

201320006A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた
肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究

(H24-肝炎-一般-001)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた
肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究

(H24-肝炎-一般-001)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地域圏差について	1
正木 尚彦	
II. 分担研究報告	
1. 薬剤耐性変異を考慮したC型肝炎治療の今後の展望と医療費助成	13
泉 並木	
2. 長崎県の肝癌死亡数からみた医療助成制度の申請状況	17
八橋 弘	
3. 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	23
(後期高齢者のC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果、安全性、費用対効果)	
新保 卓郎	
4. 広島県における肝炎治療の現状と課題	27
川上 由育	
5. 石川県肝炎診療連携による肝炎診療地域差改善の取り組み	31
島上 哲朗	
6. 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	35
河田 則文	
7. 道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワークと肝炎助成 北海道単独事業臨床調査個人票のデータベース化	39
高後 裕	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	59

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上
に資する研究 (H24-肝炎- 一般-001)」
平成 25 年度総括研究報告書

「C 型肝炎患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」
研究代表者 正木尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨：平成 20 年度から開始された B 型・C 型肝炎患者に対するインターフェロン医療費助成事業のアウトカム調査を、先行研究に引き続き平成 24 年度からの新規研究班でも遂行した。平成 25 年 12 月現在、37 道府県から 19,418 人が登録されている。98.2%を占める C 型肝炎患者を解析対象とし、平成 25 年 4 月までにデータが確定した 16,854 人における ITT 解析では、初回治療例、再治療例ともに満足すべき著効率を上げているものの、患者の受療状況、すなわち、患者年齢の中央値、65 歳以上の高齢者比率、インターフェロン再治療率、治療完遂率、さらには、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に関して、全国を 9 ブロックに分けた地方圏で検討すると、治療完遂率・治療効果の劣る 2 地方圏が存在することが判明した。これら地方圏差の生ずる原因を明らかにすることにより、地域特性を勘案した肝炎総合対策の推進が可能になると考えられる。

A. 研究の背景と目的

わが国の肝炎ウイルスキャリアは B 型肝炎 110-140 万人、C 型肝炎 190-230 万人と推定されている。これらウイルス肝炎患者についてのデータベースとしては、独立行政法人国立病院機構の肝炎ネットワークを初めとして、比較的少数の専門医療機関の間ではテーマに応じて構築されてきたが、全国規模データベースと言えるものは、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査が挙げられるくらいであり、また、人的・財政的問題から継続的に維持することが困難であった。ところで、肝炎対策については、検査体制の充実、標準化医療の確立とその均てん化による治療水準の向上が重要であることから、国では 2007 年度から各都道府県に肝炎対策協議会、肝炎診療連携拠点病院の設置等の施策を推進しており、また、各都道府県においても肝炎診療連携拠点病院を中心に情報提供および人材育成するシステムの構築が図られているところである。一方、ウイルス性肝炎については、医療技術の進歩に伴い治療法が開発され、治療成績も著しく向上している。さらに、国内外のウイルス性肝炎に関する研究の進歩はめざましく、常に国内外の最新の医療情報に基づく診療を全国津々浦々で均等に享受

できるシステムの構築が急務である。これら喫緊の課題に対応するために、2008 年 10 月に国立国際医療センター（現独立行政法人国立国際医療研究センター）国府台病院内に設置された肝炎・免疫研究センターの肝炎情報センター（情報企画室〔現肝炎医療情報室〕および研修推進室〔現肝炎研修室〕）を中心に、1) 市民向け、一般医療従事者向け、肝臓専門医向けのホームページ開設による最新情報の提供、2) 肝炎診療連携拠点病院間における情報共有に対する支援、3) 医療従事者に対する研修の企画・立案・推進に関する諸事業をすでに開始している。従って、今後、各都道府県の肝炎診療連携拠点病院と肝炎情報センターとの間で双方向的な患者臨床情報のやり取りを円滑に行えるシステムが構築できれば、まさに全国規模の肝炎データベースの設立に寄与することが期待される。

研究代表者らは、平成 20 年 4 月から全国で展開されている B 型・C 型肝炎患者のインターフェロン治療に対する医療費助成事業をより効率的ならしめるためにも、上記ネットワークの将来的な活用も視野に入れ、全国の自治体肝炎対策部署から手上げ方式による研究参加を募り、モデル肝炎患者の一つとして、わが国でインターフェロン治療

を受けているB型・C型肝炎患者の年齢、性別、肝病変進行度、ウイルス型、ウイルス量、副作用の出現状況、および最終的治療効果等に関する臨床情報の収集を平成21年度から開始した。平成24年度からの新規研究班では先行研究で明らかとなった患者の受療状況の地域差に焦点をあて、その原因解明、ならびに地域特性を勘案した肝炎総合対策の推進を目指すことを主たる研究目的とした。

B. 研究方法

・**研究の対象**：インターフェロン療法に対する医療費助成を平成20年4月以降に受け、治療効果判定がすでに可能なB型・C型肝炎患者。尚、本研究は研究の趣旨に賛同された自治体から情報提供していただくこととしている。平成26年3月現在、参加表明された41都道府県（北海道、青森、岩手、宮城、秋田、山形、茨城、栃木、群馬、東京、神奈川、新潟、富山、石川、福井、岐阜、山梨、長野、静岡、愛知、滋賀、京都、大阪、兵庫、奈良、和歌山、鳥取、岡山、広島、山口、島根、徳島、香川、愛媛、高知、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、沖縄）のうち37都道府県から治療効果判定報告書が送付されている。

・**データ収集方法**：本研究は後ろ向き研究として行なう。個人情報の取扱いに係る受給者同意の有無・同意取得方法については、各都道府県において条例等関係法規に照らし、適宜、判断するものとする。

①主治医が肝炎患者インターフェロン治療効果判定報告書（別添：以下、報告書という。）を記載する。

②報告書は原則、各都道府県に提出される。

尚、①と②は医療費助成事業として、③以下は本研究事業として行われる。

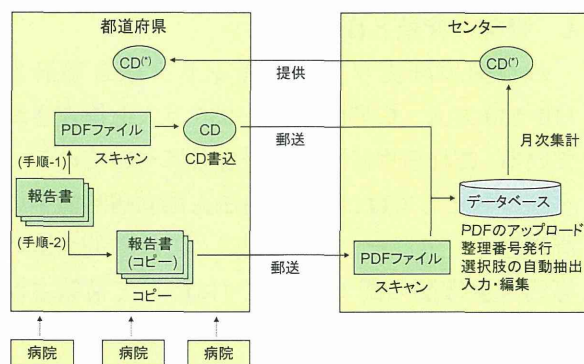
③各都道府県は、スキャナ（都道府県が備品として保持しているもの）により報告書のオモテ面をパソコンに取り込み、この情報をCD-R又は紙媒体（報告書オモテ面のみのコピー）として肝炎情報センターへ郵送する。患者および報告医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られない。尚、臨床情報に関する確認作業が後日必要と

なる場合を想定し、都道府県の行政担当者は連結可能匿名化のための整理番号をオモテ面に記入する。データ郵送（この際、ウラ面に記載された個人情報（住所、氏名等）は都道府県外には出ない）は、随時実施（最低年1回）とする。

④肝炎情報センターでは、CD-Rに保存されたPDFファイル又は紙媒体からスキャナを用いてPDF化したファイルの患者診療情報をサーバにアップロード、電子化し、定期的にCDファイルを作成し、各都道府県の行政担当者あてデータ、ならびに下記の評価項目に関する解析結果を送付する。

⑤肝炎情報センターでは、本研究事業の解析結果を原著論文として発表するとともに、肝炎情報センターホームページ上へ順次公開する予定である。

情報の流れ



・**評価項目**：患者性別、生年月日、インターフェロン治療期間、初回治療・再治療の区別、診断名（肝組織進展度）、使用薬剤、治療開始時・治療終了時・効果判定時におけるB型肝炎ウイルスマーカーないしC型肝炎ウイルスマーカー、血液検査値、ウイルス学的判定（著効、再燃、無効の区別）、インターフェロン治療状況、副作用等の詳細、患者の居住地（都道府県名、地方圏）

・**解析方法**：各種患者背景因子、インターフェロン治療に関する各都道府県別の実態を年度毎に明らかにする。さらに、平成25年度以降は、全国を9ブロックに分けた地方圏別の解析を主に行う。統計学的手法としてはカテゴリ変数と連続変数とは異なるが、基本的な解析方法で十分

である。

・**予定症例数**：厚生労働省健康局疾病対策課資料によると平成 20、21、22、23、24 年度のインターフェロン医療費助成交付件数が 43,536 人、26,595 人、28,797 人、17,674、20,542 人で、計 137,144 人であった。本公費助成は平成 20 年度～26 年度の 7 年間継続される予定で開始されていることから、約 20 万人程度が受給すると推定されるが、本研究への参加自治体数、回収率（平均 22%）などを勘案すると約 3 万人規模のデータベースとなるものと推定している。

・研究における倫理的配慮

1) 本研究に関係するすべての研究者はヘルシ
ンキ宣言に従い実施する。また、参加する各施設
（本研究の趣旨に賛同した医療機関ならびに都
道府県）は疫学研究に関する倫理指針（平成 20
年 12 月 1 日一部改正）、および臨床研究に関する
倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）に則っ
て本研究を実施するものとする。

2) 研究実施計画書及びその変更については、国
立国際医療センター（現国立国際医療研究センタ
ー）の倫理委員会及びその小委員会において、そ
の倫理性、科学的妥当性、社会的重要性について
十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。
すでに、国立国際医療センター倫理委員会におい
て承認済みである（平成 21 年 10 月 1 日）。

3) ウラ面に担当医師名、患者（受給者）の氏名、
住所、電話番号、受給者証番号等の個人情報等が
記載された肝疾患インターフェロン治療効果判
定報告書が都道府県へ送られることについては、
B 型・C 型肝炎患者のインターフェロン治療に対
する医療費助成が都道府県事業という性格で実施
されていることから、特に倫理的問題はないが、
個人情報の取扱いに係る受給者同意の有無・同意
取得方法については、各都道府県において条例等
関係法規に照らし、適宜、判断するものとする。
平成 22 年 4 月以降は、医療機関の手間を減らす
ために、最初の医療費助成申請の際に、「IFN
公費助成のアウトカムを把握することは医療行政
上もきわめて重要ですので、厚生労働省研究班
が IFN 治療効果判定報告書の収集・解析を行う

ことになっています。報告書は患者様の個人情報
を自治体担当部署において削除した後に厚生労働
省研究班へ送付しますので、全くご心配はあり
ません」のような文言を入れて治療開始前に同意
取得を得る様式を採用する自治体が増えつつあ
る。その後、都道府県は肝疾患インターフェロン
治療効果判定報告書（オモテ面）のみを PDF ファ
イル化し CD-R に保存したもの、又は紙媒体（報
告書オモテ面のためのコピー）を肝炎情報センタ
ーへ郵送する。従って、患者および担当医師に関
する個人情報は肝炎情報センターへは送られない
ため、個人を特定する情報が外部に漏出する可
能性は全くない。

4) B 型肝炎患者の報告数が全体の 1.6%に過ぎ
ないため、現時点では C 型肝炎患者についてのみ
解析を行っている。全体分と当該自治体分の解
析結果を 2 ヶ月毎に肝炎対策部署あてに CD-R
に焼いて送付している。

C. 研究結果

C-1. インターフェロン医療費助成における治療 効果判定報告書の収集・解析

平成 25 年 12 月までに 37 都道府県から総計
19,418 人の報告書が肝炎情報センターあてに送
付された。このうち、すでに解析が終了した平成
25 年 4 月分までの登録症例 17,169 人について検
討した。その内訳は、B 型 315 人（1.8%）、C 型
16,838 人、B+C 型 16 人で、C 型肝炎患者が全
体の 98.2%を占めた。従って、本研究では C 型
肝疾患 16,854 人を対象に解析を進めている。

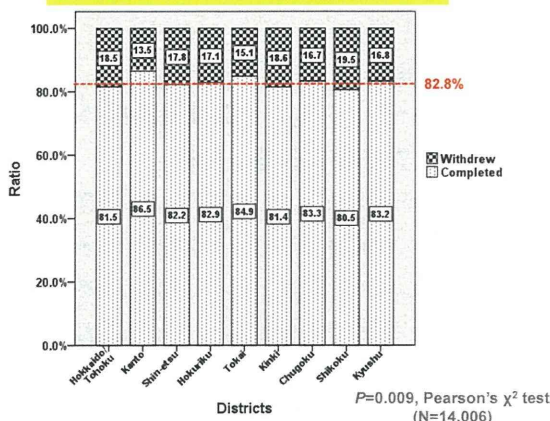


1) 背景因子：男性 50.4%；年齢分布は 20 歳代 310 人、30 歳代 831 人、40 歳代 2,141 人、50 歳代 4,916 人 (29.2%)、60 歳代 6,625 人 (39.3%)、70 歳代 1,915 人 (11.4%)、80 歳代 45 人で 60 歳代が最も多かった。平均年齢 57.9 歳で、65 歳以上の高齢者比率は 30.2%であった。これらの背景因子は平成 24 年度までの報告と同様であった。

2) 地方圏差に関する検討：対象とした 16,854 人のうち、83.4% (14,061 人) はペグインターフェロン・リバビリン併用療法 (P/R) を受けていることから、以下の解析は P/R 投与例に限定して行った。

①投与完遂率における地方圏差：9 地方圏間において P/R 投与完遂率に有意差を認めた ($P = 0.009$)。

投与完遂率には地方圏差がある

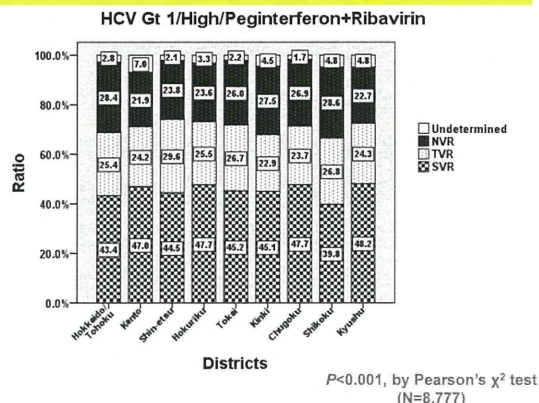


さらに、C型肝炎ウイルスの遺伝子型、ウイルス量 (高・低) で層別化すると、特に、遺伝子型 2 型群 ($P = 0.009$)、高ウイルス量群 ($P = 0.009$) において、地方圏差が存在した。多変量解析 (強制投入法) を用いて、投与中止に関する因子を検討すると、高齢者 ($P < 0.001$, OR 0.727 [0.656 - 0.806])、遺伝子型 1 型 ($P < 0.001$, OR 0.356 [0.316 - 0.403])、治療前 AST 高値 ($P = 0.003$, OR 0.995 [0.992 - 0.998])、治療前 ALT 低値 ($P < 0.001$, OR 1.004 [1.002 - 1.006])、FIB-4 高値 ($P < 0.001$, OR 0.924 [0.887 - 0.962])、治療開始年が直近ほど ($P < 0.001$)、および、地方圏差 ($P < 0.001$) が抽出された。特に、九州を基準にすると、北海道・東北 ($P = 0.001$)、四国

($P = 0.041$) の 2 地方圏で有意に投与中止が多かった。

②治療効果における地方圏差：9 地方圏間において P/R の治療効果 (著効、再燃、無効、判定不能) に有意差を認めた ($P < 0.001$)。さらに、C型肝炎ウイルスの遺伝子型、ウイルス量 (高・低) で層別化すると、ほぼすべての群において、地方圏差の存在することが明らかとなった。

著効率 (1型・高・ペグリバ) には地方圏差がある



多変量解析 (強制投入法) を用いて、非著効に関する因子を検討すると、女性 ($P < 0.001$, OR 0.714 [0.656 - 0.777])、高齢者 ($P < 0.001$, OR 0.682 [0.620 - 0.750])、再治療例 ($P < 0.001$, OR 0.630 [0.574 - 0.691])、遺伝子型 1 型 ($P < 0.001$, OR 0.293 [0.265 - 0.324])、高ウイルス量 ($P < 0.001$, OR 0.256 [0.209 - 0.314])、治療前 AST 高値 ($P = 0.004$, OR 0.996 [0.992 - 0.999])、治療前 ALT 低値 ($P < 0.001$, OR 1.007 [1.005 - 1.009])、治療前血小板低値 ($P < 0.001$, OR 1.030 [1.018 - 1.042])、FIB-4 高値 ($P < 0.001$, OR 0.923 [0.883 - 0.965])、治療中断例 ($P < 0.001$, OR 0.093 [0.081 - 0.107])、および、地方圏差 ($P = 0.011$) が抽出された。特に、九州を基準にすると、北海道・東北 ($P = 0.002$)、四国 ($P = 0.001$) の 2 地方圏で有意に非著効が多かった。

C-2. 分担研究者の研究報告

・泉 並木分担研究者 (武蔵野赤十字病院)：C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖に必要な蛋白を直接阻害する DAA が用いられるようになり、将来 IFN

なしで経口薬のみでの治療が行われるようになると考えられる。IFNは宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受ける。内服DAAは身体のSNPの影響を受けないが、HCVの薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えられる。欧米ではゲノタイプ1b型C型慢性肝炎が多く、Q80K変異によってシメプレビルの効果が大きく異なるため、治療前にQ80K変異を測定してシメプレビル併用療法を行うか否かを決めるようにFDAから勧告が出されている。そこで、わが国のゲノタイプ1b型C型慢性肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまでDAAでの治療を受けたことがない症例を解析した。プロテアーゼ耐性変異は368例検討し、約半数にみられたが強い耐性のA156は0例、D168変異は1.5%であった。NS5A阻害薬耐性変異は283例解析し、強い耐性であるL31とY93耐性変異は、それぞれ2.8%、19.1%にみられた。これらの耐性変異を有する例は、ペグIFNとリバビリンの2剤でHCV RNAが減少していたため、IFNを用いた治療を行うべきと考えられる。今後、IFNに対する応答能と薬剤耐性変異を調べて治療薬剤を選択するため専門医の果たす役割が大きい。

IFNの効きやすさ IL28B遺伝子(参考) 前治療で再燃・Partial	効きやすい		効きにくい	
	あり	なし	あり	なし
薬剤耐性変異 NS3, NS5A				
シメプレビル併用療法 (NS3)	◎ SVR 90%	◎ SVR 90%	○ SVR ~50%	△ SVR ~50%
DAA2剤 (NS3+NS5A)	× SVR 50% 多剤耐性	○ SVR 85%	△ SVR 50% 多剤耐性	◎ SVR 85%
将来のDAA治療 (NS5A+NS5B)			◎ SVR ~100%	

図 IFNの効きやすさと薬剤耐性変異を考慮した
今後のC型肝炎に対する治療薬選択の私案

・八橋 弘分担研究者(長崎医療センター):
長崎県のIFN医療助成制度申請制度を利用して治療を受けた肝炎患者数と県内の各市町単位の

肝癌死亡数の分析を行った。肝炎ウイルス罹患患者数が多い自治体は肝癌死亡数が高いとする仮定に基づき、地域ごとの医療助成申請状況を評価した。平成20年~24年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001年~2012年の長崎県各自治体の肝癌死亡数を用いて評価した。対人口当たりの評価と異なる結果が得られた。長崎県全体では肝癌死亡数100人当たり47.4人に医療助成申請があった。長崎県内の地域ごとに、対人口10万人あたりの申請数と肝がん死亡100人あたり申請数を検討したところ、乖離が認められた。肝がん死亡数当たりの医療助成申請数の評価は、各地域の肝炎罹患患者の割合が異なることから、対人口10万人あたりの評価とは異なる割合で算出された。

・新保卓郎分担研究者(国立国際医療研究センター): 国内ではC型慢性肝炎の治療において、後期高齢者(75歳以上)でもインターフェロン(IFN)療法が普及している。本研究では、正木班により収集された全国規模データベースを用いて、後期高齢者でのIFN療法の実施状況、効果と安全性、費用対効果を検討した。75歳以上のC型慢性肝炎の患者を対象とし、患者特性、ウイルス学的判定結果、投与完遂状況、副作用による中止状況を記述した。ウイルス学的判定が「著効」と関連する要因を検討した。また後期高齢者に対するIFN療法の費用対効果を検討した。この検討では、pegIFNによる治療を無治療と比較した場合の増分費用対効果比を求めた。社会の視点から医療費の総額を評価し、年齢、性別、治療期間、治療成績を用いた。2013年6月のデータを使用した。全登録患者16349人中、効果と安全性の解析対象者は310人(2.03%)であった。費用対効果の検討対象は251名であった。平均年齢は76.7歳、初回治療が72.6%、リバビリン併用者は73.2%であった。多くの県で75歳以上を対象とした治療が実施されていた。著効率は46.5%であり、75歳未満に比べると効果は劣ったが、一定の効果が確認された。投与中止は32.4%、副作用による中止が22.9%であった。著効と関連する要因は、ウイルス型、ウイルス量、血小板数

であった。増分費用対効果比は、65 歳以上であれば 105 万円/QALY であるところ、75 歳以上では 140 万円/QALY であった。他の医療技術と比べても許容範囲内と考えられた。一次元感度分析で著効以外の効用値を 0.95 とすると 560 万円/QALY であり費用は上昇した。費用も考慮した確率的感度分析では ICER の最大が 172 万円/QALY であった。結論として、広い地域で 75 歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75 歳以上ではそれ未満に比べて、効果が小さく中止に到ることは多いが、著効率は 46.5%と一定の効果は認められた。費用対効果は他の通常受け入れられている医療技術と同様に許容範囲内と考えられた。本研究の制約はいくつかあり、さらなる検討が必要と考えられた。

・川上由育分担研究者（広島大学）：H21 年から H24 年 8 月までの公費助成の調査表を用いて広島県における C 型慢性肝疾患に対する IFN 治療成績を全国と比較した。調査表は 2033 例で回収率は 50%であった。1 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の SVR 率は全国 47.7%、広島県 52.9%であり 2 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の SVR 率は全国 76.4%、広島県 75.8%と全国と広島県では SVR 率がほぼ同程度であることが確認できた。高ウイルス量における pegIFN/RBV 治療には地域差があり 1 型の場合は医療従事者による可能性が、2 型の場合はウイルスによる可能性が示唆された。地域差についても調査表により比較することができ肝炎に関する全国規模のデータベースは有用であった。

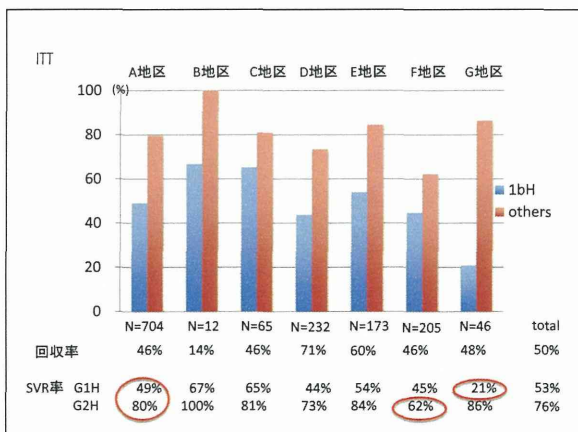


図 広島県内の地区別の pegIFN/RBV の治療成績

・島上哲朗分担研究者（金沢大学）：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。本年度は、このデータベースを用いて、石川県肝炎診療連携への参加同意率、および同意者の調査票データの回収率に地域差が存在するかどうかを検討したが、連携参加同意率および調査票回収率には県内医療圏間に地域差は認めなかった。また C 型慢性肝疾患に対する医療費助成データを用いてテラプレビル併用 3 剤抗ウイルス療法開始前後での治療導入効率の変化を県内医療圏毎に検討した。テラプレビル併用療法開始前には県内医療圏間における治療導入効率の差異を認めなかった。しかしながら、テラプレビル併用療法開始後は、能登北部および南加賀地区での治療導入率の著明な低下を認め、都市部の金沢市や石川中央ではより多くのテラプレビル併用療法が実施された。その原因としてテラプレビル併用療法可能病院が制限されたことにより生じた治療可能病院の地域差が考えられた。

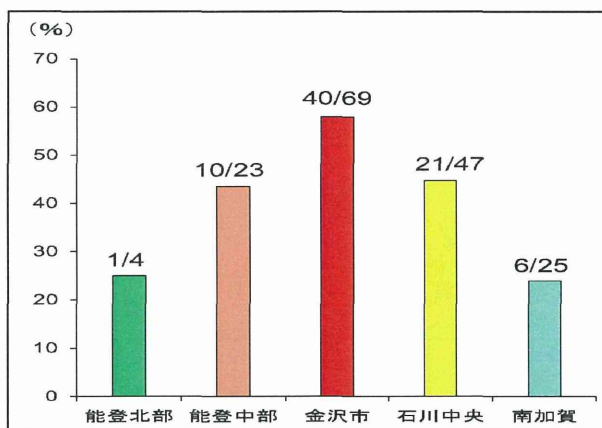


図 地域別テラプレビル併用療法申請割合

・河田則文分担研究者（大阪市立大学）：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 25 年 12 月までの大阪府における追跡調査結果を把握したところ、IFN 治療

の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。また、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況を調査し、陽性患者については当科（専門科）への紹介を促す取り組みを開始した。取り組み開始後は、他科からウイルス性肝炎患者の紹介が増えている。

	全国	大阪府
症例数(人)	18,227	1,391
平均年齢(歳)	57.9 歳	58歳
男性/女性 (%)	50.8/49.2	50.5/49.5
初回/再治療 (%)	73.1/25.1	75.4/23.6
ウイルスタイプ・量 1高/1低/2高/2低 (%)	57.6/5.2/26.8/7.4	62.3/5.5/21.9/6.5
治療法 PEG単独/PEG+RBV/3剤 (%)	9.2/82.8/1.5	10.6/81.8/0.1
投与完遂/投与中止 (%)	81.8/17.8	82.4/17.4
ウイルス学的判定		
著効/再燃/無効 (%) PP	67.2/19.7/10.3	67.1/19.1/12.7
著効/再燃/無効 (%) ITT	57.6/19.1/18.8	57.7/18.4/22.3

表 大阪府における肝炎治療医療費助成制度の追跡調査結果

・高後 裕分担研究者（旭川医科大学）：正木班の全体研究「C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」において、北海道・東北圏のインターフェロン(IFN)治療の完遂率および持続的ウイルス学的著効(SVR)率はわずかではあるが他の地方圏よりも有意に低いが、その原因は明らかでない。(1)北海道における肝炎医療の実態を把握するため、道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワークを行い、地域センター病院において病院アクセスが悪い患者が1割前後の比率で存在すること、地域・施設間で患者年齢層、病名告知時のストレス、医療助成受給率に差がある事が認められた。(2)肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票から国事業対象の根治的なIFN治療を行っている受給者以外の肝炎医療助成受給者のデータベースを作成した。93%がC型肝炎で、82%が就労・就学・家事労働の社会活動を行っているが、28%が日常生活にやや不自由を感じていた。C型肝炎の46%がIFN少量長期投与を受けていた。調査票を作成している主治医は93%が受給者と同じ二次医療圏の医師が対応していた。

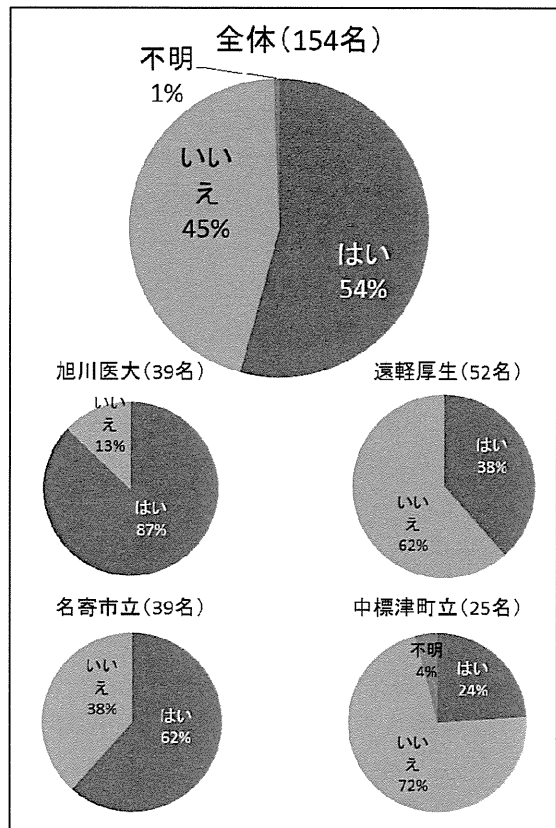


図 調査対象患者の医療助成受給状況（非受給対象者も含む）

三次医療圏	二次医療圏	人口シェア率 (%)	専門医療機関数	受給者数人 (%)
道南	南渡島 (1)	7	10	56 (9.9) ▲
	南檜山 (2)	0.5	1	0
	北渡島檜山 (3)	1	0	0
道央	札幌 (4)	43	58	252 (44.8)
	後志 (5)	4	3	22 (3.9)
	南空知 (6)	3	7	45 (8.0) ▲
	中空知 (7)	2	4	13 (2.3)
	北空知 (8)	1	1	0
	西胆振 (9)	4	7	25 (4.4)
	東胆振 (10)	4	7	11 (2.0) ▽
	日高 (11)	1	1	7 (1.2)
道北	上川中部 (12)	7	9	39 (6.9)
	上川北部 (13)	1	3	1 (0.2)
	富良野 (14)	1	0	5 (0.9)
	留萌 (15)	1	1	0
	宗谷 (16)	1	1	8 (1.4)
オホーツク	北網 (17)	4	6	42 (7.5) ▲
	遠紋 (18)	1	2	3 (0.5)
十勝	十勝 (19)	6	8	19 (3.4) ▽
	釧路 (20)	4	5	13 (2.3) ▽
釧路根室	根室 (21)	1	5	2 (0.4)

表 二次医療圏別受給者数

▲：人口比より受給者申請が多い、▽：人口比より受給者申請が少ない。

D. 考察

厚生労働省健康局疾病対策課資料によると平成20～24年度の5年間でインターフェロン医療費助成の交付を受けた患者数は約13万7千人に達しており、当初の予測をかなり下回ってはいるものの、多額の公費助成が行われてきたわけで、そ

のアウトカムを正確に把握することはきわめて重要である。先行研究から継続している IFN 医療費助成を受けた肝疾患患者データベースは順調に構築が進んでおり、その解析結果は逐次協力自治体へフィードバックされており、その地域における肝炎対策の基礎資料として大いに役立っている。平成 25 年度は全国を 9 地方圏に分けて、患者の受療状況、治療効果に関しての ITT 解析を行った。その結果、地方圏毎の解析においても、年齢中央値、高齢者比率、再治療比率、HCV 遺伝子型の分布に地方圏差が認められた。治療方法の 83.4% を占めるペグインターフェロン・リバビリン併用療法について解析した結果、投与完遂率、ウイルス学的治療効果には地方圏差が存在すること、これらを規定する因子をロジスティック回帰分析により検討すると、地方圏は有意な一因子として選択され、特に、北海道・東北、四国の 2 地方圏が劣っていることが判明した。これらの 2 地方圏は人口過疎地域であることから、医療資源への診療アクセス面に課題があることは十分予測されうるが、本研究班では大都市圏（東京、大阪）と地方圏（北海道、石川、広島、長崎）の肝疾患診療連携拠点病院事業担当者に分担研究者をお願いし、各地域における診療実態の調査を詳細に進めているところである。特に、北海道道北・道東地域、石川県、広島県、長崎県ではフィールドワークが着実に進行中であり、本研究で明らかとなった地域差、地方圏差の原因究明に資することが期待される。

E. 結論

C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療効果に関するデータベース構築はほぼ軌道に乗っており、ほぼ満足すべき成績を全国的に上げていることが確認された。しかし、患者の受療状況、治療効果には少なからず地域差、地方圏差の存在することが明らかになっており、その原因を明らかにすることで、地域特性を勘案した肝炎総合対策の推進が可能になる。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表：

(1) 正木尚彦. ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など。

特集 ウイルス肝炎の新展開. 診断と治療 101(9):1375-1380, 2013.

(2) 正木尚彦. 第 X VIII 章 肝疾患診療に関する病診連携 1. 肝疾患診療連携拠点病院ならびに

肝疾患診療連携ネットワーク. 第 X IX 章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2. 肝炎対策基本法、3. 肝炎治療特別促進事業（医療費助成制度）. 肝臓専門医テキスト（日本肝臓学会編）、南江堂、東京、pp460-464、pp472-473、pp474-479、2013.

(3) 村田一素、正木尚彦. C 型肝炎の自然予後—無治療住民検診における長期予後の検討—. 肝胆膵 66(3): 417-422, 2013.

(4) 正木尚彦. 治療状況からみた C 型肝炎の疫学：全国調査による検討. 肝胆膵 67(6): 819-823, 2013.

(5) 正木尚彦、坂口孝作、海嶋照美、荒尾元博、須田烈史、島上哲朗. 座談会：肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか. 日本内科学会雑誌 103(1): 123-140, 2014.

(6) Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res 2013 in press. Doi: 10.1111/hepr.12179.

(7) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatology 2013; 58: 1253-62.

(8) 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, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama 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* 2013; 48: 382-90.
- (9) Bae SK, Yatsuhashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res* 2013 Sep 6.
- (10) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsuhashi H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit* 2013 Sep 6; 19: 742-50.
- (11) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsuhashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2013 Jul 29.
- (12) 水田敏彦、藤崎邦夫、梶原英二、杉 和洋、中尾一彦、渡邊 洋、道免和文、藤山重俊、東 雅司、丸山俊博、佐田通夫、林 純、向坂彰太郎、佐々木 裕、八橋 弘、原田 大、石橋大海、桶谷 眞、坪内博仁。〈原著〉1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2a+Ribavirin療法の治療成績—九州多施設共同研究—。 *肝臓* 2013; 54(4) : 266-276.
- (13) 八橋 弘。特集／ウイルス肝炎—治療の最前線—《トピックス》データマイニングを用いた治療効果予測。 *Modern Physician* 33(4) : 491-494, 2013.4.1.
- (14) 新保卓郎。3.診療ガイドラインの社会的意義と問題点。3) ガイドライン作成の社会的意義と評価および法的側面:信頼されるガイドラインへ。 *日内会誌* 2013; 102: 2307-12.
- (15) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. *Value Health* 2013; 16: A485.
- (16) 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* 2013 Jul; 48(7): 847-55.
- (17) Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, Kawada N. Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 201-7.
- (18) Enomoto M, Tamori A, Murakami Y, Kawada N. Interferon- α/β for treatment of chronic hepatitis C infection in the era of direct-acting antiviral agents. *Hepatol Res* 2013; Epub ahead of print.
- (19) Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: a hospital-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e83382.
- (20) Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N. Adjuvant epoetin- β with peginterferon- α and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Hepatol Res* 2013; Epub ahead of print.
- (21) Tamori A, Kawada N. HLA class II associated with outcomes of hepatitis B and C infections. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5395-401.

- (22) Enomoto M, Tamori A, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Kawada N. Treatment guidelines for HCV genotype 1: mono for low, triple for high, and dual for 'middle'? J Gastroenterol 2013; 48: 555-6.
- (23) Morikawa H, Kozuka R, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Saito S, Kawada N. Combination therapy of natural human interferon-beta and ribavirin for chronic hepatitis C patients with injection drug use. Hepatol Res 2013; 43: 1013-9.
- (24) Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S, Kawada N. Combination therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon for chronic hepatitis B: simultaneous or sequential. J Gastroenterol 2013; 48: 999-1005.
- (25) Yamaguchi T, Matsuzaki K, Inokuchi R, Kawamura R, Yoshida K, Murata M, Fujisawa J, Fukushima N, Sata M, Kage M, Nakashima O, Tamori A, Kawada N, Tsuneyama K, Dooley S, Seki T, Okazaki K. Phosphorylated Smad2 and Smad3 signaling: Shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatol Res 2013; 43: 1327-42.
- (26) Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, Kawamura E, Hagihara A, Toyama M, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. Hepatol Res 2013; 43: 1264-75.
- (27) Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon alpha. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(2): 387-94.
- 学会報告 :
- (1) Masaki N, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013, Singapore, June 6-10, 2013.
- (2) 泉 並木, 林 紀夫, 後藤章一郎. ゲノタイプ 1 型 C 型肝炎におけるシメプレビル(TMC435)による再治療の有効性の検討(CONCERTO-2/3 試験). 第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.
- (3) 鈴木雄一朗, 泉 並木他. 高齢、線維化進行例の C 型肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑止効果. 第 49 回日本肝臓学会総会、O-42、東京、2013.
- (4) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. ISPOR 16th Annual European Congress, 5 November, 2013, Dublin.
- (5) 川上由育, 今村道雄, 茶山一彰. 第 40 回日本肝臓学会西部会、岐阜、2013.
- (6) 榎本 大, 田守昭博, 小塚立蔵, 元山宏行, 川村悦史, 萩原淳司, 藤井英樹, 打田佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 村上善基, 河田則文. C 型肝炎 1 型「中ウイルス量」に対する二剤併用療法の効果. 肝臓 2013; 54(Suppl 3): A785.
- (7) 打田佐和子, 田守昭博, 萩原淳司, 川村悦史, 藤井英樹, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本 大, 村上善基, 久保正二, 河田則文. SVR 肝癌の予測因子の検討. 肝臓 2013; 54(Suppl 3): A768.
- (8) 上野綾子, 田守昭博, 高田さゆり, 小塚立蔵, 元山宏行, 川村悦史, 萩原淳司, 藤井英樹, 打田佐和子, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本 大, 村上善基, 河田則文. 当院における急性 B 型肝炎の現状. 肝臓 2013; 54(Suppl 3): A737.
- (9) 小田桐直志, 木岡清英, 河田則文. SVR 後の肝病変はどこまで可逆的か. SVR 率 90%後の肝線維化と肝発癌 インターフェロン治療前後の肝線維化の変化と肝発癌に関する検討. 肝臓; 54(Suppl 3) : A659.
- (10) 榎本 大, 田守昭博, 河田則文. B 型肝炎治療の最前線 B 型肝炎に対する PEG-IFN の早期抗ウイルス効果. Sequential 療法も含めて. 肝臓 2013; 54(Suppl 2): A484.
- (11) 田守昭博, 榎本 大, 河田則文. B 型肝炎ウイルス再活性化の予防・治療の現状と課題 前向き登録例の長期経過からみた HBV 再活性化対策の現状. 肝臓 2013; 54(Suppl 2): A446.

(12) 小塚立蔵、榎本 大、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、村上善基、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、田守昭博、河田則文。B 型慢性肝疾患における核酸アナログ中止後の再燃リスクを規定する因子の検討。肝臓 2013; 54(Suppl 1): A403.

(13) 榎本 大、田守昭博、山口康徳、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、村上善基、河田則文。Genotype2 型の C 型慢性肝炎「難治例」に対する方策 PEG-IFN+リバビリン 48 週延長投与と EPO 併用療法の試み。肝臓 2013; 54(Suppl 1): A205.

(14) 田守昭博、木岡清英、坂口浩樹、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、村上善基、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本 大、河田則文。G1 型 C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用治療のテラプレビル投与量と抗ウイルス効果との比較検討。肝臓 2013; 54(Suppl 1): A193.

(15) 村上善基、豊田秀徳、河田則文。ウイルス肝炎の新潮流 慢性肝疾患における末梢血マイクロ RNA 診断。肝臓 2013; 4(Suppl 1): A89.

(16) 田守昭博、河田則文、西口修平。B 型肝炎概念の変遷とその臨床的意義 全数調査から見た輸血後 B 型肝炎ウイルス陽転例の解析 HBV 再活性化の可能性。肝臓 2013; 54(Suppl 1): A43.

(17) 田守昭博、榎本 大、河田則文。B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策 長期観察による HBV 再活性化頻度と治療介入例の予後。日本消化器病学会雑誌 2013; 110: A148.

(18) 森川浩安、小塚立蔵、河田則文。C 型肝炎治療困難例への対策 C 型肝炎を有する IDUs に対する IFN- β ・リバビリン併用療法の検討。日本消化器病学会雑誌 2013; 110: A138.

(19) 澤田康司、長谷部千登美、前田重明、阿部真美、鈴木康秋、大竹孝明、高後 裕。Drug free を目指した B 型慢性肝炎 sequential 療法の HBs 抗原推移に関する検討。JDDW 2013、第 17 回日本肝臓学会大会、2013 年 10 月 9~12 日、東京。

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

II. 分担研究報告

薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎治療の今後の展望と医療費助成

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨：C 型慢性肝炎に対する治療は、これまでインターフェロン (IFN) 注射が主体で治療が行われてきたが、C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖に必要な蛋白を直接阻害する DAA が用いられるようになり、将来 IFN なしで経口薬のみでの治療が行われるようになると考えられる。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型 (SNP) の影響を受ける。内服 DAA は身体の SNP の影響を受けないが、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えられる。欧米ではゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎が多く、Q80K 変異によってシメプレビル効果が大きく異なるため、治療前に Q80K 変異を測定してシメプレビル併用療法を行うか否かを決めるように FDA から勧告が出されている。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。プロテアーゼ耐性変異は 368 例検討し、約半数にみられたが強い耐性の A156 は 0 例、D168 変異は 1.5% であった。NS5A 阻害薬耐性変異は 283 例解析し、強い耐性である L31 と Y93 耐性変異は、それぞれ 2.8%, 19.1% にみられた。これらの耐性変異を有する例は、ペグ IFN とリバビリンの 2 剤で HCV RNA が減少していたため、IFN を用いた治療を行うべきと考えられる。今後、IFN に対する応答能と薬剤耐性変異を調べて治療薬剤を選択するため専門医の果たす役割が大きい。

研究協力者：

武蔵野赤十字病院消化器科
黒崎雅之部長、板倉潤副部長

る効果の差はない。しかし、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えらる。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。

A. 研究目的

C 型肝炎に対して、これまでインターフェロン (IFN) の注射を主体とする治療が行われてきた。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型 (SNP) の影響を受ける。しかし、内服抗ウイルス薬 (direct acting antivirals; DAAs) は、C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖に必要な蛋白を直接阻害するため身体の SNP によ

B. 研究方法

これまで DAA を用いた治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎を対象にして、治療前の血清を直接塩基配列決定法によって解析した。薬剤耐性変異は、プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬の作用に関与する部位について、変異を解析した。それぞれの臨床

背景の差について解析した。また、一度peg IFN とリバビリンによる治療を受けたことがある症例では、この2剤治療時のHCV RNA 減衰率を調べ、薬剤耐性変異の有無による差があるか否かについて解析した。(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の守秘義務、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

プロテアーゼ阻害薬に対する薬剤耐性変異

これまでDAAによる治療を受けたことがないゲノタイプ1b型C型慢性肝炎368例を解析した。薬剤耐性変異は、テラプレビルなど第一世代のプロテアーゼ阻害薬の耐性であるV36やT54、V55を測定し、第二世代の耐性変異であるQ80、R155、A156、D168、V170変異について解析した(図1)。

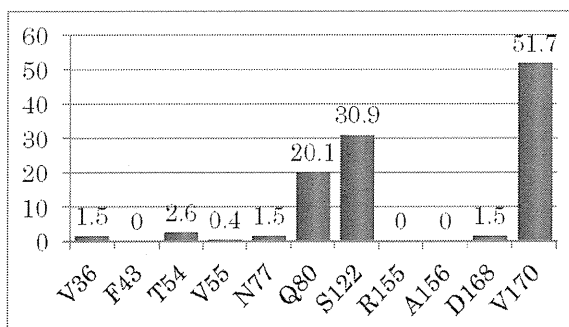


図1. DAA治療を受けたことがないゲノタイプ1b型C型慢性肝炎症例のプロテアーゼ阻害薬耐性変異の頻度 (n=368)

V36やT54変異は1.5%と2.6%にみられた。第二世代プロテアーゼ阻害薬耐性であるQ80変異は20.1%にみられ、強い耐性であるR155とA156変異が検出された症例はなかった。また同じく強い耐性であるD168変異は1.5%であり、低

頻度であった。V170変異は51.7%と高率にみられたが、実際の臨床では治療効果には関連していなかった。

欧米ではゲノタイプ1a型の症例でQ80変異を有していた場合に、シメプレビルでの治療効果が低下するため、治療前にQ80変異を測定して変異を有する例ではシメプレビルを用いることを考慮するように勧告されている。そこでわが国のQ80変異を調べると、20.1%に検出された。ゲノタイプ1b型においてQ80変異の影響を検討するため、peg IFN とリバビリン2剤併用で治療を受けた症例のHCV RNA 減衰率と変異の関連を検討したところ、両群で差がなかったため、わが国のゲノタイプ1b型症例においては、治療前にQ80変異を測定する必要はないと考えられた。

NS5A阻害薬に対する薬剤耐性変異

一方、DAAによる治療を受けたことがないゲノタイプ1b型症例において、NS5A阻害薬の耐性変異について解析した。283例を解析し、弱い耐性のL23、Q24、L28、R30、F37、Q54、P58、Q62; A92はそれぞれ1.1%~53.4%に認められた。最も強い耐性であるL31変異は2.8%、Y93変異は19.1%に認められた(図2)。

そこで、このNS5A阻害薬に対する耐性変異を有していた症例について、IFNに対する反応性を解析した。peg IFN とリバビリンの2剤による治療を受けていた症例について、治療後のHCV RNAの減衰率を後ろ向きに検討したところ、L31とY93変異の有無にかかわらずHCV RNAの反応がみられた。

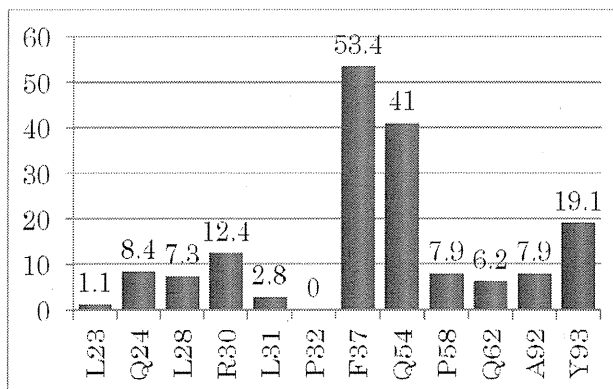


図2. DAAによる治療を受けたことがないゲノタイプ1b

型 C 型慢性肝炎症例における NS5A 阻害薬耐性変異の頻度(n=283)

D. 考察

IFNを用いずにDAAのみで治療することは、副作用軽減目的で期待が大きい。IFNは宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受けるが、HCV に対しては非特異的であり薬剤耐性の有無にかかわらず効果が発揮される。

一方、IFNなしでDAAのみで治療を行う場合には、治療前に存在する薬剤耐性変異が、治療効果に大きく影響を及ぼす。実際に、プロテアーゼ阻害薬とNS5A 阻害薬の内服2剤で治療をうけた症例では、治療前に Y93H 耐性を有していた症例の治癒率が低いだけでなく、治療後には NS5A 耐性だけでなくプロテアーゼ阻害薬に対する耐性も検出されており、多重耐性となっていることが報告されている。

したがって、治療前に IFN に対する反応性や、薬剤耐性変異を測定して、どの薬剤を選択するのかについて、専門医が的確な診断をすることが重要である。私案を図 3 に示したが、将来用いることができると期待される治療に対して障害とならないように、治療の順番を考慮することが大切である。

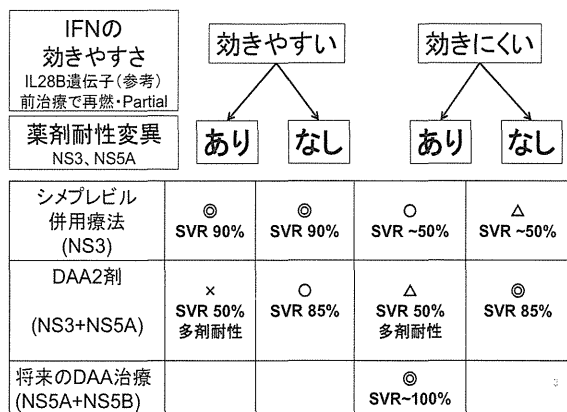


図 3. IFN の効きやすさと薬剤耐性変異を考慮した今後の C 型肝炎に対する治療薬選択の私案

今後、適切な薬剤選択を行うことも含めて、医療費助成の在り方を検討していくことが重要な課題となると考えられる。

E. 結論

わが国ではゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎症例が多いが、DAA の治療歴がなくても薬剤耐性を有する症例の頻度が高く、これを含めて適切な薬剤選択を行っていくことが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 泉 並木. 肝癌診療ガイドライン第 3 版試案公聴会 第 49 回日本肝臓学会総会 特別企画 1 東京 2012.6
- 2) 泉 並木, 林 紀夫, 後藤章一郎. ゲノタイプ 1 型 C 型肝炎におけるシメプレビル(TMC435)による再治療の有効性の検討(CONCERTO-2/3 試験) 第 49 回日本肝臓学会総会 東京 2013.
- 3) 鈴木雄一郎, 泉 並木 他. 高齢、線維化進行例の C 型肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑止効果 第 49 回日本肝臓学会総会 0-42 東京 2013.

2. 論文発表

- (1) Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res 2013 in press. Doi: 10.1111/hepr.12179.
- (2) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M,

Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;58:1253-62.

(3) 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, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsunami 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* 2013;48:382-90.

H. 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。