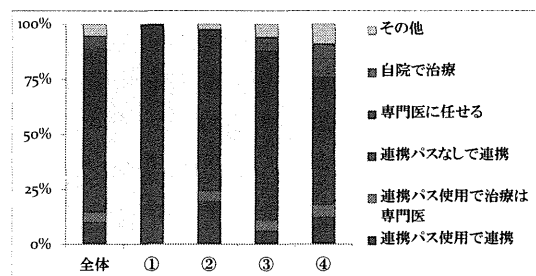


図 9. 肝疾患連携パス使用状況の都市形態別比較

肝疾患連携パスの使用についての希望を調査した。いずれの都市形態においても、連携パスがあれば使用したいという回答が大多数を占めた(図 10)。

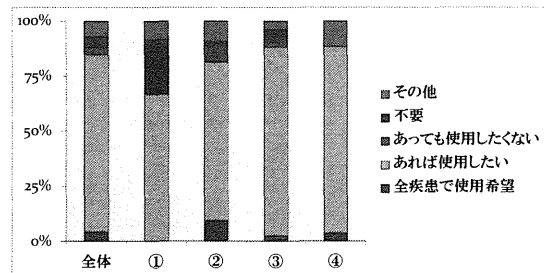


図 10. 都市形態別の肝疾患連携パスに対する希望の調査

#### D. 考察

肝疾患連携パスが導入されていない地域を選び都市形態別に代表となる赤十字病院を選んだ。各都市形態別の連携先となるかかりつけ医を推薦していただき、肝疾患連携パス導入前の調査を行った。その結果、現在の B 型や C 型ウイルス肝炎の精査や治療に関する情報が充分行きわたっておらず、特に都市形態 I や II の医療資源が乏しい地域で情報の周知が不足していることが明らかになった。連携パスを導入することによって、肝疾患の治療適応の最新情報を伝えていくことがあらためて重要な課題であることが判明した。

また、かかりつけ医では肝庇護療法が主体として治療が行われているが、核酸アナログ内服やインターフェロン治療を行うことが可能な施設がみられるため、連携パスの普及によって各地域での肝疾患の治療がすすむことが期待される。

肝臓専門医に対して、それぞれの患者の肝発癌予測などの資料の提供も重要な課題である。かかりつけ医が専門医に紹介してよかったと思えるような利点が必要である。現在のインターフェロンによる治療では、IL28B の測定などが重要であるし、次世代のインターフェロンなしの治療になると、HCV の薬剤耐性変異の測定が重要になる。これらが専門医の場合には可能になると、肝疾患の医療連携がさらに進むと考えられる。

今後、C 型肝炎に関してはインターフェロンなしの経口内服剤のみでの治療が行われる可能性があるが、その場合には、薬剤耐性ウイルスの検出や、適切な薬剤を選択するうえで、肝臓専門医が果たす役割が大きくなると思われる。不適切な薬剤選択による治療が行われた場合に、薬剤耐性を獲得した難治性の C 型肝炎ウイルスが蔓延する可能性がある。今のうちに、肝臓専門医を中心とした肝疾患連携体制の構築が早急に対応すべき重要な課題と思われる。

#### E. 結論

肝疾患連携パスが進んでいない地域を選択して、都市形態別に連携パス導入前のアンケート調査を行った。都市形態 I や II の医療資源が乏しい地域では、肝疾患に対する適切な最新情報が十分に周知されていない現状が明らかになった。これを、肝疾患連携パスの導入によって、どの程度改善されるかについて、来年度調査を

行っていきたい。今後、C 型肝炎に対してインターフェロンを用いない経口内服薬のみでの治療が行われるようになる可能性があるが、その場合には肝臓専門医が薬剤耐性変異を測定して、適切な薬剤を選択する主導的役割を果たす必要がある。そのためにも、現時点での肝臓専門医とかかりつけ医の連携体制を構築しておくことが緊急の重要な課題である。

アンケートに先だて、貴院の主たる診療科と 1 日あたりの受診者数をお尋ねします。

貴院の主たる診療科  
( )

1 日のおおよその受診者数  
( )

(1) 産業医として活動されている事業所において、ウイルス肝炎検診についてお聞きします。

① 産業医を行っている事業所でウイルス肝炎検診の実際についてお聞かせください。

- すべての社員に毎年行っている。
- ある基準を決めて、定期的に行っている。
- 一生に 1 回行うように決めている。
- 入職時に行っている。
- 不明

② ウイルス肝炎検診で HBs 抗原や HCV 抗体陽性者がみられた場合の対応についてお聞きします。

- 医院の受診を勧奨して精査する。
- 本人にあらためて結果を告知する。
- 検査結果を郵送する。
- 専門医の受診をすすめる。
- とくに何もしない。
- その他  
( )

③ HBs 抗原陽性者がみられた場合に精査をする基準は何でしょうか。(複数回答可)

- HBs 抗原陽性者は全員専門医に紹介する。
- 肝機能に異常がみられた場合。