

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。

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。

報告書は原則、各都道府県に提出される。

尚、とは医療費助成事業として、以下は本研究事業として行われる。

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。

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。

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。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 型肝炎患者の背景因子: 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

(WEB 登録時の容量制限のため割愛)

図2 C型肝炎ウイルス遺伝子型の年次推移

(WEB登録時の容量制限のため割愛)

図3 C型肝炎ウイルスゲノタイプの年次推移

(WEB登録時の容量制限のため割愛)

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%、

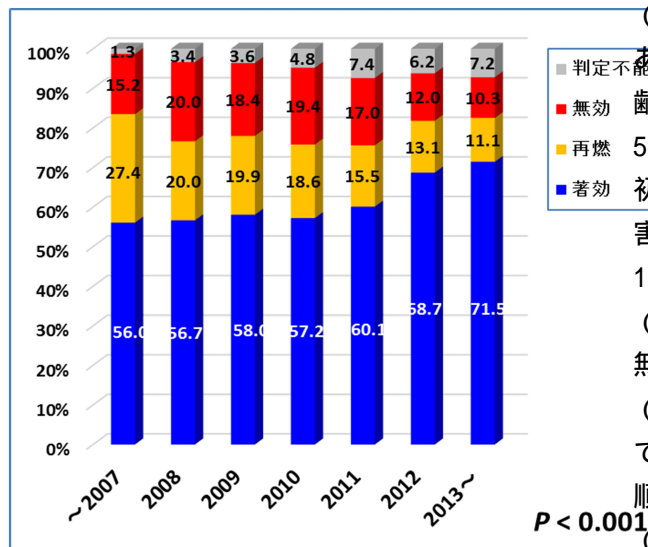


図4 インターフェロン治療効果の年次推移

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。性別:男55.0%、女性45.0%;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%);初回45.9%、再治療54.1%;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;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、非著効に関する因子:効果判定可能な2,014例における投与

中止に關与する因子として、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關与する因子として、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關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

（WEB 登録時の容量制限のため割愛）

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

（WEB 登録時の容量制限のため割愛）

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のすでに 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ある地域のHCVキャリア率に見合っ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、拠点病院肝疾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：

・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. **Hepatol 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)

・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 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.

. 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