

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）  
平成 28 年度 分担研究報告書  
肝炎ウイルス感染状況と感染後の長期経過に関する研究

広島県の B 型・C 型慢性肝疾患に対する  
インターフェロン治療の効果に関する検討

研究代表者：田中 純子<sup>1)</sup>

研究協力者：杉山 文<sup>1)</sup>、海嶋照美<sup>1)2)</sup>、西田ルリコ<sup>2)</sup>、栗栖あけみ<sup>1)</sup>

1)広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学

2)広島県健康福祉局薬務課

#### 研究要旨

わが国では 2008 年より B 型・C 型慢性肝疾患患者のインターフェロン（以下、IFN）治療に対する医療費助成を開始し、以後助成制度の拡充を行ってきた。

本研究では広島県において IFN 治療に対する医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状について明らかにすることを目的とし、広島県に提出された「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」の集計・解析を行った。本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている（E-13 号）

1. 広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受け、治療終了 6 ヶ月後以降に治療効果報告書が提出された HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人を集計・解析対象とした。
2. 医療費助成申請時の平均年齢は HBV キャリアでは 35.9 (±9.3) 歳、HCV キャリアでは、59.3 (±12.0) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。
3. HBV キャリアの 85.1%、HCV キャリアの 83.9%が IFN 治療を完遂した。
4. HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3%に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4%であった。HBe 抗原陰性慢性肝炎患者においては、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4%であった。
5. HCV キャリアにおける SVR 率は 64.6%であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた 2,673 人中 1,726 人が治療終了 6 か月後 SVR と判定された。
6. HCV genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者は若年者と比べ IFN 治療が中止された割合が有意に高かった。

広島県において医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状を明らかにした。今後は Direct Acting Antivirals (DAAs) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

## A．研究目的

わが国では 2008 年より B 型・C 型慢性肝疾患患者のインターフェロン（以下、IFN）治療に対する医療費助成を開始し、以後助成制度の拡充を行ってきた。

本研究では広島県において IFN 治療に対する医療費助成を受けた B 型・C 型慢性肝疾患患者の患者背景、治療効果の現状について明らかにすることを目的とし、広島県に提出された「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」の集計・解析を行った。

## B．研究方法

広島県において肝炎医療費助成を 2008 年から 2014 年の期間中に受給した B 型慢性肝疾患患者は 3,674 人、C 型慢性肝疾患患者は 6,711 人であった。そのうち「IFN 治療」に対する助成を受けたのは、HBV キャリア 265 人、HCV キャリア 5,825 人であった。

「IFN 治療」に対する医療費助成を受けた者のうち、治療終了 6 ヶ月後以降に「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」が主治医から広島県に提出された HBV キャリア 114 人、HCV キャリア 2,673 人、合計 2,787 人を集計対象とした。

尚、対象者に HBV、HCV の重複治療はなかった。

広島県健康福祉局薬務課が保管している「肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書」を連結不可能匿名化し、厚生省肝炎疫学研究班（広島大学）においてデータの集計・解析を行った。

すべての対象者は肝炎治療受給者証交付申請書において、治療効果判定報告書が、厚生労働省の研究班による研究目的に利用されることについて書面にて同意をしている。

なお、本研究は広島大学の疫学研究倫理審査委員会の承認を得ている（E-13 号）。

## C．研究結果

### 1) IFN 治療費助成開始時の年齢・診断・線維化・使用薬剤

#### (1) HBV キャリア

HBV キャリア 114 人中、男性は 79 人（69.3%）、女性は 35 人（30.7%）であった。

IFN 治療費助成開始時の平均年齢は  $35.9 \pm 9.3$  歳（17-66 歳）であった。男女別では、男性  $35.0 \pm 8.9$  歳（17-66 歳）、女性  $37.9 \pm 9.8$  歳（19-61

歳）であった（図 1）。

IFN 治療開始時の診断は全例慢性肝炎であり、HBe 抗原陽性慢性肝炎は 75.4%（86 人、男性 59 人、女性 27 人）、HBe 抗原陰性慢性肝炎は 24.6%（28 人、男性 20 人、女性 8 人）であった。線維化については F2 が 25.4% ともっとも多く、次いで F1 が 8.8%、F3 が 3.5% であり、62.3% は不明であった（図 2）

#### (2) HCV キャリア

HCV キャリア 2,673 人中、男性は 1,333 人（49.9%）、女性は 1,340 人（50.1%）であった。

IFN 治療費助成開始時の平均年齢は  $59.3 \pm 12.0$  歳（18-84 歳）であった。男女別では、男性  $58.4 \pm 11.5$  歳（18-84 歳）、女性  $60.2 \pm 10.6$  歳（18-84 歳）であった（図 1）。

HCV キャリアの Genotype は 1b 型 60.0%、2a 型 21.4%、2b 型 11.0% であった。

IFN 治療開始時の診断は慢性肝炎 94.2%、肝硬変 3.9% であった。線維化については F1 が 15.8% ともっとも多く、次いで F2 が 11.9%、F3 が 9.9%、F4 が 2.1% であり、58.7% は不明であった。

使用薬剤は IFN/RBV がもっとも多く 72.1%、次いで IFN/RBV/TVR が 15.7% であった（図 2）

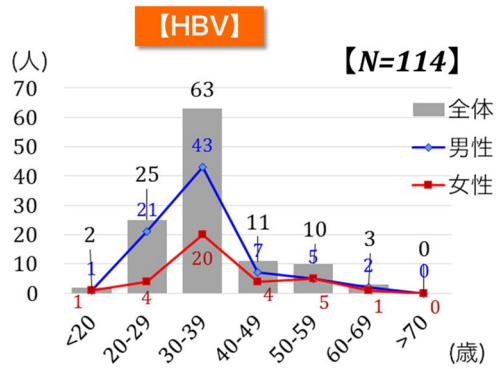
## 2) IFN 等、これまでの抗ウイルス治療歴

### (1) HBV キャリア

HBV キャリア 114 人中、初回治療は 72.8%、これまでに抗ウイルス治療歴がある人（再治療）は 25.4% であった。これまでの治療歴について男女に有意差は認めず（ $p=1.000$ ）、性別年齢階級別にも有意差は認めなかった（男性  $p=0.1593$ 、女性  $p=0.3937$ ）。

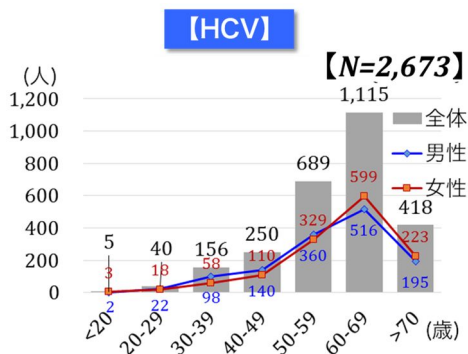
### (2) HCV キャリア

HCV キャリア 2,673 人中、初回治療は 65.5%、再治療は 34.0% であった。治療歴について男女に有意差は認めなかったが（ $p=0.6100$ ）性別年齢階級別にみると、男女ともに高齢者において再治療の割合が有意に高かった（男性  $p<0.0001$ 、女性  $p<0.0001$ ）。



平均年齢 (min~max)

全体 (N=114)	35.9歳 ±9.3 (17歳~66歳)
男性 (N=79)	35.0歳 ±8.9 (17歳~66歳)
女性 (N=35)	37.9歳 ±9.8 (19歳~61歳)



平均年齢 (min~max)

全体 (N=2,673)	59.3歳 ±12.0 (18歳~84歳)
男性 (N=1,333)	58.4歳 ±11.5 (18歳~84歳)
女性 (N=1,340)	60.2歳 ±10.6 (18歳~84歳)

図1. IFN 治療費助成開始時の年齢 (広島県 2008年-2014年) HBV キャリア 114人、HCV キャリア 2,673人

### 3) 性別年齢階級別にみた IFN 治療完遂率 (図3)

#### (1) HBV キャリア

HBV キャリア 114人中、IFN 治療を完遂したのは、85.1%であった。IFN 治療完遂率について、男女に有意差は認めず (p=0.9005) 性別年齢階級別にも有意差は認めなかった (男性 p=0.1052、女性 p=0.8408)。

#### (2) HCV キャリア

HCV キャリア 2,673人中、IFN 治療を完遂したのは 83.9%であった。IFN 治療完遂率について男女に有意差は認めなかったが (p=0.6110) 性別年齢階級別にみると、男女ともに高齢者ほど IFN 治療中止の割合が有意に高かった (男性 trend p<0.0001、女性 trend p<0.0001)。60歳代では男性 16.9%、女性 18.4%、70歳以上では男性 25.6%、女性 22.9%が IFN 治療を中止した。

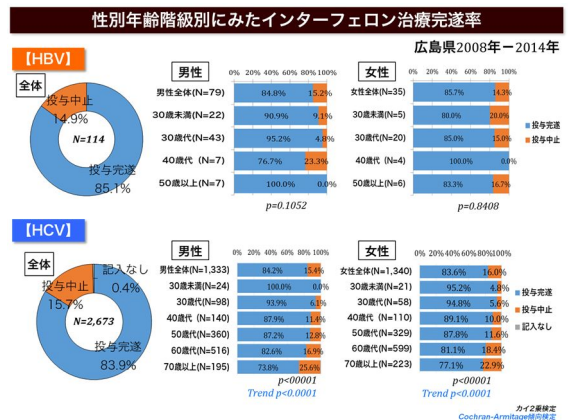


図3. 性別年齢階級別にみた IFN 治療完遂率 (広島県 2008年-2014年)

HBV キャリア 114人、HCV キャリア 2,673人

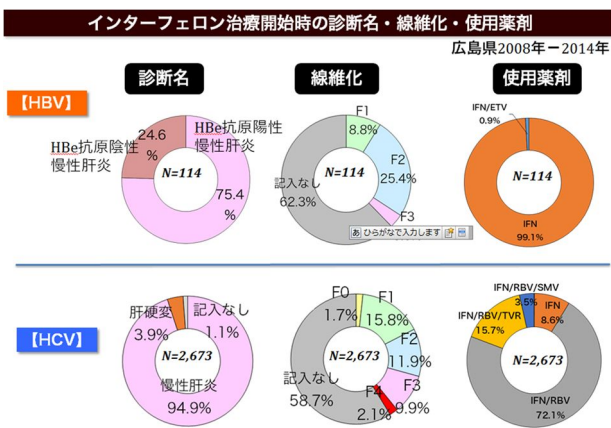


図2. IFN 治療開始時の診断、線維化、使用薬剤 (広島県 2008年-2014年) HBV キャリア 114人、HCV キャリア 2,673人

### 4) IFN 治療効果

#### (1) HBV キャリア

HBe 抗原陽性慢性肝炎患者 86人中、治療終了6ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3% (20人) に認められた。治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった HBe 抗原陽性慢性肝炎患者は 84人であり、そのうち治療終了6ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満となっていた人は 21.4% (18人) であった。

HBe 抗原陰性慢性肝炎患者 28人中、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人は 11人であり、そのうちが治療終了6ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満となっていた人は 4

人 (36.4%) であった。

(2) HCV キャリア

HCV キャリア 2,673 人中、治療終了 6 ヶ月後に血中 RNA 持続陰性化 (Sustained virological response; SVR) が得られた人は 1,726 人、SVR 率は 64.6% であった。

年齢階級別にみると、高齢者において SVR 率が低い傾向を認め (trend  $p < 0.0001$ ) 30 代以下では SVR 率 91.0% であるが 60 代では 60.5%、70 代以上では 53.1% であった。また、60 代では 19.2%、70 代以上では 20.1% の HCV キャリアにおいて、治療終了時には陰性化した血中 RNA が治療効果判定時 (治療終了 6 か月後) に再び陽性化 (再燃) した (図 4)。

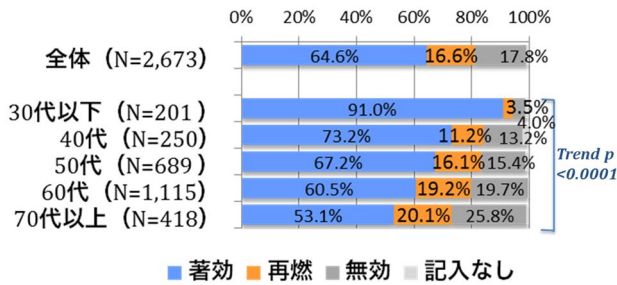


図 4 . 年齢階級別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

治療歴別にみると、Genotype1 型では、初回治療例 (N=950) の SVR 率 57.7%、再治療例 (N=662) の SVR 率 59.2% に有意差は認めなかった ( $p=0.4632$ )。一方、Genotype2 型では、初回治療例 (N=676) の SVR 率 80.8% は、再治療例 (N=183) の SVR 率 61.2% よりも有意に高かった ( $p < 0.0001$ )。

年齢階級別にみると、Genotype1 型・2 型とも、初回治療においては、高齢者の SVR 率が有意に低かった (trend  $p < 0.0001$ )。再治療例においては genotype1 型では年齢と SVR 率に有意差を認めなかったが ( $p=0.2896$ )、Genotype2 型では年齢階級別 SVR 率に有意差を認めた ( $p=0.0364$ ) (図 5)。

治療法別にみると、HCV genotype1 型・初回治療では、IFN 単剤治療 (N=64) による SVR 率 76%、IFN/RBV 治療 (N=703) による SVR 率 49%、IFN/RBV/TVR (or SMV) 治療 (N=182) による SVR 率 83% であった。IFN/RBV 治療および IFN/RBV/TVR (or SMV) 治療では初回治療の方が再治療よりも有意に SVR 率が高かった ( $p=0.0373$ ,  $p=0.0462$ )。

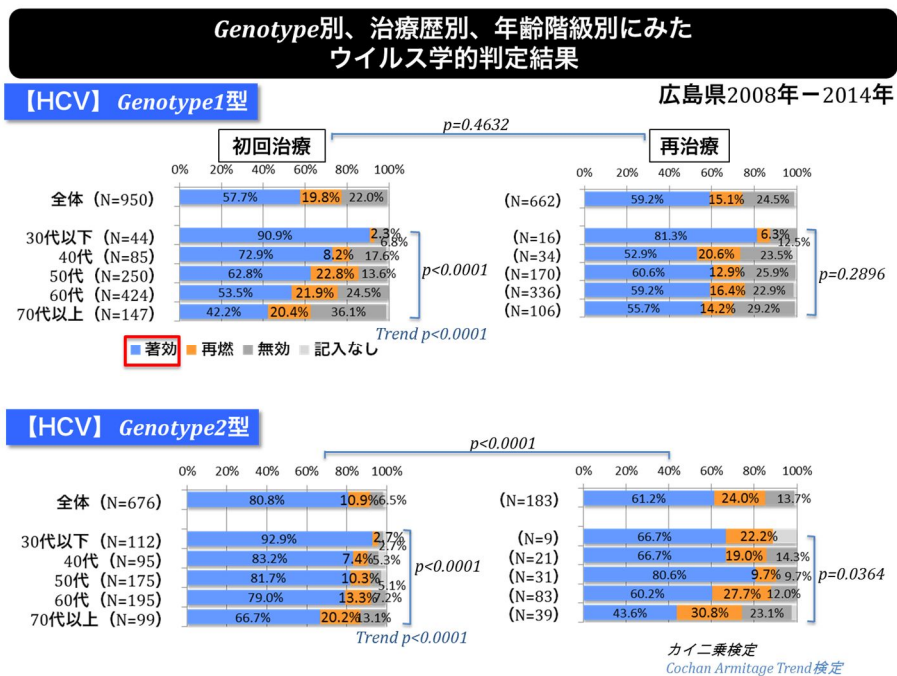


図 5 . Genotype 別・治療歴別・年齢階級別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

HCV genotype2 型・初回治療では IFN 単剤治療 (N=123) による SVR 率は 83%、IFN/RBV 治療 (N=553) による SVR 率は 80%であった。IFN/RBV 治療では

初回治療の方が再治療よりも有意に SVR 率が高かった (p<0.0001) (図 6)。

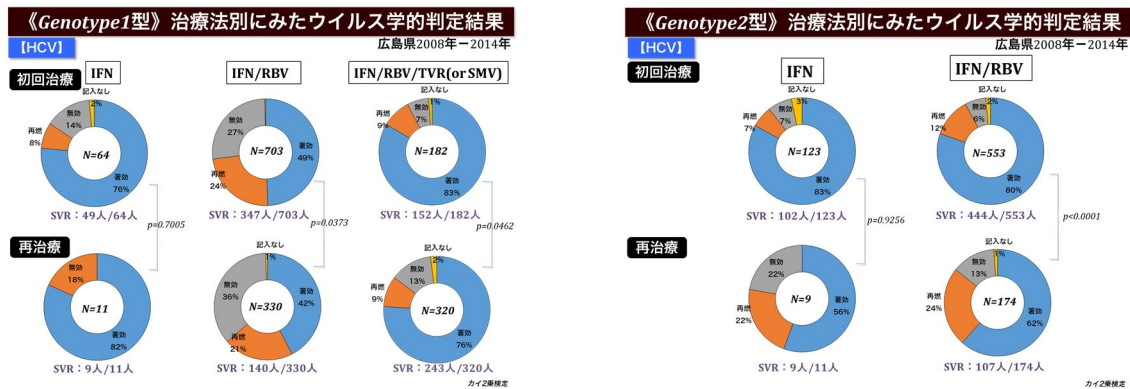


図 6 . Genotype 別・治療法別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

D . 考察および E . 結論

広島県における肝炎医療費助成のうち IFN 治療に対する助成を 2008 年から 2014 年度までに受けた HBV キャリア 114 人・HCV キャリア 2,673 人の治療効果を集計・解析した。

HBV キャリアでは、申請時の平均年齢は 35.9 ( ± 9.3 ) 歳、HCV キャリアでは、59.3 ( ± 12.0 ) 歳であり、HBV キャリア・HCV キャリアともに約 7 割が初回治療であった。HBV キャリアの 85.1%、HCV キャリアの 83.9% が IFN 治療を完遂した。

HBe 抗原陽性慢性肝炎患者において、治療終了 6 ヶ月後 HBe 抗原陰性化は 23.3% に認められ、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 21.4% であった。

HBe 抗原陰性慢性肝炎患者において、治療開始時 HBV DNA 4.0 Log copies/ml 以上であった人のうち治療終了 6 ヶ月後に HBV DNA 4.0 Log copies/ml 未満であった人は 36.4% であった。

HBV キャリアに対する IFN 治療効果が得られる症例は HBe 抗原陽性の場合 20-30%、HBe 抗原陰性の場合 20-40% と報告されており<sup>1</sup>、広島県における医療費助成を受けた IFN 治療の成績は従来の報告と同程度であった。

HCV キャリア全体における SVR 率は 64.6% であり、2008 年から 2014 年度の期間中広島県において医療費助成を受けた HCV キャリア 2,673 人中 1,726 人が SVR を得られた。

Genotype1 型、2 型ともに初回治療例では若年者と比べ高齢者の SVR 率は有意に低かった。また、高齢者においては IFN 治療が中止された割合が有意に高か

った。

Genotype1 型・初回治療における SVR 率を治療法別にみると、IFN 単剤治療では 76% であり、50% 以下とされる従来の報告<sup>2</sup>より高いが、IFN/RBV 治療の SVR 率 49%、IFN/RBV/TVR ( or SMV ) 治療の SVR 率 83% については従来の報告<sup>2</sup>と同程度であった。HCV genotype2 型・初回治療における SVR 率 ( IFN 単剤治療 : 83%、IFN/RBV 治療 : 80% ) についても、従来の報告<sup>2</sup>と同程度の成績であった。

今後は Direct Acting Antivirals ( DAAs ) による治療成績との比較や、医療費助成制度の費用対効果についても検討していく必要がある。

( 参考資料 )

- 1 B 型肝炎治療ガイドライン第 2.2 版
- 2 C 型肝炎治療ガイドライン第 1 版

F . 健康危険情報

特記すべきことなし

G . 研究発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

