

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業

**肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた
肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究**

(H24 - 肝炎 - 一般 - 001)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地域圏差について**…………… 1
正木 尚彦

. 分担研究報告

1. **薬剤耐性変異を考慮したC型肝炎治療の今後の展望と医療費助成**…………… 13
泉 並木
2. **長崎県の肝癌死亡数からみた医療助成制度の申請状況**…………… 17
八橋 弘
3. **データベース二次利用システムの構築、費用対効果等の検討**…………… 23
(後期高齢者のC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果、安全性、費用対効果)
新保 卓郎
4. **広島県における肝炎治療の現状と課題**…………… 27
川上 由育
5. **石川県肝炎診療連携による肝炎診療地域差改善の取り組み**…………… 31
島上 哲朗
6. **大阪府・市におけるウイルス性肝炎治療の現状に関する研究**…………… 35
河田 則文
7. **道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワークと肝炎助成
北海道単独事業臨床調査個人票のデータベース化**…………… 39
高後 裕

- . **研究成果の刊行に関する一覧表**…………… 49

- . **研究成果の刊行物・別刷**…………… 59

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業
「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上
に資する研究 (H24-肝炎- 一般-001)」
平成 25 年度総括研究報告書

「C 型肝炎患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」

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：平成 20 年度から開始された B 型・C 型肝炎患者に対するインターフェロン医療費助成事業のアウトカム調査を、先行研究に引き続き平成 24 年度からの新規研究班でも遂行した。平成 25 年 12 月現在、37 道府県から 19,418 人が登録されている。98.2%を占める C 型肝炎患者を解析対象とし、平成 25 年 4 月までにデータが確定した 16,854 人における ITT 解析では、初回治療例、再治療例ともに満足すべき著効率を上げているものの、患者の受療状況、すなわち、患者年齢の中央値、65 歳以上の高齢者比率、インターフェロン再治療率、治療完遂率、さらには、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に関して、全国を 9 ブロックに分けた地方圏で検討すると、治療完遂率・治療効果の劣る 2 地方圏が存在することが判明した。これら地方圏差の生ずる原因を明らかにすることにより、地域特性を勘案した肝炎総合対策の推進が可能になると考えられる。

A. 研究の背景と目的

わが国の肝炎ウイルスキャリアは B 型肝炎 110-140 万人、C 型肝炎 190-230 万人と推定されている。これらウイルス肝炎患者についてのデータベースとしては、独立行政法人国立病院機構の肝炎ネットワークを初めとして、比較的少数の専門医療機関の間ではテーマに応じて構築されてきたが、全国規模データベースと言えるものは、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査が挙げられるくらいであり、また、人的・財政的問題から継続的に維持することが困難であった。ところで、肝炎対策については、検査体制の充実、標準化医療の確立とその均てん化による治療水準の向上が重要であることから、国では 2007 年度から各都道府県に肝炎対策協議会、肝炎診療連携拠点病院の設置等の施策を推進しており、また、各都道府県においても肝炎診療連携拠点病院を中心に情報提供および人材育成するシステムの構築が図られているところである。一方、ウイルス性肝炎については、医療技術の進歩に伴い治療法が開発され、治療成績も著しく向上している。さらに、国内外のウイルス性肝炎に関する研究の進歩はめざましく、常に国内外の最新の医療情報に基づく診療を全国津々浦々で均等に享受

できるシステムの構築が急務である。これら喫緊の課題に対応するために、2008 年 10 月に国立国際医療センター(現独立行政法人国立国際医療研究センター)国府台病院内に設置された肝炎・免疫研究センターの肝炎情報センター(情報企画室[現肝炎医療情報室]および研修推進室[現肝炎研修室])を中心に、1) 市民向け、一般医療従事者向け、肝臓専門医向けのホームページ開設による最新情報の提供、2) 肝炎診療連携拠点病院間における情報共有に対する支援、3) 医療従事者に対する研修の企画・立案・推進に関する諸事業をすでに開始している。従って、今後、各都道府県の肝炎診療連携拠点病院と肝炎情報センターとの間で双方向的な患者臨床情報のやり取りを円滑に行えるシステムが構築できれば、まさに全国規模の肝炎データベースの設立に寄与することが期待される。

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治療に対する医療費助成事業をより効率的ならしめるためにも、上記ネットワークの将来的な活用も視野に入れ、全国の自治体肝炎対策部署から手上げ方式による研究参加を募り、モデル肝炎患者の一つとして、わが国でインターフェロン治療

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。平成 24 年度からの新規研究班では先行研究で明らかとなった患者の受療状況の地域差に焦点をあて、その原因解明、ならびに地域特性を勘案した肝炎総合対策の推進を目指すことを主たる研究目的とした。

B. 研究方法

・**研究の対象**：インターフェロン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 26 年 3 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 37 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。

主治医が肝疾患インターフェロン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。

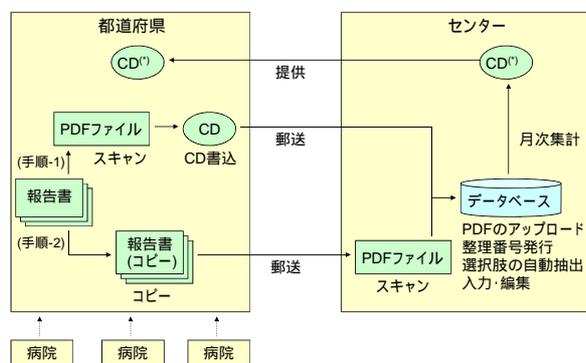
各都道府県は、スキャナ（都道府県が備品として保持しているもの）により報告書のオモテ面をパソコンに取り込み、この情報を CD-R 又は紙媒体（報告書オモテ面のみのコピー）として肝炎情報センターへ郵送する。患者および報告医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られない。尚、臨床情報に関する確認作業が後日必要と

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。

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。

情報の流れ



・**評価項目**：患者性別、生年月日、インターフェロン治療期間、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）、インターフェロン治療状況、副作用等の詳細、患者の居住地（都道府県名、地方圏）

・**解析方法**：各種患者背景因子、インターフェロン治療に関する各都道府県別の実態を年度毎に明らかにする。さらに、平成 25 年度以降は、全国を 9 ブロックに分けた地方圏別の解析を主に行う。統計学的手法としてはカテゴリ変数と連続変数とは異なるが、基本的な解析方法で十分

である。

・**予定症例数**：厚生労働省健康局疾病対策課資料によると平成 20、21、22、23、24 年度のインターフェロン医療費助成交付件数が 43,536 人、26,595 人、28,797 人、17,674、20,542 人で、計 137,144 人であった。本公費助成は平成 20 年度～26 年度の 7 年間継続される予定で開始されていることから、約 20 万人程度が受給すると推定されるが、本研究への参加自治体数、回収率（平均 22%）などを勘案すると約 3 万人規模のデータベースとなるものと推定している。

・研究における倫理的配慮

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インターフェロン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 型肝炎のインターフェロン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

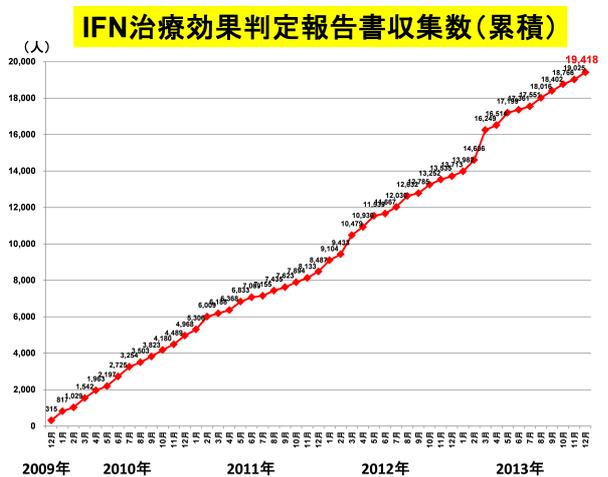
ことになっています。報告書は患者様の個人情報を自治体担当部署において削除した後に厚生労働省研究班へ送付しますので、全くご心配はありません」のような文言を入れて治療開始前に同意取得を得る様式を採用する自治体が増えつつある。その後、都道府県は肝疾患インターフェロン治療効果判定報告書（オモテ面）のみを PDF ファイル化し CD-R に保存したものの、又は紙媒体（報告書オモテ面のみのコピー）を肝炎情報センターへ郵送する。従って、患者および担当医師に関する個人情報は肝炎情報センターへは送られないため、個人を特定する情報が外部に漏出する可能性は全くない。

4) B 型肝炎の報告数が全体の 1.6%に過ぎないため、現時点では C 型肝炎についてのみ解析を行っている。全体分と当該自治体分の解析結果を 2 ヶ月毎に肝炎対策部署あてに CD-R に焼いて送付している。

C. 研究結果

C-1. インターフェロン医療費助成における治療効果判定報告書の収集・解析

平成 25 年 12 月までに 37 都道府県から総計 19,418 人の報告書が肝炎情報センターあてに送付された。このうち、すでに解析が終了した平成 25 年 4 月分までの登録症例 17,169 人について検討した。その内訳は、B 型 315 人（1.8%）、C 型 16,838 人、B+C 型 16 人で、C 型肝炎が全体の 98.2%を占めた。従って、本研究では C 型肝炎 16,854 人を対象に解析を進めている。

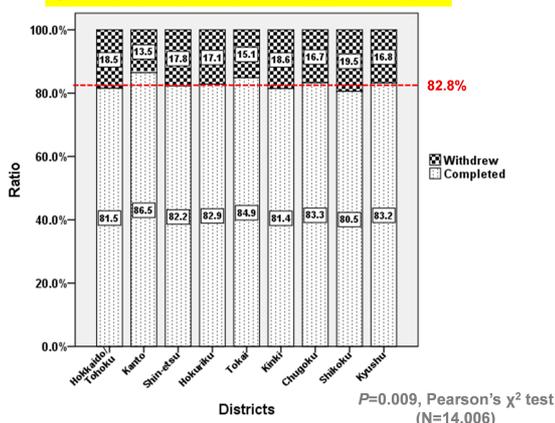


1) 背景因子：男性 50.4%；年齢分布は 20 歳代 310 人、30 歳代 831 人、40 歳代 2,141 人、50 歳代 4,916 人(29.2%)、60 歳代 6,625 人(39.3%)、70 歳代 1,915 人(11.4%)、80 歳代 45 人で 60 歳代が最も多かった。平均年齢 57.9 歳で、65 歳以上の高齢者比率は 30.2%であった。これらの背景因子は平成 24 年度までの報告と同様であった。

2) 地方圏差に関する検討：対象とした 16,854 人のうち、83.4% (14,061 人) はペグインターフェロン・リバビリン併用療法 (P/R) を受けていることから、以下の解析は P/R 投与例に限定して行った。

投与完遂率における地方圏差：9 地方圏間において P/R 投与完遂率に有意差を認めた ($P = 0.009$)。

投与完遂率には地方圏差がある

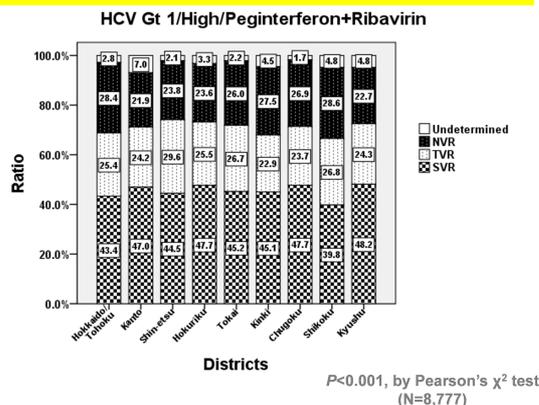


さらに、C 型肝炎ウイルスの遺伝子型、ウイルス量 (高・低) で層別化すると、特に、遺伝子型 2 型群 ($P = 0.009$)、高ウイルス量群 ($P = 0.009$) において、地方圏差が存在した。多変量解析 (強制投入法) を用いて、投与中止に関する因子を検討すると、高齢者 ($P < 0.001$, OR 0.727 [0.656 - 0.806])、遺伝子型 1 型 ($P < 0.001$, OR 0.356 [0.316 - 0.403])、治療前 AST 高値 ($P = 0.003$, OR 0.995 [0.992 - 0.998])、治療前 ALT 低値 ($P < 0.001$, OR 1.004 [1.002 - 1.006])、FIB-4 高値 ($P < 0.001$, OR 0.924 [0.887 - 0.962])、治療開始年が直近ほど ($P < 0.001$) および、地方圏差 ($P < 0.001$) が抽出された。特に、九州を基準にすると、北海道・東北 ($P = 0.001$)、四国

($P = 0.041$) の 2 地方圏で有意に投与中止が多かった。

治療効果における地方圏差：9 地方圏間において P/R の治療効果 (著効、再燃、無効、判定不能) に有意差を認めた ($P < 0.001$)。さらに、C 型肝炎ウイルスの遺伝子型、ウイルス量 (高・低) で層別化すると、ほぼすべての群において、地方圏差の存在することが明らかとなった。

著効率 (1 型・高・ペグriba) には地方圏差がある



多変量解析 (強制投入法) を用いて、非著効に関する因子を検討すると、女性 ($P < 0.001$, OR 0.714 [0.656 - 0.777])、高齢者 ($P < 0.001$, OR 0.682 [0.620 - 0.750])、再治療例 ($P < 0.001$, OR 0.630 [0.574 - 0.691])、遺伝子型 1 型 ($P < 0.001$, OR 0.293 [0.265 - 0.324])、高ウイルス量 ($P < 0.001$, OR 0.256 [0.209 - 0.314])、治療前 AST 高値 ($P = 0.004$, OR 0.996 [0.992 - 0.999])、治療前 ALT 低値 ($P < 0.001$, OR 1.007 [1.005 - 1.009])、治療前血小板低値 ($P < 0.001$, OR 1.030 [1.018 - 1.042])、FIB-4 高値 ($P < 0.001$, OR 0.923 [0.883 - 0.965])、治療中断例 ($P < 0.001$, OR 0.093 [0.081 - 0.107]) および、地方圏差 ($P = 0.011$) が抽出された。特に、九州を基準にすると、北海道・東北 ($P = 0.002$)、四国 ($P = 0.001$) の 2 地方圏で有意に非著効が多かった。

C-2. 分担研究者の研究報告

・泉 並木分担研究者 (武蔵野赤十字病院)：C 型肝炎ウイルスに対する治療は、これまでインターフェロン (IFN) 注射が主体で治療が行われてきたが、C 型肝炎ウイルス (HCV) 増殖に必要な蛋白を直接阻害する DAA が用いられるようになり、将来 IFN

なしで経口薬のみでの治療が行われるようになると考えられる。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受ける。内服 DAA は身体の SNP の影響を受けないが、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えられる。欧米ではゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎が多く、Q80K 変異によってシメプレビル効果が大きく異なるため、治療前に Q80K 変異を測定してシメプレビル併用療法を行うか否かを定めるように FDA から勧告が出されている。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。プロテアーゼ耐性変異は 368 例検討し、約半数にみられたが強い耐性の A156 は 0 例、D168 変異は 1.5%であった。NS5A 阻害薬耐性変異は 283 例解析し、強い耐性である L31 と Y93 耐性変異は、それぞれ 2.8%, 19.1%にみられた。これらの耐性変異を有する例は、ペグ IFN とリバビリンの 2 剤で HCVRNA が減少していたため、IFN を用いた治療を行うべきと考えられる。今後、IFN に対する応答能と薬剤耐性変異を調べて治療薬剤を選択するため専門医の果たす役割が大きい。

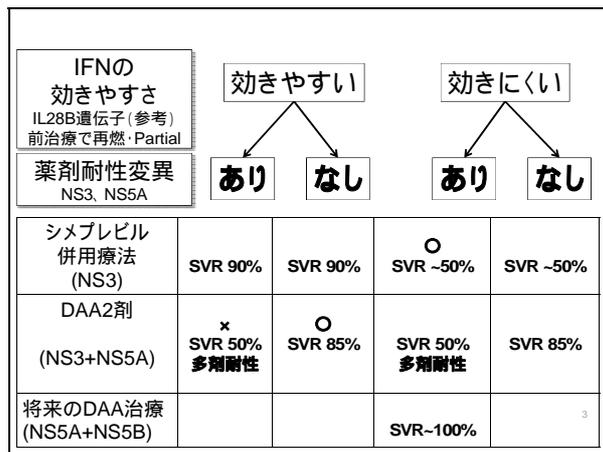


図 IFN の効きやすさと薬剤耐性変異を考慮した
今後の C 型肝炎に対する治療薬選択の私案

・八橋 弘分担研究者(長崎医療センター):
長崎県の IFN 医療助成制度申請制度を利用して
治療を受けた肝炎患者数と県内の各市町単位の

肝癌死亡数の分析を行った。肝炎ウイルス罹患患者数が多い自治体は肝癌死亡数が高いとする仮定に基づき、地域ごとの医療助成申請状況を評価した。平成 20 年~24 年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001 年~2012 年の長崎県各自治体の肝癌死亡数を用いて評価した。対人口当たりの評価と異なる結果が得られた。長崎県全体では肝癌死亡数 100 人当たり 47.4 人に医療助成申請があった。長崎県内の地域ごとに、対人口 10 万人あたりの申請数と肝がん死亡 100 人あたり申請数を検討したところ、乖離が認められた。肝がん死亡数当たりの医療助成申請数の評価は、各地域の肝炎罹患患者の割合が異なることから、対人口 10 万人あたりの評価とは異なる割合で算出された。

・新保卓部分担研究者(国立国際医療研究センター): 国内では C 型慢性肝炎の治療において、後期高齢者(75 歳以上)でもインターフェロン(IFN)療法が普及している。本研究では、正木班により収集された全国規模データベースを用いて、後期高齢者での IFN 療法の実施状況、効果と安全性、費用対効果を検討した。75 歳以上の C 型慢性肝炎の患者を対象とし、患者特性、ウイルス学的判定結果、投与完遂状況、副作用による中止状況を記述した。ウイルス学的判定が「著効」と関連する要因を検討した。また後期高齢者に対する IFN 療法の費用対効果を検討した。この検討では、pegIFN による治療を無治療と比較した場合の増分費用対効果比を求めた。社会の視点から医療費の総額を評価し、年齢、性別、治療期間、治療成績を用いた。2013 年 6 月のデータを使用した。全登録患者 16349 人中、効果と安全性の解析対象者は 310 人(2.03%)であった。費用対効果の検討対象は 251 名であった。平均年齢は 76.7 歳、初回治療が 72.6%、リバビリン併用者は 73.2%であった。多くの県で 75 歳以上を対象とした治療が実施されていた。著効率は 46.5%であり、75 歳未満に比べると効果は劣ったが、一定の効果が確認された。投与中止は 32.4%、副作用による中止が 22.9%であった。著効と関連する要因は、ウイルス型、ウイルス量、血小板数

であった。増分費用対効果比は、65 歳以上であれば 105 万円/QALY であるところ、75 歳以上では 140 万円/QALY であった。他の医療技術と比べても許容範囲内と考えられた。一次元感度分析で著効以外の効用値を 0.95 とすると 560 万円/QALY であり費用は上昇した。費用も考慮した確率的感度分析では ICER の最大が 172 万円/QALY であった。結論として、広い地域で 75 歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75 歳以上ではそれ未満に比べて、効果が小さく中止に到ることは多いが、著効率は 46.5%と一定の効果は認められた。費用対効果は他の通常受け入れられている医療技術と同様に許容範囲内と考えられた。本研究の制約はいくつかあり、さらなる検討が必要と考えられた。

・川上由育分担研究者(広島大学): H21 年から H24 年 8 月までの公費助成の調査表を用いて広島県における C 型慢性肝疾患に対する IFN 治療成績を全国と比較した。調査表は 2033 例で回収率は 50%であった。1 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の SVR 率は全国 47.7%、広島県 52.9%であり 2 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の SVR 率は全国 76.4%、広島県 75.8%と全国と広島県では SVR 率がほぼ同程度であることが確認できた。高ウイルス量における pegIFN/RBV 治療には地域差があり 1 型の場合は医療従事者による可能性が、2 型の場合はウイルスによる可能性が示唆された。地域差についても調査表により比較することができ肝炎に関する全国規模のデータベースは有用であった。

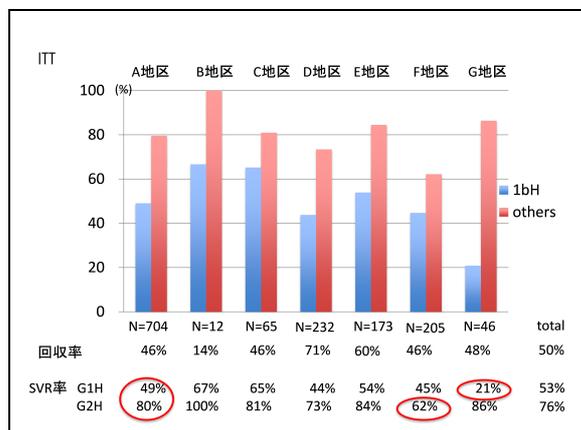


図 広島県内の地区別の pegIFN/RBV の治療成績

・島上哲朗分担研究者(金沢大学): 石川県では平成 22 年度から肝炎診療連携事業を開始し、肝炎ウイルス検診陽性者のフォローデータ、肝炎治療費助成制度データおよび年一回の専門医受診調査票データを統合したデータベースが構築された。本年度は、このデータベースを用いて、石川県肝炎診療連携への参加同意率、および同意者の調査票データの回収率に地域差が存在するかどうかを検討したが、連携参加同意率および調査票回収率には県内医療圏間に地域差は認めなかった。また C 型慢性肝疾患に対する医療費助成データを用いてテラプレビル併用 3 剤抗ウイルス療法開始前後での治療導入効率の変化を県内医療圏毎に検討した。テラプレビル併用療法開始前には県内医療圏間における治療導入効率の差異を認めなかった。しかしながら、テラプレビル併用療法開始後は、能登北部および南加賀地区での治療導入率の著明な低下を認め、都市部の金沢市や石川中央ではより多くのテラプレビル併用療法が実施された。その原因としてテラプレビル併用療法可能病院が制限されたことにより生じた治療可能病院の地域差が考えられた。

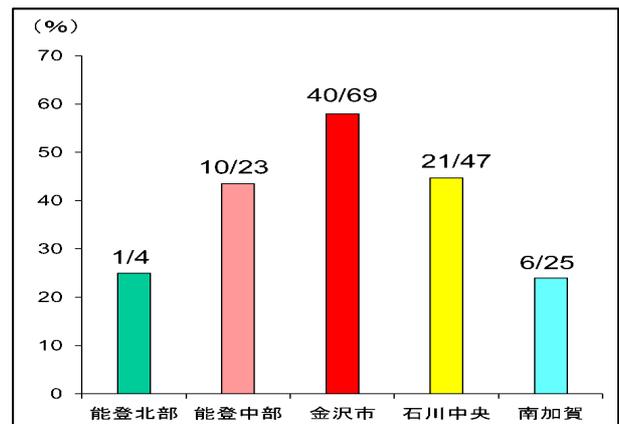


図 地域別テラプレビル併用療法申請割合

・河田則文分担研究者(大阪市立大学): 大阪府・市にはウイルス性肝疾患患者数が多いことが知られている。しかしながら、実際の患者数はもとより、専門診療の実態の詳細は分かっていない。平成 20 年から肝炎治療医療費助成制度が始まり、大阪府で助成を受けた患者についての追跡調査が行われている。平成 25 年 12 月までの大阪府における追跡調査結果を把握したところ、IFN 治療

の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。また、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況を調査し、陽性患者については当科（専門科）への紹介を促す取り組みを開始した。取り組み開始後は、他科からウイルス性肝疾患患者の紹介が増えている。

	全国	大阪府
症例数(人)	18,227	1,391
平均年齢(歳)	57.9 歳	58歳
男性/女性 (%)	50.8/49.2	50.5/49.5
初回/再治療 (%)	73.1/25.1	75.4/23.6
ウイルスタイプ・量 1高/1低/2高/2低 (%)	57.6/5.2/26.8/7.4	62.3/5.5/21.9/6.5
治療法 PEG単独/PEG+RBV/3剤 (%)	9.2/82.8/1.5	10.6/81.8/0.1
投与完遂/投与中止 (%)	81.8/17.8	82.4/17.4
ウイルス学的判定 著効/再燃/無効 (%) PP	67.2/19.7/10.3	67.1/19.1/12.7
著効/再燃/無効 (%) ITT	57.6/19.1/18.8	57.7/18.4/22.3

表 大阪府における肝炎治療医療費助成制度の追跡調査結果

・高後 裕分担研究者(旭川医科大学): 正木班の全体研究「C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」において、北海道・東北圏のインターフェロン(IFN)治療の完遂率および持続的ウイルス学的著効(SVR)率はわずかではあるが他の地方圏よりも有意に低いが、その原因は明らかでない。(1) 北海道における肝炎医療の実態を把握するため、道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワークを行い、地域センター病院において病院アクセスが悪い患者が1割前後の比率で存在すること、地域・施設間で患者年齢層、病名告知時のストレス、医療助成受給率に差がある事が認められた。(2) 肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票から国事業対象の根治的な IFN 治療を行っている受給者以外の肝炎医療助成受給者のデータベースを作成した。93%がC型肝炎で、82%が就労・就学・家事労働の社会活動を行っているが、28%が日常生活にやや不自由を感じていた。C型肝炎の46%がIFN少量長期投与を受けていた。調査票を作成している主治医は93%が受給者と同じ二次医療圏の医師が対応していた。

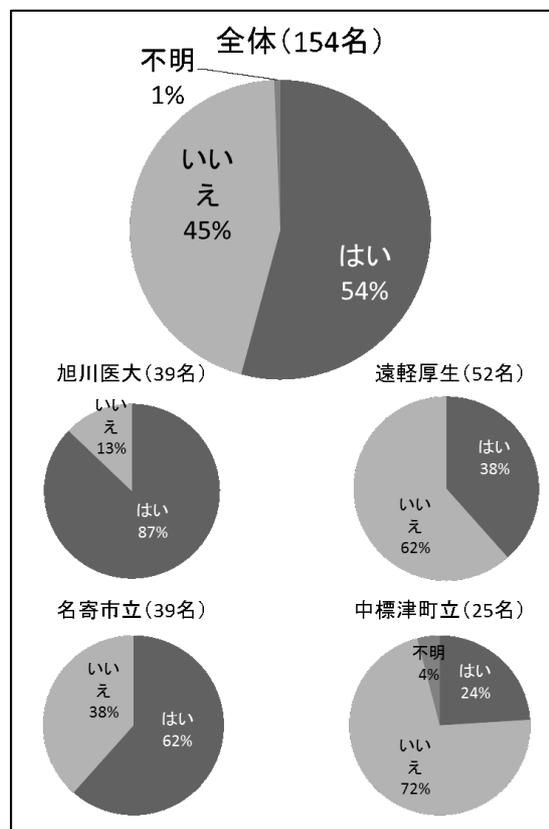


図 調査委対象患者の医療助成受給状況（非受給対象者も含む）

三次医療圏	二次医療圏	人口シェア率 (%)	専門医療機関数	受給者数人 (%)
道南	南渡島 (1)	7	10	56 (9.9) ▲
	南檜山 (2)	0.5	1	0
	北渡島檜山 (3)	1	0	0
道央	札幌 (4)	43	58	252 (44.8)
	後志 (5)	4	3	22 (3.9)
	南空知 (6)	3	7	45 (8.0) ▲
	中空知 (7)	2	4	13 (2.3)
	北空知 (8)	1	1	0
	西胆振 (9)	4	7	25 (4.4%)
	東胆振 (10)	4	7	11 (2.0) ▽
道北	日高 (11)	1	1	7 (1.2)
	上川中部 (12)	7	9	39 (6.9)
	上川北部 (13)	1	3	1 (0.2)
	富良野 (14)	1	0	5 (0.9)
	留萌 (15)	1	1	0
	宗谷 (16)	1	1	8 (1.4)
	北網 (17)	4	6	42 (7.5) ▲
オホーツク	遠紋 (18)	1	2	3 (0.5)
	十勝 (19)	6	8	19 (3.4) ▽
釧路根室	釧路 (20)	4	5	13 (2.3) ▽
	根室 (21)	1	5	2 (0.4)

表 二次医療圏別受給者数

：人口比より受給者申請が多い、：人口比より受給者申請が少ない。

D. 考察

厚生労働省健康局疾病対策課資料によると平成20～24年度の5年間でインターフェロン医療費助成の交付を受けた患者数は約13万7千人に達しており、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。平成 25 年度は全国を 9 地方圏に分けて、患者の受療状況、治療効果に関しての ITT 解析を行った。その結果、地方圏毎の解析においても、年齢中央値、高齢者比率、再治療比率、HCV 遺伝子型の分布に地方圏差が認められた。治療方法の 83.4% を占めるペグインターフェロン・リバビリン併用療法について解析した結果、投与完遂率、ウイルス学的治療効果には地方圏差が存在すること、これらを規定する因子をロジスティック回帰分析により検討すると、地方圏は有意な一因子として選択され、特に、北海道・東北、四国の 2 地方圏が劣っていることが判明した。これらの 2 地方圏は人口過疎地域であることから、医療資源への診療アクセス面に課題があることは十分予測されうるが、本研究班では大都市圏（東京、大阪）と地方圏（北海道、石川、広島、長崎）の肝疾患診療連携拠点病院事業担当者に分担研究者をお願いし、各地域における診療実態の調査を詳細に進めているところである。特に、北海道道北・道東地域、石川県、広島県、長崎県ではフィールドワークが着実に進行中であり、本研究で明らかとなった地域差、地方圏差の原因究明に資することが期待される。

E. 結論

C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療効果に関するデータベース構築はほぼ軌道に乗っており、ほぼ満足すべき成績を全国的に上げていることが確認された。しかし、患者の受療状況、治療効果には少なからず地域差、地方圏差の存在することが明らかになっており、その原因を明らかにすることで、地域特性を勘案した肝炎総合対策の推進が可能になる。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

論文発表：

(1) 正木尚彦 . ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など .

特集 ウイルス肝炎の新展開 . 診断と治療 101(9):1375-1380, 2013.

(2) 正木尚彦 . 第 4 章 肝疾患診療に関する病診連携 1 . 肝疾患診療連携拠点病院ならびに肝疾患診療連携ネットワーク . 第 4 章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2 . 肝炎対策基本法、3 . 肝炎治療特別促進事業（医療費助成制度）. 肝臓専門医テキスト（日本肝臓学会編）南江堂、東京、pp460-464、pp472-473、pp474-479、2013 .

(3) 村田一素、正木尚彦 . C 型肝炎の自然予後無治療住民検診における長期予後の検討 . 肝胆膵 66(3): 417-422, 2013.

(4) 正木尚彦 . 治療状況からみた C 型肝炎の疫学：全国調査による検討 . 肝胆膵 67(6): 819-823, 2013.

(5) 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.

(6) Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 2013 in press. Doi: 10.1111/hepr.12179.

(7) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013; 58: 1253-62.

(8) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular

- carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C: a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 2013; 48: 382-90.
- (9) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res* 2013 Sep 6.
- (10) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsushashi H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit* 2013 Sep 6; 19: 742-50.
- (11) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology* 2013 Jul 29.
- (12) 水田敏彦、藤崎邦夫、梶原英二、杉 和洋、中尾一彦、渡邊 洋、道免和文、藤山重俊、東 雅司、丸山俊博、佐田通夫、林 純、向坂彰太郎、佐々木 裕、八橋 弘、原田 大、石橋大海、桶谷 眞、坪内博仁。 <原著> 1型高ウイルス量C型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a + Ribavirin 療法の治療成績 - 九州多施設共同研究 - 。 *肝臓* 2013; 54(4) : 266-276.
- (13) 八橋 弘 . 特集 / ウイルス肝炎 - 治療の最前線 - 《トピックス》データマイニングを用いた治療効果予測 . *Modern Phisician* 33(4) : 491-494 , 2013.4.1.
- (14) 新保卓郎 . 3.診療ガイドラインの社会的意義と問題点 . 3)ガイドライン作成の社会的意義と評価および法的側面:信頼されるガイドラインへ . *日内会誌* 2013; 102: 2307-12.
- (15) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. *Value Health* 2013; 16: A485.
- (16) Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Chayama K. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. *J Gastroenterol* 2013 Jul; 48(7): 847-55.
- (17) Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, Kawada N. Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 201-7.
- (18) Enomoto M, Tamori A, Murakami Y, Kawada N. Interferon- α/β for treatment of chronic hepatitis C infection in the era of direct-acting antiviral agents. *Hepatol Res* 2013; Epub ahead of print.
- (19) Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y. Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: a hospital-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e83382.
- (20) Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N. Adjuvant epoetin- β with peginterferon- α and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Hepatol Res* 2013; Epub ahead of print.
- (21) Tamori A, Kawada N. HLA class II associated with outcomes of hepatitis B and C infections. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5395-401.

- (22) Enomoto M, Tamori A, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Kawada N. Treatment guidelines for HCV genotype 1: mono for low, triple for high, and dual for 'middle'? J Gastroenterol 2013; 48: 555-6.
- (23) Morikawa H, Kozuka R, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Saito S, Kawada N. Combination therapy of natural human interferon-beta and ribavirin for chronic hepatitis C patients with injection drug use. Hepatol Res 2013; 43: 1013-9.
- (24) Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S, Kawada N. Combination therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon for chronic hepatitis B: simultaneous or sequential. J Gastroenterol 2013; 48: 999-1005.
- (25) Yamaguchi T, Matsuzaki K, Inokuchi R, Kawamura R, Yoshida K, Murata M, Fujisawa J, Fukushima N, Sata M, Kage M, Nakashima O, Tamori A, Kawada N, Tsuneyama K, Dooley S, Seki T, Okazaki K. Phosphorylated Smad2 and Smad3 signaling: Shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C. Hepatol Res 2013; 43: 1327-42.
- (26) Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, Kawamura E, Hagihara A, Toyama M, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. Hepatol Res 2013; 43: 1264-75.
- (27) Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon alpha. J Gastroenterol Hepatol 2014; 29(2): 387-94.

学会報告：

- (1) Masaki N, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013, Singapore, June 6-10, 2013 .
- (2) 泉 並木, 林 紀夫, 後藤章一郎 . ゲノタイプ 1 型 C 型肝炎におけるシメプレビル(TMC435) による再治療の有効性の検討(CONCERTO-2/3 試験) . 第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013 .
- (3) 鈴木雄一郎、泉 並木他 . 高齢、線維化進行例の C 型慢性肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑止効果 . 第 49 回日本肝臓学会総会、O-42、東京、2013 .
- (4) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan. ISPOR 16th Annual European Congress, 5 November, 2013, Dublin.
- (5) 川上由育、今村道雄、茶山一彰 . 第 40 回日本肝臓学会西部会、岐阜、2013 .
- (6) 榎本 大、田守昭博、小塚立蔵、元山宏行、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、村上善基、河田則文 . C 型慢性肝炎 1 型「中ウイルス量」に対する二剤併用療法の効果 . 肝臓 2013; 54(Suppl 3): A785.
- (7) 打田佐和子、田守昭博、萩原淳司、川村悦史、藤井英樹、岩井秀司、森川浩安、榎本 大、村上善基、久保正二、河田則文 . SVR 肝癌の予測因子の検討 . 肝臓 2013; 54(Suppl 3): A768.
- (8) 上野綾子、田守昭博、高田さゆり、小塚立蔵、元山宏行、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本 大、村上善基、河田則文 . 当院における急性 B 型肝炎の現状 . 肝臓 2013; 54(Suppl 3): A737.
- (9) 小田桐直志、木岡清英、河田則文 . SVR 後の肝病変はどこまで可逆のか . SVR 率 90%後の肝線維化と肝発癌 インターフェロン治療前後の肝線維化の変化と肝発癌に関する検討 . 肝臓; 54(Suppl 3) : A659.
- (10) 榎本 大、田守昭博、河田則文 . B 型肝炎治療の最前線 B 型慢性肝炎に対する PEG-IFN の早期抗ウイルス効果 . Sequential 療法も含めて . 肝臓 2013; 54(Suppl 2): A484.
- (11) 田守昭博、榎本 大、河田則文 . B 型肝炎ウイルス再活性化の予防・治療の現状と課題 前向き登録例の長期経過からみた HBV 再活性化対策の現状 . 肝臓 2013; 54(Suppl 2): A446.

- (12) 小塚立蔵、榎本 大、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、村上善基、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、田守昭博、河田則文 . B 型慢性肝疾患における核酸アナログ中止後の再燃リスクを規定する因子の検討 . 肝臓 2013; 54(Suppl 1): A403.
- (13) 榎本 大、田守昭博、山口康徳、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、村上善基、河田則文 . Genotype2 型の C 型慢性肝炎「難治例」に対する方策 PEG-IFN+ リバビリン 48 週延長投与と EPO 併用療法の試み . 肝臓 2013; 54(Suppl 1): A205.
- (14) 田守昭博、木岡清英、坂口浩樹、川村悦史、萩原淳司、藤井英樹、村上善基、打田佐和子、岩井秀司、森川浩安、榎本 大、河田則文 . G1 型 C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用治療のテラプレビル投与量と抗ウイルス効果との比較検討 . 肝臓 2013; 54(Suppl 1): A193.
- (15) 村上善基、豊田秀徳、河田則文 . ウイルス肝炎の新潮流 慢性肝疾患における末梢血マイクロ RNA 診断 . 肝臓 2013; 4(Suppl 1): A89.
- (16) 田守昭博、河田則文、西口修平 . B 型肝炎概念の変遷とその臨床的意義 全数調査から見た輸血後 B 型肝炎ウイルス陽転例の解析 HBV 再活性化の可能性 . 肝臓 2013; 54(Suppl 1): A43.
- (17) 田守昭博、榎本 大、河田則文 . B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策 長期観察による HBV 再活性化頻度と治療介入例の予後 . 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: A148.
- (18) 森川浩安、小塚立蔵、河田則文 . C 型肝炎治療困難例への対策 C 型肝炎を有する IDUs に対する IFN-β・リバビリン併用療法の検討 . 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: A138.
- (19) 澤田康司、長谷部千登美、前田重明、阿部真美、鈴木康秋、大竹孝明、高後 裕 . Drug free を目指した B 型慢性肝炎 sequential 療法の HBs 抗原推移に関する検討 . JDDW 2013、第 17 回日本肝臓学会大会、2013 年 10 月 9~12 日、東京 .

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

薬剤耐性変異を考慮した C 型肝炎治療の今後の展望と医療費助成

研究分担者 泉 並木 武蔵野赤十字病院副院長・消化器科部長

研究要旨: C 型肝炎に対する治療は、これまでインターフェロン(IFN)注射が主体で治療が行われてきたが、C 型肝炎ウイルス(HCV)増殖に必要な蛋白を直接阻害する DAA が用いられるようになり、将来 IFN なしで経口薬のみでの治療が行われるようになると思われる。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受ける。内服 DAA は身体の SNP の影響を受けないが、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えられる。欧米ではゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎が多く、Q80K 変異によってシメプレビルの効果が大きく異なるため、治療前に Q80K 変異を測定してシメプレビル併用療法を行うか否かを決めるように FDA から勧告が出されている。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。プロテアーゼ耐性変異は 368 例検討し、約半数にみられたが強い耐性の A156 は 0 例、D168 変異は 1.5%であった。NS5A 阻害薬耐性変異は 283 例解析し、強い耐性である L31 と Y93 耐性変異は、それぞれ 2.8%, 19.1% にみられた。これらの耐性変異を有する例は、ペグ IFN とリバビリンの 2 剤で HCV RNA が減少していたため、IFN を用いた治療を行うべきと考えられる。今後、IFN に対する応答能と薬剤耐性変異を調べて治療薬剤を選択するため専門医の果たす役割が大きい。

研究協力者:

武蔵野赤十字病院消化器科
黒崎雅之部長、板倉潤副部長

A . 研究目的

C 型肝炎に対して、これまでインターフェロン(IFN)の注射を主体とする治療が行われてきた。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受ける。しかし、内服抗ウイルス薬(direct acting antivirals; DAAs)は、C 型肝炎ウイルス(HCV)増殖に必要な蛋白を直接阻害するため身体の SNP によ

る効果の差はない。しかし、HCV の薬剤耐性変異が治療効果に大きく影響すると考えらる。そこで、わが国のゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎症例について、薬剤耐性プロファイルについて、これまで DAA での治療を受けたことがない症例を解析した。

B . 研究方法

これまで DAA を用いた治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型肝炎を対象にして、治療前の血清を直接塩基配列決定法によって解析した。薬剤耐性変異は、プロテアーゼ阻害薬、NS5A 阻害薬の作用に関与する部位について、変異を解析した。それぞれの臨床

背景の差について解析した。また、一度ペグ IFN とリバビリンによる治療を受けたことがある症例では、この 2 剤治療時の HCVRNA 減衰率を調べ、薬剤耐性変異の有無による差があるか否かについて解析した。(倫理面への配慮)

臨床試験の目的・方法、治療の副作用、患者に関する個人情報の守秘義務、患者の権利保護等について十分な説明を行い、患者が熟考するに十分な時間と理解の後に書面による同意を得たうえで臨床試験を遂行した(新 GCP に遵守)。既に医療保険が認められている治療法においても上記に準じて書面の同意書を得ている。

C. 研究結果

プロテアーゼ阻害薬に対する薬剤耐性変異

これまで DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎 368 例を解析した。薬剤耐性変異は、テラプレビルなど第一世代のプロテアーゼ阻害薬の耐性である V36 や T54、V55 を測定し、第二世代の耐性変異である Q80、R155、A156、D168、V170 変異について解析した(図 1)。

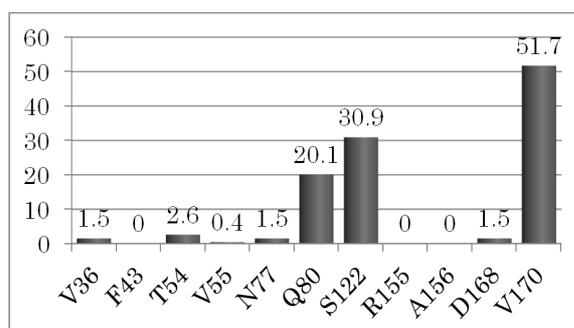


図 1. DAA 治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎症例のプロテアーゼ阻害薬耐性変異の頻度 (n=368)

V36 や T54 変異は 1.5%と 2.6%にみられた。第二世代プロテアーゼ阻害薬耐性である Q80 変異は 20.1%にみられ、強い耐性である R155 と A156 変異が検出された症例はなかった。また同じく強い耐性である D168 変異は 1.5%であり、低

頻度であった。V170 変異は 51.7%と高率にみられたが、実際の臨床では治療効果には関連していなかった。

欧米ではゲノタイプ 1a 型の症例で Q80 変異を有していた場合に、シメプレビルでの治療効果が低下するため、治療前に Q80 変異を測定して変異を有する例ではシメプレビルを用いることを考慮するように勧告されている。そこでわが国の Q80 変異を調べると、20.1%に検出された。ゲノタイプ 1b 型において Q80 変異の影響を検討するため、ペグ IFN とリバビリン 2 剤併用で治療を受けた症例の HCVRNA 減衰率と変異の関連を検討したところ、両群で差がなかったため、わが国のゲノタイプ 1b 型症例においては、治療前に Q80 変異を測定する必要はないと考えられた。

NS5A 阻害薬に対する薬剤耐性変異

一方、DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b 型症例において、NS5A 阻害薬の耐性変異について解析した。283 例を解析し、弱い耐性の L23、Q24、L28、R30、F37、Q54、P58、Q62、A92 はそれぞれ 1.1%~53.4%に認められた。最も強い耐性である L31 変異は 2.8%、Y93 変異は 19.1%に認められた(図 2)。

そこで、この NS5A 阻害薬に対する耐性変異を有していた症例について、IFN に対する反応性を解析した。ペグ IFN とリバビリンの 2 剤による治療を受けていた症例について、治療後の HCVRNA の減衰率を後ろ向きに検討したところ、L31 と Y93 変異の有無にかかわらず HCVRNA の反応がみられた。

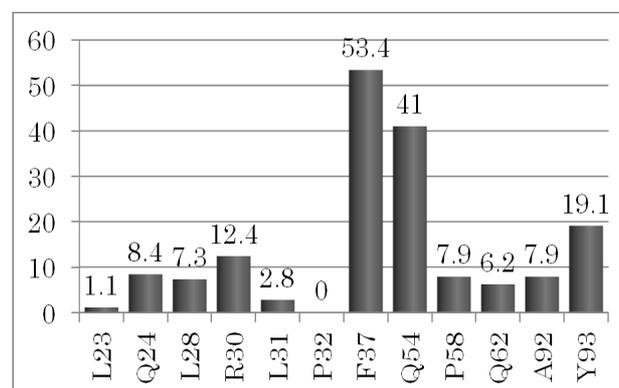


図 2. DAA による治療を受けたことがないゲノタイプ 1b

型 C 型慢性肝炎症例における NS5A 阻害薬耐性変異の頻度(n=283)

D. 考察

IFN を用いずに DAA のみで治療することは、副作用軽減目的で期待が大きい。IFN は宿主の抗ウイルス活性物質を誘導したり、免疫を賦活することによってウイルスを排除するため、身体の遺伝子多型(SNP)の影響を受けるが、HCV に対しては非特異的であり薬剤耐性の有無にかかわらず効果が発揮される。

一方、IFN なしで DAA のみで治療を行う場合には、治療前に存在する薬剤耐性変異が、治療効果に大きく影響を及ぼす。実際に、プロテアーゼ阻害薬と NS5A 阻害薬の内服 2 剤で治療を受けた症例では、治療前に Y93H 耐性を有していた症例の治癒率が低だけでなく、治療後には NS5A 耐性だけでなくプロテアーゼ阻害薬に対する耐性も検出されており、多重耐性となっていることが報告されている。

したがって、治療前に IFN に対する反応性や、薬剤耐性変異を測定して、どの薬剤を選択するのかについて、専門医が的確な診断をすることが重要である。私案を図 3 に示したが、将来用いることができると期待される治療に対して障害とならないように、治療の順番を考慮することが大切である。

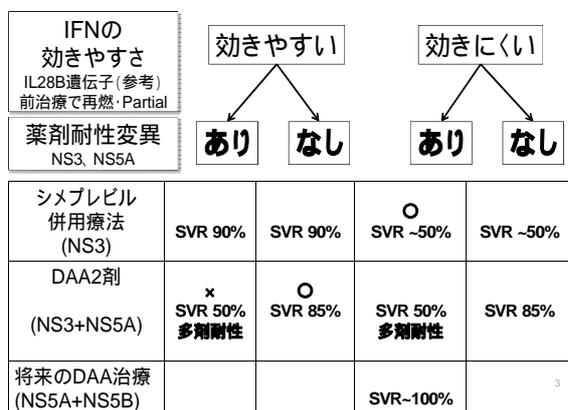


図 3. IFN の効きやすさと薬剤耐性変異を考慮した今後の C 型肝炎に対する治療薬選択の私案

今後、適切な薬剤選択を行うことも含めて、医療費助成の在り方を検討していくことが重要な課題となると考えられる。

E. 結論

わが国ではゲノタイプ 1b 型 C 型慢性肝炎症例が多いが、DAA の治療歴がなくても薬剤耐性を有する症例の頻度が高く、これを含めて適切な薬剤選択を行っていくことが重要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 泉 並木. 肝癌診療ガイドライン第 3 版試案公聴会 第 49 回日本肝臓学会総会 特別企画 1 東京 2012.6
- 2) 泉 並木, 林 紀夫, 後藤章一郎. ゲノタイプ 1 型 C 型肝炎におけるシメプレビル(TMC435)による再治療の有効性の検討 (CONCERTO-2/3 試験) 第 49 回日本肝臓学会総会 東京 2013.
- 3) 鈴木雄一郎, 泉 並木 他. 高齢、線維化進行例の C 型肝炎におけるペグインターフェロン・リバビリン併用療法の発癌抑止効果 第 49 回日本肝臓学会総会 0-42 東京 2013.

2. 論文発表

- (1) Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, Izumi N. Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. Hepatol Res 2013 in press. Doi: 10.1111/hepr.12179.
- (2) Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M,

Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, Izumi N. α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;58:1253-62.

(3) Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsunami H, Oketani M, Kumada H. Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study. *J Gastroenterol* 2013;48:382-90.

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

今回の研究内容については特になし。

長崎県の肝癌死亡数からみた医療助成制度の申請状況

分担研究者 八橋 弘 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター長

研究要旨：長崎県の IFN 医療助成制度申請制度を利用して治療を受けた肝炎患者数と県内の各市町単位の肝癌死亡数の分析を行った。肝炎ウイルス罹患患者数が多い自治体は肝癌死亡数が高いとする仮定に基づき、地域ごとの医療助成申請状況を評価した。平成 20 年～24 年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001 年～2012 年の長崎県各自治体の肝癌死亡数を用いて評価した。対人口当たりの評価と異なる結果が得られた。長崎県全体では肝癌死亡数 100 人当たり 47.4 人に医療助成申請があった。長崎県内の地域ごとに、対人口 10 万人あたりの申請数と肝がん死亡 100 人あたり申請数を検討したところ、乖離が認められた。肝がん死亡数当たりの医療助成申請数の評価は、各地域の肝炎罹患患者の割合が異なることから、対人口 10 万人あたりの評価とは異なる割合で算出された。

共同研究者

山崎 一美 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター
松永 晶子 同上
内川宏一郎 長崎県福祉保健部医療政策課
永吉由加子 長崎県福祉保健部医療政策課

A. 研究目的

国内最大の感染症である B 型ウイルス性肝炎、C 型ウイルス性肝炎はインターフェロン（IFN）治療が奏功すれば、その後の肝硬変・肝癌といった重篤な病態への移行阻止が期待される。しかし IFN は高額であり、治療導入の障害であった。この障害を解消し早期に治療導入へ助成し、肝癌予防を目的として 2008 年 4 月から IFN 医療費助成事業がはじまった。

研究 2 か年目の本年は、長崎県の IFN 医療費助成制度の申請状況を、各市町村単位で評価を行った。本来なら肝炎ウイルス罹患患者数を把握して、これを母数として申請者数を評価することが理想である。しかし肝炎ウイルス罹患患者数の把握は困難である。そこで、肝炎ウイルス罹患患者数の代用として肝癌死亡数を用いることとした。肝癌の約 90% が B 型および C 型肝炎ウイルス罹患患者であることから、肝炎ウイルス罹患患者数が多い自治体は肝癌死亡数が高いとする仮定に基づき評価を行った。

B. 研究方法

平成 20 年～24 年の長崎県各自治体の肝炎助成申請書数と、2001 年～2012 年の長崎県各自治体の肝癌死亡数を用いて評価した。

肝癌死亡数は長崎県がん登録事業報告書を用いた。

（倫理面への配慮）

研究の遂行にあたり、患者の個人情報はすべて秘匿された状態で扱った。

また前年同様に交付申請書には、下記のアンダーラインで表記した説明文を記載し、署名をいただく様式としている。

肝炎治療特別促進事業は、早期治療の促進の観点からインターフェロン治療に係る医療費の自己負担分を公費で補助する制度です。本制度においては、今後の肝炎対策の基礎資料とする目的で、インターフェロン治療の終了日から概ね6か月を経過した後、県への肝炎インターフェロン治療効果判定報告書（様式第10）の提出を、診断書を作成した医療機関に対して求めています。

表 1 長崎県各自治体の医療助成申請状況

	IFN 申請者数	拡散アナログ申請者数	対人口 10 万申請者数
長崎市	317	369	156
佐世保市	280	148	165
西海市	36	26	201
長与町	35	22	134
時津町	28	24	174
諫早市	126	91	154
大村市	81	52	146
東彼杵町	5	5	112
川棚町	8	13	144
波佐見町	6	14	133
島原市	37	69	224
雲仙市	25	49	159
南島原市	73	52	253
平戸市	37	28	190
松浦市	37	15	211
佐々町	13	12	185
五島市	31	37	172
小値賀町	0	8	291
新上五島町	44	42	400
壱岐市	194	30	785
対馬市	23	16	117
総計	1436	1122	181

なお、当該報告書の使用にあたっては、プライバシーの保護に十分配慮し、目的以外に使用することは一切ありません。

C. 研究結果

1) 長崎県の市町別申請状況

平成 20-24 年度の長崎県の申請数は、IFN が 1,436 人、拡散アナログ (NA) が 1,122 人であった。対人口 10 万では 181 人であった。

県内の 22 最少自治体別の申請数を表 1 に示す。人口あたりに換算して導入数を比較すると、均一ではなく地域ごとの差異がみられた。対人口 10 万人申請者数が多かった壱岐市、新上五島町の肝炎ウイルス節目検診の陽性率は、HBV がそれぞれ、1.2%、2.7%、HCV が 2.9%、1.5% と高率であった。HBV と HCV を合わせた陽性率は、それぞれ 4.1%、3.7% であった。長崎県全体の HBV および HCV を合わせた陽性率は、2.4% であり、壱岐市、新上五島町の陽性率は長崎県平均より高かった。

次に対肝癌死亡 100 人あたりの申請者数を検討した。肝癌死亡数は 2001 年から 2011 年の総計を用いた。表 2 に、4 自治体を表記した。長崎県全体では肝癌死亡数 100 人当たり 47.4 人に医療助成申請があった。県内で最も多かったのは壱岐市で 121.1 人であった。対人口 10 万人申請者数で次に多かった新上五島町は 52.1 人となり、大村市の 66.2 人を下回った。長崎市は 38.6 人であった。

D. 考察

C 型肝炎患者の高齢化が認められるなか、肝がん予防のために、早期に治療導入が図られる体制が重要となっている。平成 20 年から始まった肝炎医療助成制度も 5 年を超えたが治療が必要な患者がどれほど医療助成を受けているのか評価が必要である。医療助成申請者数は十分に把握できても、肝炎ウイルス罹患患者が正確に把握できないため導入率の評価を困難にしている。そこで我々は、肝癌死亡数を用いることで肝炎

	申請者総数	肝炎ウイルス陽性率(B+C)	肝癌死亡数 (2001~2011年)	助成申請者 /肝癌死100人
長崎市	686	2.64	1779	38.6
大村市	133	2.28	201	66.2
新上五島町	86	3.73	165	52.1
壱岐市	224	4.08	185	121.1
長崎県	2558	2.37	5394	47.4

医療助成の申請がどれほど行われているのか評価を試みた。肝癌死亡は長崎県がん登録事業の報告書を用いた。日本の肝癌の90%以上は肝細胞癌であり、肝細胞癌の大部分はB型肝炎ウイルスあるいはC型肝炎ウイルスの持続感染症例である。そして肝炎ウイルスの持続感染は肝細胞癌の高リスク因子である。われわれはB型、C型肝炎ウイルス罹患患者数が多い地域ほど肝がん死亡数が多いと仮定し、各自治体の肝癌死亡数を母数として、肝炎医療助成申請数を検討した。

表2に示すように、肝がん死亡数100人あたりの医療助成申請数の割合が最も高かったのは壱岐市で121.1人であった。大村市は66.2人、新上五島町は52.1人であった。対人口10万人あたりの申請数は大村市(146人)より新上五島町(400人)が多かった(表1)。この乖離が生じた理由は、それぞれの地域に在住する肝炎ウイルス罹患患者数が異なっていたことが考えられ、それを反映した肝がん死亡数を用いたことで乖離が生じたと思われる。

ただし、この手法の限界は、それぞれの地域の年齢構成を補正していない点があげられる。高齢者、とくに70歳以上となればIFN治療導入は難しくなるため、高齢化率が高い地域は医療助成申請数が少なくなると考えられる。今後は年齢調整を行いながら、肝炎治療助成の申請状況の評価を行っていく。

E. 結論

肝炎治療導入状況をより精度の高い方法

として、肝がん死亡数当たりの医療助成申請数で評価を行った。対人口10万人あたりの評価とは異なる地域差がみられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatology Res.* 2013 Sep 6.

2) Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, Yatsushashi H, Nakao K. Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma. *Med Sci Monit.* 2013 Sep 6;19:742-50.

3) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2013 Jul 29.

4) 長岡進矢, 八橋 弘. インターフェロン治療, -III. 治療編, 2. 抗ウイルス薬による治

- 療- . HEPATOLOGY PRACTICE 1 B 型肝炎の診療を極める -基本から最前線まで . 田中榮司他 , 文光堂 , 東京 , pp.97-103 , 2013.10.11 , 216 頁
- 5) 八橋 弘 . .HBV とその感染症の基礎 , 4 . HBV 感染の診断法 . de novo B 型肝炎 - HBV 再活性化予防のための基礎知識 - , 持田智編集 , 医薬ジャーナル社 , 大阪 , pp.55-67 , 2013.9.20 , 175 頁
- 6) 八橋 弘 . 肝炎ウイルス感染症 , デルタ (D 型) 肝炎ウイルス (デルタ (D 型) 肝炎) . 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.24 . 感染症症候群 (第 2 版) - 症候群から感染性単一疾患までを含めて - 上 病原体別感染症編 , pp.545-548 , 2013.7.20 .
- 7) 八橋 弘 . PegIFN と HBs 抗原量 . 別冊・医学のあゆみ B 型肝炎 - 最新治療コンセンサス , 溝上雅史編集 , 医歯薬出版株式会社 , 東京 , pp.63-68 , 2013.7.15 , 133 頁
- 8) 八橋 弘 , 戸次鎮宗 , 阿比留正剛 , 小森敦正 . VII メタボ肝癌の予防 , 糖尿病の治療によるメタボ肝癌抑止 . メタボ肝癌 . 小俣政男編集 , アークメディア , 東京 , pp.216-224 , 2013.6.4 , 244 頁
- 9) 八橋 弘 . 特集 / ウイルス性肝性肝炎治療の新たな展開 , 治療選択肢拡大で求められる適時・適切治療 . Japan Medicine Monthly 041: 1 , 2013.05.25 .
- 10) 八橋 弘 . C 型肝炎薬物治療の可能性 , プロテアーゼ阻害薬含む 3 剤併用療法の時代に , インターフェロンフリーの可能性も . Japan Medicine Monthly 041: 2 , 2013.05.25 .
- 11) 長岡進矢 , 八橋 弘 , 佐々木真由美 . 総合医学会報告 シンポジウム : 「職業感染対策」 , 職業感染対策「肝炎」 . 医療 67(5) : 210-3 , 2013.5.20 .
- 12) 水田敏彦 , 藤崎邦夫 , 梶原英二 , 杉 和洋 , 中尾一彦 , 渡邊 洋 , 道免和文 , 藤山重俊 , 東 雅司 , 丸山俊博 , 佐田通夫 , 林 純 , 向坂彰太郎 , 佐々木裕 , 八橋 弘 , 原田 大 , 石橋大海 , 桶谷 眞 , 坪内博仁 . <原著> 1 型高ウイルス量 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN α -2a + Ribavirin 療法の治療成績 - 九州多施設共同研究 - . 肝臓 54(4) : 266-276 , 2013.4.25 .
- 13) 八橋 弘 , 中村実可 , 釘山有希 , 佐々木龍 , 戸次鎮宗 , 橋元 悟 , 裴 成寛 , 大谷正史 , 佐伯 哲 , 長岡進矢 , 小森敦正 , 阿比留正剛 . 全自動生物化学発光免疫測定装置「BLEIA®-1200」専用試薬「BLEIA®「栄研」HCV 抗体」の性能評価 . 医学と薬学 69(4) : 643-653 , 2013.4.25 .
- 14) 八橋 弘 . 肝疾患 急性肝炎 (B 型) . 治療過程で一目でわかる 消化器薬物療法 STEP 1・2・3 . 一瀬雅夫 , 岡 政志 , 持田 智編集 , メジカルビュー社 , 東京 , pp.154-158 , 2013.4.1 , 303 頁
- 15) <分担著書> 八橋 弘 . IV 肝臓 (各論) / 感染症 , その他のウイルス肝炎 (D 型肝炎 , E 型肝炎 , EB ウイルス , サイトメガロウイルス) . 専門医のための消化器病学 第 2 版 , 小俣政男・千葉勉監修 , 下瀬川徹・渡辺守・木下芳一・金子周一・榎田博史編集 , 医学書院 , 東京 , pp.363-366 , 2013.10.15 .
- 16) 八橋 弘 . 特集 / ウイルス肝炎 - 治療の最前線 - , 《トピックス》データマイニングを用いた治療効果予測 . Modern Physician 33(4) : 491-494 , 2013.4.1 .
- 17) 八橋 弘 . 疾患編 , 第 IX 章 肝疾患 , 急性肝炎 (A 型肝炎 , B 型肝炎 , C 型肝炎 , D 型肝炎 , E 型肝炎) . 肝臓専門医テキスト . 日本肝臓学会編集 , 南江堂 , 東京 , pp.186-190 , 2013.3.30 , 497 頁
- 18) 八橋 弘 , 浜田るみこ , 中村実可 , 玉田陽子 , 釘山有希 , 佐々木龍 , 戸次鎮宗 , 橋元悟 , 裴 成寛 , 大谷正史 , 佐伯 哲 , 長岡進矢 , 小森敦正 , 阿比留正剛 . HCV 抗体検出試薬「エクルーシス試薬 Anti-HCV II」の基本的性能評価 . 医学と薬学 69(2) : 319-327 , 2013.2.25 .
- 19) 八橋 弘 . ウイルス肝炎と肝癌の撲滅を目指した実地診療のすすめかた , B 型肝炎の自然経過と治療の進歩 - 実地医家はどのように対処すればよいのか - . Medical Practice 30(2) : 186-193 , 2013.2.1 .
- 20) 玉田陽子 , 八橋 弘 . ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用 , A 型肝炎の現状と今後の展望 - 診療のすすめかた - . Medical Practice 30(2) : 236-241 , 2013.2.1 .
- 21) 八橋 弘 , 玉田陽子 , 山崎一美 , 長岡進矢 , 小森敦正 , 阿比留正剛 . 特集 / 肝炎から肝硬変・肝癌まで , ウイルス性急性肝炎の診療 . 臨牀と研究 90(2) : 13-18 , 2013.2 .
- 2 . 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 1 . 特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

データベース二次利用システムの構築、費用対効果等の検討

(後期高齢者の C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の効果、安全性、費用対効果)

分担研究者：新保卓郎 国立国際医療研究センター医療情報解析研究部

研究要旨：国内では C 型慢性肝炎の治療において、後期高齢者（75 歳以上）でもインターフェロン（IFN）療法が普及している。本研究では、正木班により収集された全国規模データベースを用いて、後期高齢者での IFN 療法の実施状況、効果と安全性、費用対効果を検討した。75 歳以上の C 型慢性肝炎の患者を対象とし、患者特性、ウイルス学的判定結果、投与完遂状況、副作用による中止状況を記述した。ウイルス学的判定が「著効」と関連する要因を検討した。また後期高齢者に対する IFN 療法の費用対効果を検討した。この検討では、pegIFN による治療を無治療と比較した場合の増分費用対効果比を求めた。社会の視点から医療費の総額を評価し、年齢、性別、治療期間、治療成績を用いた。2013 年 6 月のデータを使用した。全登録患者 16349 人中、効果と安全性の解析対象者は 310 人（2.03%）であった。費用対効果の検討対象は 251 名であった。平均年齢は 76.7 歳、初回治療が 72.6%、リバビリン併用者は 73.2%であった。多くの県で 75 歳以上を対象とした治療が実施されていた。著効率は 46.5%であり、75 歳未満に比べると効果は劣ったが、一定の効果が確認された。投与中止は 32.4%、副作用による中止が 22.9%であった。著効と関連する要因は、ウイルス型、ウイルス量、血小板数であった。増分費用対効果比は、65 歳以上であれば 105 万円/QALY であるところ、75 歳以上では 140 万円/QALY であった。他の医療技術と比べても許容範囲内と考えられた。次元感度分析で著効以外の効用値を 0.95 とすると 560 万円/QALY であり費用は上昇した。費用も考慮した確率的感度分析では ICER の最大が 172 万円/QALY であった。結論として、広い地域で 75 歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75 歳以上ではそれ未満に比べて、効果が小さく中止に到ることは多いが、著効率は 46.5%。と一定の効果が認められた。費用対効果は他の通常受け入れられている医療技術と同様に許容範囲内と考えられた。本研究の制約はいくつかあり、さらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

国内では C 型慢性肝炎の治療において、高齢者でもインターフェロン（IFN）療法が普及している。さらに後期高齢者（75 歳以上）でも IFN 療法が実施されている。65 歳以上の高齢者に対する治療に関しては国内報告などもあるが、75 歳以上の後期高齢者に関する効果の詳細は不明である。本研究では、正木班により収集された全国規模データベースを用いて、後期高齢者での IFN 療法の実施状況、効果と安全性、費用対効果を検討した。

B. 研究方法

選択基準は、75 歳以上の C 型慢性肝炎の患者である。除外したのは、年齢・性別不明、肝硬変あるいは診断不明、B 型や B+C 型であった。

まず、患者特性を記述し、ウイルス学的判定結果、投与完遂状況、副作用による中止状況を記述した。ウイルス学的判定が「著効」と関連する要因を検討した。

費用対効果の検討では、pegIFN 使用を無治療と比較した場合の増分費用対効果比を求めた。社会の視点から医療費の総額を評価した。このために大規模データベースから、各個人の

年齢、性別、治療期間、治療成績を利用した。対象患者はすべて治療を受けているが、もし治療を受けない場合は慢性肝炎が継続すると仮定し、この場合との増分費用対効果を算定した。

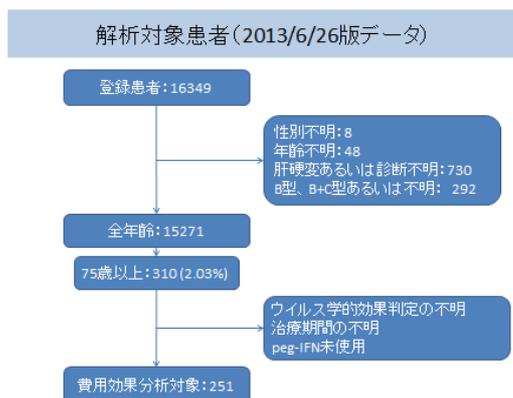
費用の計算のために、性別・治療期間に応じて pegIFN・リバビリンの治療費用を計算した。治療後の費用として、著効の患者では通院経過観察費用（100,000 円/年）を考慮し、著効以外の患者では慢性肝炎外来費用（180,000 円/年）を考慮した。生産性費用は高齢者のため考慮しなかった。pegIFN 29,550 円/週、リバビリンは男性 3,068 円/日、女性 2,301 円/日とした。

効果として著効の患者では効用値 1、著効以外では効用値 0.8 と設定した。治療後の生存は平均余命に従うとし、肝硬変・肝細胞癌への進展は今回考慮しなかった(保守的な評価と考えられた)。

一次元感度分析として、著効以外の患者の効用値 0.8 を 0.95 まで増加させ影響を評価した。確率的感度分析として、著効以外の患者の効用値と治療後の費用の影響を評価した。著効以外の患者の効用値は 0.7-0.9 の均一分布、治療後の費用は ± 50% の均一分布を考慮した。

割引率は 3% とした。解析は STATA SE ver.13 にて実施した。

C. 研究結果



(図 1) 解析対象患者

2013 年 6 月のデータを使用した。全登録患者 16349 人中、効果と安全性の解析対象者は

310 人 2.03% であった。費用対効果の検討対象は 251 名であった。

患者特性 75歳以上310例

- 年齢 平均(標準偏差)(範囲): 76.7(2.0) (75-84)
- 性別 男女: 155(50%) / 155(50%)
- 都道府県別 75歳以上割合:
- 初回/再治療: 223(72.6%) / 84(27.4%)
- F0-F4: 1(1.4%)/27(37.5%)/24(33.3%)/20(27.8%)/0(0%)
- PegIFN a2a or a2b: 270(87.1%)
- Ribavirin併用: 227(73.2%)
- Telaprevir: 0
- ウイルス型 1・2・3: 197(65.5%) / 104(34.6%) / 0(0%)
- 高ウイルス量 (RT-PCR>=5LogIU/ml, アンプリコア>=100KIU/ml): 255(82.8%)
- ALT 中央値(四分位範囲): 45(29-71)
- 血小板数 中央値(四分位範囲): 14.1 (11.4-17.6)x10⁴

(図 2) 75 歳以上後期高齢者の患者特性

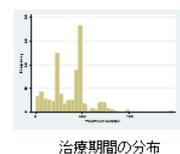
75 歳以上の患者の特性は図 2 のようであった。平均年齢は 76.7 歳、初回治療が 72.6%、リバビリン併用者は 73.2% であった。図中の棒グラフのごとく、多くの県で 75 歳以上を対象とした治療が実施されていた。

治療結果

	75歳未満	75歳以上	P<0.001
無効	2,659 18.5%	93 32.3%	
再燃	2,964 20.6%	61 21.2%	
著効	8,744 60.9%	134 46.5%	
Total	14,367	288	

	75歳未満	75歳以上	P<0.001
投与中止	2,502 16.8%	99 32.4%	
投与完遂	12,403 83.2%	207 67.7%	
Total	14,905	306	

	75歳未満	75歳以上	P<0.001
副作用による中止	1,463 9.8%	71 22.9%	
Total	14,961	310	



(図 4) 効果と安全性

著効率は 46.5% であり、75 歳未満に比べると効果は劣ったが、それでも一定の効果は確認された。投与中止になったのは 32.4% であり、副作用による中止が 22.9% であった。

「著効」と関連する要因				
	Odds Ratio	P値	95% 信頼区間	
年齢	1.10	0.185	0.95	1.28
性別	1.22	0.483	0.70	2.10
初回/再治療	0.57	0.079	0.31	1.07
ウイルス型(2型)	2.77	0.001	1.54	4.97
高ウイルス量	0.12	<0.001	0.05	0.29
ALT>=30	1.55	0.151	0.85	2.81
血小板数>=15万	1.88	0.028	1.07	3.31
pegIFN使用	0.96	0.932	0.40	2.31
ribavirin併用	1.85	0.083	0.92	3.73
_cons	0.00	0.257	0.00	115.14

n=271, ROC_AUC=0.7347, Hosmer-Lemeshow P=0.6951

(図5) 著効と関連する要因

著効と関連する要因を図5に示した。ウイルス型、ウイルス量、血小板数が著効と関連していた。

増分費用対効果比は、65歳以上であれば105万円/QALYであるところ、75歳以上では140万円/QALYであった。他の医療技術と比べても許容範囲内と考えられた。

一次元感度分析で、効用値0.9とすると280万円/QALY、効用値0.95とすると560万円/QALYであり、費用は上昇した。費用も考慮した確率的感度分析ではICERの最大が172万円/QALYであった。

D. 考察

広い地域で75歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75歳以上ではそれ未満に比べて効果が小さく、中止に到ることは多いが、著効率は46.5%。と一定の効果は認められた。

費用対効果は、他の通常受け入れられている医療技術と同様で許容範囲内と考えられた。著効以外の患者の効用値に影響されるが、感度分析、保守的な前提でも頑健な結果と考えられた。

本研究の制約として、以下が考えられた。

- 1) IFN未使用患者との予後の比較ではない。
- 2) 個々の患者の背景詳細は不明。
- 3) 薬剤の量が不明。
- 4) 治療期間中のすべての費用は捕捉されていない。

5) 効用値は直接測定ではない。

6) 肝硬変、肝細胞癌などへの移行をモデル化していない。

E. 結論

広い地域で75歳以上の後期高齢者を対象とした治療が実施されていた。75歳以上ではそれ未満に比べて効果が小さいが、著効率は46.5%。と一定の効果は認められた。費用対効果は他の通常受け入れられている医療技術と同様で許容範囲内と考えられた。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) 新保卓郎 3. 診療ガイドラインの社会的意義と問題点 3) ガイドライン作成の社会的意義と評価および法的側面: 信頼されるガイドラインへ 日内会誌 2013;102: 2307-2312
- 2) Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y. Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan: Value Health 2013; 16: A485

2. 学会発表

- 1) 第110回日本内科学会総会・講演会、シンポジウム「ガイドライン作成の社会的意義と評価、法的側面」東京、2013年4月。
- 2) 第4回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会、Meet the Expert、「臨床研究に関する倫理指針」と介入研究の倫理、仙台、2013年5月。
- 3) 第86回日本整形外科学会学術総会教育講演「トップジャーナルを目指す臨床研究の進め方」、広島、2013年5月。
- 4) 第51回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム「がん研究の透明性と出版倫理」、診療ガイドラインの利益相反管理、京都、2013年10月。

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: なし

「広島県における肝炎治療の現状と課題」

研究分担者 川上 由育 広島大学 講師

研究要旨:H21 年から H24 年 8 月までの公費助成の調査表を用いて広島県における C 型慢性肝疾患にたいする IFN 治療成績を全国と比較した。調査表は 2033 例で回収率は 50%であった。1 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の SVR 率は全国 47.7%、広島県 52.9%であり 2 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の SVR 率は全国 76.4%、広島県 75.8%と全国と広島県では SVR 率がほぼ同程度であることが確認できた。高ウイルス量における pegIFN/RBV 治療には地域差があり 1 型の場合は医療従事者による可能性が、2 型の場合はウイルスによる可能性が示唆された。地域差についても調査表により比較することができ肝炎に関する全国規模のデータベースは有用であった。

A. 研究目的

広島県は肝がんの死亡率が高い(表 1)。

表1 都道府県別の肝がん死亡率の推移 (75歳未満がん年齢調整死亡率,人口10万対)

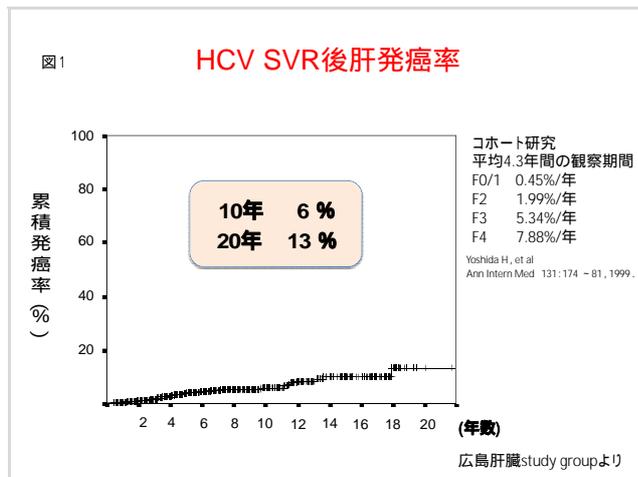
	H17 (2005)	H18 (2006)	H19 (2007)	H20 (2008)	H21 (2009)	H22 (2010)
1位	佐賀県 (16.7)	福岡県 (15.5)	佐賀県 (15.5)	佐賀県 (14.3)	佐賀県 (12.9)	鳥取県 (11.6)
2位	福岡県 (16.6)	佐賀県 (14.9)	福岡県 (14.0)	福岡県 (13.1)	愛媛県 (11.1)	愛媛県 (10.8)
3位	山梨県 (14.9)	広島県 (14.2)	鳥取県 (13.3)	広島県 (11.2)	高知県 (11.0)	広島県 (10.7)
4位	広島県 (14.7)	徳島県 (14.2)	広島県 (13.2)	大阪府 (11.1)	福岡県 (11.0)	福岡県 (10.8)
5位	鳥取県 (14.2)	大阪府 (13.0)	和歌山県 (13.0)	愛媛県 (11.1)	長崎県 (10.3)	佐賀県 (10.3)
6位	大阪府 (13.9)	愛媛県 (12.8)	愛媛県 (12.8)	長崎県 (10.8)	広島県 (10.1)	和歌山県 (10.0)
7位	山口県 (13.9)	熊本県 (12.2)	大阪府 (12.1)	宮崎県 (10.7)	大阪府 (10.0)	大分県 (9.7)

肝がんの原因は約 70%以上が肝炎ウイルスであるが、抗ウイルス療法によりウイルス排除あるいは制御できれば発癌率が低下(図 1)し肝硬変への進展も抑制される。つまり抗ウイルス療法は肝炎ウイルス感染者の QOL と予後を改善し、医療経済的にも貢献する。しかしながら、県内において肝炎医療の格差が問題となっている。

肝炎医療の均霑化を促進するためには、肝炎医療を受ける機会の確保、肝炎患者の療養に係る経済的支援、相談支援体制の整備、専門的な知識・技能を有する医師など医療従事者の育成、肝炎医療に関する情報の収集提供体制および

医療機関の整備が必要である。

本研究の目的は、広島県における肝炎治療の現状を把握し均霑化に向けて今後の課題を見出すことにある。



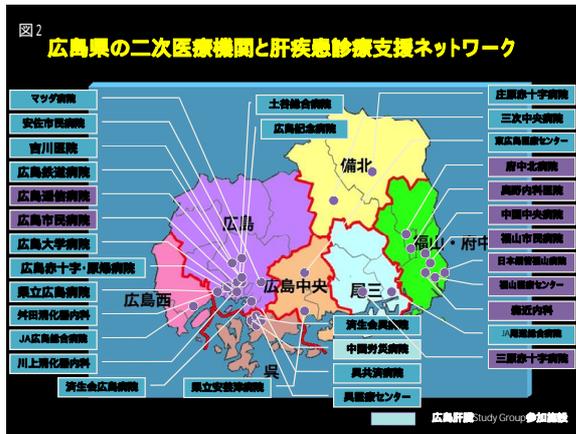
B. 研究方法

肝炎治療の現状を把握するため公費助成を受けた患者の報告書(H21年からH24年8月までに回収した2033例)を用いてC型肝炎患者におけるIFN治療成績を広島県と全国とで比較した。また広島県内における二次医療機関(図2)別に検討した。

(倫理面への配慮)

データ収集は連結不可能匿名化において行うことにより被験者の個人情報の漏洩がない

よう配慮した。



C. 研究結果

調査表は IFN 治療終了あるいは中止した患者の主治医に送付し効果判定（治療終了後 24 週）が記載したものを回収した。H21 年から H24 年 8 月までに送付した調査表は 4063 例で回収は 2033 例（回収率 50%）であった。

全国と広島県の IFN 治療成績の比較

(1)1 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の治療成績：ITT 解析では、全国（9091 例）の SVR 率は 47.7%（初回治療 49.0%、再治療 44.2%）、広島県（1115 例）の SVR 率は 52.9%（初回治療 53.1%、再治療 44.2%）であった。

PPS 解析（完遂した患者のみ）では、全国（7183 例）の SVR 率は 58.0%（初回治療 59.8%、再治療 53.6%）、広島県（891 例）の SVR 率は 64.0%（初回治療 62.8%、再治療 65.9%）であった。

(2)2 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の治療成績：ITT 解析では、全国（4145 例）の SVR 率は 76.4%（初回治療 79.2%、再治療 64.5%）、広島県（529 例）の SVR 率は 75.8%（初回治療 80.5%、再治療 60.8%）であった。

PPS 解析（完遂した患者のみ）では、全国（3783 例）の SVR 率は 80.7%（初回治療 83.1%、再治療 70.2%）、広島県（488 例）の SVR 率は 79.9%（初回治療 84.0%、再治療 66.7%）であった。

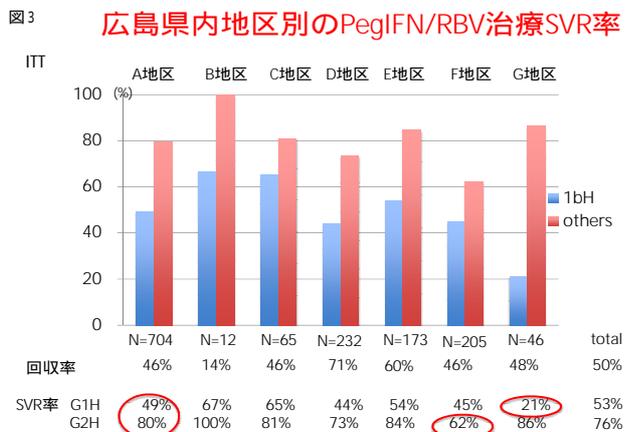
(3)1 型高ウイルス量における Telaprevir/pegIFN/RBV の治療成績：ITT 解析では、全国（266 例）の SVR 率は 80.1%（初回治療 85.2%、再治療 77.8%）、広島県（167 例）の SVR 率は 80.2%（初回治療 87.0%、再治療 77.7%）であった。

PPS 解析（完遂した患者のみ）では、全国（219 例）の SVR 率は 89.5%（初回治療 91.4%、再治療 88.6%）、広島県（139 例）の SVR 率は 89.2%（初回治療 92.1%、再治療 88.1%）であった。

広島県内の地区別の pegIFN/RBV の治療成績（図 3）

回収率、1 型高ウイルス量 SVR 率、2 型高ウイルス量 SVR 率の順に記載

A 地区（46%、49%、80%）、B 地区（14%、67%、100%）、C 地区（46%、65%、81%）、D 地区（71%、44%、73%）、E 地区（60%、54%、84%）、F 地区（46%、45%、62%）、G 地区（48%、21%、86%）であった。



(1)1 型高ウイルス量における pegIFN/RBV の地域差（表 2）

G 地区の SVR 率は 21%と他地区と比較すると低率であった。G 地区と他地区において患者背景には大きな差はないが治療において G 地区は完遂率および延長投与率が低かった。

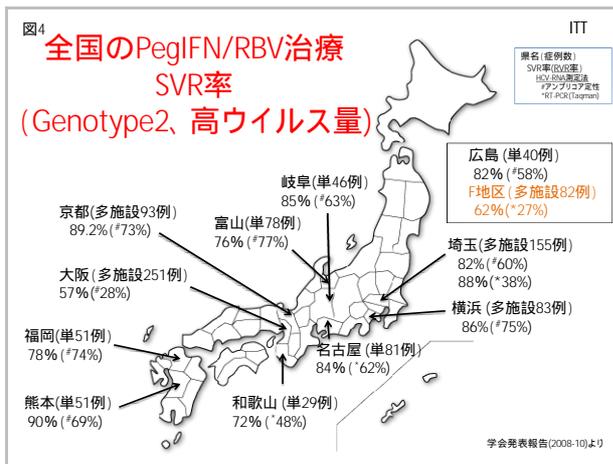
(2) 2型高ウイルス量における pegIFN/RBV の地域差 (表2)

F地区のSVR率は62%と他地区と比較すると低率であった。F地区と他地区において患者背景および治療に大きな差はなかったが、ウイルス陰性時期 (RVR:4週以内にウイルス陰性化) がF地区では低率であった。全国の成績 (学会発表より抜粋) (図4) においても地域差があり、この場合もSVR率が低い地域はRVRが低率であった。

表2 A,F,G地区の患者profile (Genotype 1H) ITT

	人数	Peg/RBV人数	年齢	男女比	血小板数	完遂率	延長投与率	SVR率
A地区	420	392	61	193:227	16.6万	81%	53%	49%
F地区	123	112	62	58:65	15.2万	74%	52%	45%
G地区	24	24	61	8:16	14.9万	33%	31%	21%

	人数	Peg/RBV人数	年齢	男女比	血小板数	完遂率	延長投与率	SVR率
A地区	284	236	58	132:152	16.7万	91%	59%	80%
F地区	112	82	60	39:43	17.0万	85%	78%	62%
G地区	24	22	58	11:11	17.0万	81%	86%	86%

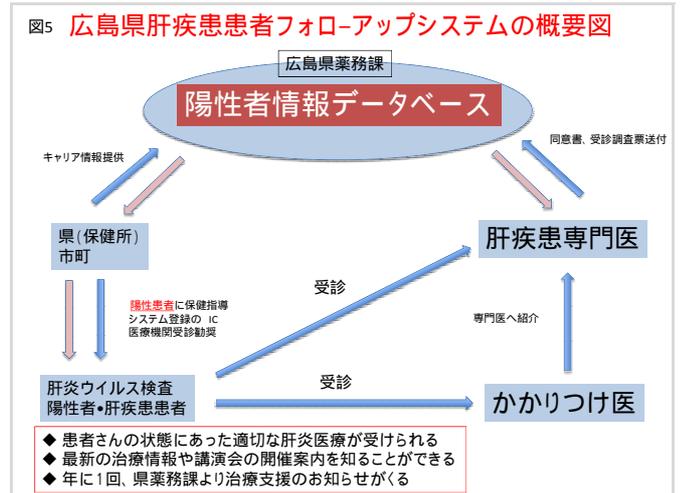


ウイルス感染者にたいする新しい取り組み

(1) 節目検診により広島県内における肝炎ウイルス感染者はある程度把握することができている。しかし就労者の年齢層における受診率は低く十分とは言えない。そこで就労者における正確な患者数を把握するために健康保険協会と協力して健康診断に合わせて肝炎ウ

イルス検査を実施できる仕組みの構築を計画している。

(2) 肝炎ウイルス検査を実施しても医療機関を受診しない場合がある。そこでフォローアップシステムを構築して感染者を県が把握することにより感染者に医療機関への受診を促す取り組みを開始した (図5)。



D. 考察

公費助成の調査表 (データベース) を用いて治療成績を全国と比較することで広島県の肝炎治療の水準が把握できさらに県内において比較することにより地域の水準も把握できた。しかし回収率は50%とまだ十分とはいえず回収の努力が必要である。

IFN治療成績は、全国と広島県ではSVR率がほぼ同程度であることが確認できた。地域差については、県内(地域)で高ウイルス量に対するPegIFN/RBV治療においてSVR率に差が見られた。

1型高ウイルス量におけるpegIFN/RBVの地域差は医療従事者による可能性がある。これに対しては、専門的な知識・技能を有する医師など医療従事者の育成に取り組む必要がある。

2型高ウイルス量におけるpegIFN/RBVの地域差はウイルスによる可能性がある。この点については、全国のデータベースを利用して日本におけるgenotyp2のウイルス分布やウイルス遺伝子を検討することが必要なのかもしれ

ない。

E. 結論

公費助成の調査表を集約しデータベースを作成することは有用である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Chayama K. Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis. J Gastroenterol. 2013 Jul;48(7):847-55.

(2) Nagaoki Y, Aikata H, Miyaki D, Murakami E, Hashimoto Y, Katamura Y, Azakami T, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, Waki K, Imamura M, Kawakami Y, Takahashi S, Chayama K. Clinical features and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma that developed after hepatitis C virus eradication with interferon therapy. J Gastroenterol. 2011 Jun;46(6):799-808.

2. 学会発表

(1) 川上由育、今村道雄、茶山一彰、第40回西部会、岐阜、2013

H. 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 なし

石川県肝炎診療連携による肝炎診療地域差改善の取り組み

分担研究者 島上哲朗 金沢大学附属病院消化器内科 助教

研究要旨：石川県では平成 22 年度から肝炎診療連携事業を開始し、肝炎ウイルス検診陽性者のフォローデータ、肝炎治療費助成制度データおよび年一回の専門医受診調査票データを統合したデータベースが構築された。本年度は、このデータベースを用いて、石川県肝炎診療連携への参加同意率、および同意者の調査票データの回収率に地域差が存在するかどうかを検討したが、連携参加同意率および調査票回収率には県内医療圏間に地域差は認めなかった。また C 型慢性肝疾患に対する医療費助成データを用いてテラプレビル併用 3 剤抗ウイルス療法開始前後での治療導入効率の変化を県内医療圏毎に検討した。テラプレビル併用療法開始前には県内医療圏間における治療導入効率の差異を認めなかった。しかしながら、テラプレビル併用療法開始後は、能登北部および南加賀地区での治療導入率の著明な低下を認め、都市部の金沢市や石川中央ではより多くのテラプレビル併用療法が実施された。その原因としてテラプレビル併用療法可能病院が制限されたことにより生じた治療可能病院の地域差が考えられた。

A. 研究目的

平成 19 年に出された厚生労働省「都道府県における肝炎検査後肝疾患診療連携体制に関するガイドライン」では、各地域での肝炎診療体制の整備について述べられている。肝炎医療費補助制度が平成 20 年より開始されることにあわせ、石川県では肝疾患診療連携拠点病院および各医療圏での肝疾患専門医療機関を選定してきた。

平成 22 年施行の肝炎対策基本法では「肝炎ウイルスの肝炎患者等がその居住する地域にかかわらず等しく適切な肝炎医療を受けることができるようにすること」が責務として示されている。石川県では各医療圏には専門医療機関は選定されているものの、今までの各地域での肝炎ウイルス検診陽性者へのフォローアップ体制もそれぞれで異なっており、地理的背景含め地域差なく等しい肝炎医療が受けることができる状況にあるか検討することは重要である。

平成 22 年度より石川県では過去の肝炎ウイ

ルス検診陽性者を対象に年 1 回の肝疾患専門医療機関受診を柱とした「石川県肝炎診療連携」を開始している。この事業により過去の肝炎ウイルス検診陽性者のフォローアップデータ、肝炎治療費助成制度データおよび年一回の専門医受診調査票データを統合したデータベースが構築されつつあり、本研究では統合データベースを用いて石川県肝炎診療連携への参加同意率、および同意者の調査票データの回収率に地域差が存在するかどうかを検討した。また C 型慢性肝炎に関するインターフェロン助成データを用いて、テラプレビル併用 3 剤抗ウイルス療法開始前後で県内における肝炎治療の変化を検討した。

B. 研究方法

平成 22 年度から開始した石川県肝炎診療連携のデータベースを用いて、同連携参加同意率、また調査票送付利率における県内医療圏ごとの地域差を検討した。

また C 型慢性肝炎に関する肝炎助成データを

用いてテラプレビル導入前後の治療導入効率の変化を県内医療圏ごとに検討した。尚県内医療圏は、保健所管轄地域に準じて、能登北部、能登中部、石川中央、金沢市、南加賀に分類した。

C . 研究結果

1) 石川県肝炎診療連携の同意率、不同意率、未同意率に関する検討

平成 22 年度より肝炎ウイルス検診陽性者には石川県肝炎診療連携参加を促す同意の送付を継続的に行ってきた。平成 25 年 3 月現在 2805 名の対象者のうち、同意者 1100 名 (39.2%)、不同意者 331 名 (39.2%)、未同意者 (意思表示無し) 1374 (49%) であった。さらに県内各医療圏における同意率、非同意率、未同意率を検討したところ、若年人口が多いと思われる金沢市、石川中央で同意率がやや低い傾向を認めたが、医療圏による明らかな地域差は認めなかった (表 1)。

	対象者	同意者	同意率	不同意者	不同意率	未同意者	未同意率
能登北部	253	111	43.9	31	12.3	111	43.9
能登中部	335	155	46.3	41	12.2	139	41.5
金沢市	1129	399	35.3	160	14.2	570	50.5
石川中央	602	225	37.4	50	8.3	327	54.3
南加賀	486	210	43.2	49	10.1	227	46.7
全体	2805	1100	39.2	331	11.8	1374	49

表 1 地域毎の肝炎診療連携参加状況

2) 石川県診療連携参加者の調査票送付率に関する検討

肝炎診療連携参加者は、専門医療機関を受診し、その受診結果は調査票として肝疾患拠点病院へ送付され、データベース化されている。平成 24 年度の調査票送付率は 64.1% であった。さらに地域毎の調査票の送付率を検討したが、医療圏による明らかな地域差は認めなかった。

	送付数	回収数	回収率	未回収率
能登北部	103	63	61.2	38.8
能登中部	133	91	68.4	31.6
石川中央	194	122	62.9	37.1
金沢市	342	219	64	36
南加賀	176	113	64.2	35.8
合計	948	608	64.1	35.9

表 2 医療圏毎の調査票送付状況

3) 医療圏毎の C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療導入状況 (テラプレビル併用 3 剤併用療法開始前) C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン助成データを用いてテラプレビル併用 3 剤抗ウイルス療法開始前である平成 22 年度に関して治療導入状況を医療圏毎に解析した。その地域の県全体に対する人口割合と一致しておりインターフェロン導入に地域差は少ないと考えられた (図 1)。

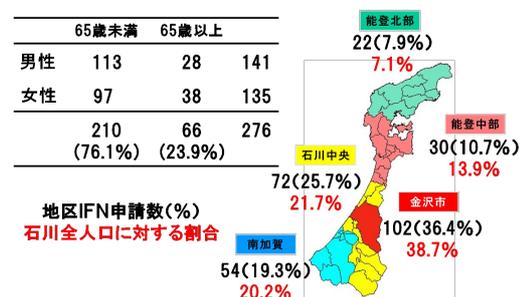


図 1 インターフェロン治療導入状況 (平成 22 年度)

4) 医療圏毎の C 型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療導入状況 (テラプレビル併用 3 剤併用療法開始後)

平成 23 年度途中 (平成 24 年 1 月) よりテラプレビル併用 3 剤併用療法が開始された。その前後での県内全体の助成件数、および地域毎の助成件数、その治療法の変化を検討した。

テラプレビル併用療法開始前の平成 22 年度までは県内全体で 280 件の申請があったが、テラプレビル併用療法の開始により平成 23 年には 172 件、さらに平成 24 年には 168 件と申請件数の著明な減少を認めた。(図 2)

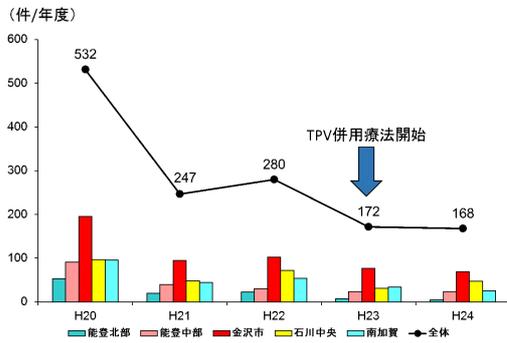


図2 年度別地域別肝炎助成件数

また年度別で医療圏毎の相対的な申請割合を検討したところ、テラプレビル併用療法開始後、能登北部、南加賀での申請割合の低下を認めた。

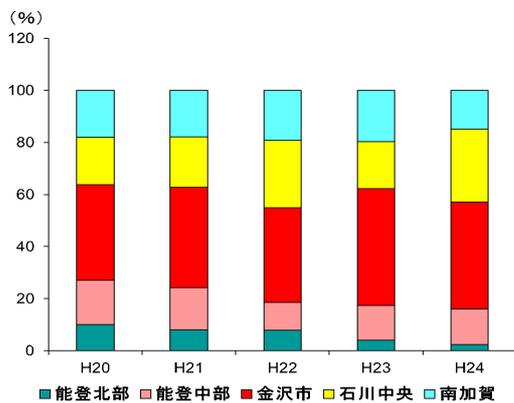


図3 年度別助成肝炎助成件数割合

5) 地域別テラプレビル併用 3 剤併用療法導入状況

平成 24 年度の肝炎助成データを用いて医療圏毎のテラプレビル併用療法導入状況を検討した。この目的のため各地域別の全申請件数中に占めるテラプレビル併用療法の割合を算出した。その結果、能登中部、金沢市、石川中央では、40%以上の申請がテラプレビル併用療法であったが、能登北部、南加賀でのテラプレビル併用療法の申請は 30%以下にとどまった。

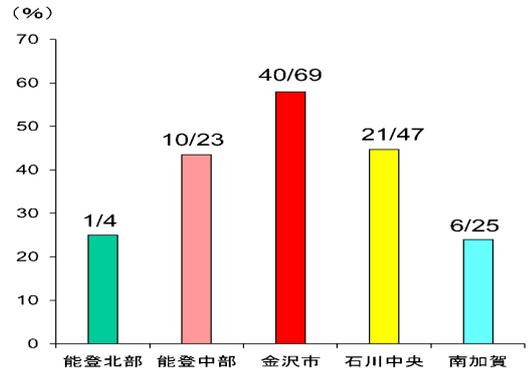


図4 地域別テラプレビル併用療法申請割合

D. 考察

石川県では肝炎ウイルス検診陽性患者の受診状況調査および受診勧奨、さらに専門医療機関への年一回の受診を確実にを行うためのフォローアップシステムである石川県肝炎診療連携を平成 22 年度より開始した。また同時に県内医療圏毎に肝疾患専門医療機関を設置した。これらの取り組みを通して医療圏毎の肝炎治療の地域差の解消を図ってきた。今回、石川県肝炎診療連携さらに参加同意者の調査用送付率(= 年一回の肝疾患専門医療機関受診率)の地域差を医療圏間で解析したが、これらに明らかかな地域差は認めなかった。このことから県内全体において地域差なく同連携の存在が周知されていることが明らかとなった。

またテラプレビル併用療法開始前に関しては肝炎医療費助成の申請件数に明らかかな地域差は認めなかった。その原因として、医療圏毎に適切な数の肝疾患専門医療機関を設置したことがあげられる。能登北部、南加賀の専門医療機関に関しては本来であれば常勤の肝臓専門医が不在あり専門医療機関の認定要件を満たさなかったが、拠点病院(金沢大学附属病院)より医師を非常勤で派遣し、特例で肝疾患専門医療機関の認定を行った。

しかしながらテラプレビル併用療法に関しては皮膚科との連携強化のため投与可能病院の制限が設けられた。そのため能登北部に関しては、テラプレビル併用療法可能病院が皆無となり、南加賀に関しても 2 病院のみとなった。この投与可能病院の地域差により、平成 24 年

度は能登北部および南加賀におけるインターフェロン助成申請件数全体の減少、さらにテラプレビル併用療法申請件数の相対的な低下を認めたと考えられる。これらの結果は、治療可能な病院を適切に地域差なく配置することが、肝炎治療の地域差を解消する上で極めて重要であることを示唆していると考えられる。

E . 結論

- 1) 石川県肝炎診療連携参加同意率および調査票回収率には県内医療圏間に地域差は認めなかった。
- 2) テラプレビル併用療法開始前には県内各地域における治療導入効率の差異を認めなかった。しかしながら、テラプレビル併用療法開始後は、能登北部および南加賀地区での治療導入率の著明な低下を認め、都市部の金沢市や石川中央ではより多くのテラプレビル併用療法が実施された。

F . 健康危険情報

今回の研究内容については特になし

G . 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表
今回の研究内容については特になし
2. 学会発表
今回の研究内容については特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

今回の研究内容については特になし

大阪府・市におけるウイルス性肝炎治療の現状に関する研究

分担研究者 河田 則文 大阪市立大学教授

研究要旨：大阪府・市にはウイルス性肝疾患患者数が多いことが知られている。しかしながら、実際の患者数のもとより、専門診療の実態の詳細は分かっていない。平成 20 年から肝炎治療医療費助成制度が始まり、大阪府で助成を受けた患者についての追跡調査が行われている。平成 25 年 12 月までの大阪府における追跡調査結果を把握したところ、IFN 治療の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。また、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況を調査し、陽性患者については当科（専門科）への紹介を促す取り組みを開始した。取り組み開始後は、他科からウイルス性肝疾患患者の紹介が増えている。

A. 研究目的

平成 20 年から肝炎治療医療費助成制度が開始され、B 型ならびに C 型ウイルス性肝炎に対するインターフェロン治療および核酸アナログ治療数は増加している。

大阪府におけるウイルス性肝炎治療の現状を把握するために、肝炎治療医療費助成制度の追跡調査から C 型肝炎に対するインターフェロン治療の成績を調査した。

一方、大阪府にはウイルス性肝疾患患者が多いことが推測されるが、肝炎ウイルス検診の受診を勧奨すべき府民・市民がどの程度存在するか、また、肝炎治療の導入対象となる府民・市民がどの程度存在のかなどは把握されていない。ウイルス性肝疾患の専門治療の受療状況の調査および専門診療を受けていない患者数推定のために、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況を調査した。

B. 研究方法

大阪府における肝炎治療医療費助成制度の追跡調査の結果を把握した。また、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況・結果を調査した。新規の HBs 抗原および HCV 抗体陽性者については、平成 25 年 4 月より、電子カルテ上に肝胆膵内科への紹介を促す書き込みを開始した。手

術前麻酔科受診時にも、HBs 抗原および HCV 抗体陽性者は当科へ紹介してもらうように要請を開始した。

C. 研究結果

平成 25 年 12 月までの報告書からの解析結果を以下に示す。IFN 治療の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。

	全国	大阪府
症例数(人)	18,227	1,391
平均年齢(歳)	57.9 歳	58 歳
男性/女性 (%)	50.8/49.2	50.5/49.5
初回/再治療 (%)	73.1/25.1	75.4/23.6
ウイルスタイプ・量 1高/1低/2高/2低 (%)	57.6/5.2/26.8/7.4	62.3/5.5/21.9/6.5
治療法 PEG単独/PEG+RBV/3剤 (%)	9.2/82.8/1.5	10.6/81.8/0.1
投与完遂/投与中止 (%)	81.8/17.8	82.4/17.4
ウイルス学的判定		
著効/再燃/無効 (%) PP	67.2/19.7/10.3	67.1/19.1/12.7
著効/再燃/無効 (%) ITT	57.6/19.1/18.8	57.7/18.4/22.3

表 大阪府における肝炎治療医療費助成制度の追跡調査結果

ウイルス性肝疾患の専門治療の受療状況の調査および専門診療を受けていない患者数推定のために、当院での肝炎ウイルス検査の実施状況・結果を調査した。また、HBs 抗原、HCV 抗体陽性者については専門科受診を促す取り組みを行った。平成 24 年度の当院での HBs

抗原測定数は 13,004 例、HCV 抗体測定数は 12,374 例であった。各陽性数は、HBs 抗原 450 例 (3.46%)、HCV 抗体 711 例 (5.11%) であった。専門科以外では、HBs 抗原または HCV 抗体などのスクリーニング検査は産婦人科、眼科、耳鼻科など外科系診療科で術前検査として行われているものが多かった。HBV DNA、HCV RNA などの精査は血液内科、呼吸器内科など化学療法を行なう科での施行が多かった。HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性患者について当科受診を促す取り組みを開始したことより、ウイルス性肝炎関連の紹介は、開始前の 18.8 人/月から開始後 28.4 人/月と増加した。

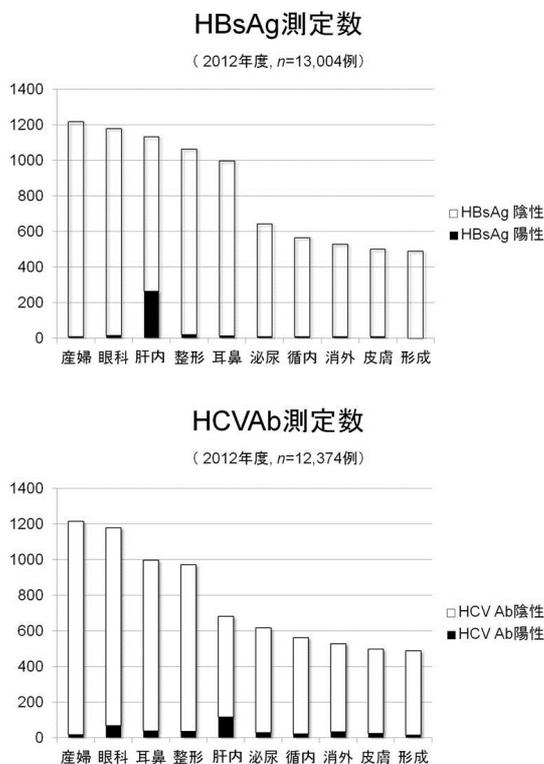


図 当院での HBs 抗原、HCV 抗体測定数

D . 考察

肝炎治療医療費助成制度の追跡調査からの解析では、IFN 治療の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。しかしながら、依然治療効果判定報告書の低い回答率(回収率)が問題となっている。そのため、医療費の助成により治療を受けた府民・市民の治療経過や効果などの把握が困難である。

従来は治療効果判定が終わった後、報告書作成時に同意を得ていたが、平成 23 年以降は助成制度申請時に同意を得る方法に改定している。しかしながら、平成 23 年度の報告書回収率も 14.5%にとどまっている。回収率を高めるにはいかにすべきか、検討を進める必要がある。

当院での肝炎検査施行状況を調査し、陽性患者については当科(専門科)受診を促す取り組みを開始した。この取り組み以前は、肝炎ウイルス検査で陽性であってもその多く専門科へ紹介されずに放置されていた可能性がある。取り組み開始後は、他科からの紹介が増え、非肝臓専門医の先生にもウイルス性肝疾患に対する知識は普及しつつある。今後この取り組みを評価し、大阪府下の病院・医院へ広げていく予定である。それにより、大阪府の現状把握をすすめたい。

E . 結論

肝炎治療医療費助成制度の追跡調査からの解析では、IFN 治療の背景や治療法、治療成績は全国と比較してほぼ同等であった。当院での肝炎検査施行状況を調査し、陽性患者については当科(専門科)受診を促す取り組みを開始したところ、他科からの紹介が増え、非肝臓専門医の先生にもウイルス性肝疾患に対する知識は普及しつつある。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

(1) Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin. Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, Kawada N. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29: 201-7.

(2) Interferon- α/β for treatment of chronic hepatitis C infection in the era of direct-acting antiviral agents. Enomoto M, Tamori A, Murakami Y, Kawada N. Hepatol Res. 2013; Epub ahead of print.

(3) Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: a hospital-based cohort study. Sasaki Y, Ohfujii S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y. PLoS One. 2013; 8: e83382.

(4) Adjuvant epoetin- β with peginterferon- α and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2. Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N. Hepatol Res. 2013; Epub ahead of print.

(5) HLA class II associated with outcomes of hepatitis B and C infections. Tamori A, Kawada N. World J Gastroenterol. 2013; 19: 5395-401.

(6) Treatment guidelines for HCV genotype 1: mono for low, triple for high, and dual for 'middle'? Enomoto M, Tamori A, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Kawada N. J Gastroenterol. 2013; 48: 555-6.

(7) Combination therapy of natural human interferon-beta and ribavirin for chronic hepatitis C patients with injection drug use. Morikawa H, Kozuka R, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Saito S, Kawada N. Hepatol Res. 2013; 43: 1013-9.

(8) Combination therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon for chronic hepatitis B: simultaneous or sequential. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S, Kawada N. J Gastroenterol. 2013; 48: 999-1005.

(9) Phosphorylated Smad2 and Smad3 signaling: Shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C. Yamaguchi T, Matsuzaki K, Inokuchi R, Kawamura R, Yoshida K, Murata M, Fujisawa J, Fukushima N, Sata M, Kage M, Nakashima O, Tamori A, Kawa-

da N, Tsuneyama K, Dooley S, Seki T, Okazaki K. Hepatol Res. 2013; 43: 1327-42.

(10) Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, Kawamura E, Hagihara A, Toyama M, Fujii H, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D. Hepatol Res. 2013; 43: 1264-75.

2. 学会発表

(1) C型慢性肝炎1型「中ウイルス量」に対する二剤併用療法の効果. 榎本 大, 田守 昭博, 小塚 立蔵, 元山 宏行, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 岩井 秀司, 森川 浩安, 村上 善基, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.3 Page A785.

(2) SVR 肝癌の予測因子の検討. 打田 佐和子, 田守 昭博, 萩原 淳司, 川村 悦史, 藤井 英樹, 岩井 秀司, 森川 浩安, 榎本 大, 村上 善基, 久保 正二, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.3: Page A768.

(3) 当院における急性 B 型肝炎の現状. 上野 綾子, 田守 昭博, 高田 さゆり, 小塚 立蔵, 元山 宏行, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 岩井 秀司, 森川 浩安, 榎本 大, 村上 善基, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.3: Page A737.

(4) SVR 後の肝病変はどこまで可逆的か SVR 率 90%後の肝線維化と肝発癌 インターフェロン治療前後の肝線維化の変化と肝発癌に関する検討. 小田桐 直志, 木岡 清英, 河田 則文. 肝臓; 54: Suppl.3 : Page A659.

(5) B型肝炎治療の最前線 B型慢性肝炎に対する PEG-IFN の早期抗ウイルス効果 Sequential 療法も含めて. 榎本 大, 田守 昭博, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.2: Page A484.

(6) B型肝炎ウイルス再活性化の予防・治療の現状と課題 前向き登録例の長期経過からみた HBV 再活性化対策の現状. 田守 昭博, 榎本 大, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.2: Page A446.

(7) B 型慢性肝疾患における核酸アナログ中止後の再燃リスクを規定する因子の検討. 小塚 立蔵, 榎本 大, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 村上 善基, 打田 佐和子, 岩井 秀司, 森川 浩安, 田守 昭博, 河田 則文. 肝臓 013; 54: Suppl.1: Page A403.

(8) Genotype2 型の C 型慢性肝炎「難治例」に対する方策 PEG-IFN+リバビリン 48 週延長投与と EPO 併用療法の試み. 榎本 大, 田守 昭博, 山口 康徳, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 打田 佐和子, 岩井 秀司, 森川 浩安, 村上 善基, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.1: Page A205.

(9) G1 型 C 型慢性肝炎に対する 3 剤併用治療のテラプレビル投与量と抗ウイルス効果との比較検討. 田守 昭博, 木岡 清英, 坂口 浩樹, 川村 悦史, 萩原 淳司, 藤井 英樹, 村上 善基, 打田 佐和子, 岩井 秀司, 森川 浩安, 榎本 大, 河田 則文. 肝臓 2013; 54: Suppl.1: Page A193.

(10) ウイルス肝炎の新潮流 慢性肝疾患における末梢血マイクロ RNA 診断. 村上 善基, 豊田 秀徳, 河田 則文. 肝臓 2013; 4: Suppl.1: Page A89.

(11) B 型肝炎 概念の変遷とその臨床的意義 全数調査から見た輸血後 B 型肝炎ウイルス陽転例の解析 HBV 再活性化の可能性. 田守 昭博, 河田 則文, 西口 修平. 肝臓 2013; 54: Suppl.1: Page A43.

(12) B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策 長期観察による HBV 再活性化頻度と治療介入例の予後. 田守 昭博, 榎本 大, 河田 則文. 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: Page A148.

(13) C 型肝炎治療困難例への対策 C 型肝炎を有する IDUs に対する IFN- β ・リバビリン併用療法の検討. 森川 浩安, 小塚 立蔵, 河田 則文. 日本消化器病学会雑誌 2013; 110: Page A138.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）

「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究」

平成 25 年度 分担研究報告書

「道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワークと肝炎助成 北海道単独事業臨床調査個人票のデータベース化」

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

研究要旨：正木班の全体研究「C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」において、北海道・東北圏のインターフェロン(IFN)治療の完遂率および持続的ウイルス学的著効(SVR)率はわずかではあるが他の地方圏よりも有意に低いが、その原因は明らかでない。(1) 北海道における肝炎医療の実態を把握するため、道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワークを行い、地域センター病院において病院アクセスが悪い患者が1割前後の比率で存在すること、地域・施設間で患者年齢層、病名告知時のストレス、医療助成受給率に差がある事が認められた。(2) 肝炎助成北海道単独事業の臨床調査個人票から国事業対象の根治的なIFN治療を行っている受給者以外の肝炎医療助成受給者のデータベースを作成した。93%がC型肝炎で、82%が就労・就学・家事労働の社会活動を行っているが、28%が日常生活にやや不自由を感じていた。C型肝炎の46%がIFN少量長期投与を受けていた。調査票を作成している主治医は93%が受給者と同じ二次医療圏の医師が対応していた。

研究協力者

大竹孝明 旭川医科大学臨床消化器・肝臓学診療
連携講座 特任教授

阿部真美 旭川医科大学病院第三内科
特任助教

澤田康司 旭川医科大学臨床消化器・肝臓学診療
連携講座 特任助教

〈道東・道北地域の肝炎医療に関するフィールドワーク〉

A. 研究目的

本研究班（正木班）の全体研究「C型肝疾患患者に対するインターフェロン治療における地方圏差について」において、北海道・東北圏

のIFN治療の完遂率およびSVR率はわずかではあるが他の地方圏よりも有意に低いが、その原因は明らかとなっていない。北海道は日本の総面積の22%を占め、東北6県と新潟県を合わせた面積に等しい。その広大な医療圏を3拠点病院と138施設の肝疾患専門医療機関でカバーし、肝炎医療の充実を図っている。しかし、専門医療機関が多い都市部2次医療圏と専門医療機関が少ない2次医療圏で、同等の肝炎医療が提供されているか、医療格差は存在しないかは不明である。

そこで北海道、主に道北・道東地域の肝炎患者と家族が抱える問題点、および、これら地域の肝炎診療におけるニーズを明らかにし、現状

に見合った、より良い肝炎診療体制を推進するため、これら地域の肝炎医療の現状を調査するフィールドワークを行った。

B . 研究方法

旭川医科大学と道北・道東地区にあって地域、診療体制、専門医の有無、連携体制が異なりそれぞれ特徴のある三関連医療機関で調査した。(図1)旭川医科大学、名寄市立病院は消化器内科外来を、遠軽厚生病院、中標津町立病院は内科外来を通院している患者に文書を用いて説明し、同意を得た患者に調査した。



1：旭川医科大学と三関連施設

広大な北海道は札幌・旭川・釧路の三拠点からのドクターヘリ航続距離でカバーしきれない地域が多く、地域センター病院での完結型医療も求められている。

調査員が地域に赴き、ボイスレコーダーで録音しながら患者・家族と直接面談し、肝炎診療全般、助成面、生活面の現状を聴き取り、データベース化した。そこから肝炎患者と家族が抱える問題点・ニーズを明らかにした。

C . 研究結果

施設別調査患者人数は旭川医科大学 42 名(25%)、遠軽厚生病院 57 名(33%)、名寄市立病

院 47 名(27%)、中標津町立病院 25 名(15%)であった。(図2)

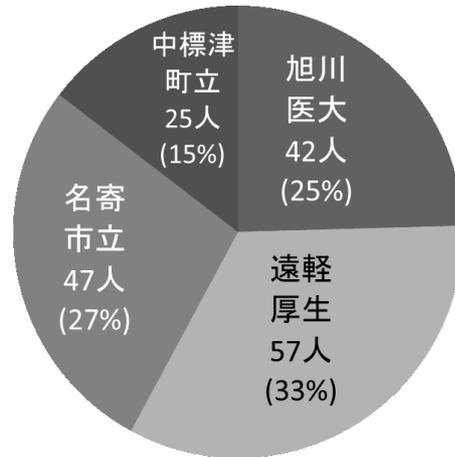


図2：調査対象患者 171 名の通院施設

疾患別人数はHBV 関連肝疾患 37%(HBV キャリア 5%、B 型慢性肝炎 27%、B 型肝硬変 1%、B 型肝癌 4%)、HCV 関連肝疾患 48%(HCV キャリア 1%、C 型慢性肝炎 33%、C 型肝硬変 6%、C 型肝癌 8%)、B+C 型慢性肝炎 1%、原発性胆汁性肝硬変 5%、非 B 非 C 型肝硬変・肝癌 12%、その他 7%であった。HBV 関連肝疾患の比率が高いが、約半数の患者は HCV 関連肝疾患であった。(図3)

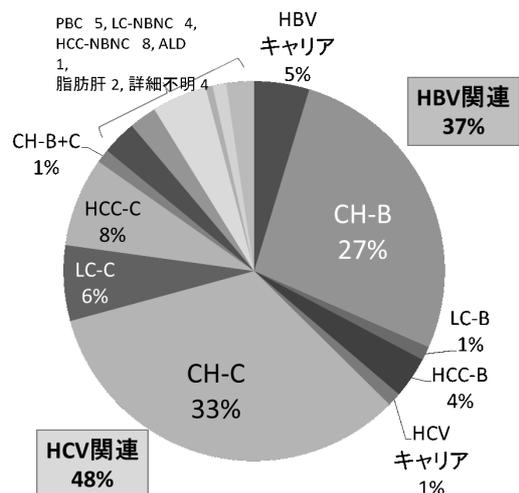


図3：調査対象患者の肝疾患病名

年齢分布は、旭川医科大学は 50 歳代と 70 歳代に二つのピークがあり、二峰性であるが、遠軽厚生病院と名寄市立病院は 60 歳代から 70 歳代の高齢者が主体で、中標津町立病院はそれよりもやや若く、施設、地域で患者年齢層に特徴があった。(図 4)

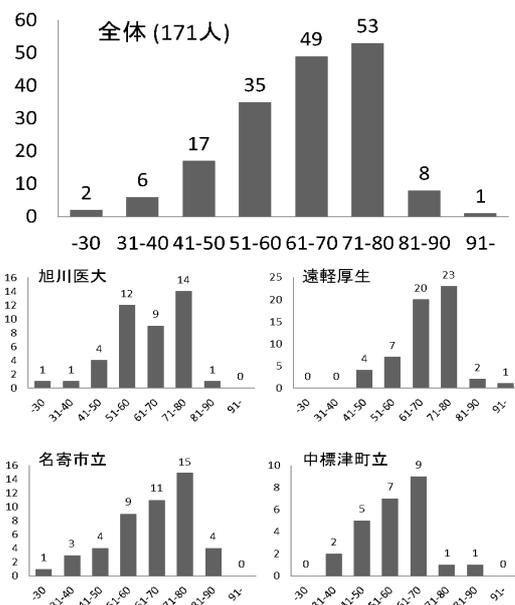


図 4：調査対象患者の年齢分布

患者職業に関しては農閑期・農繁期のように季節性に忙しい時期があるような一次産業（農業、酪農、漁業）の比率を調べた。全体では 21 名(12%)で、比率としては多くはなかった。(図 5) 患者の病院アクセスに関する調査では、他の二次医療圏からその施設に受診している患者比率を調査した。拠点病院の性格上、旭川医科大学では他の二次医療圏在住の患者の受診率が 41%に及ぶが、遠軽厚生病院でも 14%、名寄市立病院でも 9%に及んだ。(図 6) 病院アクセスに関連した調査として 60 歳以上の高齢者において、受診をサポートしてくれる同居の家族構成を調べた。全体では 55%が老年夫婦のみ、9%が独居老人、8%が老々介護で、子孫と同居しているのは 27%のみであった。(図 7)

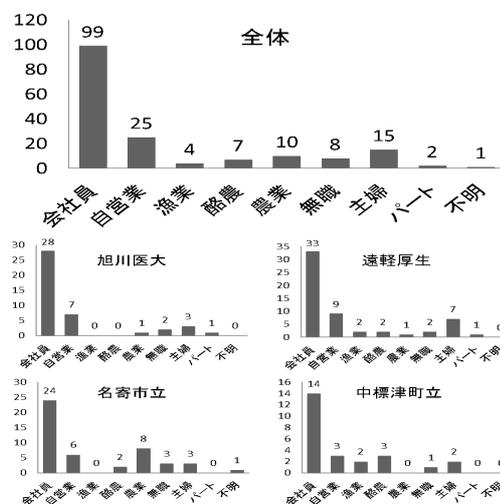


図 5：調査対象患者の職業

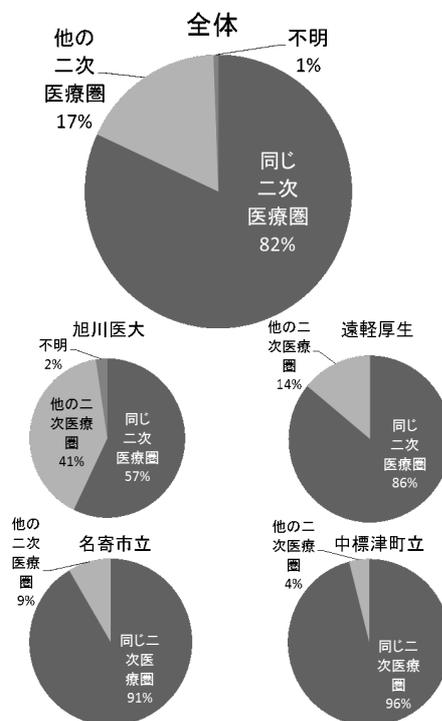


図 6：調査対象患者の居住地と通院施設との関係

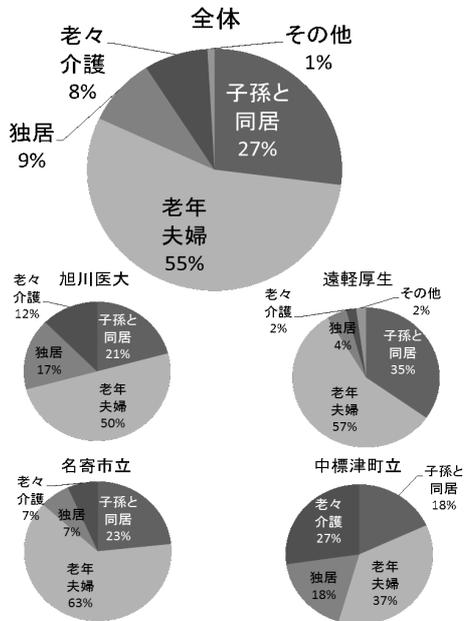


図7：60歳以上の調査対象患者の家族構成

病状説明の方法に関しては、検査結果を示しながらの説明または説明用紙を用いたの説明は4%から40%と施設間で大きく異なり、これは専門医の有無とは関連していない。(図8)

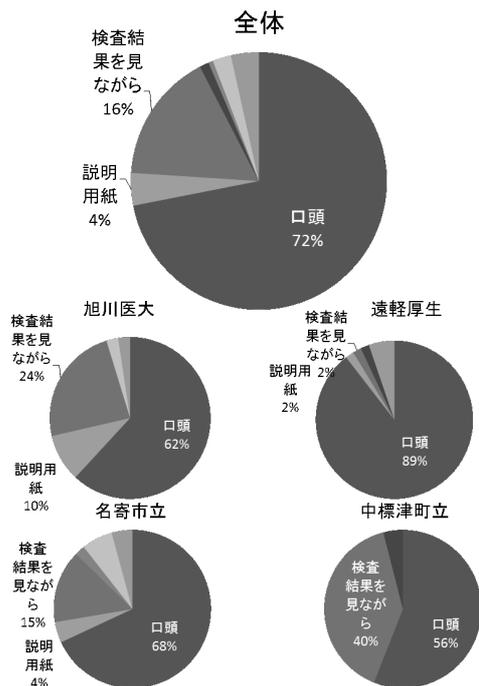


図8：病状説明の方法

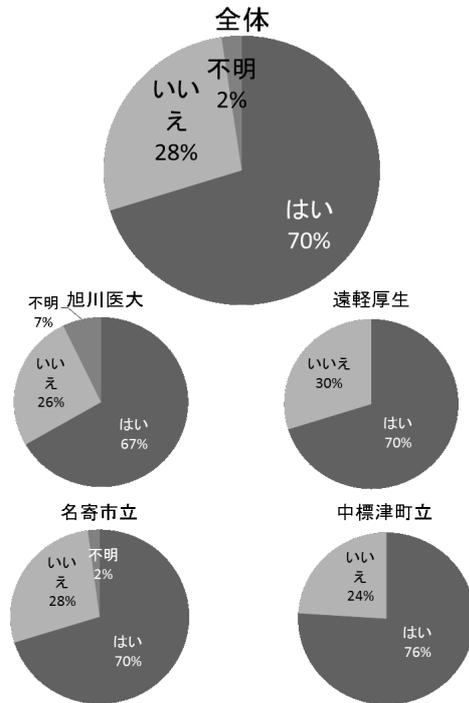


図9：医師の病状説明に対する理解度

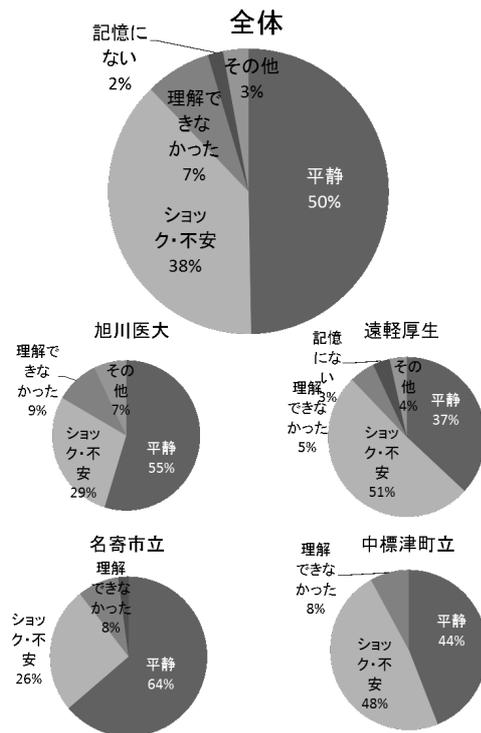


図10：調査対象患者の病名告知時の精神状態

また、病名告知時の患者の理解度に関しては、病状説明方法に係わらず各施設とも70%前後がよく理解できており、施設間で医師の説明に対する患者の理解度に差は認めなかった。(図9)そして、病名告知時の患者の精神的ストレスに関する調査においては診療科として消化器内科を標榜している旭川医大や名寄市立病院に比べ、内科全般を標榜している遠軽・中標津の患者に病名告知に対するショック・不安感が強い傾向があった。(図10)また、治療継続に対する支援者に関する質問では、家族(68%)を中心として78%に支援者を得ているが、22%の患者はサポートを得ていない状況であった。(図11)

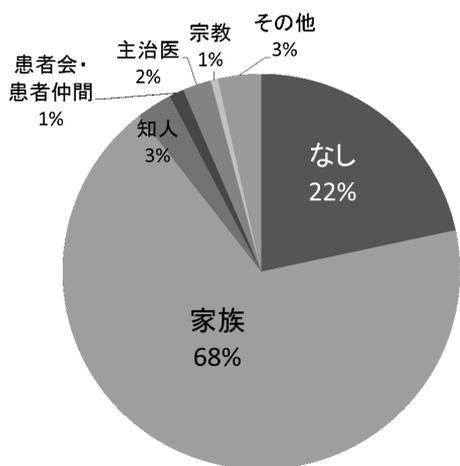


図11：治療継続に対する支援者の有無

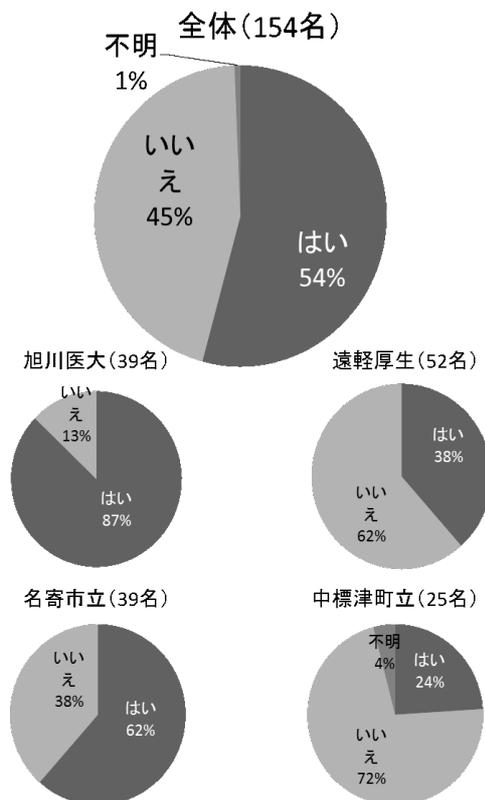


図12：調査対象患者の医療助成受給状況(非受給対象者も含む)

最後に医療助成の受給状況の質問では、内科全般を標榜している遠軽・中標津の医療助成申請率が低かった。(図12)

〈肝炎助成北海道単独事業臨床調査個人票のデータベース化〉

A. 研究目的

北海道の肝炎医療助成制度は国事業とは別に北海道単独事業としての「ウイルス性肝炎進行防止対策事業」がある。本肝炎医療助成の対象はB・C型肝炎の国事業の医療助成対象外の一部をカバーしている。慢性肝炎では、ALT値が施設基準値の2倍以上、IFN少量長期投与、SVRを目指すIFN治療終了後1年以内の患者である。また、肝硬変・肝癌へ進し

た患者も対象となっている。助成内容は一医療機関ごとに入院 44,400 円/月、外来 12,000 円/月、保険調剤費なしとなっている。

本研究では北海道単独肝炎助成制度の新規および更新申請をデータベース化し、根治的抗ウイルス治療の不適応・不応の慢性肝炎患者の臨床像・受療状況の実態を調査し、進行した肝炎患者に対する医療の実態を把握する。

B . 研究方法

平成 25 年度の北海道単独肝炎助成制度の慢性肝炎に対して新規および更新申請者で、本調査内容を理解し、同意した方を対象とし、臨床調査個人票をデータベース化した。調査項目は性別、年齢、患者居住 2 次医療圏、生活状況(社会活動・日常生活)、受診状況・臨床経過・治療状況、血液生化学データ (AST, ALT, GGT, ZTT, γ -glb)、ウイルスマーカー (HBs-Ag, HBV-DNA, HCV-Ab, HCV-RNA)、IFN 治療歴、主治医 2 次医療圏である。

C . 研究結果

調査に同意を得た対象は慢性肝炎 563 例である。男性 270 例(48%)、女性 232 例(52%)、不明 1 例であった。(図 1 3)年齢中央値は 65 歳であったが、約半数が生産年齢であった。(図 1 4)

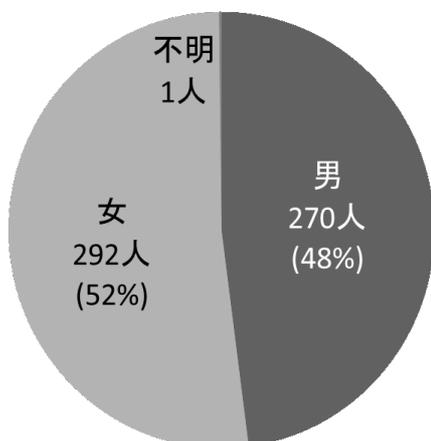


図 1 3 : 調査対象の性別

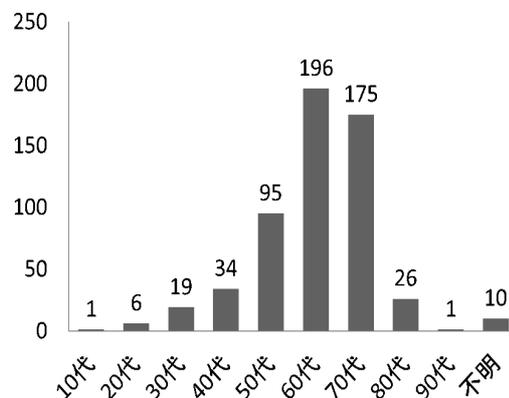


図 1 4 : 調査対象の年齢分布

ウイルス性慢性肝炎の成因は B 型肝炎 36 人(6%)、C 型肝炎 522 人(93%)、B+C 重複肝炎 4 人(1%)で、ほとんどが C 型肝炎であった。(図 1 5)

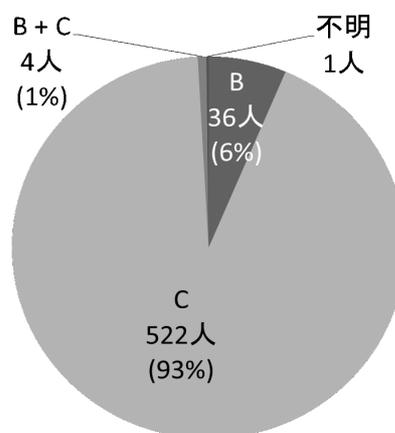


図 1 5 : 慢性肝炎の成因

調査対象者の生活状況に関して、社会活動は8割が就労または家事労働をしているが、2割が在宅療養等で社会活動が制限されている。(図16)

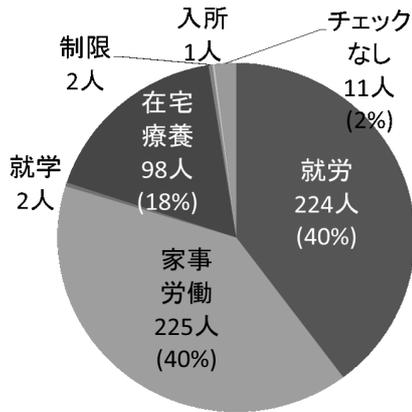


図16：社会活動の状況

日常生活では7割が正常な日常生活をおこなっているが、3割は独力で生活は遅れているが、やや不自由、または部分的介助を要している。(図17)

受診状況はほとんどは「主に通院」であるが(98%)、月当たり平均2.9回の受診回数で、週1回以上の受診回数の方が27%存在した。(図18)

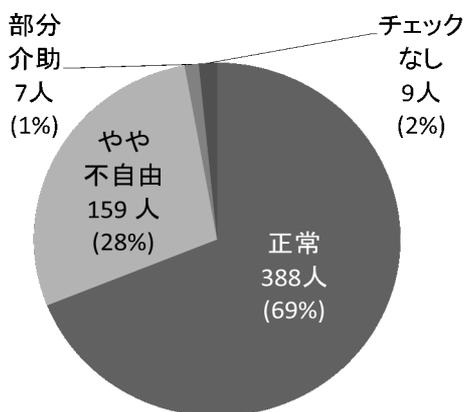


図17：日常生活の状況

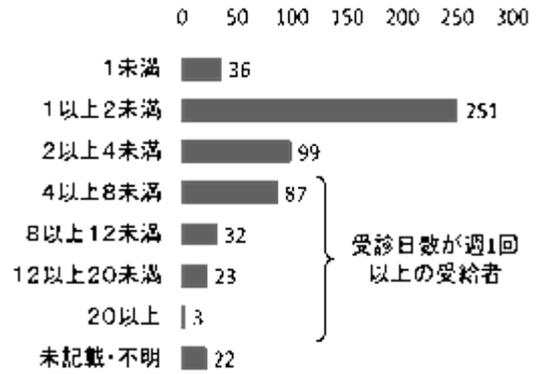


図18：受診状況が主に通院の方の月当たりの受診回数

C型肝炎受給者のIFN治療に関しては、治療既往あり68人(13%)、治療終了後1年未満109人(21%)、根治的でないIFN少量長期治療中243人(46%)、治療既往なし79人(15%)、不明27人(5%)であった。(図19)

二次医療圏別の受給者分布に関しては、臨床調査個人票を作成している主治医は93%が受給者と同じ二次医療圏の医師であり、41人(7%)が異なる二次医療圏の医師が主治医となっている。41人中35人が札幌の隣接二次医療圏の受給者である。

南渡島、南空知、北網地域は人口比より受給者申請が多い傾向があるが、逆に、東胆振、十勝、釧路地域は人口比より受給者申請が少ない傾向にある。(表)

三次医療圏	二次医療圏	人口シェア率 (%)	専門医療機関数	受給者数人 (%)
道南	南渡島 (1)	7	10	56 (9.9) ▲
	南檜山 (2)	0.5	1	0
	北渡島檜山 (3)	1	0	0
道央	札幌 (4)	43	58	252 (44.8)
	後志 (5)	4	3	22 (3.9)
	南空知 (6)	3	7	45 (8.0) ▲
	中空知 (7)	2	4	13 (2.3)
	北空知 (8)	1	1	0
	西胆振 (9)	4	7	25 (4.4%)
	東胆振 (10)	4	7	11 (2.0) ▽
	日高 (11)	1	1	7 (1.2)
道北	上川中部 (12)	7	9	39 (6.9)
	上川北部 (13)	1	3	1 (0.2)
	富良野 (14)	1	0	5 (0.9)
	留萌 (15)	1	1	0
	宗谷 (16)	1	1	8 (1.4)
オホーツク	北網 (17)	4	6	42 (7.5) ▲
	遠軽 (18)	1	2	3 (0.5)
十勝	十勝 (19)	6	8	19 (3.4) ▽
釧路根室	釧路 (20)	4	5	13 (2.3) ▽
	根室 (21)	1	5	2 (0.4)

表：二次医療圏別受給者数

：人口比より受給者申請が多い、：人口比より受給者申請が少ない

D. 考察

北海道の総面積は約 8 万 3000km² で、日本総面積の 22% を占め、東北 6 県と新潟県を合わせた面積に等しい。気候は年の 1/3 ~ 1/2 が冬で雪に閉ざされる。公共交通機関も不十分な地域が多い。この地理的に厳しい北海道の肝炎医療を 3 拠点病院と 138 施設の肝炎専門医療機関が担っている。このような状況下で医療格差が存在するか実態を把握する必要がある。さらに問題点を踏まえた上でどのような対策が行えるか検討しなければならない。今回、我々は道北・道東地域の現状に見合った、より良い肝炎診療体制の構築を目指すため、これら地域に出向きフィールドワークでの聞き取り調査を行った。また、北海道単独肝炎助成制度の主に IFN 不適応・不応の慢性肝炎患者に関して臨床調査個人票をデータベース化し、解析した。これらの解析から大きな医療格差は存在しないものも、いくつかの問題点が浮かび上がった。特に、地域センター病院においても二次医療圏をまたがなければならない病院アクセスが悪い患者が 1 割前後の比率で認めら

れた。地域・施設間で患者年齢層、病名告知時のストレス、医療助成受給率に差がみられた。全体で 22% の患者に支援が乏しい状況があった。これらの問題への対応としては、拠点病院における相談支援の周知、各施設における MSW スタッフの充実、患者会・患者サロンへの誘導が重要と考えられる。

今後の課題としては、フィールドワークの聞き取り内容をさら詳細に検討し、患者の満足度を解析する。また、北海道単独肝炎助成制度の肝硬変・肝癌 2000 例の個人調査票をデータベース化し、その臨床像・受療状況の実態が明らかにする。

E. 結論

拠点病院の旭川医大と過疎型医療を行っている関連施設へ通院している肝炎患者 171 名に対して肝炎医療全般に関する聞き取り調査を行った。

地域センター病院においても二次医療圏をまたがなければならない病院アクセスが悪い患者が 1 割前後の比率で認められた。

地域・施設間で患者年齢層、病名告知時のストレス、医療助成受給率に差がみられた。

全体で 22% の患者に支援が乏しい状況があり、拠点病院における相談支援の周知、各施設における MSW スタッフの充実、患者会・患者サロンへの誘導が重要と考えられた。

北海道単独肝炎助成制度の慢性肝炎 563 名の更新時調査票をデータベース化した。

93% が C 型肝炎で、82% が就労・就学・家事労働の社会活動を行っているが、28% が日常生活にやや不自由を感じていた。

C 型肝炎の 46% が IFN 少量長期投与を受けていた。

診断書を作成している主治医は 93% が受給者と同じ二次医療圏の医師であり、医療

格差は少ないと考えられた。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Hasebe T, Sawada K, Nakajima S, Maeda S, Abe M, Suzuki Y, Ohtake T, Hasebe C, Fujiya M, Kohgo Y. Effective control of relapsing disseminated intravascular coagulation in a patient with decompensated liver cirrhosis by recombinant soluble thrombomodulin. Intern Med 53(1): 29-33 2014.
- 2) Sasaki Y, Shimonaka Y, Ikuta K, Hosoki T, Sasaki K, Torimoto Y, Kanada H, Moriguchi Y, Kohgo Y. Hecidin production in response to iron is controlled by monocyte-derived humoral factors. Int J Hematol 99(1): 12-20 2014
- 3) Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta SMiwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, et al. Branched-chain Amino Acids Prevent Hepatocarcinogenesis and Prolong Survival of Patients With S1542-3565(13) 01312-8 2013
- 4) Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon a. J Gastroenterol Hepatol 29(2): 387-94 2014
- 5) Sawada K, Ohtake T, Hasebe T, Abe M, Tanaka H, Ikuta K, Suzuki Y, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y. Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of

non-alcoholic fatty liver disease in mice. Hepatol Res doi: 10.1111/hepr.12199 2013

- 6) Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S, Hashimoto E, Aoyagi Y, Onji M, Kohgo Y; Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group. Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan. Hepatol Res 43(10): 1020-31 2013
- 7) Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. J Gastroenterol 48(9): 1051-60 2013
- 8) Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, Kohgo Y, Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T. Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol 48(4): 515-25 2013

2 . 学会発表

1) 海外

- 1) Sawada K, Ohtake T, Hasebe T, Nakajima S, Abe M, Tanaka H, Kohgo Y. Fatty acids induce the expression of TLRs as the pro-inflammatory state in NAFLD mice liver. The 64th Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases. November 1-5, 2013, Washington, DC
- 2) Maeda S, Abe M, Sawada K, Nakajima S, Ohtake T, Saito Y, Torimoto Y, Fujiya M, Kohgo Y. Retro-spective analysis of sequential therapy with

sorafenib and IVR for advanced hepatocellular carcinoma. FACO 2013, September 26, 2013, Amoy, China

2) 国内

1) 大竹孝明、長谷部拓夢、高後裕 . 脂肪肝マウスにおける BMP6 発現変化を介した鉄代謝調節異常 . 第 99 回日本消化器病学会総会、シンポジウム 4 : 肝疾患における金属代謝研究の進歩 2013 年 3 月 21 日、鹿児島 .

2) 高後裕 . 基調講演 : 鉄・酸化ストレスと ASH, NASH. 第 49 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 1 : ASH, NASH の最前線、2013 年 6 月 6 日、東京 .

3) 澤田康司、前田重明、阿部真美、大竹孝明、高後裕 . NAFLD 病態における TLR シグナル異常と腸内フローラの意義 . 第 49 回日本肝臓学会総会、ワークショップ 1 : ASH, NASH の最前線、2013 年 6 月 6 日、東京 .

4) 大竹孝明、澤田康司、高後裕 . アルコール性肝障害の肝線維化進展および発癌リスク予測に関する解析 . 平成 25 年度アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会 (J-ANDAC 2013)、第 48 回日本アルコール・薬物医学会、シンポジウム「アルコール性肝障害の新たな展開 : 新診断基準をふまえて」2013 年 10 月 4 日、岡山 .

5) 澤田康司、長谷部千登美、前田重明、阿部真美、鈴木康秋、大竹孝明、高後裕 . Drug free を目指した B 型慢性肝炎 sequential 療法の HBs 抗原推移に関する検討 . JDDW 2013、第 17 回日本肝臓学会大会、2013 年 10 月 9~12 日、東京 .

6) 大竹孝明、中嶋駿介、前田重明、澤田康司、阿部真美、鈴木康秋、長谷部千登美、高後裕 . 選択的バソプレシン V2-受容体拮抗剤トルバプタンが有効であった難治性腹水の 3 例 . JDDW 2013、第 17 回日本肝臓学会大会、2013 年 10 月 9~12 日、東京 .

7) 鈴木康秋、大竹孝明、高後裕 . 我が国にお

ける ASH/NASH 肝癌の実態 -非 B 非 C 肝硬変の全国集計調査より- . JDDW 2013、第 17 回日本肝臓学会大会 ワークショップ 8. 「ASH/NASH 肝癌の臨床像とフォローアップ体制の確立」2013 年 10 月 9~12 日、東京 .

H .知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

3.その他 なし

【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	出版者名	出版地	出版年	ページ
○	正木尚彦	第 章 肝疾患診療に関する病診連携 1. 肝疾患診療連携拠点病院ならびに肝疾患診療連携ネットワーク. 第 章 肝疾患診療に関連する法律、制度 2. 肝炎対策基本法、3. 肝炎治療特別促進事業（医療費助成制度）	日本肝臓学会編	肝臓専門医テキスト	南江堂	東京	2013	460-464 472-473 474-479
	土谷 薫、 泉 並木	肝癌の画像診断	林紀夫、 日比紀文、 上西紀夫、 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2013	中外医学社	東京	2013	148-157
○	八橋 弘	IV. 肝臓（各論）/ 感染症、その他のウイルス肝炎（D 型肝炎、E 型肝炎、EB ウィルス、サイトメガロウィルス）	小侯政男・ 千葉勉監修、 下瀬川徹・ 渡辺守・ 木下芳一・ 金子周一・ 櫻田博史編集	専門医のための 消化器病学 第 2 版	医学書院	東京	2013	363-366
○	長岡進矢、 八橋 弘	インターフェロン治療、-III. 治療編、2. 抗ウイルス薬による治療-	田中榮司他	HEPATOLOGY PRACTICE 1 B 型肝炎の診療 を極める -基本 から最前線 まで	文光堂	東京	2013	97-103
○	八橋 弘	. HBV とその 感染症の基礎、 4. HBV 感染の 診断法	持田智編集	de novo B 型 肝炎 - HBV 再 活性化予防の ための基礎知 識 -	医薬ジャー ナル社	大阪	2013	55-67
○	八橋 弘	肝炎ウイルス感染症、デルタ（D 型）肝炎ウイルス（デルタ（D 型）肝炎）		別冊日本臨牀 新領域別症候 群シリーズ No.24. 感染 症症候群(第 2 版) - 症候群 から感染性単 一疾患までを 含めて - 上 病原体別感染 症編			2013	545-548
○	八橋 弘	PegIFN と HBs 抗原量	溝上雅史編集	別冊・医学の あゆみ B 型 肝炎 - 最新治 療コンセンサ ス	医歯薬出版 株式会社	東京	2013	63-68

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	出版者名	出版地	出版年	ページ
○	八橋 弘, 戸次鎮宗, 阿比留正剛, 小森敦正	VII メタボ肝 癌の予防, 糖尿 病の治療による メタボ肝癌抑止	小俣政男編集	メタボ肝癌	アークメ ディア	東京	2013	216-224
○	八橋 弘	疾患編, 第 IX 章 肝疾患, 急性肝炎 (A 型肝 炎, B型肝炎, C 型肝炎, D型肝炎 、E型肝炎)	日本肝臓学会 編集	肝臓専門医テ キスト	南江堂	東京	2013	186-190

【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
	<u>正木尚彦</u>	ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など	診断と治療	101(9)	1375-1380	2013
	村田一素、 <u>正木尚彦</u>	C型肝炎の自然予後 無治療住民検診における 長期予後の検討	肝胆臓	66(3)	417-422	2013
	<u>正木尚彦</u>	治療状況からみたC型肝炎の疫学：全国調査による検討	肝胆臓	67(6)	819-823	2013
	正木尚彦、坂口孝作、 海嶋照美、荒尾元博、 須田烈史、 <u>島上哲朗</u> .	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
	Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, Muraoka M, Nakata T, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, <u>Izumi N.</u>	Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma.	Cancer	In press		2014
	Ikeda K, <u>Izumi N.</u> , Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Tsubouchi H, Kumada H.	Discrimination of fibrotic staging of chronic hepatitis C using multiple fibrotic markers.	Hepatol Res	In press		2014
	Abe T, Hashiguchi A, Yamazaki K, Ebinuma H, Saito H, Kumada H, <u>Izumi N.</u> , Masaki N, Sakamoto M.	Quantification of collagen and elastic fibers using whole-slide images of liver biopsy specimens.	Pathol Int	63	305-10	2013
	Tamaki N, Kurosaki M, Matsuda S, Nakata T, Muraoka M, Suzuki Y, Yasui Y, Suzuki S, Hosokawa T, Nishimura T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Matsunaga K, Taki K, Asahina Y, <u>Izumi N.</u>	Prospective comparison of real-time tissue elastography and serum fibrosis markers for the estimation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients.	Hepatol Res	In press		2014
	Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Itakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, <u>Izumi N.</u>	Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy.	Hepatol Res	In press		2014

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
	Asahina Y, Tsuchiya K, Nishimura T, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Nakagawa M, Kakinuma S, Watanabe M, <u>Izumi N.</u>	α -fetoprotein levels after interferon therapy and risk of hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis C.	Hepatology	58	1253-62	2013
	Kurosaki M, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, <u>Izumi N.</u>	Serum HBV RNA as a possible marker of HBV replication in the liver during nucleot(s)ide analogue therapy.	J Gastroenterol	48	777-8	2013
	Aoki T, Kokudo N, Matsuyama Y, <u>Izumi N.</u> , Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Makuuchi M.	Prognostic Impact of Spontaneous Tumor Rupture in Patients With Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 1160 Cases From a Nationwide Survey.	Ann Surg	In press		2014
	Takayasu K, Arii S, Sakamoto M, Matsuyama Y, Kudo M, Ichida T, Nakashima O, Matsui O, <u>Izumi N.</u> , Ku Y, Kokudo N, Makuuchi M; Liver Cancer Study Group of Japan.	Clinical implication of hypovascular hepatocellular carcinoma studied in 4,474 patients with solitary tumour equal or less than 3 cm.	Liver Int	33	762-70	2013
	Kudo M, Matsui O, Sakamoto M, Kitao A, Kim T, Ariizumi S, Ichikawa T, Kobayashi S, Imai Y, <u>Izumi N.</u> , Fujinaga Y, Arii S.	Role of gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced magnetic resonance imaging in the management of hepatocellular carcinoma: consensus at the Symposium of the 48th Annual Meeting of the Liver Cancer Study Group of Japan.	Oncology	84S	7月21日	2013
	Toyota J, Ozeki I, Karino Y, Asahina Y, <u>Izumi N.</u> , Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H.	Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b.	J Viral Hepat	20	167-73	2013
	Hosokawa T, Kurosaki M, Tsuchiya K, Matsuda S, Muraoka M, Suzuki Y, Tamaki N, Yasui Y, Nakata T, Nishimura T, Suzuki S, Ueda K, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, <u>Izumi N.</u>	Hyperglycemia is a significant prognostic factor of hepatocellular carcinoma after curative therapy.	World J Gastroenterol	19	249-57	2013

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
	Izumi N, Asahina Y, Kurosaki M, Yamada G, Kawai T, Kajiwara E, Okamura Y, Takeuchi T, Yokosuka O, Kariyama K, Toyota J, Inao M, Tanaka E, Moriwaki H, Adachi H, Katsuyama S, Kudo M, Takaguchi K, Hiasa Y, Cahyama K, Yatsuhashi H, Oketani M, Kumada H.	Inhibition of hepatocellular carcinoma by PegIFN α -2a in patients with chronic hepatitis C : a nationwide multicenter cooperative study.	J gastroenterol		In press	2013
	Oze T, Hiramatsu N, Mita E, Akuta N, Sakamoto N, Nagano H, Itoh Y, Kaneko S, Izumi N, Nomura H, Hayashi N, Takehara T.	A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan.	Hepato Res	43	35-43	2013
	Tamaki N, Kurosaki M, Tanaka K, Suzuki Y, Hoshioka Y, Kato T, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Tsuchiya K, Nakanishi H, Itakura J, Asahina Y, Izumi N.	Noninvasive estimation of fibrosis progression overtime using the FIB-4 index in chronic hepatitis C.	J Viral Hepat	20	Jun-72	2013
	Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, Ku Y, Sakamoto M, Nakashima O, Matsui O, Matsuyama Y.	Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey.	J Hepato Res	In press		2013
	Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Takaguchi K, Ide T, Sata M, Ginba H, Matsuyama K, Izumi N.	Baseline factors and early viral response (week 4) to antiviral therapy with peginterferon and ribavirin for predicting sustained virologic response in patients infected with hepatitis C virus genotype 1: a multicenter study.	J Med Virol	85	65-70	2013
	Ikeda K, Izumi N, Tanaka E, Yotsuyanagi H, Takahashi Y, Fukushima J, Kondo F, Fukusato T, Koike K, Hayashi N, Kumada H.	Fibrosis score consisting of four serum markers successfully predicts pathological fibrotic stages of chronic hepatitis B.	Hepato Res	In press		2013
	Osaki Y, Ikeda K, Izumi N, Yamashita S, Kumada H, Hatta S, Okita K.	Clinical effectiveness of bipolar radiofrequency ablation for small liver cancer.	J Gastroenterol	In press		2013

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
	Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, <u>Izumi N.</u>	A model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C.	J Med Virol	85	449-58	2013
○	Taura N, Ichikawa T, Miyaaki H, Ozawa E, Tsutsumi T, Tsuruta S, Kato Y, Goto T, Kinoshita N, Fukushima M, Kato H, Ohata K, Ohba K, Masuda J, Hamasaki K, <u>Yatsuhashi H.</u> Nakao K.	Frequency of elevated biomarkers in patients with cryptogenic hepatocellular carcinoma	Med Sci Monit.	19	742-50	2013
○	Ito K, Yotsuyanagi H, <u>Yatsuhashi H.</u> Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group	Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults	Hepatology.	59(1)	89-97	2013
○	<u>八橋 弘</u>	特集ノウイルス性肝性肝炎治療の新たな展開，治療選択肢拡大で求められる適時・適切治療	Japan Medicine Monthly	41	1	2013
○	<u>八橋 弘</u>	C型肝炎薬物治療の可能性，プロテアーゼ阻害薬含む3剤併用療法の時代に，インターフェロンプリーの可能性も	Japan Medicine Monthly	41	2	2013
○	水田敏彦，藤崎邦夫，梶原英二，杉 和洋，中尾一彦，渡邊 洋，道免和文，藤山重俊，東 雅司，丸山俊博，佐田通夫，林 純，向坂彰太郎，佐々木裕， <u>八橋 弘</u> ，原田 大，石橋大海，桶谷 眞，坪内博仁	I型高ウイルス量C型慢性肝炎に対するPEG-IFN α -2a + Ribavirin療法の治療成績 -九州多施設共同研究-	肝臓	54(4)	266-276	2013
○	<u>八橋 弘</u> ，中村実可，釘山有希，佐々木龍，戸次鎮宗，橋元 悟，斐 成寛，大谷正史，佐伯 哲，長岡進矢，小森敦正，阿比留正剛	全自動生物化学発光免疫測定装置「BLEIA®-1200」専用試薬「BLEIA®栄研HCV抗体」の性能評	医学と薬学	69(4)	643-653	2013
○	<u>八橋 弘</u>	特集ノウイルス肝炎 - 治療の最前線 - ，《トピックス》データマイニングを用いた治療効果予測	Modern Phisician	33(4)	491-494	2013

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
○	八橋 弘, 浜田るみこ, 中村実可, 玉田陽子, 釘山有希, 佐々木龍, 戸次鎮宗, 橋元悟, 斐 成寛, 大谷正史, 佐伯 哲, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛	HCV 抗体検出試薬「エクルーシス試薬 Anti-HCV II」の基本的性能評価	医学と薬学	69(2)	319-327	2013
○	八橋 弘	ウイルス肝炎と肝癌の撲滅を目指した実地診療のすすめかた, B型肝炎の自然経過と治療の進歩 - 実地医家はどのように対処すればよいのか -	Medical Practice	30(2)	186-193	2013
○	玉田陽子, 八橋 弘	ウイルス肝炎の臨床の最新の知識と実地診療への応用, A型肝炎の現状と今後の展望 - 診療のすすめかた -	Medical Practice	30(2)	236-241	2013
○	八橋 弘, 玉田陽子, 山崎一美, 長岡進矢, 小森敦正, 阿比留正剛	特集 / 肝炎から肝硬変・肝癌まで, ウイルス性急性肝炎の診療	臨床と研究	90(2)	13-18	2013
	新保卓郎	診療ガイドラインの社会的意義と問題点 3) ガイドライン作成の社会的意義と評価および法的側面: 信頼されるガイドラインへ	日内会誌	102	2307-2312	2013
	Shimbo T, Suzuki T, Takahashi O and Tanaka Y.	Use of clinical practice guidelines by physicians in Japan.	Value Health	16	A485	2013
	Nagaoki Y, Aikata H, Kobayashi T, Fukuhara T, Masaki K, Tanaka M, Naeshiro N, Nakahara T, Honda Y, Miyaki D, Kawaoka T, Takaki S, Tsuge M, Hiramatsu A, Imamura M, Hyogo H, Kawakami Y, Takahashi S, Ochi H, Chayama K.	Risk factors for the exacerbation of esophageal varices or portosystemic encephalopathy after sustained virological response with IFN therapy for HCV-related compensated cirrhosis.	J Gastroenterol	48(7)	847-55.	2013
	Shirasaki T, Honda M, Shimakami T, Horii R, Yamashita T, Sakai Y, Sakai A, Okada H, Watanabe R, Murakami S, Yi M, Lemon SM, Kaneko S.	MicroRNA-27a regulates lipid metabolism and inhibits hepatitis C virus replication in human hepatoma cells.	J Virol	87	5720-86	2013
	Spaniel C, Honda M, Selitsky SR, Yamane D, Shimakami T, Kaneko S, Lanford RE, Lemon SM.	microRNA-122 abundance in hepatocellular carcinoma and non-tumor liver tissue from Japanese patients with persistent HCV versus HBV infection.	PLoS One	8	e76867	2013

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
	Honda M, Shirasaki T, Shimakami T, Sakai A, Horii R, Arai K, Yamashita T, Sakai Y, Yamashita T, Okada H, Murai K, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S.	Hepatic interferon-stimulated genes are differentially regulated in the liver of chronic hepatitis C patients with different interleukin 28B genotypes.	Hepatology	in press	in press	2013
	Hai H, Tamori A, Enomoto M, Morikawa H, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Hagihara A, Kawamura E, Thuy le TT, Tanaka Y, Kawada N.	Relationship between inosine triphosphate genotype and outcome of extended therapy in hepatitis C virus patients with a late viral response to pegylated-interferon and ribavirin.	J Gastroenterol Hepatol.	29	201-7	2014
	Enomoto M, Tamori A, Murakami Y, Kawada N.	Interferon- α/β for treatment of chronic hepatitis C infection in the era of direct-acting antiviral agents.	Hepatology Res			
	Sasaki Y, Ohfuji S, Fukushima W, Tamori A, Enomoto M, Habu D, Iwai S, Uchida-Kobayashi S, Fujii H, Shiomi S, Kawada N, Hirota Y.	Effect of caffeine-containing beverage consumption on serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C virus infection: a hospital-based cohort study.	PLoS One.	8	e83382	2013
	Enomoto M, Morikawa H, Murakami Y, Tamori A, Kawada N.	Adjuvant epoetin- β with peginterferon- α and ribavirin in Japanese ribavirin-intolerant relapsed patients with chronic hepatitis C genotype 2.	Hepatology Res.			
	Tamori A, Kawada N.	HLA class II associated with outcomes of hepatitis B and C infections	World J Gastroenterol.	19	5395-401	2013
	Enomoto M, Tamori A, Kobayashi S, Iwai S, Morikawa H, Kawada N.	Treatment guidelines for HCV genotype 1: mono for low, triple for high, and dual for 'middle'?	J Gastroenterol.	48	555-6	2013
	Morikawa H, Kozuka R, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, Tamori A, Saito S, Kawada N.	Combination therapy of natural human interferon-beta and ribavirin for chronic hepatitis C patients with injection drug use.	Hepatology Res.	43	1013-9	2013
	Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S, Kawada N.	Combination therapy with a nucleos(t)ide analogue and interferon for chronic hepatitis B: simultaneous or sequential.	J Gastroenterol.	48	999-1005	2013

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
	Yamaguchi T, Matsuzaki K, Inokuchi R, Kawamura R, Yoshida K, Murata M, Fujisawa J, Fukushima N, Sata M, Kage M, Nakashima O, <u>Tamori A</u> , <u>Kawada N</u> , Tsuneyama K, Dooley S, Seki T, Okazaki K.	Phosphorylated Smad2 and Smad3 signaling: Shifting between tumor suppression and fibro-carcinogenesis in chronic hepatitis C.	Hepatol Res.	43	1327-42	2013
	Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, Yuikawa M, Okada G, Hamakawa E, Kawamura E, Hagihara A, Toyama M, Fujii H, <u>Kobayashi S</u> , Iwai S, Morikawa H, Enomoto M, <u>Tamori A</u> , <u>Kawada N</u> , Habu D.	Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis.	Hepatol Res.	43	1264-75	2013
	Hasebe T, Sawada K, Nakajima S, Maeda S, Abe M, Suzuki Y, Ohtake T, Hasebe C, Fujiya M, <u>Kohgo Y</u> .	Effective control of relapsing disseminated intravascular coagulation in a patient with decompensated liver cirrhosis by recombinant soluble thrombomodulin.	Intern Med	53(1)	29-33	2014
	Sasaki Y, Shimonaka Y, Ikuta K, Hosoki T, Sasaki K, Torimoto Y, Kanada H, Moriguchi Y, <u>Kohgo Y</u> .	Hepcidin production in response to iron is controlled by monocyte-derived humoral factors.	Int J Hematol	99(1)	12-20	2014
	Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, Iwasa M, Tokumoto Y, Endo R, Kawamura NH, Shiraki M, Habu D, Tsuruta S, Miwa Y, Kawaguchi A, Kakuma T, Sakai H, Kawada N, Hanai T, Takahashi SI, Kato A, Onji M, et al.	Branched-chain Amino Acids Prevent Hepatocarcinogenesis and Prolong Survival of Patients With Cirrhosis.	Clin Gastroenterol Hepatol	doi:pii: S1542-3565(13)	01312-8	2013
	Ichiki K, Ikuta K, Addo L, Tanaka H, Sasaki Y, Shimonaka Y, Sasaki K, Ito S, Shindo M, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, <u>Kohgo Y</u> .	Upregulation of iron regulatory hormone hepcidin by interferon a.	J Gastroenterol Hepatol	29(2)	387-94	2014
	Sawada K, Ohtake T, Hasebe T, Abe M, Tanaka H, Ikuta K, Suzuki Y, Fujiya M, Hasebe C, <u>Kohgo Y</u> .	Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of non-alcoholic fatty liver disease in mice.	Hepatol Res		doi: 10.1111/hepr.12199	2013
	Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S, Hashimoto E, Aoyagi Y, Onji M, <u>Kohgo Y</u> ; Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group.	Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan.	Hepatol Res	43(10)	1020-31	2013

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
	Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, <u>Kohgo Y</u> , Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD).	Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels.	J Gastroenterol	48(9)	1051-60	2013
	Shima T, Uto H, Ueki K, Takamura T, <u>Kohgo Y</u> , Kawata S, Yasui K, Park H, Nakamura N, Nakatou T, Tanaka N, Umemura A, Mizuno M, Tanaka J, Okanoue T.	Clinicopathological features of liver injury in patients with type 2 diabetes mellitus and comparative study of histologically proven nonalcoholic fatty liver diseases with or without type 2 diabetes mellitus.	J Gastroenterol	48(4)	515-25	2013