

## 医療費助成申請からみた広島県の 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（HBV キャリアに対する核酸アナログ製剤投与対象者をのぞく）。
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

IFN医療費助成申請をした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±9.3歳(17-66歳)であった。男女別では、男性35.0

±8.9歳(17-66歳)、女性37.9±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

IFN医療費助成申請をした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±12.0歳(18-84歳)であった。男女別では、男性58.4±11.5歳(18-84歳)、女性60.2±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)。

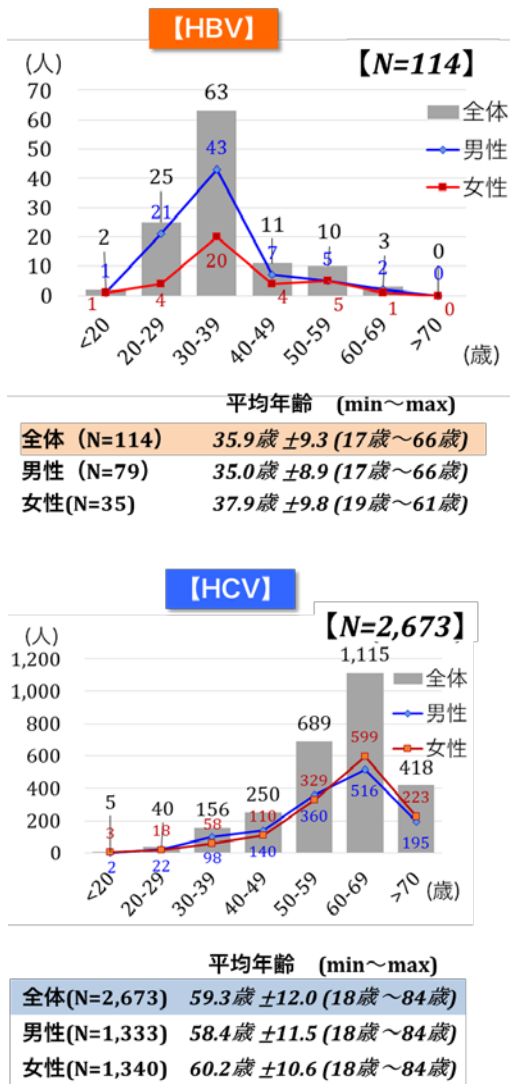


図 1. IFN 治療費助成開始時の年齢 (広島県 2008 年-2014 年) HBV キャリア 114 人、HCV キャリア 2,673 人

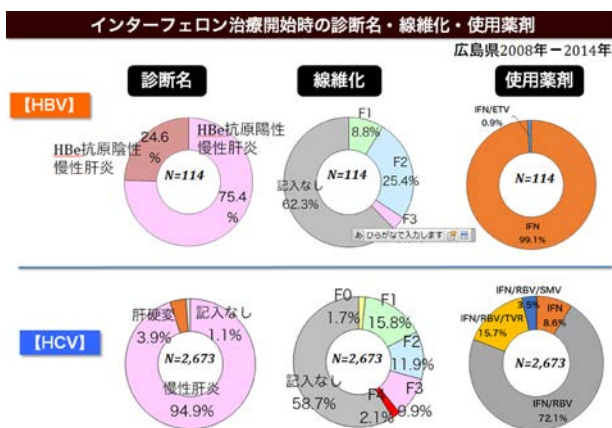


図 2. IFN 治療開始時の診断、線維化、使用薬剤 (広島県 2008 年-2014 年) HBV キャリア 114 人、HCV キャリア 2,673 人

### 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。

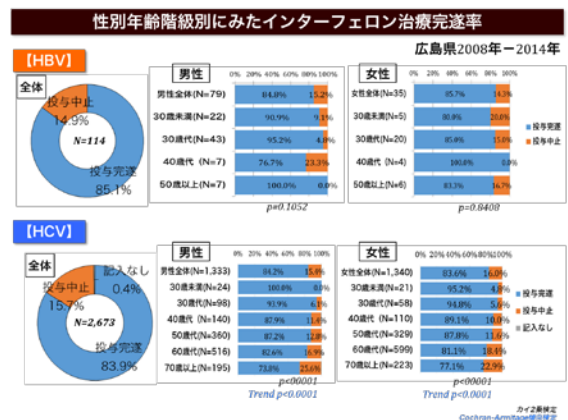


図 3. 性別年齢階級別にみた IFN 治療完遂率 (広島県 2008 年-2014 年) HBV キャリア 114 人、HCV キャリア 2,673 人

### 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

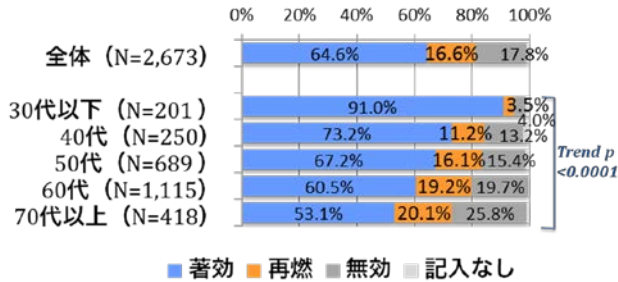


図 4. 年齢階級別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

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)。

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 ( $p=0.0373$ ,  $p=0.0462$ )。

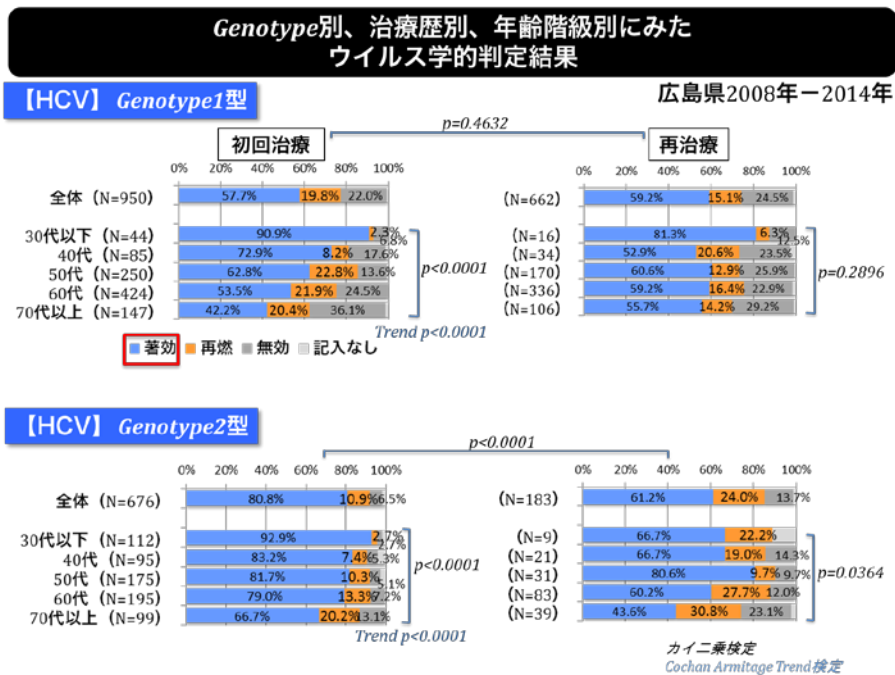


図 5. Genotype 別・治療歴別・年齢階級別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

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)。

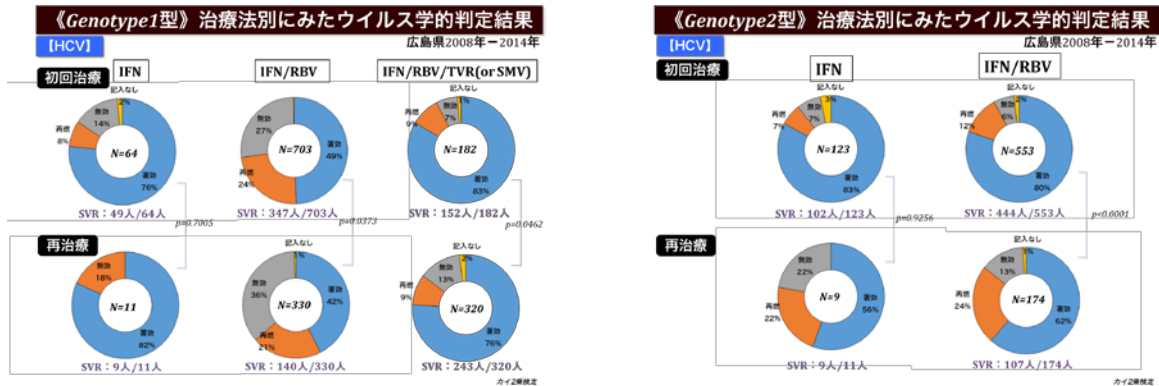


図 6. Genotype 別・治療法別にみた IFN 治療 6 ヶ月後 SVR 率 (広島県 2008 年-2014 年) HCV キャリア 2,673 人

#### 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