

201423047A (別添有)

201423047B

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服実用化研究事業 (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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 27 (2015) 年 3 月

肝炎等克服実用化研究事業（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」

平成26年度

研究組織

研究代表者

正木尚彦 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
肝炎情報センター長

研究協力者（P.O.）

今関 文夫 国立大学法人千葉大学 総合安全衛生管理機構 （教授）機構長
（平成24年8月から平成27年3月まで）

植田 弘師 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 創薬薬理学研究室 教授
（平成24年7月から平成27年3月まで）

武部 豊 国立感染症研究所 エイズ研究センター （厚生技官）研究員[中国CDC
・AIDS/STD制圧予防センター客員教授]
（平成24年11月から平成27年3月まで）

萩原 正敏 京都大学大学院 医学研究科 生体構造医学講座 形態形成機構学教室
教授
（平成24年7月から平成27年3月まで）

花岡 文雄 学習院大学理学部生命科学科 教授
（平成25年1月から平成27年3月まで）

三代 俊治 東芝病院 研究部 部長
（平成24年7月から平成27年3月まで）

アドバイザー

後藤 俊男 理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム
プログラムディレクター

研究協力者は五十音順
所属・役職は研究参加当時のもの

目 次

第1章 総括研究報告

「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」	1
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	
肝炎情報センター長	正木 尚彦

第2章 分担研究報告

「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」	5
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
肝炎情報センター長	正木尚彦

第3章 研究成果の刊行に関する一覧表（平成26年度）

第4章 研究成果の刊行物・別刷

第5章 総合研究報告書

「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」	43
「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
肝炎情報センター長	正木尚彦

第6章 研究成果の刊行に関する一覧表（平成24～26年度）

【資料1】 平成26年度採択課題	55
【資料2】 平成24、25年度厚生労働科学研究費補助金公募要項（抜粋）	56
【資料3】 平成24～26年度PO意見一覧表	63

第1章 総括研究報告

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服実用化研究事業 (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」

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
肝炎情報センター長 正木 尚彦

平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業も 3 年目となり、事務局から委嘱した 7 名の研究協力者 (プログラム・オフィサー: 内科系 4 名、薬学系 2 名、分子生物学系 1 名) が 18 研究班の班会議へ出席し、研究内容の把握、研究評価委員会への情報提供を行った。3 年間に於いて研究代表者の意識改革が進み、情報共有を目的とした合同班会議の設定が増加し、平成 26 年度は 23 回の班会議のうち 10 回が複数の研究班による合同班会議であった。さらに、事務局では、創薬に対する患者のニーズを正確に把握する目的で、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、解析しているが、特に、今年度は自由記載に関するデータマイニング、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に関する詳細な検討を行った。これらの情報を公表することにより、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。

研究協力者 山極洋子 (肝炎情報センター
研究員)

はじめに

わが国には B 型・C 型肝炎ウイルスに感染している者が合計 210～280 万人存在すると推定されており (厚生労働科学研究疫学班 2011 年時点)、うち、約 110～125 万人が B 型肝炎ウイルスキャリアと考えられている。C 型肝炎とは異なり、B 型肝炎の場合は、インターフェロン治療効果は限定的であり、また、核酸アナログ製剤を長期に投与しても、患者体内からの完全なウイルス排除はいまだにきわめて困難な状況である。平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業では、医学のみならず、薬学、工学等の多分野の英知を結集して、ウイルス排除を目指した新規薬剤の早期開発が強く求められている。事業の遂行にあたっては、研究遂行の妥当性、実現性、進捗度等は厳格にチェックされるべきことは言うまでもないが、それに加えて、これら新規薬剤を投与されることになるであろう B 型肝炎患者におけるニーズを正確に把握する必要があると考えられる。そこで、事務局が担当する指定研究の目的として、研究事業全体が円滑に進行するように研究課題についての評価の支援を行うとともに、全国の肝疾患診療連携拠点病院の協力を得て B 型肝炎患者に対するアンケート調査を行い、創薬事業に寄せる患者の期待度に関する詳細な解析を行うこととした。

1. 研究計画

B 型肝炎創薬実用化等研究事業は平成 24 年度から開始され、原則として 3～5 年間は同一研究班で継続されることになる。本事業を適切かつ円滑で効果的に実施することは、厚生労働省の肝炎対策の推進において必須であり、研究成果の評価等が適切に行われることが必要不可欠である。

- 1) 研究の企画・評価に関する機能の整備: 研究協力者等 (プログラム・オフィサー) は研究班会議へ出席することにより、研究内容および進捗状況の把握、さらに、研究評価委員会への情報提供を綿密に行うこととする。
- 2) B 型肝炎患者を対象とした全国的な意識調査: 研究協力者として、任期付き常勤研究員 (医師職) を雇用し、「B 型肝炎に対する新しい治療法開発のためのアンケート調査」を企画した。調査票の内容として、患者の各種背景因子、診断名 (無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌等)、治療歴、治療効果、有害事象の有無・詳細、抗ウイルス療法に対する患者意識調査等を盛り込んだ。情報収集のツールとして、平成 19 年度以降全国において整備されてきた都道府県肝疾患診療連携拠点病院 (70 施設) と肝炎情報センターとのネットワークを全面的に活用することとした。平成 24 年 12 月 13 日に研究代表者の所属する国立国際医療研究センター倫理委員会での承認を取得し、厚生労働省肝炎対策推進室との調整を経て、平成 25 年 5 月から各拠点病院事業担当者あてに、研究協

力を依頼した。各施設における倫理委員会審査終了を確認後、平成25年7月中旬から順次調査票の送付を行った。全国63施設(61拠点病院+国立国際医療研究センターセンター病院・国府台病院)の研究協力が得られており、5,784部の調査票を配布し、平成26年1月末までに3,021件の回答が得られた(回収率51.4%)。平成25年度は単純集計を主に行ったが、平成26年度はデータマイニング解析、特に自由記載についてのテキストマイニング解析を中心に行った。

3) 研究成果の公表方法

専門学会等での発表、原著論文を図ると共に、一般住民へも分かり易く研究成果を提示するために、研究代表者がセンター長を務める肝炎情報センターのホームページ上での公開を検討する。尚、データマイニング・テキストマイニング解析の結果は平成26年度総括・分担研究報告書として纏め、本研究事業の研究代表者、研究分担者、協力を得た肝疾患診療連携拠点病院関係者に広く配布する予定である。

2. 平成26年度(3年目)の研究成果

平成24年度からの研究計画とした1)、2)について、平成26年度の研究成果を示す。

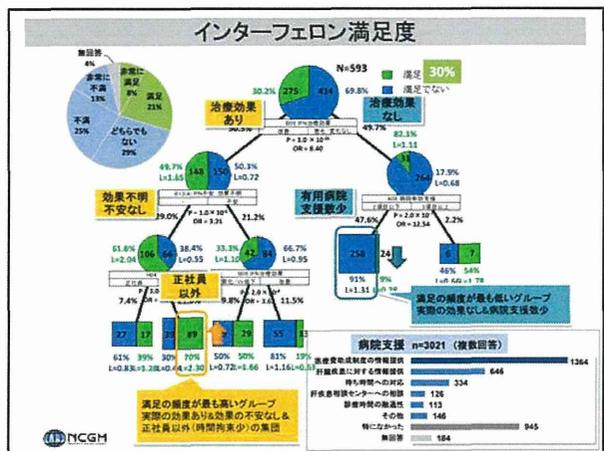
1) 研究の企画・評価に関する機能の整備:

平成27年4月に日本医療研究開発機構(AMED)が正式設立されることから、平成26年10月に本研究事業のプログラム・ダイレクターを決定、委嘱した。本研究事業は平成24年度(初年度)は16班で開始され、その後、平成25年度(2年目)二次公募で1班、平成25年度(2年目)三次公募で1班が追加され、現在計18班で進められている。研究者間で開催される班会議は平成26年度は23回(単独13回、合同10回)開催され、POの出席延べ人数は28名(うち9回の班会議に研究代表者が出席)であった。尚、複数の研究班間での情報共有、共同研究の推進がきわめて重要であると考え、研究者のみ閲覧可能なホームページを平成25年10月に開設し、研究者間での意見交換の場(「掲示板」)として、「アナウンス・ディスカッションボード」を設けたが、利用者は限定的であった。平成26年度中に開催された23回の班会議(合同班会議含む)、PO報告書について【資料3】にまとめた。また、18研究代表者を対象とした研究発表会、および、評価委員会を平成27年1月27日に開催し、各研究班の研究成果の評価、ならびに次年度への継続が妥当か否かについての議論が行われた。

2) B型肝炎患者を対象とした全国的なアンケート調査:(分担研究報告書を参照)

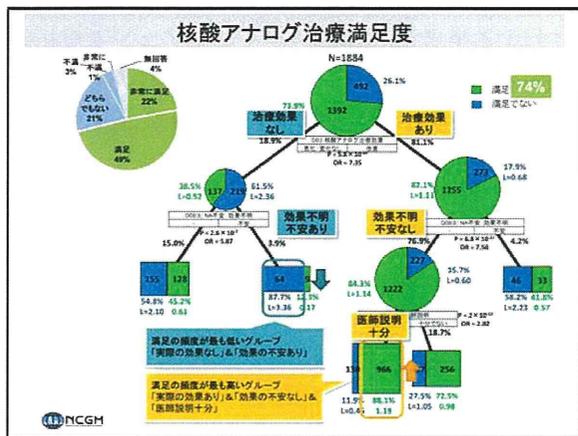
全国63施設(61拠点病院+国立国際医療研究センターセンター病院・国府台病院)に対して5,784部の調査票を配布し、平成26年1月末までに3,021件の回答が得られた(回収率51.4%)。平成26年度はデータマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることを試みた。

①インターフェロン治療満足度、その規定因子について:有効回答数584例では、「非常に満足している」、「満足している」が各々8.6%、22.3%で計30.9%であった。一方、「満足していない」、「非常に不満である」が各々25.5%、13.2%で計38.7%となり、これを上回っていた。計298変数を用いた決定木解析では、インターフェロン満足度が最も高いグループは「実際の効果が得られた」&「インターフェロンの効果に不安を持っていない」&「職業が正社員でない(=時間的拘束が少ない)」集団であった。最も満足度が低いグループは「実際の効果が得られなかった」&「病院から有効な支援をあまり受けていない」集団であった。役に立った病院の支援として挙げられたのは、「医療費助成制度に関する情報提供(48.1%)」、「肝臓疾患に関する情報提供(22.8%)」、「待ち時間への対応(11.8%)」、「肝疾患相談センターへの相談(4.4%)」、「夜間や週末の診療など、診療時間の融通性(4.0%)」などで、「特になかった」とする回答も33.3%存在した。

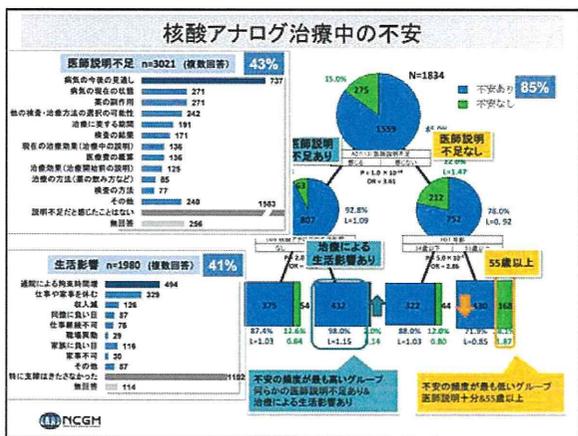


②核酸アナログ製剤満足度、不安、その規定因子について:核酸アナログ製剤治療効果に関して(有効回答数1924例の単一回答)、「ウイルス量が測定できない程低下した(30.3%)」、「肝機能が改善した(22.6%)」、「肝機能が正常化した(19.9%)」の計72.8%が効果ありと回答し、満足度に関しては(有効回答数1895例、単一回答)、「非常に満足

している」、「満足している」が各々23.1%、51.2%で計74.3%であった。これに、「満足でも不満でもない(21.8%)」、「満足していない(3.4%)」、「非常に不満である(0.5%)」が続いた。決定木解析では、最も満足度が高いグループは「実際の効果が得られた」と「核酸アナログの効果に不安を持っていない」と「医師説明が十分だと感じている」集団であった。最も満足度が低いグループは「実際の効果が得られなかった」ために「核酸アナログの効果に不安を持っている」集団であった。

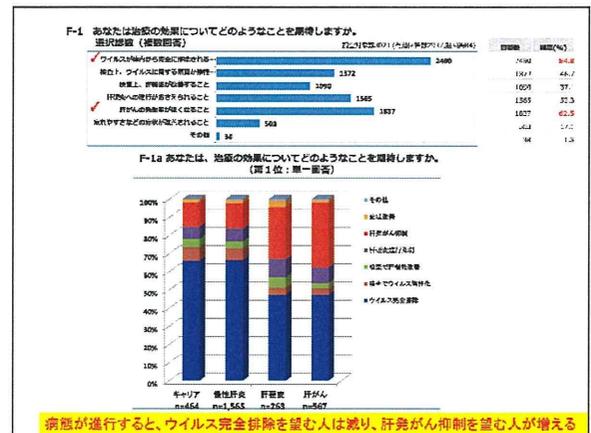


不安の構造をみると、最も不安が多いグループは「医師の説明が不足と感じている」と「核酸アナログによる日常生活への影響を感じている」集団で、最も不安が少ないグループは「医師による説明を十分と感じている」と「年齢が55歳以上」の集団であった。核酸アナログ製剤による日常生活への影響として、「通院による拘束時間が増えた(26.5%)」、「仕事や家事を休まなければならない日が増えた(17.8%)」、「収入が減った(6.7%)」、「家族に負い目を感じ精神的なストレスとなった(6.2%)」などが挙げられた。



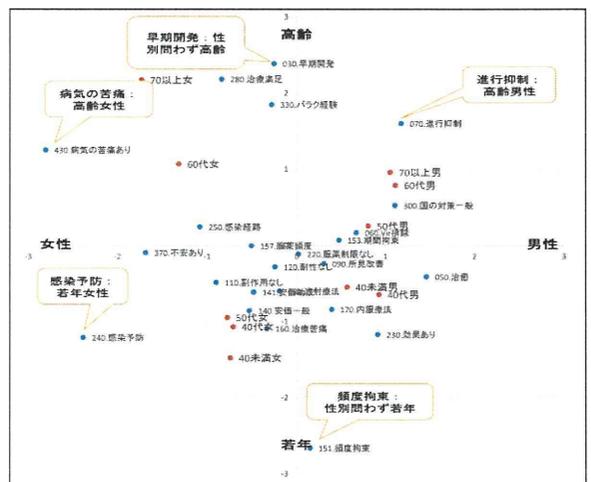
③新規創薬への期待について：有効回答数 2937例(複数回答)では、「ウイルスが体内から完全に

排除されること(84.8%)」、「肝がんの発生率が低くなること(62.5%)」、「肝硬変への移行が抑えられること(53.3%)」、「検査上、ウイルスに関する項目が陰性(46.7%)」、「検査上、肝機能が改善すること(37.1%)」の順であった。第1位の期待(単一回答)と病態との間には強い相関があり、キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝がんと病態が進行するにつれて、ウイルス完全排除を望む人は減少し、肝発がん抑制を望む人が増加した。



④自由記載に関するテキストマイニング解析：

要望についての自由記述回答は1261人から得られ(回答率42%)、形態素解析ののち68カテゴリに類型化された。研究への期待、希望する治療の効果と特徴、提案、制度への要望等多岐にわたる内容であった。回答と属性についての関連をコレスポネンズ分析にて検討したところ、若年では通院頻度の拘束がないこと、高齢では早期の開発を望む傾向にあった。若年女性では感染予防の要望、高齢男性では肝硬変またはがんの進行抑制への期待に関する記述が認められた。



3. 考察

本指定研究ではB型肝炎創薬実用化等研究事

業が円滑に進捗するように、事務局としての機能を平成24年度以降3年間に渡って遂行した。創薬候補をなるべく早く創出しようように、特に、研究者間の情報共有には便宜を図ってきたつもりであり、その結果、複数の研究班による合同班会議の開催が年々加速されたものと評価している。尚、平成27年度以降は日本医療研究開発機構（AMED）が本研究事業に関する事務局機能を担当するため、本指定研究は平成26年度で終了することとなった。

B型肝炎に対する現行の抗ウイルス療法は進歩しているものの、インターフェロン治療効果は限定的であり、また、核酸アナログ製剤は長期投与が原則であることから、患者は数多の悩みを抱えている。本指定研究では全国の肝疾患診療連携拠点病院の協力を得て、創薬に関する患者アンケート調査を実施した。平成26年度における決定木解析、テキストマイニング解析の結果、患者満足度・不安を規定する因子として、「治療効果の有無」に引き続いて、「医療者からの十分な情報提供の有無」が上位に選択されたことは、自明のこととは言え、今後のB型肝炎診療のあり方に示唆を与えるものであった。また、自由記載に関するコレスポネンス分析の結果では、年齢・性別を2つの主軸として患者の希望する内容をある程度類型化することが可能であった。本研究事業のアウトカムとしてどのような新規薬剤が創出されるのか、いまだ不確定要素が多いものの、これらの知見を加味した上でテーラメイド医療が実現することを期待したい。

4. 結論

B型肝炎患者の治療満足度を上げるためには、治療効果の向上のみならず医療者からの十分な情報提供が必要である。患者の背景因子によって新規薬剤に対するニーズは異なる可能性がある。

5. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表

- 1) 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ネーションの動向も含めて. **内科** 113(4): 703-708, 2014.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 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. **最新肝癌学—基礎と臨床の最新研究動向—日本臨牀** 73 巻増刊号1、日本臨牀社、東京、pp782-787、2015.

学会発表

- 1) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. B型肝炎治療の現状と今後～患者意識調査からの考察～. パネルディスカッション2「B型肝炎の新展開」、第40回日本肝臓学会東部会、東京、2014. 11. 27.
- 2) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. B型肝炎治療に対する患者意識調査～データマイニング解析結果から～. シンポジウム6「B型肝炎治療の課題と将来への展開」、第101回日本消化器病学会総会、仙台、2015. 4. 24.

6. 知的財産権の出願・登録状況

- ・特許取得 なし
- ・実用新案登録 なし
- ・その他

第2章 分担研究報告

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服実用化研究事業(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」

平成 26 年度分担研究報告書

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)

要旨: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型肝炎疾患患者を対象としたアンケート調査を実施した。3,021 件の調査票に関して、B型肝炎疾患患者の治療状況の概要について把握するとともに、経験した抗ウイルス療法に対する意識において治療効果が最重要因子であり、また治療による生活への影響、医師による説明の多寡が影響していることが明らかとなった。新規薬剤に対する患者の要望においても、病態のみならず仕事への影響等各人の生活の中に占める疾患に伴う負担の大きさの関与が示唆され、確実な治療効果に基づいた上で患者からの発信を、創薬研究および診療上の課題として取り組む必要があると考えられた。

I 概要

1. 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 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、分担研究者は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。治療意志の継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. 方法

(1) 調査対象

肝疾患診療連携拠点病院のうち協力の得られた 61 施設(表 1)、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型肝炎患者を対象とした。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%)。

(2) 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、

経験した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。

(3) 集計・解析

1) データクリーニング

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。病名について、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。また、治療経験については、質問 A-1a, A-1b, 質問 B, 質問 C, 質問 D, 質問 E の回答状況から再振分けを行った。

2) 集計

調査データについて、単純集計、クロス集計およびカイ二乗検定を行った。数値回答の一部

はカテゴリー化ののち集計を行った。

3) 決定木法

対象項目の背景となる患者特性を明らかにし、診療環境改善のための介入可能な因子を抽出することを目的に、決定木法(インテリジェント・マイナー、IBM)により、選択肢回答から得られた 333 変数を用いて背景因子の構造について検討した。年齢または性別に無回答であった回答票は、解析対象から除外した。決定木解析結果において、回答数がおおむね 10%以下になる場合には解析を止め、また目的変数と同義性が強い変数が説明変数として候補として挙がる場合は、当該の変数を除外したうえで再度解析した。除外項目は各々解析条件として記載した。

4) テキストマイニング

選択肢回答では得られない患者の存意を把握するため、新薬に期待する要望として自由記

表 1 調査協力施設

都道府県	施設名	都道府県	施設名
北海道	国立大学法人 北海道大学病院	三重県	国立大学法人 三重大学医学部附属病院
北海道	国立大学法人 旭川医科大学病院	滋賀県	国立大学法人 滋賀医科大学医学部附属病院
北海道	札幌医科大学病院	京都府	国立大学法人 京都大学医学部附属病院
青森県	国立大学法人 弘前大学医学部附属病院	京都府	京都府立医科大学附属病院
岩手県	岩手医科大学附属病院	大阪府	関西医科大学附属滝井病院
秋田県	国立大学法人 秋田大学医学部附属病院	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
秋田県	市立秋田総合病院	大阪府	大阪医科大学附属病院
福島県	公立大学法人 福島県立医科大学附属病院	兵庫県	兵庫医科大学病院
茨城県	株式会社 日立製作所 日立総合病院	奈良県	公立大学法人 奈良県立医科大学附属病院
茨城県	東京医科大学茨城医療センター	和歌山県	独立行政法人 国立病院機構 南和歌山医療センター
群馬県	国立大学法人 群馬大学医学部附属病院	和歌山県	公立大学法人 和歌山県立医科大学附属病院
埼玉県	埼玉医科大学病院	鳥取県	国立大学法人 鳥取大学医学部附属病院
千葉県	国立大学法人 千葉大学医学部附属病院	島根県	国立大学法人 島根大学医学部附属病院
東京都	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	岡山県	国立大学法人 岡山大学病院
東京都	武蔵野赤十字病院	広島県	国立大学法人 広島大学病院
神奈川県	北里大学東病院	広島県	福山市民病院
神奈川県	東海大学医学部附属病院	山口県	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
新潟県	国立大学法人 新潟大学医学部附属病院	徳島県	国立大学法人 徳島大学病院
富山県	富山県立中央病院	香川県	香川県立中央病院
富山県	市立砺波総合病院	香川県	香川大学医学部附属病院
石川県	国立大学法人 金沢大学附属病院	愛媛県	国立大学法人 愛媛大学医学部附属病院
福井県	社会福祉法人 恩賜財団 福井県済生会病院	高知県	国立大学法人 高知大学医学部附属病院
山梨県	国立大学法人 山梨大学医学部附属病院	福岡県	久留米大学病院
長野県	国立大学法人 信州大学医学部附属病院	佐賀県	国立大学法人 佐賀大学医学部附属病院
岐阜県	国立大学法人 岐阜大学医学部附属病院	長崎県	独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター
静岡県	順天堂大学医学部附属静岡病院	熊本県	国立大学法人 熊本大学医学部附属病院
静岡県	浜松医科大学医学部附属病院	大分県	国立大学法人 大分大学医学部附属病院
愛知県	名古屋大学医学部附属病院	宮崎県	国立大学法人 宮崎大学医学部附属病院
愛知県	名古屋市立大学病院	鹿児島県	国立大学法人 鹿児島大学病院
愛知県	藤田保健衛生大学病院	沖縄県	国立大学法人 琉球大学医学部附属病院
愛知県	愛知医科大学病院		

述回答を得た。SPSS Text Analytics for Surveys4.01 (IBM)を用いて形態素解析を行い、さらに概念によるカテゴリ分類を行った。単純集計および年齢、性別、病態等属性によるクロス集計を行った。次いで、コレスポンデンス分析により背景因子との関連を検討した。

II 結果

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。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。

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。

経験した治療のうち、抗ウイルス療法について、全体の 55.3%がエンテカビル服用の経験があり、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%に経験があり、そのうち 73.1%は肝がんに対する治療であった。

医療費助成制度については、全体の 58.2%が利用しており、インターフェロン治療者の 89.4%、核酸アナログ製剤治療者の 82.2%にその利用があった。

診療環境について、全体の 43%が何らかの医師の説明の不足があると回答しており、「自分

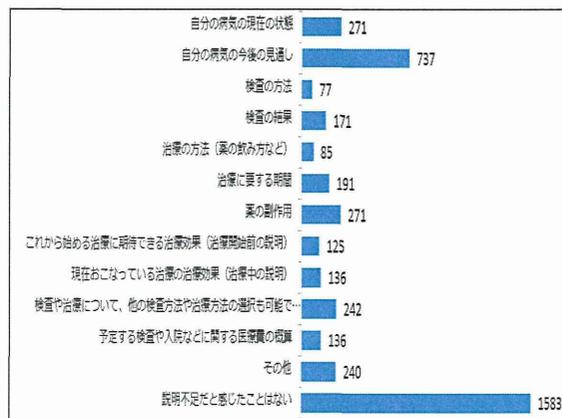


図 1 医師説明不足

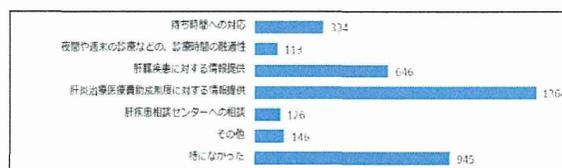


図 2 有用であった病院支援

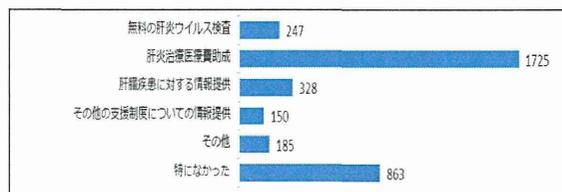


図 3 有用であった行政支援

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%)が挙げられた(図 1)。

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%)であり(図 2)、有用とされた国や自治体の支援においても、「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(図 3)。

3. 経験した抗ウイルス療法に対する意識

(1) インターフェロン満足度

インターフェロン治療を終了した 607 人について治療の満足度をたずねたところ、満足（「非常に満足している」または「満足している」）は 30.9%とやや低率であった(図 4)。

性別・年齢無回答者を除く 633 人を対象に決定木法にて背景因子の構造を検討したところ、「治療効果あり」、「インターフェロンの効果に不安を持っていない」かつ「職業が会社員以外」のグループ(128 人)は満足の頻度が 70%と高く、「治療効果なし」かつ「病院による有効な支援が 2 項目以下だった」グループ(282 人)は、満足の頻度が 9%と低下した (図 5)。特筆すべきは、「治療効果なし」にもかかわらず、「病院による有効な支援を 3 項目以上選択」したグループ(13

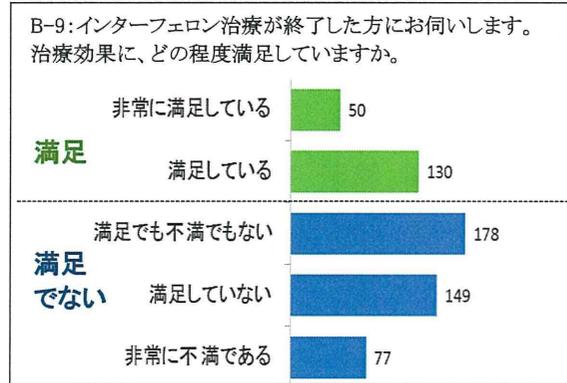


図 4 インターフェロン治療に対する満足度

人)は、少数例ながらも 54%が満足としていたことである。

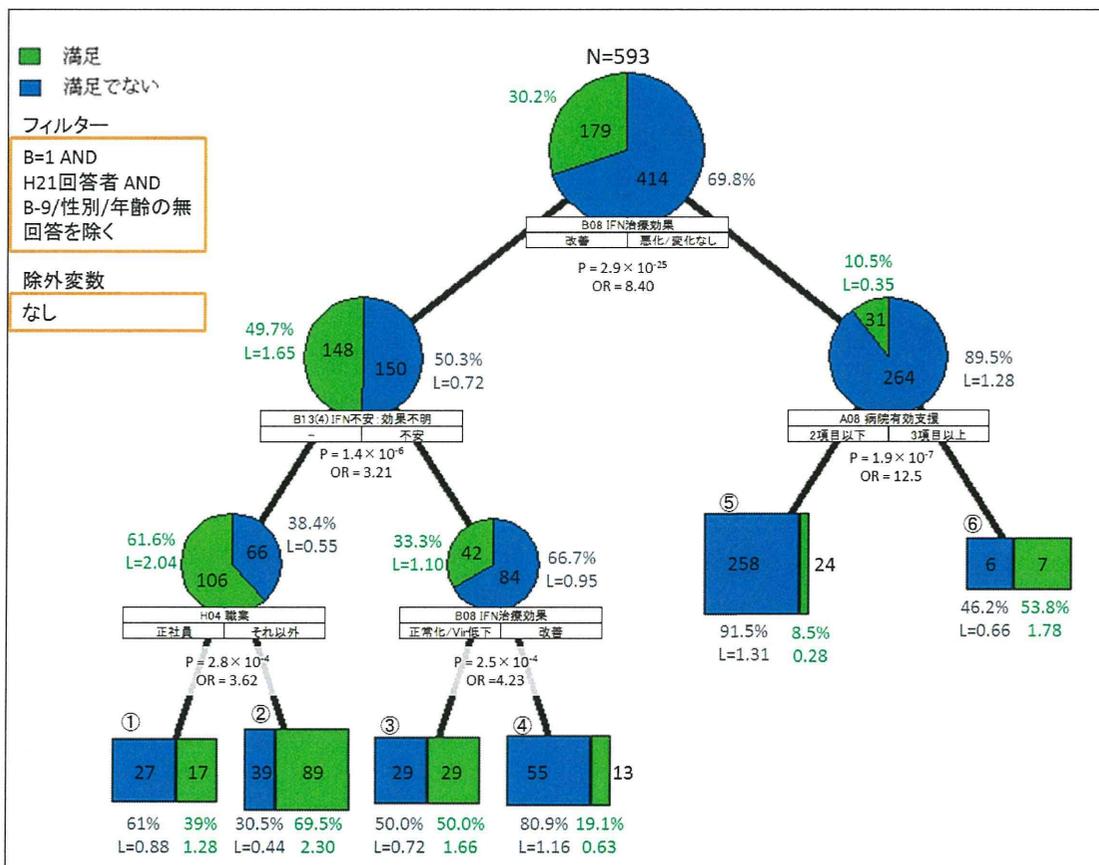


図 5 インターフェロン療法に対する満足度に影響する背景因子の決定木構造

(2) 核酸アナログ満足度

核酸アナログ治療中の 1980 人のうち、治療に対して、満足(「非常に満足している」または「満足している」と回答したのは 73.7%であった(図 6)。

同様に、性別・年齢無回答者を除く 1884 人を対象として背景因子を決定木法により検討したところ、「治療効果あり」、「治療効果に不安を持っていない」かつ「医師説明が十分である」グループ(1096 人)は満足の頻度が 88%と高く、「治療効果なし」かつ「治療効果不明に対する不安がある」グループ(73 人)は、満足の頻度がわずか 12%と低下した(図 7)。

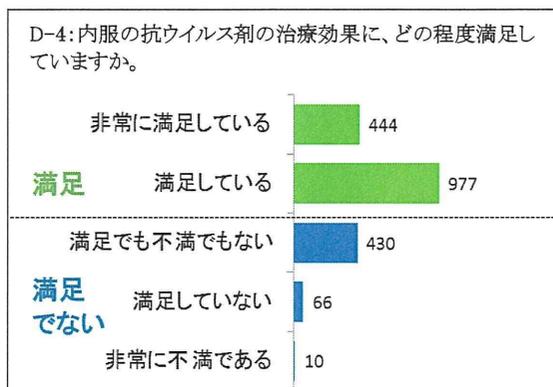


図 6 核酸アナログ治療の満足度

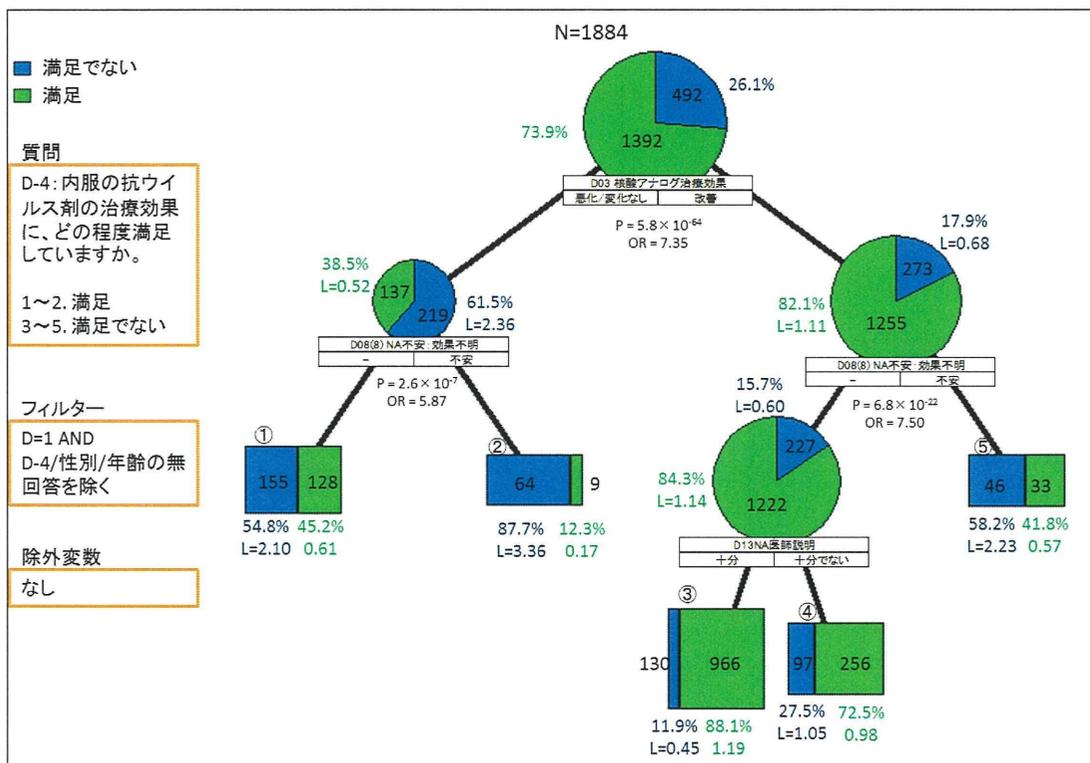


図 7 核酸アナログ製剤に対する満足度に影響する背景因子の決定木構造

(3) 核酸アナログ治療中の不安

核酸アナログ治療中 1980 人のうち、85.1%は何らかの治療中の不安を挙げ、特に、「薬剤の費用が高い」(60.0%)、「治療終了のめどがたたない」(55.4%)、「耐性ウイルスが出現する」(28.6%)、「飲み忘れる」(22.2%)であった(図 8)。

性別・年齢無回答者を除く 1834 人を対象に核酸アナログ治療中の不安の背景因子について決定木を作成したところ、「医師の説明不足あり」かつ「核酸アナログによる生活影響が 1 項目以上あった」グループ(441 人)は不安ありの頻度が 98%と非常に高く、「医師の説明不足なし」かつ「年齢が 55 歳以上」のグループ(598 人)は、不安ありの頻度が 72%と低下した(図 9)。

核酸アナログ治療中の 41%に何らかの治療による生活への影響があり、通院による拘束時間の増加や仕事等を休まなければならないことが挙げられ、インターフェロン療法と同様の事項であった(図 10)。

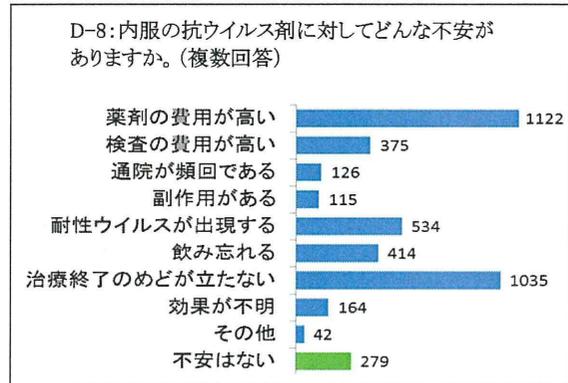


図 8 核酸アナログ製剤治療の不安 (複数回答)

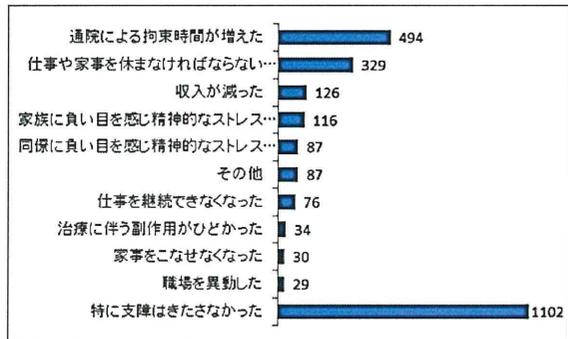


図 10 核酸アナログ治療による生活への影響 (複数回答)

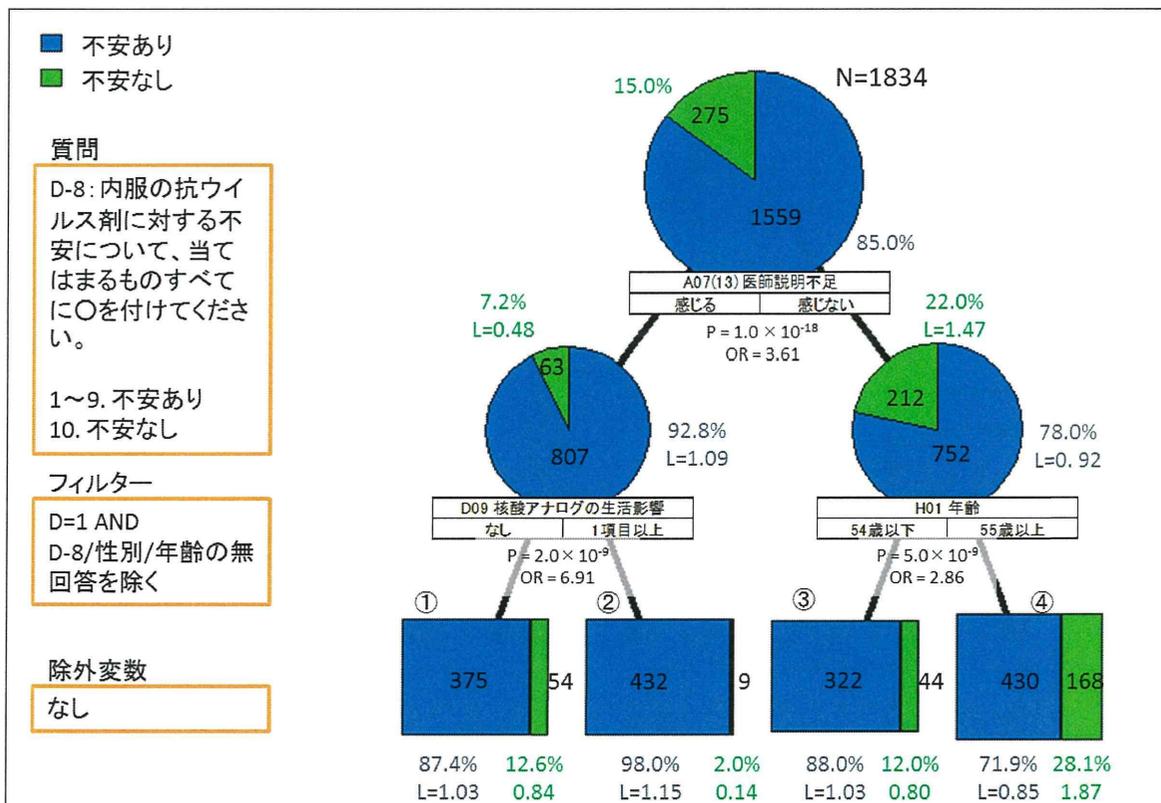


図 9 核酸アナログ製剤に対する不安に影響する背景因子の決定木構造

4. 希望

(1) 新規薬剤に期待する治療効果

新規薬剤に期待する治療効果として、「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、「肝がんの発生率が低くなること」が挙げられた(図 11)。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。治療に付随する負担も許容する傾向を認めた(図 12)。

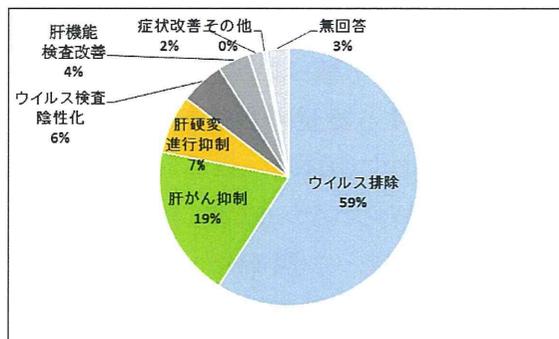


図 11 新規薬剤に最も期待する治療効果 (単一回答)

(2) ウイルス完全排除への期待

新規薬剤に期待する治療効果として、複数回答については、84.8%がウイルス排除を挙げた(図 13)。性別年齢無回答者を除く2874人を対象に決定木を作成したところ、「核酸アナログ治療のめどが立たない不安」、「現在受けている治療が1種類以下」かつ「核酸アナログ服用開始が平成19年以前」のグループ(402人)はウイルス完全排除を期待する人の頻度が95%と非常に高く、「核酸アナログ治療のめどが立たない不安を感じていない」、「病態が肝硬変/肝がん」かつ「生活が不規則」なグループ(110人)は、ウイルス完全排除を期待する人の頻度が64%と低下した。

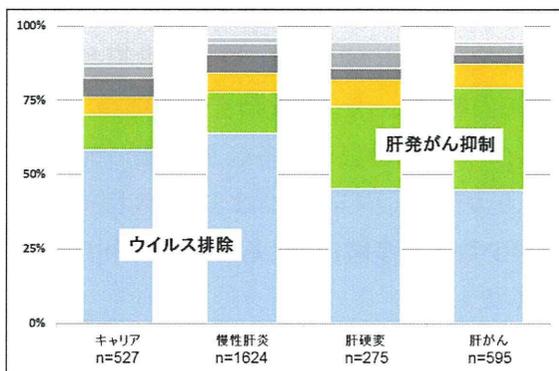


図 12 新規薬剤に最も期待する治療効果 (病態別: 単一回答)

(3) 期待する新薬の効果(発がん抑制)

次いで新規薬剤に期待する治療効果として、肝発がん抑制が挙げられた(62.5%、複数回答)。同様に決定木を作成したところ、「病態が肝硬変または肝がん」、「核酸アナログの治療経験あり」かつ「許容服薬回数が1日2回以上」のグループ(460人)は肝がん抑制を期待する人の頻度が82%と高く、「病態がキャリアまたは慢性肝炎」かつ「74歳以上」のグループ(97人)は、肝がん抑制を期待する人の頻度が38%と低下した。

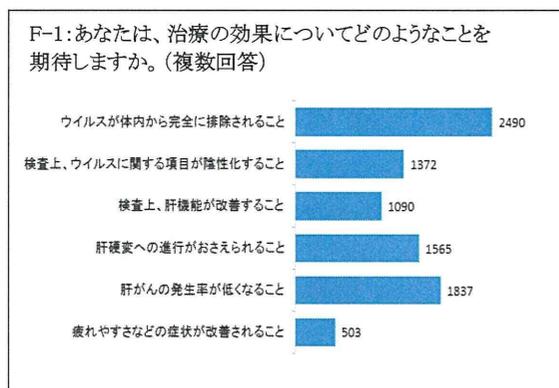


図 13 期待する新規薬剤の治療効果 (複数回答)

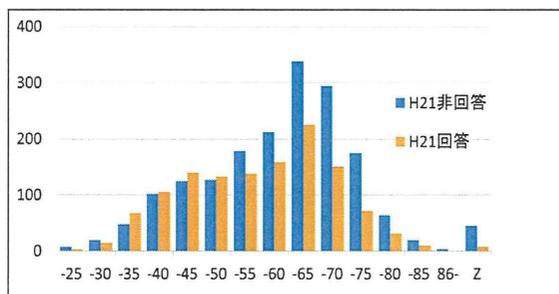


図 14 回答者の年代分布

表2 要望に関する自由記述回答の分類と頻度

分類	カテゴリ	意味	n	%
研究	創薬研究	創薬の研究、開発を進めて欲しい。	1098	87.1%
	早期開発	新薬を早く研究、開発して出して欲しい。	102	8.1%
	治療満足	現在の治療、治療結果に満足している。	62	4.9%
	現状容認	現状の治療方法で良い。	8	0.6%
	悲観	治療法に期待できない。	7	0.6%
	研究協力	新薬の研究に協力したい。	3	0.2%
効果	ウイルス排除	ウイルスを排除、陰性化したい。	532	42.2%
	進行抑制	肝炎の進行を抑制したい。	166	13.2%
	治癒	健康な肝臓に戻りたい、肝炎を治癒したい。	157	12.5%
	効果あり	確実な効果がある治療を受けたい。	134	10.6%
	感染予防	親族や他人に感染させたくない。	72	5.7%
	所見改善	検査値の結果を改善したい。	52	4.1%
	症状改善	病状、肝機能を改善したい。	29	2.3%
	普通の生活	普通の生活に戻りたい。	27	2.1%
	キャリアの発症予防	無症候性キャリアからの発症を抑えたい。	18	1.4%
	癌の早期発見	癌を早期発見してほしい。	6	0.5%
特徴	副作用なし	副作用がない治療を受けたい。	233	18.5%
	期間拘束	見通しが立たない治療は受けたくない、短期間で終わる治療を受けたい。	205	16.3%
	安価一般	治療費を安くして欲しい。	154	12.2%
	服薬頻度	服薬頻度や服薬数が低い薬が良い。	58	4.6%
	治療苦痛	苦痛を伴う治療は受けたくない。	55	4.4%
	頻度拘束	通院治療に何度も時間をかけたくない。	51	4.0%
	耐性なし	耐性ウイルスが出ない治療を受けたい。	48	3.8%
	服薬制限なし	服薬時に制限がない治療を受けたい。	41	3.3%
	在宅治療	病院へ行かず、自宅で治療をしたい。薬を自宅へ配達して欲しい。	37	2.9%
	拘束なし	診察や通院、薬の受取りなど、拘束される治療は受けたくない。	33	2.6%
	仕事影響	仕事に影響する治療は受けたくない。	28	2.2%
	催奇形性なし	妊娠、出産に影響しない治療を受けたい。	27	2.1%
	高齢	高齢者の治療法の要望。	10	0.8%
	中断可能	中断しても悪化しない治療を受けたい。	9	0.7%
距離拘束	病院が遠方のため通院治療できない。	5	0.4%	
方法	内服療法	内服(飲み薬)の治療を受けたい。	214	17.0%
	注射療法	注射の治療を受けたい。	60	4.8%
	再生医療	再生医療に期待したい(肝移植済みは含まず)。	37	2.9%
	治療提案一般	患者の方が自ら思いついた治療法の提案。	25	2.0%
	治療提案抗体	患者の方が自ら思いついた抗体治療の提案。	24	1.9%
	検査提案	患者の方が自ら思いついた検査方法の提案。	23	1.8%
	剤形提案	患者の方が自ら思いついた服用方法の提案。	20	1.6%
	代替療法	民間療法、市販薬で治したい。	19	1.5%
	貼薬療法	貼付薬の治療を受けたい。	11	0.9%
	システム提案	患者の方が自ら思いついたWeb等を利用した医療体制の提案。	7	0.6%
疾患	不安あり	病気について不安、恐怖、心配を持っている。	120	9.5%
	病気の苦痛あり	病気について肉体的、身体的、心理的、精神的、経済的な苦痛や負担がある。	86	6.8%
	感染経路	感染経緯、感染したことへの不満。	63	5.0%
	差別経験あり	病気により、差別を受けている	20	1.6%
	病気未開欲求	病気を周囲に知られたくない。	18	1.4%
	悔やむ・恨む	病気についての恨み、悔やみがある。	18	1.4%
	発見の契機	感染していることを知ったきっかけ。	13	1.0%
	罪悪感	感染させたことへの罪悪感がある。	7	0.6%
	不利益一般	感染者であることに不利益に感じている。	6	0.5%
	保険加入不利	病気のため保険に加入できない不満がある。	6	0.5%
就職不利	病気のため就職活動に影響が出たことに不満がある。	3	0.2%	
制度	安価助成	治療費を助成、もしくは無料にして欲しい。	76	6.0%
	国の対策一般	国に支援してほしい。	54	4.3%
	啓蒙	肝炎に関する情報を周知して欲しい。	18	1.4%
	薬治療許認可	海外の新薬や治験薬を認めて欲しい。	16	1.3%
	国の精神ケア	精神的なサポート、ケアをして欲しい。	16	1.3%
	補償賠償	集団予防接種による感染の補償・賠償、母子感染の補償が無いことに不公平感を感じる。	13	1.0%
情報	情報提供	薬・治療法について情報が欲しい。	32	2.5%
	医師説明不足	医師の説明が不足している。	24	1.9%
	医師説明満足	医師の説明に満足している。	11	0.9%
	医師説明一般	医師の説明について記述している。	2	0.2%
その他	患者交流	同じ病気を持っている方と交流したい。	1	0.1%
	ETV経験	バラクルードを現在、もしくは過去服用している。	79	6.3%
	IFN経験	インターフェロンを現在、もしくは過去経験している。	23	1.8%
	LAM経験	ゼフィックスを現在、もしくは過去服用している。	17	1.3%
	ADV経験	ヘプセラを現在、もしくは過去服用している。	15	1.2%
	アンケート	アンケートの感想。	16	1.3%

6. 研究発表

•論文発表

- 1) 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.
- 2) 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ネーションの動向も含めて. 内科 113(4): 703-708, 2014.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Masaki N, 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)
- 6) 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. 最新肝癌学—基礎と臨床の最新研究動向—日本臨牀 73 巻増刊号 1、日本臨牀社、東京、pp782-787、2015.

•学会発表

- 1) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. B型肝炎治療の現状と今後～患者意識調査からの考察～. パネルディスカッション2「B型肝炎の新展開」、第40回日本肝臓学会東部会、東京、2014.11.27.
- 2) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. B型肝炎治療に対する患者意識調査～データマイニング解析結果から～. シンポジウム6「B型肝炎治療の課題と将来への展開」、第101回日本消化器病学会総会、仙台、2015.4.24.

付) 要望に関する自由記述回答(抜粋)

H-21: こんな薬、こんな治療法があったらいいなと思うことがありましたら、自由にお書きください。

番号	年代	性別	病態	回答
1	40代	女性	慢性肝炎	ウイルスを排除する薬 研究宜しくお願い致します。
2	40代	男性	肝ガン	B型肝炎→肝硬変→肝ガンへの進行をおさえる薬があればいい。
3	40代	男性	慢性肝炎	そんなに都合良い薬や治療法はないと思います。現在44歳(S43生まれ)で、私の世代が垂直感染最後の世代と言われていますが、あとの世代にこのようなことが無いよう願います。
4	50代	女性	慢性肝炎	一生内服しなければならぬと聞いていますが内服を続けなくてもよくなる薬があればよいと思います。
5	50代	女性	慢性肝炎	家の近くのかかりつけ医院で、待たずに薬、注射が受けられたら便利だと思います。老齢の方は医大に通うことがしんどいと思う。パソコン導入で医院もカルテを送ったりもらったりしやすくなって、何年か後には私の願いがかなえられるかも？
6	40代	男性	慢性肝炎	・バラクルードで肝炎発症が抑えられているので、耐性ウイルスが出なければいいと思う。・内服薬でウイルスが陰性化できれば非常にうれしい。
7	50代	女性	慢性肝炎	一回のんだらすぐ治る薬があればいいなあー夢のような薬かもネ！
8	50代	女性	慢性肝炎	なぜB型肝炎になったのか、病院で調べてもらえたらいいなと思います。母子感染だろうと漠然と思ってきましたが母は心臓が悪くて通院して血液検査を毎回していますが、B型肝炎ウイルスキャリアと言われたことは無いと言っています。ウイルス検査をすればいいのですが、母には言いにくいです。日本は薬に対しても色んな意味で嬉しい所がありますが、TPP等で外国の薬が入りだした場合、安心安全がきくされます。病院の先生を信頼する以外方法がありません。きびしい管理等を実施してほしい。
9	50代	男性	肝ガン	病院で血液検査を受けなくても、自宅で自己検査出来るキットがあれば、自己判断出来る病院に通うキッカケになる。
10	40代	男性	慢性肝炎	治療することにより、効果があるのなら、どんな治療でも受けたいと思っていますが、効果には個人差があるので、どんな人にも効果があり、どんな人でも完治できるような薬ができたなら、それ以上嬉しいことはありません。肝炎が慢性化している人ほど、今後に不安を抱えていると思います。そんな人たちの不安を早く解消できるような薬の開発をしてほしいです。いつか完治できる日が来ると信じて日々過ごしていますので、私が生きている間にぜひお願いしたいです。また、ペグインターフェロンの治療が医療助成対象になっていますが、それは一回目のことだけであり、二回目以降は自費になります。必要なら何度でも受けたいので、できれば二回目以降にも助成してほしいと思います。当たり前ですが、B型肝炎ウイルスを消滅させ、慢性肝炎になってしまった肝臓の状態が正常に戻る薬、または治療法が発見されることを切に期待、希望しています。研究者皆さまのご活躍をひたすら念じております。
11	30代	無回答	慢性肝炎	私は本当に長い間肝炎に苦しんで生きて来ました。子供2人も(36才、37才)治療を受けました。この5~6年へプセラとバラクルードのおかげで元気になり、心より感謝申し上げます。10年前の医師に会った時「もう亡くなったかと思っていました」と驚かれました。それほど元気になったのです。ありがとうございます。昔の友人に会うと人が変わったように元気と言われます。薬は私の宝物です。忘れることなく続けております。
12	60代	男性	慢性肝炎	私は本当に長い間肝炎に苦しんで生きて来ました。子供2人も(36才、37才)治療を受けました。この5~6年へプセラとバラクルードのおかげで元気になり、心より感謝申し上げます。10年前の医師に会った時「もう亡くなったかと思っていました」と驚かれました。それほど元気になったのです。ありがとうございます。昔の友人に会うと人が変わったように元気と言われます。薬は私の宝物です。忘れることなく続けております。
13	60代	女性	慢性肝炎	私は本当に長い間肝炎に苦しんで生きて来ました。子供2人も(36才、37才)治療を受けました。この5~6年へプセラとバラクルードのおかげで元気になり、心より感謝申し上げます。10年前の医師に会った時「もう亡くなったかと思っていました」と驚かれました。それほど元気になったのです。ありがとうございます。昔の友人に会うと人が変わったように元気と言われます。薬は私の宝物です。忘れることなく続けております。
14	50代	男性	慢性肝炎	ウイルスが無くなり肝細胞が復元(発病前)できる治療法が、あればと思います。
15	50代	男性	肝ガン	iPS細胞から肝臓を作り、移植が出来るようになるといいですね。肝臓の繊維化を改善する薬。血小板を増やす薬。(C型では治験があるようですが、B型はありません)B型ウイルスを完全に排除する薬。
16	30代	男性	キャリア	・短期間の服薬で完治する薬・通院しなくても症状が自分で確認、チェックできる治療法・診断結果がデータベース化されてネットなどで自由に自分の検査履歴が分かたり、できるシステム。
17	40代	女性	キャリア	・確実にウイルスがなくなること。・副作用がないこと。・治療が痛くないこと。・通院回数が少ないこと。
18	30代	女性	肝硬変	ウイルスを完全に排除できる薬が、副作用なく使えるようになるとうれしいです。あと、一生飲み続けることがないようにしてほしいと思います。
19	60代	女性	肝ガン	食後2時間は服用できないことが今の私の生活において大変苦痛です。ほとんど夜の服用ですが、あまり食前、食後の時間に関係なく服用出来るのであれば助かります。
20	40代	女性	慢性肝炎	治療法は先生に任せるしかないと思っています。ただ、世界で行われている最新の治療法は数値が良くても(悪くなってからだとか、変化が見られない時にだけではなく)文章だけ(文面でもいいので)いいので教えて欲しいので自分で知ること大切にしたいです。(考える時間も欲しいです)
21	40代	男性	慢性肝炎	副作用がないか軽く抗ウイルス剤の内服のように服用を開始した後、継続し続ける必要があるものは困る。最終的に完治、ウイルスの完全排除、他人への感染の不安がなくなることが理想。
22	50代	女性	肝ガン	一日一錠食後に服用できたら嬉しいです。空腹時に服用が結構大変です。
23	40代	男性	慢性肝炎	副作用なし、治療効果が明確、治療期間が短い。
24	30代	女性	キャリア	インターフェロンは週一回の注射と聞いていますが、仕事をしながらだと週一回でも難しそう。もっと間隔があくか、自己注射など自宅で対応できるようになると、治療に踏み切りやすい。
25	70代	女性	慢性肝炎	貼り薬でウイルス治療薬があれば良い。
26	50代	女性	キャリア	約30年間、無症候性キャリアで生きています。今後、年齢が高くなってくるので毎年の検診ははずせないと思っています。このままで行くのかそれとも症状が出てくるのか不安なこともあります。その時にいち早く情報を得ることが出来るようになにかキャリアの登録制度みたいなものがあるといいと思います。
27	30代	男性	慢性肝炎	副作用がない。耐性ウイルスが出現しない完治できる薬(一定期間で)
28	50代	男性	慢性肝炎	自分がウイルスによって苦しむのは仕方ない事だとしても、自分のウイルスが人様に感染して人様が苦しむ姿は見たくありません。何とか人様に感染させるリスクがゼロになる治療法が見つかりたいと思います。実際私は、某歯科医で非常にと言いますかあからさまに煙たがれた経験があります。丁度C型肝炎が薬害か否かで騒がれている時でした。