

201519008A

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服政策研究事業

「全国規模インターフェロン・データベースの二次利用による
今後の肝炎対策のあり方に資する研究」

(H27-肝政-指定-007)

平成 27 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 28 (2016) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服政策研究事業

「全国規模インターフェロン・データベースの二次利用による
今後の肝炎対策のあり方に資する研究」

(H27-肝政-指定-007)

平成 27 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 28 (2016) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 最新のインターフェロン・データベースを用いた肝炎治療の地域差に関する検討、
および、潜在する肝炎ウイルスキャリア掘り起こしのためのツール開発 ……………1
正木 尚彦

II. 分担研究報告

- 肝炎データベースの可視化研究 ……………9
渡邊 英徳

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 13

IV. 研究成果の刊行物・別刷 …………… 17

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業
「全国規模インターフェロン・データベースの二次利用による
今後の肝炎対策のあり方に資する研究 (H27-肝政-指定-007)」
平成 27 年度総括研究報告書

「最新のインターフェロン・データベースを用いた肝炎治療の地域差に関する検討、
および、潜在する肝炎ウイルスキャリア掘り起こしのためのツール開発」
研究代表者 正木尚彦 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

研究要旨：C 型慢性肝疾患に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の受療状況、
投与完遂率、ウイルス学的著効率に地域差の存在することを先行研究で報告したが、その後の
データを追加した再解析の結果、地域差がさらに拡大していることが判明した。しかし、肝臓
専門医の関与が必須とされた 3 剤併用療法については著効率における地域差が認められな
かったことから、これら地域差の生ずる要因として、医療資源への診療アクセス面における差異
に加えて、治療担当医の専門性が関与する可能性が示唆された。また、肝炎ウイルス検診に未
受検者を誘導するためのツールとして、既存の肝炎ウイルス検査マップをスマートフォン対応
に進化させた 2D 肝炎マップの開発が分担研究者により進められており、ひな型がほぼ完成し
ている。

研究の背景と目的

研究代表者らは、平成 20 年 4 月から全国で展開されている B 型・C 型肝炎患者のインターフェロン (IFN) 治療に対する医療費助成事業と協働し、わが国で IFN 治療を受けている B 型・C 型肝炎患者の年齢、性別、肝病変進行度、ウイルス型、ウイルス量、副作用の出現状況、および最終的治療効果等に関する臨床情報の収集を平成 21 年度から開始した (厚生労働科学研究 H21-肝炎-一般-012)。特に、平成 24 年度からは患者の受療状況・治療完遂率・治療効果等における地域差の存在に着目し、解析を進めてきた (厚生労働科学研究 H24-肝炎-一般-001)。先行研究から継続している IFN 医療費助成を受けた肝疾患患者データベースは順調に構築が進んでおり、その解析結果は逐次協力自治体へフィードバックされており、その地域における肝炎対策の基礎資料として大いに役立っていると考えている。

特に、ペグインターフェロン・リバビリン 2 剤併用療法を受けた C 型肝炎患者 (平成 25 年 5 月時点；約 13,000 例) に関する検討の結果、患者の受療状況、投与完遂率、ウイルス学

的治療効果に関して、少なからず地域差の存在することが判明した (Masaki N, et al. BMC Public Health 2015)。著効率は投与完遂率と強く相関していることから、投与完遂を妨げる要因の存在が示唆されるが、IFN 受療者における高齢者比率や住民人口あたりの肝臓専門医数とは明らかな相関を認めなかった。先行研究において十分なエビデンスを得ている訳ではないものの、投与完遂率・著効率の劣っている地域は、一次産業主体の人口過疎地域であり、医療資源への診療アクセス面に影響を及ぼしている可能性が想定された。その後のデータの蓄積により、平成 27 年 8 月時点で 2 剤併用療法が約 17,200 例、テラプレビル 3 剤併用療法が約 2,100 例に達したことから、同様の解析を行うこととした。また、平成 20 年度～25 年度の 6 年間に各自治体が交付した IFN 医療費助成受給者証総数が、当該自治体に存在すると推定される C 型肝炎ウイルスキャリア数に見合ったものであるか否かについて検討した。さらに、喫緊の課題である「社会に潜在する B 型・C 型肝炎ウイルスキャリア (未受検者)」の掘り起こしのためのツール開発を分担研究者 (首都大

学東京 渡邊英徳准教授)が行った。

B. 研究方法

・**研究の対象**：IFN 療法に対する医療費助成を平成 20 年 4 月以降に受け、治療効果判定がすでに可能な B 型・C 型肝炎患者。

尚、本研究は研究の趣旨に賛同された自治体から情報提供していただくこととしている。平成 27 年 8 月現在、参加表明された 41 都道府県(北海道、青森、岩手、宮城、秋田、山形、茨城、栃木、群馬、東京、神奈川、新潟、富山、石川、福井、岐阜、山梨、長野、静岡、愛知、滋賀、京都、大阪、兵庫、奈良、和歌山、鳥取、岡山、広島、山口、島根、徳島、香川、愛媛、高知、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、沖縄)のうち 38 都道府県から治療効果判定報告書が送付されている。

・**データ収集方法**：本研究は後ろ向き研究として行なう。個人情報の取扱いに係る受給者同意の有無・同意取得方法については、各都道府県において条例等関係法規に照らし、適宜、判断するものとする。

①主治医が肝疾患 IFN 治療効果判定報告書(別添：以下、報告書という。)を記載する。

②報告書は原則、各都道府県に提出される。

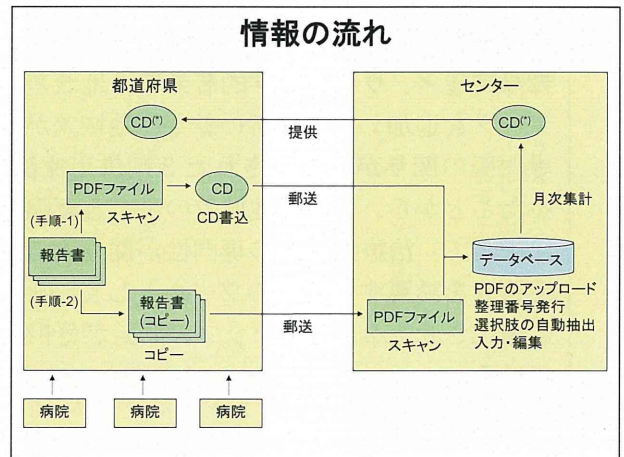
尚、①と②は医療費助成事業として、③以下は本研究事業として行われる。

③各都道府県は、スキャナ(都道府県が備品として保持しているもの)により報告書のオモテ面をパソコンに取り込み、この情報を CD-R 又は紙媒体(報告書オモテ面のみのコピー)として肝炎情報センターへ郵送する。患者および報告医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られない。尚、臨床情報に関する確認作業が後日必要となる場合を想定し、都道府県の行政担当者は連結可能匿名化のための整理番号をオモテ面に記入する。データ郵送(この際、ウラ面に記載された個人情報(住所、氏名等)は都道府県外には出ない)は、随時実施(最低年 1 回)とする。

④肝炎情報センターでは、CD-R に保存された PDF ファイル又は紙媒体からスキャナを用い

て PDF 化したファイルの患者診療情報をサーバにアップロード、電子化し、定期的に CD ファイルを作成し、各都道府県の行政担当者あてデータ、ならびに下記の評価項目に関する解析結果を送付する。

⑤肝炎情報センターでは、本研究事業の解析結果を原著論文として発表するとともに、肝炎情報センターホームページ上へ順次公開する予定である。



・**評価項目**：患者性別、生年月日、IFN 治療期間、初回治療・再治療の区別、診断名(肝組織進展度)、使用薬剤、治療開始時・治療終了時・効果判定時における B 型肝炎ウイルスマーカーないし C 型肝炎ウイルスマーカー、血液検査値、ウイルス学的判定(著効、再燃、無効の区別)、IFN 治療状況、副作用等の詳細、患者の居住地(都道府県名、地域名)

・**解析方法**：

1) IFN 治療に関する各都道府県別の実態解明：先行研究と同様に各種の単純集計、クロス集計を行った。地域差に関する検討に際しては、先行研究では全国を 9 地域に分けていたが、本研究では北海道と東北を別扱いとし、10 地域に分類した。

2) 自治体における C 型肝炎インターフェロン治療達成度に関する検討

各自治体が交付した IFN 医療費助成受給者証総数が、当該自治体に存在すると推定される C 型肝炎ウイルスキャリア数に見合ったものであったかを検証するために、以下の検討を行った。

本研究にご協力いただいている自治体肝炎対策部署に依頼し、平成 20～25 年度に当該自治体で IFN 医療費助成受給者証の交付を受けた肝炎患者の属性データ(B型かC型か、性別、年齢)を収集した。平成 24 年度の人口統計を基に、人口 10 万人あたりの C 型肝炎 IFN 医療費助成受給者数を算出した。

尚、自治体ベースの HCV 抗体陽性率のデータは存在しないため、これに相関することが報告 (Umemura T, J Gastroenterol 2009) されている肝がん年齢調整死亡率(平成 22～26 年の 5 年平均、全年齢)を国立がん研究センターがん情報センターホームページ(http://gdb.gan.joho.jp/graph_db/index?lang=ja)から入手し、その代用とした。

統計学的解析には IBM-SPSS Statistics Ver. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用い、投与完遂率、著効率に寄与する因子はロジスティック回帰分析(多変量解析)で検討した。

・倫理的配慮: 1) 本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従い実施する。また、参加する各施設(本研究の趣旨に賛同した医療機関ならびに都道府県)は疫学研究に関する倫理指針(平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、および臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)に則って本研究を実施するものとする。

2) 研究実施計画書及びその変更については、国立国際医療センター(現国立国際医療研究センター)の倫理委員会及びその小委員会において、その倫理性、科学的妥当性、社会的重要性について十分審議を行い、承認された後に研究を実施する。すでに、国立国際医療センター倫理委員会において承認済みである(平成 21 年 10 月 1 日)。

3) ウラ面に担当医師名、患者(受給者)の氏名、住所、電話番号、受給者証番号等の個人情報等が記載された肝疾患 IFN 治療効果判定報告書が都道府県へ送られることについては、B 型・C 型肝炎患者の IFN 治療に対する医療費助成が都道府県事業という性格で実施されていることから、特に倫理的問題はないが、個人情報

の取扱いに係る受給者同意の有無・同意取得方法については、各都道府県において条例等関係法規に照らし、適宜、判断遺伝子型 1 型 60.6%、2 型 34.1%、3 型 0.2% で年次推移をみると、次第に 2 型の比率が上昇していた(図 2; $P < 0.001$)。これを、ゲノタイプまで測定されていた 11,415 例に関して年次推移(治療効果判定報告書の回収時期で区分)をみると、ゲノタイプの比率では 1b 型が漸減し、1a 型と 2a 型は不変、2b 型が漸増していた(図 3; $P < 0.001$)。するものとする。平成 22 年 4 月以降は、医療機関の手間を減らすために、最初の医療費助成申請の際に、「IFN 公費助成のアウトカムを把握することは医療行政上もきわめて重要ですので、厚生労働省研究班が IFN 治療効果判定報告書の収集・解析を行うことになっています。報告書は患者様の個人情報を自治体担当部署において削除した後に厚生労働省研究班へ送付しますので、全くご心配はありません」のような文言を入れて治療開始前に同意取得を得る様式を採用する自治体が増えつつある。その後、都道府県は肝疾患 IFN 治療効果判定報告書(オモテ面)のみを PDF ファイル化し CD-R に保存したもの、又は紙媒体(報告書オモテ面のみのコピー)を肝炎情報センターへ郵送する。従って、患者および担当医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られないため、個人を特定する情報が外部に漏出する可能性は全くない。

C. 研究結果

C-1. IFN 医療費助成における治療効果判定報告書の収集・再解析

平成 27 年 8 月までに 38 自治体から 26,144 例の報告書が回収された。このうち、問い合わせ中 10 例、諸事由による除外例 287 例を除いた 25,989 例については全国および自治体毎の単純集計、年次推移等の二次解析、および、投与完遂率・著効率に関する多変量解析を行い、一部の解析結果については平成 25 年 5 月時点の解析結果と対比した。尚、本データベースの 97% は C 型肝炎患者であることから、以下の検討

はC型についてのみ実施した。

1) C型肝疾患患者の背景因子：収集した25,989例のうち、B型肝炎775例、C型肝炎単独25,193例、B+C型重複感染21例であった。C型が97.0% (25,214例、年齢中央値60歳)を占めた。C型の性別は男性51.8%、女性48.2%で、年次推移(治療開始年で区分)をみると、男性の比率が漸増していた(図1; $P < 0.001$)。

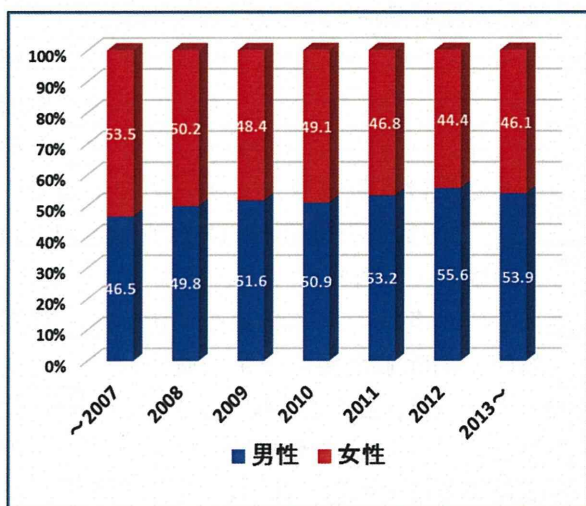


図1 性別の年次推移

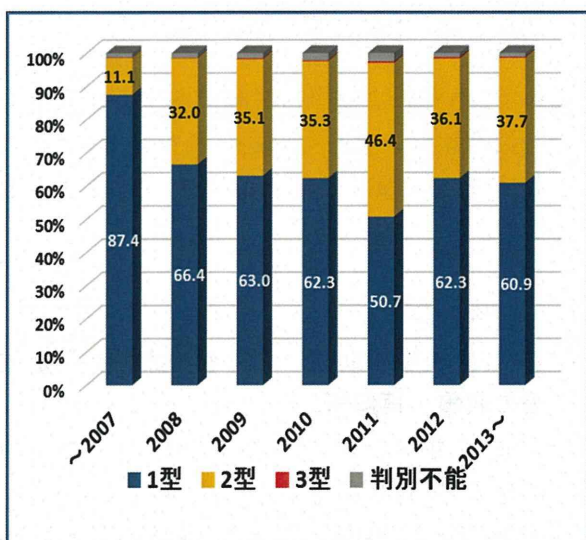


図2 C型肝炎ウイルス遺伝子型の年次推移

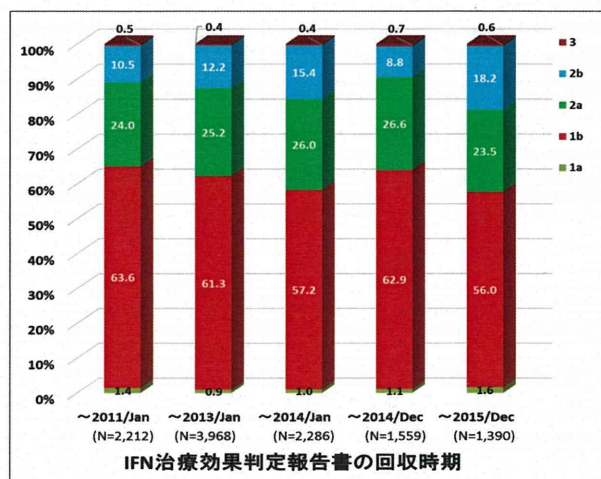


図3 C型肝炎ウイルスゲノタイプの年次推移

2) 治療法と治療効果：治療法の内訳はペグインターフェロン・リバビリン2剤併用18,912例(75.0%)、ペガシス単独2,299例(9.1%)、3剤併用2,132例(8.5%)、IFN単独1,259例(5.0%)などであった。IFN治療効果を著効、再燃、無効、判定不能で分類し、年次推移をみると、経年的に著効率は有意に上昇していた(図4; $P < 0.001$)。これは、遺伝子型2型の増加、および1型への3剤併用療法の導入(2011年~テラプレビル、2013年~シメプレビル)の影響によるものと考えられる。治療法の75%を占めるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果(ITT解析)は1型では著効47.1%、再燃23.8%、無効25.0%、

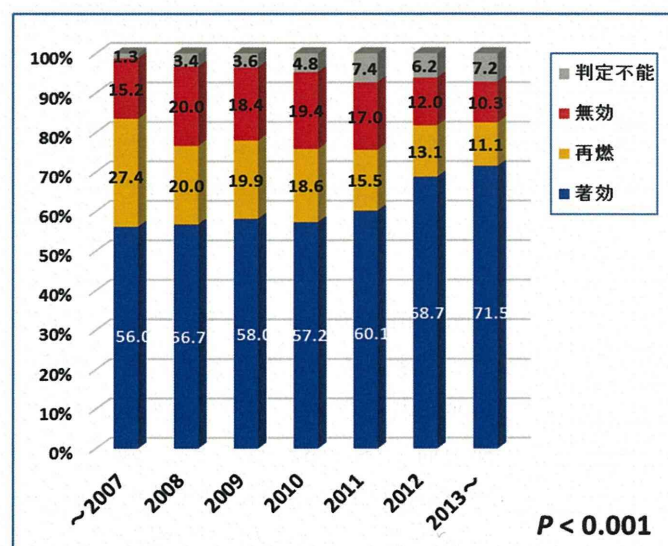


図4 インターフェロン治療効果の年次推移

判定不能 4.1%、2 型では順に、75.9%、13.5%、4.8%、5.8%であった。

3) ペグインターフェロン・リバビリン 2 剤併用療法の投与中止、非著効に関与する因子 (再解析) :

効果判定可能症例 17,237 例を対象とし、先行研究と同様の検討を行った。尚、今回の検討では北海道と東北を別扱いとし、全 10 地域(北海道、東北、関東、甲信越、北陸、東海、近畿、中国、四国、九州)として検討した。2 剤併用療法の投与中止に関与する因子として、高齢 (65 歳以上)、遺伝子型 1 型、治療前 AST 低値、FIB-4 index 高値、治療開始年 (2008 年以降)に加えて、地域差 (九州を対照としたオッズ比 : 北海道 < 東北 < 四国 < 中国 < 近畿 < 1.0) が選択された (論文準備中)。さらに、2 剤併用療法の非著効に関与する因子として、女性、高齢 (65 歳以上)、再治療、遺伝子型 1 型、高ウイルス量 (5.0 LogIU/mL 以上)、治療前 ALT 低値、治療前 PLT 低値、FIB-4 index 高値に加えて、地域差 (九州を対照としたオッズ比 : 四国 < 北海道 < 東北 < 関東 < 東海 < 近畿 < 1.0) が選択された (論文準備中)。

4) 3 剤併用療法に関する解析 :

プロテアーゼ阻害剤であるテラプレビル (2011 年 9 月承認)、シメプレビル (2013 年 9 月承認) を用いた 3 剤併用療法の症例が 2,132 例登録された。内訳はテラプレビル 1,819 例 (85.3%)、シメプレビル 312 例 (14.6%) である。①性別 : 男 55.0%、女性 45.0% ; ②年齢 : 64 歳以下 1,500 例 (70.4%)、65~74 歳 591 例 (27.7%)、75 歳以上 41 例 (1.9%) ; ③初回 45.9%、再治療 54.1% ; ④治療完遂 / 有害事象で中止 / 有害事象以外で中止 / 不明 = 1,826 例 (85.6%) / 228 例 (10.7%) / 76 例 (3.6%) / 2 例 ; ⑤治療効果 : 著効 / 再燃 / 無効 / 判定不能 = 1,663 例 (78.7%) / 203 例 (9.6%) / 162 例 (7.7%) / 85 例 (4.0%) であった。中止理由となった有害事象は、多い順に倦怠感 (63 例)、薬疹 (54 例)、食欲不振 (48 例)、精神神経症状 (42 例)、貧血 (28 例)、腎障害 (20 例)、嘔吐 (15 例)、網膜症 (12 例)、

等であった (一部重複あり)。投与完遂率、著効率ともに治験時のデータを上回っており、一方、グレード 3 以上の重篤な皮膚障害の頻度は 10 例前後とかなり減少していることから、担当医がさまざまな工夫をしつつ 3 剤治療を行っていることが確認された。

5) 3 剤併用療法の投与中止、非著効に関与する因子 : 効果判定可能な 2,014 例における投与中止に関与する因子として、女性、高齢 (65 歳以上)、治療前 PLT 低値に加えて、地域差 (九州を対照としたオッズ比 : 東北 < 四国 < 東海 < 北海道 < 中国 < 関東 < 1.0) が選択された (論文準備中)。3 剤併用療法の非著効に関与する因子として、女性、再治療、高ウイルス量、治療前 PLT 低値、投与中止が選択されたが、地域は単変量、多変量共に有意な因子として抽出されなかった (論文準備中)。その理由として、3 剤併用療法では肝臓学会専門医の関与が必須要件とされたことが寄与した可能性がある と推定している。

C-2. 自治体における C 型肝炎インターフェロン治療達成度に関する検討

データを送付していただいている 38 自治体のうち 27 自治体から 6 年分の患者属性データを入手した。図 5 の横軸は人口 10 万人あたりの C 型肝炎 IFN 医療費助成受給者数、縦軸は肝がん年齢調整死亡率 (HCV 抗体陽性率に比例) である。前者では自治体間で 80~350 (人 / 人口 10 万人) と 4 倍強の差があること、後者では 8~16 (人 / 人口 10 万人) と 2 倍の差があることが分かる。2 つのパラメーターの分布をみると、肝がん死亡率の最も高い佐賀県では IFN 医療費助成申請率も最高値であった。赤線で示した回帰直線に隣接して位置する自治体は「治療導入が標準的に行われている」ことを意味し、左上方に偏位している自治体では「治療導入がやや不十分」、右下方に偏位している自治体は「治療導入が標準以上」と評価しうると考えている。肝炎ウイルスキャリアの掘り起こし、患者・医療者への啓発活動はわが国の肝炎対策における喫緊の課題ではあるが、特に、

赤線より左上方に偏位している自治体に求められている。

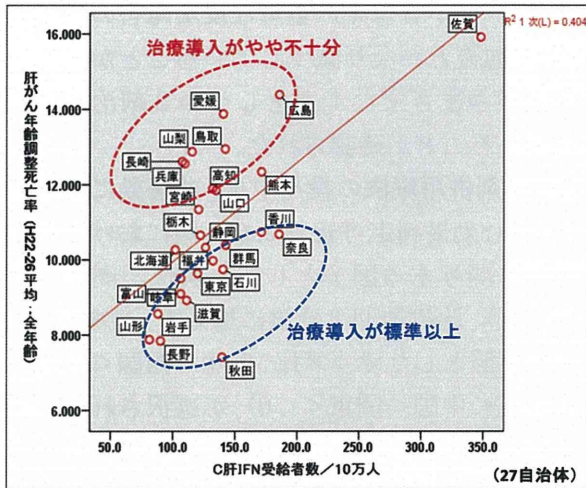


図5 C型肝炎IFN医療費助成受給者数と肝がん年齢調整死亡率との対比

C-3 分担研究者の研究報告

・渡邊英徳分担研究者（首都大学東京）：

肝炎情報センターホームページ上で公開している「肝炎ウイルス検査マップ」のユーザビリティの向上を主目的として、一般住民が肝疾患診療連携拠点病院、肝疾患専門医療機関、保健所、肝炎検査委託医療機関の施設情報に容易にアクセスできるよう、あらたな肝炎マップの開発を行った。そのためにまず、医療機関・保健所の最新情報を、ホームページ（肝炎情報センター、厚生労働省等）閲覧・各自治体肝炎対策担当部署への問い合わせによって取得した。次いで、JavaScript デジタルアースライブラリを利用し、肝炎マップ試作版を作成した。まず、JSON の記述を簡素化し、ウェブブラウザの負荷を軽減した。さらに、ズームイン度合いに応じたマーカ切換によって、各医療機関の位置を識別しやすくした（図6）。加えて、詳細情報のバルーン内表示と Google®ストリートビューの組み込みによって、医療機関の位置と、詳細情報・周辺状況の同時閲覧を可能にした。これらのデザインによって、ユーザビリティを格段に高めることが可能になった。

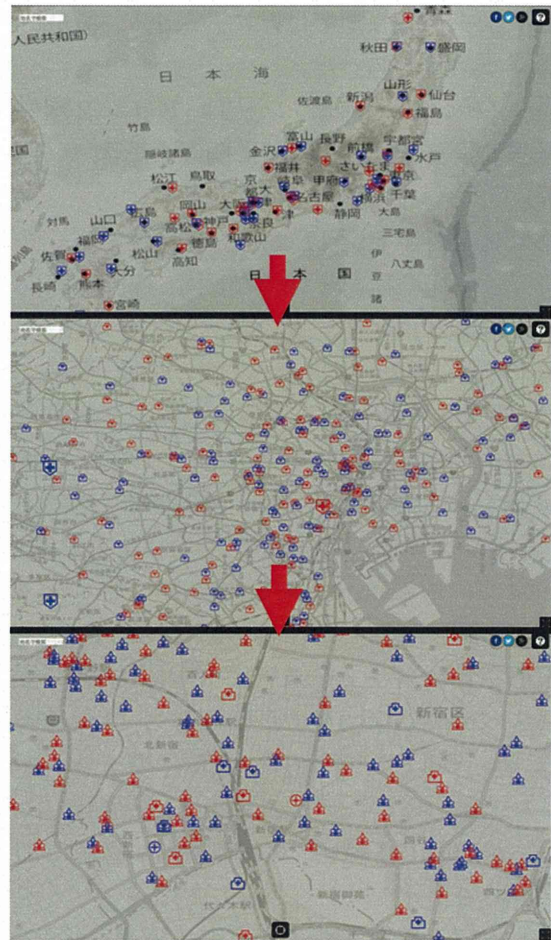


図6 ズームイン度合いに応じたマーカ切換

D. 考察

厚生労働省健康局肝炎対策推進室資料によると平成20～26年度の7年間でIFN医療費助成の交付を受けた患者数は約17万2千人に達しており、当初の予測をかなり下回ってはいるものの、多額の公費助成が行われてきたわけで、そのアウトカムを正確に把握することはきわめて重要である。先行研究から継続しているIFN医療費助成を受けた肝疾患患者データベースは順調に構築が進み、当初予定した3万例には及ばないものですが26,000例以上に達している。

平成25年度5月時点での解析では、C型肝炎患者の受療状況、2剤併用療法における投与完遂率・ウイルス学的治療効果に関して、少なからず地域差の存在することが判明した。特に、完遂率・著効率に関して北海道・東北、四国の3地域で劣っており、その要因として、こ

これらの地域が一次産業主体の人口過疎地域であり、医療資源への診療アクセス面に課題のある可能性が示唆された。今回、平成 27 年 8 月時点でのデータを用いて再解析したところ、著効率の劣る地域が四国、北海道、東北に加えて関東、東海、近畿の 6 地域に拡大している知見が得られた。興味深いことに、平成 23 年度以降臨床応用され、肝臓専門医の関与が必須とされた 3 剤併用療法については、地域は単変量、多変量共に有意な因子として抽出されなかったことから、治療担当医の専門性の多寡が 2 剤併用療法のアウトカムに影響した可能性が推定された。

また、IFN 医療費助成受給者証の交付件数がその地域の HCV キャリア率に見合っているかを検証したところ、未だ目標を達成していない自治体の存在が判明した。これらの自治体では、社会に潜在する肝炎ウイルスキャリアの掘り起こしとともに、肝炎ウイルスマーカー陽性者を二次精検、定期的フォローアップ、および抗ウイルス療法へ効率的に誘導する施策が求められよう。

本研究では、一般住民の肝炎ウイルス検査受検率、ならびに医療機関受診率の一層の向上を図るために、拠点病院肝炎患相談センターの認知度を高めるためのリーフレット作成・配付（本研究報告書の業績資料として添付）、および、肝炎マップ試用版の作成を行った。特に、後者については、スマートフォンからのアクセスを念頭においたものであり、肝炎ウイルスキャリアの掘り起こしに大いに貢献するツールとなりうると期待される。

E. 結論

肝疾患診療レベルのさらなる均てん化を目指すには医療資源への診療アクセスの改善に加えて、治療担当医の専門的能力を高める必要がある。そのためには病診連携、病病連携のさらなる充実とともに、住民、医療従事者への啓発活動の推進が重要である。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表：

I. 英文

1. Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M, prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database. Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2015 Jun 19;15:566. doi: 10.1186/s12889-015-1891-2.
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. *HepatoI Res* 45(8): 829-836, 2015.
3. Ide K, Kawasaki Y, Yamada H, Masaki N. Regional differences in hepatitis C treatment with peginterferon and ribavirin in Japan: a retrospective cohort study. *Drug Design, Development and Therapy* (in press)

II. 国際学会発表

1. Ide K, Kawasaki Y, Akutagawa M, Yamada H, Masaki N. Regional differences of hepatitis C treatment in Japan: A study using nationwide database. 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan. 2016/2/22 (oral presentation).
2. Akutagawa M, Kawasaki Y, Kawasaki A, Ide K, Yamada H, Masaki N. Cost-effectiveness of IFN α 2b + RBV for hepatitis C: results based on the interferon database. 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Tokyo, Japan. 2016/2/21 (poster presentation).
3. Sato I, Kawasaki Y, Imai T, Tanaka S,

Miyaoka E, Yamada H, Shimbo T, Masaki N.
The safety of pegylated interferon α -2a
and α -2b combined with ribavirin in
patients with chronic hepatitis C based
on the Japanese Interferon Database.
31st International Conference on
Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk
Management. Boston, USA. 2015/8/25.

Ⅲ. 国内学会発表

1. 井出和希, 川崎洋平, 山田浩, 正木尚彦.
慢性 C 型肝炎治療の地域差: 全国規模のデ
ータベースによるゲノタイプ毎の解析.
日本薬学会 第 136 年会. 神奈川県, パシ
フィコ横浜. 2016 年 3 月 27 日.
2. 芥川麻衣子, 川崎洋平, 川崎温子, 井
出和希, 山田浩, 正木尚彦. 慢性 C 型
肝炎に対するペグインターフェロン・リバ
ビリンの費用対効果. 第 36 回日本臨床薬
理学会. 東京都, 京王プラザホテル.
2015 年 12 月 9 日.
3. 井出和希, 川崎洋平, 内田麻貴, 山田浩,
正木尚彦. 慢性 C 型肝炎に対するペグイ
ンターフェロン・リバビリン併用療法の奏
効率: 地域差を考慮した解析. 第 36 回日
本臨床薬理学会. 東京都, 京王プラザホ
テル. 2015 年 12 月 8 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

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服政策研究事業
「全国規模インターフェロン・データベースの二次利用による
今後の肝炎対策のあり方に資する研究 (H27-肝政-指定-007)」

平成 27 年度分担研究報告書

「肝炎データベースの可視化研究」

研究分担者： 渡邊英徳 首都大学東京 システムデザイン学部情報学 准教授

研究要旨：本研究の目的は、「肝炎ウイルス検査マップ」のユーザビリティの向上である。そのためにも、医療機関の情報について、ホームページ・各自治体肝炎対策担当部署への問い合わせによって取得した。次いで、JavaScript デジタルアースライブラリを利用し、肝炎マップ試用版を作成した。まず、JSON の記述を簡素化し、ウェブブラウザの負荷を軽減した。さらに、ズームイン度合いに応じたマーカ切替によって、各医療機関の位置を識別しやすくした。加えて、詳細情報のバルーン内表示と Google®ストリートビューの組み込みによって、医療機関の位置と、詳細情報・周辺状況の同時閲覧を可能にした。これらのデザインによって、ユーザビリティを高めることができたと考える。

研究協力者：

江口有一郎 (佐賀大学)

岡田倫明 (佐賀大学)

早川聖奈 (首都大学東京)

ティを向上させることを本分担研究の主目的とした。

B. 研究方法

1) 医療機関情報の取得方法：

①肝疾患診療連携拠点病院：すでに公開されている国立国際医療研究センター肝炎情報センターホームページ (<http://www.kanen.ncgm.go.jp/index.html>) から入手した。肝臓学会専門医数、指導医数は日本肝臓学会ホームページ (http://www.jsh.or.jp/medical/specialists/specialists_list) から入手した。

②肝疾患専門医療機関：肝炎情報センターホームページ、および、および厚生労働省ホームページ「B型肝炎訴訟について」サイトの「肝疾患専門医療機関の一覧 (厚生労働省調べ；平成 26 年 12 月 1 日現在) 全体版

A. 研究目的

肝炎総合対策推進国民運動事業「知って、肝炎プロジェクト」、および厚生労働科学研究班 (研究代表者：慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室加藤真吾先生) で作成した「肝炎ウイルス検査マップ」等を利用し、これらの各種広報・啓発活動が、各自治体におけるウイルス性肝炎陽性患者の受診・受療行動に与える影響や、それらを促進するための因子を検証することが本研究班の当初の主目的であった。ただし「肝炎ウイルス検査マップ」等については、ユーザビリティが必ずしも高くないとの指摘もあることから、2D・3D マップ構築ライブラリの導入による改訂を図り、ユーザビリ

(<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakuujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000072224.pdf>)」を参考に平成 27 年 12 月に作成し、平成 28 年 2 月時点での変更の有無につき各自治体肝炎対策担当部署へ問い合わせし確認した。

③保健所、委託医療機関：平成 28 年 2 月時点での最新情報につき、各自治体肝炎対策担当部署へ問い合わせし確認した。尚、健康増進事業に係る市町村による委託医療機関については、可能な範囲で情報提供を依頼した。不完全な地域については、今後順次更新して行く方針である。

2) 肝炎マップの作成方法：

①マップ構築ライブラリの選定

JavaScript デジタルアースライブラリの Cesium をカスタマイズして用いる。Cesium には、同等の機能を持つ他の地図サービスや API と比べて、以下のメリットがある。

- JavaScript のみで記述されており、クロスプラットフォームの Web ブラウザで動作する。
- オープンソース・ソフトウェアであることから、用途を問わず、自由に利用できる。
- 国土地理院のタイルデータなど、オープンな地図リソースを組み込める。
- 2D・3D モードを必要に応じて切り替えられる。

②データ形式

Cesium のデフォルト JSON 記法である CZML 形式を簡素化して用いる。本研究で数万件のデータをマーカ化するため、冗長性の高い CZML を用いると、処理が重くなる。そこで、各医療機関の ID、名称、診療費、カテゴリー、緯度経度、説明文のみが記述されたフォーマットとする。図 1 に例を示す。

```
{
  "id": 122248,
  "name": "那覇市立病院",
  "price": 1,
  "category": 0,
  "position": {
    "cartographicDegrees": [
      127.75288,
      26.256165,
      500
    ]
  }
}
```

図 1 フォーマット例

このデータを JavaScript で処理し、マーカ化して地図上に表示する。データを軽量化し、Web ブラウザのデータ処理負荷を軽減するために、各診療施設の電話番号・住所などの情報は JSON 内には記述せず、サーバサイドで管理し、cgi をインラインフレーム内に呼び出して表示する。

③インターフェイスデザイン

全マーカを一括で表示すると画面内が混雑し、視認性が低下するおそれがある。そこで、地図のズームイン度合に沿って、連携拠点病院、専門医療機関、委託、保健所の順で、徐々に表示されるようにする。また、各マーカを識別しやすくなるために、個別のアイコンを設定する。詳細については C. 研究結果において説明する。

④Google®ストリートビューの組み込み

マップを利用するユーザにとって、診療機関のファサードや周辺の街並みは、実際に

診察を受ける足がかりとなる重要な情報である。しかしながら、各診療機関の場所をマーカで示すだけでは、こうした情報を十分に伝えることができない。そこでGoogle®ストリートビューを組み込み、各マーカ周辺の360度パノラマ画像を閲覧できるようにする。詳細についてはC. 研究結果において説明する。

(倫理面への配慮)

本研究では、最終的には拠点病院、専門医療機関に所属する肝臓専門医数、指導医数を付加情報として掲載する予定であるが、特に個人が特定されうる情報は含まない。また、肝炎マップに掲載する医療機関情報はすでに公開されているものに限定する。

C. 研究結果と考察

1) 肝炎マップ試用版の作成

B. で述べた指針に沿って肝炎マップ試用版を作成した。

図2に、マップでズームイン操作を行った状態を示す。日本全体→東京都23区→新宿付近へとズームするにつれて、表示されるマーカが切り換わり、画面内のマーカ数が一定以下に保たれている。このデザインによって、画面内が混雑せず、各マーカを識別しやすくなっている。従って、ユーザビリティが高まったと考えられる。

さらに図3に、マーカをクリックしたのち、バルーン内に医療機関の詳細情報が提示された状態と、さらに画面上部のボタンをクリック後に、医療機関周辺のパノラマ画像が表示された状態を示す。

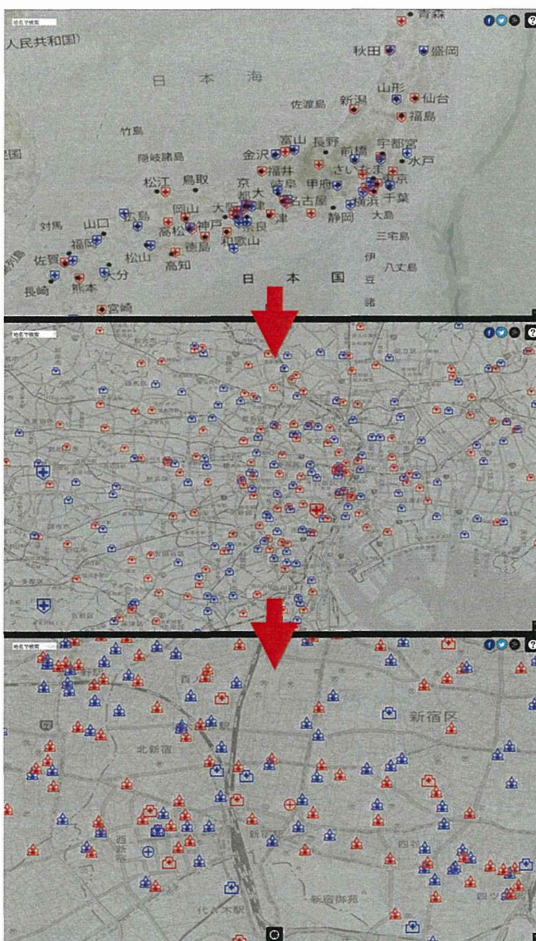


図2 ズームイン度合いに応じたマーカ切換



図3 詳細情報とGoogle®ストリートビュー

このデザインによって、医療機関の位置をマップで俯瞰しつつ、詳細情報・周辺状況を同時に閲覧することが可能になる。従って、ユーザビリティが高まったと考えられる。

D. 結論

本研究の目的は、「肝炎ウイルス検査マップ」のユーザビリティの向上である。そのためにまず、医療機関の情報について、ホームページ・各自治体肝炎対策担当部署への問い合わせによって取得した。次いで、JavaScript デジタルアースライブラリを利用し、肝炎マップ試用版を作成した。まず、JSON の記述を簡素化し、ウェブブラウザの負荷を軽減した。さらに、ズームイン度合いに応じたマーカ切替によって、各医療機関の位置を識別しやすくした。加えて、詳細情報のバルーン内表示と Google® ストリートビューの組み込みによって、医療機関の位置と、詳細情報・周辺状況の同時閲覧を可能にした。これらのデザインによって、ユーザビリティを高めることができたと考ええる。

E. 研究発表

・招待講演：

1. 渡邊英徳：「ようやく地球もオープンソースに：Migrating from Google Earth API to Cesium」；東京大学空間情報科学研究センター「次世代社会基盤情報」寄付研究部門第 13 回公開シンポジウム「G 空間プラットフォームの民間開放に向けて～サイトの試験公開始めます～」，東京大学空間情報科学研究センター，2016 年 1 月 26 日。

2. 渡邊英徳：「肝炎総合対策推進におけるデジタルマップとアーカイブの活用」；平成 27 年度第 2 回都道府県肝疾患診療連携拠点病院責任者向け研修会，国立国際医療研究センター，2016 年 1 月 15 日。

3. 渡邊英徳：「データを紡いで社会につなぐ」；InterBEE 2015 映像シンポジウム，幕張メッセ国際会議場，2015 年 11 月 19 日。

4. 高野明彦，渡邊英徳：「検索の新地平～未来はグーグルのむこうにある～」；第 10 回 角川インターネット講座「THE SALON」，角川第 3 本社ビル，2015 年 8 月 26 日。

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	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－基礎と臨床の最新研究動向－日本臨床73巻増刊号1	日本臨床社	東京	2015	782-787
	村田一素、正木尚彦	肝炎・肝硬変		ガイドライン外来診療2015	日経メディカル開発	東京	2015	173-184
	正木尚彦	肝炎ウイルス検査（B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、A型肝炎ウイルス）	矢富 裕、野田光彦	健康診断と検査がすべてわかる本	時事通信社	東京	2015	108-111
	正木尚彦	B型慢性肝炎の動向：概論		新ウイルス性肝炎学－最新の基礎・臨床研究情報－	日本臨床社	東京	2015	336-342

【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
○	Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, Mizokami M, <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	45(8)	829-836	2015
○	Sato I, Shimbo T, Kawasaki Y, <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
	Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsunami H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, Naito S, Kimura T, Yamagiwa Y, Korenaga M, Imamura M, <u>Masaki N</u> , Izumi N, Kage M, Mizokami M, Kanto T	Association of serum IFN- λ 3 with inflammatory and fibrosis markers in patients with chronic hepatitis C virus infection.	J Gastroenterol	50(8)	894-902	2015
	Iio E, Matsuura K, Nishida N, Maekawa S, Enomoto N, Nakagawa M, Sakamoto N, Yatsunami 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	45(12)	1163-1169	2015
	Hiramane 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	50(10)	1069-1077	2015
	Nozaki Y, Fujita K, Wada K, Yoneda M, Kessoku T, Shinohara Y, Imajo K, Ogawa Y, Nakamura M, Saito S, <u>Masaki N</u> , Nagashima Y, Terauchi Y, Nakajima A	Deficiency of iNOS-derived NO accelerates lipid accumulation-independent liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis mouse model.	BMC Gastroenterol	15	42	2015