

A. 研究目的

研究課題1の研究目的は、日本全国規模の肝炎患者のインターフェロン療法の治療成績に関するデータベース(以下:肝炎DB)を使用し、後期高齢者のC型慢性肝炎患者に対するIFN療法の現状を明らかにし、その治療効果と安全性を検討する事である。

研究課題2の研究目的は、肝炎DBを使用し、C型慢性肝炎患者に対するPeg-IFN alfa-2a又はPeg-IFN alfa-2bとRBVの併用による治療効果について、SVRを比較して検討する事である。

研究課題3の研究目的は、PEG-IFN alfa-2a又はalfa-2bとRBVの併用治療での有害事象による治療中止までの期間を比較し、それらに影響する因子を検討することである。また、地域を変量効果としたCox回帰を用いて、地域差の検討もおこなう。

B. 研究方法

研究課題1では、2009年12月～2013年4月に登録された肝炎DBを用いて解析を実施した。解析対象集団は、肝炎DBに記録のあるC型慢性肝炎患者とした。除外基準は、性別、年齢、診断名のいずれかが不明の患者、肝硬変、B型肝炎、B型肝炎併発のいずれかに該当する患者とした。

解析方法は、若年者と後期高齢者のそれぞれの患者背景の記述統計を実施し、各都道府県別の後期高齢者の割合を記述した。治療効果と安全性を検討するために、ウイルス学的判定、投与完遂状況、副作用による中止状況の若年者と後期高齢者の比較を行った。ウイルス学的判定にはマンテルヘンテル検定、その他はカイ二乗検定を用いた。さらに、後期高齢者のウイルス学的判定が「著効」あるいは「副作用による中止」と関連する要因を評価するために多変量ロジスティック回帰分析を実施した。共変量としては、年齢、性別、治療歴、ウイルス型、ウイルス量、ALT値、血小板数、PEG-IFN使用の有無、RBV併用の有無とした。

研究課題2では、肝炎DB上に、PEG-IFN

alfa-2a又はPeg-IFN alfa-2bと、RBVを併用して治療した記録のある16歳以上のC型慢性肝炎患者を解析対象とした。除外基準として、性別、年齢、診断名のいずれかが不明の患者、肝硬変、B型肝炎、B型肝炎併発、Peg-IFN alfa-2aとPeg-IFN alfa-2bの併用、RBV未使用のいずれかに該当する患者とした。また、対象、除外を判断する際に必要なデータが欠損の場合も除外とした。

解析方法は、両群の患者背景の記述統計を実施し、両群の背景因子の比較には、年齢はt検定、投与期間はWilcoxonの順位和検定、Genotypeはマンテルヘンテル検定、その他の項目はカイ二乗検定を用いた。SVR(著効又はそれ以外)の比較のために、単変量ロジスティック回帰を実施し、オッズ比を算出した。また、SVRに影響のある因子を探索するために、多変量ロジスティック回帰モデルを用いた。多変量ロジスティック回帰の共変量は、年齢、性別、血小板数、ALT値、HCV viral load、Genotype、治療歴とした。すべてのオッズ比は95%信頼区間を算出した。さらに、治療歴、またはGenotype1及び2,3の患者のみを対象としたサブグループ解析も同様に実施した。

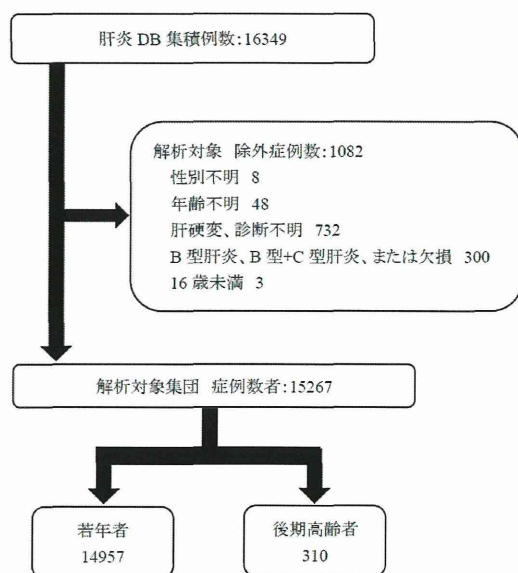
研究課題3では、肝炎DB上にPEG-IFN alfa-2aまたはalfa-2bとRBVを併用して治療した記録のあるGenotype1のC型慢性肝炎患者を解析対象とした。

解析方法は、両群の患者背景の記述統計を実施し。有害事象によるIFN治療中止までの期間に差があるかLog-rank検定及び Kaplan-Meierプロットを用いて比較をした。さらに共変量を、年齢、性別、血小板数、ALT値、HCV RNA量、治療歴としたCox回帰で群間のハザード比とその95%信頼区間を求めた。さらに地域を変量効果としたCox回帰を用いて、地域差の有無の検討も同様に行った。

研究課題1、2及び3ともに、解析結果の算出にはSAS Ver9.3を用いた。

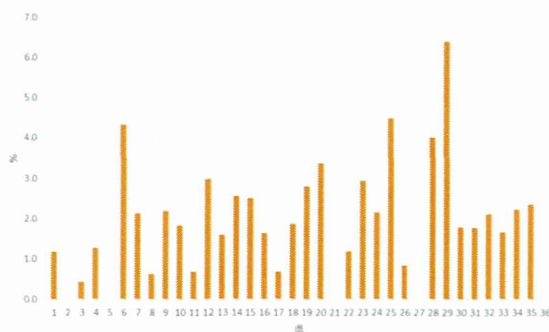
C. 研究結果

研究課題1の検討では、肝炎DBに登録されていた患者16349人が対象だった。このうち除外基準に抵触する患者を除くと、解析対象集団の症例数は15267人であった(図1)。



(図1) 解析対象患者

都道府県別の後期高齢者の割合は、0%が5地域、0~2%未満が15地域、2~4%が12地域、それ以上が4地域だった(図2)。



(図2) 都道府県別の後期高齢者の割合

対象患者の記述統計を表1に示す。後期高齢者は310人(登録患者の2.03%; 男性:155人, 女性:155人)だった。後期高齢者の平均年齢(歳±標準偏差)は76.7±2.0であった(表1)。

患者背景因子	若年者 75歳未満 (n=14,957)		後期高齢者 75歳以上 (n=310)	
	平均 ± 標準偏差			
年齢 - 年	57.4 ± 10.6		76.6 ± 1.9	
Genotype - no.				
1	9,492	0.65	197	0.65
2	5,128	0.35	104	0.35
3	19	0.00	0	0.00
性別 - no.				
男性	7,558	0.50	155	0.50
女性	7,419	0.50	155	0.50
血小板数 (×10 ⁴ /μl) - no.				
≤15	8,718	0.60	129	0.42
>15	5,916	0.40	176	0.58
ALT (IU/L) - no.				
>30	11,371	0.77	225	0.73
≤30	3,457	0.23	84	0.27
HCV RNA(Log IU/mL) - no.				
≥5	11,314	0.87	240	0.83
<5	1,746	0.13	50	0.17
治療歴 - no.				
初回治療	11,029	0.75	223	0.73
再治療	3,666	0.25	84	0.27
PEG-IFNの使用	14,284	0.96	270	0.87
RBVの使用	13,123	0.88	227	0.73

(表1) 解析対象集団の背景情報

ウイルス学的判定として、無効、再燃、著効は、若年者は2658人(18.5%)、2964人(20.6%)、8741人(60.9%)であり、後期高齢者は、93人(32.3%)、61人(21.2%)、134人(46.5%)であり、検定結果では有意な差が認められた($p<0.001$)。投与完遂状況として、投与中止、投与完遂は、若年者は、2501人(16.8%)で、後期高齢者は、99人(32.4%)であり、検定結果では有意な差が認められた($p<0.001$)。副作用による中止としては、若年者は、1463人(9.8%)で、後期高齢者は、71人(22.9%)であり、検定結果では有意な差が認められた($p<0.001$) (表2)。

(表2) ウイルス学的判定、投与完遂状況、副作用による中止状況の比較結果

	若年者 75歳未満 n = 14,957	後期高齢者 75歳以上 n = 310	p-value
ウイルス学的判定 - no. (%)			
著効	8741 (60.9)	134 (46.5)	<0.001
再燃	2964 (20.6)	61 (21.2)	
無効	2658 (18.5)	93 (32.3)	
投与完遂状況 - no. (%)			
投与中止	2501 (16.8)	99 (32.4)	<0.001
有害事象	1463 (9.8)	71 (22.9)	<0.001

Genotype別の割合を表3に示す。Genotype1の著効の割合は若年者、高齢者でそれぞれ

50.4%、36.5%で、Genotype 2 ではそれぞれ82.3%、66.3%だった。

(表 3) Genotype 別のウイルス学的判定結果

ウイルス学的判定 - no. (%)	若年者 75歳未満 n = 14,957		後期高齢者 75歳以上 n = 310	
	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 1	Genotype 2
著効	4422 (50.4)	3827 (80.3)	58 (36.5)	55 (66.3)
再燃	2182 (24.9)	628 (13.5)	34 (21.4)	20 (24.1)
無効	2172 (24.7)	197 (4.2)	67 (42.1)	8 (9.6)

表 4 の多変量ロジスティック回帰の結果より、後期高齢者で「副作用による中止」に寄与する要因は高ウイルス量であった。また、表 5 より「著効」に寄与する要因は、ウイルス型 (Genotype 2, 3)、ウイルス量、血小板数、治療歴だった。

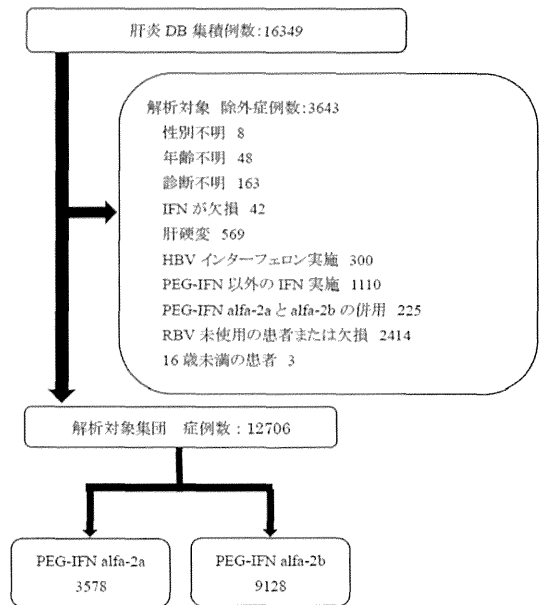
(表 4) 副作用による中止を目的変数とした多変量ロジスティック回帰の結果

変数	Odds Ratio	(95% CI)	p-value
年齢, per 1 yr - increase	1.03	(0.90 - 1.19)	0.63
性別 (男性 vs 女性)	1.11	(0.67 - 1.86)	0.69
血小板数 ($\geq 15 \times 10^3/\mu\text{l}$ vs $< 15 \times 10^3/\mu\text{l}$)	1.71	(1.02 - 2.88)	0.04
ALT ($\geq 30\text{IU/L}$ vs $< 30\text{IU/L}$)	1.20	(0.67 - 2.15)	0.53
HCV RNA ($\geq 5\text{Log IU/mL}$ vs $< 5\text{Log IU/mL}$)	0.22	(0.11 - 0.43)	<.0001
Genotype (Genotype 1 vs Genotype 2 or 3)	0.34	(0.20 - 0.59)	<.0001
治療歴 (初回治療 vs 再治療)	0.56	(0.31 - 1.00)	0.05
RBVの使用 (yes vs no)	1.73	(0.91 - 3.28)	0.09
PEG-INFの使用 (yes vs no)	1.12	(0.49 - 2.53)	0.79

(表 5) 著効を目的変数とした多変量ロジスティック回帰の結果

変数	Odds Ratio	(95% CI)	p-value
年齢, per 1 yr - increase	1.06	(0.92 - 1.22)	0.43
性別 (男性 vs 女性)	1.05	(0.60 - 1.83)	0.88
血小板数 ($\geq 15 \times 10^3/\mu\text{l}$ vs $< 15 \times 10^3/\mu\text{l}$)	1.03	(0.58 - 1.81)	0.92
ALT ($\geq 30\text{IU/L}$ vs $< 30\text{IU/L}$)	0.73	(0.39 - 1.36)	0.31
HCV RNA ($\geq 5\text{Log IU/mL}$ vs $< 5\text{Log IU/mL}$)	2.83	(1.31 - 6.79)	0.01
Genotype (Genotype 1 vs Genotype 2 or 3)	1.59	(0.87 - 3.02)	0.14
治療歴 (初回治療 vs 再治療)	0.90	(0.47 - 1.67)	0.74
RBVの使用 (yes vs no)	0.57	(0.29 - 1.12)	0.10
PEG-INFの使用 (yes vs no)	1.11	(0.46 - 2.88)	0.83

研究課題 2 の検討では、肝炎 DB に登録されていた患者 16349 人が対象だった。このうち除外基準に抵触する患者 3643 人を除くと、解析対象集団の症例数は 12706 人であった (図 3)。



(図 3) 解析対象患者

解析対象集団の背景情報は、PEG-IFN alpha-2a 群と alpha-2b 群は、それぞれ 3578 人 (男性: 1710, 女性: 1868)、9128 人 (男性: 4652, 女性: 4476) で、平均年齢 (歳±標準偏差) は、それぞれ 59.05 ± 10.02 , 57.17 ± 10.90 で、年齢、性別、Genotype、血小板数、HCV viral load、治療歴において、背景因子に両群で差が見られた (表 6)。

SVR を結果変数、説明変数を PEG-IFN (Reference: alpha-2a) とした単変量ロジスティック回帰による、Peg-INF alpha-2a に対する Peg-INF alpha-2b の粗オッズ比は 1.31 (95%CI: 1.23-1.44) で alpha-2b の SVR が alpha-2a より勝る結果だった。年齢、性別、血小板数、ALT 値、HCV viral load、Genotype、治療歴で調整した、多変量ロジスティック回帰モデルによるオッズ比は、0.96 (95%CI: 0.88-1.05, p-value=0.396) で 2 群に差はなかった (表 7)。

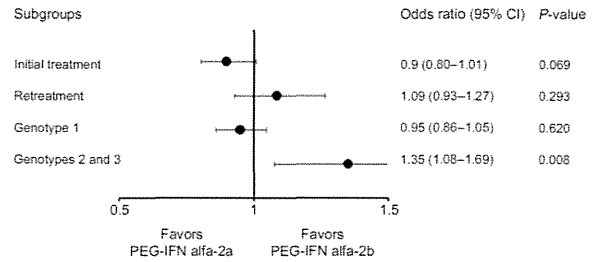
(表 6) 解析対象集団の背景情報

患者背景因子	PEG-IFN alfa-2a (n=3,578)		PEG-IFN alfa-2b (n=9,128)		p-value
年齢 - 年 (平均 ± 標準偏差)	59.05±10.02		57.17±10.90		<0.001
Genotype - no.					
1	2,874	0.83	5,564	0.62	0.001
2	607	0.17	3,392	0.38	
3	3	0.00	13	0.00	
性別 - no.					
男性	1,710	0.48	4,652	0.51	<0.001
女性	1,868	0.52	4,476	0.49	
血小板数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$) - no.					
≤ 15	2,048	0.59	5,433	0.61	0.034
> 15	1,450	0.42	3,530	0.39	
ALT (IU/L) - no.					
> 30	2,696	0.76	6,953	0.77	0.480
≤ 30	847	0.24	2,114	0.23	
HCV viral load - no.					
High	2,854	0.92	7,414	0.93	0.010
Low	255	0.08	539	0.07	
治療歴 - no.					
初回治療	2,181	0.62	7,086	0.79	<0.001
再治療	1,345	0.58	1,882	0.21	

(表 7) 多変量ロジスティック回帰の結果

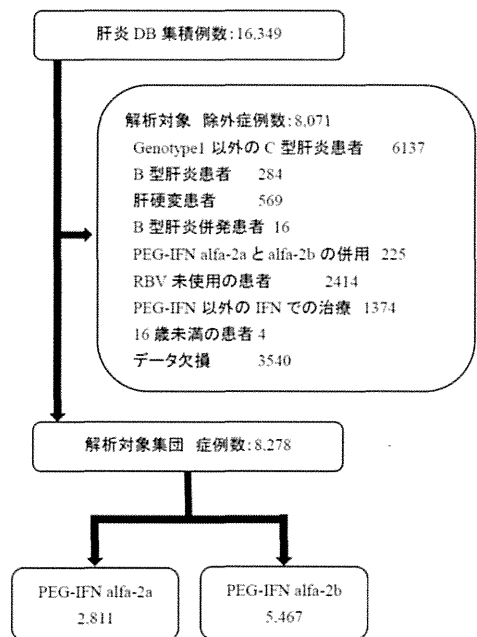
変数	Odds Ratio	(95% CI)	p-value
Peg-IFN (alfa-2a vs alfa-2b)	0.96	(0.88 - 1.05)	0.396
年齢, per 1 yr - increase	0.96	(0.96 - 0.97)	<0.001
性別 (男性 vs 女性)	1.37	(1.26 - 1.49)	<0.001
血小板数 ($\geq 15 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $< 15 \times 10^3/\mu\text{L}$)	1.51	(1.39 - 1.64)	<0.001
ALT ($\geq 30\text{IU/L}$ vs $< 30\text{IU/L}$)	1.21	(1.09 - 1.33)	<0.001
HCV viral load (High vs Low)	0.32	(0.26 - 0.40)	<0.001
治療歴 (初回治療 vs 再治療)	0.69	(0.63 - 0.76)	<0.001

また、図 4 には、サブグループ解析の Forest Plot を示した。初回治療のみの患者を対象としたサブグループ解析では、単変量ロジスティック回帰モデルによる粗オッズ比が 1.27 (95%CI: 1.14-1.40) だった。多変量ロジスティック回帰モデルによるオッズ比は、0.90 (95%CI: 0.80-1.01, $p=0.069$) で 2 群に差はなかった。Genotype1 のみの患者を対象としたサブグループ解析では、単変量ロジスティック回帰モデルによる粗オッズ比が 1.00 (95%CI: 0.91-1.09) で、多変量ロジスティック回帰モデルによるオッズ比は、0.95 (95%CI: 0.86-1.05, $p=0.620$) で 2 群に差はなかった。Genotype2, 3 のみの患者を対象としたサブグループ解析で、多変量ロジスティック回帰モデルによるオッズ比は、1.35 (95%CI: 1.08-1.69, $p=0.008$) で、PEG IFN alfa-2b は alfa-2a より有意な差があることが示唆された。



(図 4) SVR のサブグループ解析結果

研究課題 3 の検討では、肝炎 DB に登録されていた患者 16349 人が対象だった。そのうち、患者選択基準に該当し、かつ除外基準に抵触しなかった 8278 人の患者を、本研究の解析対象集団として特定した(図 5)。



(図 5) 解析対象患者

解析対象集団の背景情報は、PEG-IFN alfa-2a 群と alfa-2b 群は、それぞれ 2811 人 (男性: 1348, 女性: 1463)、5467 人 (男性: 2751, 女性: 2716) で、平均年齢 (歳 ± 標準偏差) は、それぞれ 59.49 ± 9.51, 58.59 ± 9.75 で、治療期間 (日) の中央値と最小値及び最大値は、それぞれ 339 日間 (1 日から 1,337 日) と 336 日間 (1 日から 1,015 日) だった(表 8)。

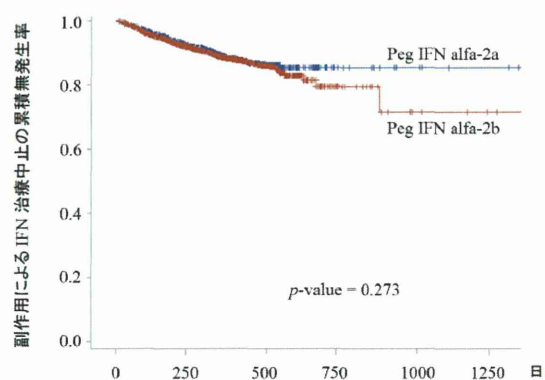
副作用による治療中止人数は、PEG-IFN alfa-2a 群が 308 人 (10.95%) で、alfa-2b 群

が 638 人 (11.67%) だった。また、治療中止に至った有害事象の種類は、PEG-IFN alfa-2a 群、alfa-2b 群共に同様で、最も多かった有害事象は倦怠感 (alfa-2a: 142 件 (5.05%), alfa-2b: 285 件 (5.21%)) が最も多く、食欲不振 (86 件 (3.06%), 176 件 (3.22%)) と精神神経症 (63 件 (2.24%), 135 件 (2.47%)) がそれに続いた。

(表 8) 解析対象集団の背景情報

患者背景因子	PEG-IFN alfa-2a (n=2,811)		PEG-IFN alfa-2b (n=5,467)	
年齢 - 年 (平均 ± 標準偏差)	59.49±9.51		58.59±9.75	
治療期間 - 日 (平均 ± 標準偏差)	363.0±132.1		357.8±135.8	
最小値 - 日	1		1	
最大値 - 日	1,337		1,015	
中央値 - 日	339		336	
性別 - no.				
男性	1,348	0.48	2,751	0.50
女性	1,463	0.52	2,716	0.50
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) - no.				
≥ 15	1,570	0.57	3,016	0.56
< 15	1,177	0.43	2,340	0.44
ALT (IU/L) - no.				
> 30	2,174	0.78	4,272	0.79
≤ 30	609	0.22	1,150	0.21
HCV viral load - no.				
High	2,603	0.93	5,124	0.94
Low	190	0.07	306	0.06

2 群の有害事象による治療中止までの期間に差があるかを、Log-rank 検定を用いて検定を行った。図 6 に示したように、 Kaplan-Meier プットに大きな開きはなく、検定結果でも 2 群間に有意な差は認められなかった ($p=0.273$)。



(図 6) Log-rank 検定と Kaplan-Meier プット

Cox 回帰による PEG-IFN alfa-2b 群に対する alfa-2a 群の、有害事象による治療中止のハザード比は 0.914 (95%CI : 0.794-1.051, $p=0.207$) だった (表 9)。有害事象による治療中止に影響する因子は、年齢 (ハザード比: 1.043, 95%CI: 1.035-1.052, $p<.0001$)、治療回数 (ハザード比: 0.831, 95%CI: 0.715-0.966, $p=0.016$) だった。他の因子; 性別 (ハザード比: 0.947, 95%CI: 0.829-1.082, $p=0.421$)、血小板数 (ハザード比: 0.892, 95%CI: 0.781-1.019, $p=0.092$)、ALT 値 (ハザード比: 1.022, 95%CI: 0.868-1.202, $p=0.798$)、HCV RNA 量 (ハザード比: 0.957, 95%CI: 0.712-1.287, $p=0.772$) による影響は見られなかった。

(表 9) Cox 回帰による推定結果

変数	Hazard ratio	(95% CI)	p-value
Peg-IFN (alfa-2a vs alfa-2b)	0.914	(0.794 - 1.051)	0.207
年齢, per 1 yr - increase	1.043	(1.035 - 1.052)	<.0001
性別 (男性 vs 女性)	0.947	(0.829 - 1.082)	0.422
血小板数 ($\geq 15 \times 10^4/\mu\text{l}$ vs $< 15 \times 10^4/\mu\text{l}$)	0.892	(0.781 - 1.019)	0.092
ALT ($\geq 30\text{IU/L}$ vs $< 30\text{IU/L}$)	1.022	(0.868 - 1.202)	0.798
HCV viral load (High vs Low)	0.957	(0.712 - 1.287)	0.772
治療歴 (初回治療 vs 再治療)	0.831	(0.715 - 0.966)	0.016

感度解析として、地域を変量効果として用いた Cox 回帰の結果 (表 10) では、PEG-IFN alfa-2b 群に対する alfa-2a 群の、有害事象による治療中止のハザード比は、0.903 (95%CI: 0.782-1.042, $p=0.162$) だった。各都道府県の Best Linear Unbiased Prediction (以下: BLUP) の推定値を図 7 に示す。有害事象による治療中止に影響する因子は、年齢 (ハザード比: 1.044, 95%CI: 1.035-1.052, $p<.0001$) と治療回数 (ハザード比: 0.826, 95%CI: 0.711-0.961, $p=0.013$) だった。他の因子; 性別 (ハザード比: 0.946, 95%CI: 0.828-1.081, $p=0.416$)、血小板数 (ハザード比: 0.884, 95%CI: 0.773-1.010, $p=0.069$)、ALT 値 (ハザード比: 1.008, 95%CI: 0.857-1.187, $p=0.922$)、HCV RNA 量 (ハザード比: 0.969, 95%CI: 0.720-1.303, $p=0.835$) による影響は見られなかった。

D. 考察

研究課題 2 では、肝炎 DB を用いて、後期高

高齢者のC型慢性肝炎患者に対するINF療法の現状を明らかにし、その治療効果と安全性を検討した。

肝炎DBでは、全国47都道府県中の36都道府県のデータを扱った。後期高齢者の報告数が0件だった都道府県もあるが、残りの31都道府県からは報告があり、わが国は全国的に後期高齢者のC型慢性肝炎患者への治療が実施されていることが推測される。

だが、若年層に比べて治療結果が良いとは言いがたい。ウイルス学的判定では、若年層に比べて、無効例の割合が多く著効例の割合が少ない。若年者と65歳以上の患者を対象とした先行研究では、Genotype1とGenotype2のSVRは両軍ともそれぞれ約41%と86~90%で差がなかったが、本研究での75歳以上のSVRはGenotype1、2のいずれでも低く、年齢の影響があると考えられる。

また、副作用による中止及び何らかの理由による投与中止も若年層に比べて多い。副作用による中止に影響を及ぼす因子としては、高ウイルス量であり、ウイルス量が高いと著効には結び付きにくいという結果も出ている。ウイルス量は後期高齢者の治療選択時の1つの指標になる可能性がある。

一方、PEG-IFN使用の有無やRBVの併用の有無、また性別は著効や副作用による中止に影響していなかった。治療薬の選択方法、選択理由についての詳細は不明であり、今後の調査が必要であると考えられる。また、高齢者は併存疾患、及び併用薬が多いことが考えられるため、これらの背景情報も今後の調査で考慮すべきであろう。

また、研究課題1では、治療が実施されていない後期高齢者の記録が含まれていない。そのため、それらの患者に関する情報は不明である。治療されていない高齢の慢性C型肝炎患者の調査も今後は必要であると考えられる。

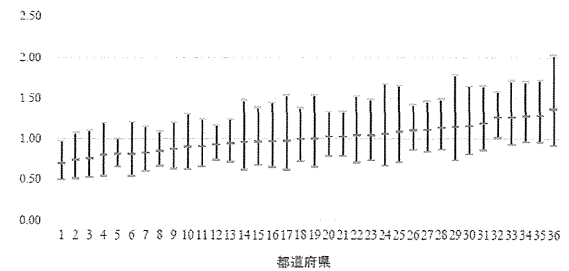
研究課題1では、これまでにほとんど研究報告のなかった超高齢者のC型慢性肝炎患者に対するINF療法の現状及びその治療効果と安

全性を検討した。多くの限界はあるものの、超高齢のC型慢性肝炎患者に対する治療選択の一助になったと考えられる。

研究課題2では、肝炎DBを用いて、C型慢性肝炎患者を対象とし、PEG IFN alfa-2aとalfa-2bのSVRを比較したレトロスペクティブコホート研究を実施した。本研究の結果としてPEG IFN alfa-2aとalfa-2bのSVRに差は見られなかった。

(表10) 地域差を変量効果として用いたCox回帰による推定結果

変数	Hazard ratio	(95% CI)	p-value
Peg-IFN (alfa-2a vs alfa-2b)	0.903	(0.782 - 1.042)	0.162
年齢, per 1 yr - increase	1.044	(1.035 - 1.052)	<.0001
性別 (男性 vs 女性)	0.946	(0.828 - 1.081)	0.416
血小板数 ($\geq 15 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $< 15 \times 10^3/\mu\text{L}$)	0.884	(0.773 - 1.010)	0.069
ALT ($\geq 30\text{IU/L}$ vs $< 30\text{IU/L}$)	1.008	(0.857 - 1.187)	0.922
HCV viral load (High vs Low)	0.969	(0.720 - 1.303)	0.835
治療歴 (初回治療 vs 再治療)	0.826	(0.711 - 0.961)	0.013



(図7) 各都道府県のBLUP推定値

本研究でのサンプルサイズは、12,706人でありこれまで行われたC型慢性肝炎患者のSVRを検討した先行研究の中で最大規模である。本研究は実診療下での患者を対象としている。対象患者の平均年齢は先行研究に比べて5~10歳高い傾向にあった。わが国は高齢化社会であり、高齢層でも積極的な治療が実施されていることが示唆される。Genotypeはalfa-2a群のgenotype1の割合が82.5%と、alfa-2b群の割合の62.0%に比べて大きい。これまで実施されたレトロスペクティブコホート研究では、両群とも約60~66%であり、本研究での2a群でのGenotype1の割合が大きいことが示唆された。

両群のSVRの割合は、先行研究とほぼ同等で

あった。さらに、本研究では、2 剤の SVR に相違はなかった。この結果は、これまでに実施されたもっともサンプルサイズの大きな RCT 研究をはじめとしたいくつかの先行研究を支持するものであった。

本研究では治療歴と Genotype に限定したサブグループ解析で SVR を比較した。結果は治療歴と、Genotype1 に限定した方のいずれでも両群には差がなかったが、Genotype 2, 3 では PEG-IFN alfa-2b で alfa-2a に比して有意な結果を示した。これは、PEG-IFN alfa-2a 群(投与量は体重にかかわらず一定)では十分な体内薬物量が得られなかった患者が多く、alfa-2b 群(投与量は体重換算で決定)では十分な体内薬物量で治療されていた患者が多く含まれていた為だと考えられる。従って、Genotype 2, 3 のサブグループでは alfa-2b 群の有意な効果が高かいたという結果が出たと推測できる。

研究課題 2 では、サンプルサイズも十分に大きく、2 群の SVR に差があれば検出しやすいと考えられるが、差が検出されなかったことから、実診療下での 2 剤の治療による SVR には相違がないことが示唆された。

研究課題 3 の検討に関して、2 群間に有害事象による治療中止までの期間に差は認められず、先行研究で報告されていた 2 剤の同等の安全性を裏付ける結果であった。Cox 回帰の結果では、再治療が初回治療に比して、治療中止に至るハザード比が大きかった。再治療の患者は治療抵抗性、あるいは再発のために再度治療が必要になったと考えられ、初回治療患者に比べて予後が悪かったことが予想される。また、年齢が治療中止に至る期間に影響していたが、ハザード比は 1.043 であり、加齢による影響は甚大ではないことが示唆された。

肝炎 DB は、都道府県単位で報告・収集されたものであり、医療機関や地域の背景に差がある可能性があったため、有害事象による中止までの期間に関し、各都道府県の効果を推定したところ相違が見られた。だが、地域間差を考慮した場合、しない場合のいずれでも 2 群の有害

事象による治療中止の期間の相違は見られなかった。地域間差が結果に影響するほどの大きさではなかったためと考えられる。

これまで、多くの C 型慢性肝炎患者に対する 2 剤の PEG-IFN の安全性や有効性を比較した無作為化比較試験等が報告されてきたが、わが国では単施設でしか実施されておらず一般化可能性に乏しかった。しかしながら、全国から収集・蓄積された肝炎治療結果に関する DB を用いることにより、実診療下での全国規模での検討が可能であった。

E. 結論

研究課題 1 の検討では、後期高齢者に対する INF 療法が普及している現状が明らかになり、その治療効果と安全性の一端が解明できた。

研究課題 2 の検討では、C 型慢性肝炎患者に対する Peg-IFN alfa-2a または Peg-IFN alfa-2b と RBV の併用療法による治療効果 (SVR) を目的変数としたロジスティック回帰を実施したが、2 剤の SVR に相違はなかった。

研究課題 3 の検討では、PEG-IFN の治療中止までの日数を目的変数とした Cox 回帰モデルを用いて比較した結果、2 剤の PEG-IFN の治療中止までの期間に差はなく、地域間差を考慮しても安全性は同等であった。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表:

- 1) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Masaki N. Comparison of peginterferon alfa-2a and alfa-2b for treatment of patients with chronic hepatitis C: a retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Drug Des Devel Ther* 2014;9: 283-90.
- 2) Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, Masaki N. Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database. *Hepatol Res* 2014 Sep 5. doi: 10.1111/hepr.12419. [Epub ahead of print]
- 3) Shimbo T, Miyaki K, Song Y, Masaki N, Study

Group Developing Nationwide Database of Hepatitis Japan. THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF COMBINED TREATMENT WITH PEGINTERFERON ALPHA-2A OR ALPHA-2B AND RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: RESULTS BASED ON THE NATIONWIDE HEPATITIS REGISTRY IN JAPAN. Value in Health 2012;15(7): A326.

4) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. Value Health 2013;16: A485.

2.学会発表:

1) Shimbo T, et al. THE EFFECTIVENESS AND TOLERABILITY OF COMBINED TREATMENT WITH PEGINTERFERON ALPHA-2A OR ALPHA-2B AND RIBAVIRIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: RESULTS BASED ON THE NATIONWIDE HEPATITIS REGISTRY IN JAPAN. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 15th Annual European Congress. Berlin, Germany, 3-7 November, 2012.

2) 佐藤泉美、他. C型慢性肝炎患者に対する Peg alpha-2a または alpha-2b とリバビリン併用療法の安全性の検討. 第20回日本薬剤疫学会学術総会 2014、愛媛、2014.

3) 佐藤泉美、他. C型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロンとリバビリン併用療法の安全性と地域間差の検討. 日本臨床試験学会 第6回学術集会総会、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：なし

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業
「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」

平成 26 年度 分担研究報告書

広島県における肝炎医療費助成データによる肝炎治療の評価と今後の活用法について

研究分担者 川上 由育 広島大学 講師

研究要旨：H21 年から 26 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 PegIFN/RBV ベースの治療成績を全国と比較した。広島県の調査表報告数は 2476 例（全国合計 22186 例）と国内第 1 位であり、回収率は 50%と高かった。PegIFN/RBV 治療は全国と同程度の割合の報告数であるが PegIFN/RBV /TPV は全国より多かった。SVR 率は初回治療例では全国と同程度であったが、再治療例において G1 型は全国と比べ広島県が高く、G2 型は低かった。また、広島県では助成制度の今後の活用として制度を利用した患者の予後を追跡することにより治療対効果を検討するため広島県肝疾患患者フォローアップシステムを構築した。

A. 研究目的

肝炎医療の均霑化を促進するためには、肝炎医療を受ける機会の確保、肝炎患者の療養に係る経済的支援、相談支援体制の整備、専門的な知識・技能を有する医師など医療従事者の育成、肝炎医療に関する情報の収集提供体制および医療機関の整備が必要である。本年度は、肝炎医療費助成データを用いて広島県における肝炎治療の現状を把握しさらにこのデータの今後の活用法を検討することを目的とした。

B. 研究方法

肝炎治療の現状を把握するため公費助成を受けた患者の報告書（H21 年から H26 年 8 月までの回収分）を用いて C 型肝炎患者における PegIFN/RBV ベース治療成績を広島県と全国とで比較した。

（倫理面への配慮）

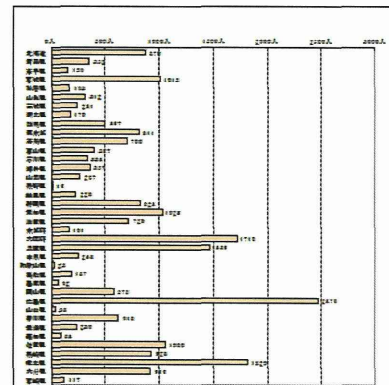
データ収集は連結不可能匿名化において行

うことにより被験者の個人情報漏洩がないよう配慮した。

C. 研究結果

調査表は IFN 治療終了あるいは中止した患者の主治医に送付し効果判定（治療終了後 24 週）が記載したものを回収した。H26 年 8 月までの都道府県別報告書数累計は全国で 22186 例であり広島県は 2476 例と全体の 11%を占めていた（図 1）。

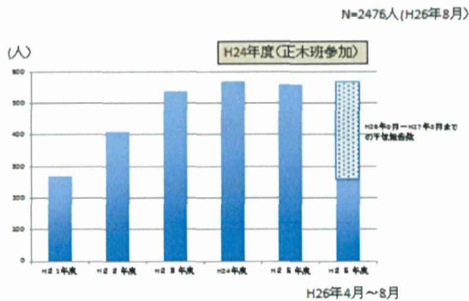
図1 都道府県別報告書数累計 N=22186人(H26年8月)



広島県における年度別報告書数の推移は H23

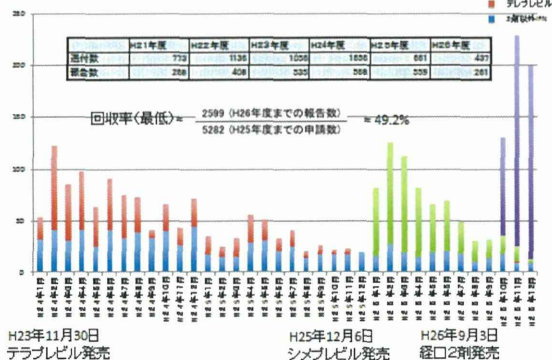
年度までは増加していたが、H24 年以降は一定であった（図2）。

図2 広島県における年度別報告書数の推移



回収率は 49.2% (2599/5282) であり、申請の推移および治療内容は新薬が発売後増加し新薬発売前に減少していた（図3）。

図3 広島県における月別申請書数の推移（C型肝炎）



（調査表の報告は治療終了後 24 週経過後に送付されるため、回収率= H26 年度までの報告数/H25 年度までの申請数として算出した）

全国と広島県の PegIFN/RBV ベース治療成績の比較

(1) 初回治療（図4）

● 1 型高ウイルス量(G1H)における治療成績 ITT 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (7171 例)52 %、広島県 (791 例) 55%であった。PegIFN/RBV /TPV の SVR 率は全国 (406

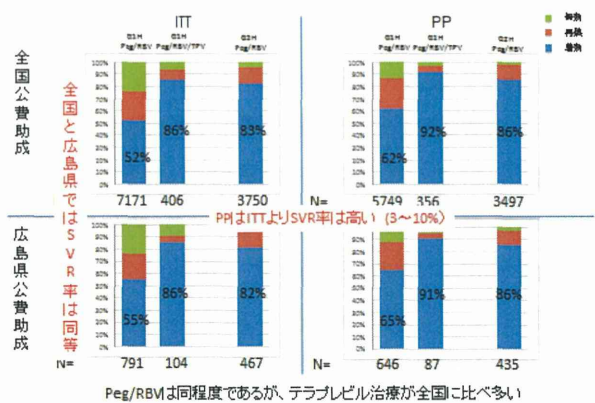
例)86 %、広島県 (104 例) 86%であった。PegIFN/RBV 治療は全国と同程度の割合の報告数であるが PegIFN/RBV /TPV は全国より多かった。

PPS 解析（完遂した患者のみ）では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (5749 例)62 %、広島県 (646 例) 65%であった。PegIFN/RBV /TPV の SVR 率は全国 (356 例)92 %、広島県 (87 例) 91%であった。PegIFN/RBV 治療において PPS は ITT より 10% SVR 率が高かった。

● 2 型高ウイルス量(G2H)における治療成績 ITT 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (3750 例)83 %、広島県 (467 例) 82%であった。

PPS 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (3497 例)86%、広島県 (435 例)86%であった。PegIFN/RBV 治療において PPS と ITT では SVR 率に大きな差はなかった。

図4 初回C型肝炎治療における治療効果



(2) 再治療（図5）

● 1 型高ウイルス量(G1H)における治療成績 ITT 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (3033 例)50 %、広島県 (526 例) 57%であった。PegIFN/RBV /TPV の SVR 率は全国 (576 例)79 %、広島県 (234 例) 77%であった。PegIFN/RBV 治療は全国と同程度の割合の報告数であるが PegIFN/RBV /TPV は初回治療以

上に全国より多かった。

PPS 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (2474 例) 59 %、広島県 (412 例) 71%であった。PegIFN/RBV /TPV の SVR 率は全国 (493 例) 87 %、広島県 (197 例) 88%であった。すべての治療において PPS は ITT より 8-14% SVR 率が高かった。

また、PegIFN/RBV 治療において広島県は全国よりも SVR 率が高かった。

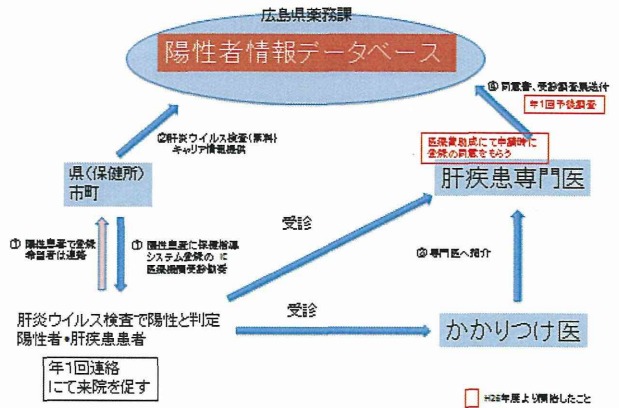
● 2 型高ウイルス量 (G2H) における治療成績

ITT 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (867 例) 66 %、広島県 (137 例) 60%であった。

PPS 解析では、pegIFN/RBV の SVR 率は全国 (765 例) 72%、広島県 (120 例) 67%であった。

広島県は全国よりも SVR 率が低かった。

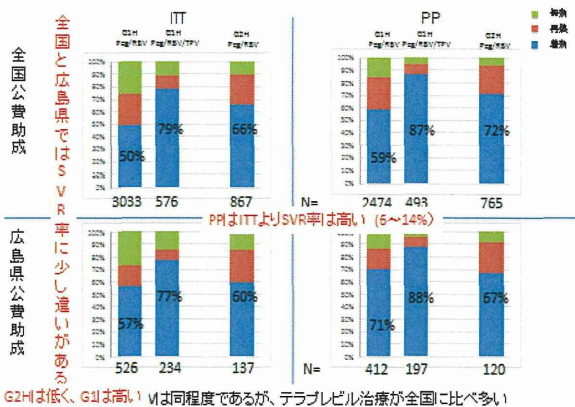
図6 広島県肝疾患患者フォローアップシステムの概要図



広島県肝疾患患者フォローアップシステム (図6)

肝炎ウイルス検査実施者、医療費助成申請者にフォローアップシステムの説明を行い同意が得られた患者を広島県薬務課へ登録する。県より年1回登録患者に対し医療機関への受診を促す案内を行うとともに医療機関に対し通院確認(検査値、予後など)を実施する。現在登録数は800例程度(H25年4月より開始)である。

図5 再治療C型肝炎治療における治療効果



D. 考察

公費助成の調査表(データベース)を用いて治療成績を全国と比較することで広島県の肝炎治療の水準が把握できた。全国のなかでは回収数は多いもののH24年度以降回収率は横ばいとなっており回収率をさらに上げるためにはこの結果を県内に発信することが重要であると考えます。

PegIFN/RBV ベース治療において、初回治療では全国と広島県ではSVR率がほぼ同程度であり、再治療ではG1Hに対するPegIFN/RBV治療において広島県は全国よりもSVR率が高く、G2Hに対するPegIFN/RBV治療において広島県は全国よりもSVR率が低いことが確認できた。今後はこの地域間の違いについてさらに言及し改善していくことが肝炎医療の均霑

化を促進するためには重要である。

広島県肝疾患患者フォローアップシステム
に関しては取り組みはじめたばかりではあ
るが、公費助成の調査表とセットにすること
で治療効果と予後の関係が明らかになれば、
治療対効果などの検討が可能となると考え
る。

E. 結論

公費助成の調査表を集約しデータベースを
作成することは有用である。今後はこのデー
タベースをどのように利用するかを考えて
行く必要がある。

F. 健康危険情報 特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. Clinical features and
prognosis in patients with hepatocellular
carcinoma that developed after hepatitis C virus
eradication with interferon therapy.
J Gastroenterol Hepatol 2015 Feb;30(2): 337-44.

2. 学会発表

- 1) 川上由育、今村道雄、茶山一彰. 第 100
回日本消化器病学会総会、東京、2014.
- 2) 川上由育、今村道雄、茶山一彰. 第 18
回 JDDW、神戸、2014.

H. 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

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業

「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」

平成26年度 分担研究報告書

「石川県肝炎診療連携を利用した肝炎治療地域差改善の取り組み」

研究分担者 島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科 助教

研究要旨：石川県では平成22年度より過去の肝炎ウイルス検診陽性者を対象に年1回の肝疾患専門医療機関受診を柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始している。この事業により過去の肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップデータ、肝炎治療費助成制度データを統合したデータベースが構築されつつある。本研究では統合データベースを用いて、B型慢性肝疾患、およびC型慢性肝疾患に対する肝炎治療費助成制度利用に関する地域差の有無、助成制度利用者中の肝炎診療連携参加者の地域差の有無に関して検討した。その結果以下の事が明らかとなった。①C型慢性肝疾患の方が、連携参加者の占める割合がB型慢性肝疾患に比べて高率であった。②C型慢性肝疾患では、能登北部・中部において連携参加者の占める割合が多かった。一方、B型慢性肝疾患では能登中部・南加賀地区において連携参加者の占める割合が効率であった。③B型・C型ともに金沢市の占める割合は他地域に比べて低率であった。これらの結果から石川県肝炎診療連携の参加は、金沢市以外の地域での治療導入の推進に寄与している可能性が考えられた。

A. 研究目的

平成19年に厚生労働省より発表された「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」では、各地域での肝炎診療体制の整備について述べられている。肝炎医療費補助制度が平成20年より開始されることにあわせ、石川県では肝疾患診療連携拠点病院および各医療圏での肝疾患専門医療機関を選定してきた。

また平成22年施行の肝炎対策基本法では「肝炎ウイルスの肝炎患者等がその居住する地域にかかわらず等しく適切な肝炎医

療を受けることができるようにすること」が責務として示されている。石川県では各医療圏には専門医療機関は選定されているものの、今までの各地域での肝炎ウイルス検診陽性者へのフォローアップ体制もそれぞれで異なっており、地理的背景含め地域差なく等しい肝炎医療が受けることができる状況にあるか検討することは重要である。

平成22年度より石川県では過去の肝炎ウイルス検診陽性者を対象に年1回の肝疾患専門医療機関受診を柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始している。この事業に

より過去の肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップデータ、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つつある。

本研究では統合データベースを用いて、B型慢性肝疾患、およびC型慢性肝疾患に対する肝炎治療費助成制度利用に関する地域差の有無、助成制度利用者中の肝炎診療連携参加者の地域差の有無に関して検討した。本研究により、肝炎診療連携の果たす肝炎治療地域差改善の役割を明らかにする。

B. 研究方法

B型慢性肝疾患、およびC型慢性肝疾患の肝炎治療費助成制度利用者に関しては、石川県健康推進課よりデータをえた。尚、肝炎治療費助成制度利用者の個人情報に関しては、石川県肝炎診療連携同意者に関しては、連携可能実名化データとして、その他に関しては、連結可能匿名化データとして、データをえた

地域差に関しては、石川県の保健所区域である能登北部、能登中部、石川中央、金沢、南加賀の4地域に分けて比較を行った。

(倫理面への配慮)

石川県肝炎診療連携は、石川県、各市町が行うべき肝炎ウイルス検診陽性者の経年的なフォローアップ事業を、石川県肝炎対策協議会での協議・承認を得て、肝疾患拠点病院行っているものであり、当院の医学倫理委員会での審査は不要と判断した。

また石川県では平成14年度より肝炎ウイルス検診陽性者に対して市町などの行政が経年的なフォローアップを行うことに関して、肝炎ウイルス検診陽性者から同意を得ている。さらに石川県肝炎診療連携の参加に関しても同意を取得し、参加同意者は、肝疾患拠点病院がフォローアップを、非同意者・未同意者は引き続き市町などの行政がフォローアップを行っている。

C. 研究結果

1. C型慢性肝疾患に関する検討

C型慢性肝疾患に対する肝炎助成制度の利用件数は、テラプレビル併用療法の開始により全県下で減少した。特に、テラプレビル併用療法可能な医療施設が存在しなかった能登北部地域において減少が著明であった(図1)。

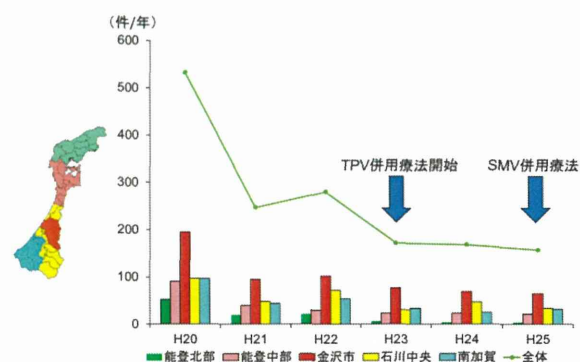


図1. C型慢性肝疾患に対する肝炎治療助成制度利用者数

次に年度別に、年度別・地域別にC型慢性肝疾患に対する肝炎助成制度利用者中における、石川県肝炎診療連携利用者の割合を検討した(図2)。

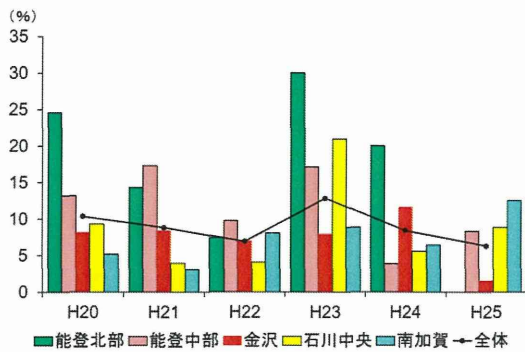


図 2. 年度別地域別助成件数

(地域別；肝炎診療連携参加者/助成全体件数)

毎年、助成制度利用者中の約 10%が石川県肝炎診療連携参加者であった。特に能登北部、能登中部において、連携参加者の割合が高い傾向を認めた。

2. B 型慢性肝疾患に関する検討

B 型慢性肝疾患に対する肝炎助成制度の利用件数を地域別・年度別に検討した。

(図 3)

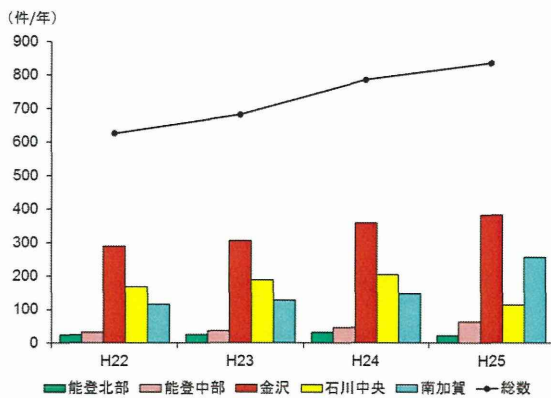


図 3. B 型慢性肝疾患に対する肝炎治療助成制度利用者数

次に年度別に、年度別・地域別に B 型慢性肝疾患に対する肝炎助成制度利用者中における、石川県肝炎診療連携利用者の割合を検討した (図 4)。

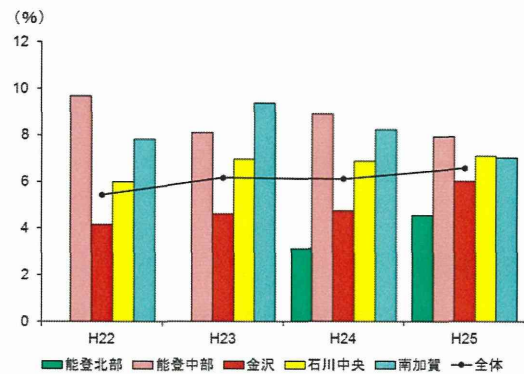


図 4. 年度別地域別助成件数

(地域別；肝炎診療連携参加者助成全体件数)

毎年、助成制度利用者中の約 5%が石川県肝炎診療連携参加者であった。特に、能登中部、南加賀において、連携参加者の割合が高い傾向を認めた。

D. 考察

- テラプレビル導入により石川県全体における C 型慢性肝疾患に対する IFN 治療導入件数の低下を認めたが、シメプレビル併用療法の開始後も導入数の大幅な増加にはつながらなかった。
- B 型慢性肝疾患と C 型慢性肝疾患に対する医療費助成制度を利用した患者における肝疾患診療連携参加者の特徴を検討して以下の点が明らかとなった。
 - ✓ C 型慢性肝疾患の方が、連携参加者の占める割合が B 型慢性肝疾患に比べて高率であった。
 - ✓ C 型慢性肝疾患では、能登北部・中部において連携参加者の占める割合が多かった。一方、B 型慢性肝疾患では能登中部・南加賀地区において

連携参加者の占める割合が効率であった。

- ✓ B型・C型ともに金沢市の占める割合は他地域に比べて低率であった。

E. 結論

- C型慢性肝疾患の治療導入に関しては、TPV・SMV併用療法、さらに経口2剤導入後の各地域における導入件数の変化を検討していく。
- 石川県肝炎診療連携の参加は、金沢市以外の地域での治療導入の推進に寄与している可能性が考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Li Y, Masaki T, Shimakami T, Lemon SM. hnRNP L and NF90 Interact with Hepatitis C Virus 5'-Terminal Untranslated RNA and Promote Efficient Replication. *J Virol* 2014 Jul 1;88(13): 7199-7209.
- (2) Shimakami T, Honda M, Shirasaki T, Takabatake R, Liu F, Murai K, Shiimoto T, Funaki M, Yamane D, Murakami S, Lemon SM, Kaneko S. The acyclic retinoid Peretinoin inhibits hepatitis C virus replication and infectious virus release in vitro. *Sci Rep* 2014 Apr 15;4: 4688.
- (3) Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Murai K, Shiimoto T, Okada H, Takabatake R, Tokumaru A, Sakai Y, Yamashita T, Lemon SM, Murakami S, Kaneko S. Impaired IFN signaling in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis via the TGF- β signaling pathway. *Hepatology* 2014

Nov;60(5): 1519-30.

(4) Yamane D, McGivern DR, Wauthier E, Yi M, Madden VJ, Welsch C, Antes I, Wen Y, Chugh PE, McGee CE, Widman DG, Misumi I, Bandyopadhyay S, Kim S, Shimakami T, Oikawa T, Whitmire JK, Heise MT, Dittmer DP, Kao CC, Pitson SM, Merrill AH Jr, Reid LM, and Lemon SM. Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation. *Nature Medicine* 2014 Aug;20(8): 927-35.

(5) Selitsky SR, Baran-Gale J, Honda M, Yamane D, Masaki T, Fannin EE, Guerra B, Shirasaki T, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM, Sethupathy P. Small tRNA-derived RNAs are increased and more abundant than microRNAs in chronic hepatitis B and C. *Sci Rep* 2015 Jan 8;5: 7675.

(6) 島上哲朗、酒井明人、金子周一. C型肝炎、肝硬変患者、キャリアのフォローアップ戦略とエビデンス. *日本臨床* 73 巻増刊号 1、pp788-92、2015年1月.

2. 学会発表

(1) 島上哲朗、本多政夫、金子周一. 前治療無効例に対するテラプレビル併用3剤併用療法 48週間延長投与に関する検討. 第100回日本消化器病学会総会シンポジウム、東京、2014年4月.

(2) 島上哲朗、本多政夫、金子周一. IL28B Genotype, ISGs 発現量, 前治療反応を用いたテラプレビル併用抗HCV療法における治療効果予測と至適治療期間に関する検討. 第50回日本肝臓学会総会シンポジ

ウム、東京、2014年5月.

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 特記事項なし

「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」

研究分担者 河田 則文 大阪市立大学教授

研究要旨；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、平成 26 年 11 月までに大阪府ではのべ 31376 人が肝炎治療に対して医療費助成を受けた。大阪府における肝臓専門医の分布と助成制度の申請状況を調査したところ、肝臓専門医の偏在はあるものの、申請状況に関しては地域間での差はなかった。平成 26 年 10 月までの大阪府における助成制度の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、当院では平成 25 年 4 月から、肝炎ウイルス検査（HBs 抗原、HCV 抗体）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疾患患者の紹介が増え、一部の患者に対しては抗ウイルス治療が導入された。

A. 研究目的

平成 20 年から肝炎治療医療費助成制度が開始され、B 型ならびに C 型ウイルス性肝炎に対する抗ウイルス治療については治療費の一部が助成されるようになった。

大阪府におけるウイルス性肝炎治療の現状を把握するために、大阪府内の肝炎専門医の分布および助成制度の申請状況を調査した。また、肝炎治療医療費助成制度の追跡調査から C 型肝炎に対するインターフェロン治療の成績を調査した。

一方、大阪府にはウイルス性肝疾患患者が多いことが推測されるが、肝炎ウイルス検診の受診を勧奨すべき府民・市民や、肝炎治療の導入対象となる府民・市民がどの程度存在するかなどは把握されていない。ウイルス性肝疾患の専門治療の受療状況の調査および専門診療を受けていない患者数推定のために、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況を調査し、平成 25 年度に報告した。その結果をふまえ、当院では平成 25 年 4 月から HBs 抗原、HCV 抗体陽性患者については専門科受診を促す取り組みを開始した。本年度は紹介患者数の推移およびその後の経過について

調査した。

B. 研究方法

大阪府における平成 20 年 4 月から平成 26 年 11 月までの肝炎治療医療費助成制度の申請件数および患者背景、治療法、結果などの追跡調査結果の把握を行った。大阪府内における肝臓専門医の分布を調査し、府内における肝炎診療の地域差の有無を検討した。また、当院での肝炎ウイルス陽性患者の拾い上げの取り組み開始後の経過を調査した。

C. 研究結果

1. 大阪府におけるウイルス性肝炎治療の現状

大阪府では平成26年11月までにのべ31376人が助成を受けて肝炎治療を受けた。大阪府内を18の地区に分け、肝臓専門医の人数および肝炎助成申請数を調査した。肝臓専門医の偏在はあるものの、人口あたりの申請数に関しては地域間でおおむね差はなかった（表1）

	人口(人)	肝臓専門医数	専門医数 /人口10万人	助成申請数 合計	申請数 /人口10万人
A	269,009	11	4.1	1064	395.5
B	366,690	62	16.9	1045	285.0
C	394,924	14	3.5	1172	296.8
D	404,640	31	7.7	1102	272.3
E	236,618	2	0.8	694	293.3
F	270,572	25	9.2	1007	372.2
G	257,245	7	2.7	960	373.2
H	341,873	16	4.7	1196	349.8
I	301,354	7	2.3	1125	373.3
J	317,532	24	7.6	1048	330.0
K	336,962	12	3.6	1388	411.9
L	286,229	12	4.2	1264	441.6
M	286,833	12	4.2	1535	535.1
N	839,876	31	3.7	2589	308.3
O	503,482	17	3.4	1699	337.5
P	353,690	18	5.1	1253	354.3
Q	395,266	14	3.5	1296	327.9
R	2,687,028	205	7.6	9939	349.8
計	8,849,823	520	平均5.9	31376	平均354.5

表1 大阪府における肝炎助成申請件数と肝臓専門医の分布

2. 院内での患者拾い上げの取り組み

平成26年10月までの大阪府における助成制度の追跡調査結果を把握したところ、C型肝炎に対する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(表2)。

当院では肝炎ウイルス陽性患者の拾い上げを目的として、平成25年4月からHBs抗原陽性またはHCV抗体陽性患者に対して、電子カルテ上に専門科である肝胆膵内科へ紹介を促す書き込みを開始した。また、麻酔科術前診察時にも肝炎ウイルス陽性患者について肝胆膵内科への紹介を促すよう麻酔科マニュアルを変更した。

取り組み開始後、ウイルス性肝疾患に関する院内他科から当科への紹介患者は2012年度226例(18.8±5.7例/月)から2013年度348例(29.0±4.5例/月)へ増加した。

院内紹介患者348人のうち、14人に肝硬変、6人に肝細胞癌がみられた。26人にHBVに対する核酸アナログ、6人にHCVに対するインターフェロン治療など抗ウイルス治療が導入された。また、8人がHCVに対する抗ウイルス治療導入検討中である(図)。HBV関連マーカー陽性91例中、初めての指摘であったものが55例、指摘されていたが定期フォローを受けていなかったものが13例あった。HCV抗体陽性115例のうち、初めての指摘であったものが55例、指摘されていたが定期フォローを受けていなかったものが24例あった。肝炎検診を受けていないものや、検査は受けたが肝炎診療につながっていないものが多く埋もれていることが推測された。

現在、当科関連病院でも、この取り組みを導入しつつある。この取り組み以前は、肝炎ウイルス検査で陽性であっても、その多くが専門科へ紹介されずに放置されていた可能性がある。取り組み開始後他科からの紹介が増え、非肝臓専門医の先生にもウイルス性肝炎疾患に対する知識は普及しつつある。さらにこの取り組みを評価し、大阪府・市の病院・医院へ広げていく予定である。

	全国	大阪府
症例数(人)	21671	1677
平均年齢(歳)	57.7歳	57.8歳
男性/女性(%)	51.3/48.7	50.4/49.6
初回/再治療(%)	73.0/25.5	76.4/22.5
ウイルスタイプ・量 1高/others(%)	57.1/42.8	60.3/39.7
治療法 PEG単独/PEG+RBV/3剤(%)	9.2/82.7/4.9	11.1/80.5/0.7
投与完遂/投与中止(%)	81.9/17.7	82.2/17.5
ウイルス学的判定 著効/再燃/無効(%)PP	68.3/18.9/9.8	67.1/19.4/11.8
著効/再燃/無効(%)ITT	58.8/18.4/18.0	57.7/18.5/21.0

表2 C型肝炎に対するインターフェロン治療の追跡調査結果の比較

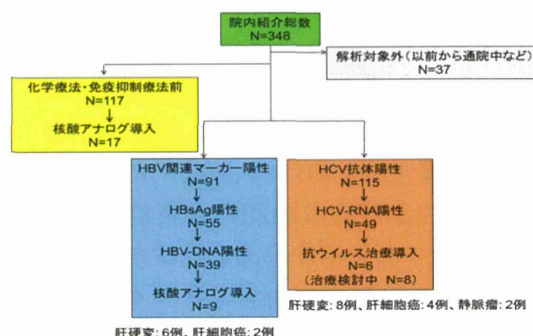


図 院内紹介患者の内訳

D. 健康危険情報なし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamakawa K, Uchida-Kobayashi S, Yamakawa T, Tamori A and Kawada N. Response-Guided peginterferon α -2a monotherapy for hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J Virol Antivir Res 2014;3: 1.
- 2) Enomoto M, Morikawa H, Tamori A, Kawada N. Noninvasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol 2014;20(34): 12031-8.
- 3) Hai H, Tamori A, Kawada N. Role of hepatitis B virus DNA integration in human hepatocarcinogenesis. World J Gastroenterol 2014

May 28;20(20): 6236-43.

- 4) Tamori A, Hino M, Kawamura E, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Morikawa H, Nakamae H, Enomoto M, Murakami Y, Kawada N. Prospective long-term study of hepatitis B virus reactivation in patients with hematologic malignancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014 Sep;29(9): 1715-21.
- 5) Nishikawa H, Enomoto H, Nasu A, Aizawa N, Saito M, Tamori A, Kawada N, Kimura T, Osaki Y, Nishiguchi S. Clinical significance of pretreatment serum interferon-gamma-inducible protein 10 concentrations in chronic hepatitis C patients treated with telaprevir-based triple therapy. *Hepatol Res* 2014;44(14): E397-E407.
- 6) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 2014;59(6): 2083-91.
- 7) Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu W, McPhee F, Hughes EA, Kumada H. Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1. *Antivir Ther* 2014;19(5): 501-10.
- 8) 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* 2014;44(10): E290-6.
- 9) McPhee F, Hernandez D, Zhou N, Yu F, Ueland J, Monikowski A, Chayama K, Toyota J, Izumi N, Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Hughes EA, Watanabe H, Ishikawa H, Kumada H. Virological escape in HCV genotype-1-infected patients receiving daclatasvir plus ribavirin and peginterferon alfa-2a or alfa-2b. *Antivir Ther* 2014;19(5): 479-90.
- 10) 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(1): 201-7.
- 11) Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E, Hagihara A, Fujii H, Uchida-Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Murakami Y, Kawasaki Y, Tsuruta D, Kawada N. Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. *Ann Hepatol* 2015;14(1): 28-35.
- 12) Murakami Y, Hayakawa M, Yano Y, Tanahashi T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N,

Iwadate M, Umeyama H. Discovering novel direct acting antiviral agents for HBV using in silico screening. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;456(1): 20-8.

2. 学会発表

- 1) 田守昭博, 榎本 大, 河田則文. C型肝炎治療の新展開と到達点 高齢者を含めたHCV1型高ウイルス量症例に対するDAA併用治療の初期効果と安全性. *肝臓* 55巻 Suppl.2 Page A534, 2014.
- 2) 田守昭博, 倉井 修, 河田則文. C型肝炎3剤併用療法のOverview Genotype 1b型に対するシメプレビル/ペグインターフェロン/リバビリン3剤併用療法の効果と安全性. *肝臓*55巻Suppl.3 Page A737, 2014.
- 3) 田守昭博, 榎本 大, 河田 則文. 難治性C型肝炎治療の展望 G2C型慢性肝炎例に対するPEG-IFN α 2a+リバビリン治療の工夫と限界. *日本消化器病学会雑誌*111巻臨増総会 Page A75, 2014.
- 4) 榎本 大, 飯田綾子, 打田佐和子, 藤井英樹, 元山宏行, 小塚立蔵, 萩原淳司, 川村悦史, 岩井 秀司, 森川浩安, 村上善基, 田守昭博, 河田則文. 当院におけるウイルス性肝炎患者の拾い上げに対する院内連携の試み. *肝臓*55巻Suppl.1 Page A470, 2014.
- 5) 田守昭博, 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. HBV再活性化における宿主因子とウイルス因子に関する検討. *肝臓*55巻Suppl.1 Page A245, 2014.
- 6) 田守昭博, 榎本 大, 河田則文. HCV1型高ウイルス量症例に対するTVR併用群とSMV併用群の治療効果比較. *肝臓*55巻Suppl.1 Page A212, 2014.
- 7) 打田佐和子, 田守昭博, 高田さゆり, 上野 綾子, 小塚立蔵, 元山宏行, 川村悦史, 萩原淳司, 藤井英樹, 岩井秀司, 森川浩安, 榎本 大, 村上善基, 山川智之, 河田則文. 治療困難例に対する抗ウイルス療法(透析、HIV 合併、肝移植後、小児例を含めて)透析患者の C 型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2a 単独 Response-Guided Therapy. *肝臓* 55 巻 Suppl.1 Page A119, 2014.