

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。

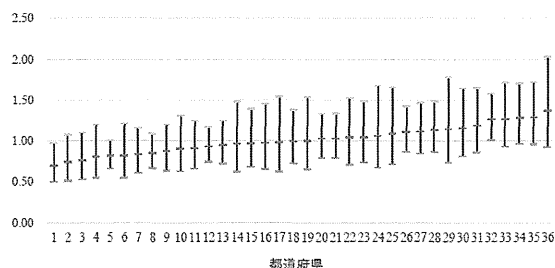
(表 1) Cox 回帰による推定結果

| 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、Frailty model を用いた Cox 回帰の結果(表 2)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。Frailty model に用いた各都道府県の Best Linear Unbiased Prediction の推定値を図 10 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。

(表 2) Frailty model を用いた推定結果

| 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 ( $\geq 15 \times 10^4 \mu\text{l}$ vs $< 15 \times 10^4 \mu\text{l}$ ) | 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 10) 各都道府県の BLUP 推定値

## D. 考察

24 年度の検討に関して、血小板減少は、alfa-2a が alfa-2b より、背景を調整しても有意に多かった。その他の有害事象は alfa-2a と alfa-2b は同様であった。

イベント数が多い場合、今回の検討では倦怠感、食欲不振、その他の場合では、通常ロジスティック回帰と PS による解析は同様の結果を示した。PS の計算に用いた変数が比較的少数であったということも考慮されるが、PS analysis はこのような場合において、必ずしも有益でないことが示された。

PS matching を行った場合、信頼区間が広くなった。これはマッチングを実施したため、症例数が減少したことを反映していると考えられた。

また血小板減少や網膜症などでは PS 層別解析と PS matching でオッズ比が異なっていた。PS を作成したその後の解析方法によっても結果が異なる可能性があり、この選択にも留意が必要と考えられた。

25 年度の検討に関して、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。著効以外の患者の効用値に影響されるが、感度分析、保守的な前提でも頑健な結果と考えられた。

本研究の制約として、以下が考えられた。

1) IFN 未使用患者との予後の比較ではない。

- 2) 個々の患者の背景詳細は不明。
- 3) 薬剤の量が不明。
- 4) 治療期間中のすべての費用は捕捉されていない。

26年度の検討に関して、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。

解析で用いたデータベースのデータ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

24年度の検討で、PS analysisにより、C型慢性肝炎に対するPEG-IFN alfa-2aとalfa-2bを用いた時の、個別の有害事象による治療中止を比較した。患者背景を調整した上でも、倦怠感、食欲不振、精神神経症状、貧血、網膜症、間質性肺炎、その他、については両薬剤で差はなかった。血小板減少は、PEG-IFN alfa-2aが

多かった。イベント数が多い場合、通常のロジスティック回帰とPSによる解析は同様の結果を示した。

25年度の検討では、国内の広い地域で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。

26年度の検討では、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 in 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 alfa-2a または alfa-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年10月11日.

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. 2015年2月20日.

## 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

「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

**3年間の研究要旨：**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。3年間の研究において広島県における肝炎治療の現状を把握し均霑化に向けて今後の課題を見出すことから取り組んだ。具体的には、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した。

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ところ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型は低いといった地域差が確認できた。また、広島県内において検討したところ県内においてPegIFN/RBV治療においてSVR率に差が見られた。G1型ではG地区のSVR率は21%と他地区と比較すると低率であった。G地区と他地区において患者背景には大きな差はないが治療においてG地区は完遂率および延長投与率が低かった。G2型ではF地区のSVR率は62%と他地区と比較すると低率であった。F地区と他地区において患者背景および治療に大きな差はなかったが、ウイルス陰性時期（RVR:4週以内にウイルス陰性化）がF地区では低率であった。このことからG1型は医療従事者の可能性（専門的な知識・技能の差）、G2型はウイルス（2aと2bの差）による可能性が示唆された。

このデータベースを今後の医療に活かすため、広島県では助成制度を利用した患者の予後を追跡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。

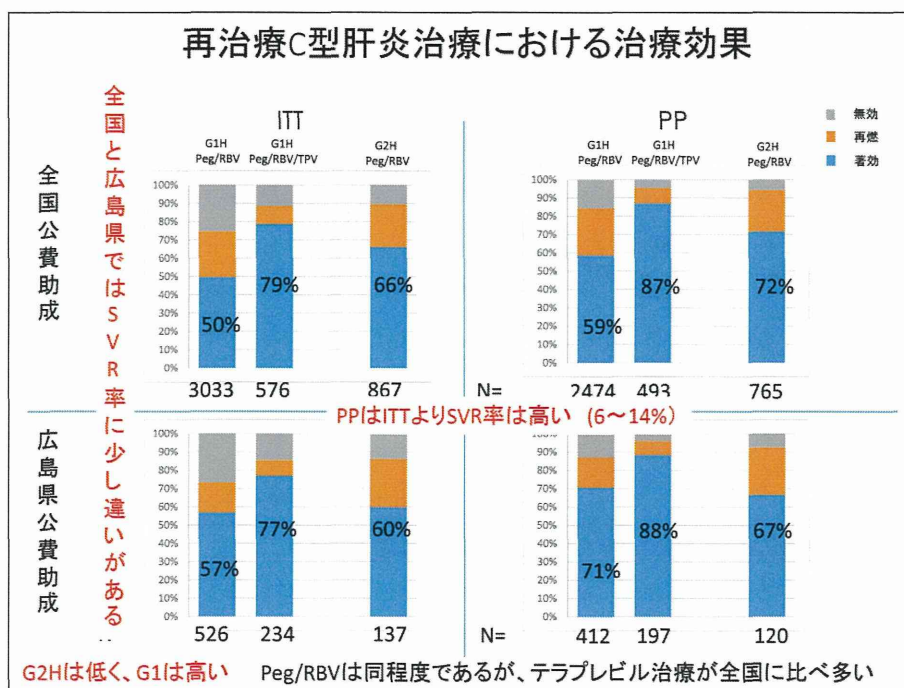


図1 再治療C型肝炎治療における治療効果

広島県内におけるGenotype2型の治療成績と背景

|     | 人数  | Peg/RBV<br>人数 | 年齢 | 男女比     | 血小板数  | 完遂率 | 延長投<br>与率 | SVR<br>率 |
|-----|-----|---------------|----|---------|-------|-----|-----------|----------|
| A地区 | 284 | 236           | 58 | 132:152 | 16.7万 | 91% | 59%       | 80%      |
| F地区 | 82  | 112           | 60 | 39:43   | 17.0万 | 85% | 78%       | 62%      |
| G地区 | 22  | 24            | 58 | 11:11   | 17.0万 | 81% | 86%       | 86%      |

F地区は他地区と比べて治療人数、完遂や延長投与率も同等であったがSVR率は他地区より低率であった。

図2 広島県内における Genotype2 型の治療成績と背景

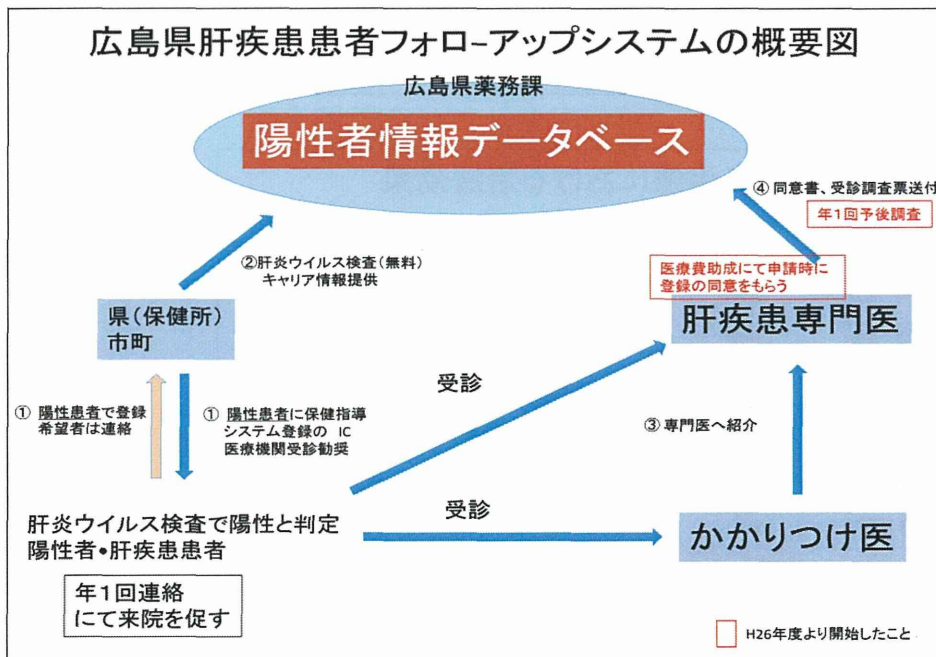


図3 広島県肝疾患患者フォローアップシステムの概要図

## 「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」

島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科 助教

酒井明人 富山県立中央病院内科部長

### 3年間の研究要旨：

**【目的】**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り、本研究では統合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。またC型慢性肝疾患に肝炎治療費助成制度データを用いて、テラプレビル併用3剤抗ウイルス療法開始前後で県内における肝炎治療の変化を検討した。さらに同助成制度データを用いて石川県肝炎診療連携の治療導入に与えた影響をB型慢性肝疾患、C型慢性肝疾患別、地域別に検討した。

**【結果】**検討1：石川県肝炎診療連携の参加率、同意率、不同意率、未同意率に関する検討：平成25年3月現在2805名の対象者のうち、同意者1100名（39.2%）、不同意者331名（39.2%）、未同意者（意思表示無し）1374（49%）であった。さらに県内各医療圏における同意率、非同意率、未同意率を検討したところ、若年人口が多いと思われる金沢市、石川中央で同意率がやや低い傾向を認めたが、医療圏による明らかな地域差は認めなかった（表1）。

検討2：調査票送付率に関する検討：肝炎診療連携参加者は、専門医療機関を受診し、その受診結果は調査票として肝疾患拠点病院へ送付され、データベース化されている。平成24年度の調査票送付率は64.1%であった。さらに地域毎の調査票の送付率を検討したが、医療圏による明らかな地域差は認めなかった（表2）。

検討3：C型慢性肝疾患に対する治療導入件数に関する検討：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。また使用可能医療機関がテラプレビルに比べて増加したシメプレビル併用療法開始後も、治療導入数の大幅な増加にはつながらなかった（図1）。

検討4：B型慢性肝疾患、C型慢性肝疾患における治療導入における石川県肝炎診療連携の役割に関する検討：C型慢性肝疾患では、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（図2）。またB型慢性肝疾患では、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（図3）。

### 【考察】

- 1) 石川県肝炎診療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。
- 2) 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。特にテラプレビル使用可能な施設が存在しなかった能登北部で導入件数の低下は顕著であった。
- 3) 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。
- 4) 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。

- 5) 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。
- 6) 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。

表1 地域毎の肝炎診療連携参加状況

|      | 対象者  | 同意者  | 同意率  | 不同意者 | 不同意率 | 未同意者 | 未同意率 |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 能登北部 | 253  | 111  | 43.9 | 31   | 12.3 | 111  | 43.9 |
| 能登中部 | 335  | 155  | 46.3 | 41   | 12.2 | 139  | 41.5 |
| 金沢市  | 1129 | 399  | 35.3 | 160  | 14.2 | 570  | 50.5 |
| 石川中央 | 602  | 225  | 37.4 | 50   | 8.3  | 327  | 54.3 |
| 南加賀  | 486  | 210  | 43.2 | 49   | 10.1 | 227  | 46.7 |
| 全体   | 2805 | 1100 | 39.2 | 331  | 11.8 | 1374 | 49   |

表2 医療圏毎の調査票送付状況

|      | 送付数 | 回収数 | 回収率  | 未回収率 |
|------|-----|-----|------|------|
| 能登北部 | 103 | 63  | 61.2 | 38.8 |
| 能登中部 | 133 | 91  | 68.4 | 31.6 |
| 石川中央 | 194 | 122 | 62.9 | 37.1 |
| 金沢市  | 342 | 219 | 64   | 36   |
| 南加賀  | 176 | 113 | 64.2 | 35.8 |
| 合計   | 948 | 608 | 64.1 | 35.9 |

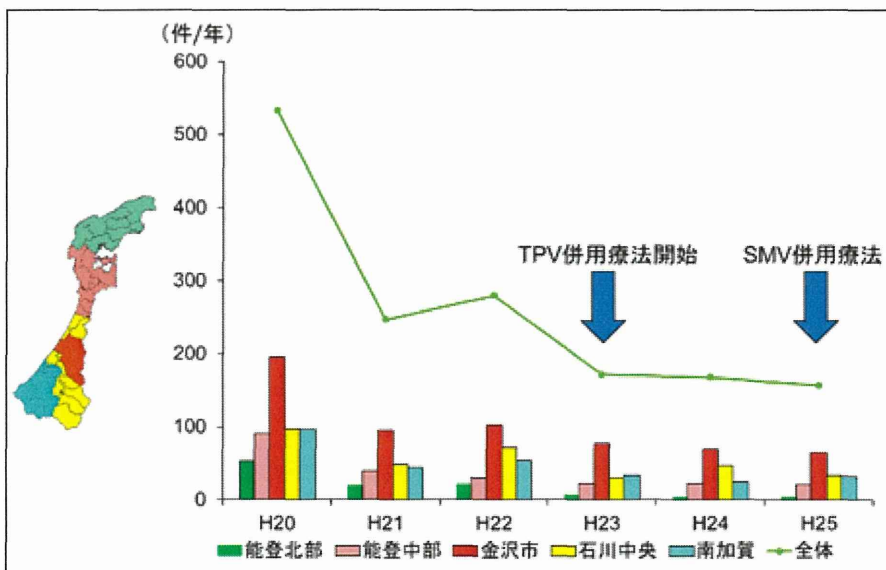


図1 C型慢性肝疾患に対する肝炎治療助成制度利用者数

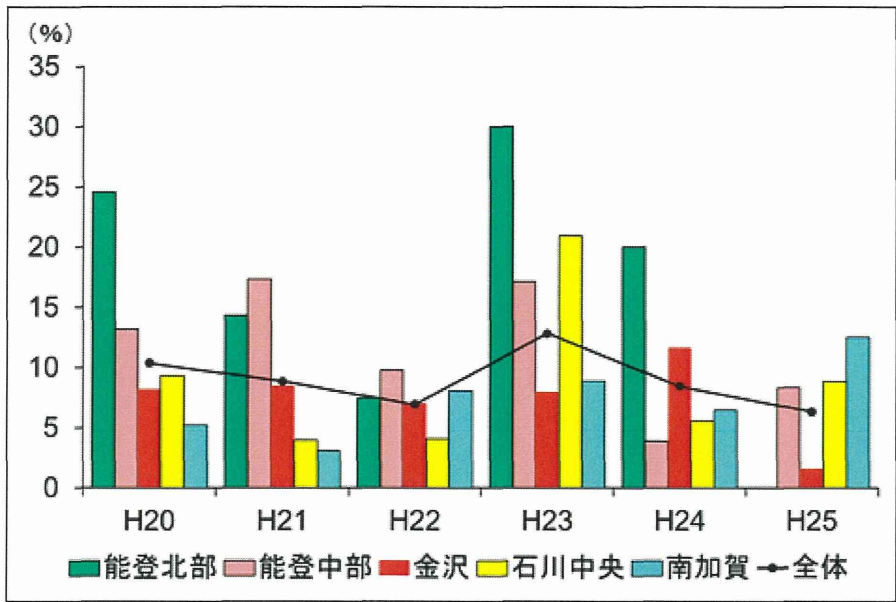


図2 C型慢性肝疾患における年度別地域別助成件数  
(地域別；肝炎診療連携参加者/助成全体件数)

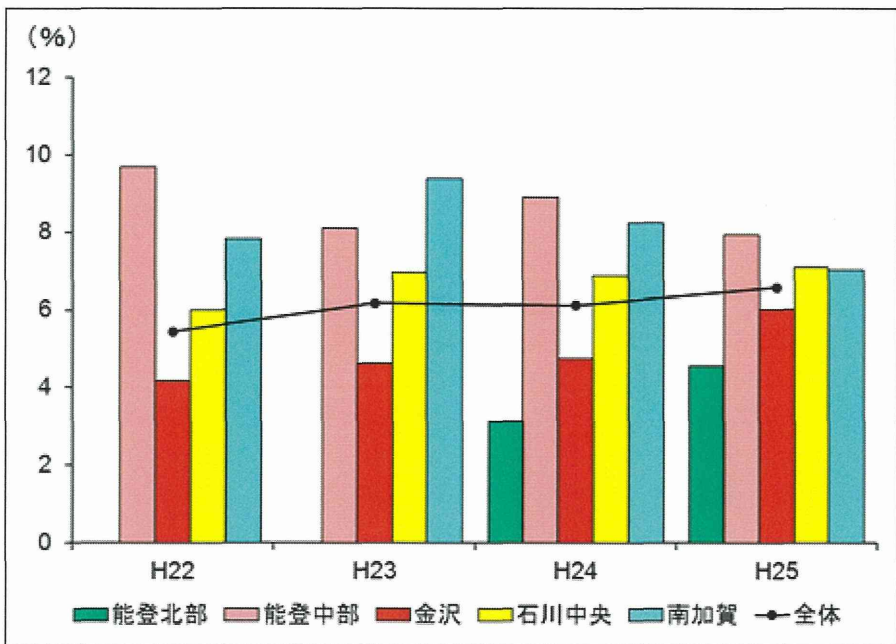


図3 B型慢性肝疾患における年度別地域別助成件数  
(地域別；肝炎診療連携参加者助成全体件数)



「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

3年間の研究要旨：

1) 大阪府におけるウイルス性肝炎治療の現状：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。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ところ、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)。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では、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)。

2) 院内での患者拾い上げの取り組み：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た。平成24年度のHBs抗原測定数は13,004例、HCV抗体測定数は12,374例であった。各陽性数は、HBs抗原450例(3.46%)、HCV抗体711例(5.11%)であった。当科(専門科)以外では、産婦人科、眼科、耳鼻科など外科系診療科で術前検査として行われているものが多かった(図)。

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。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。紹介患者348例中、4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。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。

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

|   | 人口(人)     | 肝臓専門医数 | 専門医数<br>/人口10万人 | 助成申請数<br>合計 | 申請数<br>/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

|                            | 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<br>1高/others(%)  | 57.1/42.8      | 60.3/39.7      |
| 治療法<br>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 |

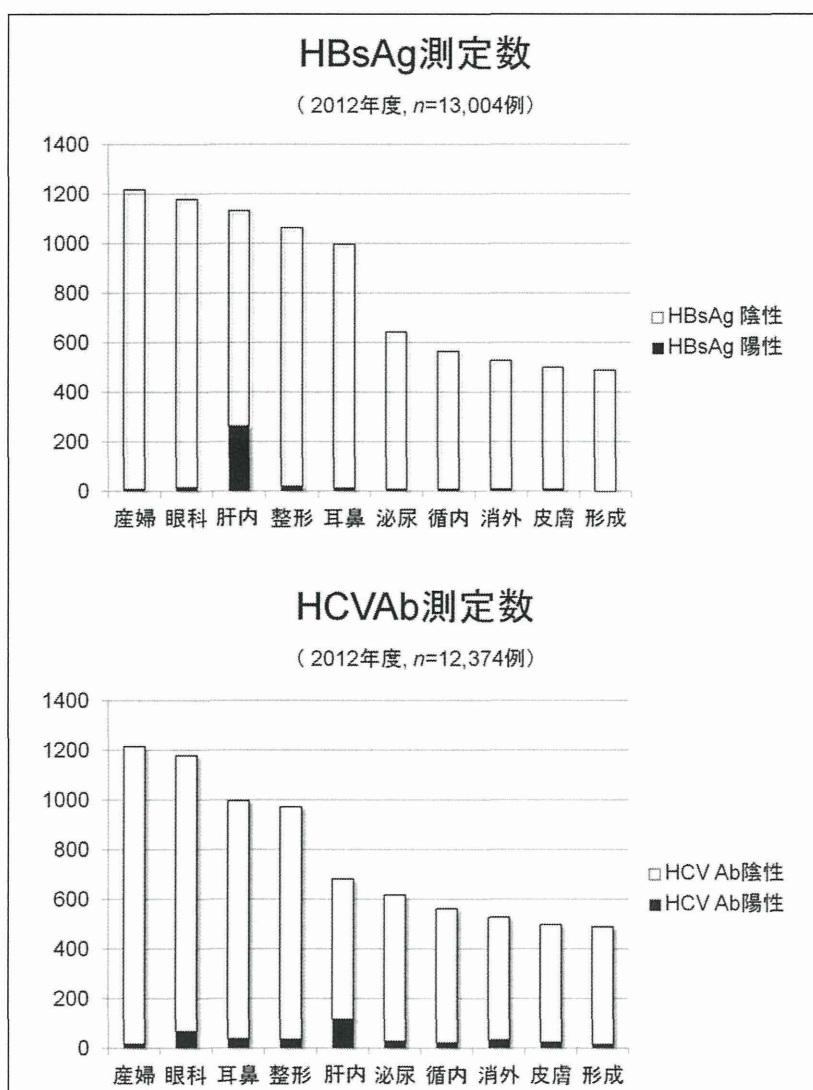


図 当院でのHBs抗原、HCV抗体測定数

## 「肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票データベースの解析」

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

**3年間の研究要旨**：広大な医療圏をもつ北海道において、専門医療機関が多い都市部2次医療圏と専門医療機関が少ない2次医療圏で、同等の医療が提供されているかは不明である。より人口密度が希薄な道東・道北地域の現状に見合った、より良い肝炎診療体制を推進するため、地域毎の肝炎患者と家族が抱える問題点および地方の肝炎診療におけるニーズを明らかにする必要がある。旭川医科大学病院と道北、オホーツク、根釧地区のセンター3病院で約200人の肝炎患者と家族に個別インタビュー調査を施行し（図1）、各地域・施設での実態および問題点を明らかにした（図2）。

インターフェロン治療不応または不適応の慢性肝炎、進行肝病変の肝硬変、肝癌患者の実態が把握できていない。北海道単独肝炎助成制度の新規および更新申請をデータベース化し、根治的抗ウイルス治療を行うことのできない慢性肝炎・肝硬変・肝癌患者の臨床像・受療状況の実態を調査し、進行した肝炎患者に対する医療の実態を調査した。肝炎助成北海道単独事業受給者のインターフェロン治療不応または不適応の慢性肝炎500例、肝硬変・肝癌2000例のデータベース化を行い、その社会活動、日常生活の実態を明らかにした。90%が受給者と主治医の医療機関は同じ二次医療圏であり、異なる場合も78%が隣接した二次医療圏であった。この調査において患者・病院アクセスに医療格差は少ないと考えられた。サブ解析として、C型肝炎に対する根治的でないインターフェロン少量長期投与への医療助成の意義に関して検討した。C型肝炎の46%がIFN少量長期投与を受けていた（図3）。

肝硬変・肝癌患者の医療・行政施策への認知の程度が把握できていない。肝癌患者の現行医療に対する認知とモチベーションに対するアンケート調査を行い、実態を調査した。肝硬変患者では非硬変肝の患者に比べ闘病継続力の低下が明らかとなった。

広大な医療圏において地域完結型医療を目指すため、非専門医の知識向上、パラメディカルの教育が必要である。HBV再活性化、多様化する肝炎抗ウイルス療法に対する非肝疾患専門医の意識は明らかでない。地方医師会に所属する地域医療従事者の医師の肝炎医療、最新肝炎医療に関する意識をアンケート調査した。地域かかりつけ医の意識調査で、専門医コンサルトの基準、不十分な病状説明時間、最新情報入手機会に問題があることが判明した。

地域別の肝炎診療体制改善モデルプランを考案するためにはフィールドワークによる聴き取り調査が必要と考えられた。北海道単独肝炎助成制度の臨床個人調査票のデータベース化によって、国事業の対象外のインターフェロン治療不応または不適応の慢性肝炎、肝硬変、肝癌患者の臨床像・受療状況の実態を明らかにした。今後、これら患者への医療費助成の費用対効果を明らかにする必要があると考えられた。



図1 道東・道北地域における肝炎医療フィールドワーク研究

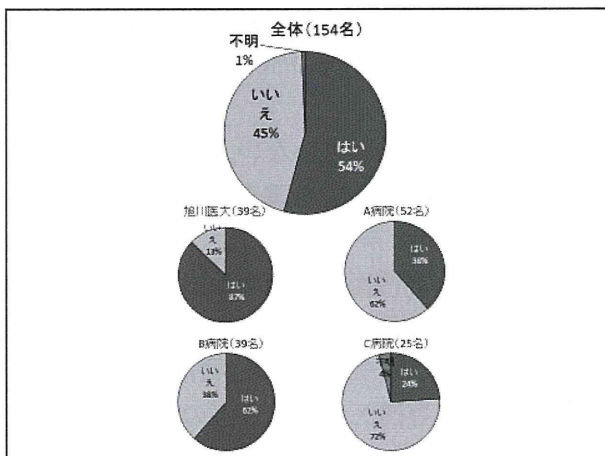


図2 肝炎医療助成受給率の地域差

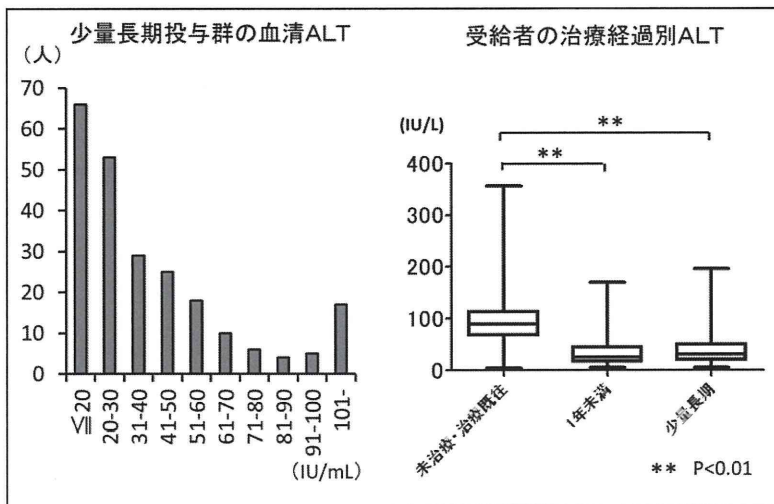


図3 北海道単独事業の肝炎助成による IFN 少量長期投与の効果

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

| 関連 | 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                           |
|----|---------------|---|-------------------------|---|-------|-----|------|-------------------------------|
|    | 正木尚彦          | 急性肝炎サーベイランスの現状.   | 山本和秀監修<br>考田雅彦・<br>能祖一裕 | わが国における急性肝炎の現状 全国調査2008-2011                | 中外医学社 | 東京  | 2012 | 20-25                         |
|    | 正木尚彦          | 第XVIII章 肝疾患診療に関する病診連携<br>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.<br>第XIX章 肝疾患診療に関連する法律、制度<br>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） | 日本肝臓学会編                 | 肝臓専門医テキスト                                   | 南江堂   | 東京  | 2013 | 460-464<br>472-473<br>474-479 |
|    | 正木尚彦          | 肝炎対策.   | 榎本信幸、竹原徹郎、持田智           | C型肝炎の診療を極める.<br>HEPATOLOGY PRACTICE シリーズ第3巻 | 文光堂   | 東京  | 2014 | 307-310                       |
|    | 正木尚彦          | B型肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ戦略とエビデンス.   |                         | 最新肝臓学ー基礎と臨床の最新研究動向ー日本臨牀73巻増刊号1              | 日本臨牀社 | 東京  | 2015 | 782-787                       |
|    | 玉城信治、<br>泉 並木 | TypeIIIインターフェロン   | 榎本信幸、竹原徹郎、持田智           | C型肝炎の診療を極める                                 | 文光堂   | 東京  | 2014 | 171-175                       |
|    | 黒崎雅之、<br>泉 並木 | データマイニングによる予後・治療反応予測  | 榎本信幸、竹原徹郎、持田智           | C型肝炎の診療を極める                                 | 文光堂   | 東京  | 2014 | 121-129                       |
|    | 黒崎雅之、<br>泉 並木 | 肝発癌リスクの評価   | 田中榮司、竹原徹郎、持田智           | B型肝炎の診療を極める                                 | 文光堂   | 東京  | 2014 | 152-159                       |
|    | 泉 並木          |   | 泉並木                     | 肝臓病診療ゴールデンハンドブック                            | 南江堂   | 東京  | 2012 |                               |
|    | 土谷 薫、<br>泉 並木 | 肝癌の画像診断   | 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          |   | 泉並木                     | 良くわかる最新医学 肝臓病の最新治療                          | 主婦の友社 | 東京  | 2012 |                               |
|    | 中西裕之、<br>泉 並木 | C型慢性肝炎  | 高橋信一                    | 効果的に使う消化器の治療薬                               | 羊土社   | 東京  | 2012 | 51-58                         |
|    | 泉 並木          | 病診連携をどのように進めるか  | 井廻道夫                    | これでわかる！慢性肝炎の治療戦略                            | 羊土社   | 東京  | 2012 | 120-128                       |

| 関連 | 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            |
|----|----------------------------------|--|--------------------------------------|---|-----------|-----|------|----------------|
|    | 八橋 弘                             | IV. 肝臓（各論）／感染症，その他のウイルス肝炎（D型肝炎，E型肝炎，EBウイルス，サイトメガロウイルス） | 小俣政男・千葉勉監修，下瀬川徹・渡辺守・木下芳一・金子周一・榎田博史編集 | 専門医のための消化器病学第2版   | 医学書院      | 東京  | 2013 | 363-366        |
|    | 長岡進矢，<br>八橋 弘                    | インターフェロン治療，-III. 治療編，2. 抗ウイルス薬による治療-                   | 田中榮司他                                | HEPATOLOGY PRACTICE 1 B型肝炎の診療を極める -基本から最前線まで                        | 文光堂       | 東京  | 2013 | 97-103         |
|    | 八橋 弘                             | I. HBVとその感染症の基礎，4. HBV感染の診断法                           | 持田智編集                                | de novo B型肝炎-HBV再活性化予防のための基礎知識-                                     | 医薬ジャーナル社  | 大阪  | 2013 | 55-67          |
|    | 八橋 弘                             | 肝炎ウイルス感染症，デルタ（D型）肝炎ウイルス（デルタ（D型）肝炎）                     |                                      | 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ No. 24. 感染症症候群（第2版）-症候群から感染性単一疾患までを含めて- 上病原体別感染症編 |           |     | 2013 | 545-548        |
|    | 八橋 弘                             | PegIFNとHBs抗原量  | 溝上雅史編集                               | 別冊・医学のあゆみ B型肝炎-最新治療コンセンサス   | 医歯薬出版株式会社 | 東京  | 2013 | 63-68          |
|    | 八橋 弘，<br>戸次鎮宗，<br>阿比留正剛，<br>小森敦正 | VII メタボ肝癌の予防，糖尿病の治療によるメタボ肝癌抑止                          | 小俣政男編集                               | メタボ肝癌   | アークメディア   | 東京  | 2013 | 216-224        |
|    | 八橋 弘                             | 疾患編，第IX章肝疾患，①急性肝炎（A型肝炎，B型肝炎，C型肝炎，D型肝炎，E型肝炎）            | 日本肝臓学会編集                             | 肝臓専門医テキスト   | 南江堂       | 東京  | 2013 | 186-190        |
| ○  | 島上哲朗，<br>酒井明人，<br>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                        | 工藤正俊                                 | 日本臨床増刊号   | 日本臨床社     | 大阪  | 2015 | 73巻増刊号1、788-92 |

【雑誌】

| 関連 | 発表者氏名   | 論文タイトル名  | 発表誌名        | 巻号      | ページ       | 出版年  |
|----|---|--|-------------|---------|-----------|------|
|    | 正木尚彦  | 肝炎をめぐる医療政策.  | 医学のあゆみ      | 240(12) | 997-999   | 2012 |
| ○  | 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   | 診断と治療       | 101(9)  | 1375-1380 | 2013 |
|    | 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 |
| ○  | 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 |
| ○  | 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 |
|    | 正木尚彦  | [特集]ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開. ウイルス肝炎に対するワクチン予防～ユニバーサルワクチンテーションの動向も含めて.   | 内科          | 113(4)  | 703-708   | 2014 |
|    | 正木尚彦  | 肝炎ウイルス検診.  | 成人病と生活習慣病   | 44(6)   | 657-661   | 2014 |
|    | 正木尚彦  | ウイルス性肝炎の動向とワクチン.   | 成人病と生活習慣病   | 44(12)  | 1478-1483 | 2014 |
|    | Tamada Y, Yatsuhashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H.       | Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B.                 | Gut         | 61(5)   | 765-773   | 2012 |
|    | Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S.   | Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. | Hepatol Res | 42(10)  | 958-965   | 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, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, Narimatsu H, Mizokami M. | LecT-Hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.   | Hepatology  | 56(4)   | 1448-1456 | 2012 |



| 関連 | 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名                    | 巻号    | ページ       | 出版年  |
|----|--|--|-------------------------|-------|-----------|------|
|    | Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, Yamashita N, Ito K, <u>Masaki N</u> , Mizokami M.  | Increase in platelet count based on inosine triphosphatase genotype during interferon beta plus ribavirin combination therapy.                                 | J Gastroenterol Hepatol | 27(9) | 1461-1466 | 2012 |
|    | Miyagi Y, Nomura H, Yamashita N, Tanimoto H, Ito K, <u>Masaki N</u> , Mizokami M, Shibuya T.   | Estimation of two real-time RT-PCR assays for quantitation of hepatitis C virus RNA during PEG-IFN plus ribavirin therapy by HCV genotypes and IL28B genotype. | J Infect Chemother      | 19(1) | 63-69     | 2013 |
|    | Murata K, Sugiyama M, Kimuta T, Yoshio S, Kanto T, Kirikae I, Saito H, Aoki Y, Hiramane S, Matsui T, Ito K, Korenaga M, Imamura M, <u>Masaki N</u> , Mizokami M.   | Ex vivo induction of IFN- $\gamma$ by a TLR7 agonist determines response to Peg-IFN/Ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients.                         | J Gastroenterol         | 49(1) | 126-137   | 2014 |
|    | Ito K, Yotsuyanagi H, <u>Yatsuhashi H</u> , 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, <u>Masaki N</u> , 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              | 59(1) | 89-97     | 2014 |
|    | Khudayberganova D, Sugiyama M, <u>Masaki N</u> , Nishida N, Mukaide M, Sekler D, Latipov R, Nataliya K, Dildora S, Sharapov S, Usmanova G, Raxmanov M, Musabaev E, Mizokami M.   | IL28B polymorphisms and clinical implications for hepatitis C virus infection in Uzbekistan.   | PLoS One                | 9(3)  | e93011    | 2014 |

| 関連 | 発表者氏名   | 論文タイトル名   | 発表誌名                    | 巻号       | ページ       | 出版年  |
|----|---|---|-------------------------|----------|-----------|------|
|    | Nishida N, Sawai H, Kashiwase K, Minami M, Sugiyama M, Seto WK, Yuen MF, Posuwan N, Poovorawan Y, Ahn SH, Han KH, Matsuura K, Tanaka Y, Kurosaki M, Asahina Y, Izumi N, Kang JH, Hige S, Ide T, Yamamoto K, Sakaida I, Murawaki Y, Itoh Y, Tamori A, Orito E, Hiasa Y, Honda M, Kaneko S, Mita E, Suzuki K, Hino K, Tanaka E, Mochida S, Watanabe M, Eguchi Y, Masaki N, Murata K, Korenaga M, Mawatari Y, Ohashi J, Kawashima M, Tokunaga K, Mizokami M. | New susceptibility and resistance HLA-DP alleles to HBV-related diseases identified by a trans-ethnic association study in Asia.                      | PLos One                | 9(2)     | e86449    | 2014 |
|    | Masaki N, Sugiyama M, Shimada N, Tanaka Y, Nakamuta M, Izumi N, Watanabe S, Tsubota A, Komatsu M, Masaki T, Enomoto N, Yoneda M, Murata K, Ito K, Koike K, Mizokami M.  | Pretreatment prediction of the outcome of response-guided peginterferon- $\alpha$ and ribavirin therapy for chronic hepatitis C.                      | J Gastroenterol Hepatol | 29(12)   | 1996-2005 | 2014 |
|    | Ishikane M, Watanabe K, Tsukada K, Nozaki Y, Yanase M, Igari T, Masaki N, Kikuchi Y, Oka S, Gatanaga H.   | Acute hepatitis C in HIV-1 infected Japanese cohort: single center retrospective cohort study.  | PLos One                | 9(6)     | e100517   | 2014 |
|    | Mukaide M, Sugiyama M, Korenaga M, Murata K, Kanto T, Masaki N, Mizokami M.   | High-throughput and sensitive next-generation droplet digital PCR assay for the quantitation of the hepatitis C virus mutation at core amino acid 70. | J Virol Methods         | 207      | 169-177   | 2014 |
|    | Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, Masaki N, Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T.   | Association of serum IFN- $\lambda$ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.                    | J Gastroenterol         | in press |           |      |

| 関連 | 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名                                 | 巻号       | ページ     | 出版年  |
|----|--|---|--------------------------------------|----------|---------|------|
|    | Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsuhashi H, Kurosaki M, Izumi N, Hiasa Y, <u>Masaki N</u> , Ide T, Hino K, Tamori A, Honda M, Kaneko S, Mochida S, Nomura H, Nishiguchi S, Okuse C, Itoh Y, Yoshiji H, Sakaida I, Yamamoto K, Watanabe H, Hige S, Matsumoto A, Tanaka E, Tokunaga K, Tanaka Y. | Genome-wide association study identifies a PSMD3 variant associated with neutropenia in interferon-based therapy for chronic hepatitis C.                         | Hum Genet                            | 134(3)   | 279-289 | 2015 |
|    | <u>Masaki N</u> , Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, Mizokami M.   | Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital.   | Hepatol Res                          | in press |         |      |
|    | Hiramine S, Sugiyama M, Furusyo N, Uto H, Ido A, Tsubouchi H, Watanabe H, Ueno Y, Korenaga M, Murata K, <u>Masaki N</u> , Hayashi J, Thomas DL, Mizokami M.  | A thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus.                                      | J Gastroenterol                      | in press |         |      |
| ○  | <u>Sato I</u> , <u>Shimbo T</u> , <u>Kawasaki Y</u> , <u>Mizokami M</u> , <u>Masaki N</u> .  | 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                          | in press |         |      |
| ○  | Sato I, <u>Shimbo T</u> , <u>Kawasaki Y</u> , <u>Masaki N</u> .  | 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 Design, Development and Therapy | 9        | 283-290 | 2015 |
|    | <u>Izumi N</u> , Yokosuka O, Kawada N, Osaki Y, Yamamoto K, Sata M, Ishikawa H, Ueki T, Hu W, McPhee F, A Hughes E, Kumada H.  | Daclatasvir combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C genotype 1.  | Antivir Ther                         | In press |         | 2014 |

| 関連 | 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名            | 巻号       | ページ     | 出版年  |
|----|--|---|-----------------|----------|---------|------|
|    | Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, <u>Izumi N.</u> | Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. | Cancer          | In press |         | 2014 |
|    | Ikeda K, <u>Izumi N.</u> , Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, koike K, hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H.  | Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.  | Hepatol Res     | In press |         | 2014 |
|    | 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, <u>Izumi N.</u>      | Genetic variation near interleukin 28B and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C.   | J Gastroenterol | In press |         | 2014 |
|    | Abe T, Hashiguchi A, Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Kumada H, <u>Izumi N.</u> , Masaki N, Sakamoto M.   | Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens.   | Pathol Int      | 63       | 305-10  | 2013 |
|    | 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, <u>Izumi N.</u> | Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.        | Hepatol Res     | In press |         | 2014 |
|    | Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, <u>Izumi N.</u>  | Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy.                                    | Hepatol Res     | In press |         | 2014 |
|    | 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, <u>Izumi N.</u>      | $\alpha$ -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C.  | Hepatology      | 58       | 1253-62 | 2013 |