

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
総括研究報告書

肝炎患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究

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 肝炎患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝炎患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝炎患者相談支援を実施している肝炎連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝炎患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

平成23年-25年の3年間に実施した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で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝炎患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝炎患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）のプロトタイプをスパイラル的に検討会を重ねながら構築した。

肝炎患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件（68.4%）は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めた。

C型慢性肝炎患者145例を対象にNS5AのRAVs（Resistance-Associated Variants）の有無を次世代シーケンサー法、ダイレクトシーケンサー法、インベーター法で検出の比較をおこなった。次世代シーケンサー法とインベーター法はほぼ同等の感度であることを確認した。またRAVsの頻度は、L31M 6.2%、Y93H 21.4%、L31M + Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった。

肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA⁺-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうることを明らかにした。

研究分担者

古田 清 まつもと医療センター松本病院
統括診療部長
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

上司裕史 東京病院
消化器内科医長
高野弘嗣 呉医療センター
消化器科科長
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 肝炎情報センター長
太田 肇	金沢医療センター 消化器科部長
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 消化器科医長
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
二上敏樹	西埼玉中央病院 臨床研究部長/消化器科医長
吉澤 要	信州上田医療センター 地域医療教育センター部長
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	四国こどもとおとなの医療センター 消化器内科医長
島田祐輔	災害医療センター 消化器科医師
中村陽子	相模原病院 消化器内科医長
有尾啓介	嬉野医療センター 肝臓内科医長
高橋正彦	東京医療センター 消化器内科医長
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
長沖祐子	東広島医療センター 消化器内科医師
西村英夫	旭川医療センター 特命副院長

加藤道夫	南和歌山医療センター 副院長
長沼 篤	高崎総合医療センター 消化器内科医長
高橋宏尚	東名古屋病院 消化器内科医長
牧野泰裕	岩国医療センター 副院長
杉本理恵	九州がんセンター 消化器・肝胆膵内科医長
富澤 稔	下志津病院 消化器内科医長
山内一彦	愛媛医療センター 消化器内科医長
米澤敦子	東京肝臓友の会

A . 研究目的

肝疾患患者を対象とした相談支援システムの構築、運用、評価に関する研究をおこなうことで、完成度の高い肝疾患患者を対象とした相談支援システム（アプリケーション）を構築し、主に肝疾患患者相談支援を実施している肝疾患連携拠点病院や専門医療施設に本システムを配布することで、肝疾患患者の悩みの軽減、QOLの向上を目指すことを目的とする。

先行研究での解析結果によると、C型肝炎患者では治療によりウイルスが駆除されると患者の悩み、ストレスが軽減することが確認されている。近年、C型肝炎、B型肝炎の抗ウイルス治療法の進歩は目覚ましく、新規治療法に関する様々な情報、治療経験は、肝疾患患者の相談支援をおこなう上で重要な要素と考えられる。本研究班においてもC型肝炎の新規抗ウイルス療法のデータを集積するとともに、治療前後で本相談支援システムを活用することで、患者QOLの変化についても明らかにする。

B . 研究方法

平成23年-25年の3年間に実施した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

る研究班で集積された6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこなうことで、肝疾患患者を対象とした相談支援システム(アプリケーション)のプロトタイプを構築する。

C型肝炎の新規抗ウイルス治療法(シメプレビルを用いた3剤療法、インターフェロンフリー内服治療法)の治療効果、患者QOLを評価する為に、患者登録をおこなう。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して実施する。倫理委員会での承認後に、患者情報の収集を開始する。

プロトタイプの肝疾患患者相談支援システムを用いて実際に患者と対話しながら肝疾患患者の相談支援をおこなう場合には、個人情報への扱いは、細心の配慮をおこない、情報の収集、解析時点では連結可能匿名化の処置をおこなった上で処理をおこなう。

また本システムへの登録に関しては、本システムおよび患者情報の扱いに関する運用規定を作成し、ホームページ等で公開した後に実施する。肝疾患患者相談支援システムへの個人情報の記録、分析は、説明同意が得られた場合にのみおこなう。同意がえられない場合には、個人情報の記録、分析はおこなわず、相談支援のみおこなう。

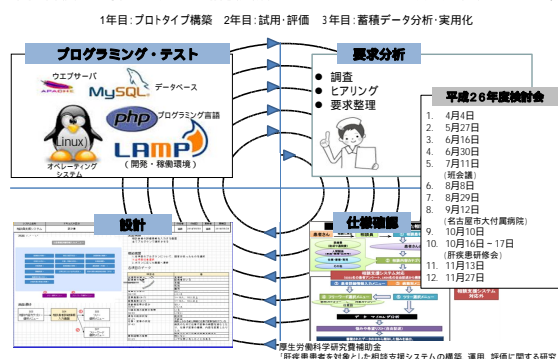
C型肝炎の新規抗ウイルス治療法の治療効果は、診療情報で得られた情報に限定して集積をおこなう。

C. 研究結果・考察

(1) 平成23年-25年の3年間に実施した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で集積された6,331名の患者アン

ケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム(アプリケーション)のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した(図1)。

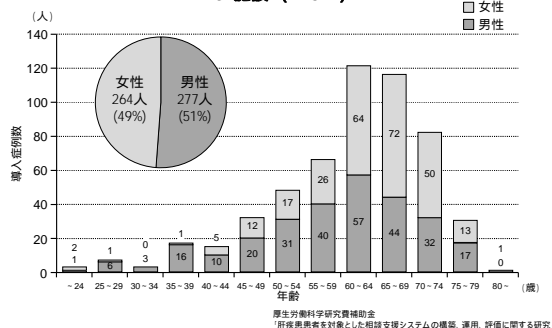
図1.肝疾患患者を対象とした相談支援システムはスパイラル方式で開発をおこなう



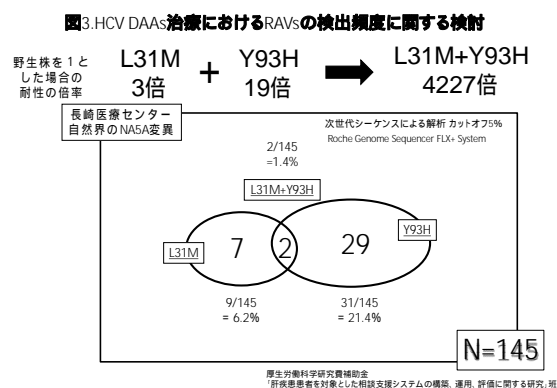
(2) 肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件(68.4%)は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めていた(米澤敦子)。

(3) 平成23年12月から平成24年10月末までの期間、37施設においてC型慢性肝炎に対するシメプレビルを用いた3剤併用療法は541例に導入された。今後、治療効果判定をおこなう予定である(図2)。

図2.シメプレビル3剤併用療法導入症例数(年齢・男女別) 37施設 (N=541)



(4) 今後のC型肝炎治療の主流となるDAAs (Direct Acting Antivirals)を用いた治療法では、RAVs(Resistance-Associated Variants)の存在が問題となる。長崎医療センターで3剤併用療法、2剤併用療法をおこなった145例を対象に治療前の時点でのNS5AのRAVsの有無を次世代シーケンサー法、ダイレクトシーケンサー法、インバーダー法で検出の比較をおこなった。次世代シーケンサー法とインバーダー法はほぼ同等の感度であることを確認した。またRAVsの頻度は、L31M 6.2%、Y93H 21.4%、L31M + Y93H 重複変異例は1.4%と低頻度であった(図3)。



(5) 肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA⁺-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうるか検討した。

対象は1992年から2003年の期間、国立病院機構長崎医療センターにて肝生検にてC型慢性肝疾患と診断した707例である。707例の背景因子は、表1に示すとおりで、年齢の中央値は57歳、男性は49.6%、肝線維化進展度は、F0/1が274例、F2が193例、F3が120例、F4が120例である。AFP値の中央値は6ng/mL、WFA⁺-M2BP値の中央値は1.9 Cut Off Index : COIである。

表1.解析対象(C型慢性肝疾患 N=707)

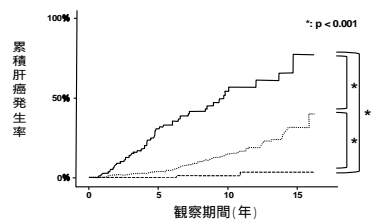
Age (years)	57.0 (19-79)	AST (IU/mL)	53 (11 - 422)
Male (N, %)	351 (49.6%)	ALT (IU/mL)	82 (1 - 1057)
Observation period (years)	8.2 ± 4.4*	AFP (ng/mL)	6 (0.7 - 510)
Interferon therapy	373 (52.8%)	HCV core antigen ≥ 1000 fmol/L	539 (76.2%)
Habitual alcohol intake	135 (19.1%)	HCV genotype	
Pathological findings		1b (N, %)	510 (72.1%)
Fibrosis (N) 0-1/2/3/4	274/193/120/120	2a/2b (N, %)	195 (27.6%)
Activity (N) 0-1/2/3	199/365/143	Unknown (N, %)	2 (0.3%)
Platelet count (×10 ⁹ /mm ³)	15.6 (3.0 - 39.1)	WFA ⁺ -M2BP	1.9 (0.2 - 19.2)
Albumin (g/dL)	4.2 (2.7 - 5.3)		
Bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.1 - 2.5)		

Values are the medians with ranges in parentheses.
*Results are expressed as the mean ± standard deviation.

WFA⁺-M2BP値によって対象例を3群に区分した(図4)、WFA⁺-M2BP値の値が1COI未満の群は155例で、その累積肝癌発生率は、5年目0%、10年目1.1%、15年目3.1%と低い値を示した。WFA⁺-M2BP値の値が1COI以上4COI未満の群は434例で、その累積肝癌発生率は5年目が3.9%、10年目が14.8%、15年目が31.6%であった。WFA⁺-M2BP値の値が4COI以上の群は118例で、その累積肝癌発生率は5年で30.5%、10年で54.1%、15年で77.0%であった。WFA⁺-M2BP値によって、観察開始後の累積肝癌発生率は大きく異なっていた(P<0.001)。

図4.WFA⁺-M2BP値と累積肝癌発生率

WFA ⁺ -M2BP levels(COI)	N	The cumulative HCC incidence rates (number at risk)		
		5 th year	10 th year	15 th year
≥ 4	118	30.5% (89)	54.1% (61)	77.0% (50)
1-4	434	3.9% (342)	14.8% (197)	31.6% (90)
< 1	155	0% (109)	1.1% (60)	3.1% (10)



707例を解析対象として肝癌発生寄与因子について多変量解析をおこなったところ、独立因子として線維化進展度、AFP値、年齢、インターフェロン(IFN)治療の有無とWFA⁺-M2BP値の5つの因子が抽出され、IFN治療でウイルスが駆除されると発癌リスクは0.08と約10分の1以下に低下していた。WFA

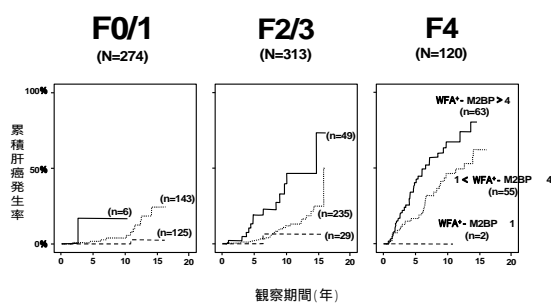
⁺-M2BP値として、1COI未満の群の発癌率を1とすると、WFA⁺-M2BP値 1COI以上4COI未満の群では発癌リスク5.13倍、WFA⁺-M2BP値 4COI以上の群では8.4倍、発がんリスクが高いという結果であった(表2)。

表2. 肝癌発生寄与因子

寄与因子		Cox比例ハザードモデル stepwise selection	
		Hazard ratio	P value
Fibrosis	F0/1	1	
	F2	0.882 (0.410 - 1.895)	0.747
	F3	1.341 (0.621 - 2.892)	0.455
	F4	3.136 (1.540 - 6.387)	0.002
AFP	< 6 ng/mL	1	
	6 - 20 ng/mL	1.725 (0.972 - 3.062)	0.063
	> 20 ng/mL	3.414 (1.805 - 6.458)	< 0.001
Age	< 57 years	1	
	≥ 57 years	2.055 (1.289 - 3.277)	0.002
IFN therapy	None	1	
	Non-SVR	0.725 (0.465 - 1.131)	0.725
	SVR	0.088 (0.0270 - 0.286)	< 0.001
WFA ⁺ -M2BP(COI)	< 1	1	
	1 - 4	5.134 (1.177 - 22.405)	0.030
	≥ 4	8.423 (1.806 - 39.270)	0.007

肝の線維化進展度を揃えた上で、同じ線維化進展度の中でもWFA⁺-M2BPの値で発癌リスクが異なるのか検討した結果が図5である。F0/1の274例、F2/3の313例、F4の120例、いずれの群においてもWFA⁺-M2BPの値が高い症例では、累積発癌率は高い値を示した。症例数が少ないながらもF4でもWFA⁺-M2BP値が1以下の2例では、10年の観察期間に肝癌発生は認められなかった。

図5. 線維化進展度別のWFA⁺-M2BP値と累積肝癌発生率



また、C型慢性肝炎の肝癌発生寄与因子として報告されてきたAFP値と血小板数とWFA⁺-M2BP値の3つのマーカーについて、発がんリスクに関する感度、特異度について観察年別のROCカーブを作成して検討したところ、観察開始後3年目から5年目の期間は、

WFA⁺-M2BP値が血小板数、AFP値よりも感度、特異度ともに肝癌を予測する意味では最も優れていた(Hepatology 2014)。

研究分担者(古田 清、中牟田誠、三田英治、上司裕史、高野弘嗣、脇岡泰三、室 豊吉、小松達司、正木尚彦、太田 肇、佐藤丈顕、米田俊貴、島田昌明、杉 和洋、二上敏樹、吉澤 要)らは、相談支援システム(アプリケーション)の評価をおこなうとともに、C型肝炎の新規抗ウイルス治療法に関する臨床研究をおこなった。研究分担者、中尾一彦は肝炎の基礎研究、矢野博久は肝癌の基礎研究を実施した。

D. 結論

6,331名の患者アンケート調査結果と1,454名の肝疾患患者の自由記述を、それぞれデータマイニング解析、テキストマイニング解析をおこない、その情報を基にして肝疾患患者を対象とした相談支援システム(アプリケーション)のプロトタイプをスパイラル式に検討会を重ねながら構築した。

肝疾患患者からの電話相談に対応している患者会での平成24年度の相談件数は1,460件で、そのうち1,000件(68.4%)は療養相談内容であった。新しい治療に関する問い合わせ、治療適応、治療時期、副作用などに関する問い合わせ、相談が多数を占めた。

C型慢性肝炎患者145例を対象にNS5AのRAVsの頻度を検討したところ、L31M 6.2%、Y93H 21.4%で、L31M + Y93H重複変異例は1.4%と低頻度であった。

肝線維化に関連する新たな糖鎖マーカーであるWFA⁺-M2BPが、C型慢性肝炎患者の肝癌発生リスクマーカーとなりうることを明らかにした(Hepatology 2014)。

E. 健康危険情報

なし。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA⁺-M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology*. 60(5):1563-1570, 2014
- 2) Ohishi Y, Nakamuta M, Ishikawa N, Saitoh O, Nakamura H, Aiba Y, Komori A, Migita K, Yatsushashi H, Fukushima N, Kohjima M, Yoshimoto T, Fukuizumi K, Ishibashi M, Nishino T, Shirabe K, Taketomi A, Maehara Y, Ishibashi H, Nakamura M; PBC Study Group of NHOSLJ. Genetic polymorphisms of OCT-1 confer susceptibility to severe progression of primary biliary cirrhosis in Japanese patients. *J Gastroenterol*. 49(2):332-342, 2014
- 3) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol*. 49(5):941-953, 2014
- 4) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. 2(3):349-355, 2014
- 5) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir with Peginterferon/Ribavirin for Treatment-Naïve Hepatitis C Genotype 1 Patients in Japan: CONCERTO-1, a Phase III Trial. *J Hepatol*. 61(2):219-227, 2014
- 6) Bae SK, Yatsushashi 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*. 44(10):E267-272, 2014
- 7) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat*. 21(11):762-768, 2014
- 8) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res*. PMID: 24961662 (in press)
- 9) Yokoyama S, Kawakami Y, Imamura M, Hayes CN, Kohno H, Kohno H, Tsuji K, Aisaka Y, Kira S, Yamashina K, Nonaka M, Takahashi S, Moriya T, Kitamoto M, Aimitsu S, Nakanishi T, Kawakami H, Chayama K. Effect of prolonged administration of pegylated interferon/ribavirin therapy in genotypes 2a and 2b: Propensity score-matched analysis. *J Gastroenterol*

Hepatology. 30(2):337-344, 2015

10) Umemura T, Ota M, Katsuyama Y, Wada S, Mori H, Maruyama A, Shibata S, Nozawa Y, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Kamijo A, Kobayashi M, Takamatsu M, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Tanaka E. KIR3DL1- HLA-Bw4 combination and IL28B polymorphism predict response to Peg-IFN and ribavirin with and without telaprevir in chronic hepatitis C. Hum Immunol 75:822-826, 2014

11) Nozawa Y, Umemura T, Katsuyama Y, Shibata S, Kimura T, Morita S, Joshita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Ota M, Tanaka E. Genetic polymorphism in IFNL4 and response to pegylated interferon- α and ribavirin in Japanese chronic hepatitis C patients. Tissue Antigens. 83(1):45-48, 2014

12) Okuhara S, Umemura T, Joshita S, Shibata S, Kimura T, Morita S, Komatsu M, Matsumoto A, Yoshizawa K, Katsuyama Y, Ota M, Tanaka E. Serum Levels of Interleukin-22 and Hepatitis B Core-related Antigen Are Associated with Treatment Response to Entecavir Therapy in Chronic Hepatitis B. Hepatol Res. 44:E172-180, 2014

13) Morita S, Matsumoto A, Umemura T, Shibata S, Kamijo N, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Komatsu M, Yoshizawa K, Tanaka E. Characteristics and prediction of hepatitis B e-antigen negative hepatitis following seroconversion in patients with chronic hepatitis B. Hepatol Res. 44:E45-53, 2014

14) Ogasawara S, Akiba J, Nakayama M, Nakashima O, Torimura T and Yano H. Epithelial cell adhesion molecule-positive human hepatic neoplastic cells can develop combined hepatocellular -cholangiocarcinoma in mice. J Gastroenterol Hepatol. 30(2): 413-420, 2015

15) Nomura Y, Kage M, Ogata T, Kondo R, Kinoshita H, Ohshima K and Yano H. Influence of splenectomy in patients with liver cirrhosis and hypersplenism. Hepatol Res. 44(10):E100-109, 2014

16) Nakayama M, Ogasawara S, Akiba J, Ueda K, Koura K, Todoroki K, Kinoshita H and Yano H. Side population cell fractions from hepatocellular carcinoma cell lines increased with tumor dedifferentiation, but lack characteristic features of cancer stem cells. J Gastroenterol Hepatol. 29(5): 1092-1101, 2014

17) Chung JE, Tan S, Gao SJ, Yongvongsoontorn N, Kim SH, Lee JH, Choi HS, Yano H, Zhuo L, Kurisawa M and Ying JY. Self-assembled micellar nanocomplexes comprising green tea catechin derivatives and protein drugs for cancer therapy. Nat Nanotechnol. 9(11): 907-912, 2014

18) Kondo R, Kage M, Ogata T, Nakashima O, Akiba J, Nomura Y and Yano H. Therapeutic efficacy of splenectomy is attenuated by necroinflammation of the liver in patients with liver cirrhosis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 22(3):217-224, 2015

19) 近藤礼一郎, 矢野博久, 鹿毛政義. 肝臓への血小板集積は肝硬変における脾摘の効果に關与するか. 消化器内科59(2): 194-200, 2014

2. 学会発表

なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。