

## 第2章 分担研究報告

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（B 型肝炎創薬実用化等研究事業）

「B 型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」

## 分担研究「B 型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」

独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

研究員 山極 洋子（研究協力者）

肝炎情報センター長 正木 尚彦（分担研究者）

B 型肝炎創薬実用化等研究事業に資するべく、全国の肝疾患診療連携拠点病院に通院する B 型肝炎患者を対象としたアンケート調査を実施した。平成 26 年 1 月末までに回収した 3,021 件の調査票に関して、単純集計を終了し、B 型肝炎患者の治療状況の概要が明らかとなった。今後、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示すことが可能となる。

## I. 概要

### 1. 調査目的

B 型肝炎は、核酸アナログ製剤およびインターフェロンによる既存の治療では体内からの完全なウイルス排除を期待できず、新規薬剤の開発が望まれていた。平成 23 年 12 月肝炎治療戦略会議において策定された肝炎研究 10 か年戦略のなかで、B 型肝炎創薬実用化研究が新規課題として採択され、当センターは B 型肝炎創薬実用化研究事業研究評価委員会事務局を担当することとなった。本研究事業は、化合物の探索・ウイルスおよび宿主因子の解析・実験手法の開発等広範な分

野からなる。そこで、事業全体の適切かつ効果的な遂行および治療薬としての実用化に際し、B 型肝炎創薬への患者からの要望を把握することが必要となった。さらに、B 型肝炎は、検査や治療のための長期の通院を余儀なくされる。治療意志の持続に有用な支援など、『受け入れやすい治療のあり方や方法を明らかにすることで、B 型肝炎に対する新しい治療法の開発に役立てる』ことを本調査の目的とした。本調査は、「B 型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究(指定研究)」において実施した。

### 2. 調査方法

#### (1) 調査全体スケジュール

略

#### (2) 調査概要

対象は肝炎疾患診療連携拠点病院のうち協力の得られた 61 施設(表 I-2)、ならびに当センター国府台病院、センター病院へ外来通院または入院中の B 型肝炎患者である。各施設において調査票(無記名自記式)を配布し、郵送にて回収した。調査票の配布は平成 25 年 8 月 1 日から 12 月 31 日、回収は平成 26 年 1 月 31 日までとした。各施設へ計 7,990 部を発送し、そのうち

5,784 部が配布され、3,021 件の回答が得られた(回収率 51.4%)。

#### (3) 調査内容

調査票は、基本属性のほか、生活に関する因子、診断・治療歴(治療内容、効果、副作用ほか)など疾患に関する因子を背景因子として、これまでの治療への意識および新規薬剤への要望について、自由記述を含めて 126 項目を設問した。

#### 表 I-2 調査協力施設

略

#### (4) 集計

##### 1) 回答データの扱い

回答に矛盾の見られた以下の点において整合性を図った。単一回答の質問に複数の回答をしている場合は、最も若い番号を回答とした。質問 A-1(a) (現在を含めたこれまでの治療)と、A-1(b) (現在の治療)において、

A-1(a)が無回答の場合はA-1(b)の回答により補充した。病名については、質問G-4(病名の説明)、G-5(肝がんの診断)に加え、現在の治療、合併症治療の質問の回答を踏まえ、病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝がん)の再振分けを行い、病態が重複する場合はより重篤な方に分類した。クロス集計では再振り分け後の病態で集計した。

また、質問B-1-1(インターフェロン治療有無)に回答した方をインターフェロン治療経験者、質問D-3(核酸アナログ治療効果)に回答し、且つD-2-1(服薬履歴)の「すべて中止した」に回答していない方を核酸アナログ治療経験者として解析を行った。

## 2) 集計方法

回答の選択肢の形式は、単一回答、複数回答、数値回答、自由記述の4種類を用いた。今回の集計は、自由記述を除いた。数値回答については、小数点以下を含む回答は小数点以下を切り捨て整数値とし、一部はカテゴリー化したのち集計を行った。調査データはエクセルにて電子化、単純集計、クロス集計を行った。また、インテリジェント・マイナー (IBM) を用いてデータマイニングを施行した。

## 3. 結果と考察

### (1) 患者背景

回答者の性別は、男性が57.1%であった。年代別では、60代(34.5%)が最も多く、次いで50代(22.5%)であった。また、有効回答者の1.6%が入院中であった。居住地域について、中部地方(23.3%)、関東地方(20.0%)、中国地方(13.8%)の順に多かった。就労者は58.0%であり、男性の60代でも51.5%が就労と回答した。病態別の就労の割合は、キャリア、慢性肝炎、肝硬変は、いずれも就労が5割を超えているが、肝がんでは45.8%であった。学歴は、高校卒業までが全体の46.9%、大学卒業以上の占める割合が高いのは、男性50歳未満であった。平成24年の世帯年収を聞いたところ、300万円未満が39.2%であり、肝がんの49.1%は300万円未満と回答している。医療保険については、国保と後期高齢者医療保険で48.5%を占め、不就労の頻度と近い結果を示している。同居人の人数は、2人との回答が最も多く(35.5%)、高齢になるほど「2人」が多くなる傾向が見られた。「就寝時間が不規則」であると回答したのは、全体で18.7%、男性の50歳未満で28.7%、就労者では20.0%であった。男性の場合、若年ほど就寝時間が不規則である傾向が見られた。食事の回数については、全体では3回が91.2%、男性50歳未満では17.3%が2回、就労者の9.5%は2回と回答した。食事時間の

時間帯が不規則と回答したのは、全体の15.8%、男性の60歳未満で25.7%、就労者の21.1%であった。

日常生活で介助が必要であったのは、4.0%であった。男性の場合、「食事」に介助が必要な人が70歳以上に多く、女性の場合、「服薬・通院」が高齢ほど多かった。

### (2) 疾患および受療の状況

病態については、無症候性キャリア(17.4%)、慢性肝炎(53.8%)、肝硬変(9.1%)、肝がん(19.7%)であった。肝がんは男性により多く、男女ともに高齢になるほど増加する傾向にあり、70代以上では男性38.1%、女性21.9%に肝がんが見られた。

質問A-1(a)(今までに受けた治療)のうち、抗ウイルス療法については、全体の55.3%がエンテカピルの経験ありと回答した。インターフェロン23.8%、ラミブジン22.3%、アデフォビル12.5%であった。侵襲的な合併症治療については、全体の24.3%が受けており、そのうち73.1%は肝がんに対する治療であった。

医療機関への受診の状況について、調査票が配布された肝疾患診療連携拠点病院をふくめた肝疾患専門医療機関への通院の頻度は、全体では3ヶ月に1回(36.6%)、肝がんは1ヶ月に1回(33.9%)が最も多く、病態による通院頻度の違いが認められた。肝炎疾患診療連携拠点病院以外への肝疾患に関する通院として、全体の2.0%が肝疾患専門医療機関2ヶ所以上、12.5%がかかりつけ病院、7.3%がかかりつけ診療所に通院中としており、特に肝がんにおいて肝疾患専門医療機関2ヶ所以上通院している傾向があった。診療所への通院回数は、1ヶ月に1回以上の通院が58.4%あり、肝硬変、肝がんで頻りに通院する傾向があった。肝臓の病気で緊急外来の受診経験については、全体で6.2%であり、病態別でみると肝硬変で18.6%と最も高い頻度であった。理由としては静脈瘤破裂、肝性脳症が自由記載回答で多く見られた。最近5年間の入院回数は、肝がんで2回以上が46.9%と高く、他の病態と大きな差異が認められた。また、B型肝炎以外の疾患による定期的な通院は45.2%にあり、高血圧症、糖尿病などの自由記載回答であった。

医療費助成制度については、全体の58.2%が利用していた。インターフェロン治療者の89.4%、核酸アナログ製剤では82.2%との回答であった。肝臓病の治療で1年間に支払った医療費については、全体では5万円未満が41.7%であったが、病態の進展に伴い医療費が増加し、肝がんの29.4%は年間20万円以上の医療費を負担していた。

現在受けている治療の中断誘惑について、11.1%が「あり」と回答した。男女ともに若年ほど中断したい

と思う傾向にあった。現在受けている治療では、中断したいと思う人はインターフェロンおよびエンテカビルに多かった。また、医師による説明不足について1項目でも挙げた人は中断したいと思う確率が高くなった。最近3ヶ月で2回以上核酸アナログ製剤の飲み忘れがあった人は、現在の治療を中断したいと思う確率が18.7%と高かった。就労者の方が中断したい確率が高い。

医師の説明の不足において、最も説明が不足していると感じるのは、「自分の病気の今後の見通し」(26.7%)、「自分の病気の現在の状態」(9.8%)、「薬の副作用」(9.8%)であった。また、57.3%は「説明不足と感じたことはない」と回答した。多くの項目について、病態が進行するほど説明不足を感じる傾向が認められた。病院の支援で有用とされたのは、「肝炎治療医療費助成制度に対する情報提供」(48.1%)、「肝臓疾患に対する情報提供」(22.8%)であった。国や自治体の支援では、「肝炎治療医療費助成」(60.3%)、「肝臓疾患に対する情報提供」(11.5%)と同様の傾向が認められた。年齢別には、女性には有意差が見られなかったが、男性は、60代に「無料の肝炎ウイルス検査」、70歳以上に「肝臓疾患に対する情報提供」が多かった。

周囲の支援では、「職場、家庭での病気や治療に対する理解を示す言葉」(22.4%)、「休暇が取りやすい職場の環境」(15.3%)が有用と考えられていた。男女ともに、「職場での仕事量の調整」、「職場での勤務時間の短縮」、「休暇が取りやすい職場の環境」が若年ほど多い傾向が見られた。また、病態の進行に伴いすべての選択肢において増加する傾向が認められた。

### (3) インターフェロン療法

質問B-1-1において727人(24.1%)にインターフェロン治療経験があり、現在インターフェロンの治療中と回答した頻度は12.2%であった。最初に受けた年齢は、30代が39.6%であった。

3ヶ月以上の継続したインターフェロン治療を2回以上受けたのは26%であり、そのうち44.8%が30代、21.5%が40代で2回目の治療を受けた。全体の21.5%が核酸アナログ製剤服薬と治療期間が重なった。15.1%がインターフェロンの自己注射を勧められ、そのうち79.2%は自己注射を行った。自己注射を勧められても行わなかった理由を尋ねたところ、「自分で行うのに恐怖心がある」(31.6%)、「注射の薬剤や器具の管理が難しい」(21.1%)と回答した。

初回のインターフェロン治療終了直後の治療効果を聞いたところ、「治療前と変化なし」(27.0%)、「肝機能が改善した」(21.3%)であった。男性では、「肝機能が

正常化した」が若年ほど多い傾向が見られた。病態別には、「ウイルス量が測定できないほど低下した」、「肝機能が正常化した」は慢性肝炎に多く、「治療前と変化なし」は肝がんが多かった。

インターフェロン治療の副作用については、89.3%に何らかの副作用が認められた。最もつらい副作用は「発熱・倦怠感」(62.5%)、食欲不振・嘔気・腹痛(9.0%)、関節痛(6.8%)が挙げられた。副作用の程度については、62.3%が「何とか治療を続けることができるくらいであった」と回答し、性別年齢で差異は認められなかった。

治療に対する最も強い不安は、「効果が不明」(31.9%)、「費用が高い」(26.1%)、「副作用」(18.2%)との回答であった。治療による日常生活への影響については、「通院による拘束時間が増えた」(52.8%)、「仕事や家事を休まなければならない日が増えた」(39.0%)が多かった。また、治療中病気について60.2%が職場に通知し、その場合65.7%が職場での対応は理解があったと回答した。おなじく家族の対応について、全体で86.5%に理解があったとしているが、女性では家族による理解を得る程度が低い傾向にあった。

治療効果へ満足としたのは、30.8%であった。また、治療における医師の説明は、全体の67.7%は十分であったとしたが、肝硬変、肝がんでは十分と感じていないとの回答が多かった。再度インターフェロン治療を勧められた場合、希望すると回答したのは31.0%であった。

また、インターフェロン治療を経験していない2,294人について、そのうち11.6%は医師からインターフェロン治療を勧められたことがあったが、「副作用が怖い」(27.6%)、「効果が不明」(19.7%)という理由で受けなかった。その際の医師の説明は、53.5%は「十分に説明されてよく理解できた」と回答した。

インターフェロン治療を受けることを勧められた場合、43.3%は希望すると回答した。希望する理由として、「医療費助成が利用できるようになったから」(25.9%)、「治療効果が改善しているから」(24.2%)が挙げられた。

### (4) 核酸アナログ製剤治療

質問D-3において、核酸アナログ製剤治療は1,924人(63.9%)に経験があった。核酸アナログ製剤の開始は、平成13年以降漸増傾向にあったが、平成22年および23年が全体の23.6%を占め、平成22年度に医療費助成制度の対象になった影響が考えられた。治療中の薬剤の変更は、全体の23.2%にあった。

治療効果については、「ウイルス量が測定できないほど低下した」、「肝機能が正常化した」、「肝機能が改善

した」と81.8%が治療前より良くなったと回答した。

治療効果について、全体の74.3%が満足していると回答した。医師から説明されている核酸アナログ製剤の治療効果別に見ると、ウイルス量が測定できない程度低下したおよび肝機能が正常化したと説明されている人は「非常に満足である」が多く、肝機能が改善したと説明されている人は「満足である」が多い。医師による説明不足を感じていない人は「非常に満足」が多く、役に立った病院の支援を一つでも選択している人は、「非常に満足である」が多くなる傾向が見られた。役に立った国や行政の支援別に見ると、肝炎治療医療費助成および肝臓疾患に対する情報提供が役に立ったという人は、「非常に満足である」が多かった。インターフェロンも同時に受けている人は「満足していない」「非常に不満である」が多い。

核酸アナログ製剤の副作用について、71.2%は「副作用なし」であったが、11.0%が「倦怠感」と回答し、もっともつらかった副作用は、26.3%が「倦怠感」と回答していた。最もつらかった副作用の程度は、「あまり気にならなかった」(50.8%)、「何とか治療を続けることができるくらいであった」(31.2%)であった。

治療中に感じた最も強い不安について、「治療終了のめどが立たない」(29.5%)、「薬剤の費用が高い」(27.8%)との回答が多かった。男女ともに「耐性ウイルスが出現する」は50歳未満に多く、「不安はない」が高齢になるほど増加する傾向が見られた。これまでの医師による説明で、何か一つでも不足を感じている人は、何らかの不安を示していた。治療経験別に見ると、「薬剤の費用が高い」はインターフェロン経験者に多く、「耐性ウイルスが出現する」は、インターフェロン、ラミブジン、アデフォビル、ウルソ経験者に多く、エンテカビル経験者は少ない。現在受けている治療別では、「耐性ウイルスが出現する」はラミブジン、アデフォビルに多く、エンテカビルは少ない。「治療終了のめどが立たない」はエンテカビルに多い。

治療による日常生活への影響について、「特に支障はきたさなかった」(58.9%)、「通院による拘束時間が増えた」(26.5%)、「仕事や家事を休まなければならない日が増えた」(17.8%)となっている。男女ともに「仕事や家事を休まなければならない日が増えた」は若年ほど多い傾向が見られる。

治療中、45.6%が病気について職場に通知していた。男性の場合、通知したのは50歳未満が多く、女性の場合、50代が多かった。通知した場合、62.5%は理解があったと回答した。

治療中の家族の対応を尋ねたところ、75.2%に理解があったとした。男女別に見ると、「とてもよく理解して

くれた」は男性が多く、「どちらでもない」は女性が多い。

核酸アナログ製剤治療における医師の説明は、73.1%が十分であると回答した。治療効果への満足度別に見ると、満足度が高いほど説明が十分であるとの回答が多く、満足度が低いほど「いいえ」が多くなる傾向が見られた。

治療中の飲み忘れは、25.4%に最近3ヶ月のうち2回以上飲み忘れがあった。男女ともに若年ほど多い傾向が見られる。病態別には慢性肝炎が多く、肝がんが少なく、就労において多い。中断誘惑で見ると、現在の治療を中断したい人ほど飲み忘れが多い。

本調査では、核酸アナログ製剤治療について1,048人が未経験であった。そのうち、11.1%は医師から勧められたことがあるが、受けなかった理由として、「治療終了のめどが立たない」「薬剤の費用が高い」が挙げられた。また、「その他」として、妊娠を望む為というコメントが多かった。勧められた際の医師の説明については、63.5%は「十分に説明されてよく理解できた」と回答した。

また、核酸アナログ製剤治療を受けることを勧められた場合、56.7%は希望すると回答した。希望すると回答した理由は、「医療費助成が利用できるようになったから」(25.7%)、「治療効果が改善しているから」(22.3%)となっている。

## (5) 希望

期待する治療効果は、「ウイルスが体内から完全に排除されること」が最も多く、次いで「検査上、ウイルスに関する項目が陰性化すること」、「肝がんの発生率が低くなること」が挙げられた。病態別には、「ウイルスが体内から完全に排除されること」はキャリアおよび慢性肝炎が多く、「肝がんの発生率が低くなること」は肝硬変および肝がんが多かった。

許容できる負担の範囲を尋ねた。1日の服薬回数について、「1日1回まで」は慢性肝炎が多く、「必要があれば何回でも可能」は肝がんが多い。「1日1回まで」「必要があれば何回でも可能」は不就労が多く、「1日2回まで」は就労が多い。服薬スケジュールについて、「1週間のうち1日のみ(曜日を決めて)」は慢性肝炎が多く、「必要があればどんな服薬スケジュールでも可能」は肝がんが多い。注射回数について、「1週間に1回まで」は慢性肝炎が多く、「必要があれば何回でも可」は肝がんが多い。「必要があれば何回でも可」は不就労が多い。また、治療効果が明らかでない場合の副作用の程度は、病態が進行するほど「健康被害がないなら継続」が増え、「仕事・家事に支障がないなら継続」が減る。

「健康被害がないなら継続」「精神的ストレスがないなら継続」は不就労が多く、「仕事・家事に支障がないなら継続」は就労が多かった。通院など拘束は、「必要があればいつでも」は肝がんが多く、「仕事や家事に支障がない程度」は慢性肝炎が多い。「必要があればいつでも」「経済的負担にならない程度」は不就労が多く、「仕事や家事に支障がない程度」は就労が多い。肝炎の治療にかかるひと月の医療費については、「5千未満」は慢性肝炎が多く、「5千以上1万未満」は肝硬変、「1万以上1万5千未満」「1万5千以上2万未満」「10万以上」は肝がんが多い。就労/不就労では有意差が見られなかった。病態と就労の有無は交絡する可能性があるが、進行した病態と不就労において許容する負担の範囲が大きい傾向が認められた。

創薬への期待など治療に関する希望について、全体の41.7%から自由記載による回答が得られた。治療効果としてウイルス排除、線維化抑制、発がん抑制への期待のほか、キャリアでは発症の予防を挙げる回答が見られた。治療では、短期間、副作用が少ない、安価、痛みがない、拘束が少ない、妊娠可能な方法を希望する回答が多く、現在の抗ウイルス療法の欠点を指摘する内容であった。また、キャリアの発症や発がんに対する不安、他者へ感染させる可能性への懸念なども示されていた。医療費助成、病診連携、肝炎の情報提供および一般への啓蒙による支援も望まれた。ほか、iPS細胞による再生治療など多くの意見が寄せられた。今後、テキストマイニングの手法により解析を進めていく。

#### 4. まとめ

核酸アナログ服用者は64%、インターフェロン治療歴は24%に認めた。核酸アナログ製剤に対する満足度は高率であったが、治療期間、費用に対する不安が多かった。インターフェロン製剤に対する満足度は低率であり、効果、費用、副作用に対する不安が認められた。

満足度、不安、中断誘惑において、医師の説明の重要性が明らかとなった。満足度と治療効果は関連するものの、医師による説明不足を感じていない人に満足が多かった。医師の説明で不足を感じている人は、不安や中断したいと思う傾向が認められた。また、病院や行政が提供する支援について、全体では医療費助成を有用とするものが最も多かった一方で、治療効果へ満足であった人において有用とされた支援は、肝臓疾患についての情報提供が最も多く、疾患や治療に対する理解を深めることが満足度へ寄与する可能性が考え

られた。

新薬に期待する効果として、ウイルス排除、発がん抑制が多く挙げられた。肝硬変、肝がん患者において、発がん抑制への期待が高い傾向にあり、治療に付随する負担も許容する傾向を認めた。

集計結果はわれわれの予想を裏付けるものであった。今後、自由記載を含めたデータマイニング、テキストマイニング手法を駆使することにより、潜在する患者ニーズを明らかにする必要がある。

## II. 集計結果

### 1. 集計結果の表記について

集計結果における図表は、単純集計結果に加え、年齢・性別、病態、地域、就労有無、その他関連性が考えられる因子についてクロス集計を行ったうち有意であった結果を選択した。

調査票では患者の方へ分かりやすくするために、核酸アナログ製剤は内服の抗ウイルス剤として、5f.治療では、薬剤名は商品名(ゼフィックス、ヘプセラ、バラクルード)で表したため、図表にも転記されたが、説明文では一般名(ラミブジン、アデフォビル、エンテカビル)にて記載した。

居住地については地域(図表II1-1)、および職業については就労/不就労(図表II1-2)として、回答を集約したのち解析を行った。

病名については、質問G-4(病名の説明)、G-5(肝がんの診断)に加え、現在の治療、合併症治療の質問の回答を踏まえ、病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝がん)の再振分けを行い、病態が重複する場合はより重篤な方に分類した。クロス集計では再振り分け後の病態で集計した。

また、質問B-1-1(インターフェロン治療有無)に回答した方をインターフェロン治療経験者、質問D-3(核酸アナログ治療効果)に回答し、且つD-2-1(服薬履歴)の「すべて中止した」に回答していない方を核酸アナログ治療経験者として解析を行った。

集計結果は、回答数および頻度(%)で表示した。有効回答数は、調査対象数から無回答数を除いた数値とし、頻度は、その質問項目への有効回答数を母数として算出、小数点第2位を四捨五入し、小数点第1位まで表示した。クロス集計は2検定を施行し、各クロス集計表の下部に、2値、自由度(df)、有意水準(p値)を記載した。p<0.05を有意とした。